

# DESENVOLVIMENTO DE PELLETS DE DICLOFENACO DE SÓDIO GASTRO-RESISTENTES

Clara Pedroso Cesso<sup>1</sup>, Roberta Albanez<sup>2</sup>, Marcello Nitz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT);

<sup>1</sup> Aluna de Mestrado da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP (FEQ/UNICAMP);

<sup>3</sup> Professor da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT).

**Resumo.** *Este trabalho teve como objetivo desenvolver pellets de diclofenaco de sódio gastro-resistentes pelo processo de extrusão-esferonização seguido de recobrimento. Diferentes formulações foram testadas, avaliando-se a facilidade de preparo e a influência dos ingredientes na própria produção e no perfil de liberação apresentado. Escolheu-se uma formulação com croscarmelose, componente que se mostrou capaz de reduzir a retenção de ativo após 45 min de dissolução em meio com pH 6,8. Para que essa formulação apresentasse gastro-resistência, os pellets foram recobertos com a solução polimérica comercial aquosa Acryl-eze em leito fluidizado tipo Wurster. Foram feitos testes de recobrimento com a temperatura variando de 55 a 65°C e a vazão variando de 5 a 7 g/min. Para as amostras com 20% de ganho teórico de camada, a porcentagem de diclofenaco de sódio liberada após 2 horas no meio ácido variou de 1,5 a 3,3 %, a porcentagem de diclofenaco de sódio liberada após 45 minutos no meio tampão pH 6,8 variou de 93,3% a 88,1% e todas as condições apresentaram gastrorresistência. Também foi observado que a partir de 15,3% de camada de polímero aderida foi atingido o perfil de liberação gastro-resistente desejado.*

## Introdução

A administração via oral de formas farmacêuticas é a mais conveniente e o método mais comumente empregado, pois é de fácil aplicação e aceitação do paciente. Existe hoje um grande interesse nas formas farmacêuticas sólidas orais multiparticuladas, que pode ser explicado em função das vantagens tecnológicas que apresentam sobre as monolíticas. Essas formas multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, pellets (aglomerados de partículas sólidas com formato esférico) ou minicomprimidos — comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007; SALSA, VEIGA & PINA, 1997; YUEN, DESHMUKH & NEWTON, 1993, DESHPANDE, 1996).

Os pellets são especialmente indicados para perfis de liberação modificados, conseguidos quando os microgrânulos são recobertos com polímeros especiais. As formas farmacêuticas de liberação modificada são concebidas para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. Os objetivos podem ser tornar a forma farmacêutica gastro-resistente, prolongar o efeito farmacológico ou liberar o fármaco em um sítio específico do trato gastrointestinal ou após um período definido de tempo (XIAOLING & BHASKARA, 2006; JONES, 1994; PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007). Simplificadamente, recobrimento é uma operação que envolve a secagem de uma suspensão aspergida continuamente sobre a superfície de partículas em movimento ou em regime de fluidização. O desafio do processo de recobrimento por película é aplicar sobre o substrato as gotículas aspergidas uniformemente e secá-las uniformemente (AVIS, SHUKLA & CHANG, 1998).

O diclofenaco de sódio, cuja fórmula estrutural é apresentada na figura 1, é uma droga antiinflamatória não-esteroidal (NSAID), especialmente indicada para o tratamento de artrite reumática, artrite óssea e espondilite anquilosante. Possui, ainda, propriedades antipiréticas e analgésicas. Sua administração é realizada por via oral, por ser rapidamente absorvido dessa forma. Esse fármaco possui duas características importantes. A primeira é a sua solubilidade dependente do pH do meio, que aumenta significativamente em pH maior que 6,8, e a segunda é a ocorrência de reação intramolecular quando em meio ácido, podendo causar sua inativação. O diclofenaco de sódio, quando em contato com meio ácido, pode sofrer uma ciclização intramolecular que modifica sua estrutura (perda de Na<sup>+</sup>), o que causaria sua inativação. Porém, caso essa ciclização seja reversível, quando em contato com meio neutro ou básico a molécula voltaria à sua estrutura molecular original (PALOMO et al., 1999). Essa característica constitui uma justificativa para proteger o diclofenaco do meio ácido do estômago.

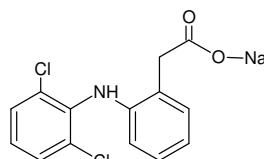


Figura 1 – Fórmula estrutural do Diclofenaco de Sódio.

Neste projeto foram produzidos pellets de diclofenaco de sódio pelo processo de extrusão-esferonização, buscando a melhor formulação, avaliando-se a facilidade de preparo e influência dos ingredientes sobre a massa quanto à própria produção e quanto ao perfil de liberação apresentado. Os pellets produzidos foram revestidos com a solução polimérica comercial aquosa Acryl-eze, em leito fluidizado tipo Wurster, visando à obtenção de pellets com gastrorresistência.

## **Materiais e Métodos**

Os principais tipos de excipientes empregados na fabricação de pellets são os diluentes, os ligantes e, ainda, os desintegrantes, lubrificantes, tensoativos e antiaderentes. Dos excipientes usados neste trabalho, a celulose microcristalina (MCC) e o manitol foram empregados como diluentes, o methocel (metil-celulose), o polietilenoglicol e a polivinilpirrolidona K (PVP-K) como ligantes e o dióxido de silício como excipiente auxiliar para evitar aglomeração de partículas na esferonização.

### Formulações estudadas

Para este estudo foram testadas várias formulações, como se apresenta na tabela 1.

Tabela 1 - Formulações

Formulações	1	2	3	4	5
Sólidos	%	%	%	%	%
Diclofenaco de Sódio	18,74%	17,80%	14,30%	15,40%	17,80%
MCC 101	29,14%	*	*	*	40,40%
Manitol	8,96%	*	*	9,30%	*
PEG 4000	8,75%	6,60%	*	*	6,60%
Methocel	0,09%	*	0,20%	*	*
Croscarmellose	3,60%	*	*	*	*
PH 101	*	40,40%	40,50%	36,80%	*
PVP	*	*	*	0,20%	*
Dióxido de Silício	3,18%	1,20%	1,70%	1,40%	1,20%
Água	8,70%	33,80%	*	*	33,80%
Solução de Methocel (0,5%)	18,84%	*	43,30%	*	*
Solução de PVP (0,5%)	*	*	*	36,80%	*

### Preparação dos pellets

Os pellets foram produzidos por extrusão/esferonização. O processo consiste em misturar os ingredientes em forma de pós até a homogeneização completa, após um minuto e meio aproximadamente, e então adicionar aos poucos, cerca de 50 mL por vez, os líquidos de granulação à massa seca. Após esse procedimento, a massa já homogeneizada é extrudada em um extrusor do tipo rolos (modelo EX 30, Zelus, São Paulo) com velocidade de extrusão de 45 a 50 rpm e em seguida esferonizada. O esferonizador (ES 30, Zelus, São Paulo) contém um disco de ranhuras perpendiculares. A esferonização tem duração de quatro minutos a uma velocidade de 900 a 1000 rpm. Após esse procedimento os pellets permanecem numa estufa por 48 horas para secar.

### Determinação do teor de ativo

O procedimento adotado para quantificar o teor do ativo, diclofenaco de sódio, nos pellets consiste em macerar 200 mg de microgrânulos com auxílio de almofariz e pistilo e pesar 10 mg desse material em um pedaço de papel laminado. Após pesado, transferir quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL, lavando o papel laminado com solução metanol:água (70:30) com o auxílio de uma pipeta de Pasteur. Adicionar no balão aproximadamente 50 mL de solução metanol:água (70:30). Para a completa dissolução, sonicar em banho de ultrassom por 6 minutos, completar o volume do balão e homogeneizar. Para a leitura, filtrar uma mostra de aproximadamente 5 ml em um filtro para seringa (Sartorius, 0,45 µm), com auxílio de seringa. Utilizar parte dessa amostra para limpar a cubeta de quartzo. A leitura é feita em 281 nm em espectrofotômetro UV/VIS (Modelo USC 2850, Fabricante UNIQUE), utilizando a curva de calibração previamente preparada para determinar o teor de diclofenaco de sódio na amostra. Esse procedimento foi adaptado da Farmacopeia Americana (USP XXXV, 2009).

### Dissolução do ativo com troca de meio

Os testes de dissolução para pellets com revestimento entérico se baseiam na Farmacopeia Americana (USP XXXV, 2009). Todo o procedimento foi realizado em duplicata. O processo de dissolução consiste em transferir 900 mL de HCl 0,1 N para uma das cubas do dissolutor (Modelo 299, Novaetica, São Paulo) e 900 mL de solução tampão de tripolifosfato de potássio pH 6,8 para outra cuba do dissolutor e então, com os agitadores de pás, ligar a agitação individual a 100 rpm e temperatura 37,0° C e esperar até que a temperatura seja atingida. Pesar aproximadamente 200 mg de amostra já no cesto de dissolução, trocar a pá de agitação da cuba

contendo a solução de HCl pelo cesto contendo a amostra e manter o funcionamento do dissolutor com as amostras nesse meio por duas horas, a 100 rpm e 37,0° C. Ao final das duas horas passar os cestos para as cubas com meio tampão pH 6,8. Colocar as pás de agitação novamente e adicionar 20 mL de solução NaOH 5 N nas cubas e deixar agitando por 5 min até que aconteça a homogeneização da solução. Após esse processo, retirar 10 mL dessa solução com auxílio de uma seringa para fazer a leitura no espectrofotômetro UV/VIS no comprimento de onda 276 nm, utilizando curva de calibração previamente preparada. Porém, antes de fazer a leitura, é necessário filtrar a amostra retirada com um filtro Sartorius 0,45 µm. Após passar os cestos com amostra da cuba com meio HCl 0,1 N para a cuba com meio tampão pH 6,8, tirar amostras de 5 mL, com auxílio de seringa, a cada 15 minutos durante a primeira hora e depois a cada 30 minutos, até que a dissolução máxima do ativo seja alcançada ou até completar 8 horas de liberação. Sempre que forem retiradas amostras da cuba repor o mesmo volume de solução tampão pH 6,8. Após retirar a amostra, é necessário filtrá-la com um filtro Sartorius 0,45 µm e fazer a leitura no espectrofotômetro UV/VIS.

#### Preparo das soluções poliméricas

Acryl-EZE® MP, fabricado pela Colorcon, é um sistema de revestimento entérico acrílico em pó, pronto para o uso, dispersível em água e destinado à aplicação de um revestimento entérico para formulações multiparticuladas. A base desse sistema é o polímero entérico EUDRAGIT® L100-55 (co-polímero do ácido metacrílico tipo C), também fabricado pela Colorcon. O procedimento usado para preparar a suspensão 20% (m/m) à base de Acyl-Eze MP consiste em pesar 100 g de Acryl-Eze em pó um béquer de 1000 mL e nesse mesmo béquer, pesar 400 g de água destilada. Com a ajuda de uma bagueta, misturar bem a solução e logo após com um agitador de propulsão com velocidade de rotação regulável, agitar a solução para formação de um vórtex vigoroso. Passar a solução por uma peneira de 250 µm de abertura. É importante deixar durante todo o processo de recobrimento a solução em agitação — neste caso foi usado um agitador magnético.

#### Método de recobrimento dos pellets

Os principais componentes do leito fluidizado usado (Zelus, São Paulo) são: bomba peristáltica, para o transporte da suspensão de recobrimento com regulação de rotação, bico atomizador de duplo fluido, com orifício de 0,5 mm, painel de controle e monitoração das variáveis de processo, resistência elétrica para aquecimento do ar de fluidização do material controlada por controlador PID, válvulas e manômetros para regulação das vazões de ar de fluidização e ar de atomização, dispositivo tipo Wurster para indução de jorro na região central do leito de partículas. A capacidade do leito é para recobrir até 500 g de pellets.

O procedimento usado para o recobrimento de partículas consiste em pesar os pellets a serem recobertos, transferi-los para o leito e ligar apenas a alimentação de ar comprimido e ar de atomização do equipamento para iniciar a fluidização dos pellets. Essa etapa deve durar 15 minutos com o objetivo de retirar qualquer pó que não esteja aderido ao pellet e assim garantir o conhecimento da massa real a ser revestida. Pesar os pellets após a passagem pela etapa anterior e transferir novamente esses pellets para o leito. Preparar a solução de recobrimento, conforme as especificações técnicas do fabricante descritas anteriormente e colocá-la em um béquer, introduzindo uma mangueira de borracha que permite que a bomba peristáltica succione a suspensão para injetá-la no leito, onde é atomizada. Iniciar o recobrimento, abrindo a alimentação de ar comprimido e ar de atomização, ligando o aquecimento (temperatura de entrada), a alimentação da solução de recobrimento e o indicador de temperatura de saída. Após o fim do recobrimento, desligar a alimentação da suspensão e deixar os pellets secando por 15 minutos. Desligar o aquecimento e esperar 5 min para que o equipamento esfrie e possa ser desligado.

completamente. Pesar os pellets recobertos e separar e pesar os aglomerados, usando o vibrador de peneiras padronizadas da série de Tyler (Abronzinox, São Paulo) com apenas a peneira de diâmetro 1,40 mm, para que seja possível verificar a quantidade de aglomerados formada.

A Tabela 2 mostra a condição operacional de cada ensaio, lembrando que a temperatura de saída depende da combinação das outras variáveis do processo determinadas previamente. A ordem dos ensaios é aleatória e foram realizados ensaios do ponto central em triplicata para que seja possível a posterior análise estatística dos resultados – a ordem de realização dos ensaios foi a mesma da apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Condições operacionais dos ensaios de recobrimento.

Ensaio	Temperatura de Entrada (°C)	Vazão da Suspensão (g/min)	Ar de atomização (kgf/cm <sup>2</sup> )	Tempo total de aplicação (min)	Ar de Processo (Nm <sup>3</sup> /h)	Temperatura de saída (°C)
Ponto Central	60	6,3	1,5	56	126 ± 6	36,6 ± 0,9
2	55	5,6	1,5	62	125 ± 5	34 ± 1
4	55	7	1,5	50	126 ± 5	33,8 ± 0,8
Ponto Central	60	6,3	1,5	56	127 ± 6	36,7 ± 0,5
1	65	7	1,5	50	122 ± 6	41 ± 3
Ponto Central	60	6,3	1,5	56	127 ± 5	38 ± 1
3	65	5,6	1,5	62	128 ± 4	44,4 ± 0,6

## Resultados e Discussão

### Formulações

A formulação 1 não apresenta dificuldade de extrusão ou esferonização e houve apenas uma pequena perda de massa no processo. Essa perda de material ocorreu por um pouco de acúmulo de massa nos roletes do extrusor o que acarretou 2,60% de perda de material na extrusão. A perda de massa na esferonização foi de 2,44%, pois uma parte da massa fica depositada nas paredes e na malha do esferonizador. O resto de massa perdida no processo ocorre na secagem onde há a evaporação do líquido de granulação, a água. Portanto, durante os processos de extrusão e esferonização, calcula-se um rendimento de 93,0% (massa seca). A distribuição granulométrica da formulação 1 é vista na Figura 2. Foram formados mais pellets de diâmetro entre 1,18 e 1,00 mm (60,6%), mostrando que a formulação escolhida produz pellets com boa esfericidade e tamanho uniforme, características que auxiliam no processo do recobrimento e na escolha da faixa granulométrica para a aplicação do recobrimento. Com uma amostra de pellets retidos na peneira de diâmetro entre 1,18 mm e 1,00 mm, foram realizados os testes de quantificação do teor e dissolução do ativo. A quantificação do teor de diclofenaco de sódio foi realizada em duplicata.

A análise de teor da formulação 1 identificou (25,8±0,4)% de diclofenaco de sódio, valor próximo ao teórico mostrado anteriormente. Portanto, os testes demonstraram uma boa reprodutividade do valor teórico com um pequeno desvio padrão.

Os testes de dissolução da formulação 1 realizados tanto em meio tamponado quanto com troca de meio estão apresentados na Figura 3. Os testes foram realizados em duplicata e o gráfico apresenta a média dos resultados das liberações.

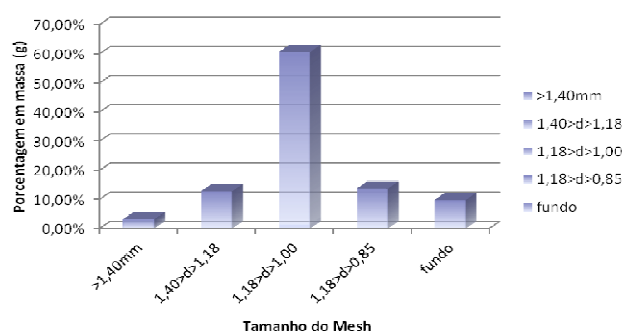


Figura 2 - Distribuição granulométrica dos pellets da formulação 1

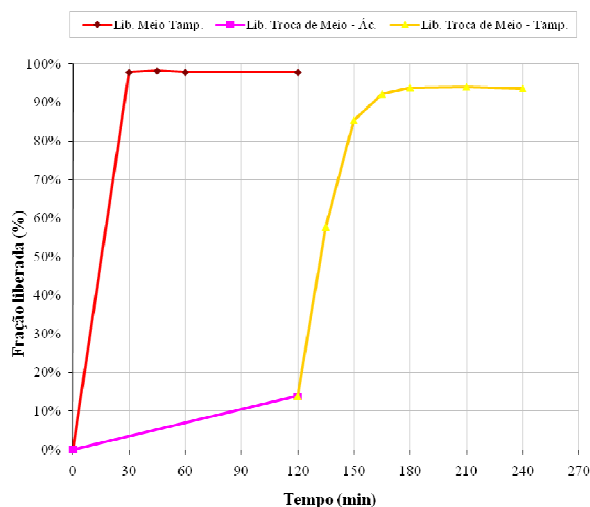


Figura 3 - Curva de dissolução do diclofenaco de sódio (formulação 1)

Nas demais formulações houve retenção de ativo, ou seja, não ocorria a liberação de mais de 75% do ativo após 45 min de dissolução no meio tamponado, pH 6,8. A croscarmelose utilizada na formulação 1 é um desintegrante e, portanto, facilitou a liberação do ativo. A análise de dissolução dos pellets da formulação 1 mostra que, quando dispostos diretamente no meio tamponado, 97,90% do ativo é liberado nos primeiros 30 minutos. Quando a dissolução foi feita com troca de meios, no meio ácido foi liberado 13,92% de ativo e no meio tampão de pH 6,8 a liberação nos primeiros 45 minutos foi de 92,21%. Como foi liberado mais de 10% no meio ácido, conforme a Farmacopeia Americana, os pellets dessa formulação não são gastrorresistentes. Pela facilidade e bom rendimento de produção, pela distribuição granulométrica favorável, a formulação 1 foi a escolhida para o estudo do processo de recobrimento.

### Recobrimento com Acryl-EZE

Na Tabela 3 estão os resultados obtidos com os ensaios de recobrimento, na ordem em que foram realizados. Esses ensaios tinham como objetivo aplicar 20% de camada de recobrimento nos pellets para promover a gastrorresistência, sendo essa porcentagem chamada de teórica ou máxima. As amostras retiradas na metade dos ensaios, ou seja, com ganho de camada teórica de 10%, também foram analisadas.

Tabela 3 - Resultados dos Ensaios de Recobrimento

Ensaio	Temperatura de Entrada (°C)	Vazão da Suspensão (g/min)	Tempo total de aplicação (min)	Massa Real de Pellets antes do Recobrimento (g)	(1)Massa Teórica de Pellets Recobertos (g)	Massa Real dos Pellets Recobertos (g)	(2)Rendimento de Produção (%)	(3)Rendimento de Fixação (%)	Massa de Pellets Aglomerados (g)
Ponto Central (1)	60	6,3	56	347,2	417,2	407	97,60%	17,20%	91,2
2	55	5,6	62	347,1	417,1	406,8	97,50%	17,20%	43
4	55	7	50	347,4	417,4	412,5	98,80%	18,80%	111
Ponto Central (2)	60	6,3	56	347,5	417,5	410	98,20%	18,00%	86,1
1	65	7	50	347,8	417,8	410,2	98,20%	18,00%	202,2
Ponto Central (3)	60	6,3	56	347,2	417,2	407,9	97,80%	17,50%	226,8
3	65	5,6	62	347	417	400	95,90%	15,30%	86,8

Na Tabela 3, a massa teórica dos pellets após o recobrimento é a massa dos pellets antes do recobrimento somada à massa de sólidos da suspensão aplicada. Nesse caso, o objetivo era aplicar 20% de camada de recobrimento, ou seja, aproximadamente 70 g. Os rendimentos definidos na Tabela 3 são os seguintes:

$$\text{Rendimento de produção (\%)} = \frac{\text{massa dos pellets}}{\text{massa teórica dos pellets recobertos}}$$

$$\text{Rendimento de fixação (\%)} = \frac{\text{massa dos pellets antes do recobrimento} - \text{massa dos pellets após o recobrimento}}{\text{massa dos pellets antes do recobrimento}} \times 100$$

Analisando a massa de aglomerados obtida nos ensaios do ponto central, observam-se valores muito diferentes entre si, sendo impossível analisar estatisticamente os resultados quanto a esse parâmetro. A média dos valores de massa de aglomerados para o ponto central foi  $(134 \pm 80)$  g, ou seja, foi obtido um desvio padrão muito alto. Ao se analisarem os rendimentos de fixação, pode-se dizer que nenhum dos ensaios apresentou o rendimento de fixação máximo, o que indica alguma perda da suspensão durante o processo de recobrimento. Isso já era esperado, pois em todos os ensaios foi observada arraste de parte da suspensão polimérica, que saía pela tela na parte superior do leito. O ensaio que mais se observou perda de suspensão por evaporação, e que por consequência obteve o menor rendimento de fixação (15,3%) e de produção (95,9%), foi o ensaio 3. Isso pode ser explicado por ser o ensaio que combina a maior temperatura de entrada (65°C) com a menor vazão de suspensão (5,6 g/min), fazendo com que o solvente da suspensão evapore antes de aderir ao pellet. Os outros ensaios apresentaram resultados muito parecidos quanto aos rendimentos de produção –  $(98,0 \pm 0,5)\%$  – e fixação –  $(17,8 \pm 0,6)\%$ .

Para cada um dos ensaios foram realizados testes de quantificação e testes de dissolução com troca de meio. Foram realizados os mesmos testes para as amostras retiradas durante os ensaios, que devem ter a metade do ganho de camada das amostras do final dos ensaios de recobrimento. Os testes realizados com as amostras do fim do processo de recobrimento foram feitos em triplicata e os testes com as amostras retiradas durante o processo de recobrimento foram feitos em duplicata. Os testes com as amostras retiradas durante o processo são exploratórios, apenas para verificar o perfil de dissolução de pellets com menores camadas de revestimento polimérico. O recobrimento acarreta numa redução no teor do ativo no pellet já que acrescenta massa ao mesmo na camada de polímero. Na Tabela 4 estão os resultados dos testes de quantificação.

Tabela 4 - Resultados dos testes de quantificação

Ensaio	% Diclofenaco de Sódio - Amostras do fim do ensaio	% Diclofenaco de Sódio - Amostras retiradas na metade do ensaio
Sem Recobrimento	25,7 ± 0,2	25,7 ± 0,2
Ponto Central	21,4 ± 0,3	22,9 ± 0,2
2	21,4 ± 0,3	23,6 ± 0,1
4	20,9 ± 0,3	23,20 ± 0,02
Ponto Central	21,1 ± 0,1	23,1 ± 0,3
1	21,4 ± 0,2	22,4 ± 0,2
Ponto Central	21,4 ± 0,2	22,5 ± 0,1
3	21,9 ± 0,1	23,0 ± 0,1

Os resultados dos testes de liberação estão apresentados nas Figuras 4 e 5.

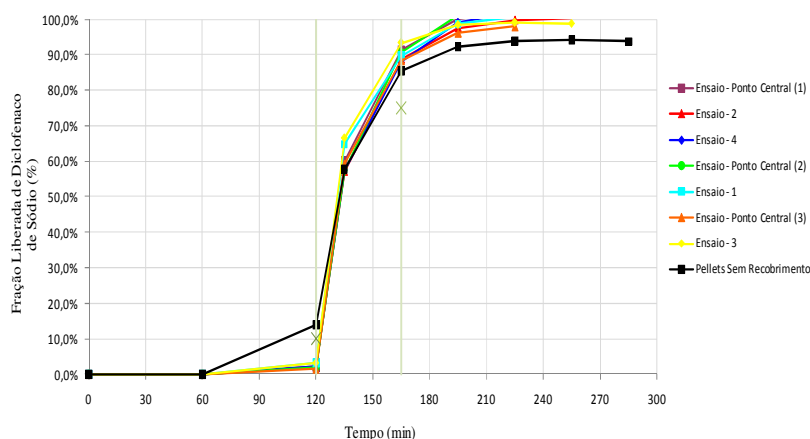


Figura 4 - Resultados dos testes de dissolução – pellets com ganho de camada teórico de 20%

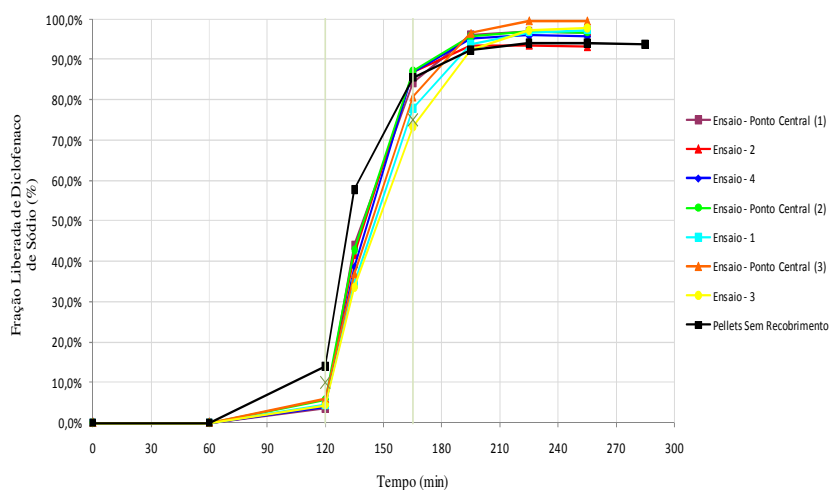


Figura 5 - Resultados dos testes de dissolução – pellets com ganho de camada teórico de 10%

Como citado anteriormente, de acordo com a Farmacopeia Americana (USP XXXV, 2009), para ser caracterizado como gastrorresistente os pellets devem ter liberação de diclofenaco de sódio inferior a 10% após as duas horas no meio ácido e maior que 75% após 45 minutos da troca de meio, ou seja, após 45 minutos de contato com meio tampão pH 6,8. A Tabela 5 mostra os resultados desses pontos críticos de liberação.



Tabela 5 - Liberação de diclofenaco de sódio nos pontos críticos do perfil de dissolução.

Amostras 10% de ganho teórico de camada				Amostras 20% de ganho teórico de camada		
Ensaio	Rendimento de fixação (%)	% de Diclofenaco de sódio liberada após 2h00 no meio ácido	% de Diclofenaco de sódio liberada após 45 min no meio tampão pH 6,8.	Rendimento de fixação (%)	% de Diclofenaco de sódio liberada após 2h00 no meio ácido	% de Diclofenaco de sódio liberada após 45 min no meio tampão pH 6,8.
Ponto Central (1)	8,6	3,6	84,2	17,2	2	91,4
2	8,6	4,2	86,8	17,2	2,2	88,6
4	9,4	4	86,8	18,8	2,2	88,1
Ponto Central (2)	9	5,7	87	18	1,9	90,7
1	9	4,5	77,9	18	3,3	89,7
Ponto Central (3)	8,8	5,9	80,7	17,5	1,5	88,4
3	7,7	4,3	73,2	15,3	3,3	93,3

Analisando o gráfico da Figura 4 e os valores da Tabela 5, os resultados obtidos para as amostras de pellets com ganho de camada máximo de 20%, de todos os ensaios, apresentaram gastrorresistência, o que não acontecia em pellets sem recobrimento (curva preta da Figura 4). Também se pode observar que mesmo com apenas 15,3% de camada de polímero aderida nos pellets, o ensaio 3 (curva amarela da Figura 4) também apresentou o perfil desejado. No caso das amostras retiradas na metade dos ensaios – Figura 5– a amostra referente ao ensaio 3 não conseguiu atingir o perfil desejado (curva amarela da Figura 5). Isso pode ser justificado por esse ensaio ser o de menor rendimento de fixação – 15,3% –, sendo possível dizer que a quantidade de polímero aderida nos pellets para a amostra retirada na metade do tempo de ensaio não foi suficiente para garantir a gastrorresistência. Já para todas as outras amostras, o perfil pode ser atingido.

Com os resultados dos perfis de liberação, pode-se observar que existe diferença entre os perfis de um mesmo ensaio, mas com diferentes porcentagens de ganho de camada de recobrimento (Figura 6). Porém, essa diferença só aparece de modo a prejudicar a gastrorresistência, quando os pellets entram em contato com o meio tampão pH 6,8. Isso pode ser afirmado já que todas as amostras, independentemente do ganho de camada de recobrimento, apresentaram liberação de diclofenaco bem inferior a 10% durante as duas horas no meio ácido. Para mostrar a diferença entre os perfis de liberação de um mesmo ensaio, mas com espessuras de camadas diferentes, foi escolhido um ensaio, aleatoriamente. A Figura 6 compara os perfis do ensaio 3 para pellets com ganhos teóricos de camada de 10% e 20%.

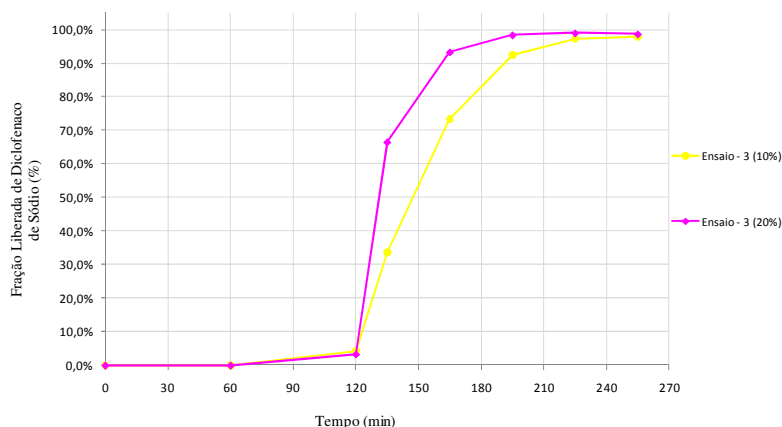


Figura 6 - Gráfico de comparação entre os perfis de liberação do ensaio 3 para amostras com 10% (curva amarela) e 20% de ganho de camada (curva rosa).

Dos ensaios descritos anteriormente, um deverá ser escolhido para dar continuidade aos estudos de estabilidade e caracterizações das partículas. Para isso deve-se levar em conta que o ensaio 3, que combina temperatura de entrada alta com vazão muito baixa ( $T=65^{\circ}\text{C}$  e  $V_{\text{susp}}=5,6\text{ g/min}$ ), favorece a evaporação da suspensão antes de essa ser aderida aos pellets, causando um rendimento de fixação e produção muito baixos. Já o ensaio 4, que combina vazão mais alta com temperatura mais baixa ( $T=55^{\circ}\text{C}$  e  $V_{\text{susp}}=7,0\text{ g/min}$ ), apesar de ter resultado em um rendimento de fixação e produção altos, está na eminência de causar uma grande aglomeração dos pellets. Dos ensaios restantes, o ensaio que promove condições mais favoráveis, ou seja, rendimentos de fixação e produção bons e que não oferece risco de grandes aglomerações é o ensaio 2. Além disso, esse ensaio teve bons resultados nos perfis de dissolução das duas amostras estudadas. Na continuação da pesquisa o ensaio 2 será repetido mais duas vezes com o objetivo de alcançar 10% e 20% de ganho de camada, para então serem realizados os testes de estabilidade e caracterização das partículas, além da repetição dos testes de quantificação e dissolução.

## Conclusão

Pela facilidade e bom rendimento de produção, pela distribuição granulométrica favorável, por não apresentar retenção de ativo, a formulação contendo croscarmelose foi a escolhida nesse desenvolvimento. Nas demais formulações, sem esse componente não ocorria a liberação de mais de 75% de ativo após 45 minutos de dissolução. A formulação, porém, não é gastrorresistente sem recobrimento, pois libera 13,92% do ativo em meio ácido. Com ganho de massa a partir de 15,3% de polímero Acryl-eze, consegue-se perfil de liberação gastro-resistente dos pellets de diclofenaco.

## Referências Bibliográficas

- AVIS, K. E.; SHUKLA, A. J.; CHANG, R. K. *Pharmaceutical Unit Operations: Coating*. New York: Interpharm/CRC, 348p., 1998.
- DESHPANDE, A. A.; RHODES, C. T.; SHAH, N. H.; MALICK, A. W. *Controlled release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 6, p. 531-539, 1996.
- JONES, D. Air suspension coating for multiparticulates. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.20(20), pp.3175-3026, 1994.
- PALOMO, M.E.; BALLESTEROS, M.P.; FRUTOS, P. *Analysis of diclofenac sodium and derivatives*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; v.21; p.83 – 94, 1999.
- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A.S.; FERRAZ, H. G. *Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Joinville, SC, v. 43, n.4, p. 491 – 502. out./dez., 2007.
- SALSA, T; VEIGA, F.; PINA, M. E. *Oral Controlled-Release Dosage Forms. I. Cellulose Ether polymers in Hydrophilic Matrices*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(9), pp.929-938, 1997.
- USP XXXV – The United States Pharmacopeia, 2009
- XIAOLING, L., Ph.D; BHASKARA, R. J., Ph.D. *Design of controlled release drug delivery systems*, 1ed, New York, 2006.
- YUEN, K. H; DESHMUKH, A. A.; NEWTON, J. M. Development and In-Vitro Evaluation of a Multiparticulate Sustained Release Theophylline Formulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(8), pp.855-874, 1993.