

APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NO DICLOFENACO POTÁSSICO - PRODUÇÃO DE DICLOFENACO POTÁSSICO COM PSEUDOBOEMITA

Giovanna Santos Marques (IC) e Roberto Rodrigues Ribeiro (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A pseudoboemita é uma cerâmica sintética avançada com características de composição, morfologia e granulometria desejadas. O processo sol-gel é um dos processos de obtenção desse material nanoparticulado. Na área da saúde, a indústria farmacêutica tem utilizado os materiais nanoestruturados para desenvolver novos medicamentos e veiculadores de fármacos. A aplicação das nanopartículas oferece inúmeras vantagens comparativamente ao sistema convencional de liberação, tais como: liberação controlada e progressiva dos fármacos a partir da degradação da matriz, nível plasmático efetivo com menor flutuação ao longo do tempo, menor risco de toxicidade, maior penetração pelas barreiras biológicas e direcionamento específico aos alvos teciduais. A associação da Pseudoboemita e do Diclofenaco Potássico visa como objetivo uma liberação controlada e uma diminuição razoável da toxicidade deste fármaco, assegurando o tripé segurança, onde se leva em consideração a segurança, a eficácia e qualidade no planejamento e desenvolvimento de novos medicamentos. Utilizou-se a compressão dos pós por via seca para a formação do comprimido de liberação controlada. Os resultados obtidos pelo perfil de dissolução não foram satisfatórios por não se alcançar a liberação progressiva e controlada do fármaco em questão. Novos estudos a respeito da formulação dos comprimidos poderão ser realizados para que novos testes *in vitro* sejam feitos e posteriormente obter-se resultados positivos.

Palavras-chave: Pseudoboemita, Diclofenaco Potássico, Perfil de Dissolução

ABSTRACT

The pseudoboehmite is an advanced synthetic ceramic with particularly characteristics of composition, morphology and particle size desired. The sol-gel process is the way of obtaining such nanoparticulate material. In health care, the pharmaceutical industry has used nanostructured materials to develop new drugs and carriers of drugs. Application of nanoparticles offers numerous advantages compared to conventional delivery system, such as controlled release and phase of drugs from degradation of the matrix, effective plasma level with less fluctuation over time, less risk of toxicity, greater penetration by the barriers biological and specific guidance to tissue targets. The association of pseudoboehmite and Diclofenac Potassium aims aimed a controlled release and a reasonable decrease the toxicity of this drug, ensuring the safety tripod, which takes into account the safety, effectiveness and quality in the planning and development of new drugs. It was used for compression of dry powders to form

the controlled release tablet. The results of the dissolution profile was not satisfactory because they do not achieve the progressive and controlled release of the drug in question. New studies on the formulation of the tablets may be made for new in vitro tests are made and subsequently obtain positive results.

Keywords: pseudoboehmite, Diclofenac Potassium, Dissolution Profile.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, as pesquisas envolvendo a nanotecnologia avançaram consideravelmente, possibilitando assim, o interesse de sua aplicação em diversos setores.

Como destaque, a medicina vem aplicando este novo tipo de tecnologia nos campos de terapias, diagnósticos e imagens. Na área da saúde, a indústria farmacêutica tem utilizado os materiais nanoestruturados para desenvolver novos medicamentos e veiculadores de fármacos. A aplicação das nanopartículas oferece inúmeras vantagens comparativamente ao sistema convencional de liberação, tais como: liberação controlada e progressiva dos fármacos a partir da degradação da matriz, nível plasmático efetivo com menor flutuação ao longo do tempo, menor risco de toxicidade, maior penetração pelas barreiras biológicas e direcionamento específico aos alvos teciduais (COUVREUR; VAUTHIER, 2006; MUNHOZ JR, *et al.*, 2006; SAKATA, 2007, MUNHOZ JR, *et al.* 2010).

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).

A pseudoboemita é um nanosistema obtido pelo processo sol-gel, que é utilizada na preparação de cerâmicas porosas, vítreas e cristalinas.

O processo sol-gel constitui em um método de obtenção de pós sintéticos (materiais inorgânicos ou híbridos orgânico-inorgânicos) no qual ocorrem as reações de hidrólise e condensação de precursor para a formação de partículas de tamanho coloidal (sol) e posterior formação da rede tridimensional (gel). A grande vantagem deste processo é a obtenção de materiais com características e propriedades pré-planejadas, sendo possível, portanto, a realização de controle de suas características físicas e químicas quanto a estequiometria, porosidade, estrutura cristalina e tamanho das partículas (MUNHOZ JR, *et al.*, 2006).

Utilizando este processo, a partir de reagentes de alta pureza, é possível obter pseudoboemita de pureza elevada, com área específica elevada e com total ausência de contaminantes, tornando-a, portanto, promissora para aplicações como na liberação controlada de fármacos (MUNHOZ JR, *et al.*, 2006; MUNHOZ JR, *et al.*, 2010).

O diclofenaco potássico pertence ao grupo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) com atividade anti-inflamatória, analgésica, antirreumática e antipirética.

O diclofenaco é utilizado em 120 países diferentes e por ventura o mais amplamente AINE utilizado no mundo. Existente há mais de 80 anos, se consolida no mercado mundial como a droga mais abundantemente vendida. Foi comercializado primeiramente no

Japão em 1974, e introduzido nos Estados Unidos em 1989 (FOYE, LEMKE, WILLIAMS, 1995).

O diclofenaco possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e/ou inflamatórios agudos. A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação do diclofenaco. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre.

Sua absorção inicia-se imediatamente após a administração, sendo liberado no estômago. Seu pico médio de concentração plasmática de cerca de 3,8 mcmol/L é atingido após 20 a 60 minutos após a administração do comprimido de 50 mg. Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizada durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de “primeira passagem”), a área sob a curva de concentração (AUC) oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

Sua distribuição é dada pela seguinte forma: 99,7% do diclofenaco associa-se à proteínas séricas, predominantemente a albumina. O volume de distribuição é de 0,12-0,17 L/kg. O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. Sua meia vida de eliminação é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

Este fármaco, como todos os AINEs convencionais tem a tendência de causar efeitos adversos gastrointestinais que podem variar de dispepsia a sangramentos no estômago e duodeno, ativar doenças inflamatórias intestinais quiescentes e causar dano tecidual no trato gastrointestinal baixo, geralmente, após um longo período de uso. Podem também induzir insuficiência renal aguda por conta da redução da síntese de prostaglandinas induzida pelos AINEs. Em alguns estudos, o uso do diclofenaco tem sido relacionado ao aparecimento da hepatite em alguns pacientes.

Terence *et al*, exemplificam no gráfico abaixo, o tripé segurança, onde se leva em consideração a segurança, a eficácia e qualidade no planejamento e desenvolvimento de novos medicamentos. O gráfico mostra a importância de se manter um medicamento na sua faixa terapêutica e de segurança, garantindo o paciente a efetividade da farmacoterapia.

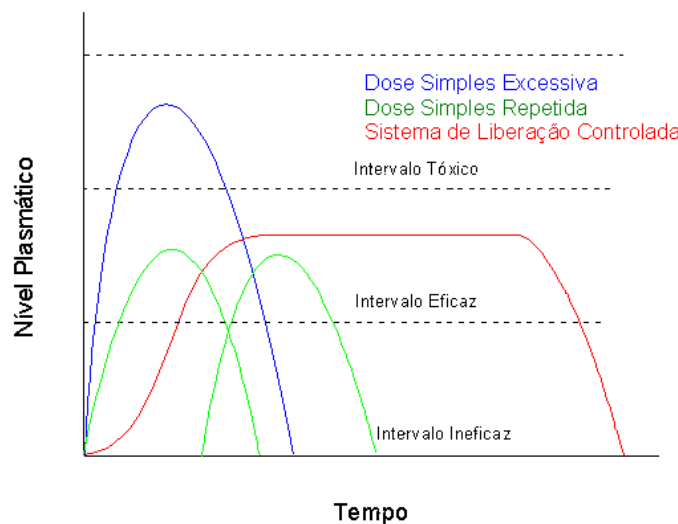


Gráfico 1 – Sistemas de doses simples, repetidas e excessivas e sistema de liberação controlada ideal (TERENCE, 2002).

Devido ao alto sítio de adsorção da pseudoboemita, pelas redes de óxidos inorgânicos formado no processo sol-gel, admite-se a possibilidade de incorporar fármacos neste sistema pelo processo físico nos sítios de adsorção, obtendo um sistema em escala nano, tornando capaz a liberação controlada do fármaco no organismo do paciente.

A utilização de fármacos na forma de complexos incorporados a matrizes poliméricas pode levar a um controle adequado na absorção gastrointestinal quando administrados por via oral. Como consequência, existe a possibilidade da obtenção de uma ação gradual através de progressiva liberação do fármaco, aumentando desta forma sua eficiência e reduzindo a dose e a toxicidade (RANG et al, 2003).

O objetivo do presente trabalho é avaliar a liberação através de testes *in vitro* do fármaco diclofenaco potássico associado a pseudoboemita, atuando como um excipiente na formulação do comprimido.

REFERENCIAL TEÓRICO

A incorporação de fármacos num sistema nanoparticulado é sem dúvidas, um dos maiores avanços em relação a pesquisas na área farmacêutica, por apresentarem grande potencial de liberação controlada e diminuição de toxicidade do fármaco.

Ao longo dos últimos anos, os estudos sobre sistemas de liberação de fármacos vêm se intensificando. Os ditos sistemas de liberação é compreendido como a utilização de vetores que permitem a veiculação de uma determinada droga ao sítio de ação específico, a otimização de velocidade e regime de dosagem.

Terence (2002) diz que, um sistema de liberação “ideal” deve proporcionar a liberação do fármaco exclusivamente no seu sítio 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.

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.

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).

Dentre as vantagens das cerâmicas nanoparticuladas nas ciências modernas, destacam-se (SCHIMIDT, 1994; SAHOO; LABHASETWAR, 2003; MUNHOZ JR *et al.*, 2006):

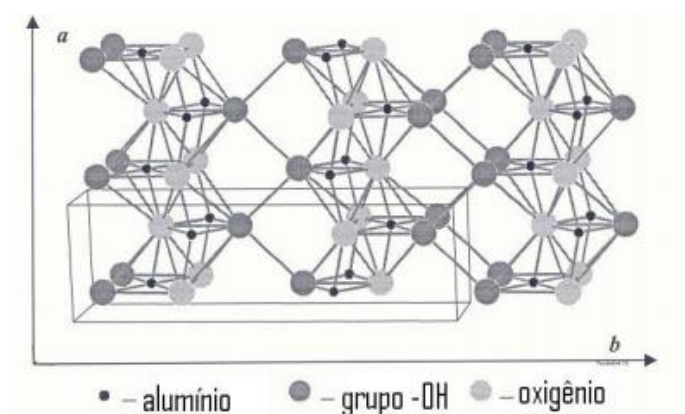
1. Facilidade de produção: diversas técnicas podem ser utilizadas para sua produção (precipitação química, processo sol-gel, atrito mecânico e outras). A síntese por métodos químicos via sol-gel é a mais estudada e permite um controle estequiométrico do produto nanoestruturado;
2. Influência na fuga da nanopartículas do sistema retículo-endotelial pelo seu tamanho manométrico (SER – sistema constituído por células dotadas de capacidade

- fagocitária e que desempenham funções de defesa contra corpos estranhos no organismo);
3. Ausência de aumento volumétrico e deformação de porosidade com as mudanças de pH;
 4. Proteção contra desnaturação induzida por pH externo, temperatura e ação de enzimas;
 5. Sílica, alumina e titânia compatíveis com sistemas biológicos;
 6. Fácil modificação de suas superfícies, podendo ser conjugada a uma variedade de anticorpos para orientação aos locais desejados de ação.

Segundo Ring (1996), o processo sol-gel consiste na metodologia de preparação de materiais, partindo-se de precursores moleculares e, como o nome indica, envolve a formação de uma suspensão de partículas muito finas de tamanho coloidal dispersa num líquido (sol) e sua transformação numa rede contínua (gel). O termo *sol* é geralmente empregado para definir uma dispersão de partículas coloidais (dimensão entre 1 e 100nm) estáveis em um fluido, enquanto o termo *gel* pode ser constituído como um sistema formado pela estrutura rígida de partículas coloidais (gel coloidal) ou cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida nos seus interstícios (HIRATSUKA; SANTILLI; PILCINELLI, 1995).

A pseudoboemita consiste em uma cerâmica sintética avançada com características de composição, morfologia e granulometria desejadas. O processo sol-gel é um dos processos de obtenção desse material nanoparticulado (MUNHOZ JR, *et al.*, 2006; MOROZ *et al.*, 2006; MUNHOZ JR, *et al.*, 2010).

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).

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

como exemplo: artrite reumatoide e osteoartrite (GIAGLOUDAKIS e MARKANTONIS, 1998). A designação química do diclofenaco de potássio é 2-[(2,6 diclofenil) amino] benzoacetato de potássio (figura 1).

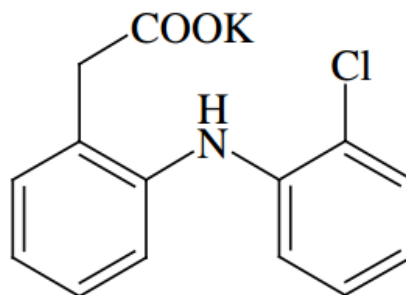


Figura 1 – estrutura molecular Diclofenaco Potássico.

O diclofenaco de potássio possui formula $C_{14}H_{10}Cl_2NKO_2$ e peso 334,25. Sua descrição é um pó cristalino branco ou levemente amarelado, levemente higroscópico, praticamente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em álcool, pouco solúvel em acetona. É um ácido fraco e possui pKa de 4,0 e é mais solúvel em pH na faixa de 7,0-8,0 e em meio ácido é praticamente insolúvel.

O diclofenaco potássico é forma mais solúvel do diclofenaco, onde promove-se uma taxa maior de absorção, e consequentemente um efeito analgésico mais rápido em comparação com outras formas administradas (REINER *et al.*, 2001).

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, MORROW, 2003). No entanto, o uso de diclofenaco é limitado pela alta incidência de efeitos indesejados, principalmente relacionados com o trato gastrointestinal, incluindo reações adversas como irritação, sangramento, ulcerações e eventualmente perfurações na parede gástrica (MULLER *et al.*, 2004).

Segundo Tood *et al.* (1998), o diclofenaco são um dos anti-inflamatórios mais utilizados. Embora, seja completamente absorvido logo após sua administração oral o mesmo sofre metabolização pré-sistêmica, diminuindo assim sua biodisponibilidade em até 50%, necessitando de doses múltiplas. A reação adversa mais comum 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).

MÉTODO

SÍNTESE DA PSEUDOBOEMITA

A síntese da pseudoboemita é realizada pelo processo sol-gel, onde não se obtém grandes dificuldades em seu processo de produção. São necessários equipamentos e vidrarias devidamente calibradas e seguir sempre o mesmo padrão de produção para que os diferentes lotes possuam o mesmo produto final.

O processo de síntese da pseudoboemita inicia-se com a mistura de nitrato de amônio em uma solução de álcool polivinílico (PVAL), aumentando assim, a viscosidade da solução; posteriormente gotejou-se solução de hidróxido de amônio para formação de um gel, onde o pH que anteriormente encontrava-se entre 3 e 4, é alterado e chega entre 10 e 11. Este gel é envelhecido e filtrado através do funil de Buchner seguido de lavagens com água deionizada para a retirada do excesso de hidróxido de amônio e subprodutos formados durante a reação. É realizado a secagem do produto final em uma estufa a 70°C, trituração e peneiragem da pseudoboemita.

Santos *et al.* (2009) explica detalhadamente a metodologia da síntese da pseudoboemita:

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 1000 horas 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 realizados nesta pesquisa sobre a adesão da pseudoboemita junto ao diclofenaco potássico foram obtidos a partir de testes *in vitro* a partir da produção dos comprimidos do diclofenaco de potássio junto à pseudoboemita e de comprimidos produzidos

dentro do laboratório semi-industrial da UPM de diclofenaco de potássio sem o excipiente pseudoboemita.

OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE DICLOFENACO POTÁSSICO COM PSEUDOBOEMITA

Todo o processo de produção dos comprimidos foi realizado no laboratório semi-industrial da UPM, tendo como processos principais a pesagem, mistura dos pós e compressão dos pós, formando assim, os comprimidos que posteriormente foram analisados e submetidos a testes.

Segue abaixo a formulação final do comprimido de diclofenaco potássico com pseudoboemita.

Ordem de produção dos comprimidos de diclofenaco potássico com pseudoboemita

Lote experimental: 001/15

Data de fabricação: 10/2015

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

Segue abaixo a formulação final do comprimido de diclofenaco potássico sem pseudoboemita.

Ordem de produção dos comprimidos de diclofenaco potássico sem pseudoboemita

Lote experimental: 001/15

Data de fabricação 10/2015

Diclofenaco Potássico	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 de comprimidos, obtidos através de compressão por via direta.

O fármaco diclofenaco de potássio foi incorporado à pseudoboemita junto com os outros adjuvantes da formulação após pesagem. A incorporação 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 POPs presentes no Laboratório Semi-Industrial da Faculdade de Farmácia da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

CONTROLE DE QUALIDADE – TESTES FISICOS

PESO MÉDIO

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó introduzido na matriz. Para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do pó na matriz da compressora é regulado até se obter o peso ideal do comprimido. Foram retirados periodicamente durante a produção dos comprimidos, amostras para se verificar o peso destes.

Para se obter o peso médio, foram escolhidos aleatoriamente 20 comprimidos de Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita e 20 comprimidos de Diclofenaco Potássico sem Pseudoboemita, e foram submetidos a pesagem individual pela Balança Analítica modelo AY220 da marca Shimadzu, e em seguida foi calculado o peso médio dos comprimidos.

FRIABILIDADE E DUREZA

Os comprimidos estão sujeitos a choques mecânicos, decorrentes de produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Por conta disso, é necessário que estes apresentem resistência ao esmagamento por conta dos diversos fatores apresentados acima, tendo que possuir assim, uma friabilidade menor possível e uma dureza adequada dentro de seus padrões.

Para o teste de friabilidade, 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. A representação do teste de friabilidade é dado pela diferença entre o peso inicial dos comprimidos e o peso final dos mesmos. Considera-se aceitáveis os comprimidos com uma perda menor que 1,5% do seu peso ou a porcentagem determinada na monografia do produto.

O teste de dureza é realizado durante a produção em pequena escala dos comprimidos. Este teste foi realizado pelo Durômetro de modelo 298AT da marca Marconi, onde foi medido a força aplicada diametralmente, necessária para esmagar 10 (dez) comprimidos de Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita e 10 (dez) comprimidos de Diclofenaco Potássico sem Pseudoboemita, individualmente, sendo a força medida em Newton (N).

TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

Para o teste de desintegração dos comprimidos de Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita e sem Pseudoboemita, utilizou-se o Desintegrador de modelo e marca 301-AC da Marconi. No desintegrador é introduzido água deionizada e, esta é utilizada como líquido de imersão, quando está aquecida em torno de 37°C. Após chegar nesta temperatura, foi adicionado seis cestos com um comprimido em cada cesta, que foi pressionado por um disco para prendê-lo enquanto o teste era realizado. Após preparar o equipamento, o desintegrador foi acionado até que todos os comprimidos fossem completamente desintegrados.

CONTROLE DE QUALIDADE- TESTE QUÍMICO

TESTE DE DISSOLUÇÃO

No processo de dissolução dos comprimidos de Diclofenaco Potássico com pseudoboemita e sem pseudoboemita foi utilizado para o teste 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 absorbância 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 276 nm, pois é o utilizado para o teste de dissolução do diclofenaco de potássio previamente pesquisado na Farmacopeia Brasileira Volume 2. Após a calibração do espectrofotômetro, foram realizadas as leituras de absorbância das alíquotas. Também se realizou a leitura de absorbância das alíquotas no comprimento de onda de 272 nm, que, pois, este comprimento de onda foi o que teve uma maior absorbância quando realizado a varredura para se obter o melhor comprimento de onda para leitura dos comprimidos com Diclofenaco Potássico com a Pseudoboemita.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

COMPRIMIDOS DICLOFENACO POTÁSSICO SEM PSEUDOBOEMITA

Foi realizada a manipulação dos comprimidos de diclofenaco potássico 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 com o Durômetro de modelo 298AT da marca Marconi, obteve-se o a média 5,50N e um Desvio Padrão Relativo de 5,9%, obedecendo as especificações segundo a Farm. Bras. Vol. V. O teste de friabilidade com o Friabilômetro de modelo e marca MA791 da Marconi, obteve como resultado uma friabilidade de 0,45%, tendo como peso inicial 2,8448g e peso final 2,8403g.

O teste de peso médio obteve um resultado satisfatório, onde a médio dos vinte comprimidos foi de 0,2819g e seu Desvio Padrão Relativo foi de 2,7683%, estando dentro do especificado máximo, de 10%.

Com o teste de desintegração foi obtido o resultado de 1minuto e 14 segundos.

Com o teste químico de dissolução, observou-se o primeiro pico de absorbância nos primeiros 5 minutos, comprovando que não houve uma liberação controlada do fármaco sem a pseudoboemita.

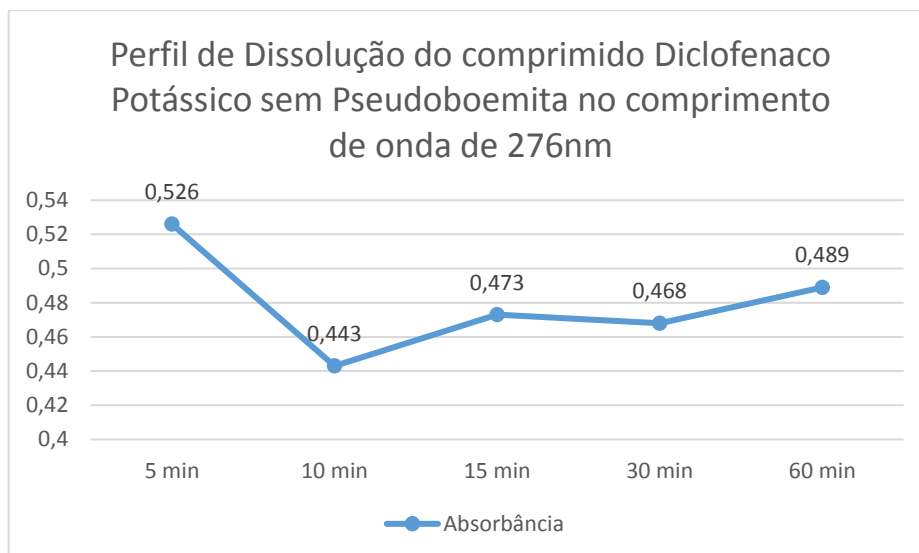


Gráfico 2 – Perfil de Dissolução do comprimido de Diclofenaco Potássico sem Pseudoboemita no comprimento de onda de 276nm.

	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos
Tubo 1	0,594	0,427	0,347	0,398	0,488
Tubo 2	0,625	0,488	0,460	0,494	0,535
Tubo 3	0,408	0,491	0,500	0,480	0,509
Tubo 4	0,447	0,364	0,585	0,500	0,422
Média	0,526	0,443	0,473	0,468	0,489

Tabela 1 - Perfil de Dissolução do Diclofenaco Potássico sem Pseudoboemita no comprimento de onda de 276nm, mostrando os tubos e suas respectivas médias.

COMPRIMIDOS DICLOFENACO POTÁSSICO COM PSEUDOBOEMITA

Foi realizada a manipulação dos comprimidos de diclofenaco potássico com pseudoboemita a partir de 300g do fármaco mais excipientes que junto está a pseudoboemita pelo método de via seca com o auxílio da Mini Compressora Rotativo Mini Express da Lemaq.

No teste de dureza, com o Durômetro de modelo 298AT da marca Marconi, o resultado obtido foi de 4,68N a média e um Desvio Padrão Relativo de 13,9%, não obedecendo as especificações, onde o DPR é de 10%.

Para o teste de friabilidade, que foi dado no aparelho Friabilômetro de modelo e marca MA791 da Marconi, obteve-se o resultado de 1,02%, com peso inicial de 2,7710g e peso final de 2,7608g. O valor obtido foi aceitável.

O teste de peso médio não obteve resultados regulares, pois com a média dos vinte comprimidos foi de 0,2769g e o Desvio Padrão Médio foi de 0,1478%, estando de acordo com as exigências.

Para o teste de desintegração, foi usado o aparelho Desintegrador de modelo e marca 301-AC da Marconi, e o resultado obtido foi de 58 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 Potássico padrão, descrita na literatura, de 276nm, e a segunda parte, com o comprimento de onda obtido pela varredura previamente realizada, onde se descobriu o pico de maior absorbância 272nm com o comprimido de Diclofenaco Potássico 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. A seguir, apresenta-se o gráfico demonstrativo dos dois perfis de dissolução nos diferentes comprimentos de onda e suas respectivas tabelas.

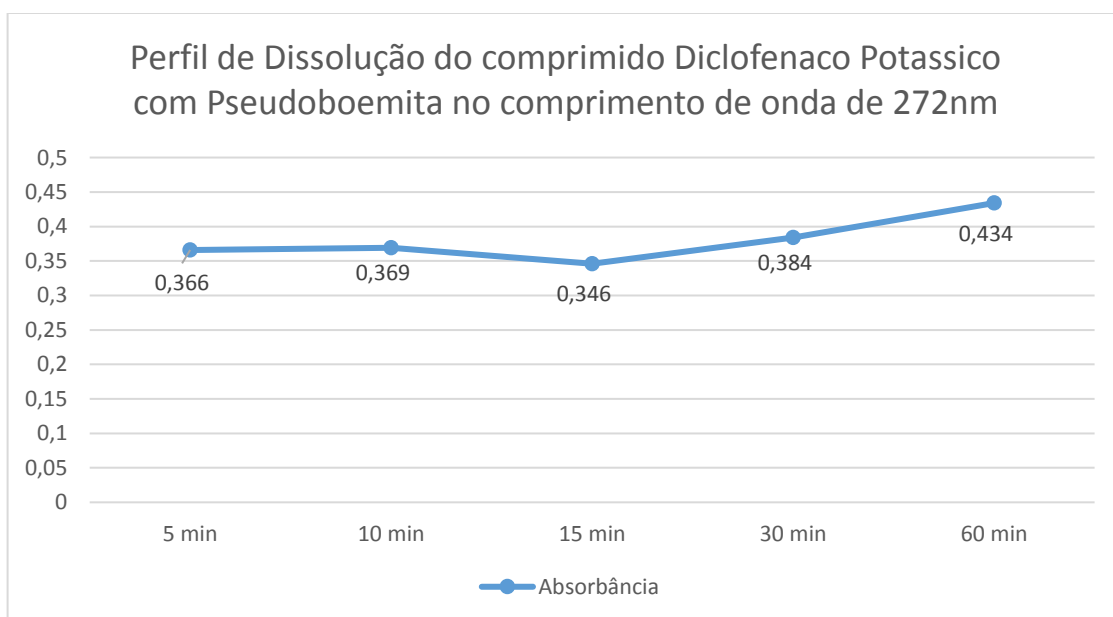


Gráfico 3 – Perfil de Dissolução do comprimido Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 272nm.

	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos
Tubo 1	0,384	0,381	0,374	0,380	0,450
Tubo 2	0,349	0,407	0,309	0,379	0,403
Tubo 3	0,415	0,343	0,350	0,345	0,410
Tubo 4	0,315	0,346	0,350	0,430	0,470
Média	0,366	0,369	0,346	0,384	0,434

Tabela 2 – Perfil de Dissolução do Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 272nm, mostrando os tubos e suas respectivas médias.

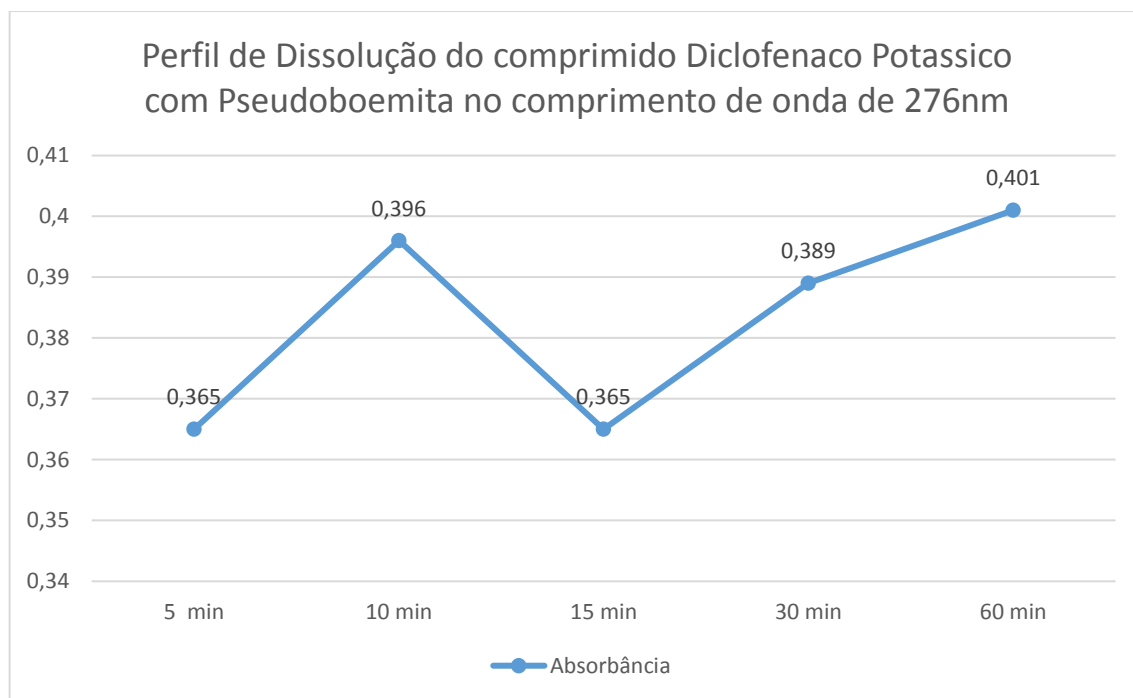


Gráfico 4 – Perfil de Dissolução do comprimido Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 276nm.

	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos
Tubo 1	0,359	0,419	0,348	0,382	0,451
Tubo 2	0,393	0,469	0,354	0,397	0,354
Tubo 3	0,441	0,408	0,428	0,439	0,397
Tubo 4	0,267	0,286	0,330	0,338	0,401
Média	0,365	0,396	0,365	0,389	0,401

Tabela 3 - Perfil de Dissolução do Diclofenaco Potássico com Pseudoboemita no comprimento de onda de 276nm, mostrando os tubos e suas respectivas médias.

Pelo perfil de dissolução apresentado nos dois gráficos acima, nota-se um pico indesejado dos fármacos apresentados, pois, o perfil desejado de dissolução dos fármacos seria um platô nos gráficos, como descritos nas literaturas citadas anteriormente. O significado inicial do platô seria uma liberação controlada e mais prolongada, podendo durar horas, dias, meses e até anos. O objetivo de uma liberação controlada é uma menor toxicidade dos fármacos administrados e uma maior qualidade seguindo a administração com maiores tempos de intervalo, dando um maior conforto ao paciente.

CONCLUSÃO

Os estudos realizados e em progressão sobre o melhoramento de fármacos existentes e seus insumos, em especial, seus excipientes que envolvam eficácia, segurança e qualidade está a cada dia sendo mais investidos nas áreas de pesquisa, seja em universidades quanto em grandes centros de pesquisas em indústrias farmacêuticas.

A nanoestrutura que esteve em estudo neste trabalho, a pseudoboemita, é uma estrutura com grandes avanços de estudo e conhecimentos avançados, mostrando assim, seu alto teor de pureza, seu alto grau de porosidade, aumentando assim, o poder de adsorção do fármaco à estrutura da pseudoboemita.

No presente trabalho, foi realizado a avaliação da liberação controlada do Diclofenaco Potássico com a Pseudoboemita pelo processo do teste de dissolução por sessenta minutos, de forma crescente e graduada.

A associação entre o excipiente em estudo, a pseudoboemita e o Diclofenaco Potássico, o fármaco em estudo, mostrou-se ineficaz no perfil de liberação controlada, podendo ser responsabilizado dureza do comprimido ou sua própria formulação, que pode não ter sido eficaz para este fármaco. Estudos envolvidos com uma nova formulação pode ser realizada, e assim, os testes *in vitro* poderão ser aceitos.

REFERÊNCIAS

MOROZ, E.M.; SHEFER, K.I.; ZYUZIN, DMITRY A.; IVANOVA, ALEKSANDRA S.; KULKO, EUGENIA V.; GOIDIN, VASILY V. and MOLCHANOV, VIKTOR V. Local structure of pseudoboehmites, *React.Kinet.Catal.Lett*, Vol. 87, No. 2, 367-375, (2006).

MUNHOZ JR, A. H., MIRANDA, L. F., UEHARA, G. N. Study of pseudoboehmite by sol-gel synthesis. *AST - Advances in Science and Technology*. , v.45, p.260 - 265, 2006.

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.

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.

RISSI, N. C. Correlação entre estrutura e propriedades de sistemas líquidos cristalinos para a liberação prolongada de fármacos. Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2013.

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

MEDLEY. Bula do medicamento Diclofenaco Potássico Genérico. Disponível em: <http://www.medley.com.br/portal/bula/diclofenaco%20potassico.pdf>. Acesso dia 20.04.2016.

Contato: gi.marques@live.com e roberto.ribeiro@mackenzie.br