

## RELACIÓN ENTRE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA Y LA PÉRDIDA DE AGUA TRANSDÉRMICA

*Susana Piñol Lauroba; Jacinto Lauroba Viladrosa; Concepción Peraire Guitart; Helena Colom Codina;  
José Domenech Berrozpe*

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética. Facultad de Farmacia. Av. Joan XXIII, s/n. 08028 Barcelona.*

### Introducción

En los estudios de permeación transdérmica las piezas de piel que se utilizan procedentes de distintos donantes e incluso de un mismo donante, aún en las mismas condiciones de trabajo, pueden presentar distintas características en cuanto a la permeación transdérmica de fármacos. Es de gran importancia controlar todos los factores susceptibles de modificar el proceso de permeación. Entre ellos, la pérdida de agua transdérmica juega un papel importante (Transepidermal water loss, TEWL). Para poner de manifiesto la influencia de este factor, en el presente trabajo se estudia la permeación transdérmica de ibuprofeno a través de piel humana en presencia y ausencia de promotor (ácido oleico) a fin de obtener piezas de piel con distintos valores de TEWL dado que los promotores modifican la estructura de la piel y su función barrera desde un punto de vista biológico pero no físico.

### Materiales y métodos

Como fármaco de referencia se utiliza el Ibuprofeno (Acofar) y como promotor el ácido oléico (Sigma).

#### 1. Soluciones empleadas

a) Solución de Ibuprofeno de 0.566 mg/ml en solución reguladora de fosfatos, pH 6.6 (USP, XXIII).

b) Solución de ibuprofeno a la concentración de 0.566 mg/ml en solución reguladora de fosfatos, pH 6.6 (USP XXIII), a la que se adiciona ácido oleico a la concentración del 5 % p/p.

#### 2. Metodica analítica

La determinación de ibuprofeno se lleva a cabo por cromatografía líquida de alta eficacia empleando un equipo Waters, modelo LC Module I plus. Se utiliza una columna de 250x4.6 mm, Kromasil C18 de 5 µm. Como eluyente se emplea solución reguladora de fosfatos pH 6.6/Acetonitrilo (55:45) a un flujo de 1 ml/min. La detección se realizó por UV a 214 nm. El volumen de inyección fue de 50 µl. El tiempo de retención fue de 3.5 min.

#### 3. Estudio de permeación

El estudio de permeación se llevo a cabo empleando células tipo Franz, de 1.8 cm de diámetro situadas en dos consolas de seis células por consola. La superficie útil de permeación fue de 2.54 cm<sup>2</sup>. Como membrana de permeación se empleo piel humana procedente de excedentes de cirugía reparadora, de la zona abdominal. La piel se corto en láminas de un grosor de 400 µm, utilizando un dermatomo (Aesculap, Germany). Como solución receptora se utilizó solución reguladora de fosfatos pH 7.4, cumpliendo condiciones *sink* (1). La temperatura del ensayo fue de 32 ± 0.5 °C.

Para la experiencia se utilizó piel de un solo donante, que una vez acondicionada se secciono en cortes de 1.5x1.5 cm aproximadamente. Una vez montadas las células de Franz y estabilizada la lectura (45 minutos aproximadamente) se

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

miden los valores de TEWL por triplicado (Dermalab. Cortex Technology. Dinamarca). En cada experiencia se ensayan según un diseño cruzado y simultáneamente las piezas de piel con y sin pretratamiento con ácido oleico. El pretratamiento se realiza adicionando a cada trozo de piel 1 ml de una solución de ácido oléico al 5% en propilenglicol. Esta solución se mantiene en contacto con la piel durante 10 horas. Pasado este tiempo se lava la piel con 300 µl de agua y se seca con papel absorbente.

A continuación, se procede a la medición del valor de TEWL correspondiente a cada pieza de piel. Esta medición se realiza por triplicado. Conocidos todos los valores de TEWL, a la piel tratada o no, se sitúa en el compartimento dador 1 ml de la solución de ibuprofeno. A los tiempos prefijados se toman muestras del compartimento receptor y se procede a la determinación de la cantidad de ibuprofeno presente en las mismas. La duración del ensayo fue de 27 h. A partir de las cantidades permeadas acumuladas en función del tiempo se calcula el flujo de ibuprofeno de cada célula.

Se ensaya una potencial correlación entre los valores de flujo transdérmicos para cada célula y los valores de TEWL correspondientes.

#### Resultados y Discusión

En la Tabla 1, se consignan los valores individuales y medios acompañados de su desviación estándar correspondientes al TEWL

**Tabla 1.** Valores de TEWL sin promotor correspondientes a cada pieza de piel utilizadas en el estudio de permeación transdérmica del ibuprofeno.

Valores de TEWL sin promotor (g/m <sup>2</sup> /h)				
nº	Replicados			
Célula	1	2	3	X ± DE
1	5.8	5.7	4.5	5.3 ± 0.7
2	9.3	10.1	10.1	9.8 ± 0.5
3	3.2	3.0	5.1	3.8 ± 1.2
4	5.1	3.5	4.5	4.4 ± 0.8
5	11.3	12.5	11.8	11.9 ± 0.6
6	9.9	9.6	9.9	9.8 ± 0.2

de cada pieza de piel montadas en las células utilizadas en el estudio de la permeación transdérmica del ibuprofeno sin pretratamiento. En la Tabla 2, se exponen los valores de TEWL obtenidos con las piezas de piel pretratadas con promotor.

**Tabla 2.** Valores de TEWL con promotor correspondientes a cada pieza de piel utilizadas en el estudio de permeación transdérmica del ibuprofeno.

Valores de TEWL con promotor (g/m <sup>2</sup> /h)				
nº	Replicados			
Célula	1	2	3	X ± DE
1	38.2	36.0	40.0	38.1 ± 2.0
2	29.0	37.6	32.2	32.9 ± 4.3
3	34.8	37.7	40.4	37.6 ± 2.8
4	32.5	34.1	31.5	32.7 ± 1.3
5	15.0	18.9	20.4	18.1 ± 2.8
6	45.2	45.6	43.7	44.8 ± 1.0

En la Tabla 3, se exponen los valores de flujo obtenidos para el ibuprofeno correspondiente a cada célula.

**Tabla 3.** Valores de flujo obtenidos con y sin promotor para el ibuprofeno correspondientes a cada célula.

Valores de flujo (µg/cm <sup>2</sup> h)		
nº	con	sin
Célula	promotor	promotor
1	1.45	32.46
2	5.17	27.25
3	1.78	29.27
4	1.9	22.25
5	4.46	13.84
6	6.39	31.16
X ± DE	3.53 ± 2.09	26.04 ± 6.96

En la Figura 1, se expone la representación gráfica de la correlación obtenida acompañada de su correspondiente ecuación.

De los resultados obtenidos puede concluirse que existe una correlación directa entre los valores de TEWL y los flujos transdérmicos. Este hecho pone de manifiesto la influencia del valor del TEWL en cada pieza de piel en la

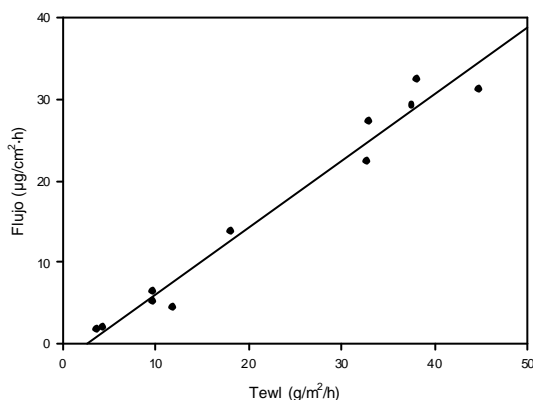
permeación transdérmica del ibuprofeno. En principio puede extrapolarse esta correlación a los estudios transdérmicos en general.

A partir de los resultados obtenidos se pone en evidencia la importancia de llevar a cabo estudios transdérmicos con piezas de piel cuyo valor de TEWL esté controlado previamente a fin de disminuir la variabilidad de los parámetros transdérmicos debido a este factor.

Son necesarios futuros estudios para establecer los márgenes de valores de TEWL operativos. En principio los resultados disponibles indican que valores operativos de TEWL, trabajando con piel intacta, serían inferiores a 6 (2).

### Bibliografía

1. Abdou, H. M. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Pág. 165. Mack. Publishing Company. Easton. Pennsylvania. USA. 1989.
2. Pinnagoda, J. Tupker, A. Agner, T. Serup, J. "Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement". Contact. Dermatitis. 1990: **22**: 164-178.



$$y = 0.824X - 1.9737$$

$$r = 0.9943$$

$$p < 0.05$$

**Figura 1:** Representación gráfica de la correlación obtenida entre los valores de flujo y de TEWL correspondientes a los estudios transdérmicos con ibuprofeno con y sin promotor.