

FENÓMENOS DE TRANSPORTE: PERMEACIÓN DE METRONIDAZOL Y FLUCONAZOL



Cabañez Silvina Mariela, Alvarez Maríay Olivella Mónica.
Area de Química General e Inorgánica. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Argentina
E-mail: silcabanez.bio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La difusión pasiva es un fenómeno de transporte que consiste en el pasaje de una sustancia debido a un gradiente de concentración, desde una región de mayor a otra de menor concentración. Este fenómeno es aplicado en diversas disciplinas. En tecnología farmacéutica, se emplea para determinar los parámetros fisicoquímicos que regulan el transporte de un principio activo a través de una membrana. Estos conceptos se aplicaron al estudio de la permeación de compuestos de uso farmacéutico, metronidazol (MTZ) y fluconazol (FCZ) (Figura 1) de dosis terapéuticas conocidas. El MTZ es un antibiótico y antiparasitario del grupo de los nitroimidazoles. Inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos y es utilizado para el tratamiento de las infecciones provocadas por protozoarios y bacterias anaeróbicas. El FCZ es un antifúngico triazólico, inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos. Se llevaron a cabo experiencias de permeación utilizando membranas de acetato de celulosa, para simular el comportamiento de la piel. Los principios activos se formularon en excipientes adecuados y a determinadas concentraciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Fluconazol Roemmers®, Metronidazol Parafarm®, buffer salino de fosfatos (PBS) pH = 7,4 y membranas de acetato de celulosa Osmonisc INC. Muestreador Automático Microette Hanson Research, Espectrofotómetro Shimadzu UV-vis 160 A.

Métodos

Los experimentos para determinar los parámetros físico-químicos (flujo, J_m y coeficiente de permeación (P) y difusión (D)) se realizaron en un muestreador automático con celdas de difusión vertical tipo Franz. En el compartimento donador, se colocó el principio activo a estudiar, y en el compartimento receptor, buffer salino de fosfatos (PBS). Entre ambos compartimentos se dispuso la membrana de acetato de celulosa.

Las soluciones ensayadas fueron:

- MTZ - agua
- FCZ - agua

Todas las experiencias se realizaron con soluciones saturadas de los principios activos. Los experimentos se llevaron a cabo por sextuplicado, a una temperatura de 32 ± 1 °C, con agitación magnética permanente (180 rpm). Las muestras fueron extraídas del compartimento receptor a intervalos predeterminados, manteniéndose las condiciones "sink" con la adición de buffer salino de fosfatos. Las cantidades acumuladas de MTZ y FCZ permeadas en el compartimento receptor fueron cuantificadas mediante espectroscopia ultravioleta a una longitud de onda de 320 nm y 260 nm respectivamente.

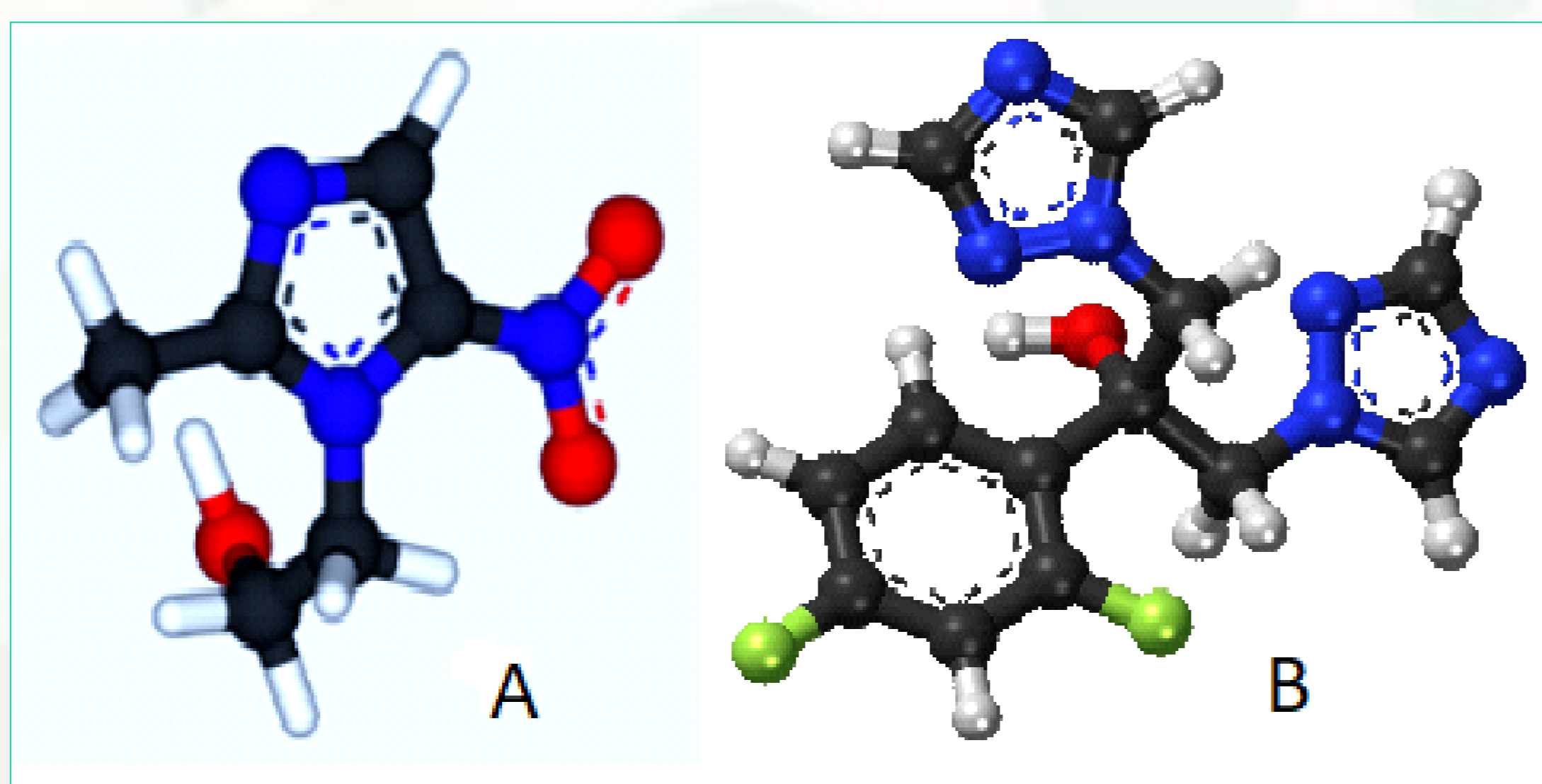


Figura 1. Estructuras químicas. A: MTZ; B: FCZ

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los parámetros fisicoquímicos fueron evaluados por medio de experiencias de permeación utilizando membrana de acetato de celulosa y soluciones acuosas saturadas de MTZ y de FCZ.

El flujo de droga a través de una membrana permeable bajo condiciones estacionarias, es decir, sin variaciones del coeficiente de difusión o de concentración de solutos a través del tiempo, puede ser descrito por la Primera Ley de Fick,

$$J_m = (\Delta Q / \Delta t) / A$$

Donde:

- J_m es el flujo, la cantidad de masa difundida a través de la unidad de área por unidad de tiempo,
- ΔQ es la cantidad de droga que atraviesa la membrana,
- Δt es el intervalo de tiempo y,
- A el área de aplicación.

El coeficiente de permeación P ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$) puede ser calculado como el cociente entre el flujo y la concentración de sustancia en el compartimento donador ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$).

En la Figura 2 se muestran los perfiles de permeación obtenidos.

La Tabla 1 resume los valores de flujo (J_m) y el coeficiente de permeación (P) para las drogas estudiadas.

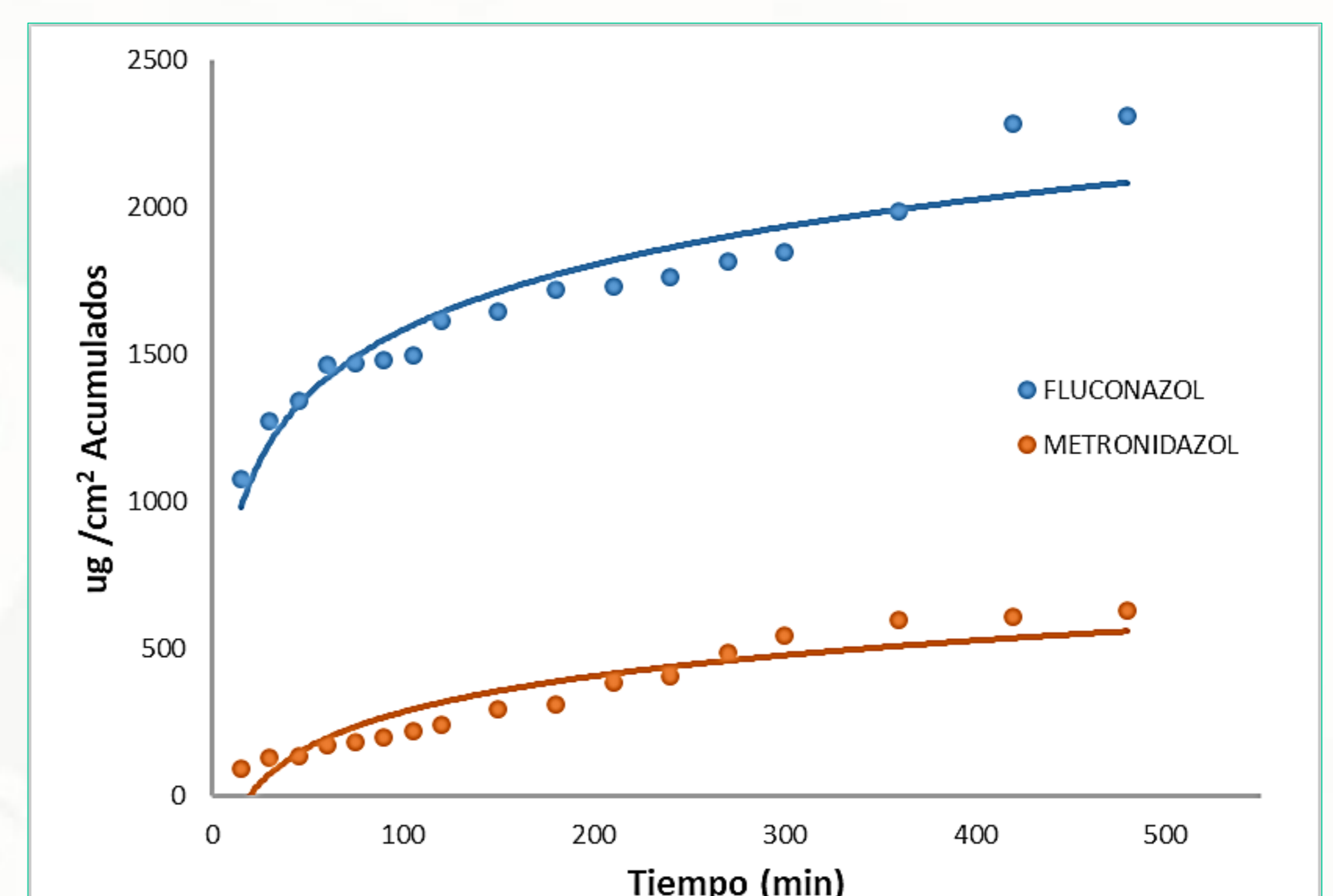


Figura 2. Perfiles de permeación de los sistemas estudiados.

CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados se infiere que:

- ❖ Los métodos *in vitro* permiten controlar las condiciones de laboratorio y elucidar los factores particulares que modifican la liberación de drogas.
- ❖ Del análisis de los valores de los parámetros fisicoquímicos obtenidos experimentalmente, se infiere que los principios activos (metronidazol y fluconazol) podrían ser administrados a través de una membrana como la piel, eliminando el efecto indeseables tales como: irritación gástrica, náuseas y eliminando el efecto del primer paso hepático.
- ❖ Si bien, fluconazol presentó valores de flujo y coeficiente de difusión más elevado que los de metronidazol ambos podrían ser administrados por vía transdermal.

Tabla 1. Parámetros Fisicoquímicos de permeación de los compuestos ensayados.

Principio activo	$J_m (\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}) \cdot 10^2$	P ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$) $\cdot 10^5$
MTZ	12,610	3,153
FCZ	93,420	8,915