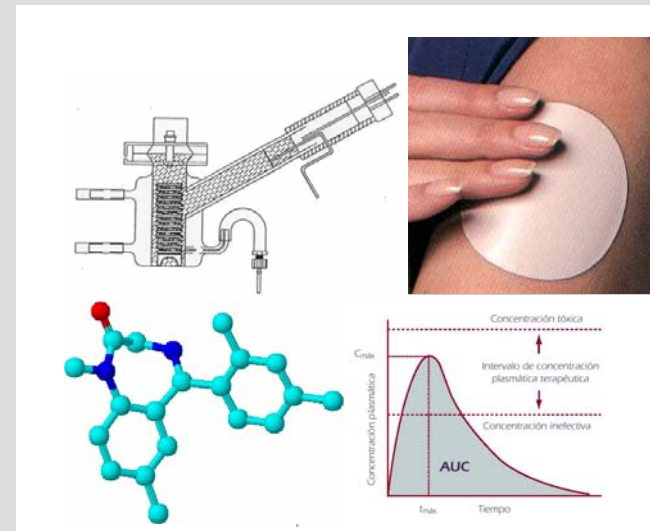




## PERMEACIÓ TRANSDÈRMICA D'UNA SÈRIE DE BENZODIAZEPINES

---



**Màrius Duran i Hortolà**



---

Unitat de biofarmàcia i fàrmaco-cinètica  
Facultat de farmàcia  
Universitat de Barcelona



## 5.1 VALIDACIÓ DE LA METÒDICA ANALÍTICA

### 5.1.1 Selectivitat

D'acord amb la metodologia exposada en l'epígraf 4.4.3.1 del capítol de material i mètodes, la metòdica analítica és selectiva per a les benzodiazepines estudiades, donat que no s'observen interferències en els temps de retenció dels corresponents analits. Com a exemple en la figura 5.1 s'exposen cromatogrames obtinguts després de la injecció de mostres blanc i de les diferents benzodiazepines estudiades,

### 5.1.2 Exactitud

En la taula 5.1 s'exposen els resultats obtinguts en l'estudi de l'exactitud de la metòdica analítica realitzada (Material i mètodes 4.4.3.3). Es concreta el valor relatiu corresponent a cada recta i benzodiazepina estudiada, acompanyat del valor mitjà (%  $E_r$ ). L'error percentual (%  $E_r$ ) global està comprès entre -14.00% i 14.38 % .

### 5.1.3 Precisió

La metòdica analítica emprada per la quantificació de les benzodiazepines en les mostres de treball (Material i mètodes 4.4.3.2), ha presentat coeficients de variació percentuals (%CV) compresos entre 1.4 % i 13.2 % en l'àmbit de concentracions assajats per a cadascuna de les benzodiazepines. En la taula 5.2 es consignen els valors de les concentracions experimentals corresponents a cada recta per a les benzodiazepines estudiades, acompanyada del valor mitjà, desviació estàndard i coeficient de variació percentual (%CV).

### 5.1.4 Linealitat

Per a avaluar la linealitat i d'acord amb el que s'ha exposat en l'apartat 4.4.3.4 de material i mètodes, s'ha determinat la significació estadística del pendent de la recta de calibratge i l'anàlisi de variància dels factors de resposta normalitzats.

Els resultats obtinguts en l'estudi de la linealitat de la metòdica analítica, basant-se en el valor del pendent de la recta i de l'interval de confiança de l'ordenada a l'origen, s'exposen en la taula 5.3. L'interval de confiança de l'ordenada a l'origen per a les diferents rectes realitzades en cadascun dels fàrmacs assajats, inclou el zero per a la majoria dels casos, indicant això que el valor de la ordenada a l'origen no es pot considerar significativament diferent de zero. D'altra banda els valors de "t" trobats han resultat ser superiors en tots els casos als indicats en les taules estadístiques (per

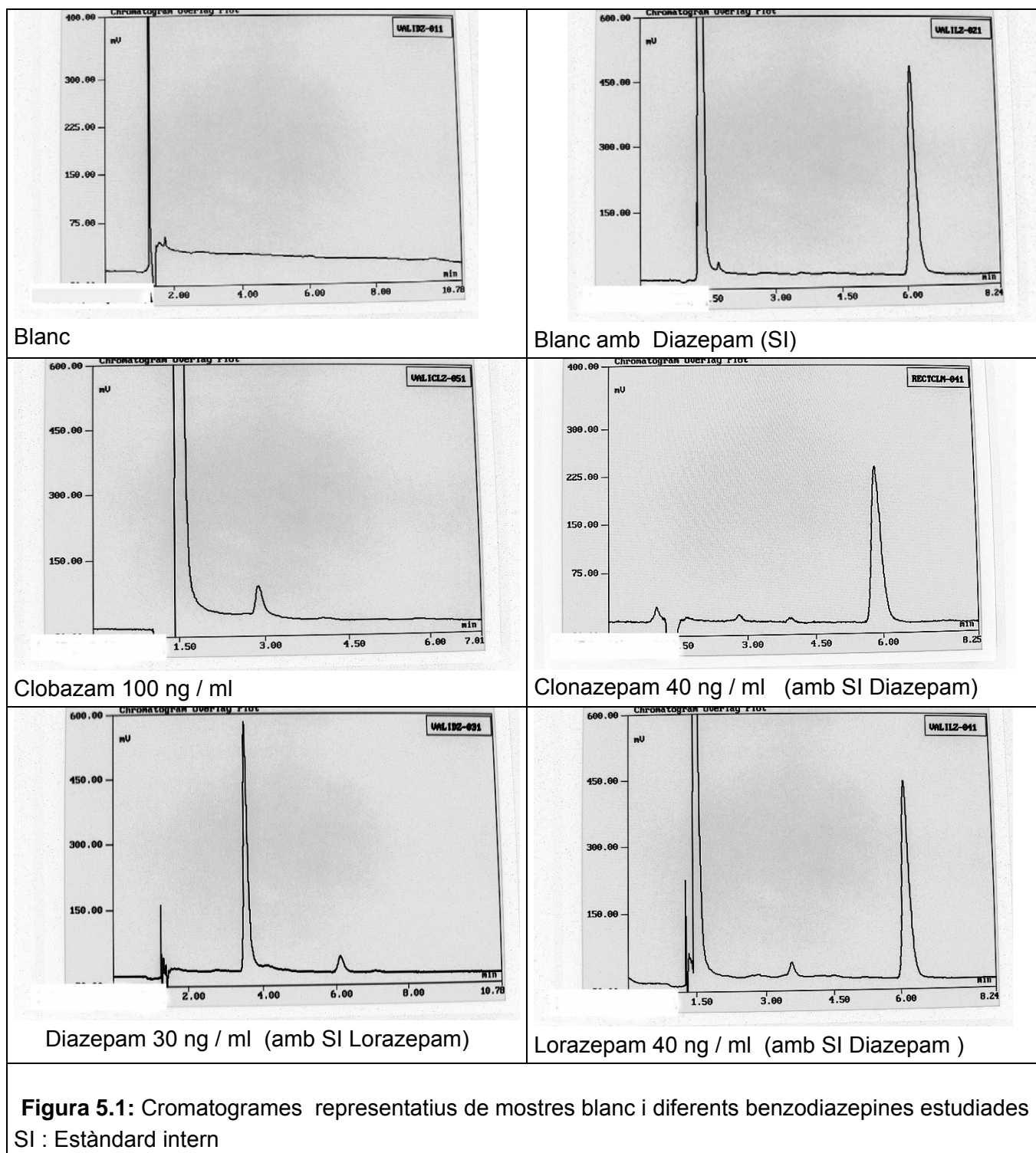
a un estudi bilateral, el valor de la  $t$  d'Student  $t_{5, 0.05}$  es de 2.571 i per  $t_{3, 0.05}$  és de 3.182 ). Aquest fet ha posat de manifest que el valor del pendent ha estat diferent de zero des d'un punt de vista estadístic.

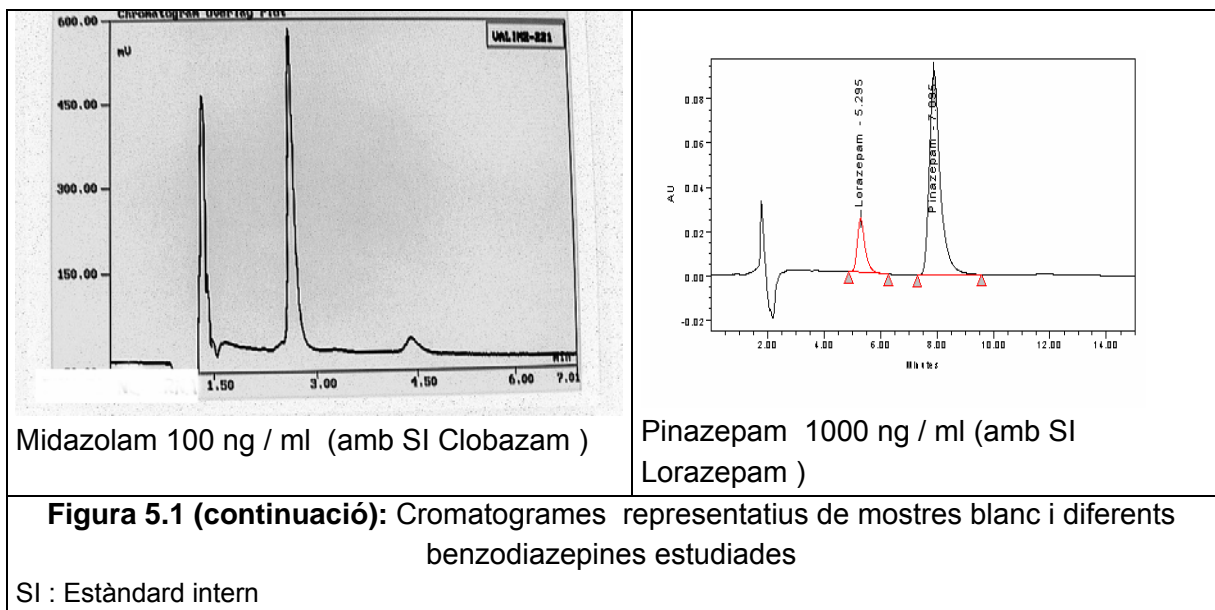
En la figura 5.2 s'exposen les representacions gràfiques de les rectes de calibratge obtingudes per a cada benzodiazepina.

L'anàlisi de variància dels factors de resposta normalitzats pels nivells de concentració corresponents no ha posat de manifest diferències estadísticament significatives (  $p < 0.05$  ). A la taula 5.4 s'exposen els resultats obtinguts en la confirmació de la linealitat de la metodologia analítica considerant la relació entre la resposta analítica i la concentració corresponent. Es consigna el valor de la relació corresponent a cada concentració emprada per les benzodiazepines estudiades, s'acompanya del valor mitjà i de la desviació estàndard i s'inclou també el valor de la probabilitat.

#### 5.1.4 Límits de quantificació

En la taula 5.5 s'exposen els valors corresponents als límits de quantificació, d'acord amb l'exposat en l'apartat 4.4.3.5 Material i Mètodes.







**Taula 5.1** : Percentatge individual d'error relatiu (% E<sub>r</sub>) trobats en cadascuna de les concentracions determinades (determinació de l'exactitud)

<b>Fàrmac : Alprazolam</b>							
Concentració (µg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	5.0	10.0
Recta 1	-1.68	8.14	8.03	-6.61	-6.16	-5.00	3.30
Recta 2	-5.44	5.51	10.71	-5.45	-3.14	-5.49	3.30
Recta 3	5.35	-0.60	-0.84	0.77	-5.90	2.10	-0.90
Recta 4	-12.73	8.70	-4.81	3.22	5.11	2.00	-1.50
Recta 5	-16.20	3.19	1.83	5.79	5.96	0.50	-1.00
Mitjana (% E <sub>r</sub> )	-6.14	4.99	2.99	-0.46	-0.83	-2,02	0.64

<b>Fàrmac : Clobazam</b>							
Concentració (µg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	5.0	10.0
Recta 1	-3.33	-2.50	7.00	0.80	-0.25	-5.12	-4.93
Recta 2	6.67	-15.00	10.00	1.20	-0.40	-0.28	-6.87
Recta 3	-2.58	-0.85	6.00	-1.77	-0.90	-1.00	-1.42
Recta 4	-6.67	10.00	-1.40	1.10	-6.33	1.98	-0.90
Recta 5	-3.33	2.50	-1.30	-3.66	7.50	-0.24	-4.38
Mitjana (% E <sub>r</sub> )	-1.85	-1.17	4.06	-0.47	-0.08	-0.93	-3.70

<b>Fàrmac : Clonazepam</b>						
Concentració (µg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	
Recta 1	-18.33	22.50	4.00	-14.40	-7.75	
Recta 2	-12.67	20.00	7.00	-7.50	1.75	
Recta 3	-0.33	4.70	-2.37	-8.80	-4.43	
Recta 4	-13.33	10.00	15.00	-13.80	-7.75	
Recta 5	-25.32	-	-13.00	-23.20	-17.25	
Mitjana (% E <sub>r</sub> )	-14.00	14.38	2.13	-10.02	-7.09	

<b>Fàrmac : Diazepam</b>							
Concentració (µg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	5.0	10.0
Recta 1	-1.00	-1.25	8.00	-6.63	-4.24	-2.13	5.49
Recta 2	0.00	-9.75	18.00	-13.83	-0.50	-0.72	-2.57
Recta 3	-2.58	7.75	-10.00	-10.65	-2.13	6.36	7.10
Recta 4	10.00	-15.00	4.00	1.20	-2.48	0.30	-2.41
Recta 5	3.33	-7.50	-1.00	4.30	-1.75	-2.93	1.45
Mitjana (% E <sub>r</sub> )	1.95	-5.15	3.80	-5.12	-2.22	0.17	1.81

**Taula 5.1 (continuació) :** Percentatge individual d'error relatiu trobats a cadascuna de les concentracions determinades (determinació de l'exactitud)

<b>Fàrmac : Lorazepam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	3.33	-5.00	-7.00	-2.00	5.25	-1.36	3.03
<b>Recta 2</b>	-3.33	0.25	10.00	-4.02	7.80	-8.76	-9.00
<b>Recta 3</b>	3.33	0.00	-12.30	3.19	-0.46	1.56	2.52
<b>Recta 4</b>	-1.67	0.50	1.80	-8.70	10.50	-2.39	-2.67
<b>Recta 5</b>	10.00	-12.25	-6.20	-1.80	-3.18	5.00	3.40
<b>Mitjana (% <math>E_r</math>)</b>	2.33	-3.30	-2.74	-2.67	3.98	-1.19	-0.54
<b>Fàrmac : Midazolam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	6.67	-11.00	-1.00	-0.66	5.00	-5.55	0.70
<b>Recta 2</b>	6.67	-10.00	3.20	-6.15	-5.85	6.18	2.60
<b>Recta 3</b>	3.33	-0.50	-11.70	1.83	-2.43	1.67	5.10
<b>Recta 4</b>	6.67	-5.00	-17.00	-9.20	-4.00	7.02	11.80
<b>Recta 5</b>	3.33	-2.50	-18.00	-1.40	2.75	0.28	7.29
<b>Mitjana (% <math>E_r</math>)</b>	5.32	-5.80	-8.90	-3.12	-0.91	1.92	5.49
<b>Fàrmac : Pinazepam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	-1.47	0.00	0.00	4.00	-10.00	0.60	1.60
<b>Recta 2</b>	-3.33	5.00	-7.00	-8.00	-3.08	4.20	6.00
<b>Recta 3</b>	-3.33	2.50	4.00	1.00	-10.34	2.00	0.00
<b>Recta 4</b>	-2.00	7.50	-8.00	-2.40	0.75	1.80	5.00
<b>Recta 5</b>	0.00	-0.27	-2.00	7.00	-8.00	3.40	0.40
<b>Mitjana (% <math>E_r</math>)</b>	-2.03	2.94	-2.60	0.32	-6.13	2.40	2.60



**Taula 5.2 :** Concentracions predites per les rectes de calibratge expressades en  $\mu\text{g/ml}$  per a cadascuna de les rectes de calibratge realitzades (determinació de la precisió)

<b>Fàrmac : Alprazolam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	0.030	0.044	0.110	0.950	0.380	4.800	10.500
<b>Recta 2</b>	0.029	0.043	0.112	0.960	0.390	4.800	10.500
<b>Recta 3</b>	0.032	0.040	0.099	1.010	0.380	5.100	9.900
<b>Recta 4</b>	0.026	0.043	0.095	1.030	0.420	5.100	9.900
<b>Recta 5</b>	0.025	0.041	0.102	1.060	0.420	5.000	9.900
<b>Mitjana</b>	0.028	0.042	0.104	1.002	0.398	4.960	10.140
<b>D.E.</b>	0.003	0.002	0.007	0.047	0.020	0.152	0.329
<b>C.V. %</b>	10.1	3.9	7.0	4.6	5.1	3.1	3.2

<b>Fàrmac : Clobazam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	0.029	0.039	0.107	1.008	0.399	4.744	9.507
<b>Recta 2</b>	0.032	0.034	0.110	1.012	0.398	4.986	9.313
<b>Recta 3</b>	0.029	0.040	0.106	0.982	0.396	4.950	9.858
<b>Recta 4</b>	0.028	0.044	0.099	1.011	0.375	5.099	9.910
<b>Recta 5</b>	0.029	0.041	0.099	0.963	0.430	4.988	9.562
<b>Mitjana</b>	0.029	0.040	0.104	0.995	0.400	4.953	9.630
<b>D.E.</b>	0.002	0.004	0.005	0.022	0.020	0.130	0.250
<b>C.V. %</b>	5.2	9.2	4.8	2.2	4.9	2.6	2.6

<b>Fàrmac : Clonazepam</b>					
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>
<b>Recta 1</b>	0.025	0.049	0.104	0.856	0.369
<b>Recta 2</b>	0.026	0.048	0.107	0.925	0.407
<b>Recta 3</b>	0.030	0.042	0.098	1.088	0.382
<b>Recta 4</b>	0.026	0.044	0.115	0.862	0.369
<b>Recta 5</b>	0.022	-	0.087	0.768	0.331
<b>Mitjana</b>	0.026	0.046	0.102	0.900	0.372
<b>D.E.</b>	0.003	0.003	0.011	0.119	0.028
<b>C.V. %</b>	10.7	7.2	10.3	13.2	7.4



**Taula 5.2 (continuació):** Concentracions expressades en µg/ml per a cadascuna de les rectes de calibratge realitzades (determinació de la precisió)

<b>Fàrmac : Diazepam</b>							
<b>Concentració (µg/ml)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	0.030	0.040	0.108	0.934	0.383	4.893	10.550
<b>Recta 2</b>	0.030	0.036	0.118	0.862	0.398	4.964	9.743
<b>Recta 3</b>	0.029	0.043	0.090	0.894	0.392	5.308	10.710
<b>Recta 4</b>	0.033	0.034	0.104	1.012	0.390	5.015	9.759
<b>Recta 5</b>	0.031	0.037	0.099	1.043	0.393	4.854	10.145
<b>Mitjana</b>	0.031	0.038	0.104	0.949	0.391	5.009	10.181
<b>D.E.</b>	0.002	0.004	0.010	0.077	0.005	0.184	0.444
<b>CV %</b>	5.0	9.3	10.0	8.1	1.4	3.7	4.4
<b>Fàrmac : Lorazepam</b>							
<b>Concentració (µg/ml)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	0.031	0.038	0.093	0.980	0.421	4.932	10.303
<b>Recta 2</b>	0.029	0.040	0.110	0.960	0.431	4.562	9.100
<b>Recta 3</b>	0.031	0.040	0.088	1.032	0.398	5.078	10.252
<b>Recta 4</b>	0.030	0.040	0.102	0.913	0.442	4.881	9.733
<b>Recta 5</b>	0.033	0.035	0.094	0.982	0.387	5.250	10.340
<b>Mitjana</b>	0.031	0.039	0.097	0.973	0.416	4.941	9.946
<b>D.E.</b>	0.001	0.002	0.009	0.043	0.023	0.256	0.533
<b>C.V. %</b>	4.8	5.7	8.9	4.4	5.5	5.2	5.4



**Taula 5.2 (continuació):** Concentracions expressades en  $\mu\text{g/ml}$  per a cadascuna de les rectes de calibratge realitzades (determinació de la precisió)

<b>Fàrmac : Midazolam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	0.032	0.036	0.099	0.993	0.420	4.722	10.070
<b>Recta 2</b>	0.032	0.036	0.103	0.939	0.377	5.289	10.260
<b>Recta 3</b>	0.031	0.040	0.088	1.018	0.390	5.083	10.510
<b>Recta 4</b>	0.032	0.038	0.083	0.908	0.384	5.341	11.180
<b>Recta 5</b>	0.031	0.039	0.082	0.986	0.411	5.014	10.729
<b>Mitjana</b>	0.032	0.038	0.091	0.969	0.396	5.096	10.550
<b>D.E.</b>	0.001	0.002	0.10	0.044	0.018	0.254	0.432
<b>C.V. %</b>	1.7	4.7	10.5	4.6	4.6	5.0	4.1

<b>Fàrmac : Pinazepam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	0.030	0.040	0.100	1.040	0.360	5.030	10.160
<b>Recta 2</b>	0.029	0.042	0.093	0.920	0.388	5.210	10.600
<b>Recta 3</b>	0.029	0.041	0.104	1.010	0.359	5.100	10.000
<b>Recta 4</b>	0.029	0.043	0.092	0.976	0.403	5.090	10.500
<b>Recta 5</b>	0.030	0.040	0.098	1.070	0.368	5.170	10.040
<b>Mitjana</b>	0.029	0.041	0.097	1.003	0.376	5.120	10.260
<b>D.E.</b>	0.001	0.001	0.005	0.058	0.019	0.071	0.273
<b>C.V. %</b>	1.9	3.2	5.1	5.8	5.1	1.4	2.7

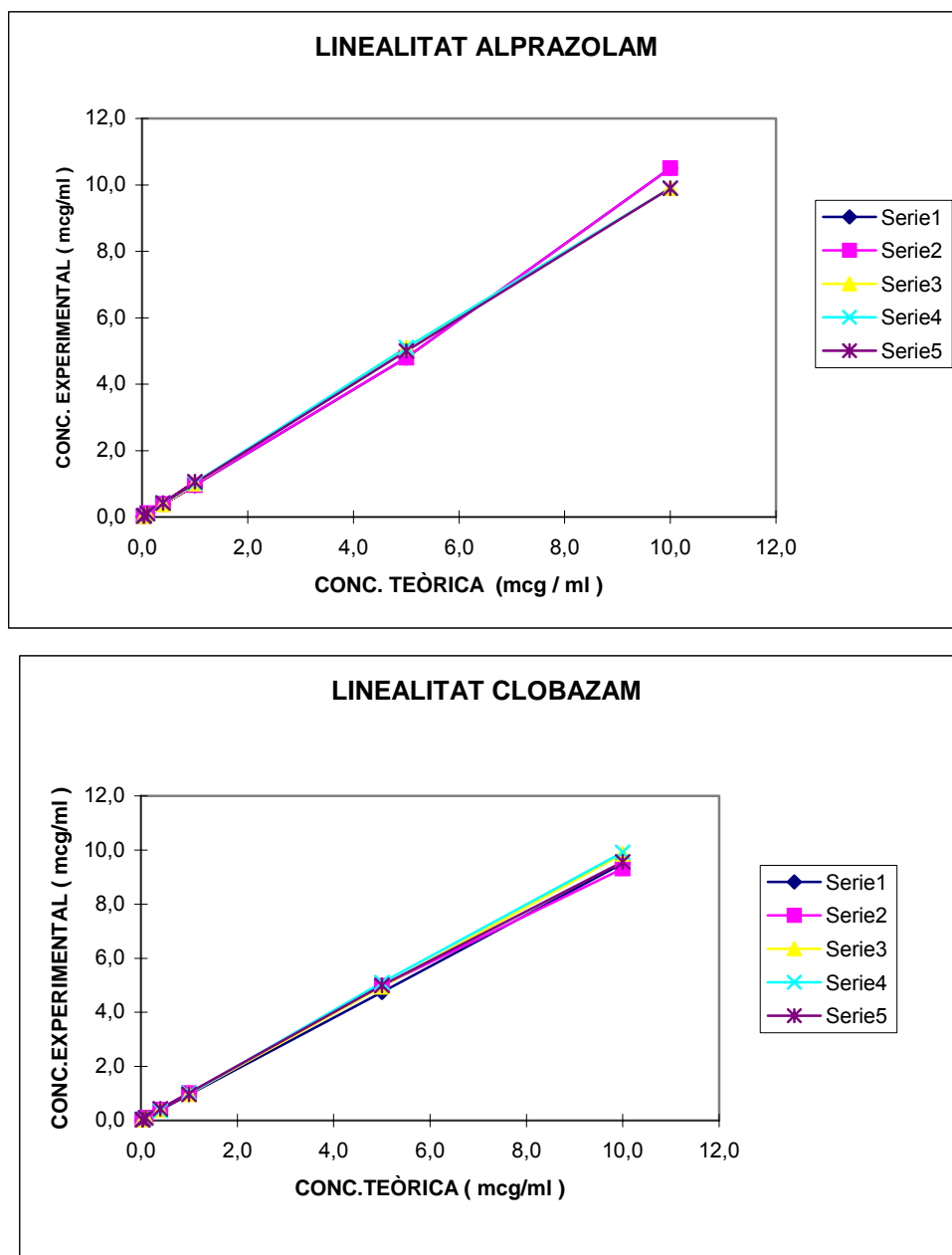
**Taula 5.3** . Paràmetres representatius de l'estudi de linealitat de la metòdica analítica utilitzada per a les benzodiazepines estudiades ( $t_b$  es correspon amb la  $t$  d'Student per a un interval d'un 95% de confiança, corresponent al pendent de la recta )

<b>Fàrmac : Alprazolam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent (ml/ $\mu$ g)	$t_b$
Recta 1	0.9990	-0.2265	-1.5503	1.0973	0.0539	50.9799
Recta 2	0.9990	-0.1145	-1.4273	1.1983	0.0536	51.0832
Recta 3	0.9999	-0.2054	-0.7207	0.3099	0.0552	131.9926
Recta 4	0.9998	-0.0529	-0.7035	0.5978	0.0555	105.0705
Recta 5	0.9998	-0.0366	-0.6654	0.5921	0.0552	108.0581
<b>Fàrmac : Clobazam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent ( $\mu$ g/ml)	$t_b$
Recta 1	0.9987	0.0014	0.0153	-0.0125	0.7298	43.3138
Recta 2	0.9976	-0.0079	-0.0158	-0.0714	0.7264	32.2747
Recta 3	0.9994	0.0055	1.29 E-06	1.11 E-03	0.7069	62.9597
Recta 4	0.9946	-0.0066	-0.0132	-4.00 E-07	0.7106	21.5021
Recta 5	0.9987	-0.0091	-2.50 E-06	-1.83 E-03	0.7283	43.6572
<b>Fàrmac : Clonazepam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent ( $\mu$ g/ml)	$t_b$
Recta 1	0.9393	-0.0213	-4.26 E-02	2.50 E-05	2.1257	4.7419
Recta 2	0.9852	-0.0159	-3.18 E-02	1.67 E-05	2.1185	9.9801
Recta 3	0.9975	-0.0374	-4.81 E-02	2.67 E-02	2.5981	24.6783
Recta 4	0.9833	-0.0105	-2.09 E-02	-3.50 E-05	1.8627	9.3825
Recta 5	0.8902	-0.0167	-3.32 E-02	9.32 E-05	1.914	3.3843
<b>Fàrmac : Diazepam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent ( $\mu$ g/ml)	$t_b$
Recta 1	0.9980	-0.0030	1.30 E-05	-0.0330	1.6536	35.5879
Recta 2	0.9922	-0.0029	1.28 E-05	-0.0319	1.3879	17.7938
Recta 3	0.9954	-0.0058	-1.80 E-05	-0.0116	1.3427	23.3299
Recta 4	0.9952	-0.0077	5.00 E-06	-0.0844	1.3022	22.9253
Recta 5	0.9986	-0.0054	1.31 E-06	-0.0106	1.3299	42.1215

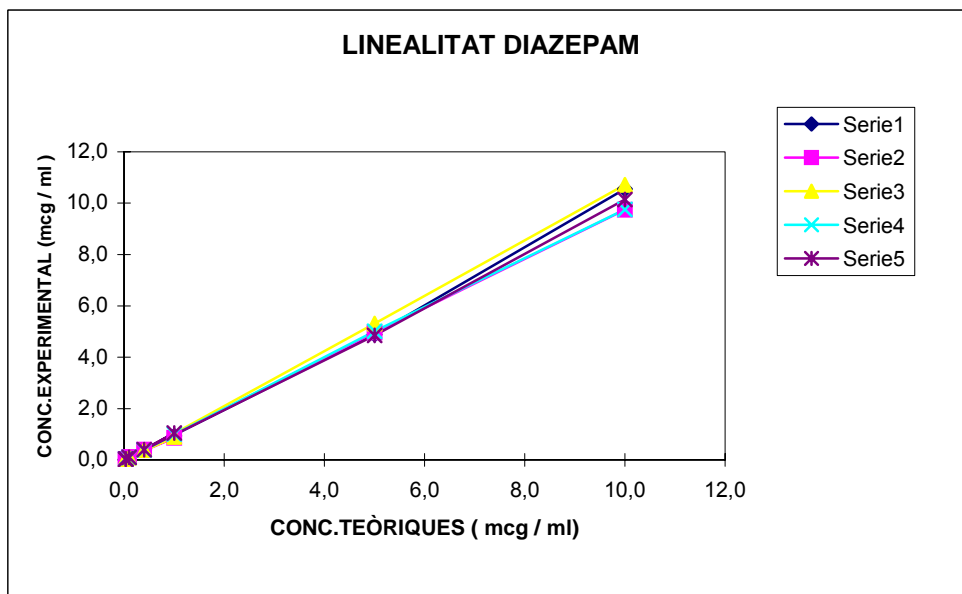
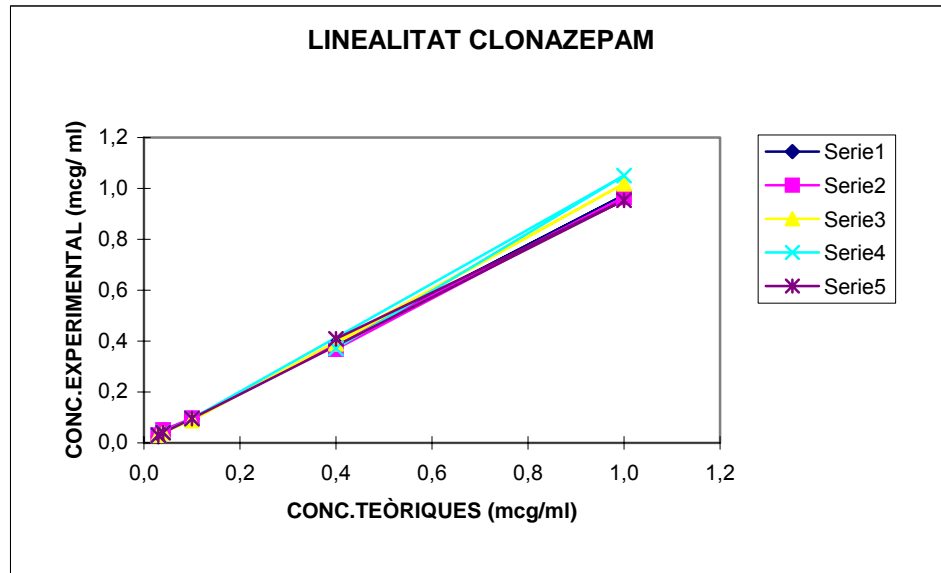


**Taula 5.3 (continuació).** Paràmetres representatius de l'estudi de linealitat de la metodologia analítica utilitzada per a les benzodiazepines estudiades ( $t_b$  t d'Student per a un interval d'un 95% de confiança, corresponent al pendent de la recta)

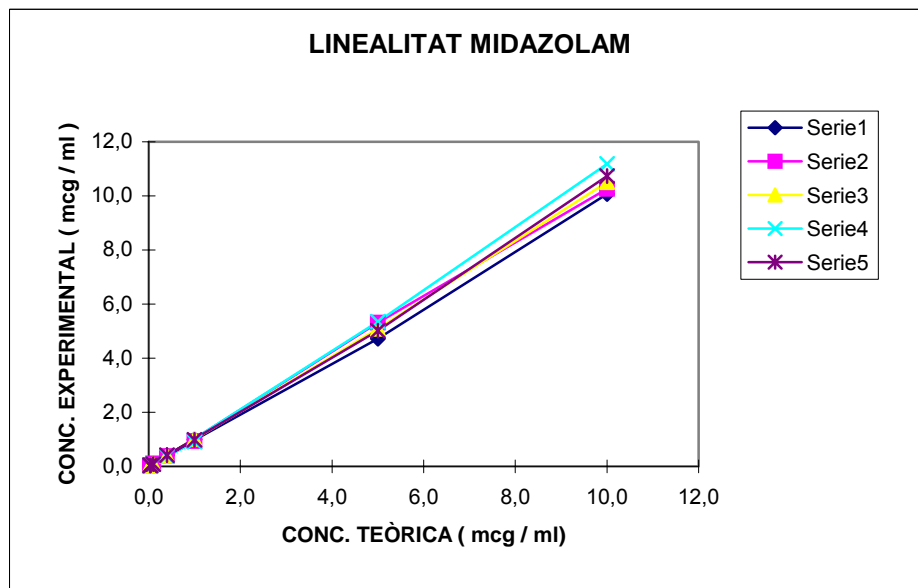
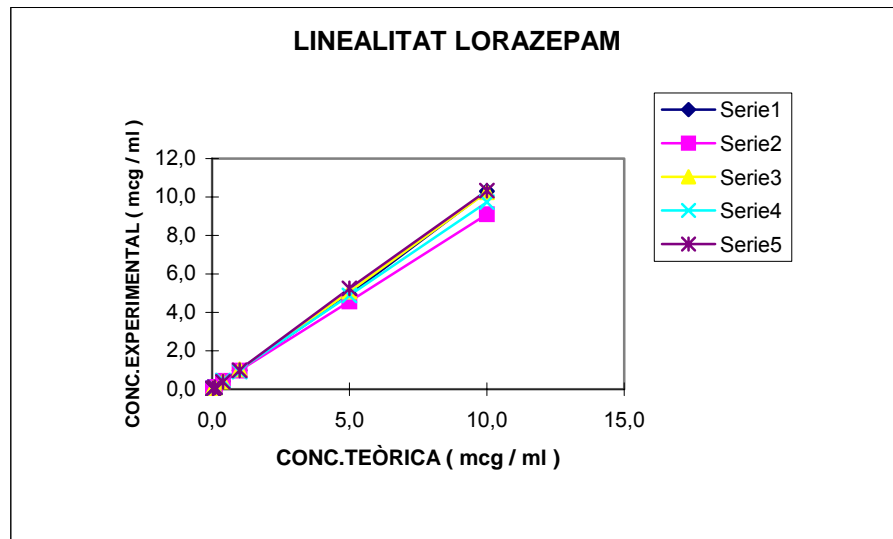
<b>Fàrmac : Lorazepam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_b$
Recta 1	0.9980	-0.0028	-2.80 E-04	9.00 E-07	1.3453	35.5137
Recta 2	0.9945	-0.0028	-2.98 E-03	2.44 E-03	1.3055	21.3799
Recta 3	0.9978	-0.0059	-0.001168	7.99 E-05	1.3304	33.7464
Recta 4	0.9975	-0.0027	-5.37 E-03	-1.72 E-05	1.3390	31.5047
Recta 5	0.9956	0.0016	3.06 E-03	6.18 E-05	1.3906	23.7760
<b>Fàrmac : Midazolam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_b$
Recta 1	0.9969	0.0013	0.03638	2.00 E-05	1.3305	28.5130
Recta 2	0.9964	0.0029	-0.05877	-3.00 E-05	1.3505	26.1700
Recta 3	0.9947	-0.0032	0	5.92 E-03	1.4179	21.7133
Recta 4	0.9919	-0.0029	-0.06483	3.00 E-05	1.4132	17.4740
Recta 5	0.9977	-0.0018	-0.05909	0.06179	1.3535	33.1677
<b>Fàrmac : Pinazepam</b>						
Replicatge	Coefficient correlació	Ordenada a l'origen	Interval de confiança		Pendent ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_b$
Recta 1	0.9948	-0.0098	-0.0196	4.42E-06	1.7195	21.9123
Recta 2	0.9801	-0.0015	-0.0298	5.80 E-06	1.8010	11.0473
Recta 3	0.9983	-0.0081	-0.0163	5.70 E -07	1.7208	38.7824
Recta 4	0.9719	-0.0162	- 0.0324	0.0004	1.7650	9.2352
Recta 5	0.9879	-0.0012	-0.0234	5.82 E-06	1.7452	14.258



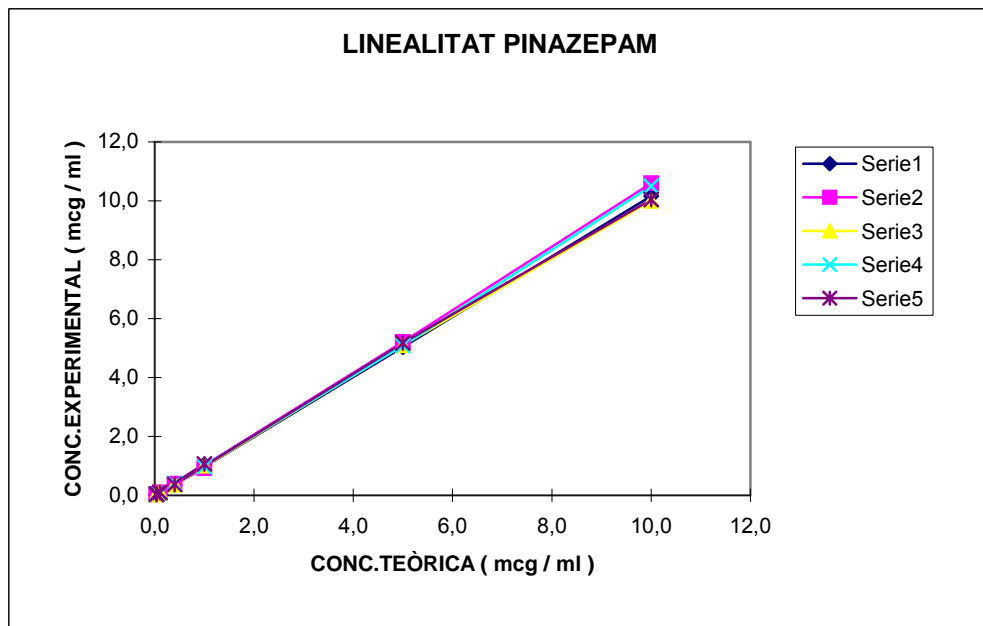
**Figura 5.2 :** Representació gràfica de concentracions experimentals i concentracions teòriques per a cada fàrmac



**Figura 5.2 (continuació)** : Representació gràfica de concentracions experimentals i concentracions teòriques per a cada fàrmac



**Figura 5.2 (continuació)** : Representació gràfica de concentracions experimentals i concentracions teòriques per a cada fàrmac



**Figura 5.2 (continuació)** : Representació gràfica de concentracions experimentals i concentracions teòriques per a cada fàrmac



Taula 5.4: Valors normalitzats de resposta/concentració enfront de la concentració

<b>Fàrmac : Alprazolam</b>							
Concentració (ml/μg)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	5.0	10.0
<b>Recta 1</b>	761.78	675.23	628.27	556.28	559.23	615.14	606.80
<b>Recta 2</b>	891.42	844.14	403.21	578.93	512.44	582.21	610.50
<b>Recta 3</b>	436.24	516.20	506.01	606.15	649.22	625.31	658.51
<b>Recta 4</b>	434.61	523.42	465.77	532.37	533.42	602.62	623.92
<b>Recta 5</b>	651.67	580.35	650.32	613.51	656.64	632.82	667.87
<b>Promig</b>	635.14	627.87	530.72	577.45	582.19	611.62	633.52
<b>DE</b>	201.10	136.61	105.96	33.94	66.72	19.97	28.02
• Anàlisi paramètrica (ANOVA), P= 0.1161							
<b>Fàrmac : Clobazam</b>							
Concentració (μg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	5.0	10.0
<b>Recta 1</b>	1815.03	1441.67	1672.13	1427.86	1426.25	1336.99	1338.68
<b>Recta 2</b>	1388.89	1389.80	1488.72	1391.83	1370.83	1369.51	1278.80
<b>Recta 3</b>	1370.94	1383.09	1500.00	1388.62	1399.97	1401.68	1394.36
<b>Recta 4</b>	1646.09	1790.75	1467.21	1403.99	1316.93	1406.15	1365.20
<b>Recta 5</b>	1269.57	1370.20	1334.21	1318.26	1469.53	1366.57	1310.02
<b>Promig</b>	1498.10	1475.10	1492.45	1386.11	1396.70	1376.18	1337.41
<b>DE</b>	225.09	178.54	120.45	40.94	57.49	28.38	45.26
• Anàlisi paramètrica (ANOVA), P= 0.2683							
<b>Fàrmac : Clonazepam</b>							
Concentració (μg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4		
<b>Recta 1</b>	717.85	870.64	414.91	478.60	422.46		
<b>Recta 2</b>	659.86	733.14	584.77	468.21	423.81		
<b>Recta 3</b>	757.42	1183.24	587.34	646.47	482.28		
<b>Recta 4</b>	652.12	722.90	663.95	501.92	460.99		
<b>Recta 5</b>	675.07	-	436.94	445.07	421.30		
<b>Promig</b>	692.46	877.48	537.58	508.05	442.17		
<b>DE</b>	44.32	214.68	107.06	80.03	27.95		
• Anàlisi no paramètrica (Kruskal-Wallis), P= 0.149							
<b>Fàrmac : Diazepam</b>							
Concentració (μg/ml)	0.03	0.04	0.10	1.0	0.4	5.0	10.0
<b>Recta 1</b>	659.69	642.94	671.77	566.48	583.66	592.18	638.20
<b>Recta 2</b>	806.24	702.66	876.46	622.98	722.18	715.75	702.20
<b>Recta 3</b>	869.07	911.87	713.40	669.76	739.63	792.98	798.74
<b>Recta 4</b>	1045.49	794.40	861.87	783.26	763.57	771.44	749.97
<b>Recta 5</b>	930.50	799.83	785.47	789.03	749.81	730.69	763.22
<b>Promig</b>	862.20	770.34	781.80	686.30	711.77	720.61	730.47
<b>DE</b>	143.58	102.82	89.68	98.23	73.19	78.17	62.10
• Anàlisi paramètrica (ANOVA), P= 0.1186							



**Taula 5.4 (continuació) :** Valors normalitzats de resposta/concentració enfront de la concentració

<b>Fàrmac : Lorazepam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	703.40	696.15	726.77	784.14	733.28	765.90	703.40
<b>Recta 2</b>	820.79	893.90	737.30	831.08	699.26	697.25	820.79
<b>Recta 3</b>	862.07	703.63	780.06	759.19	764.32	771.07	862.07
<b>Recta 4</b>	802.55	780.64	683.89	831.71	729.34	727.07	802.55
<b>Recta 5</b>	602.79	663.53	705.03	693.46	754.97	743.59	602.79
<b>Promig</b>	758.32	747.57	726.61	779.92	736.23	740.98	758.32
<b>DE</b>	104.68	92.39	36.27	57.50	25.30	30.16	104.68
• Anàlisi paramètrica (ANOVA), $P= 0.3451$							
<b>Fàrmac : Midazolam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	777.12	644.50	736.60	745.60	798.06	709.65	757.14
<b>Recta 2</b>	724.31	605.83	742.47	692.73	691.73	785.81	759.67
<b>Recta 3</b>	1515.15	1264.26	806.28	718.43	782.65	711.83	758.27
<b>Recta 4</b>	1463.50	1196.41	796.07	663.38	731.27	761.48	793.47
<b>Recta 5</b>	1215.28	1071.65	787.32	765.82	754.44	753.82	778.33
<b>Promig</b>	1139.07	956.53	773.75	717.19	751.63	744.52	769.38
<b>DE</b>	372.67	310.58	32.01	40.83	42.21	33.03	16.03
• Anàlisi no paramètrica (Kruskal-Wallis), $P= 0.2398$							
<b>Fàrmac : Pinazepam</b>							
<b>Concentració (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>5.0</b>	<b>10.0</b>
<b>Recta 1</b>	761.78	675.23	628.27	556.28	559.23	615.14	606.80
<b>Recta 2</b>	891.42	844.14	403.21	578.93	512.44	582.21	610.50
<b>Recta 3</b>	436.24	516.20	506.01	606.15	649.22	625.31	658.51
<b>Recta 4</b>	434.61	523.42	465.77	532.37	533.42	602.62	623.92
<b>Recta 5</b>	651.67	580.35	650.32	613.51	656.64	632.82	667.87
<b>Promig</b>	635.14	627.87	530.72	577.45	582.19	611.62	633.52
<b>DE</b>	201.10	136.61	105.96	33.94	66.72	19.97	28.02
• Anàlisi no paramètrica (Kruskal-Wallis), $P= 0.5907$							

<b>Taula 5.5 : Valors corresponents als límits de quantificació expressats en <math>\mu\text{g/ml}</math></b>	
<b>Fàrmac</b>	<b>Límit de quantificació (mín – màx.)</b>
<i>Alprazolam</i>	0.010 – 0.020
<i>Clobazam</i>	0.013 – 0.043
<i>Clonazepam</i>	0.010 – 0.013
<i>Diazepam</i>	0.011 – 0.026
<i>Lorazepam</i>	0.013 – 0.022
<i>Midazolam</i>	0.016 – 0.034
<i>Pinazepam</i>	0.012 – 0.044

## 5.2 PARÀMETRES FÍSICO-QUÍMICS

### 5.2.1 Solubilitat a pH 7.4

Els valors de les concentracions a saturació ( $\mu\text{g/ml}$ ) en solució reguladora de fosfats pH 7.4, determinats d'acord amb el que ha estat descrit en l'apartat 4.5.1 del capítol de Material i Mètodes, obtinguts per a cada benzodiazepina estudiada, s'exposen en la taula 5.6. Es consignen els valors individuals trobats per a cada assaig així com el valor mitjà acompanyat de la seva desviació estàndard. Aquests valors són necessaris ja que determinen la concentració de la fase donadora en els estudis de permeabilitat, valor que generarà el flux de fàrmac a través de la pell.

**Taula 5.6 :** Concentracions a saturació de les diferents benzodiazepines en solució reguladora de fosfats de pH 7.4 expressades en  $\mu\text{g} / \text{ml}$

	Alprazolam	Clobazam	Clonazepam	Diazepam	Lorazepam	Midazolam	Pinazepam
<b>Replicatge 1</b>	82	54.9	24.3	88.4	103	14.2	21.7
<b>Replicatge 2</b>	86	60.5	26.6	83.9	97.4	19.8	23.4
<b>Replicatge 3</b>	90.3	55.2	23.8	85.0	101	14.1	*
<b>Valor promig</b>	<b>86.1</b>	<b>56.9</b>	<b>24.9</b>	<b>83.6</b>	<b>100.5</b>	<b>16.0</b>	<b>22.5</b>
<b>DE</b>	<b>4.15</b>	<b>3.15</b>	<b>1.48</b>	<b>1.52</b>	<b>2.84</b>	<b>3.26</b>	<b>1.20</b>
* Mostra perduda							

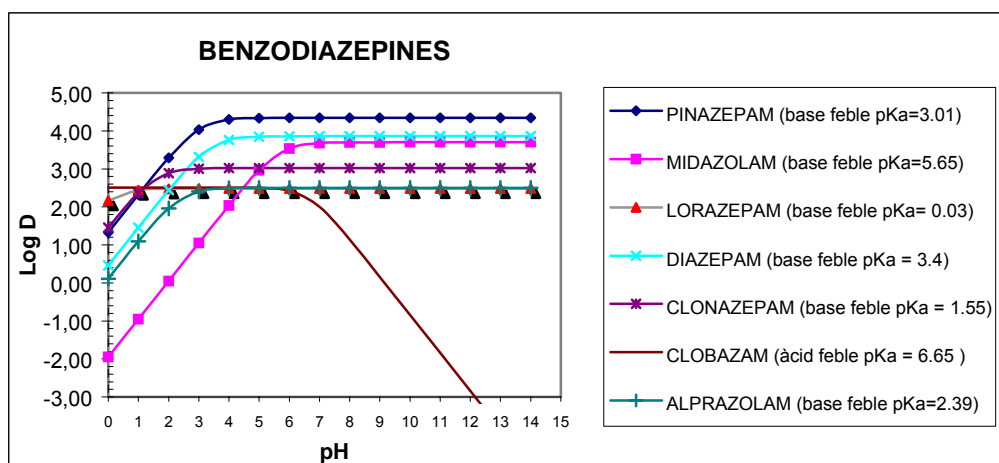
### 5.2.2 Coeficient de repartiment

L'estudi d'aquest paràmetre físico-químic, s'ha portat a terme d'acord amb el que ha estat exposat en el capítol de Material i Mètodes, fent-ne una estimació del valor experimental i teòric.

### 5.2.2.1 Coeficient de distribució i de repartiment

En la Figura 5.2 es pot observar la representació gràfica que relaciona els valors de pH amb el log D per a cada benzodiazepina estudiada, a partir dels valors obtinguts de la base de dades de SciFinder. Pot observar-se que, exceptuant el Clobazam, el log D equival al log P, ja que a pH 7.4 el log D es manté constant. Per tant, per a calcular el valor de log P per al Clobazam s'haurà de corregir el valor de log D tenint en compte el seu grau d'ionització en el medi emprat (solució reguladora pH=7.4). El valor de log P per al Clobazam s'obté per aplicació directa de l'equació 4.9 (la corresponent per a àcids febles del capítol de Material i mètodes).

Els resultats obtinguts pel log D, corresponents a les benzodiazepines estudiades, es consignen en la Taula 5.7. Es concreten els resultats individuals de cada replicatge acompanyat del valor mitjà, la seva desviació estàndard i el coeficient de variació (%CV).



**Figura 5.2 :** Variació del logaritme del coeficient de Distribució (log D) en funció del pH del medi per a les benzodiazepines considerades. (Dades obtingudes de la base de dades SciFinder)

**Taula 5.7** : Log D determinat experimentalment, a partir del coeficient de distribució n-octanol / solució reguladora de fosfats de pH 7.4

	<i>Alprazolam</i>	<i>Clobazam</i>	<i>Clonazepam</i>	<i>Diazepam</i>	<i>Lorazepam</i>	<i>Midazolam</i>	<i>Pinazepam</i>
Replicatge 1	2.16	1.81	2.48	2.94	2.43	3.33	3.09
Replicatge 2	2.16	1.82	2.49	2.75	2.41	3.33	3.08
Replicatge 3	2.15	1.84	2.56	2.71	2.42	3.27	3.01
Replicatge 4	2.11	1.93	-	2.75	2.43	3.30	3.08
<b>Mitjana</b>	<b>2.15</b>	<b>1.85</b>	<b>2.51</b>	<b>2.79</b>	<b>2.42</b>	<b>3.31</b>	<b>3.07</b>
D.E.	0.02	0.06	0.05	0.10	0.01	0.03	0.04
CV %	1.11	0.30	1.80	3.62	0.40	0.80	1.18

D'acord amb el que ha estat descrit en el capítol de Material i mètodes (epígraf 4.5.2), en la taula 5.8, s'exposen els valors per a cada benzodiazepina estudiada de pKa i del grau de dissociació ( $\alpha$ ) al pH de treball (pH =7.4). També s'inclouen, els valors de concentració de fàrmac no ionitzat en solució reguladora i octanòlica i els valors de log D i log P calculat (logaritme del coeficient de repartiment).

**Taula 5.8** : Determinació del valor de Log P per a cada benzodiazepina. S'inclou també el valor del grau de dissociació a pH 7.4 per a cada benzodiazepina.

<b>FÀRMAC</b>	<b><math>PK_a^S</math></b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b><math>1-\alpha</math></b>	<b><math>[BZD]_{aq}</math></b>	<b><math>[BZD]_{oct}</math></b>	<b>Log D</b>	<b>Log P</b>
ALPRAZOLAM	2.4	1.00E-05	1.00	1.17 E-04	1.64E-02	2.15	2.15
CLOBAZAM	6.65	8.49E-01	0.15	2.13 E-04	1.51E-02	1.85	2.67
CLONAZEPAM	1.55	1.41E-06	1.00	4.88 E-05	1.58E-02	2.51	2.51
DIAZEPAM	3.4	1.00E-04	1.00	3.56 E-05	2.18E-02	2.79	2.79
LORAZEPAM	0.03	4.27E-08	1.00	6.51 E-05	1.72E-02	2.42	2.42
MIDAZOLAM	5.65	1.75E-02	0.98	7.61 E-06	1.55E-02	3.31	3.32
PINAZEPAM	3.01	4.07E-05	1.00	1.39 E-05	1.62E-02	3.07	3.07

<sup>S</sup> Dades de pKa obtingudes de la base Scifinder Scholar 2001

- pKa : logaritme negatiu de la constant d'acidesa (Ka) de la benzodiazepina considerada
- [BZD]<sub>aq</sub> : concentració total de la benzodiazepina, en la fase reguladora de pH 7.4, una vegada assolit l'equilibri
- [BZD]<sub>oct</sub>: concentració de la benzodiazepina, en la fase octanòlica, una vegada assolit l'equilibri
- $\alpha$  : grau de dissociació de la benzodiazepina
- $1-\alpha$  :tant per u de benzodiazepina sense dissociar



### 5.2.2.2 Determinació teòrica del coeficient de repartiment

Amb l'objectiu de comparar els valors obtinguts experimentalment amb els existents en la bibliografia s'ha fet una estimació dels valors teòrics del coeficient de repartiment de les benzodiazepines sotmeses a estudi. Els resultats obtinguts per aplicació directa dels programes KOWWIN (USEPA, 2000) i Scifinder Scholar 2001, tal com s'expressa en l'epígraf 4.5.2.2 del capítol de Material i mètodes, s'exposen en la Taula 5.9.

**Taula 5.9** : Valors de log de  $K_{oct/w}$  determinats empíricament mitjançant KOWWIN v1.66. i valors de log P obtinguts a partir de la base de dades SciFinder ACS 2001

<b>FÀRMAC</b>	<b>Log P</b>	<b>Log <math>K_{oct/w}</math> teòric</b>
ALPRAZOLAM	2.50	3.87
CLOBAZAM	2.51	1.82
CLONAZEPAM	3.02	2.53
DIAZEPAM	3.86	2.70
LORAZEPAM	2.48	2.41
MIDAZOLAM	3.70	4.33
PINAZEPAM	4.34	2.91

- log  $K_{oct/w}$ : *logaritme decimal del valor de la constant de repartiment octanol / aigua*
- log P : *logaritme decimal del coeficient de repartiment calculat a partir de l'estructura química*

## 5.3 ESTUDI DE LA PERMEACIÓ TRANSDÈRMICA

### 5.3.1 Volum de les cel·les de Franz

Per a ajustar els càlculs a realitzar a partir de la utilització de l'aparell automatitzat de presa de mostres cal conèixer el valor del volum del compartiment receptor de les cèl·les de Franz utilitzades. Tal com es descriu en l'epígraf 4.6.1 del capítol de Material i mètodes, s'ha calculat el volum de les cel·les utilitzades en el present treball. En la Taula 5.10 s'indiquen els valors individuals i de la mitjana de cada cel·la acompanyada de les corresponents desviacions estàndard.

**Taula 5.10:** Resultats de la determinació del volum de les diferents cel·les de Franz utilitzades en les experiències; els valors es van obtenir per diferència de pesada entre la cel·la buida i plena d'aigua destil·lada

<b>Volum cel·les de Franz</b>						
	<b>Cel·la 1</b>	<b>Cel·la 2</b>	<b>Cel·la 3</b>	<b>Cel·la 4</b>	<b>Cel·la 5</b>	<b>Cel·la 6</b>
Rep 1	13.11	13.20	13.41	13.24	12.71	13.26
Rep 2	13.01	13.34	13.38	13.34	13.70	13.30
Rep 3	13.17	13.25	13.44	13.36	13.80	13.30
Rep 4	12.96	13.06	13.37	13.22	12.63	13.17
<b>Valor mitjà</b>	<b>13.06</b>	<b>13.21</b>	<b>13.40</b>	<b>13.29</b>	<b>13.21</b>	<b>13.26</b>
<b>DE</b>	<b>0.09</b>	<b>0.12</b>	<b>0.03</b>	<b>0.07</b>	<b>0.63</b>	<b>0.06</b>

### 5.3.2 Paràmetres transdèrmics.

#### 5.3.2.1 Quantitats permeades

Les quantitats permeades de cadascuna de les benzodiazepines i per cada cel·la estudiada, calculades d'acord amb el que s'ha exposat en el capítol de Material i mètodes, apartat 4.6.6.2, es mostren en les taules 5.11 a 5.17. Per a cada fàrmac s'inclouen els valors individuals de quantitats permeades en els diferents temps de mostratge així com el valor mitjà i la desviació estàndard. El valor de la mitjana en cada temps i per a cada fàrmac s'ha calculat només si en dues de les cel·les la quantitat permeada ha estat quantificable. Els valors de quantitats permeades inferiors als límits de quantificació s'han considerat al valor màxim possible del LQ (límit de quantificació) per a calcular la mitjana i la desviació estàndard.

La representació gràfica de les quantitats permeades acumulades per a cada fàrmac i cel·la es mostren juntament amb la funció ajustada i el corresponent coeficient de correlació en les Figures 5.4 a 5.10.

#### 5.3.2.2 Paràmetres de permeació transdèrmica, determinats experimentalment

En les taules 5.18 a 5.24 s'exposen el resultats obtinguts dels paràmetres de permeació transdèrmica corresponents a cada Replicatge utilitzat per a cadascuna de les benzodiazepines assajades. S'inclouen el valors dels paràmetres de funcionament  $P_1$  i  $P_2$  obtinguts després de l'ajustament de l'equació 4.34 descrita en l'epígraf 4.6.6.3 del capítol de Material i mètodes en els resultats experimentals. Es consignen els resultats obtinguts pels paràmetres de permeació, constant de permeabilitat ( $k_p$ ), flux (J) i període de latència ( $T_l$ ) obtinguts per aplicació directa de les equacions 4.37, 4.38 i 4.42 exposats en el capítol de Material i mètodes. També s'exposen els valors corresponents al temps mitjà de trànsit de fàrmac a través de la pell (MTT), i també la quantitat màxima de fàrmac permeada a les 24 hores d'iniciada l'experiència, calculada mitjançant l'ajustament corresponent ( $Q_{24 \text{ cal}}$ ) i l'observada experimentalment ( $Q_{24 \text{ obs}}$ ).



**Taula 5.11** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie ALPRAZOLAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

Temps (h)	D1-1	D1-3	D2-3	D2-3	D2-4	D2-6	Mitjana	D.E.
0.5	<LQ	<LQ	<LQ	0.37	<LQ	0.43	0.40	0.04
2.0	<LQ	<LQ	<LQ	0.72	0.35	0.47	0.51	0.19
4.0	<LQ	<LQ	<LQ	0.97	0.52	0.54	0.68	0.25
8.0	0.47	0.92	0.73	1.44	0.73	0.99	0.88	0.33
12.0	0.83	1.47	1.17	2.33	0.82	1.44	1.34	0.56
16.0	1.33	1.89	1.60	3.19	1.10	1.79	1.82	0.73
20.0	1.79	2.63	2.31	4.24	1.43	2.21	2.44	0.98
24.0	2.33	2.75	3.70	5.48	2.16	3.11	3.26	1.23

**Taula 5.12:** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie CLOBAZAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

Temps (h)	D1-1	D1-2	D1-3*	D1-4	D1-5	D1-6	Mitjana	D.E.
2.0	0.77	<LQ	0.60	<LQ	<LQ	0.31	0.25	0.31
4.0	2.70	0.66	11.0	0.48	0.87	0.97	1.14	0.90
8.0	6.78	2.33	20	1.99	2.73	0.29	2.82	2.40
12.0	9.28	4.15	31.7	3.14	4.88	0.50	4.39	3.20
16.0	13.60	6.71	43.1	4.35	7.52	0.67	6.57	4.74
20.0	17.70	9.04	51.6	5.46	8.75	0.85	8.36	6.18
24.0	21.30	10.80	67.7	6.76	10.90	10.10	11.97	5.47

\* Valors no considerats, degut a manca d'integritat de la pell



**Taula 5.13:** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie CLONAZEPAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

Temps(h)	D1-1	D1-2	D1-3	D1-4	D1-5	D1-6	Mitjana	D.E.
2.0	< LQ	< LQ	< LQ	0.86	< LQ	< LQ	0.21	0.32
4.0	< LQ	< LQ	< LQ	1.42	< LQ	< LQ	0.31	0.55
8.0	0.70	0.24	< LQ	2.45	0.33	< LQ	0.43	0.24
12.0	1.34	0.77	0.09	3.33	0.83	0.28	0.66	0.49
16.0	2.27	1.21	1.30	4.41	1.33	0.82	1.41	0.62
20.0	3.00	1.58	7.49	5.41	1.68	1.02	1.82	0.84
24.0	3.74	2.04	9.40	6.71	2.37	1.35	2.38	1.00

**Taula 5.14:** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie DIAZEPAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

Temps (h)	D1-1	D1-2	D1-3	D1-4	D1-5	D1-6	Mitjana	D.E.
2.0	2.10	1.74	1.87	2.22	1.06	2.37	1.89	0.47
4.0	5.72	4.46	3.75	5.17	2.97	4.36	4.41	0.98
8.0	12.70	9.75	8.49	11.20	6.60	9.38	9.69	2.12
12.0	20.50	15.80	12.70	19.10	11.80	14.40	15.72	3.48
16.0	28.30	21.60	18.50	25.80	17.40	18.13	21.62	4.51
20.0	36.30	27.70	22.60	32.40	22.50	26.30	27.97	5.48
24.0	42.20	34.00	28.90	39.40	26.50	32.53	33.92	6.01



**Taula 5.15:** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie LORAZEPAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

Temps (h)	D1-1	D1-2	D1-3	D1-4	D1-5	D1-6	Mitjana	D.E.
2.0	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	0.03	0.00
4.0	0.57	0.33	0.56	1.39	0.29	0.26	0.57	0.42
8.0	1.77	0.98	1.02	2.39	0.80	0.27	1.21	0.75
12.0	3.36	1.74	2.04	3.20	1.46	0.61	2.07	1.05
16.0	4.41	3.09	2.40	4.18	2.05	1.16	2.88	1.26
20.0	5.32	4.13	3.59	5.42	2.76	1.60	3.81	1.49
24.0	6.72	5.53	4.32	6.85	3.21	1.99	4.77	1.95

**Taula 5.16:** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie MIDAZOLAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

Temps (h)	D1-1	D1-2	D1-3*	D1-4	D1-5	D1-6	Mitjana	D.E.
2.0	0.10	0.16	< LQ	0.06	0.13	0.36	0.16	0.12
4.0	0.81	0.85	< LQ	0.59	0.62	0.53	0.68	0.14
8.0	3.12	3.18	0.01	2.11	1.59	2.08	2.02	1.16
12.0	5.66	5.80	0.12	4.56	2.78	4.22	3.86	2.13
16.0	8.52	8.72	0.61	5.32	3.75	6.70	5.60	3.10
20.0	11.00	11.17	0.66	6.66	4.31	9.53	7.22	4.17
24.0	12.80	14.30	0.75	7.94	5.98	11.19	8.83	5.01

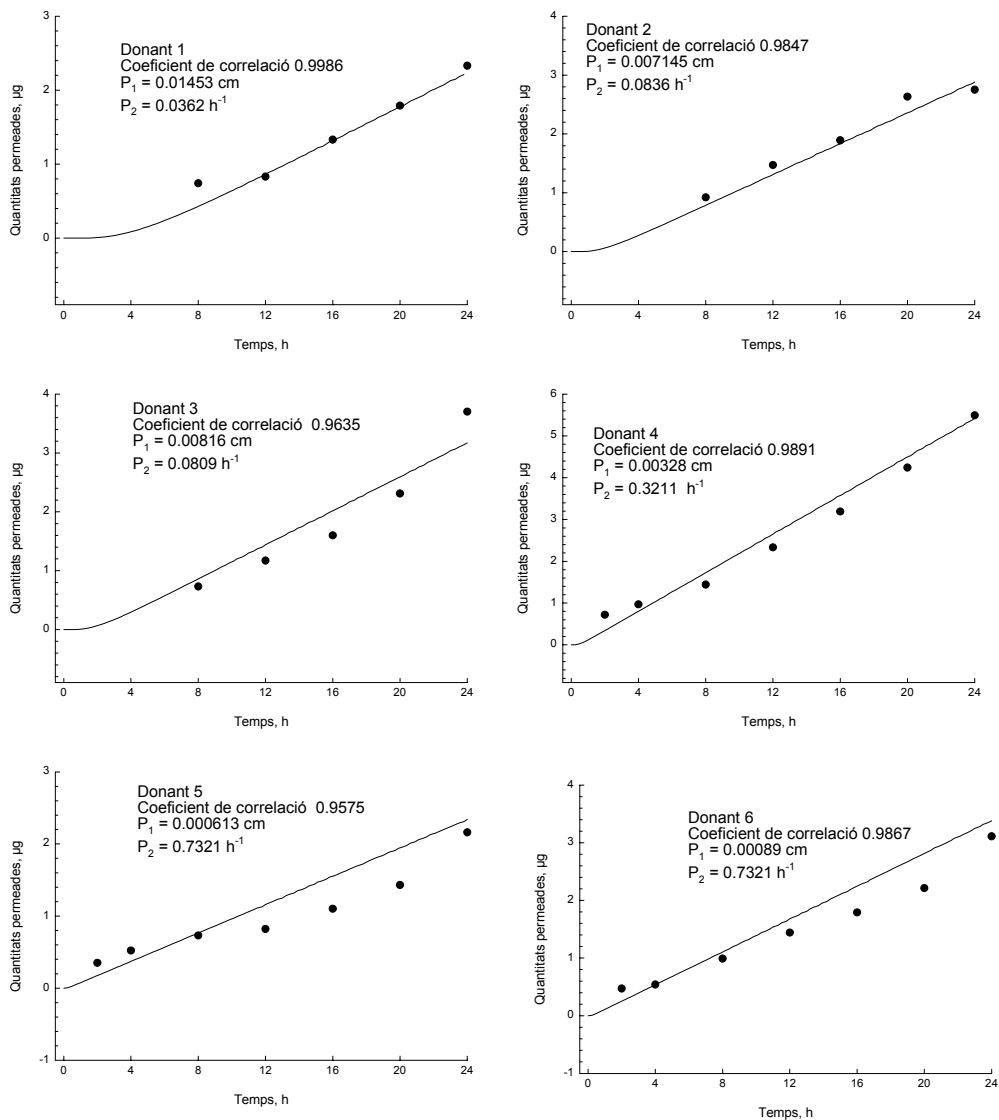
\* Valors no considerats, error funcionament Microette.

**Taula 5.17:** Quantitats acumulades permeades (expressades en  $\mu\text{g}$ ) a través de pell humana en funció del temps, corresponents al fàrmac de la sèrie PINAZEPAM; s'inclou el valor mitjà per a cada temps de presa de mostra i la seva desviació estàndard (D.E.)

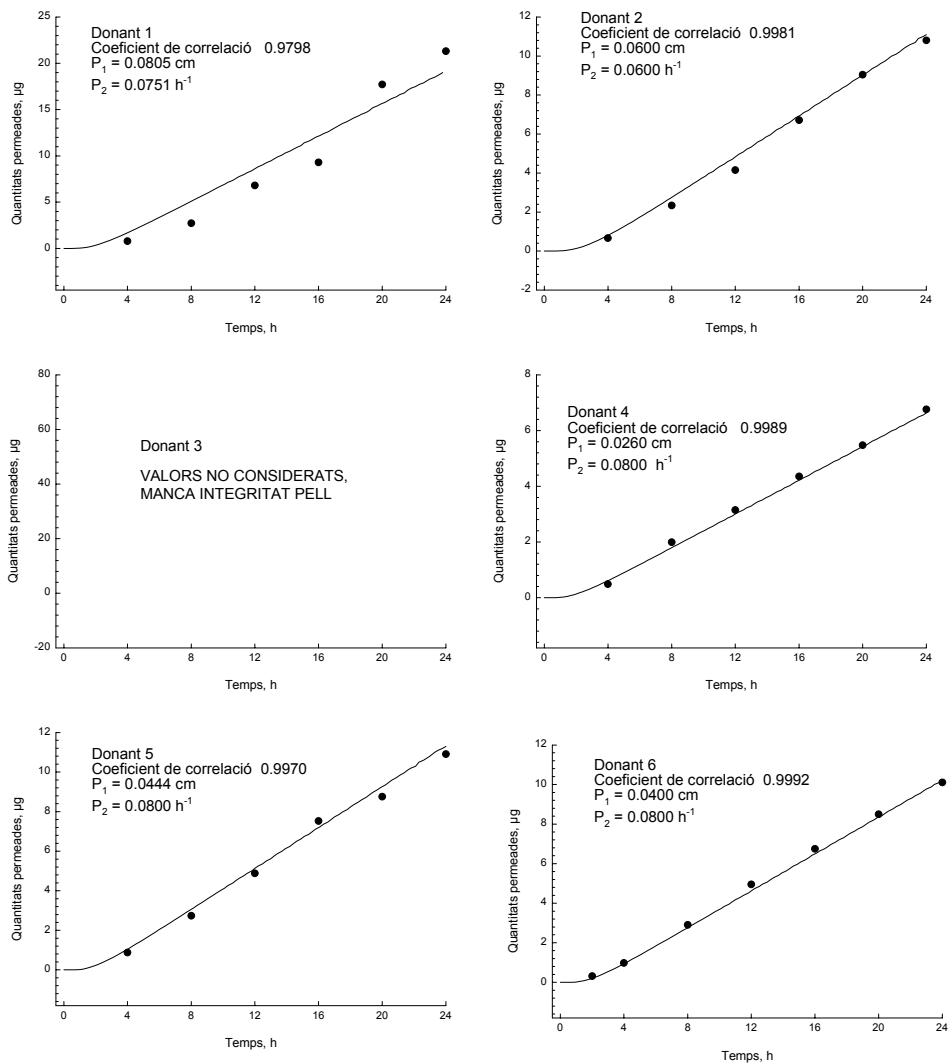
Temps (h)	D1-1	D1-2	D1-3	D1-4	D1-5	D1-6	Mitjana	D.E.
2.0	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	0.06	0.00
4.0	2.01	1.62	1.34	1.75	1.61	1.89	1.71	0.24
8.0	4.42	2.96	2.14	3.41	2.42	3.60	3.16	0.83
12.0	6.40	4.22	1.83	4.46	3.55	4.67	4.19	1.49
16.0	7.45	5.25	-	5.66	4.82	6.04	5.85	1.00
20.0	9.21	6.81	3.24	6.23	5.82	7.69	6.50	2.00
24.0	10.68	7.85	4.84	8.27	6.32	8.74	7.78	2.02



**Figura 5.4:** Representació gràfica de les quantitats acumulades d'ALPRAZOLAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$

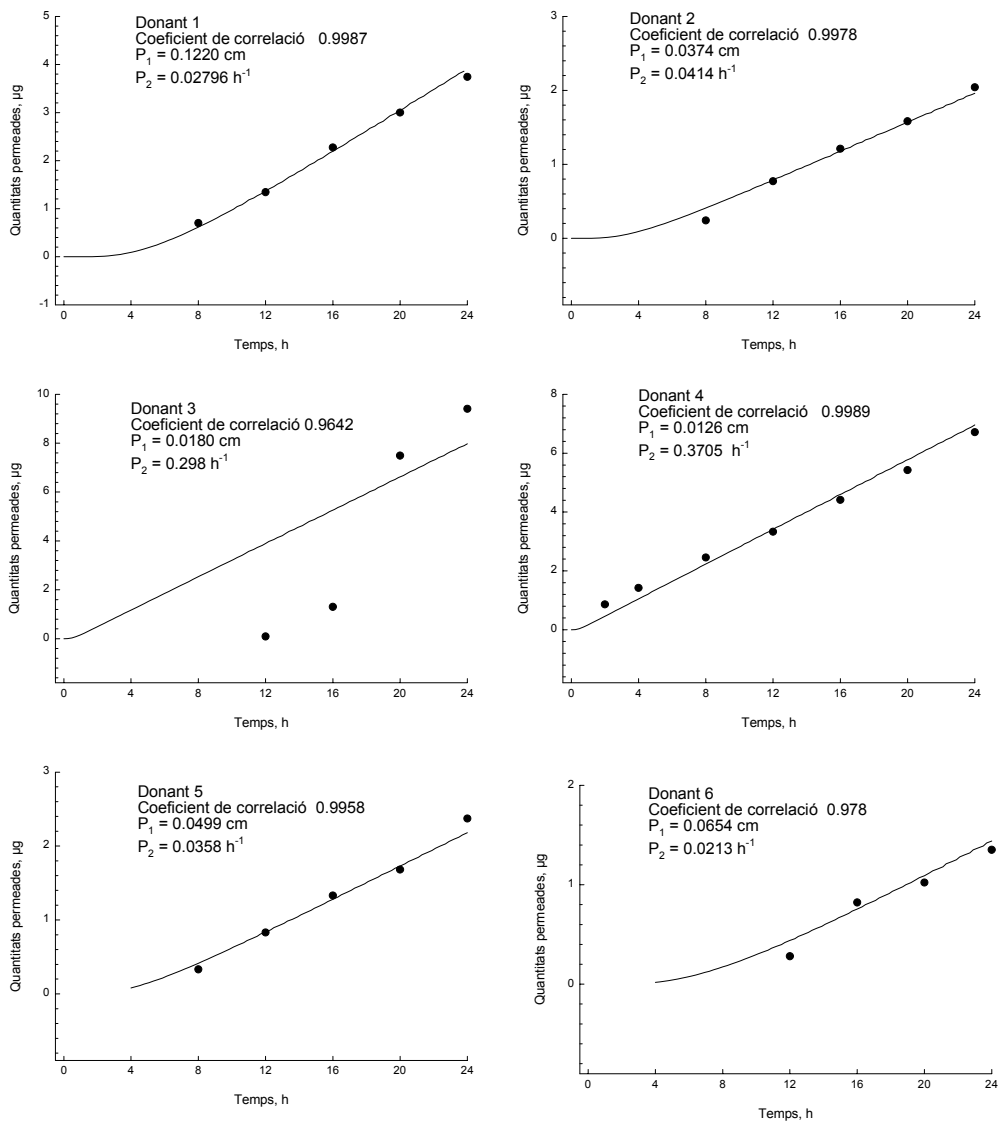


**Figura 5.5:** Representació gràfica de les quantitats acumulades de CLOBAZAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$

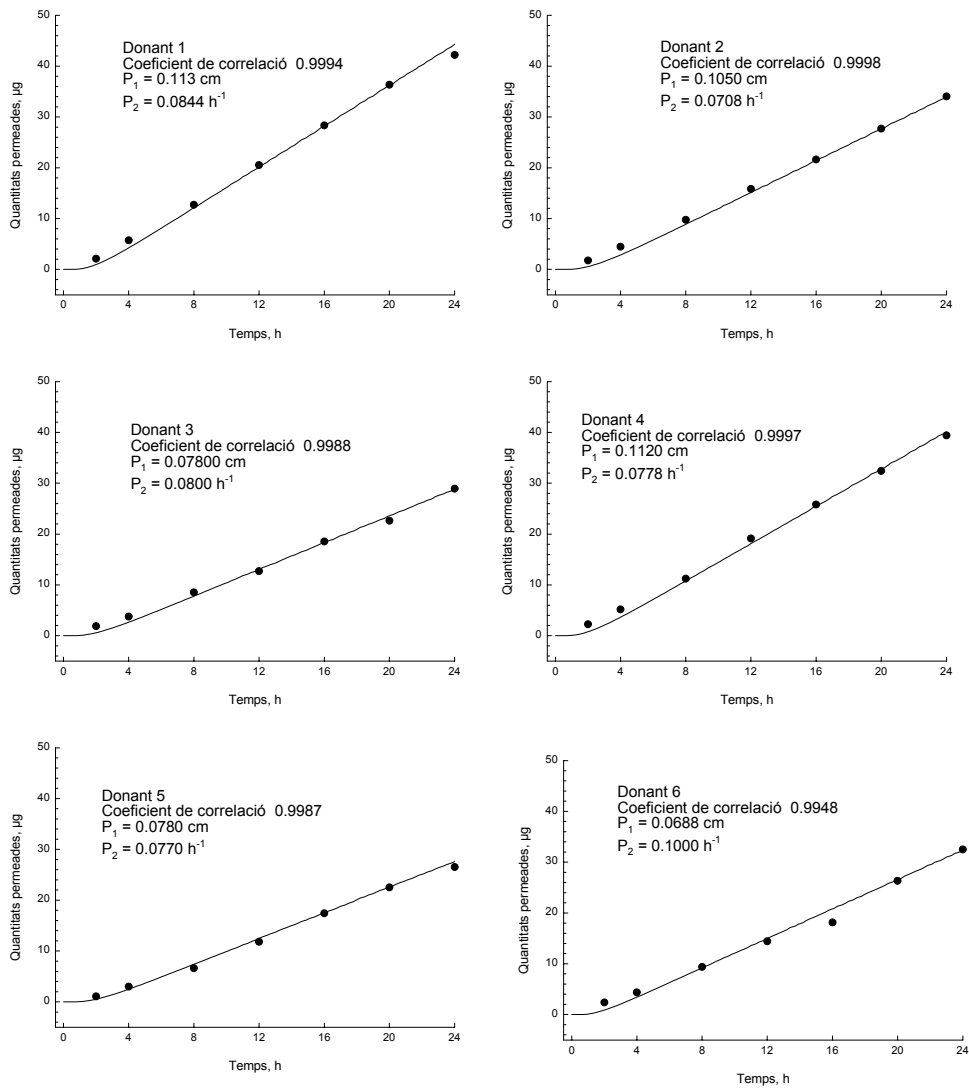




**Figura 5.6 :** Representació gràfica de les quantitats acumulades de CLONAZEPAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$

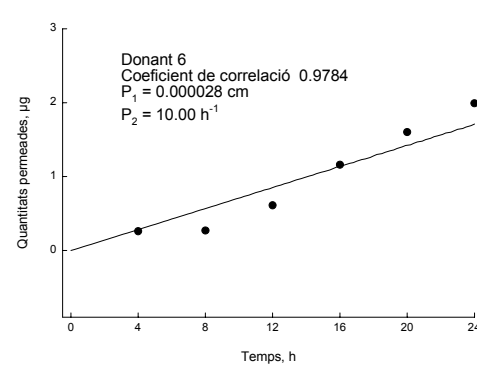
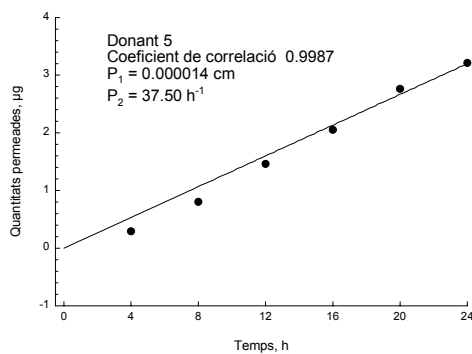
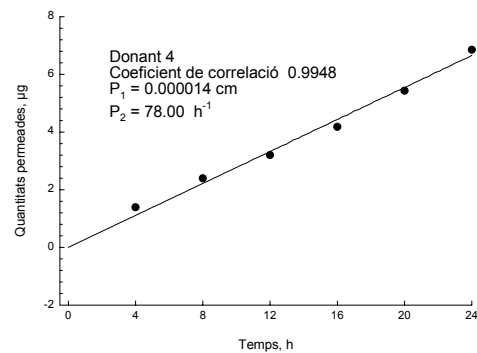
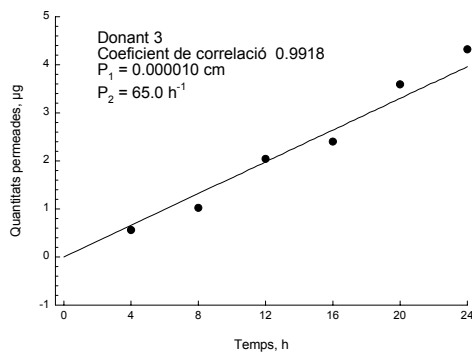
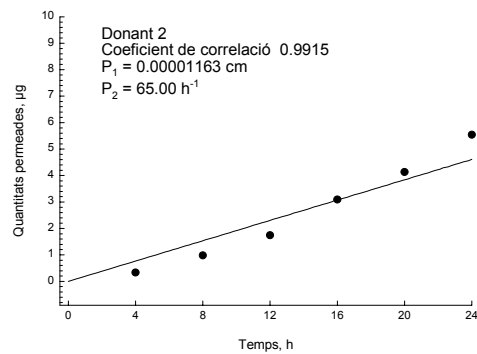
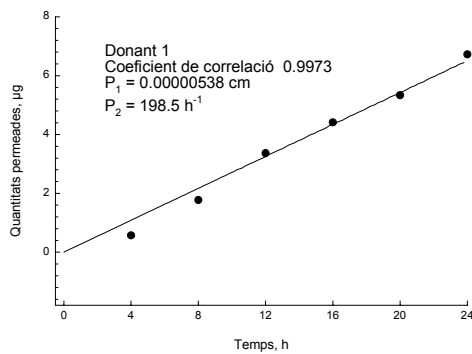


**Figura 5.7** : Representació gràfica de les quantitats acumulades de DIAZEPAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$



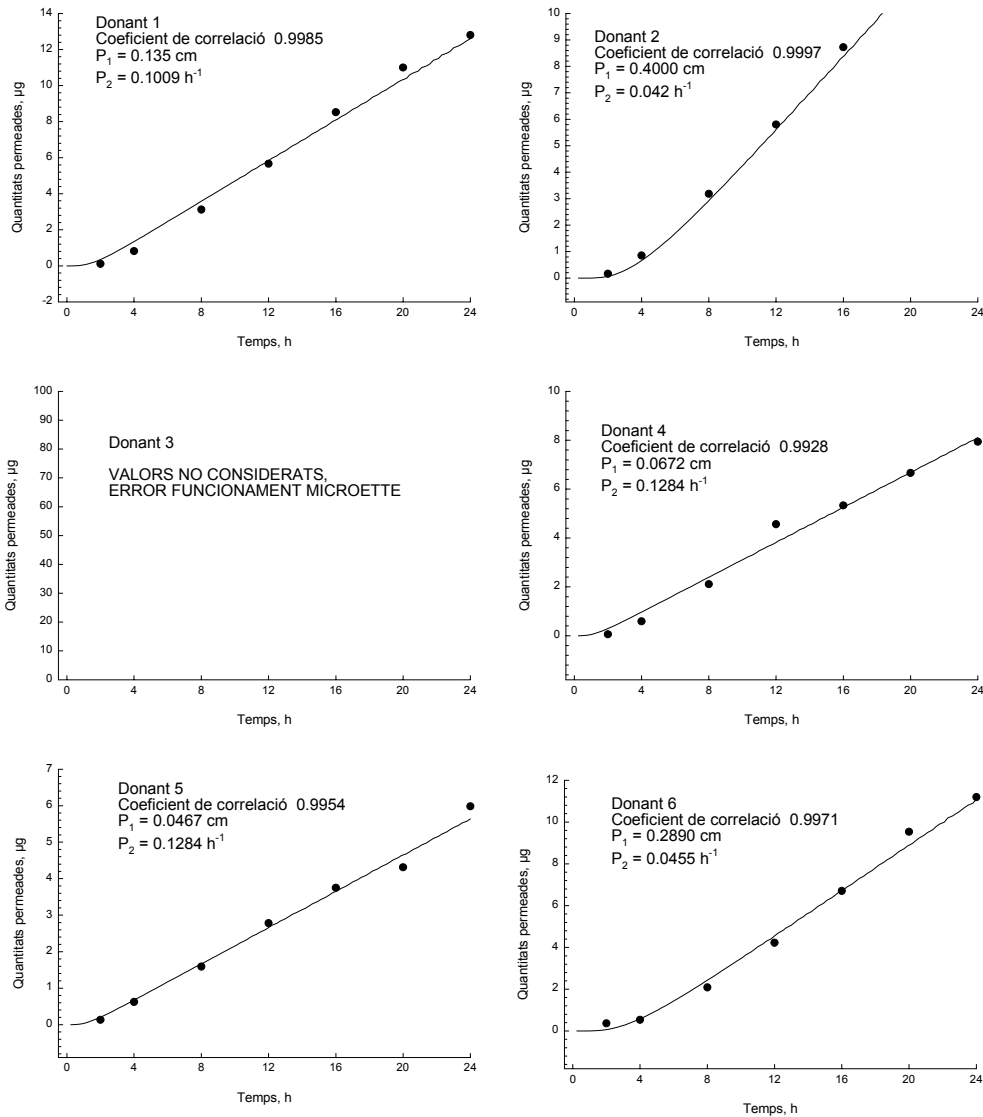


**Figura 5.8** : Representació gràfica de les quantitats acumulades de LORAZEPAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$



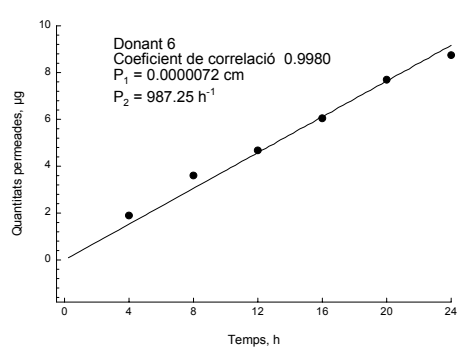
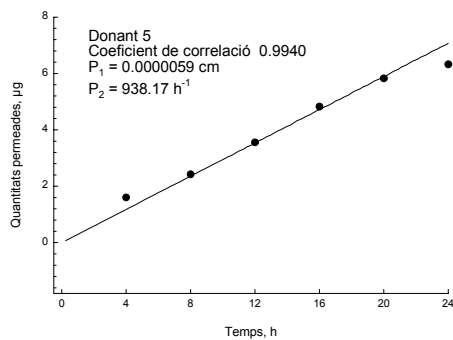
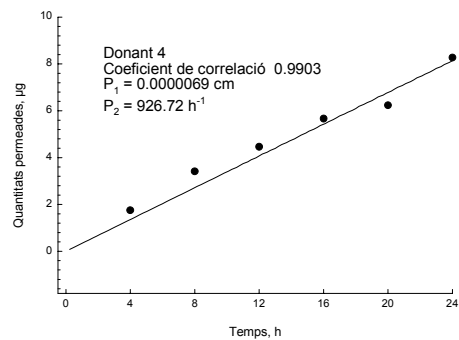
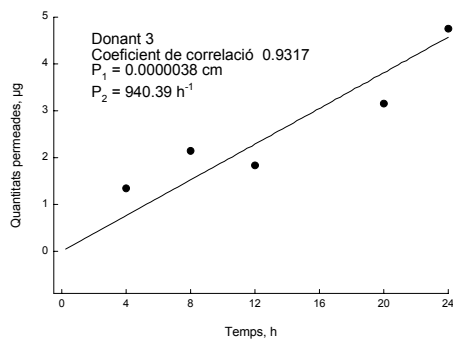
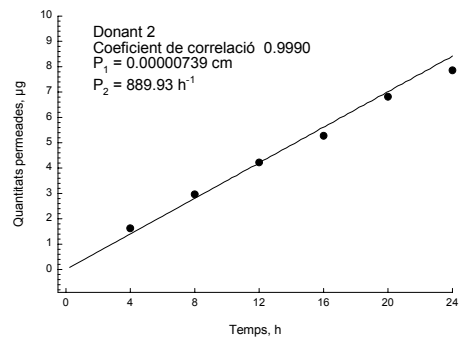
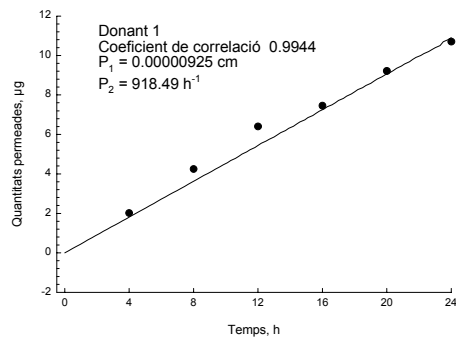


**Figura 5.9** : Representació gràfica de les quantitats acumulades de MIDAZOLAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$





**Figura 5.10** : Representació gràfica de les quantitats acumulades de PINAZEPAM en funció del temps per a cada una de les pells humanes utilitzades. S'inclou en cada corba de permeació el coeficient de correlació obtingut a partir de l'ajustament de les dades i els valors dels paràmetres  $P_1$  i  $P_2$



**Taula 5.18:** Paràmetres de permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de l'ALPRAZOLAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		A1	A2	A3	A4	A5	A6	Mitjana	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	0.014530	0.007145	0.008158	0.003280	0.000613	0.000887	0.005769	0.005310	0.005213
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	0.036201	0.083620	0.080905	0.321087	0.732109	0.732109	0.331005	0.326351	0.202354
<b>K<sub>p</sub> * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	526.00	597.49	660.02	1053.17	448.48	649.17	655.72	210.33	623.33
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.05	0.05	0.06	0.09	0.04	0.06	0.06	0.02	0.05
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	4.60	1.99	2.06	0.52	0.23	0.23	1.61	1.69	1.26
<b>MTT</b>	h	762.29	664.90	602.68	375.37	878.54	607.15	648.49	170.02	636.03
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	2.33	2.75	3.70	5.48	2.16	3.11	3.26	1.23	2.93
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	2.24	2.88	3.18	5.41	2.34	3.40	3.24	1.16	3.03



**Taula 5.19:** Paràmetres de permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de CLOBAZAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		C1	C2	C3*	C4	C5	C6	Mitjana	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	0.080500	0.060000	-	0.026000	0.044400	0.040000	0.050180	0.020841	0.044400
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	0.075100	0.060000	-	0.080089	0.080089	0.080089	0.075073	0.008699	0.080089
<b>K<sub>p</sub> * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	6045.54	3600.00	-	2082.31	3555.94	3203.56	3697.47	1448.77	3555.94
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.34	0.21	-	0.12	0.20	0.18	0.21	0.08	0.20
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	2.22	2.78	-	2.08	2.08	2.08	2.25	0.302133	2.081022
<b>MTT</b>	h	71.78	117.69	-	195.30	116.96	129.14	126.18	44.45	117.69
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	21.30	10.80	-	6.76	10.90	10.10	11.97	5.47	10.80
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	19.16	11.12	-	6.63	11.33	10.21	11.69	4.58	11.12

\* Valors no considerats degut a manca d'integritat de la pell

**Taula 5.20:** Paràmetres de permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de CLONAZEPAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		CN1	CN2	CN3	CN4	CN5	CN6	Mitjana	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	0.122040	0.037400	0.018000	0.012600	0.049900	0.065400	0.050890	0.040009	0.043650
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	0.027959	0.041400	0.298000	0.370500	0.035800	0.021300	0.132493	0.158100	0.038600
<b>Kp * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	3412.12	1548.36	5364.00	4668.30	1786.42	1393.02	3028.70	1714.59	2599.27
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.09	0.04	0.13	0.12	0.04	0.03	0.08	0.04	0.06
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	5.96	4.03	0.56	0.45	4.66	7.82	3.91	2.94	4.34
<b>MTT</b>	h	133.27	266.35	75.07	85.68	234.35	306.10	183.47	98.31	183.81
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	3.74	2.04	9.40	6.71	2.37	1.35	4.27	3.15	3.06
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	3.91	1.96	7.98	6.96	2.18	1.44	4.07	2.78	3.05



**Taula 5.21:** Paràmetres permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de DIAZEPAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		D1	D2	D3	D4	D5	D6	Media	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	0.113000	0.105000	0.078000	0.112000	0.078000	0.068800	0.092467	0.019692	0.091500
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	0.084370	0.070843	0.080000	0.077770	0.077000	0.099990	0.081662	0.009999	0.078885
<b>Kp * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	9533.81	7438.52	6240.00	8710.24	6006.00	6879.31	7467.98	1400.26	7158.91
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.79	0.62	0.52	0.72	0.50	0.57	0.62	0.12	0.59
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	1.98	2.35	2.08	2.14	2.16	1.67	2.06	0.23	2.11
<b>MTT</b>	h	47.22	59.99	69.34	51.63	72.04	62.23	60.41	9.69	61.11
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	42.20	34.00	28.90	39.40	26.50	32.53	33.92	6.01	33.27
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	44.27	33.95	28.32	40.13	27.64	32.39	34.45	6.59	33.17

**Taula 5.22:** Paràmetres de permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de LORAZEPAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		L1	L2	L3	L4	L5	L6	Mitjana	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	5.37E-06	1.16E-05	1.00E-05	1.40E-05	1.40E-05	2.80E-05	1.38E-05	7.64E-06	1.28E-05
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	198.50	65.00	65.00	78.00	37.50	10.00	75.667	64.94	65.00
<b>Kp * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	1067.93	755.95	650.00	1092.00	525.00	280.00	728.48	315.22	702.98
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.11	0.08	0.07	0.11	0.05	0.03	0.07	0.03	0.07
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.01	0.00
<b>MTT</b>	h	368.66	520.81	605.70	360.54	749.92	1406.12	668.63	390.18	563.26
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	6.72	5.53	4.32	6.85	3.21	1.99	4.77	1.95	4.93
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	6.51	4.61	3.96	6.66	3.20	1.71	4.44	1.92	4.29



**Taula 5.23** Paràmetres de permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de MIDAZOLAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		M1	M2	M3*	M4	M5	M6	Mitjana	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	0.135000	0.400000	-	0.067200	0.046720	0.289000	0.187584	0.152074	0.135000
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	0.100888	0.042000	-	0.128400	0.128430	0.045500	0.089044	0.042865	0.100888
<b>Kp * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	13619.94	16800.00	-	8628.48	6000.25	13149.50	11639.63	4292.45	13149.50
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.22	0.27	-	0.14	0.10	0.21	0.19	0.07	0.21
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	1.65	3.97	-	1.30	1.30	3.66	2.38	1.33	1.65
<b>MTT</b>	h	33.86	35.33	-	49.52	69.51	40.93	45.83	14.59	40.93
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	12.80	14.30	-	7.94	5.98	11.19	10.44	3.43	11.19
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	12.60	13.93	-	8.11	5.64	11.07	10.27	3.38	11.07

\* Valors no considerats error funcionament Microette



**Taula 5.24** Paràmetres de permeació experimentals obtinguts en els assaigs de permeació de PINAZEPAM; s'inclou el valor mitjà, la seva desviació estàndard (D.E.) i la mediana.

		P1	P2	P3	P4	P5	P6	Mitjana	D.E.	Mediana
<b>P<sub>1</sub></b>	cm	9.25E-06	7.39E-06	3.80E-06	6.86E-06	5.89E-06	7.20E-06	6.23E-06	1.48E-06	6.86E-06
<b>P<sub>2</sub></b>	h <sup>-1</sup>	918.49	889.93	940.39	926.72	938.17	987.25	936.49	34.85	938.17
<b>K<sub>p</sub> * 10<sup>6</sup></b>	cm h <sup>-1</sup>	8496.03	6576.58	3573.48	6357.02	5525.84	7108.20	5828.23	1383.23	6466.80
<b>J</b>	µg cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup>	0.18	0.14	0.08	0.13	0.12	0.15	0.12	0.03	0.14
<b>TI<sup>cal</sup></b>	h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>MTT</b>	h	46.34	59.86	110.17	61.93	71.25	55.38	71.72	22.26	60.90
<b>Q 24<sub>obs</sub></b>	µg	10.70	7.85	4.75	8.27	6.32	8.74	7.19	1.64	8.06
<b>Q 24<sub>cal</sub></b>	µg	10.88	8.42	4.57	8.14	7.07	9.16	7.47	1.79	8.28



### 5.3.2.3 Paràmetres de permeació transdèrmica, determinats empíricament.

Per aplicació directa de les equacions de l'apartat 4.6.6.4 de Material i mètodes s'han estimat els valors teòrics de la constant de permeabilitat ( $k_p$ (estimat)) per a cadascuna de les benzodiazepines estudiades. Es relacionen en les taules 5.25 i 5.26.

**Taula 5.25:** Valors estimats del coeficient de permeabilitat  $k_p$  a partir del coeficient experimental del repartiment octanol-aigua i del pes molecular de cada benzodiazepina assajada mitjançant el programa DERMWIN™ (USEPA 2000).

	$k_p$ (est) <sup>#</sup> (cm·h <sup>-1</sup> )	Log $K_{ow}$ (est) <sup>#</sup>	Log $K_{ow}$ (bib) <sup>Δ</sup>
<b>Alprazolam</b>	0.000797	3.87	2.12
<b>Clobazam</b>	0.000893	1.82	1.74
<b>Clonazepam</b>	0.00116	2.53	2.41
<b>Diazepam</b>	0.00351	2.70	2.82
<b>Lorazepam</b>	0.00104	2.41	2.39
<b>Midazolam</b>	0.0233	4.33	ND
<b>Pinazepam</b>	0.0029	2.91	ND

<sup>#</sup> Dades obtingudes del programa DERMWIN™ (USEPA 2000)  
<sup>Δ</sup> Valors de la base de dades bibliogràfiques utilitzats per al càlcul de  $k_p$   
ND Valor no disponible; per exclusió utilitza el valor estimat

**Taula 5.26:** Valors estimats del coeficient de permeabilitat  $k_p$  a partir del coeficient experimental del repartiment octanol-aigua i del pes molecular de cada benzodiazepina assajada (Potts&Guy, 1992).

	$MW^{\Delta}$	$\text{Log } P^{\#}$	$\text{Log } k_p \text{ (est) (cm}\cdot\text{h}^{-1}\text{)}$	$k_p \text{ (est) (cm}\cdot\text{h}^{-1}\text{)}$
<b>Alprazolam</b>	308.77	2.15	- 3.062	0.00087
<b>Clobazam</b>	300.74	2.67	- 2.629	0.00235
<b>Clonazepam</b>	315.72	2.51	- 2.837	0.00146
<b>Diazepam</b>	284.76	2.79	- 2.444	0.00360
<b>Lorazepam</b>	321.16	2.42	- 2.936	0.00116
<b>Midazolam</b>	325.77	3.32	- 2.298	0.00504
<b>Pinazepam</b>	308.76	3.07	- 2.381	0.00416

<sup>#</sup> Dades experimentals de la present Memòria, utilitzades per al càlcul de  $k_p$  segons l'equació de Potts i Guy.

<sup>Δ</sup> **MW** : Pes molecular de cada benzodiazepina.

**Taula 5.27 :** Valors experimentals i teòrics de la constant de permeabilitat ( $k_p$ ) corresponent a les benzodiazepines estudiades

Fàrmac	$k_p \text{ (cm}\cdot\text{h}^{-1}\text{)}$		
	Experimental	Dermwin*	Potts-Guy*
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	0.000797 (21.55%)	0.00087 (32.68%)
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.000893 (-75.85%)	0.00235 (-36.44%)
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00116 (-61.69%)	0.00146 (-51.78%)
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00351 (-53.00%)	0.00360 (51.79%)
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00104 (42.76%)	0.00116 8 (59.23%)
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.0233 (100.17%)	0.00504 (-56.70%)
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.0029 (-50.24%)	0.00416 (-28.62%)

\* entre parèntesi s'indica la desviació en % respecte al valor experimental

Un dels objectius del present treball ha estat intentar obtenir correlacions entre els valors experimentals de la constant de permeabilitat  $k_p$  corresponents a les benzodiazepines estudiades experimentalment i els valors estimats de forma teòrica. En la Taula 5.27 s'exposen el valors de  $k_p$  obtinguts experimentalment per les benzodiazepines assajades i, els estimats per aplicació de les equacions de l'apartat 4.6.6.4 del capítol de Material i mètodes.

A la Taula 5.28 es consignen els resultats de les correlacions entre els diferents valors de la constant de permeabilitat  $k_p$ . Concretament s'han assajat correlacions entre els valors experimentals de  $k_p$  i els estimats utilitzant l'equació publicada en



DERMWIN (USEPA,2000) i l'equació de Potts-Guy, i també entre els valors de  $k_p$  estimats a partir d'aquestes dues darreres equacions.

**Taula 5.28:** Valors dels coeficients de correlació i nivell de probabilitat corresponent a les correlacions assajades amb els valors de  $k_p$

<b>Correlació estudiada</b>	<b>Coefficient de correlació</b>	<b>Nivell de probabilitat</b>
Experimental vs Dermwin	0.768	P = 0.00968
Experimental vs Potts-Guy	0.991	P = 0.000025
Dermwin vs Potts-Guy	0.997	P = 0.001359

### 5.3.3 Tractament estadístic

Mitjançant l'anàlisi estadística no s'han posat de manifest diferències estadísticament significatives ( $p < 0.05$ ) entre les pells i sí entre els paràmetres transdèrmics. Aquestes diferències no estan esbiaxades per la variabilitat associada a la pell donat que el factor pell es una font de variabilitat controlada en l'anàlisi estadística realitzada. Les diferències obtingudes entre els paràmetres de permeació corresponents als fàrmacs assajats, s'exposen en la Taula de resultats 5.29.

**Taula 5.29** : Valors dels paràmetres de permeació corresponents a cadascuna de les benzodiazepines estudiades. S'expressen com la mediana acompanyada del seu rang (n=6)

Fàrmac ( núm.)	Paràmetres transdèrmics					
	P <sub>1</sub> (cm)	P <sub>2</sub> (h <sup>-1</sup> )	K <sub>p</sub> · 10 <sup>6</sup> (cm · h <sup>-1</sup> )	J (mcg · cm <sup>-2</sup> · h <sup>-1</sup> )	T <sub>i</sub> (h)	MTT (h)
<b>Alprazolam (1)</b>	0.005213 ( 0.000613 - 0.014530 )	0.202354 ( 0.036201 - 0.732109 )	623.33 ( 448.48-1053.17 )	0.05 ( 0.09 – 0.04 )	1.26 ( 0.23 - 4.60 )	636.03
<b>Clobazam* (2)</b>	0.04440 ( 0.026000 – 0.080500 )	0.080089 ( 0.06000 – 0.080089 )	3555.94 <sup>1</sup> ( 2082.31 – 6045.54 )	0.20 <sup>1</sup> ( 0.12 – 0.34 )	2.08 ( 2.08 – 2.78 )	117.69 <sup>1</sup>
<b>Clonazepam (3)</b>	0.04365 <sup>1</sup> ( 0.012600 – 0.122040 )	0.038600 ( 0.021300 – 0.370500 )	2599.27 <sup>1</sup> ( 1548.36 – 5364.00 )	0.06 <sup>2</sup> ( 0.03 – 0.13 )	4.34 ( 0.45 – 7.82 )	183.81 <sup>1</sup>
<b>Diazepam (4)</b>	0.0915 <sup>1,2</sup> ( 0.068800 – 0.113000 )	0.078885 ( 0.070843 – 0.99990 )	7158.92 <sup>1,2,3</sup> ( 6006.00 – 9533.81 )	0.59 <sup>1,3</sup> ( 0.50 – 0.79 )	2.11 ( 1.67 – 2.35 )	61.11 <sup>1,3</sup>
<b>Lorazepam (5)</b>	1.28E-05 <sup>2,3,4</sup> ( 5.37E-06 – 2.80E-05 )	65.00 <sup>2,3,4</sup> ( 10 – 198.50 )	702.98 <sup>2,3,4</sup> ( 280.00 – 1092.00 )	0.07 <sup>2,4</sup> ( 0.03 – 0.11 )	0.00 <sup>2,3,4</sup> ( 0.00 – 0.02 )	563.26 <sup>2,3,4</sup>
<b>Midazolam* (6)</b>	0.13500 <sup>1,2,5</sup> ( 0.046720 – 0.40000 )	0.100888 ( 0.042000 – 0.128430 )	13149.50 <sup>1,2,3,5</sup> ( 16800.00 – 6000.25 )	0.21 <sup>1,3,5</sup> ( 0.27 – 0.10 )	1.65 ( 1.30 – 3.97 )	40.93 <sup>1,2,3,5</sup>
<b>Pinazepam (7)</b>	6.86E-06 <sup>1,2,3,4,6</sup> ( 3.80E-06 – 9.25E-06 )	938.17 <sup>1,2,3,4,6</sup> ( 889.93 – 987.25 )	6488.80 <sup>1,5</sup> ( 3573.48 – 8496.03 )	0.14 <sup>1,4</sup> ( 0.08 – 0.18 )	0.00 <sup>1,2,3,4,6</sup> ( 0.00 )	60.90 <sup>1,3,5</sup>

\* Pel Midazolam i Clobazam (N=5)

Com a superíndex de cada paràmetre considerat, s'indiquen les diferències entre fàrmacs. Diferències entre fàrmacs (p<0.05)

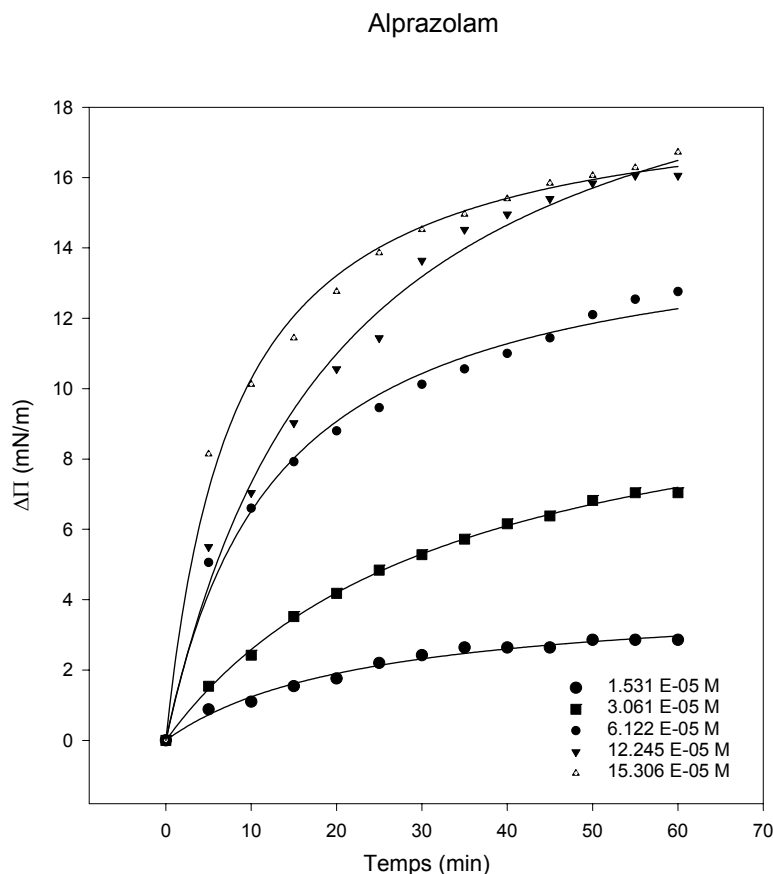
## 5.4 ESTUDIS D'INTERFASE DE LES BENZODIAZEPINES

### 5.4.1 Estudis d'activitat superficial. Isotermes de saturació

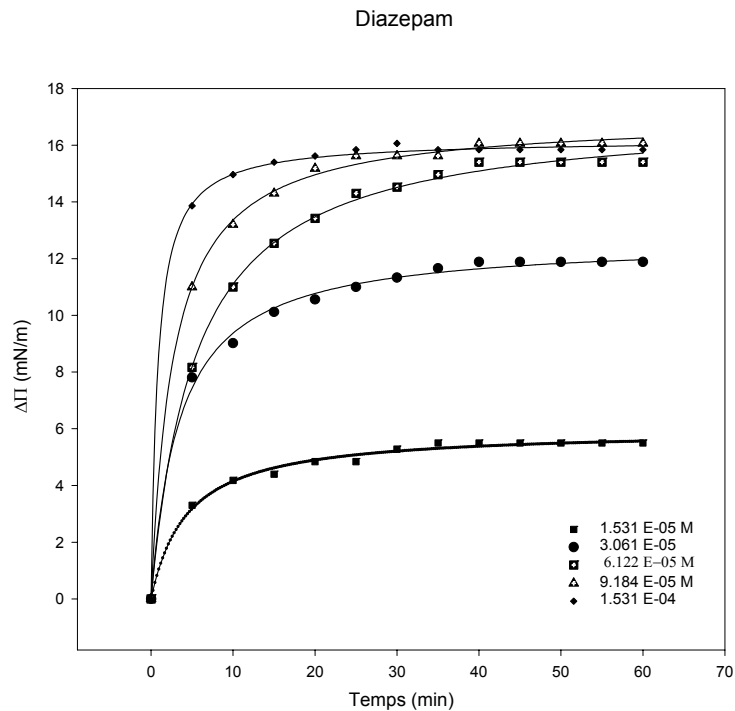
L'activitat superficial es va determinar injectant volums creixents de solució de cada benzodiazepina assajada ( 35-36 mg / 3 ml de DMSO) d'acord amb el que ha estat exposat en el capítol de Material i mètodes. Les benzodiazepines assajades van ser Alprazolam i Diazepam. En les Figures 5.11 i 5.12 s'observen els increments de pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les diferents concentracions (les concentracions van estar compreses entre  $1.531 \cdot 10^{-5} \text{M}$  i  $15.286 \cdot 10^{-5} \text{M}$ ) de les benzodiazepines assajades.

En les taules 5.30 i 5.31 es relacionen els resultats obtinguts de l'ajustament de l'equació matemàtica, que descriu el procés establert en l'apartat 4.8.3 del capítol de Material i mètodes, en les dades experimentals (increments de pressió enfront del temps).

En les taules 5.32, i 5.33 es resumeixen els valors experimentals i teòrics com també els valors calculats de  $\Gamma$  (mols de benzodiazepina per metre quadrat) i l'àrea que ocupa cada molècula en la interfase aire-solució reguladora de pH 7.4.



**Figura 5.11:** Representació gràfica de l'evolució de la pressió superficial de l'Alprazolam per a cadascuna de les concentracions assajades



**Figura 5.12:** Representació gràfica de l'evolució de la pressió superficial del Diazepam per a cadascuna de les concentracions assajades

**Taula 5.30:** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les concentracions experimentals de benzodiazepina assajada. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard

<i>Alprazolam</i>			
Concentració (mol * dm <sup>-3</sup> )	$\Delta\Pi_{m\grave{a}x.}(mN/ m)$	$K (min.)$	$r$
1.531 E-05	4.1185±0.2101	23.3208±2.9713	0.99341
3.061 E-05	11.1929±0.1206	33.3563±1.5228	0.99931
6.122 E-05	14.9073±0.4758	12.8799±1.3838	0.99928
12.245 E-05	21.9999±0.8789	20.0571±2.1523	0.99497
15.286 E-05	18.4896±0.3554	7.9882±0.6683	0.9963

- $\Delta\Pi_{m\grave{a}x}$  és el valor màxim de pressió superficial, de l'ajustament hiperbòlic
- $K$  és el valor del temps necessari per assolir el 50% de la pressió màxima de l'ajustament
- $r$  és el coeficient de correlació obtingut



**Taula 5.31:** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les concentracions experimentals de benzodiazepina assajada. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard.

<b>Diazepam</b>			
concentració (mol * dm <sup>-3</sup> )	$\Delta\Pi_{m\grave{a}x.}(mN/ m)$	$K (min.)$	$r$
1.531 E-05	5.9723±0.0843	4.4053±0.3804	0.99668
3.061 E-05	12.6637±0.1191	3.5149±0.2324	0.99828
6.122 E-05	17.1470±0.1221	5.4457±0.2098	0.99928
9.184 E-05	16.9878±0.0867	2.7174±0.1149	0.99941
15.286 E-05	16.1980±0.0558	0.8153±0.0573	0.99963

- $\Delta\Pi_{m\grave{a}x}$  és el valor màxim de pressió superficial, de l'ajustament hiperbòlic
- $K$  és el valor del temps necessari per assolir el 50% de la pressió màxima de l'ajustament
- $r$  és el coeficient de correlació obtingut

**Taula 5.32:** Comparació entre els valors ajustats i experimentals de la pressió màxima a les diferents concentracions experimentals de la benzodiazepina assajada. S'inclou també el valor de K, la quantitat de benzodiazepina (mols) per unitat de superfície i l'àrea ocupada per molècula.

<b>Alprazolam</b>					
Concentració (mol * dm <sup>-3</sup> )	$\Delta\Pi_{60 \text{ min}}$	$\Delta\Pi_{m\grave{a}x.}(mN/ m)$	$K (min.)$	mols/m <sup>2</sup> $\Gamma$	àrea/mol·lècula (nm <sup>2</sup> )
1.531 E-05	2.86	4.119	23.321	2.421 E-06	6.861
3.061 E-05	7.04	11.1929	33.356	7.144 E-06	2.325
6.122 E-05	12.76	14.908	12.880	1.616 E-05	1.028
12.245 E-05	16.06	22.000	20.057	2.706 E-05	0.614
15.286 E-05	16.72	18.490	7.988	3.152 E-05	0.527

**Taula 5.33:** Comparació entre els valors ajustats i experimentals de la pressió màxima a les diferents concentracions experimentals de la benzodiazepina assajada. S'inclou també el valor de K, la quantitat de benzodiazepina (mols) per unitat de superfície i l'àrea ocupada per molècula.

<b>Diazepam</b>					
concentració (mol * dm <sup>-3</sup> )	$\Delta\Pi_{60 \text{ min}}$	$\Delta\Pi_{m\grave{a}x.}(mN/ m)$	$K (min.)$	mols/m <sup>2</sup> $\Gamma$	àrea/mol·lècula (nm <sup>2</sup> )
1.531 E-05	5.5	5.972	4.405	4.656 E-06	3.568
3.061 E-05	11.8	12.664	3.515	1.197 E-05	1.387
6.122 E-05	15.4	17.147	5.446	1.951 E-05	0.852
9.184 E-05	16.06	16.988	2.717	2.380 E-05	0.698
15.286 E-05	15.84	16.198	0.815	2.986 E-05	0.556

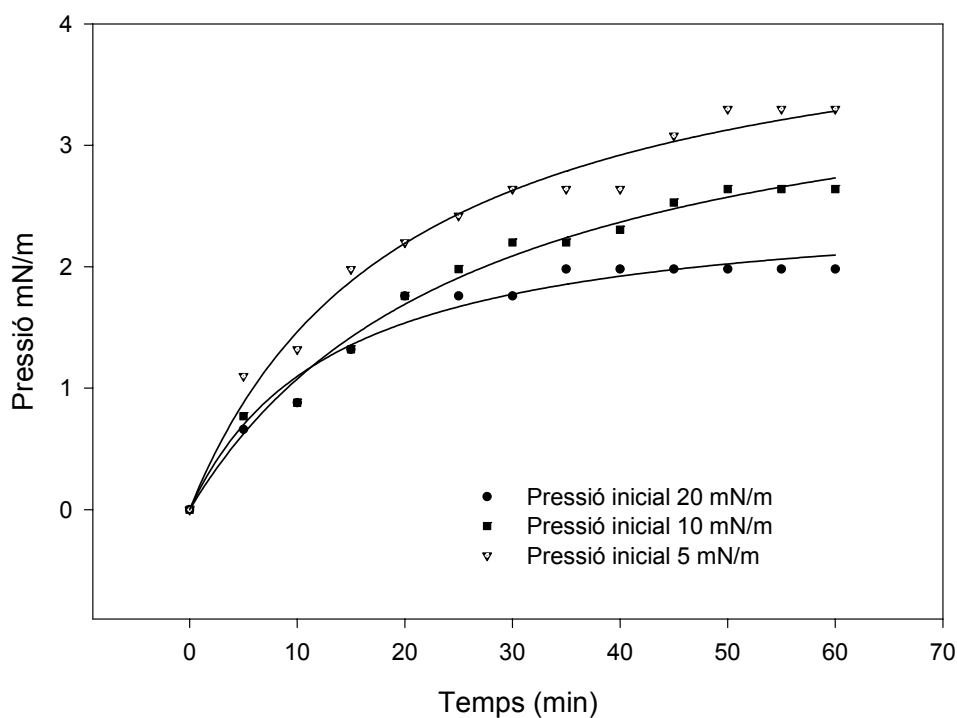


#### 5.4.2 Cinètiques de penetració a àrea constant

- **Comportament de les benzodiazepines sense promotor**

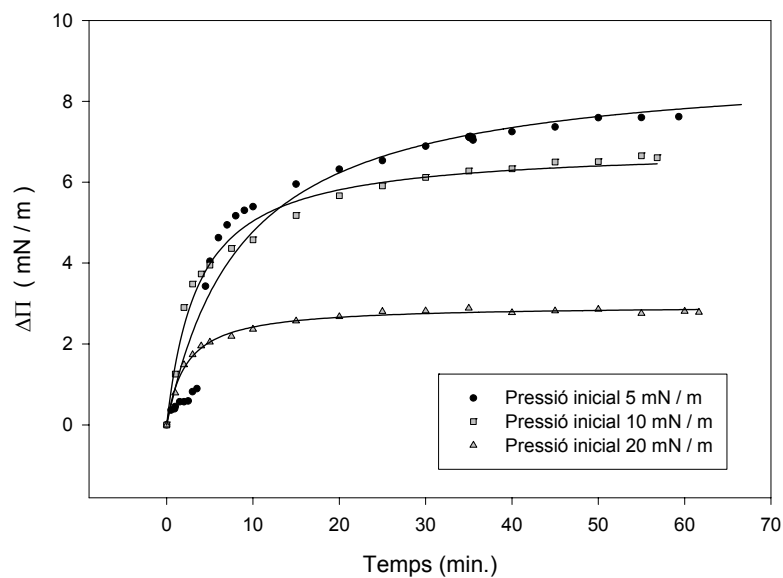
El procés de penetració de les benzodiazepines en monocapes de lípids preparades a diferents pressions superficials és similar al comportament observat en absència de monocapes. Per les experiències es va seleccionar una concentració de benzodiazepina a la subfase de  $6.122 \cdot 10^{-5} M$ , que és lleugerament inferior a la concentració a la que s'assoleix la pressió de saturació. En tots els casos existeix una dependència entre l'increment de la pressió superficial màxima i la pressió estudiada 5, 10, 20 mN/m. En les figures 5.13 i 5.14 es pot observar l'evolució temporal de la pressió superficial per a cadascuna de les monocapes assajades en absència de promotor.

Estudi monocapa (DPPC) Alprazolam



**Figura 5.13:** Representació gràfica de les dades experimentals i ajustament matemàtic corresponent de la variació de la pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa realitzades

Estudi monocapa (DPPC) Diazepam



**Figura 5.14:** Representació gràfica de les dades experimentals i ajustament matemàtic corresponent de la variació de la pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa realitzades

En les taules 5.35 i 5.36 es registren els resultats de l'ajustament matemàtic a les dades experimentals per a les benzodiazepines Alprazolam i Diazepam:

**Taula 5.35** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard.

<b>Alprazolam</b>			
Pressió monocapa (mN * m <sup>-1</sup> )	$\Delta II_{m\grave{a}x.}(mN/ m)$	$K (min.)$	$r$
5	4.3668±0.2333	19.8374±2.8618	0.9909
10	3.9441±0.2223	26.6495±3.5207	0.9934
20	2.5642±0.1388	13.3701±2.3880	0.9843

**Taula 5.36** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard

<b>Diazepam</b>			
Pressió monocapa (mN * m <sup>-1</sup> )	$\Delta II_{m\grave{a}x.}(mN/ m)$	$K (min.)$	$r$
5	8.9590±0.3930	8.7540±1.3210	0.9999
10	6.8660±0.1178	3.630±0.2968	0.9849
20	2.9560±0.0001	2.2230±0.0001	0.9930

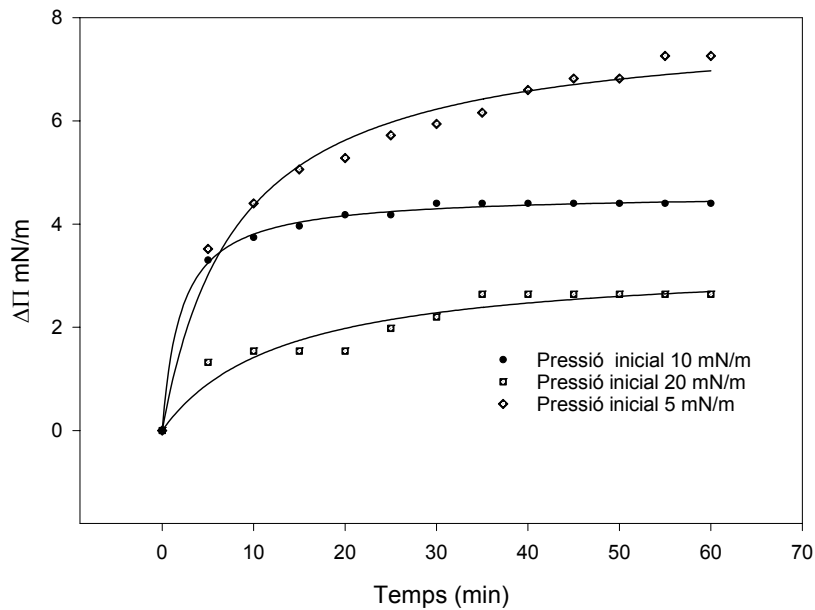
- **Comportament de les benzodiazepines amb promotor**

A continuació s'exposen els gràfics i resultats obtinguts en realitzar de nou les cinètiques de penetració a àrea constant incorporant a la solució de benzodiazepina el promotor limonè a les concentracions d'1% i 5 % respectivament.

Les figures 5.15 i 5.16 es corresponen amb el comportament de la pressió superficial per a la concentració de de  $6.122 \cdot 10^{-5} \text{M}$  de benzodiazepina en presència d'1% de limonè. Les taules 5.37 i 5.38 posen de manifest els resultats obtinguts després de l'ajustament matemàtic.

Les figures 5.17 i 5.18 es corresponen amb el comportament de la pressió superficial per a la concentració de de  $6.122 \cdot 10^{-5} \text{M}$  de benzodiazepina en presència d'un 5% de limonè. Les taules 5.39 i 5.40 posen de manifest els resultats obtinguts després de l'ajustament matemàtic.

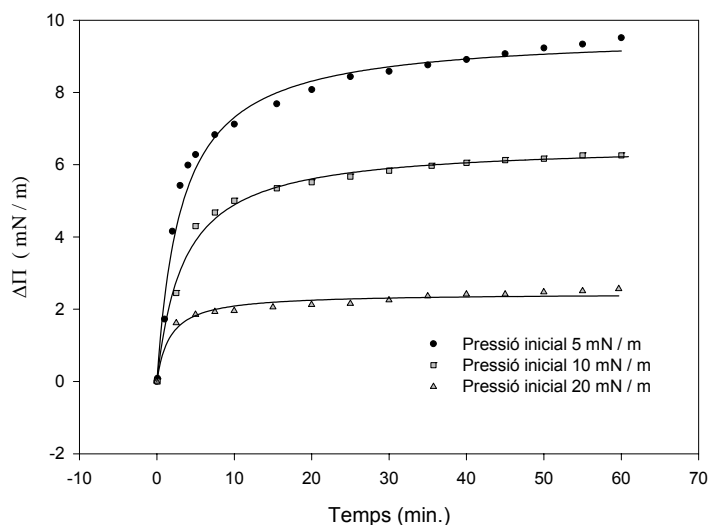
Estudi monocapa (DPPC) Alprazolam + limonè 1%



**Figura 5.15** : Representació gràfica de les dades experimentals i ajustament matemàtic corresponent de la variació de la pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa realitzades.



Estudi monocapa (DPPC) Diazepam + limonè 1%



**Figura 5.16:** Representació gràfica de les dades experimentals i ajustament matemàtic corresponent de la variació de la pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa realitzades

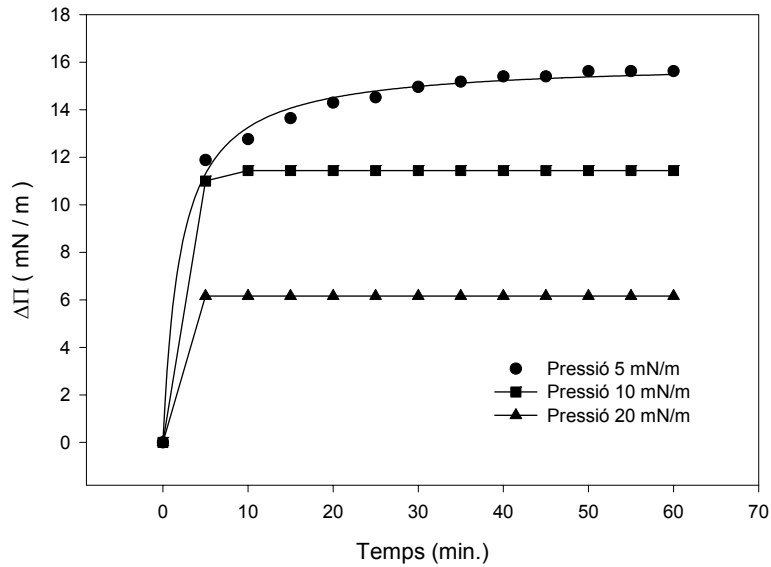
**Taula 5.37:** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard.

<i>Alprazolam amb limonè 1%</i>			
Pressió monocapa (mN * m <sup>-1</sup> )	$\Delta I_{m\grave{a}x.}$ (mN/ m)	K (min.)	r
5	7.9182±0.2364	8.1556±1.0473	0.9914
10	4.5936±0.0291	2.0749±0.1309	0.9989
20	3.2878±0.2691	13.2451±3.5943	0.9647

**Taula 5.38:** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard.

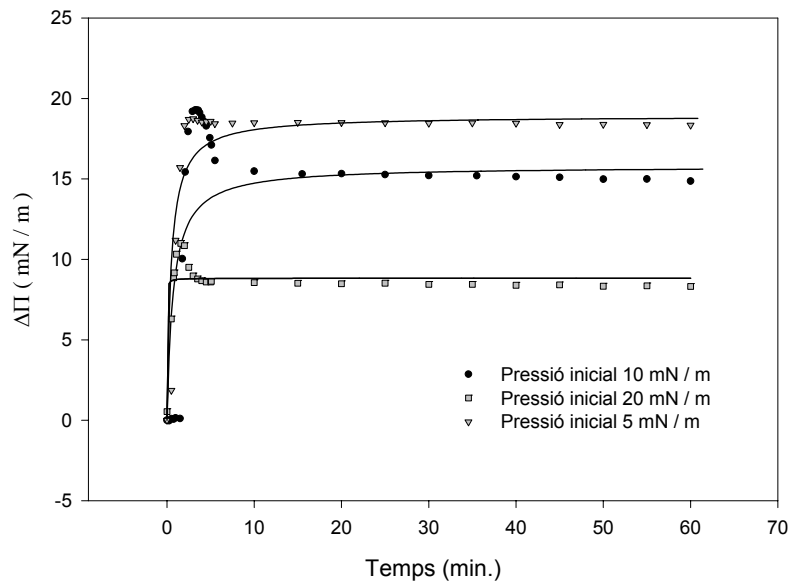
<i>Diazepam amb limonè 1%</i>			
Pressió monocapa (mN * m <sup>-1</sup> )	$\Delta I_{m\grave{a}x.}$ (mN/ m)	K (min.)	r
5	9.6346 ± 0.0174	3.1856 ± 0.040	0.9883
10	6.5752 ± 0.0146	3.4524 ± 0.0515	0.9852
20	2.4380 ± 0,0066	1.6833 ± 0.0446	0.9385

Estudi monocapa (DPPC) Alprazolam + limonè 5%



**Figura 5.17:** Representació gràfica de les dades experimentals i ajustament matemàtic corresponent de la variació de la pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa realitzades

Estudi monocapa (DPPC) Diazepam + limonè 5%



**Figura 5.18:** Representació gràfica de les dades experimentals i ajustament matemàtic corresponent de la variació de la pressió superficial al llarg del temps per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa realitzades



**Taula 5.39:** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard

<b>Alprazolam amb limonè 5%</b>			
<b>Pressió monocapa (mN * m<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>\Delta II_{m\grave{a}x.}</math> (mN/ m)</b>	<b>K (min.)</b>	<b>r</b>
5	16.0246 ± 0.1575	2.0891 ± 0.2033	0.9976
10	11.5151 ± 0.0252	0.1912 ± 0.0318	0.9998
20	6.1600 ± 0.0001	0.0000	1.0000

**Taula 5.40:** Resultats de l'ajustament matemàtic de la funció hiperbòlica a les dades experimentals, obtinguts per a cadascuna de les pressions inicials de monocapa. Es relaciona el valor de cada paràmetre amb la seva desviació estàndard.

<b>Diazepam amb limonè 5%</b>			
<b>Pressió monocapa (mN * m<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>\Delta II_{m\grave{a}x.}</math> (mN/ m)</b>	<b>K (min.)</b>	<b>r</b>
5	18.9130 ± 0.0424	0.4737 ± 0.0205	0.8892
10	15.7885 ± 0.0913	0.7155 ± 0.0655	0.7012
20	8.8226 ± 0.2387	0.0090 ± 0.0444	0.8740

## 5.5 CORRELACIONS SIGNIFICATIVES TROBADES

### 5.5.1 Correlacions entre paràmetres físico-químics

Tenint en compte el que ha estat exposat en l'apartat 4.7 del capítol de Material i mètodes, s'ha assajat la correlació entre paràmetres físico-químics de les benzodiazepines estudiades, utilitzant com a variable dependent log P i variables independents els valors numèrics del logaritme decimal de la solubilitat (log  $S_0$ ) en solució reguladora de fosfats de pH 7.4 ( expressada en  $\mu\text{mols}\cdot\text{l}^{-1}$  ) i el punt de fusió per a cadascuna de les benzodiazepines. L'equació matemàtica obtinguda de la correlació assajada, acompanyada de paràmetres representatius de la seva significació estadística, s'exposa en la Taula 5.41. Els valors experimentals de log P i els estimats per aplicació directa de l'equació obtinguda es consignen en la taula 5.42.

**Taula 5.41:** Resultats obtinguts a la correlació lineal assajada ( N=7, tota la sèrie de benzodiazepines)

	Equació obtinguda	r	F ratio
	$\log P = - 0.83296 \cdot \log S_o - 0.00623 \cdot PF + 5.60382$	0.9767	0.3464 %
<ul style="list-style-type: none"> <li>• r: Coeficient de correlació múltiple</li> <li>• F ratio: significació de la regressió</li> </ul>			

**Taula 5.42 :** Valors de log P experimentals i estimats determinats a partir de la correlació lineal trobada

	Log P (experimental)	Log P (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	2.15	2.1464	- 0.17
<b>Clobazam</b>	2.67	2.5796	- 3.38
<b>Clonazepam</b>	2.51	2.5466	+ 1.37
<b>Diazepam</b>	2.79	2.7601	- 1.07
<b>Lorazepam</b>	2.42	2.4872	+ 2.77
<b>Midazolam</b>	3.32	3.2108	- 3.29
<b>Pinazepam</b>	3.07	3.1994	+ 4.21

### 5.5.2 Correlacions entre paràmetres de permeació transdèrmica i físico-químics

- En aquest epígraf s'exposen els resultats obtinguts de les correlacions assajades entre paràmetres físico-químics i de permeació corresponents a la sèrie de benzodiazepines assajades. Com a variable dependent s'ha utilitzat el valor de la constant de permeabilitat  $k_p$  o el seu valor logotransformat ( $\log k_p$ ), i com a variables independents el pes molecular (MW), el punt de fusió (PF) i la solubilitat ( $S_o$ ) de cadascuna de les benzodiazepines assajades, utilitzant com a programa de regressió lineal múltiple SLREGR (*Stepwise linear regression analysis*). Els resultats obtinguts s'exposen en la Taula 5.43 en què es concreten les equacions matemàtiques obtingudes en cada cas i també els paràmetres representatius de la seva significació estadística.



**Taula 5.43 :** Resultats obtinguts en les diferents correlacions lineals assajades ( N=7, tota la sèrie de benzodiazepines)

C	Equació obtinguda	r	F ratio
1)	$k_p = 0.01808 \cdot \log P + 0.00006 \cdot PF + 0.00008 \cdot S_o - 0.05904$	0.9488	5.218 %
2)	$k_p = 0.02355 \cdot \log P - 0.00009 \cdot MW + 0.00010 \cdot PF + 0.00011 \cdot S_o - 0.05502$	0.9807	7.530 %
3)	$\log k_p = 1.6990 \cdot \log P - 0.01765 \cdot MW + 0.00610 \cdot PF + 0.00170 \cdot S_o - 2.8198$	0.9851	5.8259 %
4)	$\log k_p = 1.5007 \cdot \log P - 0.0171 \cdot MW + 0.00477 \cdot PF - 2.1316$	0.9844	0.883 %
5)	$k_p = 0.01054 \cdot \log P - 0.00005 \cdot MW + 0.00002 \cdot PF - 0.00988$	0.9356	7.227 %

- C : Número d'ordre de la correlació assajada
- r: Coeficient de correlació múltiple
- F ratio: significació de la regressió

A partir de les equacions matemàtiques anteriors es van estimar els valors teòrics de  $k_p$  per a cada benzodiazepina assajada. En les Taules 5.44 a 5.48 s'exposen, per a cada benzodiazepina estudiada, els valors de  $k_p$  teòrics estimats mitjançant cadascuna de les correlacions obtingudes acompanyats dels seus valors experimentals.

**Taula 5.44:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 1

	$k_p$ (experimental)	$k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	0.00014	-78.65
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.00444	+20.08
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00236	-22.06
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00537	-28.09
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00248	+ 240
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.011670	+0.26
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.00658	+12.89



**Taula 5.45:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 2

	$k_p$ (experimental)	$k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	0.00045	-31.37
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.00441	19.28
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00244	-19.42
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00668	-10.55
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00081	11.19
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.01145	-1.63
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.00527	-9.58

**Taula 5.46:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 3

	Log $k_p$ (experimental)	Log $k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	- 3.18710	- 3.07678	-3.46
<b>Clobazam</b>	- 2.43300	- 2.38937	-1.79
<b>Clonazepam</b>	- 2.51850	- 2.63493	4.62
<b>Diazepam</b>	- 2.12670	- 2.19819	3.36
<b>Lorazepam</b>	- 3.13670	- 3.18705	1.61
<b>Midazolam</b>	- 1.93400	- 1.93002	-0.21
<b>Pinazepam</b>	-2.23430	- 2.15395	-3.60

**Taula 5.47:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 4

	Log $k_p$ (experimental)	Log $k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	- 3.18710	- 3.0871	-3.14
<b>Clobazam</b>	- 2.43300	- 2.39498	-1.56
<b>Clonazepam</b>	- 2.51850	- 2.62106	4.07
<b>Diazepam</b>	- 2.12670	- 2.20707	3.78
<b>Lorazepam</b>	- 3.13670	- 3.18562	1.56
<b>Midazolam</b>	- 1.93400	- 1.95190	0.93
<b>Pinazepam</b>	-2.23430	- 2.12262	-5.00

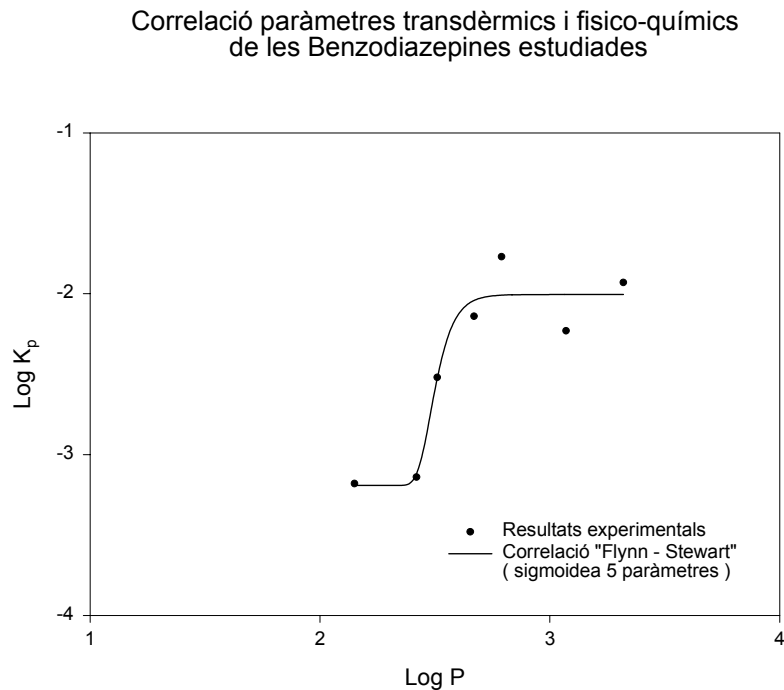
**Taula 5.48:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 5

	$k_p$ (experimental)	$k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	- 0.00022	-133.55
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.00490	32.53
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00335	10.63
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00610	-18.32
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00091	24.92
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.01001	-14.00
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.00800	37.26



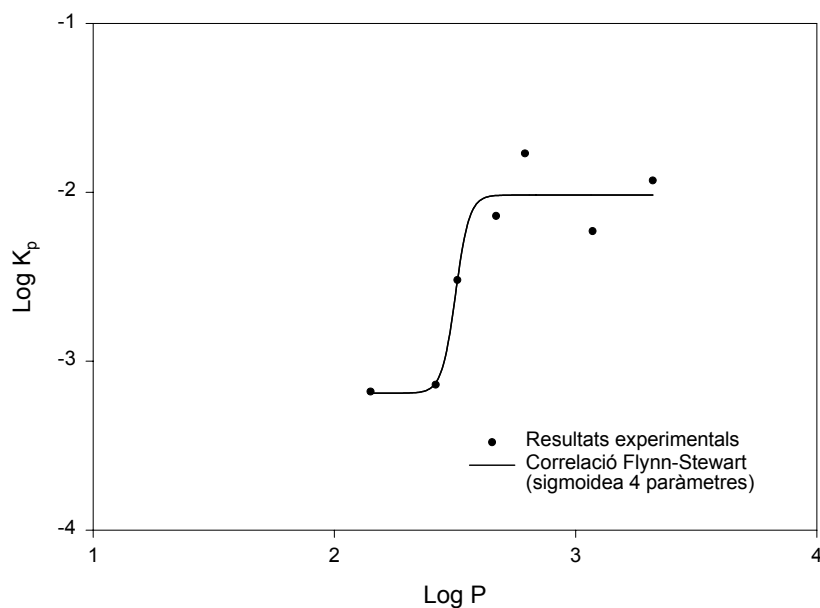
- Correlació mitjançant l'aplicació de l'equació de Flynn-Stewart.  
Tal com s'exposa en el capítol de Material i mètodes, apartat 4.7, s'ha procedit a establir una correlació entre la constant de permeabilitat  $k_p$  de les benzodiazepines estudiades i el seu coeficient de repartiment, per aplicació directa de l'equació 4.49. En la correlació assajada es consideren dues situacions :
  - Considerar el valor de C com a resultat de l'ajustament matemàtic, 5 paràmetres (correlació 1).
  - Que el valor de C sigui igual a la unitat ( $C=1$ ), 4 paràmetres (correlació 2).

En la taula 5.49, es consignen els resultats obtinguts per a cada tipus d'ajustament. Les representacions gràfiques corresponents a aquests ajustaments s'exposen en les Figures 5.18 i 5.19.



**Figura 5.18:** Correlació entre paràmetres transdèrmics i físico-químics de les Benzodiazepines estudiades. Correlació 1 (5 paràmetres).

Correlació paràmetres transdèrmics i fisico-químics  
de les Benzodiazepines estudiades



**Figura 5.19** : Correlació entre paràmetres transdèrmics i fisico-químics de les benzodiazepines estudiades. Correlació 2 (4 paràmetres).

Els resultats obtinguts dels ajustaments efectuats es poden veure a la Taula 5.49

**Taula 5.49:** Valors dels ajustaments matemàtics a les dades experimentals de l'equació sigmoide de Flynn-Stewart

	Correlació 1	Correlació 2
<b>A</b>	1.1871±0.2924	1.1735±0.2353
<b>B</b>	0.0549±0.1733	0.0284±0.0418
<b>C</b>	15.6646±755.92	1
<b>X<sub>0</sub></b>	2.3302±3.7671	2.5023±0.0267
<b>Y<sub>0</sub></b>	-3.1916±0.2487	-3.1897±0.2065
<b>Coefficient correlació</b>	0.9666	0.9653
<b>F</b>	7.1130	13.6446

- A, B, C, X<sub>0</sub>, Y<sub>0</sub> són els coeficients de l'equació de regressió anterior i a continuació s'inclou el valor de l'error estàndard.



### 5.5.3 Correlacions entre paràmetres de permeació transdèrmica i moleculars

D'acord amb l'exposat en el capítol de Material i mètodes, apartat 4.7, un altre tipus de correlacions assajades van ser les que intenten establir una funció multilíneal entre paràmetres transdèrmics i moleculars. Les dades corresponents als paràmetres moleculars van ser obtingudes a partir dels programes informàtics indicats en la taula 5.50 s'obtingueren els següents resultats:

**Taula 5.50:** Valor dels paràmetres moleculars de cadascuna de les benzodiazepines assajades

<b>FÀRMAC</b>	<b>SM<sup>*</sup></b> (Å <sup>2</sup> )	<b>VM<sup>*</sup></b> (Å <sup>3</sup> )	<b>EU<sup>#</sup></b> (kJ·mol <sup>-1</sup> )	<b>QN<sub>8</sub><sup>#</sup></b> (adimen.)	<b>MD<sup>#</sup></b> (Debyes)
ALPRAZOLAM	305.74	267.15	- 3911.84	- 0.2903	4.567
CLOBAZAM	295.56	255.43	- 3781.34	- 0.3381	7.637
CLONAZEPAM	297.72	249.35	- 3586.40	- 0.1893	2.170
DIAZEPAM	289.50	248.03	- 3680.06	- 0.2081	3.282
LORAZEPAM	285.01	252.51	- 3493.92	- 0.2198	4.952
MIDAZOLAM	311.69	275.06	- 4053.05	- 0.1896	3.453
PINAZEPAM	306.49	269.27	- 3962.18	- 0.2719	19.07

<sup>#</sup> Dades obtingudes a partir de CS Chem 3D Pro  
<sup>\*</sup> Dades obtingudes a partir de ARVOMOL (Fernández Pacios)

- SM : superfície molecular
- VM : volum molecular
- EU : energia d'unió
- QN<sub>8</sub> : càrrega del nitrogen 8 de l'anell de benzodiazepina
- MD : moment dipolar de la molècula

Les equacions corresponents a les correlacions amb significació estadística obtingudes s'exposen en la Taula 5.51. En les taules 5.52 a 5.55 s'exposen els resultats teòrics de  $k_p$  obtinguts per a cada benzodiazepina, per aplicació directa de cadascuna de les equacions amb significació estadística obtinguda. En cada cas s'acompanya del valor experimental de  $k_p$ .

**Taula 5.51:** Resultats obtinguts a les diferents correlacions lineals assajades ( N=7 , tota la sèrie de benzodiazepines)

C	Equació obtinguda	r	F ratio
1')	$k_p = 0.00849 \cdot \log P - 0.00001 \cdot EU - 0.00015 \cdot VM - 0.01257$	0.9399	6.5493 %
2')	$k_p = 0.00994 \cdot \log P - 0.00023 \cdot MD - 0.00003 \cdot VM - 0.02805$	0.9728	2.0626 %
3')	$k_p = 0.0102 \cdot \log P - 0.00025 \cdot MD - 0.00319 \cdot QN_8 - 0.00003 \cdot VM - 0.02862$	0.9734	10.277 %
4')	$\log k_p = 1,2844 \cdot \log P - 0.0074 \cdot MD - 0.01166 \cdot VM - 2.91041$	0.9379	6.8580 %

- C: número d'ordre de la correlació assajada.
- r: coeficient de correlació múltiple
- F ratio: significació de la regressió

**Taula 5.52:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 1'

	$k_p$ (experimental)	$k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	0.00003	-95.41
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.00506	36.86
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00287	-5.22
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00630	-15.64
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00078	7.07
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.01002	-13.92
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.00797	36.75

**Taula 5.53:** Paràmetres determinats a partir de la correlació 2'

	$k_p$ (experimental)	$k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	-0.00014	-121.35
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.00399	7.92
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00349	15.26
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00598	-19.93
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00204	180.04
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.01198	2.92
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.00570	-2.20



**Taula 5.54:** Paràmetres determinats a partir de la correlació  
3'

	$k_p$ (experimental)	$k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper.
<b>Alprazolam</b>	0.0006557	-0.00012	-118.30
<b>Clobazam</b>	0.0036973	0.00427	15.48
<b>Clonazepam</b>	0.003028	0.00338	11.62
<b>Diazepam</b>	0.0074680	0.00598	-19.93
<b>Lorazepam</b>	0.00072848	0.00194	166.31
<b>Midazolam</b>	0.011640	0.01197	2.84
<b>Pinazepam</b>	0.00582823	0.00562	-3.57

**Taula 5.55:** Paràmetres determinats a partir de la correlació  
4'

	Log $k_p$ (experimental)	Log $k_p$ (calculat)	Desviació % vs exper
<b>Alprazolam</b>	- 3.18710	-3.2969	3.45
<b>Clobazam</b>	- 2.43300	-2.5152	3.38
<b>Clonazepam</b>	- 2.51850	-2.6093	3.61
<b>Diazepam</b>	- 2.12670	-2.2425	5.44
<b>Lorazepam</b>	- 3.13670	-2.7823	-11.30
<b>Midazolam</b>	- 1.93400	-1.8781	-2.89
<b>Pinazepam</b>	-2.23430	-2.2473	0.58