

FENOMENOS DE TRANSPORTE APLICADOS A PRODUCTOS DE INTERES FARMACEUTICO

Olivella MS, Lhez L, Pappano NB, Debattista NB

Proyecto 9101- Area de Química Física
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia
Universidad Nacional de San Luis – San Luis-Argentina
e-mail: olivella@unsl.edu.ar

Resumen

El diseño de fármacos de aplicación transdermal requiere el conocimiento previo de los fenómenos de difusión por los que se ve afectado el principio activo para alcanzar la circulación sanguínea. Estos conceptos se aplicaron al estudio de la permeación de compuestos de uso farmacéutico, quercetina y probenecid, de dosis terapéutica conocida en la administración por vía oral. Se diseñó un sistema *in vitro* que, simulando las condiciones *in vivo*, permitió determinar los parámetros fisicoquímicos de estas formulaciones transdermales. Se llevaron a cabo experiencias de permeación, utilizando, como membranas, piel de oreja y abdomen de cerdo dermatomizada, los principios activos se formularon en excipientes adecuados y a determinadas concentraciones. De acuerdo a los resultados obtenidos, se pudo concluir que, si bien, quercetina presenta valores de flujo y coeficientes de difusión más elevados que los de probenecid, ambos podrían ser administrados por vía transdermal.

Abstract

The transdermal application drug design requires the previous knowledge of the diffusion phenomena by which it is affected the active principle to reach the sanguineous circulation. These concepts were applied to the study of the permeación of composed of pharmaceutical use, quercetin and probenecid, of well-known therapeutic dose in the administration by oral route. A system *in vitro* was designed that, simulating the *in vivo* conditions, it allowed to determine physical chemistry parameters of these transdermals formulations. Permeation experiences were carried out, using, like membranes ear and abdomen pig skin, the active principles in suitable excipients and at determined concentrations were formulated. According to the obtained results, it was possible to be concluded that, although, quercetin presents flow and diffusion coefficient values more elevated that those of probenecid, both could be administered by transdermal route.

Palabras clave: fenómenos de transporte, difusión, permeación transdermal, productos farmacéuticos.

FENOMENOS DE TRANSPORTE APLICADOS A PRODUCTOS DE INTERES FARMACEUTICO

Olivella MS, Lhez L, Pappano NB, Debattista NB

Proyecto 9101- Area de Química Física
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia
Universidad Nacional de San Luis – San Luis-Argentina
e-mail: olivella@unsl.edu.ar

Resumen

El diseño de fármacos de aplicación transdermal requiere el conocimiento previo de los fenómenos de difusión por los que se ve afectado el principio activo para alcanzar la circulación sanguínea. Estos conceptos se aplicaron al estudio de la permeación de compuestos de uso farmacéutico, quercetina y probenecid, de dosis terapéutica conocida en la administración por vía oral. Se diseñó un sistema *in vitro* que, simulando las condiciones *in vivo*, permitió determinar los parámetros fisicoquímicos de estas formulaciones transdermales. Se llevaron a cabo experiencias de permeación, utilizando, como membranas, piel de oreja y abdomen de cerdo dermatomizada, los principios activos se formularon en excipientes adecuados y a determinadas concentraciones. De acuerdo a los resultados obtenidos, se pudo concluir que, si bien, quercetina presenta valores de flujo y coeficientes de difusión más elevados que los de probenecid, ambos podrían ser administrados por vía transdermal.

Abstract

The transdermal application drug design requires the previous knowledge of the diffusion phenomena by which it is affected the active principle to reach the sanguineous circulation. These concepts were applied to the study of the permeación of composed of pharmaceutical use, quercetin and probenecid, of well-known therapeutic dose in the administration by oral route. A system *in vitro* was designed that, simulating the *in vivo* conditions, it allowed to determine physical chemistry parameters of these transdermals formulations. Permeation experiences were carried out, using, like membranes ear and abdomen pig skin, the active principles in suitable excipients and at determined concentrations were formulated. According to the obtained results, it was possible to be concluded that, although, quercetin presents flow and diffusion coefficient values more elevated that those of probenecid, both could be administered by transdermal route.

Palabras clave: fenómenos de transporte, difusión, permeación transdermal, productos farmacéuticos.

Introducción

Un sistema de liberación controlado de principio activo es una vía para suministrar una cantidad terapéutica, a una velocidad determinada por las necesidades del organismo, en un período de tiempo extenso y debe ser, además, efectivo para mantener niveles constantes del mismo en las células o tejidos blancos. Este es el caso de los sistemas de liberación transdérmica modulados por la piel. (AULTON, 2004, 505)

La difusión pasiva es un fenómeno de transporte que consiste en el pasaje de una sustancia debido a un gradiente de concentración, desde una región de mayor a otra de menor concentración. Este fenómeno es aplicado en diversas disciplinas. En Tecnología Farmacéutica, se emplea para determinar los parámetros fisicoquímicos que regulan el transporte de un principio activo a través de una membrana.

En los sistemas de liberación transdérmicos, la velocidad de difusión de la droga es gobernada por la primera ley de Fick: (AULTON, 2004, 506; REMINGTON, 2003, 1303).

$$J_m = D \Delta C_m / \Delta x = Q / A \cdot t \quad (1)$$

donde J_m es el flujo de principio activo por unidad de área y por unidad de tiempo ($g/cm^2 \cdot s$) a través de la piel, D es el coeficiente de difusión (cm^2/s) y $\Delta C_m / \Delta x$ es el cambio de concentración del compuesto a través de la membrana de espesor Δx .

El flujo J_m se relaciona con el coeficiente de permeabilidad (P) por:

$$P = \frac{J_m}{[Q]_{donor}} \quad (2)$$

siendo, $[Q]_{donor}$ la concentración de principio activo en el compartimento donador.

Por medio de este trabajo se pretende estudiar los fenómenos de difusión aplicados a la permeación de compuestos de uso farmacéutico de dosis terapéutica conocida (vía oral) en un sistema *in vitro* que, simulando las condiciones *in vivo*, permita establecer los parámetros fisicoquímicos para una formulación transdermal. Así, se investigó el comportamiento de quercetina y probenecid utilizando diferentes vehículos tales como gel de carbopol y vaselina, a través de piel de cerdo dermatomizada. La piel de cerdo ha sido ampliamente estudiada, encontrándose que posee similitud con la piel humana en cuanto a lípidos de superficie, espesor y aspectos morfológicos, por lo que se considera el mejor modelo en estudios de permeación (BARRY, 2004, 165; SINGH, 2002, 83). Quercetina (Figura 1a) es un compuesto biosintetizado por la mayoría de las plantas que exhibe variadas propiedades biológicas, tales como antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobianas y protege al endotelio vascular disminuyendo la permeabilidad y fragilidad capilar (GUARDIA, 2001, 683; MOVILEANU, 2000, 135). Probenecid (Figura 1b), es un principio activo utilizado en la crisis aguda de gota cuya función es reducir la cantidad de ácido úrico en el organismo, incrementando su eliminación por orina y previniendo la formación de tofos. Sus efectos colaterales comunes incluyen náuseas y trastornos gastrointestinales.

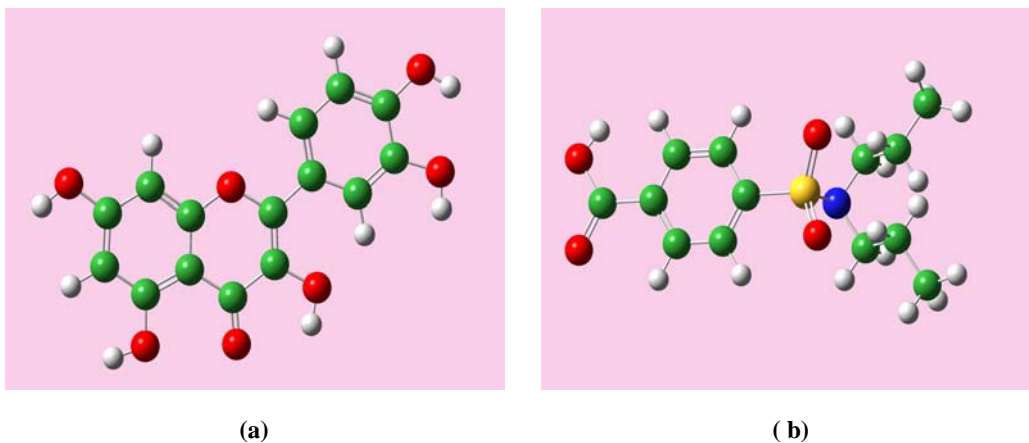


Figura 1. (a) Estructura de quercetina; (b) Estructura de probenecid

Metodología

Los experimentos para determinar los parámetros fisicoquímicos: flujo (J_m) y coeficientes de permeación (P) y difusión (D), se llevaron a cabo por triplicado en un muestreador automático Microette, utilizando celdas de difusión verticales tipo Franz. En el compartimento donador se colocó el principio activo a estudiar y en el compartimento receptor buffer salino de fosfatos (PBS) pH 7,4. Se utilizó, como membrana, piel de cerdo dermatomizada, remojada en PBS. El sistema se mantuvo a $32 \pm 1^\circ \text{C}$ y agitación magnética permanente (180 rpm). Se recogieron muestras a intervalos predeterminados de tiempo y las cantidades acumuladas del principio activo permeado fueron cuantificadas mediante espectroscopía ultravioleta (espectrofotómetro Shimadzu UV-160 A), a la longitud de onda de máxima absorción para cada principio activo (quercetina: λ 255 nm ; probenecid: λ 243,5 nm).

Resultados

Todas las sustancias son absorbidas a través de la piel por difusión pasiva. Las Figuras 3a y 3b ilustran los perfiles de permeación de los sistemas quercetina-gel de carbopol y probenecid-vaselina, reactivamente, a través de piel de cerdo dermatomizada.

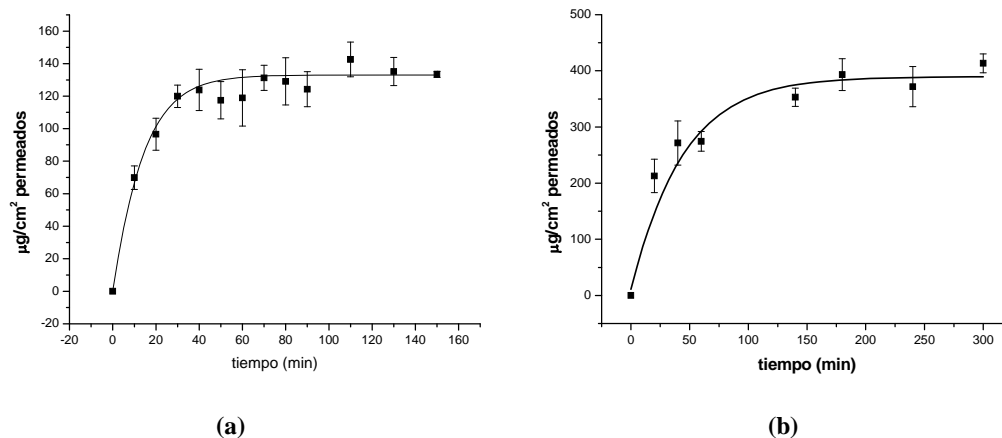


Figura 2. Perfiles de permeación de los sistemas: (a) quercetina - gel de carbopol; (b) probenecid - vaselina

El flujo de sustancia (J_m) a través del estrato córneo bajo condiciones estacionarias, es decir sin variaciones del coeficiente de difusión o de la concentración de solutos a través del tiempo, se determina desde la pendiente de la porción lineal de la curva de microgramos de principio activo permeados por unidad de área (Q/A) vs. tiempo (Figuras 2 a y 2 b).

El coeficiente de permeación P (cm/s) se calcula como el cociente entre el flujo del principio activo y la concentración del mismo en el compartimento donador (g/cm^3), considerando despreciable su concentración en el compartimento receptor (Ecuación 2).

Además, puede evaluarse el coeficiente de difusión D a partir de la expresión (1).

En la siguiente tabla se informan los valores obtenidos de flujo difusional (J_m) y coeficientes de permeación (P) y difusión (D) para los ensayos realizados.

Parámetros de permeación

Principio activo	$J_m \times 10^7 (\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1})$	$P \times 10^7 (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$D \times 10^7 (\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1})$
Quercetina	1,182	52,26	7,761
Probenecid	0,9820	1,936	0,2129

Conclusiones

Los métodos *in vitro* permiten controlar las condiciones de laboratorio y elucidar los factores particulares que modifican la penetración de drogas, aunque el comportamiento de la piel dermatomizada no es idéntico al de los tejidos *in vivo*.

El análisis de los valores de los parámetros fisicoquímicos obtenidos experimentalmente, J_m , P y D, comparados con las dosis administradas por vía oral, permitió concluir que los principios activos, quercetina y probenecid, podrían ser administrados a través de la piel, evitando efectos indeseables en el organismo tales como irritación gástrica y náuseas y eliminando el efecto del primer paso hepático.

Los estudios mencionados orientarán nuestras investigaciones hacia la solución óptima de algunos problemas terapéuticos para la administración percutánea, teniendo en cuenta la caracterización de la membrana y el desarrollo de estrategias farmacéuticas para incrementar la disponibilidad de un principio activo.

Bibliografía

- Barry BW. Breaching the skin's barrier to drugs. *Nature Biotechnol* 22:165-167, 2004.
- Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª Edición. Aulton ME. Elsevier, España, S.A, 2004.
- Guardia T, Rotelli AE, Juárez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effect of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il Fármaco* 56: 683-687, 2001.
- Mavileanu L, Neagoe I, Flonta ML. Interaction of the antioxidant, flavonoid quercetin with planar lipid bilayers. *Int J Pharm* 205: 135-146, 2000.
- Remington Farmacia, 20ª Edición, Tomo I. Alfonso R. Genaro. Ed. Médica Panamericana Capítulo 57, 1303, 2003.
- Singh S, Zhao K, Singh J. In vitro permeability and binding of hydrocarbons in pig ear and human abdominal skin. *Drug Chem Toxicol* 25 (1):83-92, 2002.