

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DAYSE FERNANDA DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO DE MINICOMPRESSOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA
CONTENDO MESALAZINA**



CURITIBA

2012

DAYSE FERNANDA DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO DE MINICOMPRI­MIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA
CONTENDO MESALAZINA**

Dissertação submetida à Universidade Federal do Paraná como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andrezza

**CURITIBA
2012**

Souza, Dayse Fernanda de
Desenvolvimento de minicomprimidos de liberação modificada
contendo mesalazina / Dayse Fernanda de Souza – Curitiba, 2011.

94 f.: il. (algumas color.); 30 cm

Orientador: Professor Dr. Itamar Francisco Andreazza
Dissertação (mestrado) –Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná, 2011.

Inclui bibliografia

1. Minicomprimidos. 2. Mesalazina. 3. Liberação modificada.
4. Cinética de Liberação. I. Andreazza, Itamar Francisco.
II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.1

TERMO DE APROVAÇÃO

DAYSE FERNANDA DE SOUZA

**Título: DESENVOLVIMENTO DE MINICOMPRI-
MIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO MESALAZINA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.


Prof. Dr. Itamar Francisco Andrezza
Orientador


Profª. Dra. Mayumi Elisa Otsuka Sato
Universidade Federal do Paraná


Prof. Dr. Fabio Seigi Murakami
Universidade Federal do Paraná.

Curitiba, 28 de março de 2012.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo precioso dom da vida, pela saúde, pela paz e por estar sempre iluminando meus caminhos, mesmo que seja “escrevendo certo por linhas tortas”.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Itamar Francisco Andrezza pela oportunidade, apoio, paciência e confiança em mim depositada para a realização deste trabalho.

À Professora Dra. Mayumi E. O. Sato pelo convívio, conversas, amizade e todo apoio e incentivo na realização deste estudo. Pelos inúmeros conselhos e tardes de comilanças e risadas que sempre alegraram os dias de trabalho.

Ao Professor Dr. Fábio Murakami, pelos ensinamentos e ajuda valiosíssima na aplicação de modelos matemáticos.

À empresa Colorcon do Brasil pelo fornecimento de matéria-prima.

À Indústria Farmacêutica Prati & Donaduzzi, em especial ao Farmacêutico Volnei José Tondo Filho, por ter possibilitado o uso de equipamentos que foram de fundamental importância para a realização deste trabalho.

À técnica do laboratório de Tecnologia Farmacêutica Inez Maria Marques, pela amizade e carinho.

Aos meus pais Claira e Nivaldo, por serem a base de tudo que sou hoje. Por todo o amor, carinho, dedicação e paciência. Por sempre estarem presentes quando eu preciso e por me darem toda a segurança para que eu vá atrás de meus objetivos. Amo muito vocês!

Às minhas irmãs Danielle, Andressa e Ariane, simplesmente por existirem na minha vida, do jeito que são. Cada uma me completa de forma única e é responsável por um pouco do que sou hoje. Pela certeza de que sempre estarão presentes e torcendo por mim.

Ao meu namorado, Pedro Vilela, que apesar de ter surgido na minha vida no final desta etapa (mas graças a ela), foi de importância fundamental. Obrigada pelo carinho, amizade e, principalmente, paciência. Por sempre conseguir me incentivar e me dar forças nos momentos de preocupação.

À amiga de mestrado Karin Goebel que, como disse várias vezes, merecia uma página inteira de agradecimentos! Por toda a ajuda e atenção que me deu na execução e interpretação deste trabalho e, principalmente, pela amizade e companheirismo. Sentirei muitas saudades do nosso convívio diário!

Às grandes amigas de faculdade Carolina Hultmann, Mariana Ulysséa e Daniella Zago, e às amigas de infância Damila Dolinski e Debora Oleinik por todo o carinho e amizade. Por serem tão especiais em minha vida.

Ao amigo Mário Sérgio Piantavini, por sempre estar disposto a me ajudar.

A todos os colegas de mestrado pelo convívio, apoio, companheirismo e horas de descontração.

Às alunas de TCC do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Joyce Ribas e Raisia Merhy, cuja colaboração foi de grande importância para realização deste trabalho.

Aos técnicos e funcionários de todos os laboratórios por que passei para a execução deste trabalho, quero expressar minha gratidão.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram na realização deste trabalho.

“Se você acredita que pode, você tem razão
Se você acredita que não pode, também tem razão”

Henry Ford

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar um sistema multiparticulado de liberação modificada, composto por minicomprimidos com sistema matricial de liberação prolongada revestidos com polímero de liberação pH-dependente, tendo como fármaco modelo a mesalazina. A mesalazina é o fármaco de escolha para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais e deve ser liberada diretamente no intestino em função do seu mecanismo de ação local e ocorrência de efeitos adversos quando absorvida sistemicamente. A Tecnologia Farmacêutica vem desenvolvendo sistemas que possibilitem a liberação modificada do fármaco na forma de sistemas multiparticulados, nos quais a dose do medicamento está dividida em várias subunidades funcionais de liberação, sob a forma de grânulos, péletes ou minicomprimidos. Estes sistemas, após administrados na forma de cápsulas de gelatina dura ou comprimidos, são rapidamente desintegrados distribuindo seu conteúdo uniformemente pelo trato gastrointestinal. As formulações desenvolvidas apresentaram boa capacidade de escoamento e compactação após granulação por via seca, gerando minicomprimidos de boa qualidade. Os minicomprimidos desenvolvidos foram revestidos em leito fluidizado com Eudragit[®] L30D-55 ao nível de 8%. O sistema matricial foi feito à base de Óxido de Polietileno (PEO) em concentrações de 20%, 30% e 40%. As formulações apresentaram uma prolongação da liberação do fármaco e todas elas demonstraram comportamento cinético de ordem zero. O modelo de liberação de Korsmeyer e Peppas demonstrou que as formulações com 20% e 30% de PEO apresentaram comportamento de transporte anômalo, enquanto as com 40% de polímero apresentaram o modelo de transporte super caso II.

Palavras-chave: Mesalazina. Minicomprimidos. Óxido de polietileno. Liberação modificada.

ABSTRACT

The aim of this research was to develop and evaluate a multiparticulate modified release system composed by minitables with sustained release matrix system coated with a pH-dependent release polymer, with mesalazine as a model drug. The mesalazine is the drug of choice for the treatment of inflammatory bowel disease and should be released directly in the intestine due to its local mechanism of action and side effects when absorbed systemically. Pharmaceutical Technology has been developing systems that allow the modified release of the drug in multiparticulate systems, in which the drug is divided into several release functional subunits in the form of granules, pellets or minitables. These systems, after administered in hard gelatin capsules or tablets, are quickly disintegrated, distributing its content through the gastrointestinal tract. The developed formulations presented good flow properties after dry granulation, which led to minitables of good quality. The developed minitables were coated in a fluidized bed with Eudragit[®] L30D55 at 8%. The matrix systems were made of polyethylene oxide (PEO) at 20%, 30% and 40% of concentration. The formulations showed a prolongation of the drug release and they all showed zero-order kinetic behavior. The Korsmeyer and Peppas model demonstrated that the formulations with 20% and 30% of PEO had anomalous transport behavior, while the 40% polymer exhibited the super case II as a model of transportation.

Keywords: Mesalazine. Minitables. Polyethylene oxide. Modified release system.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA DA SULFASSALAZINA E ESTRUTURA QUÍMICA DAS MOLÉCULAS DE MSZ E SULFAPIRIDINA.....	20
FIGURA 2 – PERFIL EXPERIMENTAL DA MSZ, À 37 °C, EM SOLUÇÕES SATURADAS EM UMA FAIXA DE pH DE 1,0 A 6,0.....	21
FIGURA 3 – SISTEMAS MULTIPARTICULADOS FORMADOS A PARTIR DE MINICOMPRI­MIDOS COMPACTADOS (a) E ENCAPSULADOS (b)	27
FIGURA 4 – ESTRUTURAS QUÍMICAS DO EUDRAGIT®	31
FIGURA 5 – ALTERAÇÕES OCORRIDAS EM SISTEMAS MATRICIAIS HIDROFÍLICOS.....	34
FIGURA 6 – FRENTES DE INTUMESCIMENTO APRESENTADAS POR MATRIZES HIDROFÍLICAS	35
FIGURA 7 – PUNÇÃO PLANO TRIPLO PARA COMPRESSÃO DE MINICOMPRI­MIDOS.....	44
FIGURA 8 – a) MINICOMPRI­MIDOS FORMULAÇÃO FAR b) VISTA DA PAREDE DE UM MINICOMPRI­MIDO COM AUMENTO DE 2 VEZES.....	62
FIGURA 9 – a) MINICOMPRI­MIDOS FORMULAÇÃO FBR b) VISTA DA PAREDE DO MINICOMPRI­MIDO COM AUMENTO DE 2 VEZES	63
FIGURA 10 – a) MINICOMPRI­MIDOS FORMULAÇÃO FCR b) VISTA DA PAREDE DO MINICOMPRI­MIDO COM AUMENTO DE 2 VEZES.....	63
FIGURA 11 – FORMAS FARMACÊUTICAS MULTIPARTICULADAS NA FORMA DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS (FAR; FBR E FCR)	64
FIGURA 12 – INTERVALO DE LINEARIDADE DA MSZ EM ÁCIDO CLORÍDRICO pH1,4, λ 302nm.....	65
FIGURA 13 – INTERVALO DE LINEARIDADE DA MSZ EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,0, λ 330nm	65
FIGURA 14 – INTERVALO DE LINEARIDADE DA MSZ EM TAMPÃO FOSFATO pH 7,2, λ 330nm	65
FIGURA 15 – PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FA, FB E FC	67
FIGURA 16 – PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR	69
FIGURA 17 – FORMULAÇÃO FAR EM MEIO ÁCIDO (TEMPO 120 min)	71
FIGURA 18 – FORMULAÇÃO FBR EM MEIO ÁCIDO (TEMPO 120 min	71

FIGURA 19 – FORMULAÇÃO FCR EM MEIO ÁCIDO (TEMPO 120 min).....	71
FIGURA 20 – FORMULAÇÃO FAR EM MEIO pH 6,0 (TEMPO 210 min).....	72
FIGURA 21 – FORMULAÇÃO FBR EM MEIO pH 6,0 (TEMPO 210 min).....	72
FIGURA 22 – FORMULAÇÃO FCR EM MEIO pH 6,0 (TEMPO 210 min).....	72
FIGURA 23 – FORMULAÇÃO FAR EM MEIO pH 7,2 (TEMPO 270 min).....	73
FIGURA 24 – FORMULAÇÃO FBR EM MEIO pH 7,2 (TEMPO 270 min).....	73
FIGURA 25 – FORMULAÇÃO FCR EM MEIO pH 7,2 (TEMPO 270 min).....	73
FIGURA 26 – APARATO INOVADOR PARA DISSOLUÇÃO DE MINICOMPRI- MIDOS – VISTA LATERAL E SUPERIOR.....	74
FIGURA 27 – PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR1, FBR1 E FCR1.....	76
FIGURA 28 – PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR E FAR1	76
FIGURA 29 – PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FBR E FBR1	77
FIGURA 30 – PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FCR E FCR1	77
FIGURA 31 – ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO DAS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR.....	83

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – VANTAGENS E DESVANTAGENS DE SUBUNIDADES DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS	25
TABELA 2 – VANTAGENS TECNOLÓGICAS E BIOFARMACOTÉCNICAS DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS	26
TABELA 3 – POLÍMEROS PH DEPENDENTES MAIS COMUMENTE UTILIZADOS E SEU PH DE LIBERAÇÃO	31
TABELA 4 – CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS MATRICIAIS.....	32
TABELA 5 – FORMULAÇÃO DOS MINICOMPRIADOS DE MSZ.....	44
TABELA 6 – RELAÇÃO ENTRE ENSAIOS TECNOLÓGICOS E PROPRIEDADE DE FLUXO DO PÓ.....	57
TABELA 7 – AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DA MSZ	58
TABELA 8 – PROPRIEDADES DE FLUXO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES PARA COMPRESSÃO DIRETA.....	58
TABELA 9 – PROPRIEDADES DE FLUXO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES APÓS GRANULAÇÃO POR VIA SECA.....	59
TABELA 10 – AVALIAÇÃO DOS MINICOMPRIADOS NÃO REVESTIDOS CONTENDO MSZ	60
TABELA 11 – AVALIAÇÃO DOS MINICOMPRIADOS REVESTIDOS CONTENDO MSZ	61
TABELA 12 – NÍVEL DE REVESTIMENTO	62
TABELA 13 – ANÁLISE DA INTERFERÊNCIA DOS EXCIPIENTES NA LEITURA DAS AMOSTRAS NOS DIFERENTES MEIOS DE ANÁLISE.....	66
TABELA 14 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FA, FB E FC	67
TABELA 15 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR.....	69
TABELA 16 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR1, FBR1 E FCR1	75
TABELA 17 – VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%).....	78
TABELA 18 – TESTE DE TUKEY APLICADO AOS VALORES DE ED % ENCONTRADOS PARA AS FORMULAÇÕES EM ESTUDO.....	79

TABELA 19 – TESTE DE TUKEY PARA COMPARAÇÃO ENTRE AS ED % DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO SEM O APARATO COM OS PERFIS DE DISSOLUÇÃO UTILIZANDO APARATO INOVADOR	79
TABELA 20 – APLICAÇÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS PARA A ANÁLISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA MSZ, APLICANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON (r)	80
TABELA 21 – INTERPRETAÇÃO DOS MECANISMOS DE LIBERAÇÃO UTILIZANDO MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS	82
TABELA 22 – VALOR DE n ENCONTRADO PARA AS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR DE ACORDO COM O MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS	82
TABELA 23 – VALOR DE n ENCONTRADO PARA AS FORMULAÇÕES FAR1, FBR1 E FCR1 DE ACORDO COM O MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS.....	82

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1 – TANGENTE DO ÂNGULO DE REPOUSO	46
EQUAÇÃO 2 – ÂNGULO DE REPOUSO.....	46
EQUAÇÃO 3 – DENSIDADE APARENTE	47
EQUAÇÃO 4 – DENSIDADE COMPACTADA	47
EQUAÇÃO 5 – FATOR DE HAUSNER.....	48
EQUAÇÃO 6 – ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE.....	48
EQUAÇÃO 7 – ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO.....	54
EQUAÇÃO 8 – EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO	55
EQUAÇÃO 9 – MODELO DE ZERO ORDEM.....	55
EQUAÇÃO 10 – MODELO DE PRIMEIRA ORDEM	55
EQUAÇÃO 11 – MODELO DE HIGUCHI.....	56
EQUAÇÃO 12 – MODELO DE HIXSON-CROWELL.....	56
EQUAÇÃO 13 – MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS.....	56
EQUAÇÃO 14 – MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS MODIFICADA.....	56

LISTA DE SIGLAS

ANOVA – Análise de variância

CV – Coeficiente de variação

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

DP – Desvio Padrão

ED % – Eficiência de Dissolução

FDA – Food and Drug Administration

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

MSZ – Mesalazina

PEO – Óxido de polietileno

PVP – Polivinilpirrolidona

RC – Retocolite ulcerativa

TGI – Trato gastrointestinal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 MESALAZINA.....	20
3.2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS	22
3.2.2 Sistemas de liberação modificada.....	27
3.2.2.1 Sistemas de revestimento	29
3.2.2.2 Sistemas matriciais.....	32
3.2.2.2.1 Óxido de polietileno (PEO).....	36
3.3 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO	37
3.3.1 Comparação de perfis de dissolução	39
3.3.1.1 Cinética de liberação.....	40
4 MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1 MATERIAL:	42
4.1.1 Equipamentos	42
4.1.2 Padrão secundário de mesalazina	43
4.1.3 Matérias-primas, reagentes e solventes.....	43
4.2 MÉTODOS:	43
4.2.1 Desenvolvimento de minicomprimidos de mesalazina	43
4.2.1.1 Compressão direta	45
4.2.1.2 Granulação por via úmida	45
4.2.1.3 Granulação por via seca.....	45
4.2.2 Avaliação de fluxo do pó	46
4.2.2.1 Determinação do ângulo de repouso.....	46
4.2.2.2 Determinação da densidade aparente (d_0) e compactada (d_c).....	47
4.2.2.3 Determinação do Índice de Compressibilidade e do Fator de Hausner.....	47
4.2.3 Revestimento dos minicomprimidos em leito fluidizado	48
4.2.4 Caracterização dos minicomprimidos.....	49
4.2.4.1 Determinação de peso	49
4.2.4.2 Determinação das dimensões dos minicomprimidos.....	49
4.2.4.3 Determinação da dureza	49
4.2.4.4 Determinação da friabilidade.....	50
4.2.4.5 Análise por imagem.....	50

4.2.4.6	Determinação do teor de mesalazina nos minicomprimidos	50
4.2.4.7	Determinação do nível de revestimento	51
4.2.5	Obtenção de sistemas multiparticulados a partir dos minicomprimidos de MSZ	51
4.2.6	Metodologia analítica para perfil de dissolução.....	52
4.2.6.1	Curvas analíticas	52
4.2.6.2	Especificidade	53
4.2.6.3	Perfil de dissolução das formulações	53
4.2.7	Índice de intumescimento dos minicomprimidos de mesalazina	54
4.2.8	Eficiência de Dissolução (ED %)	54
4.2.9	Estudo da cinética de liberação da mesalazina.....	55
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1	DESENVOLVIMENTO DOS MINICOMPRIMIDOS DE MESALAZINA.....	57
5.1.1	Compressão direta	58
5.1.2	Granulação por via úmida	59
5.1.3	Granulação por via seca.....	59
5.1.4	Obtenção dos minicomprimidos	60
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS SEM REVESTIMENTO	60
5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS COM REVESTIMENTO.....	61
5.4	ANÁLISE DOS MINICOMPRIMIDOS POR IMAGEM.....	62
5.5	METODOLOGIA ANALÍTICA PARA ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	64
5.5.1	Intervalo de Linearidade	64
5.5.2	Especificidade	66
5.6	PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES.....	66
5.6.1	Perfil de dissolução das formulações sem revestimento	66
5.6.2	Perfil de dissolução das formulações revestidas	68
5.6.3	Eficiência de Dissolução.....	78
5.6.4	Estudo da cinética de liberação.....	80
5.7	DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO.....	83
6	CONCLUSÕES	85
7	REFERÊNCIAS	86

1 INTRODUÇÃO

O objetivo da tecnologia farmacêutica é o desenvolvimento de sistemas com bastante precisão referente à dose, de fácil conservação e administração, e que apresentem boa biodisponibilidade. Os comprimidos representam a forma farmacêutica oral que mais alcança essas características, além de serem de fácil produção, boa apresentação e ocuparem pequeno volume (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996).

Um sistema de liberação ideal do fármaco é muito almejado – sendo que este sistema deve possuir duas propriedades principais: conter dose suficiente para duração total do tratamento e liberar o fármaco no local de ação. Dessa forma, pesquisas referentes a sistemas de liberação modificada (ex.: liberação prolongada, liberação retardada) do fármaco têm sido amplamente incentivadas, devido às diversas vantagens que estes produtos oferecem como maior adesão do paciente ao tratamento, melhora da eficiência terapêutica, redução de custos e possibilidade de extensão do ciclo de vida do produto (JAMZAD; FASSIHI, 2006).

Nos sistemas de liberação prolongada, objetiva-se um prolongamento do efeito do medicamento através de uma liberação contínua do fármaco por um extenso período de tempo, após a administração de uma única dose, diminuindo-se a quantidade de administrações do medicamento necessárias diariamente, resultando na maior adesão do paciente ao tratamento. Os sistemas de liberação retardada possibilitam a liberação do fármaco em um tempo diferente do que prontamente logo após a administração do medicamento, evitando uma possível degradação do fármaco em ambiente gástrico, além de possibilitar a otimização de sua ação e/ou reduzir a ocorrência de efeitos adversos (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996; NAGARAJU *et. al.*, 2010).

Os processos farmacotécnicos utilizados para a produção de formas farmacêuticas de liberação modificada são os de revestimento e o sistema matricial. O sistema de revestimento consiste na formulação de um núcleo contendo o fármaco que é separado do meio de dissolução por um revestimento ou membrana. Já no sistema matricial, o fármaco está disperso em um excipiente que confere a

característica de liberação modificada ao sistema (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Os medicamentos de liberação modificada podem constituir sistemas monolíticos (como comprimidos ou cápsulas) ou sistemas multiparticulados (como grânulos, péletes ou minicomprimidos). As formas multiparticuladas apresentam diversas vantagens, uma vez que apresentam o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, permitindo uma rápida e uniforme distribuição por toda a superfície do intestino, proporcionando menor variação na absorção e menor irritação local. Além disso, existe menor probabilidade de uma rápida liberação do fármaco após a administração (fenômeno conhecido como *dose dumping*), em caso de o medicamento apresentar algum defeito decorrente do processo de produção (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Os sistemas multiparticulados ainda apresentam o esvaziamento gástrico das subunidades que os compõem considerado quase tão rápido quanto o esvaziamento gástrico de líquidos, ocorrendo em poucos minutos independentemente da alimentação, reduzindo consideravelmente a ocorrência de degradação ácida e possibilitando que as subunidades cheguem ao intestino mais rapidamente (SUGITO *et al*, 1992; CLARKE; NEWTON; SHORT, 1993).

Minicomprimidos são comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm. Apresentam fácil transposição de escala, elevado rendimento e reduzida variabilidade lote a lote na forma e perfil de liberação do fármaco (LENNARTZ; MIELCK, 2000; JIVRAJ *et al.*, 2000).

O desenvolvimento de formas farmacêuticas multiparticuladas com sistema de liberação modificada torna-se muito importante para tratamento de doenças que atingem principalmente o intestino delgado e o intestino grosso (como a retocolite ulcerativa, doença de Crohn, carcinomas e infecções), uma vez que antiinflamatórios não esteroidais utilizados para este tipo de tratamento (como a mesalazina) têm seu modo de ação principalmente por ação local, e não sistêmica. Dessa forma, altas concentrações locais de fármacos podem ser atingidas, minimizando os efeitos colaterais decorrentes de sua liberação no trato gastrointestinal superior ou por desnecessária absorção sistêmica (CHOURASIA; JAIN, 2003).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolvimento e avaliação de sistemas multiparticulados de liberação modificada constituídos de minicomprimidos contendo mesalazina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as características tecnológicas das misturas de pós utilizadas no desenvolvimento dos minicomprimidos;
- Desenvolver minicomprimidos de mesalazina de liberação prolongada;
- Revestir os minicomprimidos com polímero pH-dependente, utilizando derivado do ácido metacrílico;
- Determinar o índice de intumescimento das formulações desenvolvidas.
- Realizar o perfil de dissolução das formulações desenvolvidas;
- Determinar a cinética e a eficiência de dissolução das formulações desenvolvidas;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 MESALAZINA

A mesalazina (MSZ), ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), é um antiinflamatório da classe dos salicilatos, sendo o composto de escolha para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais (DII) (CANEVARI *et al.*, 2009). Durante décadas, o tratamento destas doenças foi feito com a sulfassalazina, cuja molécula consiste na combinação de sulfapiridina com 5-ASA através de uma ligação azo (N=N), sendo que esta molécula, na forma conjugada, é pouco absorvida pelo intestino. A ligação azo é quebrada por ação enzimática no cólon, sendo que a sulfapiridina parece ser responsável pela maioria dos efeitos colaterais causados pela sulfassalazina, enquanto o 5-ASA representa a porção ativa da molécula (KATZUNG, 1999; QURESHI; COHEN, 2005; SILVA, 2006; SCHELLEKENS *et al.*, 2007).

O reconhecimento do 5-ASA como a parte da molécula responsável pela ação antiinflamatória intestinal tem levado ao desenvolvimento de vários conjugados de MSZ, bem como diversos medicamentos utilizando este fármaco (QURESHI; COHEN, 2005). A Figura 1 mostra a quebra da molécula de sulfassalazina e as moléculas resultantes deste processo:

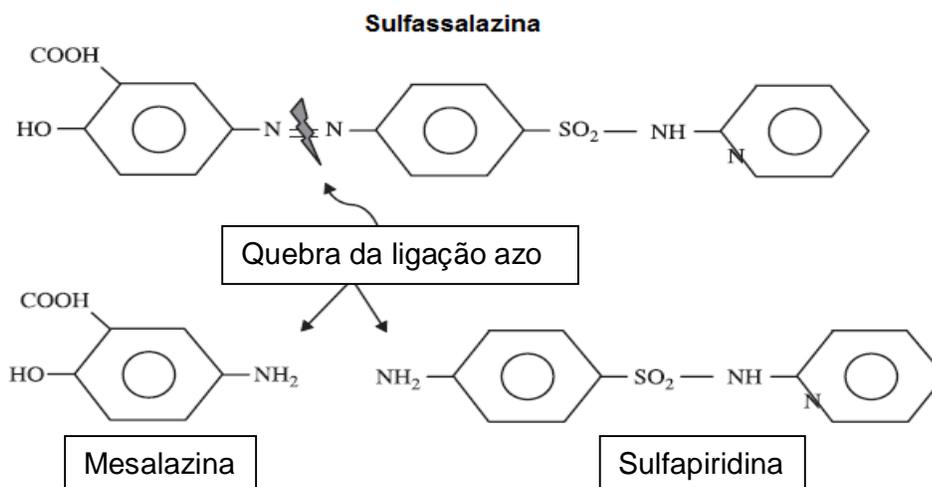


FIGURA 1 – DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA DA SULFASSALAZINA E ESTRUTURA QUÍMICA DAS MOLÉCULAS DE MSZ E SULFAPIRIDINA

FONTE: QURESHI E COHEN (2005)

A MSZ, também chamada de mesalamina, apresenta-se na forma de pó branco à rosa claro que se decompõe a 280°C e é pouco solúvel em água (United States Pharmacopeia, 2008), sendo que, segundo French e Mauger (1993), a MSZ apresenta um perfil de solubilidade variável de acordo com o pH do meio, sendo mais solúvel em $\text{pH} < 2,0$ e em $\text{pH} > 5,5$, e menos solúvel na faixa entre estes valores de pH. Sua faixa de solubilidade está bem demonstrada na Figura 2.

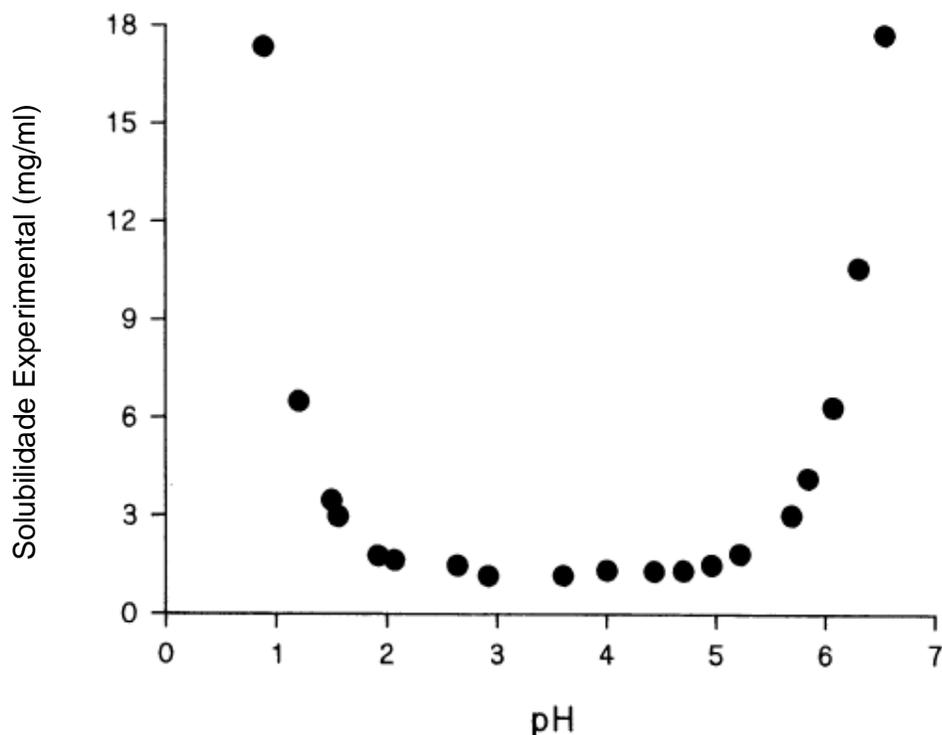


FIGURA 2 – PERFIL EXPERIMENTAL DA MSZ, À 37 °C, EM SOLUÇÕES SATURADAS EM UMA FAIXA DE pH DE 1,0 A 6,0.

FONTE: FRENCH e MAUGER (1993)

O mecanismo de ação da MSZ ainda não está completamente elucidado, mas acredita-se ter uma ação local (não sistêmica) decorrente de uma combinação de várias propriedades antiinflamatórias (QURESH; COHEN, 2005). Foi visto que a MSZ é responsável por uma inibição da produção de leucotrienos e anticorpos, além de apresentar uma capacidade de assimilação de radicais livres (SILVA, 2006).

A MSZ não apresenta especificidade de ação e pode ser rapidamente absorvida na parte superior do trato gastrointestinal (TGI), diminuindo sua biodisponibilidade na região intestinal e causando efeitos colaterais, como a

síndrome nefrótica e a pancreatite aguda. Por esta razão, e também devido à sua ação local, uma maior efetividade do tratamento e uma diminuição na ocorrência de efeitos adversos ocorrem quando a MSZ é liberada diretamente na região intestinal afetada pela doença (FRENCH; MAUGER, 1993; PRANTERA *et al.*, 1999; SCHELLEKENS, 2007; CANEVARI *et al.*, 2009).

Existem diversas formas de doenças inflamatórias intestinais (DII), dentre elas as doenças de causas conhecidas – como a colite isquêmica, actínica, esquistossomose e infecções bacterianas – e as de causa desconhecidas – como a retocolite ulcerativa (RCU), a doença de Crohn (DC), “bolsite” e Behçet – sendo que a RCU e a DC são as principais representantes das DII. Entretanto, o termo DII vem sido amplamente utilizado apenas às doenças intestinais de etiologia desconhecida (SILVA, 2006; MARTEAU, 1999)

A RCU e a DC não são doenças novas, havendo a existência de relato sobre elas desde a segunda metade do século XIX (EKBOM, 1999). Todavia, a prevalência dessas doenças, principalmente da DC, vem aumentando amplamente nos últimos anos (SILVA, 2006).

Existem vários medicamentos utilizados para o tratamento de DII, feitos a base de MSZ com sistema de liberação cólon-específica. Geralmente, estes medicamentos utilizam sistema de liberação pH-dependente, que somente liberam o fármaco em pH superior a 7,0 (como o Asacol[®] e o Salofalk[®]), entretanto, diversos estudos mostram que o pH do cólon em pacientes com DII é mais baixo que em indivíduos saudáveis, sendo que esta alteração aumenta progressivamente com a severidade da doença e a extensão de suas lesões (FREIRE *et al.* 2006a). Este comportamento deve ser considerado na hora do desenvolvimento de um medicamento para tratamento destas doenças, de forma que a utilização de um polímero que libere o fármaco em pH mais baixo, entre 5,0 e 6,0, se faz interessante.

3.2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

Os medicamentos apresentados na forma sólida são preferidos tanto por médicos quanto por pacientes, já que permitem que a administração da dose de um

medicamento seja feita com exatidão, sendo estimado que o consumo de comprimidos e cápsulas corresponde à 70% das formas farmacêuticas dispensadas por farmacêuticos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

As formas farmacêuticas sólidas orais podem ser divididas em duas classes:

- Monolíticas: quando constituídas por unidades funcionais de liberação únicas, onde cada unidade contém a dose total do medicamento. Aqui está enquadrada a maior parte das cápsulas e comprimidos produzidos (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

- Multiparticuladas: quando a dose do fármaco está dividida em várias subunidades funcionais de liberação, cada uma apresentando as características desejadas para a formulação. Estas subunidades são administradas juntas, na forma de comprimidos ou cápsulas, apresentando, desta forma, a dose total do medicamento (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

3.2.1 Formas farmacêuticas multiparticuladas

As formas farmacêuticas multiparticuladas são mais amplamente encontradas na forma de grânulos, péletes ou minicomprimidos. Estas pequenas unidades são veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou na forma de comprimidos, que se desintegram prontamente ao chegar ao TGI, liberando as subunidades no organismo (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; BRABANDER *et al.*, 2000).

Grânulos são aglomerados preparados de pequenas partículas de pó, apresentam formato irregular (embora seja possível obtê-los na forma esférica) e podem apresentar diversos tamanhos, dependendo da sua aplicação (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Péletes são formas farmacêuticas em formato de pequenas esferas bem definidas, com diâmetro entre 500 μm e 1500 μm , obtidos a partir de diversos materiais e processos. Estes péletes podem tanto ser compostos por um núcleo inerte que é revestido com uma solução/suspensão do fármaco associado a um

agente aglutinante, quanto podem conter o fármaco no núcleo (obtidos por extrusão/esferonização) (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Minicomprimidos são comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm. Essa forma farmacêutica representa uma boa alternativa ao uso de péletes, uma vez que são relativamente fáceis de produzir e também por oferecerem unidades com dimensões e peso semelhantes, de superfície lisa e regular, produzidas de forma contínua e reprodutível – já que não necessitam de processos como preparo de massa úmida, extrusão, esferonização e secagem. Além disso, os minicomprimidos podem ser produzidos em máquinas compressoras convencionais e utilizam métodos de controle de processo comuns (BRABANDER *et al.*, 2000).

Pezzini, Silva e Ferraz (2007), em seu trabalho de revisão, listaram as principais vantagens e desvantagens relacionadas ao tipo de subunidade dos sistemas multiparticuladas, as quais estão demonstradas, a seguir, na Tabela 1:

TABELA 1 – VANTAGENS E DESVANTAGENS DE SUBUNIDADES DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

Subunidades	Vantagens	Desvantagens
Grânulos	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção - Boa capacidade de incorporação de ativos - Não há necessidade de equipamentos específicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Subunidades com superfície irregular e porosidade - comparativamente elevada
Péletes obtidos por revestimento de núcleo inerte	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção - Não há necessidade de equipamentos específicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa capacidade de incorporação de ativos
Péletes obtidos por extrusão/esferonização	<ul style="list-style-type: none"> - Boa capacidade de incorporação de ativos - Subunidades com elevada homogeneidade de tamanho e baixa friabilidade - Subunidades com formato esférico e ótimas propriedades de fluxo 	<ul style="list-style-type: none"> - Várias etapas de produção - Necessidade de equipamentos específicos
Minicomprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção, com possibilidade de compressão direta - Boa capacidade de incorporação de ativos - Subunidade com elevada homogeneidade de tamanho, superfície lisa e baixa porosidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de grande precisão do ferramental e ajuste fino da máquina de comprimir

FONTE: PEZZINI; SILVA e FERRAZ (2007)

Formas farmacêuticas multiparticuladas têm diversas vantagens quando comparadas com os sistemas monolíticos, tais como aumento da biodisponibilidade do fármaco, redução dos riscos de toxicidade sistêmica e redução dos riscos de irritação local (uma vez que as subunidades se dispersam ao longo do TGI) (KRAMAR; TURK; VRECER, 2003). Além disso, as formas farmacêuticas sólidas orais apresentadas na forma multiparticulada têm um trânsito gástrico mais

previsível, uma vez que, devido a seu tamanho reduzido, passam diretamente do estômago para o intestino delgado sem serem retidas no estômago pelo piloro, em decorrência do processo digestivo (como acontece com as formas farmacêuticas monolíticas). Desta forma, o trânsito destas subunidades é menos dependente do esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, ocorre menor variabilidade intra- e interindividual na absorção do fármaco (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; ASGHAR; CHANDRAN, 2006). As vantagens dos sistemas multiparticulados estão sintetizadas na Tabela 2:

TABELA 2 – VANTAGENS TECNOLÓGICAS E BIOFARMACOTÉCNICAS DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

Vantagens tecnológicas

Características bastante favoráveis ao processo de revestimento

Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis

Facilidade de obtenção de dosagens para o mesmo produto

Vantagens biofarmacotécnicas

Menor risco de irritação do TGI

Menor variabilidade intra- e interindividual na absorção do fármaco

Menor risco de “*dose dumping*”

FONTE: PEZZINI; SILVA e FERRAZ (2007)

Os minicomprimidos combinam as vantagens das formas farmacêuticas multiparticuladas com as técnicas de fabricação já bem conhecidas de comprimidos. Os benefícios adicionais incluem excelente uniformidade de tamanho, forma regular, superfície lisa, baixa porosidade e alta resistência, apresentando condições ideais para o revestimento com sistemas de liberação modificada poliméricos, garantindo assim menor variabilidade dentro e entre lotes produzidos, além de necessitarem de menor quantidade de material de revestimento quando comparado aos péletes (MUNDAY, 1994). Podem ser encapsulados ou compactados em comprimidos maiores, que se desintegram em múltiplas subunidades de liberação, compondo assim um sistema multiparticulado conforme demonstrado na Figura 3:

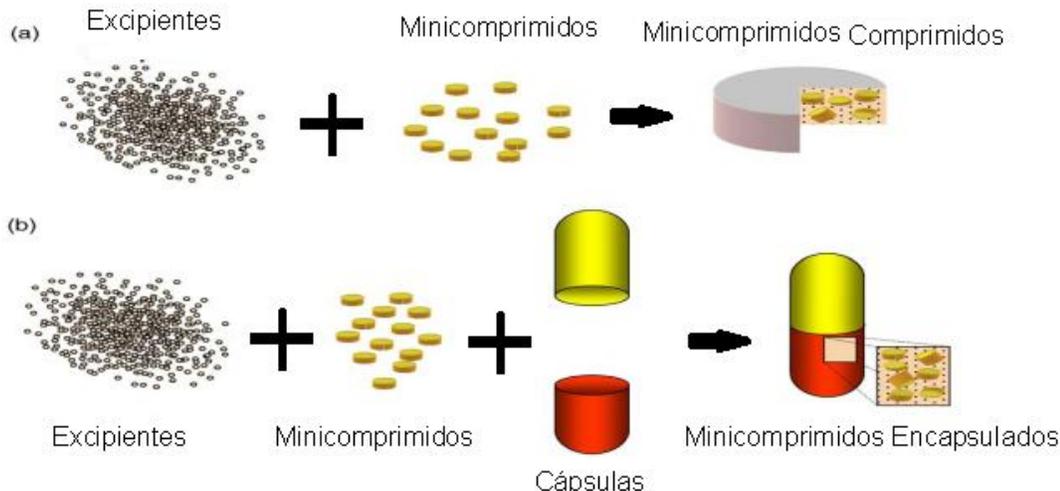


FIGURA 3 – SISTEMAS MULTIPARTICULADOS FORMADOS A PARTIR DE MINICOMPRESSOS COMPACTADOS (a) E ENCAPSULADOS (b)

FONTE: LOPES *et. al.*,(2006)

Para que ocorram os efeitos farmacológicos desejados, após a administração de uma forma farmacêutica sólida por via oral, é necessário que o fármaco seja liberado da forma farmacêutica e dissolvido no fluido gastrointestinal. Esta liberação pode ocorrer prontamente após a administração do medicamento, através da liberação convencional ou imediata, ou pode ser modulada, de forma que ocorra um retardamento ou um prolongamento da dissolução do fármaco, pela liberação modificada (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

3.2.2 Sistemas de liberação modificada

O objetivo terapêutico dos fármacos consiste em atingir adequadas concentrações plasmáticas ou níveis de concentração nos tecidos, em fase estacionária, que sejam terapeuticamente efetivos e não tóxicos, por um período de tempo prolongado. Desta forma, uma das principais finalidades ao se elaborar uma forma farmacêutica consiste em aperfeiçoar a administração de medicamentos, para que eles desempenhem suas funções no organismo da maneira mais efetiva possível (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Para tanto, a tecnologia

farmacêutica trabalha com a possibilidade da modificação do sistema de liberação do fármaco, podendo melhorar sua eficácia terapêutica e segurança por aumentar a precisão temporal e local da liberação do fármaco no organismo, reduzindo tanto o tamanho quanto a quantidade de doses requeridas, aliando a perspectiva de segurança e comodidade aos tratamentos, conduzindo o paciente à maior aderência ao tratamento medicamentoso, bem como diminuindo o custo do tratamento (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; JAMZAD; TUTUNJI; FASSIHI, 2005; GUIMARÃES *et al.*, 2008; NAGARAJU *et al.*, 2010).

Mesmo que a maior parte dos medicamentos esteja contida na classe das formas farmacêuticas sólidas e a via de administração oral represente a rota mais aceita e utilizada, o TGI apresenta várias barreiras para a liberação do fármaco, sendo que estas barreiras podem ser evitadas através da modulação da liberação do fármaco (GUPTA; BECKERT; PRICE, 2001; FREIRE *et al.* 2006a).

Formas farmacêuticas de liberação modificada podem ser definidas como aquelas em que o tempo e a localização da liberação do fármaco são escolhidos para atingir objetivos convenientes ou terapêuticos (NAGARAJU *et al.*, 2010). Para que isto ocorra, o desenvolvimento da forma farmacêutica combina a aplicação de polímeros e variedades de excipientes com as características físico-químicas do fármaco de forma que um ou mais dos seguintes objetivos sejam alcançados – sem que se altere a eficácia terapêutica do medicamento (YANG; VENKATESH; FASSIHI, 1996; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996):

- ação prolongada;
- regularidade dos níveis séricos;
- atividade localizada;
- diminuição da ocorrência de efeitos adversos;
- proteção de fármacos sensíveis a determinados pH.

Desta forma, as formas farmacêuticas de liberação modificada apresentam uma modificação da taxa ou do local onde o fármaco é liberado, sendo que existem diversos tipos de liberação modificada.

Segundo Aulton (2005), os diferentes tipos de liberação modificada podem ser classificados como:

- Liberação prolongada: tem como função prolongar o efeito terapêutico do medicamento, pois libera o fármaco gradualmente, por um período de tempo estendido;

- Liberação controlada: o fármaco é liberado em uma velocidade constante, sendo que as concentrações plasmáticas permanecem invariáveis com o decorrer do tempo;
- Liberação retardada: o fármaco não é liberado prontamente após a administração, e sim em um tempo depois. O retardamento pode ser baseado no tempo ou na influência das condições do ambiente (pH gastrointestinal, por exemplo).

A taxa de liberação do fármaco de formas farmacêuticas sólidas pode ser modificada por diversas tecnologias geralmente baseadas na modificação da dissolução do fármaco por controle do acesso dos fluidos biológicos a este. Este controle pode ser feito através do uso de revestimentos de barreira, a partir de sistemas matriciais e por reações químicas ou interações entre o fármaco e sua barreira com fluidos biológicos em sítios específicos (ASHGAR; CHANDRAN, 2006; NAGARAJU *et al.*, 2010).

3.2.2.1 Sistemas de revestimento

A aplicação de revestimento em formas farmacêuticas sólidas de administração por via oral apresenta diversas finalidades, como o mascaramento de sabor e/ou odor do fármaco, melhoria da aparência do medicamento, prevenção de interação dos constituintes presentes na formulação, proteção do fármaco frente aos fluidos gástricos e, principalmente, para o direcionamento do fármaco para o sítio específico de ação (BUNHAK; PEREIRA; CAVALCANTI, 2007).

Os revestimentos entéricos formam um subgrupo de revestimentos de liberação modificada sendo que a finalidade deste tipo de revestimento é manter-se intacto em pH baixo, correspondente aos fluidos gástricos, para dissolver-se rapidamente quando entra em contato com pH mais elevado (próximo a 5, neutro ou ligeiramente básico). Os materiais para revestimento entérico podem ser aplicados tanto nos comprimidos inteiros quanto em partículas ou microgrânulos utilizados na fabricação subsequente de comprimidos ou cápsulas (AULTON, 2007; HOGAN, 2007)

O pH do TGI aumenta progressivamente a partir do estômago (pH 1,0-2,0, que pode aumentar para 4,0 durante o processo de digestão), passando pelo intestino delgado (pH 6,0-7,0) e chega a um valor de 7,0-8,0 ao atingir o íleo terminal. Esta variação de pH tem sido amplamente explorada pela indústria farmacêutica para a liberação controlada de fármacos, através da utilização de revestimentos de formas farmacêuticas sólidas com polímeros pH-dependentes, que previnem a liberação do fármaco em ambiente gástrico (CHOURASIA; JAIN, 2003).

Este tipo de liberação modificada, chamada de controlada ou retardada, constitui uma forma de proteger o fármaco de sofrer degradação por enzimas ou pela acidez estomacal, caso fosse liberado nos fluidos gástricos. Esse revestimento também é usado para proteger a porção inicial do sistema digestivo, caso o fármaco seja irritante para as mucosas, reduzindo assim os riscos de náuseas e vômitos e melhorando a adesão ao tratamento (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Os sistemas pH-dependentes baseiam-se, geralmente, no revestimento de comprimidos, péletes e cápsulas com polímeros insolúveis em pH ácido e solúveis em pH neutro ou ligeiramente alcalino (FREIRE *et al.*, 2006b). A aplicação destes filmes de revestimento entérico representa a prática mais adotada pela indústria farmacêutica para o controle da liberação de fármacos (SINHA; KUMRIA, 2003). Os filmes entéricos são constituídos de uma longa cadeia de polímeros aniônicos ionizáveis. Em pH baixo, estes polímeros estão na forma não ionizada, sendo pouco solúveis no meio. Ao alcançar o intestino, a mudança dos valores de pH promove a ionização dos grupos aniônicos, aumentando assim a solubilidade do polímero e favorecendo, portanto, a sua dissolução. Os polímeros acrílicos (principalmente os derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico) e o acetato de celulose são os mais utilizados para este fim (SINHA; KUMRIA, 2003; HOGAN, 2007).

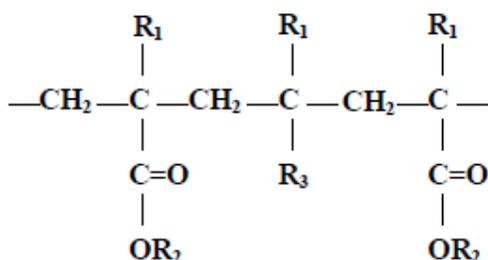
Os polímeros pH-dependentes mais comumente usados e o seu pH de liberação estão descritos na Tabela 3, conforme demonstrado por Chourasia e Jain (2003).

TABELA 3 – POLÍMEROS pH DEPENDENTES MAIS COMUMENTE UTILIZADOS E SEU pH DE LIBERAÇÃO

Polímero	pH
Hidroxiopropilmetilcelulose ftalato	4,5-4,8
Hidroxiopropilmetilcelulose ftalato 50	5,2
Hidroxiopropilmetilcelulose ftalato 52	5,4
Celulose acetato trimetilato	4,8
Celulose acetato ftalato	5,0
Polivinilacetato ftalato	5,0
Eudragit [®] L100	6,0
Eudragit [®] S 100	7,0
Eudragit [®] L 30 D-55	5,5
Eudragit [®] L-30 D	5,6
Eudragit [®] FS 30 D	6,8
Eudragit [®] L 100-55	5,5

FONTE: CHOURASIA e JAIN (2003).

A seguir, estão demonstradas as estruturas químicas do Eudragit[®] (Figura 4):



$R_1 = -CH_3$, $R_2 = -CH_3$ e $R_3 = -COOH$ (Eudragit[®] L e S)
 $R_1 = -CH_3$, $R_2 = CH_2-CH_3$ e $R_3 = -COOH$ (Eudragit[®] L100-55 e L30D)
 $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -CH_3$ e $R_3 = -COOCH_3$ (Eudragit[®] NE30D)
 $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -CH_3$ e $R_3 = -COOCH_2CH_2N^+$ (Eudragit[®] L e S)

FIGURA 4 – ESTRUTURAS QUÍMICAS DO EUDRAGIT[®]

FONTE: VANDAMME *et.al.* (2002).

3.2.2.2 Sistemas matriciais

Sistemas matriciais consistem na dispersão do fármaco em uma ou mais substâncias que apresentam a capacidade de modular a sua liberação, as quais, geralmente, são polímeros de natureza hidrofílica ou inerte (insolúveis ou hidrofóbicas) (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Estes polímeros têm a função de prolongar a liberação do fármaco. Veiga (1988) apresentou uma classificação para os sistemas matriciais, a qual está demonstrada na Tabela 4.

TABELA 4 – CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS MATRICIAIS

Tipo de matriz	Modo de ação
Matrizes minerais	Fármaco retido no suporte
	Fármaco adsorvido sobre o suporte
Matrizes hidrófilas	Intumescimento ilimitado, liberação por difusão
	Intumescimento limitado, liberação controlada pelo intumescimento
Matrizes inertes	Liberação controlada por difusão
Matrizes lipídicas	Liberação por difusão
	Liberação por erosão
Matrizes biodegradáveis não lipídicas	Bio-erosão

FONTE: VENDRUSCOLO (2005).

Esta classificação dos sistemas matriciais leva em consideração a estrutura da matriz, a cinética de liberação, os mecanismos para controlar a liberação e a natureza química dos materiais utilizados. O intumescimento do polímero, a difusão do fármaco e a erosão da matriz são os vários mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação do fármaco, sendo que a predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades do polímero utilizado. Além disso, em alguns casos, o fármaco pode encontrar-se quimicamente ligado à cadeia polimérica, sendo liberado pela quebra hidrolítica ou enzimática

dessa ligação. O processo que irá determinar a liberação do fármaco depende das características deste (como solubilidade e concentração) e do polímero, sendo que mais de um destes processos podem estar envolvidos na modulação da liberação do ativo (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; JAMZAD; FASSIHI, 2006; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Sistemas matriciais têm a vantagem de não necessitarem do emprego de equipamentos muito sofisticados para a produção de medicamentos em larga escala por indústrias farmacêuticas. Polímeros hidrofílicos têm sido amplamente utilizados para a modulação da liberação de fármacos em função do baixo custo, grande aceitação pelo órgão de fiscalização americano *Food and Drug Administration* (FDA), facilidade de produção e a possibilidade de utilização com fármacos que apresentam grande variedade de propriedades físico-químicas (JAMZAD; TUTUNJI; FASSIHI, 2005; FREIRE *et al.*, 2006b).

Os polímeros com capacidade de intumescimento têm sido bem vistos para a modulação do sistema de liberação. Estes polímeros respondem à presença de líquidos biológicos, que alteram a estrutura polimérica, permitindo a liberação do fármaco. Desta forma, o funcionamento do sistema não está condicionado a mudanças de pH ou força iônica, como ocorre com diversos outros polímeros utilizados (COLOMBO *et al.*, 2000).

Em contato com o meio aquoso, uma matriz polimérica hidrofílica começa a hidratar-se gradualmente, formando uma massa gelatinosa que controla a difusão das moléculas do fármaco, através do material polimérico, em direção ao sistema aquoso (VENDRUSCOLO, 2005). Segundo Ranga Rao e Devi¹ (1988, citado por FRAGA, 2010), a liberação do fármaco a partir de matrizes poliméricas é condicionada por um ou mais dos seguintes mecanismos cinéticos:

- Transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica através da absorção de água por este polímero;
- Intumescimento do polímero com a formação de uma camada de gel;
- Difusão do fármaco através do polímero intumescido;
- Erosão do polímero intumescido.

¹ RANGA RAO, K. V.; DEVI, K. P. Swelling controlled release systems: recent development and application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 48, n.1-3, p. 1-13, 1988

Segundo Lopes, Lobo e Costa (2005), as seguintes alterações ocorrem em sistemas matriciais hidrofílicos (Figura 5):

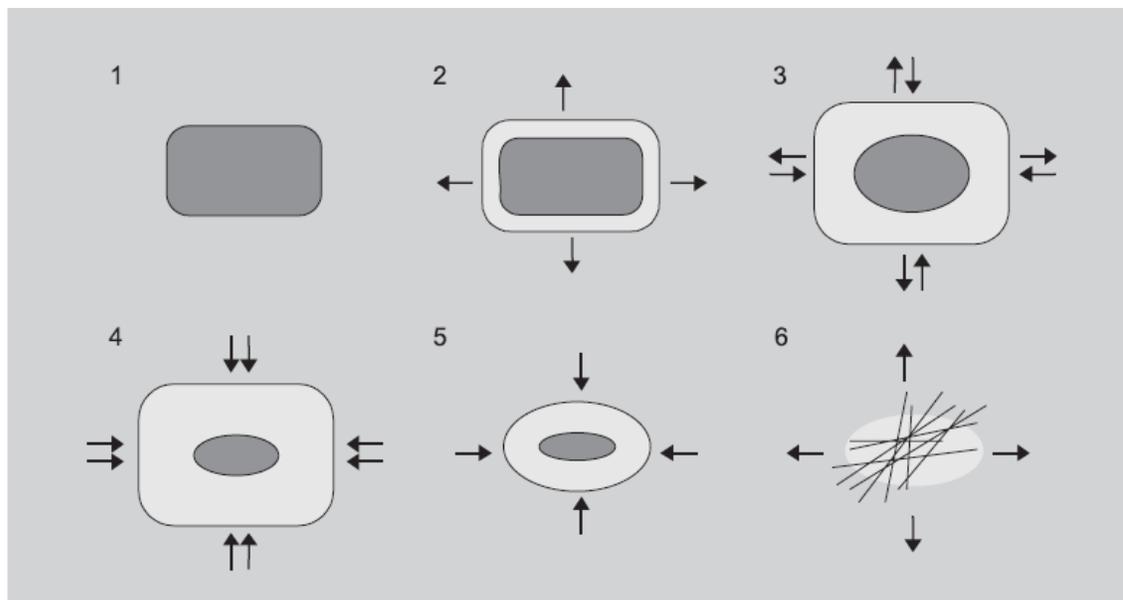


FIGURA 5 – ALTERAÇÕES OCORRIDAS EM SISTEMAS MATRICIAIS HIDROFÍLICOS

FONTE: LOPES, LOBO e COSTA (2005).

1) Contato das matrizes hidrofílicas com o fluido gastrointestinal, ocorrendo a absorção do meio, sobretudo através dos poros do sistema matricial. Neste momento, ocorre a liberação imediata do fármaco presente na superfície do comprimido.

2) Após a hidratação, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas – que passam do estado vítreo para um estado maleável. Nesta etapa, forma-se uma camada gelatinosa de polímero em volta do núcleo seco do comprimido.

3) e 4) O meio continua a penetrar na matriz, agora através da camada gelificada que, lentamente, vai se formando. À medida que o núcleo seco fica hidratado, a camada gelificada exterior sofre erosão, sendo que estes dois fenômenos ocorrem simultaneamente, mantendo o volume do sistema matricial mais ou menos constante.

5) Quando a penetração do meio na matriz gelificada excede um valor crítico de concentração (onde as interações polímero-água se sobrepõem às interações polímero-polímero) as cadeias poliméricas começam a se afastar, alargando os

espaços onde a difusão do fármaco ocorre. Nesta etapa, as cadeias poliméricas se dispersam na camada mais externa, resultado em um aumento da taxa de erosão.

6) Como consequência do aumento da distância entre as cadeias poliméricas, estas deixam de estar interligadas entre si. Esta separação total das cadeias poliméricas causa a desintegração do sistema.

O processo acima descrito pode ser visto macroscopicamente pela formação de “frentes” – local da matriz onde se verifica nítida mudança das condições físicas. Colombo *et. al.* (2000) demonstraram bem estas frentes que ocorrem durante o processo de intumescimento: a frente de intumescimento (*swelling front*), a frente de difusão (*diffusion front*) e a frente de erosão (*erosion front*), como é possível ver na Figura 6:

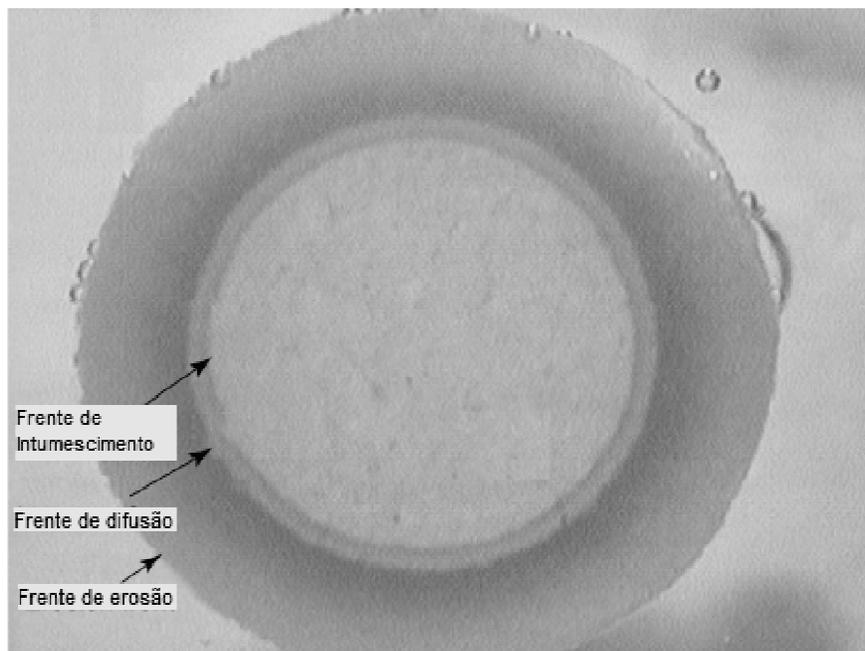


FIGURA 6 – FRENTES DE INTUMESCIMENTO APRESENTADAS POR MATRIZES HIDROFÍLICAS
FONTE: COLOMBO *et.al.* (2000).

A capacidade de gelificação das matrizes hidrofílicas é fator crucial na cinética de liberação do fármaco das matrizes. Os fenômenos que governam a formação da camada de gel são a penetração da água, o intumescimento do polímero, a dissolução e difusão do fármaco e a erosão (COLOMBO *et.al.*, 2000).

3.2.2.2.1 Óxido de polietileno (PEO)

Existe uma grande quantidade de polímeros considerados seguros e que apresentam boas propriedades de produção e processamento (como solubilidade, boa estabilidade, boas propriedades de compressão e excelente propriedade de formação de filme polimérico), possibilitando o uso de diversas alternativas para o desenvolvimento de novas tecnologias de liberação modificada (BRADY; DÜRIG; SHANG, 2009).

Diversos polímeros apresentam esta característica de intumescimento, sendo que o mais utilizado é o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)(COLOMBO *et. al.*, 2000). Esta utilização é devida a grande variedade de polímeros desta classe, que são classificados de acordo com a viscosidade e a proporção de grupos substituintes (metoxila e hidroxipropila) que conferem diferentes graus de hidratação ao polímero (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

Outros polímeros com comportamento semelhante ao do HPMC foram propostos como alternativas de agentes de intumescimento em matrizes hidrofílicas. Dentre eles, o óxido de polietileno (PEO) tem sido muito utilizado em sistemas matriciais de liberação modificada (COLOMBO *et.al.*, 2000; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; JAMZAD; TUTUNJI; FASSIHI, 2005).

O PEO é um polímero linear muito promissor para formulações matriciais, devido sua solubilidade em água, disponibilidade em uma ampla variedade de pesos moleculares e graus de viscosidade, aceitação pelo FDA, características de intumescimento e erosão e baixa toxicidade, sendo que estas características são influenciadas por diversos parâmetros, como o peso molecular, estrutura polimérica, proporção de polímero utilizada, tamanho da partícula do fármaco e incorporação de outros polímeros na formulação (YANG; VENKATESHI; FASSIHI, 1996; JAMZAD; FASSIHI, 2006; JIN *et al.*, 2008).

3.3 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. Entretanto, o ensaio de dissolução significa mais do que a simples medida da taxa de solubilidade, podendo ser mais corretamente descrita como um ensaio físico para prever a liberação para uma determinada área numa determinada quantidade e num tempo correto (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002)

A liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida envolve três etapas fundamentais: desintegração, desagregação e dissolução. (SERRA; STORPIRTIS, 2007). A dissolução envolve a quebra das forças intermoleculares entre as moléculas presentes na forma farmacêutica sólida e a formação de novas interações intermoleculares, mas agora entre as moléculas do sólido com o solvente (WANG; FLANAGAN, 2009). A dissolução do fármaco está diretamente relacionada com a eficácia do comprimido já que determina se o comprimido libera ou não o fármaco no meio semelhante ao que encontrará no TGI (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O ensaio de dissolução é de fundamental importância ao se formular um novo comprimido, já que fornece informações decisivas para a seleção da melhor formulação, para detecção de variáveis críticas do processo, além de permitir uma correlação *in vitro* / *in vivo* e também proporcionar um controle da qualidade durante a produção. Para que forneça todas essas informações, o ensaio de dissolução deve simular o ambiente encontrado no TGI (DRESSMAN *et al.*, 1998; YANG; CHU; FIX, 2002; SERRA; STORPIRTIS, 2007; LONG; CHEN, 2009).

Uma definição simples para o funcionamento deste ensaio é a medição da taxa de liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica para um meio aquoso sob condições pré-definidas. A taxa de liberação do fármaco é resultante de uma combinação de propriedades como o fármaco, o processo de fabricação, o design da formulação e o ambiente químico e físico selecionado para a execução do teste. A correlação entre o teste de dissolução e o comportamento *in vivo* é baseado no fato de que para o fármaco ser absorvido, ele precisa primeiro ser dissolvido no conteúdo aquoso presente no TGI. Como nenhum outro teste é capaz de prever tão bem o comportamento *in vivo* de uma formulação sólida como o ensaio de

dissolução, este é obrigatório para o desenvolvimento de novas formulações e aprovação destas pelos sistemas de regulamentação (DRESSMAN *et al.*, 1998; LONG; CHEN, 2009).

A modernização dos processos de produção farmacêutica e as pesquisas sobre diferentes formas de liberação de fármacos têm suscitado o estudo de novas condições para realização do ensaio de dissolução. Existem diversos ensaios de dissolução desenvolvidos, principalmente para a avaliação de formas farmacêuticas de liberação modificada, uma vez que testes de dissolução convencionais propostos por compêndios oficiais não são eficientes em discriminar a liberação de fármacos em comprimidos com diferentes mecanismos de liberação. Quando se realiza o ensaio de dissolução de uma forma farmacêutica de liberação modificada, é essencial que as condições do TGI sejam simuladas para se obter um perfil prognóstico do comportamento da formulação *in vivo* (DRESSMAN *et al.*, 1998; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; YANG; CHU; FIX, 2002; LONG; CHEN, 2009).

Em ensaios de dissolução para formas farmacêuticas de liberação retardada, os meios de dissolução incluem, pelo menos, dois estágios: um estágio ácido, para comprovar a integridade do comprimido neste meio e um estágio em pH mais elevado (imitando o pH intestinal) (LONG; CHEN, 2009). É importante ressaltar que a taxa de dissolução de uma forma farmacêutica sólida pode ser afetada quando alguns parâmetros do ensaio de dissolução são modificados, tais como: intensidade de agitação do meio dissolutor, área superficial e configuração do frasco onde o teste é realizado. Para tanto, se faz necessária a seleção de um método que apresente boa reprodutibilidade (WANG; FLANAGAN, 2009).

A Farmacopéia Americana (2008) propõe diferentes métodos para análise da dissolução de formas farmacêuticas contendo mesalazina (MSZ), sendo um método para cápsulas de liberação prolongada e outro para comprimidos de liberação retardada. O primeiro ensaio ocorre apenas em pH 7,5, não levando em consideração as alterações de pH que ocorrem no decorrer do TGI. O segundo é dividido em 3 estágios, pH 1,2, pH 6,0 e pH 7,2, que mimetiza as alterações de pH, porém não leva em consideração o tempo de permanência do comprimido nas diferentes partes do intestino. Além disso, este teste requer a troca de meio para efetuar a mudança do pH ácido para pH 6,0, o que pode acarretar em perda de material. Desta forma, Chuong, Christensen e Ayres (2008) propuseram um novo método de dissolução que permite analisar medicamentos à base de MSZ com

diferentes sistemas de liberação, mimetiza os tempos de trânsito gastrointestinal e não requer que as formas farmacêuticas sejam retiradas das cubas do dissolutor para a realização da troca de meios.

3.3.1 Comparação de perfis de dissolução

A avaliação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, melhorar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações realizadas em produtos já em comercialização, como ferramenta no controle de qualidade lote a lote e, também, para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência. O grande problema em relação a essa comparação é como quantificar o grau em que duas curvas são ou não semelhantes (ADAMS *et al*, 2001; MOORE; FLANNER, 1996).

Existem vários métodos propostos para a comparação de perfis de dissolução. Segundo Costa e Lobo (2001), eles podem ser classificados nas seguintes categorias:

- Métodos estatísticos: baseados na análise de variância ou em testes t-student. Os modelos estatísticos baseados na análise de variância podem tanto verificar a diferença entre as médias de dois perfis de liberação em pontos individuais de dissolução (ANOVA ou t-student) ou em múltiplos pontos de dissolução (MANOVA)

- Métodos modelo-independentes: Estes modelos comparam diretamente o percentual de fármaco dissolvido por unidade de tempo, entre duas formulações. Aqui estão incluídos os testes que determinam o fator de diferença (f1), fator de similaridade (f2), bem como a comparação da eficiência de dissolução. A eficiência de dissolução (ED %) sugerida inicialmente por Khan (1975) pode ser definida como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo. Esse conceito detém a vantagem de poder ser teoricamente relacionado com os dados *in vivo*, uma vez que a extensão da absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional à sua concentração dissolvida e ao tempo que permanece em contato com as regiões de absorção do TGI (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

- Métodos modelo-dependentes: estes métodos utilizam a comparação dos modelos de cinética de liberação, como o modelo de ordem zero, primeira ordem, modelo de Higuchi, dentre outros. Os modelos de cinética de liberação serão detalhados no item 3.3.1.1.

3.3.1.1 Cinética de liberação

Existem diversos modelos cinéticos utilizados para descrever a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica, sendo que a interpretação dos valores obtidos nos ensaios de dissolução é facilitada pela utilização de uma equação genérica, que traduz matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica (AGNES; ORTEGA, 2003). Em alguns casos, essa equação pode ser deduzida através de uma análise teórica do processo, como numa cinética de ordem zero. Na maioria dos casos, porém, não existe um fundamento teórico, sendo usada uma equação empírica mais adequada (COSTA; LOBO, 2001). Muitos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de descrever a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém (OFOEFULE; OKOLI; CHUKWU, 2000). A seguir, alguns dos principais modelos cinéticos estão mais bem explicados:

Cinética de ordem zero: ocorre a dissolução do fármaco a partir de formas farmacêuticas que não desagregam e que liberam o fármaco lentamente. Este modelo é utilizado desde que a área da forma farmacêutica não se modifique e que condições de equilíbrio não sejam atingidas. As formas farmacêuticas que apresentam este perfil são próprias de sistemas ideais de liberação prolongada, uma vez que liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo (COSTA; LOBO, 2001; AGNES; ORTEGA, 2003).

Cinética de primeira ordem: Pode ser aplicada a diversos tipos de formas farmacêuticas como, por exemplo, as formas farmacêuticas que contêm fármacos hidrossolúveis incorporados em matrizes porosas. A liberação do fármaco ocorre de forma proporcional à quantidade remanescente no interior da matriz, de tal modo que a quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo diminui (MULYE; TURCO¹, 1995 *apud* MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Modelo de Higuchi: Este modelo é bastante usado para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial. Higuchi desenvolveu diversos modelos teóricos para estudar a liberação de fármacos solúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes semi-sólidas e sólidas, descrevendo o mecanismo de liberação como um processo baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, a aplicação dessa relação em sistemas que intumescem pode ser insuficiente, já que sistemas deste tipo podem ser erodíveis, liberando o fármaco através do relaxamento das cadeias poliméricas (COSTA; LOBO, 2001; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Modelo de Hixson-Crowell: Este modelo aplica-se a formas farmacêuticas em que a dissolução ocorre em planos que são paralelos à superfície do fármaco – como os comprimidos – se as dimensões dos comprimidos diminuírem proporcionalmente durante todo o processo, mantendo a forma geométrica inicial. Portanto, quando este modelo é utilizado assume-se que a taxa de liberação é limitada pela dissolução das partículas do fármaco e não pela difusão destas partículas que possa ocorrer através da matriz polimérica (COSTA; LOBO, 2001).

Modelo de Korsmeyer e Peppas: Esta equação é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: a difusão do fármaco (transporte Fickiano) e a liberação do fármaco decorrente dos fenômenos de intumescimento/relaxamento do gel. Este modelo leva em conta tanto a difusão do fármaco quanto o relaxamento do gel como processos determinantes na liberação do fármaco. Portanto, este modelo é genericamente utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possam estar envolvidos mais do que um tipo de mecanismos de liberação (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL:

4.1.1 Equipamentos

- Agitador magnético Micro Química MQAMA 301;
- Agitador mecânico Fisaton 713;
- Balança analítica Gehaka AG 200;
- Balança Gehaka BG 2000;
- Banho Maria com circulação Marconi;
- Banho de Ultrassom Ultra Cleaner 800 A - Unique;
- Bomba peristáltica MS Tecnopon DMC-100;
- Câmera Digital CCD;
- Chapa Elétrica Fisatom;
- Dissolutor Hanson SR6;
- Durômetro Stokes;
- Espectrofotômetro UV-1601 UV-Visible Spectrophotometer Shimadzu;
- Estufa Fabbe LTDA;
- Friabilômetro Erweka Apparatebau GmbH tipo TAP;
- Leito Fluidizado LABMAC LM-FBD 5.0;
- Lupa estereoscópica Tecnival;
- Máquina compressora excêntrica Erweka Ek0;
- Paquímetro Mitutoyo analógico;
- pHmetro digital Gehaka PG 1800;
- Prensa hidráulica Pressure Gauge Shimadzu;

4.1.2 Padrão secundário de mesalazina

- Mesalazina USP, DEG, lote M20091010 #3

4.1.3 Matérias-primas, reagentes e solventes

- Celulose Microcristalina 200, Blanver[®];
- Polyox[®] WSR 1105 (massa molecular $0,9 \cdot 10^6$), Colorcon, lote WP330273;
- Dióxido de Silício coloidal, Blanver[®];
- Estearato de Magnésio, Facispa[®];
- Eudragit[®] L30 D -55 (copolímero do ácido metacrílico), Degussa[®].
- Dióxido de Titânio, Merck[®].
- Trietilcitrato, Vertelus[®]
- Talco
- Reagentes e Solventes grau analítico.

4.2 MÉTODOS:

4.2.1 Desenvolvimento de minicomprimidos de mesalazina

A produção dos minicomprimidos foi avaliada por três métodos: compressão direta, granulação por via úmida e granulação por via seca de acordo com as formulações apresentadas na Tabela 5. As misturas de pós e os granulados obtidos pelos diferentes métodos foram avaliados e apenas os que apresentaram características adequadas de fluxo foram submetidos à compressão em máquina

excêntrica (Erweka EK0) em punção plano (triplo) de 3,0 mm de diâmetro, gerando minicomprimidos de massa e dureza adequadas (Figura 7).

TABELA 5 - FORMULAÇÃO DOS MINICOMPRESSOS DE MSZ

Componentes	Formulação A	Formulação B	Formulação C
Mesalazina (MSZ)	40,0 %	40,0 %	40,0 %
Polyox WSR 1105 (PEO)	20,0 %	30,0 %	40,0 %
Celulose microcristalina 200	38,0 %	28,0 %	18,0%
Dióxido de silício coloidal	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Estearato de magnésio	1,5 %	1,5 %	1,5 %

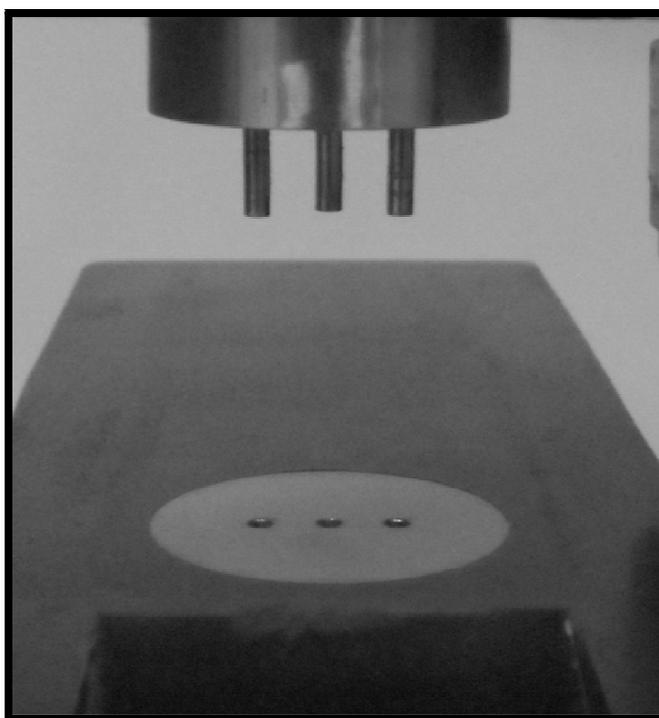


FIGURA 7 - PUNÇÃO PLANO TRIPLO PARA COMPRESSÃO DE MINICOMPRESSOS.

4.2.1.1 Compressão direta

Conforme formulações apresentadas na Tabela 5, o dióxido de silício coloidal foi misturado com a celulose microcristalina 200 e então selecionados em tamis 42 mesh. A esta mistura foi adicionada a MSZ, o PEO e o estearato de magnésio previamente classificados em tamis 42 mesh, mantendo-se o processo de mistura manual por 15 min.

4.2.1.2 Granulação por via úmida

A granulação por via úmida foi realizada manualmente. Inicialmente, pesou-se MSZ e a celulose microcristalina 200, as quais foram manualmente misturadas por cinco minutos. Duas massas foram preparadas, uma com xarope simples e outra com polivinilpirrolidona (PVP) solução aquosa a 5 % como agentes aglutinantes. As massas obtidas foram extrusadas em tamis invertido 12 mesh, e levadas à estufa (40 °C) por 4 horas.

Os extrusados secos foram triturados e misturados manualmente com os demais excipientes, e então submetidos à avaliação de fluxo.

4.2.1.3 Granulação por via seca

A mistura dos pós para a granulação por via seca foi preparada da mesma maneira que a apresentada na compressão direta (item 4.2.1.1). Esta mistura foi então submetida à compressão (punção planar 13 mm, máquina compressor excêntrica Erweka EK0), onde foram obtidos comprimidos com cerca de 400 mg, que foram manualmente triturados e padronizados. Os grânulos com faixa granulométrica de 355µm a 500 µm foram selecionados e seguiram para a avaliação de fluxo.

4.2.2 Avaliação de fluxo do pó

O fluxo das formulações foi analisado de acordo com a determinação do ângulo de repouso, do índice de compressibilidade e do fator de Hausner.

4.2.2.1 Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado em triplicata para a mistura de pós das três formulações. Deixou-se cair uma quantidade padronizada de pó (30 g), o mais regularmente possível, em um funil de 7,5 cm de diâmetro superior e 1,1 cm de diâmetro inferior, até formar um cone. O ângulo de repouso é uma constante referente ao ângulo tridimensional formado por um cone do material em relação à base horizontal (United States Pharmacopeia, 2008). Portanto, a altura e a base do cone formado foram medidas e a tangente do ângulo foi calculada através da seguinte equação:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{altura}}{0,5.\text{base}} \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde $\text{tg } \alpha = \text{tangente do ângulo } \alpha$

O ângulo de repouso (α) foi definido pela equação

$$\alpha = \arctg \alpha \quad (\text{Eq. 2})$$

Onde $\alpha = \text{ângulo de repouso}$ e $\arctg \alpha = \text{tangente inversa}$.

4.2.2.2 Determinação da densidade aparente (d_0) e compactada (d_c)

A determinação das densidades aparente e compactada da mistura de pós foi realizada em triplicata, manualmente, utilizando-se uma proveta de 50 ml.

Dez gramas da amostra foram exatamente pesados e o volume ocupado (V_0) foi medido. Posteriormente, submeteu-se as amostras a 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas, de aproximadamente 5 mm de altura. Quando a diferença entre V_{500} e V_{1250} foi superior a 1 ml, realizou-se quedas seriadas de 1250 até diferença inferior a 1 ml, obtendo-se o volume de compactação (V_c). As densidades aparentes (d_0) e a densidade compactada (d_c) foram calculadas pelas equações 3 e 4 (GUYOT *et al.*, 1995).

$$d_0 = \frac{M}{V_0} \quad (\text{Eq. 3})$$

$$d_c = \frac{M}{V_c} \quad (\text{Eq. 4})$$

Onde d_0 = densidade aparente; d_c = densidade compactada; M =massa da amostra; V_0 = volume ocupado do pó sem compactação e V_c = volume do pó após compactação.

4.2.2.3 Determinação do Índice de Compressibilidade e do Fator de Hausner

O fator de Hausner (FH) e o índice de compressibilidade (IC) foram calculados a partir dos resultados obtidos da determinação das densidades aparente e compactada através das seguintes equações (United States Pharmacopeia, 2008):

$$FH = \frac{d_c}{d_0} \quad (\text{Eq. 5})$$

Onde FH = fator de Hausner; d_c = densidade compactada e d_0 = densidade aparente.

$$IC = \frac{d_c - d_0}{d_0} \times 100 \quad (\text{Eq. 6})$$

Onde IC = índice de compressibilidade; d_c = densidade compactada e d_0 = densidade aparente.

4.2.3 Revestimento dos minicomprimidos em leito fluidizado

Os minicomprimidos obtidos de acordo com o item 4.2.1 foram revestidos em leito fluidizado LABMAC LM-FBD 5.0/wuster, em lotes de 130 g.

O revestimento entérico foi preparado pela dispersão de Eudragit[®] L30 D-55 em igual volume de água. A dispersão continha 10 % do peso seco do polímero de talco, 10% de trietilcitrate e 0,1 % de dióxido de titânio, previamente passado em ultraturrax.

O processo de revestimento foi realizado com temperatura de entrada de ar de 40 °C, mantendo-se o produto na mesma temperatura. A aplicação foi realizada com bomba peristáltica MS Tecnoyon DMC-100 com fluxo de 2,5 ml por minuto, depois de 10 minutos aumentou-se para um fluxo de 4 ml.min⁻¹ até conferir ganho de peso de 8 %. Durante todo o processo a dispersão foi mantida em agitador magnético para manter a sua homogeneidade.

4.2.4 Caracterização dos minicomprimidos

4.2.4.1 Determinação de peso

Foram individualmente pesados, em balança analítica, vinte minicomprimidos aleatoriamente escolhidos, de cada uma das formulações revestidas e não revestidas, determinando-se a média e o coeficiente de variação (CV) (Farmacopéia Brasileira, 2010).

4.2.4.2 Determinação das dimensões dos minicomprimidos

Foram determinadas a altura e diâmetro de vinte minicomprimidos aleatoriamente escolhidos, utilizando-se paquímetro analógico Mitutoyo, para cada uma das diferentes formulações, calculando-se, então, a média e o CV dos resultados.

4.2.4.3 Determinação da dureza

Foram realizadas dez determinações da dureza dos minicomprimidos de cada uma das formulações produzidas, utilizando durômetro (Stokes). A partir dos resultados obtidos, foram calculados a média e o CV (Farmacopéia Brasileira, 2010).

4.2.4.4 Determinação da friabilidade

Uma amostra de cerca de 3,0 g de minicomprimidos não revestidos, isenta de pó, foi exatamente pesada para cada uma das formulações. Esta amostra foi colocada em friabilômetro (Erweka GmbH, Bizen, Germany), juntamente com 200 esferas de vidro (diâmetro $\pm 2,5$ mm) para aumentar a abrasividade, o qual foi ligado a velocidade de 25 rpm por 4 minutos. Os minicomprimidos foram separados das esferas de vidro por tamis (abertura nominal de malha de 1,4 mm) e pesados em balança analítica. A porcentagem de friabilidade em relação ao peso inicial foi determinada (Farmacopéia Brasileira, 2010).

4.2.4.5 Análise por imagem

As amostras foram submetidas ao analisador de imagens, que consiste em uma câmara de vídeo CCD acoplada a uma lupa estereoscópica. Este conjunto está ligado a um microcomputador onde são processadas as informações da imagem digitalizada pelo programa *Image pro-plus*[®] (versão 1.2 Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA).

Os minicomprimidos desenvolvidos foram analisados, sendo que uma amostra foi colocada sobre placa de vidro com fundo escuro e iluminação superior e a imagem foi capturada, possibilitando a avaliação do aspecto externo dos minicomprimidos (PODCZECK; RAHMAN; NEWTON, 1999)

4.2.4.6 Determinação do teor de mesalazina nos minicomprimidos

O teor de MSZ nos minicomprimidos revestidos e não revestidos foi determinado por Espectroscopia no Ultravioleta, segundo metodologia proposta por Moharana *et al.* (2011).

Primeiramente construiu-se uma curva analítica de mesalazina para cálculo do teor. Para isso, preparou-se uma solução padrão dissolvendo a mesalazina em HCl 0,5N de modo a chegar em uma concentração de $100\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Diferentes alíquotas desta solução foram retiradas para fazer uma série de novas soluções em concentrações de $10\text{-}50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, as quais foram lidas em espectrofotômetro a 303nm. Com base nas leituras obtidas, construiu-se um gráfico absorvância *versus* concentração, utilizando-se o programa Microsoft Excel 2007[®].

Para a determinação do teor de cada uma das formulações, triturou-se uma amostra de minicomprimidos de MSZ e pesou-se exatamente uma quantidade referente à cerca de 5 mg de MSZ, que foi suspensa em HCl 0,5N em balão volumétrico de 50ml, perfazendo uma solução de $100\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. A partir desta solução, foi preparada uma solução com $40\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ a qual foi lida em espectrofotômetro (Shimadzu) UV/VIS a 303 nm. Com base na absorvância obtida, o teor de MSZ presente em cada formulação foi calculado a partir da curva analítica.

4.2.4.7 Determinação do nível de revestimento

A determinação do nível de revestimento das formulações foi calculada de acordo com o ganho de massa dos minicomprimidos após o processo de revestimento, considerando o teor de MSZ determinado para as formulações não revestidas. Desta forma, a subtração do teor de MSZ determinada nos minicomprimidos revestido do valor encontrado para os minicomprimidos não revestidos é o ganho, em mg %, de filme sobre os minicomprimidos (AMIGHI; MOES, 1996).

4.2.5 Obtenção de sistemas multiparticulados a partir dos minicomprimidos de MSZ

Os minicomprimidos foram encapsulados manualmente em cápsulas número zero, totalizando a dose de 120 mg de MSZ.

4.2.6 Metodologia analítica para perfil de dissolução

4.2.6.1 Curvas analíticas

Foram construídas curvas analíticas nos três meios utilizados nos ensaios de dissolução, meio ácido (pH 1,4), tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2. Foram utilizados dez pontos de leitura para a construção das curvas analíticas, sendo eles: 5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 15 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 35 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 45 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 55 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 65 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 75 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

Para o preparo da solução padrão de MSZ, foram pesados, analiticamente, 50 mg do padrão secundário de MSZ, que foram transferidos para balão volumétrico de 50 ml, cujo volume foi completado com ácido clorídrico pH 1,4, resultando em uma solução contendo 1,0 mg de MSZ por ml da solução, a qual foi mantida por 15 min em banho de ultrassom para garantir a total solubilização da MSZ. Desta solução, retirou-se uma alíquota de 10 ml, a qual foi transferida para um balão de 100 ml, originando uma solução de 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Esta solução foi utilizada para o preparo de soluções de concentração de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ à 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

O preparo das curvas analíticas para os meios tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2 adotou o mesmo procedimento que o utilizado para o preparo da curva analítica de MSZ em meio ácido clorídrico pH 1,4

A absorbância das soluções de diferentes concentrações foi lida em espectrofotômetro UV/VIS à 302 nm para a solução de ácido clorídrico pH 1,4 e à 330 nm para a soluções tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2, conforme descrito por Chuong, Christensen e Ayres (2008).

As absorbâncias obtidas nas leituras foram plotadas em um gráfico absorbância *versus* concentração, utilizando-se o programa Microsoft Excel 2007[®], onde foi feita a determinação da equação da reta e do coeficiente de determinação (R^2) para verificar a linearidade do método.

4.2.6.2 Especificidade

Para análise da especificidade do método, foi preparada uma solução placebo, contendo todos os componentes da formulação, com exceção do fármaco, para cada meio utilizado no ensaio de dissolução (pH 1,4; pH 6,0 e pH 7,2). A proporção dos excipientes utilizada respeitou a mesma proporção utilizada na formulação FB, apresentada na Tabela 5. As soluções foram preparadas de modo a conter uma concentração final de $30 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de PEO e $28 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de celulose microcristalina 200. Estas soluções foram lidas em espectrofotômetro UV/VIS a 302 nm (para o pH 1,4) e a 330 nm (para o pH 6,0 e 7,2).

Além disso, houve a investigação de influência do uso do aparato inovador (utilizado na dissolução dos minicomprimidos e descrito no item 5.6.1) na leitura das amostras. Para tanto, deixou-se o aparato em contato com cada um dos meios por um tempo de quatro horas e procedeu-se a leitura em espectrofotômetro UV/VIS nos mesmos comprimentos de onda já citados.

4.2.6.3 Perfil de dissolução das formulações

O ensaio de dissolução foi realizado para os sistemas multiparticulados desenvolvidos, segundo metodologia desenvolvida por Chuong, Christensen e Ayres (2008).

Este ensaio, com duração de doze horas, é dividido em três etapas. Na primeira etapa, com duas horas de duração, o meio foi constituído de 500 mL de solução de ácido clorídrico pH 1,4. Na segunda etapa, (com duração de duas horas) foram adicionados 245 ml de uma solução 0,09M de fosfato trissódico dodecahidratado ($\text{Na}_3\text{PO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$), resultando em um meio de dissolução com pH 6,0. Na terceira etapa (com duração de oito horas) foram adicionados 87 ml de solução de fosfato de trissódico dodecahidratado, que elevou o pH do para 7,2.

Para a execução deste ensaio, foi utilizado dissolutor Hanson[®] modelo SR6. Utilizou-se como sistema de agitação o aparato 2 (pá) a uma velocidade de 100 rpm e temperatura de $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. Foram retiradas alíquotas de 5ml (com reposição)

nos tempos 5, 30, 60, 90, 120, 125, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 360, 480 e 720 minutos. As alíquotas retiradas foram diluídas em uma proporção de 1:20 e teor de fármaco dissolvido foi avaliado em espectrofotômetro (Shimadzu) UV/VIS – no comprimento de onda de 302nm para a primeira etapa e de 330nm para a segunda e terceira etapa, conforme descrito na metodologia utilizada.

Para determinação da porcentagem de MSZ liberada *versus* tempo foram utilizadas as equações obtidas a partir da curva analítica em meio pH 1,4, pH 6,0 e pH 7,2.

4.2.7 Índice de intumescimento dos minicomprimidos de mesalazina

Os valores de índice de intumescimento foram obtidos através de método demonstrado por Moustafine, Zaharov e Kemenova (2006):

Os minicomprimidos revestidos foram exatamente pesados e alocados em cestos do equipamento dissolutor (Aparato 1), os quais foram submersos em meio pH 1,2 por 1 hora. Estes mesmos minicomprimidos foram imersos em fluido simulador do intestinal, pH 6,8 por mais 2 horas. A temperatura dos meios foi mantida em $37 \pm 0,5$ °C. Os cestos, acuradamente secados com papel filtro, foram pesados e recolocados no meio, a cada 15 min em meio ácido e a cada 20 minutos em pH 6,8. O índice de intumescimento (H%) foi calculado através da fórmula:

$$H\% = \frac{(m_2 - m_1)}{m_1} \times 100 \quad (\text{Eq. 7})$$

Onde: m_1 é a massa do minicomprimido seco e m_2 é a massa do comprimido após o intumescimento.

4.2.8 Eficiência de Dissolução (ED %)

A eficiência de dissolução foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução da MSZ no intervalo de tempo (t), através

do método dos trapezóides proposto por Khan (1975). A ED % foi determinada através da razão entre a ASC de zero a 360 min (ASC_{0-360}) e a área total do retângulo (ASC_{TR}), definida pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo de 360 min). A ED % pode ser definida pela seguinte equação:

$$ED \% = \frac{ASC_{(0-360)}}{ASC_{TR}} \times 100 \quad (\text{Eq. 8})$$

Os valores obtidos (n=6) foram submetidos a tratamento estatístico por ANOVA e teste de Tukey, sendo que valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (BOLTON¹, 1997 apud SERRA; STORPIRTIS, 2007).

4.2.9 Estudo da cinética de liberação da mesalazina

Os resultados obtidos a partir dos perfis de dissolução traçados foram submetidos a modelos matemáticos e estatísticos para a determinação da cinética de liberação a partir dos sistemas multiparticulados desenvolvidos.

Quatro modelos foram selecionados para a interpretação da cinética de dissolução de acordo com as equações cinéticas correspondentes:

- a) Modelo de ordem zero (Eq. 9): para cada formulação construiu-se um gráfico relacionando o tempo (em minutos) em função da quantidade de MSZ não dissolvida.

$$\%ND = kt \quad (\text{Eq. 9})$$

- b) Modelo de primeira ordem (Eq.10): para cada formulação foi construído um gráfico que relacionou tempo (minutos) em função do logaritmo neperiano da porcentagem de MSZ não dissolvida.

$$\%ND = 100(1 - e^{-kt}) \quad (\text{Eq. 10})$$

¹BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics and clinical applications**. New York: Marcel Dekker, 1997. p. 148-156.

- c) Modelo de Higuchi (Eq.11) – para cada formulação construiu-se um gráfico que relacionou a raiz quadrada do tempo (minutos) em função da porcentagem de MSZ dissolvida.

$$\%D = k\sqrt{t} \quad (\text{Eq. 11})$$

- d) Modelo de Hixson-Crowel (Eq. 12) – para cada formulação foi traçado um gráfico tempo (minutos) *versus* raiz cúbica da porcentagem de MSZ não dissolvida

$$\%ND^{1/3} = kt \quad (\text{Eq. 12})$$

O modelo cinético mais adequado para cada formulação é aquele próximo da perfeita linearidade, utilizando-se apenas os pontos que correspondem à fase ascendente das curvas dos perfis de dissolução. O modelo com o maior índice de correlação de Pearson (r) é o que melhor define a liberação do fármaco da forma farmacêutica (SCHESHOWITSCH; PEREIRA; CRUZ, 2007).

O modelo de Korsmeyer e Peppas foi utilizado para elucidar o mecanismo de liberação do fármaco da forma farmacêutica. Este modelo é calculado com a seguinte equação

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (\text{Eq. 13})$$

Onde M_t/M_∞ representa a fração dissolvida do fármaco em um tempo t , k é a constante de dissolução e n é o expoente de liberação, o qual é utilizado para caracterizar os diferentes mecanismos de liberação.

Para as formulações que apresentaram um tempo de espera (l) para o início da liberação do fármaco, utilizou-se a equação de Korsmeyer e Peppas modificada (AGNES; ORTEGA, 2003):

$$\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty} = k(t-l)^n \quad (\text{Eq. 14})$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DESENVOLVIMENTO DOS MINICOMPRIADOS DE MESALAZINA

A avaliação do fluxo é uma das mais importantes ferramentas no desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida, uma vez que a produção industrial requer fluxo de pó contínuo durante todo o processo (YANG; VENKATESHI; FASSIHI, 1996). Devido ao estreito diâmetro da câmara de compressão utilizada para a obtenção dos minicomprimidos (3 mm), o pó utilizado para compressão deve apresentar excelentes propriedades de fluxo (BRABANDER *et al.*, 2000).

A realização de ensaios tecnológicos possibilita definir as propriedades de fluxo do pó, conforme demonstrado na tabela abaixo:

TABELA 6 – RELAÇÃO ENTRE ENSAIOS TECNOLÓGICOS E PROPRIEDADE DE FLUXO DO PÓ

Propriedade de Fluxo	Ângulo de Repouso (°)	Índice de compressibilidade (%)	Fator de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1,00 – 1,11
Bom	31-35	11 – 15	1,12 – 1,18
Razoável	36-40	16 – 20	1,19 – 1,25
Aceitável	41-45	21 – 25	1,26 – 1,34
Ruim	46-55	26 – 31	1,35 – 1,45
Muito ruim	56-65	32 – 37	1,46 – 1,59
Muito, muito ruim	> 66	> 38	> 1,60

FONTE: United States Pharmacopeia, 2008

O ângulo de repouso determina a resistência de movimento entre as partículas. A determinação do índice de compressibilidade e do fator de Hausner tem sido considerada o modo mais simples, rápido e comum de prever as propriedades de fluxo de uma mistura (United States Pharmacopeia, 2008).

A MSZ isolada, de acordo com parâmetros descritos na Tabela 6, apresenta propriedades de fluxo muito, muito ruim, como é possível ver com

resultados apresentados na Tabela 7. Dessa forma, buscou-se a utilização da técnica mais adequada para a obtenção de formulações com propriedades de fluxo condizentes para a obtenção de minicomprimidos. Foram avaliadas as técnicas de compressão direta, granulação por via úmida e granulação por via seca.

TABELA 7 – AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DA MSZ

Ângulo de Repouso (°)	Índice de compressibilidade (%)	Fator de Hausner
51	46	1,85
Ruim	Muito, muito ruim	Muito, muito ruim

5.1.1 Compressão direta

Os resultados obtidos pela mistura de pós, preparada para a compressão direta estão escritos na Tabela 8:

TABELA 8 – PROPRIEDADES DE FLUXO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES PARA COMPRESSÃO DIRETA

Ensaio	FA	FB	FC
Ângulo de Repouso	34°	45°	48°
Índice de compressibilidade (%)	24,27±0,45	19,71±1,45	23,95±1,31
Fator de Hausner	1,32±0,01	1,24±0,02	1,32±0,02

*média ± desvio padrão (DP); n=3

As formulações apresentaram propriedades de fluxo classificadas entre ruim e bom, em relação aos parâmetros apresentados na Tabela 6. Para a obtenção de minicomprimidos, estas propriedades de fluxo são impróprias, o que impossibilitou a obtenção dos minicomprimidos por compressão direta.

5.1.2 Granulação por via úmida

Para o preparo da massa e obtenção do granulado por granulação por via úmida, foram avaliados o xarope simples e solução aquosa a 5% de PVP como agentes aglutinantes. O xarope simples foi primeiramente selecionado, pois se buscava a mínima interferência possível do agente aglutinante no comportamento de dissolução da forma farmacêutica

O extrusado seco obtido a partir do preparo da massa não apresentou características físicas que permitissem a sua trituração, mesmo após o aumento do tempo de secagem para 24 h. Este comportamento foi independente do agente aglutinante utilizado. Desta forma, esta técnica demonstrou não ser adequada para os materiais testados.

5.1.3 Granulação por via seca

Após os processos prévios de compressão e quebra, descritos no item 4.2.1.3, grânulos com diâmetro entre 355 µm e 500 µm foram selecionados para serem avaliados. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

TABELA 9 – PROPRIEDADES DE FLUXO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES APÓS GRANULAÇÃO POR VIA SECA

Ensaio	FA*	FB*	FC*
Ângulo de Repouso	26°	29°	29°
Índice de compressibilidade (%)	2,92 ± 0,37	5,12 ± 0,37	4,65 ± 0,02
Fator de Hausner	1,03 ± 0,00	1,05 ± 0,00	1,05 ± 0,00

*média ± DP; n=3

Os grânulos obtidos a partir de granulação por via seca apresentaram adequadas propriedades de fluxo para a compressão dos minicomprimidos, já que,

de acordo com valores mostrados na Tabela 6, o fluxo dos granulados foi classificado como excelente para as três formulações.

5.1.4 Obtenção dos minicomprimidos

Os granulados das formulações FA, FB e FC obtidos por granulação via seca foram comprimidos em máquina excêntrica, sem a adição de novos excipientes. Os minicomprimidos obtidos receberam a mesma nomenclatura de suas respectivas formulações, sendo denominados FA, FB e FC. Na sequência, os comprimidos foram submetidos ao processo de revestimento, e os comprimidos revestidos foram denominados de FAR, FBR e FCR.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS SEM REVESTIMENTO

Na Tabela 10, estão descritos os resultados da caracterização física e quantitativa de teor de minicomprimidos.

TABELA 10 – AVALIAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS NÃO REVESTIDOS CONTENDO MSZ

Análise	FA*	FB*	FC*	Especificação
Friabilidade (%)	0,64	0,75	0,68	1,5
Dureza (Kgf)	6,2 ± 0,4	6,6 ± 0,3	6,3 ± 0,3	≥ 3
Espessura (mm)	2,75 ± 0,11	2,85 ± 0,13	3,00 ± 0,09	-
Diâmetro (mm)	3,00 ± 0,02	3,00 ± 0,02	3,00 ± 0,02	-
Peso Médio (mg)	28,03 ± 0,28	26,58 ± 0,38	27,01 ± 0,47	-
Teor (mg %)	38,70 ± 0,53	40,17 ± 0,31	39,64 ± 1,33	36 ≤ R ≤ 44

*média ± CV

Os minicomprimidos obtidos apresentaram boa análise visual, com superfície lisa, mas com pequenas rebarbas nas bordas. Apesar disto, as formulações apresentaram valores friabilidade dentro do esperado, considerando o valor de

referência apresentado na literatura para comprimidos (Farmacopéia Brasileira, 2010) e não foi observada a ocorrência de *capping*.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS MINICOMPRIADOS COM REVESTIMENTO

As características dos minicomprimidos contendo MSZ após a aplicação do revestimento estão apresentadas na Tabela 11.

TABELA 11 – AVALIAÇÃO DOS MINICOMPRIADOS REVESTIDOS CONTENDO MSZ

Análise	FAR*	FBR*	FCR*
Espessura (mm)	2,98 ± 0,10	3,05 ± 0,15	3,20 ± 0,27
Diâmetro (mm)	3,20 ± 0,02	3,20 ± 0,02	3,20 ± 0,02
Peso Médio (mg)	30,25 ± 0,40	28,72 ± 0,41	29,21 ± 0,70
Teor (mg %)	35,62 ± 0,04	36,88 ± 0,05	36,51 ± 0,04

*média ± CV

As três formulações desenvolvidas apresentaram teor de MSZ de acordo com suas respectivas composições. Após a aplicação do revestimento, como era esperado, os minicomprimidos tiveram uma redução no teor de MSZ, pois sua determinação foi feita a partir da mesma massa que a utilizada para a determinação do teor em minicomprimidos não revestidos. Esta redução está relacionada ao nível de revestimento aplicado (AMIGHI; MOES, 1996).

Os valores de nível de revestimento, em mg %, encontrados para as formulações desenvolvidas, calculados em relação aos minicomprimidos sem revestimento, estão de acordo com o ganho de peso de 8 % que as formulações obtiveram durante o processo de revestimento, demonstradas na Tabela 12. Esta tabela ainda mostra porcentagem de ganho de peso referente ao nível de revestimento encontrado.

TABELA 12- NÍVEL DE REVESTIMENTO

	FAR	FBR	FCR
Nível de revestimento (mg %)	3,08	3,29	3,13
% de aumento de peso correspondente	7,96	8,19	7,89

5.4 ANÁLISE DOS MINICOMPRIADOS POR IMAGEM

As Figuras 8, 9 e 10 mostram, à esquerda, as imagens dos minicomprimidos revestidos e, à direita, a imagem da parede revestida do minicomprimido, com aumento de duas vezes.

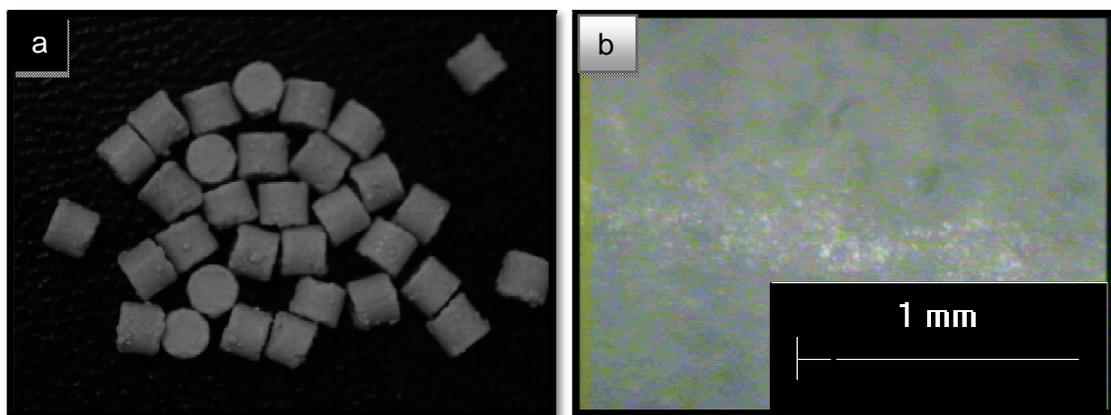


FIGURA 8 – a) MINICOMPRIADOS FORMULAÇÃO FAR B) VISTA DA PAREDE DE UM MINICOMPRIADO COM AUMENTO DE 2 VEZES

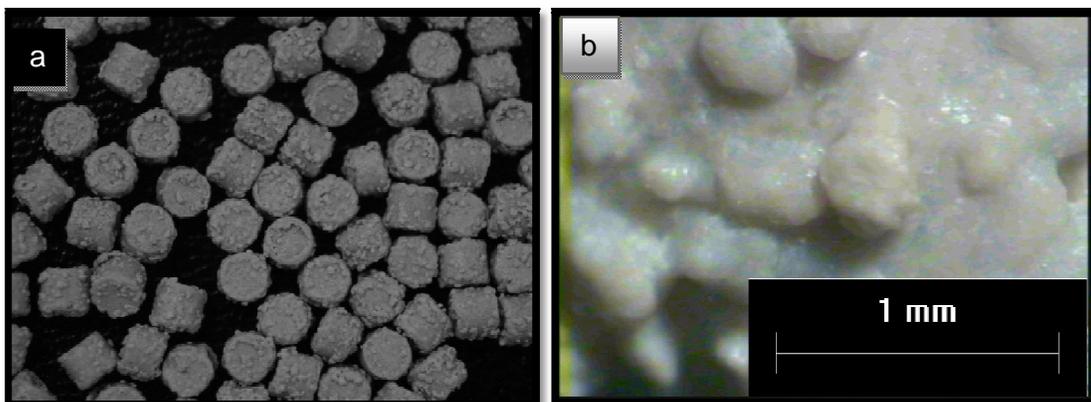


FIGURA 9 – a) MINICOMPRIADOS FORMULAÇÃO FBR b) VISTA DA PAREDE DO MINICOMPRIADO COM AUMENTO DE 2 VEZES

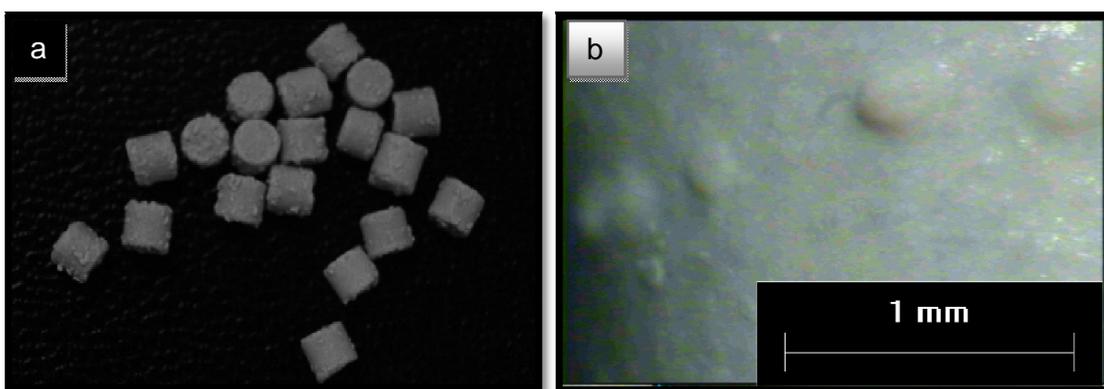


FIGURA 10 – a) MINICOMPRIADOS FORMULAÇÃO FCR b) VISTA DA PAREDE DO MINICOMPRIADO COM AUMENTO DE 2 VEZES

Com base nestas imagens é possível observar que a formulação FBR apresentou superfície irregular com vários grânulos aderidos em sua parede. Este fato pode ter ocorrido pela presença de rebarbas nos minicompriados após o processo de compressão. Com o processo de revestimento, estas rebarbas se soltaram dos minicompriados, devido ao atrito, e voltaram a aderir em suas paredes, na forma de protuberâncias. As formulações FAR e FCR também apresentaram esta característica, porém de forma menos acentuada, sendo que os minicompriados FAR foram os que apresentaram melhor aspecto visual.

A Figura 11 apresenta o sistema multiparticulado na forma de minicompriados encapsulados em cápsula tamanho zero.



FIGURA 11 – FORMAS FARMACÊUTICAS MULTIPARTICULADAS NA FORMA DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS (FAR; FBR e FCR)

5.5 METODOLOGIA ANALÍTICA PARA ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

5.5.1 Intervalo de Linearidade

As curvas analíticas da MSZ encontradas, para cada meio analisado, estão representadas nas Figuras 12, 13 e 14, onde constam suas respectivas equações da reta e coeficiente de determinação (R^2). O intervalo de linearidade do método está compreendido entre as concentrações 5 e 100 $\mu\text{g/ml}$, corroborando com os anteriormente relatados por Chuong, Crhistensen e Ayres (2008) e Déo (2008). Segundo a resolução RE 899/2003 da ANVISA, a linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. Esta norma exige que a linearidade seja determinada utilizando, pelo menos, cinco concentrações diferentes. Neste estudo, a curva traçada foi feita com base na absorbância de dez concentrações diferentes.

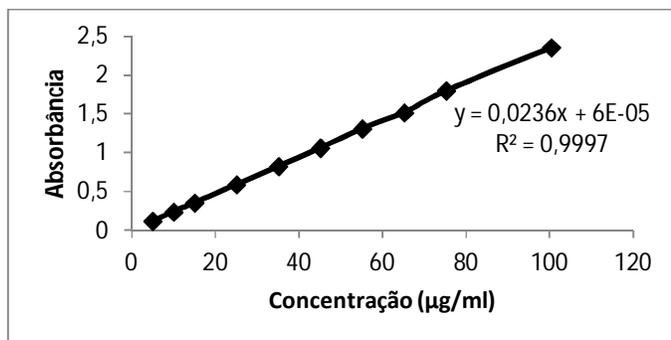


FIGURA 12 - INTERVALO DE LINEARIDADE DA MSZ EM ÁCIDO CLORÍDRICO pH1,4, λ 302nm

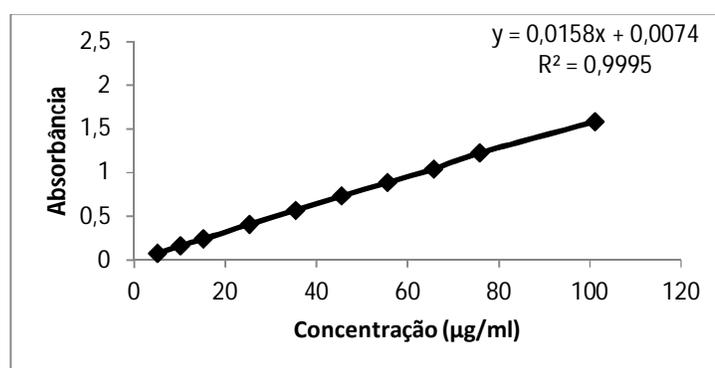


FIGURA 13 - INTERVALO DE LINEARIDADE DA MSZ EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,0, λ 330nm

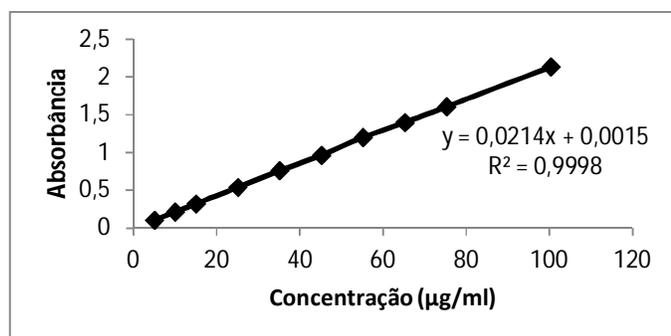


FIGURA 14 - INTERVALO DE LINEARIDADE DA MSZ EM TAMPÃO FOSFATO pH 7,2, λ 330nm

5.5.2 Especificidade

A especificidade é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto na presença de outros componentes (BRASIL, 2003).

Para tanto, foram feitas soluções placebo das formulações para cada meio de análise, para investigar se os excipientes apresentavam alguma influência na leitura das amostras dos minicomprimidos. Os resultados estão apresentados na tabela abaixo:

TABELA 13 – ANÁLISE DA INTERFERÊNCIA DOS EXCIPIENTES NA LEITURA DAS AMOSTRAS NOS DIFERENTES MEIOS DE ANÁLISE

	pH 1,4	pH 6,0	pH 7,2
Leitura	0,0003 ± 0,0002	0,0008 ± 0,0001	0,0004 ± 0,0000

Observou-se que essas leituras foram muito baixas, próximas do valor zero. Segundo Skoug e colaboradores (1997), a falta de absorvância do placebo no comprimento de onda utilizado no método, indica a especificidade do método. Como os parâmetros analisados demonstraram uma absorvância muito baixa, o método foi considerado específico. Também se procurou interferência do aparato inovador (utilizado nos ensaios de dissolução) na leitura das amostras, e as soluções que permaneceram em contato ($t = 4$ hr) com o aparato não apresentaram absorvância.

5.6 PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES

5.6.1 Perfil de dissolução das formulações sem revestimento

Os valores encontrados para o perfil de dissolução das formulações não revestidas estão apresentados na Tabela 14. Estes resultados também estão apresentados na forma de gráfico na Figura 15.

TABELA 14 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FA, FB E FC

pH	Tempo (min)	FA (%)*	FB (%)*	FC (%)
1,4	5	26,84±3,35	8,44±0,82	8,09±0,66
1,4	30	63,54±0,40	39,36±2,35	34,86±2,23
1,4	60	83,38±0,79	74,00±2,72	65,77±2,07
1,4	120	85,94±0,27	86,62±3,42	89,24±1,46

* média ± CV; (n=6)

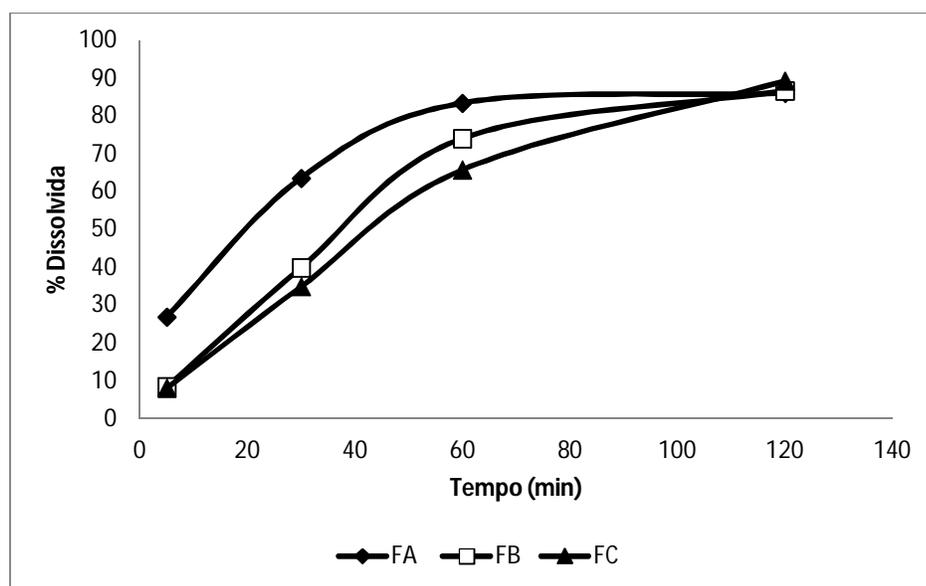


FIGURA 15 - PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FA, FB E FC

Os ensaios de dissolução para as formulações sem revestimento foram conduzidos apenas até o tempo de 120 min, pois todas as formulações já apresentaram uma liberação superior a 80 % neste tempo.

Apesar da presença de um polímero modulador da liberação, o PEO, não houve um retardo da liberação do fármaco das matrizes hidrofílica. As formulações não podem ser caracterizadas como de liberação imediata, já que para isso, deveria ocorrer uma liberação de pelo menos 75 % do fármaco em um tempo de 45 min, o que não ocorreu (BRASIL, 2010). Entretanto, o prolongamento da liberação do fármaco não ocorreu por um extenso período de tempo. Uma maior prolongação da liberação da MSZ poderia ser alcançada com a utilização de PEO de maior massa molecular, como demonstrado por Maggi *et.al.* (2002) ao comparar o perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de diltiazem a partir de sistemas matriciais

feitos com PEO de massa molecular $0,9.10^6$ (Polyox[®] WSRN 1105) e $4,0.10^6$ (Polyox[®] WSRN 301). Foi observado que a matriz feita com o segundo polímero prolongou a liberação do fármaco até um tempo de 720 min, enquanto a matriz de Polyox WSRN 1105 já havia liberado todo o fármaco presente na formulação num tempo de 360 min.

Além disso, o uso de maior quantidade de polímero modulador poderia causar um prolongamento da liberação do fármaco. Raj *et. al.* (2010), em seu trabalho, demonstraram que a liberação do fármaco é dependente da porcentagem de polímero utilizada nas formulações. Uma maior concentração de polímero, além de aumentar a viscosidade da camada de gel formada, leva à formação de um maior caminho difusional. Isto leva à diminuição da difusão do fármaco e, conseqüentemente, à diminuição da velocidade de liberação do fármaco.

5.6.2 Perfil de dissolução das formulações revestidas

A seguir (Tabela 15 e Figura 16) estão demonstrados os valores de dissolução das formulações revestidas FAR, FBR e FCR:

TABELA 15 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR

pH	Tempo (min)	FAR (%)	FBR (%)	FCR (%)
1,4	5	3,11 ± 0,33	1,02 ± 1,20	1,48 ± 0,11
1,4	30	7,55 ± 0,61	1,94 ± 1,03	1,35 ± 1,01
1,4	60	10,15 ± 0,46	2,38 ± 1,01	1,86 ± 1,72
1,4	120	14,01 ± 0,25	3,46 ± 0,39	2,59 ± 2,39
6,0	125	16,04 ± 0,20	6,85 ± 0,23	2,28 ± 2,40
6,0	150	20,04 ± 0,15	21,03 ± 0,33	8,79 ± 0,53
6,0	180	41,14 ± 0,08	41,51 ± 0,23	30,60 ± 0,19
6,0	210	62,82 ± 0,06	60,11 ± 0,21	53,60 ± 0,29
6,0	240	78,14 ± 0,03	74,32 ± 0,07	66,92 ± 0,17
7,2	270	94,25 ± 0,02	87,03 ± 0,01	81,67 ± 0,04
7,2	300	96,57 ± 0,01	88,28 ± 0,02	86,24 ± 0,03
7,2	360	95,37 ± 0,01	89,24 ± 0,01	87,44 ± 0,04
7,2	480	95,59 ± 0,02	89,50 ± 0,01	88,92 ± 0,04
7,2	720	96,57 ± 0,01	90,34 ± 0,01	91,31 ± 0,04

* média ± CV; (n=6)

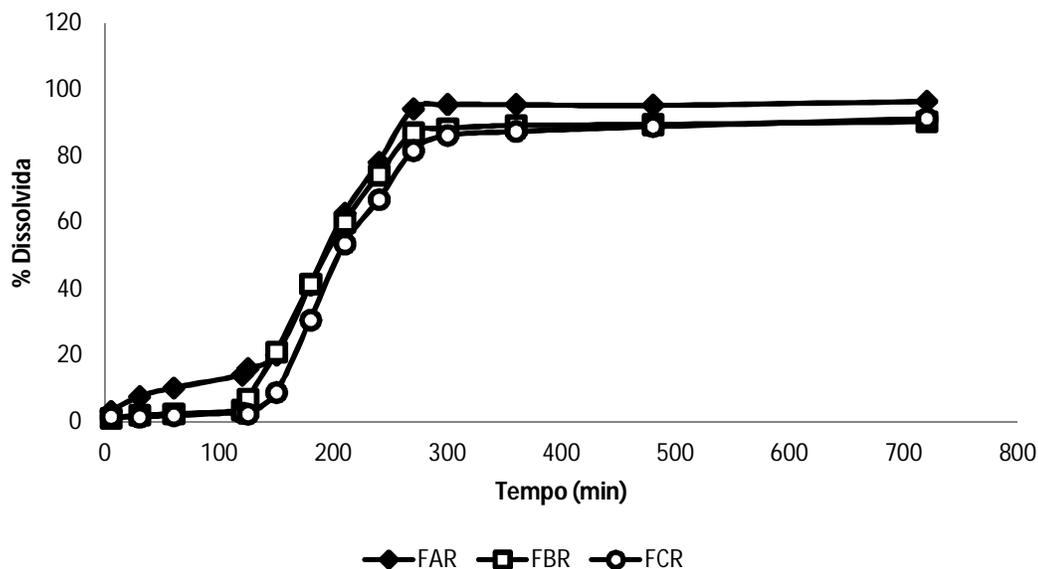


FIGURA 16 - PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), para que um medicamento seja classificado como sendo de liberação retardada, a média de dissolução do fármaco das unidades, em meio ácido, não pode ser superior a 10% do valor declarado e nenhuma unidade individual pode apresentar quantidade dissolvida superior a 25%. Desta forma, as formulações FBR e FCR podem ser consideradas como sendo de liberação retardada, pois apresentaram, ao final do estágio ácido, um índice de dissolução inferior ao determinado na literatura oficial (aproximadamente 3,46% e 2,59% respectivamente) como é possível observar na Tabela 15. A formulação FAR não apresentou características de liberação retardada, uma vez que apresentou maior porcentagem de liberação do fármaco logo no início do ensaio, chegando a liberar aproximadamente 14% de fármaco ao final do estágio ácido. Este fato pode ter ocorrido pelo fato de a formulação FAR apresentar menor quantidade de polímero PEO, conseqüentemente, nesta formulação o sistema matricial oferece menos obstáculos para que o fármaco se liberte da matriz e alcance o meio dissolutor.

Observa-se no perfil de liberação da formulação FBR que, após a retenção inicial no tempo de 120 min, há uma liberação acentuada do fármaco, que se aproxima muito do perfil encontrado para a formulação FAR. Este fenômeno pode ter ocorrido devido à presença dos grânulos que aderiram à superfície do minicomprimido durante o processo de revestimento, conforme mostrado na Figura 9, uma vez que estes grânulos podem apresentar o fármaco mais disponível para liberação.

Durante a execução do experimento prático, notou-se que os minicomprimidos de diferentes formulações tiveram comportamentos bem distintos. Na primeira etapa, em meio ácido, os minicomprimidos permaneceram aglomerados no fundo da cuba, como se fossem um corpo único, não sendo possível avaliar o seu comportamento como múltiplas unidades de liberação. Este comportamento é possível de ser visto nas Figuras 17, 18 e 19:

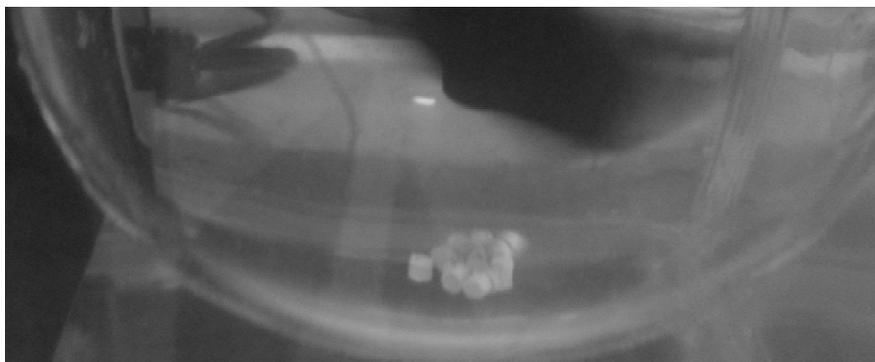


FIGURA 17 – FORMULAÇÃO FAR EM MEIO ÁCIDO (TEMPO 120 min)

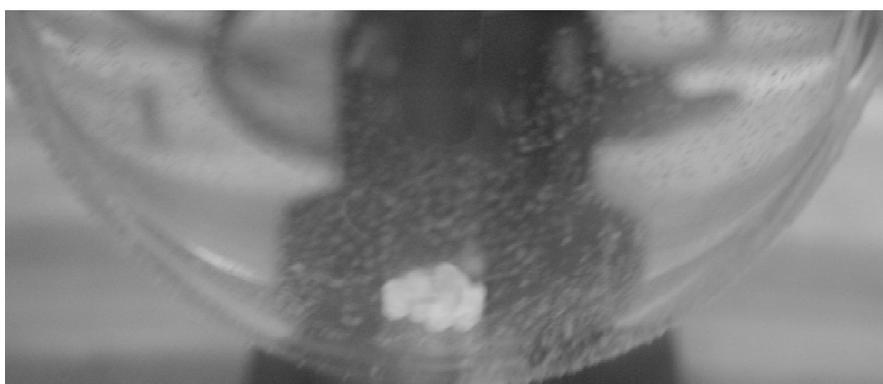


FIGURA 18 – FORMULAÇÃO FBR EM MEIO ÁCIDO (TEMPO 120 min)



FIGURA 19 – FORMULAÇÃO FCR EM MEIO ÁCIDO (TEMPO 120 min)

Já em pH 6,0, com o início da efetiva quebra do polímero de revestimento e início do intumescimento dos minicomprimidos, estes flutuaram no fundo da cuba, sendo que este comportamento foi mais visível na FCR, devido à maior quantidade de polímero empregada e, conseqüentemente, maior intumescimento das subunidades. A seguir, as Figuras 20, 21 e 22 demonstram este comportamento:

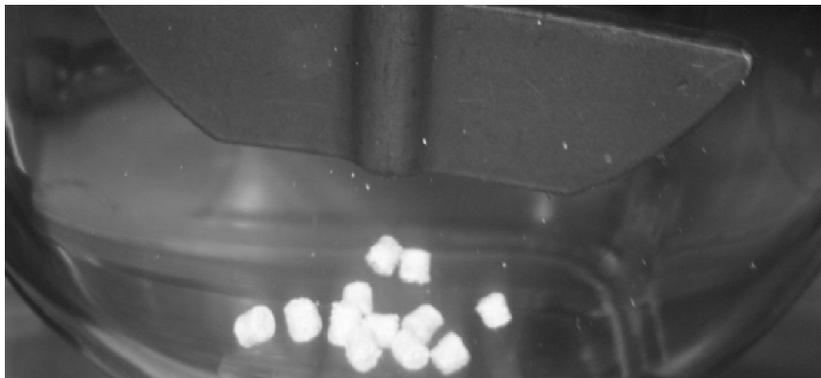


FIGURA 20 – FORMULAÇÃO FAR EM MEIO pH 6,0 (TEMPO 210 min)

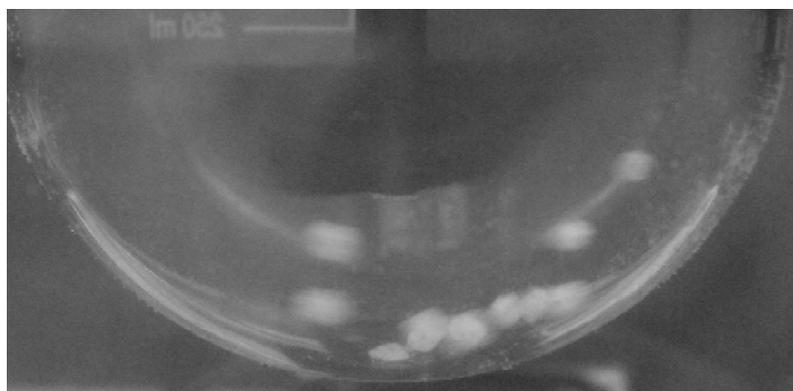


FIGURA 21 – FORMULAÇÃO FBR EM MEIO pH 6,0 (TEMPO 210 min)

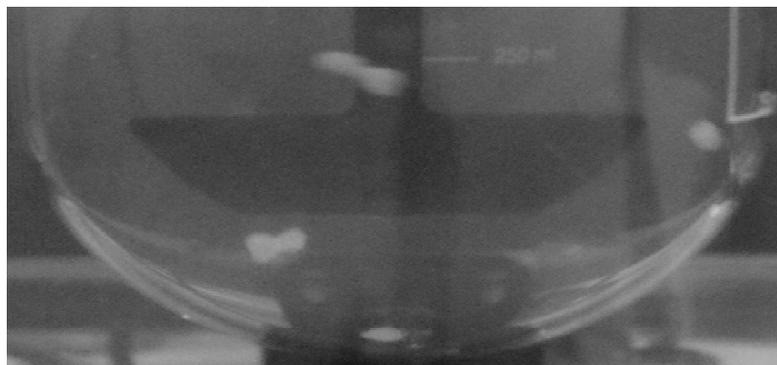


FIGURA 22 – FORMULAÇÃO FCR EM MEIO pH 6,0 (TEMPO 210 min)

Também houve uma grande diferença comportamental com a mudança do meio para pH 7,2, sendo que os minicomprimidos da formulação FAR ainda permaneceram no fundo da cuba, e as formulações FBR e FCR se mantiveram por bastante tempo na superfície do meio (Figuras 23, 24 e 25).

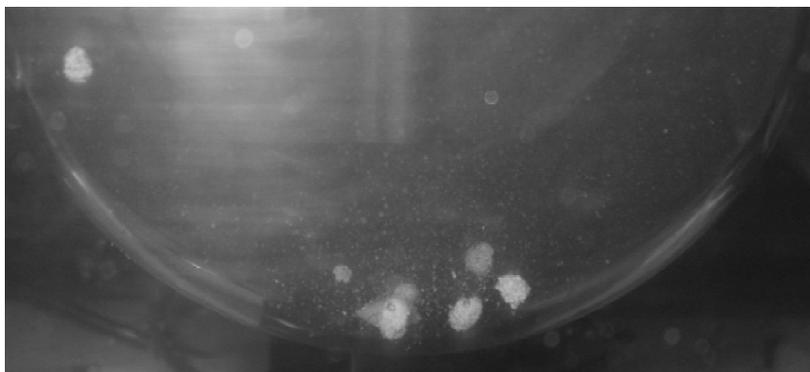


FIGURA 23 – FORMULAÇÃO FAR EM MEIO pH 7,2 (TEMPO 270 min)

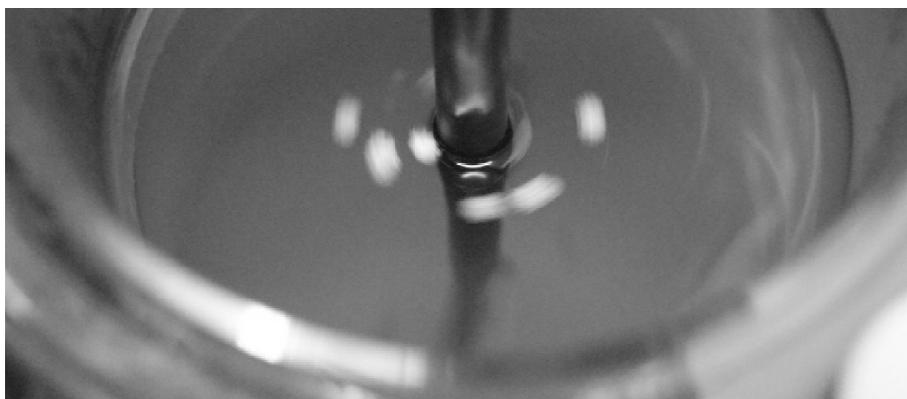


FIGURA 24 – FORMULAÇÃO FBR EM MEIO pH 7,2 (TEMPO 270 min)

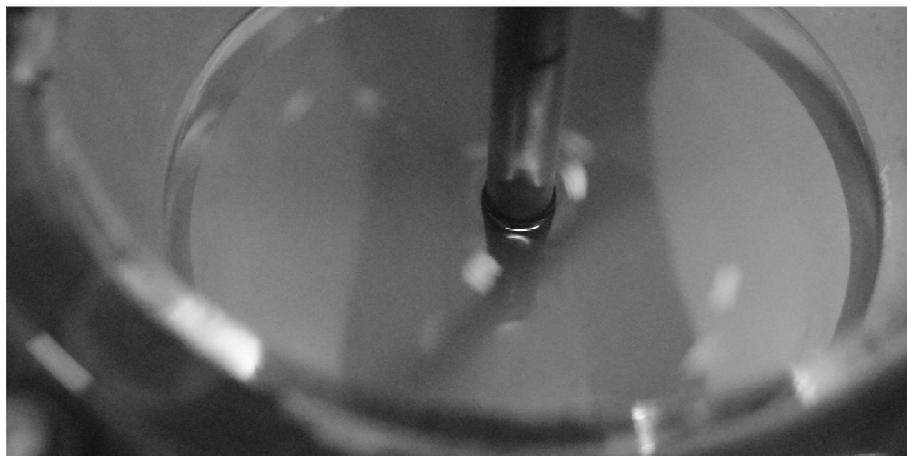


FIGURA 25 – FORMULAÇÃO FCR EM MEIO pH 7,2 (TEMPO 270 min)

Devido a esta diferença de comportamento, o perfil de dissolução encontrado para as formulações poderia não estar retratando o seu desempenho real, uma vez que no início da análise as subunidades permaneciam unidas como um corpo único, o que impossibilitou que o meio dissolutor entrasse em contato com

a superfície de todos os minicomprimidos. Com o decorrer da análise, as subunidades intumesceram e permaneceram flutuando na cuba (principalmente as formulações FBR e FCR) e girando junto com a pá do equipamento, o que poderia estar influenciando na velocidade da dissolução do fármaco no meio.

O mesmo problema de aglomeração dos minicomprimidos durante o teste de dissolução foi relatado em estudo, feito por Kawamura (2011), com minicomprimidos revestidos entericamente. Foi observado que os minicomprimidos permaneceram aglomerados no fundo da cuba de dissolução, o que não permitia a avaliação individual de cada subunidade. Desta forma, o autor sugeriu o uso de um “*sinker*” inovador, que mantivesse os minicomprimidos separados durante o ensaio, possibilitando a avaliação de cada subunidade individualmente.

Com base nessa perspectiva, o ensaio de dissolução foi novamente realizado, fazendo o uso de um aparato não oficial (neste trabalho chamado de aparato inovador) para que os minicomprimidos fossem mantidos separados no início do ensaio e para que se mantivessem no fundo da cuba durante o decorrer da análise. O aparato inovador utilizado nos ensaios foi produzido no laboratório de Tecnologia Farmacêutica, seguindo as mesmas características do “*sinker*” inovador apresentado por Kawamura (2011). Foram utilizados materiais feitos de aço inoxidável para que não houvesse interferência na leitura das amostras. O aparato inovador está demonstrado na Figura 26.



FIGURA 26 – APARATO INOVADOR PARA DISSOLUÇÃO DE MINICOMPRESSOS – VISTA LATERAL E SUPERIOR

Este aparato tem altura de 1,5 cm e cada mola tem um diâmetro interno de 5 mm, o que possibilita que os minicomprimidos (com diâmetro de 3 mm) não tenham suas laterais pressionadas pelo arame da mola e que tenham espaço para intumescerem durante o decorrer da análise. Cada mola do aparato comporta até três minicomprimidos.

Os ensaios de dissolução foram repetidos para as três formulações, utilizando os aparatos desenvolvidos e os resultados estão demonstrados na Tabela 16 e Figura 27. Os perfis de dissolução das formulações utilizando o aparato inovador foram denominados de FAR1, FBR1 e FCR1.

TABELA 16 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR1, FBR1 E FCR1

pH	Tempo (min)	FAR1 (%)	FBR1 (%)	FCR1 (%)
1,4	5	1,08 ± 0,33	0,92 ± 1,20	0,89 ± 0,15
1,4	30	3,98 ± 0,61	1,68 ± 1,03	1,43 ± 1,16
1,4	60	7,39 ± 0,46	1,99 ± 1,01	1,71 ± 2,14
1,4	120	14,74 ± 0,25	2,98 ± 0,39	2,78 ± 2,37
6,0	125	17,04 ± 0,20	7,01 ± 0,23	4,04 ± 1,45
6,0	150	29,06 ± 0,15	26,01 ± 0,33	21,17 ± 0,26
6,0	180	54,86 ± 0,08	53,19 ± 0,23	41,46 ± 0,16
6,0	210	82,39 ± 0,06	81,59 ± 0,21	76,17 ± 0,23
6,0	240	91,11 ± 0,03	89,79 ± 0,07	90,81 ± 0,13
7,2	270	93,54 ± 0,02	90,80 ± 0,01	94,01 ± 0,04
7,2	300	94,28 ± 0,01	90,98 ± 0,02	95,01 ± 0,04
7,2	360	94,82 ± 0,01	91,71 ± 0,01	95,62 ± 0,03
7,2	480	95,99 ± 0,02	92,00 ± 0,01	96,81 ± 0,04
7,2	720	95,99 ± 0,01	92,22 ± 0,01	98,09 ± 0,03

* média ± CV; (n=6)

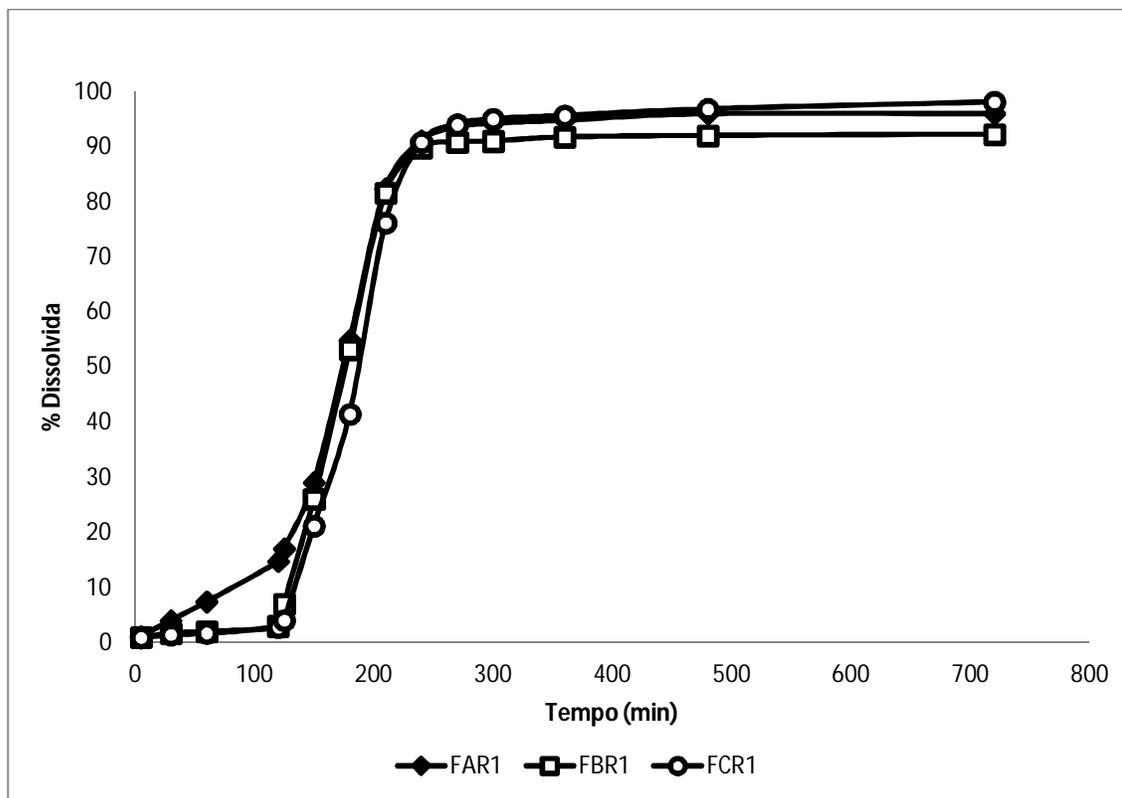


FIGURA 27 - PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR1, FBR1 E FCR1

As Figuras 28, 29 e 30 mostram o perfil de dissolução de cada uma das formulações de minicomprimidos com e sem o uso do aparato inovador.

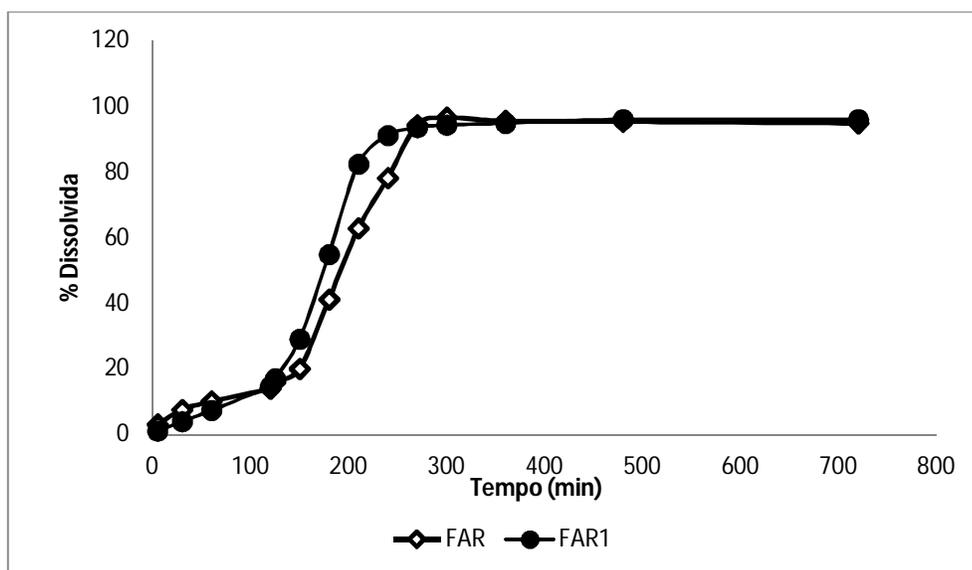


FIGURA 28 - PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FAR E FAR1

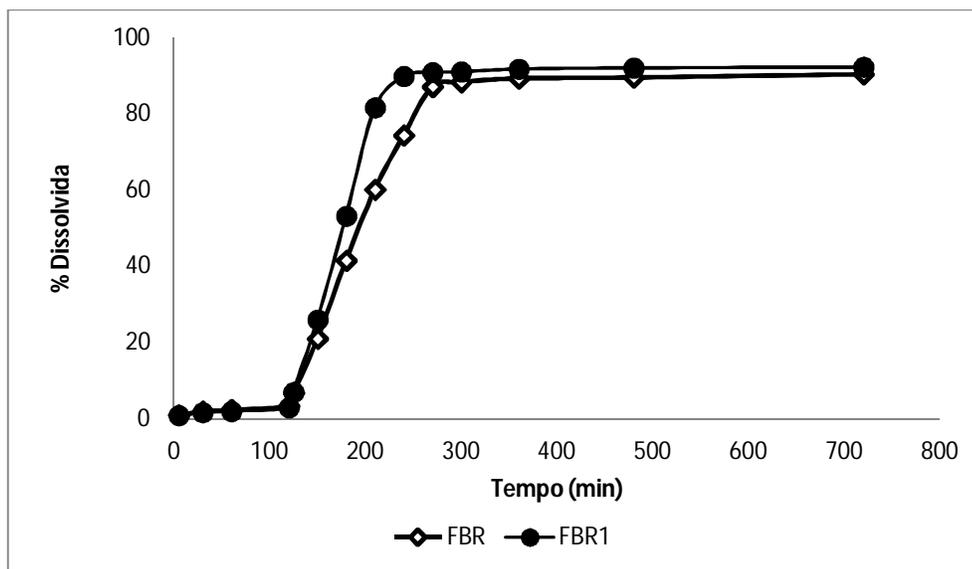


FIGURA 29 - PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FBR E FBR1

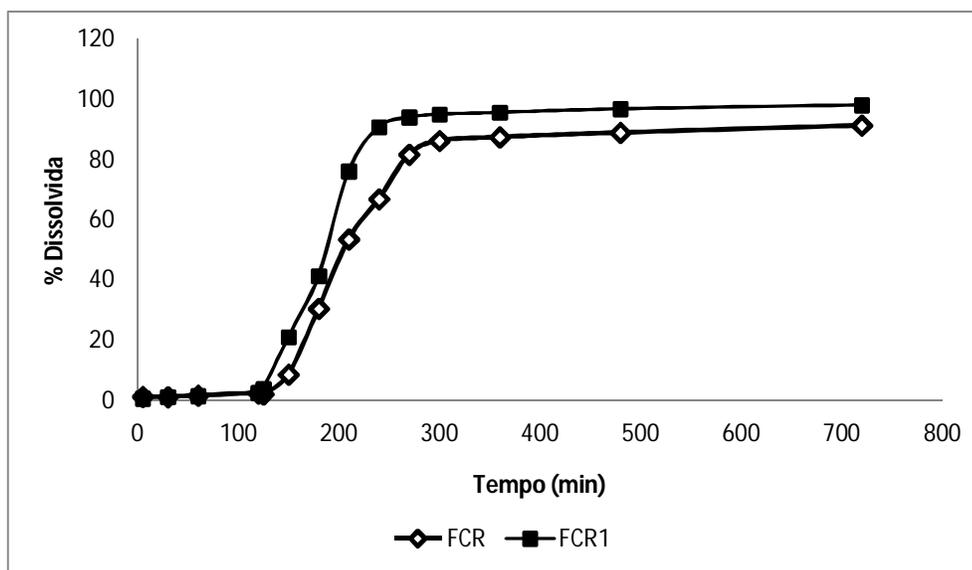


FIGURA 30 - PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES FCR E FCR1

Nas três situações é possível notar que, com o uso do aparato inovador, as três formulações apresentaram a liberação do fármaco um pouco mais acelerada do que nas análises feitas sem aparato. Isto pode ter ocorrido porque cada minicomprimido foi avaliado como uma unidade única de liberação, sendo que o líquido dissolutor teve a possibilidade de entrar em contato com todas as superfícies

de cada minicomprimido e estes permanecerem submersos durante todo o tempo de análise. Este mesmo comportamento foi relatado em estudo que comparou o perfil de dissolução de minicomprimidos de lansoprazol utilizando diferentes métodos: Aparato 1 (cesto) e 2 (pá); “*sinker*” espiral e “*sinker*” inovador. A liberação do fármaco no método utilizando o “*sinker*” inovador aconteceu de maneira mais rápida. Também uma maior porcentagem de liberação do fármaco, neste caso, foi observada (KAWAMURA, 2011).

5.6.3 Eficiência de Dissolução

A eficiência de dissolução é um parâmetro importante, pois permite a comparação entre diferentes formulações (COSTA; LOBO, 2001). Os resultados do percentual de ED % encontrados para as formulações desenvolvidas, a partir dos perfis de dissolução obtidos com e sem o uso do aparato inovador, estão descritos na Tabela 17.

TABELA 17 – VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%)

Produto	ED (%)
Formulação FAR	50,67 ± 1,53
Formulação FAR1	55,00 ± 2,64
Formulação FBR	48,33 ± 0,57
Formulação FBR1	52,33 ± 0,57
Formulação FCR	44,67 ± 1,15
Formulação FCR1	49,67 ± 1,15

* média ± DP; (n=6)

Para uma avaliação mais criteriosa, o estudo de ED% foi acompanhado de tratamento estatístico para inferir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estudados, aplicando-se a análise de variância (ANOVA - fator único). Foi obtido $F = 17,6631$ ($F_{\text{crítico}} = 3,1059$) e valor de $p = 3,65 \cdot 10^{-5}$, demonstrando que as formulações são consideradas estatisticamente diferentes. Aplicou-se então o teste de Tukey para determinar quais as formulações que diferem entre si (sendo

consideradas estatisticamente diferentes as comparações que obtiveram um valor $p < 0,05$). Os resultados obtidos pelo teste de Tukey estão demonstrados na Tabela 18, onde S significa semelhança entre as formulações e NS significa a não semelhança entre os produtos.

TABELA 18 – TESTE DE TUKEY APLICADO AOS VALORES DE ED% ENCONTRADOS PARA AS FORMULAÇÕES EM ESTUDO

	FAR	FBR	FCR	FAR1	FBR1	FCR1
FAR	-	S	NS	NS	S	S
FBR	S	-	S	NS	NS	S
FCR	NS	S	-	NS	NS	NS
FAR1	NS	NS	NS	-	S	NS
FBR1	S	NS	NS	S	-	S
FCR1	S	S	NS	NS	S	-

Analisando os resultados obtidos de ED %, é possível observar que apenas os perfis FAR e FCR foram considerados não semelhantes. O mesmo comportamento é visto ao comparar as eficiências de dissolução das formulações utilizando o aparato, onde apenas os perfis FAR1 e FCR1 não foram considerados semelhantes. Entretanto, ao se analisar a comparação dos perfis sem o uso do aparato em relação ao perfil utilizando aparato, nota-se que as formulações não foram consideradas semelhantes, o que pode ser visualizado na Tabela 19.

TABELA 19 – TESTE DE TUKEY PARA COMPARAÇÃO ENTRE AS ED % DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO SEM O APARATO COM OS PERFIS DE DISSOLUÇÃO UTILIZANDO APARATO INOVADOR

	FAR	FBR	FCR
FAR1	NS	NS	NS
FBR1	S	NS	NS
FCR1	S	S	NS

A não semelhança entre as ED % das formulações com e sem a utilização do aparato inovador reflete a característica dos perfis de dissolução traçados, já que

a utilização do aparato inovador acarretou em uma liberação do fármaco mais rápida e mais acentuada, de forma que esses perfis de dissolução apresentaram um maior valor de ED %. É interessante perceber que, mesmo que a determinação dos perfis de dissolução sem a utilização do aparato inovador seja estatisticamente diferente dos perfis traçados com a utilização do aparato inovador, as formulações FAR, FBR e FCR mantiveram a mesma relação de semelhança e não semelhança entre si.

5.6.4 Estudo da cinética de liberação

A interpretação quantitativa dos resultados dos perfis de dissolução, que relacionam porcentagem de fármaco dissolvida *versus* tempo, é facilitada pela utilização de modelos matemáticos que podem descrever o comportamento *in vitro* da liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (ABDOU, 1995; MARCOLONGO, 2003).

Neste estudo, foram aplicados quatro modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução: zero ordem; primeira ordem, modelo de Higuchi e o modelo de Hixson-Crowell. Estes modelos foram avaliados através da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de fármaco liberado. O modelo mais adequado é aquele que apresenta o coeficiente de correlação de Pearson (r), mais próximo da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de dissolução estão apresentados na Tabela 20.

TABELA 20 - APLICAÇÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS PARA A ANÁLISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA MSZ, APLICANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON (r)

Formulação	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi	Hixson-Crowell
FAR	0,9767	0,9601	0,9685	0,9667
FAR1	0,9926	0,9562	0,9876	0,9723
FBR	0,9995	0,9915	0,9982	0,9226
FBR1	0,9990	0,9673	0,9966	0,9828
FCR	0,9913	0,9831	0,9881	0,9876
FCR1	0,9931	0,9642	0,9916	0,9830

O ajuste dos valores indicou que as formulações possuem modelos de liberação ordem zero. Já era esperado que as formulações não apresentassem modelo cinético de primeira ordem, uma vez que este modelo se aplica às formulações de liberação convencional ou imediata, onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente no comprimido (CID, 1981; SCHESHOWITSCH *et al*; 2007).

O modelo de Hixson-Crowell, que também não se mostrou o mais adequado para estas formulações, indica que a taxa de liberação é limitada pela dissolução do fármaco e não pela sua difusão através da matriz polimérica. Comprimidos com este comportamento têm suas dimensões diminuídas proporcionalmente, de modo que a forma geométrica se mantém durante todo o processo (COSTA; LOBO, 2001).

Os modelos de Higuchi e de ordem zero são os mais encontrados para as formulações com sistema matricial de liberação modificada. O modelo matemático de Higuchi descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, onde a porcentagem dissolvida é dependente da raiz quadrada do tempo. O modelo de ordem zero indica que a mesma quantidade de fármaco é liberada por unidade de tempo, sendo considerado o modelo ideal para as formulações de liberação prolongada (COSTA; LOBO, 2001). Observa-se que as formulações desenvolvidas neste trabalho apresentam cinética de liberação de ordem zero e que não houve diferença nos modelos cinéticos analisados quando comparado com as cinéticas obtidas dos perfis traçados com o uso do aparato inovador.

A fim de elucidar o mecanismo de liberação das formulações em estudo, aplicou-se o modelo de Korsmeyer e Peppas, o qual é utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possam estar envolvidos mais do que um tipo de mecanismo de liberação (PEPPAS¹, 1985 apud MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). A Tabela 21 demonstra a interpretação dos valores de n para matrizes cilíndricas.

¹PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. **Pharmaceutical Acta Helvetiae**, v. 60, p. 110-111, 1985.

TABELA 21 – INTERPRETAÇÃO DOS MECANISMOS DE LIBERAÇÃO UTILIZANDO MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco
0,45	Difusão Fickiana
$0,45 < n < 0,89$	Transporte anômalo
0,89	Transporte Caso II
Superior a 0,89	Transporte Super Caso II

FONTE: AGNES e ORTEGA (2003).

TABELA 22 – VALOR DE n ENCONTRADO PARA AS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR DE ACORDO COM O MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS

Formulação	n
FAR	0,4623
FBR	0,7637
FCR	1,1121

TABELA 23 – VALOR DE n ENCONTRADO PARA AS FORMULAÇÕES FAR1, FBR1 E FCR1 DE ACORDO COM O MODELO DE KORSMEYER E PEPPAS

Formulação	n
FAR1	0,8098
FBR1	0,8408
FCR1	1,0134

De acordo com o descrito na Tabela 21, nenhuma das formulações apresentou um comportamento de liberação fickiano. As formulações FAR e FBR (assim como FAR1 e FBR1) apresentaram comportamento não-fickiano de transporte anômalo, o qual indica que a velocidade de difusão do solvente e o relaxamento do polímero são da mesma ordem de magnitude, já as formulações FCR e FCR1 apresentaram um modelo de transporte não-fickiano super caso II, o qual indica que a velocidade de difusão do solvente é muito maior e é o fator determinante da difusão (AGNES; ORTEGA, 2003).

Observa-se que apesar da mudança do perfil de dissolução apresentado quando a análise foi feita com o uso do aparato inovador, sendo que as formulações analisadas utilizando este aparato obtiveram uma maior ED %, o comportamento das formulações permaneceu o mesmo, uma vez que apresentaram a mesma

cinética de liberação (ordem zero) e também os perfis de dissolução traçados com e sem o uso do aparato apresentaram o mesmo mecanismo de liberação quando submetidos ao modelo matemático de Korsmeyer e Peppas.

5.7 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO

Os resultados para o índice de intumescimento estão demonstrados na Figura 31:

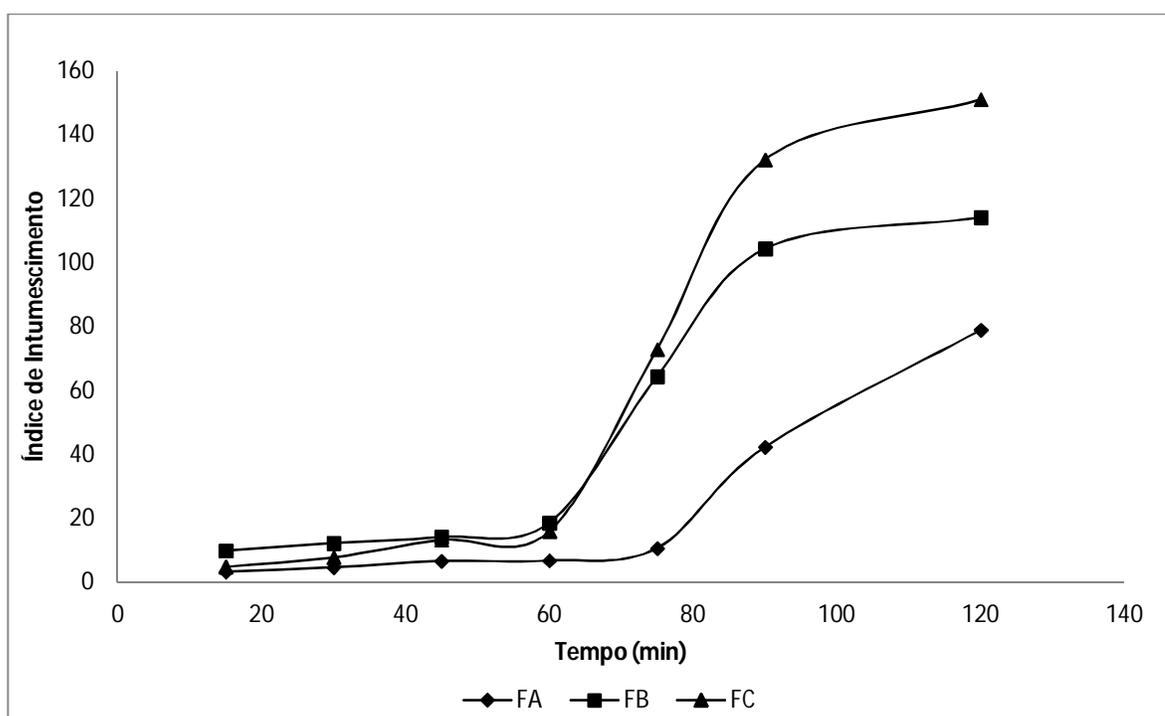


FIGURA 31 – ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO DAS FORMULAÇÕES FAR, FBR E FCR.

Conforme era esperado, um aumento na quantidade do polímero PEO utilizado acarretou no aumento no índice de intumescimento dos minicomprimidos. Desta forma, a formulação FCR apresentou um maior índice de intumescimento que a formulação FBR que, por sua vez, intumescceu mais que formulação FAR. Estudos demonstraram que o pH do meio de dissolução não condiciona a liberação do fármaco a partir de matrizes constituídas de PEO, uma vez que se trata de um polímero não iônico onde o processo de gelificação não é afetado pelo pH do meio

(COELHO, 2007). Neste estudo, o intumescimento começou a ocorrer mais acentuadamente a partir do tempo de 60 min, já que os minicomprimidos foram revestidos com um polímero pH-dependente, e neste tempo, houve troca de meios de pH 1,2 para pH 6,8.

Por se tratar de um polímero hidrofílico, o processo de intumescimento inicia assim que o PEO entra em contato com o meio. As cadeias poliméricas, ao serem hidratadas, apresentam uma maior mobilidade, permitindo o comprimido intumescer. À medida que as cadeias poliméricas tornam-se mais hidratadas, e a camada de gel formada torna-se mais diluída, o sistema chega a uma concentração crítica na qual as cadeias poliméricas se desenlaçam e se soltam da matriz, resultando em um processo simultâneo de intumescimento, dissolução e erosão. Como as cadeias poliméricas do PEO não apresentam ligações cruzadas, a força da camada de gel é dependente do número de entrelaçamentos entre as cadeias. Após uma imersão prolongada, a mobilidade das cadeias aumenta, diminuindo, conseqüentemente, o entrelaçamento entre elas reduzindo, conseqüentemente, a modulação da liberação do fármaco (TODD; HOTE-GASTON; SHEICK, 2008; OTIM *et. al.*, 2009).

Após um período de 120 min de teste, observou-se que as formulações apresentaram um decréscimo no índice de intumescimento, o que indica a ocorrência de erosão do sistema. Esta erosão é corroborada pelo índice encontrado no modelo matemático de Korsmeyer e Peppas, apresentado nas tabelas 22 e 23. As formulações FAR e FBR (assim como FAR1 e FBR1) apresentaram um mecanismo de transporte anômalo, o qual indica uma ação conjunta entre os processos de intumescimento e erosão. Este processo também foi visto por Maggi e colaboradores (2002) em estudo feito com PEO de peso molecular $0,9.10^6$, onde foi sugerido que a taxa de intumescimento e erosão são semelhantes e, portanto, ambos os mecanismos são efetivos no controle de liberação do fármaco.

Já a formulação FCR (e FCR1) apresentou o modelo super caso II, o qual também indica que a liberação do fármaco pela matriz acontece a partir do seu intumescimento e erosão. Entretanto, neste caso, velocidade de permeação do meio pela matriz é superior a velocidade de relaxamento do polímero, favorecendo o processo de erosão do sistema (STEINGRABER, 2008). Esta alta velocidade de permeação do meio, encontrado na formulação FCR, pode ser conseqüência do maior teor de polímero hidrofílico nesta formulação, o qual tem alta afinidade pelo meio dissolutor.

6 CONCLUSÕES

A técnica mais adequada para a obtenção de minicomprimidos contendo MSZ foi a granulação por via seca, que apresentou grânulos com propriedades excelentes de fluxo para a compressão em câmara de 3 mm.

Os minicomprimidos de MSZ obtidos por compressão via granulação seca apresentaram superfícies lisas, coloração uniforme e sem a ocorrência de *capping*.

Para os minicomprimidos revestidos, constatou-se que um revestimento com ganho de peso de 8 %, referente ao polímero metacrílico Eudragit®, demonstrou características de gastro-resistência apenas às formulações com maior concentração de PEO em sua constituição (FBR e FCR).

O perfil de dissolução das três formulações apresentou um prolongamento da liberação do fármaco.

Foi observado que o uso de diferentes concentrações de PEO nas formulações determinou comportamentos distintos para os minicomprimidos durante o ensaio de dissolução, recomendando-se a realização de mais estudos sobre o ensaio de dissolução de minicomprimidos constituídos de matrizes hidrofílicas.

A comparação estatística entre as médias de ED % indicou diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os perfis de dissolução feitos com e sem o uso de aparato inovador. As formulações FAR e FCR também foram consideradas estatisticamente diferentes.

Quanto à cinética de liberação, o modelo de ordem zero foi o mais adequado para representar os perfis de liberação da MSZ dos sistemas multiparticulados desenvolvidos.

O modelo de Korsmeyer e Peppas demonstrou que as formulações FAR, e FBR (assim como FAR1 e FBR1) apresentaram um modelo de transporte anômalo, enquanto as formulações FCR e FCR1 apresentaram um modelo de transporte super caso II.

O índice de intumescimento demonstrou que a formulação FCR, que apresenta maior quantidade de PEO em sua constituição, intumescceu mais que as formulações FAR e FBR.

7 REFERÊNCIAS

ABDOU, H. M. Dissolution. In: **REMINGTON'S pharmaceutical sciences**. 19. ed. Easton: Mack, p. 593-604, 1995

ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 226, p. 107-125, 2001.

AGNES, E.J.; ORTEGA, G. G. Modelos matemáticos e físico-química da difusão. **Caderno de Farmácia**, v. 19, n. 1, p. 9-19, 2003.

AMIGHI, K.; MÖES, A. Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from eudragit® RS30D film-coated sustained-release theophylline pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Stuttgart, v. 42 n. 1, p. 29-35, 1996.

ALLEN, L. V. Jr.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 776, 2007.

ASGHAR, L. F. A.; CHANDRAN, S. Multiparticulate formulation Approach to Colon Specific Drug Delivery: Current Perspectives. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 327-338, 2006.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Artmed, 2005.

AULTON, M. E. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare, p. 6-51, 2007.

BRABANDER, C. D.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 199. p. 195-203, 2000.

BRADY, J. E.; DÜRIG, T.; SHANG, S. S. Polymer Properties and Characterization. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z. Z. (Ed.) **Developing Solid Oral dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**. United States of America: Elsevier, 2009. p. 187 – 217.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 310 de 31 de agosto de 2010 dispõe sobre a realização de estudos de equivalência e de perfil de dissolução comparativo. **Diário Oficial da União**, 12 de agosto de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 899 de 29 de maio de 2003 determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". **Diário Oficial da União**, 02 de junho de 2003.

BUNHAK, E. J.; PEREIRA, E. S. M. N.; CAVALCANTI, O. A. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 312-317, 2007.

CANEVARI, M.; CASTAGLIUOLO, I.; BRUN, P.; CARDIN, M.; SCHIAVON, M.; PASUT, G.; VERONESE, F.M. Poly(ethylene glycol)-mesalazine conjugate for colon specific delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 368, p. 171-177, 2009.

CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutic Sciences**, v. 6, n. 1, p. 33-66, 2003.

CHUONG, M. C.; CHRISTENSEN, J. M.; AYRES, J. W. New dissolution method for mesalamine tablets and capsules. **Dissolution Technologies.**, Boston, v.15, n.3, p.7-14, 2008.

CID, E.C. **Cinética de dissolução de medicamentos**. Washington: Organización de los Estados Americanos, p.102, 1981.

CLARKE, G. M.; NEWTON, J. M.; SHORT, M. B. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 100, p. 81-95, 1993.

COELHO, P. M. B. S. **Desenvolvimento de formulações de liberação modificada de ranitidina** 96 f. Tese – Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2007.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; PEPPAS, N. A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. **PSTT**, v.6, n.3, p.198-204, 2000.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modelin and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001

DÉO, S. C. **Desenvolvimento de sistema multiparticulado contendo péletes de mesalazina revestidos com derivado metacrílico**. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

DESPHANDE, 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.

DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 11-21, 1998.

EKBOM, A. Epidemiologia da doença inflamatória intestinal. **Doença II, Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Programme n°2**, Vervev, 1999. p.3-4.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FRAGA, C. A.; BELTRAME, F. L.; STULZER, H. K.; PEREIRA, A. V. Matrizes hidrofílicas de quitosana/captopril: desenvolvimento e caracterização físico-química. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 175-181, 2010.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 319-335, 2006a.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p.337-355, 2006b.

FRENCH, D. L.; MAUGER, J. W. Evaluation of the physicochemical properties and dissolution characteristics of mesalamine: relevance to controlled intestinal drug delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 9, 1993.

GANDHI, R.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 2, n. 4, p. 160-170, 1999.

GUIMARÃES, G. G.; KATSUKI, G. I.; ZANARDO, N. D.; RIBEIRO, D. A.; CAVALCANTI, O. A. Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I – Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, p. 133-141, 2008.

GUPTA, V. K.; BECKERT, T. E.; PRICE, J. C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. I. Development. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 213, p. 83-91, 2001.

GUYOT, J. C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J. P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SERGOT, S.; TORE, P. Commentaires relatifs aux methods générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. **STP Pharma Pratiques**, v. 5, n.6, p.482-494, 1995.

HOGAN, J. E. Modified release coatings. In: COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare. p. 427-437, 2007.

JAMZAD, S.; TUTUNJI, L.; FASSIHI, R. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 292, p. 75-85, 2005.

JAMZAD, S.; FASSIHI, R. Development of a controlled release low dose class II drug – Glipizide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 312, p. 24-32, 2006.

JIN, S. J.; YOO, Y. H.; KIM, M. S.; KIM, J. S.; PARK, J. S.; HWANG, S. J. Paroxetine Hydrochloride Controlled Release POLYOX® Matrix Tablets: Screening of Formulation Variables using Plackett-Burman Screening Design. **Archives of Pharmaceutical Research**, v.31, n.3, p. 399-405, 2008.

JIVRAJ, M.; LUIGI, M.; THOMSON, C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, n.2, v.3, p. 58-63, 2000.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.735-736

KAWAMURA, C. **Minicomprimidos: flexibilidade na formulação**. Trabalho apresentado no Modified Release Forum, São Paulo, 2011.

KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Wallingford, v.27, p.48-49, 1975.

KRAMAR, A.; TURK, S.; VRECER, F. Statistical optimization of diclofenac sodium sustained release pellets coated with polymethacrylic films. **International Journal of Pharmaceutics**, v.256, p.43-52, 2003.

LACHMAN, I.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.II, 2001.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J. B. Minitabletting: improving the compactibility of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 173, n. 1-2, p. 75-85, 2000.

LONG, M.; CHEN, Y. Dissolution testing of solid products. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z. Z. (Ed.) **Developing Solid Oral dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**. United States of America: Elsevier, 2009. p. 319 – 340.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, 2005.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; PINTO, J. F.; COSTA, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 323, p.93-100, 2006.

MAGGI, L.; SEGALE, L.; TORRE, M.L.; OCHOA MACHISTE, E.; CONTE, U. Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release water-soluble drug. Dimensionality study. **Biomaterials**, v. 23, p. 1113-1119, 2002.

MANADA, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n,4, p. 375-399, 2002.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 117 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARTEAU, P. H. Epidemiologia da doença inflamatória intestinal. **Doença II, Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Programme n°2**, Vervy, 1999. p.14-16.

MOHARANA, A. K.; BANERJEE, M.; PANDA, S.; MUDULI, J. N. Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of mesalazine in bulk and tablet formulation. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.3, n.2, p. 19-21, 2011.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharmaceutical Technology**, New York, v. 20, n.6, p. 64-74, 1996.

MOUSTAFINE, R.I.; ZAHAROV, I.M.; KEMENOVA, V.A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO/Eudragit® L 100-55 interpolyelectrolyte complexes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.63, p. 26-36, 2006.

MUNDAY, D. A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, p. 2369–2379, 1994.

NAGARAJU, R.; SWAPNA, Y.; BABU, R. H.; KAZA, R. Design and evaluation of delayed and extended release tablets of mesalamine. **Journal of Pharmaceutical and Technology**, v. 2, n. 1, p. 103-110, 2010.

OFOEFULE, S. I.; OKOLI, S. E.; CHUKWU A. Mechanisms behind sustained release matrix tablets prepared with poly(acrylic) acid polymers. **Acta Pharmaceutica**, v.50, n.3, p. 229-238, 2000.

OTIM, K.; L'HOTE-GASTON, J.; RADLER, M.; SHULL, K. Measuring the time-dependent mechanical properties of hydrates polyethylene oxide and hypromellose. Annual Meeting and Exposition of the American Association of Pharmaceutical Scientists. [2009]. 1 cartaz, color

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**, v. 43. n. 4. p. 491-502, 2007.

PODCZECK, F.; RAHMAN, S.R.; NEWTON, J.M. Evaluation of a standardized procedure to assess the shape of pellets using image analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, n.192, n.2, p. 123-128, 1999.

PRANTERA, C.; COTTONE, M.; PALLONE, F.; ANNESE, V.; FRANZE, A.; CERUTTI, R.; PORRO, G. B. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Chron's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. **Gastroenterology**, v. 116, n. 3, p. 521-526, 1999.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996.

QURESHI, A. I.; COHEN, R. D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 281-302, 2005.

RAJ, K. M.; KIRAN, J.; VENKATESWARA, B. KIRAN, A.; NAGARAJU, I.; SRINIVASA, P.; RAVI, J. Formulation and evaluation of controlled release matrix tablets of Trimeprazine Dihydrochloride. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**. v.2, n.3, p. 746-753, 2010.

SCHELLEKENS, R. C. A.; STUURMAN, F. E.; van der WEERT, F. H. J.; KOSTERINK, J. G. W.; FRIJLINK, H. W. A novel dissolution method relevant to intestinal release behavior and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 30, p. 15-20, 2007.

SCHESHOWITSCH, K.; PEREIRA, C.; CRUZ, A. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 645-651, 2007.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética de dissolução e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciência Farmacêutica**, v. 34, n. 1, p. 79-88, 2007.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.896-899.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Microbially triggered drug delivery to the colon. **Pharmaceutical Sciences**, v. 18, p.3-18, 2003.

SKOUG, J.W.; HALSTEAD, G. W.; THIES, D. L.; FREEMAN, J. E.; FEGAM, D.T.; ROHRS, B.R. Roteiro para o desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharmaceutical Technology**, n. 1, p. 34-43, 1997.

STEINGRABER, T.; SCHOLTZ, T.; RODRIGUES, P. O. Avaliação da influência de adjuvantes não-poliméricos solúveis na liberação do nimodipino a partir de formulações matriciais de liberação prolongada. **Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêuticas**, v. 37, n. 2, p. 122-132, 2008.

SUGITO, K.; OGATA, H.; GOTO, H.; KANIWA, N.; TAKAHATA, H.; SAMEJIMA, M. Gastric emptying rate of drug preparations. III. Effects of size of enteric microcapsules with mean diameters ranging from 0.1 to 1.1 mm in man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, p. 3343-3345, 1992.

TODD, P.G.; L'HOTE-GASTON, J.; SHEICK, M. Comparison of swelling, erosion, and gel strength of polyethylene oxide and hypromellose. Annual Meeting and Exposition of the American Association of Pharmaceutical Scientists. [2008]. 1 cartaz, color.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 31. ed., 2008.

VANDAMME, Th. F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J-C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v.48, p. 219-231, 2002.

VEIGA, F.J.B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. **Boletim Faculdade de Farmácia de Coimbra**, v. 21, n. 2, p. 17-87, 1988.

VENDRUSCOLO, C. W. **Goma xantana e galactomanana (*M. scabrella*): Desenvolvimento matrizes hidrofílicas para liberação modificada de teofilina**. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2005.

WANG, J.; FLANAGAN, D.R. Fundamentals of Dissolution. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z. Z. (Ed.) **Developing Solid Oral dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**. United States of America: Elsevier, 2009. p. 309 – 318.

YANG, L.; CHU, J. S.; FIX, J. A. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, p. 1-15, 2002.

YANG, L.; VENKATESHI, G.; FASSIHI, R. Characterization of compressibility and compactibility of poly(ethylene oxide) polymers for modified release application by compaction simulator. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 10, p. 1085-1090, 1996.