

Diseño y evaluación de matrices de difusión controlada en parches transdérmicos de clorhidrato de Diltiazem

Design and Evaluation of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Patches of Diltiazem Hydrochloride

S. LAKSHMANA PRABU*, AA SHIRWAIKAR, ANNIE SHIRWAIKAR, ARAVIND KUMAR, ABRAHAM JACOB

Dept. of Pharmaceutical Quality Assurance, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University, Madhav Nagar, Manipal – 576 104, Karnataka, India

Dirección de correo electrónico: slaxmanvel@gmail.com / sl.prabhu@manipal.edu

RESUMEN

Se desarrolló un sistema matricial de tipo dispersivo para la administración transdérmica de clorhidrato de Diltiazem usando diferentes proporciones de colofonia con Eudragit RL PM y polivinil pirrolidona. El parche preparado con colofonia y polivinil pirrolidona no era transparente y muestra una distribución irregular de polivinil pirrolidona, lo que puede ser debido al carácter hidrófilo de ésta. Se investigó el efecto de los polímeros sobre las propiedades tecnológicas; es decir, la liberación del fármaco, la velocidad de transmisión del vapor de agua, la pérdida porcentual de humedad y el grosor. El parche con colofonia: Eudragit RL PM (6:4) dio como resultado una liberación de 2651 mcg en 24 horas. Con el objeto de mejorar la liberación, se incluyeron distintas proporciones de alcanfor en la formulación. El parche con colofonia: Eudragit RL PM (6:4) y un 5% p/v de alcanfor dio como resultado una liberación constante del fármaco a lo largo de un período de 24 horas. La formulación F8 resultó ser la más satisfactoria en lo que a las propiedades tecnológicas se refiere. Se llevaron a cabo estudios posteriores de permeación e irritación de la piel en ratas y conejos respectivamente. Por lo tanto, se puede concluir que con el parche de colofonia: Eudragit RL PM en proporción 6:4 con un 5% p/v de alcanfor, se alcanzan los objetivos deseables en sistemas de administración transdérmica de fármacos tales como anular el efecto de primer paso, una amplia liberación y una frecuencia de administración reducida.

PALABRAS CLAVE: Clorhidrato de Diltiazem. Eudragit RL PM. Polivinil pirrolidona. Colofonia. Estudios de liberación. Parche transdérmico.

ABSTRACT

A matrix dispersion type transdermal drug delivery system of Diltiazem Hydrochloride was developed using different ratios of rosin with Eudragit RL PM and polyvinyl pyrrolidone. The patch prepared by the combination of rosin and polyvinyl pyrrolidone was not transparent one, and shows an uneven distribution of polyvinyl pyrrolidone, which may be due to the hydrophilic nature of polyvinyl pyrrolidone. The effect of the polymers on the technological properties, i.e., drug release, water vapor transmission rate, percentage moisture loss and thickness were investigated. The patch containing rosin: Eudragit RL PM (6:4) showed a release of 2651 mcg in 24 h. In order to improve the release various proportions of camphor was included in the formulation. The patch containing rosin: Eudragit RL PM (6:4) with 5% w/v of camphor showed a sustained release of the drug extending over a period of 24 h. Formulation F8 emerged as the most satisfactory formulation as far as the technological properties were concerned. Further skin permeation and skin irritation studies were carried out on rat skin and rabbit respectively. Therefore it can be concluded that the patch containing rosin: Eudragit RL PM in the ratio 6:4 with 5%w/v of camphor achieved the desired objectives of transdermal drug delivery systems, such as overcoming of first pass effect, extended release and reduced frequency of administration.

KEYWORDS: Diltiazem Hydrochloride. Eudragit RL PM. Polyvinyl pyrrolidone. Rosin. Release studies. Transdermal patch.

Fecha de recepción: 11-06-2008

Fecha aceptación: 15-09-2008

INTRODUCCIÓN

La administración de un fármaco a través de la piel para lograr un efecto sistémico del fármaco se conoce comúnmente como administración transdérmica. La administración transdérmica difiere de la administración tópica tradicional, implica el transporte del fármaco a tejidos epidérmicos y/o dérmicos viables de la piel para un efecto terapéutico local mientras que sólo una ínfima fracción del fármaco se transporta a la circulación sanguínea sistémica. Con el objeto de administrar agentes terapéuticos a través de la piel humana para obtener efectos sistémicos, se deben considerar la totalidad de las propiedades morfológicas, biofísicas y fisicoquímicas de la piel¹ (Ghosh y Pfister 1997).

La administración tópica de agentes terapéuticos ofrece numerosas ventajas sobre los métodos orales e invasivos convencionales de administración de fármacos. La piel, el mayor órgano del cuerpo humano, proporciona una vía indolora y agradable para el paciente para la administración sistémica de fármacos. La administración transdérmica ofrece una alternativa puntera frente a las rutas orales e inyectables al aumentar la conformidad del paciente y evitar el metabolismo de primer paso respectivamente. El método transdérmico no sólo permite una administración del fármaco controlada y constante sino que además permite una entrada continua del fármaco con tiempos biológicos de vida media cortos y evita una entrada pulsada en la circulación sanguínea, lo que causa con frecuencia efectos secundarios no deseados² (Verma 2000). El concepto de administración de fármacos a través de la piel para el tratamiento sistémico de enfermedades está ganando una gran importancia debido a sus numerosas ventajas³ (Hadgraft y Guy 1989). Algunas ventajas importantes de la administración transdérmica de fármacos son la limitación del metabolismo de primer paso hepático, la mejora de la eficacia terapéutica y el mantenimiento de un nivel constante del fármaco en plasma. Sin embargo, la administración transdérmica se limita a fármacos que tengan bajas dosis, pesos moleculares y puntos de fusión bajos y una solubilidad superior a 1 mg/ml tanto en agua como en aceite mineral⁴ (Devi y col., 2003).

El clorhidrato de Diltiazem es un bloqueador del canal de calcio ampliamente utilizado por sus propiedades vasodilatadoras periféricas que

INTRODUCTION

Drug delivery through the skin to achieve a systemic effect of a drug is commonly known as transdermal drug delivery. Transdermal delivery differs from traditional topical drug delivery, involves drug transport to viable epidermal and or dermal tissues of the skin for local therapeutic effect while a very meager fraction of drug is transported into the systemic blood circulation. In order to deliver therapeutic agents through the human skin for systemic effects, the comprehensive morphological, biophysical and physicochemical properties of the skin are to be considered¹ (Ghosh and Pfister 1997).

Topical administration of therapeutic agents offers many advantages over conventional oral and invasive methods of drug delivery. Skin, the largest organ of the human body, provides a painless and patient-friendly interface for systemic drug administration. Transdermal delivery provides a leading edge over injectables and oral routes by increasing patient compliance and avoiding first pass metabolism respectively. Transdermal delivery not only provides controlled, constant administration of the drug, but also allows continuous input of drugs with short biological half-lives and eliminates pulsed entry into systemic circulation, which often causes undesirable side effects² (Verma 2000). The concept of delivering drugs through the skin for systemic treatment of diseased states is increasingly gaining great importance due to its numerous advantages³ (Hadgraft and Guy 1989). Several important advantages of transdermal drug delivery are limitation of hepatic first pass metabolism, enhancement of therapeutic efficiency and maintenance of steady plasma level of the drug. However, transdermal delivery is limited to drugs having low doses, low melting points and molecular weights and a solubility of greater than 1 mg/ml in both water and mineral oil⁴ (Devi et al., 2003).

Diltiazem Hydrochloride is a calcium channel blocker widely used for its peripheral, vasodilator properties, and has some effect on cardiac induction. It is generally given orally in the treatment of angina pectoris and in the management of hypertension. The literature reveals that Diltiazem Hydrochloride undergoes variable and extensive first pass metabolism before entering into systemic circulation^{5,6} (Chaffman and Brogden 1985;

tiene cierto efecto sobre la inducción cardíaca. Por lo general, se administra oralmente en el tratamiento de la angina de pecho y en el control de la hipertensión. La literatura revela que el clorhidrato de Diltiazem experimenta un metabolismo de primer paso variable y extenso antes de entrar en la circulación sistémica^{5,6} (Chaffman y Brogden 1985; Kim 1997). Aunque el hígado es considerado como el principal órgano para la biotransformación del clorhidrato de Diltiazem, órganos no hepáticos, como el intestino y los pulmones también contribuyen a la absorción de primer paso y la eliminación sistémica del clorhidrato de Diltiazem.

Los polímeros naturales siguen atrayendo principalmente porque son económicos, fáciles de encontrar, susceptibles de innumerables modificaciones químicas y potencialmente degradables y compatibles debido a su origen. Uno de estos biopolímeros es la colofonia. La colofonia y sus derivados se han evaluado desde el punto de vista farmacológico como materiales microencapsulantes^{7,8} (Sheorey y Dorle 1991; 1993; 1994; Shirwaikar y Reddy, 2000), como agentes aglomerantes anhidros en comprimidos^{9,10} (Pathak y Dorle 1990; Ramani y col., 1996), como materiales de revestimiento^{11,12} (Satturwar y col., 2004; Fulzele y col., 2002) como administradores transdérmicos de fármacos¹³ (Satturwar y col., 2005). También se utilizan en cosméticos y bases para gomas de mascar. La colofonia, un producto natural, se utiliza como polímero base de la matriz en el presente trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

La colofonia se adquirió en Yucca Enterprises, Dombivali, Thane; Eudragit RL PM fue facilitado por Rohm Pharma, Alemania; el clorhidrato de Diltiazem fue proporcionado como muestra gratuita por Torrent Pharmaceuticals Ltd, Gujarat, India; polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, triacetina, cloruro de sodio, hidrógeno fosfato de amonio, hidróxido de sodio y dihidrógeno fosfato potásico de S.D. Fine Chemicals Ltd, India; y cloroformo de Qualigens Laboratories, Mumbai, India. La membrana para los estudios de permeabilidad fue la sección dorsal de la piel con su grosor completo de ratas Wistar con un

Kim 1997). Although the liver is considered to be the major organ for the biotransformation of Diltiazem Hydrochloride, the extra hepatic organs, such as intestine and lungs also contribute to the first pass uptake and systemic elimination of Diltiazem Hydrochloride.

Natural polymers remain attractive primarily because they are inexpensive, readily available, capable of multitude of chemical modifications and potentially degradable and compatible due to their origin. One such biopolymer is rosin. Rosin and its derivatives have been pharmaceutically evaluated as microencapsulating materials^{7,8} (Sheorey and Dorle 1991; 1993; 1994; Shirwaikar and Reddy, 2000), as anhydrous binding agents in tablets^{9,10} (Pathak and Dorle 1990; Ramani et al., 1996), as film coating materials^{11,12} (Satturwar et al., 2004; Fulzele et al., 2002) as transdermal drug delivery¹³ (Satturwar et al., 2005). They are also used in chewing gum bases and cosmetics. Rosin a natural product, is used as a matrix forming polymer in the present work.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Rosin was purchased from Yucca Enterprises, Dombivali, Thane; Eudragit RL PM was procured from Rohm Pharma, West Germany; Diltiazem HCl was obtained as gift sample from Torrent Pharmaceuticals Ltd, Gujarat, India; Polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, triacetin, sodium chloride, ammonium hydrogen phosphate, sodium hydroxide and potassium dihydrogen phosphate from S.D. Fine Chemicals Ltd, India; and chloroform from qualigens Laboratories, Mumbai, India. Membrane for the permeability studies was the dorsal section of full thickness skin from Wistar rats weighing around 200 – 250 g, whose hair had been previously removed with an electronic clipper. Stratum corneum was prepared from the full thickness skin.

Methods

Preparation of film

Preparation of backing membrane

PVA film was used as backing membrane, prepared by pouring 10 ml of 3%w/v (in water)

peso aproximado de 200 – 250 g, a las que previamente se les quitó el pelo con una esquiladora electrónica. La capa córnea se preparó a partir de la piel conservando su grosor completo.

Métodos

Preparación de la película

Preparación de la membrana de refuerzo

Se utilizó una película de acetato de polivinilo como membrana de refuerzo. Para su preparación, se vertieron 10 ml de una disolución con un 3% p/v (en agua) de acetato de polivinilo en una placa de petri de vidrio y se secó a 40° C durante 24 horas.

Preparación de la disolución de matriz polimérica

En la Tabla 1, se muestra la composición de diversas formulaciones de la película. Los parches de las respectivas composiciones se realizaron utilizando polímeros junto con el fármaco. Se utilizó cloroformo como disolvente para la película y los polímeros se pesaron con precisión y se disolvieron en los correspondientes disolventes. Para esta disolución polimérica, se agregaron y mezclaron bien diversas proporciones de plastificante. Se agregó una cantidad calculada del fármaco a la disolución polimérica y se mezcló con un agitador cíclico; la dispersión uniforme se vertió en la membrana de refuerzo de acetato de polivinilo y se secó a 40° C durante 24 horas. La evaporación controlada del disolvente se llevó a cabo colocando un embudo invertido sobre la placa de petri. Las películas secas se retiraron y se mantuvieron en un desecador hasta su utilización.

PVA solution onto a glass petri dish and dried at 40°C for 24 hours.

Polymer matrix solution preparation

The composition of various film formulations is given in Table 1. The patches of the respective compositions were devised using polymers along with the drug. Chloroform was used as solvent for the film and the polymers were weighed accurately and dissolved in corresponding solvents. To this polymer solution various ratio's of plasticizer was added and mixed well. Calculated amount of the drug was added to the polymer solution and mixed using a cyclomixer; the uniform dispersion was poured on the PVA backing membrane and dried at 40°C for 24 h. Controlled solvent evaporation was achieved by placing an inverted funnel over the petri dish. The dry films were removed and kept in a desiccator until used.

TABLA 1. Composición de los parches.
TABLE 1. Composition of patches.

Ingredientes en mg <i>Ingredients in mg</i>	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Clorhidrato de Diltiazem <i>Diltiazem hydrochloride</i>	100	100	100	100	100	100
Colofonia <i>Rosin</i>	600	700	800	600	700	800
Eudragit RL PM <i>Eudragit RL PM</i>	400	300	200	-	-	-
Polivinil pirrolidona <i>Polyvinyl Pyrrolidone</i>	-	-	-	400	300	200
Cloroformo <i>Chloroform</i>	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Estudios de compatibilidad del fármaco

Los excipientes son componentes integrales de casi todas las formas de dosificación farmacéuticas. La estabilidad de una formulación depende, entre otros factores, de la compatibilidad del fármaco con los excipientes, por lo que es obligatorio detectar cualquier posible interacción física o química, ya que puede afectar a la biodisponibilidad y estabilidad del fármaco. Los problemas de estabilidad inesperados suelen acarrear un aumento del tiempo y el coste del desarrollo del fármaco. El fármaco y los excipientes deben ser compatibles entre sí para generar un producto que sea estable, eficaz, atractivo y fácil de administrar y seguro. Si los excipientes son nuevos y no se han utilizado en formulaciones que contengan la sustancia activa, los estudios de compatibilidad desempeñan un papel importante en el desarrollo de formulaciones. Análisis térmicos, FT-IR¹⁴ (Balestrieri y col. 1996) y HPTLC¹⁵ (British Pharmacopoeia 1996) se utilizan para investigar cualquier interacción fisicoquímica entre el fármaco y los excipientes utilizados en la formulación.

Propiedades fisicoquímicas de las películas

Se evaluaron las películas para las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Grosor de la película

El grosor de los parches se determinó con un calibre de rosca (Omega, India), registrándose una media de seis determinaciones.

Drug compatibility studies

Excipients are integral components of almost all pharmaceutical dosage forms. The stability of a formulation amongst other factors depends on the compatibility of the drug with the excipients, thus it is mandatory to detect any possible physical or chemical interaction as it can affect the bio-availability and stability of the drug. Unexpected stability problems usually lead to increase in time and cost of drug development. The drug and the excipients must be compatible with one another to produce a product that is stable, efficacious, attractive and easy to administer and safe. If the excipients are new and have not been used in formulations containing the active substance, the compatibility studies play an important role in formulation development. Thermal analysis, FT-IR¹⁴ (Balestrieri et al. 1996) and HPTLC¹⁵ (British Pharmacopoeia 1996) are used to investigate any physicochemical interactions between drug and excipients used in the formulation.

Physicochemical properties of the films

The films were evaluated for the following physicochemical properties.

Film thickness

The thickness of the patches was determined using screw gauge (Omega, India), recording a mean of six determinations.

Variación del peso

Se pesaron seis películas de cada lote individualmente y se calculó el peso medio.

Contenido de fármaco

Se cortaron y pesaron con precisión películas de un área específica. Las piezas se introdujeron en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó 50 ml de disolución tampón de fosfato (pH 7,4) y se mantuvo en un agitador durante 12 horas. Se realizó un blanco utilizando una película sin fármaco. La disolución se filtró y se analizaron muestras por espectrofotometría a 237 nm para determinar el contenido de fármaco.

Grado de humedad

Los parches preparados se cortaron en tiras de 20 X 50 mm, se pesaron individualmente y se mantuvieron en un desecador con cloruro cálcico a 37° C durante 24 horas. Las películas se volvieron a pesar individualmente hasta que se obtuvo un peso constante. El grado de humedad porcentual se calculó en función del cambio de peso experimentado con respecto al peso inicial de la película.

Estudios de absorción de agua

La capacidad de absorción de agua de diversas películas se determinó a una humedad relativa del 75% y 93%. Las películas se cortaron en tiras de 20 X 50 mm, se pesaron, se mantuvieron en un desecador a 40° C durante 24 horas, se retiraron y se expusieron a condiciones de humedad relativa del 75% (con disolución saturada de cloruro de sodio) y el 93% (con disolución saturada de hidrógeno fosfato de amonio) en diferentes desecadores a temperatura ambiente. El peso se midió periódicamente hasta que se obtuvo un peso constante. La capacidad de absorción de agua de las películas (% en peso) se calculó teniendo en cuenta el aumento porcentual del peso de la película con respecto al peso inicial de la tira.

Weight Variation

Six films from each batch were weighed individually and the average weight was calculated.

Drug content

Films of a specified area were cut and weighed accurately. Pieces were taken into a 100 ml volumetric flask and 50 ml of phosphate buffer solution (pH 7.4) was added and kept in a shaker for 12 hours. A blank was performed by using a drug free film. The solution was filtered and samples were analyzed spectrophotometrically at 237 nm for drug content.

Moisture content

The prepared patches were cut into 20 X 50 mm strips, were weighed individually and kept in a desiccator containing calcium chloride at 37°C for 24 h. The films were reweighed individually until a constant weight was obtained. Percentage of moisture content was then calculated based on the change in the weight with respect to the initial weight of the film.

Water absorption studies

The water absorption capacities of various films were determined at 75% and 93% relative humidity (RH). Films were cut into 20 X 50 mm strips, were weighed, kept in a desiccator at 40°C for 24 h, removed and exposed to RH conditions of 75% (containing saturated solution of sodium chloride) and 93% (containing saturated solution of ammonium hydrogen phosphate) in different desiccators at room temperature. Weight was taken periodically until a constant weight was obtained. The water absorption capacity of the films (in weight %) was calculated in terms of percentage increase in the weight of film over the initial weight of the strip.

In-vitro release studies

The paddle over disc method (USP apparatus V) was employed for assessment of the release

Estudios de liberación in-vitro

Se utilizó el método de paleta sobre disco (aparato V USP) para la evaluación de la liberación del fármaco desde los parches preparados. Las películas secas de grosor conocido se cortaron en forma circular, se pesaron y se fijaron a la placa de vidrio con cinta adhesiva. Posteriormente, la placa de vidrio se colocó en un tampón fosfato de 500 ml (pH 7,4) y el aparato se equilibró a $32 \pm 0,5^\circ$ C. La paleta se situó a una distancia de 2,5 cm de la placa de vidrio y se puso en funcionamiento a una velocidad de 50 rpm. Las muestras (alícuotas de 5 ml) se extrajeron a intervalos de tiempo adecuados hasta 24 horas y se analizaron para determinar el contenido de fármaco a 237 nm con un espectrofotómetro de doble haz UV visible Shimadzu (Shimadzu, Japón). El experimento se realizó por triplicado y se calculó el valor medio.

Estudios de permeación in vitro

Se realizó un estudio de permeación *in vitro* utilizando una celda de difusión. Se utilizó piel abdominal con su grosor completo de ratas Wistar macho que pesaban entre 200 y 250 g (obtenidas de Central Animal House, Kasturba Medical College, Manipal). El pelo de la región abdominal se retiró cuidadosamente con una esquiladora eléctrica; la parte dérmica de la piel se limpió exhaustivamente con agua destilada para eliminar cualquier vaso sanguíneo o tejido adherente, se equilibró durante una hora en tampón (pH 7,4) antes de iniciar el experimento y se colocó en un agitador magnético con una pequeña aguja magnética para una distribución uniforme de la sustancia difusora. La temperatura de la celda se mantuvo a $32 \pm 0,5^\circ$ C con un calentador controlado termostáticamente. La porción aislada de piel de rata se montó entre los compartimentos de la celda de difusión, con la epidermis situada hacia arriba dentro del compartimento donante. Se extrajeron volúmenes de muestra de 3 ml del compartimento receptor a intervalos regulares y se agregó un volumen igual de medio fresco. Las muestras se filtraron con papel Whatman n° 41 y se analizaron por espectrofotometría a 237 nm. El estudio se realizó durante 24 horas y se calculó la cantidad de fármaco liberado.

of the drug from the prepared patches. Dry films of known thickness were cut into circular shape, weighed, and fixed over a glass plate with an adhesive. The glass plate was then placed in a 500-mL phosphate buffer (pH 7.4), and the apparatus was equilibrated to $32 \pm 0.5^\circ$ C. The paddle was then set at a distance of 2.5 cm from the glass plate and operated at a speed of 50 rpm. Samples (5-mL aliquots) were withdrawn at appropriate time intervals up to 24 h and analyzed for drug content at 237 nm using Shimadzu double beam UV-visible spectrophotometer (Shimadzu, Japan). The experiment was performed in triplicate and the mean value was calculated.

In Vitro Permeation Studies

An *in vitro* permeation study was carried out by using diffusion cell. Full thickness abdominal skin of male Wistar rats weighing 200 to 250g (obtained from Central Animal House, Kasturba Medical College, Manipal) was used. Hair from the abdominal region was carefully removed by using a electric clipper; the dermal side of the skin was thoroughly cleaned with distilled water to remove any adhering tissues or blood vessels, equilibrated for an hour in pH 7.4 buffer before starting the experiment and was placed on a magnetic stirrer with a small magnetic needle for uniform distribution of the diffusant. The temperature of the cell was maintained at $32 \pm 0.5^\circ$ C using a thermostatically controlled heater. The isolated rat skin piece was mounted between the compartments of the diffusion cell, with the epidermis facing upward into the donor compartment. Sample volumes of 3 ml were removed from the receptor compartment at regular intervals, and an equal volume of fresh medium was added. Samples were filtered through Whatman filter paper No: 41 and analyzed spectrophotometrically at 237 nm. The study was performed for twenty four hours, and amount of drug release was calculated.

Skin irritation and sensitization testing

Skin irritation and sensitization testing were performed on healthy rabbits (average weight: 1.2 to 1.5 kg). The dorsal surface (50cm²) of the rabbit was cleaned, and the hair was remo-

Pruebas de sensibilización e irritación de la piel

Se realizaron pruebas de sensibilización e irritación de la piel en conejos sanos (peso medio: de 1,2 a 1,5 kg). Se limpió la superficie dorsal (50cm²) del conejo, se afeitó el pelo tras limpiar la piel con alcohol rectificado y se aplicaron las formulaciones representativas sobre la piel. Éstas se retiraron transcurridas 24 horas y se examinó la piel en busca de alguna reacción adversa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La colofonia es ampliamente utilizada por sus propiedades como formadora de películas en pinturas, barnices, como sustancia de apresto y como adhesivo (utilizado en emplastos, ceras, pomadas e impermeabilización).

Se prepararon seis parches de distinta composición que contenían distintas proporciones de Eudragit RL PM y PVP con colofonia. La composición se muestra en la Tabla 1. La mezcla de colofonia con Eudragit RL PM forma una película transparente. Las películas preparadas con colofonia y polivinil pirrolidona no eran transparentes y muestran una distribución irregular de PVP, lo que puede ser debido al carácter hidrófilo de ésta. Por esta razón, únicamente se tuvieron en cuenta en estudios posteriores las películas preparadas con colofonia y Eudragit RL PM.

Con frecuencia se incorpora plastificante al sistema terapéutico transdérmico para proporcionar flexibilidad a la matriz polimérica, mejorando de este modo su contacto con la piel; los plastificantes disminuyen la temperatura de la transición de fase de segundo orden del polímero y aumentan la manejabilidad, flexibilidad y permeabilidad del fármaco. En el presente estudio, se agregaron diferentes proporciones de plastificante necesarias para formar una película flexible (según el peso del polímero), es decir, 5%, 10%, 15%, 20% y 30%, a la disolución polimérica. Las evaluaciones revelaron que la proporción de 30% p/p de plastificante era la óptima para la formación de un parche flexible.

Se realizaron estudios DSC, FTIR y HPTLC para investigar las interacciones químicas entre el fármaco y los excipientes; los termogramas de las mezclas de fármaco puro y excipientes revelan una superposición de los termogramas. No se

ved by shaving after the skin was cleaned using rectified spirit and the representative formulations were applied over the skin. These were removed after 24 hr and the skin was examined for any untoward reaction.

RESULTS AND DISCUSSION

Rosin is widely used for its film forming properties in paints, varnishes, as a stiffening agent, and as adhesive (used in plasters, cerates, ointments and water proofing).

Six different composition of patches containing varying proportions of Eudragit RL PM and PVP along with rosin were prepared. The composition is shown in Table 1. The mixture of rosin with Eudragit RL PM forms a transparent film. The films prepared, containing combinations of rosin and polyvinyl pyrrolidone was not transparent and shows uneven distribution of PVP, which may be due to the hydrophilic nature of polyvinyl pyrrolidone. So the films prepared with the combination of rosin and Eudragit RL PM only were taken into consideration for further studies.

Plasticizer is often incorporated in transdermal therapeutic system to give flexibility to the polymer matrix, thereby improving their contact with the skin; plasticizers lower the temperature of the second order phase transition of the polymer and also increase the workability, flexibility and permeability of the drug. In the present study, various ratios of plasticizer required to form a flexible film (based on the polymer weight) i.e., 5%, 10%, 15%, 20% and 30% was added to the polymer solution and evaluations reveal that 30%w/w of plasticizer was found to be optimum for the formation of a flexible patch.

DSC, FTIR and HPTLC studies were performed to investigate chemical interactions between drug and the excipients; the thermograms of the pure drug and excipient mixtures reveal superimposition of the thermograms. There is no considerable change observed in endotherm. DSC thermograms were shown in Figure 1. Diltiazem Hydrochloride contains two carbonyl groups which show the IR peak values around 1679 and 1745 cm⁻¹, these characteristic bands (around 1679 and 1745 cm⁻¹) were present in all spectra, no new bands or shift in characteristic peaks appeared. IR spectra is shown in Figure 2. By HPTLC technique, R_f value for the drug and

observó ningún cambio considerable endotérmico. Los termogramas de DSC se muestran en la Figura 1. El clorhidrato de Diltiazem contiene dos grupos carbonilo que muestran picos de IR aproximadamente hacia 1679 y 1745 cm^{-1} . Estas bandas características (aprox. 1679 y 1745 cm^{-1}) estaban presentes en todos los espectros. No aparecieron nuevas bandas ni desviaciones en los picos característicos. El espectro de IR se muestra en la Figura 2. Mediante la técnica HPTLC se determinó que el valor R_f de la mezcla de fármaco y excipientes era de aproximadamente 0,74. Los cromatogramas de HPTLC se muestran en las Figuras 3 y 4. Los resultados de DSC, FTIR y HPTLC revelan que no existe ninguna interacción entre el fármaco y los excipientes utilizados en la formulación.

excipients mixture were found to be around 0.74. HPTLC chromatograms were shown in Figure 3, 4. DSC, FTIR and HPTLC results reveal that there is no interaction between the drug and the excipients used in the formulation.

FIGURA 1. Termogramas de DSC.

1. Termograma de DSC de clorhidrato de Diltiazem
2. Termograma de DSC de clorhidrato de Diltiazem: Colofonia (1:1)
3. Termograma de DSC de clorhidrato de Diltiazem: Eudragit RL PM (1:1)
4. Termograma de DSC de composición de parche (1:1)

FIGURE 1. DSC thermograms.

1. DSC thermogram of Diltiazem hydrochloride
2. DSC thermogram of Diltiazem hydrochloride: Rosin (1:1)
3. DSC thermogram of Diltiazem hydrochloride: Eudragit RL PM (1:1)
4. DSC thermogram of patch composition (1:1)

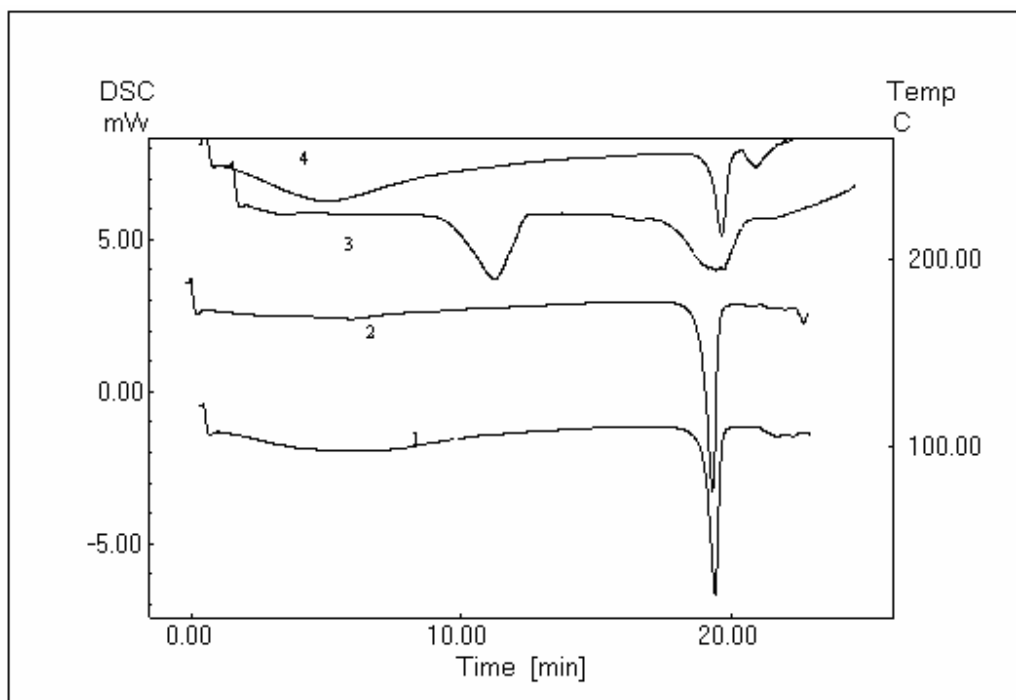
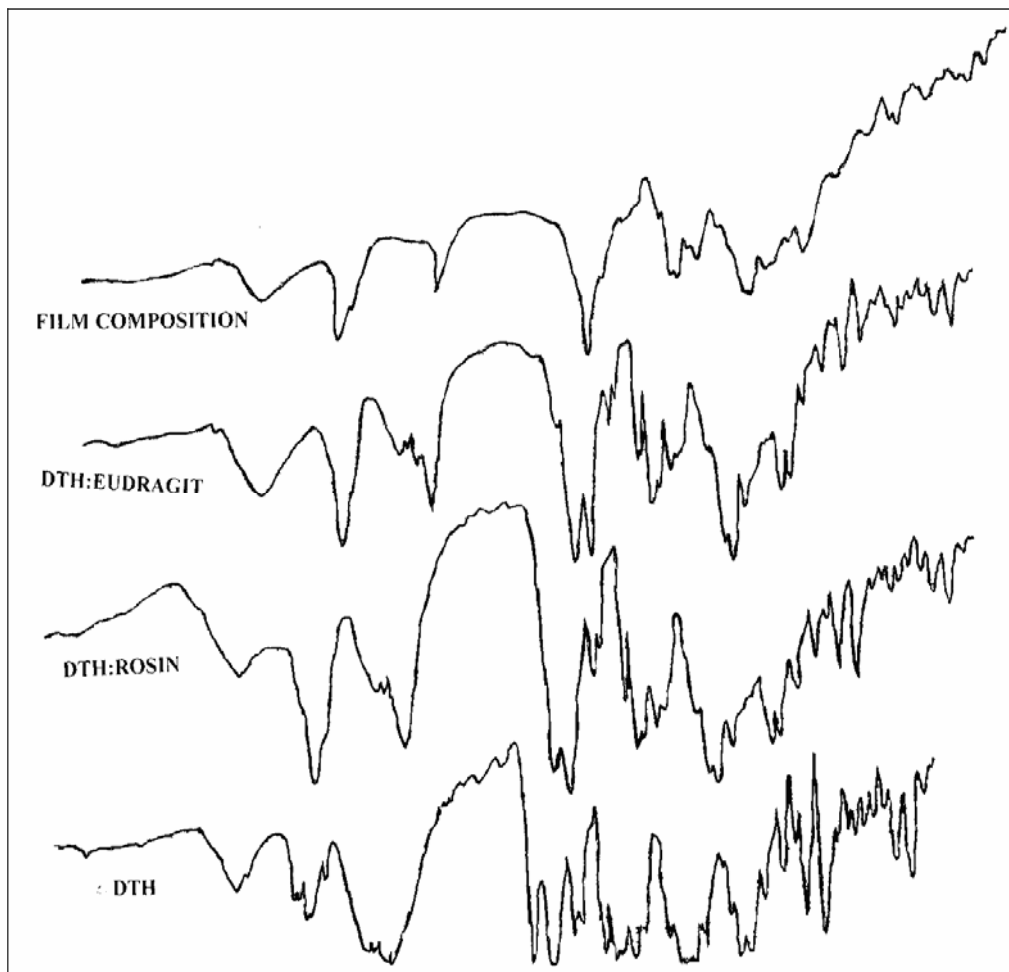


FIGURA 2. Espectro de IR del fármaco y de la mezcla física.
FIGURE 2. IR spectra of drug and physical mixture.



Eje X: Número de ondas
Eje Y: Transmitancia
X-axis : Wavenumber
Y-axis : Transmittance

FIGURA 3. Cromatograma de HPTLC de clorhidrato de Diltiazem.
FIGURE 3. HPTLC chromatogram of Diltiazem hydrochloride.

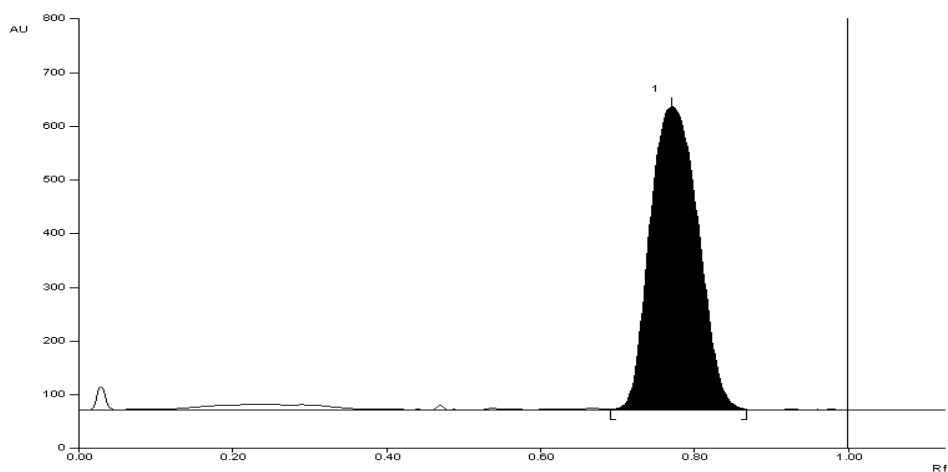
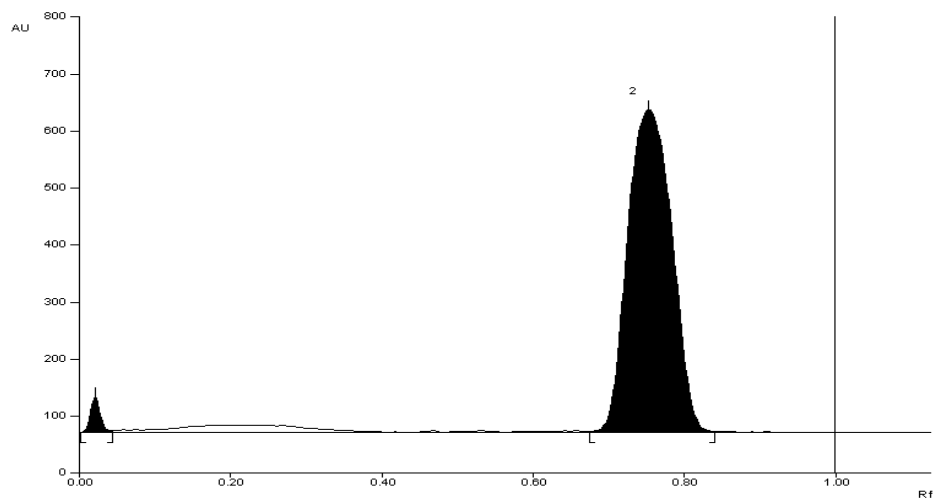


FIGURA 4. Cromatograma de HPTLC de composición de película.
FIGURE 4. HPTLC chromatogram of film composition.



Las películas formuladas se caracterizaron según distintos parámetros como la variación del peso, el grosor y el contenido de fármaco. Estos parámetros son esenciales para la evaluación de la forma de dosificación con el objeto de obtener una formulación con uniformidad y consistencia dentro de un lote. Los resultados de grosor y contenido de fármaco se muestran en la Tabla 2. Los análisis de contenido de fármaco de las formulaciones preparadas muestran que los procesos utilizados para preparar los parches en esta investigación dan un contenido uniforme de fármaco, una mínima variabilidad en el lote y un grosor uniforme. La uniformidad en el grosor y en el contenido de fármaco indica que la disolución polimérica del fármaco está bien dispersa. Sin embargo, se observó una pequeña variación en el peso y el grosor en distintas formulaciones, lo que puede deberse a la variación de contenido polimérico.

The formulated films were characterized for various parameters such as weight variation, thickness and drug content. These are essential parameters for the evaluation of the dosage form in order to achieve a formulation with uniformity and consistency within a batch. The results of thickness and drug content are shown in Table 2. The drug content analysis of the prepared formulations show that the processes used to prepare the patches in this investigation gives uniform drug content, minimum batch variability and exhibit uniform thickness. The uniformity in drug content and thickness indicates that the polymeric solution of the drug is well dispersed. However little variation in weight and thickness were observed in different formulations, which may be due to the variation in polymeric content.

TABLA 2. Resultados de grosor y contenido de fármaco.

TABLE 2. The results of thickness and drug content.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	Cantidad de fármaco por 100 mg de película (mg) <i>Amount of drug per 100 mg of film (mg)</i>	Grosor (mm) <i>Thickness (mm)</i>	Contenido de fármaco (%) <i>Drug content (%)</i>
F1	6,87 ± 0,26	0,20 ± 0,02	98,56 ± 0,07
F2	7,03 ± 0,18	0,21 ± 0,02	98,32 ± 0,26
F3	6,78 ± 0,44	0,20 ± 0,03	99,00 ± 0,10

Todos los valores se presentan como Media ± D.E.; n=3.
 All the values are presented as Mean ± S.D.; n=3.

El grado de humedad porcentual y la capacidad de absorción de agua de los parches se calcularon en función de la diferencia de peso experimentada con respecto al peso final. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

The percentage moisture content and water absorption capacity of the patches was calculated from the weight difference relative to final weight, the results are shown in Table 3.

TABLA 3. Resultados de grado de humedad y capacidad de absorción de agua.
TABLE 3. Results of moisture content and water absorption capacity.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	Grado de humedad <i>Moisture content</i>	Absorción de agua (% peso) <i>Water absorption (% wt)</i>	
		HR 75% <i>RH 75%</i>	HR 93% <i>RH 93%</i>
F1	0,82 ± 0,36	1,34 ± 0,66	2,86 ± 0,73
F2	0,78 ± 0,25	1,25 ± 0,53	2,73 ± 0,66
F3	0,72 ± 0,22	1,20 ± 0,48	2,67 ± 0,59

Deben realizarse estudios de liberación para predecir la reproducibilidad de velocidad y duración de la liberación del fármaco. La disolución polimérica en la liberación del fármaco desde las matrices es esencial para garantizar una liberación constante. La liberación del fármaco desde un sistema terapéutico transdérmico puede caracterizarse según la velocidad y el grado en que el fármaco se libera desde el dispositivo *in vitro* con un aparato de disolución descrito en la USP. Por lo general, la mayoría de productos del mercado emplean uno de los tres aparatos establecidos mencionados en la USP para establecer especificaciones de liberación: aparato 5 (paleta sobre disco), aparato 6 (cilindro rotatorio y aparato) y aparato 7 (disco de oscilación). El método de paleta sobre disco es uno de los más convenientes y con frecuencia utilizado para caracterizar la liberación del fármaco desde un sistema transdérmico; este método se ha mejorado y simplificado utilizando un ensamblaje tipo sándwich de rejilla de teflón y paleta de cristal de reloj, todo ensamblado con clips y sumergido en el equipo de paleta del aparato II USP, lo que es equivalente al aparato 5.

Los estudios de liberación *in vitro* realizados para los parches mencionados anteriormente mediante el método de paleta sobre disco muestran que la máxima liberación de fármaco se obtuvo con la formulación F1 (2651 mcg) y la mínima con la formulación F3 (2136 mcg). Los resultados se muestran en la Figura 5. Los resultados indican que la liberación de fármaco desde los parches aumenta al disminuir la concentración

Release studies are required to predict the reproducibility of rate and duration of drug release. The importance of polymer dissolution on drug release from matrices is essential for ensuring sustained release performance. Drug release from a transdermal therapeutic system can be characterized in terms of the rate and extent to which the drug is released from the device by *in vitro*, using a dissolution apparatus described in the USP. Typically, most products in the market employ one of the following three established apparatus mentioned in the USP to establish release specifications i.e. apparatus 5 (paddle over disk), apparatus 6 (rotating cylinder and apparatus) & apparatus 7 (reciprocating disk). Paddle over disk method is one of the most convenient and often used to characterize drug release from a transdermal system; this method has been improved and simplified by making use of a watch glass patch Teflon mesh sandwich assembly, held together with clips immersed beneath in the USP apparatus II paddle equipment and is equivalent to the apparatus 5.

The *in vitro* release studies were carried out for the above patches by paddle over disk method show a maximum amount of drug release observed with formulation F1 (i.e. 2651 mcg) and a minimum with formulation F3 (i.e. 2136 mcg), the results are shown in Figure 5. The results indicate that the release of drug from the patch increases on decreasing concentration of rosin. In order to improve the release rate of the drug, formulations were made with various ratios of camphor incorporated into the polymer

de colofonia. Con el objeto de mejorar la velocidad de liberación del fármaco, se realizaron formulaciones con diferentes proporciones de alcanfor incorporadas a la disolución de matriz polimérica. La composición de la formulación se muestra en la Tabla 4. Las películas formuladas se caracterizaron según distintos parámetros como la variación del peso, el grosor y el contenido de fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

matrix solution. The composition of the formulation is shown in Table 4. The formulated films were characterized for various parameters such as weight variation, thickness and drug content and the results are shown in Table 5.

FIGURA 5. Perfil de liberación *in vitro* de las formulaciones F1 a F3.

FIGURE 5. *In vitro* release profile of formulations F1 to F3.

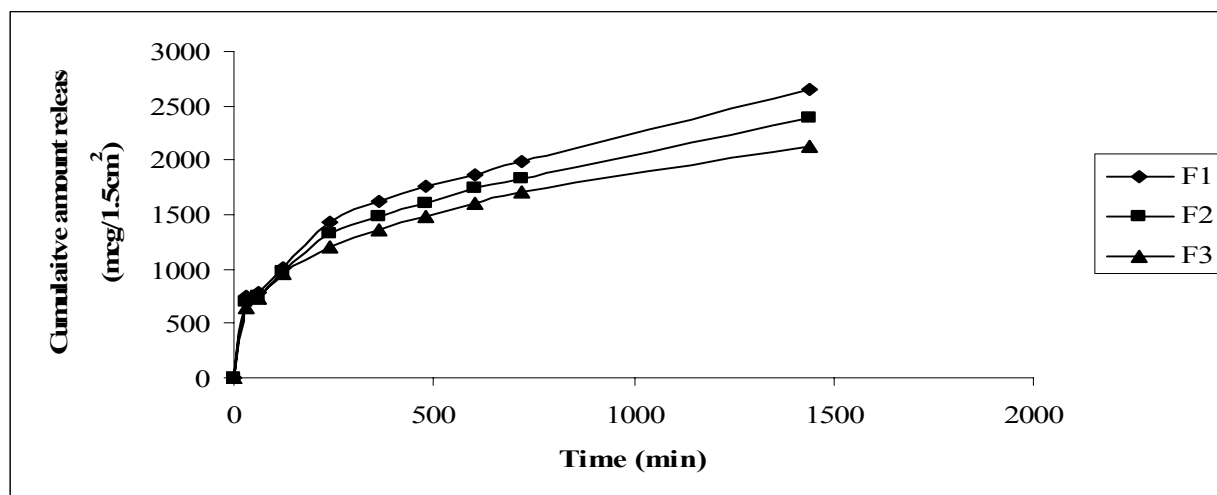


TABLA 4. Composición de varias formulaciones de película.

TABLE 4. Composition of various film formulations.

Ingredientes en mg <i>Ingredients in mg</i>	F7	F8	F9
Clorhidrato de Diltiazem <i>Diltiazem hydrochloride</i>	100	100	100
Colofonia <i>Rosin</i>	600	600	600
Eudragit RL PM <i>Eudragit RL PM</i>	400	400	400
Alcanfor <i>Camphor</i>	100	250	500
Triacetina <i>Triacetin</i>	30% p/p 30% w/w	30% p/p 30% w/w	30% p/p
Cloroformo <i>Chloroform</i>	5 ml	5 ml	5 ml

TABLA 5. Resultados de grosor y contenido de fármaco.**TABLE 5.** The results of thickness and drug content.

Código de formulación <i>Formulation Code</i>	Cantidad de fármaco por 100 mg de película (mg) <i>Amount of drug per 100 mg of film (mg)</i>	Grosor (mm) (media ± d.e) <i>Thickness (mm) (mean ± s.d)</i>	Contenido de fármaco (%) <i>Drug content (%)</i>
F7	6,72 ± 0,33	0,21 ± 0,02	98,48 ± 0,17
F8	6,90 ± 0,27	0,21 ± 0,02	98,62 ± 0,30
F9	6,84 ± 0,34	0,21 ± 0,03	98,20 ± 0,20

Todos los valores se presentan como Media ± D.E.; n=3.
All the values are presented as Mean ± S.D.; n=3.

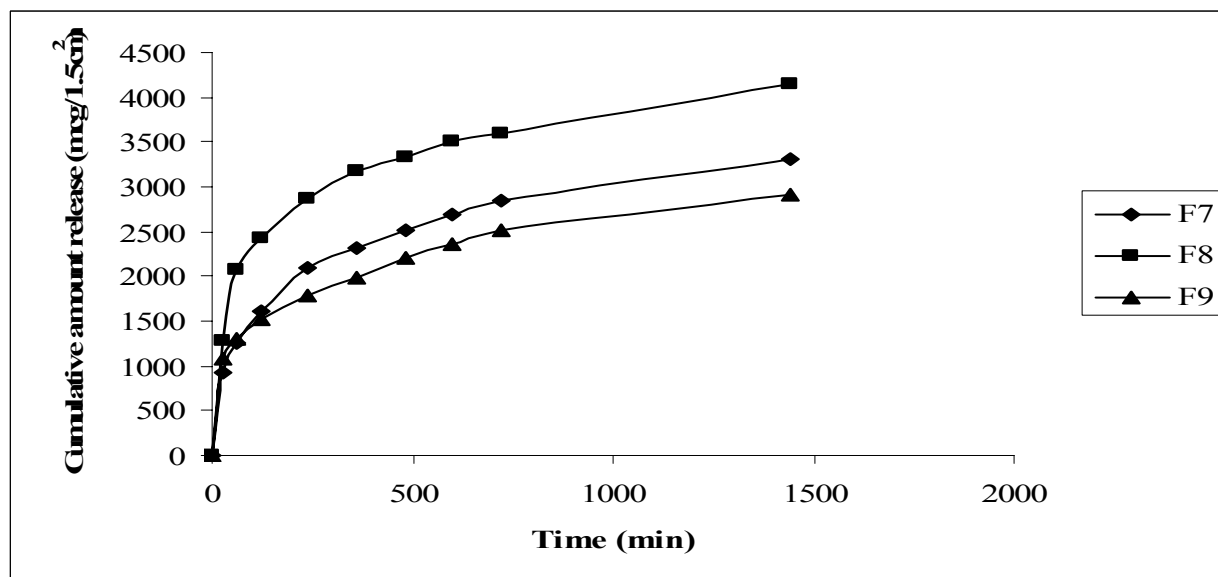
El grado de humedad porcentual y la capacidad de absorción de agua de los parches se calcularon en función de la diferencia de peso experimentada con respecto al peso final. Los resultados se muestran en la Tabla 6. Los estudios de liberación *in vitro* realizados para los parches mencionados anteriormente mediante el método de paleta sobre disco muestran que la máxima liberación de fármaco se obtuvo con la formulación F8 (4157 mcg) y la mínima con la formulación F9 (2909 mcg). Los resultados se muestran en la Figura 6.

The percentage moisture content and water absorption capacity of the patches was calculated from the weight difference relative to final weight and the results are shown in Table 6. The *in vitro* release studies carried out for the above patches by paddle over disk method and the maximum drug release was observed with formulation F8 (i.e. 4157 mcg) and the minimum was seen with formulation F9 (i.e. 2909 mcg), the results are shown in Figure 6.

TABLA 6. Resultados de grado de humedad y capacidad de absorción de agua.**TABLE 6.** Results of moisture content and water absorption capacity.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	Grado de humedad <i>Moisture content</i>	Absorción de agua (% peso) <i>Water absorption (% wt)</i>	
		HR 75% <i>RH 75%</i>	HR 93% <i>RH 93%</i>
F7	0,93 ± 0,28	1,91 ± 0,44	3,26 ± 0,81
F8	1,08 ± 0,37	2,06 ± 0,53	3,42 ± 0,90
F9	1,23 ± 0,40	2,11 ± 0,58	3,51 ± 0,94

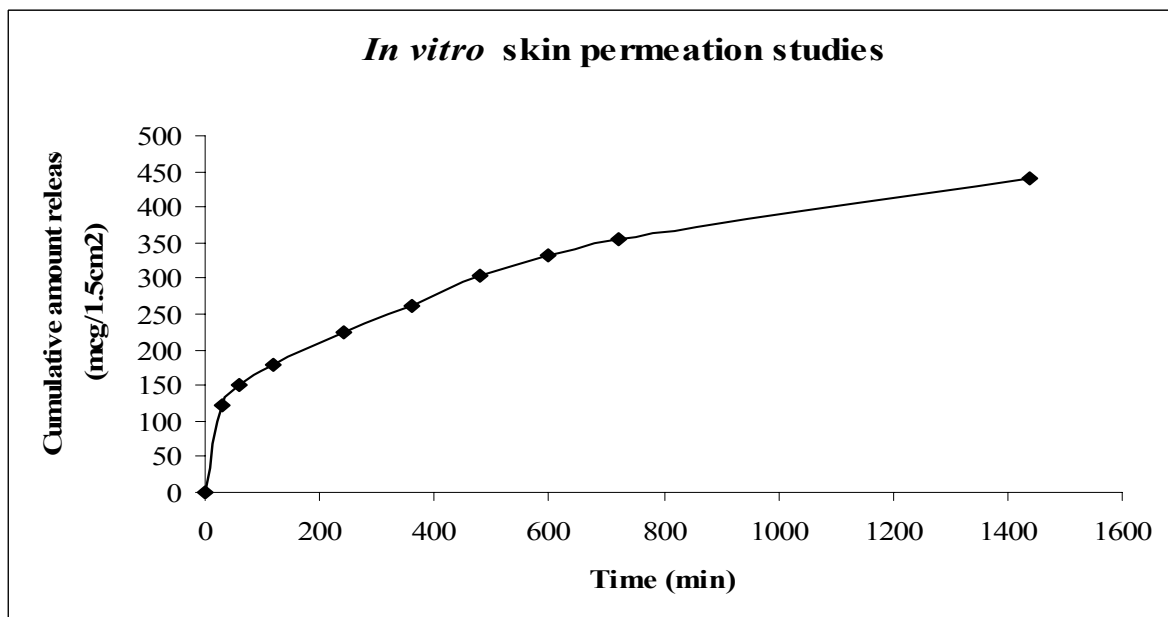
FIGURA 6. Perfil de liberación *in vitro* de las formulaciones F7 a F9.
FIGURE 6. *In vitro* release profile of formulations F7 to F9.



La liberación del fármaco desde parches transdérmicos es controlada por las propiedades químicas del fármaco, la forma de administración y las propiedades fisiológicas y fisicoquímicas de la membrana biológica (Rao y col. 2000). Los estudios de permeación *in vitro* permiten predecir el funcionamiento *in vivo* de un fármaco. Los dispositivos de administración de fármacos transdérmicos matriciales o monolíticos se utilizan cuando el índice de permeación del fármaco a través de la capa córnea es la etapa limitante de la absorción del fármaco. La liberación de fármaco desde un sistema matricial es rápida inicialmente y se ralentiza a medida que el fármaco de la matriz se va agotando. Entre los factores que controlan la velocidad se encuentran la concentración de fármaco en la matriz, la naturaleza química del material matricial y la geometría del dispositivo. La cantidad acumulada de Diltiazem se filtró a través de la piel abdominal de la rata, en una disolución receptora, en función del tiempo. Se muestra en la Figura 7. La cantidad acumulada media de fármaco filtrada por 1,5 cm² de la película de la formulación F8 tras 24 horas fue 440 mcg. Los resultados de los estudios de irritación de la piel no muestran ningún signo de eritema al compararse con el del control; la ausencia de edema indica que los parches poliméricos son compatibles con la piel.

Release of drug from transdermal patches is controlled by the chemical properties of drug, form of delivery as well as the physiological and physicochemical properties of the biological membrane (Rao et al. 2000). The *in vitro* permeation studies are predictive of *in vivo* performance of a drug. Matrix or monolithic transdermal drug delivery devices are used when the rate of drug permeation through the stratum corneum is the rate-limiting step for the drug absorption. The drug release from matrix system is rapid initially and falls as the matrix is depleted off the drug. Rate controlling factors include, drug concentration in the matrix, chemical nature of matrix material and device geometry. The cumulative amount of Diltiazem permeated through the rat abdominal skin, into a receptor solution, as a function of time. It is shown in Figure 7. The mean cumulative amount of drug permeated per 1.5cm² of the film from formulation F8 after 24 hours was found to be 440 mcg. The results of skin irritation studies show no signs of erythema when compared to that of the control; the absence of edema indicates that the polymeric patches are compatible with the skin.

FIGURA 7. Estudio de permeación *in vitro* de la formulación F8.
FIGURE 7. *In vitro* permeation study of formulation F8.



CONCLUSIÓN

El presente estudio muestra que el parche de clorhidrato de Diltiazem con colofonia: Eudragit RL PM en proporción 6:4 con un 5% p/v de alcanfor alcanza los objetivos deseables en sistemas de administración transdérmica de fármacos tales como anular el efecto de primer paso, una amplia liberación y una frecuencia de administración reducida, por lo que puede constituir un mejor sistema de administración transdérmica. Al tratarse de un polímero natural, ofrece ventajas como seguridad, inocuidad, etc. También satisface los requisitos de los sistemas de administración de fármacos modernos al administrar el fármaco de una manera predeterminada.

CONCLUSION

The present study shows that Diltiazem Hydrochloride patch containing rosin: Eudragit RL PM in the ratio 6:4 with 5%w/v of camphor achieved the desired objectives of transdermal drug delivery systems, such as overcoming of first pass effect, extended release and reduced frequency of administration may serve as a better system for transdermal delivery. Being a natural polymer, it offers advantages like safety, non toxicity etc. It also satisfies the requirements of modern drug delivery systems in delivering the drug in predetermined manner.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Ghosh TK, Pfister WF. Transdermal and Topical Delivery Systems: An overview and future trends. In: Ghosh TK, Pfister WF (ed.) Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, CRC Press, Boca Raton, FL, 1997; p. 1-32.
2. Verma PRP, Iyer SS. Transdermal delivery of propranolol using mixed grades of Eudragit: Design and in vitro and in vivo evaluation Drug Dev Ind Pharm 2000; 26(4): 471-476.
3. Hadgraft J, Guy RH. Selection of drug candidates for transdermal delivery. In: Transdermal Drug Delivery, 1st ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1989; p.60-120.
4. Devi VK, Saisivam S, Maria GR, Deepti PU. Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of verapamil hydrochloride. Drug Dev Ind Pharm 2003; 29(5): 495-503.
5. Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1985; 29(5): 387-454.

6. Kim H, Fassih R. New ternary polymeric matrix system for control drug delivery of highly soluble drugs. *Pharm Res* 1997; 14: 1415-1421.
7. Sheorey DS, Dorle AK. Preparation and study of release kinetics of rosin pentaerythritol ester microcapsules. *J. Microen* 1994; 11(1): 11-17.
8. Shirwaikar AA, Reddy N. Rosin, a polymer for micro encapsulation of Diltiazem Hydrochloride for sustained release by emulsion solvent evaporation technique. *Ind J Pharm Sci* 2000; 62(4): 308-310.
9. Pathak YV, Dorle AK. Rosin and rosin derivatives as hydrophobic matrix materials for controlled release of drugs, *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 6(3): 223-227.
10. Ramani CC, Puranik PK, Dorle AK. Study of maleoabietic acid as matrix forming material. *Int J Pharm* 1996; 1: 344-352.
11. Satturwar PM, Fulzele SV, Mandaogade PM, Mundhada DR, Gogte BB, Dorle AK. Evaluation of new rosin derivative for pharmaceutical coating. *Int J Pharm* 2004; 270 (1-2): 27-36.
12. Fulzele SV, Satturwar PM, Dorle AK. Polymerized rosin: novel film forming polymer for drug delivery. *Int. J. Pharm* 2002; 249(1-2): 175-184.
13. Satturwar PM, Fulzele SV, Dorle AK. Evaluation of polymerized rosin for the formulation and development of transdermal drug delivery system. A technical note. *AAPS PharmSciTech*, 2005; 6(4): article 81.
14. Balestrieri, F, Magri, AD, Magri AL, Marini D, Sacchini A. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. *Thermochimica Acta* 1996; 285: 337-345.
15. British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia. Addendum* 1996. London, UK: British Pharmacopoeia Commission; 1996; 1761.
16. Rao PR, Ramakrishna S, Diwan PV. Drug release kinetics from polymeric films containing propranolol hydrochloride for transdermal use. *Pharm Dev Techno* 2000; 15: 465-472.