

## VII JORNADAS DE DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN – FCV-UNL

### RESUMEN EXTENDIDO

# EFFECTO DE UN SURFACTANTE NO IONICO EN LA PERMEABILIDAD DE BUTORFANOL A TRAVES DE MUCOSA NASAL EQUINA

Velloso MI<sup>1</sup>, Vita M<sup>2</sup>, Andreetta A, Landoni MF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Farmacología General y Clínica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

<sup>2</sup>Cátedra de Anatomía. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

\* Correspondencia: Velloso MI, E-mail: [vellosomariaines@gmail.com](mailto:vellosomariaines@gmail.com)

Editado por: R. Sobrero, V. Matiller, C. Baravalle

### EFFECT OF A NON-IONIC SURFACTANT ON THE PERMEABILITY OF BUTORPHANOL THROUGH EQUINE NASAL MUCOSA

#### SUMMARY

Implementation of intranasal administration for the delivery of drugs with site of action into the central nervous system, such as butorphanol, became a potential choice in equine medicine. In this study, using Franz-diffusion cells the *in vitro* permeation rate through respiratory and olfactory equine nasal mucosa of two butorphanol formulations was estimated and compared. Both formulations had the same composition, was the exception for formulation 2, that contained  $2,5 \times 10^{-4}$  M of a non-ionic surfactant (tween 80). Butorphanol administered dose was 24, 4 mg/cm<sup>2</sup>. Plots of the cumulative amounts of butorphanol against time were constructed, where maximum flux values at the steady state (*J*<sub>ss</sub>), apparent permeability coefficients (*K*<sub>p</sub>) and lag-time (*t*<sub>lag</sub>) were estimated. The *J*<sub>ss</sub> and *K*<sub>p</sub> show that permeation of butorphanol through olfactory mucosa is different than respiratory mucosa. Moreover, *J*<sub>ss</sub> for formulation 2 was higher than formulation 1 in both anatomical areas, probably for the effect of the surfactant. The present results are promising to carry on with the development of formulation of butorphanol for intranasal administration.

*Palabras clave:* butorfanol; formulación; administración intranasal; equinos

*Keywords:* butorphanol; formulation; intranasal administration; equines

La vía de administración intranasal tiene un gran potencial para su uso en medicina veterinaria porque es una vía incruenta, no invasiva y directa hacia el sistema nervioso central. Los equinos, poseen una cavidad nasal de gran superficie e irrigación (área potencial de absorción) que permite inferir la viabilidad de esta vía para la administración sistémica de fármacos. La misma, permitiría un pasaje directo de los fármacos hacia el sistema nervioso central, evitando la barrera hematoencefálica, convirtiéndose en una alternativa ideal para la administración de fármacos de acción central como los analgésicos opioides. El butorfanol es un analgésico opioide de uso extendido en la clínica equina y su excelente perfil farmacocinético posibilita su administración por todas las vías incluida la intranasal. El desarrollo adecuado de la formulación de un fármaco es

un factor importante a tener en cuenta y representa un gran desafío.

En este estudio, se determinaron y compararon las velocidades de penetración de dos formulaciones de butorfanol a través de las porciones respiratoria y olfatoria de la mucosa nasal equina. Las formulaciones fueron desarrolladas en nuestro laboratorio; la primera de ellas (control) estaba compuesta por ácido cítrico 0,02 M, citrato de sodio 0,03 M, cloruro de sodio 1,09 M y butorfanol a la dosis de 24,4 mg/cm<sup>2</sup> y la formulación 2, de composición similar a la primera pero con el agregado de Tween 80 en concentración de  $2,5 \times 10^{-4}$  M. Para la realización del ensayo *in vitro*, se obtuvo mucosa de la cavidad nasal de cadáveres equinos del servicio de necropsia de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata. La misma, se lavó

cuidadosamente y se cortó en cuadrados simétricos para montarlas sobre celdas de difusión de Franz (Franz, 1978). Las celdasceptoras contenían solución fisiológica estéril a 38°C con agitación constante y en la celda donante, se colocó 1,00 ml de la formulación. Desde la celda aceptora, se tomó una alícuota cada hora y se cuantificó el fármaco mediante espectrofotometría UV/Vis en placas de 96 pocillos con una metodología previamente validada (Velloso et al., 2018). Se construyó una curva concentración acumulativa de butorfanol en función del tiempo para cada fragmento de la mucosa. Los valores obtenidos del flujo de penetración, constante de penetración y tiempo lag para las porciones respiratoria y olfatoria utilizando las formulaciones 1 y 2 se muestran en la Tabla 1.

Los valores del flujo y la constante de penetración reflejan que la permeabilidad de butorfanol en la mucosa olfatoria es distinta de la porción respiratoria. Estos resultados son esperados para ambas formulaciones ya que es posible describir la difusión del fármaco a través de la mucosa nasal equina aplicando la Ley de Fick, y en ella, el flujo de una sustancia es inversamente proporcional al espesor de la membrana atravesada. La mucosa nasal equina de la región respiratoria tiene un espesor considerablemente mayor que la proveniente de la región olfatoria lo que explicaría las diferencias en los valores de flujo de penetración.

También se observa que los flujos de penetración de la formulación 2 son mayores que los obtenidos por la formulación 1 (control) en ambas regiones de mucosa. Asimismo, los tiempos lag fueron menores para la formulación 2. Considerando que las formulaciones eran similares y únicamente se diferencian por la presencia de Tween 80 en la formulación 2, atribuimos que el incremento de pasaje de butorfanol es consecuencia del agregado de este excipiente. El polisorbato 80 (Tween 80) es un surfactante no iónico utilizado en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas como agente solubilizante. Además, es conocido por alterar la fluidez de la membrana lipídica ocasionando un incremento de su permeabilidad (van Zuylen et al., 2001). Por lo que tendría un papel tanto en la mejora de la disolución del fármaco dentro del vehículo desarrollado en nuestro laboratorio, como en el incremento del pasaje a través de las células de la mucosa nasal.

Podemos concluir, que el pasaje de butorfanol es diferente en las regiones olfatoria y respiratoria de la mucosa nasal equina y que la incorporación de un surfactante no iónico, Tween 80, modifica el flujo de penetración del fármaco, incrementándolo. Los presentes resultados brindan información para continuar con la realización de formulaciones *in vitro* con una subsiguiente aplicación clínica en equinos.

**Tabla 1.** Resultados del ensayo de permeabilidad de butorfanol a través de mucosa nasal equina utilizando celdas de difusión de Franz. Se estudiaron dos formulaciones, la primera (control) y la segunda que contenía Tween 80 a través de las porciones respiratoria y olfatoria. Se muestran los valores de los flujos de penetración, constantes de penetración y tiempos lag obtenidos

Formulación	Naturaleza de la mucosa nasal	$J_{ss}$ ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ )	$T_{lag}$ (h)	$K_p$ ( $\text{cm h}^{-1}$ )
1	Respiratoria	275,0 $\pm$ 31,9	-1,28 $\pm$ 0,5	0,011 $\pm$ 0,001
	Olfatoria	1593,9 $\pm$ 137,9	-0,012 $\pm$ 0,7	0,065 $\pm$ 0,006
2	Respiratoria	880,9 $\pm$ 707,0	-0,37 $\pm$ 0,9	0,036 $\pm$ 0,029
	Olfatoria	3524,37 $\pm$ 369,5	-0,58 $\pm$ 0,2	0,145 $\pm$ 0,015

#### Bibliografía

Franz T. 1978. The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man. *Current Problems in Dermatology*. 7:58-68. DOI: 10.1159/000401276

van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. 2001. Role of formulation vehicles in taxane. *Pharmacology. Investigational New Drugs* 19: 125–141. DOI: [10.1023/A:1010618632738](https://doi.org/10.1023/A:1010618632738)

Velloso MI, Andreeta A, Landoni MF. 2018. Puesta a punto de un método espectrofotométrico UV/Vis en microplaca para la cuantificación de butorfanol. Exposición oral en VIII Jornadas de Jóvenes Investigadores, (6, 8 y 7 de junio de 2018), Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Buenos Aires.

---