

Liberación y Permeación de Diclofenaco Sódico desde Matrices Hidrofílicas*

Virginia SÁNCHEZ**, Patricia CARREÑO & Maitza CASTELLETTO

Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Casilla 5001, Valparaíso, Chile.

RESUMEN. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la influencia de la composición de la matriz sobre la liberación y absorción percutánea de diclofenaco sódico. Las matrices hidrofílicas fueron elaboradas con los polímeros metilcelulosa y carbómero 940. Las cinéticas de liberación y permeación *in vitro* fueron evaluadas mediante una celda de difusión de Franz, utilizando como barrera de difusión una membrana semipermeable de acetato de celulosa y segmentos aislados de piel de rata, respectivamente. El perfil de liberación de diclofenaco desde ambas matrices se ajustó al modelo cinético de la raíz cuadrada del tiempo, siendo la velocidad mayor desde el gel de metilcelulosa. También el flujo y la permeabilidad del fármaco fueron mayores desde este vehículo.

SUMMARY. "Release and Permeation Rates of Sodium Diclofenac from Hydrophillics Gels". The aim of this work was to evaluate the influence of the vehicle composition on the release and percutaneous absorption of sodium diclofenac. Hydrophillic gels were elaborated with methylcellulose and carbomer 940. The release and permeation rates from gels of sodium diclofenac were measured using a Franz diffusion cell with cellulose membrane and rat skin as the diffusion barriers, respectively. The best-fit release kinetics of both gels were achieved with the square root of time pattern. Release rate, flux and drug permeability were greater from the vehicle of methylcellulose.

INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas aplicadas sobre la piel pueden agruparse en dos categorías: 1) formulaciones dermatológicas (cremas, ungüentos, geles y lociones) para el tratamiento de enfermedades cutáneas y 2) sistemas de liberación transdérmicos (semisólidos y parches) para el tratamiento de enfermedades sistémicas¹. Uno de los tipos de sistema transdérmico más simple es la dispersión de fármacos en una matriz polimérica inerte que libera el fármaco a velocidad controlada^{2,3}.

El objetivo de un sistema de liberación transdérmica es proporcionar una concentración de fármaco eficaz y segura desde el punto de vista terapéutico. El uso de estos sistemas permite evitar fluctuaciones de la concentración plasmá-

tica del fármaco en el organismo, evitando el efecto de primer paso. Esto posibilita un control de la aparición de efectos adversos, favorece el cumplimiento de la terapia y, si se requiere, permite interrumpir rápidamente la administración^{4,6}.

Para obtener un efecto sistémico con un principio activo aplicado sobre la piel, éste debe poseer ciertas características fisicoquímicas que faciliten su absorción a través del estrato córneo, su penetración en la epidermis viable y su captura por la red de capilares sanguíneos ubicados en la capa dérmica. Además, juegan un rol importante las diferencias en las condiciones de la piel, región, edad, sexo y especie^{3,7,8}.

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos ampliamente utilizados en terapias cróni-

PALABRAS CLAVE: Gel, Liberación, Permeación, Diclofenaco.

KEYWORDS: Diclofenac, Gel, Permeation, Release.

* Trabajo parcialmente presentado en el III PHARMATECH, Belo Horizonte, Brasil, 26-29 de julio, 1998.

** Autor a quien dirigir la correspondencia

cas para el tratamiento de enfermedades tales como artritis y reumatismo, pero, entre otros efectos laterales, generan irritación del tracto gastrointestinal cuando se administran por vía oral. Su administración por vía transdérmica evitaría este importante efecto adverso, al mismo tiempo que se conseguiría una menor fluctuación de niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos⁹⁻¹¹.

METODOS

Solubilidad de los principios activos

La solubilidad acuosa del diclofenaco sódico (donado por Laboratorio Chile S.A.) se determinó agregando una cantidad de fármaco en exceso a una solución tampón fosfato. Se mantuvo bajo agitación a 25 °C durante 24 horas; luego de filtrar se determinó la concentración de fármaco en el sobrenadante mediante espectrofotometría a 276 nm^{10,12}.

Elaboración de los geles

La metilcelulosa (Viscontran MC-3000 P, Henkel) se dispersó en agua conservante bajo agitación, hasta obtener un gel de características adecuadas¹³. El carbómero (Carbopol 940®) se incorporó en agua conservante bajo agitación constante y se neutralizó con NaOH 1 N¹⁴. Se midió el pH y la viscosidad de los geles antes y después de agregar el fármaco sólido en un 30% sobre la concentración de saturación. El pH fue medido en un pHmetro con sensor de temperatura (Orion 420) y la viscosidad con un viscosímetro rotacional Brookfield con adaptador de pequeñas muestras (Brookfield Engineering Laboratories, modelo RVT), con un spindle 28 a una velocidad de giro de 10 r.p.m.; ambas determinaciones fueron realizadas a 20 °C^{13,15,16}.

Evaluación de la liberación

Para la evaluación de la liberación del principio activo incorporado en los vehículos, se empleó una celda de difusión de Franz (área efectiva 1,77 cm²; volumen compartimiento receptor 7,5 mL; Hanson Research Co.), con una membrana de diálisis de acetato de celulosa (cut-off 12-14000 PM), como membrana semipermeable. Se tomaron muestras desde el compartimiento receptor a intervalos regulares con reposición de volumen¹³.

Evaluación de la absorción percutánea

La absorción percutánea de los fármacos se estudió en una celda de difusión de Franz, utili-

zando como membrana semipermeable un segmento aislado de piel de la zona abdominal de rata Sprague Dawley macho, debidamente rasurada y libre de tejido graso subcutáneo. La piel se mantuvo congelada a -20 °C hasta el momento de su utilización. La permeación del fármaco liberado desde ambos vehículos fue evaluada en un segmento de piel de rata de un mismo individuo^{6,17,18}.

La solución receptora desgasificada consistente en una solución acuosa de gentamicina (0,01 mg/mL), se mantuvo a 37 °C mediante un baño termostático con circulación y agitada continuamente mediante un agitador magnético. Una vez aplicada la formulación sobre la epidermis, se tomaron muestras desde el compartimiento receptor con reposición de volumen y se cuantificó el fármaco mediante una técnica adecuada³.

Determinación del espesor de la piel de rata

De cada piel rasurada de rata que se utilizó en el estudio de permeación, se tomó una muestra que fue fijada en Bouin alcohólico a temperatura ambiente durante 24 h¹⁹. Luego las muestras se deshidrataron a partir de alcohol al 70% hasta deshidratación total, a fin de ser incluidos en crecientes baños de parafina a 60 °C; los bloques obtenidos se cortaron por microtoma a 7 µm de espesor. Los tejidos incluidos se procesaron para técnica histológica corriente y tinción de hematoxilina-eosina. Mediante un microscopio de proyección se evaluó el grosor total, como también del estrato córneo y del pánículo adiposo.

Cuantificación del fármaco

La cantidad de fármaco liberado o permeado se determinó por HPLC con un equipo Merck-Hitachi, detector UV-visible a 280 nm, columna Lichrosorb RP-18, fase móvil acetonitrilo-metanol-acetato de sodio 22 mM (23:25:52)²⁰.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como promedio y error estándar de la media. Los datos fueron analizados mediante el test t-Student.

RESULTADOS

Formulación de los geles

Las matrices de metilcelulosa y carbómero se formularon a una viscosidad de 25.000 ± 1.000 mPas y a un pH de 7 ± 0,1 antes de la incorpo-

ración del fármaco. Para ello se incorporó 3,35 g / 100 g de metilcelulosa y 0,47 g / 100 g de carbómero y se ajustó el pH con NaOH.

La incorporación del fármaco aumentó la viscosidad del gel de metilcelulosa, lo cual se atribuyó al efecto "salting-out" que se genera en presencia de electrolitos que provocaría una pérdida del agua que está formando parte de la matriz ²¹. Al incorporar el diclofenaco sódico al gel de carbómero se destruyó la matriz, quedando la formulación líquida. En ambos casos fue necesario reformular los geles para obtener una viscosidad y un pH adecuados, obteniéndose geles estables y opacos, ya que contienen el fármaco en suspensión.

La Tabla 1 muestra el pH, la viscosidad, la concentración de fármaco y la razón fármaco/polímero de cada formulación una vez incorporado el principio activo. La razón fármaco/polímero se obtiene dividiendo la cantidad de droga incorporada al vehículo por la cantidad de polímero presente en el gel. El diclofenaco sódico sólido se incorporó en un 30% por sobre la saturación, de acuerdo a la solubilidad determinada en buffer fosfato. La existencia de un gradiente de concentración adecuado permite la difusión del principio activo, asegurando un flujo constante del principio activo hacia la piel ^{3,22}.

Matriz polimérica	pH	Viscosidad (mPas)	Concentración de Fármaco (g/100g)	Razón Fármaco/Polímero
Metilcelulosa	7,05	24.500	0,8	0,24
Carbómero	7,02	25.000	1,1	2,33

Tabla 1. Características fisicoquímicas de cada formulación.

Cinéticas de liberación

La Figura 1 muestra el perfil de liberación de diclofenaco desde ambos geles. La liberación del fármaco se ajustó al modelo cinético de la raíz cuadrada del tiempo. Este modelo se presenta cuando la droga en concentración por sobre su saturación se encuentra dispersa en una matriz polimérica y la difusión ocurre a través de un mecanismo de solución-difusión ². La ve-

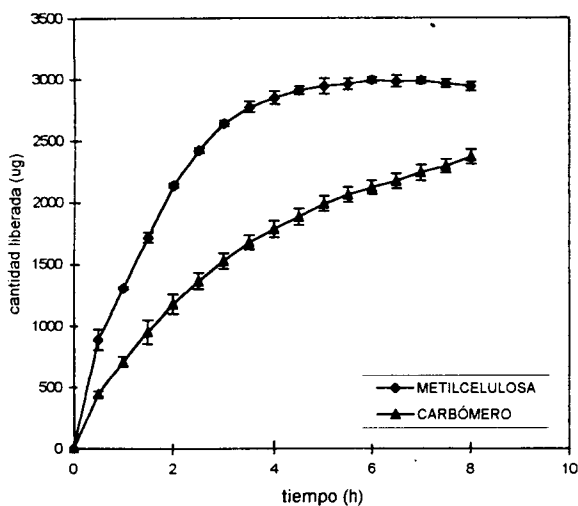


Figura 1. Perfil de liberación de diclofenaco sódico desde geles de metilcelulosa y carbómero (n=6).

locidad de liberación de diclofenaco sódico fue significativamente mayor desde metilcelulosa ($p < 0,05$), siendo la constante de velocidad de liberación de $1,55 \pm 0,04$ y $0,92 \pm 0,08$ mg/h^{1/2} desde metilcelulosa y carbómero, respectivamente.

Cinéticas de permeación

Aplicando la segunda ley de Fick, se determinó el coeficiente de permeabilidad del fármaco (P) y el flujo (J). El tiempo de latencia t_L , se obtuvo gráficamente de cada cinética de permeación mediante la extrapolación cuando la concentración permeada es cero ²¹. Estos parámetros se muestran en la Tabla 2.

Parámetros	Metilcelulosa	Carbómero
Tiempo de latencia (h)	$3,6 \pm 0,8$	$2,7 \pm 1$
J (x 10 ⁸) (ug/cm ² h)	$48,8 \pm 16,5(*)$	$9,9 \pm 1,9$
P (x 10 ³) (cm/h)	$7,7 \pm 2,6(*)$	$1,6 \pm 0,3$

Tabla 2. Parámetros de permeación del Diclofenaco sódico desde geles de Metilcelulosa y Carbómero (n=5).

(*) diferencia significativa entre los geles, $p < 0,05$

El gel de metilcelulosa entrega un flujo a través de la piel de diclofenaco aproximadamente 5 veces mayor que el gel de carbopol. Esto se debería a que el vehículo de metilcelulosa presenta una liberación más rápida. El coeficiente de permeabilidad del diclofenaco es mayor al encontrado por Cordero *et al.*¹⁰; esta diferencia se debería a que estos investigadores utilizaron piel humana para la evaluación de la permeación *in vitro* de diclofenaco, que se caracteriza por su mayor resistencia al flujo. Sin embargo, los estudios de permeación *in vitro* en piel de animal son ampliamente utilizados debido a su mejor accesibilidad, menor variabilidad y facilidad de obtención²³.

La Figura 2 muestra que ambos vehículos, en presencia del estrato córneo más grueso (219 µm), presentaron el tiempo de latencia más prolongado. El estrato córneo es la principal barrera para la penetración de principios activos a través de la piel y, al igual que con otros fármacos, su espesor es un factor limitante para la permeación de diclofenaco sódico^{8,11}. Además, la mayoría de los estudios se han focalizado hacia las rutas transporte de moléculas no polares debido a que el estrato córneo favorece el transporte de compuestos lipofílicos²⁴.

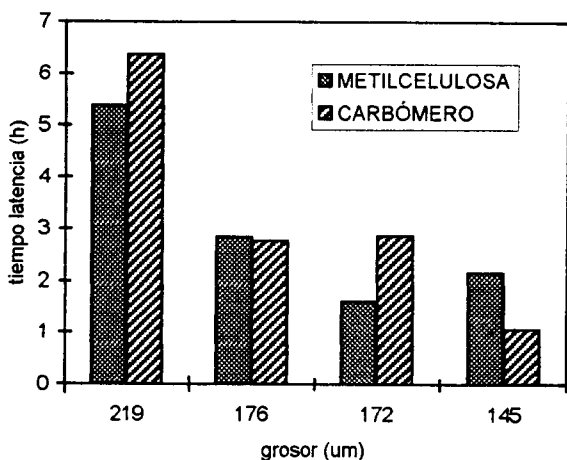


Figura 2. Efecto del grosor del estrato córneo sobre el tiempo de latencia de diclofenaco sódico liberado desde geles de metilcelulosa y carbómero.

En conclusión, los geles de metilcelulosa y carbómero permiten la liberación y posterior permeación de un fármaco iónico e hidrofílico como el diclofenaco sódico. Tanto la liberación como la permeación son moduladas por el tipo de polímero empleado. Estas matrices podrían optimizarse para, a futuro, ser incorporadas en el diseño de sistemas terapéuticos transdérmicos.

Agradecimientos. El presente trabajo ha sido financiado por la Dirección de Investigación, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile (Proyecto DIUV 06/97). Los autores agradecen a las empresas Laboratorio Chile S.A. y Härting S.A. por la donación de materias primas y a la Dra. Gloria Ruiz por el estudio histológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shah, V., G.L. Flynn, R.H. Guy, H.I. Maibach, H. Schaefer, J.P. Skelly, R. Wester & A. Yacobi (1991) *Int. J. Pharm.* **74**: 1-8
- Langer, R. (1993) *Acc. Chem. Res.* **26**: 537-42
- Rao, R.M. & P.V. Diwan (1998) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **24**: 327-36
- Brown, L., & R. Langer (1988) *Ann. Rev. Med.* **39**: 221-9
- Cleary, G.W. (1991) *Cosmet. & Toil.* **106**: 97-109
- Wu, P-Ch., Y-B. Huang, J-Y. Fang & Yi-H. Tsai (1998) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **24**: 179-182
- El Faham, T. (1994) *S.T.P. Pharma* **4**: 240-244
- Lee, J.A., J.R. King & D.A. Barrett (1997) *J. Control. Release* **45**: 141-51
- Berba, J., S. Goranson, J. Langle & U.V. Banakar (1991) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **17**: 55-65
- Cordero, J.A., L. Alarcon, E. Escribano, R. Obrach & J. Domenech (1997) *J. Pharm. Sci.* **86**: 503-7
- Müller, M., H. Mascher, C. Kikuta, S. Schäfer, M. Brunner, G. Dorner, & G. Eichler (1997) *Clin. Pharmacol. Ther.* **62**: 293-9
- Fini, A., G. Fazio & G. Feroci (1995) *Int. J. Pharm. Sci.* **126**: 95-102
- Carreño, P., V. Sánchez & A. Aceituno (1998) *Acta Farm. Bonaerense* **17**: 229-33
- Goodrich, B. (1992) Carbopol, Resinas Hidrosolubles. Mathiesen S.A.C.
- Vennat, B., D. Cross & H. Pourrat (1991) *Drug. Develop. Ind. Pharm.* **17**: 2083-92
- Liu, C.; H. Ho, M. Hsieh, T. Sokoloski & M. Sheu (1995) *J. Pharm. Pharmacol.* **47**: 365-72
- Lee, C.K., T. Uchida, K. Kitagawa, A. Yagi, N.-S. Kim & S. Goto (1994) *J. Pharm. Sci.* **83**: 562-5
- Valenta, C. & A. Kerner (1996) *Pharmazie* **51**: 605-6
- Di Fiori, M. (1980) *Diagnóstico histológico*. 8ª edición, El Ateneo, Buenos Aires, págs. 15-20
- Brent Miller, R. (1993) *J. Chromatog. Biomed. Appl.* **616**: 283-90
- Martin, A. (1993) *Physical Pharmacy* 4th Ed. Lea & Febiger, London
- Ritschel, W.A. & A.S. Hussain (1988) *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* **10**: 39-56
- Kriwet, K. & L.N. Parenteau (1996) *Cosm. & Toil.* **111**: 93-102
- Lauer, A. C., J.T. Elder & N.D. Weiner (1997) *J. Pharm. Sci.* **86**:13-18