

## ESTUDIO DE CORRELACIONES ENTRE PERMEACIÓN TRANSDÉRMICA DE BENZODIAZEPINAS Y PARÁMETROS FISCOQUÍMICOS Y MOLECULARES

Marius Duran-Hortolà<sup>1</sup>, Joan Freixes-Bazaco<sup>2</sup>, Ignacio Diez-Martin<sup>1</sup>, Concepción Peraire-Guitart<sup>1</sup>, José Domenech-Berrozpe<sup>1</sup>.

1) Unitat Biofarmàcia i Farmacocinètica, Departament Farmàcia, UB; 2) Laboratoris Cenavisa S.A.

### Introducción

En el campo de la permeación transdérmica, cuando se llevan a cabo estudios con series farmacológicas, además de obtener información de la permeabilidad transdérmica intrínseca de los fármacos de la serie, es importante intentar obtener correlaciones entre parámetros fisicoquímicos y moleculares de los fármacos y sus parámetros transdérmicos (1).

El establecimiento de estas correlaciones puede ayudar a conocer el mecanismo por el cual el fármaco atraviesa la piel ya que pueden poner de manifiesto la influencia de determinados parámetros fisicoquímicos y moleculares en el proceso de permeación. Por otra parte, la obtención de este tipo de ecuaciones permite predecir parámetros de permeación en función de las características fisicoquímicas de fármacos no incluidos en la serie estudiada. (2).

Los parámetros transdérmicos empleados en las correlaciones se determinan mediante estudios de permeación *in vitro* empleando como membrana de permeación piel humana.

Los parámetros fisicoquímicos se obtienen mediante ensayos experimentales o a partir de programas específicos para su cálculo, en base a la estructura molecular del fármaco.

Los parámetros moleculares se estiman mediante programas desarrollados al efecto, basándose también en la estructura molecular de los fármacos.

### Material y Métodos

#### Fármacos ensayados

Los fármacos ensayados pertenecen a la serie de benzodiazepinas siguiente: Alprazolam,

Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam y Pinazepam.

#### Permeación transdérmica

Los parámetros de permeación transdérmica se han estimado empleando células tipo Franz, y piel humana procedente de cirugía reparadora abdominal como membrana de permeación. En el compartimiento dador se situa en cada caso una solución saturada de fármaco en solución reguladora de fosfatos, pH 7.4. En el compartimiento receptor se situa la solución reguladora de fosfatos, pH 7.4. El sistema se mantiene a  $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  y agitación magnética (600 rpm), cumpliéndose en todos los casos las condiciones sink. Después de iniciada la experiencia y durante un tiempo de 24 horas se recogen muestras del compartimiento receptor, a partir de las cuales se determinan las cantidades de fármaco permeadas acumuladas en función del tiempo.

Mediante el uso del programa Laplace, a partir del tabulado experimental ( $Q$  permeadas acumuladas /  $t$ ), se estiman los valores de los siguientes parámetros de permeación para cada benzodiazepina ensayada: Constante de permeabilidad,  $k_p$ , Flujo transdérmico,  $J$ , período de latencia,  $T_l$  y los parámetros de funcionamiento de la ecuación de Okamoto ( $P_1$  y  $P_2$ ).

#### Descriptorios fisico-químicos

Los parámetros fisicoquímicos empleados para el establecimiento de correlaciones han sido el coeficiente de reparto (n-octanol / solución reguladora pH 7.4),  $P$  o su logaritmo,  $\log P$  y la hidrofiliia de los compuestos. La determinación

## 378 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

del coeficiente de reparto se lleva a cabo a partir de la relación de concentraciones de fármaco entre la fase octanólica (saturada de solución acuosa) y la fase acuosa (saturada de n-octanol). La hidrofilia se calcula estimando la solubilidad de los fármacos en solución reguladora de fosfatos, pH 7.4, (So). También se ha utilizado como descriptor fisico-químico el punto de fusión de los fármacos, dada su correlación con las uniones por puentes de hidrógeno de la molécula. Los valores del punto de fusión se han tomado del Index Merck, 13<sup>a</sup> Ed., 2001.

### Descriptores moleculares

Como descriptores moleculares se calculan descriptores geométricos y descriptores electrónicos. Entre los primeros, se estima el volumen molecular (VM) y la superficie molecular (SM) mediante el programa Arvomol. Los descriptores electrónicos ensayados son el logaritmo decimal negativo de la constante de disociación (pKa), la carga neta del átomo de nitrógeno de la estructura base de la benzodiazepina (QN8), la energía de unión (EU) y el momento dipolar (MD). Estos parámetros se han estimado utilizando el programa CS Chem 3D Pro Cambridge Soft Corporation, USA 1997, realizando previamente una optimización de la geometría de la molécula.

### Tipo de correlaciones ensayadas

Correlaciones entre parámetros fisico-químicos:

Var. dependiente: log P

Var. independientes: log So y Pf.

Correlaciones entre parámetros de permeación y parámetros fisico-químicos:

Var. Dependiente: kp, log kp

Var. Independientes: P, log P, MW, Pf y So.

Correlaciones entre parámetros de permeación y parámetros moleculares:

Var. Dependiente: kp, log kp, P, log P, EU, VM, QN8.

**Software:** El software utilizado ha sido Labsware (Compudrug, Hungría). Para la matriz de datos se utiliza el programa DATMSA V5.0 y para obtener las correlaciones, se emplea el programa Analysis SLREGR V5.0.

## Resultados y Discusión

Las mejores correlaciones halladas se describen a continuación:

Correlaciones entre parámetros fisico-químicos:

$\text{Log P} = -0.83296 \log \text{So} - 0.00623 \text{PF} + 5.60382$   
( $r=0.9767$ ;  $p = 0.0034$ )

Correlaciones entre parámetros de permeación y parámetros fisico-químicos:

$\text{Log kp} = 1.5007 \log P - 0.0171 \text{MW} + 0.00477 \text{PF} - 2.1316$   
( $r = 0.9844$ ,  $p = 0.0083$ )

Correlaciones entre parámetros de permeación y parámetros moleculares:

$\text{Log kp} = 1.2844 \log P - 0.0074 \text{MD} - 0.01166 \text{VM} - 2.91041$   
( $r=0.9379$ ,  $p = 0.067$ )

## Conclusiones

Del trabajo realizado en la serie de benzodiazepinas ensayadas pueden deducirse las siguientes conclusiones:

Incrementos en el peso molecular, en el momento dipolar y en el volumen molecular disminuyen la permeabilidad transdérmica de las benzodiazepinas.

Incrementos en los valores de coeficiente de reparto y del punto de fusión, favorecen la permeabilidad transdérmica de las benzodiazepinas

Se ha utilizado como nuevo descriptor para establecer correlaciones con parámetros transdérmicos el momento dipolar.

## Bibliografía

1. Patel H, Cronin M. Determination of the optimal physico-chemical parameters to use QSAR-approach to predict skin permeation rate. Liverpool John Moores University 2001.
2. Flynn GL. Physicochemical determinants of skin absorption. In Principles of route-to-route extrapolation for risk assessment. New York: TR Gerrety and CJ Henry, Elsevier 1990, pag: 93-127.