

ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE PROMOTORES DE PENETRACIÓN CUTÁNEA: UTILIDAD DEL COEFICIENTE DE REPARTO

A. López Castellano¹, C. Cortell Ivars², G. López-Carballo¹, M. Herráez Domínguez²

¹Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Universidad Cardenal Herrera-CEU.

²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universitat de València.

Introducción

Para administrar un fármaco vía transdérmica es necesario que posea una elevada actividad intrínseca y además, que su paso a través de la piel transcurra de modo favorable para que las cantidades que penetren proporcionen concentraciones plasmáticas eficaces.

Diversos métodos se han mostrado eficaces para incrementar el paso de fármacos a través de la piel. Uno de los métodos más extendidos es la utilización de sustancias químicas, susceptibles de actuar como promotores de penetración cutánea.

El mecanismo de acción de estos promotores no está totalmente aclarado. Parece ser que actúan incrementando el coeficiente de reparto del penetrante en la piel o modificando la resistencia que ofrece la barrera cutánea a la difusión en el seno de la misma.

Debido a que el proceso de reparto *in vivo* no se puede cuantificar directamente, es frecuente utilizar sistemas de fases líquidas, constituidos por agua y disolventes orgánicos que se aproximan a las características de lipofilia del estrato córneo.

En este trabajo se ha utilizado el coeficiente de reparto en el sistema n-octanol/solución reguladora de fosfatos de pH 6.2 para estudiar su aplicación en el estudio del mecanismo de acción de los promotores de penetración cutánea. Para ello, se han utilizado dos tensioactivos no iónicos Span 20 y Tween 20 que se emplean frecuentemente en formulaciones farmacéuticas. Además se ha incluido el Azone, promotor ampliamente estudiado. En trabajos realizados

anteriormente se había demostrado, para los tres promotores, su capacidad para incrementar la absorción percutánea *in vitro* de compuestos de diferente lipofilia (1).

Materiales y Métodos

Se determinan los coeficientes de reparto de tres compuestos de diferente lipofilia, 5-fluorouracilo (5-FU), 2-feniletanol y 4-fenilbutanol, en presencia y ausencia de dos de los promotores utilizados, Azone y Span 20. El efecto del Tween 20 solamente se estudió para el 5-FU, ya que era el único compuesto para el que este tensioactivo había desarrollado un efecto promotor (1). En todos los casos se utilizaron dos concentraciones de los promotores 1 y 5 %, m/m. El coeficiente de reparto se determinó utilizando como fase orgánica n-octanol, disolvente inmiscible con el agua, capaz de reproducir el carácter lipófilo de las membranas biológicas absorbentes. Como fase acuosa se utilizó una solución de fosfato de pH 6.2, saturada con n-octanol y, como fase orgánica, n-octanol saturado con la solución tamponada.

Con el fin de evitar una excesiva dispersión de los valores experimentales, es conveniente que las cantidades finales de compuesto en las dos fases sean de un orden de magnitud semejante (2). Para ello se acostumbra a modificar la relación de volúmenes de las fases que se mezclan, dentro de márgenes razonables, en función del coeficiente de reparto que se vaya a determinar.

Los volúmenes adecuados de cada fase, con el compuesto disuelto en la fase acuosa se

depositaron en tubos "Pirex". Se procedió a una agitación en dos etapas; la primera manual y rápida, de una duración aproximada de 10 minutos y la segunda en un agitador lento "Unitronic 320 OR" provisto de baño termostático a 22.0 ± 0.5 °C, durante 24 horas. Este tiempo se considera suficiente para que se alcance el equilibrio de concentraciones entre las dos fases (2).

Para separar las fases los tubos se centrifugaron a 3000 r.p.m durante 15 minutos. Se tomó una alícuota de la fase acuosa, que posteriormente se valoró por CLAE, mediante un método analítico validado previamente (3). La concentración del compuesto en la fase acuosa se determinó por interpolación en una curva de calibración preparada a partir de soluciones patrón con un ámbito de concentraciones que abarca las de los resultados.

El cálculo del coeficiente de reparto se realizó según la siguiente expresión:

$$P = \frac{C_o}{C_a} = \frac{(Q_{ai} - Q_{af}) / V_o}{Q_{af} / V_a}$$

donde C_o corresponde a la concentración de compuesto en la fase orgánica y C_a a la correspondiente en la fase acuosa.

Resultados y Discusión

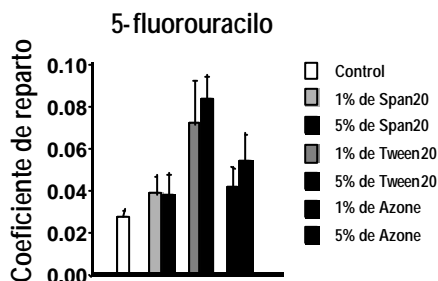


Figura 1. Coeficiente de reparto en n-octanol/ solución reguladora de fosfatos de pH 6.2 del 5-fluorouracilo en ausencia (control) y presencia de Span 20, Tween 20 y Azone a la concentración de 1 y 5%, m/m.

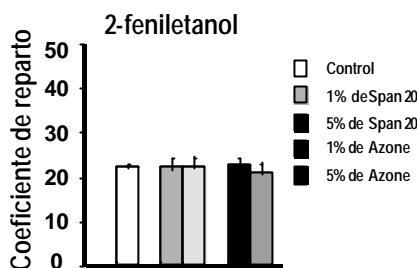


Figura 2. Coeficiente de reparto en n-octanol/ solución reguladora de fosfatos de pH 6.2 del 2-feniletanol en ausencia (control) y presencia de Span 20, Tween 20 y Azone a la concentración de 1 y 5%, m/m.

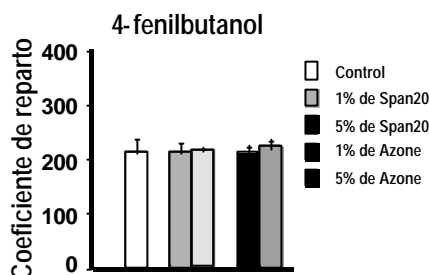


Figura 3. Coeficiente de reparto en n-octanol/ solución reguladora de fosfatos de pH 6.2 del 4-fenilbutanol en ausencia (control) y presencia de Span 20, Tween 20 y Azone a la concentración de 1 y 5%, m/m.

En los resultados que se presentan se observa que el Azone y el Tween 20 únicamente incrementan significativamente el coeficiente de reparto del 5-FU, el compuesto más hidrófilo de los ensayados, mientras que el Span 20 no modifica este parámetro para ninguno de los compuestos estudiados.

Estos resultados pueden explicarse si se considera el mecanismo de acción propuesto para los diferentes promotores del estudio.

Parece ser que el efecto promotor desarrollado por el Azone se debe a una acción directa sobre el grado de ordenación de los lípidos en las estructuras cutáneas como consecuencia de su inserción entre las cadenas hidrocarbonadas de dichos lípidos, lo que mejora la difusión de los

permeantes a través de la piel. Sin embargo, a partir de los resultados obtenidos se deduce que puede actuar, además, incrementando el coeficiente de reparto en la misma de sustancias muy hidrófilas, como el 5FU, gracias a su capacidad para modificar el carácter de la barrera cutánea haciéndola más hidrófila.

Para explicar el comportamiento diferente de los dos tensioactivos no iónicos en estudio, Span 20 y Tween 20, en el coeficiente de reparto del 5-FU hay que considerar que la única diferencia estructural entre ambos es su parte hidrófila que se traduce en un valor de HLB diferente para ambas moléculas. Por ello, parece lógico pensar que el Tween 20 de mayor HLB (16.7) modificaría el carácter del sistema (haciéndolo más hidrófilo), hecho que explicaría el incremento en el coeficiente de reparto del 5-FU. Sin embargo, el Span 20 (HLB=8.6) no modificaría el carácter del sistema, lo que explicaría la ausencia de modificación del coeficiente de reparto de los compuestos ensayados.

De esta manera, el incremento en la penetración del 5-FU que produce el Tween 20, único compuesto para el que dicho tensioactivo se había mostrado en trabajos anteriores como promotor de su penetración a través de la piel (1), podría atribuirse a un incremento de su coeficiente de reparto en los componentes del espacio intercelular lipídico. En principio, no parece probable otro mecanismo de acción por cuanto que no actúa como promotor de los compuestos de mayor lipofilia. Se puede afirmar que en presencia del Tween 20 la membrana incrementa su polaridad, posiblemente por aumento del contenido de agua del estrato córneo, y por ello se favorece la distribución en la misma del compuesto más polar.

Dado que el Span 20 no modifica significativamente el coeficiente de reparto de ninguno de los compuestos considerados en el estudio su efecto como promotor de penetración cutánea se atribuye, al igual que se ha descrito como uno de los mecanismos desarrollados por el Azone, a una interacción directa sobre los lípidos intercelulares del estrato córneo, haciendo más fluido el camino de difusión para el penetrante (4).

Bibliografía

1. A. López, F. Llinares, C. Cortell, M. Herráez. Comparative enhancer effects of Span 20 with Tween 20 and Azone on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. *Int. J. Pharm.*, 202, 133, (2000).
2. S.H. Curry, R. Whelpton. *Manual of laboratory pharmacokinetics*. J. Wiley and Sons, New York, 1983.
3. A. López, V. Faus, O. Díez-Sales, M. Herráez. Skin permeation model of phenyl alcohols: comparison of experimental conditions. *Int. J. Pharm.*, 173, 183, (1998).
4. A. López-Castellano, C. Cortell-Ivars, G. López-Carballo, M. Herráez-Domínguez. The influence of Span 20 on stratum corneum lipids in langmuir monolayers: comparison with Azone *Int. J. Pharm.*, 203, 245, (2000).

Autor de contacto:

Alicia López Castellano
 alopez@uch.ceu.es
 Universidad Cardenal Herrera –CEU
 Dirección Avd. Seminario s/n
 Moncada (Valencia)
 Telf.:96 1369000
 Fax:96 1365272