



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ESTUDIO DE LA PENETRACIÓN *IN VITRO* A TRAVÉS DE
PIEL HUMANA DE PRAVASTATINA SÓDICA FORMULADA
EN PARCHES TRANSDÉRMICOS DE QUITOSÁN USANDO
MICROAGUJAS COMO PROMOTOR FÍSICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

ARROYO VÁZQUEZ JOHANA

ASESOR: DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

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

Estudio de la penetración In Vitro a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán usando microagujas como promotor físico

Que presenta la pasante: Johana Arroyo Vázquez

Con número de cuenta: 307007023 para obtener el Título de: Licenciada en Farmacia

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de marzo de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dr. José de Jesús Pérez Saavedra</u>	
VOCAL	<u>QFB. Dalia Bonilla Martínez</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. José Juan Escobar Chávez</u>	
1er. SUPLENTE	<u>M.C. Miriam Aidé Castillo Rodríguez</u>	
2do. SUPLENTE	<u>M.C. Clara Luisa Domínguez Delgado</u>	

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

HHA/iac

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi mamá María Vicenta Arroyo la cual ha sido y siempre será mi más grande ejemplo a seguir. Porque ha estado en cada momento de mi vida apoyándome y alentándome para lograr cada una de mis metas; sabiendo que jamás existirá alguna forma de agradecerle el esfuerzo, sacrificio y una vida de lucha. Con todo el respeto y admiración es un gran orgullo ser tu hija, mi triunfo es suyo.

A mis amigos Claudia, Evelin, Magaly, Araceli, Raúl, Víctor, Luis y Pablo por haber estado siempre en los buenos y malos momentos, por apoyarme y ofrecerme su ayuda siempre que la necesite.

A mi tutor José Juan Escobar Chávez por haber creído en mí y mis capacidades y haberme dado la oportunidad de trabajar a su lado. Ha sido un placer haberlo conocido es un gran profesor y una excelente persona.

Gracias también a cada uno de los integrantes de mí jurado por sus comentarios y aportaciones valiosas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser parte de esta gran institución, en particular dentro de la FES Cuautitlán Campo 1 y haberme dado las herramientas para forjar un futuro en la Licenciatura en Farmacia.

De igual manera se agradece al proyecto PAPIME 200414.

Se agradece al proyecto PAPIIT TA 200312: "Iontoforesis, microagujas, sonoforesis y promotores químicos para eficientar el paso de activos de interés terapéutico a través de la piel".

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL	4
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
RESUMEN	11
I. INTRODUCCIÓN	12
II. ANTECEDENTES	14
2.1 La piel	14
2.1.1 Epidermis.....	15
2.1.2 Membrana basal	17
2.1.3 Dermis	17
2.1.4 Hipodermis.....	19
2.2 Estructuras anexas de la piel.....	19
2.2.1 Pelo	19
2.2.2 Uñas	20
2.2.3 Glándula sebácea	21
2.2.4 Glándula sudorípara	21
2.3 Actividad enzimática de la piel.....	22
2.4 Absorción percutánea.....	23
2.4.1 Factores que intervienen en la absorción percutánea	25
2.4.2 Ley de fick.....	27
2.5 Vía de administración transdérmica.....	29
2.6 Promotores de la penetración transdérmica	31
2.6.1 Microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica	33
2.6.1.1 Tipos y mecanismos.....	34
2.6.1.2 Fabricación de microagujas.....	35
2.6.1.3 Ventajas y desventajas.....	36
2.6.1.4 Usos y aplicaciones	38
2.7 Sistemas terapéuticos transdérmicos (STT)	38
2.7.1 Componentes	39
2.7.2 Clasificación.....	40

2.7.3 Propiedades.....	42
2.8 Formulaciones transdérmicas.....	43
2.8.1 Poloxámero 407 (Pluronic® f-127)	43
2.8.2 Quitosán	45
2.9 Métodos para cuantificar fármacos a través de la piel	47
2.9.1 Métodos <i>in vivo</i>	47
2.9.2 Métodos <i>in vitro</i>	48
2.10 Dislipidemias	49
2.10.1 Clasificación.....	50
2.10.2 Detección.....	51
2.10.3 Tratamiento.....	51
2.11 Pravastatina sódica	52
2.11.1 Indicaciones terapéuticas.....	53
2.11.2 Farmacocinética.....	53
2.11.3 Farmacodinamia	53
2.11.4 Contraindicaciones	54
2.11.5 Interacciones medicamentosas.....	55
2.11.6 Reacciones adversas.....	55
III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	56
3.1 Justificación.....	56
3.2 Hipótesis	57
IV. OBJETIVOS.....	57
4.1 Objetivo general	57
4.2 Objetivos particulares	57
V. METODOLOGÍA	58
5.1 Materiales.....	58
5.1.1 Reactivos	58
5.1.2 Equipos.....	58
5.1.3 Material.....	58
5.1.4 Material biológico	59
5.2 Métodos	60
5.2.1 Preparación de parches transdérmicos.....	60
5.2.2 Estudios de permeación <i>in vitro</i> a través de piel humana.....	61

VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	64
6.1 Estudios de permeación <i>in vitro</i> a través de piel humana.....	64
VII. CONCLUSIONES	80
VIII. PERSPECTIVAS	81
IX. REFERENCIAS	82
X. ANEXOS	89
10.1 Validación del método espectrofotométrico	89
10.1.1 Precisión del sistema	89
10.1.2 Linealidad del sistema.....	89
10.1.3 Exactitud y repetibilidad del método.....	91
10.1.4 Linealidad del método	91
10.1.5 Porcentaje de recobro.....	92
10.1.6 Estabilidad analítica de la muestra.....	93
10.1.7 Límite de detección y límite de cuantificación	94
10.2 Cálculos de los estudios de permeación <i>in vitro</i> a través de piel humana.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Capas de la piel.</i> ⁸²	15
<i>Figura 2. Estratos de la epidermis.</i> ³⁵	16
<i>Figura 3. Estructura del pelo.</i> ⁵⁰	20
<i>Figura 4. Estructura de la uña.</i> ²⁷	21
<i>Figura 5. Glándula sebácea y glándula sudorípara.</i> ⁶⁴	22
<i>Figura 6. Rutas de absorción percutánea: Vía transpendicular.</i> ⁸³	24
<i>Figura 7. Rutas de absorción percutánea: Vía transepidérmica.</i> ⁶⁶	25
<i>Figura 8. Liberación convencional de fármaco (tabletas) y liberación controlada de fármaco (STT).</i> ⁷³	29
<i>Figura 9. Esquema representativo del proceso de iontoforesis.</i> ³	32
<i>Figura 10. Esquema representativo del proceso de sonoforesis.</i> ²⁰	33
<i>Figura 11. Esquema de microagujas.</i> ³¹	34
<i>Figura 12. (A) Métodos de administración de fármacos en la piel utilizando microagujas y (B) Mecanismos de acción una vez utilizadas las microagujas.</i> ⁴⁴	35
<i>Figura 13. Materiales para la fabricación de microagujas sólidas.</i> ⁴⁴	36
<i>Figura 14. Esquema de los componentes de un parche transdérmico.</i> ⁵⁹	40
<i>Figura 15. Esquema de parche transdérmico matricial.</i> ⁹	41
<i>Figura 16. Esquema de parche transdérmico reservorio.</i> ³	42
<i>Figura 17. Esquema de parche transdérmico microreservorio.</i> ³	42
<i>Figura 18. Estructura química del pluronic.</i> ⁶⁵	43
<i>Figura 19. Red micelar a diferentes concentraciones.</i> ²⁴	44
<i>Figura 20. Esquema de los arreglos que puede presentar el PF-127 con el incremento de temperatura.</i> ²¹	45
<i>Figura 21. Estructura química de la quitina.</i> ²⁹	45
<i>Figura 22. Estructura química del quitosano.</i> ⁷¹	46
<i>Figura 23. Esquema de la técnica de tape-stripping.</i> ⁶¹	47
<i>Figura 24. Esquema de una celda de difusión tipo Franz.</i>	49
<i>Figura 25. Estructura química de la pravastatina sódica.</i> ²⁸	52
<i>Figura 26. Mecanismo de acción de las estatinas.</i> ³⁴	54
<i>Figura 27. Parche transdérmico en el molde de acetato sobre una placa de vidrio.</i>	60
<i>Figura 28. Microagujas: A) 0.25 mm y B) 2.25 mm.</i>	61
<i>Figura 29. Direcciones de paso de microagujas sobre la piel.</i>	61

<i>Figura 30. Celdas de difusión tipo Franz ya montadas para las permeaciones.</i>	62
<i>Figura 31. Montaje de las permeaciones.</i>	62
<i>Figura 32. Proceso para el análisis de las muestras.</i>	63
<i>Figura 33. Perfil de penetración transdérmica del PTD 0% PF-127 con microagujas de 2.25 mm, (n = 4).</i>	67
<i>Figura 34. Perfil de penetración transdérmica del PTD 0% PF-127 con microagujas de 0.25 mm, (n = 4).</i>	68
<i>Figura 35. Perfil de penetración transdérmica del PTD 0% PF-127 sin microagujas, (n = 4).</i>	68
<i>Figura 36. Perfil de penetración transdérmica del PTD 1% PF-127 con microagujas de 2.25 mm, (n = 4).</i>	69
<i>Figura 37. Perfil de penetración transdérmica del PTD 1% PF-127 con microagujas de 0.25 mm, (n = 4).</i>	69
<i>Figura 38. Perfil de penetración transdérmica del PTD 1% PF-127 sin microagujas, (n = 4).</i>	70
<i>Figura 39. Perfil de penetración transdérmica del PTD 3% PF-127 con microagujas de 2.25 mm (n = 4).</i>	70
<i>Figura 40. Perfil de penetración transdérmica del PTD 3% PF-127 con microagujas de 0.25 mm (n = 4).</i>	71
<i>Figura 41. Perfil de penetración transdérmica del PTD 3% PF-127 sin microagujas (n = 4).</i>	71
<i>Figura 42. Comparación de cantidad acumulada por área expuesta de pravastatina sódica (mg/cm²) de cada PTD.</i>	72
<i>Figura 43. Comparación de Perfiles de penetración transdérmica de cada PTD.</i>	73

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Características fisicoquímicas de principios activos</i>	31
<i>Tabla 2. Capacidad de penetración transdérmica</i>	31
<i>Tabla 3. Ventajas y desventajas del uso de microagujas</i>	37
<i>Tabla 4. Propiedades ideales de los parches</i>	43
<i>Tabla 5. Clasificación de Fredrickson de dislipidemias</i>	50
<i>Tabla 6. Formulación de los parches transdérmicos al 1%, 3% y 0% de PF-127</i>	60
<i>Tabla 7. Formulaciones evaluadas en las permeaciones</i>	63
<i>Tabla 8. Cantidad acumulada de pravastatina sódica (mg) de todos los PTD acoplados con las microagujas utilizadas</i>	65
<i>Tabla 9. Cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm²) de pravastatina sódica de todos los PTD acoplados con las microagujas utilizadas</i>	66
<i>Tabla 10. Parámetros de Flujos (f), Constantes de permeabilidad (kp) y Tiempos de latencia (t_L) calculados de cada PTD</i>	74
<i>Tabla 11. Análisis de varianza para flujo (f)</i>	75
<i>Tabla 12. Prueba de rangos múltiples para flujo (f) por el factor microagujas</i>	76
<i>Tabla 13. Prueba de rangos múltiples para flujo (f) por el factor PTD</i>	76
<i>Tabla 14. Análisis de varianza para constante de permeabilidad (kp)</i>	77
<i>Tabla 15. Prueba de rangos múltiples para constante de permeabilidad (kp) por el factor microagujas</i>	77
<i>Tabla 16. Prueba de rangos múltiples para constante de permeabilidad (kp) por el factor PTD</i>	77
<i>Tabla 17. Análisis de varianza para tiempo de latencia (t_L)</i>	78
<i>Tabla 18. Prueba de rangos múltiples para tiempo de latencia (t_L) por el factor microagujas</i>	78

LISTA DE ABREVIATURAS

UDE	Unión dermoepidérmica
FFLM	Formas farmacéuticas de liberación modificada
STT	Sistemas terapéuticos transdérmicos
PF-127	Polaxámero 407 o Pluronic® F-127
HEPES	Ácido 4 - (2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
PEO	Poli (óxido de etileno)
PPO	Poli (óxido de propileno)
CMC	Concentración micelar crítica
CGC	Concentraciones de gelificación crítica
C-LDL	Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
C-HDL	Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad
ACV	Accidente cerebro vascular
ECV	Enfermedades cardiovasculares
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
IDL	Lipoproteínas de intermedia densidad
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
PTD	Parche transdérmico
UV	Ultravioleta
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
f	Flujo
kp	Constante de permeabilidad
t _L	Tiempo de latencia

RESUMEN

La piel es un órgano de vital importancia, estructura compleja, múltiples funciones y el más accesible del cuerpo humano, ésta actúa como una membrana permeable que protege y permite el paso selectivo a diferentes sustancias químicas que pueden ser absorbidas por esta vía hasta alcanzar la circulación sistémica. Así mismo, presenta mecanismos de absorción como una de sus principales funciones fisiológicas convirtiéndola en una vía alterna para la administración de medicamentos.

Dentro del campo farmacéutico se han creado tecnologías que permiten mejorar la permeabilidad de la piel, como lo son los promotores físicos, dentro de los cuales se encuentran las microagujas, las cuales al ser aplicadas sobre la piel pueden mejorar la administración de medicamentos. Así mismo, se han desarrollado sistemas terapéuticos como los parches transdérmicos, que consisten en dispositivos formados por diferentes láminas que se adhieren a la piel permitiendo la liberación del principio activo en períodos de tiempo variable, según el tipo de formulación utilizada, la cual puede contener componentes que retarden o faciliten la liberación del fármaco según sus propiedades.

La pravastatina sódica es un fármaco el cual es utilizado para el tratamiento de la hipercolesterolemia (aumento del colesterol en la sangre) y para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Este principio activo tiene como inconveniente que sufre el efecto del primer paso hepático cuando se administra por vía oral.

En este estudio se evaluó la penetración *in vitro* de tres formulaciones de parches transdérmicos de quitosán, que contenían pravastatina sódica, a través de piel humana, en los cuales se variaron las cantidades del Pluronic® F-127 (PF-127) que es uno de los componentes de la formulación, el cual actúa como modulador de la liberación dependiendo de la concentración en que se encuentre. Por ello, se desarrollaron parches transdérmicos sin PF-127 y con PF-127, al 1% y al 3%. Al mismo tiempo se evaluó el uso de microagujas de 2.25 mm y 0.25 mm como promotor físico, así como la diferencia que se presenta en la penetración al no emplear las microagujas y únicamente administrar el parche por difusión pasiva sobre la piel. Estos estudios se llevaron a cabo utilizando piel abdominal humana, obtenida de abdominoplastías, montando los sistemas con celdas de difusión tipo Franz. La cuantificación del principio activo se realizó espectrofotométricamente a una longitud de onda de 238 nm. Permitiendo obtener así perfiles de difusión, flujos, constantes de permeabilidad y tiempo de latencia de la pravastatina sódica contenida en los parches transdérmicos.

Con el desarrollo de este trabajo se estableció que la penetración de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán se ve incrementada en mayor grado, ante la presencia al 1% de Pluronic® F-127 dentro de la formulación de los parches transdérmicos, así como con el uso de microagujas de 2.25 mm, como agente promotor físico de la penetración transdérmica. Los resultados obtenidos nos permitieron proponer esta forma farmacéutica como una alternativa novedosa y más cómoda para el paciente con respecto a su administración oral existente en el mercado.

I. INTRODUCCIÓN

Las dislipidemias son alteraciones del transporte de los lípidos ocasionadas por un aumento en la síntesis o un retardo en la degradación de las lipoproteínas plasmáticas, que son las transportadoras de colesterol y triglicéridos. En la actualidad se les considera una epidemia que afecta a un elevado porcentaje de la población mundial.⁴

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en México; entre los principales factores de riesgo se presentan las hipercolesterolemias, las cuales se encuentran dentro de los ocho factores de riesgo más importantes para mortalidad en el país.⁵¹ La incidencia de hipercolesterolemia ha ido aumentando principalmente por los cambios de hábitos higiénico-dietéticos, por mayor consumo de grasas saturadas, el sedentarismo y otros factores de riesgo. La prevalencia general de hipercolesterolemia fue de 50.6%, y dentro de este porcentaje el 56.9% corresponde a mujeres y 44.2% a hombres.¹³

Para combatir este tipo de enfermedades existe un gran número de fármacos dentro de los que se encuentra la pravastatina sódica, la cual es un principio activo de la familia de las estatinas, usada para el control de la hipercolesterolemia y en la prevención de enfermedades cardiovasculares;¹⁹ es concentrada en el hígado, su sitio de acción principal y sufre un metabolismo extenso de primer paso, lo cual ocasiona una desventaja al presentarse en una forma farmacéutica para administración vía oral.⁴¹ Sin embargo, cuando es administrada por vía transdérmica, puede presentar una serie de ventajas como lo son la liberación controlada, la disminución de efectos adversos, evitarse el efecto del primer paso hepático, mayor aceptación y comodidad para los pacientes, entre otros;⁶⁸ Con lo que se aprovechan las propiedades que presenta la piel (la cual cubre una superficie de 1.8 a 2 m² en promedio en un hombre adulto y es irrigada por un tercio de la circulación sanguínea) al constituirse como una barrera física de permeabilidad que permite la difusión de fármacos, bajo ciertas circunstancias, desde el estrato córneo hasta la hipodermis e ingresar al torrente sanguíneo produciendo un efecto sistémico.³²

A partir de las ventajas que presenta la vía de administración transdérmica es posible diseñar formulaciones de parches transdérmicos que permitan administrar la pravastatina sódica, modificando su liberación al utilizar diferentes concentraciones de Pluronic® F-127, el cual tiene la propiedad de ser un agente estructurante que facilita o retarda la liberación,²¹ con el fin de proponer estos sistemas como una alternativa a la vía oral existente. Así como la utilización de agentes promotores físicos de la penetración como lo son las microagujas, que son microdispositivos de administración transdérmica mínimamente invasivos, las cuales favorecen el paso de fármacos a través de la piel.³¹

El presente trabajo se realizó con la finalidad de determinar si había un incremento en la penetración de la pravastatina sódica, formulada en parches transdérmicos de quitosán, a través de piel humana, cambiando la proporción de un excipiente (Pluronic® F-127) en la formulación del parche transdérmico, en combinación con el uso de microagujas de diferente longitud (2.25 mm y 0.25 mm) como agente promotor físico de la penetración.

Este estudio propone una forma farmacéutica alternativa, novedosa y más cómoda para el paciente con respecto a su administración oral existente en el mercado.

II. ANTECEDENTES

2.1 LA PIEL

La piel es un órgano complejo que protege al huésped de su ambiente y, al mismo tiempo, permite la interacción del organismo con el ambiente circundante. Es el órgano de mayor tamaño de la especie humana. Su grosor varía según la localización. Tiene la máxima delgadez en los párpados y el mayor grosor en la planta de los pies y palmas de las manos. Tiene una superficie aproximada de 2 m², su espesor promedio es de 2 mm y presenta un pH aproximado de 5.5.¹⁵

Es un órgano con una estructura dinámica y compleja integrado por células, tejidos y elementos de la matriz extracelular que median una variedad de funciones, entre las que se encuentran:³⁰

1. Barrera física de permeabilidad: mantiene el medio interno, oponiéndose a las pérdidas hidroproteicas.
2. Protección: de agresiones físicas, químicas y microbiológicas. Reparación de las heridas y regeneración.
3. Termorregulación: conserva el calor por vasoconstricción y por la estructura aislante de la hipodermis; y enfría por vasodilatación y evaporación del sudor.
4. Protege de los rayos ultravioletas: por medio de 2 barreras: la melánica (fabricada por los melanocitos) y la córnea (queratina) fabricada por los queratinocitos.
5. Percepción múltiple: a través de la información captada por millares de terminaciones nerviosas distribuidas sobre su superficie.
6. Interviene en el metabolismo de importantes moléculas: como la síntesis de vitamina D.
7. Vigilancia inmunológica: por medio de las células de Langerhans.
8. Se le podría considerar como un órgano de expresión, por su capacidad de revelar los estados anímicos muy diversos: vergüenza (rubor), ira (enrojecimiento), temor (palidez), ansiedad (sudor), etc.

Estas diferentes funciones están mediadas por una o varias de sus tres regiones: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo o hipodermis (Figura 1). Estas divisiones son unidades funcionales e independientes; cada región de la piel depende del tejido circundante y está en conexión con él para regular y modular la estructura y la función normal de la piel en los niveles de organización molecular, celular y tisular.³²

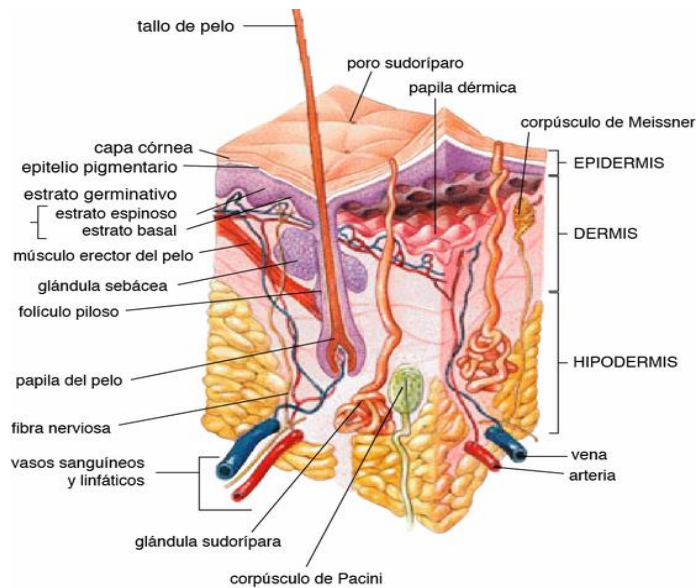


Figura 1. Capas de la piel.⁸²

2.1.1 EPIDERMIS

Es la capa que está en contacto con el exterior. Procede del ectodermo embrionario y está formada por tejido epitelial. Sus funciones fundamentales son: de protección y defensa, tanto por su estructura estratificada y la continua formación de queratina, como por los mecanismos inmunes que allí se generan; también interviene en la síntesis de vitamina D. Su espesor varía según la región del cuerpo de 0.04 mm (párpados) a 1.6 mm (palmas), la edad y el sexo del individuo.³²

Se encuentra constituida por dos grupos de células: queratinocitos o células no dendríticas y células dendríticas.

Los queratinocitos o células dendríticas a su vez se organizan en capas o estratos, que de los más superficiales hacia adentro son (Figura 2):³⁰

a) Estrato córneo: es la capa más superficial. Está constituida por capas apiladas de células aplanadas, anucleadas, muertas e íntimamente unidas entre sí. Contienen una gran cantidad de queratina, formando una fuerte membrana. Éstas se desplazan hasta desprenderse en su superficie; lo que constituye la descamación. La capa córnea es la capa protectora por excelencia, ofrece rigidez y cierta flexibilidad para no fisurarse con los movimientos; es impermeable a los fluidos internos y externos y se opone a la penetración de moléculas exógenas.

b) Estrato Lúcido: formado por una sola capa de células sin núcleo que contienen una sustancia llamada helidina, que es oleosa. Esta capa sólo se ve en la piel gruesa de las palmas y plantas, por debajo de la capa córnea.

c) Estrato granuloso: presenta un espesor pequeño de 2 a 3 capas de células, con forma rómbica que contienen en su citoplasma gránulos de queratohialina (sustancia precursora de la queratina). A este nivel ya comienzan a morirse las células, rompiéndose la membrana y vertiendo su contenido al exterior.

d) Estrato espinoso: lo constituyen células poligonales que poseen puentes intercelulares, estructuras que sirven como medio de unión entre ellas y a la vez con las capas adyacentes, a medida que ascienden se van aplanando. El número de estas células varía dependiendo de la región corporal de que se trate, en general es de cinco a siete hileras.

e) Estrato germinativo o basal: es el más profundo. Está constituido por una hilera de células epiteliales de forma cilíndrica, que asienta sobre la unión dermoepidérmica y es donde nacen las células que luego se van a ir desplazando hacia los estratos superiores. En esta capa hay una intensa actividad mitótica y los melanocitos aparecen intercalados.

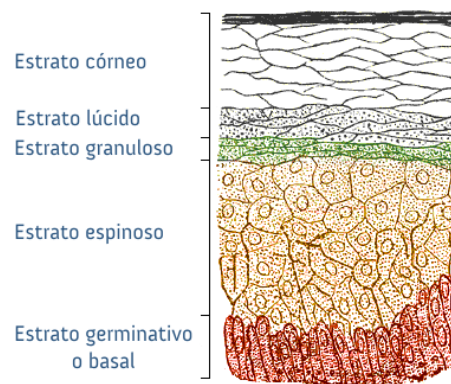


Figura 2. Estratos de la epidermis.³⁵

El segundo tipo celular de la epidermis son las células dendríticas:⁵³

a) Melanocitos: células que dan la pigmentación a la piel y que se encuentran justamente sobre el estrato germinativo y producen gránulos llamados melanosomas que contienen melanina.

b) Células de Langerhans: En la piel, representan del 3-5% de las células ubicadas en las zonas suprabasales de la epidermis y ocasionalmente en la dermis. Una de las funciones principales de las células de Langerhans es la presentación de antígenos asociados a respuestas inmunes.

c) Células de Merkel: Se localizan en la capa basal de la epidermis, los anexos y las mucosas epiteliales. Forman complejos con terminaciones nerviosas en áreas de máxima función sensorial y actúan como neuroreceptores táctiles.

2.1.2 MEMBRANA BASAL

La membrana basal o unión dermoepidérmica (UDE) es una zona que forma la interface entre la epidermis y la dermis. La principal función de la UDE es adherir la epidermis con la dermis y viceversa, para proporcionarles resistencia contra las fuerzas externas. Sirve como soporte de la epidermis, dirige la organización del citoesqueleto en las células basales, produce señales de desarrollo y cumple funciones de barrera semipermeables.³²

La zona de la unión dermoepidérmica comprende:⁵³

1. Membrana plasmática de las células basales, donde se encuentran hemidesmosomas con placas de anclaje para fijar tonofilamentos.
2. Lámina lúcida, la cual es una zona transparente constituida por filamentos de anclaje, mide de 20-40 nm de espesor, contiene laminina, fibronectina y antígeno del penfigoide ampollar.
3. Lámina densa, mide de 30 a 60 nm y contiene colágeno de tipo IV y antígeno KF-1, no colágeno.
4. Zona densa sublamina, formada por microfibrillas elásticas, fibrillas de anclaje y antígeno de la epidermolisis bulosa adquirida.
5. Zona basal subepidérmica, mide 0.5-1 micra de espesor y es rica en mucopolisacáridos neutros.

2.1.3 DERMIS

Esta consta principalmente de tejido conectivo denso con muchas fibras de elastina resistente a la elongación y colágeno de soporte. En ella hay vasos sanguíneos, vasos linfáticos y receptores sensoriales, además se encuentran las porciones profundas de los anexos cutáneos. La dermis se encuentra entre la epidermis y el tejido subcutáneo; es altamente vascularizada, nutriendo a la epidermis que es avascular. Su espesor es variable: de 1- 4 mm, según la localización anatómica. Cumple funciones de inducir el crecimiento y diferenciación sobre la epidermis, así mismo, es el mayor constituyente de la piel y le confiere flexibilidad, elasticidad y fuerza tensil.⁷⁹

Está formada por dos zonas bien diferenciadas:¹⁵

a) Capa papilar: es la más superficial y confina con la epidermis. Se compone de fibras de colágeno y elastina. También se encuentran en esta zona los macrófagos y los mastocitos, así como los corpúsculos de Meissner. Ésta se encarga de los intercambios nutritivos y metabólicos junto con la epidermis.

b) Capa reticular: es la capa interna constituida principalmente por fibrillas de colágeno, es una estructura más densa y da lugar a redes tridimensionales. Se pueden encontrar corpúsculos de Pacini y Ruffini. Su función es dar resistencia y dureza a la dermis.

Es además un tejido conectivo diferenciado que está constituido por:³⁰

1) Fibras que le confieren elasticidad. Se dividen en:

a) Fibras colágenas: son las mayoritarias. Constituyen el 75% del total de fibras de la dermis. Están compuestas de colágeno formado en los fibroblastos y aportan firmeza mecánica.

b) Fibras elásticas: sólo constituyen el 4% de la dermis. Las más conocidas son la reticulina y la elastina y forman en la dermis una red que aporta a la piel su elasticidad. La reticulina tiene carbohidratos mientras que la elastina se compone de desmoseno.

2) Células:

Fibroblastos: representan la célula principal y característica de todos los tejidos conectivos, que sintetizan las fibras y la sustancia fundamental; Miofibroblastos: son los responsables de la contracción y retracción del tejido de cicatrización; Mastocitos: células móviles con importantes propiedades y funciones en el sistema defensivo, al ser estimulados liberan mediadores de la inflamación como histamina, heparina y serotonina; Macrófagos: correspondientes a los monocitos sanguíneos responsables de la fagocitosis y la presentación de antígeno en las reacciones inmunes; Células de Langerhans: presentadoras de antígenos; y linfocitos: encargados de la inmunovigilancia.

3) Sustancia fundamental amorfa (Matriz):

La sustancia fundamental amorfa, llena los espacios entre los componentes fibrosos y celulares de la dermis. Los componentes son agua, electrolitos, proteínas plasmáticas y mucopolisacáridos. Capaz de almacenar gran cantidad de agua, por lo que desempeña un papel importante en el balance homeostático de agua y electrolitos. Actúa como humectante y lubricante, entre las redes de fibras colágenas y elásticas durante los movimientos de la piel.

2.1.4 HIPODERMIS

La hipodermis, llamada también panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, está constituido por células grasas, que al unirse forman microlóbulos (lóbulos primarios), los que al unirse dan origen a los lobulillos (lóbulos secundarios), estos están separados y sostenidos por tabiques intercalados por tejido conectivo por los que circulan vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, constituyendo una trama de fibras colágenas y de reticulina con abundantes capilares terminando en redes.

Sirve como almohadilla absorbente de golpes, protegiendo estructuras vitales, manteniendo el calor corporal, al actuar de aislante y de reservorio de energía. Además, permite el desplazamiento y movilidad de la piel sobre los planos profundos. Es el soporte de vasos sanguíneos y nervios que pasan desde los tejidos subyacentes hacia la dermis. Los folículos pilosos y glándulas sudoríparas se originan en este nivel. La grasa subcutánea está constituida principalmente por triglicéridos.³⁰

2.2 ESTRUCTURAS ANEXAS DE LA PIEL

De la piel dependen ciertas estructuras llamadas anexos cutáneos, que son de dos tipos: córneos (pelos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas). Estos están compuestos por dos componentes diferentes: una porción epidérmica, que origina el producto diferenciado y el componente dérmico, que regula la diferenciación del anexo cutáneo.³²

2.2.1 PELO

Los pelos son estructuras epidérmicas de orientación oblicua en la piel y corresponden a cilindros finos de células epiteliales cornificadas, nace en la dermis, estando la raíz asentada allí. En éstos se pueden distinguir el tallo piloso, que sobresale de la piel y está compuesto por queratina dura y el folículo piloso (Figura 3).

El folículo piloso es una invaginación tubular de la epidermis que tiene a su cargo el crecimiento de pelo así como su renovación. Está constituido por:⁷⁷

Infundíbulo: Comprende desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta el orificio folicular y se queratiniza por medio de gránulos queratohialinos; Istmo: Comprende desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta la inserción del músculo erector del pelo; Bulbo: Va desde la inserción del músculo erector hasta el bulbo piloso, está formada por estructuras como los son la papila dérmica, matriz

del pelo, el pelo propiamente dicho y las vainas radiculares. Las células adyacentes a la papila forman la matriz del pelo que lo nutren.

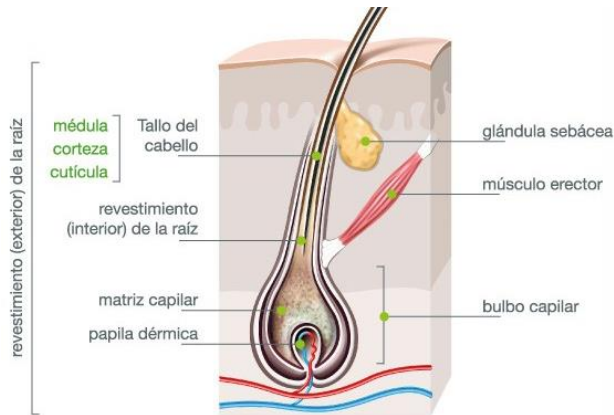


Figura 3. Estructura del pelo.⁵⁰

La parte que sobresale de la piel es el tallo que posee morfológicamente tres capas: cutícula (capa escamosa) que representa el manto protector del pelo contra la desecación y la penetración de sustancias extrañas, corteza (capa fibrosa) que es la estructura fibrilar que consta de fibrillas, microfibrillas y protofibrillas, que se unen mediante una masa compacta y amorfa que las cohesiona y la médula (conducto medular) que forma el cordón celular interno del pelo.¹⁵

El pelo está constituido por aminoácidos fisiológicos que se sintetizan en la raíz para formar cadenas de queratina. Su color se debe al contenido de melanina en la capa fibrosa. Tanto los andrógenos como los estrógenos influyen de distinta manera en el desarrollo del pelo.¹⁵

2.2.2 UÑAS

Las uñas son placas córneas situadas en la cara dorsal de las falanges terminales de los dedos de las manos y pies, cuya función es principalmente protectora, además participa en la percepción de estímulos táctiles finos, proporcionando un plano fijo de contrapresión, indispensable para la prensión de objetos pequeños (Figura 4). Está formada por queratinas, aminoácidos (cistina y arginina); el nitrógeno y el azufre, son sus principales componentes que le aportan dureza y agua en escasa cantidad.

Consiste en un lámina de queratina dura, en la que se distingue: un borde libre, plato ungueal y matriz. La zona superior se denomina eponiquio y el lecho ungueal es el hiponiquio. La lúnula es una banda blanca semicircular en la base de la uña, encima de

ella se encuentra un pliegue, la cutícula, la cual se adhiere íntimamente impidiendo la entrada de microorganismos, agua, etc.⁵³

La irrigación del dedo está asegurada por las arterias digitales que dan ramas dorsales y ventrales, que forman arcadas distales para irrigar el pulpejo, el lecho ungular y el hiponiquio, existe una rama independiente para el repliegue proximal y la matriz.³⁰

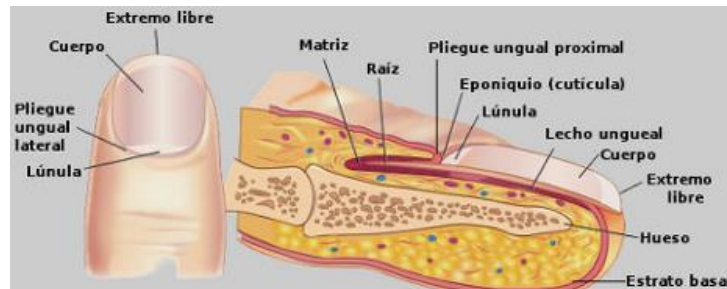


Figura 4. Estructura de la uña.²⁷

2.2.3 GLÁNDULA SEBÁCEA

La glándula sebácea es el otro componente del complejo pilosebáceo (Figura 5), pero también se pueden encontrar en forma aislada en regiones como el pezón, la areola mamaria, labios menores y cara interna de prepucio, están ausentes en palmas y plantas.

Es un órgano secretor formado por un conjunto de lóbulos, irrigados por la trama vascular, que poseen una serie de conductos por los cuales circula el sebo. El conducto de cada lóbulo vierte el material lipídico sintetizado a un conducto mayor que desemboca casi siempre en la parte superior de un folículo piloso. El sebo secretado lubrica el pelo y el vello, e impide que la piel se deseeque o se quiebre. Este sebo está compuesto de forma minoritaria por colesterol y sus ésteres; se hallan en abundancia el escualeno y los ésteres céreos; mientras que son mayoritarios los triglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres. El tipo de secreción de las glándulas sebáceas se denomina holócrina ya que todo el cuerpo celular se desintegra para formar dicha secreción.¹⁵

2.2.4 GLÁNDULA SUDORÍPARA

Formada por células epiteliales y en su interior se forma un canal central a partir de las células periféricas (Figura 5). Hay dos tipos de glándulas:¹⁵

a) Glándulas apocrinas: poseen un conducto secretor que desemboca en un folículo piloso. Son glándulas tubulares, mayores que las ecrinas, cuya parte secretora forma un ovillo localizado en la dermis. Su secreción es escasa y sólo se vierte al exterior de forma

esporádica; Se trata de un líquido viscoso, de aspecto lechoso, cuyo pH es neutro o débilmente alcalino. La composición del sudor apocrino es variable, presentando además de agua, una fracción lipídica, azúcares, amoníaco y aminoácidos.

b) Glándulas ecrinas: el contenido lo vierten directamente sobre la superficie de la epidermis favoreciendo la emulsión epicutánea. Se hallan distribuidas por casi toda la superficie corporal en un número aproximado de 3 millones. La presencia máxima corresponde al área palmo-plantar. Son glándulas tubulares simples de origen epidérmico, situadas en la dermis. El sudor ecrino es un líquido acuoso claro, en él abunda el cloruro sódico, junto a la glucosa, ácido láctico y urea. Su pH oscila entre 4.2 y 5.5.

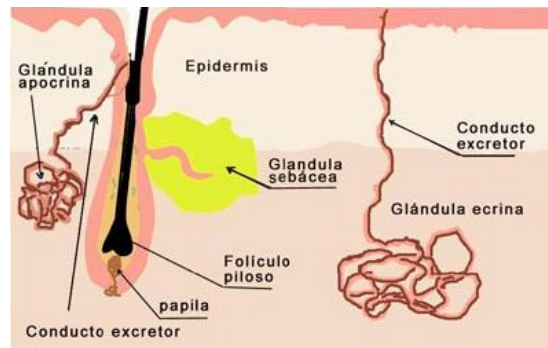


Figura 5. Glándula sebácea y glándula sudorípara.⁶⁴

2.3 ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE LA PIEL

La piel es un órgano que tiene considerable actividad enzimática, en esta se pueden encontrar isoenzimas citocromo P-450, las cuales pueden estar localizadas en células específicas de la epidermis y del sistema pilosebáceo. Dentro de estas podemos encontrar enzimas identificadas en el estrato córneo, las cuales incluyen: lipasas, proteasas, fosfatasas y glicosidasas; Esto es indispensable conocer ya que toda sustancia aplicada sobre la piel se activa en forma química mediante la oxidación realizada por las isoenzimas P-450.²¹

Estas enzimas están localizadas principalmente en el retículo endoplásmico y la actividad es más alta en la fracción microsomal de la piel. La actividad catabólica de las enzimas en los folículos pilosos es particularmente grande. Mientras la actividad epidermal de la citocromo P-450 en la piel es de alrededor del 1-5% comparada con la del hígado, la actividad de transferasas puede ser 10 veces más alta que la de valores hepáticos.

La distribución de la actividad enzimática en las diferentes capas de la piel no se conoce con precisión y, por lo tanto, provoca dificultades en el desarrollo de experimentos. Muchos fármacos tienen mínimo contacto con las enzimas de la dermis antes de alcanzar la circulación sistémica. De esta manera, la actividad enzimática de la epidermis será la más importante barrera para la absorción de fármacos. La hidrólisis enzimática de

fármacos en la piel puede provocar diferencias entre los resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro*.²¹

2.4 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La eficacia terapéutica de un medicamento tópico está en relación con su potencia y su capacidad para penetrar de una manera apropiada y llegar a la piel en concentración adecuada. Su penetración y absorción comprenden una serie de fases, desde su aplicación, su paso posterior a través del estrato córneo hasta su llegada a las estructuras viables más profundas, como la epidermis y la dermis, y su reabsorción por los vasos sanguíneos. Para que este fenómeno ocurra, el fármaco debe ser primero liberado de los excipientes que los acompaña y posteriormente solubilizado en los fluidos fisiológicos.⁴⁸

La absorción percutánea está relacionada con la transferencia de principio activo desde la superficie de la piel a través del estrato córneo, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación.⁶³

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de sustancias. El paso de fármacos administrados de forma transdérmica a la circulación general consta de tres etapas:⁵

1.- Liberación desde el vehículo: El principio activo contenido en una determinada formulación, tiene que difundir dentro del sistema de administración hasta la superficie cutánea. Esta etapa está condicionada por las características del principio activo y del sistema de dosificación.

2.- Penetración y permeabilización en la epidermis: Una vez que el principio activo llega a la interface vehículo/piel puede ocurrir que se disuelva en el sebo y difunda a través del folículo piloso y glándulas sebáceas y sudoríparas (vía transpendicular), o bien penetre en la capa córnea (vía transepidérmica), mediante el proceso de difusión.

3.- Absorción: Paso a través de la dermis con acceso a la microcirculación sistémica. El estrato córneo representa el principal obstáculo de la piel a la penetración de medicamentos debido a su alta proporción en queratina, lípidos intercelulares (lo que favorece la absorción de sustancias lipófilas) y al bajo contenido en agua, considerándose el factor limitante en la velocidad de absorción.

Se pueden distinguir varias vías de acceso a través de la piel (Figura 6):

1. Vía transpendicular: A través de los anexos cutáneos.

a) Transfolicular: La penetración de las sustancias químicas por el aparato pilo-sebáceo está ligada a la presencia de un mayor o menor número de folículos pilosos en la piel. Por esta vía las partículas se absorben a través de la vaina epitelial, que corresponde al estrato basal germinativo, fácil de atravesar. Por esta

vía se absorben sustancias con un alto coeficiente de reparto (lípidos/agua), liposolubles.⁵ En un principio se creía que la ruta folicular sólo ocupaba ~ 0.1% del total del volumen de difusión disponible. Sin embargo, este valor se obtiene de la parte interna del antebrazo. En contraste al área superficial total en la piel para los folículos pilosos en la zona de la frente que es aproximadamente de un 13%.¹⁸

b) Transudorípara: Es la vía menos importante ya que proporciona una pequeña ruta de absorción. Su capacidad para la absorción percutánea es mínima, menos del 0.1%.⁵

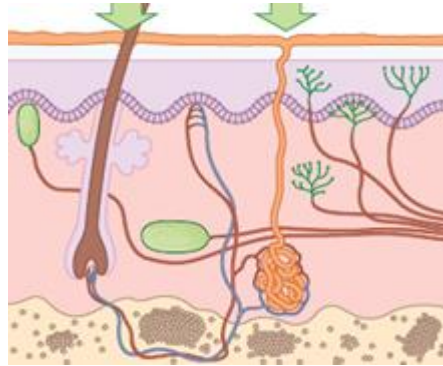


Figura 6. Rutas de absorción percutánea: Vía transepidérmica.⁸³

2. Vía transepidérmica: A través de las células del estrato córneo o de los espacios intercelulares (Figura 7).

a) Vía Intracelular: La matriz macromolecular intracelular dentro del estrato córneo está compuesta de queratina, la cual no contribuye directamente a la barrera difusiva de la piel, pero sí a la estabilidad mecánica y así mantener la integridad del estrato córneo. La difusión transcelular carece de importancia para el transporte transdérmico de fármacos. La difusión intracelular supone atravesar las membranas córneas y los lípidos que impregnan la queratina.¹⁸

b) Vía intercelular: Es la ruta de penetración de la mayoría de los fármacos lipófilos para acceder a capas más profundas de la epidermis. Se encuentra entre las regiones interlaminares del estrato córneo, incluyendo las regiones de enlace, contienen menos lípidos ordenados y cadenas hidrófobas más flexibles. Esta es la razón de los espacios no planos entre los lípidos lamelares y su membrana exterior adyacente a las células. Los lípidos fluidos de la piel son de vital importancia para la difusión transepidérmica de las moléculas lipídicas y anfífilas, ocupando esos espacios para la inserción y la migración a través de las capas lipídicas intercelulares de tales moléculas. Las moléculas hidrófilas, difunden predominantemente "lateralmente" a lo largo de las superficies o espacios interlamelares llenos de agua o a través de tales volúmenes; Las moléculas

polares también pueden utilizar el espacio libre entre una estructura lamelar y una membrana externa de corneocitos con el mismo fin.²³

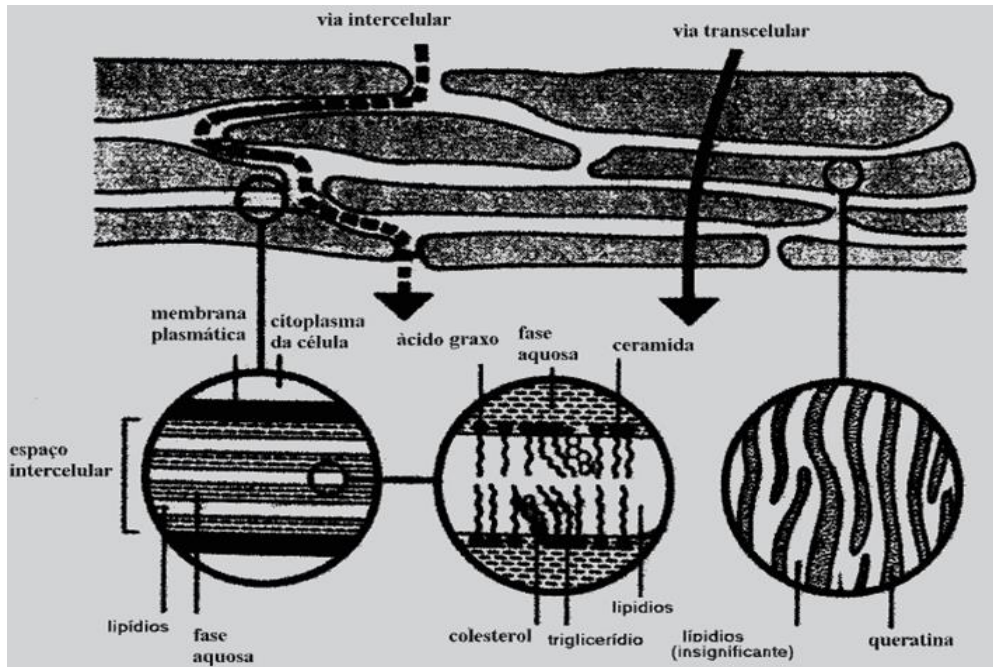


Figura 7. Rutas de absorción percutánea: Vía transepidérmica.⁶⁶

2.4.1 FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La mayoría de moléculas que permean a través de la piel, la atraviesan por vía intercelular. Sin embargo, este proceso depende de numerosos factores los cuales se pueden clasificar en dos categorías:

1. Factores inherentes de la estructura de la piel

a) Zona de la piel: En cuanto a las variaciones regionales, la permeación varía según las diferentes regiones de la piel debido a las diferencias en el grosor de la barrera y el grado de vascularización. La velocidad de permeación aumenta en el siguiente orden: región plantar, dorso de la mano, axilas, cuero cabelludo, brazos, piernas, tronco.⁵⁸

b) Estado de la piel: Las lesiones cutáneas que provocan la pérdida de estrato córneo hacen que aumente el grado de absorción.⁵⁸

c) Edad: La piel de los niños, específicamente los bebés, es más delgada y está más hidratada que la piel de los adultos y por tanto es más permeable.⁴⁶

d) Temperatura de la piel: Al aumentar la temperatura se incrementa la vasodilatación, lo cual incrementa la circulación sanguínea cerca de la superficie de la piel y la energía disponible para la difusión pasiva.⁴⁶

e) Hidratación de la piel: La hidratación de la capa córnea está influenciada por las glándulas sudoríparas, ayuda a establecer una vía para la penetración de moléculas a través de la piel. Ya que se establece un equilibrio entre el grado de hidratación de los diversos compartimientos estructurales de la piel. El contenido en agua dependerá de la existencia de sustancias que por su carácter hidrófilo o por su constitución molecular la retengan. Lo cual puede facilitar o alentar la difusión del fármaco.⁴⁶

2. Factores inherentes a la forma farmacéutica:⁵

a) Principio activo: la absorción percutánea se realiza mediante un proceso de difusión pasiva, y por tanto dependiente de las siguientes variables:

I. Coeficiente de reparto lípido/agua: Capacidad del fármaco para escapar del vehículo y se define como la relación entre la solubilidad del medicamento en el estrato córneo y en el vehículo. Es sabido que a mayor coeficiente de reparto aumenta el grado de absorción. En principio, fármacos con un coeficiente de reparto n-octanol/agua inferior a 0.1 no serían candidatos a ser administrados por vía transdérmica; Mientras que los fármacos idóneos serían aquellos cuyo coeficiente esta entre 10 y 100.¹⁷

II. Concentración: También presenta una correlación directa con la velocidad de penetración, siempre que no se supere el límite de solubilidad del fármaco en el vehículo, porque primero tendría que disolverse en el vehículo.

III. Coeficiente de difusión: En el paso de las moléculas a través de las membranas, la difusión del fármaco en el estrato córneo viene determinada por la resistencia que oponga la piel al paso de fármacos. La resistencia que ofrece la membrana es función de las características físicas del penetrante, de la viscosidad y de la temperatura del medio, y de las interacciones químicas producidas entre las moléculas y los constituyentes de la piel y el vehículo.

IV. Tamaño molecular: Las moléculas de tamaño grande tienen coeficiente de difusión pequeño y por tanto es más difícil su absorción.

V. pH: Se sabe que la forma no ionizada de las moléculas se absorbe mejor que la ionizada, así mismo interviniendo el pH que presenta la piel para favorecer la absorción de las sustancias.

b) Vehículo: El vehículo puede modificar el grado de penetración del fármaco interaccionando con el mismo por afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su

cesión. Así mismo, puede interaccionar con los componentes de la membrana modificando su viscosidad y el orden de sus constituyentes.

Esto se puede observar cuando un vehículo oclusivo aumenta el grado de hidratación de la piel afectando la absorción del medicamento aplicado. Una interacción vehículo/principio activo influye en la mayor o menor liberación o cesión del medicamento. Si se busca una acción superficial se elegirá un vehículo por el que el principio activo tenga alta afinidad. La utilización de coadyuvantes, como los tensoactivos en las formulaciones tópicas, pueden modificar el grado de penetración de los medicamentos.

2.4.2 LEY DE FICK

El paso limitante en la absorción percutánea tiende a ser la difusión a través del estrato córneo. Los procesos de difusión en la piel son mediados a partir de la difusión pasiva, la cual consiste en el paso de una sustancia a través de la membrana biológica en función del gradiente de concentración; es decir, pasando de la zona de mayor concentración a la de menor concentración, hasta que se logra el equilibrio y se distribuye de manera equivalente, esto sin ningún gasto de energía por parte de la célula.¹⁶

La piel se comporta como una barrera biológica ante la difusión de diferentes moléculas. Normalmente los procesos de difusión se pueden explicar mediante modelos matemáticos, ya que están sujetos a la primera ley de Fick.⁴⁰

La primera ley de Fick nos dice que la cantidad de soluto que atraviesa una sección de una barrera en la unidad de tiempo resulta ser directamente proporcional al gradiente de concentración.⁵

Para la determinación del flujo del soluto en el estado de equilibrio y del coeficiente de permeabilidad, se utiliza la fórmula de la primera ley de Fick:⁴⁵

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

Donde J es el flujo, el cual mide la cantidad de sustancia que pasará a través de un área durante un intervalo de tiempo ($\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{seg}$); dQ/dt es la cantidad de principio activo que atraviesa la piel en un intervalo de tiempo y S la superficie de difusión de la membrana; D es el coeficiente de difusión del principio activo (cm^2/seg); dC/dx es el gradiente de concentración ($\text{g}/\text{cm}^3 \cdot \text{cm}$) durante una distancia x (C (g/cm^3) es la concentración del principio activo y x (cm) es el espesor de la capa de difusión).

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 (P_s) y la diferencia de concentración a través de la piel (C_s).²

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

$$J_s = P_s * C_s$$

Donde P_s es el coeficiente de permeabilidad (cm^2/seg), el cual se define como la cantidad de fármaco que pasa por una sección de membrana en un determinado tiempo:

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

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

$$Q_t = S * K * D * \frac{C_s}{h} \left(t - \frac{h^2}{6D} \right)$$

Donde C_s es la concentración del reservorio saturado cuando las condiciones “sink” (gradiente máximo) se mantienen en la solución receptora. Según este modelo la permeabilidad cutánea está relacionada con una cinética de orden cero. No obstante en los primeros instantes de la permeación a través de la piel las cantidades permeadas acumuladas respecto al tiempo (Q_t/t) no son totalmente lineales.⁷⁸

La diferenciación de la ecuación anterior con respecto al tiempo nos lleva a la ecuación obtenida anteriormente que describe el flujo estacionario transdérmico ($J_s = P_s * C_s$). Cuando se extrapola la línea del estado estacionario al eje del tiempo, el valor de tiempo de latencia (t_L), se obtiene por el intercepto a $Q = 0$.

$$t_L = \frac{h^2}{6D}$$

El t_L es una medida del tiempo que le toma al fármaco alcanzar un gradiente de concentración constante a través de la piel. Este comúnmente se utiliza para el análisis de datos de permeación de experimentos *in vitro* con la técnica de dosis infinita, donde la piel separa un reservorio de dosis infinita de fármaco en el lado donador y las condiciones “sink” en el receptor.²¹

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

El flujo en el estado estacionario se calcula a partir de la pendiente del perfil de permeación lineal, mientras que el intercepto provee el tiempo de latencia de difusión. El coeficiente de difusión puede calcularse de la ecuación $Q_t = S * K * D * C_s/h (t - h^2/6D)$, conociendo la concentración de la fase donadora, el espesor de la barrera de permeabilidad de la piel y midiendo el coeficiente de partición.²¹

2.5 VÍA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Al constituir la piel la barrera protectora del organismo, sólo se utilizaba para preparados dermatológicos de acción local. Posteriormente, se pone en evidencia su permeabilidad y posibilidad de ser atravesada por determinados agentes, resultando en muchos casos, una vía de administración eficaz para fármacos destinados a ejercer una acción sistémica.⁵

Dentro de las vías sistémicas para administrar fármacos se encuentra la vía transdérmica o percutánea, la cual puede ser considerada, para fármacos con características físico-químicas, biofarmacéuticas, farmacocinéticas y farmacológicas idóneas, como una alternativa a la vía oral.⁹

Al administrar fármacos por vía oral la concentración plasmática del fármaco aumenta y luego decae cuando este se metaboliza. Este ciclo se repite cada dosis del fármaco lo cual se conoce como el fenómeno de colina y valle (Figura 8). Esto puede traer diferentes consecuencias como lo es que el fármaco en el plasma pueda alcanzar concentraciones tóxicas o que pueda resultar ineficiente con bajas concentraciones terapéuticas. En sistemas de administración controlada o sostenida, la liberación del fármaco es durante un período prolongado de tiempo, lo cual favorece a que la concentración plasmática del fármaco se mantenga dentro del margen terapéutico durante un período prolongado.⁷³

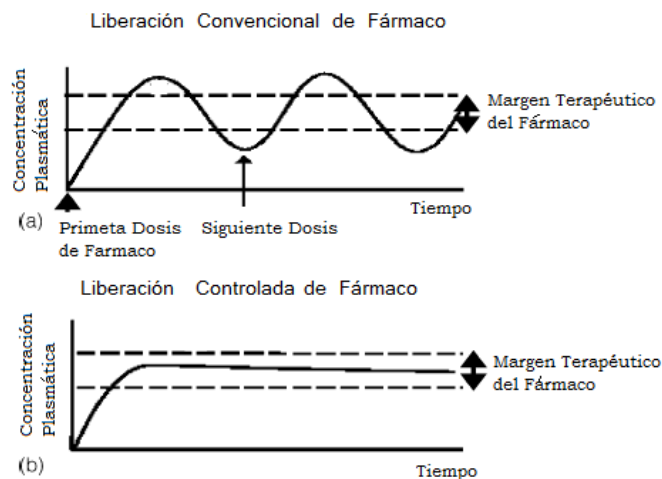


Figura 8. Liberación convencional de fármaco (tabletas) y liberación controlada de fármaco (STT).⁷³

En los últimos años han ido apareciendo un número cada vez mayor de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), también llamadas de liberación controlada, que se presentan como dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos. Dentro de estos sistemas se encuentran los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT).⁵⁷

La administración transdérmica presenta una serie de ventajas y desventajas frente a la administración convencional dentro de las que se encuentran:⁶⁸

a) Ventajas:

1. Liberación controlada.
2. Se evita el efecto metabólico de primer paso.
3. Se evita que el fármaco pase por zonas anatómicas con gran actividad metabólica (sistema gastro-intestinal).
4. Duración de acción prolongada dependiendo del sistema.
5. Aumento del intervalo de tiempo de actividad.
6. Reducción de dosis y por tanto de reacciones adversas.
7. Se puede interrumpir la incorporación de fármaco al organismo a cualquier tiempo si aparecen fenómenos adversos y/o tóxicos.
8. Indolora por lo que aumenta la aceptación y el cumplimiento del tratamiento.
9. Se evita las molestias digestivas que acompañan la administración de algunos fármacos por vía oral.
10. De gran interés en aquellos fármacos con una corta semivida de eliminación.
11. Posibilidad de eliminar sistemas de administración de forma instantánea.
12. Evita las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas asociadas a la vía oral.

b) Desventajas:²⁵

1. Los fármacos necesitan tener características adecuadas para ser incorporados a los sistemas transdérmicos.
2. Reacciones adversas locales en la zona de administración: irritación o alergia.
3. Lentitud de revisión de efectos secundarios.
4. Altos costos de producción.

La penetración de un principio activo a través de la piel hasta la circulación sistémica involucra múltiples y complejos procesos, por lo que las sustancias capaces de atravesarla requieren cumplir con una serie de características fisicoquímicas, las cuales se pueden observar en la Tabla 1.³

Tabla 1. Características fisicoquímicas de principios activos

Características de Principios activos
Bajo peso molecular (<400 Daltons).
No iónicas.
Alta liposolubilidad.
Coefficiente de partición elevado.
Elevada potencia farmacológica, es decir, ejercer su acción terapéutica a bajas dosis (dosis < 50 mg/día; 5 a 20 mg es apropiada).
Ausencia de propiedades irritantes para la piel.
Estable a temperatura ambiente.
Tiempo de vida media de eliminación corto.

La capacidad que presenta la sustancia de difundirse a través de la piel en cantidades suficientes para lograr el efecto terapéutico deseado, determinara que un STT sea exitoso. En la Tabla 2 se muestra la capacidad de penetración transdérmica de diferentes sustancias.³

Tabla 2. Capacidad de penetración transdérmica

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

2.6 PROMOTORES DE LA PENETRACIÓN TRANSDÉRMICA

La piel actúa como una barrera con permeabilidad selectiva a sustancias químicas y dado que varios de los principios activos existentes no poseen los requisitos necesarios para lograr una absorción percutánea eficiente y los niveles terapéuticos requeridos; se ha recurrido al uso de promotores físicos y químicos de la penetración que buscan promover el paso de fármacos a través del estrato córneo.

1. Los promotores químicos de la penetración: Son aquellas sustancias que se incluyen en el vehículo de las formulaciones tópicas o transdérmicas, las cuales incrementan la partición y difusión de sustancias lipofílicas o hidrofílicas hacia y a través de la barrera de permeabilidad de la piel.

La amplia variedad estructural de estas sustancias determina que los mecanismos de acción sean complejos y que se presenten diferentes rutas de permeación. Estos pueden actuar de la siguiente manera: Incrementando la fluidez de las bicapas lipídicas de la piel, extracción de lípidos intercelulares, interacción con componentes

proteicos, alteración de la barrera enzimática, incremento de la actividad termodinámica, co-difusión del promotor y del soluto e incremento de la hidratación del estrato córneo.²¹

2. Los promotores físicos de la penetración: Son aquellos sistemas capaces de producir una cierta desorganización o pequeña ruptura en el estrato córneo sin provocar dolor, alterando la permeabilidad de la piel e induciendo cambios en la estructura de los lípidos, proteínas y moléculas. Estas nuevas tecnologías se clasifican según su modo de acción: sobre la molécula activa (iontoforesis) o sobre la piel (microagujas, sonoforesis, electroporación).³⁸

a) Iontoforesis: Técnica no invasiva mediante la cual se introducen iones fisiológicamente activos a través de la epidermis y mucosas facilitados por una corriente o carga eléctrica (Figura 9). Para su aplicación se emplean dos electrodos inmersos en soluciones dadoras y receptoras limitadas por una membrana, a través de la que se genera un gradiente de voltaje por conexión de un ánodo y un cátodo a una fuente de voltaje. En este movimiento tiene lugar la entrada del fármaco, en forma ionizada, hacia la zona tisular.³⁶

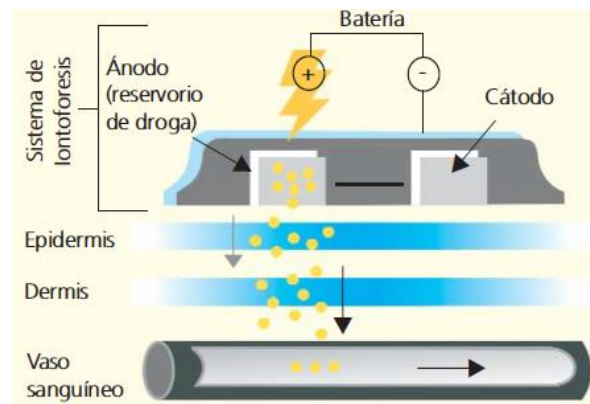


Figura 9. Esquema representativo del proceso de iontoforesis.³

b) Electroporación: Método no invasivo mediante el cual se aumenta la permeabilidad de la membrana causado por la aplicación externa de pulsos eléctricos cortos e intensos. La aplicación de este proceso permite la formación de poros y posibilita la introducción de activos. Esto ocasionado por el reordenamiento estructural de los fosfolípidos de la membrana plasmática.⁸⁴

c) Sonoforesis (ultrasonido): 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 10). El calor provocado por el ultrasonido 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 en el estrato córneo.⁷⁵

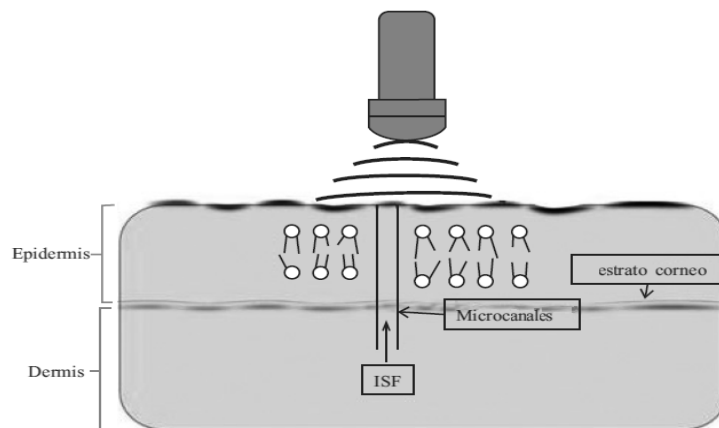


Figura 10. Esquema representativo del proceso de sonoforesis.²⁰

2.6.1 MICROAGUJAS COMO PROMOTOR FÍSICO DE LA PENETRACIÓN TRANSDÉRMICA

La administración transdérmica de fármacos se ha utilizado por mucho tiempo. Sin embargo, este tipo de administración está limitada por la capa protectora de la piel, el estrato córneo. Por lo que se ha buscado diseñar métodos para mejorar la permeabilidad de la piel, lo que aumenta la gama de fármacos que puedan administrarse por vía transdérmica. Ante esto se han desarrollado agujas de tamaño micrómetro para penetrar la capa superior de la piel sin llegar a la dermis, las cuales se conocen comúnmente como microagujas.²⁰

Las microagujas (Figura 11) constituyen la base de una novedosa técnica para administrar pequeñas cantidades de fármacos altamente potentes a través de la piel sin causar dolor. Están compuestas por numerosas estructuras mucho más finas que el diámetro de un cabello humano. No causan dolor al paciente, ya que únicamente penetran la capa más externa de la piel, donde no existen terminaciones nerviosas. Una vez que las microagujas han perforado el estrato córneo, permite el acceso del fármaco hacia estructuras más internas de la piel, donde difunde y es absorbido por los capilares para ser transportado posteriormente a circulación sistémica.

La aplicación de estos sistemas sobre la piel puede mejorar la administración de fármacos ya existentes, permite el desarrollo de nuevos compuestos y abre las puertas a sistemas basados en microprocesadores con el fin de controlar la liberación de principios activos de forma continua en respuesta a las necesidades del organismo en un momento determinado. Estas estructuras también pueden ser especialmente útiles para la administración de moléculas de gran peso molecular, como proteínas y compuestos obtenidos por biotecnología.³⁸

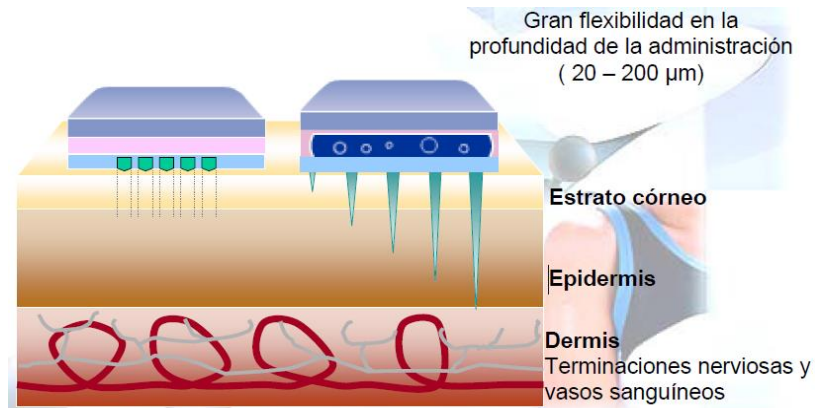


Figura 11. Esquema de microagujas.³¹

2.6.1.1 TIPOS Y MECANISMOS

A través de los años, diferentes tipos de microagujas han sido diseñados por investigadores, variando en sus materiales de fabricación, las formas, las dimensiones, los modos de aplicación, etc. El mecanismo de acción depende del diseño de microagujas.

En general, las microagujas se pueden clasificar en 4 categorías:⁴⁴

- 1) Microagujas sólidas que perforan la piel para que sea más permeable. Pueden utilizarse como un tratamiento previo en la piel. Después de insertar y extraer las microagujas para formar poros a escala micrométrica en la superficie de la piel, una forma farmacéutica puede ser aplicada a la piel para la lenta difusión del fármaco a través de los poros y dentro del cuerpo.
- 2) Microagujas sólidas revestidas con medicamentos en polvo seco o vacunas para la disolución en la piel. Después de la inserción de microagujas en la piel, el recubrimiento de fármaco se disuelve fuera de las microagujas y en la piel, después de lo cual se remueven las microagujas.
- 3) Microagujas preparadas a partir de polímero soluble en agua o biodegradable que encapsula el fármaco dentro de la matriz de microagujas. De esta manera, las microagujas se disuelven por completo o se degradan en la piel, liberando de este modo la carga útil de fármaco encapsulado.
- 4) Microagujas huecas, pueden utilizarse para la inyección de formulaciones líquidas en la piel o, alternativamente, para la difusión en la piel a través del orificio de la aguja.

Como se muestra esquemáticamente en la Figura 12, cada uno de estos diseños de microagujas permite la administración de fármacos por diferentes mecanismos.

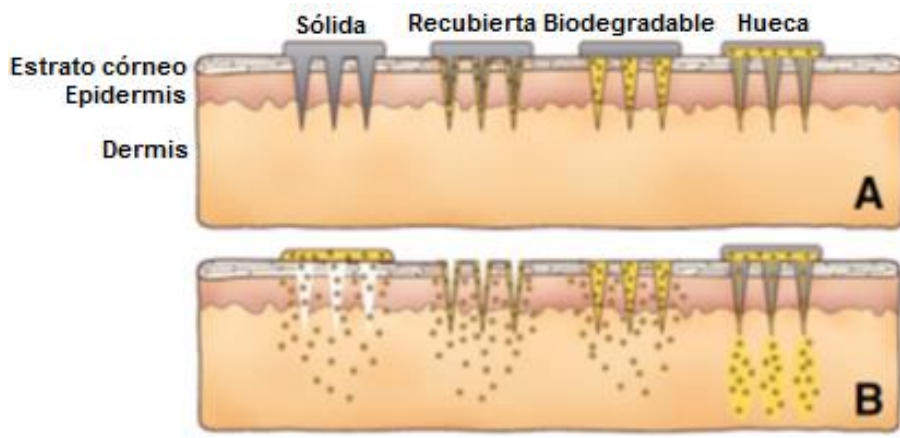


Figura 12. (A) Métodos de administración de fármacos en la piel utilizando microagujas y (B) Mecanismos de acción una vez utilizadas las microagujas.⁴⁴

2.6.1.2 FABRICACIÓN DE MICROAGUJAS

Las microagujas son fabricadas por diferentes técnicas de microfabricación originalmente desarrolladas para circuitos integrados, ya sean químicas o físicas.³³

Los métodos que se han adoptado para la fabricación de microagujas incluyen grabado húmedo, grabado profundo por iones reactivos (DRIE), moldeo de microinyección, grabado en seco, fotolitografía, deposición de película, corte por láser, etc.²⁰

La fabricación de microagujas sólidas se centra en proporcionar una resistencia mecánica suficiente a través de la elección del material y la geometría de microagujas y reduciendo la fuerza necesaria para insertar las microagujas. Para su fabricación se han utilizado diferentes materiales como el silicio, polímeros no degradables, polímeros biodegradables como policarbonato, el ácido poliláctico-co-glicólico y carboximetilcelulosa; compuestos solubles en agua incluyendo maltosa; metales como el acero inoxidable, titanio, níquel-hierro (Figura 13).⁴⁴

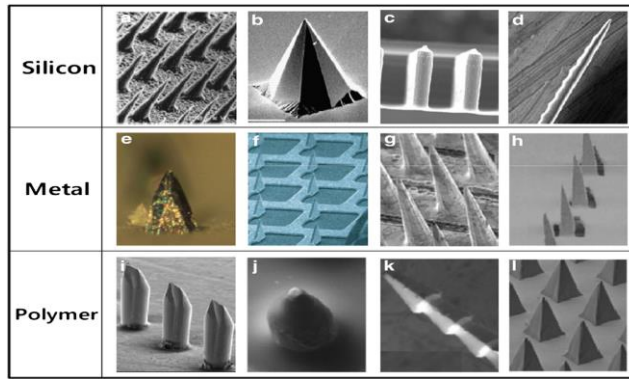


Figura 13. Materiales para la fabricación de microagujas sólidas.⁴⁴

En el caso de las microagujas de disolución se fabrican principalmente utilizando micromoldes con disolvente (agua), lleno de una masa fundida de polímeros. Se deja solidificar en el molde. Varios materiales como la carboximetilcelulosa, sulfato de condrotina, dextrato, son los que se utilizan.

Las microagujas recubiertas se elaboran por una variedad de procesos, la mayoría de los cuales implica inmersión o pulverización de las microagujas usando una solución acuosa a menudo para obtener una mayor viscosidad con el fin de retener en mayor medida la formulación sobre las microagujas durante el secado.

Las microagujas huecas se fabrican a partir del sustrato de un material utilizado en los sistemas microelectromecánicos (MEMS), incluyendo técnicas de micromecanizado láser, litografía integrada, grabado químico húmedo y microfabricación.⁴⁴

2.6.1.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

El uso de microagujas como promotores físicos de la penetración trae consigo una serie de ventajas y desventajas las cuales se muestran en la Tabla 3.²²

Tabla 3. Ventajas y desventajas del uso de microagujas

Ventajas	Desventajas
La colocación del fármaco es dentro de la epidermis, donde se puede alcanzar más fácilmente su sitio de acción.	Puede resultar inflamación local si la cantidad de fármaco es alta debajo de la piel.
Se pueden fabricar para ser lo suficientemente largas para penetrar el estrato córneo, pero lo suficiente cortas para no perforar las terminaciones nerviosas.	Puede haber irritación en la piel por alergia o piel sensible.
El uso de microagujas reduce la posibilidad de dolor, infecciones y lesiones.	La aplicación de microagujas puede ser difícil por lo que se debe conocer la técnica apropiada.
Las microagujas sólidas pueden eventualmente ser usadas con parches transdérmicos para aumentar las tasas de difusión.	Las agujas son muy pequeñas y delgadas, lo que puede ocasionar que se rompan y quedar bajo la piel.
Pueden ser fabricadas en masa a partir de una serie de materiales de una manera consistente y rentable.	
Las microagujas huecas pueden eventualmente ser usadas con parches transdérmicos y bombas programadas para administrar fármacos en momentos específicos.	
Microagujas muy pequeñas podrían proporcionar altamente la administración de fármacos apuntando a células individuales.	
Su uso evita el efecto del primer paso.	
Permiten una rápida penetración de los fármacos en la circulación sistémica.	
No se requiere de dosis frecuentes.	
El fármaco se puede administrar a una velocidad constante durante un período más largo.	
La técnica es mínimamente invasiva.	
La ausencia de dolor o sangrado conduce a una mayor satisfacción del paciente.	
Los fármacos no pasan por el tracto gastrointestinal.	
Pueden proporcionar la entrega directa y controlada de moléculas pequeñas, macromoléculas, vacunas o ácidos nucleicos en la epidermis viable.	
Un área de superficie relativamente grande puede ser tratada.	
Son fácilmente desechables y biodegradables.	

2.6.1.4 USOS Y APLICACIONES

La liberación única y prometedora de fármacos con ayuda de microagujas de una manera mínimamente invasiva, hace a éstas un candidato atractivo como potenciador físico para administración de medicamentos a través de la piel.

Cuando las microagujas se introdujeron por primera vez como aplicaciones para la administración transdérmica, el objetivo principal era aumentar la permeabilidad de la piel a través de un pretratamiento con microagujas sólidas o huecas. La perforación con microagujas ha demostrado que aumenta la permeabilidad de la piel en varias órdenes de magnitud de una variedad de fármacos.

Hoy en día, las aplicaciones de las microagujas se han extendido a muchos campos, incluyendo transdérmica, ocular y la entrega intracelular. Sin embargo, el área transdérmica sigue siendo el área dominante para la aplicación de microagujas, especialmente para la administración de vacunas.⁴⁴

Desde su primera fabricación, se han propuesto y experimentado para diversas aplicaciones médicas como lo son: La vacunación contra el virus de la gripe, monitoreo de extracción de fluido cutáneo y glucosa, tratamiento del acné, entrega de nanopartículas y administración de insulina.²⁰

Si bien las microagujas están disponibles comercialmente en forma de Dermaroller TM (Dispositivo formado por un rodillo de microagujas de titanio o de acero quirúrgico), para aplicación de cosméticos, los estudios experimentales con este, han mostrado su aplicabilidad en la administración de fármacos, así como de cosméticos.²⁰

El transporte transdérmico de estos fármacos se ha estudiado *in vitro* a través de epidermis porcina, piel de rata sin pelo, piel de ratón, piel humana; e *in vivo* en ratas sin pelo, ratas diabéticas, ratas macho adultas y seres humanos sanos.²²

2.7 SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS (STT)

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación; en un sistema de liberación prolongada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios. Estos deben ser capaces de permitir la administración de sustancias de una forma lenta y controlada durante períodos dilatados de tiempo.⁶⁹

Los STT o parches transdérmicos son preparaciones farmacéuticas constituidos por varias capas, flexibles y de tamaño variable, que contienen uno o varios principios activos.

Están destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para liberar y difundir el principio o principios activos en la circulación general después de atravesar la barrera cutánea.⁶²

En la actualidad se han comercializado diferentes fármacos presentados en forma de STT:⁷²

- a) Nitroglicerina: potente vasodilatador coronario, como agente profiláctico de la angina de pecho.
- b) Escopolamina-hioscina: para combatir el mareo asociado a la cinetosis.
- c) Estrógeno (estradiol): como tratamiento hormonal
- d) Nicotina: para intentar dejar de fumar.
- e) Lidocaína: como anestésico local
- f) Indometacina: anti-inflamatorio.

2.7.1 COMPONENTES

A pesar de las diferencias estructurales que pueden presentar los diferentes tipos de parches, todos los parches transdérmicos están constituidos, básicamente, por los siguientes elementos (Figura 14):

- a) Cubierta protectora exterior: Esta capa es una lámina de soporte impermeable al principio activo contenido y a menudo también al vapor de agua. Así mismo, protege la formulación durante el período de uso. Son elegidas por su aspecto, flexibilidad y la necesidad de oclusión. Puede tener las mismas dimensiones que la preparación o ser mayor que esta.¹
- b) Reservorio: En esta capa se contiene el fármaco, está situado entre una lámina superior y una membrana polimérica que controla la velocidad. Esta capa va a contener una cantidad de fármaco mayor a la dosis efectiva, con el fin de asegurar el efecto farmacológico de forma constante durante su uso.⁸
- c) Membrana: Controla la velocidad de difusión del principio activo del reservorio hacia la capa adhesiva. Está constituida por material polimérico. Algunos parches no contienen esta membrana, en su lugar presentan materiales que controlan la velocidad de liberación del fármaco dentro de la capa adhesiva, como los copolímeros de etilen-vinil acetato y acetato de celulosa.⁷⁴
- d) Capa adhesiva: Permite la fijación del dispositivo en la superficie de la piel. Debe proporcionar una buena adherencia y un uso prolongado de los sistemas transdérmicos. Existen diferentes tipos de bases adhesivas en función de su naturaleza. Pueden existir de tres clases: acrílicos, Pib (poliisobutileno) y siliconas. Las más utilizadas en la industria

farmacéutica y para el desarrollo de STT son del tipo acrílico dada su gran versatilidad. A nivel general las diferencias se encuentran en la temperatura de polimerización y en el nivel de interacción reticular.⁵⁶

e) Película protectora: Es una película que consiste generalmente en una lámina de material plástico o metálico, la cual debe ser químicamente inerte. Sirve principalmente para la protección del parche transdérmico, durante el acondicionamiento y almacenamiento; El paciente la retira en el momento de su aplicación.⁵⁶

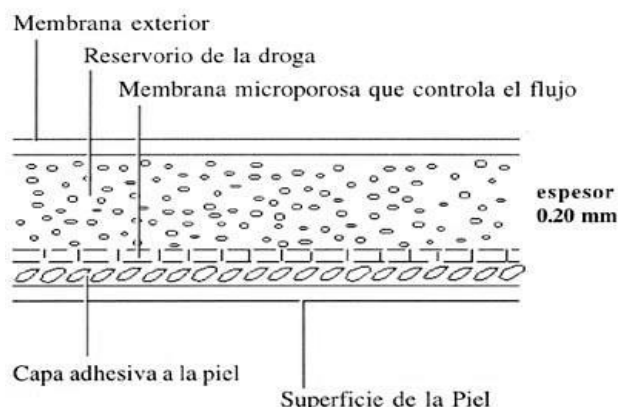


Figura 14. Esquema de los componentes de un parche transdérmico.⁵⁹

2.7.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación de los sistemas terapéuticos transdérmicos se pueden realizar de muchas formas y atendiendo a diversos criterios. La diferencia principal entre estos, radica en el tipo de reservorio y el control de la liberación del fármaco. Tecnológicamente existen dos tipos de sistemas:⁸⁰

1. Parches transdérmicos matriciales o monolíticos (Figura 15):

El principio activo se encuentra incluido uniformemente en una matriz polimérica. El entramado del polímero controla la liberación mediante un proceso de difusión a través de él de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación. En este tipo de parche no existe membrana semipermeable de control. La matriz puede ser de diversos tipos, pudiéndose distinguir los siguientes:⁸⁰

a) Membranas poliméricas impregnadas: La matriz está constituida por una membrana polimérica impregnada o saturada de fármaco, provista de un número elevado de microporos. Son muy finas, flexibles y fácilmente adaptables a la piel. El fármaco se encuentra incorporado en forma de solución o suspensión.

b) Hidrogeles: Matrices constituidas por polímeros hidrofílicos como el alcohol polivinílico (PVA), la polivinilpirrolidona (PVP), etc.; que presentan una excelente adaptación sobre la piel y buena compatibilidad con la misma, son permeables a los principios activos y carecen de efectos irritantes.

c) Matrices elastoméricas: La matriz está constituida por agentes elastoméricos mezclados con el principio activo y posteriormente polimerizados con ayuda de un agente catalizador. Los elastómeros de silicona han sido los más ampliamente utilizados.

d) Matrices adhesivas: El fármaco se encuentra disuelto en el adhesivo, que actúa como sistema matricial de difusión.

El adhesivo puede ser localizado en la periferia de la matriz o bien impregnado en la totalidad de la matriz.

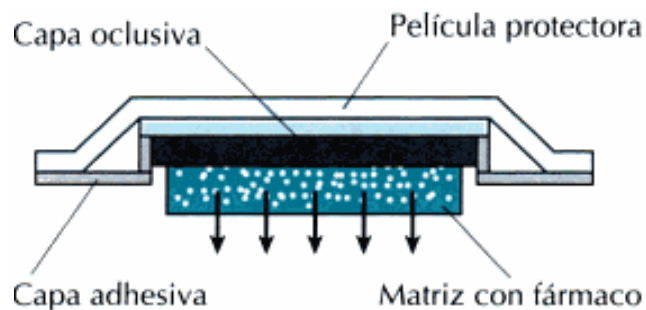


Figura 15. Esquema de parche transdérmico matricial.⁹

2. Parches transdérmicos reservorio o de depósito (Figura 16):

Son sistemas provistos de un reservorio o depósito de principio activo junto a una membrana de difusión. Pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido pero, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana polimérica selectiva que controla la velocidad de liberación del principio activo.⁸⁰

Esta membrana puede ser de diferentes materiales como de polipropileno, de copolímero etilen-vinil-acetato o una membrana no porosa. Así mismo, el sistema permite que el fármaco difunda hacia la capa adhesiva, favoreciendo una liberación constante, ya que en este tipo de sistemas se permite incorporar una alta concentración del principio activo.⁷⁴

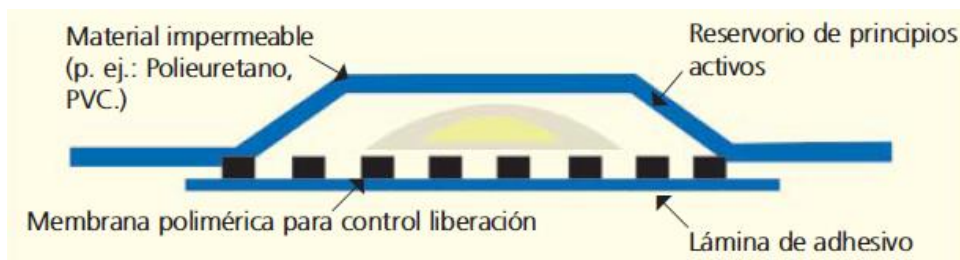


Figura 16. Esquema de parche transdérmico reservorio.³

Así mismo, pueden existir los STT conocidos como parches transdérmicos mixtos; Este tipo de parches presentan características comunes a los dos diseños anteriores, disponiendo de un reservorio de fármaco y una membrana de difusión simultáneamente, estos también son conocidos como microreservorios (Figura 17). En este sistema el fármaco está suspendido en una solución soluble en agua, la cual es homogeneizada en un polímero lipofílico que forma microesferas. El mismo se aplica bajo una lámina oclusiva e impermeable. La liberación de los principios activos está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero.^{74, 3}

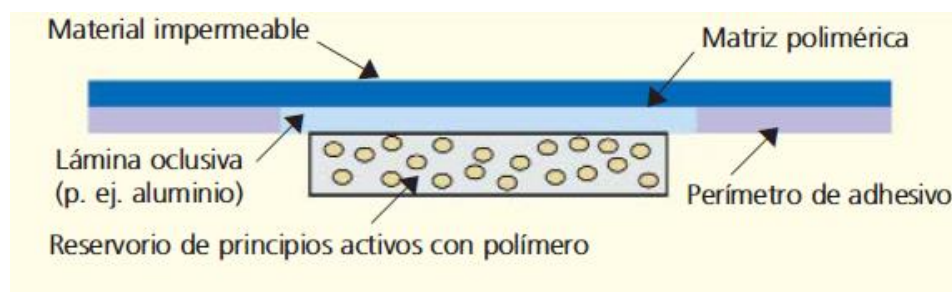


Figura 17. Esquema de parche transdérmico microreservorio.³

2.7.3 PROPIEDADES

Para que un parche sea exitoso debe presentar una serie de propiedades ideales (Tabla 4).⁷³

Tabla 4. Propiedades ideales de los parches

Propiedades ideales de los parches
Compatibilidad en la formulación (fármaco excipiente – excipiente fármaco)
Estabilidad química
No irritante
No sensibilizar la piel
No provoque la acumulación de materia sebácea
No fototóxico
Inoloro e Incoloro
Buena resistencia a la ruptura
Buena adhesión

2.8 FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS

Los sistemas terapéuticos transdérmicos así como todas las formas farmacéuticas están constituidos por uno o varios principios activos y los excipientes, los cuales le confieren las propiedades y el tipo de parche que se busca formular.

2.8.1 POLAXÁMERO 407 (PLURONIC® F-127)

Los poloxámeros son una serie de copolímeros de alto peso molecular, de bloques estrechamente relacionados de poli (óxido de etileno) (PEO) y poli (óxido de propileno) (PPO), dispuestos en una estructura de polímero de tres bloques PEO-PPO-PEO (Figura 18). Todos los poloxámeros son químicamente similares en composición, diferenciándose solo en las cantidades relativas de óxido de etileno y propileno añadidas durante la fabricación.⁶⁵

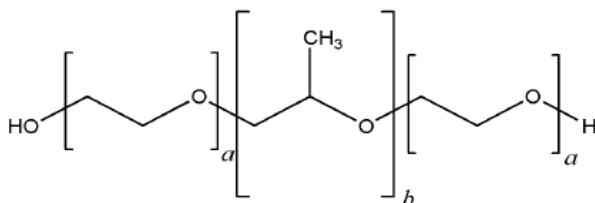


Figura 18. Estructura química del pluronic.⁶⁵

El poloxámero 407 o Pluronic® F-127 (PF-127) es un sólido que se encuentra en gránulos en forma de grumos de flujo libre, blancos y cerosos. Es prácticamente inodoro e insípido. Presenta un pH de 5-7.4. Es soluble en etanol y agua. Las soluciones acuosas son estables en presencia de ácidos, álcalis y los iones metálicos, pero pueden propiciar la formación de moho.⁶⁵

Es un agente tensoactivo no iónico de carácter anfifílico ya que los PEO son hidrofílicos y los PPO son hidrofóbicos. Este comportamiento permite formar micelas esféricas en soluciones diluidas por encima de la concentración micelar crítica (CMC), a una temperatura dada. Con una distribución de las cadenas PPO en la región central que actúan como colas apolares y las cadenas de PEO expuestas al agua por ser más polares.⁸⁵

A bajas concentraciones ($10^{-4} - 10^{-5} \%$) forman micelas monomoleculares, pero a mayor concentración resultan en agregados multimoleculares. A concentraciones elevadas arriba de la gelificación crítica (CGC), las micelas pueden ordenarse en forma de red y como consecuencia incrementar la viscosidad del medio (Figura 19).²⁴

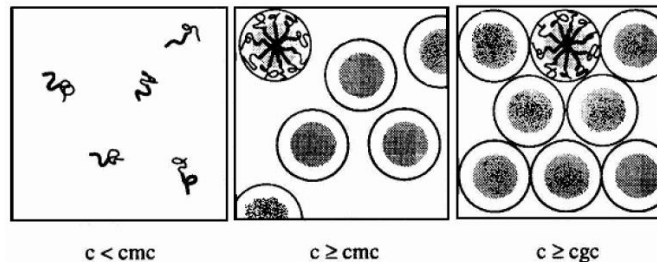


Figura 19. Red micelar a diferentes concentraciones.²⁴

El PF-127 es considerado un gel termorreversible ya que este forma redes poliméricas hinchadas en soluciones acuosas, que poseen las propiedades cohesivas de un sólido y las características de transporte por difusión de un líquido; Así mismo, al ser reversible tiene la capacidad de formar, romper y modificar los enlaces responsables de mantener la red polimérica unida.²⁴

A bajas temperaturas en soluciones acuosas, las moléculas de PF-127 son rodeadas por una capa de hidratación, pero al incrementar la temperatura, las cadenas hidrofílicas del copolímero se desolvatan provocando el rompimiento de los puentes de hidrogeno que habían sido establecidas entre el solvente y las cadenas etilénicas. Este fenómeno favorece las interacciones hidrofóbicas entre la región propilénica, lo que genera la formación del gel, el cual se piensa es de naturaleza micelar. Un líquido en fase micelar es estable a bajas temperaturas y es transformado en un arreglo cubico si se incrementa la temperatura, para finalmente formar una fase de cilindros hexagonales a temperaturas elevadas (Figura 20). Por lo que soluciones concentradas (>20% p/p) de copolímero son transformadas de soluciones transparentes de baja viscosidad a geles sólidos al ser calentados por la temperatura corporal.²¹

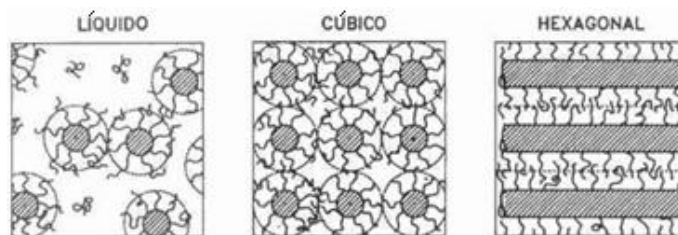


Figura 20. Esquema de los arreglos que puede presentar el PF-127 con el incremento de temperatura.²¹

El PF-127 puede ser utilizado como un agente dispersante, agente emulsionante, agente de solubilización, lubricante y agente humectante.⁶⁵

Presenta baja toxicidad y es utilizado principalmente en formulaciones farmacéuticas como emulsionante en emulsiones grasas intravenosas, y como solubilizante y agente estabilizante para mantener la claridad de los elixires y jarabes. También se puede usar como agente humectante en ungüentos, bases para supositorios y como geles y aglutinantes de comprimidos y recubrimientos.⁶⁵

Más recientemente se ha encontrado su uso en sistemas de liberación de fármacos. Ya que se le considera como un buen medio para sistemas tópicos y transdérmicos de liberación, ya sea promoviendo o retardando la permeación de un fármaco a través de la piel.⁶⁵

2.8.2 QUITOSÁN

El quitosán o quitosano es un polisacárido natural producido mediante la desacetilación de la quitina (Figura 21), la cual es un polímero natural que se obtiene principalmente de la parte externa de los crustáceos tales como cangrejos y camarones, así como de los insectos, nématodos y la pared celular de algunos hongos. Es blanca, dura e inelástica; su estructura molecular presenta similitudes con la de la celulosa, la diferencia radica en el segundo carbono, el cual presenta un grupo acetamida en la quitina y un grupo hidroxilo en la celulosa.⁷¹

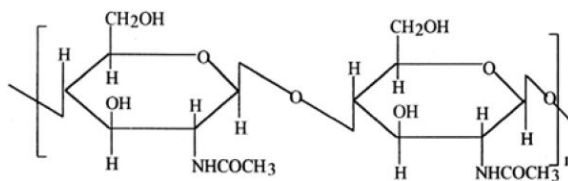


Figura 21. Estructura química de la quitina.²⁹

El quitosano se presenta como un polvo o escamas blanco o blanco crema e inodoro. Es un polisacárido lineal compuesto de cadenas distribuidas aleatoriamente de β -(1-4) D-glucosamina (unidades deacetiladas) y N-acetil-D-glucosamida (unidad acetilada) (Figura 22).

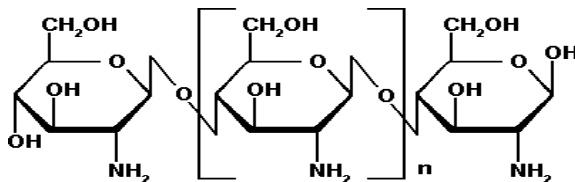


Figura 22. Estructura química del quitosano.⁷¹

Es escasamente soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol (95%) y soluciones neutras o alcalinas a un pH aproximadamente por encima de 6.5, ya que posee un valor de pKa cercano a 6.5. Este se disuelve fácilmente en soluciones diluidas y concentradas de la mayoría de los ácidos orgánicos. Tras la disolución, los grupos amina del polímero se protonan, dando como resultado un polisacárido cargado positivamente. Debido a esta propiedad física, permite ligarse a superficies cargadas negativamente tales como las membranas mucosas, así mismo permite el transporte de principios activos polares a través de las superficies epiteliales.⁶⁵

Debido a su alto peso molecular y estructura lineal es un excelente agente potenciador de la viscosidad en un entorno ácido. Actúa como un material pseudo-plástico, ya que la viscosidad de soluciones de quitosano aumenta con el aumento de su concentración, con la disminución de la temperatura y el aumento de grado de desacetilación.⁶⁵

El quitosano actúa como disgregante, agente formador de película, mucoadhesivo, aglutinante, viscosante y agente de recubrimiento.

Comercialmente el uso del quitosano ha abarcado diferentes industrias: médica, farmacéutica, biotecnológica, cosmetóloga, alimentaria y agrícola, debido a sus diferentes actividades biológicas y aplicaciones químicas, ya que este es un polímero biodegradable, biocompatible, pues no se produce respuesta del sistema inmune y no es tóxico.⁷

La capacidad del quitosano para formar películas o soportes puede servir para mantener, reforzar y en algunos casos organizar la regeneración tisular; como matriz puede ser utilizado para liberar materiales bioactivos.

En la actualidad está siendo investigado ampliamente para su uso como excipiente en formulaciones farmacéuticas, ya que puede ser usado en sistemas de liberación controlada, formas de administración mucoadhesiva, de liberación rápida, entre otras.⁷¹

2.9 MÉTODOS PARA CUANTIFICAR FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

Factores como el grado de hidratación de la piel, pH de la piel, permeabilidad del estrato córneo, estado de salud e integridad del tejido cutáneo y muchos otros, deben ser tomados en cuenta en el diseño de preparaciones transdérmicas, cuando el objetivo es lograr una acción sistémica. Por lo cual es importante determinar la liberación del fármaco del vehículo que lo contiene así como su penetración y difusión en el tejido cutáneo.

Para esto la absorción percutánea se ha estudiado utilizando métodos de cuantificación *in vivo* e *in vitro*, los cuales permiten estimar la concentración de los fármacos que penetraron el estrato córneo.

2.9.1 MÉTODOS *IN VIVO*

1) Tape Stripping: es una técnica que se ha encontrado útil en investigaciones dermatofarmacológicas para la eliminación selectiva y a veces exhaustiva de la capa más externa de la piel, que es el estrato córneo, es utilizado para examinar la localización y distribución de sustancias dentro de este. Típicamente consiste en aplicar la formulación sobre la piel de animales o humanos y después utilizar una cinta adhesiva, la cual se presiona sobre el sitio de prueba de la piel y posteriormente se retira con un movimiento brusco y rápido. El procedimiento de aplicación y eliminación se puede repetir de 10 a más de 100 veces (Figura 23).¹⁰

Mediante este método se determina la concentración del activo en el estrato córneo, extrayéndolo de la cinta mediante el uso de solventes, para su posterior cuantificación mediante un método analítico.²¹

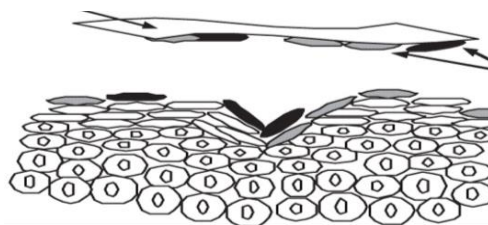


Figura 23. Esquema de la técnica de tape-stripping.⁶¹

2) Microdiálisis: Es otro método utilizado para evaluar la penetración de fármacos tras la aplicación epicutánea. Una sonda de microdiálisis consta de una membrana semipermeable, incorporada al extremo con una aguja hipodérmica, por la cual se puede extraer fluido biológico. Esta técnica es poco invasiva, las principales limitaciones son la

interacción del fármaco y las características del líquido de diálisis así como la relación entre el tamaño molecular de la droga y el tamaño del poro de la membrana de diálisis.⁷³

3) Autoradiografía: Es un método con el cual se puede localizar el material radiactivo, dentro de un tejido concreto, dentro de una célula o dentro de una molécula. Con esta se puede conocer la concentración del fármaco en los folículos pilosos, glándulas y varias capas de la piel. En esta técnica una muestra que contiene una sustancia radiactiva se coloca en contacto directo con una capa gruesa de una emulsión fotográfica, preparada para la autorradiografía.⁵⁵

2.9.2 MÉTODOS *IN VITRO*

Métodos de absorción percutánea *in vitro* han llegado a ser ampliamente utilizados para la medición de la absorción de compuestos que entran en contacto con la piel. También se pueden utilizar para medir el metabolismo de la piel de compuestos si se obtiene piel viable para el estudio y si la viabilidad se mantiene en las celdas de difusión.¹⁰

El empleo de tejido humano es preferible al de otra especie, ya que la baja cantidad de folículos pilosos de la piel humana comparada con la de otros mamíferos, provoca grandes diferencias en los resultados. No obstante, estudios recientes han demostrado que la piel de oreja de cerdo representa un modelo apropiado para predecir el comportamiento de un sistema de administración transdérmica, debido a que posee similitudes histológicas y estructurales con la piel humana. Este tipo de estudios está enfocado a determinar básicamente, los mecanismos y coeficientes de permeabilidad del fármaco en el tejido cutáneo y la influencia de algunos aditivos farmacéuticos sobre estos factores.⁴⁷

La mayor parte de las propiedades de permeabilidad del estrato córneo se mantienen inalteradas después de su extracción del organismo. Así pues, existe una buena correlación entre las mediciones obtenidas en experimentos de difusión cutánea tanto *in vivo* como *in vitro* utilizando las mismas sustancias químicas (por lo menos para los compuestos hidrofílicos).⁴³

Los experimentos *in vitro* que se emplean para estudiar la cinética de liberación de moléculas, se han conducido tradicionalmente mediante el empleo de las denominadas celdas de liberación.²⁶

La celda tipo Franz (Figura 24) constituye 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 compartimiento superior se coloca la formulación que contiene al compuesto activo y en el inferior se localiza el solvente solo, el cual se mantiene en agitación constante utilizando una barra magnética y a temperatura constante mediante el uso de una parrilla magnética; de este se toman las muestras correspondientes a

diferentes tiempos y se repone con medio receptor. Estas muestras posteriormente son cuantificadas mediante técnicas analíticas como UV y HPLC. Entre los parámetros que influyen en la difusión de dicho compuesto, están la temperatura, la velocidad de agitación, el tipo y naturaleza de la membrana y el medio del compartimento receptor.⁶

El medio del compartimento receptor puede ser un buffer fisiológico tal como una solución salina equilibrada o un medio de cultivo de tejido para mantener la viabilidad de la piel por lo menos 24 horas. Es preferible utilizar el tampón fisiológico incluso cuando el metabolismo no es medido, esto para simular las condiciones *in vivo*.¹⁰

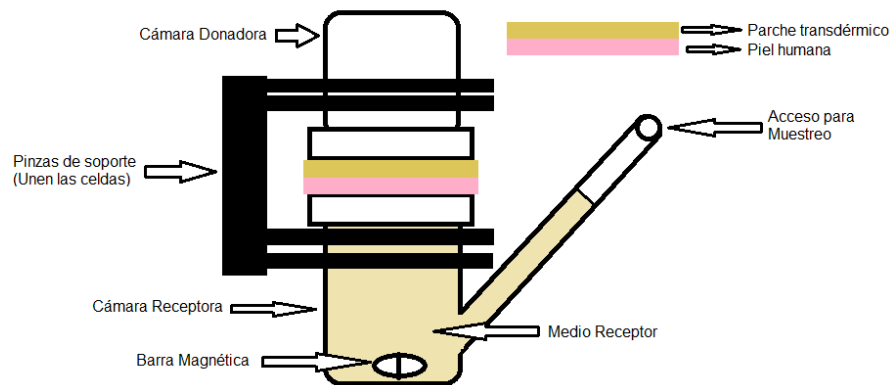


Figura 24. Esquema de una celda de difusión tipo Franz.

De esta manera se obtienen cinéticas de difusión, a partir de las cuales se pueden predecir la velocidad y cantidad de transferencia del activo de las distintas formulaciones. Debido a la gran dispersión de los resultados que puede generar este tipo de ensayos, deben realizarse replicados.

Aun cuando este método es considerado un sistema confiable, tiene varias limitaciones, por un lado, no contiene rutas de eliminación de activos (sistema vascular y metabolismo de la dermis) y por otro, no contempla las modificaciones fisiológicas de la piel (contenido de agua, pH cutáneo, descamación del estrato córneo, temperatura).⁷³

2.10 DISLIPIDEMIAS

Las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, esto provoca un aumento de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y/o a una disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), así como el aumento de triglicéridos.⁴⁹

Las dislipidemias, sea por aumento en la síntesis o por disminución en la degradación, en definitiva, provocan un aumento en la composición plasmática de triglicéridos y/o colesterol, los cuales tienen una vinculación directa con el aumento de alteraciones cardiovasculares (infarto al miocardio, accidente cerebro vascular (ACV), arteriopatía periférica).⁴

La principal causa de las enfermedades coronarias son las sustancias grasas acumuladas en las arterias, principalmente colesterol, lo cual a su vez, es un reflejo de las costumbres alimenticias y el tipo de vida que lleva la mayoría de la población mexicana y del resto del mundo. En estudios epidemiológicos se ha observado en forma constante que a partir de concentraciones plasmáticas de colesterol superiores a 180 mg/dl el riesgo para aterosclerosis aumenta de manera proporcional.³⁷

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo. Se calcula que murieron a causa de esta enfermedad 17.3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7.3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6.2 millones a los accidentes cerebro vasculares.⁵⁴

2.10.1 CLASIFICACIÓN

Las dislipidemias pueden ser designadas como primarias o secundarias según sea la causa. Las primarias, generalmente se deben a alteraciones genéticas y transmisión familiar (hereditarias). Las secundarias son aquellas vinculadas a enfermedades como lo es la diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, alcoholismo, obesidad y pancreatitis.⁴

Así mismo, existe otra manera de clasificar estas alteraciones dependiendo el tipo de lipoproteínas (Tabla 5), esto según Fredrickson:⁶⁷

Tabla 5. Clasificación de Fredrickson de dislipidemias

Tipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos aumentados
I	Quilomicrones	Triglicéridos
II a	LDL	Colesterol
II b	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos
III	VLDL y IDL	Colesterol y triglicéridos
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Colesterol y triglicéridos
LDL: Lipoproteínas de baja densidad		
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad		
IDL: Lipoproteínas de intermedia densidad		

2.10.2 DETECCIÓN

Las lipoproteínas son macromoléculas esféricas complejas formadas por lípidos, colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas denominadas apolipoproteínas, que permiten transportar las grasas que no son solubles, desde el sitio de absorción y síntesis hasta los sitios de utilización. Al fallar este metabolismo del colesterol y los triglicéridos da pie a la aparición de las dislipidemias.⁴

Los lípidos viajan en la sangre asociados a lipoproteínas, por lo que es fundamental el análisis de estas para detectar fallos en el metabolismo lipídico. Para esto se puede realizar un estudio llamado perfil lipídico, el cual consiste en la cuantificación del colesterol total, el colesterol transportado por LDL, el colesterol transportado por las HDL, los triglicéridos totales, etc.⁸¹

2.10.3 TRATAMIENTO

El principal tratamiento para las dislipidemias es la dieta; evitar consumo excesivo de azúcares, grasas de origen animal y alimentos fritos e incrementar la ingesta de grasas insaturadas que son de origen vegetal. Así como la actividad física.⁷⁰

Dada la variedad de afectaciones que pueden generar estas alteraciones metabólicas, el tratamiento debe ser individualizado. Para esto existe una variedad de fármacos, de los cuales se seleccionan los más apropiados para cada caso, ya que estos pueden presentar diferentes mecanismos de acción y diferentes grados de efectividad.

Los fármacos que se emplean en el tratamiento de las dislipidemias son:⁴⁹

- 1) Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa: Estatinas (Atovastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Simvastatina).
- 2) Agonistas del receptor α activado del proliferador de peroxisoma (PPAR α): Fibratos (Gemfibrozil, Fenofibrato).
- 3) Secuestradores de ácidos biliares: Resinas (Colesevelam, Colestipol, Colestiramina).
- 4) Niacina: Ácido nicotínico.
- 5) Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol: Ezetimiba.
- 6) Ácidos grasos omega-3.
- 7) Inhibidores de la lipasa intestinal: Orlistat.

2.11 PRAVASTATINA SÓDICA

La pravastatina sódica es un hipolipemiante que pertenece a una clase de medicamentos conocidos como estatinas. Se obtuvo de la transformación microbiana de mevastatina, la primera estatina descubierta. La pravastatina sódica es una de las estatinas con menor potencia; Sin embargo, el incremento de su hidrofilia le confiere algunas ventajas, tales como una penetración a través de las membranas lipofílicas de las células periféricas, el aumento de la selectividad para los tejidos hepáticos y una disminución en los efectos adversos en comparación con la lovastatina y la simvastatina.⁶⁰

Este principio activo presenta las siguientes propiedades:⁵²

1. Estructura (Figura 25):

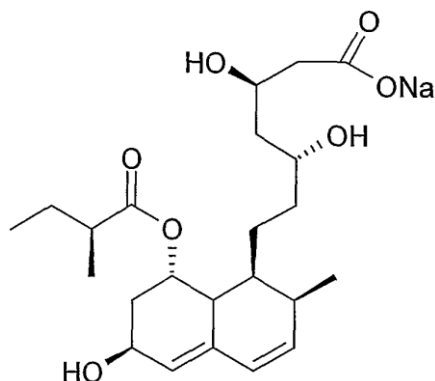


Figura 25. Estructura química de la pravastatina sódica.²⁸

2. Fórmula empírica: C₂₃H₃₅O₇Na

3. Peso molecular: 446.5 g/mol

4. Descripción: Polvo cristalino, higroscópico, blanco.

5. Solubilidad: Es altamente soluble en agua y metanol; relativamente insoluble en cloroformo, éter, acetona y acetonitrilo.

6. Coeficiente de partición: Log P (octanol/agua), 2.23.¹⁹

7. pKa: 4.21

8. Análisis en el espectro ultravioleta: (Sal sódica) metanol-230, 237, 245 nm; solución ácida-238 nm; básica-238 nm.

2.11.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La terapia con pravastatina sódica forma parte del tratamiento en pacientes con alta concentración de colesterol sérico y factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares arteroscleorótica. Este fármaco está indicado en casos de:¹²

- a) Hipercolesterolemia: Indicado para disminuir los niveles de (colesterol total y LDL colesterol.
- b) Cardiopatía coronaria: Se utiliza en pacientes con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia grave o moderada para retardar la progresión de la enfermedad arterioesclerótica y para prevenir infarto agudo de miocardio.

La dosificación debe ser: Oral, adulto, de 10 a 20 mg, una vez por día al acostarse, máximo, 40 mg por día; ancianos, 10 mg, una vez por día al acostarse, máximo 20 mg, una vez por día; ajustar la dosis a intervalos de, por lo menos, 4 semanas. Para pacientes con insuficiencia renal o hepática las dosis iniciales deben reducirse a no más de 10 mg.¹¹

2.11.2 FARMACOCINÉTICA

La pravastatina sódica 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. Este activo experimenta un importante efecto del primer paso hepático, el hígado es su principal lugar de acción y órgano fundamental en la biosíntesis de colesterol y aclaramiento del colesterol-LDL. Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a las dosis administradas. 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 se excreta en orina y el 70% en heces. El principal producto de degradación de la pravastatina es el metabolito 3-a-hidroxi isómero.³⁹

2.11.3 FARMACODINAMIA

La pravastatina sódica es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Este principio activo reduce la producción hepática de colesterol inhibiendo competitiva, parcial y reversiblemente la HMG-CoA reductasa, que es la enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es un metabolito clave en la biosíntesis del colesterol (Figura 26). La disminución de los niveles de colesterol hepático causa un aumento de la captación del colesterol de las lipoproteínas

de baja densidad (LDL) y reduce los niveles de colesterol en la circulación. La pravastatina también inhibe la síntesis hepática de VLDL. A dosis terapéutica la pravastatina sódica reduce el colesterol LDL de un 20 a 30%, aumenta las HDL de un 3 a 10% y disminuye los triglicéridos en el plasma de un 19 a 34%.¹⁹

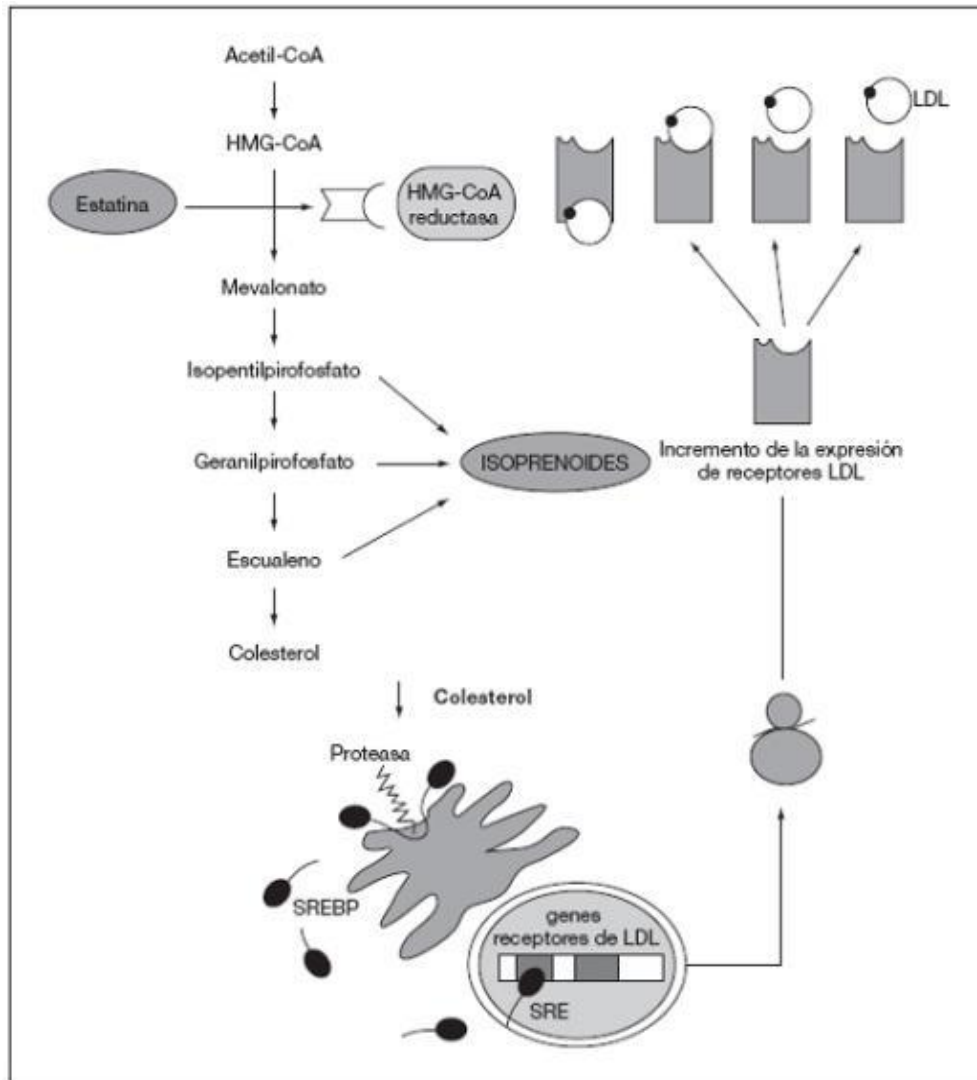


Figura 26. Mecanismo de acción de las estatinas.³⁴

2.11.4 CONTRAINDICACIONES

La pravastatina sódica se contraindica en personas con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Así mismo, en pacientes con enfermedades hepáticas activas o a quienes presentan una elevación inexplicable de las enzimas hepáticas, durante el embarazo y la lactancia.¹²

2.11.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La colestiramina y/o el colestipol, pueden provocar disminución de la biodisponibilidad de la pravastatina cuando se usan concomitantemente; En el caso de la ciclosporina, eritromicina, inmunosupresores y la niacina, se ha reportado que pueden incrementar el riesgo de falla renal aguda, así mismo pueden incrementar los efectos adversos sobre el sistema musculoesquelético; El uso de anticoagulantes orales puede incrementar el riesgo de sangrado.¹¹

2.11.6 REACCIONES ADVERSAS

Fatiga, mareos, dolor de cabeza, dolor de pecho, rinitis, dolor abdominal, flatulencia, constipación, diarrea, náusea, pancreatitis, vómito, tos, prurito, miopatía, mialgia, rabdomiólisis, insuficiencia renal.¹¹

III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3.1 JUSTIFICACIÓN

Los índices de diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población con alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) son considerablemente bajos, esto se ha convertido en un problema de salud pública creciente. Se sabe que las ECV representan 30% de todas las muertes en el mundo y reduce el 10% de vida saludable.⁵¹ Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran las hipercolesterolemias, causando una gran preocupación para el sector salud.

De la necesidad de ofrecer un tratamiento con una mejor eficacia y dado que la pravastatina sódica, la cual es utilizada para disminuir el colesterol y los triglicéridos de la sangre, así como prevenir ECV, solo se encuentra formulada en forma de comprimidos, se busca implementar una alternativa a la vía de administración oral, debido a que en esta se ocasionan problemas de biodisponibilidad dentro del organismo ya que este tipo de vía presenta fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, además de tener la desventaja de sufrir el efecto del primer paso hepático.⁴¹

Por lo tanto, se necesita el desarrollo de sistemas que eviten este tipo de problemas tomándose como opción la vía de administración transdérmica, donde se emplean fármacos con determinadas características fisicoquímicas y biofarmacéuticas que presentan la capacidad de difundir a través de las membranas biológicas, dando la oportunidad de desarrollar sistemas de administración transdérmica, donde los componentes de la formulación presenten un rol importante a la hora de la liberación del fármaco, lo cual permitirá cumplir con su objetivo de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante, así como presentar las ventajas de evitar el efecto del primer paso hepático y disminuir los efectos secundarios, entre otras.³

Al mismo tiempo la implementación de promotores físicos como lo son las microagujas favorece el paso de fármacos a través de la piel, lo cual se presenta como una alternativa novedosa que ayuda a mejorar la eficacia del fármaco, ya que existen principios activos que no presentan las propiedades adecuadas para atravesar la piel de manera eficiente, por lo que se busca modificar la barrera difusional que representa la piel y aumentar la penetración de las sustancias.

El estudio de la penetración *in vitro* de la pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán, con el uso de microagujas de diferentes longitudes y la variación de la cantidad presente del PF-127, el cual actúa como agente estructurante dentro de la formulación de los parches, permitirá observar si se presenta algún efecto sobre la liberación del principio activo con el fin de determinar si se puede proponer esta forma farmacéutica como una nueva alternativa a la vía oral existente.

3.2 HIPÓTESIS

La penetración transdérmica *in vitro* de la pravastatina sódica a través de piel humana se verá incrementada al formularse en parches transdérmicos con una matriz polimérica de quitosán variando las cantidades del Pluronic® F-127 y acoplándolos al uso de microagujas de diferente longitud (0.25 y 2.25 mm) como promotores físicos para estudios de difusión en celdas verticales tipo Franz, por lo tanto será posible proponer esta forma farmacéutica como una novedosa alternativa.

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la penetración *in vitro* a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán, empelando microagujas de dos diferentes longitudes como promotor físico, mediante estudios de difusión en celdas verticales tipo Franz, para determinar si se incrementa el paso de este fármaco y poder proponer esta nueva forma farmacéutica como alternativa a su administración oral existente en el mercado.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Formular pravastatina sódica en parches transdérmicos de quitosán variando la cantidad presente del Pluronic® F-127 (1%, 3% y sin la presencia de este componente).
- 2.- Utilizar microagujas de 0.25 mm y 2.25 mm de longitud como promotores físicos de la penetración, para generar microperforaciones en las muestras de piel, con el fin de observar su efecto en la penetración del principio activo.
- 3.- Caracterizar biofarmacéuticamente los parches transdérmicos formulados mediante los perfiles de penetración (cantidad acumulada de fármaco por área expuesta en función del tiempo) para la obtención de los parámetros: flujo (f), constante de permeabilidad (kp) y tiempo de latencia (t_l), acoplados al uso de microagujas.
- 4.- Analizar si el PF-127 contenido en los parches transdérmicos impacta en la penetración de pravastatina sódica a través de la piel.
- 5.- Determinar cuál parche transdérmico y que longitud de microagujas (0.25 o 2.25 mm) favorece en mayor grado la penetración de pravastatina sódica a través de la piel.

V. METODOLOGÍA

5.1 MATERIALES

5.1.1 REACTIVOS

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

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

5.1.2 EQUIPOS

- Balanza Analítica ± 0.0001 mg (BOECO Germany)
- pHmetro ± 0.01 unidades de pH (SCIENCED MED SM-3BW)
- Parrilla Agitador Multiplaza (SCIENCE MED MS-H-S10)
- Espectrofotómetro UV-Vis de haz simple (VELAB VE-5100UV)
- Dispensor extratur (Quimins, México)

5.1.3 MATERIAL

- Láminas de acetato
- Placas de vidrio

- Vasos de precipitado de 10, 100 y 250 mL
- Charolas de plástico pequeñas
- Espátula
- Agitador de vidrio
- Probeta graduada de 50 mL
- Pipeta graduada de 2 y 5 mL
- Matraz volumétrico de 100 y 250 mL
- Celdas de difusión tipo Franz de vidrio
- Cortador de parches
- Pipetas Pasteur de vidrio
- Agitador magnético
- Microagujas 0.25 mm (MT Roller Clinical Resolution, USA)
- Microagujas 2.25 mm (Mricroneedle Skin Nurse System)
- Viales de vidrio de 1.5 mL
- Tubos de ensaye
- Pipeta volumétrica de 2, 3, 4, 8, 6, 10 mL
- Parafilm
- Celdas de cuarzo 10 mm
- Propipetas
- Desecador

5.1.4 MATERIAL BIOLÓGICO

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

5.2 MÉTODOS

5.2.1 PREPARACIÓN DE PARCHES TRANSDÉRMICOS

La preparación de los parches transdérmicos se realizó en base a modificaciones de la metodología de Escobar- Chávez, et al. (2011). La Tabla 6 muestra las formulaciones que se prepararon para su posterior caracterización biofarmacéutica.

Tabla 6. Formulación de los parches transdérmicos al 1%, 3% y 0% de PF-127

Formulación	(1% PF-127)	(3% PF-127)	(0% PF-127)	Función
Quitósán	0.45 g	0.45 g	0.45 g	Matriz
Propilenglicol	4.5 mL	4.5 mL	4.5 mL	Codisolvente
Ácido acético	50 mL	50 mL	50 mL	Disolvente
PF-127	0.3 g	0.9 g	0.0 g	Estructurante
Pravastatina sódica	0.3 g	0.3 g	0.3 g	Principio activo

Anticipadamente se preparó la solución de ácido acético, tomando 1.5 mL de ácido acético glacial en 250 mL de agua destilada.

Cada uno de los componentes de la formulación se pesó en una balanza analítica y se agregaron en un vaso de precipitados. La mezcla formada se agitó mediante el uso de un dispersor hasta completa homogeneización. Posteriormente, la mezcla se vertió en moldes de acetato colocados en una placa de vidrio en donde se dejó secar a temperatura ambiente (25 °C) por un período de 72 horas (Figura 27).



Figura 27. Parche transdérmico en el molde de acetato sobre una placa de vidrio.

Una vez secos los parches se desmoldaron y se almacenaron a temperatura ambiente en el interior de un desecador para su posterior evaluación.

5.2.2 ESTUDIOS DE PERMEACIÓN IN VITRO A TRAVÉS DE PIEL HUMANA

Los estudios de permeación *in vitro* se realizaron utilizando piel abdominal humana, obtenida de lipectomías, usando celdas verticales de difusión tipo Franz.

En primer lugar se removió el exceso de grasa de la piel, se cortó la piel abdominal completa en trozos de tamaño adecuado, de tal forma que cubrieran el área total de las celdas de difusión tipo Franz y finalmente se almacenó en el congelador a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su utilización.

Previamente al montaje de la piel en las celdas de difusión, se le hizo pasar el arreglo de microagujas metálicas (Dermaroller de 0.25 o 2.25 mm) (Figura 28) para generar las perforaciones en la piel. Esta acción se realizó 10 veces por cada una de las direcciones establecidas (Figura 29).

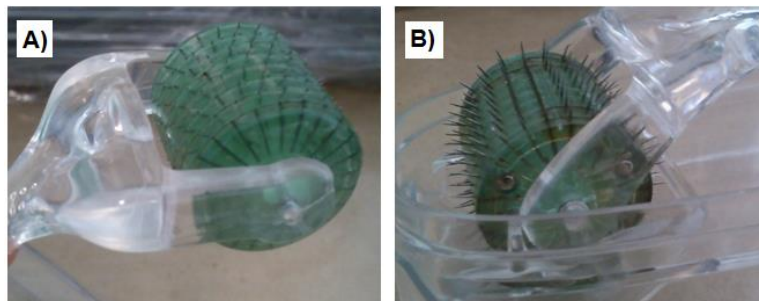


Figura 28. Microagujas: A) 0.25 mm y B) 2.25 mm.

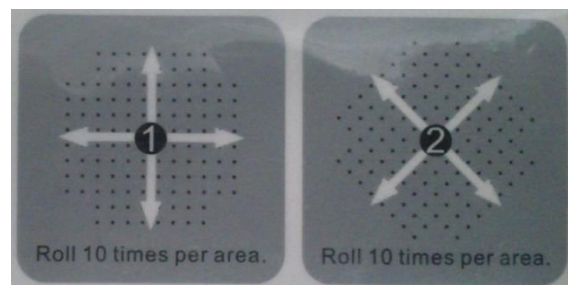


Figura 29. Direcciones de paso de microagujas sobre la piel.

Posteriormente se realizó el montaje de la piel y el parche transdérmico en las celdas de difusión tipo Franz (Figura 30); en el compartimento receptor se colocó como medio receptor solución de buffer HEPES $\text{pH}=7.4$, el cual se preparó pesando 1.4967 g de HEPES a los cuales se les agregaron 100 mL de agua destilada, se mezcló hasta disolver y con una solución de hidróxido de sodio se llevó al pH deseado, una vez establecido el

pH se agregó la solución en un matraz aforado de 250 mL y se llevó a la marca de aforo con agua destilada.

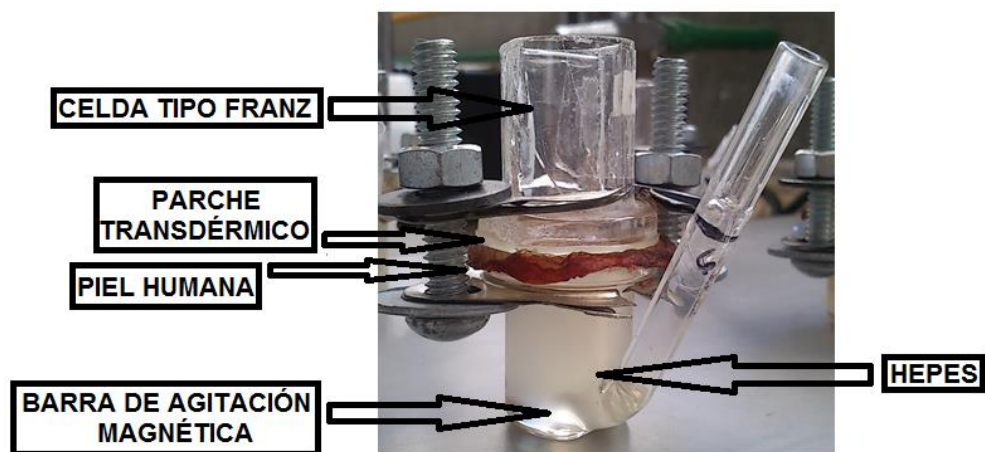


Figura 30. Celdas de difusión tipo Franz ya montadas para las permeaciones.

Las celdas montadas se mantuvieron a 37 °C y con agitación constante a 50 rpm, por un período de 32 horas, en un agitador multiplaza (Figura 31).



Figura 31. Montaje de las permeaciones.

Se realizó la toma de muestras en los siguientes intervalos de tiempo: 2, 4, 6, 8, 24, 26, 28, 30 y 32 horas. Las muestras colectadas se analizaron mediante un método espectrofotométrico previamente validado (Ver anexos) a una longitud de onda de 238 nm (Figura 32).

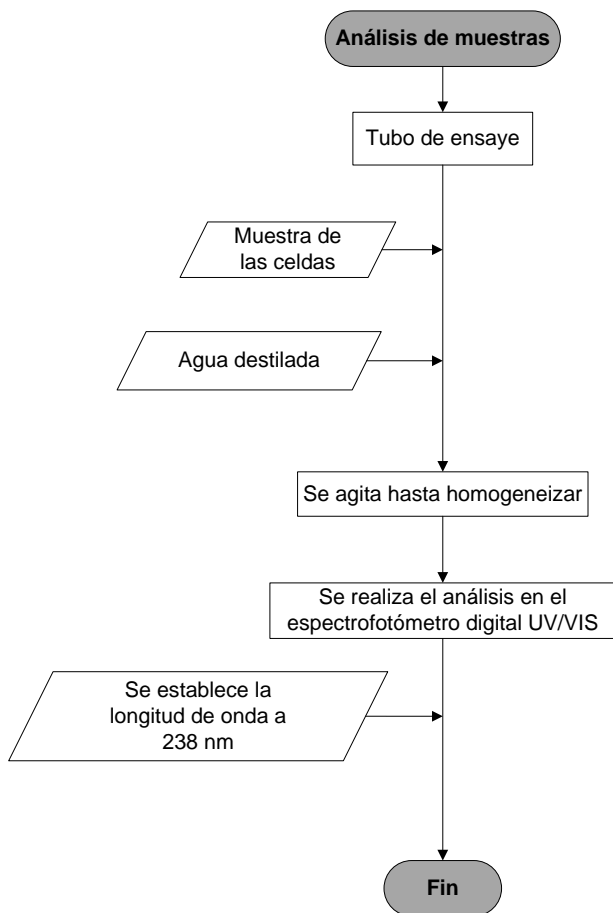


Figura 32. Proceso para el análisis de las muestras.

La Tabla 7 muestra el tipo de parches analizados y la longitud de las microagujas utilizadas.

Tabla 7. Formulaciones evaluadas en las permeaciones

Tipo de Parche	Longitud de microagujas (mm)
Parche 0% PF-127	0.25, 2.25 y 0.0
Parche 1% PF-127	0.25, 2.25 y 0.0
Parche 3% PF-127	0.25, 2.25 y 0.0

Con los datos calculados se graficaron los perfiles de penetración y se obtuvieron los parámetros biofarmacéuticos de los sistemas transdérmicos generados (Flujo (f), constante de permeabilidad (kp) y tiempo de latencia (t_L)). Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa StatGraphics Centurion 16.1.11.

VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 ESTUDIOS DE PERMEACIÓN *IN VITRO* A TRAVÉS DE PIEL HUMANA

Los estudios de permeación *in vitro* utilizando las celdas de difusión tipo Franz son de gran relevancia para determinar la cinética de absorción percutánea de muchos fármacos. Lo cual representa un papel fundamental a la hora del diseño y desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos. Así mismo, los estudios *in vitro* realizados de manera adecuada han puesto en manifiesto que pueden proporcionar una buena predicción de la absorción cutánea *in vivo*. Ante esto el uso de piel humana es primordial, ya que permite proporcionar condiciones reales a la experimentación, debido a que esta es viable aun después de su extirpación.⁴³

Tomando en cuenta estos argumentos se llevaron a cabo estudios de permeación *in vitro* a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán usando microagujas como promotor físico. Para esto se montaron las celdas de difusión tipo Franz, llevando a cabo el muestreo en el intervalo de tiempo establecido y realizando un análisis espectrofotométrico a las muestras obtenidas.

Mediante la determinación de las concentraciones se calculó la cantidad acumulada (mg) de pravastatina sódica y la cantidad acumulada por área expuesta de parche, esta última se obtuvo dividiendo la cantidad acumulada entre 2.19 cm² (área de piel expuesta al parche transdérmico). Estos cálculos se llevaron a cabo para cada uno de los parches transdérmicos (PTD), como se muestra en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Cantidad acumulada de pravastatina sódica (mg) de todos los PTD acoplados con las microagujas utilizadas

		PTD (Microagujas utilizadas)								
		Promedios								
Tiempo muestreo (h)	Cantidad acumulada de pravastatina sódica (mg)	PTD 0% (2.25)	PTD 0% (0.25)	PTD 0% (SIN)	PTD 1% (2.25)	PTD 1% (0.25)	PTD 1% (SIN)	PTD 3% (2.25)	PTD 3% (0.25)	PTD 3% (SIN)
2		0.1398	0.0824	0.1285	0.1235	0.1709	0.2659	0.1494	0.0276	0.0667
4		0.2366	0.2129	0.2988	0.2909	0.2260	0.6648	0.3438	0.0777	0.2235
6		0.4069	0.3873	0.5180	0.5098	0.3750	1.0999	0.4346	0.2283	0.3293
8		0.4680	0.6740	0.7915	0.5966	0.5647	1.6269	0.5168	0.4127	0.4470
24		0.9915	1.3204	1.2504	0.8501	1.1586	2.5756	1.0759	0.9943	0.6093
26		1.2910	1.9731	1.6780	0.9816	1.6998	3.5628	1.5621	1.6306	0.7811
28		1.6850	2.7146	2.0893	1.1384	2.1943	4.5703	2.0681	2.3605	0.9788
30		2.2328	3.4949	2.5882	1.3124	2.6862	5.7503	2.6675	3.2324	1.3431
32		2.8243	4.3938	3.1919	1.7564	3.1059	6.9963	3.3704	4.1932	1.7881

Tabla 9. Cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm^2) de pravastatina sódica de todos los PTD acoplados con las microagujas utilizadas

		PTD (Microagujas utilizadas)								
		Promedios								
Tiempo muestreo (h)	Cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm^2)	PTD 0% (2.25)	PTD 0% (0.25)	PTD 0% (SIN)	PTD 1% (2.25)	PTD 1% (0.25)	PTD 1% (SIN)	PTD 3% (2.25)	PTD 3% (0.25)	PTD 3% (SIN)
2		0.0638	0.0222	0.0206	0.1328	0.0780	0.0434	0.0370	0.0046	0.0187
4		0.1080	0.0574	0.0480	0.3127	0.1032	0.1085	0.0851	0.0130	0.0626
6		0.1858	0.1044	0.0832	0.5482	0.1712	0.1794	0.1076	0.0383	0.0922
8		0.2137	0.1817	0.1270	0.6415	0.2578	0.2654	0.1279	0.0692	0.1252
24		0.4527	0.3559	0.2007	0.9141	0.5291	0.4202	0.2663	0.1668	0.1707
26		0.5895	0.5318	0.2693	1.0555	0.7761	0.5812	0.3867	0.2736	0.2188
28		0.7694	0.7317	0.3354	1.2241	1.0020	0.7456	0.5119	0.3961	0.2742
30		1.0196	0.9420	0.4154	1.4112	1.2266	0.9381	0.6603	0.5424	0.3762
32		1.2896	1.1843	0.5123	1.8886	1.4182	1.1413	0.8343	0.7035	0.5009

Al obtener la cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm^2) de cada uno de los parches transdérmicos, se sacó el promedio de cada una de las celdas; estos valores se graficaron con el fin de obtener los perfiles de penetración transdérmica, en función del tiempo, de los parches transdérmicos acoplados al uso de microagujas de 2.25 mm y 0.25 mm, así como en los que no se emplearon las microagujas (difusión pasiva). (Figura 33 - 41).

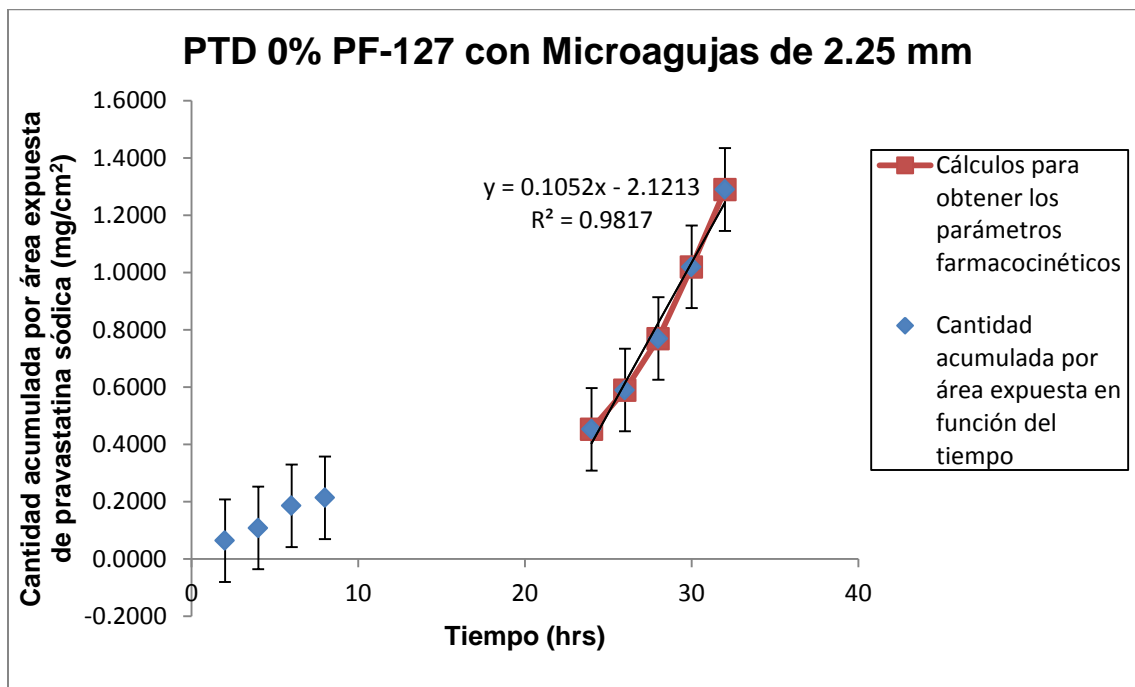


Figura 33. Perfil de penetración transdérmica del PTD 0% PF-127 con microagujas de 2.25 mm, ($n = 4$).

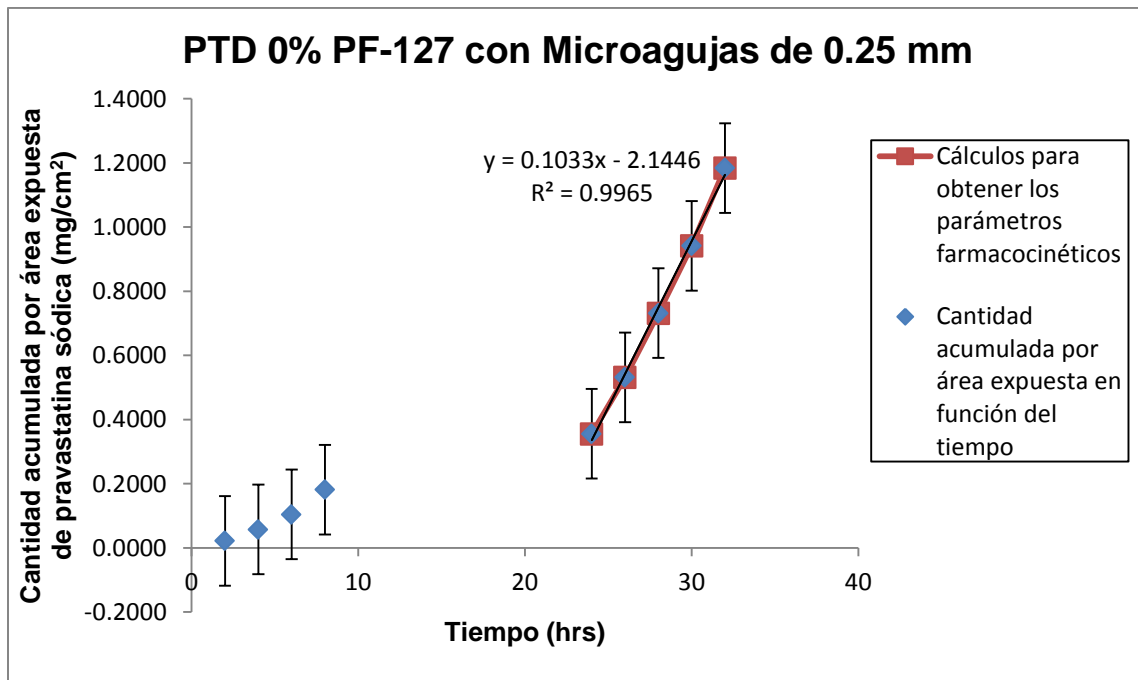


Figura 34. Perfil de penetración transdérmica del PTD 0% PF-127 con microagujas de 0.25 mm, (n = 4).

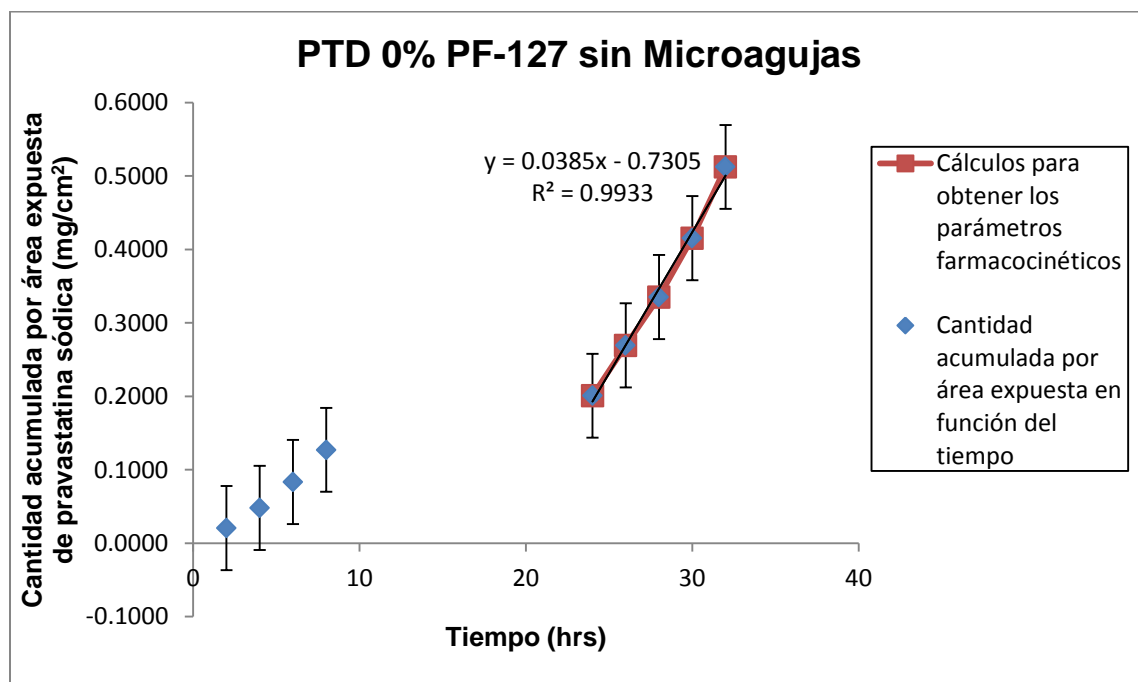


Figura 35. Perfil de penetración transdérmica del PTD 0% PF-127 sin microagujas, (n = 4).

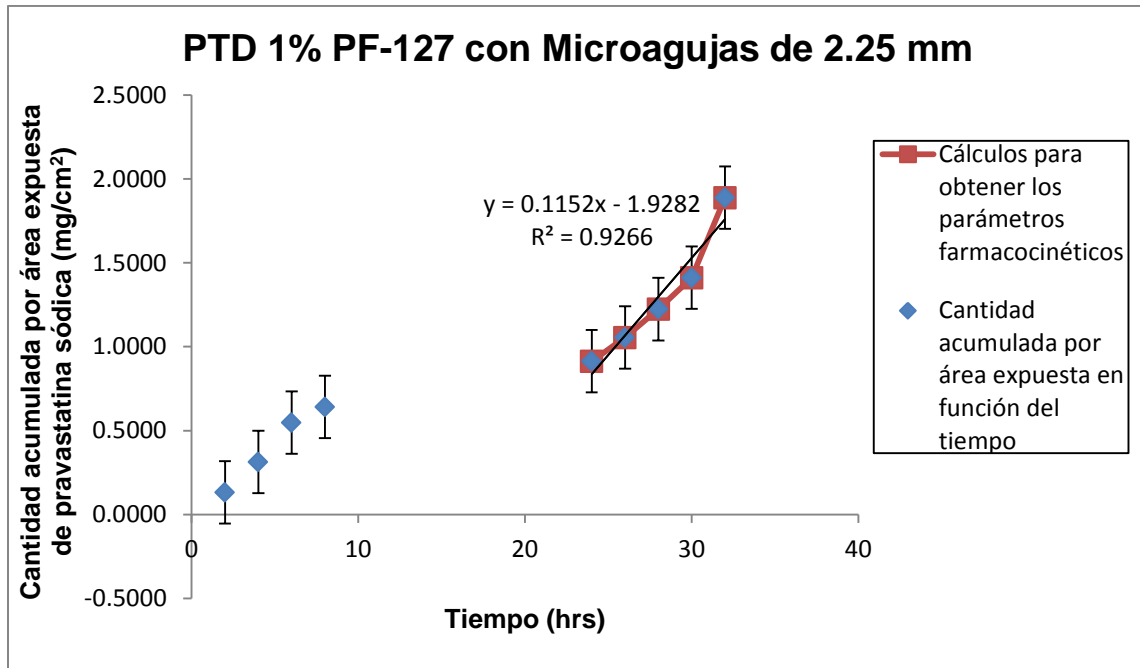


Figura 36. Perfil de penetración transdérmica del PTD 1% PF-127 con microagujas de 2.25 mm, (n = 4).

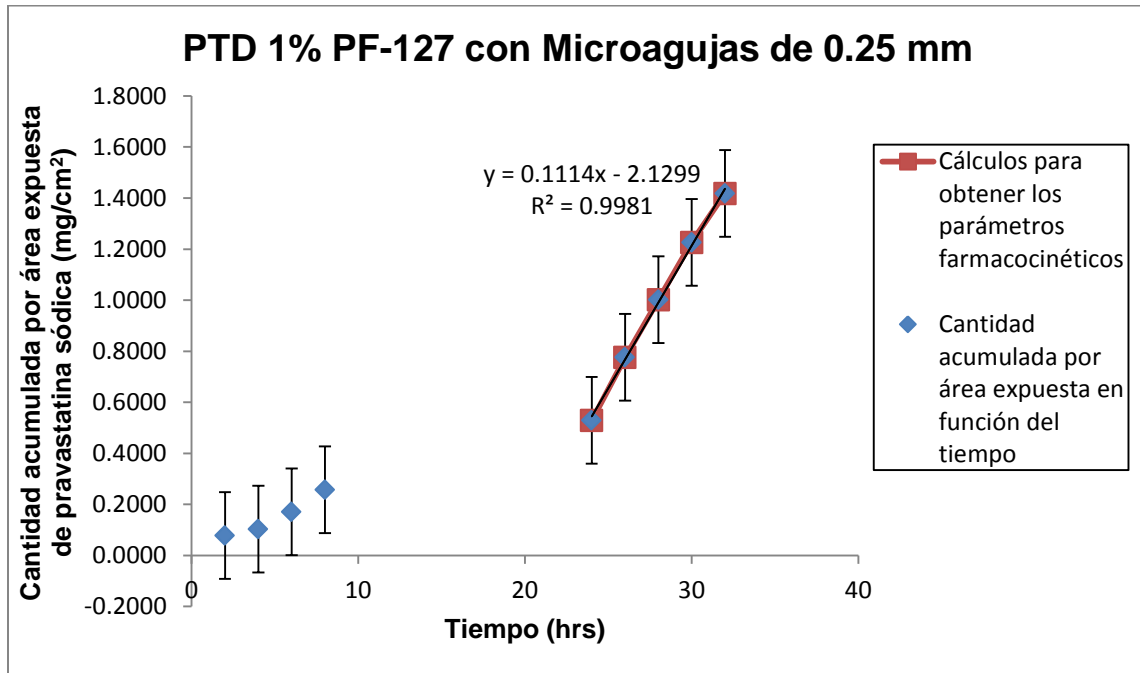


Figura 37. Perfil de penetración transdérmica del PTD 1% PF-127 con microagujas de 0.25 mm, (n = 4).

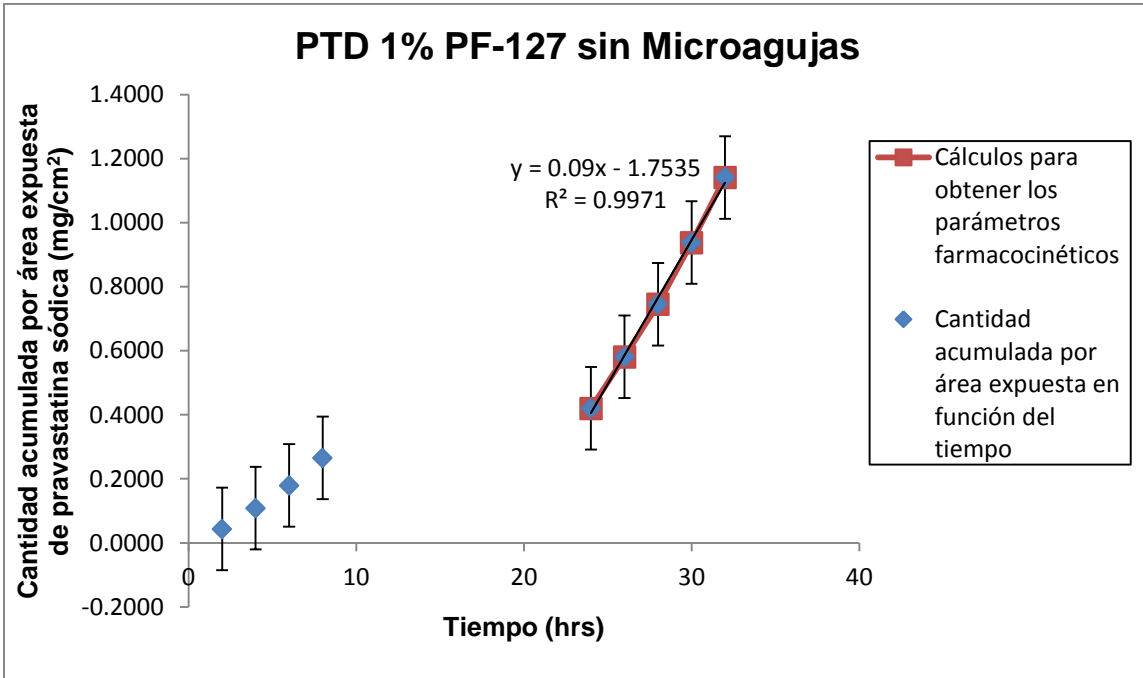


Figura 38. Perfil de penetración transdérmica del PTD 1% PF-127 sin microagujas, (n = 4).

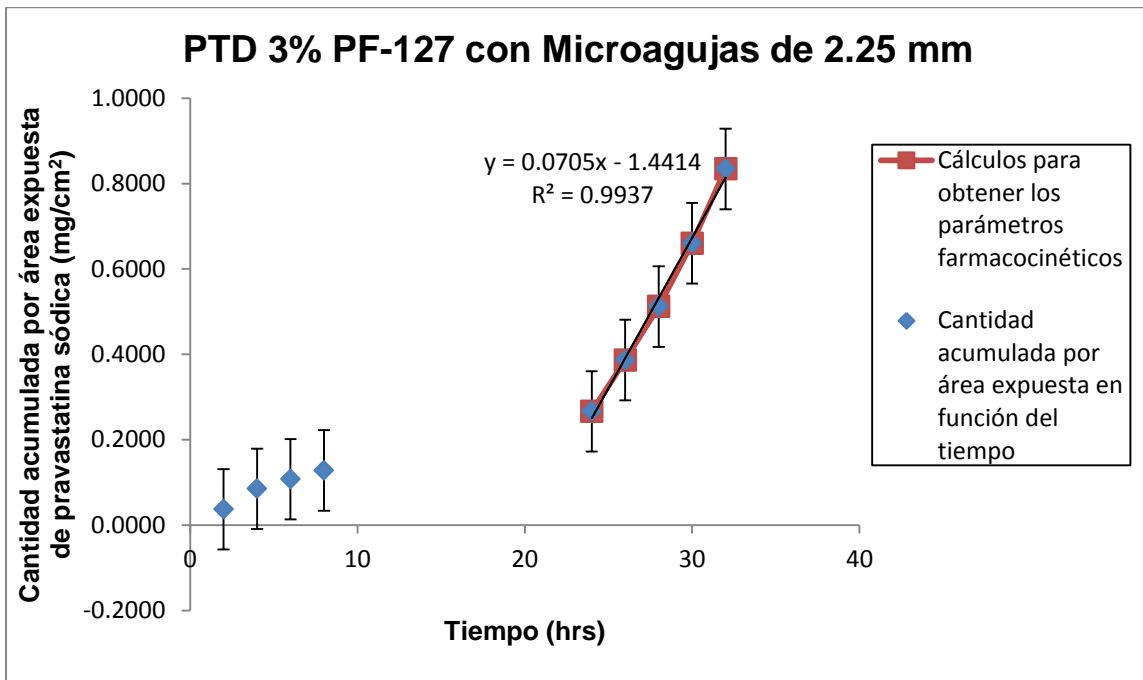


Figura 39. Perfil de penetración transdérmica del PTD 3% PF-127 con microagujas de 2.25 mm (n = 4).

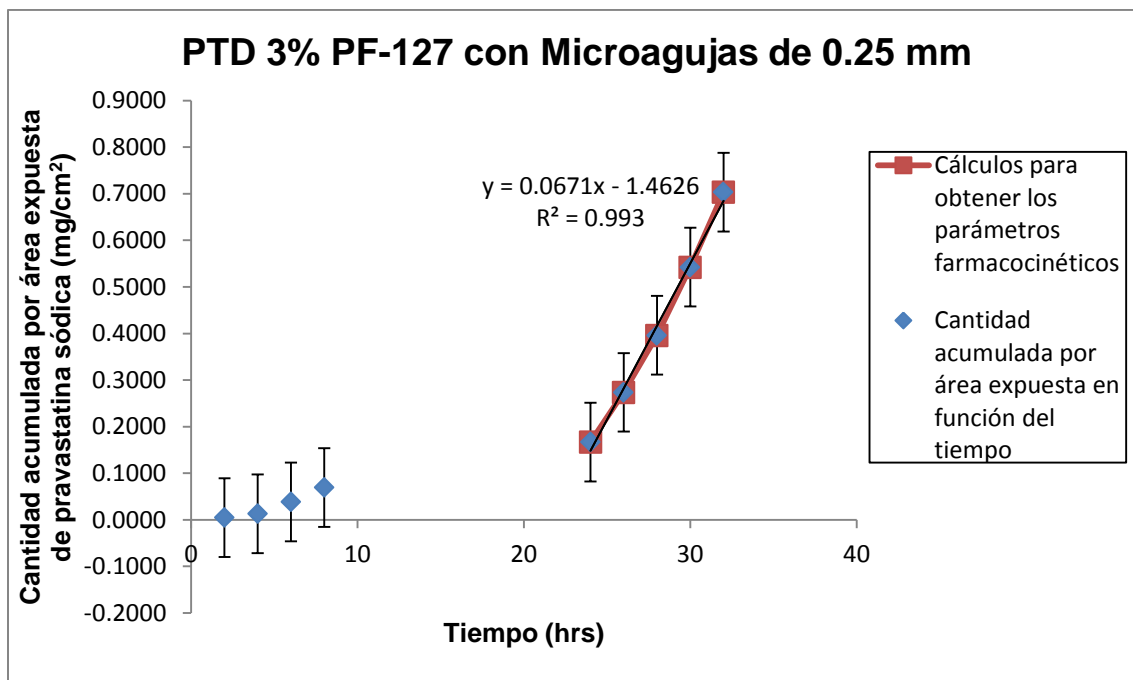


Figura 40. Perfil de penetración transdérmica del PTD 3% PF-127 con microagujas de 0.25 mm (n = 4).

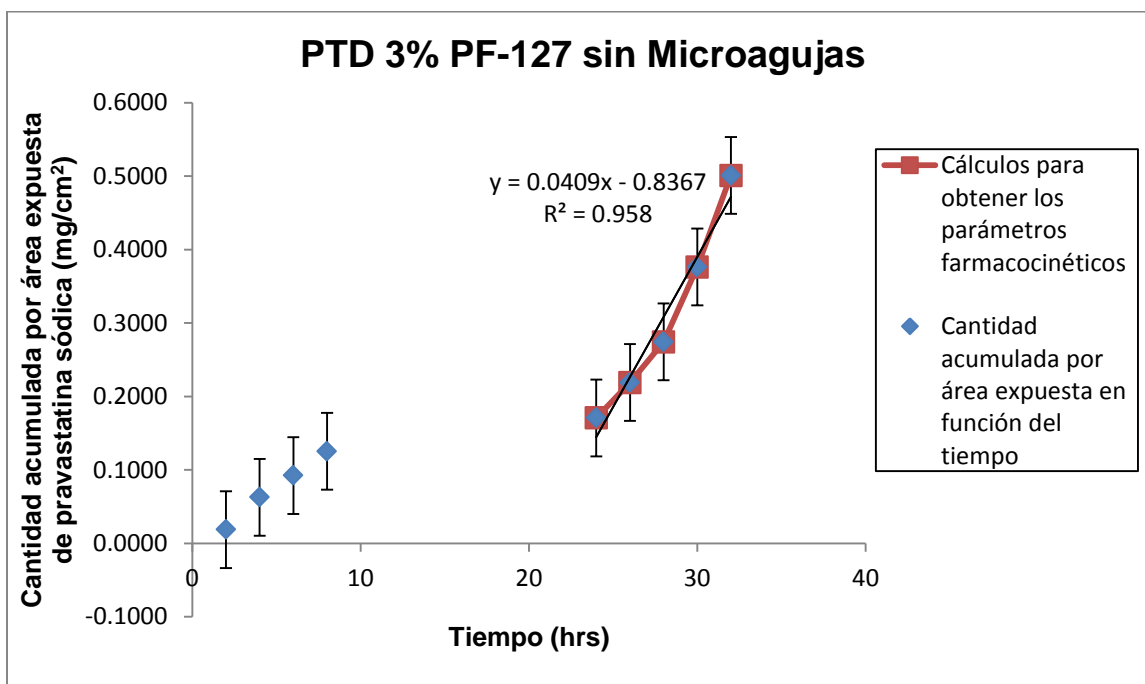


Figura 41. Perfil de penetración transdérmica del PTD 3% PF-127 sin microagujas (n = 4).

El obtener cada uno de estos perfiles permitió realizar la comparación de todas las formulaciones y con esto determinar cuál de ellas presentó una mayor cantidad liberada del principio activo a través de la piel (Figura 42).

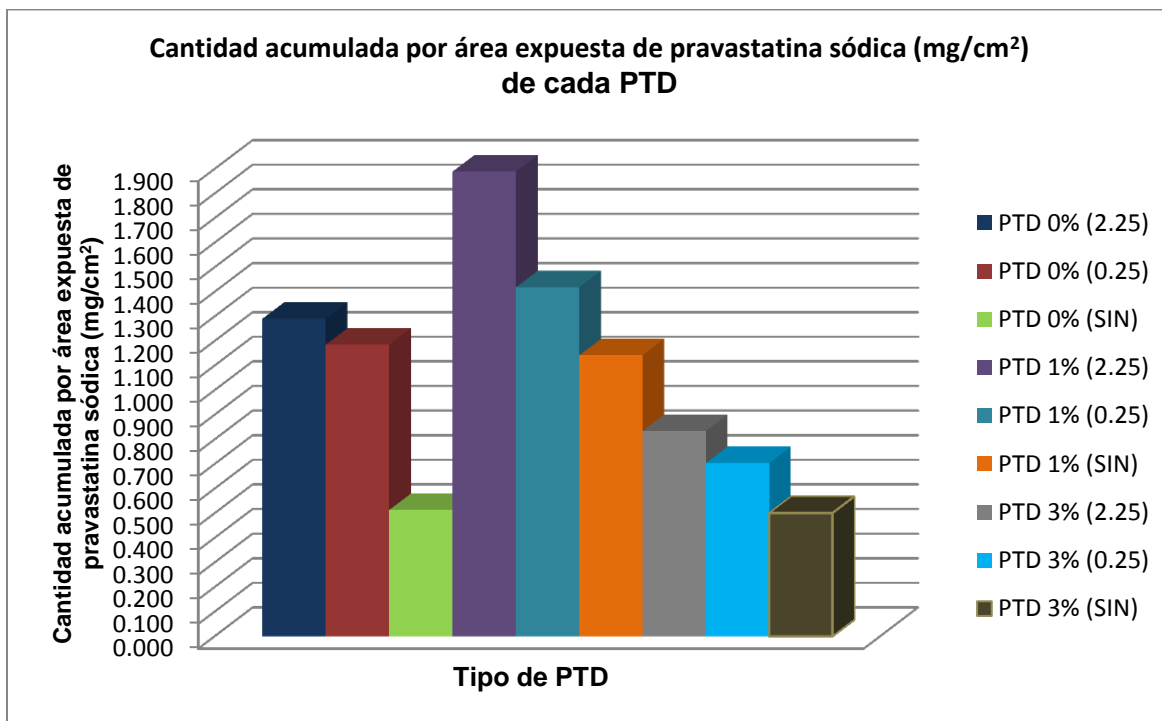


Figura 42. Comparación de cantidad acumulada por área expuesta de pravastatina sódica (mg/cm²) de cada PTD.

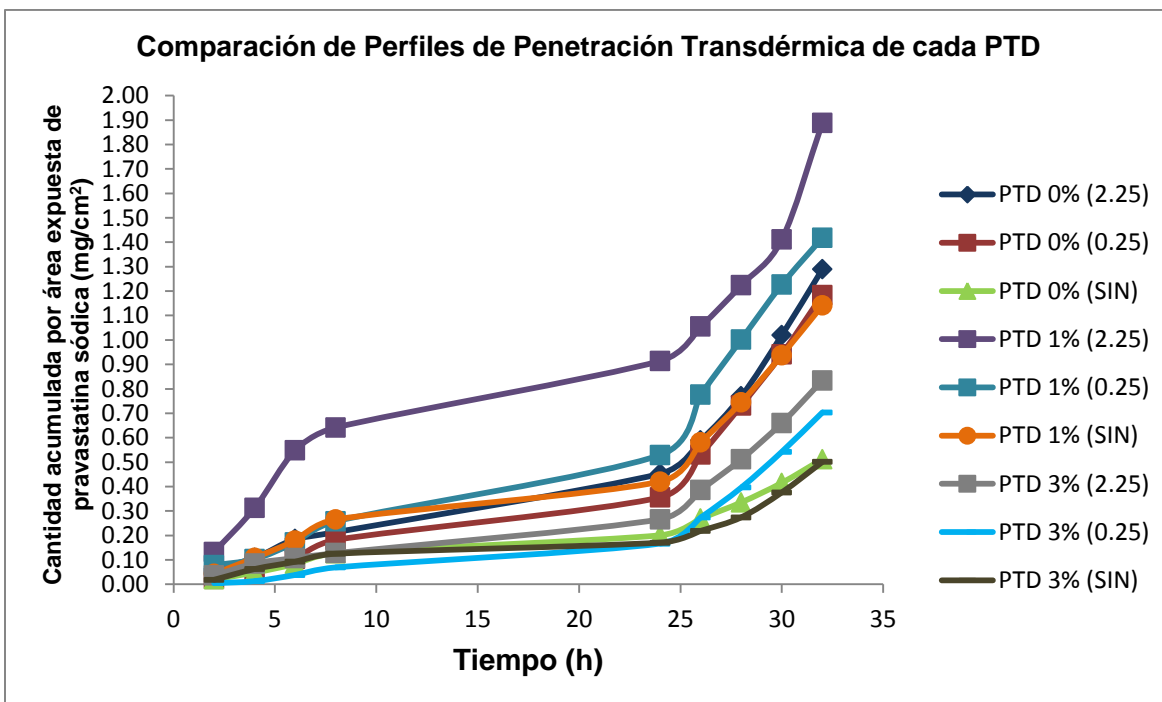


Figura 43. Comparación de Perfiles de penetración transdérmica de cada PTD.

En la Figura 43 se logra observar que en un principio en todos los PTD hay una liberación rápida de pravastatina sódica, esto se debe a que este principio activo está distribuido uniformemente en la matriz polimérica, por lo cual se encuentra tanto en la parte interna como en la externa de la misma, y al estar una de estas caras en contacto directo con la piel, existe una mayor liberación al inicio.

Podemos observar que, para el caso del parche transdérmico con el 1% de PF-127 usando microagujas de 2.25 mm, presentó una mayor cantidad liberada de pravastatina sódica en comparación con todos los PTD, esto puede ser explicado debido a que el Pluronic® F-127 es un agente activo de superficie no iónico de carácter anfifílico, lo cual permite a su porción polar (cadenas de poli óxido de etileno) tener una mayor interacción con el activo, Incrementando su liberación.⁸⁵

El PF-127, también tiene la capacidad de ser un agente estructurante, forma un entramado molecular en función de la concentración. A medida que se incrementa su concentración da lugar a agregados multimoleculares,²⁴ impidiendo que el principio activo se libere a una mayor velocidad, ya que este queda atrapado dentro de este enrejado polimérico; lo cual explica el comportamiento de los PTD del 3% y del mismo PTD 3% PF-127 sin microagujas administrado únicamente por difusión pasiva, que presenta una menor liberación del activo en comparación con el resto de los parches.

Así mismo, se puede observar también, que la longitud de las microagujas tiene un papel importante debido a que las microagujas de 2.25 mm para los diferentes parches

transdérmicos (sin PF-127, 1% y 3% de PF-127), presentaron una mayor penetración de pravastatina sódica. Esto se debe a que el espesor que presenta la epidermis, la capa más externa de la piel donde se encuentra el estrato córneo, la principal barrera de permeabilidad y que varía de 0.04 a 1.6 mm;³² es perforada y atravesada fácilmente al usar las microagujas de 2.25 mm, lo que le da la posibilidad a la pravastatina sódica de llegar con mayor facilidad a la dermis, la cual se encuentra altamente vascularizada.

Al observar el PTD 0% PF-127 con microagujas de 2.25 mm de longitud, se observa una mayor liberación de la pravastatina sódica con respecto a los otros PTD 0% y 3%, así como del PTD 1% PF-127 sin microagujas. Este comportamiento en cuanto a la penetración a capas profundas de piel, se debe propiamente a la presencia del quitosán, el cual tiene la capacidad de formar matrices poliméricas, las cuales se producen por la formación de una red entre las cadenas del quitosán. La formación de este entramado polimérico ocasiona que parte de la pravastatina sódica quede atrapada en el enrejado polimérico y otra parte, quede sobre la superficie o espacios producidos al formarse la red polimérica; esto provoca que el fármaco se libere de una forma rápida o retardada, dependiendo en que parte de la matriz polimérica se encuentre.⁴²

A partir de los perfiles de penetración transdérmica de cada una de las formulaciones (Figura 33-41), se lograron obtener los parámetros de flujo (f), el coeficiente de permeabilidad (kp) y el tiempo de latencia (t_L) (Tabla 10), correspondientes a cada PTD.

Tabla 10. Parámetros de Flujos (f), Constantes de permeabilidad (kp) y Tiempos de latencia (t_L) calculados de cada PTD

		Parámetros (Promedios)		
		Flujo (f) (mg/cm ² *h)	Constante de permeabilidad (kp) (cm ² /h)	Tiempo de latencia (t _L) (h)
Formulación acoplada al tipo de microagujas	PTD 0% (2.25)	0.1052	0.0159	20.1644
	PTD 0% (0.25)	0.1033	0.0158	20.7609
	PTD 0% (SIN)	0.0385	0.0059	18.9740
	PTD 1% (2.25)	0.1152	0.0175	16.7378
	PTD 1% (0.25)	0.1114	0.0170	19.1194
	PTD 1% (SIN)	0.0900	0.0137	19.4833
	PTD 3% (2.25)	0.0705	0.0107	20.4454
	PTD 3% (0.25)	0.0671	0.0102	21.7973
	PTD 3% (SIN)	0.0409	0.0062	20.4572

Los parámetros anteriormente mencionados, se lograron calcular empleando y linealizando la ecuación de la 1ª ley de Fick, la cual describe el proceso de difusión pasiva por el cual se lleva a cabo la absorción transdérmica. La difusión es un proceso irreversible en el que moléculas se introducen en un medio en el que inicialmente estaban ausentes, es decir que las moléculas difunden a través del gradiente de concentración.⁷⁶

Una vez que se obtuvieron los valores de los parámetros, se procedió a realizar el análisis estadístico, con el fin de determinar si existía alguna diferencia estadísticamente significativa entre las formulaciones, para esto se empleó un ANOVA multifactorial.

El flujo es la cantidad de principio activo el cual atraviesa la membrana por unidad de superficie en un determinado tiempo ($\text{mg}/\text{cm}^{2*\text{t}}$),⁷⁶ este se obtiene de la pendiente de la recta al graficar los perfiles de penetración transdérmica. Las influencias sobre este parámetro se pueden observar en la Tabla 11.

Tabla 11. Análisis de varianza para flujo (f)

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Tipo de PTD	0.0127331	2	0.00636655	5.41	0.0106
B:Microagujas	0.0122428	2	0.0061214	5.20	0.0123
INTERACCIONES					
AB	0.00289759	4	0.000724398	0.62	0.6555
RESIDUOS	0.0317988	27	0.00117774		
TOTAL (CORREGIDO)	0.0596723	35			

Ante los resultados obtenidos con el tratamiento estadístico, se puede determinar que para el tipo de PTD y el tipo de microagujas empleadas existe una diferencia estadísticamente significativa con el 95% de confianza, sobre el flujo. Mientras que al interaccionar estos dos factores no hay una diferencia estadísticamente significativa con el 95% de confianza.

Para el caso de las microagujas, estas al ser un promotor físico de la penetración, permiten perforar las diferentes capas que conforman la piel, posibilitando el acceso de la pravastatina sódica hacia y a través de la piel, donde difunde y es absorbida, mejorando así la administración del fármaco. Por lo tanto al haber aplicado microagujas de diferente longitud, estas pueden realizar perforaciones de diferentes tamaños y ante esto favorecer en mayor o menor medida que el activo penetre con facilidad.³⁸ Esto se puede observar con la Tabla 12 la cual aplica una comparación de medias para determinar cuáles son las medias significativamente diferentes, por lo que se determina que las microagujas de 2.25 y 0.25 mm presentan diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95% de confianza con respecto a aquellos que no usan las microagujas, lo cual se explica ya que las de mayor longitud perforaran hasta llegar a la dermis favoreciendo el paso de una mayor cantidad del activo por cada centímetro cuadrado en un determinado tiempo, mientras que las de 0.25 mm pueden llegar a perforar únicamente la epidermis, con la posible desventaja de no llegar a la dermis; pero al no utilizar microagujas, no existe algún factor que favorezca la difusión pasiva y por tanto existen más barreras de penetración que atravesar, para que el principio activo pueda seguir difundiendo.

Tabla 12. Prueba de rangos múltiples para flujo (f) por el factor microagujas

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0.25 mm - 2.25 mm		-0.003	0.0347469
0.25 mm - SIN microagujas	*	0.0375333	0.0347469
2.25 mm - SIN microagujas	*	0.0405333	0.0347469

* indica una diferencia significativa.

En el caso del tipo de PTD, estos al presentar dentro de su formulación componentes como el PF-127, capaz de formar entramados moleculares en función de su concentración y el quitosán que presenta la capacidad de formar matrices poliméricas; permiten que exista la liberación, la difusión y absorción de la pravastatina sódica hacia y a través de la piel, ya sea de forma rápida o retardada, dependiendo de la concentración y presencia de estos materiales. Esto se logra observar con la Tabla 13, la cual muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% entre el PTD 1% PF-127 con respecto al PTD 3% PF-127; Este comportamiento está dado por la presencia del Pluronic® F-127 a la concentración del 1%, ya que en esta concentración permite que exista la interacción con el activo, favoreciendo que exista un mayor flujo y por tanto afectando este parámetro; mientras que al 3% la formación del entramado molecular provoca que el fármaco quede atrapado dentro de este, dificultando que el principio activo se libere a una mayor velocidad. Mientras que al estar presente o ausente el PF-127 en la formulación no presenta una diferencia estadísticamente significativa con el 95% de nivel de confianza, lo cual se debe a que en ambos casos existe la formación de matrices poliméricas, las cuales van a modular la liberación del principio activo, ya sea a menor o mayor velocidad.

Tabla 13. Prueba de rangos múltiples para flujo (f) por el factor PTD

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
PTD 0% - PTD 1%		-0.0232167	0.0347469
PTD 0% - PTD 3%		0.02285	0.0347469
PTD 1% - PTD 3%	*	0.0460667	0.0347469

* indica una diferencia significativa.

El coeficiente de permeabilidad o la constante de permeabilidad (kp) nos permite determinar la cantidad de principio activo contenido en el parche transdérmico que pasa a través de cada cm² de la membrana en un determinado tiempo (cm²/t).⁴⁵ Este parámetro se obtiene al dividir el flujo entre la cantidad de pravastatina sódica contenida en cada parche transdérmico. Las influencias sobre este parámetro se pueden observar en la Tabla 14.

Tabla 14. Análisis de varianza para constante de permeabilidad (kp)

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Tipo de PTD	0.000294005	2	0.000147002	5.38	0.0108
B:Microagujas	0.000284102	2	0.000142051	5.20	0.0123
INTERACCIONES					
AB	0.0000661833	4	0.0000165458	0.61	0.6617
RESIDUOS	0.0007371	27	0.0000273		
TOTAL (CORREGIDO)	0.00138139	35			

Los resultados obtenidos del valor-P, prueban que el uso de las diferentes microagujas, así como el tipo de PTD, presentan una diferencia estadísticamente significativa con el 95% de nivel de confianza. Esto se justifica por las mismas razones que se presentan en el caso del parámetro de flujo. Estableciendo el hecho de que la cantidad de principio activo que pasa a través de cada cm² de la membrana sea en mayor medida al utilizar el PF-127 al 1% y en menor medida al estar presente al 3%, esto por ser un agente estructurante y tener la capacidad de formar entramados multimoleculares (Tabla 16). Así como, la longitud de las microagujas que favorecen la liberación y absorción del principio activo al ser de mayor longitud (2.25 mm), las cuales perforan la piel hasta llegar a la dermis (Tabla 15).

Tabla 15. Prueba de rangos múltiples para constante de permeabilidad (kp) por el factor microagujas

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0.25 mm - 2.25 mm		-0.000383333	0.00529021
0.25 mm - SIN microagujas	*	0.00575833	0.00529021
2.25 mm - SIN microagujas	*	0.00614167	0.00529021

* indica una diferencia significativa.

Tabla 16. Prueba de rangos múltiples para constante de permeabilidad (kp) por el factor PTD

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
PTD 0% - PTD 1%		-0.003525	0.00529021
PTD 0% - PTD 3%		0.003475	0.00529021
PTD 1% - PTD 3%	*	0.007	0.00529021

* indica una diferencia significativa.

El tiempo de latencia (t_L) se puede definir como la cantidad de fármaco liberado en un período de tiempo determinado y donde la liberación se vuelve constante a través de la piel.⁴⁵ Este parámetro se observa en los perfiles de penetración transdérmica y se calcula cuando se da el intercepto a 0, cuando la línea del estado estacionario se extrapola al eje del tiempo. Las influencias sobre este parámetro se pueden observar en la Tabla 17.

Tabla 17. Análisis de varianza para tiempo de latencia (t_L)

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Tipo de PTD	62.1878	2	31.0939	2.99	0.0670
B:Microagujas	76.9336	2	38.4668	3.70	0.0379
INTERACCIONES					
AB	33.9947	4	8.49868	0.82	0.5250
RESIDUOS	280.548	27	10.3907		
TOTAL (CORREGIDO)	453.664	35			

A partir de los resultados obtenidos para determinar los factores que afectan el tiempo de latencia, se establece que el tipo de microagujas utilizadas presentan una diferencia estadísticamente significativa con un 95% de nivel de confianza. Mientras que los tipos de parches y la interacción de estos dos factores no presentan ninguna diferencia estadísticamente significativa con un 95% de nivel de confianza.

Para las microagujas, la diferente longitud que estas tienen permite que exista una diferencia significativa (Tabla 18), esto se logra observar, ya que como se ha mencionado anteriormente las microagujas de 2.25 mm perforan toda la epidermis y parte de la dermis favoreciendo la penetración de la pravastatina sódica y evitando así barreras de permeación, en comparación con las microagujas de 0.25 mm que solo perforan la epidermis, existiendo entonces barreras que impiden una absorción rápida.

Tabla 18. Prueba de rangos múltiples para tiempo de latencia (t_L) por el factor microagujas

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0.25 mm - 2.25 mm	*	3.46387	3.26372
0.25 mm - SIN microagujas		0.94585	3.26372
2.25 mm - SIN microagujas		-2.51802	3.26372

* indica una diferencia significativa.

En el caso de los PTD, estos no presentan una diferencia significativa (Tabla 17), debido a que en todas las formulaciones (PTD 0%, 1% y 3% PF-127) se forman matrices poliméricas con el PF-127 y el quitosán, por lo tanto se produce el control de la liberación de la pravastatina sódica ya sea en una mayor o una menor cantidad dependiendo del material que se emplee, por lo que esta característica permite que en los PTD la liberación se vuelva constante a tiempos que no presentan ninguna diferencia entre ellos.

El método empleado para discriminar entre las medias fue el procedimiento de diferencia verdaderamente significativa (HSD) de Tukey. Este es usado ya que cuando el número de comparaciones es elevado, con el método de diferencia mínima significativa (LSD), comúnmente más usado, se puede conducir a un número de grandes diferencias, aunque estas no existan realmente.¹⁴

En resumen, el tipo de formulación (parches transdérmicos 0%, 1% y 3% de PF-127) solo afecta el flujo y la constante de permeabilidad, mientras que la longitud de las microagujas (2.25 y 0.25 mm) afectan los tres parámetros (flujo, constante de permeabilidad y tiempo de latencia). Esto se debe a que las microagujas son promotores de la penetración, lo cual implica que al utilizarlas el proceso de absorción y difusión de la pravastatina sódica hacia y a través de la piel se verá incrementado, presentando una mayor o menor cantidad, dependiendo de la longitud de las microagujas.

VII. CONCLUSIONES

1. Se logró formular pravastatina sódica en parches transdérmicos de quitosán variando la cantidad presente de PF-127 (1%, 3% y 0%). Con lo cual se analizó el comportamiento que presentaron las formulaciones al producir las matrices poliméricas. Influyendo en la liberación del principio activo, el cual es uno de los factores limitantes de la absorción.
2. Así mismo, se tuvo éxito al utilizar microagujas como promotores físicos de la penetración, generando microperforaciones en la piel, ya que permitieron que aumentara el paso de pravastatina sódica a través de la piel, demostrando que las microagujas de mayor longitud (2.25 mm) logran una mayor profundidad en la perforación, eliminando con esto barreras naturales que impidieran la absorción percutánea, y por tanto una mayor penetración del activo. Mientras que, el no utilizar microagujas si generó diferencias significativas en las cantidades de principio activo penetradas, ya que las barreras de penetración que presenta la piel se encuentran intactas y por lo tanto el activo tiene que penetrar cada una de ellas.
3. Se consiguió caracterizar biofarmacéuticamente los parches transdérmicos mediante los perfiles de penetración, al obtener los parámetros de flujo (f), constante de permeabilidad (k_p) y tiempo de latencia (t_L), acoplados al uso de microagujas.
4. Se observó que el PF-127 contenido en los parches transdérmicos impacta de manera importante en la penetración de pravastatina sódica a través de la piel, ya que este al ser un tensoactivo no iónico con carácter anfifílico interacciona con el principio activo favoreciendo una liberación más rápida y en mayor cantidad (PTD 1%), sin embargo, al mismo tiempo al estar en una concentración más elevada (3%) dentro de la formulación ejerce su función de agente estructurante, lo cual le permite formar agregados multimoleculares ocasionado que el fármaco quede atrapado y por tanto dificultando o retardando su liberación. Esto trae como consecuencia que la penetración de pravastatina sódica a través de la piel se vea incrementada o retardada según el contenido de PF-127 en el PTD.
5. El PTD 1% PF-127 acoplado con microagujas de 2.25 mm, es el que favoreció en mayor grado la penetración de pravastatina sódica a través de la piel. Sin embargo, es importante destacar que al utilizar las microagujas de 2.25 mm en cada una de las diferentes formulaciones (0%, 1% y 3% de PF-127), la cantidad de pravastatina sódica se ve incrementada en cada caso. Por lo que el tamaño posible de los parches transdérmicos para alcanzar la dosis terapéutica equivalente a una tableta de 10 mg es: para el PTD 1% PF-127 (2.25 mm) de 7.92 cm², para el PTD 0% PF-127 (2.25 mm) de 8.67 cm², para el PTD 3% PF-127 (2.25 mm) de 12.94 cm², para el PTD 1% PF-127 (0.25 mm) de 8.19 cm², para el PTD 0% PF-127 (0.25 mm) de 8.83 cm² y para el PTD 3% PF-127 (0.25 mm) de 13.59 cm². Por lo que al fabricar el PTD 1% PF-127, se verá favorecido el costo de producción al utilizar una menor cantidad de materiales.

6. Al verse incrementada la penetración transdérmica de la pravastatina sódica a través de la piel humana formulada en parches transdérmicos con una matriz polimérica de quitosán y acoplado el uso de microagujas, es posible proponer esta forma farmacéutica como una nueva alternativa a la vía oral; Con lo cual se pretende que la biodisponibilidad se vea favorecida, ya que al administrar el parche transdérmico se evita el efecto del primer paso hepático.

VIII. PERSPECTIVAS

A pesar de que los resultados que se buscaban en la experimentación fueron satisfactorios, se sugiere:

- La realización de estudios de penetración *in vivo* a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán, usando el método de Tape stripping.
- Llevar a cabo estos estudios con otros promotores de la penetración, ya sea físicos o químicos, para conseguir un estudio más amplio.
- En cuanto al desarrollo de la formulación, sería recomendable que el proyecto siga adelante, hasta convertirse en una nueva alternativa para la administración de pravastatina sódica, el cual es un fármaco indispensable hoy en día con los altos índices de colesterol que presentan las personas en México. Evaluando los efectos costo/beneficio, que traigan a la larga un efecto positivo tanto en la salud como en la economía de las personas.

IX. REFERENCIAS

1. 3M. (2011). Trasdermal Components. Recuperado el 6 de octubre del 2013, de http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en_WW/3M-DDSD/Drug-Delivery-Systems/transdermal/transdermal-patch/.
2. Ajay, K. (2002). *Electrically Assisted Trasdermal And Topical Drug Delivery*. Reino Unido, London: Taylor & Francis.
3. Allevato, M. (2007). Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. *Act Terap Dermatol*, 30(78): pp. 154-166.
4. Argente, H. y Álvarez, M. (2008). *Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propeuéutica. Enseñanza basada en el paciente*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
5. Ariza, A. (2004). *Sistemas Transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del Ácido salicílico a través de la piel*. (Tesis de doctorado). Universidad Complutense de Madrid. Madrid.
6. Baena, Y., Dallos, L., Manzo, R. y Ponce, L. (2011). Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm*, 40(2): pp. 174-188.
7. Bautista, S., Hernández, A., Velázquez, M., et al. (2005). Quitosano: Una alternativa natural para reducir microorganismo postcosecha y mantener la vida de anaquel de productos hortofrutícolas. *Rev. Iberoamericana de Tecnología Postcosecha*, 7(1): pp. 1-6.
8. Bernad, M. (2012). Nuevas formas farmacéuticas. Recuperado el 6 de octubre del 2013, de <http://depa.fquim.unam.mx/liberacion/pdf/nuevas%20formas%20farmaceuticas.pdf>.
9. Betés de Toro, M. (2008). *Farmacología para fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana. pp. 250-252.
10. Bronaugh, R. y Maibach, H. (2005). *Percutaneous Absorption: Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology*. United States of America: Taylor & Francis. pp. 399-400.
11. Bryant, J., Cray, J., Harold, C., et al. (2002). *Drug Hand Book*. United States of America: Blachard & Loeb. pp. 625-626.
12. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. (2007). Pravastatina Sódica. Recuperado el 20 de noviembre del 2013, de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Pravastatina%20s%C3%B3dica.htm.
13. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2012) *Diagnóstico y tratamiento de las Dislipidemias*. México: Secretaria de Salud. pp. 7-9.

14. Comparaciones Múltiples. (2012). Recuperado el 21 de febrero del 2014, de <http://www.ugr.es/~bioestad/guiaspss/practica7/ArchivosAdjuntos/ComparacionesMultiples.pdf>.
15. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. (2011). La piel y tipos de piel. Recuperado el 30 de agosto del 2013, de <http://www.portalfarma.com/Profesionales/parafarmacia/dermofarmacia/formacion/Documents/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf>.
16. Difusión pasiva. (2011). Recuperado el 18 de septiembre del 2013, de <http://www.ugr.es/~ajerez/proyecto/t3-7.htm>.
17. Domínguez, C. (2006). *Estudio comparativo de la absorción percutánea in vitro de triclosan a partir de un sistema nanoparticulado y dos formas comerciales, destinados al tratamiento de acné*. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
18. Domínguez, C. (2014). *Estudio del transporte a través de piel in vivo de triclosán, incluido en una dispersión de nanopartículas poliméricas*. (Tesis de doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
19. DrugBank. (2013). Pravastatin. Recuperado el 3 de octubre del 2013, de <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00175#identification>.
20. Escobar, J. (2010). *Current technologies to increases the transdermal delivery of drugs*. México: Bentham Science Publishers. pp. 96-98.
21. Escobar, J. (2006). *Estudio de la penetración a través de la piel de Naproxeno sódico utilizando agentes promotores de penetración (Azona® y Transcutol®), y de Digluconato de clorhexidina mediante iontoforesis*. (Tesis de Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
22. Escobar, J., Bonilla, D., Villegas, M., et al. (2011). Microneedles: A valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery. *J Clin Pharmacol*, 51(7): pp. 964-977.
23. Escobar, J., Díaz, R., Rodríguez, I., et al. (2012). Nanocarriers for transdermal drug delivery. *Research and Reports in Tansdermal Drug Delivery*. 2012(1): 3-17.
24. Escobar, J., López, M., Naik, A., et al. (2006). Applications of thermoreversible pluronic F-127 gels in Pharmaceutical Formulations. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 9(3): pp. 339-358.
25. ESRA (Sociedad Europea de Anestesia Regional y Tratamiento del Dolor). (2013) Vía transcutánea o transdérmica. Recuperado el 26 de septiembre del 2013, de http://www.dolopedia.com/index.php/V%C3%ADa_transcut%C3%A1nea_o_transd%C3%A9rmica.

26. Estévez, T., Aguilera, A., Sáez, A. y Hardy, E. (2000). Diseño y validación de difusión para estudios de liberación *in vitro* de biomoléculas. *Biotecnología Aplicada*, 17(3): pp. 187-190.
27. *Estructura de la uña* [Imagen]. (2013). Recuperado el 10 de septiembre del 2013, de <http://www.sabelotodo.org/anatomia/una.html>.
28. *Estructura química de la pravastatina sódica* [Imagen]. (2005). Recuperado el 25 noviembre del 2013, de <http://www.google.com/patents/WO2006058943A1?cl=es>.
29. *Estructura química de la quitina* [Imagen]. (2001). Recuperado el 3 de noviembre del 2013, de <http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/ibc99/botanica/botanica/glosario/glosaqu.htm>.
30. Facultad de Medicina, Área dermatológica. (2009). *Biología de la piel*. Recuperado el 30 de agosto del 2013, de <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/dermato/clases/00109.pdf>.
31. Fernández, M. (2008). *Sistemas transdérmicos*. Recuperado el 29 de agosto del 2013 de http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/sistemas-transdermicos.pdf.
32. Fitzpatrick, T. (2009). *Dermatología En Medicina General*. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 57-64.
33. Gennaro, A. (2003). *Remington: farmacia*. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 979-980.
34. González, E. y Álvarez, J. (2011). *Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso* [Imagen]. *Rev Clin Med.*, 4(1): pp. 1-7.
35. Gray, H. (2010). *Capas de la epidermis* [Imagen]. Recuperado el 30 de agosto del 2013, de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skinlayers_%28espa%C3%B1ol%29.png.
36. Hasson, A. y Barria, K. (2003). *Iontoforesis: definición y aplicaciones en dermatología*. *Rev. Piel*, 18(1): pp. 68-71.
37. Hernández, A. y Chávez, R. (2007). *Prevalencia y comorbilidad de dislipidemias en el primer nivel de atención*. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 45(5): pp. 469-475.
38. Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. y Porras, A. (2010). *Tratado de medicina farmacéutica*. Madrid: Médica Panamericana. pp. 128-130.
39. IQB. (2005). *Pravastatina*. Recuperado el 20 de noviembre del 2013, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p041.htm>.
40. ITESCAM. (2012). *Soluciones sólidas y difusión*. Recuperado el 18 de septiembre del 2013, de <http://www.itescam.edu.mx/principal/sylabus/fpdb/recursos/r77165.PDF>.

41. Kalant, H. y Roschlau, W. (2003). *Principios de farmacología médica*. México: Oxford University.
42. Khodaverdi, E., Tafaghodi, M., Ganji, F., et al. (2012). *In vitro* Insulin Release from Thermosensitive Chitosan Hydrogel. *AAPS PharmSciTech*, 13(2): pp. 460-466.
43. Kielhorn, J., Melching, S. y Mangelsdorf, I. (2006). *Dermal Absorption*. Suiza: World Health Organization. pp. 193-194.
44. Kim, Y., Park, J. y Prausnitz, M. (2012). Microneedles for drug and vaccine delivery. *Advance Drug Delivery Reviews*, 64(14): pp. 1547-1568.
45. Latorre, R., López, J., y Benadilla, F. (2000). *Biofísica y fisiología celular*. España: Universidad de Sevilla. pp. 88-89.
46. Lee, M. y Desai, A. (2007). *Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care*. United States: ASHP. pp. 45.
47. Lhez, L., Pappano, N. y Debattista, N. (2010). Estudio ex vivo de la liberación transdérmica de Enalapril. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, 1(4): pp. 41-47.
48. Lorenzo, P. Moreno, A., Lizasoain, I., et al. (2008). *Farmacología Básica y Clínica*. Velázquez. Madrid: Médica Panamericana. pp. 1049.
49. Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 495-497.
50. Merz Pharmaceuticals. (s.f.). *Estructura de un cabello sano* [Imagen]. Recuperado el 30 de Agosto del 2013, de http://www.pantogar.com/es/allabouthair/structure_of_healthy_hair/index.jsp.
51. Miranda, C., Sánchez, R., Hernández, D. y Cruz, M. (2008). Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud pública de México*, 50(5): pp. 375-382.
52. Moffat, A., Osselton, M. y Widdop, B. (2004). *Clarke's Analysis of Drug and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. Great Britain: Pharmaceutical Press. pp. 1409-1410.
53. Navarrete, G. (2003). Histología de la piel. *Rev. Fac. Med. UNAM*, 46(4): pp. 130-133.
54. Organización Mundial de la Salud. (2013). Enfermedades cardiovasculares. Recuperado el 3 de noviembre del 2013, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
55. Oxford University Press. (1998). *Diccionario de Biología*. España: Complutense. pp. 57.

56. Padula, C., Nicoli, S., Aversa, V., et al. (2007). Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery. *Eur J Dermatol*, 17(4): pp. 309-312.
57. Paredero, J. (2009). Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia. Recuperado el 25 de septiembre del 2013 de <http://ocw.uib.es/ocw/infermeria/farmacologia/recurso-1>.
58. Pareja, B. (2004). Aspectos biofarmacéuticos de las preparaciones dermatológicas: Revisión de tema. *Folia Dermatol*, 15(1): 49-52.
59. Pareja, B. (1996). La piel y los sistemas transdérmicos. [Imagen]. *Folia Dermatol*, 7(1). Recuperado el 29 de octubre del 2013, de http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/fofia/vol7_n1/farmacologia.htm.
60. PharmGKB (2013). Pravastatin. Recuperado el 20 de noviembre del 2013, de <http://www.pharmgkb.org/drug/PA451089#tabview=tab2&subtab=32>.
61. Pialler, C., Guerret, C., Zahouani, H. y Nicoli, S. (2011). Interpretation of the human skin biotribological behavior after tape stripping [Imagen]. *J. R. Soc. Interface, rsif.2010.0672v2-rsif20100672*. Recuperado el 3 de noviembre del 2013, de <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/early/2011/03/01/rsif.2010.0672.full.pdf+html>.
62. Real Farmacopea Española. (2002). Formas farmacéuticas. Recuperado el 5 de octubre del 2013, de <http://www.ugr.es/~adolfin/a/asignaturas/formasfarmaceuticasRFE.pdf>.
63. Rodríguez, I. (1998). Agentes promotores de la permeación percutánea. *Rev. Cubana Farm*, 32(1): pp. 68-75. Recuperado el 3 de septiembre del 2013, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151998000100011.
64. Romero, D. y Silva, G. (2012). *Glándulas* [Imagen]. Recuperado el 10 de septiembre del 2013, de <http://www.piramicasa.es/VENTAJAS/hidradenitis.htm>.
65. Rowe, R., Sheskey, P. y Owen, S. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press. pp. 159-160, 624-625.
66. *Rutas de entrada a la circulación por la piel* [Imagen]. (2012). Recuperado el 20 de octubre del 2013, de <http://www.dermatofuncional.pt/transdermoterapia>.
67. Sabán, J. y Fabregate, R. (2012). *Bases fisiológicas del metabolismo lipídico: Control global del riesgo cardiometabólico*. Madrid: Díaz de Santos. pp. 497.
68. Sáez, V., Hernáez, E. y López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos: Aplicaciones biomédicas. *Iberoamericana de Polímeros*, 4(2): pp. 111-122.
69. Sáez, V., Hernaéz, E. y Sanz, L. (2002). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Iberoamericana de Polímeros*, 3(3): pp. 1-3.

70. Salgado, M. (2010). *Alimentación como método preventivo de dislipidemias en adultos*. En Universidad del Valle de México. Ensayo metodología de la investigación. pp. 1-7.
71. Sánchez, A., Sibaja, M., Vega, J. y Madrigal, S. (2007). Síntesis y caracterización de hidrogeles de quitosano obtenido a partir de camarón langostino (*Pleuroncodes planipes*) con potenciales aplicaciones biomédicas. *Iberoamericana de Polímeros*. 8(4): pp. 241-267.
72. Serna, J., Vitales, M., López, M. y Molina, A. (2008). Dermatología. Recuperado el 6 de octubre del 2013, de <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP04.pdf>.
73. Serrano, P. (2010). *Uso de microagujas para hacer más eficiente el paso de clorhidrato de sibutramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosán con Trascutol*. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
74. Sharma, N., Agarwal, G., Rana, A., et al. (2011). A review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 3(3): pp. 70-84.
75. Silega, G. (2010). *Tratado de Medicina Física Hidrología y Climatología Medica*. The United States of Americas: Hippocrates Publishing. pp. 117.
76. Silverthorn, D. y Silverthorn, A. (2008). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. Argentina: Médica Panamericana. pp. 135-136.
77. Sobotta J. (2008). *Histología*. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 562-566.
78. Soler, L. (2006). *Desarrollo y evaluación biofarmacéutica de un sistema de administración transdérmica de Alprazolam*. (Tesis de doctorado). Universidad de Barcelona. Barcelona.
79. Starr, C. y Taggart, R. (2007). *Biología, La unidad y la diversidad de la vida*. México: Cengage Learning Editores. pp. 568-569.
80. Suñé, J. (2003). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Recuperado el 8 de octubre del 2013, de <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>.
81. Túnnez, I. y Galván, A. (2006). Perfil lipídico. Recuperado el 12 de noviembre del 2013, de <http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biolmol/pdfs/25%20PERFIL%20LIP%C3%8DDICO.pdf>.
82. US-Gov. (2012). *Anatomía de la piel humana* [Imagen]. Recuperado el 30 de AGOSTO del 2013, de http://web.archive.org/web/20090114060549/http://training.seer.cancer.gov/ss_module14_melanoma/images/illu_skin01.jpg.

83. Vías básicas mediante las cuales los activos penetran a través del estrato córneo [Imagen]. (2013). Recuperado el 20 de octubre del 2013, de <http://pigmentationandtexture.blogspot.mx/2013/09/skin-101-penetracion-percutanea-y.html>.
84. Vorobiev, E. y Lebovka, N. (2009). *Electrotechnologies for Extraction from Food Plants and Biomaterials*. Francia: Springer. pp. 1-2.
85. Zhou, Q., Zhang, Z., Chen, T., et al. (2011). Preparation and characterization of thermosensitive pluronic F127-b-poly-(ε-caprolactone) mixed micelles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(1): pp. 45-57.

X. ANEXOS

10.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

10.1.1 PRECISIÓN DEL SISTEMA

Cálculos:

Datos de la precisión del sistema

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

$$\Sigma y = 1.0908$$

$$\Sigma y^2 = 0.1983$$

$$n = 6$$

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

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

$$C.V. = \frac{0.00064}{0.1818} = 0.3547$$

El C.V. no excede el 1.5%.

10.1.2 LINEALIDAD DEL SISTEMA

Cálculos:

Datos de la linealidad del sistema

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

Datos estadísticos de la linealidad del sistema

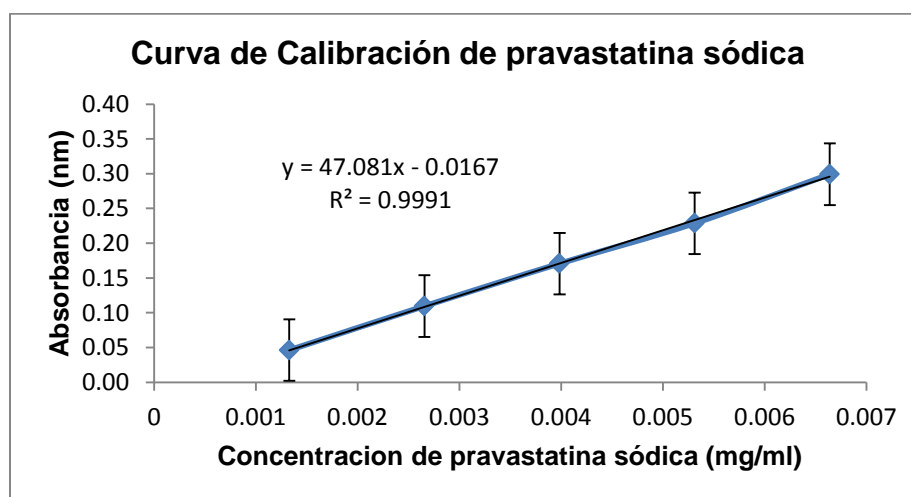
$\Sigma x = 0.0199$	$b_1 = 47.081$
$\Sigma y = 2.5634$	$b_0 = -0.0167$
$\Sigma x^2 = 9.6997 \times 10^{-5}$	$r^2 = 0.9991$
$\Sigma y^2 = 0.5558$	$S_{y/x} = 0.0063$
$\Sigma xy = 0.1270$	$S_{b1} = 0.7566$

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

$t_{0.975, 13} = 2.160$

IC (β_1) = $47.081 \pm 2.160 \times 0.7566 = 48.7152, 45.4467$

El intervalo no incluye el cero.



Curva de calibración utilizada para la cuantificación

10.1.3 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Cálculos:

Datos de la exactitud y repetibilidad del método

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

Datos estadísticos de la exactitud y repetibilidad del método

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

El C.V. no es mayor de 2%.

$t_{0.975, 6} = 2.571$

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

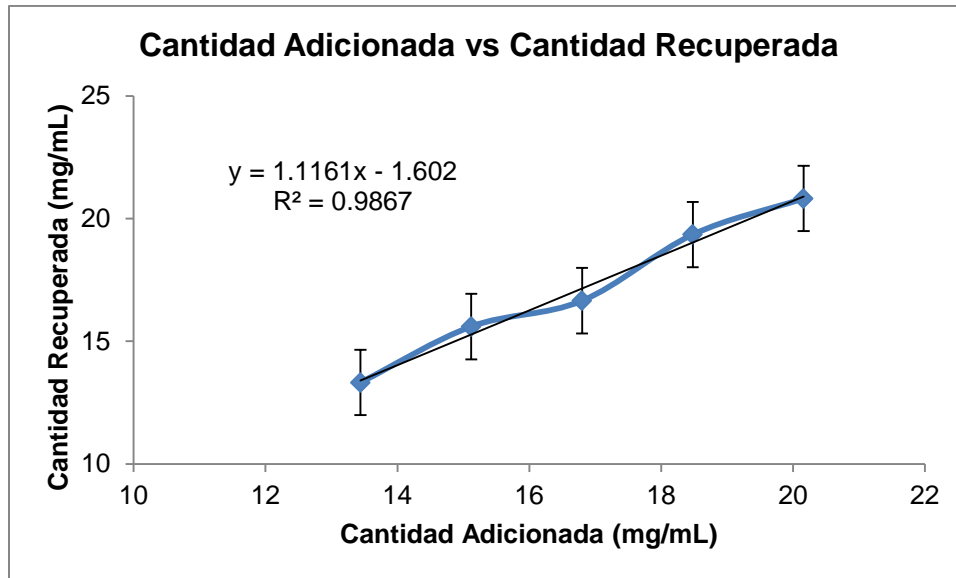
El intervalo incluye el valor de 100.

10.1.4 LINEALIDAD DEL MÉTODO

Cálculos:

Datos de la 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 $r^2 \geq 0.98$

Datos estadísticos de la linealidad del método

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

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

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

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

10.1.5 PORCENTAJE DE RECOBRO

Cálculos:

Datos del 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

Datos estadísticos del porcentaje de recobro

$\Sigma y = 509.37$	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 (μ) = 98.64, 105.09 el intervalo incluye el valor de 100.

10.1.6 ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA

Cálculos:

Datos de la estabilidad analítica de la muestra

Muestra	Inicial (y0)	Oscuridad 24 h	Luz 24 h
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%.

10.1.7 LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

Cálculos:

Datos de límite de detección y límite de cuantificación

	Absorbancia		Absorbancia		Absorbancia
Blanco del PTD 0%	0.2168	Blanco del PTD 1%	0.0806	Blanco del PTD 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

10.2 CÁLCULOS DE LOS ESTUDIOS DE PERMEACIÓN *IN VITRO* A TRAVÉS DE PIEL HUMANA

Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 0% PF-127 con microagujas de 2.25 mm

		PTD (0% PF-127 con microagujas de 2.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0028	0.0048	0.0014	0.0011
4		0.0018	0.0017	0.0010	0.0014
6		0.0029	0.0020	0.0015	0.0018
8		0.0010	0.0019	0.0012	0.0010
24		0.0045	0.0024	0.0055	0.0029
26		0.0026	0.0014	0.0029	0.0024
28		0.0029	0.0010	0.0023	0.0018
30		0.0032	0.0019	0.0025	0.0027
32		0.0032	0.0012	0.0028	0.0011

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 0% PF-127 con microagujas de 0.25 mm**

		PTD (0% PF-127 con microagujas de 0.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0016	0.0022	0.0012	0.0010
4		0.0020	0.0026	0.0018	0.0011
6		0.0018	0.0033	0.0012	0.0010
8		0.0024	0.0029	0.0017	0.0030
24		0.0047	0.0078	0.0043	0.0021
26		0.0044	0.0061	0.0037	0.0017
28		0.0039	0.0060	0.0033	0.0019
30		0.0033	0.0056	0.0020	0.0023
32		0.0032	0.0050	0.0028	0.0017

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 0% PF-127 sin microagujas**

		PTD (0% PF-127 sin microagujas)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0024	0.0044	0.0029	0.0025
4		0.0028	0.0040	0.0034	0.0033
6		0.0034	0.0042	0.0038	0.0031
8		0.0032	0.0043	0.0037	0.0039
24		0.0045	0.0047	0.0064	0.0054
26		0.0044	0.0037	0.0042	0.0040
28		0.0031	0.0028	0.0034	0.0038
30		0.0036	0.0027	0.0032	0.0038
32		0.0031	0.0027	0.0038	0.0038

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 1% PF-127 con microagujas de 2.25 mm**

		PTD (1% PF-127 con microagujas de 2.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0069	0.0059	0.0069	0.0077
4		0.0073	0.0062	0.0087	0.0088
6		0.0084	0.0066	0.0089	0.0099
8		0.0030	0.0051	0.0015	0.0025
24		0.0077	0.0021	0.0015	0.0071
26		0.0018	0.0014	0.0024	0.0028
28		0.0021	0.0013	0.0016	0.0023
30		0.0015	0.0019	0.0015	0.0018
32		0.0027	0.0021	0.0014	0.0046

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 1% PF-127 con microagujas de 0.25 mm**

		PTD (1% PF-127 con microagujas de 0.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0073	0.0100	0.0095	0.0112
4		0.0022	0.0029	0.0037	0.0025
6		0.0019	0.0027	0.0032	0.0030
8		0.0019	0.0027	0.0029	0.0029
24		0.0061	0.0068	0.0072	0.0072
26		0.0043	0.0073	0.0042	0.0049
28		0.0039	0.0042	0.0037	0.0039
30		0.0029	0.0039	0.0026	0.0037
32		0.0019	0.0038	0.0016	0.0020

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 1% PF-127 sin microagujas**

		PTD (1% PF-127 sin microagujas)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0052	0.0066	0.0061	0.0074
4		0.0063	0.0092	0.0075	0.0086
6		0.0050	0.0051	0.0056	0.0066
8		0.0041	0.0058	0.0054	0.0073
24		0.0085	0.0086	0.0085	0.0083
26		0.0074	0.0080	0.0066	0.0074
28		0.0062	0.0060	0.0063	0.0065
30		0.0061	0.0071	0.0054	0.0058
32		0.0052	0.0059	0.0045	0.0060

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 3% PF-127 con microagujas de 2.25 mm**

		PTD (3% PF-127 con microagujas de 2.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0029	0.0014	0.0019	0.0029
4		0.0032	0.0012	0.0021	0.0033
6		0.0014	0.0011	0.0016	0.0018
8		0.0013	0.0012	0.0022	0.0013
24		0.0046	0.0029	0.0039	0.0049
26		0.0030	0.0018	0.0033	0.0038
28		0.0034	0.0019	0.0022	0.0027
30		0.0029	0.0020	0.0029	0.0024
32		0.0031	0.0016	0.0026	0.0026

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 3% PF-127 con microagujas de 0.25 mm**

		PTD (3% PF-127 con microagujas de 0.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0012	0.0014	0.0014	0.0012
4		0.0015	0.0017	0.0013	0.0010
6		0.0010	0.0019	0.0024	0.0011
8		0.0008	0.0021	0.0023	0.0013
24		0.0016	0.0058	0.0071	0.0025
26		0.0018	0.0046	0.0069	0.0023
28		0.0020	0.0044	0.0063	0.0021
30		0.0019	0.0042	0.0065	0.0021
32		0.0023	0.0037	0.0056	0.0019

**Concentración (mg/mL) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del
PTD 3% PF-127 sin microagujas**

		PTD (3% PF-127 sin microagujas)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Concentración (mg/mL)	0.0010	0.0037	0.0028	0.0029
4		0.0043	0.0076	0.0022	0.0076
6		0.0032	0.0034	0.0035	0.0022
8		0.0027	0.0037	0.0028	0.0023
24		0.0028	0.0032	0.0033	0.0012
26		0.0026	0.0026	0.0031	0.0009
28		0.0024	0.0025	0.0033	0.0007
30		0.0032	0.0033	0.0045	0.0025
32		0.0040	0.0031	0.0037	0.0030

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 0% PF-127 con microagujas de 2.25 mm

		PTD (0% PF-127 con microagujas de 2.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1876	0.2024	0.0951	0.0740
4		0.1444	0.1309	0.0804	0.0716
6		0.2778	0.1890	0.1425	0.1419
8		0.1153	0.1581	0.0608	0.1156
24		0.6173	0.3294	0.7510	0.3963
26		0.4330	0.2236	0.4818	0.0997
28		0.5698	0.1930	0.4526	0.3605
30		0.7551	0.2025	0.5944	0.6396
32		0.9110	0.3443	0.8025	0.3081

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 0% PF-127 con microagujas de 0.25 mm

		PTD (0% PF-127 con microagujas de 0.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1063	0.1455	0.0809	0.0670
4		0.1595	0.2083	0.1153	0.0888
6		0.1749	0.3101	0.1143	0.0981
8		0.2777	0.3310	0.1953	0.3431
24		0.6463	1.0708	0.5824	0.2858
26		0.7261	0.9982	0.6005	0.2864
28		0.7750	1.1769	0.6452	0.3689
30		0.7752	1.3178	0.4788	0.5491
32		0.9170	1.4174	0.7904	0.4709

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 0% PF-127 sin microagujas

		PTD (0% PF-127 sin microagujas)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1015	0.1827	0.1238	0.1060
4		0.1411	0.2011	0.1722	0.1668
6		0.2076	0.2539	0.2282	0.1871
8		0.2291	0.3155	0.2692	0.2800
24		0.3928	0.4095	0.5612	0.4724
26		0.4576	0.3888	0.4421	0.4221
28		0.3866	0.3493	0.4266	0.4825
30		0.5349	0.4006	0.4837	0.5764
32		0.5567	0.4876	0.6910	0.6795

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 1% PF-127 con microagujas de 2.25 mm

		PTD (1% PF-127 con microagujas de 2.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1250	0.1065	0.1244	0.1379
4		0.1577	0.1334	0.1874	0.1909
6		0.2176	0.1708	0.2305	0.2569
8		0.0939	0.1597	0.0169	0.0768
24		0.4792	0.0735	0.0937	0.4409
26		0.1894	0.0402	0.2860	0.2964
28		0.0710	0.1351	0.2065	0.2859
30		0.0519	0.2301	0.2299	0.2641
32		0.4842	0.1968	0.2597	0.8352

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 1% PF-127 con microagujas de 0.25 mm

		PTD (1% PF-127 con microagujas de 0.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1317	0.1800	0.1704	0.2014
4		0.0557	0.0616	0.0799	0.0531
6		0.0456	0.1638	0.1934	0.1832
8		0.1385	0.1966	0.2125	0.2112
24		0.5318	0.5886	0.6311	0.6244
26		0.4460	0.7667	0.4387	0.5131
28		0.4945	0.5251	0.4697	0.4889
30		0.4316	0.5928	0.3846	0.5585
32		0.3384	0.6791	0.2920	0.3695

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 1% PF-127 sin microagujas

		PTD (1% PF-127 sin microagujas)			
		Celdas (mg)			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.2202	0.2764	0.2568	0.3103
4		0.3178	0.4623	0.3799	0.4356
6		0.3925	0.3991	0.4322	0.5164
8		0.3858	0.5404	0.5027	0.6792
24		0.9570	0.9594	0.9475	0.9308
26		0.9994	1.0708	0.8881	0.9908
28		0.9972	0.9629	1.0177	1.0520
30		1.1810	1.3660	1.0412	1.1317
32		1.1992	1.3669	1.0364	1.3817

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 3% PF-127 con microagujas de 2.25 mm

		PTD (3% PF-127 con microagujas de 2.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1904	0.0909	0.1259	0.1904
4		0.2520	0.0973	0.1679	0.2605
6		0.1345	0.0923	0.1077	0.1708
8		0.1517	0.0985	0.4257	0.1517
24		0.6347	0.4021	0.5329	0.6667
26		0.4888	0.3004	0.5376	0.6179
28		0.6703	0.3730	0.4400	0.5405
30		0.6898	0.4687	0.6747	0.5642
32		0.8869	0.4588	0.7241	0.7422

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 3% PF-127 con microagujas de 0.25 mm

		PTD (3% PF-127 con microagujas de 0.25)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)		1	2	3	4
2	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	0.1151	0.0943	0.0951	0.1123
4		0.1800	0.1569	0.1006	0.1010
6		0.0941	0.1769	0.2253	0.1062
8		0.0935	0.2341	0.2655	0.1444
24		0.2189	0.7946	0.9662	0.3469
26		0.2934	0.7505	1.1273	0.3737
28		0.3898	0.8671	1.2397	0.4233
30		0.4487	0.9963	1.5439	0.4989
32		0.6457	1.0496	1.5983	0.5492

Cantidad (mg) de pravastatina sódica en las muestras de las celdas 1 a la 4 del PTD 3% PF-127 sin microagujas

		PTD (3% PF-127 sin microagujas)			
		Celdas			
Tiempo muestreo (h)	Cantidad de pravastatina sódica (mg)	1	2	3	4
2		0.0418	0.0881	0.0677	0.0692
4		0.1229	0.2201	0.0641	0.2201
6		0.1098	0.1179	0.1194	0.0761
8		0.1107	0.1521	0.1142	0.0939
24		0.1735	0.2013	0.2026	0.0718
26		0.1968	0.1905	0.2333	0.0668
28		0.2133	0.2248	0.2914	0.0611
30		0.3478	0.3547	0.4848	0.2702
32		0.5182	0.4031	0.4744	0.3839