

Arch. UGR. Estudios Científicos. vol . XXVI N° 9 / 11 2009

EVALUACIÓN DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DEL MIDAZOLAM “IN VITRO” MEDIANTE UN NUEVO SISTEMA PROMOTOR FÍSICO

J. M. González, M. Morales Fernández, J. Arias Medina, I. Salcedo Bellini.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,
Universidad de Granada

*Revisión para su publicación.

RESUMEN

Mediante el presente trabajo se evalúa la eficacia de la Introducción Transdérmica Digital (ITD) ® para incrementar la penetración del midazolam a través de la piel. Los resultados ponen de manifiesto que la aplicación de este nuevo sistema transdérmico incrementa el flujo de midazolam a través de la piel; este flujo no se ve alterado por el pH empleado en la solución de administración.

El midazolam es un fármaco muy utilizado para la sedación/analgesia moderada (sedación consciente) indicada en intervenciones diagnósticas o quirúrgicas y procedimientos endoscopios bajo anestesia local, en premedicación quirúrgica antes de anestesia general y también para ataranalgesia en niños.

Se trata de una benzodiazepina de acción corta, que provoca una rápida sedación y una corta duración de acción que permite a los pacientes retornar rápidamente a una condición normal.

Se administra habitualmente por vía intramuscular o intravenosa, con lo que lleva asociadas situaciones de estrés sobre todo en niños.

Su naturaleza lipófila determina que su absorción a través de la piel sea insuficiente para producir sedación, por ello es necesario buscar un promotor de penetración transdérmica que favorezca la absorción percutánea del fármaco.

INTRODUCCIÓN

El midazolam se considera un fármaco de primera elección para conseguir sedación/analgesia moderada en niños, puesto que produce mucha menos depresión respiratoria y cardiovascular que otras benzodiazepinas.

Habitualmente, las vías de administración del midazolam son intramuscular o intravenosa y ambas llevan asociadas situaciones de estrés para los niños. Se ha intentado emplear vías de administración alternativas como la rectal, nasal, sublingual y oral. Sin embargo, ninguna de ellas se presenta como solución totalmente adecuada para conseguir la eficacia buscada. En el caso de la administración rectal la absorción del fármaco puede ser muy variable, por otro lado, la administración nasal, sublingual y oral requieren de la participación del niño.

La administración transdérmica de fármacos presenta a priori ventajas importantes respecto a otras vías de administración como son la facilidad de aplicación de la formulación, la reducción de la variabilidad en la absorción y la obtención de biodisponibilidades adecuadas para la consecución del efecto, así como la aceptación por parte de los pacientes, especialmente niños. El midazolam es una molécula con una lipofilia elevada, que es capaz de difundir a través de la piel, pero no en las cantidades adecuadas para que la concentración obtenida produzca sedación. Por ello se plantea el uso de un nuevo sistema promotor físico que aumente el flujo del fármaco a través de la piel. La ITD® es una técnica que consiste en la aplicación de ondas hectométricas, controladas digitalmente por Duty Cycle y transmitidas de forma capacitiva y monopolar a través de la piel, con el fin de promover el paso transcutáneo de sustancias. El trabajo que se presenta tiene por objetivo estudiar la capacidad de la ITD para promover el paso del midazolam a través de la piel. El fin último es la obtención de una preparación tópica que pueda administrarse por vía cutánea, empleando esta tecnología, con el fin de producir en niños sedación/analgesia moderada, sin las complicaciones asociadas a otras vías.

FARMACOLOGÍA DEL MIDAZOLAM

Mecanismo de acción:

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta que se liga al receptor benzodiazepínico esteroespecífico sobre el sitio GABA neuroespecífico con el sistema nervioso central, incluyendo el sistema límbico y la formación reticular. El incremento del efecto inhibitorio de GABA sobre la excitabilidad neuronal se da por el incremento de la permeabilidad de la membrana neuronal a iones

cloro. Estos cambios en iones cloro resulta en hiperpolarización (con menor estado excitable) y estabilización.

Acción farmacológica:

La acción farmacológica del Midazolam se caracteriza por producir un efecto rápido y de corta duración debido a su rápido metabolismo. Tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápido, con intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. Su administración intramuscular o intravenosa induce amnesia anterógrada (incidencia mayor al 50%) de corta duración.

Características farmacocinéticas del midazolam:

Absorción	Rápida y completa a partir del tejido muscular. La biodisponibilidad sobrepasa el 90%. Administrado por vía oral la biodisponibilidad es del 44%.
Curva de concentración plasmática	La concentración plasmática máxima se obtiene en unos 30 minutos luego de la administración intramuscular. Administrado intravenosamente la curva muestra una o dos fases distintas de distribución.
Distribución	Paso lento y reducido al líquido cefalorraquídeo. Atraviesa lentamente la placenta y penetra en circulación fetal.
Volumen de distribución	1 a 2.5 L/Kg (o 77L/70Kg)
Unión a proteínas	95% principalmente a albúmina.
Vida media	1.8 a 3 horas en voluntarios sanos. Puede alargarse hasta 3 veces en pacientes ancianos y quirúrgicos, y hasta 6 veces cuando se usa en infusión para sedación prolongada.
Metabolización	Extracción hepática del 40% a 50%. Es hidroxilado por la enzima CYP3A4.
Principal metabolito	Alfa-hidroximidazolam, farmacológicamente activo. Contribuye en un 10% a los efectos de la dosis intravenosa.
Eliminación	Menos del 1% de la dosis se recupera en orina en forma inalterada. El 60% a 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucoronido-alfa-hidroximidazolam.

Fuente: Katzung, Basic & Clinical Pharmacology, 1995. Reves et al, Midazolam: pharmacology and use, 1985. Heizmann et al. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man, 1983. Allonen et al. Midazolam kinetics. 1981.

Efectos adversos:

Depresión respiratoria y apnea (IV), dolor punto de aplic. (IM), somnolencia, sedación prolongada, confusión, euforia, alucinaciones, fatiga, cefalea, mareos, ataxia, amnesia anterógrada, depresión, reacciones psiquiátricas y paradójicas. Convulsiones en lactantes y recién nacidos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a benzodiazepinas, miastenia gravis, insuf. respiratoria severa, síndrome de apnea del sueño, niños (oral), I.H. severa, para sedación consciente de pacientes con insuf. respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

Interacciones:

Acción y toxicidad potenciada por: verapamilo, diltiazem, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, atorvastatina, nefazodone. Toxicidad potenciada por: inhibidores de proteasa.

Disminución de concentración mínima alveolar de: anestésicos en inhalación (vía IV).

Acción potenciada por: antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos, antihistamínicos sedantes, antihipertensivos de acción central.

Efecto sedante potenciado por: alcohol.

Concentración plasmática disminuida con: rifampicina, carbamazepina/fenitoína, hierba de San Juan.

Sobredosificación:

Los efectos de la sobredosis con midazolam (y otras benzodiazepinas) pueden ser controlados con flumazenilo. El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que bloquea los efectos centrales de las benzodiazepinas por interacción competitiva a nivel del receptor. Por lo tanto es un antagonista de las benzodiazepinas indicado para revertir los efectos centrales (la sedación, debilitación de la memoria, disminución de actividad psicomotora y depresión ventilatoria) de estos medicamentos. Generalmente el flumazenilo se utiliza a una dosis entre 0.2 a 3 mg administrados intravenosamente y si no se obtiene un nivel adecuado de conciencia a los 30 segundos, debe administrarse otra dosis de 0.3 mg a 0.5 mg a intervalos de 1 minuto, hasta un máximo de 3 mg. Ocasionalmente, algunos pacientes requieren una dosis total de 5 mg y si a la misma no responden luego de 5 minutos, lo más probable es que la causa de la sedación no sea una benzodiazepina.

MATERIALES Y MÉTODOS.

1. Soluciones empleadas.

Ensayo n°1.

Compartimento dador: solución de midazolam (1 mg/ml)/ NaCl 150 mM pH 5.5 tamponada. Compartimento receptor: solución de tampón Hepes 20 mM/ NaCl 150 mM PH 5.5.

Ensayo n°2.

Compartimento dador: solución de midazolam (1mg/ml)/ NaCl 150 mM pH 5 tamponada. Compartimento receptor: solución de tampón Hepes 20 mM/ NaCl 150 mM pH 5.

2. Estudio de permeación.

Los ensayos de difusión del midazolam se llevaron a cabo empleando células tipo Franz, de 1,8 cm de diámetro situadas en dos consolas de 6 células por consola. La superficie útil de permeación fue de 2,54 cm². Como membrana de permeación se empleó piel humana procedente de resección quirúrgica. La piel se cortó en láminas de 400 μm, utilizando un dermatomo (Aesculap, Alemania). Las muestras de piel se montaron en las células de difusión de forma que el lado dérmico se expuso al fluido receptor y el estrato córneo al dador.

La temperatura del ensayo fue de 32±0,5 °C.

El contenido del compartimento receptor fue sometido a agitación constante empleando un agitador magnético.

Se ideó un sistema que permite el acoplo del equipo ITD® (Biotronic, Granada) al montaje de células para el estudio de permeación empleadas en el ensayo. La aplicación se repitió en secuencias de modulaciones iguales de 30 minutos hasta un tiempo total de 8 horas.

Paralelamente se llevaron a cabo ensayos de difusión pasiva de midazolam.

Durante este periodo, cada hora, se tomaron muestras de 1mL del compartimento receptor.

Finalizados los experimentos de difusión, el midazolam retenido en piel, fue extraído de la misma. Para ello, las pieles se sumergieron en 3 mL de solución tamponada (pH 5 y pH 7.4 respectivamente) y se sometieron a agitación constante durante 12 horas. La cantidad de midazolam presente en las muestras tomadas durante cada hora, así como la cantidad de midazolam extraída de las pieles, fue analizada y cuantificada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a un detector UV- visible. El análisis cromatográfico de las muestras se realizó a con una columna XTERRA RP18 termostatizada a 32°C Como fase móvil se empleó una mezcla de cloruro amónico-metanol-acetonitrilo (40:20:40, v/v/v) a pH 5.5. Se mantuvo un flujo constante de 1 ml/min.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Microsoft Excel 97 (Microsoft Corporation, USA). Las diferencias en las concentraciones según el PH de la concentración para cada una de las soluciones se comparó mediante la prueba de t de Student. Posteriormente se realizó la prueba de comparación múltiple de Scheffé. Una $P \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En las siguientes tablas se recogen las cantidades de midazolam acumuladas en el compartimento receptor ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) obtenidas en los ensayos de penetración transdérmica con promotor (ITD®) y sin él en las distintas condiciones experimentales.

Condiciones experimentales 1:

Cantidades sin promotor ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$)	
n°	Valor medio (8 medidas)
Célula	$X \pm \text{DE}$
1	6.3 ± 0.6
2	$6,8 \pm 0.5$
3	3.8 ± 1.2
4	5.9 ± 0.8
5	$7,1 \pm 0.6$
6	6.6 ± 0.2

Cantidades con ITD(g/m ² /h)	
n°	Valor medio (8 medidas)
Célula	X ± DE
1	38.3 ± 2.1
2	38.9 ± 2.3
3	37.6 ± 2.8
4	36.7 ± 1.4
5	18.1 ± 2.8
6	37.5 ± 1.1

Condiciones experimentales 2:

Cantidades sin promotor (g/m ² /h)	
n°	Valor medio (8 medidas)
Célula	X ± DE
1	7.5 ± 0.3
2	7,9 ± 0.6
3	7.2 ± 1.3
4	6.9 ± 0.8
5	7,7 ± 0.6
6	7,1 ± 0.3

Cantidades con ITD(g/m ² /h)	
n°	Valor medio (8 medidas)
Célula	X ± DE
1	37.2 ± 2.2
2	38.6 ± 1.3
3	37.4 ± 1.8
4	37.3 ± 1.4
5	38.1 ± 2.1
6	39.5 ± 1.6

Los resultados obtenidos muestran que no existen diferencias significativas entre los distintos controles ($p > 0.05$).

El sistema ITD® incrementa muy significativamente la cantidad de midazolam acumulada en el compartimento receptor respecto a los controles ($p > 0.05$).

Al correlacionar las tablas de resultados con ITD en las 2 condiciones experimentales, se observa que no existen diferencias significativas respecto a la difusión obtenida, de lo que se deduce que utilizando este sistema promotor físico las condiciones de PH no influyen en el flujo de midazolam (esta variable fisicoquímica es un factor determinante a la hora de utilizar otros promotores físicos establecidos como la iontoforesis).

En cuanto a las cantidades acumuladas en piel, la siguiente tabla muestra las cantidades de midazolam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) retenidas en piel tras las 8 horas de duración de los experimentos de difusión transdérmica.

Condiciones experimentales de los ensayos	Midazolam en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) (media \pm desviación estándar)	Número de ensayos aceptados
Condición1 (PH 5,5/tampón): Difusión sin promotor Difusión con ITD	 8,650 \pm 3,145 29,786 \pm 2,899	 5 5
Condición2 (PH 5/tampón): Difusión sin promotor Difusión con ITD	 10,051 \pm 3,117 30,031 \pm 2,712	 6 6

El análisis estadístico refleja que no existen diferencias significativas en las cantidades acumuladas en piel entre las distintas condiciones ensayadas ($p > 0.05$).

El incremento en el flujo de midazolam a través de la piel aplicando el sistema ITD queda evidenciado con los resultados experimentales obtenidos.

Respecto a la penetración transdérmica del midazolam, se están realizando diferentes estudios con promotores químicos de absorción, esto proporcionará información útil, que puede guiar en el desarrollo de formulaciones donde se promueva la penetración mediante la combinación de un promotor químico y la aplicación del sistema ITD. Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran la independencia de esta técnica del grado de ionización de la molécula estudiada.

BIBLIOGRAFÍA.

Borough RL. Percutaneous absorption in vitro techniques . In: Bronaugh RH, Maibach HI, editors. Percutaneous absorption. New York; 1985. p.267-80.

Friend DR., In vitro skin penetration techniques. Int J Pharm 1993; 94: 23-30.

Parera JL, Contreras MD, Vilard A. Validation of a release diffusion cell for topical dosage forms. Int J Pharm 1996; 137: 49-55.

Reves JG. Fragen RJ. Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and use. Anesthesiology 1985; 62: 310-324.

Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. Paediatr Anaesth., 12 (8), 685, (2002).

Wang SM, Ayoub C, Kosarussavadi B. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. Anesthesiology. 93 (1), 141, (2000).

Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP et al. Clinical pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (flumazenil). Resuscitation 1988; 16 (suppl): S5-S27.

Merino V, López A, Kalia Y.N, Guy R.H, Electropulsion versus electro-osmosis: effect of pH on the iontophoretic flux of 5-fluorouracil, Pharmaceutical Research, 16, 758, (1999)