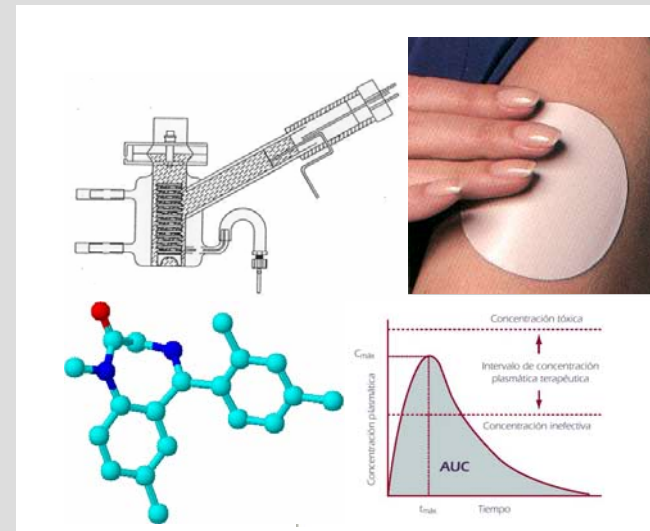




PERMEACIÓ TRANSDÈRMICA D'UNA SÈRIE DE BENZODIAZEPINES



Màrius Duran i Hortolà



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



1. INTRODUCCIÓ

Algunes de les alteracions del comportament més freqüents en la població actual són les que afecten el sistema nerviós, que sovint es concreten en angoixa, irritabilitat, insomni. A part de teràpies no farmacològiques pel seu tractament (psicoteràpia), i segons el tipus d'angoixa que presenta la persona, els fàrmacs que avui en dia són prototipus pel seu tractament pertanyen al grup de les benzodiazepines. Segons el Pla de Salut de Catalunya 1999-2001 el seu consum, aquests darrers anys, ha anat en augment, tal com es pot veure reflectit en la Taula 1.1. De les benzodiazepines de més elevat consum a Catalunya, tres d'elles (Lorazepam, Alprazolam i Diazepam) s'han inclòs en el present estudi.

Taula 1.1 : Consum de benzodiazepines en dosi diària definida per 1000 habitants i dia (DHD) Catalunya 1996-1998^Δ			
Fàrmacs	1996	1997	1998
Lorazepam[#]	9.899	10.962	12.115
Alprazolam[#]	8.087	9.850	11.597
Lormetazepam	7.868	8.921	10.068
Diazepam[#]	7.841	8.000	8.091
Clorazepat dipotàssic	5.233	5.308	5.342
Flunitrazepam	2.704	2.236	1.449
Ketazolam	1.288	1.229	1.207
Loprazolam	1.236	1.218	1.201
Flurazepam	1.034	0.980	0.943
Medazepam	1.008	0.927	0.409
Altres	3.393	3.081	3.038
Total	49.537	52.712	55.460

^Δ Font: Pla de Salut de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Servei Català de Salut. Sistema d'informació de farmàcia.

[#] Benzodiazepines estudiades en la present Memòria

També s'ha de dir que les benzodiazepines figuraren entre els grups terapèutics de més consum (en import) del Sistema Nacional de Salut durant els anys 1999 i 2000 (Ministerio Sanidad y Consumo, 2000 ; 2001).

L'administració d'aquests fàrmacs a l'organisme es realitza majoritàriament per via oral. En aquest sentit, es considera que la via d'administració condiona, entre altres factors, la forma farmacèutica que conté el fàrmac i la pauta de dosificació que el pacient ha de seguir per a obtenir la resposta terapèutica òptima. La recerca portada a terme aquests darrers anys ha posat de manifest que la via transdèrmica pot ser considerada, per a fàrmacs amb característiques físico-químiques, biofarmacèutiques, farmacocinètiques i



farmacològiques idònies, com una alternativa a la via oral. Els avenços en tecnologia farmacèutica han cristal·litzat en l'obtenció, per a determinats fàrmacs, de sistemes d'alliberament transdèrmic (SAT). Els avantatges que presenten els SAT enfront de formes farmacèutiques d'administració oral poden resumir-se principalment en els següents (Ranade, 1996):

1. S'evita que el fàrmac passi per zones anatòmiques amb gran activitat metabòlica (sistema gastro-intestinal).
2. S'eviten les molèsties digestives que acompanyen l'administració d'alguns fàrmacs per via oral.
3. S'obtenen concentracions plasmàtiques sostingudes de fàrmac durant dilatats períodes de temps. És útil en el cas de fàrmacs de marge terapèutic estret.
4. Permeten augmentar els intervals de dosificació.
5. Eviten l'efecte de primer pas hepàtic.
6. Es pot interrompre la incorporació de fàrmac a l'organisme en qualsevol temps si apareixen fenòmens adversos i/o tòxics.
7. Permeten un millor seguiment dels intervals de dosificació per part del pacient i, en conseqüència, millora el compliment terapèutic.

No podem oblidar però que també existeixen alguns inconvenients (Ranade, 1996):

1. Els fàrmacs que necessiten nivells plasmàtics elevats tenen una activitat intrínseca baixa i no es poden administrar per aquesta via.
2. Els adhesius no s'adhereixen bé a tot tipus de pells.
3. El fàrmac o la seva formulació poden provocar irritació o sensibilització a la pell.
4. Pot ser incòmode per a algunes persones.
5. A vegades és car.



Figura 1.1 : Sistema d'administració transdèrmica (SAT)



A l'actualitat ja s'han comercialitzat diferents fàrmacs presentats en forma de SAT:

- Nitroglicerina, potent vasodilatador coronari, com a agent profilàctic de l'angina de pit (Minitran[®] 5, 10 i 15 ; Solinitrina TS; Nitradisc ; Nitroderm; Cardiodisco "10", "5" -125mg, 62,5 mg-).
- Escopolamina-Hioscina (Scopoderm[®]) per a combatre el mareig associat a la cinetosi.
- Estrògens (estradiol) com a tractament hormonal per a restaurar l'equilibri durant la menopausa. (Evopad[®] 50, Estraderm TTS, Estradiol Bexal "100", "50" -8mg, 4mg-, Menorest 75).
- Nicotina per a intentar deixar de fumar. (Nicotinell TTS 10, 20 i 30).
- Fentanil, analgèsic opiàcic per al tractament de dolor crònic (Duragesic "100", "50", "25" -10 mg, 5 mg, 2,5 mg-).
- Testosterona com a tractament hormonal (TheraDerm-LRS).
- Difenhidramina, antihistamínic (Zenol).
- Indometacina, antiinflamatori (Indomethin).
- Flurbiprofé, antiinflamatori (Zepolas).

D'acord amb les consideracions exposades, a la Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona s'està portant a terme una línia d'investigació que estudia la potencial utilització de la via transdèrmica per a administrar fàrmacs de diferents accions farmacològiques. Així ja s'han realitzat estudis transdèrmics de dihidropiridines (Diez, 1992), antiemètics (Calpena, 1994), d' Alprazolam (Boix, 1998) i d'antiinflamatoris no esteroïdals (Cordero, 1999) en pell humana.

L'elevada prevalença dels trastorns de l'ansietat en la població general, la introducció de les benzodiazepines a la farmacopea i la ràpida millora dels símptomes han provocat que representin en l'actualitat un dels grups farmacològics més prescrits. Aquesta situació ha provocat una gran activitat investigadora dirigida a l'establiment de noves indicacions, noves vies d'administració i també l'estudi de les complicacions que porten associades en el seu ús prolongat. Per aquest motiu, a la Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica s'ha estudiat la possibilitat d'administrar per via transdèrmica diferents fàrmacs corresponents a la sèrie de benzodiazepines amb la finalitat d'obtenir-ne el màxim rendiment terapèutic.

1.1 CARACTERÍSTIQUES DE LES BENZODIAZEPINES

En aquest apartat es comenten les característiques de les benzodiazepines més íntimament lligades amb la seva potencial permeació transdèrmica. En general, el potencial d'ús d'un fàrmac per a ser administrat per via transdèrmica es basa en les seves propietats farmacològiques (que determinen la dosi terapèutica), farmacocinètiques i físico-químiques.

1.1.1 Característiques farmacològiques

Des de la introducció del clordiazepòxid a la farmacopea els anys 60, les benzodiazepines constitueixen l'eina principal per al tractament de l'ansietat i l'insomni. El seu efecte es deu a la interacció amb el complex-receptor $GABA_A$ (Figura 1.2), proteïna oligomèrica de 250 kD amb 5 subunitats α , β , γ (Foye, 1995), que provoca l'entrada de clorur a la neurona, disminuint-ne l'excitabilitat. Aquesta acció exerceix un efecte inhibitor sobre dos grans sistemes de transmissió cerebral (dopaminèrgic i noradrenèrgic fonamentalment), per la qual cosa la seva traducció clínica és la depressió del sistema nerviós central.

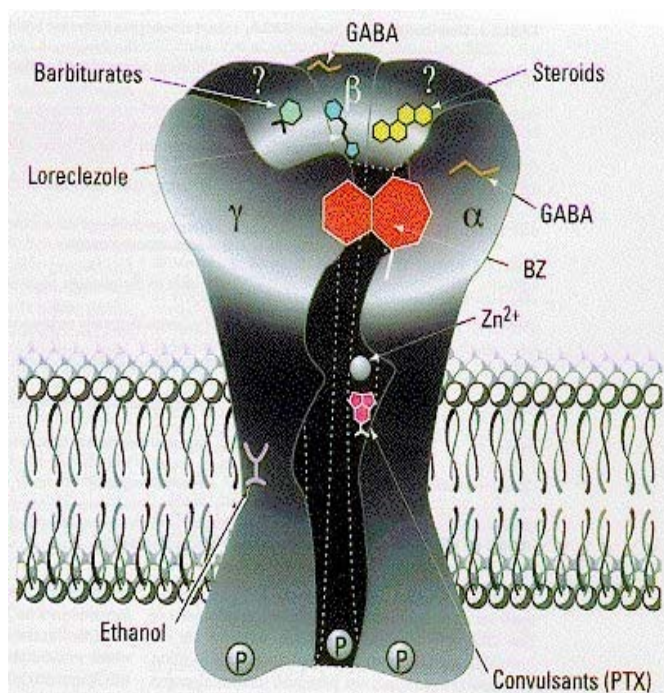


Figura 1.2 : Representació gràfica del receptor gabaèrgic ($GABA_A$)

El seu ús terapèutic s'ha basat en la seva capacitat ansiolítica, hipnòtica, anticonvulsivament i miorelaxant, si bé els estudis clínics han demostrat la seva utilitat en moltes altres situacions com crisis d'angoixa, fòbies, depressió, prevenció d'episodis maníaco-depressius, psicosis agudes, catatonia, agitació psicomotriu, alguns trastorns



amnèsics, espasticitat i anestèsia, entre altres. Tot i això la seva utilització majoritària és com a ansiolítics i hipnòtics.

La classificació americana dels trastorns d'ansietat més recents (DSM-IV) en descriu vuit tipus :

1. Ansietat generalitzada
2. Crisi d'angoixa
3. Agorafòbia
4. Fòbia simple
5. Fòbia social
6. Trastorn obsessivo-compulsiu
7. Trastorn per estrès post-traumàtic
8. Trastorn per angoixa no específica

Malgrat que es tracta d'entitats que difereixen en la seva base neuroquímica i de la seva resposta a diversos tractaments, totes elles cursen amb angoixa com a símptomatologia prominent, i en la majoria dels casos les benzodiazepines han mostrat alguna eficàcia en el control.

Hi ha també altres quadres que comporten ansietat i que queden englobats en altres categories com per exemple: distímia, depressió major, trastorns adaptatius, trastorns somatoformes, trastorns dissociatius, psicosis, diversos tipus d'insomnis i altres trastorns orgànics cerebrals. En tots ells, en major o menor grau, les benzodiazepines han estat els fàrmacs d'elecció per al tractament de l'ansietat que comporten.

Així, doncs, l'ús crònic de les benzodiazepines ha estat habitual en la pràctica clínica fins fa pocs anys. Aquest fet es deu fonamentalment al desconeixement que ha existit sobre la relació risc / benefici d'aquest tipus de tractaments i de les complicacions (Reaccions Adverses) que comporten a llarg termini. La utilització racional d'aquests fàrmacs es basa en la correcta comprensió diagnòstica i terapèutica del problema específic. És imprescindible tenir en compte la patologia a tractar, la seva eventual cronicitat i recurrència i la duració necessària del tractament i els riscos associats a aquests fàrmacs. Existeixen nombroses benzodiazepines comercialitzades a l'Estat Espanyol que es poden classificar segons la durada de la seva acció en d'efecte prolongat, intermedi i curt, com es pot veure en la Taula 1.2 següent:



Taula 1.2: Classificació de les benzodiazepines* segons la durada de la seva acció

Acció prolongada	Acció intermèdia	Acció curta
Clobazam [#]	Alprazolam [#]	Midazolam [#]
Clonazepam [#]	Lorazepam [#]	Brotizolam
Diazepam [#]	Pinazepam [#]	Clotiazepam
Clorazepat dipotàssic	Bromazepam	Loprazolam
Clordiazepòxid	Flunitrazepam	Triazolam
Flurazepam	Ketazolam	
Halazepam	Lormetazepam	
Quazepam	Nitrazepam	
Tetrazepam	Oxazepam	

[#] Benzodiazepines motiu d'estudi en la present Memòria
^{*} Informació Terapeutica del Sistema Nacional de Salud (1997); 21(5); pp. 113-126.

Altres indicacions de les benzodiazepines han mostrat la seva eficàcia en el tractament de situacions comunes com la desintoxicació de substàncies (alcohol, heroïna).

Cal comentar també els riscos associats al seu ús prolongat:

1. Riscos psicològics : sobre l'atenció, la psicomotricitat, les funcions cognitives i la memòria) (Woods, 1992)
2. Potencial d'abús (O'Sullivan, 1993). Les dues benzodiazepines que més freqüentment són objecte d'abús són el Diazepam i l'Alprazolam especulant-se que la causa pot ser deguda a la seva alta lipofília i disponibilitat (Schweizer, 1995). A l'Estat espanyol la preferència per benzodiazepines de vida curta o ultracurta per part de drogodependents ha pogut ser observada en el 80% de la mostra estudiada (San, 1993), essent el flunitrazepam el fàrmac més emprat (68,4%) seguit pel Clorazepat (13%) i el Diazepam (12,4%).
3. Dependència física i síndrome de privació de benzodiazepines. Aquesta és una conseqüència inexorable del seu ús prolongat. Els factors que ho condicionen són:
 - a. Durada del tractament. És el factor més determinant; s'ha descrit que pot aparèixer ansietat de rebot a les 4 setmanes d'iniciat el tractament (Rickels, 1988).
 - b. Dosi de manteniment total diària i velocitat de retirada.
 - c. Potència i semivida del fàrmac.



1.1.2 Característiques fàrmaco-cinètiques

La diferent solubilitat de les benzodiazepines i, per tant, la seva velocitat d'absorció i distribució, la presència o absència de metabolits actius i la semivida plasmàtica del component actiu estableixen diferències entre elles (Flórez, 1997).

Totes s'absorbeixen bé per via oral, el t_{max} indica la rapidesa amb què s'inicia l'efecte. El Clorazepat i el Prazepam són profàrmacs que es transformen en N-desmetildiazepam (nordiazepam); el clorazepat ho fa en tracte intestinal i el Prazepam al fetge. Per via intramuscular, el Clordiazepòxid i el Diazepam presenten una absorció erràtica i lenta, probablement per concentrar-se en el teixit adipós; però les altres benzodiazepines ho fan amb major rapidesa. La via rectal és eficaç en el cas d'utilitzar solucions de Diazepam en nens petits, assolint-se concentracions elevades amb activitat anticonvulsivament en 10-20 min, per la qual cosa pot substituir a la via i.v. en cas necessari; aquesta absorció, en canvi, és més erràtica en adults o quan el Diazepam està preparat en forma de supositori.

La rapidesa d'acció depèn també de la facilitat per a travessar la barrera hemato-encefàlica, essent un factor decisiu el grau de liposolubilitat. S'uneixen en general amb elevada proporció al locus II de l'albumina; malgrat que pot ser desplaçada per àcids carboxílics, aquesta interacció no acostuma a tenir especial conseqüència clínica.

El metabolisme és molt complex. Les reaccions metabòliques més importants són les d'oxidació per oxidases mixtes microsomals hepàtiques i les de conjugació amb àcid glucurònic o amb sulfat. Mentre les primeres originen molts productes intermedis actius, les segones produeixen derivats inactius. Les semivides dels productes actius superen les dels compostos originaris. L'edat i la insuficiència hepàtica redueixen més les reaccions oxidatives que les de conjugació; aquest fet és important en l'elecció d'un principi actiu per a la gent gran o per a malalts amb insuficiència hepàtica.

Com a conseqüència de tot l'anterior, s'han classificat en benzodiazepines d'acció curta, intermèdia i llarga (Taula 1.2). Aquesta classificació, si tenim en compte els principals paràmetres fàrmaco-cinètics, s'exposa en la taula 1.3. Es basa en la semivida i el període de temps en què el principi actiu es troba per sobre de la CME (concentració mínima eficaç), es útil per a diferenciar tractaments aguts i a temps fix (com succeeix amb l'activitat hipnòtica), més que per a valorar una acció crònica com l'ansiolítica.



Taula 1.3: Característiques fàrmaco-cinètiques d'algunes benzodiazepines						
Fàrmac	t _{max} via oral (h)	Unió a proteïnes plasmàtiques	Semivida (h)	Vol dist (L / kg)	Metabòlits actius	Dosi oral diària (mg)
Acció curta						
Midazolam	0.25 – 0.8*	95% [#]	2 - 5 [#]	1 – 2.5*	No [#]	15 [∩]
Triazolam	1 - 2*	90%*	1.7 – 5.5*	0.8 – 1.3 [#]	No [#]	0.125-0.500 [#]
Acció intermèdia						
Alprazolam	1 – 2 [#]	80% [#]	12-15 [#]	1.1 [#]	No [#]	0.5-4 [#]
Bromazepam	1 - 2*	74% [∩]	8-20*	0.95*	Sí [∩]	4.5 - 9 [∩]
Flunitrazepam	1 - 2*	80%	20-30*	0.6-3.6*	Sí [∩]	1 [∩]
Lorazepam	1 - 6 [#]	88-92 % [#]	10-20 [#]	1.3 [#]	No [#]	2-4 [#]
Nitrazepam	1.4*	88%*	24-29*	2.4-4.8*	No [∩]	5 - 10 [∩]
Acció llarga						
Clobazam	1-3*	89%*	11-77*	0.9-1.8*	Sí [∩]	20 – 30 [∩]
Clorazepat	1-2 [#]	80-95% [#]	No sig. [#]		Sí [#]	15-60 [#]
Diazepam	0.5-2 [#]	96% [#]	20-80 [#]	1.1 [#]	Sí [#]	4-40 [#]
Clonazepam	1 - 2 [#]	86% [#]	18-50 [#]	1.8-4 [#]	No [#]	1.5-20 [#]
<p>[#] Dades extretes de www.emedline.com/lexicomp/ [*] Dades extretes de www.medynet.com/cgi-bin/ [∩] Vademècum Internacional (42^a ed), 2001. [∩] Catálogo de especialidades Farmacéuticas 2001.</p>						



1.1.3 Estructura de les benzodiazepines

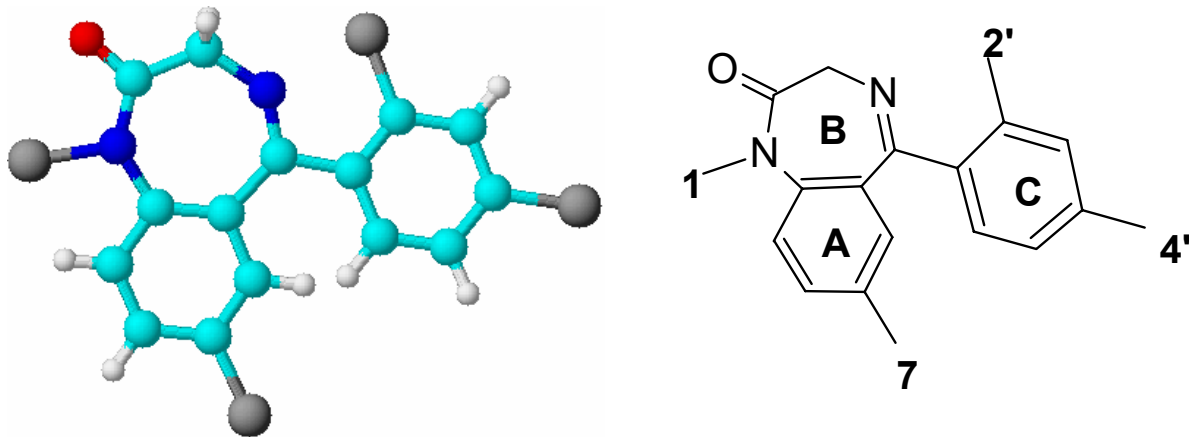


Figura 1.3 Estructura química bàsica del grup benzodiazepines

Relació estructura-activitat farmacològica

Les benzodiazepines deriven d'una estructura bàsica que consisteix en tres anells (A, B i C en la figura 1.3) Amb l'objectiu d'estudiar les relacions estructura-activitat (QSAR) s'han estudiat variacions en els anells A,B i C per a determinar la influència i les relacions entre els substituents i l'activitat biològica de les posicions 1, 7, 2' i 4', que són rellevants. Les innovacions més recents afecten a l'enllaç entre N¹ i 2-ceto de l'anell azepina, que forma un tercer anell fusionat, com en el cas triazolo-benzodiazepines: triazolam i alprazolam, i l'anell imidazòlic del Midazolam. Els resultats demostren que s'incrementa la potència comparant-los amb els 1-metil compostos. Això demostra que la funció 2-ceto no és essencial.

Es pot concloure el següent:

- **Sobre l'anell A**
 1. La posició més determinant de l'activitat és la 7.
 2. Generalment els grups electròfils (com per exemple els halògens Cl, Br , o grups NO₂ , CF₃) a la posició 7 incrementen l'activitat. En canvi els grups nucleòfils (com per exemple CH₃ , CH₃O CH₃) la disminueixen. Substituents en altres posicions diferents de la 7 (6, 8, 9) de l'anell A originen disminució de l'activitat.
- **Sobre l'anell B**
 1. En el N¹ s'aconsegueix augmentar l'activitat amb substituents N-alkil, haloalkil, alquil i cicles petits o grups aminoalkil. Així la presència d'un grup metil a la posició 1 incrementa l'activitat i els substituents voluminosos en aquesta posició disminueixen l'activitat
 2. A la posició 3: la hidroxilació disminueix la potència degut a una ràpida conjugació (malgrat tot s'utilitzen en la clínica: oxazepam, lorazepam).
- **Sobre l'anell C**
 1. Grups electròfils (Cl, F) a la posició 2' augmenten l'activitat. Combinant substituents pròxims al C-7, 2' i N¹ s'aconsegueixen bones propietats additives.



2. Algun substituent a la posició 4' fa disminuir molt l'activitat.
3. El C-anell pot ésser heteroaromàtic, com per exemple en el cas del 2-piridil (Bromazepam); igualment succeeix amb cicloalquenil (Tetrazepam).

Les característiques individuals de les benzodiazepines estudiades, així com el detall de les seves propietats físico-químiques i farmacològiques, es poden consultar en l'Annex de la present memòria. En relació a les benzodiazepines estudiades, els substituents de les posicions farmacològicament importants dels anells A, B i C es poden consultar de forma resumida a la taula 1.4 :

	Anell A	Anell B	Anell C	Utilització
<i>Alprazolam</i>	(7) Cl	(1 i 2) Triazolo	-	Tranquil·litzant
Clobazam	(7) Cl	(1) CH ₃ (2 i 4) =O	-	Tranquil·litzant
Clonazepam	(7) NO ₂	- (2) =O	(2') Cl	Antiepilèptic
Diazepam	(7) Cl	(1) CH ₃ (2) =O	-	Tranquil·litzant
Lorazepam	(7) Cl	(2) =O i (3) –OH	(2') Cl	Hipnòtic-sedant
Midazolam	(7) Cl	(3 i 4) Imidazol	(2') F	Hipnòtic-sedant
Pinazepam	(7) Cl	(1) Propinil i (2) =O	-	Tranquil·litzant

[#] Entre parèntesi s'indica la posició dins l'estructura química

Donat que en els estudis de permeació transdèrmica de fàrmacs s'ha posat de manifest la importància de l'establiment d'unions d'hidrogen entre la molècula difusible i l'estrat corni (Pugh, 1996; Pugh, 2000; Du Plessis, 2001) en la taula 1.5 es relaciona la potencialitat de formació de ponts d'hidrogen per a cadascuna de les diferents benzodiazepines

	H – Donadors	H - acceptors
<i>Alprazolam</i>	0	4
Clobazam	0	4
Clonazepam	1	6
Diazepam	0	3
Lorazepam	2	4
Midazolam	0	3
Pinazepam	0	3

[#] Dades obtingudes de la base de dades SciFinder Scholar 2001



1.2 PERMEABILITAT TRANSDÈRMICA

1.2.1 Característiques de la pell

L'epidermis humana està particularment ben adaptada per a exercir la seva funció fonamental de "barrera" limitant d'entrada dels agents exteriors i participa de l'homeòstasi general de l'organisme en regular la pèrdua d'aigua trans-epidèrmica. Per la seva gran superfície, uns 2 m² (Hadgraft, 2001), la pell constitueix quantitativament l'òrgan més important en contacte amb el medi exterior. Aquesta "barrera protectora" no ho és totalment, de protectora, ja que és pràcticament permeable a totes les substàncies, variant tan sols el seu grau de permeabilitat. Això té a veure principalment amb l'estat fisiològic de la pell i les propietats físico-químiques dels components que s'hi posen en contacte (excipient, vehicle).

Altres funcions importants de la pell com a òrgan són: prevenció de la deshidratació de l'organisme per pèrdua de fluids, regulació de la temperatura del cos, comportament com a òrgan sensorial, prevenció de lesions mecàniques, informació de la resposta immune de l'organisme i rellevant paper en la producció de vitamina D. (Freedberg, 1999).

1.2.1.1 La pell interfase terapèutica

La impermeabilitat relativa de la pell ha fet que durant molt de temps l'administració cutània de medicaments es limités al tractament dels trastorns instaurats a les estructures cutànies:

- de l'estrat corni (antisèptics, antifúngics, queratínics),
- dels teguments pròpiament dits: epidermis viva, dermis i annexos cutanis (corticoides, anestèsics locals, antiacneics, cicatritzants.),
- i de les estructures no cutànies situades sota els llocs d'aplicació: músculs i articulacions (miorelaxants, analgèsics, antiinflamatoris.) aquesta última aplicació s'anomenarà "regional", *versus* l'aplicació concernent a la pell, que es defineix com a "local" o tòpica.

També el concepte d'impermeabilitat de la pell, ha estat fins fa poc temps el factor limitatiu per a considerar l'administració transdèrmica com una via d'administració adreçada a tractaments sistèmics. Els avenços en tecnologia farmacèutica permeten, en l'actualitat, modular la permeació transdèrmica de fàrmacs per a complimentar tant tractaments locals com sistèmics. El disseny de nous sistemes d'alliberament de fàrmacs per a ser administrats per via transdèrmica permet mantenir el fàrmac en les estructures cutànies, evitant efectes secundaris sistèmics o al contrari, potenciar el pas dels principis actius a través de la pell a fi d'obtenir efectes sistèmics.

Els estudis de permeació transdèrmica permeten posar de manifest, segons les característiques del fàrmac en la formulació administrada a la superfície de



la pell, quina proporció del principi actiu arriba al teixit cutani o a estructures situades sota la pell. La composició química i la naturalesa de l'excipient (bases lipòfiles, bases anhidro-hidròfiles, sistemes emulsionants [A/O i O/A], gels, locions, pols, sistemes transdèrmics) definiran la capacitat del principi actiu contingut en la formulació per a migrar vers l'estrat corni i difondre's (Marty, 1991).

1.2.1.1.1 Terminologia

L'absorció percutània correspon a la transferència d'una substància des del medi exterior fins a la sang. Pot ser definida com la suma de dos fenòmens: una **permeació** de les molècules a través de la pell, seguida d'una **absorció** per la circulació sanguínia o limfàtica des de la dermis **papil·lar** i des de la dermis profunda (figura 1.4).

L'etapa de **permeació**, en termes físics, és una difusió passiva entre cada estructura del tegument: estrat corni, epidermis de Malpighi, dermis i annexos cutanis, produint-se prèviament un procés de repartiment entre el vehicle que conté el fàrmac i els lípids de l'estrat corni, sense el qual repartiment cap canvi fóra possible. Aquesta etapa necessària correspon a l'alliberament, a partir del vehicle, de les molècules que es difondran, i que després passaran a disposició de l'organisme. Una vegada absorbida la substància es distribueix per l'organisme i, després d'haver estat metabolitzada o no, és eliminada. Els processos successius que segueix el fàrmac en l'organisme, després de l'absorció percutània, són similars als que es troben en altres vies d'administració.

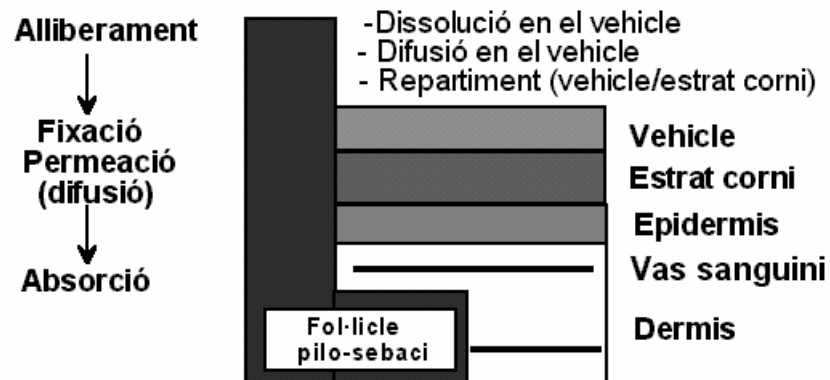


Figura 1.4: Representació esquemàtica de les diferents fases que es segueixen en el procés d'incorporació d'un fàrmac a través de la pell



1.2.1.1.2 Vies de penetració a la pell

D'acord amb l'estructura anatòmica de la pell (Figura 1.5), les substàncies exògenes poden, potencialment, travessar la pell a través de quatre vies: intercel·lular, intracel·lular, transfol·licular i a través de les glàndules sudoríferes. El procés de permeació transdèrmica de les substàncies, des d'un punt de vista global, es pot desenvolupar a través de les quatre vies esmentades, però en la pràctica, es porta majoritàriament a terme a través de la via intercel·lular i sobretot a través de la intracel·lular. Dins el context de les vies de penetració de fàrmacs a través de la pell, l'epidermis i la dermis tenen un paper fonamental. Es poden evidenciar aquestes estructures en les figures 1.5 i 1.6.

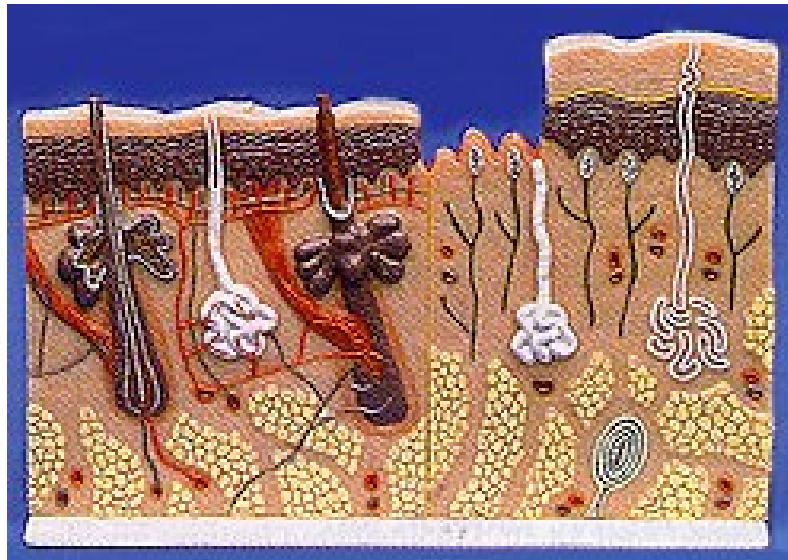


Figura 1.5: Secció de pell humana, es poden observar les estructures anatòmiques que la componen

En l'epidermis, l'estrat corni és reconegut com la tanca: l'obstacle a la difusió (Dugard, 1981; Scheuplein, 1983), *in vitro*, presenta una resistència a l'absorció pràcticament igual a la de tota la pell. L'eliminació total de l'estrat corni per delaminació amb una cinta autoadhesiva (*stripping*) porta a l'obtenció d'una part de pell insoluble en aigua, i a l'augment de la permeació dels agents químics (Flynn, 1989). La resistència de l'epidermis viva a la difusió és molt feble comparativament amb la de l'estrat corni, però malgrat això s'admet que, quan s'elimina per *stripping*, l'epidermis pot tenir un paper de tanca important davant de molècules molt hidròfobes (Wepierre, 1967).



Les estructures dèrmiques, per a una pell no lesionada, participen modestament en la funció global de tanca. Si les substàncies en el seu procés de permeació transdèrmica, condicionades per la formulació dissenyada, no arriben a les zones vascularitzades situades a la dermis, exerciran un efecte local, com en el cas dels esteroides i antiinflamatoris no esteroidals (indometacina, diclofenac, piroxicam...), que permeten el tractament d'alteracions patològiques instaurades en la zona, sense que pràcticament accedeixin a la circulació sistèmica. Però, si la substància està formulada en un vehicle que faciliti el seu accés a zones irrigades de la dermis, accedirà a la circulació sistèmica. En aquesta zona es compleixen les condicions SINK, és a dir, el fàrmac s'absorbirà a favor de gradient de concentració degut a que la pròpia circulació sanguínia drena el fàrmac absorbit. Considerant l'epiteli capil·lar com a membrana absorbent que separa la part externa del sistema, dermis, i la interna, sang, a cada unitat de temps la quantitat de fàrmac en la part interna del sistema es pràcticament nul·la.

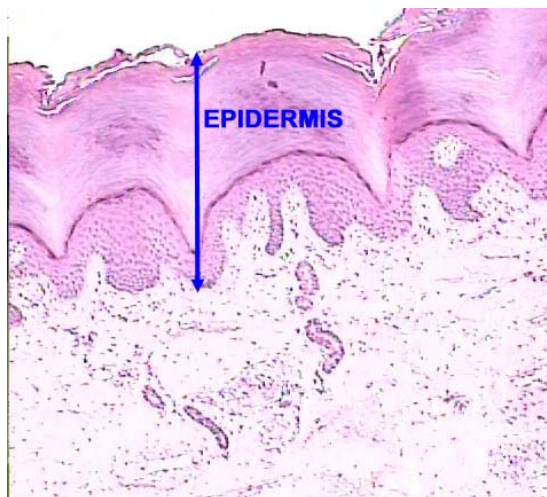


Figura 1.6 : Microfotografia de tall histològic de la pell

1.2.1.1.2.1 Penetració transepidèrmica

L'estructura deguda a l'estrat corni permet ser representada esquemàticament com un mur de "maons", constituïts per cèl·lules còrnies de naturalesa hidròfila degut al seu contingut en proteïnes, envoltades per un "ciment" lipòfil constituït de lípids que omplen els espais extracel·lulars. La difusió a través de l'estrat corni, en aquestes condicions, pot efectuar-se bé pel pas transcel·lular directament, passant per cèl·lules i espais extracel·lulars successivament, o bé pel pas intercel·lular, pels espais tortuosos deixats lliures entre els corniòcits. (Figura 1.7)

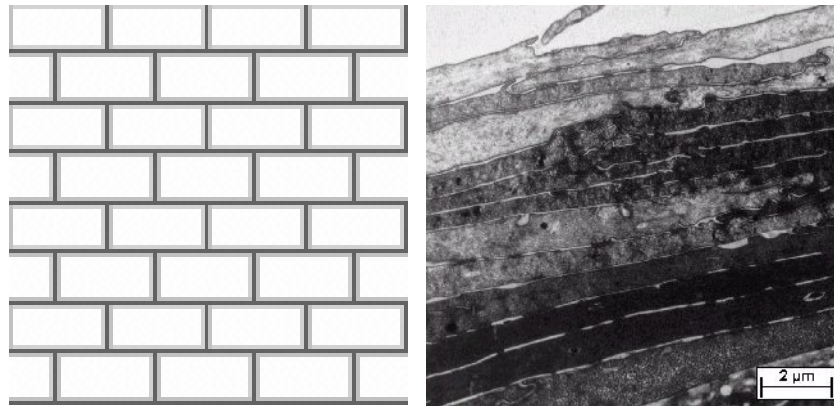


Figura 1.7: Els corniòcits es disposen de forma similar als maons d'una construcció

Tenint en compte que la petita superfície relativa dels espais intercel·lulars, no representa més del 0,4 % l'1 % de les cèl·lules còrnies (Scheuplein, 1972), i al voltant del 5 % del volum de l'estrat corni (Agache, 1981), ha estat admès que **la difusió més directa és per la via intracel·lular**, constituint l'única via d'entrada de molècules exògenes. Dissolvents com el dimetilsulfòxid (DMSO), la dimetilacetamida, la dimetilformamida, o tensioactius com el laurilsulfat sòdic, són susceptibles d'actuar directament sobre la queratina modificant-ne l'estructura, i permeten promoure la difusió de nombroses substàncies en augmentar el pas intracel·lular, la qual cosa permet confirmar, almenys parcialment, el rol que tenen aquestes vies (Barry, 1989).

En aquestes condicions, la difusió intercel·lular ha estat durant molt de temps considerada com quantitativament negligible i proposada com a via de migració predominant per a molècules de baix pes molecular i fortament lipòfiles. L'anàlisi estructural de l'estrat corni ens mostra que els lípids expulsats entre els espais intercel·lulars en el moment de l'etapa final de la diferenciació epidèrmica -esterols lliures o esterificats, àcids grassos lliures, triglicèrids i esfingolípids- estan organitzats en biestrats orientats separant les zones "hidròfiles" i les zones "lipòfiles", creant així un domini de difusió laminar de propietats físico-químiques oposades (Elias, 1981). El volum intercel·lular és igualment diferent segons la posició anatòmica, essent més important en l'**stratum compactum** que a nivell de les cèl·lules escamoses, i l'eficàcia de la



barrera còrnia no es pas homogènia, sobretot a l'alçada de l'estrat corni (Elias, 1974).

El rol que juguen els lípids intercel·lulars ha estat demostrat per autoradiografia i confirmat pel pas de l'aigua i l'àcid salicílic, molècules hidròfiles, en què la velocitat de difusió varia segons una relació inversa amb la "taxa" de lípids cutanis (Elias, 1981), i en què la permeació pot ser afavorida fent que la fluïdesa d'aquests lípids augmenti, fet que redueix la seva resistència a la difusió i, per tant, la seva capacitat de barrera (Golden, 1986). Si bé la importància de la via intercel·lular és avui dia reconeguda, les modalitats exactes d'aquesta permeació són, malgrat això, hipotètiques. Les molècules polars es dirigeixen vers les regions "hidròfiles", i les molècules menys polars (Barry, 1988) van als estrats lípidics intercel·lulars, a les regions "hidròfobes", permetent la difusió.

Si els lípids intercel·lulars tenen un paper cabdal en la funció obstacle de l'estrat corni, altres factors haurien de tenir-se igualment en consideració. Així, una relació directa entre la mida del corniòcit i la permeabilitat cutània es posa en evidència. A igualtat d'espessor còrnia, la pèrdua insensible d'aigua i l'absorció de molècules tipus són tant més grans quant més petita es fa la mida del corniòcit i més important és el volum dels espais intercel·lulars (Rougier, 1989). Aquests resultats mostren la necessitat de considerar la funció obstacle com el resultat conjunt de les interaccions anatòmiques, morfològiques i físico-químiques.

La pèrdua d'aigua transepidermíca (TEWL) pot ser considerada en l'actualitat, com un paràmetre indicatiu de l'estat funcional de la barrera cutània (Surinchak, 1985).

1.2.1.1.2.2 *Penetració a través dels annexos cutanis*

En la major part del cos, l'estrat corni és travessat per fol·licles pilo-sebacis i glàndules sudorípares (veure figures 1.5 i 1.8); aquestes estructures ofereixen zones de menys resistències (**shunts**) per a la permeació de les molècules. La importància relativa d'aquestes vies de difusió depèn de la seva superfície en relació a la de l'estrat corni, així com del lloc anatòmic, i de l'aptitud de les molècules al pas i difusió en el seu si. En l'home aquests dos tipus d'annexos no representen pas més del 0.1 a l'1 % de la superfície cutània total (Kligman, 1983); mentre que en altres espècies animals són molt més importants; per exemple, en el cas del ratolí sense pèl, el 10 % de la superfície cutània (Corroler M, 1978; Wester, 1989).



L'estructura anatòmica de les glàndules sudorípares es complexa i la seva pròpia resistència a la difusió, difícil d'avaluar. De fet, el seu rol com a via de permeació és força discutible, però malgrat l'antiguitat dels treballs, aquestes glàndules semblen participar efectivament en la permeació de iode, de la histamina i de l'adrenalina (Tas, 1958). Les glàndules sudorípares podrien intervenir en el mecanisme de la difusió dels electròlits i de les formes iòniques per a les molècules ionitzables, com en el cas de l'administració percutània assistida pel corrent elèctric (iontoforesi) (Chien, 1988; Sloan, 1986).

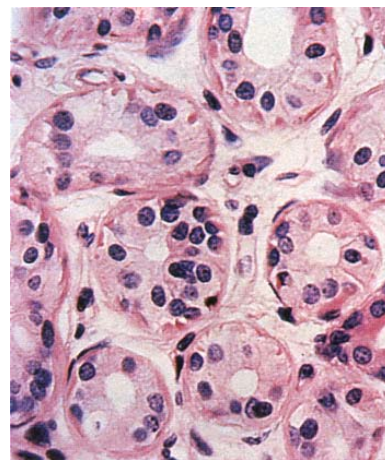
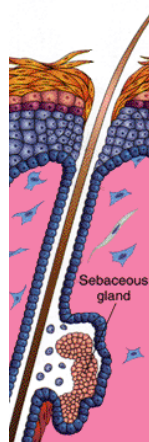


Figura 1.8 : Estructures corresponents a les glàndules sebàcies i les glàndules sudorípares.

Anatòmicament, els fol·licles pilo-sebacis estan localitzats en les invaginacions epidèrmiques i han estat sempre considerats com a *shunts* potencials, permetent un pas més ràpid. S'ha demostrat que les zones amb una forta densitat de fol·licles (cuir cabellut, axilles), ofereixen una permeabilitat superior enfront dels llocs menys protegits (avantbraç, palmell) (Maibach, 1971). Scheuplein (1965, 1967) va demostrar quantitativament, tenint en compte la capacitat de difusió de les molècules i les superfícies relatives als fol·licles pilosebàcis / pell llisa (sense pèls), que els *shunts* juguen, per a les molècules poc difusibles a través de l'estrat corni, un rol preponderant immediatament després de l'aplicació (Scheuplein, 1969). Aquesta teoria va ser verificada experimentalment en animals, amb la testosterona, compost ràpidament absorbible que penetra preferentment per via transepidèrmica. La difusió transfol·licular no intervenia durant les primeres hores de contacte, i en canvi sí per a la benzopirina, més difícilment absorbible, que migra principalment per via transfol·licular (Kao, 1988).



En els animals -tenint en comte la seva densitat follicular per unitat de superfície- la importància dels fol·licles és més accentuada, així la comparació de les cinètiques d'absorció a través d'una zona de pell normal o totalment privada de fol·licles pilo-sebàcics (Illel, 1988) mostra, que per a les molècules de capacitat de difusió diferent, el annexos cutanis permeten més ràpidament, per a un mateix animal, un flux d'absorció molt més important que per a una zona sense pèls (Wepierre, 1990; Hueber, 1992) (figura 1.9). Per contra, les variacions d'absorció observades en l'home no són realitzades únicament pel nombre de glàndules sebàcies presents. Per a l'àcid benzoic, la cafeïna i l'àcid acetilsalicílic, la permeabilitat de la pell del front és dues o tres vegades més elevada que la de l'avantbraç, ja que la distribució relativa de les glàndules sebàcies d'aquestes dues regions varia en un factor 50 a 100 (Rougier, 1989; Szabo, 1958). Els nombrosos estudis autoradiogràfics han posat en evidència la concentració dels principis actius en les regions pilo-sebàcies després d'una aplicació tòpica. Aquestes retencions no són pas obligatòriament el signe d'una permeació transfol·licular, però poden ser simplement el reflex d'una acumulació en els lípids sebàcies per a les molècules lipòfiles com els hidrocarburs que no es destrueixen ràpidament, degut a la seva insolubilitat en l'aigua, creant així una reserva follicular de principi actiu.

Podem concloure, doncs, que la via intrafol·licular no participa pràcticament en la permeació transdèrmica de fàrmacs. La via majoritària és la intracel·lular.

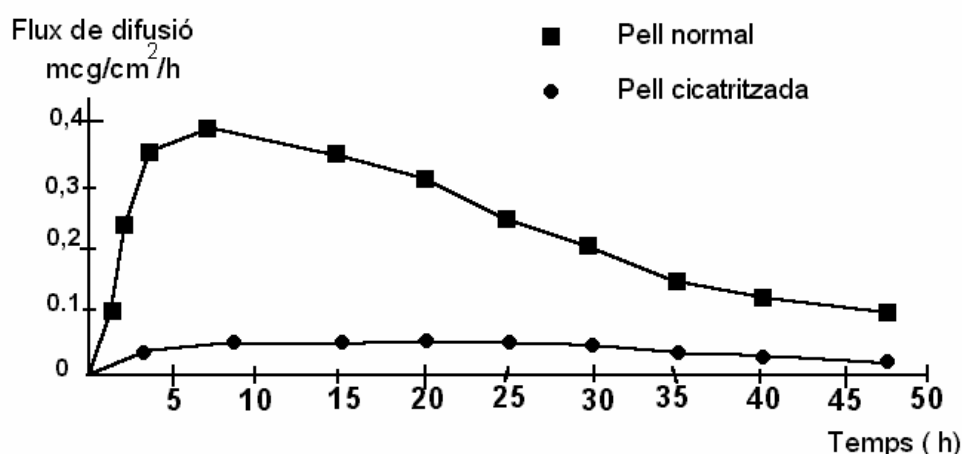


Figura 1.9: Flux d'absorció de l'estradiol mesurat *in vivo* (mcg/cm²/h) en el ratolí sense pèl després sobre pell normal o privada de fol·licles pilo-sebàcics (cicatritzada) d'una solució d'acetona (Wepierre, 1990).



1.2.1.1.2.3 Permeació i metabolisme

Si bé la capacitat enzimàtica de la pell és qualitativament similar a la del fetge, l'activitat global quantitativament és baixa i no representa més que d'un 2 a un 6 % dels valors hepàtics. L'activitat metabòlica cutània està localitzada principalment a nivell epidèrmic, on, per exemple la hidrocortisona, és metabolitzada en cortisona, l'estradiol en estrona, i on els esters dels corticosteroides són hidrolitzats (Noonan, 1989). En aquestes condicions, en el moment d'una administració percutània amb finalitat local o sistèmica, convé no oblidar un eventual efecte de primer "pas cutani" (Kao, 1987; 1989) que pot ser responsable de reaccions secundàries, com una irritació i una sensibilització, si les substàncies formades reaccionen com el cas del propranolol (Cormier, 1991).

L'activitat metabòlica pot igualment ser un factor determinant en l'absorció; així, *in vitro*, la difusió de l'alfa-benzopirina o de la testosterona està en relació directa amb la viabilitat de l'epidermis (Kao, 1985). La utilització d'un inhibidor de metabolisme, com el cianur de potassi, disminueix considerablement la difusió transcutània. Aquests resultats poden reforçar el concepte original per a analitzar l'absorció de productes poc polars (esteroides, alfa-benzopirines). Aquests compostos serien capaços, en funció de la seves solubilitats respectives, de dissoldre's en els lípids epidèrmics i sebàcics, de difondre's en el seu sinus i de persistir creant també una reserva. La difusió ulterior seria funció del seu metabolisme i principalment de la seva transformació en derivats més hidròfils capaços de repartir-se amb les estructures epidèrmiques de Malpighi i, posteriorment, de difondre's vers els teixits profunds i, finalment, de ser reabsorbits.

1.2.1.2 Fonamentació teòrica

1.2.1.2.1 Equacions generals de l'absorció cutània

S'han utilitzat models matemàtics per a descriure la cinètica d'absorció percutània. Aquests models s'han basat en les lleis de difusió i en l'estudi dels compartiments en l'organisme (Roberts, 1999). La difusió passiva d'una molècula a través de la pell depèn de la seva concentració, i del seu gradient, en les diferents capes cutànies, desde la capa externa fins a les regions de la dermis profunda. En realitat, aquesta gran complexitat aparent pot ser simplificada, per una modelització realista, si considerem l'esquema d'aquesta distribució segons la figura 1.10

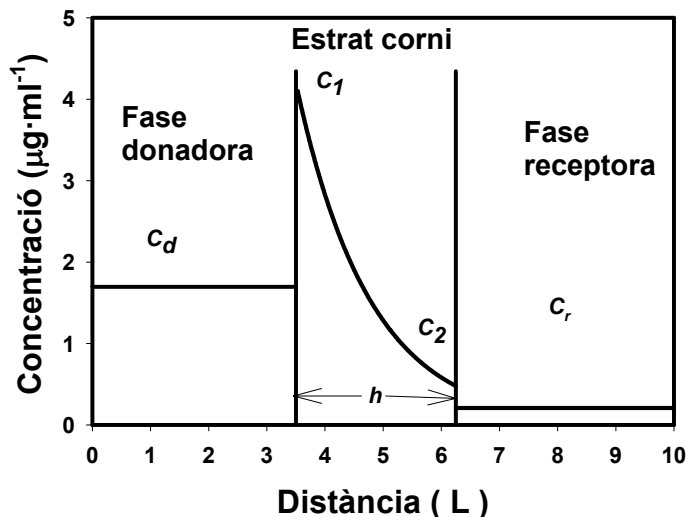


Figura 1.10: Perfil de la distribució intracutània d'un principi aplicat sobre la pell

Aquest esquema mostra que, fora dels fenòmens de repartiment en les interfases, el perfil de la concentració percutània d'una molècula és essencialment determinat per la seva disminució en l'estrat corni i es correspon a la funció de barrera difusional d'aquest últim. En aquestes condicions, i en una primera aproximació, les característiques del transport percutani poden ser deduïdes de les propietats de difusió sobre l'estrat corni, cosa que es fa sovint i que permet la utilització de la llei de Fick com a base teòrica del transport d'una molècula a través de la pell. D'acord amb la figura anterior:

- C_d concentració de fàrmac en la fase externa del sistema, és a dir en el compartiment donador (a la superfície de l'estrat corni).
- C_r concentració de principi actiu en la fase interna del sistema, és a dir, en el compartiment receptor (dermis).
- C_1 (expressat en g/cm^3) la concentració de fàrmac dins l'estrat corni en les proximitats de la interfase externa.
- C_2 (expressat en g/cm^3) la concentració de principi actiu en l'estrat corni en la proximitat immediata de la interfase interna .
- h , l'espessor de l'estrat corni (en cm) i
- D , el coeficient de difusió del principi actiu en l'estrat corni (en cm^2/h).

L'expressió de la llei de Fick és:



$$J = D \frac{(C_1 - C_2)}{h} \quad \text{Equació 1.1}$$

on, d'acord amb les unitats utilitzades, J és el flux del principi actiu (expressat en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$).

En aquesta descripció D, és un coeficient de difusió mitjà, no té en compte l'estructura interna de l'estrat corni, però es representatiu d'una membrana inerta equivalent a l'estrat corni.

Els valors corresponents a C_1 i C_2 de fàrmac dins la membrana (estrat corni) en general no són coneguts. Si considerem, però, el coeficient de repartiment (P) de la substància entre la fase externa i interna (aquosa) i els lípids de l'estrat corni (lipòfil), es pot escriure

$$P = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \text{ i llavors es compleix } C_1 = P \cdot C_d \text{ i } C_2 = P \cdot C_r$$

Substituint els valors de C_1 i de C_2 de les equacions anteriors en l'equació 1.1, s'obté:

$$J = D \cdot P \frac{(C_d - C_r)}{h} \quad \text{Equació 1.2}$$

La concentració de substància al compartiment receptor (C_r) és pràcticament zero, ja que la pròpia irrigació sanguínia de la zona (dermis) depura la quantitat de substància present. En conseqüència, l'equació anterior es pot expressar com:

$$J = D \cdot P \frac{C_d}{h} \quad \text{Equació 1.3}$$

Tenint en compte el valor de la constant de permeabilitat k_p , l'equació anterior es fa servir de forma reduïda, amb l'expressió següent:

$$J = k_p \cdot C_d \quad \text{Equació 1.4}$$

en què :

$$k_p = \frac{D \cdot P}{h} \quad \text{Equació 1.5}$$



En la hipòtesi que la velocitat d'absorció a partir de l'epidermis viable és suposadament molt gran (condició *sink*), la concentració C_2 pot ser assimilable a zero, fet que comporta condicions de repartiment de la interfase estrat corni / epidermis viable. El fenomen de repartiment no pot ser, aliè a la interfase sistema donador/ estrat corni. En introduir P el coeficient de partició estrat corni / sistema donador, la concentració C_1 pot ser deduïda de la concentració C_d de la molècula que es difon a la superfície de la pell des del sistema donador. L'expressió de la llei de Fick com ja hem vist abans, pren la següent forma:

$$J = \frac{PDC_d}{h} \quad \text{Equació 1.6}$$

Aquesta expressió es dona generalment sota la forma abreujada, vista anteriorment en l'equació 1.4:

$$J = k_p C_d \quad \text{Equació 1.7}$$

en què $k_p = \frac{PD}{h}$ és la constant de permeabilitat de l'estrat corni o coeficient de permeabilitat.

El flux instantani J que travessa la pell pot ser considerat com la quantitat de principi actiu que travessa per cm^2 i per segon, propietat traduïda matemàticament per l'equació següent:

$$J = \frac{1}{S} \frac{dQ}{dt} \quad \text{Equació 1.8}$$

- en què $dQ_{(t)}$ és la quantitat de principi actiu que travessa la pell en un interval dt .

De les equacions 1.2 i 1.4 i per integració en funció del temps, suposant constant la concentració de la fase donadora (condició fixada per a dosis infinites) és possible obtenir l'expressió teòrica de la cinètica de pas percutani de la molècula sota la forma 1.9 :

$$Q = S \frac{KC_d}{h} t = k_p \cdot C_d \cdot t \quad \text{Equació 1.9}$$

Segons aquest model, la permeabilitat cutània està lligada a una cinètica d'ordre zero. En realitat una desviació d'aquesta llei teòrica es generalment observada en els primers instants del pas, de forma que la gràfica que relaciona les quantitats permeades acumulades respecte al temps ($Q_{(t)}/t$) no és totalment lineal, però es presenta sota la forma



donada en la figura 1.11. Es poden trobar també en la bibliografia equacions que són lleugeres modificacions de la anterior 1.9 (Roberts&Walters, 1998):

$$Q = k_p \cdot S \cdot C_d \cdot (t - T_l) \quad \text{Equació 1.10}$$

en què T_l és el període (temps) de latència.

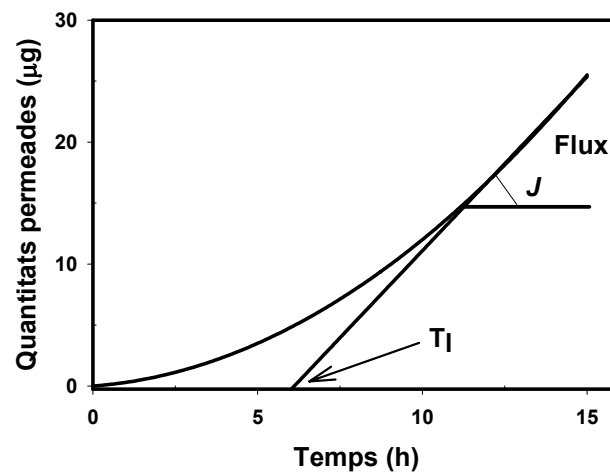


Figura 1.11: Gràfic característic d'un estudi cinètic de permeació transdèrmica

L'extrapolació sobre l'eix de temps de la part lineal del gràfic condueix a la definició del temps de latència T_l associat al pas a través de la pell, temps necessari per a l'establiment de règim estacionari constant del pas de fàrmac a través de la pell. Una expressió del temps de latència en funció de les característiques cutànies pot ser donada sota la forma següent:

$$T_l = \frac{D}{6h^2} \quad \text{Equació 1.11}$$

El temps de latència està lligat al temps necessari per què la distribució del principi actiu assoleixi per difusió una distribució lineal des de les capes externes a les capes internes.

1.3 FACTORS QUE INTERVENEN EN LA VIA D'ABSORCIÓ PERCUTÀNIA.

1.3.1 Factors biològics

1.3.1.1 Variabilitat anatòmica

Per a un mateix compost administrat en condicions idèntiques (vehicle, concentració, dosi), l'absorció en l'home és diferent segons la zona anatòmica que es tracti. La pell de l'escrot presenta la permeabilitat major, la zona palmo-plantar és la menys permeable. Aquestes variacions anatòmiques han estat analitzades per a diferents molècules: la hidrocortisona (Feldman, 1967), els organofosforats (Feldman, 1974), l'àcid benzoic i l'aigua (Rougier, 1989). S'ha de considerar que els fàrmacs, poden interactuar amb les diferents estructures de l'estrat corni: grossor de les corniòcits, contingut en lípids, gruix de la membrana i riquesa de fol·lícles pil·losebàcics a la zona són particularment importants. També per a avaluar la potencial intoxicació de persones en l'àmbit laboral és important conèixer les parts i zones del cos exposades. Aquesta informació pot servir per a definir el lloc òptim d'administració en el moment del desenvolupament del sistema transdèrmic. A tall d'exemple, la zona post-auricular és molt permeable: és la zona de retenció per a l'escopolamina; el pit, per a trinitrina, i la part alta de l'avantbraç, a la clonidina. L'elecció d'aquestes zones d'aplicació permet disminuir les variabilitats individuals i obtenir una constant en les taxes plasmàtiques del principi actiu. Es convenient assenyalar que les variacions inter-individuals són igualment importants, però que els tipus de permeabilitat d'una zona cutània donada són coneguts entre els diferents individus. En la figura 1.12 es poden observar de forma clara les diferències anatòmiques entre les zones del cuir cabellut, aixella i zona plantar.

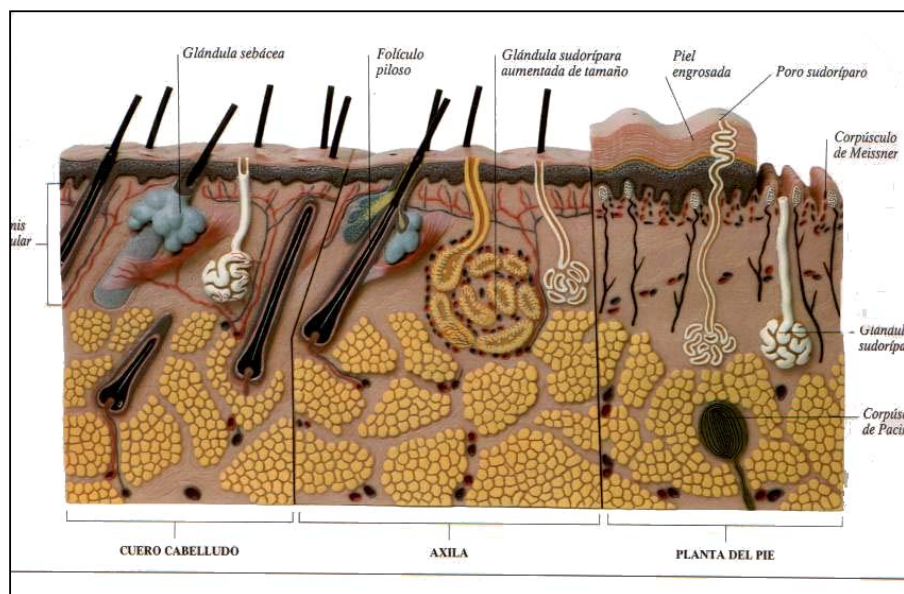


Figura 1.12 : Es poden veure en l'estructura els diferents gruixos de la pell, en concret de l'epidermis.



1.3.1.2 Hidratació cutània i oclusió

La hidratació de la pell és un dels paràmetres preponderant de l'absorció percutània. L'aigua és el plastificant natural de l'estrat corni, el seu contingut mitjà és del 5 % al 15 % i aquesta quantitat pot arribar fins al 50 % quan la superfície cutània està recoberta per un apòsit oclusiu (Potts, 1986). Al cap de quinze minuts de treure l'apòsit, després d'un contacte de 24 hores, la pèrdua transepidermíca d'aigua pot arribar a 10 vegades el seu valor normal (Bucks, 1989). Aquesta pujada del contingut en aigua de l'estrat corni es tradueix per una modificació profunda de la permeabilitat que augmenta considerablement, i això en connotació amb transformacions físico-químiques importants.

L'oclusió, inhibint l'evaporació de l'aigua en la superfície de la pell, provoca una elevació local important de la temperatura cutània, que passa de 32° a 37°C. La inhibició de les cèl·lules còrnies per l'aigua acumulada comporta un canvi en la geometria dels queratinòcits, ja que la superfície relativa pot augmentar de 30 % a 40 % (Harris, 1974). La utilització d'un apòsit oclusiu o la cobertura de la zona d'aplicació per un film estanc impedeix l'evaporació dels principis actius volàtils i la seva desaparició de la superfície cutània per exfoliació o per fregament, la qual cosa fa augmentar la duració del contacte del producte amb la pell. L'increment de la quantitat d'aigua present en l'estrat corni pot igualment afavorir la difusió de les molècules per la modificació del poder solvent selectiu de la membrana, coeficient de repartiment "estrat corni/vehicle", i la disminució de la viscositat relativa dels ciments intercel·lulars en presència d'una quantitat més important d'aigua entre els biestrats lipídics.

La hidratació de la pell modifica la cinètica de penetració en augmentar la superfície de contacte, i segons la solubilitat del producte pot afavorir o no l'absorció. Això fa augmentar globalment el valor de la constant de difusió per la fluidificació de la membrana i per l'augment de la temperatura cutània lligada a l'absència d'evaporació. Per als esteroides, l'oclusió de la zona d'aplicació comporta importants variacions de permeabilitat cutània; el coeficient de repartiment octanol/aigua és fa més elevat, i en conseqüència és fan més lipòfils (Bucks, 1989). En canvi no s'observa cap augment per a la hidrocortisona, contràriament a les dades obtingudes, quan l'hormona és aplicada sota oclusió amb un vehicle com l'acetona que és capaç de modificar l'estructura de l'estrat corni (Feldman, 1965).

L'oclusió facilita la penetració de les molècules actives en terapèutica i és capaç d'eleva la difusió de les substàncies irritants o al·lèrgiques. La utilització de l'apòsit oclusiu permet maximitzar la resposta dels tests predictius en dermatologia per a una optimització de la penetració del producte. Malgrat tot, no es pot obtenir una resposta positiva si la molècula és susceptible de provocar un estat tòxic intrínsec, com si les quantitats que es difonen a través de la pell poguessin produir aquesta resposta. Una



absorció quantitativament massa feble, de fet, comporta una resposta falsament negativa (Wester, 1983).

1.3.1.3 Edat i patologia

Tota variació estructural de l'estrat corni és capaç de modificar la permeabilitat cutània. L'envelliment cutani es manifesta per una sequedat del tegument, una disminució de la seva espessor, una disminució del seu contingut en lípids i per alteració de les glàndules sebàcies. El conjunt de totes aquestes variacions lligades a l'edat no indica cap trastorn de permeabilitat cutània similar als observats entre la pell dels nens nascuts prematurament i la dels infants nascuts a terme. En el prematur, la barrera cutània és, proporcionalment al grau de prematúria, molt menys eficaç que la del nascut a terme, davant l'aigua, els alcohol alifàtics, i els àcids grassos (Wepierre, 1988).

Les pertorbacions induïdes per les nombroses dermatosis influeixen la biodisponibilitat local i sistèmica de les molècules. Així mateix, l'aparició de trastorns de la microcirculació cutània son susceptibles d'induir un aclariment cutani anormal i, per tant, d'alterar la biodisponibilitat sistèmica. Les modificacions del flux sanguini observat, en el cas d'eritemes provocats per agressió química o dels raigs ultraviolats, incrementen l'absorció sistèmica per l'augment del drenatge sanguini en el nivell de la dermis papil·lar. Aquestes modificacions comporten importants variacions estructurals de l'estrat corni.

En la psoriasi, per exemple, caracteritzada per una paraqueratosi i una elevació del flux sanguini cutani, la concentració en hidrocortisona i en triamcinolona (Schaefer, 1977; Zesch, 1975) en la pell a nivell de les plaques psoriàtiques és molt més important que en les zones no malaltes; l'absorció sistèmica es també més gran després de l'aplicació del producte en una zona patològica.

1.3.2 Característiques d'alliberament dels sistemes transdèrmics

Els sistemes transdèrmics són a base d'estructures polimèriques complexes, on els constituents han de realitzar diverses funcions:

- reservori del principi actiu;
- permetre el control de pas adequat a les característiques de difusió de la membrana;
- reservori de vehicles de pas cutani;
- funció d'adhesió cutània;
- funció oclusiva.



Tecnològicament existeixen dos tipus de sistemes :

- els sistemes matricials, i
- els sistemes de reserva.

Els sistemes matricials són sistemes principalment monolítics en què el principi actiu es reparteix uniformement en el si d'una matriu polimèrica i les característiques de la difusió permeten el control de l'alliberament.

- L'esquema tipus d'un sistema matricial ve donat en la figura 1.13. L'adhesiu pot ser localitzat a la perifèria de la matriu, com es representa en la figura, o bé impregnant la totalitat de la matriu; en aquest cas la barrera a la difusió aportada per la capa adhesiva ha de ser igualment presa en consideració. El sistema de film autoadhesiu monocapa es pot considerar com una variant del sistema matricial, pel qual la matriu polimèrica i l'adhesiu no constitueixen més que una sola entitat, essent el principi actiu incorporat directament a la capa adhesiva.

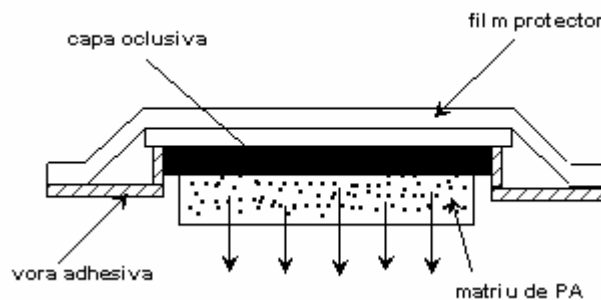


Figura 1.13: Esquema d'un sistema matricial segons Chien (1988)

- En els sistemes de reserva, al contrari dels sistemes multicapa, el principi actiu està incorporat en una reserva líquida o "gelificada" separada de la pell per una membrana polimèrica de control. La difusibilitat en el reservori es suposa no limitant enfront d'aquesta membrana. L'esquema d'un sistema transdèrmic de reserva es pot veure en la figura 1.14.

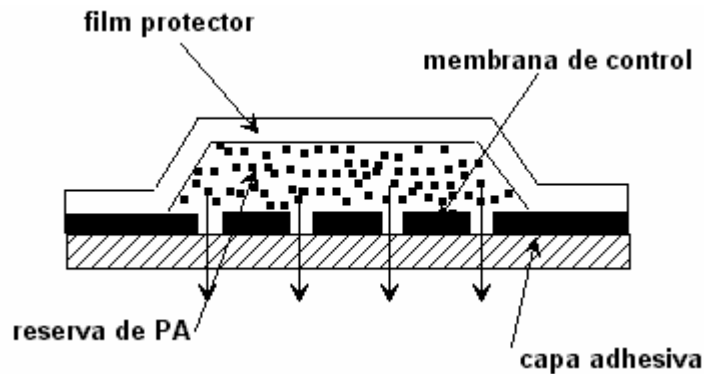


Figura 1.14: Esquema d'un sistema transdèrmic de reserva segons Chien (1988)

Darrerament han estat proposats sistemes de reserva molt sofisticats, principalment sistemes de tipus **microreservori**, que es basen en un sistema híbrid en què el principi actiu està incorporat en petites gotes d'un gel aquós, i aquestes dispersades en un polímer lipòfil. Aquest tipus de tecnologia ha estat adoptat per Searle per a un sistema transdèrmic d'alliberament de nitroglicerina.

En la figura 1.15 es mostren les comparacions de la cinètica de l'alliberament de la nitroglicerina per a quatre sistemes transdèrmics.

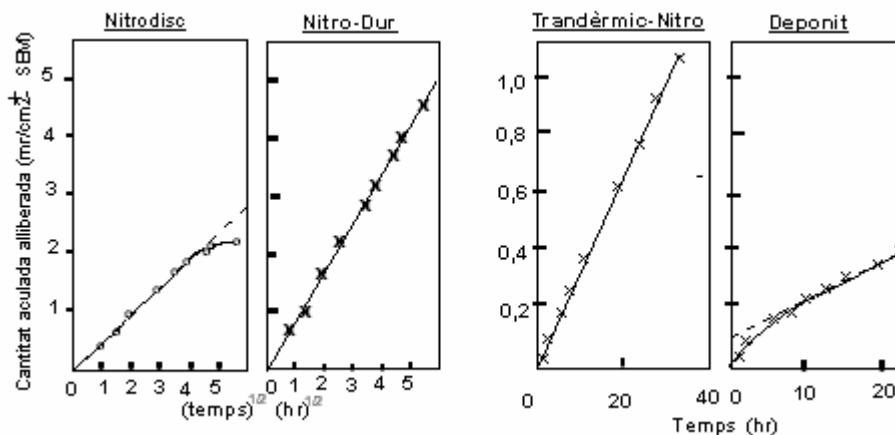


Figura 1.15 : Comparació de les cinètiques d'alliberament *in vitro* de quatre sistemes transdèrmics de nitroglicerina

Els sistemes Transderm-Nitro[®] i Deponit[®] són dos sistemes reservori per als quals ha estat trobat un alliberament d'ordre zero.

El sistema Nitro-Dur[®] és un sistema matricial pur mentre que el sistema Nitro-Disc[®] és un sistema de microreserva. Tant per a un com per a l'altre la cinètica d'alliberació aparenta seguir una relació matemàtica en $t^{1/2}$.



La figura 1.16 il·lustra aquest tipus de resultat en el cas de l'aplicació d'un sistema Nitrodisc[®] durant 32 hores.

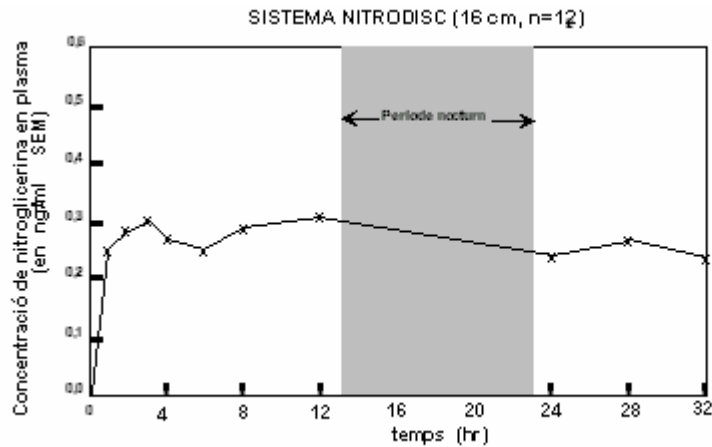


Figura 1.16: Concentració plasmàtica de nitroglicerina, a continuació de la seva aplicació, durant 32 hores d'un sistema transdèrmic Nitrodisc[®] (segons Chien (1987))

La figura 1.17 mostra una comparació teòric-experimental, que es basa en el model de Guy i Hadgraft, en el cas d'un sistema transdèrmic d'estradiol.

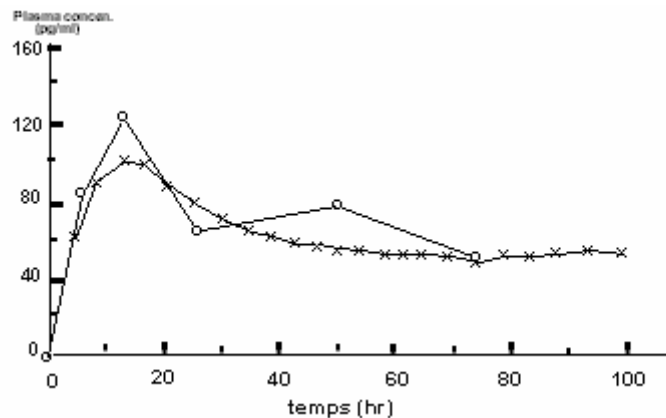


Figura 1.17: Comparació teòric-experimental de la concentració plasmàtica després de l'aplicació d'un sistema transdèrmic d'estradiol segons Guy i Hadgraft (1986)

Segons l'objectiu terapèutic, quan es dissenya un SAT, en funció d'ell mateix i de les característiques físico-químiques del fàrmac que es pretén utilitzar, com si es pretén utilitzar un sistema matricial o tipus reservori, és imprescindible portar a terme estudis *in vitro* que permetin obtenir informació al voltant de dues qüestions bàsiques:



- capacitat del fàrmac per a travessar la pell (proprietats intrínseques del fàrmac)
- el vehicle òptim que conté el fàrmac en presència o absència de penetrant per a la seva posterior incorporació a l'excipient que configura el SAT.

En la present Memòria s'estudia el primer punt amb l'objectiu de dissenyar un SAT amb la benzodiazepina més idònia.

1.4 VIES D'ADMINISTRACIÓ RELACIONADES: IONTOFORESI I SONOFORESI

En el cas que la permeabilitat d'una molècula a través de la pell és molt desfavorable, com és el cas de principis actius ionitzats amb massa molecular superior a 1000, existeix una alternativa en la via anomenada electroforesi o iontoforesi. De fet s'aconsegueix travessar la pell gràcies a la generació d'un camp elèctric entre elèctrodes que genera un flux d'ions a través de la pell. En la figura 1.18 es pot veure un sistema d'administració d'aquest tipus.



Figura 1.18: Exemple d'aplicació clínica de iontoforesi

Una altra via alternativa és la que s'aconsegueix per l'aplicació d'ultrasons per provocar el pas de fàrmacs a través de la pell, anomenada sonoforesi o fonoforesi. El flux de fàrmacs a través de la pell per ultrasons es pot descriure en l'estudi de models transdèrmics de la mateixa manera que per altres models (iontoforesi). Els estudis demostren (Mitragotri, 1997) que la sonoforesi indueix cavitació i també apunten a que la constant de permeabilitat sonoforètica $k_{p, sono}$ es pot descriure en base al coeficient de permeabilitat k_p (cm/h) i al coeficient de repartiment octanol-aigua K_{ow} , d'acord amb :

$$k_{p, sono} = k_p + (2.5 \cdot 10^{-5}) \cdot K_{o/w}^{3/4} \quad \text{Equació 1.12}$$

Segons Sun (1994), la sonoforesi és més versàtil que la iontoforesi pels següents motius:



- La profunditat de penetració de fàrmacs administrats amb sistemes d'ultrasons és de més de 5 cm en comparació dels pocs mil·límetres que aconsegueix la iontoforesi. La sonoforesi potencia la penetració de fàrmacs iònics i no iònics a través de la pell, mentre que la iontoforesi només es pot utilitzar quan es tracta de fàrmacs carregats elèctricament.
- La sonoforesi es pot utilitzar en medis aquosos i oliosos, la utilització de la iontoforesi està restringida a medis aquosos.
- Teòricament és tècnicament possible desenvolupar un sistema d'ultrasons per afavorir la penetració transdèrmica de fàrmacs.

Des d'un punt de vista pràctic, la miniaturització d'un sistema d'ultrasons per afavorir l'alliberament transdèrmic de fàrmacs és molt més difícil d'aconseguir que no un sistema d'iontoforesi, dels quals ja hi ha de registrats. Aquests sistemes poden permetre potenciar l'entrada de fàrmacs a través de la pell facilitant així aconseguir els nivells plasmàtics terapèutics adequats.

1.5 MODELS ARTIFICIALS DE MEMBRANA: MONOCAPES MOLECULARS

Per a comprendre amb facilitat el paper que els lípids i les proteïnes tenen en els sistemes biològics complexos és convenient l'estudi de models simplificats. La membrana cel·lular és un sistema biològic complex, que consisteix en l'associació de dues capes monomoleculares de lípids amb proteïnes incorporades. És ben conegut que la membrana deu la seva estructura bàsica a les característiques dels seus components lipídics, com es pot veure en la Figura 1.19

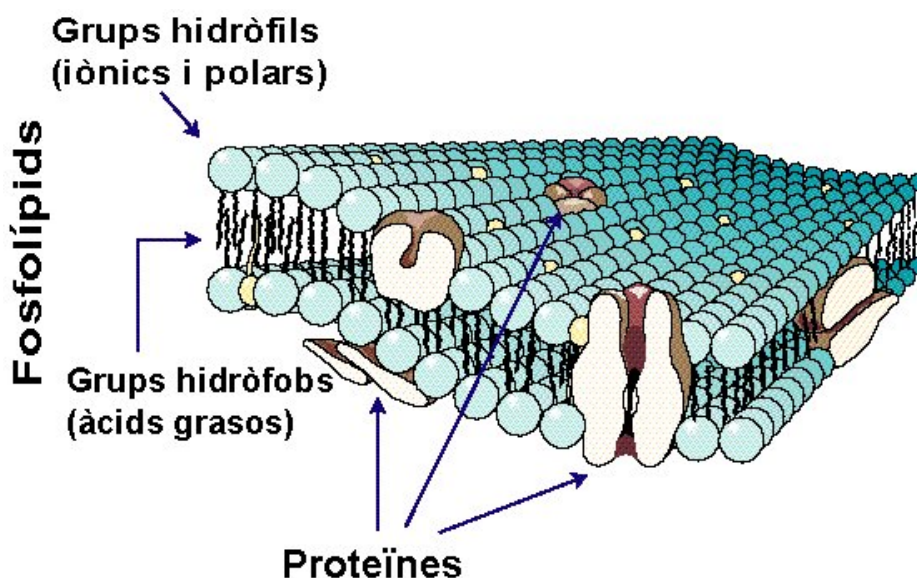


Figura 1.19: Esquema representatiu d'una membrana biològica.

La naturalesa amfipàtica dels fosfolípids proporciona a la membrana una zona central hidrofòbica entre dues superfícies hidròfiles, amb una unitat bàsica de gruix 5-8 nm. (Graham, 1997). Per aquest motiu les investigacions amb models de membrana es centren bàsicament en la utilització i estudi dels seus components lipídics, fonamentalment a través de metodologies que volen "imitar" l'estructura que dona forma a la membrana cel·lular. Els lípids que formen les membranes biològiques són fonamentalment fosfolípids i colesterol, molècules que tenen facilitat per a formar monocapes monomoleculares molt estables quan es troben en una interfase líquid/gas, ja que d'aquesta manera es redueix al màxim l'energia lliure del sistema degut a la minimització de l'àrea de contacte amb l'aigua de les parts hidrofòbiques de les molècules de lípid (Birdi, 1989), com es pot veure de nou en la Figura 1.19. Durant les darreres dècades s'ha posat de manifest que els estudis de les propietats estructurals de les monocapes monomoleculares utilitzades com models de membrana, ens aporten informació al voltant d'altres sistemes mes complexos, ja que és possible obtenir informació prenent com a base la seva organització molecular i la interacció amb altres molècules (Schwarz, 1999; Maget-Dana, 1999).



Les capes monomoleculares de lípids en la interfase aire-aigua (Figura 1.20) superen algunes limitacions que es troben en sistemes model més complexos, com les bicapes lipídiques. Les monocapes permeten regular l'empaquetament lateral dels lípids independentment de la composició; a més a més, la composició lipídica i també l'àrea que s'exposa es coneixen amb exactitud i existeix una relació termodinàmica directa entre el model de membrana de monocapa i el de bi-capa. Així es pot afirmar que els estudis de monocapes de lípids són de gran interès, ja que aquests sistemes estan recolzats per rigoroses anàlisis teòriques (Maget-Dana, 1999; Brockman, 1999; Birdi, 1989).

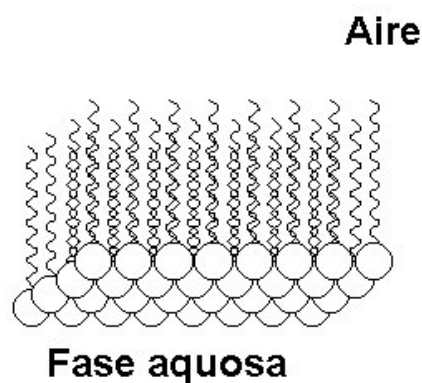


Figura 1.20. Orientació de molècules amfifíliques en una interfase aire/aigua. Els grups polars de la molècula s'orienten preferentment vers el medi aquós, mentre que els grups apolars, cadenes hidrocarbonades, ho fan cap a la fase gasosa. Les molècules es troben en un equilibri entre la interfase i el medi aquós. Si la distribució a la interfase no supera el gruix d'una molècula, es forma una capa monomolecular.

La membrana natural : les cèl·lules de la pell humana. Estudis emprant el “model de monocapa artificial”

L'estrat corni constitueix la barrera efectiva, és a dir, l'impediment físic real del pas dels fàrmacs a través de la pell. Per aquest motiu, el coneixement de la composició de l'estrat corni constitueix una informació bàsica per a poder investigar el pas dels fàrmacs a través de la pell. En aquest sentit, val a dir que els lípids intercel·lulars representen aproximadament el 15% del pes sec de l'estrat corni i el 20% del seu volum.

D'altra banda és coneguda la composició de la fracció lipídica de l'estrat corni (Lampe, 1983), tal com exposem en la taula 1.6. L'estrat corni conté quantitats negligibles de fosfolípids. En l'home, de la mateixa manera que en els mamífers, la part quantitativament important de lípids són els neutres (60-80%) i els esfingolípids (15-35%). Dins els esfingolípids majoritàriament (>80%) són ceramides en front de menys quantitats de glicoesfingolípids. Tot aquest coneixement permet desenvolupar



Taula 1.6 : Composició de la fracció lipídica de l'estrat corni

<u>Lípids polars</u>	<u>% en pes total</u>
Fosfatidiletanolamina	Traces
Sulfat de colesterol	4
<u>Lípids neutres</u>	
Colesterol	20
Àcids grassos lliures	25
- esteàric (C _{18:0})	9,9 %
- palmític (C _{16:0})	38,7 %
- mirístic (C _{14:0})	4,6 %
- oleic (C _{18:1})	31,5 %
- linoleic (C _{16:2})	12,1 %
palmitoleic (C _{14:1})	3,8 %
Triglicèrids	Traces
Esterol/èsters	5
Escualens	4
n-alcans	4
<u>Esfingolípid</u>	
Ceramides	35

tècniques per a estudiar el mecanisme de pas dels fàrmacs a través de la pell, així com la influència dels components d'una determinada formulació que conté el principi actiu en la seva permeació transdèrmica. La tècnica es fonamenta en l'estudi de les interaccions que, a nivell molecular, tenen lloc entre els fàrmacs i/o components de la formulació i els lípids constituents de l'estrat corni.

Aquesta tècnica ha tingut com a resultat el desenvolupament dels sistemes artificials de lípids, que serveixen com a model de la fracció lipídica de l'estrat corni. L'avantatge que ofereixen aquests sistemes és que la seva composició pot establir-se amb precisió i pot modificar-se amb la finalitat d'estudiar la importància relativa de cadascun dels components en el pas dels fàrmacs a través de l'estrat corni. Atès que en els espais intercel·lulars de l'estrat corni els lípids s'estructuren formant bicapes, les monocapes superficials poden considerar-se molt útils com a model simplificat de les bicapes que formen els lípids de l'estrat corni i, de fet, han estat utilitzades en el camp de la permeació transdèrmica per a estudiar el mecanisme d'acció del pas dels fàrmacs a través de la pell i l'acció penetrant de diferents substàncies. S'ha estudiat la influència d'alguns penetrants "enhancers" com Span[®]20 i Azona sobre monocapes lipídiques de composició similar a la de l'estrat corni (López-Castellano, 2000). La utilització de monocapes lipídiques artificials serveixen, al capdavall, com a model simplificat dels



lípid presents en els espais intercel·lulars de l'estrat corni, així com de la seva estructura. Com a monocapa de referència s'utilitza la formada per dipalmitoïlfosfatidilcolina, perquè és el component majoritari de les membranes de la majoria de les cèl·lules de l'organisme. Malgrat no és el component majoritari de les cèl·lules de l'estrat corni (Wertz, 1998), la seva estructura presenta la que acostumen a tenir els components de membrana amb una part polar i una altre d'apolar.

1.5.1 Monocapes d'adsorció : activitat superficial

Molts compostos orgànics, insolubles en aigua, que contenen cadenes hidrocarbonades de longitud mitjana, amb un grup polar en un dels seus extrems, s'acumulen de forma espontània a les interfases aigua/aire, formant una monocapa a la superfície. L'experiència demostra que el gruix d'aquestes monocapes és normalment d'una molècula; aquestes capes superficials s'anomenen pel·lícules de Langmuir o monocapes. (Figura 1.20)

La longitud considerable de les cadenes hidrocarbonades dels fosfolípids fa que la solubilitat d'aquests compostos en aigua sigui extremadament baixa. A temperatura ambient, són sòlids o líquids d'alt punt d'ebullició, lògicament amb pressions de vapor molt baixes. Per tant, les quantitats de fosfolípid presents a les fases (aigua i aire) són negligibles en comparació a les quantitats de fosfolípid que es troben a la interfase formant una monocapa (Levine, 1996).

Les molècules de la interfase aire/aigua es troben en equilibri dinàmic amb les de la resta de la solució, bescanviant-se contínuament entre elles. En condicions d'equilibri, existeix una relació entre la quantitat de solut adsorbit a la interfase i la variació de tensió superficial o interfacial que produeixen en el solvent. L'esmentada relació s'expressa mitjançant la isoterma d'adsorció de Gibbs (Atkins, 1998).

$$A d\gamma = -\sum n_i \cdot d\mu_i \quad \text{Equació 1.13}$$

On A és l'àrea de la interfase, γ l'energia lliure superficial o tensió superficial i n_i i μ_i són el nombre de mols i el potencial químic de la substància adsorbida, respectivament.

1.5.2 Monocapes d'extensió

Quan una petita quantitat d'una substància insoluble i no volàtil (habitualment de característiques lipídiques) es posa sobre la superfície de l'aigua, que té una tensió superficial relativament alta, es poden observar un del següents comportaments:

- la substància pot mantenir-se com una gota compacta (o com massa sòlida), deixant la resta de superfície del líquid neta, o



- la substància s'estendrà i formarà una prima capa, fins a estar distribuïda uniformement sobre la superfície com una capa bimolecular, que defineix dues interfases (líquid-interfase i aire-interfase), o
- es pot estendre per la totalitat de la superfície disponible de l'aigua, formant una monocapa mentre que l'excés formarà agregats de forma lenticular que estaran en equilibri amb la monocapa.

A partir de l'equació de Gibbs i mitjançant la metodologia corresponent emprant monocapes d'adsorció i d'extensió que es descriu amb més detall en l'apartat de "Material i mètodes", es poden estimar paràmetres susceptibles de correlacionar-se amb els obtinguts en estudis *in vitro* emprant pell humana com a membrana de permeació que permetin, en una primera aproximació, obtenir informació selectiva sobre la potencial activitat dels fàrmacs i/o substàncies amb acció penetrant.

En la present Memòria, en els estudis amb monocapes, s'han assajat dues benzodiazepines, Alprazolam i Diazepam, per ser de les més utilitzades en terapèutica. Un dels objectius de l'estudi emprant monocapes ha estat disposar d'una primera aproximació de poder predictiu que poden tenir aquest tipus d'estudis a l'acció dels penetrants per a augmentar el pas de fàrmacs a través de la pell. Mitjançant els estudis de monocapes, per a un determinat fàrmac, podria en un relativament curt període de temps seleccionar el o els penetrants, així com les concentracions òptimes per a augmentar el pas del fàrmac sotmès a estudi a través de la pell. En aquest sentit s'ha emprat, en aquest treball, el d-limonè en concentracions de l'1% i 5%, donat que els terpens presenten en molts casos una bona acció penetrant (Williams, 1990).



1.6 CORRELACIONS NUMÈRIQUES : MODELS DE REGRESSIÓ

Sovint desitgem avaluar el grau de relació entre dues variables (x i y). Per exemple, en el cas que ens ocuparà a nosaltres, ¿existeix algun tipus de relació matemàtica entre la solubilitat d'una benzodiazepina i el seu coeficient de permeabilitat a través de pell humana? Per a respondre aquesta qüestió s'utilitza l'anàlisi de correlació.

- **Regressió lineal múltiple:** Habitualment el valor d'una variable resposta depèn de més d'una variable independent (Li Wan, 1998). En aquest cas la regressió lineal múltiple ens informa de quines variables independents afecten la variable resposta, utilitzant el model lineal adequat. En el model general de regressió lineal múltiple es compleix que:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_k \cdot X_k + \varepsilon \quad \text{Equació 1.14}$$

on ε representa la variació aleatòria, que està compresa normalment entre 0 i la variància σ^2 .

El model implica que quan las variables X prenen valors x_1, x_2, \dots, x_k , el valor mitjà de Y donat per \hat{y} es pot expressar per:

$$\bar{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_k \cdot x_k \quad \text{Equació 1.15}$$

Els valors β ($\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$) s'anomenen coeficients de regressió de la població i s'estimen dels coeficients de regressió de la mostra ($b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$) d'acord amb:

$$y = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_k \cdot x_k \quad \text{Equació 1.16}$$

La mesura més habitual d'una correlació lineal és l'anomenat coeficient de correlació del moment de Pearson o, de forma abreujada, coeficient de correlació (r).

En la present memòria s'ha seguit aquest tipus d'ajustament per a la determinació de correlacions entre els paràmetres representatius de la permeació transdèrmica de fàrmac (dades experimentals) i paràmetres físico-químics (els paràmetres a correlacionar).

- **Regressió no lineal:** A part dels mètodes de correlació lineal també existeixen altres tipus com pot ser la correlació no lineal per mínims quadrats, que és l'ajustament d'una funció matemàtica determinada a unes dades. En la present memòria s'ha seguit aquest tipus d'ajustament per a les dades *quantitat permeada a través de pell humana* en front del *temps*. I també per a l'ajustament a una funció sigmoïdal proposada per Flynn (1990), entre $\log k_p$ i $\log P$.



Relació entre els descriptors de propietats físico-químiques i els descriptors de propietats de permeació transdèrmica dels fàrmacs assajats

En el camp de la permeació transdèrmica, quan es desenvolupen estudis per a obtenir informació al voltant de les característiques del pas dels fàrmacs a través de la pell i que configuren una sèrie farmacològica, és important intentar obtenir correlacions entre les propietats físico-químiques dels fàrmacs sotmesos a estudi i els seus paràmetres transdèrmics (Patel, 2001).

La informació que es pot obtenir d'aquest tipus de correlacions pot concretar-se en dos punts:

- d'una banda, el coneixement del mecanisme pel qual el fàrmac travessa la pell,
- i de l'altra, l'obtenció d'equacions de tipus predictiu dels paràmetres de permeació en funció de les característiques físico-químiques dels fàrmacs (Flynn, 1990).

Aquest tipus de correlacions poden obtenir-se de les dades obtingudes a partir d'estudis de permeació transdèrmica *in vitro* utilitzant pell humana com a membrana de permeació (Cronin, 1998).

S'ha de dir, però, que l'aplicació pràctica d'aquestes correlacions es troba limitada per diferents factors, entre els quals es pot incloure, en moltes ocasions, el limitat nombre d'elements que configuren la sèrie de fàrmacs estudiats, la variabilitat interindividual del material biològic i la metòdica de càlcul dels paràmetres de permeació transdèrmica.

D'acord amb la bibliografia publicada relacionada amb aquest tema, les correlacions que s'han intentat establir s'han realitzat considerant com a descriptors de les propietats transdèrmiques i variables dependents els paràmetres transdèrmics: el flux (J) i la constant de permeabilitat (k_p), tant pel que fa als seus valors absoluts com als seus logotransformats. Com a variables independents s'han considerat diferents descriptors de paràmetres físico-químics (Pugh et al., 2000 ; Barratt, 1995; Cronin et al. , 1999 ; El Tayar N, 1991; Lien EJ, 1995; Abraham MH, 1997 / 1999). Entre els més utilitzats podem constatar els següents:

- Descriptors de propietats físico-químiques, com el coeficient de repartiment entre l'octanol i el vehicle, el punt de fusió, solubilitat en solució reguladora de fosfats pH 7.4.
- Descriptors de propietats estèriques dels fàrmacs: pes molecular, volum molecular, àrea superficial.
- Descriptors de propietats electròniques : orbitals moleculars, unions d'hidrogen.
- Índexs topològics

Descriptors de propietats físico-químiques

- *Coeficient de repartiment*

El coeficient de repartiment del fàrmac entre el vehicle que es situa per sobre la pell i els lípids de l'estrat corni és un dels principals factors que modularà el pas de fàrmacs a través de la pell. Donada la dificultat de determinar aquest paràmetre *in vivo*, les experiències realitzades en aquest camp posen de manifest que el coeficient de repartiment *in vitro* proporciona una informació molt realista de quan el fenomen és produeix *in vivo* (Dearden, 1985; Taylor, 1990). S'han proposat



diferents solvents com a representatius dels lípids de l'estrat corni: octanol, heptà, dimiristoïlfosfatidilcolina (Gobas et al., 1998) i el propilenglicol dipelargonat (Earll, 1999). L'experiència d'aquests darrers anys ha permès comprovar que el coeficient de repartiment dels fàrmacs, entre octanol / aigua, determinat *in vitro*, és el valor més representatiu del procés que es produeix *in vivo* (Earll, 1999). Per aquest motiu, s'ha emprat en aquesta Memòria el valor del coeficient de repartiment obtingut entre octanol / solució de fosfats pH 7.4 com una de les variables dependents, en un intent d'establir correlacions.

- *Solubilitat en solució reguladora de fosfats pH 7.4* : ens indica la màxima quantitat de benzodiazepina que es pot dissoldre per unitat de volum de solució reguladora de fosfats pH 7.4 a una temperatura de 32°C.

Descriptors de propietats estèriques

A les correlacions assajades en la present Memòria s'han inclòs com a variables independents el pes molecular, el volum molecular i l'àrea superficial de les benzodiazepines sotmeses a estudi, donat que tant la mida com la forma de la molècula són característiques dels fàrmacs i influeixen en el seu pas a través de la pell (Livingston, 2000).

Descriptors de propietats electròniques

Les propietats electròniques considerades com a variables independents en aquests tipus de correlacions són els orbitals moleculars (HOMO (E_{Homo}) i LOMO (E_{Lomo})) (Dearden, 1988) i les unions d'hidrogen, tant donadores com a acceptores, encara que les donadores són millors descriptors que les acceptores (Magee, 1998). En la present Memòria s'ha inclòs el punt de fusió dels fàrmacs estudiats, degut al fet que està directament relacionat amb els ponts d'hidrogen intermoleculars (Barratt, 1995).

Índexs topològics

Dins aquest grup de descriptors, en els estudis de permeació transdèrmica s'ha emprat, com a variable independent, l'ordre nou de l'índex de connectivitat ($^{\circ}\chi$). En la present memòria no s'ha inclòs cap variable d'aquest tipus en l'estudi de correlacions.