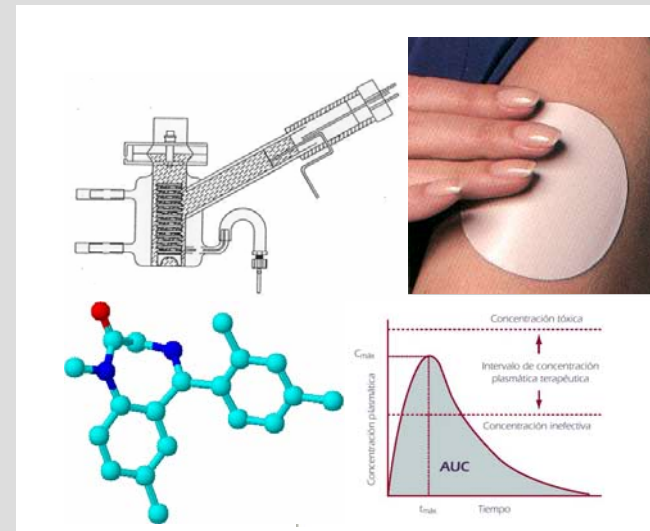




PERMEACIÓ TRANSDÈRMICA D'UNA SÈRIE DE BENZODIAZEPINES



Màrius Duran i Hortolà



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



7. CONCLUSIONS

Del treball realitzat es deriven les següents conclusions :

- 7.1. S'ha posat a punt i validat una mètrica analítica per CLAE per a quantificar cadascun dels fàrmacs assajats en les mostres de treball. Les mètriques emprades han resultat ser exactes i precises amb valors d'errors relatius inferiors al 14% i de coeficients de variació inferiors al 13%. L'àmbit de valors de concentració utilitzat ha estat lineal entre 0.03 i 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ per a tots el fàrmacs, i també per al Clonazepam (àmbit 0.03 i 1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$). Els límits de quantificació assolits varien entre 0.01 i 0.04 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.
- 7.2. S'ha posat a punt el sistema automatitzat (Microette^R) per a obtenir mostres de 0.56 ml a partir del compartiment receptor de cada cel·la. El sistema presenta baixa variabilitat, essent la desviació estàndard de 0.01 ml i el coeficient de variació percentual de 1.7%
- 7.3. En les condicions de treball emprades en els estudis transdèrmics amb solució reguladora de fosfats de pH 7.4 a 35° s'ha determinat la solubilitat de totes les benzodiazepines estudiades, essent les més i menys solubles el Lorazepam (100.5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) i el Midazolam (16 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), respectivament.
- 7.4. S'ha determinat el coeficient de distribució (n-octanol/ solució reguladora de fosfats de pH 7.4) per a totes les benzodiazepines assajades. En tots el casos, a excepció del Clobazam, el coeficient de distribució equival al coeficient de repartiment. Per al Clobazam aquest valor no coincideix, ja que en el pH assajat, un 85% del fàrmac es troba ionitzat.
- 7.5. No s'ha trobat una relació inversament proporcional entre solubilitat i coeficient de repartiment pel conjunt de benzodiazepines estudiades. Aquest fet pot ser explicat per la influència del punt de fusió, i concentració de fàrmac en la fase orgànica en el procés de repartiment.
- 7.6. Els valors de log P trobats experimentalment de les benzodiazepines estudiades són del mateix ordre (desviacions 30%-40%) que els estimats a partir de les bases de dades KOWWIN i SciFinder 2001, a excepció de l'Alprazolam pel KOWWIN (desviació del 80% aproximadament).
- 7.7. Les diferències estadístiques trobades entre els paràmetres de permeació transdèrmica corresponents als fàrmacs assajats, no estan esbiaixades pel factor pell.
- 7.8. La constant de permeabilitat transdèrmica (k_p) més elevada la presenta el Midazolam, amb un valor de $13.15\cdot 10^{-3} \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$, probablement perquè el

coeficient de repartiment entre els lípids de l'estrat corni i el vehicle és el més elevat ($P_1 = 0.1350$ cm). La k_p més baixa la presenta l'Alprazolam, que a la vegada té el menor valor de P_1 (0.0052 cm).

- 7.9. El flux més elevat el presenta el Diazepam, degut que té el balanç més favorable entre activitat termodinàmica en el vehicle i coeficient de repartiment lipíds estrat corni / vehicle.
- 7.10. S'han predit les concentracions plasmàtiques en estat d'equilibri estacionari, a partir dels fluxos experimentals, per a cadascuna de les benzodiazepines estudiades. En cap cas els valors estimats s'han situat dins de marge de concentracions terapèutiques.
- 7.11. S'han realitzat estudis d'activitat superficial amb Alprazolam i Diazepam per avaluar la utilitat de la tècnica com a mètrica predictiva de l'activitat intrínseca de la permeació transdèrmica dels fàrmacs en presència de penetrants.
- 7.12. El d -limonè en presència d' Alprazolam ha augmentat la pressió superficial exercida sobre la monocapa de dipalmitoilfosfatidilcolina a les dues concentracions de penetrant emprades (1 i 5 %). L'augment de la pressió sobre la monocapa, en el cas del Diazepam només ha estat rellevant en presència d'una concentració del 5% de d -limonè.
- 7.13. L'increment de la pressió superficial de l'Alprazolam en presència de d -limonè està d'acord amb l'augment de k_p que per aquesta benzodiazepina s'observa, en presència del mateix penetrant, en els estudis de penetració transdèrmica desenvolupats prèviament a la Unitat. Els increments de pressió estan directament relacionats amb els augments de la constant de permeabilitat.
- 7.14. De les correlacions lineals múltiples assajades per a les benzodiazepines entre $\log k_p$ i paràmetres físico-químics, el $\log P$, pes molecular i punt de fusió, influeixen significativament en la permeació transdèrmica.
- 7.15. Dels paràmetres moleculars estudiats, en les correlacions lineals múltiples assajades, el moment dipolar i el volum molecular han demostrat tenir influència en la constant de permeabilitat ($\log k_p$) de les benzodiazepines.
- 7.16. La relació entre $\log k_p$ i $\log P$ per a les benzodiazepines estudiades, presenta un perfil sigmoïdal similar a l'obtingut per Flynn i Stewart per a altres sèries de fàrmacs.
- 7.17. El disseny d'un sistema d'administració transdèrmica d'una benzodiazepina comporta fer un estudi amb l'addició de penetrants a fi d'incrementar el flux



transdèrmic d'aquesta sèrie de fàrmacs. D'entre les benzodiazepines assajades, alprazolam, diazepam i clonazepam, són les que presenten, en funció dels resultats obtinguts, majors possibilitats d'èxit.