

PSEUDOBOEMITA: OBTENÇÃO DE NANOSISTEMA PARA DICLOFENACO SÓDICO

Beatriz Fernandes da Silva (IC) e Roberto Rodrigues Ribeiro (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie.

RESUMO

Pseudoboemita é um polímero inorgânico obtido pelo processo sol-gel. A vantagem de se utilizar o processo sol-gel na obtenção de pseudoboemita é devido ao alto grau de pureza da mesma, sendo está livre de interferentes e impurezas capazes de alterar o efeito de um fármaco associado. Na indústria farmacêutica tem utilizado os materiais nanoestruturados para desenvolver novos medicamentos e veiculadores de fármacos. Os medicamentos inteligentes nos dias de hoje já são realidade em laboratórios farmacêuticos em todo o mundo, destacando-se as nanopartículas como verdadeiras precursoras na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos para o tratamento de diversas patologias. A aplicação da pseudoboemita oferece inúmeras vantagens comparado ao sistema convencional de liberação, tais como: liberação controlada e progressiva dos fármacos, menor risco de toxicidade, maior penetração pelas barreiras biológicas e direcionamento específico aos alvos teciduais. Foi realizada a compressão dos pós por via seca para a formação do comprimido de liberação controlada. A associação da Pseudoboemita e do Diclofenaco Sódico tem por objetivo uma liberação controlada, eficaz e sempre assegurando o tripé segurança. Estudos complementares deverão ser realizados para garantir a proposta de liberação controlada, devido os resultados obtidos não terem sido positivo para a liberação progressiva do fármaco associado com a pseudoboemita.

Palavras-chave: Diclofenaco Sódico, Pseudoboemita e Perfil de dissolução.

ABSTRACT

Pseudoboehmite is a inorganic polymer obtained by the sol-gel process. The advantage of using the sol-gel process in the obtaining of the pseudoboehmite is due to the high levels of purity in the same, that being free of interferences and dross capable of changing the effect of a associated drug. In the pharmaceutical industry has been used the nanostructured materials to develop new medicines and drug backers. The intelligent medicines nowadays are already a reality in pharmaceutical laboratories all over the world, highlighting the nanoparticles as true precursors in the production of systems of controlled release of drugs for the treatment of many pathologies. The application of the pseudoboehmite offers numerous advantages compared to the conventional system of release, such as: controlled and progressive release of the drugs, lower risk of toxicity, better penetration through

the biological barriers and specific direction to the targeted tissues. It was done a compression of powder by dry duct for the formation of the pill of controlled release. The association of the pseudoboehmite and the diclofenac sodium aims a controlled release, effective and Always ensuring the security tripod. Complementary studies must be done to guarantee the proposal of the controlled release, due to obtained results not being positive to the progressive release of the associated drug with the pseudoboehmite.

Keywords: Diclofenac Sodium, Pseudoboehmite and Dissolution Profile.

INTRODUÇÃO

Nanopartículas poliméricas são sistemas promissores para uso como veículos de medicamentos, por apresentarem estabilidade coloidal, resistência química e serem de fácil produção.

Atualmente, muitos sistemas de liberação prolongada de fármacos vêm sendo estudados, como exemplo: os lipossomas, as emulsões, as micro emulsões e os cristais líquidos. Os sistemas nano estruturados como as micro emulsões e os cristais líquidos têm sido empregados com sucesso na área farmacêutica, pois conseguem modificar a velocidade de liberação, oferecer benefícios como o aumento da solubilidade e absorção, assim como um maior controle da biodisponibilidade de fármacos. Como sistemas reservatórios os mesmos podem alterar parâmetros farmacocinéticos, diminuindo a toxicidade e aumentando a eficácia clínica (FORMARIZ, et al., 2005).

A utilização de materiais cerâmicos como por exemplo as argilas para a produção de nano sistemas com atividade biológica tem sido muito estudada recentemente (SOARES, 2003; CARRETERO, 2002, NETO, 1993). As bentonitas, argilas constituídas de cristais de dimensões extremamente pequenas que conferem as mesmas, alta área específica (SANTOS, 1992), foram estudadas por SOARES, 2003 para liberação de fármacos.

Os medicamentos inteligentes nos dias de hoje já são realidade em laboratórios farmacêuticos em todo o mundo, destacando-se as nano partículas como verdadeiras precursoras na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos para o tratamento de diversas patologias que acometem os seres humanos nos dias de hoje.

O diclofenaco é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE), da classe do Ácido Fenilacético, sendo amplamente prescrito no tratamento de várias doenças inflamatórias, como por exemplo: artrite reumatoide e osteoartrite (GIAGOUDAKIS e MARKANTONIS, 1998).

Designado quimicamente por 2-[(2,6 diclofenil) amino] Ácido benzenoacético.

O diclofenaco de sódio possui fórmula molecular $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ e peso de 318,13.

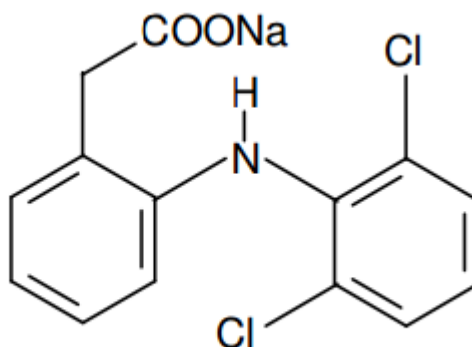


FIGURA 1 – Fórmula Estrutural do diclofenaco sódico

A absorção do diclofenaco sódico é rápida e completamente absorvido depois da administração oral; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de duas a três horas. A administração com alimentos retarda a taxa de absorção, porém não altera sua extensão.

Com relação a distribuição, há um efeito significativo de primeira passagem, desde que apenas cerca de 50 % do diclofenaco estão disponíveis a nível sistêmico. Este medicamento se liga amplamente às proteínas plasmáticas (99 %) e sua meia vida no plasma é de uma a duas horas. O diclofenaco acumula-se no líquido sinovial depois da administração oral, o que pode explicar a duração do efeito terapêutico, que é consideravelmente maior do que sua meia-vida plasmática.

Com relação toxicidade associada ao diclofenaco sódico, surgiu a intenção de introduzir a Pseudopoemita que é um nano sistema obtido a partir do processo sol-gel, uma metodologia utilizada na preparação de cerâmicas porosas, vítreas e cristalinas, realizada fundamentalmente na Engenharia de Materiais para a investigar uma possível diminuição dessa toxicidade.

Um dos problemas associados ao diclofenaco comercializado mundialmente é o fato de ter uma rápida absorção, podendo ocasionar uma reação toxica. O desenvolvimento desde associado a nano partícula diminuem consideravelmente os riscos de toxicidade.

Deve-se levar em conta o tripé segurança, eficácia e qualidade no planejamento e desenvolvimento de medicamentos. Terence et al, exemplificam no gráfico a importância de

se manter um medicamento na sua faixa terapêutica e de segurança, garantindo o paciente a efetividade da farmacoterapia.

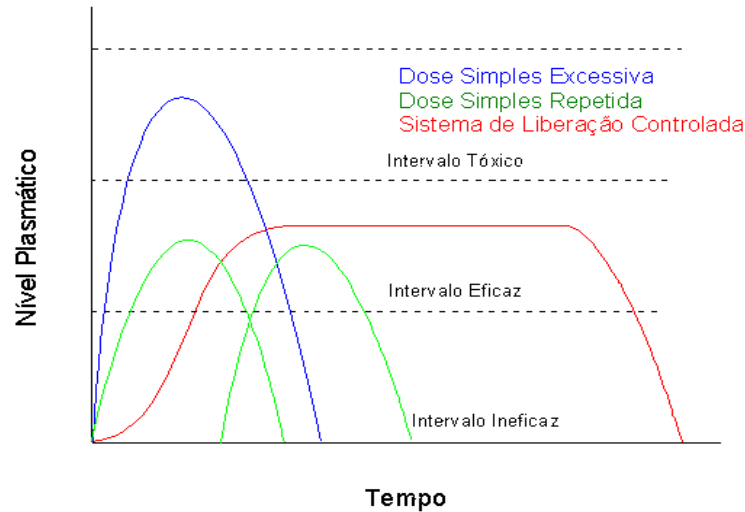


Gráfico 1 - Sistemas de doses simples, repetida e excessiva e sistema de liberação controlada ideal (TERENCE, 2002).

Devido ao alto sítio de adsorção presente na rede de óxidos inorgânicos formadas através do processo sol gel, obtendo-se a pseudoboemita, acredita-se que se possa incorporar fármacos nestes sítios pelo processo físico de adsorção, obtendo-se sistemas em escala nano capazes de liberar o fármaco de maneira controlada no organismo do paciente.

Esse trabalho tem por objetivo avaliar um novo método para diminuir a toxicidade do diclofenaco sódico, aumento seu tempo de meia vida à partir da introdução Pseudoboemita na sua composição, atuando com excipiente na formulação, transformando assim em uma nano partícula, investigando um melhor controle na sua absorção.

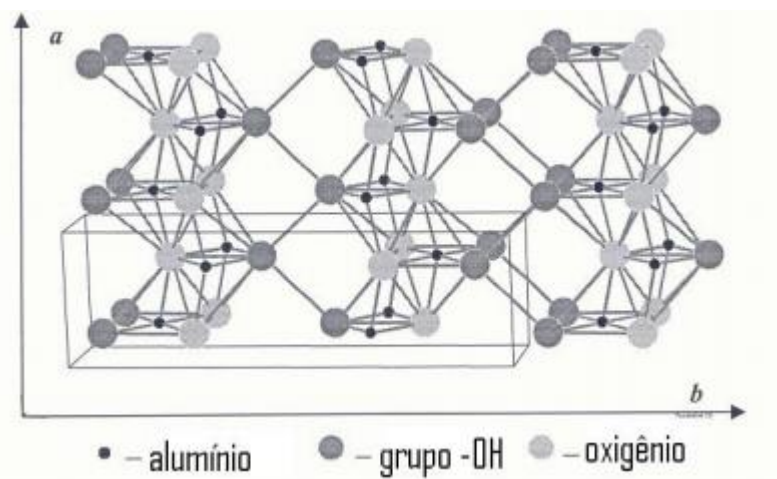
REFERENCIAL TEÓRICO

A utilização de materiais cerâmicos como por exemplo as argilas para a produção de nanosistemas com atividade biológica tem sido muito estudada recentemente (SOARES, 2003; CARRETERO, 2002, NETO, 1993).

Segundo Alfaya e Kubota, 2002, o processo sol gel pode ser facilmente reconhecido, pois trata de qualquer rota de síntese de materiais onde num determinado momento do processo ocorre transição do sistema sol para o sistema gel. O termo sol é utilizado para definir dispersão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 100 nm) estável em um fluido. O termo gel é utilizado para designar um sistema formado pela estrutura rígida de partículas

coloidais (gel coloidal) ou de cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida em seus interstícios. Pode ser dividido em duas classes: Dos Sais (cloretos, nitratos, sulfetos, etc) e dos Alcóxidos, diferem-se entre si, dependendo do precursor inorgânico utilizado. As propriedades físicas (área superficial, tamanho médio dos poros e sua distribuição) de um gel seco (xerogel) dependem fortemente dos parâmetros utilizados no processo sol gel.

O esquema a seguir apresenta a estrutura da pseudoboemita, segundo Moroz *et al* (2006).



Esquema 1 – Representação da estrutura da pseudoboemita (Moroz *et al.*, 2006).

Pseudoboemitas sintetizadas a partir de cloreto de alumínio como precursor e também a partir de pó de alumínio metálico foram procedimentos adotados por TAICHI, 1974 e KIYOHARA *et al*, 2003 para a obtenção de pseudoboemitas utilizadas em sistemas com atividade biológica.

Terence (2002) diz que, um sistema de liberação “ideal” deve proporcionar a liberação do fármaco exclusivamente no seu sitio de ação biológica e deve ser capaz de modular o intervalo de administração, a velocidade de liberação e duração do efeito. Isso deve-se pela necessidade de minimizar a quantidade necessária de fármacos para a obtenção do efeito terapêutico e para alterar a disponibilidade intencional de produtos formulados para liberar o fármaco lentamente durante horas, dias, semanas ou anos.

Terence (2002) também diz que, A principal limitação do uso dos hidrogéis é a rápida liberação da droga, tendo como consequência o esvaziamento do sistema, levando a um esforço para diminuir a taxa de liberação, sendo que as formas de controle mais utilizadas são: o aumento da densidade de reticulação do polímero e a copolimerização.

Segundo Araújo, *et al* (2003), o benefício terapêutico das várias drogas administradas na forma tradicional é algumas vezes, limitado pelas propriedades físico-químicas

(solubilidade) e toxicológicas das mesmas ou até por barreiras fisiológicas. Através do desenvolvimento de sistemas de liberação controlada é possível manipular algumas dessas propriedades além de melhorar os efeitos terapêuticos das drogas, favorecendo sua utilização clínica.

Uma das formas de sistema de liberação são as cerâmicas nanoparticuladas que são em sua maioria matérias primas sintéticas. Normalmente são utilizadas em formulações farmacêuticas como excipientes e tem sido muito aplicado nos estudos de liberação controlada de fármacos, devido a possibilidade de controlar suas microestruturas, como a área específica e porosidade, além de não possuir impurezas metálicas ou inorgânicas em função de se conhecer os reagentes que as originaram via polimerização inorgânica (MUNHOZ JR, *et al.*, 2006, NOVICKIS, 2009).

O sistema de liberação controlada vem sendo utilizado com diversas drogas para uma grande gama de tratamentos de doenças graças a modificações e evoluções das tradicionais pílulas aos sofisticados sistemas de liberação controlada. E quando utilizados em medicina, oferecem as seguintes vantagens (LANGEER, 1990; TERENCE, 2002):

1. Maior eficácia terapêutica com liberação progressiva e controlada de fármacos, a partir da degradação da matriz;
2. Controle da liberação do agente ativo, diminuindo a toxicidade e aumentando o tempo de permanência na circulação;
3. Direcionamento do agente ativo à sítios específicos;
4. Natureza dos veículos variáveis sem ocorrência de instabilidade e decomposição do fármaco;
5. Conveniente por necessidade de menor número de doses;
6. Economia, no caso de medicamentos de alto custo;
7. Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Os tradicionais AINE inibem as mesmas enzimas de forma reversível e não- seletiva. No entanto, existem fármacos que acetilam as isoenzimas (COX-1 e COX-2) de forma irreversível. Sabe-se que as ações antiinflamatória, antipirética e analgésica decorrem da inibição sobre a COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis são resultantes da inibição da COX-1. Seus principais efeitos colaterais são gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncoespasmo (CARVALHO, 2010; JÚNIOR, 2007; apud MONTEIRO, *et al*, 2008).

O diclofenaco é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE), da classe do Ácido Fenilacético, sendo amplamente prescrito no tratamento de várias doenças inflamatórias,

como por exemplo: artrite reumatoide e osteoartrite (GIAGOUDAKIS e MARKANTONIS, 1998).

A descrição do diclofenaco de sódio é: pó cristalino branco ou levemente amarelado, levemente higroscópico, praticamente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em álcool, pouco solúvel em acetona. Por ser um Ácido fraco possui pKa de 4,0 e é mais solúvel em pH na faixa de 7,0-8,0. Em meio Ácido é praticamente insolúvel (USP, 2007).

Assim como os outros AINEs o mecanismo de ação do diclofenaco é conhecido pela inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) presente em processos inflamatórios, sendo também responsável pela síntese de prostaglandinas envolvidas nos processos fisiológicos (ROBERTS e MORROW, 2003).

A reação adversa mais comum dos AINEs é a agressão com a mucosa gástrica. Um estudo recente utilizando exame endoscópico de uma série de pacientes de ortopedia, demonstrou que cerca de 83,3% dos pacientes que se trataram com o diclofenaco, manifestaram lesões da mucosa gástrica (YAJIMA *et al*, 2007).

A necessidade de desenvolvimento de novos fármacos ou sistemas mais eficazes na terapêutica é, sem dúvida, um dos ramos mais importantes das ciências farmacêuticas, atualmente. Neste contexto, segundo Rawat et al. 2006, recentemente surgiu-se na farmácia os nanosistemas ou sistema de transporte de drogas, sendo uma das principais vantagens a diminuição da toxicidade e aumento da eficácia terapêutica.

METODOLOGIA

Síntese da pseudoboemita

Para a síntese da pseudoboemita é necessário basicamente, um conjunto de vidrarias devidamente calibradas com os reagentes necessários, regulando-se a temperatura e obedecendo o protocolo até então estabelecido permite a síntese da mesma sem grandes complicações.

Inicialmente se prepara duas soluções, em um béquer se solubiliza o nitrato de alumínio em água e reserva, em outro béquer solubiliza o álcool polivinílico em água destilada com auxílio da manta aquecedora e do agitador mecânico. Após o preparo das duas soluções gotejou-se a solução de hidróxido de amônio para formação de um gel que se deu pelo acerto do pH que inicialmente estava entre 3 e 4, aumentando-o para próximo de 10 e 11. Esse gel é filtrado com auxílio do funil de Buchner, bomba a vácuo e papel filtro, onde o gel é lavado com água destilada para retirada do excesso da solução de hidróxido de amônio, posteriormente é levado para a estufa na temperatura de 70°C por um período de tempo

aproximadamente de 12h. Ao fim do resfriamento o gel se encontra em forma de cristais que são triturados com auxílio de gral e pistilo e por fim o pó é tamizado e assim se obtém a pseudoboemita.

Com base na metodologia de Santos et al., 2009, o processo da síntese da pseudoboemita é:

Em um balão Pyrex de volume de dois litros adiciona-se água, quantidade de alumínio em pó previamente pesada e ácido acético, sempre nesta ordem, na proporção 1Al:50H₂O. (Estágios iniciais de polimerização do hidróxido de alumínio não cristalino), 1Al:0,5HAc.50H₂O (produção de monômeros não cristalinos e OH-Al-Ac em proporções superiores a 0,5HAc levam a formação do composto cristalino insolúvel Al(OH)Ac₂. A relação 1Al:50H₂O leva a concentração final de pseudoboemita nos sóis de aproximadamente 70g/L. Separar 27,0 gramas de alumínio em pó num vidro de relógio e, em seguida, a água e o ácido Acético (HAc). Daí então, inicia-se a agitação em 1800rpm e o aquecimento da manta deve ser estabilizado quando a temperatura for de 90°C com desvio padrão de + 2°C. O aquecimento é contínuo, sob refluxo, mantendo volume constante do sol. O tempo de envelhecimento é de 1000horas sob a temperatura de 90°C. Obtém-se cerca de 910 mL do sol (desvio padrão de + 10ml) por batelada nas preparações até 168 horas. O sol após a secagem (temperatura ambiente e circulação de ar) forma membrana rígida, que pode ser acondicionada em moldes de poliestireno. Até 36 horas após a secagem, tais moldes trincam-se e se fragmentam. Daí então, obtém-se então a Pseudoboemita.

Os estudos relacionados a adesão do diclofenaco sódico a estrutura da membrana da pseudoboemita será realizado através de testes in vitro, a partir de comprimidos de diclofenaco sódico com a pseudoboemita e sem comprimidos com a pseudoboemita.

Obtenção de comprimidos de diclofenaco sódico com pseudoboemita

Para se obtenção de comprimidos é necessário preparar o pó para compressão, para isso foi pesado e homogeneizado os componentes cuja formulação encontra-se disposta na ordem de produção abaixo:

Ordem de produção dos comprimidos de diclofenaco sódico com pseudoboemita

Lote experimental: 001/15

Data de fabricação: 10/2015

Diclofenaco Sódico	4%
Pseudoboemita	20%
Amido de Milho	74%
Estearato de Magnésio	1%
Dióxido de Silício Coloidal	1%
F.S.A	300g

Segue a formulação final do comprimido de diclofenaco sódico sem pseudoboemita.

Ordem de produção dos comprimidos de diclofenaco sódico sem pseudoboemita

Lote experimental: 001/15

Data de fabricação 10/2015

Diclofenaco sódico	4%
Manitol Micronizado	20%
Amido de Milho	74%
Estearato de Magnésio	1%
Dióxido de Silício Coloidal	1%
F.S.A	300g

Para a produção dos comprimidos, foram feitos cálculos farmacêuticos de diluição de pós, onde projeta-se os valores desejados em massa dos componentes dos comprimidos.

O fármaco diclofenaco sódico foi incorporado à pseudoboemita junto com os outros componentes da formulação após pesagem. A homogeneização dos pós foi feita manualmente com o auxílio de um recipiente plástico e espátulas, posteriormente houve a tamização dos pós através de um tamiz de malha fina.

A compressão foi obtida por via seca na produção dos comprimidos com pseudoboemita e sem pseudoboemita. Para a produção dos dois tipos de comprimidos, não se utilizou a o aparelho Mini Misturador, presente no laboratório semi-industrial da Universidade Presbiteriana Mackenzie, pois a quantidade de pó que se utilizou para a

produção dos comprimidos era inviável para se utilizar o aparelho. Para o processo final de produção dos comprimidos, foi utilizado a Mini Compressora Rotativo Mini Express da Lemaq, operada segundo as orientações dos POP's presentes no Laboratório Semi-Industrial da Faculdade de Farmácia da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

Controle de qualidade – Testes físicos dos comprimidos

PESO MÉDIO

Se aplica a formas farmacêuticas sólidas, a única aparelhagem utilizada é a balança, onde será pesada uma amostras de mais ou menos 20 comprimidos um à um podendo ser tolerado não mais que duas unidades fora dos limites especificados na literatura.

Para a realização deste teste foi utilizada a Balança Analítica modelo AY220 da marca Shimadzu, e em seguida foi calculado o peso médio dos comprimidos, esse procedimento foi realizado tanto no comprimido com pseudoboemita como no comprimido sem pseudoboemita como excipiente.

FRIABILIDADE

A aparelhagem consiste em um cilíndrico que gira em torno de seu eixo, o cilindro contém várias lâminas que recolhem o comprimido a cada rotação, levando-os a uma altura pré-fixada de onde caem repetidamente a cada rotação, neste aparelho o comprimido será introduzido após a pesagem inicial e retirado após cem rotações num período de 5 minutos e serão pesados novamente, onde a diferença do peso inicial e o final dos comprimidos representam a friabilidade.

Para realização deste teste, foram pesados 10 comprimidos juntos na Balança Analítica modelo AY220 da marca Shimadzu, e posteriormente introduzidos no Friabilômetro de modelo e marca MA791 da Marconi, e após 5 minutos, ou 100 (cem) rotações (20 rpm), são retirados e pesados novamente na balança para saber se houve grande diferença de peso dos comprimidos. Considera-se aceitáveis os comprimidos com uma perda menor que 1,5% do seu peso ou a porcentagem determinada na monografia do produto.

DUREZA

É avaliado a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, a dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e

inversamente proporcional à sua porosidade. Neste ensaio o comprimido será submetido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo.

Para a realização deste teste, foi utilizado o Durômetro de modelo 298AT da marca Marconi, onde foi medido a força aplicada diametralmente, necessária para esmagar 10 (dez) comprimidos de Diclofenaco Sódico com Pseudoboemita e 10 (dez) comprimidos de Diclofenaco Sódico sem Pseudoboemita, individualmente, sendo a força medida em Newton (N).

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Irá determinar se um comprimido ou capsula se desintegra dentro do limite do tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa.

O aparelho utilizado foi o Desintegrador de modelo e marca 301-AC da Marconi, que consiste em um sistema de cestas e tubos, de recipientes apropriados para o líquido de imersão de termostato para manter o líquido a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico.

No ensaio foi utilizado inicialmente 6 comprimidos, sendo colocado 1 comprimido em cada um dos 6 tubos da cesta, adicionou um disco a cada tubo e acionar o aparelho, utilizando água mantida a 37°C , no final, cessou o movimento das cestas e observar se os comprimidos foram completamente dissociados.

CONTROLE DE QUALIDADE- TESTE QUÍMICO

TESTE DE DISSOLUÇÃO

Este teste determinará a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica.

O teste foi realizado com o Dissolutor de modelo e marca 299, da Nova Ética. Foram adicionadas seis cubas no aparelho e, em quatro das seis cubas, 900mL de tampão fosfato pH 6,8 como meio de dissolução. A temperatura foi mantida a 37°C , utilizando pás como dispositivo de agitação, a 40 rotações por minuto (rpm). O tampão fosfato pH 6,8 foi preparado com a dissolução de fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio tribásico em água deionizada. Nas cubas que continham o tampão fosfato pH 6,8, foram adicionados um comprimido e

iniciou-se o processo de agitação do meio. Foram retiradas alíquotas do meio aquoso de todas as cubas nos intervalos de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos e 60 minutos.

Após a retirada das alíquotas iniciou-se o processo de leitura de absorvância de cada uma das alíquotas no Espectrofotômetro do modelo 800XI da marca FEMTO. Primeiramente, calibrou-se o equipamento com o branco (tampão fosfato pH 6,8) no comprimento de onda 281 nm nos comprimidos sem pseudoboemita, pois é o utilizado para o teste de dissolução do diclofenaco sódico previamente pesquisado na Farmacopeia Brasileira Volume 2 e comprimento de onda 272 nm para comprimidos com pseudobemita, após a realização de uma varredura para chegar a esse valor. Após a calibração do espectrofotômetro, foram realizadas as leituras de absorvância das alíquotas.

RESULTADO E DISCUSSÃO

COMPRIMIDOS DICLOFENACO SÓDICO SEM PSEUDOBOEMITA

Foi realizado o teste dos comprimidos de diclofenaco sódico sem pseudoboemita a partir de 300g da mistura do fármaco e excipiente pelo método de via seca com o auxílio da Mini Compressora Rotativo Mini Express da Lemaq.

O teste de peso médio teve como resultado a média dos vinte comprimidos foi de 0,3362g e seu Desvio Padrão Relativo foi de 4,47%, resultado positivo por ainda estar dentro do padrão de especificação que é de 10%.

O teste com o Durômetro de modelo 298AT da marca Marconi, obteve-se o a média 6,13N e um Desvio Padrão Relativo de 9,3%, obedecendo as especificações, mas bem próximo do limite máximo permitido de 10%.

O teste de friabilidade com o Friabilômetro de modelo e marca MA791 da Marconi, obteve como resultado uma friabilidade de 0,13%, tendo como peso inicial 3,3788g e peso final 3,3744g.

No teste de desintegração o resultado obtido foi de 1 minuto e 10 segundos.

O teste de dissolução, realizado no aparelho Dissolutor de modelo e marca 299 da Nova Ética foi feito com o comprimento de onda que é normalmente utilizado nos testes de dissolução do Diclofenaco Sódico padrão, descrita na literatura, de 281nm. Os resultados observados a partir das leituras de absorvância é dado por um pico maior em seus 10 minutos de dissolução, um leve declínio em 15 minutos e posterior aumento de absorvância aos 30 e mais uma vez um leve declínio em 60 minutos. Abaixo, apresenta-se a tabela e o gráfico demonstrativo do perfil de dissolução.

	5 min.	10 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Tubo 1	0,477	0,588	0,525	0,541	0,541
Tubo 2	0,595	0,543	0,525	0,537	0,547
Tubo 3	0,507	0,519	0,493	0,606	0,593
Tubo 4	0,43	0,507	0,556	0,611	0,553
Média de Absorbância	0,502	0,539	0,52475	0,574	0,5585

Tabela 1 – Perfil de Dissolução do Diclofenaco Sódico sem Pseudoboemita no comprimento de onda de 281nm, mostrando os tubos e suas respectivas médias.

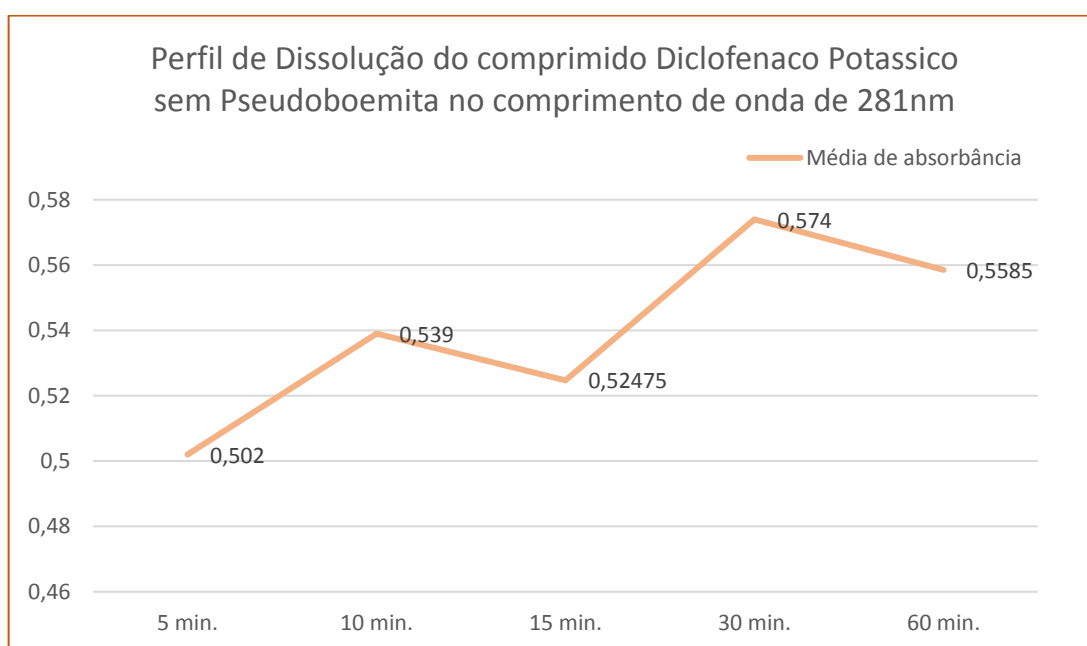


Gráfico 2 – Perfil de Dissolução do comprimido Diclofenaco Sódico sem Pseudoboemita no comprimento de onda de 281nm.

Analisando o gráfico pode ser notado que o comprimido sem o uso da pseudoboemita não é de liberação controlado, isso porque não existe um platô no gráfico que é o indicio para a característica do fármaco ser de liberação controlada que seria uma liberação mais prolongada, podendo durar horas, dias meses e até anos, e no gráfico obtido a liberação é proporcional ao aumento do tempo.

COMPRIMIDOS DICLOFENACO SÓDICO COM PSEUDOBOEMITA

Foi realizado o teste dos comprimidos de diclofenaco sódico com pseudoboemita a partir de 300g da mistura do fármaco e excipiente pelo método de via seca com o auxílio da Mini Compressora Rotativo Mini Express da Lemaq.

O teste de peso médio teve como resultado a média dos vinte comprimidos foi de 0,3362g e seu Desvio Padrão Relativo foi de 1,90%, resultado positivo por ainda estar dentro do padrão de especificação que é de 10%.

O teste com o Durômetro de modelo 298AT da marca Marconi, obteve-se o a média 6,55N e um Desvio Padrão Relativo de 5,90%, obedecendo as especificações de 10%.

O teste de friabilidade com o Friabilômetro de modelo e marca MA791 da Marconi, obteve como resultado uma friabilidade de 0,49%, tendo como peso inicial 3,37070g e peso final 3,2915g.

No teste de desintegração o resultado obtido foi de 1 minuto e 13 segundos.

O teste de dissolução, realizado no aparelho Dissolutor de modelo e marca 299 da Nova Ética foi feito em duas partes, a primeira, com o comprimento de onda que é normalmente utilizado nos testes de dissolução do Diclofenaco Sódico padrão, descrita na literatura, de 281nm, e a segunda parte, com o comprimento de onda obtido pela varredura previamente realizada, com maior pico de absorbância de 272nm com o comprimido de Diclofenaco Sódico com a pseudoboemita. Os resultados observados a partir das leituras de absorbância é dado por um pico maior em seus 10 minutos de dissolução, um leve declínio em 15 minutos e posterior aumento de absorbância aos 30 e 60 minutos. Abaixo, apresenta-se os gráficos e as tabelas dos dois perfis de dissolução nos diferentes comprimentos de onda.

	5 min.	10 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Tubo 1	0,381	0,562	0,322	0,531	0,505
Tubo 2	0,546	0,468	0,45	0,523	0,567
Tubo 3	0,486	0,53	0,541	0,523	0,59
Tubo 4	0,405	0,455	0,454	0,454	0,51
Média de Absorbância	0,4545	0,50375	0,49175	0,50775	0,543

Tabela 2 - Perfil de Dissolução do Diclofenaco Sódico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 281nm, mostrando os tubos e suas respectivas médias.

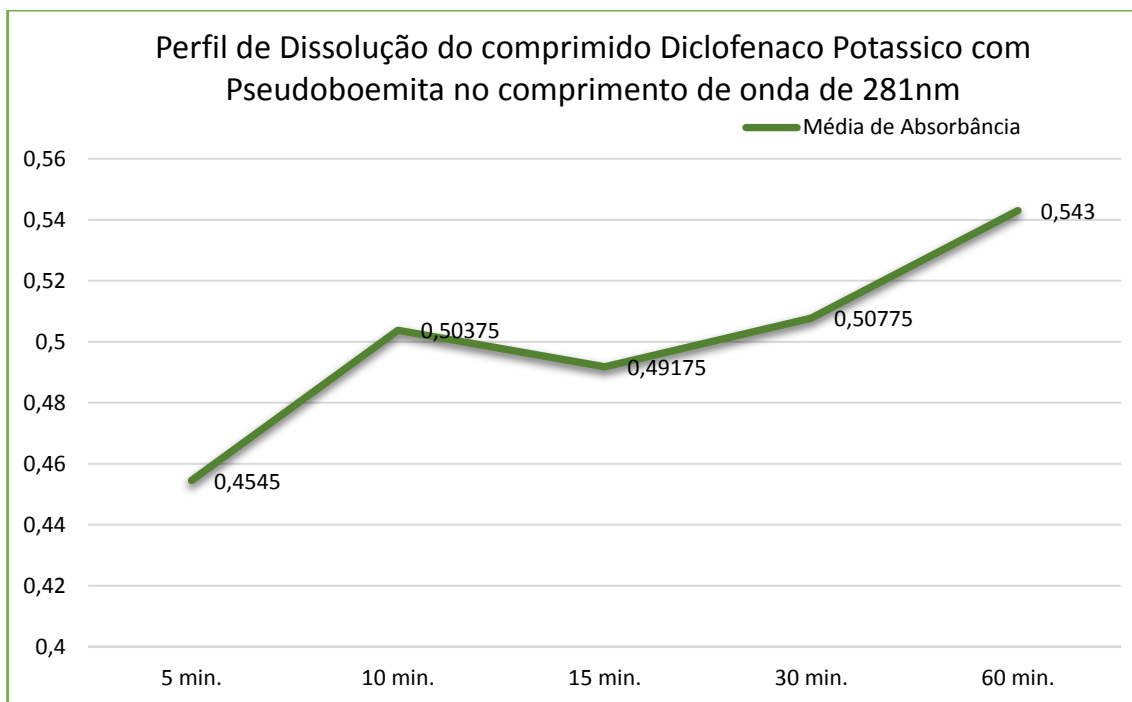


Gráfico 3 – Perfil de Dissolução do comprimido Diclofenaco Sódico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 281nm.

	5 min.	10 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Tubo 1	0,391	0,384	0,385	0,386	0,469
Tubo 2	0,352	0,412	0,313	0,385	0,416
Tubo 3	0,418	0,351	0,351	0,348	0,413
Tubo 4	0,315	0,346	0,348	0,422	0,474
Média de Absorbância	0,369	0,373	0,349	0,385	0,473

Tabela 3 - Perfil de Dissolução do Diclofenaco Sódico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 272nm, mostrando os tubos e suas respectivas médias.

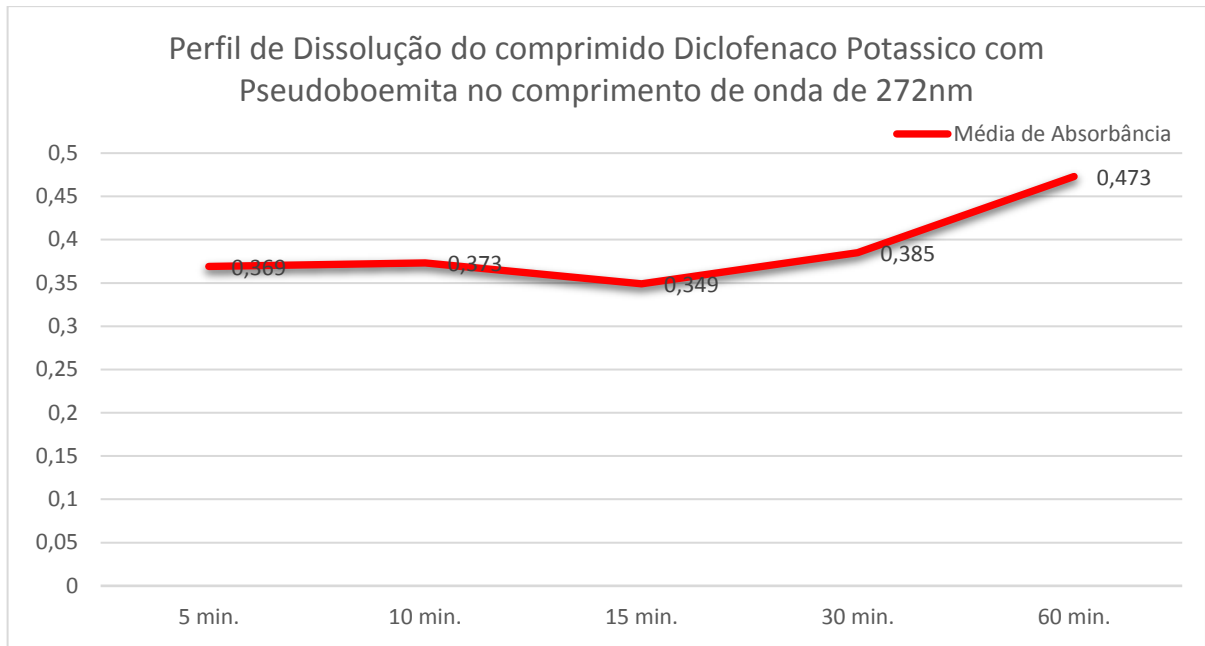


Gráfico 4 – Perfil de Dissolução do comprimido Diclofenaco Sódico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 272nm.

Após o resultado dos dois perfis de dissolução apresentados nos dois gráficos acima, nota-se que a dissolução do fármaco mesmo após o uso da pseudoboemita como excipiente ainda continua diretamente proporcional ao tempo, sendo assim não caracterizado como um perfil de liberação controlada.

Talvez isso tenha ocorrido pela proporção da pseudoboemita na formulação ou por algum problema na síntese dela, seria necessário mais tempo para mais teste, até mesmo em vivo, para se saber o que poderia ser melhorado na formulação para se chegar ao perfil de dissolução controlada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do desenvolvimento de novos fármacos e o melhoramento de fármacos já existentes tem tido grande abordagem em indústrias farmacêuticas e universidades, estudos estes que visam manter a eficácia, qualidade, segurança e em contra partida melhor reações adversas, relacionadas principalmente a toxicidade, seja esta melhora realizada diretamente na estrutura do fármaco como em seus excipientes.

A pseudoboemita, excipiente estudado neste trabalho, é uma nanoestrutura, que além de ter alto grau de pureza também é altamente porosa, o que facilita a adsorvidade do fármaco a sua estrutura.

Neste trabalho foi possível avaliar o perfil de dissolução do Diclofenaco Sódico, a associação entre a pseudoboemita e o fármaco em estudo, mostrou-se ineficaz na liberação controlada, resultado este que pode ter como explicação a síntese da pseudoboemita ou até mesmo a sua incorporação na formulação.

Estudos complementares deverão ser realizados para investigar uma melhora na liberação do fármaco, reavaliando a formulação e o preparo dos comprimidos para se alcançar a proposta de mudança de perfil de dissolução e assim possível diminuição da toxicidade, por meio do emprego de pseudoboemita como excipiente utilizada na produção por via seca de comprimidos de Diclofenaco Sódico.

REFERÊNCIAS

ANVISA, V. MÉTODOS DE ANALISE. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/4_edicao/parte1/metodos_analise.pdf. Acesso em: 20 abr. 2016.

ARAÚJO, D. R. et. al, Formulações de Anestésicos Locais de Liberação Controlada: Aplicações Terapêuticas, Rev. Bras Anesthesiol, 2003.

JUNIOR, A.H.M; MIRANDA, L.F; FALDINI, S.B.; TERENCE, M.C.; CARRIÓ, J.A.G.; Desenvolvimento de Pseudoboemitas na preparação de nanosistemas para liberação de fármacos. 2007, 3,4p, Projeto de Pesquisa, Mackenzie, 2007.

MEDLEY BULA. Disponível em: <http://www.bulas.med.br/bula/10828/diclofenaco+sodico+comprimido+generico.htm>. Acesso em: 24 abr. 2016.

SOARES, K. C. C. Avaliação do uso de bentonita na preparação de nanosistemas com atividade biológica, Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro, UFRJ/FF, 2003.

SOUZA, A. N. T. Avaliação de toxicidade da pseudoboemita para liberação controlada de fármacos. Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação, Mackenzie, 2013.

TERENCE, M.C. Obtenção de um sistema de liberação controlada de drogas a partir do PVAL irradiado com radiação gama. Tese de Doutorado, IPEN/USP-SP, 2002.

Contato: be.fernandes11@hotmail.com