

## ESTUDIO PRELIMINAR DEL EUDRAGIT EN LA MICROENCAPSULACIÓN DE DICLOFENACO DE SODIO MEDIANTE SECADO POR ASPERSIÓN

Orestes Darío López<sup>1\*</sup>, Jacqueline Aylema Romero<sup>2</sup>, Antonio Nogueira<sup>2</sup>, Leopoldo Abdón<sup>3</sup>,  
Sandra Amore<sup>4</sup>, Rodrigo Alvarez<sup>4</sup>

- 1) Departamento de Biotecnología, Facultad de ciencia e ingeniería en alimentos, Universidad técnica de Ambato, Ambato, Ecuador. Correo electrónico: oredloher@yahoo.es
- 2) Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, La Habana, Cuba
- 3) Evonik Degussa Argentina S.A. Buenos Aires, Argentina
- 4) Instituto Nacional de Tecnología Industrial. Buenos Aires, Argentina

*Enviado: Enero 2015; Aceptado: Septiembre 2015*

### RESUMEN

El diclofenaco de sodio es un antiinflamatorio no esterooidal utilizado principalmente para aliviar el dolor post-operatorio así como otros provocados por inflamaciones de nervios. Entre sus reacciones adversas se encuentra la irritación gástrica, la cual puede llegar a causar cuando el uso es prolongado hasta ulcera gástrica. Es por eso que en el presente trabajo se realizó un estudio de microencapsulación empleando polímeros *Eudragit S-100*, *Eudragit L-100* y *Eudragit L-100-55*, demostrándose por calorimetría diferencial de barrido y por difracción de rayos X, que para la carga que se empleó el *Eudragit S-100* tiene una capacidad de encapsulación superior a la de los otros utilizados, por lo que se recomienda continuar estudios con el empleo del *Eudragit S-100*.

**Palabras claves:** diclofenaco de sodio, microencapsulación, secado por aspersión

### ABSTRACT

Sodium diclofenac is a nonsteroidal anti-inflammatory used for the relief of post-surgical pain and inflammation caused by nerves. Among adverse reactions gastric irritation, which can eventually cause when use is extended to gastric ulcers? That is why in this work a study was performed using microencapsulation polymers *Eudragit S-100*, *Eudragit L-100* and *Eudragit L-100-55*, demonstrating by differential scanning calorimetry and X-ray diffractometry, which for loading that was used *Eudragit S-100* has a capacity greater than the other used as encapsulation, so it is recommended to continue studies with the use of *Eudragit S-100*.

**Keywords:** sodium diclofenac, microencapsulation, spray drying

### INTRODUCCIÓN

El diclofenaco de sodio es un derivado fenilacético, cuyo nombre químico es ácido 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético y su fórmula química  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ , es un inhibidor relativamente no selectivo de la ciclo-oxigenasa y miembro de la familia de los antiinflamatorios no esferoidales, indicado para reducir inflamaciones y como analgésico. Relacionado con sus efectos adversos, los problemas que más se ven en la práctica son los gastrointestinales. El desarrollo de ulceraciones o sangrado requiere terminación inmediata de la terapia con diclofenaco [1]. Existen presentaciones que proporcionan protección gástrica, sin embargo, el propio fármaco también es susceptible de degradarse por efecto del pH gástrico. Se han realizado algunos estudios dirigidos tanto a la protección del fármaco como del paciente [2-6]. Es por esta razón, que el objeto de este trabajo, es estudiar la microencapsulación del diclofenaco de sodio empleando polímeros derivados del ácido metacrílico.

### PARTE EXPERIMENTAL

**Materiales.** Se emplearon polímeros *Eudragit*<sup>®</sup> S-100, *Eudragit*<sup>®</sup> L-100 y *Eudragit*<sup>®</sup> L-100-

55 procedentes de *Evonik Industries*. Los polímeros EUDRAGIT<sup>®</sup> son copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico cuyas propiedades fisicoquímicas son determinadas por sus grupos funcionales, son Polimetacrilatos solubles en fluidos digestivos por la formación de sales. Los polímeros *Eudragit*<sup>®</sup> L y S, tienen grupos ácidos o alcalinos que permiten la liberación del principio activo en forma dependiente del pH. Es por esto que sus aplicaciones están dirigidas a enmascaramiento de sabor, hasta resistencia gástrica para liberación controlada del principio activo en todas las porciones del intestino.

**Estudio de microencapsulación.** Se prepararon dispersiones del fármaco en los diferentes polímeros empleando una relación fármaco polímero de 20:80, las muestras se secaron en un *minispray dryer Büchi B-191* empleando un flujo de aire de atomización de 600 L/h y temperaturas de entrada y salida de 150 y 85°C, respectivamente. Con las muestras colectadas se determinó el rendimiento del proceso, la eficiencia de enmascaramiento mediante calorimetría diferencial de barrido y se compararon por difracción de rayos X (DRX) para seleccionar el mejor polímero.

**Procedimiento experimental.** Se prepararon dispersiones de los polímeros (3 g) con 0,4 g de NaOH en agua (85 mL), se agitó hasta total dispersión y seguidamente se adicionó el fármaco previamente pesado en una balanza técnica *Mettler* de 0,1 g precisión.

**Cálculo del rendimiento.** El rendimiento se determinó por la relación entre la masa de polvo obtenido y la de sólidos presentes en el líquido alimentado al secador expresándola en porcentaje mediante la expresión:

$$\% \text{Rendimiento} = \frac{\text{masa de polvo obtenido (g)}}{\text{masa de solidos en la alimentacion (g)}} \cdot 100$$

**Determinación cualitativa de la encapsulación por cromatografía líquida.** La eficiencia de encapsulación se determinó por cromatografía líquida, empleando el método propuesto por *García* [7].

**Determinación cualitativa de la encapsulación por calorimetría de barrido diferencial (DSC).** Para el barrido se emplearon de 2 a 3 mg de muestra en atmósfera de nitrógeno en crisoles de aluminio, barriendo un intervalo de 0 a 350°C a una velocidad de calentamiento de 2°C/min, en un calorímetro diferencial DSC-60 *Shimadzu*.

**Determinación cualitativa de la encapsulación por difracción de rayos X (DRX).** La encapsulación por difracción de rayos X se comprobó por la desaparición de los máximos de difracción, comparando los polímeros, la sustancia a encapsular y la sustancia microencapsulada. La determinación se realizó en un difractómetro automático D8 *Advance de Bruker*, con radiación  $K_{\alpha}$  del Cu, barriendo de 5 a 70° a 2 $\theta$  y una velocidad de 0,05 s.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Estudio del proceso de microencapsulación.** En todos los casos los ensayos resultaron satisfactorios, no encontrándose adhesión en las paredes de la cámara ni el ciclón, se obtuvo un rendimiento de 70% con *Eudragit S-100*, un 70,7% con *Eudragit L-100* y un 55% con el *Eudragit L-100-55*. Se alcanzó una eficiencia de encapsulación de 100% con *Eudragit S-100*, un 84,83% con *Eudragit L-100* y un 82,17% con el *Eudragit L-100-55*.

**Evaluación de la eficiencia de enmascaramiento por DSC.** En la Figura 1 se muestran los termogramas del diclofenaco sin microencapsular y microencapsulado en cada uno de los polímeros.

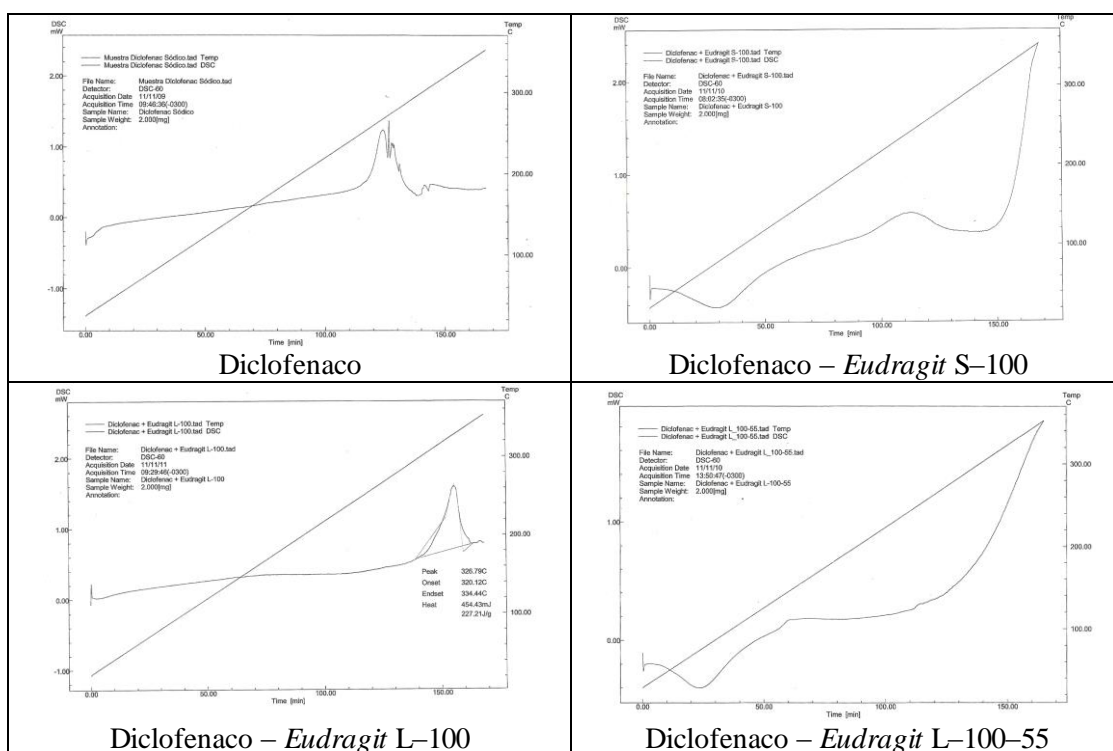


Figura 1. Curvas calorimétricas del diclofenaco puro y de algunas mezclas de diclofenaco con *Eudragit*.

Se observa la desaparición del pico de fusión del fármaco, lo cual indica que este se encuentra encapsulado en la matriz polimérica, observándose mejor con el *Eudragit S-100* y con el *Eudragit L-100-55*. Sin embargo, se puede deducir que la eficiencia de enmascaramiento es elevada, lo que es de esperar por el empleo de una relación fármaco/polímero del 20:80.

**Evaluación de la encapsulación mediante DRX.** En la Figura 2 se muestran de forma comparativa en cada figura, los difractogramas de rayos X, en orden descendente del diclofenaco sin microencapsular, del polímero y del diclofenaco microencapsulado en el polímero correspondiente. A partir de la observación de los difractogramas de rayos X, se corrobora la eficiencia de enmascaramiento, observada anteriormente por DSC, por la desaparición de los máximos de difracción del diclofenaco microencapsulado en el *Eudragit S-100*. Sin embargo, el

mismo comportamiento es totalmente diferente con el resto de los polímeros, lo que indica que para la carga de fármaco empleado los polímeros *Eudragit L-100* y *Eudragit L-100-55* no tienen la misma capacidad de encapsulación que el *Eudragit S-100*.

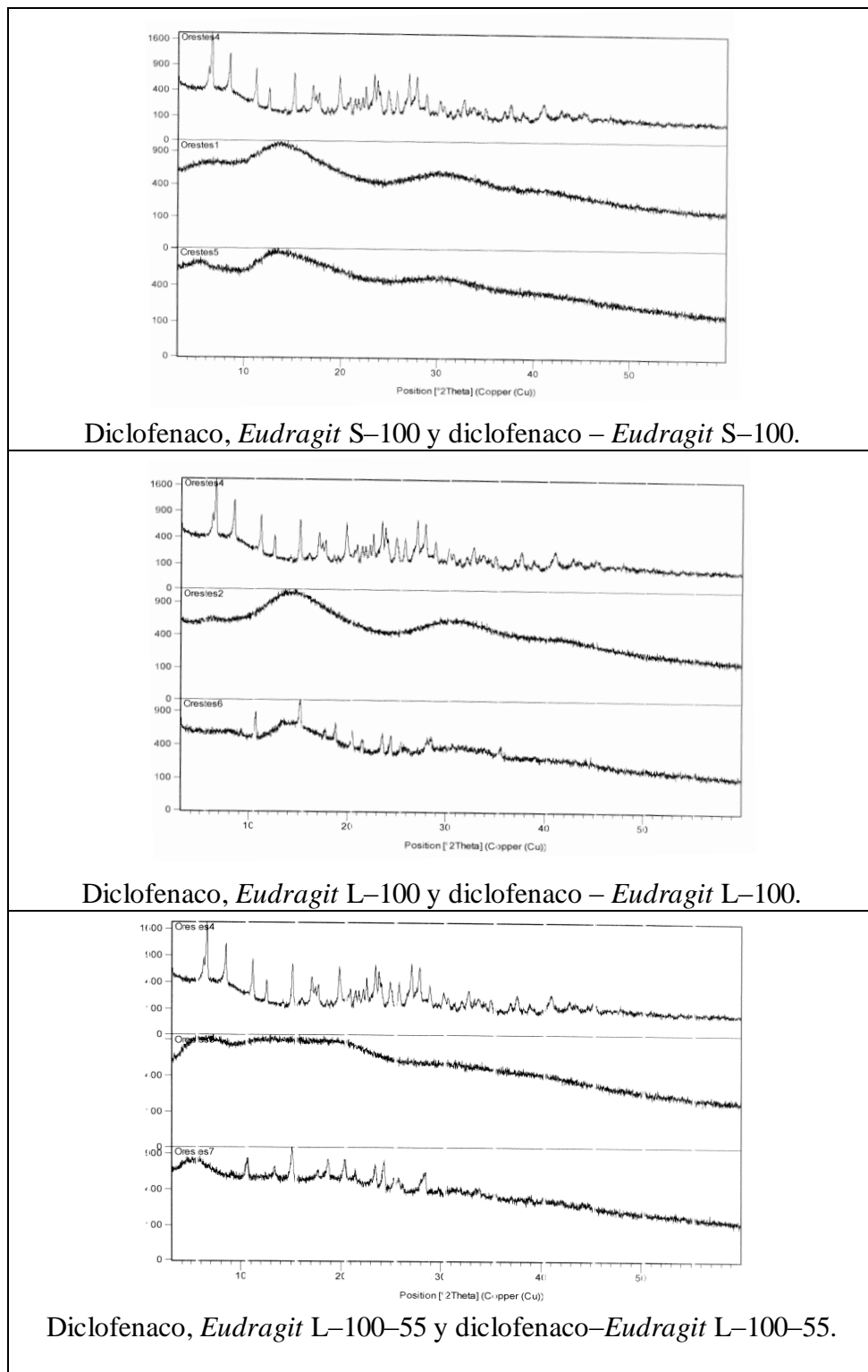


Figura 2. Difractogramas de rayos X.

## CONCLUSIONES

El mejor rendimiento obtenido fue de 70% con *Eudragit S-100*, con una elevada eficiencia de enmascaramiento, lo cual coincide con los resultados de la DRX. Mostrándose la efectividad del *Eudragit S-100* en el enmascaramiento del diclofenaco de sodio.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Linck V “*Spray-drying colloidal suspensions of polymer nanocapsules or nanospheres, e.g. containing drug such as diclofenac, including addition of silicon dioxide before drying to improve suspension stability*”. PIBr9906081-A (2001)
- [2] Raffin R “Sodium pantoprazole-loaded enteric microparticles prepared by spray drying: Effect of the scale of production and process validation”, *Int. J. Pharm.*, **324** (1), 10 (2006)
- [3] Beck R “Nanostructure-coated diclofenac loaded microparticles: preparation, morphological characterization, in vitro release and in vivo gastrointestinal tolerance”, *J. Braz. Chem. Soc.*, **16**(6a) (2005)
- [4] Da Fonseca L “Nanocapsule@xerogel microparticles containing sodium diclofenac: A new strategy to control the release of drugs”, *Int. J. Pharm.*, **358** (1-2), 292 (2008)
- [5] Guterres S “Gastrointestinal tolerance after oral administration of spray-dried diclofenac-loaded nanocapsules and nanospheres”, *STP Pharm. Sci.*, **11**, 229 (2001)
- [6] Leon V “Mecanismo de liberación del diclofenaco a partir de un copolímero entérico base celulosa”, *Rev. CNIC Ciencias Quim.*, **45**, 90 (2014)
- [7] Garcia C “Determinación de diclofenaco de sodio por cromatografía líquida de alta resolución en un colirio al 0,1%”, *Rev. cub. farm.*, **43**(3) (2009)