



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“ELABORACIÓN DE UN PARCHE TRANSDÉRMICO
PARA LA ADMINISTRACIÓN DE UN FÁRMACO
ANTIHIPERTENSIVO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

CORTES JIMENEZ SANDRA



**ASERORAS:
FLORA ADRIANA GANEM RONDERO
LUISA MARTÍNEZ AGUILAR**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNANDEZ 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

Elaboración de un parche transdérmico para la administración de un fármaco antihipertensivo

Que presenta la pasante: Sandra Cortes Jimenez

Con número de cuenta: 304011135 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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 18 de febrero de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
1er. SUPLENTE	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
2do. SUPLENTE	Dr. José Juan Escobar Chávez	

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

HHA/iac

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por darme unos padres que me apoyaron en todas mis decisiones, además de darme todo su cariño.

Gracias a la UNAM por su apoyo durante toda mi formación desde el bachillerato hasta la licenciatura, ser parte de esta institución es un gran orgullo y una gran oportunidad.

Gracias a mi asesora por confiar en mí para la realización de este proyecto y aportar más conocimientos para mi formación, la quiero mucho Doctora Luisa es una gran persona y un ejemplo a seguir.

Gracias a mi asesora por su gran apoyo, sin sus conocimientos no habría realizado este proyecto, es una gran persona Doctora Adriana por el apoyo que me brinda, es un ejemplo a seguir la quiero mucho.

Gracias a todos los profesores que dieron sus conocimientos en toda la licenciatura, sin sus conocimientos no habría podido haber llegado hasta este punto de mi vida. En especial a la Doctora Gabriela Vargas por su apoyo para la realización de los barridos y curvas de calibración para la cuantificación. Al DESS. Rodolfo Cruz, M.C. Lidia Rangel, Q.F.B. Amparo Ramos y Dr. José Juan Escobar por sus comentarios para mejorar este trabajo.

Gracias a Priscila Sánchez que sin su apoyo desde inicio al encontrar el mejor método para cuantificación. Por el tiempo aportado para este proyecto.

Gracias a Lore, Rosa, Marlen, Ari y Raúl los quiero muchos hermanos, ya que sin su apoyo y ayuda en cada momento no lo habría logrado, por hacerme reír cuando llegaba cansada, por todo. Los quiero mucho a todos.

Gracias a mis tías: Guadalupe y Flor a mis tíos: Lucio y Pedro por su apoyo y cariño, a mis primos: Edgar, Pedro y Juan a mis primas: Ana, Nora y Carmen, aunque faltan muchos más saben que a todos los quiero, cada uno de ustedes me dieron una palabra de aliento cuando me sentía cansada, en especial el que me hacía enojar.

Gracias a la familia Domínguez a la señora Martha a sus hijos Diana, Nancho, Jaime y Javier, por confiar en mí y apoyarme, son una gran familia y se les quiere mucho.

Gracias a la familia Báez en especial a la Señora Vicky, a su esposo, Jenny y a Ale que me apoyaron mucho al inicio de la licenciatura, son una gran familia los quiero mucho.

Gracias a mi amiga Adriana eres una gran amiga te quiero mucho, contigo viví la experiencia de estudiar en el CCH Azcapotzalco, disfrutar esos tres años de alegrías, sustos y diversión. Eres una gran persona amiga y eres un ejemplo a seguir.

Gracias por su amistad Betty y Ángel los quiero muchos amigos, aunque perdimos contacto no afecto en nada nuestra amistad, ustedes son una mala influencia pero aun así los quiero. Y sé que quieren es que sea feliz.

Gracias a Caro por ser una gran amiga una de las primeras al entrar a la universidad las pláticas y las comidas de muchos días. Gracias Angie por ser una gran amiga contigo pase muchos días de diversión y horas de sueño, te quiero mucho vieja. Gracias a ti Lidi sabes que te quiero mucho amiga por tus consejos y apoyo en todo sin ti no habría podido a ver terminado todo este proceso. A las tres muchas gracias cada una tienen un lugar muy especial.

Gracias a los integrantes del cartel de los pynkis con ustedes viví muchas cosas en la facultad, por haberme aceptado en el grupo, por cada convivio, comida, consejos y apoyo; Luisa, Jannine, Mariana, Alejandra, Fernando, Miguel, Imelda, Mary Carmen, Lidi, Isboset, Lulú, a los nuevos integrantes. Cada uno tendrá un lugar muy especial por cada momento vivido en el laboratorio y fuera de él.

Gracias a cada uno de mis compañeros y amigos que a lo largo de toda mi formación formaron parte de mi vida, experiencias vividas en cada uno de los laboratorios que semestre a semestre fueron parte de este gran proceso y sin ustedes no habría podido seguir, por sus conocimientos aportados sus locuras. En especial a ti Anita eres una gran amiga además de que me apoyaste cuando no entendía las cosas eres una gran persona te quiero mucho. Son muchos amigos que en verdad quiero y recordare por cada momento, Arely, Roberto, Gaby, Miriam, Marlene, Karla, Rennica, Violeta, Nabil, Faby, Ulises, la lista en grande pero en verdad muchas gracias.

Gracias a los profesores Brígida y Arturo por verme dejado entrar a su laboratorio en mis grandes esperas durante mi experimentación y contarme en cada uno de los convivios realizados para los festejos, los quiero mucho además de ser mis profesores son dos personas muy especiales para mí, los quiero mucho.

Gracias a la empresa EUROQUIMICA por darme la oportunidad de entrar al ámbito laboral el apoyo para terminar mi proceso en especial a Claudia Guevara eres un ejemplo a seguir en todos los ámbitos te quiero mucho, al Ing. Alejandro Castañeda por su apoyo, a cada uno de mis compañeros Yaz, Ara, Ricardo, Enrique, Luis, Gaby, Norma, Ale Maya, Ale Gonzales, Liz, etc.

Gracias al laboratorio de farmacología del miocardio en la unidad de posgrado por el apoyo para la realización de este proyecto, haber conocido a Vero, Yaz, Nancy, Raúl, Diego, Efrén, Karina, Gaby, Sofí, Daniela, y en especial a la Doctora Luisa, a cada uno por sus consejos y aportaciones para este proyecto gracias.

Gracias al laboratorio de Tecnología farmacéutica por brindar sus instalaciones y equipo, al apoyo recibido de cada uno de los integrantes que lo conforman; Zaida, Sergio, Profesora Lupita, Angélica, a la laboratorista... por todo.

Gracias a Cynthia porque sin ti no habría realizado este proyecto su asesoramiento hacia la realización del película y los cuidados para ello, muchas gracias en verdad eres una gran persona vales mucho, y eres una gran madre te quiero mucho a ti y a Andi. Eres un gran ejemplo a seguir.

Gracias al Ingeniero José Trinidad del taller de diseño y manufactura por el apoyo en la realización de las placas de teflón para la elaboración de las películas.

Gracias a DGAPA-UNAM proyecto 1N212213-3; CATEDRA CONS-26 FESC-UNAM por el apoyo.

Gracias al proyecto de PAPIIT 1N216313-3 por el apoyo.

Gracias al proyecto de CONACYT 129320 por el apoyo.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

¡GOYA! ¡GOYA!
¡CACHUN, CACHUN, RA, RA!
¡CACHU, CACHU, RA, RA!
¡GOYA!
¡¡UNIVERSIDAD!!

“POR MI RAZA HABLARÁ MI ESPIRITÚ”

SANDRA CORTES

pág. v

INDICE

Índice de gráficas	
Índice de figuras	
Índice de tablas	
1. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 1-2
2. OBJETIVOS.....	Pág. 3
2.1 Objetivo general.....	Pág. 3
2.1.1 Objetivos particulares.....	Pág. 3
3. HIPOTESIS.....	Pág. 3
4. MARCO TEÓRICO	Pág. 4
4.1 Generalidades de la piel.....	Pág. 4-5
4.1.1 Funciones importantes de la piel.....	Pág. 5-8
4.1.2 Funciones específicas.....	Pág. 8-9
4.1.2.1 Pigmentación cutánea.....	Pág. 9-11
4.1.2.2 Pérdida de agua.....	Pág. 11-12
4.1.3 Piel gruesa.....	Pág. 12
4.1.4 Epidermis.....	Pág. 13
4.1.4.1 Estrato germinativo.....	Pág. 13
4.1.4.2 Estrato espinoso.....	Pág. 14
4.1.4.3. Estrato granuloso.....	Pág. 15
4.1.4.4. Estrato lucido.....	Pág. 15
4.1.4.5. Estrato corneo.....	Pág. 15
4.1.5 Dermis.....	Pág. 15-17
4.2 Glándulas de la piel.....	Pág. 17-19
4.3 La piel adulta.....	Pág. 19-20
4.4 Vía transdérmica.....	Pág. 20-27
4.4.1 Métodos in vitro para estudiar la	

Penetración y absorción transdérmica.....	Pág. 27
4.4.2 Celdas de difusión: simulación de las condiciones in vivo.....	Pág. 27-29
4.5 Modelos matemáticos.....	Pág. 29
4.5.1 Modelo de Higuchi.....	Pág. 29-30
4.5.2 Ley de potencia (ecuación de Peppas).....	Pág. 31-32
4.6 Captopril.....	Pág. 33
4.6.1 Mecanismo de acción.....	Pág. 33-35
4.6.2 Farmacocinética.....	Pág. 36
4.6.3 Toxicidad.....	Pág. 36
4.6.4 Indicaciones y posología.....	Pág. 36-37
4.6.5 Presentaciones.....	Pág. 37-38
5.0 MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 39-41
5.1 Metodología.....	Pág. 42
5.1.1 Limpieza de las orejas de cerdo.....	Pág. 42
5.1.2 Preparación y caracterización de las películas conteniendo Captopril.....	Pág. 43
5.1.2.1 Homogeneidad de contenido.....	Pág. 44
5.1.2.2 Estudios de liberación.....	Pág. 44-45
5.1.2.3 Estudios de permeación.....	Pág. 45-46
5.1.3 Preparación de Curvas de calibración.....	Pág. 46-47
5.1.4 Cuantificación de Captopril.....	Pág. 47
6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	Pág. 48-61
7.0 CONCLUSIONES.....	Pág. 62
8.0 PERSPECTIVAS.....	Pág. 62
9.0 REFERENCIAS.....	Pág. 63-65
10.0 ANEXOS.....	Pág. 66

Índice de gráficas

- Gráfica 1.** Se muestra el grosor en mm de diferentes zonas del cuerpo.....Pág. 16
- Gráfica 2.** Barrido de Captopril en metanol (0.04 mg/ml) se corrió $\lambda= 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Caray.....Pág. 50
- Gráfico 3.** Barrido de Captopril en buffer pH 5.4 (0.04 mg/ml) se corrió $\lambda= 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Caray.....Pág. 51
- Gráfico 4.** Barrido de Captopril en buffer pH 7.4 (0.06 mg/ml) se corrió $\lambda= 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Caray.....Pág. 52
- Gráfico 5.** Barrido de Captopril en buffer pH 7.4 en contacto con piel de cerdo (0.08 mg/ml) se corrió $\lambda= 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Caray.....Pág. 53
- Gráfico 6.** Curva de calibración de captopril en metanol.....Pág. 54
- Gráfico 7.** Curva de calibración de captopril en buffer de fosfatos pH 7.4 en contacto por 8 horas continuas para los estudios de permeación.....Pág. 54
- Gráfico 8.** Curva de calibración de Captopril en buffer de fosfatos pH 5.4.....Pág. 55
- Gráfica 9.** Cantidad liberada de Captopril (mg/m^2) utilizando como medio de liberación buffer de fosfatos pH 5.4, se llevó a cabo el estudio por ocho horas continuas.....Pág. 56
- Gráfica 10.** Aplicación del modelo de Higuchi a los datos obtenidos en el estudio de liberación del captopril.....Pág. 57
- Gráfica 11.** La grafica muestra el modelo de Peppas. El exponente $n=0.9726$, indica un mecanismo de orden cero.....Pág. 58
- Gráfica 12.** Cantidad acumulada de Captopril en el receptor durante las ocho horas de estudio($n=6$).....Pág. 60

Índice de figuras

Figura 1. Se muestran los distintos estratos de la piel de acuerdo a su ubicación.....	Pág. 5
Figura 2. Esquema de las diferentes funciones de la piel.....	Pág. 6
Figura 3. Esquema de las partes de la piel involucradas en la permeabilidad.....	Pág. 7
Figura 4. Esquema representativo de la producción de melanina en la vida fetal.....	Pág. 10
Figura 5. Esquema de la glándula sudorípara.....	Pág. 11
Figura 6. Esquema de las partes que conforman la epidermis.....	Pág. 13
Figura 7. Vista laminar del extracto germinativo con tinción.....	Pág. 14
Figura 8. Esquema de los diferentes estratos.....	Pág. 14
Figura 9. Esquema transversal de diferentes sistemas transdérmico.....	Pág. 23
Figura 10. Esquema del montaje del estudio in vivo para medir la penetración cutánea.....	Pág. 26
Figura 11. Celda de Franz vertical.....	Pág. 28
Figura 12. Tipos de celda de Franz vertical.....	Pág. 29
Figura 13. Modelos simplificados de Higuchi expresado gráficamente.....	Pág. 30
Figura 14. Representación gráfica de los diferentes órdenes por la ley de potencia o ecuación de Peppas.....	Pág. 31
Figura 15. Representación de la gráfica obtenida a partir del ln de la ecuación de Peppas.....	Pág. 32

Figura 16. Estructura química del Captopril.....	Pág. 33
Figura 17. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	Pág. 35
Figura 18. Foto de orejas de cerdo en su estado original.....	Pág. 42

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de las estructuras y componentes implicados en el mecanismos naturales de hidratación cutánea.....	Pág. 12
Tabla 2. Resumen de las funciones de las glándulas de la piel.....	Pág. 19
Tabla 3. Valores del exponente n para conocer el mecanismo de liberación de las películas a partir de sistemas con distinta geometría.....	Pág. 32
Tabla 4. Resultados del grosor y peso de películas poliméricas conteniendo captopril, con un área de 1 cm ² . Se muestra la absorbancia obtenida al disolver las películas en 10 de metanol, así como la cantidad de captopril calculada al interpolar en la curva de calibración correspondiente y la cantidad de captopril por unidad de peso de las películas.....	Pág. 55
Tabla 5. Se muestra la cantidad de captopril liberado por unidad de área (mg/cm ²), así como el % de captopril liberado en las ocho horas de estudio, empleando como medio de liberación buffer de fosfatos pH=5.4.....	Pág. 57
Tabla 6. Promedio de la cantidad de captopril permeado por unidad de área (µg/cm ²), así como del % de captopril permeado durante las ocho horas en que se siguió la permeación (n=6).....	Pág. 59
Tabla 7. Cantidad de captopril extraída de la piel de cerdo al final de los estudios de permeación.....	Pág. 61

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2012 el INEGI reportó que las principales causas de mortalidad en México fueron: Enfermedades cardiacas (105 144), isquémicas del corazón (70 888), diabetes mellitus (82 964), tumores malignos (70 240). Estas cifras revelan la imperiosa necesidad de contar con nuevas y más eficaces alternativas para el tratamiento de estas afecciones, tanto a nivel de nuevas moléculas, nuevos sistemas de liberación y vías de administración alternas a la oral y parenteral (INEGI, 2012).(Ver anexo 1)

Por tal motivo es importante considerar el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas, ya que los pacientes con hipertensión arterial en su mayoría abandonan el tratamiento farmacológico por los efectos adversos de los medicamentos y además, por la existencia del descontrol de la presión arterial por olvido de la toma del medicamento prescrito en tabletas o bien grageas y con esto se ha observado un incremento de muertes súbitas (INEGI, 2012). Esto ha centrado la investigación en el desarrollo de nuevas formulaciones que permitan un mayor tiempo de disposición y liberación controlada del antihipertensivo.

El Captopril es un inhibidor eficaz de la enzima convertidora de Angiotensina por vía oral y se utiliza en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. El Captopril tiene una vida media de eliminación relativamente corta en el plasma en el hombre que va de 1.6 a 1.9 h. El alimento puede disminuir la absorción oral de captopril hasta en un 25-40%. (Vademecum, 2009)

De acuerdo con investigaciones anteriores, la velocidad de oxidación de captopril en homogeneizados dérmicos es significativamente más bajo que en los homogeneizados intestinales debido a que el producto oxidativo de captopril (captopril disulfuro) dificulta la absorción en el intestino. Por consiguiente, el sistema de administración transdérmica de fármacos (TDDS siglas en inglés) puede ser una forma de dosificación más adecuada para el captopril (Pao-Chu Wu, 2000).

Desde la descripción en 1977 del primer inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ECA) que realiza el Squibb Group, dirigido por Ondetti y Cushman, estos fármacos se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y cada vez tienen mayor importancia en hipertensión y la protección vascular. Los inhibidores de la ECA actúan

sobre una enzima fundamental que produce la angiotensina II, en tanto que los nuevos bloqueadores del receptor de angiotensina lo hacen en forma directa sobre el subtipo del receptor de angiotensina que responde a la estimulación de la aldosterona.

Para la hipertensión, el Captopril se administra a una dosis diaria promedio de 25 a 50 mg dos o tres veces al día (en lugar de las dosis más altas usadas con anterioridad). Para alcanzar una máxima biodisponibilidad, el Captopril se debe recibir con el estómago vacío, ya que los alimentos modifican un poco sus efectos antihipertensivos. El riesgo de hipotensión exagerada es mayor en sujetos con altos valores de renina (estenosis de la arteria renal, tratamiento previo muy intenso con diuréticos, importante restricción de sodio o hiponatremia) cuando la dosis única debe ser baja (6.25 a 12.5 mg). Se desconoce hasta qué punto el Captopril puede mejorar los objetivos más difíciles de alcanzar en la hipertensión. En el caso de hipertensión grave, el Captopril por vía sublingual (tabletas masticables de 25 mg) redujo con rapidez la presión arterial, aunque el riesgo de hipotensión en pacientes con renina elevada indica que es necesario prescribir con una dosis baja.

Existen varias ventajas a la administración a través de la piel como: Evitar la degradación gastrointestinal, evitar el efecto del primer paso hepático, una terapia que se administra varias veces al día puede ser sustituida por una aplicación única, en caso de algún accidente o emergencia se identifica rápidamente la terapia médica administrada al paciente, se aumenta el tiempo en circulación sistémica de los medicamentos que tienen un tiempo de vida media corta, entre otras más.

Es por ello, que en este estudio se propone desarrollar un parche transdérmico conteniendo Captopril, evaluando su liberación y permeación *in Vitro* como una primera aproximación para determinar la factibilidad de administrar este fármaco por vía transdérmica.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un parche tipo matriz mediante la elaboración de una película utilizando como base un plastificante y un polímero, para determinar la liberación del captopril por vía transdérmica.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Establecer las mejores condiciones de preparación de un parche tipo matriz conteniendo captopril, caracterizando el sistema por uniformidad de grosor y uniformidad de contenido.
- Realizar estudios de liberación *in vitro* a partir del sistema preparado, empleando celdas verticales tipo Franz.
- Estudiar la permeación del captopril incluido en los parches, a través de piel de cerdo *in vitro* empleando celdas de permeación verticales tipo Franz.

3. HIPOTESIS

Elaborar un parche tipo matriz mediante la elaboración de una película utilizando un plastificante y un polímero para determinar la liberación del captopril por vía transdérmica.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Generalidades de la piel

La piel es una membrana con permeabilidad selectiva a sustancias químicas que pueden ser absorbidas por esta vía hasta alcanzar la circulación sistémica. La absorción transepidérmica es una de sus principales funciones fisiológicas, la cual se aprovecha para la administración de fármacos. Es el órgano más grande del cuerpo en área superficial y peso. En adultos, cubre un área de casi 2 m² y pesa 4.5 a 5 Kg, o sea, casi 16% del peso corporal. Su grosor varía desde 0.5 mm en los párpados hasta 4 mm en los talones, pero en gran parte del cuerpo es de 1 a 2 mm. Tiene una masa total mayor que la de cualquier otro órgano del cuerpo. Consiste en dos capas unidas firmemente entre sí. La externa o epidermis se compone de epitelio queratinizado escamoso estratificado, que se deriva del ectodermo; es avascular, de modo que la nutre el líquido intersticial de la dermis, segunda capa profunda de la piel, formada por tejido conectivo fibroelástico irregular, derivado del mesénquima. Las células de la capa de la epidermis proliferan a lo largo de la vida. Conforme se desplazan cada vez más lejos de su fuente de nutrientes de la dermis, mueren y se transforman en una capa superficial de queratina muerta. Con base en el grosor relativo de la queratina así formada, se clasifica en piel gruesa o delgada (Fig. 1). Sin embargo, debe recalarse que estos términos se refieren al espesor de la epidermis y no al de la piel como unidad. La piel gruesa cubre las palmas de las manos y las plantas de los pies y la delgada el resto del cuerpo. La primera se caracteriza por tener epidermis relativamente gruesa (0.4 a 0.6 mm) que incluye una capa gruesa especial de queratina (estrato córneo) en su superficie externa. La dermis es gruesa, especialmente en algunos sitios (por ejemplo de 4mm en la espalda), pero tiene epidermis relativamente delgada (75 a 150 µm), y también es delgada la capa de queratina de su superficie externa. El tejido subcutáneo o hipodermis subyacente a la piel, también denominado aponeurosis superficial, consiste en tejido conectivo laxo, con una cantidad variable y usualmente considerable de tejido adiposo. Existen bandas fibrosas, consistentes ante todo en colágena, que fija las capas profundas de la dermis a las láminas aponeuróticas fibrosas o el periostio subyacentes, disposición que en la mayor parte del cuerpo permite una libertad relativa de movimientos de la piel sobre los tejidos situados en plano profundo a ella. Durante el desarrollo embrionario, las células de la epidermis crecen en dirección

a la dermis y forman glándulas sebáceas y sudoríparas, folículos pilosos y surcos epidérmicos que dan origen a uñas de pies y manos.

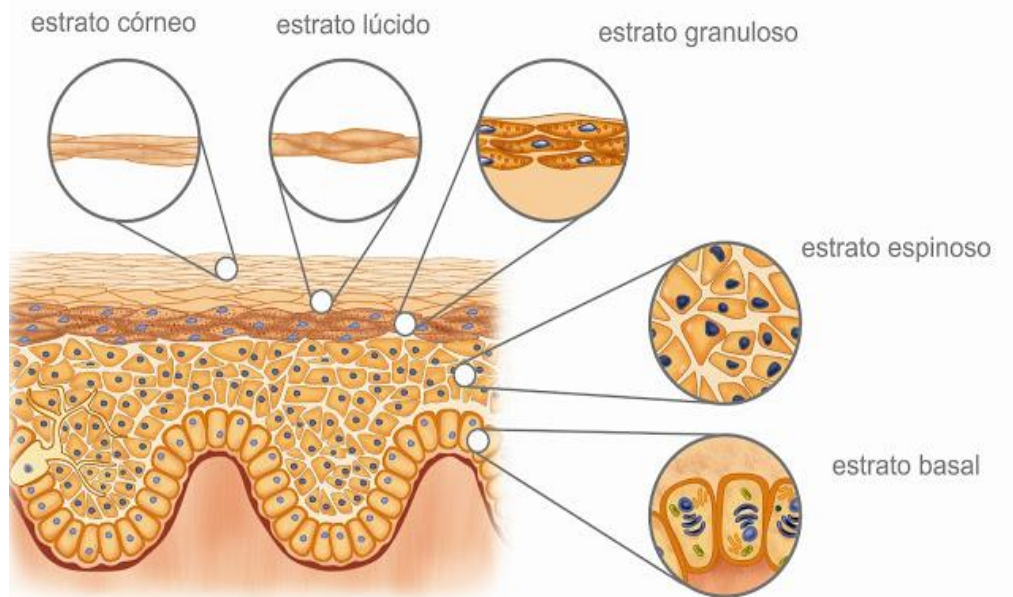


Figura 1. Se muestran los distintos estratos de la piel de acuerdo a su ubicación (Inexpertas, 2012)

4.1.1 Funciones importantes de la piel

La piel también desempeña muchas otras funciones útiles. Reviste importancia considerable en la regulación de la sudoración, siendo un órgano excretorio auxiliar. La vitamina D se sintetiza en la piel expuesta a la luz ultravioleta, por lo que los lactantes a los que no se asolea en absoluto pueden presentar raquitismo si no reciben vitamina D de otras fuentes. La piel contiene terminaciones nerviosas aferentes sensibles a estímulos que originan diversos tipos de sensaciones como las de tacto, presión, calor, frío y dolor. Por lo tanto, la piel permite que el organismo se adapte a su ambiente en diversas formas (Fig. 2).

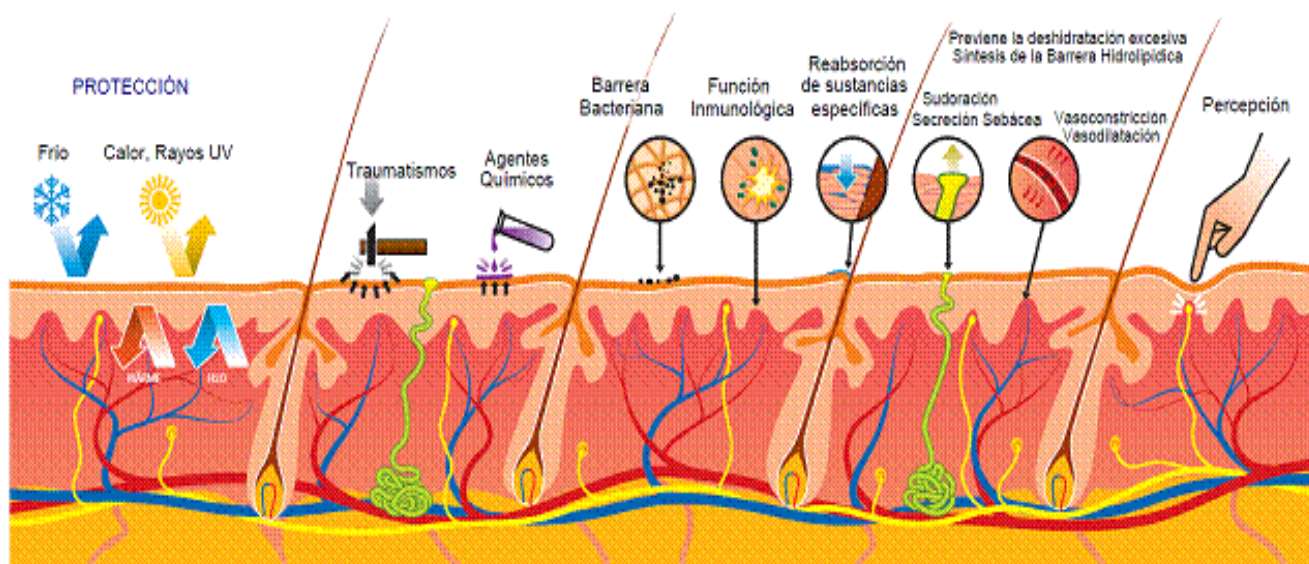


Figura 2. Esquema de las diferentes funciones de la piel (estética, 2013)

Su aspecto refleja enfermedades generales con tanta precisión como los órganos internos y no requiere exploraciones intracorporales. Además, su aspecto indica de manera general la edad. El color y la textura de la piel señala la presencia de diversos trastornos: se vuelven amarillentas con la ictericia, bronceada con ciertas deficiencias glandulares, seca y dura con otras y húmeda y caliente en algunas más. Los lactantes a los que se dan grandes volúmenes de jugos de verduras presentan la piel de color amarillo anaranjado más bien intenso (carotinemias).

La piel es la parte del cuerpo que está más expuesta al medio ambiente, por lo que es muy susceptible a diversas lesiones. El tratamiento de cortaduras, abrasiones y quemaduras.

La permeabilidad se permite a través del estrato córneo ya que impide el paso de sustancias o partículas al interior del organismo, esto se debe a que en su composición entra la queratina. Por otra parte, la piel posee innumerables orificios y conductos sudorales y pilosos que comunican la superficie con las células secretoras y dérmicas en general, pero no quiere decir que la piel este convertida en una criba, pues la emulsión formada por los líquidos sudorales, grasa cutánea y las burbujas aéreas de la capa gaseosa protegen, de alguna forma, la desembocadura de los anexos (Fig. 3). Por lo menos por encima de la desembocadura de la glándula sebácea, en el conjunto folicular, el sebo tapona la luz de aquella; dificulta la entrada de líquidos acuosos, aunque permite el paso de sustancias liposolubles; en el caso del conducto sudoríparo, donde hay penetración de agua, la corriente electrosmótica, que impulsa al sudor hacia afuera, representa un obstáculo. Esto también es válido para las sustancias hidrosolubles.

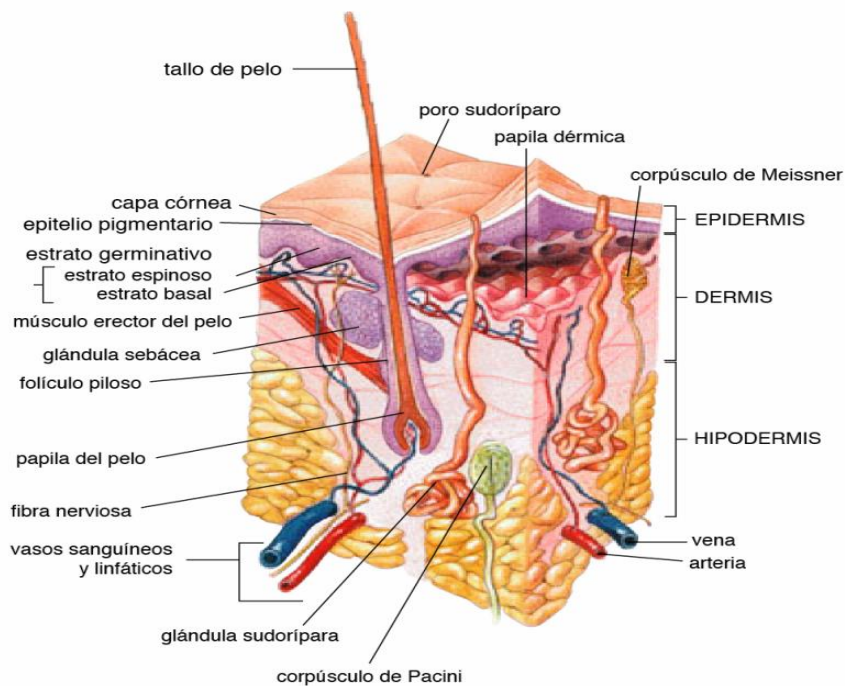


Figura 3. Esquema de las partes de la piel involucrados en la permeabilidad (COMMONS, 2012)

La protección de la piel está dada por (Parrish, 1975):

- **Elasticidad.** Es una propiedad que permite a la piel resistir, dentro de ciertos límites, la tracción o acción deformante producida por agente mecánicos y recuperar posteriormente su posición y forma original. Dicha propiedad se basa, fundamentalmente, en la presencia de fibras elásticas en la dermis, en la firme unión existente entre esta y la epidermis y en la función amortiguadora que realiza la hipodermis que a la vez permite absorber traumatismos contundentes; permite a la piel, en su conjunto, desplazarse sobre ella sin causarse daño.
- **pH.** La acidez cutánea está dada, substancialmente, por la presencia de los ácidos grasos del manto lipídico. Los ácidos lácticos, glutámico y aspártico que se encuentra en el manto hídrico (sudoral) y el CO₂ que se elimina por la epidermis, así como el retenido por el manto gaseoso, todos ellos epicutáneos. La acción de este pH, que como promedio se considera es de 5.5, está orientada contra la invasión de agentes patógenos, como algunos hongos y bacterias, e igualmente se opone a la acción de

substancias alcalinas, que de otra manera fácilmente causarían procesos inflamatorios a la piel.

La integridad cutánea está dada por la estructura limítrofe del organismo, el revestimiento orgánico que guarda nuestro cuerpo y a él se ajusta para moldearlo y protegerlo. Carece de divisiones y por tanto de uniones; está hecha de una sola pieza y es, por lo mismo, única. Como ya fue dicho, desde el período embrionario queda constituida por la dermis y la epidermis que una vez adosada la una a la otra, forma un sólo bloque, al que se une la hipodermis y sobre la cual se apoya. La piel normal es íntegra y en el concepto de integridad no solo se incluye la idea del área superficial total y la ausencia de erosiones, que dejarían al descubierto tejidos y órganos internos, expuestos a la acción de agentes lesivos del mundo exterior; también incluye la participación de los anexos, que la auxilian en sus tareas de protección al organismo (Parrish, 1975).

La piel posee un potencial electrónico negativo, por hallarse constantemente en contacto con la tierra. Por otra parte, el punto isoeléctrico de la queratina, que es una proteína, es también negativo. De esta manera podría decirse que la piel rechazaría a las bacterias y demás cuerpos extraños que tuvieran la misma carga eléctrica (Brady, 1992).

4.1.2 Funciones específicas

Queratinización; también llamada queratopoyesis, es la función de secreción externa de la sustancia llamada queratina. Durante este proceso holocrino los queratinocitos se transforman en queratina, la cual constituye, de este modo, el revestimiento córneo.

La formación de queratina en la piel es simultánea al proceso de cornificación, o lo que es lo mismo, la transformación de los estratos epidérmicos subyacentes al estrato córneo. (Tortora, 2006)

La queratina es una proteína compuesta, en su mayor parte de prolina y cistina, y en menor proporción de histidina; se encuentra unido el glucógeno, del cual se desprende en el estrato lúcido al convertirse en queratina. Tipos de queratina: debido a los diferentes tipos de proteínas que entran en su composición, pero también a la mayor o menor cantidad de cistina (Tortora, 2006)

La producción y excreción del sebo está regulada por un factor hormonal, la estimulación androgénica que aumenta el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas. Se desarrolla fisiológicamente durante la adolescencia en todos los seres humanos, y en forma patológica cuando se altera el equilibrio andrógeno-estrógeno. La secreción de sebo hacia la superficie cutánea es continua.

Distribución sebácea. El sebo se dispone de la profundidad a la superficie, en las siguientes capas (Brady, 1992):

- a) Depósito folicular: el sebo completamente formado que ocupa los conductos excretores y el infundíbulo folicular. Por tanto, se encuentra por debajo de la superficie y no puede removerse por éter o papel absorbente.
- b) Depósito capilar: comprende el sebo contenido en los intersticios de la capa cornea y su cantidad está en función del espesor de ésta. El éter los retira totalmente.
- c) Sebo libre. El sebo vertido sobre la superficie cutánea está emulsionado con agua en su mayor parte y es fácil de remover. Probablemente sea responsable de la apariencia oleosa de la piel.

Factores superficiales

Los factores ambientales como la temperatura, presión y humedad no son de gran importancia en la práctica, aunque el incremento de la primera podría influir indirectamente, al disminuir la viscosidad de sebo, facilita de este modo su evacuación y también por el simultáneo estímulo de la sudoración.

Los lípidos de la hipodermis son también muy diferentes, casi todos son grasas neutras en más de 99%, con una pequeña proporción de ácido linoleico, colesterol y fosfolípidos.

4.1.2.1 Pigmentación cutánea.

La melanina es producida por los melanocitos. Estas células emigran de la cresta neural al comienzo de la vida fetal y luego de atravesar la dermis se instalan entre los queratinocitos de la capa basal epidérmica. Los individuos de raza negra no tienen un número mayor de melanocitos sino que estos son más grandes y activos; el mismo fenómeno ocurre en las zonas cutáneas más pigmentadas. La síntesis de melanina se debe a una reacción enzimática oxidativa, que ocurre en aerobiosis. El aminoácido tirosina y la dehidroxifenilalanina. El aminoácido tirosina se oxida en

dopaquinona sustancia inestable que por procesos metabólicos complejos da origen a diversos compuestos coloreados del indol, el último de los cuales se transforman por polimerización en melanina (Fig. 5) (Tortora, 2006)

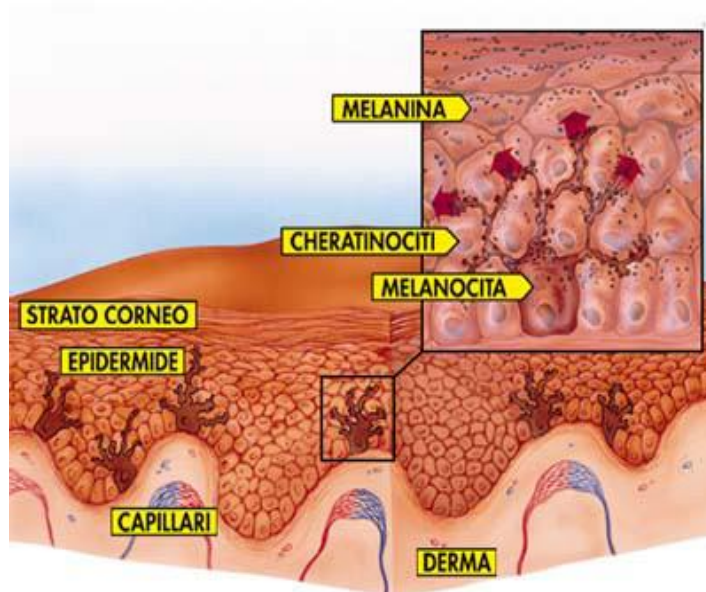


Figura 4. Esquema representativo de la producción de melanina en la vida fetal (Lug, 2012)

Aceleradores de la melagénesis son la luz, el calor, el traumatismo leve y reiterado, las inflamaciones cutáneas moderadas y sobre todo, ciertas hormonas. La función de la melanina, considerada clásicamente como de protección contra la agresión solar, no parece ya tan clara, si se tiene en cuenta que la respuesta pigmentaria al estímulo radiante es posterior en varios días a la exposición, cuando la piel ya sufrió sus consecuencias; además, no explicaría la sobrecarga en regiones ocultas de la piel. Es común ver el eritema que les causa la exposición al sol a personas de piel clara, y más aún, a las de piel blanca no acostumbrada al sol; de ahí se llega fácilmente a una quemadura solar de mayores proporciones. Los sujetos de piel morena resisten impasibles la acción directa del sol con la piel desnuda; con mayor razón si están habituados a la misma, la cual solo reacciona con mas hiperpigmentación. La piel blanca expuesta crónicamente al sol, produce como respuesta primaria no una hiperpigmentación sino un mero “bronceamiento”, seguido más tarde de una hiperqueratosis. Además de la melanina existe también la hemoglobina, cargada de O_2 o CO_2 , los carotenos, el melanoide y la tricosiderina en el cabello de los pelirrojos y es, en última instancia, la combinación de ellos la que da la coloración a la piel (Bustamante Olea, 1884)

Regulación hidroelectrolítica. El organismo pierde agua y sales por tres vías, cutánea, pulmonar, renal y digestiva.

4.1.2.2 Pérdida de agua.

Esta pérdida es obligada y constante por ser difusa, no hay posibilidad de que sea influida por la lesión de un órgano determinado. Tiene un mínimo del que no desciende, cualesquiera que sean las circunstancias del medio interno; hay que tenerla siempre en cuenta como pérdida inexorable de agua pura, no existiendo en ella prácticamente contenido salino. En el adulto es de unos 1000 ml, en 24 horas; valor que aumenta en dos circunstancias: estado de fiebre y disnea. Por cada grado centígrado de elevación de la temperatura mantenido durante 24 horas aumenta la pérdida acuosa en 150 ml durante el mismo periodo.(Tabla 1)

Mecanismo de producción del sudor.

Las glándulas sudoríparas de la piel no son autónomas, sino que están gobernadas y reguladas según las necesidades oportunas a través del simpático y el parasimpático, que presiden todas las funciones de la vida vegetativa del organismo. El simpático favorece la secreción del sudor, el parasimpático la inhibe. La producción de sudor puede variar dentro de límites amplios; en los climas cálidos, cuando el hombre efectúa trabajos muy fatigantes expuesto al sol, el sudor emitido puede llegar a ser de 15 a 20 litros en las 24 horas, con objeto de mantener dentro de límites normales la temperatura corporal interna. En esta circunstancia, a no ser que se beba mucho, la secreción urinaria disminuye (Fig. 6) (Brady, 1992)

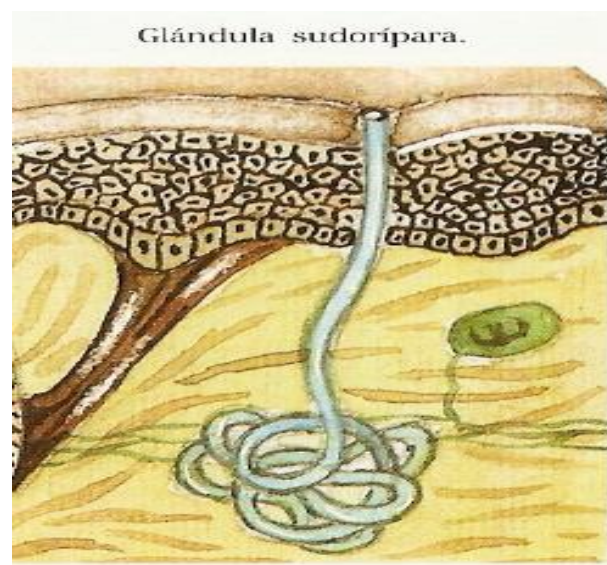


Figura 5. Esquema de la glándula sudorípara (García, 2010)

Tabla. 1. Resumen de las estructuras cutáneas y componentes implicados en los mecanismos naturales de hidratación cutánea.

Estructura cutánea	Definición	Componentes	Mecanismo de hidratación
Capa hidrolipídica	Película epicutánea de diferente equilibrio hidrolipídico, que puede asemejarse a una emulsión (W/O o O/W) y que está situada en la superficie del estrato córneo, en contacto directo con el exterior	<p><i>Fase acuosa</i> Es sudor, compuesto en su mayor parte por agua y en menor proporción por sustancias minerales y orgánicas</p> <p><i>Fase oleosa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sebo secretado por las glándulas sebáceas • Distintos lípidos procedentes del espacio intercorneocitario 	<ul style="list-style-type: none"> • La capa hidrolipídica tiene, entre otras, una función de protección frente a la pérdida masiva de agua gracias al efecto barrera que se consigue por la presencia de lípidos que, por su apolaridad, impiden en gran medida el paso hacia el exterior de moléculas de agua, altamente polares • Su fase acuosa puede combinarse con agua exógena en función de la humedad relativa ambiental (higrometría)
Capa córnea	Capa más superficial de la epidermis, de grosor variable según la región anatómica	<p><i>Componente celular</i> Los corneocitos son células aplanadas y sin núcleo rellenas de queratina, dispuestas en un número variable de capas</p> <p><i>Sustancia intercelular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Está compuesta por lípidos intercorneocitarios procedentes de los corneocitos y estructurados en forma de bicapa lipídica 	<ul style="list-style-type: none"> • La bicapa formada por los lípidos intercorneocitarios evita, gracias a sus propiedades apolares, una excesiva difusión de agua a través de los espacios entre corneocitos poco cohesionados de la capa descamativa • La pérdida de agua depende, entre otros factores, de la cantidad y calidad de estos lípidos. La pérdida es mayor cuando el número de lípidos es menor
Dermis	<ul style="list-style-type: none"> • Es el tejido conjuntivo responsable de la consistencia y del tono de la piel • Actúa como nutridor y tejido de sostén de la epidermis • Es un gran reservorio de agua 	<p><i>Componente celular</i> Fibroblastos y células móviles de la línea blanca</p> <p><i>Matriz extracelular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Las macromoléculas son glucosaminoglicanos y proteoglicanos estructurales • Alta concentración de agua almacenable e intercambiable 	<ul style="list-style-type: none"> • Los glucosaminoglicanos de la matriz extracelular forman enlaces covalentes con moléculas de agua y contribuyen a dotar de turgencia a la piel; además, se encuentra agua libre que difunde hacia la dermis desde los vasos sanguíneos, parte de la cual podrá evaporarse tras difundir a través de la epidermis

*A pesar de todos estos mecanismos, hay un porcentaje variable de agua que acaba evaporándose a través de la superficie cutánea de forma insensible. Este fenómeno se conoce por las siglas en inglés de *trans-epidermal water loss* (TEWL), es decir, «pérdida de agua transepidérmica».

4.1.3 Piel gruesa.

Las palmas de las manos y plantas de los pies, así como los dedos de unas y otras, están cubiertas por surcos y rebordes que se desarrollan durante el tercero y cuarto mes de vida prenatal. Este patrón dermatoglífico es característico de cada individuo y depende principalmente de factores hereditarios. Por debajo de cada reborde epidérmico primario, que se aprecia en la superficie de la piel gruesa incluso a simple vista, está el reborde dérmico primario correspondiente. Sin embargo, cada uno de los bordes dérmicos primarios se subdividen en dos rebordes dérmicos secundarios como consecuencia del crecimiento de la epidermis hacia el plano profundo, a lo largo de su cresta.

La siguiente descripción de la epidermis de la piel gruesa se aplica también en gran parte a la de la delgada (Bustamante Olea, 1884)

4.1.4 Epidermis

La epidermis es una barrera eficaz contra los microorganismos patógenos, principalmente a causa de la capa de queratina de su superficie externa. Dado que dicha capa es casi impermeable, el cuerpo no se deshidrata en un ambiente seco ni absorbe agua a través de la piel al mojarse. Sin embargo, la epidermis no es del todo impermeable. Por ejemplo, es factible la absorción de sustancias químicas directamente en capilares y vasos linfáticos de la dermis subyacente. De acuerdo a esto, debe evitarse el contacto directo de compuestos nocivos con la epidermis. Además, esta última incluye células que producen el pigmento melanina, que protege al cuerpo contra los efectos dañinos que resultan de la absorción excesiva de luz ultravioleta. (Fig. 7), (Linares Gómez, 2012)

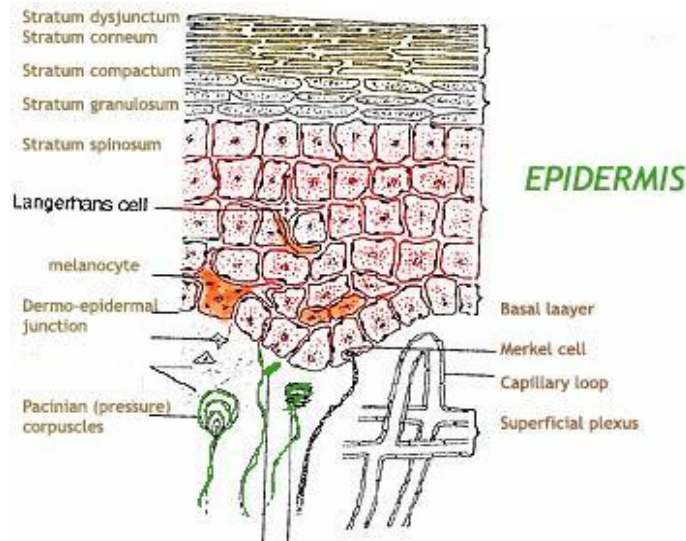


Figura 6. Esquema de las partes que conforman la epidermis (TRIPOD).

4.1.4.1 Estrato germinativo.

La capa más profunda de la dermis, unida por hemidesmosomas a una prominente membrana basal subyacente. Consiste en células cilíndricas de poca altura y se llama estrato germinativo, porque en ella se generan nuevas células. Desde esta capa, los queratinocitos se desplazan a la situada en plano superior inmediato. (Fig. 8)

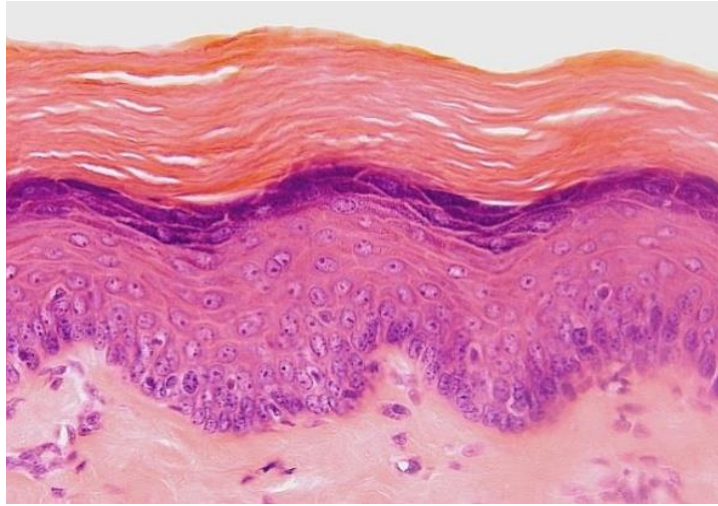


Figura 7. Vista laminar del estrato germinativo con tinción. (ARQHYS)

4.1.4.2 Estrato espinoso.

Las células de esta segunda capa son poliédricas, están separadas entre sí por pequeños espacios atravesados por prolongaciones finas semejantes a espinas; ello confiere a las células el aspecto espinoso del que se deriva el nombre de esta capa. (Fig. 9)

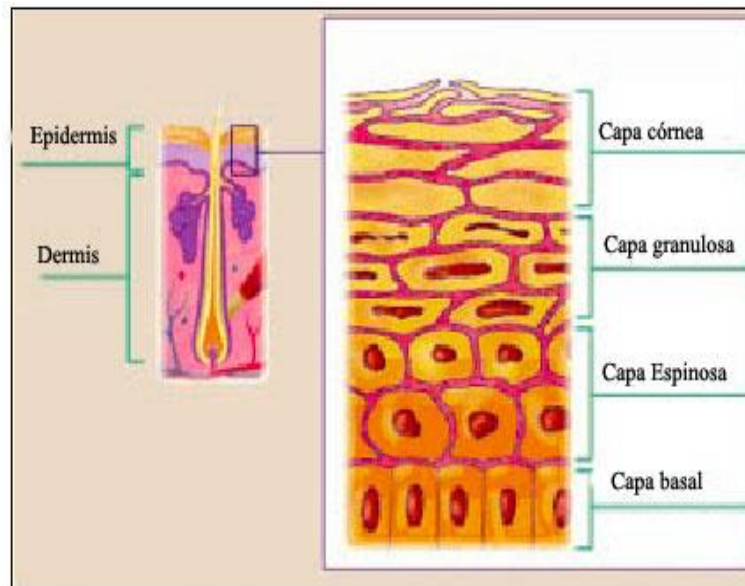


Figura 8. Esquema de los diferentes estratos. (Dfarmacia, 2013)

4.1.4.3 Estrato granuloso.

En la piel gruesa, esta capa tiene células de espesor mayor y se localiza en plano superficial al estrato espinoso. Sus células romboideas planas se caracterizan por la presencia de gránulos de queratohialina que se tiñen de color oscuro con hematoxilina.

4.1.4.4 Estrato lúcido.

Esta cuarta capa no siempre se observa nítidamente. En caso de ser advertida, es delgada, brillante y transparente, por lo que se llama estrato lúcido. Las células aplanadas y estrechamente apiñadas que la forman están muertas, y sus núcleos en proceso de desaparición por cariólisis. Estas células consisten solo en membrana plasmática que contiene complejos de filamentos de prequeratina con proteínas amorfas.

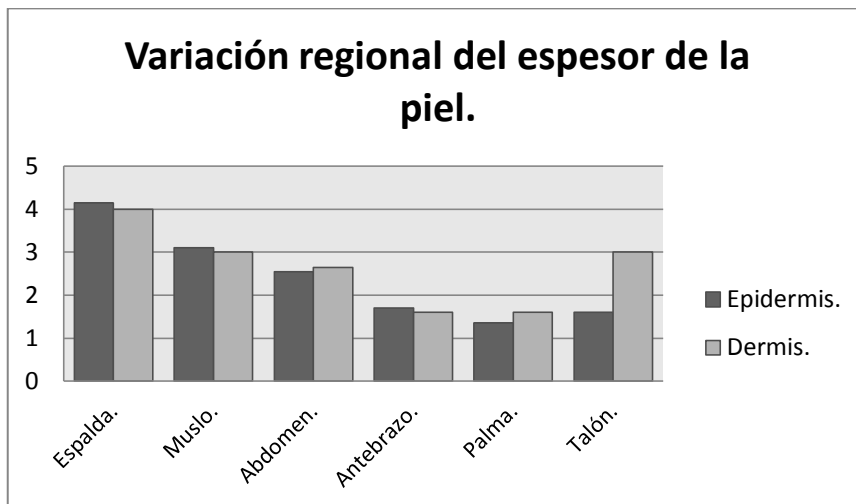
4.1.4.5 Estrato córneo.

La quinta y última capa, de 15 a 20 células de espesor, es el estrato corneo, que constituye la capa superficial de queratina. En ella no hay núcleos ni organelos citoplasmáticos, si bien los desmosomas que conecta a las escamas queratinizadas. Los gránulos de queratohialina se transforman en una matriz amorfa, en que quedan incluidos los filamentos de prequeratina. De esta manera, cada célula se convierte en una escama de queratina, de 30 a 40 μm de diámetro, que conforma el estrato corneo. Entre los corneocitos que conforman este estrato, hay capas de lípidos extracelulares organizados en forma de lamelas, derivados de los gránulos laminares de los queratinocitos.

4.1.5 Dermis.

La dermis es la capa subyacente a la epidermis; consiste en dos capas de tejido conectivo fusionadas entre sí. La externa, con mucho, la más delgada de las dos, se compone de tejido conectivo laxo y recibe el nombre de capa papilar, por que la forman principalmente papilas de tejido conectivo que se proyectan en la epidermis. Esta capa abarca una breve distancia por debajo de las papilas y después se fusiona con la capa reticular, más gruesa, que consiste en tejido conectivo irregular y forma el resto de la dermis. Se llama capa reticular por que se compone de fascículos gruesos de fibras colagenosas que se entrelazan como una red, la mayor parte son de colágeno tipo I y un 15% del tipo III. (Fig. 8). El espesor de la piel varía de un área a otra del cuerpo. Es más gruesa sobre la espalda y más delgada sobre la piel cabelluda o la muñeca. Gran

parte de esta variación en el espesor se explica por las diferencias de espesor de la dermis. La epidermis es de espesor relativamente uniforme en todo el cuerpo, excepto en las palmas y plantas, donde es mucho más gruesa (Gráf. 1). (Bustamante Olea, 1884)



Gráfica 1. Se muestra el grosor en mm de diferentes zonas del cuerpo (Bustamante Olea, 1884)

El espesor fluctúa desde $\frac{1}{2}$ mm sobre el tímpano y los párpados, hasta el décuplo de este espesor sobre las palmas o la parte superior de la espalda. En la mayor parte de las regiones, el tejido adiposo sobre la capa interna de la piel ayuda al espesor del tegumento, mientras que en algunas zonas la piel se aproxima al hueso (barbilla), cartílago (oído externo), capsulas articulares o fascia profunda (palma de la mano), subyacentes. Los anexos epidérmicos se especializan para producir tipos únicos de estructuras de queratina: el pelo y las uñas. Otras células epidérmicas se especializan para reproducir las glándulas de la piel (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas). Estos apéndices comienzan como una pequeña acumulación de células epidérmicas, que hacen protrusión hacia la dermis. A medida que estas células se multiplican, emigran o se extienden más abajo hacia la dermis, de la cual reciben sus nutrientes, electrolitos, líquidos e inervación. Los anexos mantienen su conexión con la epidermis. El pelo, las uñas y las glándulas, son entonces de origen y carácter epidérmico. Las células que revisten los conductos o paredes de los anexos tubulares pueden ser similares a los queratinocitos y, de hecho, estas células mantienen capacidad potencial para producir estrato córneo, la epidermis se pierde por enfermedad o traumatismo y los folículos pilosos quedan atrás, las células de las paredes del folículo piloso pueden desplazarse hacia arriba para repoblar o reepitelizar la zona lesionada con queratinocitos de función normal (Linares Gómez, 2012).

El pelo, al igual que el estrato corneo, pueden ser considerados como un producto proteínico de las células especializadas. Así como las células epidérmicas (queratinocitos) producen proteína, se deshidratan, mueren y se apiñan entre sí, para formar el estrato corneo, también las células del folículo piloso producen proteína, se deshidratan, mueren y se juntan entre sí. El pelo que se ve con facilidad sobre piel cabelluda, barba, brazo y piernas, todo es pelo terminal. El otro tipo de pelo, el cual es pequeño y poco notable, se denomina vello. Las primeras semanas de vida todos los pelos entran en un estado de reposo, durante toda la vida, cada folículo piloso continúa su crecimiento (fase telógena o de reposo), después de la cual el pelo se desprende, siendo desplazado hacia afuera por el nuevo pelo que comienza a crecer en el mismo folículo piloso. El crecimiento del pelo es cíclico y no hay sincronía en los ciclos de crecimiento. En la piel cabelluda del adulto normal, alrededor de 85 a 90% de cabello se encuentra en fase anágena y 10% en fase telógena. Normalmente perdemos alrededor de 75 a 100 pelos de la piel cabelluda por día a través de este proceso de mudación de pelos viejos, a medida que el crecimiento de los nuevos los expulsa de sus folículos. El pelo de la piel cabelluda crece alrededor de 1/3 de milímetro cada día (1 centímetro por mes, 2.50 cm en dos a tres meses) (colombiana, 2009)

4.2 Glándulas de la piel.

Glándulas sebáceas. O glándulas oleosas se desarrollan durante la vida fetal a partir de los folículos pilosos recién formados. En todas las zonas de la piel se encuentran glándulas sebáceas, excepto en palmas, plantas y dorso de los pies. Son más numerosas y más grandes sobre la cara, piel cabelluda, porción superior de tórax y en espalda. Las células sebáceas producen una gran cantidad de una mezcla lipídica muy compleja llamada sebo. El sebo es el producto terminal de las células de la glándula sebácea. La glándula sebácea es una glándula holocrina. Significa que toda célula de la glándula desemboca en la corriente excretora. Estas son influidas por hormonas (en los hombres las hormonas androgénicas hacen que crezca y funcione). Las glándulas sebáceas se vuelven inactivas poco después del nacimiento y permanecen relativamente sin función a través de la infancia. En la pubertad se tornan grandes y se activan debido a la presencia de hormonas androgénicas.

El sebo proporciona lubricación, acción antibacteriana, propiedades antimicóticas o flexibilidad a la piel y pueden retardar la pérdida de pelo cuando está cubierto de sebo.

Glándulas apocrinas. Las glándulas apocrinas se originan del mismo botón que las células epidérmicas que se desplaza hacia la dermis para crear el folículo piloso y la glándula sebácea. Las localizaciones habituales de las glándulas apocrinas en el adulto son axilas, areolas (pezones), región periumbilical y zonas perianal y genital. Estas glándulas contribuyen en forma importante a las secreciones y mal olor de la axila (Commons, 2012).

Los estudios de glándula ceruminosa del conducto auditivo y ciertas glándulas de los párpados, son modificaciones de las glándulas apocrinas. La glándula mamaria representa un grupo altamente especializado de estas glándulas.

Las secreciones apocrinas son continuas. La luz de la glándula actúa como reservorio, siendo eliminados sus contenidos bajo estímulos nerviosos apropiados. La maduración de las glándulas apocrinas depende de factores hormonales.

Las glándulas apocrinas presentan problemas personales para algunas personas debido al mal olor producido cuando crecen bacterias y degradan sus secreciones. Estas glándulas pueden provocar problemas clínicos, por oclusión del conducto, quistes, infecciones y retención de sudor.

Glándulas sudoríparas ecrinas. Son parte de los sofisticados sistemas de regulación térmica de la piel. Liberan agua en la piel de manera que pueda perderse calor por evaporización. Se originan independientemente del aparato apocrino pilosebáceo. El rudimento orgánico y sus vasos sanguíneos y nervios de sostén crecen hacia la porción más profunda de la dermis, donde forma un sistema secretorio aceitoso (Bustamante Olea, 1884).

En la Tabla 2 se resumen las funciones, localización, estructura y asociación de cada una de las glándulas:

Tabla 2. Resumen de las funciones de las glándulas de la piel. (Peláez, 2011)

GLÁNDULAS DE LA PIEL			
	Sudoríparas		Sebáceas
	Ecrinas	Apócrinas	
Localización	Toda la piel, excepto los labios y parte de los genitales	Axilas, areola y región anal	En la piel delgada
Función	Participa en la termorregulación	Surge en la pubertad y contribuyen en la atracción sexual	Lubricación de la piel
Estructura	Tubular enrollada (glomerular)	Tubular enrollada (glomerular)	Estructura sacular
Asociación al folículo piloso	No	Sí	Sí

4.3 La piel adulta.

Desde el nacimiento hasta la edad avanzada, la piel cambia de manera gradual: tiene menos agua y colágeno más maduro, más insoluble y menos flexible. Los cambios que tenemos que relacionar con la edad son en realidad el resultado del daño ultravioleta acumulativo de años de exposición solar, la piel expuesta al sol parece envejecer más rápido que la piel no expuesta. Aunque el envejecimiento es gradual e influido por los hábitos de exposición solar, existe una aceleración más rápida de los cambios cutáneos normalmente relacionados con la edad avanzada, después que las cifras de hormonas sexuales comienzan a descender y la piel y los anexos epidérmicos comienzan a atrofiarse. (Brady, 1992).

La piel de la persona de edad avanzada está seca y arrugada. La piel caucásica toma un tono amarillo pálido y se cubre de lentigo y queratosis seborreicas. Se presentan puntos purpúreos debido a que los capilares frágiles y fácilmente rompibles permiten que la sangre escape de la dermis. Puede ocurrir adelgazamiento de la epidermis, y la piel puede tener aspecto más transparente. Las células de la epidermis muestran irregularidad de tamaño y forma, y la unión dermoepidérmica está aplanada. El estrato córneo delgado permite que la piel sea más fácilmente deshidratada y disminuye su eficacia como barrera. (Tortora, 2006).

El pelo de la piel cabelluda se vuelve ralo y gris y disminuye la rapidez del crecimiento de la uña. Conforme aumenta la edad, hay una reducción progresiva en el número de melanocitos activos y una capacidad reducida para broncearse. Paradójicamente, se desarrolla lentiginosis senil /manchas de la vejez, “manchas hepáticas”) sobre la cara y sobre el dorso de las manos lo cual representa un número aumentado de melanocitos en la capa basal en estos sitios. (Linares Gómez, 2012)

La dermis desarrolla muchos cambios que producen algunos de los signos que reconocemos como la piel senil. El colágeno se vuelve más rígido a medida que madura, con más ligaduras químicas cruzadas, más enlaces cruzados y una proporción más alta de peso de colágeno a sustancia basal. La dermis puede ser delgada y haber disminuido la cantidad de tejido subcutáneo, este proporciona el aspecto arrugado o serio de la piel. Estos cambios dérmicos aumentan en las zonas expuestas al sol donde el daño actínico crónico también ha causado un aumento en el tejido elástico y ha cambiado las fibras de las proteínas dérmicas en material granular amorfo. Tal piel tiene aspecto arrugado, áspero y correoso (Wong, 2009)

4.4 Vía transdérmica

La vía transdérmica representa una atractiva alternativa en relación a la vía oral para la administración de fármacos. El primer sistema de liberación sistémica fue un parche de Escopolamina para tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema locomotor. Fue lanzado al mercado en EUA en 1979 y permitía la liberación de Escopolamina por tres días. Una década después el parche de nicotina tuvo un éxito rotundo incrementando la popularidad de esta vía. Finalmente la vía transdérmica no tiene solo como principal objetivo la liberación de fármacos a través de la piel, de igual manera su empleo puede ser enfatizado en la extracción de moléculas de interés del organismo, lo cual se logra con el monitorio de glucosa, mediante la extracción de líquido intersticial utilizando un dispositivo electrónico (Sieg, 2005). El término describe el paso de una molécula a través de las diferentes capas de la piel desde su fijación en las primeras capas de células del estrato córneo hasta su absorción transcutánea. Para facilitar la penetración hay que disminuir o anular la eficacia de la barrera cutánea (Barry, 2001):

- Eliminando la capa hidrolipídica por decapaje con ayuda de detergentes o de disolventes.

- Hidratando la piel con ayuda de parches oclusivos (utilización de fragmentos de tejido adhesivo de forma generalmente circular que incluyen en su centro un fragmento de un material poroso, que puede estar embebido en una solución) o bien mediante el uso de películas poliméricas que al adherirse, retardan la pérdida de agua transepidermal.
- Empleando promotores de la absorción, en particular los alcoholes o los glicerolos que aseguran una disociación de las células corneas y una cierta disolución del cemento lipídico intercelular. También los aceites esenciales con frecuencia presentes en dermatología y cosmetología son igualmente excelentes promotores la absorción.
- Aumentando la circulación mediante el empleo de vasodilatadores.
- La naturaleza fisicoquímica del principio activo tiene importancia para la penetración: El tamaño de la molécula es uno de los principales factores que influyen en la penetración cutánea, cuanto más elevado sea el peso molecular, mayor es la dificultad para penetrar (>500 Da) y la naturaleza de la molécula también influye. Las moléculas lipofílicas se acumulan en el cemento intracelular y se separan con dificultad de un vehículo lipídico. Por su parte las hidrofílicas difícilmente penetran en la primera capa, el estrato córneo, de naturaleza lipídica. Las moléculas más aptas para penetrar son, por tanto, las anfífilas.
- El vehículo puede facilitar o no la penetración de la sustancia activas, esto va a depender de su interacción con los componentes membranales (i.e., lípidos y proteínas). Es difícil cuantificar de forma absoluta el porcentaje de absorción de una molécula, esto va a depender en buena medida de la naturaleza y la forma del vehículo en donde se encuentra.

Las materias primas que se emplean en los sistemas transdérmicos pueden tener diferente naturaleza, en el caso de los materiales hidrofóbicos, tienen como objetivo principal el modular la capacidad de penetración de los principios activos a través de la barrera cutánea. Los excipientes pueden ser también de naturaleza hidrófila como en el caso de los geles, que tiene un efecto filmogeno en la piel tras la evaporación del agua.

La absorción transcutanea es un fenómeno de difusión pasiva que ocurre a nivel de cada una de las capas de la piel. Es a este nivel donde entran en contacto con el sistema vascular capilar que se encarga de reabsorber una parte, que pasa así a la circulación general, para llevar a cabo una acción sistémica. La difusión continúa en la hipodermis y en los tejidos subcutáneos.

La investigación y desarrollo tecnológico farmacéutico posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en concreto y patología a tratar, considerando la mejor forma de administrar y actuación del medicamento, que da lugar a la óptima eficacia y seguridad del fármaco que favorezca una mejor predisposición del enfermo. La administración tópica de fármacos de acción sistémica es una práctica relativamente reciente, al constituir la piel una barrera protectora del organismo. Entre las principales ventajas de los sistemas transdérmicos destacan (Barry, 2001):

- La liberación controlada del principio activo
- Obtención de niveles plasmáticos constantes y sostenidos
- Reducción del efecto de primer paso
- Cumplimiento de la posología
- Posibilidad de eliminación de sistema de administración de forma instantánea
- Disminución de la frecuencia y magnitud de la dosis y de los efectos secundarios
- Utilizable para sustancias activas de vida media muy corta
- Disminución de las variaciones inter e intrapacientes
- Comodidad en la administración

Pero cabe descartar la existencia de una serie de inconvenientes como el número reducido de fármacos con posibilidad de atravesar la piel y la aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración.

Por otro lado, los parches transdérmicos no son otra cosa que emplastes constituidos por varias capas o varios estratos unidos. De la parte externa a la parte interna que contacta con la piel, se puede distinguir una lámina de recubrimiento impermeable, un reservorio de principio activo o módulo de liberación, una capa adhesiva o sistema afianzador sobre la piel y protegiendo a ésta, una lámina plástica desprendible. La diferencia principal entre los distintos parches transdérmicos, radica en el tipo de reservorio y el control de liberación del fármaco (*Fig. 10*) (Negre, 2012).-

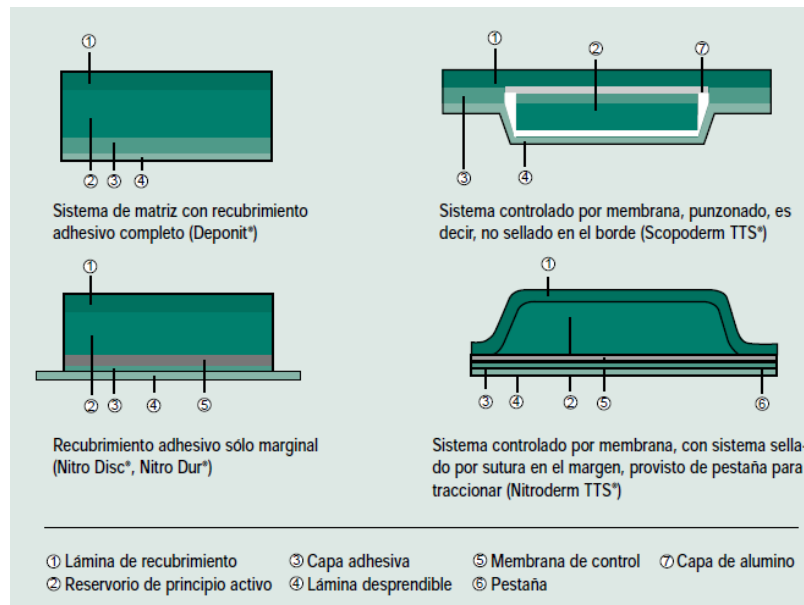


Figura 9. Esquema transversal de diferentes sistemas transdérmicos. (Negre, 2012)

El estudio de la cinética de difusión de una molécula a través de la piel muestra que el flujo de difusión sólo es constante después de un tiempo de latencia, variable de una sustancia a otra. La curva se vuelve lineal al alcanzar un estado de equilibrio. El valor de latencia está en relación directa con el coeficiente de difusión. Una manera sencilla de obtenerlo es interpolando la parte lineal de la curva al eje de abscisas. La difusión de una sustancia a través de una membrana semi-permeable es proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana, y obedece la ley de Fick (Alberty y Hadgraft, 1979):

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

J = Flujo neto de los átomos

D = Coeficiente de difusión

$\frac{dC}{dx}$ = **Gradiente de concentración**

Se deduce que cuando más concentrada esté la formulación que se aplica sobre la piel, mayor es la difusión de la molécula.

Existen varios parámetros importantes, útiles para determinar el grado de penetración de una sustancia a través de la piel, como se menciona a continuación: (Linares Gómez, 2012)

- El coeficiente de permeabilidad (K_p), que expresa la velocidad de difusión. No depende de la concentración, sino únicamente de las características del soluto y de la membrana.
- El coeficiente de partición (K_m) corresponde al cociente de solubilidad de la sustancia en el estrato córneo y en el vehículo, un valor elevado indica una afinidad importante por la capa córnea.
- El coeficiente de difusión (D) indica la movilidad de la sustancia que difunde a través del estrato córneo, cuando mayor sea la complejidad de la sustancia menor difusión.

La velocidad de absorción transcutánea se relacionan con varios procesos que pueden ocurrir simultáneamente (Brady, 1992):

- Difusión de la molécula activa en el vehículo.
- Liberación de la molécula de su vehículo.
- Cambio de la actividad termodinámica de la molécula en la superficie de la piel.
- Cambio de la tasa de hidratación de la piel.
- Difusión de la molécula en el estrato córneo.
- Difusión de la molécula en otras capas de la piel.

Los principales parámetros que hay que tener en cuenta al estudiar la permeación percutánea de una sustancia son (Brady, 1992):

- La dosis acumulada absorbida.
- El tiempo requerido para alcanzar el flujo máximo.
- El valor del flujo máximo en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

Existen varios métodos para evaluar la penetración cutánea, estos se pueden dividir en dos rubros (Brady, 1992):

- Terapéuticamente, con el fin de conocer la distribución de una molécula en las distintas capas de la piel, así como el porcentaje de sustancia que es capaz de atravesar la piel en relación a la cantidad aplicada.
- Cosmetológicamente, sirve para evaluar el límite de difusión de la molécula y su porcentaje de penetración en relación a la cantidad aplicada, siendo el objetivo evitar el paso sistémico y conocer la cantidad retenida en las distintas capas de la piel.

Existe un método *in vitro* cuasi-oficial para medir la penetración cutánea. Se ha propuesto por el SCCNFP (Comité científico de productos cosméticos y alimenticios no destinados a los

consumidores [scientific comite on cosmetic and non food products intended for consumers]) a nivel europeo. Es válida, como indican las siglas para todos los productos no alimentarios (Commission, 2013). Es un método *in vitro* que utiliza fragmentos de piel humana procedentes de cirugía estética o de fragmentos de piel de cerdos jóvenes. La integridad de la piel debe controlarse por examen microscópico o por medida de la PIA (pérdida insensible de agua) con ayuda de un evaporímetro en una celda de Franz. Antes del montaje, la piel se rasura si es necesario, se lava con una solución de laurilsulfato de sodio al 1% y se seca. Una cantidad de la preparación que se estudia, se deposita de forma regular en la superficie de la piel. El compartimento receptor de la celda se llena con una solución fisiológica, elegida en función de las características fisicoquímicas de la molécula que se estudia: solución de NaCl al 0.9% para una molécula hidrófila, mezcla de agua y de seroalbúmina, o agua y un tensoactivo no iónico para una molécula lipófila. Pueden emplearse también soluciones amortiguadoras. La celda se coloca en un baño maría a 37°C, lo que permite obtener una temperatura de 32°C al nivel de superficie de la piel (Fig.11). Una parte del líquido receptor se extrae a intervalos de tiempo predeterminados, para determinar la cantidad de soluto que ha logrado atravesar la piel. La molécula en estudio se analiza generalmente por espectrofotometría, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o por cualquier otro método suficientemente sensible para determinar cantidades ínfimas de la sustancia. El volumen de líquido extraído es sistemáticamente reemplazado por una cantidad equivalente de fluido fresco. El estudio se realiza generalmente por sextuplicado. Cuando es necesario determinar el nivel de penetración en las diferentes capas cutáneas, a cada tiempo se extrae la piel, bien utilizando un dermatomo para extraer un corte que corresponda al estrato córneo, bien con la técnica del stripping mediante adhesivos especiales (Cuderm®). La epidermis se separa de la dermis por calentamiento a 60°C durante algunos segundos. La cuantificación se realiza triturando el material de las diferentes capas así separadas.

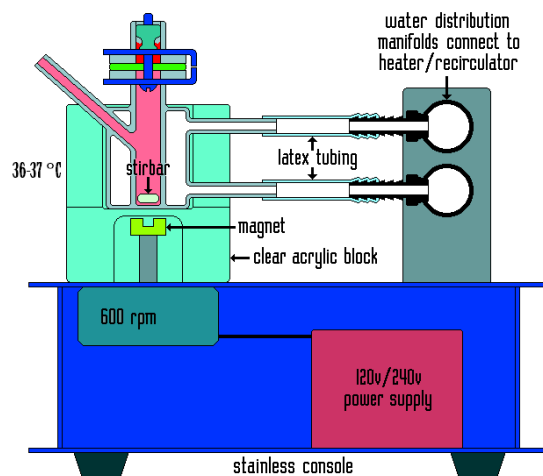


Figura 10. Esquema del montaje del estudio *in vivo* para medir la penetración cutánea (Scientific, 2010)

La absorción cutánea se expresa más frecuentemente en porcentaje de molécula activa cuantificada en relación a la cantidad aplicada. Este método ha permitido demostrar la influencia de diversos factores en la absorción transcutánea como (ROLLAND, 1993):

- La concentración de la molécula activa en el vehículo.
- La composición del vehículo.
- El lugar de aplicación.

Un experimento que controla la absorción percutánea de un fármaco a partir de una formulación tópica puede ser diseñado para proporcionar respuestas a una o más preguntas de una extensa lista de problemas. En un estudio de biodisponibilidad puede tratar de resolver diferentes problemas como son:

El flujo del fármaco a través de la piel y cómo se rige por el coeficiente de partición, el coeficiente de difusión aparente, y las relaciones estructura-actividad.

la ruta predominante de penetración a la piel, el estrato córneo o los apéndices (unidad pilosebácea o glándulas sudoríparas eccrinas).

La tendencia del fármaco a unirse a los componentes dentro del estrato córneo, la epidermis o la dermis viable, o a formar un depósito en la grasa subcutánea.

El paso limitante en la absorción percutánea: la difusión dentro del vehículo, el reparto en las distintas capas de la piel, difusión a través de los estratos de la piel, o la eliminación a través de la sangre, la linfa, o fluidos de los tejidos.

La influencia de la edad, condición de la piel, sitio de aplicación, el flujo de sangre, y el metabolismo en la biodisponibilidad tópica.

Las diferencias entre las especies.

¿Cómo los vehículos modifican la liberación y absorción de una molécula?

¿Cuál es la formulación óptima para un fármaco en particular: pulverización de aerosol, solución, suspensión, gel, polvo, pomada, crema, pasta, cinta?

4.4.1 Métodos *in vitro* para estudiar la penetración y absorción transdérmica

La ventaja general de usar, por ejemplo, una técnica de piel extirpada es que el investigador puede controlar el ambiente del laboratorio y dilucidar los factores individuales que modifican la penetración del fármaco. Por lo tanto, los métodos *in vitro* son útiles para los procedimientos de detección y para deducir los parámetros fisicoquímicos tales como coeficientes de reparto, los coeficientes de difusión y coeficiente de permeabilidad. Una desventaja teórica de tal técnica es que el método no reproduce exactamente el comportamiento de los tejidos vivos *in situ* particularmente con esteroides tópicos que contraen los capilares *in vivo*, pudiendo disminuir sus propios espacios libres; *in vitro*, esto no ocurriría. Sin embargo, siempre se puede establecer que la etapa limitante de velocidad en la absorción percutánea de un compuesto *in vivo* es la difusión a través de la capa de la córnea muerta, entonces un buen diseño de la metodología *in vitro* debe producir resultados que se correlacionen razonablemente bien con los estudios *in vivo* (Marzulli.. et al 1969; Franz, 1975, 1978).

La suposición de que las funciones inherentes del estrato córneo como una barrera de permeabilidad ocurren de la misma manera *in vivo* e *in vitro* ha sido probada principalmente para la pérdida transepidérmica de agua, debido a su relativa facilidad de medición (Blank, 1952; Baker y Klingman, 1967a; Bettley y Grice, 1965; Mailli, 1956; Onken y Moyer, 1963; Rosenberg et al, 1962; Rutter y Hull, 1979; Orsmark et al, 1980; Oishi et EL, 1976; Nilsson, 1977; Lamke et al. 1977; Elias et al, 1980).

4.4.2 Celdas de Difusión: simulación de las condiciones *in vivo*

En general, las celdas de difusión fueron diseñadas para imitar la terapia tópica, utilizando un sistema de agitación o flujo a través de una solución receptora que correspondería al torrente

sanguíneo y una fase donante, para representar una formulación aplicada a la piel (fig. 12 y 13). El material puede ser un sólido depositado a partir de un disolvente volátil, un líquido, una película de un semisólido o incluso un dispositivo con fármaco tal como los sistemas transdérmicos. El compartimiento donante puede ser cerrado o abierto a las condiciones ambientales o a una humedad controlada. Los resultados pueden ser analizados usando las Ecs. 1 y 2, siempre que la concentración en el donador no se agote significativamente y que no se formen capas estacionarias que limiten la velocidad de incorporación al medio receptor, con respecto a la difusión de la piel. Sin embargo, no siempre el uso de una "dosis infinita" de fármaco y las condiciones de estado estacionario funcionan de la misma manera en una aplicación *in vivo*. Franz (1978) ha resumido algunas objeciones importantes a la técnica de dosis infinita cuando se usa como un modelo predictivo para hombre *in vivo*: La presencia de una membrana completamente hidratada en las celdas, lo que no ocurre bajo condiciones *in vivo* normales. Esto ocasionaría una mayor permeabilidad *in vitro*, considerando que el agua es un promotor de absorción natural; *in vivo* entonces, se esperaría una menor permeabilidad. Además, *in vivo*, un producto dermatológico puede no ser una fuente constante de penetración, pues la concentración de fármaco puede aumentar a medida que los disolventes del vehículo se evaporan, o bien disminuir a medida que difunde el soluto; por otro lado, el material puede ser frotado, lavado, o perderse por contacto con la ropa. Alternativamente, el paciente puede aplicar dosis repetidas a la misma área de la piel (Lopez Cervantes, 2011).

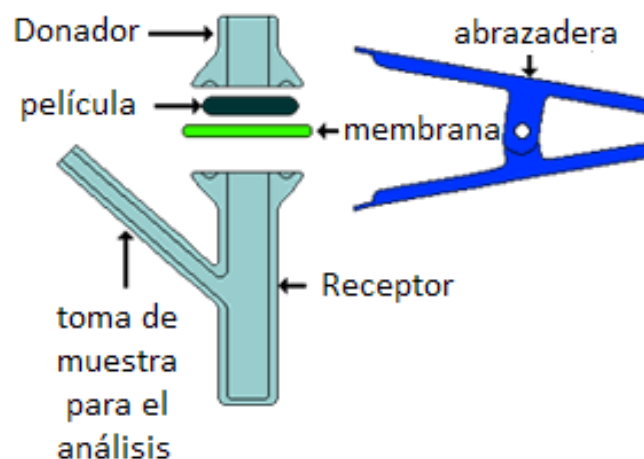


Figura 11. Celda de Franz Vertical (PermeGear, 2005)



Figura 12. Tipos de celda de Franz Vertical (Scientific, 2010)

4.5 Modelos matemáticos

Entre los modelos matemáticos más utilizados para analizar la descripción del mecanismo mediante el cual ocurre el proceso de liberación se encuentran los propuestos por Higuchi en 1963 y Korsmeyer y Peppas en 1983.

4.5.1 Modelo de Higuchi

Higuchi propuso un modelo matemático ampliamente utilizado para describir el proceso empírico de liberación de fármacos, el cual cumple con la ley de Fick y se representa de la siguiente forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^{1/2}$$

.....Ecuación 1

donde M_t/M_∞ es la fracción del fármaco liberado en un tiempo t y k es la constante de velocidad de liberación.

$$Mt/M_{\infty} = k_H t^{1/2}$$

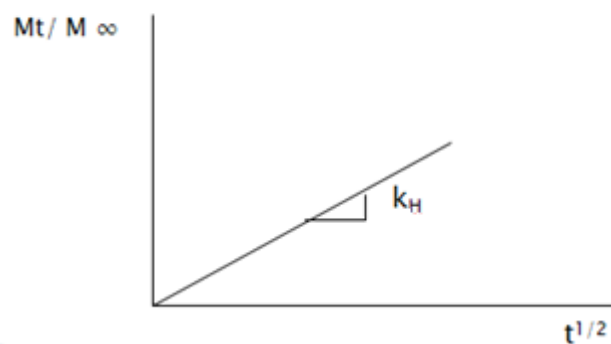


Figura 13. Modelo simplificado de Higuchi expresado gráficamente (Ganem Rondero, 2011)

Al graficar Mt/M_{∞} vs. $t^{1/2}$ se obtiene una línea recta a tiempos cortos ($Mt/M_{\infty} < 0.6$), si la liberación ocurre únicamente por difusión (fig. 14).

Consideraciones para el modelo de Higuchi:

- La liberación del fármaco ocurre básicamente por difusión (debido a un gradiente de concentración).
- La velocidad de disolución del fármaco es mayor que la velocidad de difusión.
- La concentración inicial de principio activo en el sistema es mucho mayor que la solubilidad del fármaco. Esta es la justificación de la aproximación a un estado pseudoestable.
- El análisis matemático está basado en una liberación unidireccional.
- El diámetro de las partículas del fármaco son muy pequeñas en comparación con el grosor del sistema.
- El hinchamiento y la disolución del polímero son despreciables (no cambian las características de la matriz polimérica).
- El coeficiente de difusión del fármaco en la matriz es constante.
- Se mantienen condiciones Sink.

4.5.2 Ley de potencia (ecuación de Peppas)

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $M_t/M_\infty < 0,6$. Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi que se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n$$

.....Ecuación 2

Donde k es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación del fármaco. Se realiza un tratamiento de cinética química para conocer el tipo de liberación que lleva nuestros datos, los cuales se determinan dependiendo el resultado como se menciona a continuación:

- Raíz cuadrada del tiempo o velocidad de liberación Fickiana: Liberación inicial rápida, seguida por una disminución en la liberación conforme pasa el tiempo. Mecanismo predominante: Difusión.
- Cinética de orden cero (transporte caso II): La velocidad de liberación es independiente del tiempo. Este tipo de liberación se atribuye a hinchamiento.
- Primer orden, anómala, no Fickiana: Velocidades entre los dos tipos anteriores. Liberación inicial rápida (más lenta que la Fickiana) que disminuye con el tiempo. Combinación entre difusión e hinchamiento (Fig. 15) (Ganem Rondero, 2011).

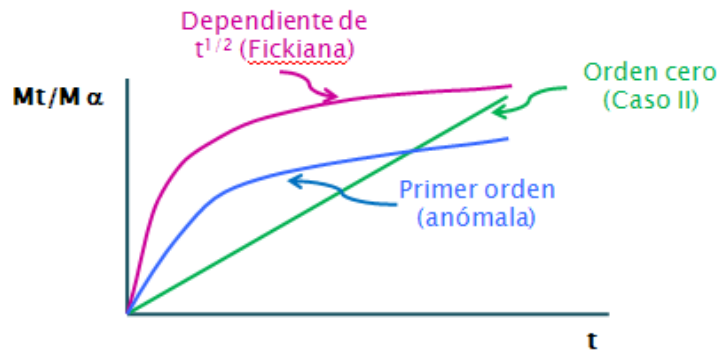


Figura 14. Representación grafica de los diferentes ordenes por la ley de potencia o Ecuación de Peppas, (Ganem Rondero, 2011))

La ecuación puede expresarse en forma logarítmica:

$$\ln Mt/M_{\infty} = \ln k + n \ln t \quad \dots\dots\dots\text{Ecuación 3}$$

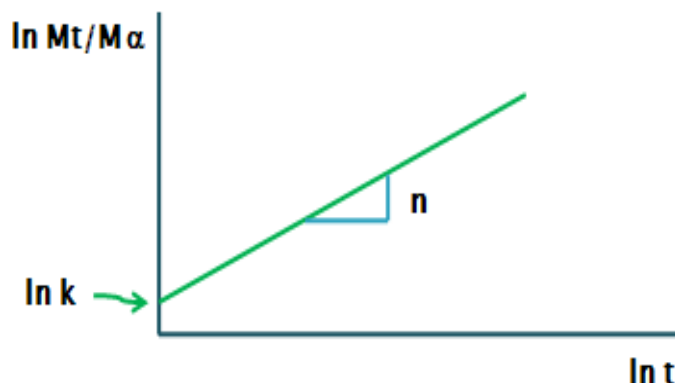


Figura 15. Representación de la grafica obtenida a partir del ln de la ecuación de Peppas (Ganem Rondero, 2011)

El valor del exponente n brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0,5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickiana (modelo matemático de Higuchi), si n toma valores entre 0.5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickiana o anómalo y cuando n es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas (Tabla 3) (Katime I, 2004)-

Tabla 3. Valores del exponente n para conocer el mecanismo de liberación película partir de sistemas con distintas geometrías (Ganem Rondero, 2011)

Valores del exponente n			
Laminar	Cilindro	Esfera	Mecanismo de liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión fickiana
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Difusión anómala
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II

Consideraciones:

- Describe la liberación de un fármaco para $Mt/M_{\infty} < 0.6$.
- Liberación unidireccional.
- No aplica a otras geometrías (Ganem Rondero, 2011)

4.6 CAPTOPRIL

Sinónimo. SQ-14225; Captoprilum

Los nombres comerciales son: Acediur; Aceomel; Acepril, Aceplus; Alopresin; Acepress; Capoten; Captolane; Captopril; Cesplon; Dilabar; Ecopace; Garranil; Hipertil; Kaplon; Lopirin; Tensiomin-Cor, Tensobon; Tensoprel; Tensopril. Es un ingrediente de Acezide, Capozid (e), Captea, Capto CO-, y Ecazide. (Fig. 17)

1 - [(2S) 3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina

C₉H₁₅NO₃=217.3

CAS-62571-86-2

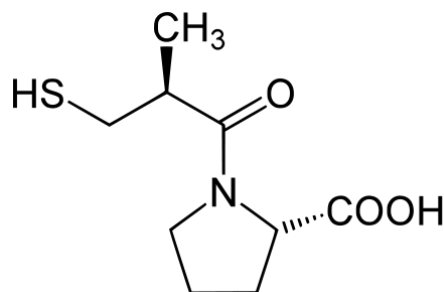


Figura 16. Estructura química del captopril.

Color blanco. Punto de fusión 106 °C.

Fácilmente soluble en agua, etanol, cloroformo, cloruro de metileno y metanol. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

Constante de disociación: p_{ka} 3.7, 9.8

Coefficiente de partición: log P (octanol/agua) 0.34

Pruebas de color: cloruro de paladio-naranja; nitroprusiato de sodio (método 2)-color violeta.

4.6.1 Mecanismo de acción

Los efectos beneficiosos del captopril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina- aldosterona (Figura 18), produciendo una reducción de las concentraciones séricas de angiotensina II y aldosterona. Sin embargo no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La reducción de angiotensina II produce una disminución de la secreción de aldosterona, y, por ello, se pueden producir pequeños incrementos de potasio sérico, junto con pérdidas de sodio y fluidos. Como la ECA es idéntica a la bradiquininasa, captopril puede interferir con la degradación de la bradiquinina incrementando las concentraciones de bradiquinina y prostaglandina E₂, pudiendo explicar la falta de correlación entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. Las reducciones de presión sanguínea son habitualmente máximas a los 60-90 minutos de la administración oral de una dosis única de captopril. La

duración del efecto es dosis-dependiente. La reducción de la presión sanguínea puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo.

Los efectos de reducción de la presión sanguínea de captopril y de los diuréticos tiazídicos son aditivos. El descenso de tensión arterial es el mismo en posición supina que en decúbito. El ortostatismo y la taquicardia son poco frecuentes, pero pueden aparecer en sujetos con depleción de volumen. La supresión brusca del tratamiento no se asocia con una subida rápida de tensión arterial. En pacientes con insuficiencia cardíaca se han demostrado disminuciones significativas de la resistencias periféricas (vasculares sistémicas) y de la tensión arterial (postcarga), reducción de la presión pulmonar capilar de enclavamiento (precarga) y de la resistencia vascular pulmonar, aumento del volumen, y un incremento del tiempo de tolerancia al ejercicio. Estos efectos hemodinámicos y clínicos se presentan tras la primera dosis y parecen persistir durante todo el tratamiento. (VADEMECUM, 2009).

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

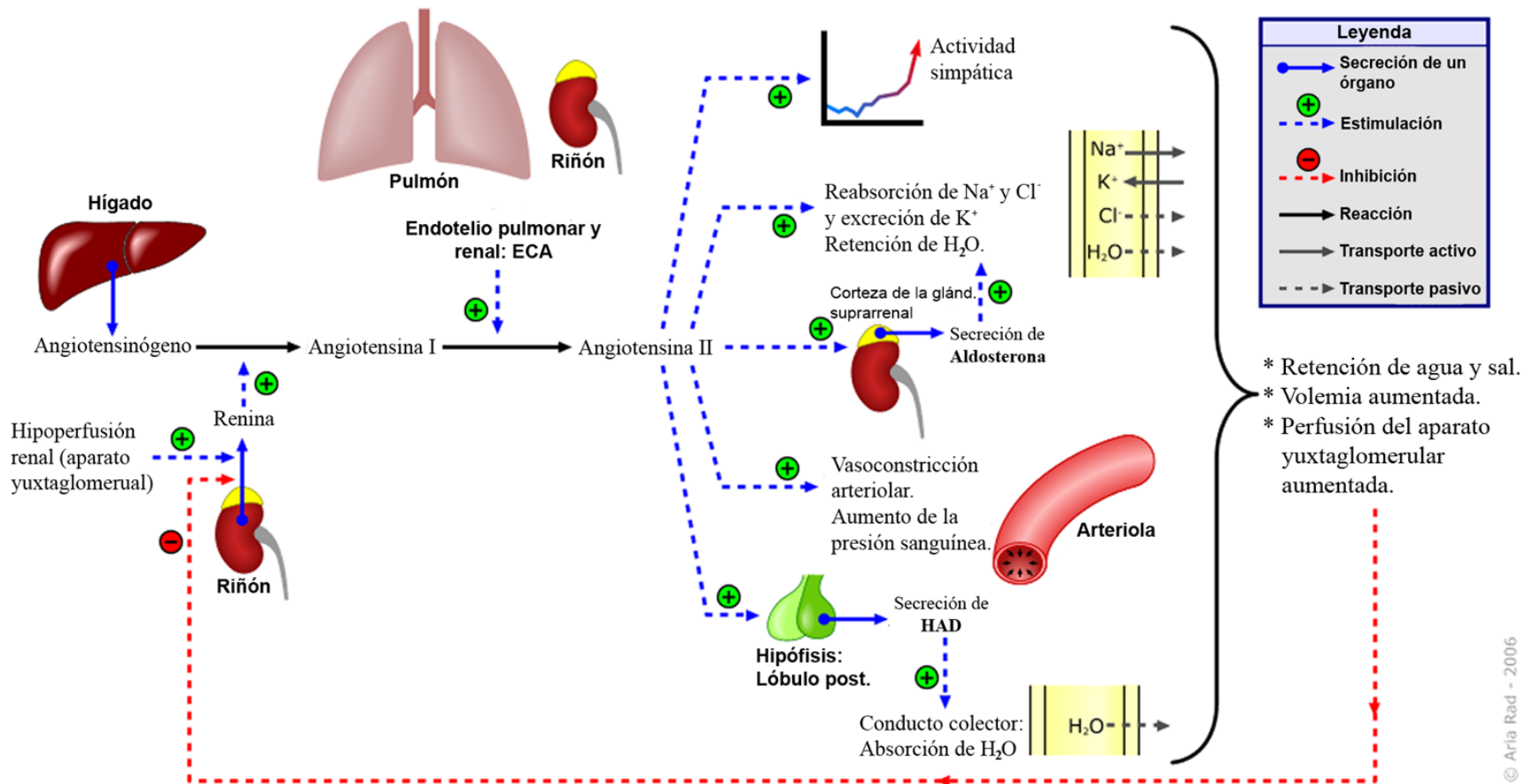


Figura 17. Sistema Renina-Angiotensina-aldosterona. (ACADEMIC, 2010)

4.6.2 Farmacocinética

El captopril se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal alcanzándose el pico de niveles plasmáticos aproximadamente en una hora. La absorción mínima es del 75% por término medio. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción en un 30-40%: por tanto, captopril debe administrarse una hora antes de la ingesta. Aproximadamente el 25-30% del fármaco circula unido a las proteínas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación sanguínea es probablemente inferior a 3 horas. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por orina; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos (dímeros de captopril por formación de puentes disulfuro y captopril y cisteína conjugados mediante una unión disulfuro). La insuficiencia renal puede originar acumulación del fármaco. Los estudios en animales demuestran que el captopril no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas. (VADEMECUM, 2009)

4.6.3 Toxicidad

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos en estudios realizados en rata y ratón, de 2 años de duración, en los que se administraron dosis de 50 a 1.350 mg/kg/día de captopril. Los estudios de toxicidad crónica oral se realizaron en rata, ratón, perro y mono. Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos. En estudios realizados en rata y hámster preñados no se observaron efectos teratogénicos de captopril. Las dosis utilizadas fueron de hasta 150 veces en hámster y 625 veces en rata la máxima recomendada en humanos. (VADEMECUM, 2009)

4.6.4 Indicaciones y posología

Oral. Dosis máx. recomendada: 150 mg/día.

- HTA: inicial: 25-50 mg/día en 2 tomas. Aumento gradual a intervalos mín. de 2 sem hasta 100-150 mg/día (2 tomas). En pacientes con sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activo iniciar con 6,25 mg ó 12,5 mg/día, después cada 12 h; si fuera necesario, aumentar gradualmente hasta 50-100 mg/día en 1 ó 2 dosis.
- Insuf. cardíaca crónica con reducción de función ventricular sistólica en combinación con diuréticos y, cuando sea apropiado con digitálicos y β -bloqueantes: inicial: 6,25-12,5 mg

BID o TID. Ajuste hasta mantenimiento (75-150 mg/día) a intervalos mín. de 2 sem según respuesta, estado clínico y tolerabilidad.

- Infarto de miocardio: tto. a corto plazo: dosis de prueba: 6,25 mg; 12,5 mg a las 2 h y 25 mg a las 12 h. Desde el día siguiente 100 mg/día (2 tomas) durante 4 sem. Tto. crónico: si no se ha iniciado tto. en 24 h siguientes al infarto iniciar entre los días 3 y 16 posteriores al mismo con 6,25 mg, seguido 12,5 mg TID, 2 días, aumentar a 25 mg TID. Dosis eficaz: 75-150 mg/día (2 ó 3 tomas).

- Nefropatía diabética tipo I: 75-100 mg/día en varias dosis.

Ajuste de dosis en I.R.: Clcr >40 ml/min: 25-50 mg/día, máx. 150 mg/día. Clcr 21-40 ml/min: 25 mg/día, máx. 100 mg/día. Clcr 10-20 ml/min: 12,5 mg/día, máx. 75 mg/día. Clcr < 10 ml/min: 6,25 mg/día, máx. 37,5 mg/día.

Niños y adolescentes: no establecida eficacia y seguridad completamente, estrecha supervisión. 0,15-0,30 mg/kg.

Ancianos: iniciar con dosis inferiores (6,25 mg BID). (VADEMECUM, 2009)

4.6.5 Presentaciones (IPM, 2013)

- ATRISOL

Tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca; tabletas.

Hipertensión arterial; insuficiencia cardiaca; insuficiencia cardiaca crónica; insuficiencia ventricular izquierda e hipertensión arterial; Inhibidores de la ECA.

- BRUCAP

Tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca; tabletas.

Daño renal, prevención de; hipertensión arterial; hipertensión maligna; hipertensión renovascular; insuficiencia cardiaca; postinfarto del miocardio; inhibidores de la ECA.

- CAPTRAL

Tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca; tabletas.

Daño renal, prevención de ; hipertensión arterial ; infarto del miocardio ; insuficiencia cardiaca ; insuficiencia cardiaca crónica ; nefropatía ; nefropatía diabética ; postinfart ...; inhibidores de la ECA.

- CAPTRAL ASA

Tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca; TABLETAS.

Captopril | Ácido acetilsalicílico

Accidentes isquémicos, prevención de; hipertensión arterial; insuficiencia cardiaca; insuficiencia cardiaca crónica; inhibidores de la ECA.

- CARDIPRIL

Tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca; tabletas.

Daño renal, prevención de; hipertensión arterial; hipertensión maligna; hipertensión renovascular; infarto del miocardio; insuficiencia cardiaca; insuficiencia cardiaca crónica; inhibidores de la ECA.

- CO-CAPTRAL

Tratamiento de la hipertensión arterial; TABLETAS.

Captopril | Hidroclorotiazida

Hipertensión arterial; inhibidores de la ECA combinados con antihipertensivos (C2) y/o diuréticos (C3)

- KENOLAN

Tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca; tabletas.

Hipertensión arterial; insuficiencia cardiaca; inhibidores de la ECA.

Material y Métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Vaso de precipitado de 50 mL

Matraz aforado de 25 mL

Vaso de precipitado de 100 mL

Pipeta volumétrica de 10 mL

Micropipeta 1000 μ L

Barras Magnéticas

Filtro en línea 47 mm policarbonato.

Membrana de nylon 0.45 μ m 47 mm.

Jeringas de 3 mL

Viales ámbar de 3 mL

Celdas verticales tipo Franz

Moldes de teflón para fabricar los parches.

EQUIPOS

Balanza analítica BOECO, Germany.

pH meter 430. Potenciometro Corning 430, EUA.

Espectrofotómetro UV visible CARY 50. Marca VARIAN, EUA.

Placa multiagitadora Magnetic Stirret, IKA, EUA.

Baño de agua con termostato

REACTIVOS Y SOLUCIONES

Hidróxido de sodio 0.1N

Plastificante A*

Polímero B*

Fosfato de potasio monobásico

Metanol

Agua desionizada

Captopril

*Por cuestiones de que se busca patentar el sistema no se darán los nombres de los excipientes



5.1 Metodología experimental.

5.1.1 Limpieza de las orejas de cerdo.

Se ocuparon orejas de cerdo (Figura 19), las cuales se recuperaron directamente del rastro después del sacrificio de los animales y antes de ser tratados con agua caliente o vapor. Se lavaron con agua corriente para eliminar los residuos. Se escogieron las orejas menos maltratadas (algunas suelen presentar mordidas o hematomas). Con ayuda de un bisturí se retiró la piel de la parte posterior de la oreja con cuidado de no cortar cartílago o grasa con ella. Se retiró el exceso de grasa de la piel extraída con ayuda de unas tijeras. Se colocó cada piel en aluminio y se guardó en el congelador (-20 °C) para su conservación y para los estudios posteriores.



Figura 18. Foto de orejas de cerdo en su estado original

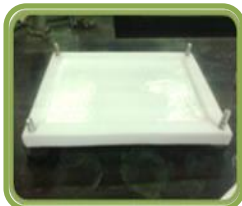
5.1.2 Preparación y caracterización de los parches conteniendo captopril

1. PREPARACIÓN DE LA MEZCLA



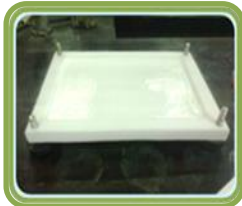
- Se coloca en agitación hasta su total integración 6.2055 g de polímero B en aproximadamente 50 mL de metanol.
- Se agrega 1.8610 g de plastificante A a la mezcla anterior bajo agitación magnética y se colocan 30 mg de captopril.
- La cantidad de polímero B y plastificante se ajustaron para la placa de teflón, la cual tenía un área de 204.68 cm².

2. PREPARACIÓN DE LA PLACA



- Se nivela la placa de teflón con ayuda de un nivelador de burbuja, verificando que cada lado de la placa este nivelado (con ayuda de los tornillos ubicados en los extremos), para obtener películas con un grosor homogéneo.
- Se coloca en un lugar sin moverla.

3. VACIADO



- Se coloca la mezcla del paso 1 dispersándola por toda la placa en forma homogénea y rápida sin generar burbujas en la placa
- Se deja a temperatura de 25 °C (Temp. ambiente) por 24 h sin moverla de la superficie

4. CONSERVACIÓN



- Se retira la película con mucho cuidado de la placa de teflón utilizando una espátula para separarla de la orilla
- Se guarda en una bolsa con cierre hermético dentro de un desecador

5.1.2.1 Homogeneidad de contenido

1. Con ayuda de un micrómetro se mide el grosor de la película en 7 zonas diferentes de esta.
2. Se cortan segmentos cuadrados de 1 cm^2 con ayuda de unas tijeras, pesando cada uno de ellos.
3. Cada cuadrado ya pesado se coloca en 5 ml de metanol en agitación con ayuda de una barra magnética hasta disolución total, llevándolo a un volumen de aforo de 10 mL.
4. Cada muestra se lee a 202 nm en el espectrofotómetro UV Cary, para determinar el contenido de captopril por cm^2 .

5.1.2.2 Estudios de liberación (Espíritu de la Paz, 2011)

Esta prueba tiene la finalidad de determinar la cinética de liberación del principio activo contenido en los parches, al estar en contacto con un buffer de fosfato de pH 5.4, simulando el medio de la superficie cutánea.



1. PREPARACIÓN DEL MATERIAL

- Se lava el material para la liberación: Celdas de Franz.
- Se prepara el buffer de Fosfato 0.1 N pH 5.4
- Se cortan circunferencias de 2 cm de diámetro del parche (área de las celdas de Franz)



2. PREPARACIÓN DE LAS CELDAS

- Las celdas de Franz se montan colocando entre el compartimento receptor y el donador el parche, utilizando como soporte una membrana de diálisis. El compartimento receptor se colocan 10 ml de buffer de fosfatos 0.1 N pH 5.4



3. COLOCACIÓN DE LAS CELDAS

- Ya preparadas las celdas se colocan en forma vertical, en una placa multiagitadora, agitando el medio receptor con una barra magnética y manteniendo una temperatura de 37°C con ayuda de un termostato sumergible en un baño de agua.



4. TOMA DE MUESTRA

- Con ayuda de una jeringa se toma una muestra de 3 ml del medio receptor a los 30 y 60 min y posteriormente cada hora, hasta completar 8 horas.
- Para cada muestreo el volumen tomado se repone con medio fresco.



5. RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

- Para cada tiempo y cada celda se coloca la muestra en un vial para conservarla para su posterior lectura.



6. LECTURAS DE MUESTRA

- Cada muestra se lee en el espectrofotómetro UV Cary a 29.9302 nm, registrando la absorbancia obtenida.
- La concentración de captopril se obtiene interpolando en la curva de calibración previamente preparada, considerando las diluciones realizadas

5.1.2.3 Estudios de permeación (Espíritu de la Paz, 2011)

Esta prueba tiene la finalidad de evaluar el transporte de captopril a través de piel *in vitro*, una vez liberado del parche.



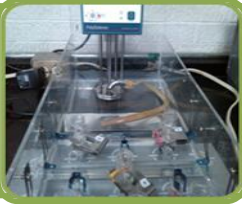
1. PREPARACIÓN DEL MATERIAL

- Se lava el material para la liberación: Celdas de Franz.
- Se prepara el buffer de Fosfato 0.1 N pH 7.4
- Se cortan circunferencias de 2 cm de diámetro del parche (área de las celdas de Franz)



2. PREPARACIÓN DE LAS CELDAS

- Las celdas de Franz se montan colocando entre el compartimento receptor y el donador piel de oreja de cerdo y por encima de ella, en el compartimento donador, el parche. El compartimento receptor se colocan 10 mL de buffer de fosfatos 0.1 N pH 7.4



3. COLOCACIÓN DE LAS CELDAS

- Ya preparadas las celdas se colocan en forma vertical , en una placa multiagitadora, agitando el medio receptor con una barra magnética y manteniendo una temperatura de 37°C con ayuda de un termostato sumergible en un baño de agua.



4. TOMA DE MUESTRA

- Con ayuda de una jeringa se toma una muestra de 3 ml del medio receptor a los 30 y 60 min y posteriormente cada hora, hasta completar 8 horas.
- Para cada muestreo el volumen tomado se repone con medio fresco.



5. RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

- Para cada tiempo y cada celda se coloca la muestra en un vial para conservarla para su posterior lectura.



6. LECTURAS DE MUESTRA

- Cada muestra se lee en el espectrofotómetro UV Cary a 205.0384 nm, registrando la absorbancia obtenida.
- La concentración de captopril se obtiene interpolando en la curva de calibración previamente preparada, considerando las diluciones realizadas

5.1.3 Preparación de curvas de calibración

Se prepararon curvas de calibración para los tres medios empleados y que fueron

- Buffer de fosfatos 0.1 N pH 5.4 (preparado de acuerdo a lo indicado en la Farmacopea (USP 27): Se empleó para cuantificar el fármaco durante los estudios de liberación.
- Buffer de fosfatos 0.1 N pH 7.4 en contacto con piel: Una vez preparado el buffer de acuerdo a lo indicado en la farmacopea, este se puso en contacto con piel durante 8 h, exponiendo la cara interna de la piel a la superficie de la solución, con agitación constante, simulando lo que ocurre durante los estudios de permeación. Esta solución se filtra y se utiliza para preparar la curva. Este medio se emplea para cuantificar el fármaco que alcanza el medio receptor en los estudios de permeación.

- Metanol

Se preparó una curva en metanol para cuantificar el fármaco contenido en los parches.

5.1.4 Cuantificación de Captopril

De acuerdo a las pruebas realizadas, se cuantificó el captopril interpolando en la curva correspondiente, corrigiendo con un blanco y con el peso de las películas utilizadas.

Resultados y Discusión

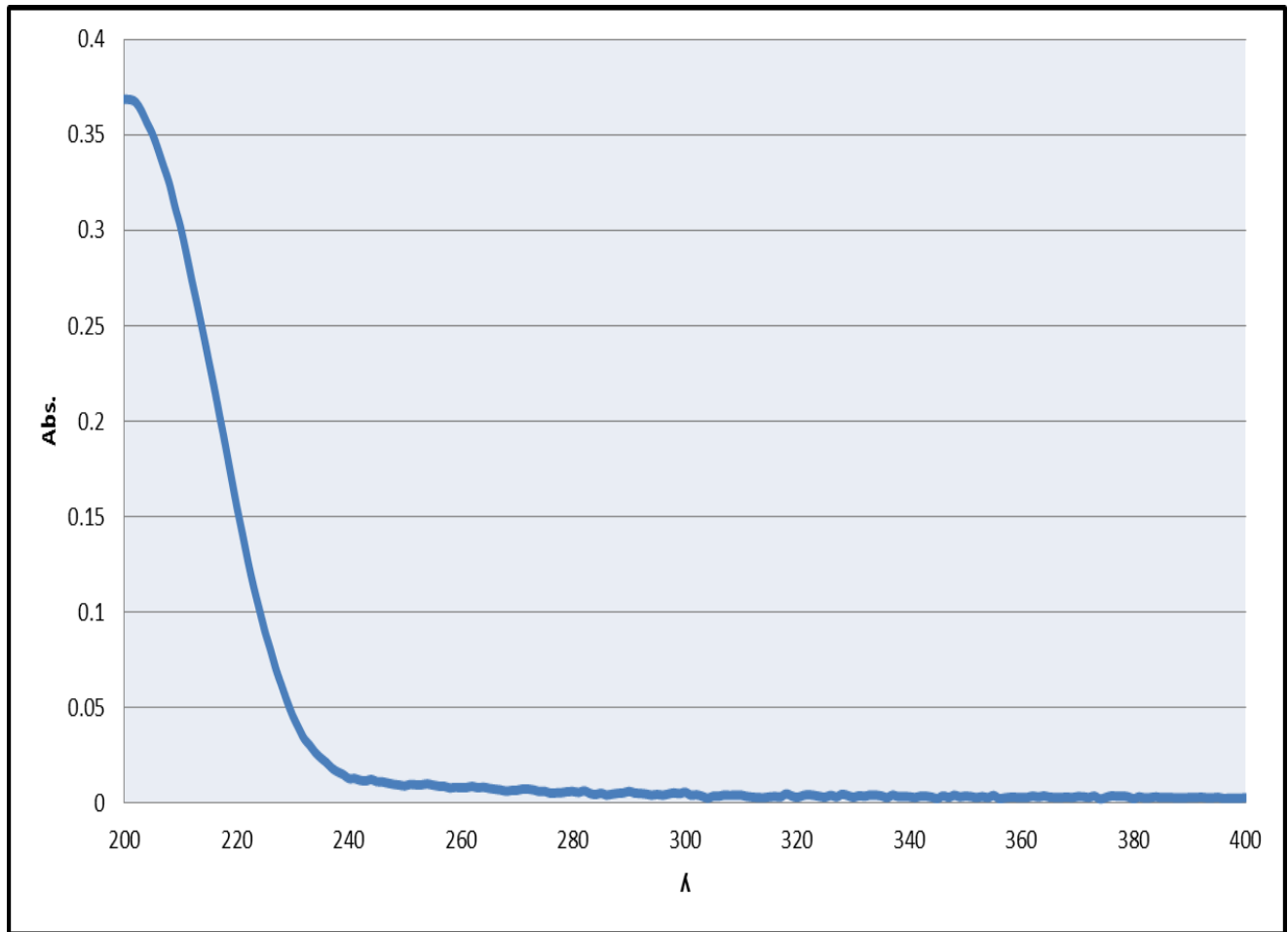
6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este proyecto se enfocó en la preparación y caracterización de películas conteniendo captopril, con la intención de evaluar su liberación y permeación a través de la piel. Aunque la preparación de las películas tomó como antecedente la tesis de doctorado de Miriam López Cervantes (2013), el método se adaptó y acopló a las características fisicoquímicas del captopril.

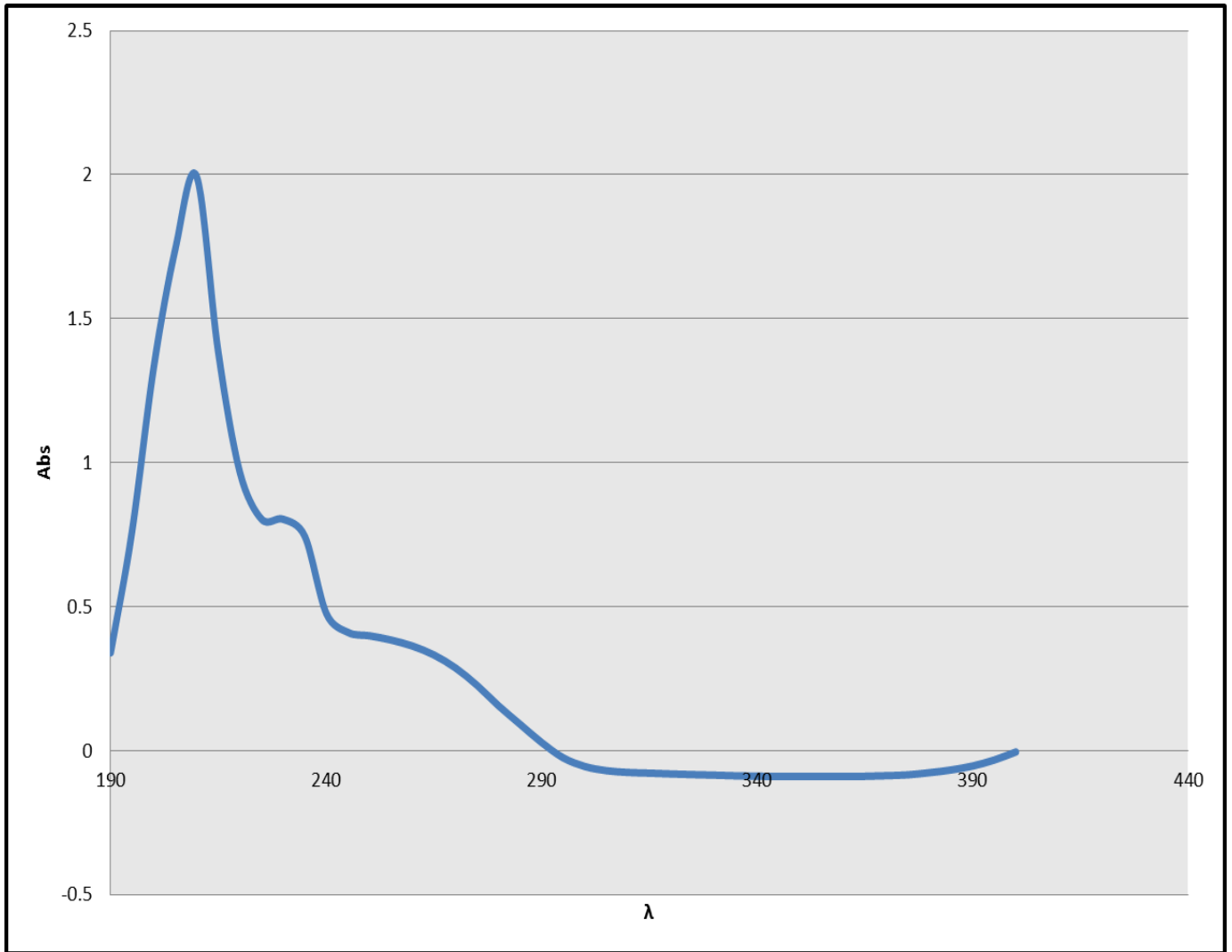
El captopril se cuantificó por espectrofotometría UV, de modo que para determinar la longitud de onda de máxima absorción se corrieron barridos en un rango de 200 a 400 nm, en cada uno de los medios que se emplearon: (i) Metanol, para la determinación del contenido de principio activo en la película; (ii) buffer de pH 5.4 para los estudios de liberación; (iii) buffer de fosfatos de pH 7.4 en contacto con piel de cerdo para los estudios de permeación. Como se muestra en las gráficas 2 a la 5 la longitud de onda de máxima absorción son 202, 209.9302, 205.0384 y 204.9613 respectivamente.

En cada uno de estos medios se prepararon las curvas de calibración correspondientes. En las gráficas 6, 7 y 8; se muestra el promedio de tres determinaciones para cada punto de la curva y su correspondiente desviación estándar. Para las tres curvas se obtuvieron coeficientes de determinación (r^2) superiores a 0.99. Al usar metanol como medio de disolución, aunque la curva presente un buen coeficiente de determinación, se tuvieron desviaciones estándar muy grandes y la curva no partió de cero. Esto deriva de la absorbancia propia del disolvente que es elevada a la longitud de onda de máxima absorción del fármaco. Aunque con cierta reserva por lo anteriormente mencionado, esta curva se utilizó para determinar la cantidad de fármaco contenida en las películas.

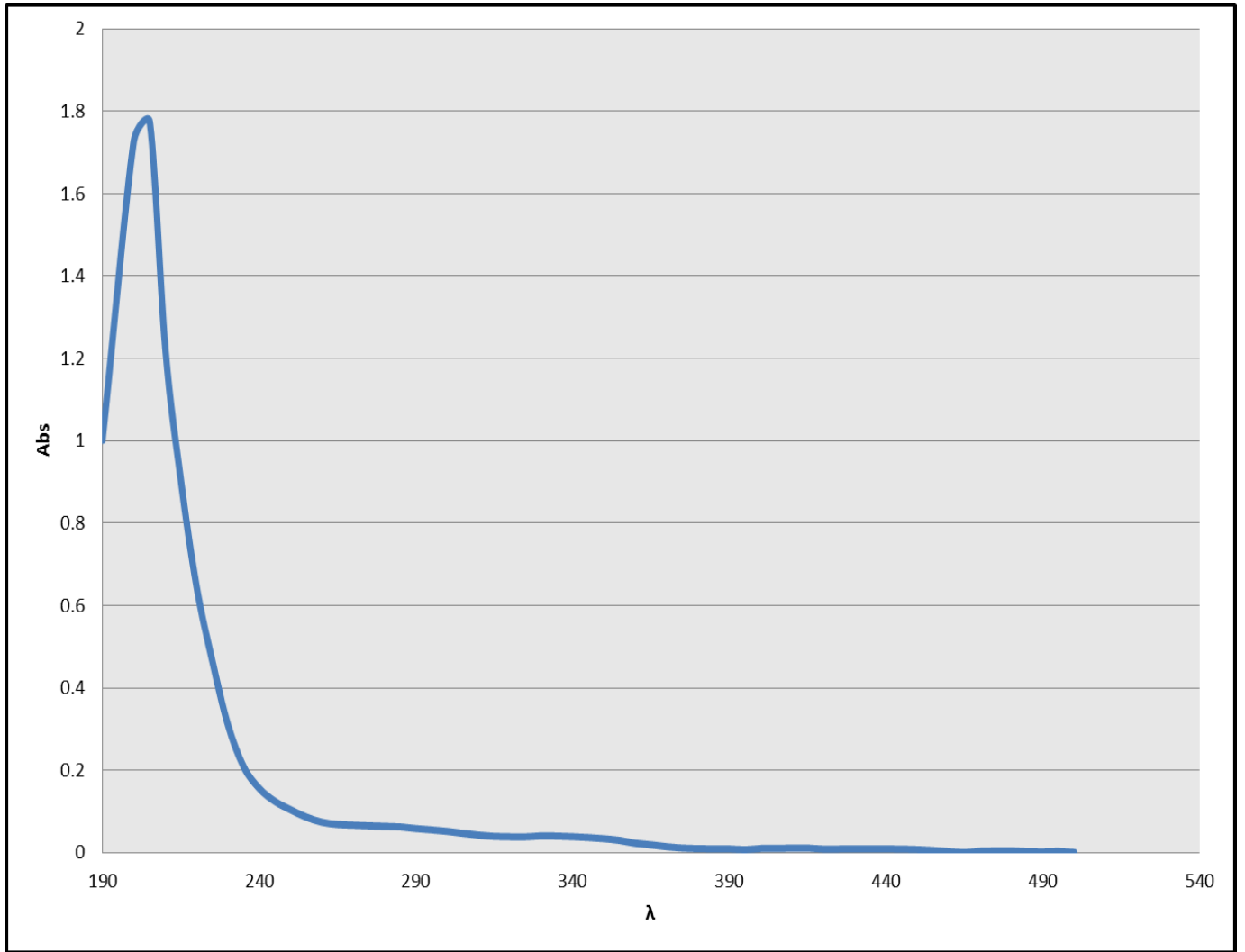
A continuación se muestran los resultados obtenidos en la experimentación, lo primero que se realizó fueron los barridos de captopril y de los excipientes (polímero B y plastificante A), como se muestra en las dos siguientes gráficas:



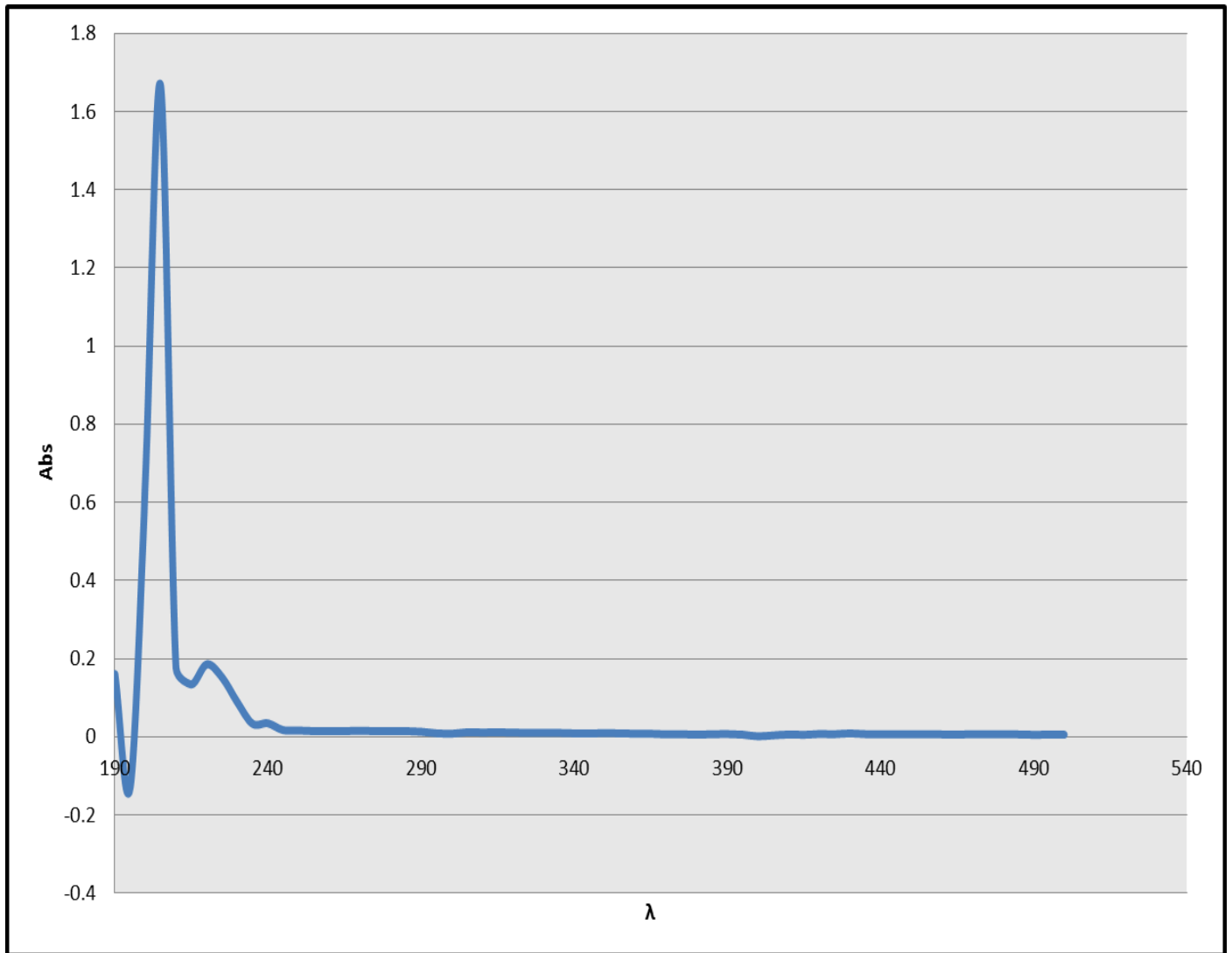
Gráfica 2. Barrido de Captopril en metanol (0.04 mg/ml) el cual se corrió de $\lambda = 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Cary



Gráfica 3. Barrido de captopril en buffer pH 5.4 (0.04 mg/ml) se corrió de $\lambda = 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Cary.

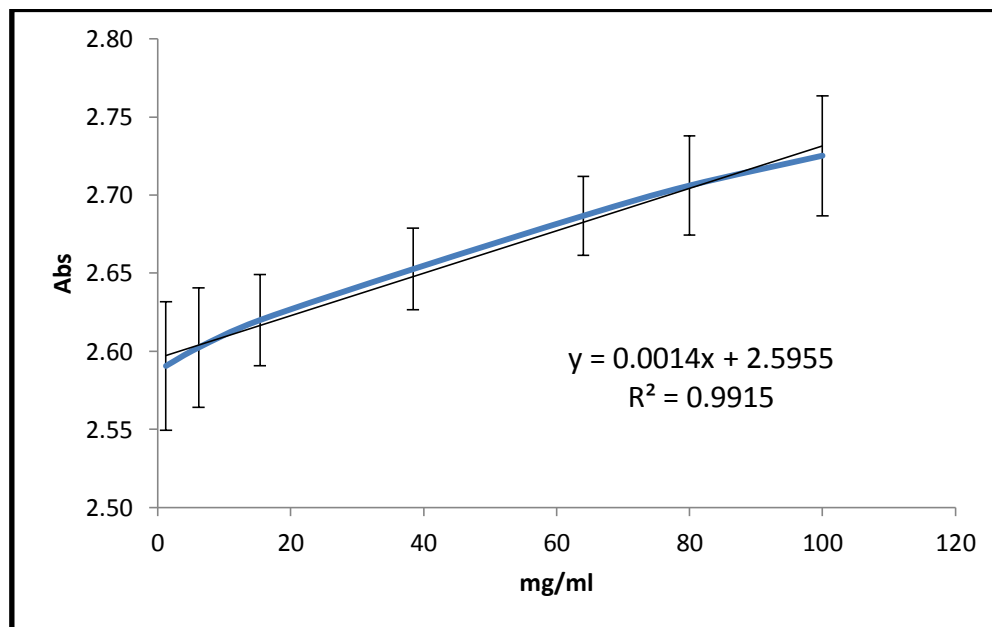


Gráfica 4. Barrido de captopril en buffer pH 7.4 (0.06 mg/ml) se corrió de $\lambda = 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Caray.

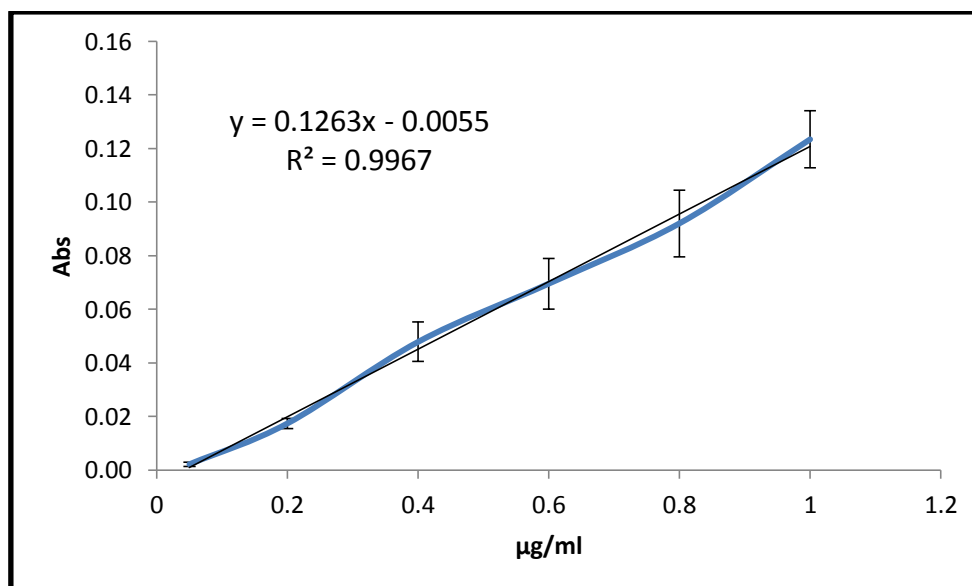


Gráfica 5. Barrido de captopril en buffer pH 7.4 en contacto con piel de cerdo (0.08 mg/ml) se corrió de $\lambda = 200$ a 400 en el espectrofotómetro UV-Cary

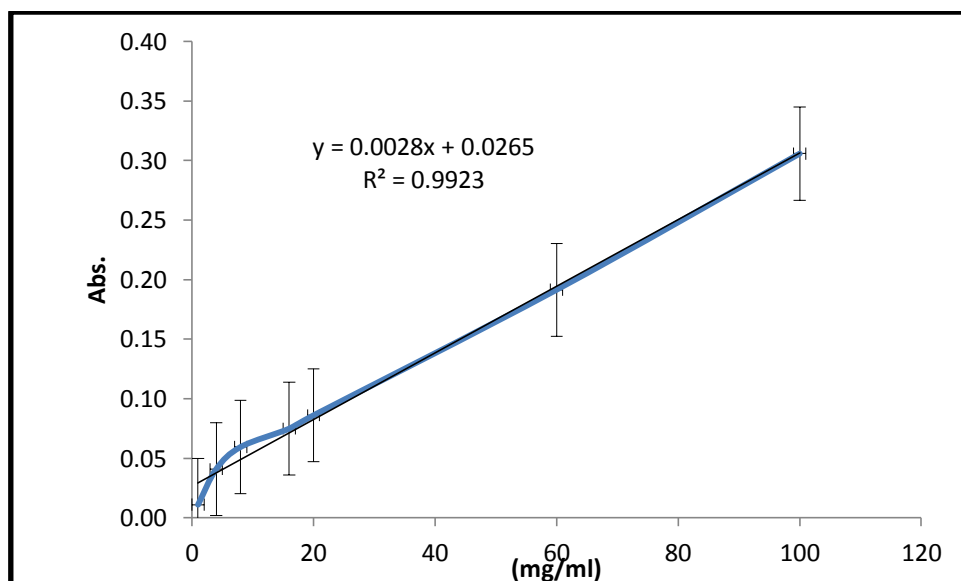
Las Gráficas 7, 8 y 9 muestran las curvas de calibración de captopril en los medios antes mencionados.



Gráfica 6. Curva de calibración de Captopril en metanol



Gráfica 7. Curva de calibración de captopril en buffer de fosfatos pH 7.4 en contacto con piel por 8 horas continuas para los estudios de permeación.



Gráfica 8. Curva de calibración de captopril en buffer de fosfatos pH 5.4

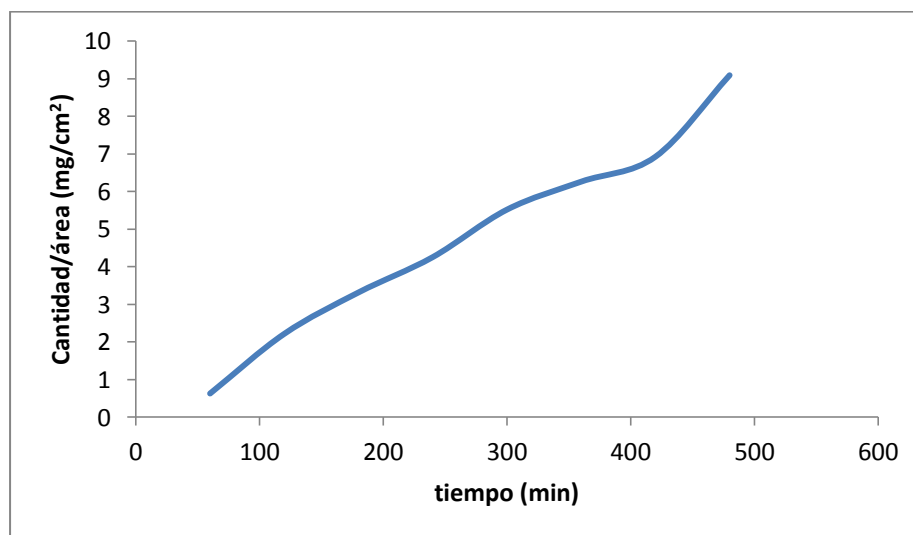
A continuación se muestra una tabla que muestra los resultados de las curvas de calibración anteriores:

Tabla 4. Resultados del grosor y peso de películas poliméricas conteniendo captopril, con un área de 1 cm². Se muestra la absorbancia obtenida al disolver las películas en 10 de metanol, así como la cantidad de captopril calculada al interpolar en la curva de calibración correspondiente y la cantidad de captopril por unidad de peso de las películas.

Muestra	Grosor (mm)	Peso (g)	Absorbancia	Cantidad de captopril (mg)	Cantidad de captopril/peso (mg/g)
1	0.3054	0.0286	0.1083	29.2143	1021.4790
2	0.3002	0.0283	0.1005	26.4286	933.8728
3	0.3048	0.0293	0.1098	29.7500	1015.3583
4	0.2928	0.0288	0.1021	27.0000	937.500
5	0.2997	0.0291	0.1056	28.2500	970.7903
6	0.2946	0.0276	0.0956	24.6786	894.1521
Promedio	0.2996	0.0286	0.1037	27.5536	962.19
Desviación estándar	0.0051	0.0006	0.0053	1.8924	45.564
Coefficiente de variación (%)	1.72	2.14	5.11	6.86	4.73

En cuanto a las películas preparadas, se midió el grosor y se determinó el peso por sextuplicado de películas con un diámetro de 1 cm y un área de 3.14 cm². Como se muestra en la Tabla 3 se tienen películas con grosor y peso bastante reproducibles. Estas películas se disolvieron en metanol, la solución obtenida se leyó a la longitud de onda de máxima absorción determinada para calcular el contenido de captopril. La Tabla 3 muestra el contenido de captopril en las películas. Con el fin de normalizar estos resultados, la cantidad de captopril se dividió entre el peso de las películas, de manera que se reporta la cantidad de fármaco por gramo de película. Esta normalización redujo el coeficiente de variación de 6.86 a 4.73 %.

Para determinar la cinética de liberación del captopril a partir de las películas obtenidas se realizaron estudios empleando celdas de difusión verticales tipo Franz. Como ya se explicó en la parte metodológica, se empleó como medio receptor buffer de fosfatos de pH 5.4, simulando el pH encontrado en la superficie cutánea. La gráfica 9 muestra el perfil obtenido durante las 8 h que se siguió la liberación. Como puede observarse, se obtiene un perfil prácticamente lineal durante el lapso de tiempo estudiado, lo que es indicativo de una cinética de liberación de orden cero. (En el anexo 2 se muestra el análisis estadístico, que muestra que hay una relación lineal entre la cantidad liberado y el tiempo).



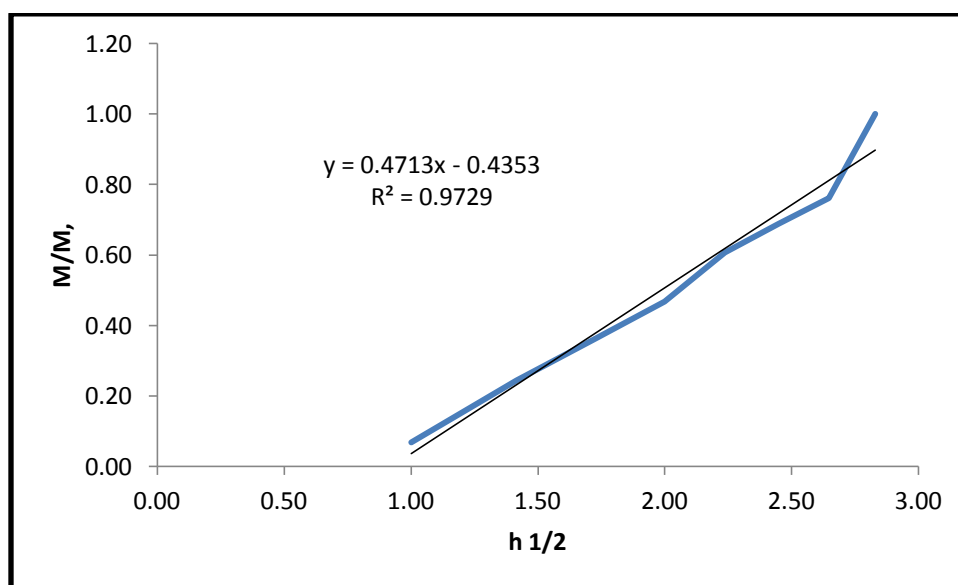
Gráfica 9. Cantidad liberada de captopril (mg/m²) utilizando como medio de liberación buffer de fosfatos pH=5.4.El estudio se llevó a cabo durante ocho horas continuas.

En la Tabla 4 aparece el porcentaje liberado de captopril durante el estudio de liberación. Como se observa, a partir de la primera hora el porcentaje liberado alcanza aproximadamente el 2 % de la dosis inicial y después de 8 horas, se tiene ~ 30 %.

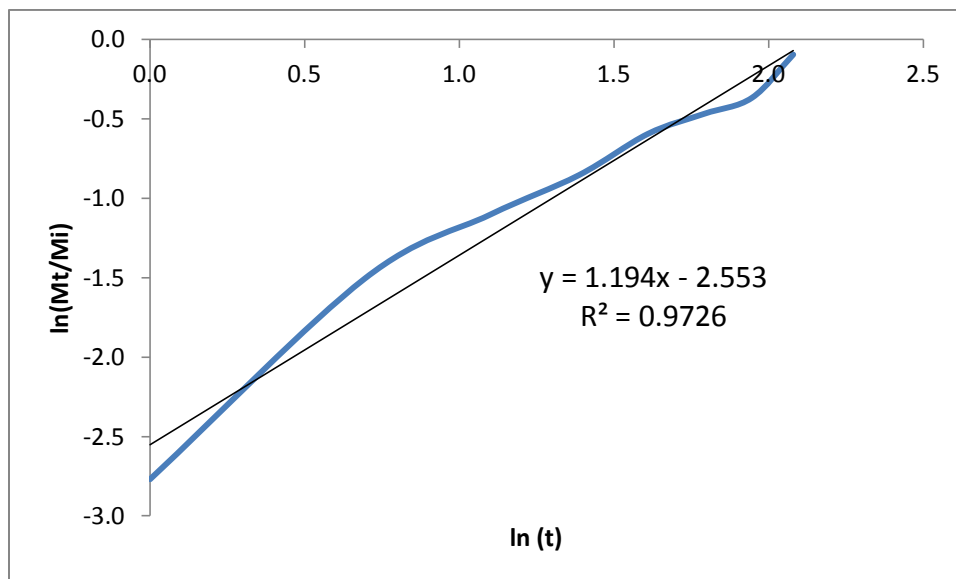
Tabla 5. Se muestra la cantidad de captopril liberado por unidad de área (mg/cm^2), así como el % de captopril liberado en las ocho horas de estudio, empleando como medio de liberación buffer de fosfatos $\text{pH}=5.4$.

Tiempo (h)	Cantidad/área (mg/cm^2)	% liberado acumulado	DESVEST	CV (%)
1	0.6272	2.0907	1.5661	0.7490
2	2.2148	7.3828	3.3339	0.4516
3	3.3147	11.0489	4.9369	0.4468
4	4.2537	14.1789	5.9626	0.4205
5	5.5164	18.3880	6.0164	0.3272
6	6.2602	20.8672	7.0387	0.3373
7	6.9223	23.0743	7.7392	0.3354
8	9.0899	30.2996	8.4639	0.2793

Con el fin de determinar la cinética y el mecanismo de liberación del captopril a partir de las películas, se aplicaron los modelos de Higuchi y Peppas, obteniendo para cada uno los perfiles mostrados en las Gráficas 10-11.



Gráfica 10. Aplicación del modelo de Higuchi a los datos obtenidos en el estudio de liberación de captopril.



Gráfica 11. La gráfica muestra la aplicación del modelo de Peppas a los datos de liberación. El exponente $n=1.19$, indica un mecanismo de orden cero.

De acuerdo a estos modelos, la liberación del captopril a partir de las películas sigue una cinética de orden cero, lo cual concuerda con el exponente $n = 1.19$ obtenido de la pendiente del modelo de Peppas (Gráfica 11). En cuanto al modelo de Higuchi, se obtiene una buena correlación, lo que indica que la liberación del fármaco a partir de las películas ocurre por difusión. Estos resultados indican que durante el lapso de tiempo estudiado (8 h), las películas permiten una liberación controlada del fármaco, independiente de la concentración, lo cual es muy bueno para el propósito del trabajo, en que se busca una liberación constante durante un periodo prolongado de tiempo.

Una vez realizados los estudios de liberación, se llevaron a cabo estudios de permeación, empleando piel de cerdo y como medio receptor buffer de fosfatos pH 7.4. La piel de cerdo ha demostrado ser un buen modelo, con una permeabilidad para captopril similar a la encontrada en piel humana (Wu et al., 1997). Como ya se mencionó en el marco teórico, la administración transdérmica ofrece la ventaja de ser una ruta no invasiva que evite el efecto del primer paso. La intención de administrar captopril por vía transdérmica surge en parte porque la velocidad de oxidación de este fármaco en un homogenizado de piel es significativamente más baja que en un homogenizado intestinal. En el intestino, el producto oxidado del captopril, el disulfuro de captopril, se absorbe con dificultad en el intestino (Wu et al., 2000). Por otro lado, su corto tiempo medio de eliminación (entre 1.6 y 1.9 h)

hace que se requieran altas dosis orales (Nair et al., 2013). Además, se reporta que la presencia de alimento puede disminuir la absorción oral de captopril en un 25-40 % (Wu et al., 2000). El sistema propuesto en este trabajo tiene la ventaja de poder liberar una dosis precisa en un área definida, con posibilidad de retirarlo si así se desea.

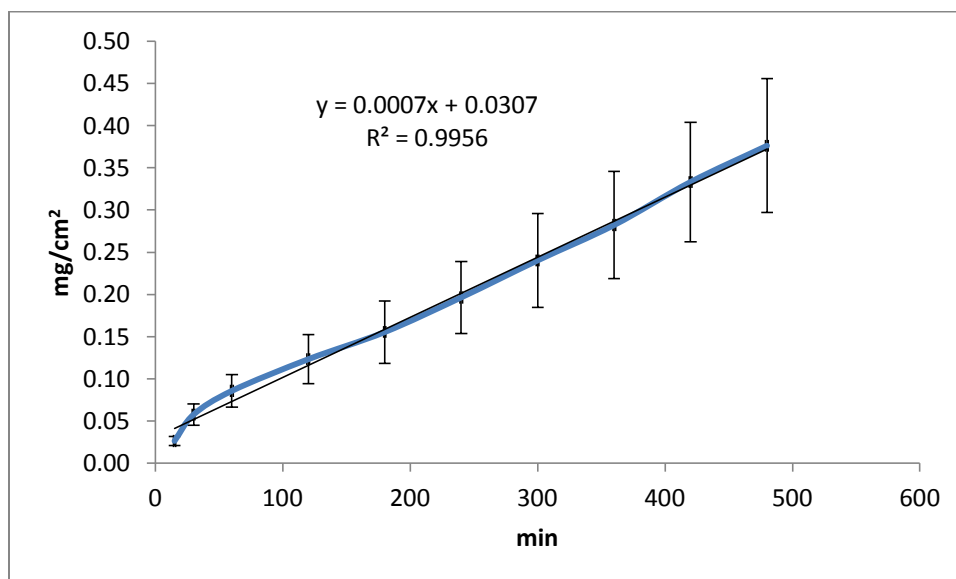
Tabla 6. Promedio de la cantidad de captopril permeado por unidad de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), así como del % de captopril permeado durante las ocho horas en que se siguió la permeación (n=6).

Tiempo (h)	Cantidad $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	% permeado
0.25	7.9322	0.026
0.5	9.4013	0.031
1	8.3935	0.028
2	11.2522	0.037
3	9.6551	0.032
4	12.3142	0.041
5	13.1647	0.044
6	12.5614	0.042
7	15.3025	0.051
8	12.8847	0.043

La Tabla 5 muestra la cantidad de captopril permeado por unidad de área y el % permeado. Los valores de % permeado se representan además en la Gráfica 12. Como puede verse se obtiene un flujo constante a lo largo de las 8h en que se siguió la permeación. No obstante, el porcentaje permeado fue extremadamente bajo. En efecto, la cantidad permeada a través de la piel fue mucho menor que la cantidad liberada. Esto se atribuye a las propiedades de barrera de la piel, y a la capa hidrodinámica que se genera entre el sistema y la piel (Dubey et al., 1995).

Tanto las pruebas de liberación, como la permeación, se realizaron a pH de 5.4, con el fin de simular el pH de la superficie cutánea. De acuerdo a lo reportado por Wu et al. (1996), a este pH se tiene un coeficiente de permeabilidad máximo, con un mínimo en el punto isoeléctrico del fármaco a pH 7.0. De hecho, a pH 7.0 el coeficiente de partición también muestra un mínimo.

Al final del estudio de permeación, se procedió a la extracción de la cantidad de fármaco retenido en piel. Los resultados que se muestran en la Tabla 6 indican que aproximadamente 2.3 mg quedaron retenidos, lo que equivale a aproximadamente el 7.6 % de la cantidad inicial de fármaco en el parche. Esta cantidad fue muy superior a la encontrada en el medio receptor, lo que demuestra una afinidad importante por la membrana. Esto puede atribuirse al bajo coeficiente de partición a pH 7.0, considerando que la solución receptora tenía un pH de 7.4. Esto podría indicar la formación de un depósito en la piel, a partir del cual ocurra la absorción del fármaco. No obstante, la baja permeabilidad encontrada para el captopril en este estudio, debe ser tomada con cautela, tomando en cuenta que el estudio se llevó a cabo en celdas de Franz estáticas. En este sentido, aunque se mantuvieron condiciones sink, *in vivo* lo que ocurre es que el soluto es rápidamente removido por el torrente sanguíneo, por lo que se cree que la permeación *in vivo* debe de ser superior a la encontrada *in vitro*.



Gráfica 12. Cantidad acumulada de captopril en el receptor durante las ocho horas de estudio (n=6).

Tabla 7. Cantidad de captopril extraída de la piel de cerdo al final de los estudios de permeación.

Celda	mg de captopril
1	2.5435
2	2.3991
3	1.8440
4	2.2174
5	2.4240
6	2.3229
Promedio	2.2918
Desviación estándar	0.2234
C.V. (%)	9.75

7.0 CONCLUSIONES

- Se desarrolló una formulación para una película tipo matriz conteniendo captopril, para la administración transdérmica de este fármaco.
- Los estudios de liberación mostraron que después de 8 h, se liberó un 30.6 % de la cantidad inicial de captopril incluida en la película.
- Se determinó que el perfil de liberación sigue una cinética de orden cero, lo cual coincide al aplicar el modelo de Peppas, en donde se obtuvo un exponente n próximo a 1.
- Los datos de la liberación se ajustan al modelo de Higuchi, lo que indica que la liberación ocurre por difusión.
- Los estudios de permeación indican la baja capacidad de permeación del captopril a través de la piel, por lo que se recomienda el uso de promotores de absorción, con el fin de incrementarla.
- La cantidad retenida en piel al final de la permeación fue muy superior a la cantidad encontrada en el receptor, lo que podría suponer la formación de un depósito en piel, a partir del cual continuara la absorción del fármaco, aun después de retirado el sistema.
- La película propuesta para la administración de captopril por vía transdérmica ofrece excelentes características para la liberación controlada de captopril por un lapso de tiempo prolongado.

8.0 PERSPECTIVAS

- Seguir la cinética de liberación por un tiempo más prolongado, con el fin de determinar la cantidad máxima liberada.
- Incluir promotores de absorción que favorezcan el paso del fármaco a través de la piel.

9.0 REFERENCIAS

- ∅ Academic. (2010). Esacademic. Recuperado el 12 de Junio de 2013, de Sitio Web de Esacademic: <http://www.esacademic.com/dic.nsf/eswiki/84935>
- ∅ Aparna Pisipati, S. C. (31 de Diciembre de 2013). Formulation and characterization of anti hypertensive transdermal delivery system . *Journal of pharmacy research* , 551-554.
- ∅ Arqhys. (s.f.). Que es el estrato germinativo. Recuperado el 15 de Mayo de 2012, de sitio web de Que es el estrato germinativo: <http://www.arqhys.com/general/que-es-el-estrato-germinativo.html>
- ∅ Alberty, W.J. y Hadgraft, J., (1979a) Percutaneous absorption: in vivo experiments. J. Pharm. Pharmacol. 31, 140-147.
- ∅ Brady, R. (1992). Curso programado de anatomía y fisiología. La piel" (2° ed.). México: Limusa.
- ∅ Barry, B. W. (1987) Mode of action of penetration enhancers in human skin. J. Control. Rel. 6, 85-97.
- ∅ B.K. Dubey, O. K. (12 de Junio de 1995). Lyophilized aqueous based polymer matrices for transdermal delivery of captopril. *Journal of dermatological science* , 191-195.
- ∅ Bustamante Olea, F. J. (1884). *Sistema tegumentario* . México: UNAM, ENEP Iztacala.
- ∅ Cervantes, M. L. (2013). Estudio comparativo de un parche transdérmico, un emulgel e iontoforesis, con kanamicina para el tratamiento del micetoma ocasionado por actinomadura madurae. México: UNAM.
- ∅ Colombiana, A. (2009). *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. Recuperado el 19 de 02 de 2013, de http://www.accefyn.org.co/revista/vol_35/130/371-379.pdf
- ∅ Dfarmacia. (12 de Junio de 2013). Dfarmacia. Recuperado el 12 de Junio de 2013, de Sitio Web de Dfarmacia: http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=13&idContenido=13026484&idCategoría=1
- ∅ Espíritu de la Paz, C. (2011). Evaluación del efecto de diversos aditivos sobre la permeabilidad de películas de Eudragit RL-30D. Cuautitlán Izcalli, Edo. México: UNAM.
- ∅ Ganem Rondero, A. (2011). Modelos matemáticos para la disolución de fármacos. Temas selectos en Tecnología Farmacéutica. (D. A. Rondero, Intérprete)
- ∅ INEGI. (2012). Estadísticas demográficas 2010. Recuperado el 12 de Junio de 2013, de Instituto Nacional de Estadística y Geografía: http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/continuas/vitales/demograficas/2010/Est_Dem_2010.pdf
- ∅ IPM, V. (2013). *Vademécum IPM*. Recuperado el 20 de 08 de 2013, de <http://www.medicamentos.com.mx/buscador/default.aspx?bd=otc&se=pa&txtpalabraabusqueda=CAPTOPRIL>

- ⊗ Katime I, K. O. (2004). Los materiales inteligentes de este Milenio: los hidrogeles polímero. Bilbao: Editorial Universidad del País Vasco.
- ⊗ Negre, J. M. (2012). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. En J. M. Negre, Formación continuada para farmaceuticos de hospital. (pág. 20). España: Fundación PROMEDIC.
- ⊗ Pao-Chu Wu, Y.-B. H. (24 de Agosto de 2000). Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of captopril from transdermal hydrophilic gels in normotensive rabbits and spontaneously hypertensive rats. *Internacional Journal of pharmaceutics* , 87-94.
- ⊗ Pao-Chu Wu, Y.-B. H. (17 de Julio de 1996). In vitro percutaneous absorption of captopril through excised rabbit skin. *Internacional journal of pharmaceutics* , 119-123.
- ⊗ Pao-Chu Wu, Y.-B. H. (26 de Noviembre de 1996). In vitro percutaneous absorption of captopril. *International journal of pharmaceutics* , 41-46.
- ⊗ Pao-Chu Wu, Y.-B. H. (7 de Octubre de 1996). Percutaneous absorption of captopril from hydrophilic cellulose gel through excised rabbit skin and human skin. *Internacional journal of pharmaceutics* , 215-220.
- ⊗ Peláez, I. G. (08 de 03 de 2011). *Sos biologia celular y tisular*. Recuperado el 14 de 08 de 2013, de <http://sosbiologiacelularytisular.blogspot.mx/2011/03/glandulas-de-la-piel.html>
- ⊗ Rolland, A. (1993) Particulate carriers in dermal and transdermal drug delivery: Myth or reality? En Rolland, A., Pharmaceutical Particulate Carriers. Ed. Marcel Dekker. USA. 367- 423.
- ⊗ Sieg, A. e. (07 de 02 de 2005). Nonivasive and minimally invasive methods from glucose monitoring. Vol. 7. Geneva, Switzerland.: Diabetes Technol. Ther.
- ⊗ SINAIS. (07 de Julio de 2011). Sistema Nacional de Información en Salud. Recuperado el 12 de Junio de 2013, de Sitio Web Sistema Nacional de Información en Salud: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
- ⊗ Tortora, G. J. (2006). *Principios de anatomía y fisiología* (9° ed.). New York: Oxford University Press.
- ⊗ TRIPOD. (s.f.). La piel. Recuperado el 14 de Junio de 2012, de Sitio Web de TRIPOD: <http://la-piel.tripod.com/id2.html>
- ⊗ Vademecum. (3 de Diciembre de 2010). vademecum.es. Recuperado el 13 de Junio de 2013, de Sitio Web de Vademecum.es: <http://www.vademecum.es/principios-activos-captopril-c09aa01>
- ⊗ Commission, E. (1 de Agosto de 2013). Scientific Committee. Recuperado el 13 de Agosto de 2013, de sitio web de Scientific Committee: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/sccnfp/index_en.htm
- ⊗ Commons. (16 de 12 de 2012). Skin es.png. Recuperado el 14 de 08 de 2013, de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_es.png
- ⊗ estética, S. y. (05 de 08 de 2013). La piel y sus funciones. Recuperado el 15 de 08 de 2013, de <http://www.elpopular.com.ar/blogs/salud/18658/la-piel-y-sus-funciones>
- ⊗ García, A. R. (2010). Los desechos. Recuperado el 14 de 08 de 2013, de <http://www.aplicaciones.info/naturales/natura19.htm>

- ⊗ Inexpertas. (25 de 10 de 2012). Epidermal Re-Texturizig Micro-Dermoabrasion de Kiehl's. Recuperado el 13 de 08 de 2013, de <http://inexpertashopping.blogspot.mx/2012/10/epidermal-re-texturizig-micro.html>
- ⊗ Lug, A. (2012). Abbronzatura. Recuperado el 15 de 08 de 2013, de <http://profumeriadriana.wordpress.com/2012/07/05/abbronzatura-quelle-prime-importantissime-72-ore/>
- ⊗ Parrish, J. A. (1975). *Dermatología*. México: El manual moderno.
- ⊗ Peláez, I. G. (08 de 03 de 2011). Sos biologia celular y tisular. Recuperado el 14 de 08 de 2013, de <http://sosbiologiacelularytisular.blogspot.mx/2011/03/glandulas-de-la-piel.html>
- ⊗ PermeGear. (2005). PermeGear Flow Type Franz Cells. Recuperado el 14 de 08 de 2013, de <http://www.permegear.com/franzflow.htm>
- ⊗ Rajesh Sreedharan Nair, e. a. (5 de Julio de 2013). Matrix type transdermal patches of captopril: Ex vivo permeation studies excised rat skin. *Journal of pharmacy research* , 774-779.
- ⊗ Scientific, D. (20 de 03 de 2010). Daum. Recuperado el 06 de 08 de 2013, de http://blog.daum.net/_blog/BlogTypeView.do?blogid=06czX&articleno=13691888&categoryId=734643®dt=20071224020406#ajax_history_home
- ⊗ VADEMECUM. (20 de 10 de 2009). *VADEMECUM*. Recuperado el 08 de 03 de 2013, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c014.htm>
- ⊗ Wong, L. d. (22 de 06 de 2009). Citología e histología. Recuperado el 15 de 08 de 2013, de http://citologiaehistologiatm2.blogspot.mx/2009_06_01_archive.html

10.0 ANEXOS

ANEXO 1.

Tabla 1, En esta tabla se muestra el orden de mortalidad en nuestro país, las enfermedades cardiovasculares se encuentran en tercer lugar como se muestra a continuación (SINAIS, 2011).

**Principales causas de mortalidad general, 2008.
Nacional**

Orden	Clave CIE 10a. Rev.	Descripción	Defunciones	Tasa ^{1/}	%
	A00-Y98	Total	538 288	504.6	100.0
1	E10-E14	Diabetes mellitus	75 572	70.8	14.0
2	I20-I25	Enfermedades isquémicas del corazón	59 579	55.8	11.1
3	I60-I69	Enfermedad cerebrovascular	30 212	28.3	5.6
4	K70, K72.1, K73, K74, K76	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	28 422	26.6	5.3
5	J40-J44, J67	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	20 565	19.3	3.8
6	^{2/}	Accidentes de vehículo de motor	16 882	15.8	3.1
7	I10-I15	Enfermedades hipertensivas	15 694	14.7	2.9
8	J10-J18, J20-J22	Infecciones respiratorias agudas bajas	15 096	14.2	2.8
9	P00-P96	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	14 767	13.8	2.7
10	X85-Y09, Y87.1	Agresiones (homicidios)	13 900	13.0	2.6
11	N00-N19	Nefritis y nefrosis	12 592	11.8	2.3
12	E40-E46	Desnutrición calórico protéica	8 310	7.8	1.5
13	C33-C34	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	6 697	6.3	1.2
14	C16	Tumor maligno del estómago	5 509	5.2	1.0
15	B20-B24	VIH/SIDA	5 183	4.9	1.0
16	C61	Tumor maligno de la próstata	5 148	4.8	1.0
17	C22	Tumor maligno del hígado	5 037	4.7	0.9
18	C50	Tumor maligno de la mama	4 840	4.5	0.9
19	X60-X84, Y87.0	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	4 668	4.4	0.9
20	C53	Tumor maligno del cuello del útero	4 031	3.8	0.7
	R00-R99	Causas mal definidas	10 514	9.9	2.0
		Las demás	175 070	164.1	32.5

^{1/} Tasa por 100,000 habitantes

Los totales no incluyen defunciones de residentes en el extranjero

^{2/} V02-V04 (.1, .9), V09.2-V09.3, V09.9, V12-V14 (.3-.9), V19.4-V19.6, V20-V28 (.3-.9), V29-V79 (.4-.9), V80.3-V80.5, V81.1, V82.1, V83-

Las principales causas de mortalidad están basadas en la lista GBD de 165

Fuente: Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones 1979-2008 INE y de las Proyecciones de la Población de México 2005 - 2050, y proyección retrospectiva 1990-2004. CONAPO 2006.