

II Congreso Internacional del Medicamento Individualizado

Formulando el futuro



Santiago de Compostela
24 y 25 de octubre

www.lasemi.es/congreso

#CongresoLASEMI2024



MODULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS LIPÓFILOS EN GELES PLO

Autor: J. M. Fernández Alonso *, Farmacéutico comunitario en Madrid. Farmacia *Calatrava 34*.

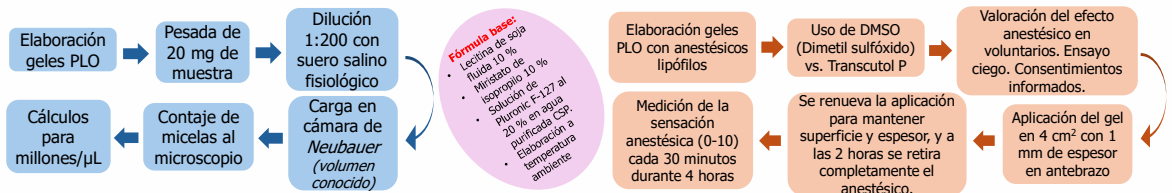
INTRODUCCIÓN

Los geles PLO (*Pluronic Lecithin Organogel*) son sistemas que han sido descritos como emulsiones oleo-acuosas con comportamiento de gel ⁽⁴⁾. Su capacidad transdermal se debe a que forman micelas que engloban y transportan fármacos de distinta naturaleza, lo que permite utilizar a los geles PLO como medicamentos de liberación modificada, sobre todo de principios activos lipófilos ^(1, 4, 5, 6).

OBJETIVOS

Evaluar qué factores influyen y cómo podemos optimizar en el laboratorio de formulación la creación de micelas en los geles PLO; y evaluar si el número de micelas de un gel PLO influye en la modificación de la liberación de principios activos lipófilos, y en qué proporción.

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

Tabla 1: Número de micelas contabilizadas en los distintos geles PLO elaborados

DESCRIPCIÓN de la fórmula	RESULTADO (millones de micelas/µL)	pH	TAMAÑO micelas	PORCENTAJE de micelas respecto a la fórmula base
Pluronic 20% en NaCl 1M + DMSO 10%	4,32	5,5	5+	131%
Pluronic 20% en H2Op + DMSO 10% (elaborado a 60°C)	3,71	7	4+	113%
Pluronic 20% en H2Op + DMSO 10%	3,6	6,8	4+	109%
Pluronic 20% en H2Op (fórmula base)	3,3	5,9	5+	100%
Pluronic 20% en H2Op + TRANS 10%	2,8	6,6	1+	85%
Pluronic 20% (15% LMS) en H2Op + DMSO 10%	2,73	7,1	2+	83%
Pluronic 20% en NaCl 1M + TRANS 10%	1,97	5,6	0	60%
Pluronic 20% en NaCl 1,5M + DMSO 10%	1,82	5,4	0	55%
Pluronic 15% en NaCl 1M + DMSO 10%	1,67	5,7	2+	51%
Pluronic 15% en NaCl 1M + TRANS 10%	1,67	5,6	1+	51%
Pluronic 30% en H2Op + DMSO 10%	0,588	6,7	0	17%
Pluronic 25% en H2Op + DMSO 10%	0,46	7,4	0	14%
Pluronic 10% en NaCl 1M + DMSO 10%	0,3	5,6	1+	9%
Pluronic 10% en NaCl 1M + TRANS 10%	0,266	5,6	1+	8%
Pluronic 30% en H2Op + TRANS 10%	0,15	6,6	0	5%
Pluronic 25% en H2Op + TRANS 10%	0,114	6,8	0	4%

* Ordenados de mayor a menor número de micelas contabilizadas. Resaltadas en verde aquellas muestras con mayores porcentajes que la fórmula base y en rojo aquellas muestras con menores porcentajes. Siendo Dimetil sulfoxido (DMSO), Agua purificada (H₂O_p), Transcutol P (TRANS), Lecitina de soja fluida + Minstado de Isopropil (LMS), y solución acuosa de NaCl 1M (NaCl 1M).

Tabla 2: Potencia anestésica de dos tipologías de gel PLO comparada con placebo

DESCRIPCIÓN de la fórmula	Sensación anestésica a los 30 min (media)	Sensación anestésica a los 60 min (media)	Sensación anestésica a los 90 min (media)	Sensación anestésica a los 120 min (media)	Sensación anestésica a los 150 min (media)	Sensación anestésica a los 180 min (media)	Sensación anestésica a los 210 min (media)	Sensación anestésica a los 240 min (media)	Nº micelas (millones/µL)	Nº voluntarios estudiados
	0	0,5	0	0	0	0	0	0		
Pluronic 20% en NaCl 1,5 M sin anestésico	0	0,5	0	0	0	0	0	0	1,82	2
Pluronic 20% en NaCl 1 M + DMSO 10% + Lidocaína base 7% + Prilocaina base 7%	0,8	2,6	7,6	9	10	8,3	6,2	3	4,32	6
Pluronic 20% en NaCl 1 M + TRANS 10% + Lidocaína base 7% + Prilocaina base 7%	1,6	6,2	8,4	9,8	8,8	5,6	2,7	1,2	1,97	6

* En verde se resaltan aquellas mediciones con un efecto anestésico ≥ 5 ó \geq al doble del resultado registrado para el PLO alternativo, según las encuestas realizadas. Siendo Dimetil sulfoxido (DMSO), Transcutol P (TRANS), y solución acuosa de NaCl 1M (NaCl 1M).

CONCLUSIONES

Los factores determinantes a la hora de optimizar la producción de micelas en geles PLO son: el porcentaje de **Pluronic al 20%** (con 20 % de fase oleosa en 1:1), el uso de **DMSO** en lugar de Transcutol P como potenciador de la absorción y el uso de **soluciones NaCl 1 M** (o tampón fosfato pH 7) en la fase acuosa.

El número de micelas no influye en la potencia máxima de un gel PLO con anestésicos lipófilos pero sí en el inicio y fin de la acción anestésica. Es decir, que el **número de micelas** de un gel PLO es directamente proporcional a su **capacidad de liberación retardada y prolongada**.

Los geles PLO con anestésicos lipófilos y con **Transcutol P** tienen una acción más rápida y localizada. Sin embargo, los geles con **DMSO** tienen una acción más retardada, prolongada y profunda.

BIBLIOGRAFÍA

- R. K. Thapa et al.; Effect of curcumin and cosolvents on the micellization of Pluronic F127 in aqueous solution. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 195, 111250; 2020.
- J.P. Mata et al.; Concentration, temperature, and salt-induced micellization of a triblock copolymer Pluronic L54 in aqueous media. Journal of Colloid and Interface Science 292, 548-556; 2005.
- P. Parekh et al.; Effect of alcohols on aqueous micellar solutions of PEO-PPO-PEO copolymers: A dynamic light scattering and ¹H NMR study. Journal of Molecular Liquids 165, 49-54; 2012.
- S. Murdan; A review of pluronic lecithin organogel as a topical and transdermal drug delivery system. Hospital pharmacist 12, 267-270; 2005.
- R. Kumar et al.; Lecithin Organogels as a Potential Phospholipid-Structured System for Topical Drug Delivery: A Review. AAPS PharmSciTech 6 (2) art.40; 2005.
- H. Almeida et al.; Pluronic F-127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): Main Features and Applications in Topical and Transdermal Administration of Drugs. J Pharm Pharmaceut Sci 15(4) 592-605; 2012.
- D. B. Goldstein; Effect of alcohol on cellular membranes. Annals of Emergency Medicine 15 (9), 1013-1018; 1986.
- S. Björklund et al.; The effects of polar excipients transcutol and despanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier. Journal of Colloid and Interface Science 479, 207-220; 2016.

DISCUSIÓN

La formación de micelas en un gel PLO se debe a las interacciones de las moléculas anfifílicas de fosfolípidos y de Poloxamer con los solventes del medio, y la capacidad de estos para alterar el equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) del sistema ^(1, 5). En este sentido, los solventes altamente polares, y/o la existencia de iones en la solución, producen una disrupción molecular mayor favoreciendo así la conformación de vesículas ^(2, 3). Del mismo modo, el porcentaje de Pluronic resulta ser un factor determinante para la máxima formación de micelas y para el tamaño de éstas, cuando el resto de variables se mantienen estables.

Sobre la presencia de potenciadores de la absorción, el uso de DMSO produce recuentos que pueden duplicar las micelas respecto al uso de Transcutol P. Es posible que este efecto se deba a que el Transcutol, aunque es polar, podría favorecer la hidratación de las regiones hidrofóbicas del Poloxamer, alterando la interacción en los bloques PPO (óxido de polipropileno) y haciendo que se produzca un menor plegamiento molecular ^(3, 8). Además, es sobradamente conocida la capacidad de los alcoholes como desestabilizadores de membranas biológicas ⁽⁷⁾, circunstancia que afectaría a las vesículas fosfolípicas.

Una cuestión que surgió durante el transcurso de este estudio es si la diferencia de recuentos micelares entre geles PLO elaborados con DMSO y los elaborados con Transcutol era real o si se debía a que en este último las micelas eran tan pequeñas que se podían escapar a la resolución del microscopio óptico. Para solventar esta cuestión, se realizó el estudio de potencia de los geles anestésicos.

La elección de los principios activos se hizo deliberadamente escogiendo dos anestésicos en su forma base, ya que por su carácter lipofílico estos serían encapsulados en el núcleo hidrofóbico de las micelas en mayor proporción que un anestésico hidrofílico ^(4, 5, 6), siendo teóricamente más evidente una liberación modificada y, por consiguiente, un efecto retardado o prolongado de este tipo de fármacos en geles PLO con mayor recuento de micelas. Y esto es lo que se observó. Por tanto, podemos confirmar que el número de micelas contabilizadas es exacto (al menos, proporcional a la cantidad real), que está relacionado directamente con la capacidad de liberación modificada de un gel PLO, y que el DMSO potencia este efecto.

Agradecimientos: a Rubén Calero García por su contribución en el laboratorio y a Santiago Daniel Palma por aportar bibliografía.

* juanmanuelfernandez@cofm.es



(+34) 911 591 320



www.lasemi.es



info@lasemi.es