

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**OBTENÇÃO DE GRÂNULOS CONTENDO DICLOFENACO SÓDICO POR MEIO
DA TÉCNICA DE GRANULAÇÃO POR FUSÃO UTILIZANDO CERA DE CANA-
DE-AÇÚCAR COMO AGLUTINANTE**

Paula Marson

**Porto Alegre
2011**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

OBTENÇÃO DE GRÂNULOS CONTENDO DICLOFENACO SÓDICO POR MEIO DA
TÉCNICA DE GRANULAÇÃO POR FUSÃO UTILIZANDO CERA DE CANA-DE-
AÇÚCAR COMO AGLUTINANTE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Farmácia
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, por **Paula Marson**.

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick
Orientador

Msc. Lísias Rafael Ruppenthal
Co-orientador

Porto Alegre, novembro de 2011

“Nada é suficientemente bom. Então vamos fazer o que é certo, dedicar o melhor de nossos esforços para atingir o inatingível, desenvolver ao máximo os dons que Deus nos concedeu, e nunca parar de aprender.”

Ludwig Van Beethoven

**Artigo a ser submetido ao periódico Revista Brasileira de Ciências
Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences
Normas do periódico no anexo**

(o artigo será traduzido para a Língua Inglesa antes da submissão)

OBTENÇÃO DE GRÂNULOS CONTENDO DICLOFENACO SÓDICO POR MEIO DA
TÉCNICA DE GRANULAÇÃO POR FUSÃO UTILIZANDO CERA DE CANA-DE-
AÇÚCAR COMO AGLUTINANTE

(Obtaining granules containing diclofenac sodium by melt granulation using sugar cane
wax as binder)

Paula Marson¹, Lísias Rafael Ruppenthal¹ e Pedro Ros Petrovick^{1*}

Local de trabalho dos autores:

1 - Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

* Correspondência

Petrovick, P.R.

Faculdade de Farmácia (UFRGS)

- Av. Ipiranga, 2752

90610-000 Porto Alegre/RS - Brazil

e-mail: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

RESUMO

A cera de cana-de-açúcar, composta basicamente por ésteres de álcoois e ácidos graxos de cadeia longa, é obtida pela extração e refino da torta de filtro, um subproduto do processamento da cana-de-açúcar. Considerando as características tecnológicas apresentadas pela cera de cana-de-açúcar este trabalho avaliou a viabilidade de obtenção de grânulos de diclofenaco sódico por meio da técnica de granulação por fusão utilizando cera de cana-de-açúcar como aglutinante. Para tanto foram produzidos granulados, contendo cera de cana-de-açúcar, o fármaco modelo diclofenaco sódico e mistura de celulose microcristalina e lactose 1:1 (p/p), em balão de fundo redondo acoplado à estrutura rotatória, aquecido em banho de água termostatizado. Foram produzidos e caracterizados lotes contendo, ponderalmente, 20, 30 e 40 % de cera. Os resultados demonstram que todas as formulações propostas foram capazes de formar grânulos. A quantidade de cera influenciou na incorporação do fármaco na matriz. Os grânulos apresentaram boas propriedades de fluxo e empacotamento, com distribuição granulométrica estreita. O fármaco incorporado apresentou perfil de cedência *in vitro* característico de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, demonstrando que a cera não influenciou neste parâmetro.

UNITERMOS: cera de cana-de-açúcar; granulação por fusão; diclofenaco sódico; liberação imediata.

ABSTRACT

The sugar cane wax, composed mainly of alcohols and esters of long chain fatty acids, is obtained by extracting and refining the filter cake, a byproduct of the processing of sugar cane. Considering the technological characteristics presented by sugar cane wax this study evaluated the feasibility of obtaining granules of diclofenac sodium by melt granulation using sugar cane wax as a binder. Therefore produced granules containing sugar cane wax, the model drug diclofenac sodium and a mixture of microcrystalline cellulose and lactose 1:1 (w/w) in round bottom flask which rotational structure on a temperature controlled water bath. Were produced and characterized batches containing 20, 30 and 40 % wax. The results show that all proposed formulations were able to form granules. The amount of wax influenced the incorporation of the drug in the matrix. These granules showed good flow and packaging properties, with suitable particle size distribution. The drug had embedded profile *in vitro* transfer characteristic of solid dosage forms for immediate release, demonstrating that the wax did not influence this parameter.

UNITERMS: sugar cane wax; melt granulation; diclofenac sodium; modified release.

1. INTRODUÇÃO

As ceras estão presentes na camada cuticular de muitas plantas e mostram uma ampla diversidade nos constituintes químicos. Em linhas gerais, ceras são misturas complexas de alcanos de cadeia longa, álcoois, ácidos, cetonas, aldeídos e ésteres, porém, os compostos são diferenciados em função da posição, do número de grupos funcionais, graus de ramificação e de insaturação (Hoepfner, Reng, Schmidt, 2002).

Atualmente, as ceras naturais têm seu uso amplamente difundido nas indústrias têxtil, alimentícia, química, farmacêutica, na fabricação de cosméticos e na produção energética (Graille *et al.*, 2003). Entre as ceras de origem vegetal, a cera de cana tem despertado grande interesse, tanto pela aplicabilidade industrial, como pela composição química (Laguna *et al.*, 1996). Por apresentar em sua composição álcoois, ácidos graxos e seus ésteres correspondentes, que lhe conferem características de dureza, coesão e baixa faixa de fusão, a cera de cana possui potencial emprego como matéria-prima farmacêutica (Frutuoso, 1989).

No processamento da cana-de-açúcar para a produção de açúcar e álcool, obtém-se como subproduto do processo, a torta de filtro ou bagacilho, e a partir desta, por extração e refino, por meio de um processo industrial monitorável, a cera (Graille *et al.*, 2001). A torta de filtro, geralmente descartada ou utilizada como fertilizante, pode ganhar um destino mais nobre, evitando assim danos ambientais (Leme, Borges, 1965).

Estima-se que de cada tonelada de cana processada para obtenção de açúcar e álcool, obtém-se aproximadamente 1 kg de cera bruta e 180 g de cera purificada de cana (Megh, 2007).

Gandra (2006) realizou a comparação de alguns índices analíticos como pureza e composição em lipídios da cera purificada de cana e compararam-nos com os índices das ceras comerciais de abelha e carnaúba. Os ácidos graxos da cera de cana foram principalmente os saturados de cadeia normal e longa, com uma predominância do ácido palmítico (C16:0) e octacosanóico (C28:0). As amostras de cera de cana apresentaram álcoois graxos saturados de 24 a 34 carbonos. O principal álcool graxo foi o octacosanol (C₂₈H₅₇OH), cujos teores variaram de 118,57 a 224,89 mg.g⁻¹.

Ruppenthal (2011) analisou a viabilidade de obtenção e a influência de variáveis produtivas de granulados obtidos por fusão utilizando cera de cana-de-açúcar como

aglutinante e os adjuvantes, celulose microcristalina e lactose. A obtenção dos grânulos propostos demonstrou ser viável apresentando maior rendimento nos parâmetros de 50 rpm como velocidade de rotação, 30 g como quantidade total processada, 60 °C como temperatura inicial e permanência de 10 minutos na temperatura de 85 °C. Além disso, foi objeto de estudo também a produção de granulados contendo o fármaco modelo dexametasona e a avaliação do perfil de cedência *in vitro* do mesmo sendo evidenciada a alteração na liberação da dexametasona, prolongando a cedência desta por 24 horas, por meio da formação, pela cera de cana-de-açúcar, de uma matriz insolúvel e erodível com o fármaco.

O diclofenaco sódico (FIGURA 1) é um antiinflamatório não-esteróide, da classe do ácido fenilacético, sendo largamente prescrito para o tratamento de condições inflamatórias tais como artrite reumatóide e osteoartrite (Giagoudakis, Markantonis, 1998). Porém, seu uso é limitado pela alta incidência de efeitos indesejados, principalmente, sobre o trato gastrointestinal, que incluem irritação, sangramento, ulceração e, eventualmente, perfuração na parede gástrica (Muller *et al.*, 2004).

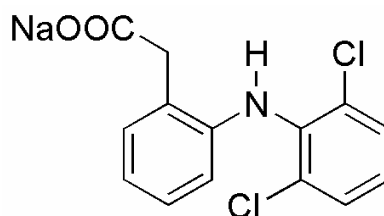


Figura 1. Estrutura química do diclofenaco sódico.

Baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), o diclofenaco sódico pode ser classificado como um fármaco de Classe II, com alta permeabilidade, mas com solubilidade em meio aquoso insuficiente para dissolver a dose inteira no trato gastrointestinal (Chuasuwana *et al.*, 2009). Para estes fármacos a dissolução é, portanto, o passo limitante na absorção (Bertocchi *et al.*, 2005).

Quanto as suas propriedades físico-químicas, duas características são importantes ao diclofenaco sódico. Primeiramente, sua solubilidade depende do pH da solução. Em soluções ácidas, a solubilidade do diclofenaco sódico é menor que 1 mg/mL e aumenta em valores de pH acima de 6,5. Além disso, o diclofenaco sódico sofre ciclização

intramolecular no meio ácido encontrado no suco gástrico, podendo causar a sua inativação. Como consequência desta ciclização, o sódio é eliminado levando a diminuição de sua solubilidade. Apesar da ciclização inativar o fármaco, esta reação parece ser reversível, não necessitando da sua proteção contra a ação do suco gástrico (Palomo, Ballesteros, Frutos, 1999).

Algumas propriedades apresentadas pelo diclofenaco sódico, no entanto, são bastante interessantes, como a faixa de fusão compreendida entre 283 e 285 °C, o que assegura a estabilidade nas temperaturas trabalhadas pela técnica de granulação por fusão. O coeficiente de partição do diclofenaco é menor do que seu sal sódico, ($pK_{a_{\text{diclofenaco}}} = 3,8 \pm 0,2$ a 25 °C e $pK_{a_{\text{diclofenaco sódico}}} = 4,0 \pm 0,2$ a 25 °C), sendo assim um ácido mais forte com maior tendência à ionização. O coeficiente de partição destes fármacos, $\log P_{\text{diclofenaco}} = 4,75$ e $\log P_{\text{diclofenaco sódico}} = 3,9$ e 13,4 em pH 7,4 como medida quantitativa da lipofilicidade, indicam que as moléculas são hidrofílicas e encontram-se preferencialmente nos compartimentos também hidrofílicos do organismo humano, tais como o soro sanguíneo.

O presente trabalho, portanto, tem como objetivos; avaliar a viabilidade de obtenção de granulados de diclofenaco sódico por meio da técnica de granulação por fusão, utilizando cera de cana-de-açúcar como aglutinante; verificar a influência da proporção de cera sobre as características tecnológicas do produto obtido e analisar o perfil de cedência *in vitro* do fármaco modelo a partir dos granulados formados.

2. MATERIAIS

2.1 Matérias-primas

Para obtenção dos granulados, foram utilizados cera de cana-de-açúcar (Usina São Francisco/Brasil), celulose microcristalina (Microcel MC 200, Blanver/Brasil), lactose (Spray Drying Lactose, DMV/Alemanha) e, como fármaco modelo, o diclofenaco sódico (Diclofenac Sodium USP – Lote 090627-2, China).

2.2 Reagentes e Solventes

Os solventes empregados para o sistema cromatográfico foram acetonitrila (HPLC/SPECTRO, Tedia/Brasil), ácido perclórico p.a.. (Cromato/Brasil) e água ultrapura obtida em sistema Milli-Q (Millipore/EUA).

3. MÉTODOS

3.1 Produção dos Granulados com Diferentes Proporções de Cera de Cana-de-Açúcar

As condições empregadas para a produção dos grânulos foram determinadas segundo estudo de avaliação prévia realizado por Ruppenthal (2011). Assim os grânulos foram produzidos utilizando-se cera de cana-de-açúcar, celulose microcristalina, lactose e o fármaco modelo, diclofenaco sódico, conforme desenho experimental demonstrado na TABELA I. Os componentes foram previamente calibrados na faixa granulométrica compreendida entre 140 e 250 μm e homogeneizados. A concentração de cera utilizada variou de 20 a 40 % (m/m).

Tabela I: Composição percentual ponderal das formulações utilizadas na produção dos granulados.

Formulação	Cera de cana-de-açúcar	Lactose	Celulose microcristalina	Diclofenaco sódico
1	20	30	30	20
2	30	25	25	20
3	40	20	20	20

Para a produção dos granulados, utilizou-se balão de fundo redondo de 500 mL, acoplado a evaporador rotatório (Rotavapor R114, Büchi/Suíça) e à banho de água (B 480, Büchi/Suíça) com temperatura controlada. As condições de operação foram semelhantes em todos os lotes produzidos. Foram mantidas a velocidade de rotação de 50 rpm, temperatura inicial de 60 °C, a qual foi elevada a 85 °C em aproximadamente 9 minutos. O tempo de rotação a esta temperatura foi de 10 min, após o qual o balão foi deixado resfriando, sob constante rotação, até a temperatura de 80 °C. Atingida esta temperatura, o processo foi cessado e os grânulos formados foram retirados do balão e deixados resfriando

em temperatura ambiente para posterior caracterização. Cada lote teve dimensão de 30 g e os experimento foram repetido duas vezes (n=2).

3.2 Caracterização dos Granulados

3.2.1 *Análise Granulométrica*

Após o resfriamento à temperatura ambiente, os grânulos foram submetidos à determinação da distribuição granulométrica, realizada com o auxílio de tamises de abertura de malha de 250, 425, 500 e 710 μm , e tamanho médio de partícula sendo calculado por meio da equação 1.1.

$$D = \sum \bar{x} \cdot Q \text{ (equação 1.1)}$$

3.2.2 *Rendimento da Granulação*

O rendimento global do processo de granulação foi calculado utilizando-se amostras compreendidas na faixa de interesse (250 a 710 μm) levando em consideração a quantidade inicial de adjuvantes e do fármaco modelo e a quantidade final de granulados formados. O rendimento percentual relativo de cada uma das frações granulométricas, foi calculado relacionando-se cada fração selecionada do granulado.

3.2.3 *Determinação das Densidades Bruta e de Compactação* (EMA, 2010; Guyot *et al.*, 1995, modificado)

Amostras correspondentes a cerca de 3 g (**Ma**) de granulados foram exatamente pesadas e transferidas para proveta de 10 mL medindo-se o volume ocupado pelo pó (volume bruto = **Vb**). Com o auxílio do volúmetro de compactação (J. Engelsman/ Alemanha), os granulados foram submetidos a 10 (**V₁₀**), 500 (**V₅₀₀**) e 1250 (**V₁₂₅₀**) quedas sequenciais anotando-se os respectivos volumes. O experimento foi considerado terminado quando, em sequencias de 1250 quedas, a diferença entre duas leituras subsequentes não ultrapassou 1 mL, obtendo-se assim o volume compactado (**Vc**). As densidades bruta (*db*) e de compactação (*dc*) foram calculadas pelas equações 1.2 e 1.3, respectivamente, pela média de três determinações. As amostras que tiveram sua análise de empacotamento foram

os granulados contendo 20, 30 e 40 % de cera com faixa granulométrica compreendida entre 250 a 425 μm e 500 a 710 μm totalizando-se 6 amostras.

$$db = \frac{Ma}{Vb} \text{ (equação 1.2)} \quad dc = \frac{Ma}{Vc} \text{ (equação 1.3)}$$

3.2.4 *Determinação do Fator de Hausner, do Índice de Compressibilidade (Índice de Carr) e Índice de Densificação (Guyot et al., 1995)*

O Fator de Hausner (**FH**) foi obtido através do quociente da densidade compactada e da densidade bruta (equação 1.4).

$$FH = \frac{dc}{db} \text{ (equação 1.4)}$$

O índice de compressibilidade (**IC**) foi obtido segundo a equação 1.5, utilizando-se valores de densidade bruta e compactada.

$$IC = \frac{dc - db}{db} \times 100 \text{ (equação 1.5)}$$

O índice de densificação (**C**), conforme a equação 1.6, foi determinado pela diferença entre os volumes após 10 (**V₁₀**) e 500 (**V₅₀₀**) quedas, sendo o **V_c** corrigido para 100 mL.

$$C = V_{10} - V_{500} \text{ (equação 1.6)}$$

3.2.5 *Determinação do Ângulo de Repouso (Ruppenthal, 2011)*

Amostras contendo 3 g de granulados foram exatamente pesadas e transferidas para funil de aço inoxidável e as determinações seguiram a Farmacopéia USP. Os cones

formados foram fotografados digitalmente e seus ângulos foram analisados por meio do programa computacional ImageJ[®].

3.2.6 Doseamento do Diclofenaco Sódico

Exatamente cerca de 100 mg de granulados foram pesados e transferidos para balão volumétrico de 100 mL, contendo 50 mL de mistura solvente acetonitrila : água (70:30 v/v) e então submetidos a banho de ultra-som durante 20 minutos tendo seu volume completado com a mesma mistura solvente. Desta solução, 2,0 mL foram transferidos a balão de 20 mL contendo a mistura solvente, constituindo a solução amostra (**SA**) com concentração teórica de 20,0 µg/mL de diclofenaco sódico. Para o preparo da solução padrão (**SP**) foram pesados exatamente cerca de 20 mg de diclofenaco sódico sendo adotadas as mesmas diluições para a obtenção da **SA**, resultando em concentração teórica final semelhante. As soluções foram filtradas e submetidas à análise por cromatografia líquida de alta eficiência. A análise foi realizada em triplicata e os resultados representam a média de seis análises. As amostras analisadas foram constituídas pelos granulados contendo 30 % e 40 % de cera na faixa granulométrica de 500 a 710 µm.

A análise cromatográfica foi realizada em cromatógrafo Shimadzu LC20A, equipado com sistema de bomba quaternária, coluna de fase reversa C18 (X-terra, 4,6 mm × 250 mm, Waters/EUA), pré-coluna (X-terra, Waters/EUA) e detector UV/Vis SPD 20AV a 282 nm. A eluição empregou sistema gradiente formado por ácido perclórico 0,1% como fase móvel B e acetonitrila como fase móvel A (TABELA II), com fluxo de 0,9 mL/min. O presente método foi previamente validado para os parâmetros preconizados de especificidade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), limite de detecção, limite de quantificação e exatidão.

Tabela II: Sistema de gradiente utilizado para análise por CLAE.

Tempo (min)	Solvente A % ¹	Solvente B % ²
-	40	60
5	35	65
7	32	68
8	32	68
12	40	60
15	40	60

¹Ácido Perclórico 0,1%; ²Acetonitrila

3.2.7 Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi efetuada com o intuito de verificar a morfologia dos granulados formados. As amostras foram previamente metalizadas com filme de ouro (Jeol JSM 6060/Japão). Os aumentos escolhidos para a visualização foram de 40, 110 e 160 vezes.

3.2.8 Análise Térmica

A caracterização térmica foi realizada utilizando análise termogravimétrica (TGA; Q50 TA Instruments/EUA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC-60; Shimadzu/EUA). As medidas termogravimétricas foram efetuadas usando suporte de amostra de platina, massas de amostra em torno de 10 mg, razão de aquecimento de 20 °C/min em atmosfera dinâmica de N₂, com vazão de 50 mL.min⁻¹. As curvas DSC foram obtidas em suporte de alumínio pesando-se em torno de 1,0 mg. As amostras foram submetidas a aquecimento gradual (10 °C/min), sob atmosfera estática de N₂, com aquecimento até 300 °C. Além dos granulados de 30 % e 40 % de cera, foram também analisados os adjuvantes e o fármaco, individualmente, e suas misturas binárias equiponderais.

3.2.9 Perfil de Liberação In Vitro do Diclofenaco Sódico

Amostras de 100 mg de granulados foram exatamente pesadas e submetidas ao ensaio de dissolução em dissolutor VK 7000 acoplado a uma estação de amostragem automática VK 8000 (Vankel/EUA), utilizando aparato USP I (pás). Os granulados foram colocados em cubas contendo 900 mL de água purificada (Milli-Q, Millipore/EUA) e desgaseificada. O meio de liberação foi mantido à temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C com agitação de 50 rpm. Alíquotas de 3,0 mL do meio de liberação foram retiradas nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 e 120 minutos com auxílio de uma bomba peristáltica, e analisadas por CLAE, em condições semelhantes às descritas no item 3.2.5. A condição “sink” foi assegurada e o volume retirado não foi devolvido para o meio. A partir destes dados foram construídas as curvas de liberação. As amostras submetidas ao ensaio foram os granulados contendo 30 e 40 % de cera na faixa granulométrica de 500 a 710 μm (n = 6).

3.3 Análise dos Dados

Os achados obtidos nos experimentos foram analisados com auxílio de ferramentas estatísticas, tais como regressão e correlação, com auxílio do aplicativo Microsoft® Office Excel 2003.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Resultado da Produção dos Granulados

Os grânulos mostraram-se com característica própria da cera de cana-de-açúcar tanto no odor quanto na coloração conforme visualizado na FIGURA 2. Quanto maior a proporção do aglutinante utilizado, a cor tornou-se mais intensa. Na produção dos granulados o aquecimento se deu até a temperatura máxima de 85 °C, uma vez que a faixa de fusão da cera de cana-de-açúcar está compreendida entre 80,9 e 81,7 °C, garantindo assim fusão total da mesma (Vieira, 2003).

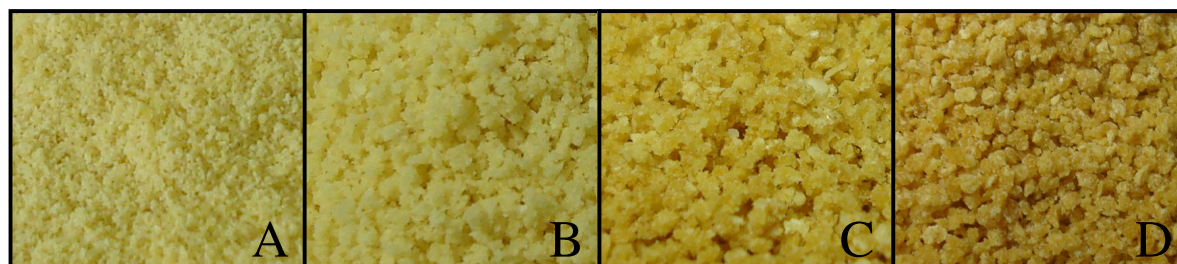


Figura 2: Intensificação da coloração dos granulados quando da utilização de maior quantidade de cera (faixa granulométrica de 500 a 710 μm). **A)** Cera de cana-de-açúcar **B)** granulados contendo 20 % de cera; **C)** granulados contendo 30 % de cera; **D)** granulados contendo 40 % de cera.

4.2 Caracterização dos Granulados

4.2.1 Análise do Tamanho de Partícula e Rendimento da Granulação

O rendimento global do processo de granulação, levando em consideração apenas a faixa de interesse deste trabalho (250 a 710 μm) foi de 61,6 % \pm 9,88 para a formulação contendo 20 % de cera, 76,9 % \pm 6,26 para a formulação com 30 % e de 65,5 % \pm 4,51 para a formulação contendo 40 % do aglutinante. A aderência parcial da cera às paredes do balão volumétrico foi a responsável para os valores de rendimento apresentados. Quando o cálculo do rendimento é realizado levando em consideração a seleção das faixas granulométricas (FIGURA 3), observa-se que com o aumento da proporção de cera utilizada, há uma maior tendência de produção de grânulos maiores, fato visto pela análise granulométrica tender a uma maior concentração nas faixas de maior tamanho (500 a 710 μm), diminuindo proporcionalmente o rendimento da faixa menor (250 a 425 μm). Os dados de diâmetro médio contribuem para esta constatação sendo que 309,3 μm foi o valor calculado para a formulação contendo 20 % de cera, 423,8 μm para a formulação contendo 30 % e 451,2 μm para a formulação com 40 % do aglutinante.

Visto que a faixa de 0 a 250 μm foi considerada como não granulada em virtude da adequação granulométrica das matérias-primas estar aí compreendida, os grânulos contendo 20 % de cera foram os que apresentaram menor capacidade de formação de granulados, portanto esta fração foi excluída dos demais itens de caracterização, sendo então selecionadas as frações de 30 e 40 % na faixa em que ambas apresentaram maior rendimento. O rendimento apresentado pelos grânulos contendo 20 % de cera corroboram o

exposto por Ruppenthal em 2011 onde a faixa de maior rendimento foi a de 250 a 425.

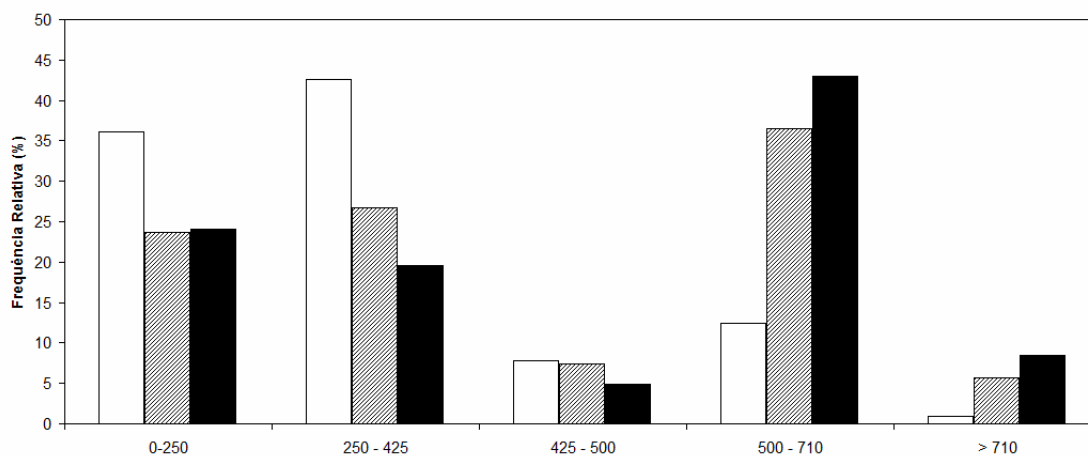


Figura 3: Rendimento relativo de cada fração apresentados para as amostras de granulados.

□ 20 %; ▨ 30 %; ■ 40 %

4.2.2 Propriedades de movimentação

Os valores das densidades bruta e compactada, do fator de Hausner (FH) e índice de Carr (IC) refletem a extensão das condições de atrito, de coesividade por forças de atração de origem elétrica e de interação da umidade existentes na massa de materiais particulados, bem como são indicativos de estabilidade de seu sistema de empacotamento (Voigt, 2005). As propriedades de fluxo (TABELA III), inferidas pelos baixos valores de FH e IC, apontaram que os grânulos produzidos mostraram boa fluidez e um arranjo espacial estável (Wells, 2005).

O índice de densificação (C) proporciona prognóstico do comportamento dinâmico de materiais particulados (Voigt, 2005). Valores abaixo de 20 mL sugerem que este rearranjo acontece de forma mais lenta (Guyot *et al.*, 1995), como é verificado nos granulados em análise.

O ângulo de repouso é um indicativo indireto das propriedades de escoamento e de empilhamento de materiais particulados. Assim como nos ensaios acima relatados, vários fatores influenciam o resultado, cuja análise deve ser cautelosa (Couto, 2000). Os dados apresentados mostram valores semelhantes por faixa granulométrica e, conforme esperado, com o aumento do diâmetro há uma melhora na fluidez.

Através da análise das propriedades de fluxo dos granulados contendo cera de cana-de-açúcar e diclofenaco sódico é possível perceber que os valores calculados mostraram-se bastante similares. É notável um pequeno aumento do IC, mas que não parece ser significativo a ponto de prejudicar a estabilidade do empacotamento.

Tabela III: Avaliação das propriedades de empacotamento e movimentação das amostras de granulados.

Parâmetro	Granulados contendo cera de cana (%)					
	20		30		40	
	Fração granulométrica (μm)		Fração granulométrica (μm)		Fração granulométrica (μm)	
	250 a 425	500 a 710	250 a 425	500 a 710	250 a 425	500 a 710
<i>db</i> (g/mL)	0,43	0,33	0,40	0,36	0,42	0,43
<i>dc</i> (g/mL)	0,48	0,39	0,47	0,41	0,49	0,50
FH	1,12	1,16	1,16	1,15	1,17	1,17
IC (%)	10,74	13,69	13,45	13,13	14,48	14,29
C (mL)	5,74	7,03	6,73	5,58	7,0	7,14
Ângulo de repouso ($^{\circ}$)	37,76	33,27	37,94	35,80	37,02	33,27

4.2.3 Doseamento do Diclofenaco Sódico nos Granulados

Verificou-se através do doseamento que o processamento tecnológico da granulação não influenciou no teor de diclofenaco sódico do granulado. O cromatograma mostrou-se coerente com o esperado, sem modificação do perfil cromatográfico, conforme visualizado na FIGURA 4.

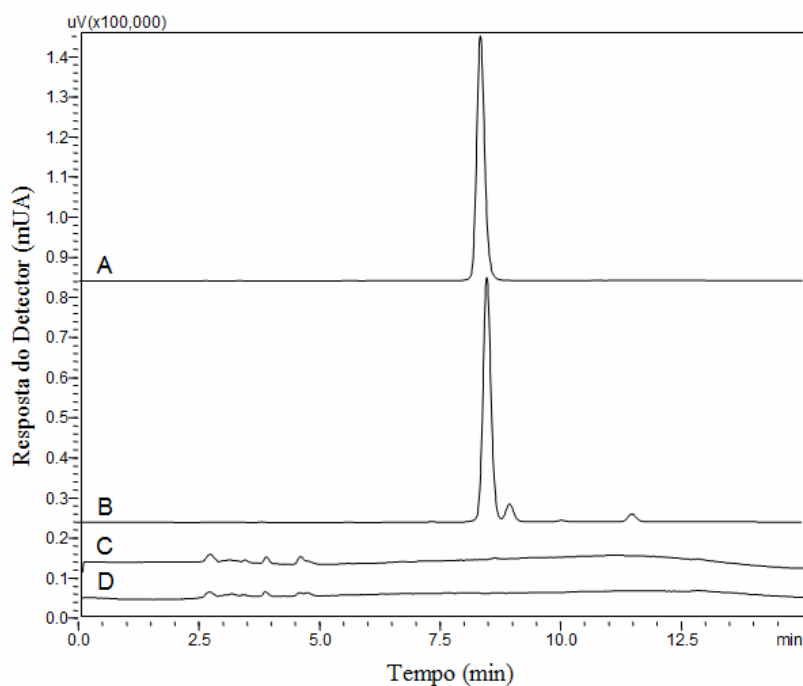


Figura 4: Perfil cromatográfico por CLAE, **A)** Padrão de diclofenaco sódico; **B)** Doseamento do diclofenaco a partir dos granulados; **C)** Granulados placebo (processo de granulação na mesmas condições, porém sem fármaco); **D)** Cera de cana-de-açúcar.

Os dados da eficiência cromatográfica para o diclofenaco sódico padrão estão de acordo com as especificações de validação, apresentando tempo de retenção em torno de 8,5 min. Da análise de regressão linear da curva analítica do diclofenaco sódico (FIGURA 5) resultou na equação da reta $A = 40685[DS] + 735,55$, onde A representa a área do pico ($mV \cdot s$) e [DS] a concentração do diclofenaco sódico nas amostras ($\mu g/mL$), com coeficiente de determinação $r^2 = 0,9999$.

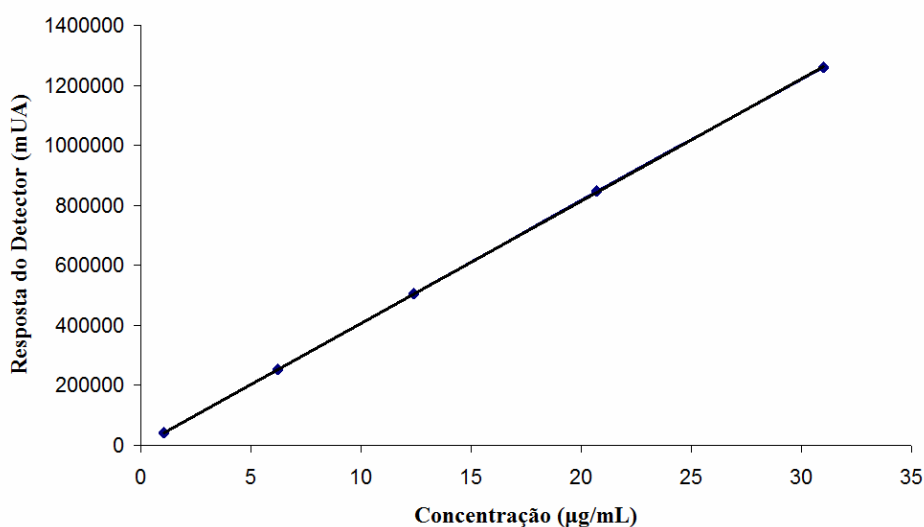


Figura 5: Curva analítica do diclofenaco sódico

Os parâmetros da equação da reta foram utilizados na quantificação do diclofenaco sódico no granulado e nos ensaios de dissolução.

Pelos valores de doseamento apresentados na TABELA IV é possível notar que o processo tecnológico da granulação foi capaz de incorporar o fármaco modelo, mostrando haver diferença entre as formulações analisadas, sendo a formulação com 30 % de cera a que incorporou maior quantidade do fármaco.

Tabela IV: Valores para doseamento de diclofenaco sódico nos granulados

Formulação	Cera de cana (%)	Diclofenaco sódico	
		Concentração doseada (mg/g)	% de Incorporação
2	30	176,7 ± 0,33	87,78
3	40	151,5 ± 0,19	75,03

Resultados representam a média de 6 análises.

4.2.4 Análise em Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Na análise das micrografias (FIGURA 6) é possível visualizar aglomerados de partículas com formas irregulares e a presença de alguns espaços interparticulares. Nas formulações contendo 20 % de cera de cana (FIGURA 6B), é possível fazer o

reconhecimento de todos os componentes da formulação, fato que se torna difícil em formulações contendo maior proporção de cera (30 %, FIGURA 6C), devido à formação de uma película aglutinante, sendo este reconhecimento impossível com 40 % de aglutinante na formulação (FIGURA 6D) em função do recobrimento total da estrutura granular. O formato das partículas e a porosidade, como as fotomicrografias sugerem, dependem, dentre outros fatores, da quantidade de aglutinante utilizado. A amostra de cera de cana-de-açúcar purificada utilizada neste trabalho mostra baixa viscosidade (cerca de 8,0 mPa a 90 °C, Gandra, 2006), e essa propriedade influencia a irregularidade da forma dos grânulos por facilitar a agregação das partículas.

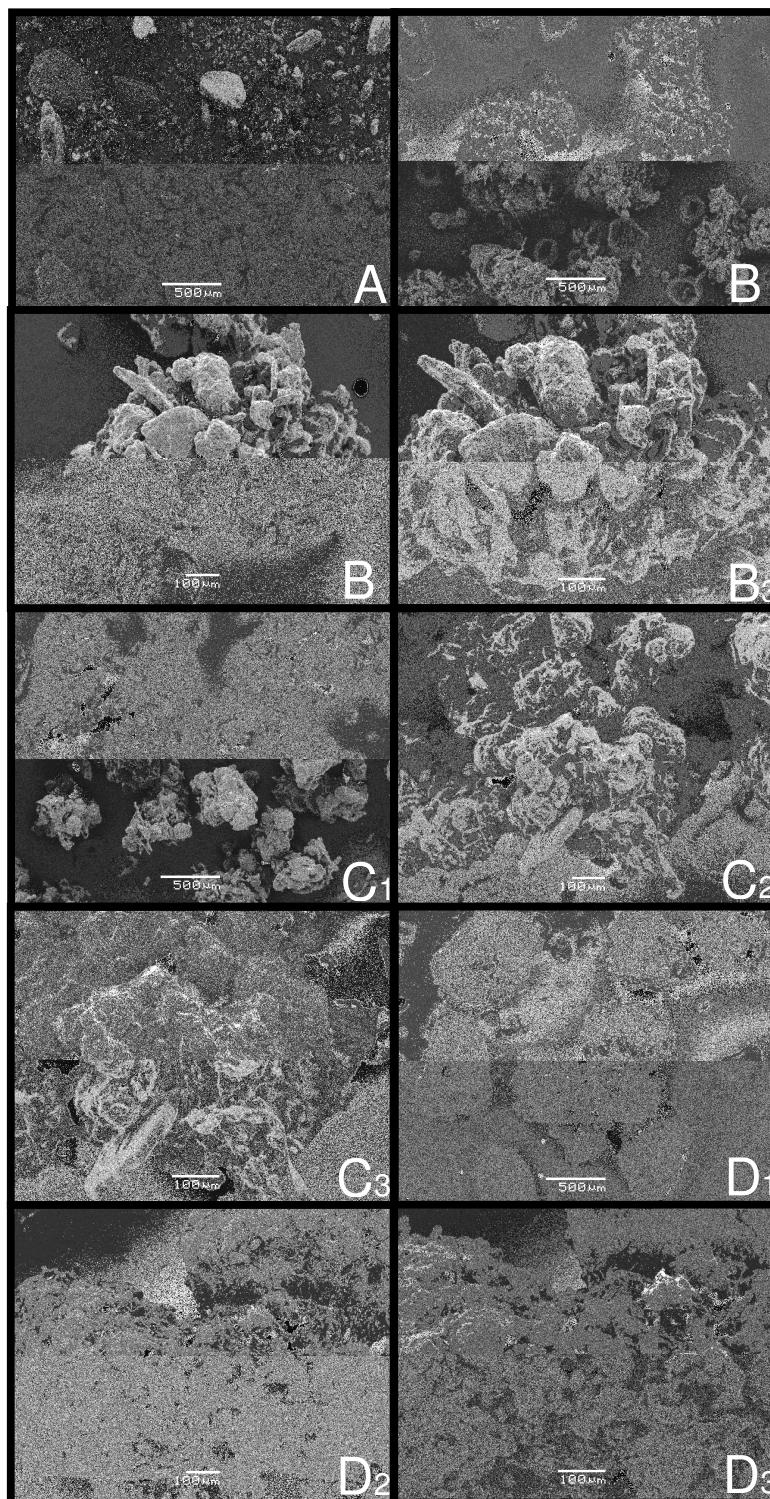


Figura 6: Fotomicrografias do diclofenaco sódico e dos granulados, fração 500 a 710 μm . **A)** Diclofenaco sódico (40X) e granulados contendo diferentes proporções de cera **B1)** 20% (40X); **B2)** 20% (110X); **B3)** 20% (160X); **C1)** 30% (40X); **C2)** 30% (110X); **C3)** 30% (160X); **D1)** 40% (40X); **D2)** 40% (110X); **D3)** 40% (160X).

4.2.5 *Análise Térmica Schimadzu DSC - 60*

Os resultados evidenciados na FIGURA 7 comprovam a larga faixa de fusão (56,84 a 80,13 °C) com entalpia de -80,77 J/g apresentada pela amostra de cera de cana-de-açúcar, oriunda da sua complexa composição, fato que facilita o emprego desta como aglutinante na técnica de granulação por fusão (Ruppenthal, 2011). Observa-se também que para o diclofenaco sódico existe apenas um evento endotérmico correspondente à fusão do fármaco com $T_{máx}$ em 286,22 °C ($\Delta H = -99,01$ J/g), com imediato evento exotérmico correspondente à degradação do mesmo, confirmado pela análise de TGA (FIGURA 9). Na mistura binária cera : diclofenaco, foi possível observar um deslocamento no evento de fusão do fármaco, assim como variação na entalpia ($\Delta H = -42,31$ J/g) indicando uma possível interação entre estes componentes. Nos granulados observou-se o evento de fusão da cera em 67 °C, porém com reduzido valor de ΔH (-6,22 J/g), o que pode ter acontecido em função da sua quantidade presente nos grânulos. O evento de fusão do fármaco não é observado devido, provavelmente, à baixa quantidade deste na formulação ou a alguma interação, fazendo-se necessárias, então, análises das misturas dos adjuvantes.

A FIGURA 8 contem os resultados encontrados para a verificação da influência dos adjuvantes lactose e celulose microcristalina sobre demais componentes dos granulados. Na mistura binária cera : lactose não há deslocamento no evento de fusão da cera, assim como alteração no ΔH . Foram observados dois eventos endotérmicos com $T_{máx}$ em 146,7 °C e 218 °C os quais correspondem à desidratação e à fusão da β -lactose (Alves, 2007). Na mistura diclofenaco : lactose podem ser visualizados os eventos descritos para este adjuvante, porém não foi observado o evento de fusão do diclofenaco indicando uma possível interação. Na análise da mistura cera : celulose verificou-se um deslocamento de evento de fusão, porém o ΔH se mantém inalterado. Na mistura binária equiponderal diclofenaco : celulose constata-se um deslocamento do ponto de fusão do fármaco seguido de sua degradação. Interações entre fármaco e adjuvantes são sugeridas por mudanças nos eventos térmicos, tais como a eliminação de um evento endotérmico ou exotérmico, ou o surgimento de um novo evento. Entretanto, quando se observa um alargamento dos picos e sutis mudanças na temperatura média do evento, esses podem ocorrer simplesmente devido à mistura dos componentes sem indicar nenhuma interação significativa, e, se todas as

características térmicas permanecerem semelhantes, a compatibilidade pode ser considerada (Joshi *et al.*, 2002).

Os resultados encontrados por DSC foram confirmados pelos resultados de TGA.

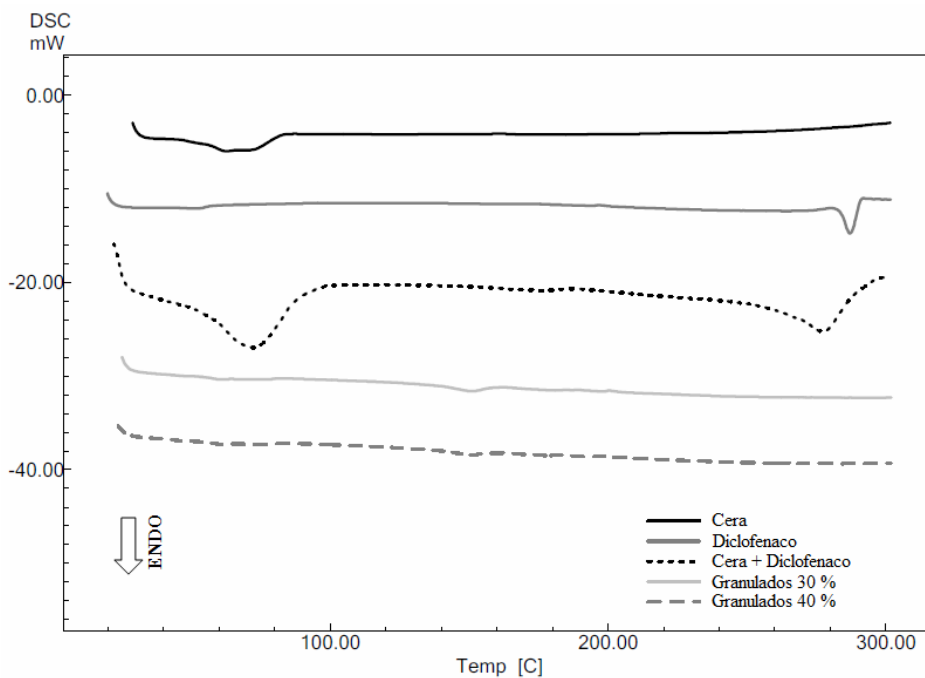


Figura 7: Termograma das amostras: cera, diclofenaco sódico, mistura binária (cera : diclofenaco), granulados contendo 30 e 40 % de cera

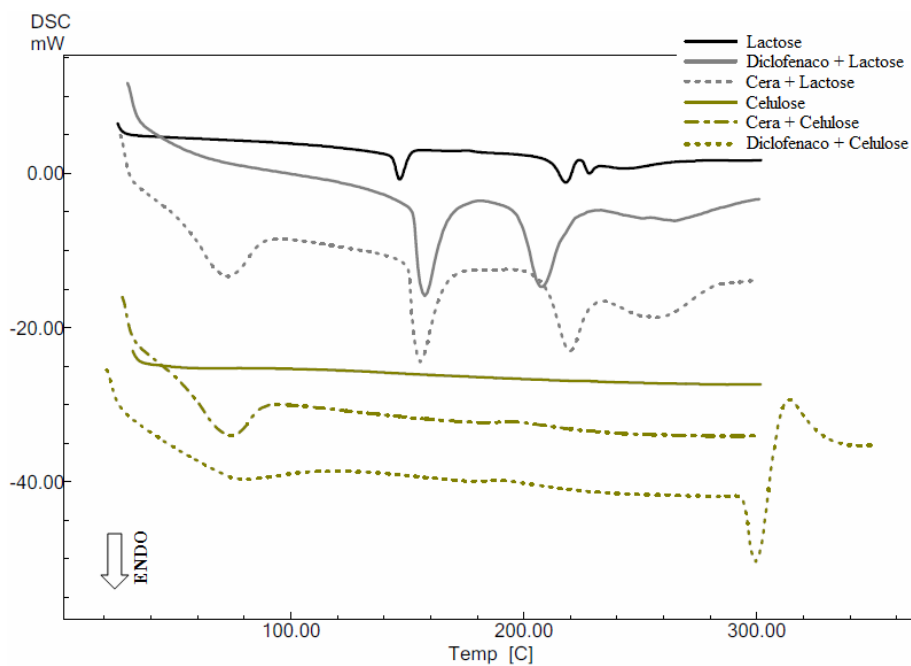


Figura 8: Termograma da lactose, da celulose microcristalina e das misturas binárias.

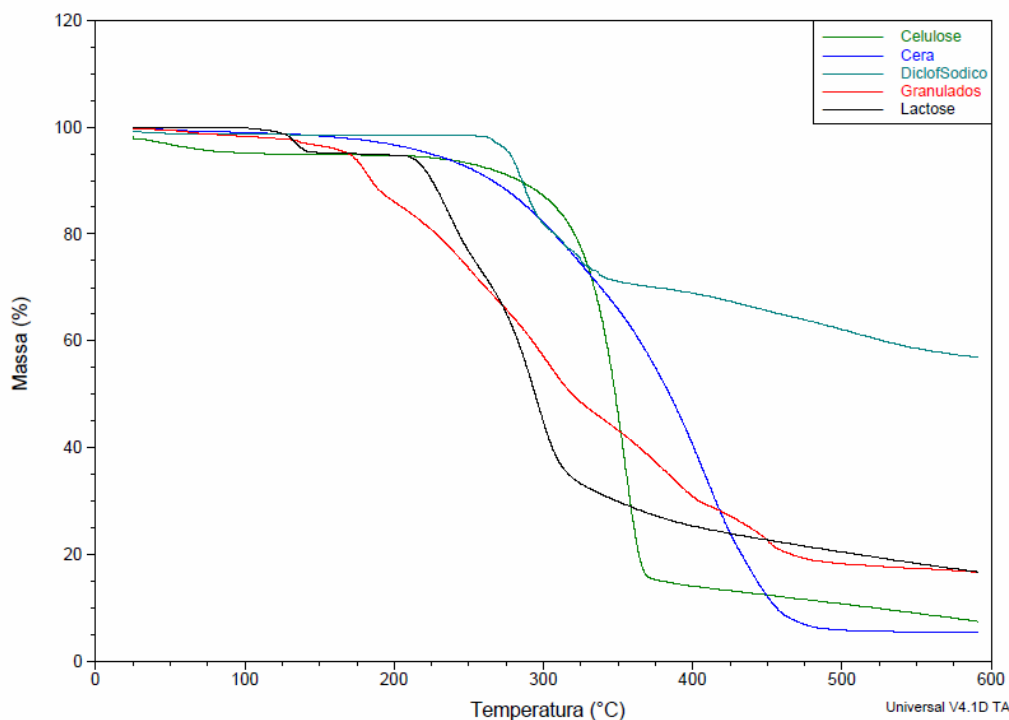


Figura 9: Análises de TGA para os adjuvantes, fármaco, cera e granulados com 40 % de cera (500 a 710 µm)

4.2.6 Perfil de Liberação In Vitro do Diclofenaco Sódico

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas de administração oral depende de vários fatores intrínsecos ao fármaco e da capacidade deste de se libertar da formulação. Esta habilidade de disponibilização do fármaco é avaliada por meio de estudos de dissolução (FDA, 1997).

Os dados de dissolução apresentados (FIGURA 10) para os granulados contendo diclofenaco sódico e 30 e 40 % de cera, mostram que em 5 minutos, um valor elevado do fármaco é dissolvido no meio e após esta rápida dissolução, forma-se um platô chegando a porcentagem máxima dissolvida de aproximadamente 80 % no tempo de 2 horas, caracterizando um modelo de liberação imediata do fármaco. Não se observam diferenças entre as duas formulações analisadas.

Em estudo prévio realizado por Ruppenthal (2011) utilizando o fármaco dexametasona, como modelo, em formulações com 20 % de cera de cana, resultou na modificação do perfil de cedência do mesmo, sendo esta sustentada por 24 horas. Em estudo de delineamento para este trabalho com formulações contendo 20 % de cera e o

fármaco diclofenaco, aproximadamente 90 % do fármaco dissolveu-se nos primeiros 5 minutos, ficando assim desnecessária a continuação da análise do perfil de cedência desta formulação.

Com incrementos de aglutinante utilizado na produção dos granulados, observa-se a formação de uma película recobrando a estrutura granular, confirmada por MEV. A formação desta película foi descrita por Ruppenthal em 2011 como uma matriz insolúvel e erodível sendo a responsável pela liberação do fármaco modelo utilizado por aquele pesquisador, explicando a modulação da cedência do mesmo, fato que não pode ser observado neste estudo, embora a película esteja presente, evidenciando que não é para todo o modelo de fármaco que a cera modula o perfil de dissolução, visto que as características estruturais e físico-químicas do fármaco tais como o coeficiente de partição (13,4 em pH 7,4), por exemplo, devem influenciar este comportamento.

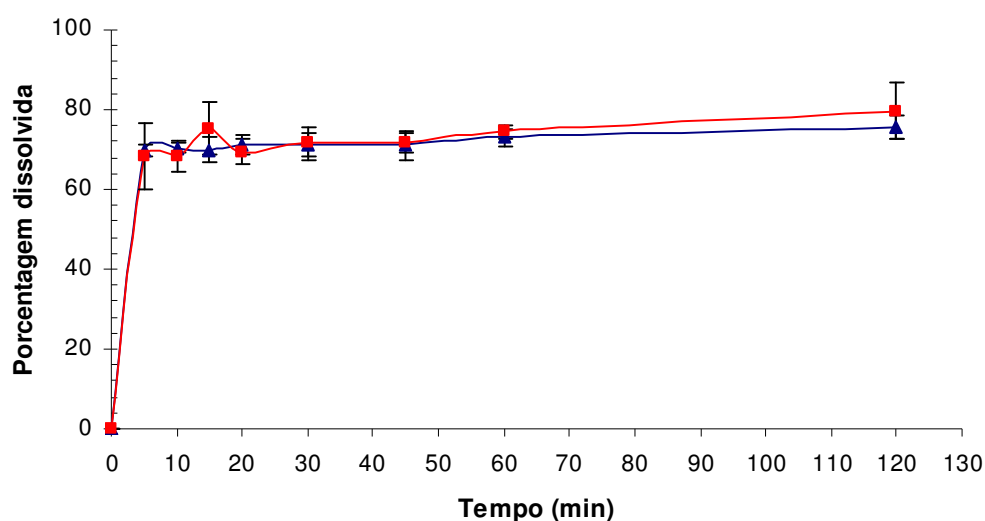


Figura 10: Perfil de dissolução do diclofenaco sódico apartir de granulados contendo 30 % (▲) e 40 % (■) de cera de cana-de-açúcar na faixa granulométrica de 500 a 710 μm .

5. CONCLUSÕES

Todas as formulações propostas foram capazes de formar grânulos estáveis e com granulometria adequada, demonstrando ser viável o emprego de cera de cana-de-açúcar como aglutinante farmacêutico.

A técnica de granulação em balão de fundo redondo acoplado à estrutura rotatória mostrou-se viável para estudo de pequena escala.

A cera promoveu a granulação em função, principalmente, de sua baixa viscosidade e suas propriedades de aderência corroboraram para o rendimento apresentado.

A concentração da cera afetou a morfologia do produto obtido.

A incorporação do fármaco modelo, diclofenaco sódico, nos granulados demonstrou ser possível, e esta incorporação não modificou o perfil de cedência *in vitro* do fármaco, apresentando liberação imediata demonstrando que a cera não influenciou este parâmetro.

Os granulados contendo diclofenaco sódico apresentaram boas propriedades de fluxo e empacotamento antevendo sua potencial utilização como produto intermediário para produção de comprimidos e enchimento de cápsulas.

6. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) pelo suporte financeiro.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, R., **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose**. 2007. 113p. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; VALVO, L.; ALIMONTIA, S.; MEMOLI, A. Diclofenac Sodium Multisource Prolonged Release Tablets – A Comparative Study on the Dissolution Profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 37, p. 679-685, 2005.

COUTO, A.G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, p. 13-20, 2000.

CHUASUWAN, B.; BINJESOH, V.; POLLI, J.E.; ZHANG, H.; AMIDON, G.L.; JUNGENDER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.; BARENDS, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, p. 1206-1219, 2009.

EMA – European Medicines Agency. **ICH guideline Q4B**: Annex 13 to Note for Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Bulk Density and Tapped Density of Powders. London. EMEA/CHMP. 2010. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097055.pdf, acesso em 11.ago.2011;

FRUTUOSO, E. S. **Extração, refinação e estudo das propriedades termodinâmicas de cera de cana-de-açúcar**. 1989. 65p. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas – Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

GANDRA, K.M. **Obtenção e caracterização de cera de cana-de-açúcar e suas frações**. 2006. 168p. Dissertação (Mestre em Tecnologia de Alimentos) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas – SP. Disponível em: <http://cutter.unicamp.br/document/?co de=vtls000383825>. Acesso em 17 de outubro de 2011.

GIAGOUDAKIS, G. and MAEKANTONIS, S.L. An Alternative High-Performance Liquid-Chromatographic Method for the Determination of Diclofenac and Flurbiprofen in Plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 17, p. 897-901, 1998.

GRAILLE, J.; BAREA, B.; BARRERA-ARELLANO, D.; VIEIRA, T. M. F. S.; MAHLER, B. **Caracterização analítica da cera de cana-de-açúcar para seu uso**

cosmético. Cirad- Amis Agroalimentaire, 2003. Disponível em: <http://www.cirad.org.br/br/recherche/506br.html>. Acesso em 19 de outubro de 2011.

GUYOT, J.C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J.P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; FOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SERGOT, S. e TOURE, P.. Commentaires relatifs aux methods générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne rapport d'une commission SFSTP. **S.T.P. Pharma Pratiques**, v. 5, p. 482-494, 1995.

HOEPFNER, E.M.; RENG, A.; SCHMIDT, P.C. **Fiedler Encyclopedia of Excipients**. 5. Aufl. Aulendorf. Cantor, 2002.

JOSHI, B.V.; PATIL, V.B.; POKHARKAR, V.B. Compatibility Studies between Carbamazepine and Tablet Excipients using Thermal and Non Thermal Methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, p. 687 - 694, 2002.

LAGUNA, A. G.; CARVAJAL, D. H.; GARCÍA, M. M.; MAGRANER, J. H.; ARRUZAZABALA, M. L. V.; MÁ S, R. F. **Policonasol, una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores para el tratamiento de complicaciones ateroescleróticas tales como la hiperagregabilidad plaquetaria, loa accidents isquémicos, trombosis e incluso su efectividad contra úlceras gástricas quimicamente inducidas y su proceso de obtención de la caña**. Patente Cubana CU 22229A1, 1996.

LEME, JR.; BORGES, J.M. **Açúcar de cana**. Viçosa. Imprensa Universitária, 1965. 328p.

MEGH Indústria e Comércio Ltda. (BR/SP); Usina São Francisco S.A. (BR/SP); Universidade Estadual de Campinas (BR/SP). Cláudia Helena Ribeiro do Rozário, Daniel Barrera Arellano. **Processo de fracionamento, purificação e refino de cera de cana-de-açúcar, óleo de cana-de-açúcar obtida através do processo de fracionamento, purificação e refino de cera de cana-de-açúcar**. C11B11/00. BR PI 0702140-2 (A). 18 set. 2007.

MULLER, C.P.; HASS, S.E.; BASSINI, V.I.; GUTERRES, S.S. Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocapsulas poliméricas, **Química Nova**, v. 27, p. 555-560, 2004.

PALOMO, M.E.; BALLESTEROS, M.P.; FRUTOS, P. Analysis of diclofenaco sodium and derivates. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.21, p.83-84, 1999.

RUPPENTHAL L. R., **Emprego da cera de cana-de-açúcar como adjuvante na granulação por fusão**. 2011. 95p. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

VIEIRA, T. M. F. S. **Obtenção de cera de cana-de-açúcar a partir de subproduto da indústria sucro-alcooleira: extração, purificação e caracterização**. 2003. 139p. Tese (Doutor em Tecnologia de Alimentos) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2005. Cap 8, p. 124 – 148.