

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SIMONE CRISTINA DÉO

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA MULTIPARTICULADO CONTENDO
PÉLETES DE MESALAZINA REVESTIDOS COM DERIVADO METACRÍLICO**

Curitiba

2009

SIMONE CRISTINA DÉO

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA MULTIPARTICULADO CONTENDO
PÉLETES DE MESALAZINA REVESTIDOS COM DERIVADO METACRÍLICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andrezza

**Curitiba
2009**

Dedico esse trabalho a minha família, especialmente aos meus pais Maria Lúcia e Luiz Déo, pelo exemplo de vida e por todo apoio e empenho depositado em mim e também ao meu irmão Lucio Déo, que apesar da distância física sempre esteve presente em meu pensamento.

Não é a força, mas a perseverança que realiza grandes coisas.
Samuel Johnson

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de realizar mais um sonho e por ter conhecido pessoas maravilhosas durante esta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Itamar Francisco Andreazza pela oportunidade, apoio, paciência e confiança depositada para a realização deste trabalho. Agradeço além de tudo pela amizade que contribuiu diretamente em minha formação tanto científica quanto humana, muito obrigada!!!

A Professora Dra. Mayumi E. O. Sato pelo convívio, conversas, amizade e todo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

A Professora Dra. Letícia Norma Carpentieri Rodrigues pela amizade, pelos ensinamentos e ajuda na interpretação dos resultados.

A Farmacêutica Amália Arasawa e a empresa Colorcon do Brasil pelo apoio na realização deste trabalho.

A Farmacêutica Thaiz Cristina Wypych pelo apoio na realização deste trabalho.

A Indústria Farmacêutica Prati & Donaduzzi, em nome do Farmacêutico Volnei José Tondo Filho, por ter possibilitado o uso dos equipamentos que foi de fundamental importância para a realização deste trabalho.

A Farmacêutica Maria da Graça Toledo pelo auxílio nas análises, pela amizade e carinho.

A amiga do mestrado e companheira de apartamento Ana Paula, pela amizade, carinho e companheirismo que minimizavam a saudade dos nossos familiares distantes.

Aos grandes amigos do mestrado Bruno, Izabella, Letícia, Andressa, Patrícia e João pelo convívio, apoio, companheirismo e as horas de descontração.

As grandes amigas de infância Aline, Carina, Renata, Lilian, Alessandra e Ana Cláudia e as amigas da faculdade Danielli, Cátia, Sueli e Nádia que mesmo distantes fisicamente, sempre me apoiaram e incentivaram.

Aos estagiários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, cuja colaboração foi de grande importância para realização deste trabalho.

Aos técnicos e funcionários de todos os laboratórios e departamentos, nos quais eu passei para a execução deste trabalho, quero expressar minha gratidão.

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

RESUMO

A mesalazina tem se apresentado como fármaco padrão para o tratamento da doença inflamatória intestinal devido ao seu efeito local na mucosa intestinal e colônica. A terapia efetiva e segura desta doença requer a chegada da substância ativa ao seu local de ação com maior eficiência, tarefa que a Tecnologia Farmacêutica vem exercendo através do desenvolvimento de sistemas que possibilitem a liberação controlada do fármaco. Nessa busca, tem se destacado o uso de sistemas multiparticulados, forma farmacêutica de liberação modificada, onde o fármaco está dividido em várias subunidades funcionais de liberação, sob a forma de grânulos ou péletes, que podem ser incorporados em uma cápsula de gelatina dura ou submetidos à compressão e que, quando administrados, são rapidamente desintegrados distribuindo seu conteúdo por todo o trato gastrointestinal. Este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar um sistema multiparticulado, composto de péletes revestidos com polímero de liberação pH-dependente, derivado do ácido metacrílico, incorporados à forma farmacêutica comprimido, tendo como fármaco modelo a mesalazina. A técnica de extrusão/esferonização foi utilizada por ser de fácil aplicação a nível laboratorial e industrial obtendo-se péletes lisos e esféricos com distribuição granulométrica uniforme, que foram revestidos em leito fluidizado utilizando Opadry[®] como agente regulador da liberação do fármaco. Os sistemas multiparticulados foram preparados na forma de comprimidos pela compressão dos péletes revestidos a 8% e 10%, isoladamente, utilizando a mesma força de compressão, avaliando-se a presença de grânulos de Microcel[®] 101 como agente amortecedor para proteção da camada de revestimento. Os péletes obtidos apresentaram-se esféricos, lisos, com distribuição granulométrica uniforme e adequada resistência mecânica para serem submetidos ao revestimento. O perfil de dissolução dos péletes revestidos demonstrou um bom controle na liberação do fármaco por parte do polímero nos dois níveis de revestimento avaliados (8 e 10%), mas somente os péletes revestidos a 10% demonstraram semelhança com a especialidade farmacêutica Asalit[®] 400mg. Os comprimidos multiparticulados não apresentaram semelhança com nenhuma das especialidades farmacêuticas estudadas, possivelmente pelo rompimento da camada de revestimento durante o processo de compressão. O estudo de cinética de liberação do fármaco demonstrou que o modelo de 1ª ordem foi o mais adequado para representar os perfis de liberação da mesalazina dos sistemas multiparticulados desenvolvidos e do medicamento de referência Asalit[®].

Palavras-chave: Mesalazina. Péletes. Extrusão-Esferonização. Liberação colônica. Sistema pH-dependente.

ABSTRACT

The mesalazine has been presented as standard drug for the treatment of inflammatory bowel disease due to its local effect on intestinal and colonic mucosa. The effective and safe therapy of this disease requires the arrival of the active substance to its site of action more effectively, a task that has exerted Pharmaceutical Technology by developing systems that allow the controlled release of drug. In this research, has emphasized the use of multiparticulate-systems, a modified release dosage, where the drug is divided into several functional subunits of release in the form of granules or pellets, which can be incorporated into hard gelatin capsule or subjected to compression and that, when given, are rapidly disintegrated distributing content throughout the gastrointestinal tract. This study aimed to develop and evaluate multiparticulate-system, consisting of pellets coated with polymer release pH-dependent, derived from methacrylic acid, incorporated into the tablet dosage form, with the model drug to mesalazine. The technique of extrusion-spheronisation was used because of its easy application at laboratory and industrial pellets resulting in smooth and spherical with uniform size distribution, which were coated in fluidized bed using Opadry[®] as enteric drug release. The multiparticulate-systems were prepared as tablets by compression of pellets coated with 8% and 10% separately, using the same compression force, evaluating the presence of granules Microcel[®] 101 as an shock absorber to protect the coating . The pellets obtained were demonstrated spherical, smooth, with uniform size distribution and adequate mechanical strength to be submitted to the coating. The dissolution profile of coated pellets showed good control on drug release from the polymer at the two levels of coating evaluated (8 and 10%), but only the coated pellets 10% showed similarity with Asalit[®] 400 mg . The tablets multiparticulates showed no resemblance to any of the pharmaceuticals studied, possibly due to disruption of the coating layer during the compression process. The study of kinetics of drug release showed that the model of order 1 was the most suitable to represent the release profiles of mesalazine from the systems multiparticulate developed and Asalit[®].

Keywords: Mesalazine. Pellets. Extrusion-Spheronisation. Colonic release. pH-dependent system.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	ESTRUTURA DA SULFASSALAZINA E SEUS METABÓLITOS: SULFAPIRIDINA E 5-ASA.....	20
FIGURA 2-	ESTRUTURA QUÍMICA DA MESALAZINA.....	21
FIGURA 3-	MODELO DE SISTEMA MULTIPARTICULADO OBTIDO POR COMPRESSÃO.....	29
FIGURA 4-	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE PARAFUSO-SEM-FIM AXIAL.....	35
FIGURA 5-	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE PARAFUSO-SEM-FIM RADIAL.....	36
FIGURA 6-	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE TAMIS.....	36
FIGURA 7-	ESQUEMAS ESTRUTURAIS DOS EXTRUSORES DE ROLOS.....	37
FIGURA 8-	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE PISTÃO.....	38
FIGURA 9-	ESFERONIZADOR CALEVA 120.....	39
FIGURA 10-a	PRATO DE ESFERONIZADOR: (A) MODELO <i>CROSS-HATCH</i>	39
FIGURA 10-b	PRATO DE ESFERONIZADOR: (B) MODELO RADIAL.....	39
FIGURA 11-a	MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE PÉLETES POR ESFERONIZAÇÃO (A) SEGUNDO ROWE (1985): I-CILINDRO; II-CILINDRO DE EXTREMIDADES ARREDONDADAS; III-HALTERE; IV-ELIPSE; V-ESFERA....	40
FIGURA 11-b	MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE PÉLETES POR ESFERONIZAÇÃO (B) SEGUNDO BAERT e REMON (1993): I-CILINDRO; II-CORDA; III-HALTERE; IV-ESFERA COM CAVIDADE; V-ESFERA.....	40
FIGURA 12-	ESTRUTURA GERAL DOS POLIMETACRILATOS.....	46
FIGURA 13-	CURVA DSC OBTIDA SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN-1 DA MESALAZINA.....	66
FIGURA 14-	CURVA ANALÍTICA DA MESALAZINA EM ÁCIDO CLORÍDRICO 0,1N, λ 302nm.....	67
FIGURA 15-	CURVA ANALÍTICA DA MESALAZINA EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,0, λ 330nm.....	67
FIGURA 16-	CURVA ANALÍTICA DA MESALAZINA EM TAMPÃO FOSFATO pH 7,2, λ 332nm.....	67
FIGURA 17-	ANÁLISE POR IMAGEM DOS PÉLETES SEM REVESTIMENTO.....	68
FIGURA 18-	ANÁLISE POR IMAGEM DOS PÉLETES REVESTIDOS COM OPADRY® A 8%.....	69
FIGURA 19-	ANÁLISE POR IMAGEM DOS PÉLETES REVESTIDOS COM OPADRY® A 10%.....	69
FIGURA 20-	IMAGEM LATERAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 8%.....	71
FIGURA 21-	IMAGEM SUPERFICIAL DO COMPRIMIDO CONTENDO	

	PÉLETES REVESTIDOS A 8%.....	72
FIGURA 22-	IMAGEM LATERAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 10%.....	72
FIGURA 23-	IMAGEM SUPERFICIAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 10%.....	72
FIGURA 24-	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA ASALIT® E PENTASA®.....	74
FIGURA 25-	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PÉLETES DESENVOLVIDOS EM COMPARAÇÃO COM O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA ASALIT®.....	76
FIGURA 26-	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS DESENVOLVIDOS.....	77
FIGURA 27-	EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES ESTUDADAS.....	79

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	FORMULAÇÃO DE PÉLETES CONTENDO MESALAZINA OBTIDOS POR EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO.....	58
TABELA 2-	AVALIAÇÃO DO TEOR DE MESALAZINA E NÍVEL DE REVESTIMENTO DOS PÉLETES A 8% E 10 %.....	70
TABELA 3-	VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA ASALIT® E PENTASA®.....	73
TABELA 4-	VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PÉLETES SEM REVESTIMENTO (PSR), PÉLETES REVESTIDOS A 8% (PR 8%), PÉLETES REVESTIDOS A 10% (PR 10%) E DO COMPRIMIDO DE REFERÊNCIA ASALIT®.....	75
TABELA 5-	VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PÉLETES SEM REVESTIMENTO (PSR), COMPRIMIDOS CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 8% (CPR 8%) E COMPRIMIDOS CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 10% (CPR 10%).....	77
TABELA 6-	VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%)......	78

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA DISPONÍVEIS NO MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO.....	22
QUADRO 2 -	MEDICAMENTOS GENÉRICOS DISPONÍVEIS NO MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO.....	23
QUADRO 3 -	POLÍMEROS pH-DEPENDENTES E SEU pH DE LIBERAÇÃO.....	28
QUADRO 4 -	ALGUMAS VANTAGENS TECNOLÓGICAS E BIOFARMACOTÉCNICAS DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS.....	30
QUADRO 5 -	RESULTADO DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA (ANOVA).....	79
QUADRO 6 -	APLICAÇÃO DOS DIFERENTES MODELOS MATEMÁTICOS NOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS PARA A ANÁLISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA MESALAZINA, APLICANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R).....	81

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1 -	EQUAÇÃO DE VAN'T HOFF PARA DETERMINAÇÃO DO GRAU DE PUREZA DA MESALAZINA.....	57
EQUAÇÃO 2 -	DETERMINAÇÃO DA ESFERICIDADE.....	61
EQUAÇÃO 3 -	CINÉTICA DE ZERO ORDEM.....	64
EQUAÇÃO 4 -	CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM.....	64
EQUAÇÃO 5 -	MODELO DE HIGUCHI OU PSEUDO ZERO ORDEM.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

5-ASA	-Ácido 5-aminossalicílico
ANOVA	-Análise de variância
ANVISA	-Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	-Área sob a curva
CAP	-Celulose acetato ftalato
CAT	-Celulose acetato trimetilato
CMC 101	-Celulose microcristalina 101
CPR 8%	-Comprimido contendo péletes revestidos a 8%
CPR 10%	-Comprimido contendo péletes revestidos a 10%
DC	-Doença de Crohn
DII	-Doença inflamatória intestinal
DSC	-Calorimetria exploratória diferencial
EC	-Etilcelulose
ED	-Eficiência da dissolução
e_R	-Fator de esfericidade
FDA	-Food and Drug Administration
FFLM	-Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada
FFSO	-Formas farmacêuticas sólidas orais
HPMCP	-Hidroxipropilmetilcelulose ftalato
PCDC	- <i>Pressure control colon delivery capsule</i>
PR 8%	-Péletes revestidos a 8%
PR 10%	-Péletes revestidos a 10%
PSR	-Péletes sem revestimento
PVAP	-Polivinil acetato ftalato
PVP K30	-Polivinilpirrolidona
RCU	-Retocolite ulcerativa
SR	-Sem revestimento
TGI	-Trato gastrointestinal
Tmax	-Tempo máximo
UV	-Ultravioleta
UV/VIS	-Ultravioleta/Vísivel

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo geral.....	15
2.2	Objetivos específicos.....	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	Doença Inflamatória Intestinal.....	16
3.1.1	Doença de Crohn.....	16
3.1.2	Retocolite Ulcerativa.....	17
3.2	Fármacos utilizados no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.....	18
3.3	Salicilatos.....	19
3.3.1	Sulfassalazina.....	19
3.3.2	Compostos AZO.....	20
3.3.3	Mesalazina.....	21
3.4	Formas Farmacêuticas Sólidas Orais.....	23
3.5	Liberção Cólon Específica.....	24
3.5.1	Sistemas Tempo-dependentes.....	26
3.5.2	Sistemas baseados na microflora colônica.....	27
3.5.3	Sistemas baseados na pressão intraluminal.....	27
3.5.4	Sistemas pH-dependentes.....	28
3.6	Sistemas Monolíticos e Sistemas Multiparticulados...	29
3.7	Péletes.....	30
3.8	Processo de Peletização por Extrusão e Esferonização.....	32
3.8.1	Preparo da massa.....	33
3.8.2	Extrusão.....	34
3.8.3	Esferonização.....	38
3.8.4	Secagem.....	40
3.9	Avaliação e Caracterização de Péletes.....	41
3.10	Péletes Revestidos.....	44
3.11	Revestimento em Leito Fluidizado.....	46
3.12	Compressão de Péletes.....	47
3.13	Dissolução.....	50
3.14	Eficiência de Dissolução.....	51
3.15	Comparação de Perfis de Dissolução.....	51
3.16	Cinética de dissolução de Fármacos.....	52
4	MATERIAL E MÉTODOS	55
4.1	Material.....	55
4.1.1	Equipamentos.....	55
4.1.2	Medicamentos de Referência.....	56
4.1.3	Padrão Secundário de Mesalazina.....	56
4.1.4	Matérias-primas, Reagentes e Solventes.....	56
4.2	Métodos.....	56
4.2.1	Determinação de pureza da mesalazina por calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	56
4.2.2	Curvas Analíticas da mesalazina.....	57

	4.2.3	Preparo dos péletes de mesalazina.....	58
	4.2.4	Revestimento dos péletes em leito fluidizado.....	58
	4.2.4.1	Preparo da dispersão de revestimento.....	58
	4.2.4.2	Aplicação do revestimento.....	59
	4.2.5	Caracterização dos péletes.....	59
	4.2.5.1	Avaliação Granulométrica.....	59
	4.2.5.2	Análise por imagem.....	60
	4.2.5.3	Friabilidade.....	61
	4.2.5.4	Teor de mesalazina nos péletes.....	61
	4.2.5.5	Determinação do nível de revestimento dos péletes.....	62
	4.2.6	Obtenção de Sistemas Multiparticulados a partir dos péletes de mesalazina revestidos.....	62
	4.2.7	Perfil de dissolução das formulações.....	63
	4.2.8	Eficiência de Dissolução (ED).....	64
	4.2.9	Estudo de Cinética de Liberação da Mesalazina.....	64
5		RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
	5.1	Análise térmica da Mesalazina.....	66
	5.2	Curvas analíticas da Mesalazina.....	66
	5.3	Caracterização dos péletes.....	68
	5.3.1	Avaliação granulométrica.....	68
	5.3.2	Análise por imagem dos péletes.....	68
	5.3.3	Teor de mesalazina e nível de revestimento nos péletes.....	69
	5.3.4	Friabilidade dos péletes não revestidos.....	70
	5.4	Análise por imagem dos sistemas multiparticulados desenvolvidos.....	70
	5.5	Perfil de dissolução das formulações.....	73
	5.5.1	Perfil de dissolução dos medicamentos de Referência Asalit [®] e Pentasa [®]	73
	5.5.2	Perfil de dissolução dos péletes não revestidos e revestidos a 8% e a 10%.....	74
	5.5.3	Perfil de dissolução dos comprimidos desenvolvidos utilizando péletes revestidos a 8% e a 10%.....	76
	5.6	Comparação de perfis de Dissolução.....	78
	5.7	Cinética para análise da liberação <i>in vitro</i> da Mesalazina.....	80
6		CONCLUSÕES	82
		REFERÊNCIAS	83

1 INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) se refere ao grupo de doenças que afetam principalmente o intestino delgado e o intestino grosso e é caracterizada por ser uma inflamação crônica de etiologia desconhecida. Subdivide-se em retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC). A doença de Crohn pode acometer qualquer parte do trato gastrintestinal, do esôfago ao ânus, porém envolve, mais freqüentemente, o intestino delgado e o cólon. A retocolite ulcerativa é uma doença limitada ao cólon (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000; CHUONG; CHRISTENSEN; AYRES, 2008).

A primeira linha de tratamento para pacientes com doença inflamatória intestinal tem sido há décadas a sulfassalazina, uma pró-droga desdobrada no cólon, por ação bacteriana em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). A molécula de sulfapiridina é grandemente absorvida, levando a ocorrência de muitos efeitos colaterais, sendo então a grande responsável pela toxicidade da sulfassalazina, já a fração ativa da molécula deste fármaco responsável pelo efeito anti-inflamatório foi identificada como mesalazina (5-ASA), o que levou ao seu uso de forma isolada. Portanto, a mesalazina tem se apresentado como fármaco padrão para o tratamento da doença inflamatória intestinal devido ao seu efeito local na mucosa intestinal e colônica além de apresentar poucos efeitos colaterais (CAI *et al.*, 2003; QURESHI; COHEN, 2005).

No Brasil a mesalazina encontra-se disponível na forma de enema e supositórios – para administração na cavidade retal – e comprimidos de administração oral. Há uma notória preferência dos pacientes pelas formas farmacêuticas de uso oral por estas serem mais convenientes para administração de fármacos (ANVISA, 2009).

As formas farmacêuticas sólidas de administração oral se desintegram nos fluídos gástricos ou entéricos liberando o fármaco e sua absorção a partir destas regiões do trato gastrintestinal depende de suas propriedades físico-químicas. A liberação colônica de fármacos, administrados por via oral, é muito valiosa no tratamento das doenças relacionadas a esse órgão (retocolite ulcerativa, doença de Crohn, carcinomas e infecções), pois altas concentrações locais podem ser atingidas, minimizando os efeitos colaterais que ocorrem pela liberação de fármacos

no trato gastrointestinal superior ou desnecessária absorção sistêmica (CHOURASIA; JAIN, 2003).

A Tecnologia Farmacêutica vem exercendo um papel decisivo na busca de sistemas que possibilitem a chegada da substância ativa ao seu local de ação com maior eficiência. Nessa busca, tem se destacado o uso de sistemas multiparticulados, forma farmacêutica de liberação modificada, onde o fármaco está dividido em várias subunidades funcionais de liberação, sob a forma de grânulos ou péletes, que podem ser incorporados à cápsula de gelatina dura ou submetidos à compressão (COLLET; MORETON, 2005).

O uso de um sistema multiparticulado de liberação de fármacos em preferência a um sistema monolítico foi proposto por HARDY e colaboradores 1985, após demonstrarem que as unidades componentes do sistema multiparticulado eram capazes de atingir o cólon rapidamente e serem retidas no mesmo por um longo período de tempo. Devido ao menor tamanho das partículas quando comparadas as formas monolíticas, estes sistemas são capazes de se dispersarem pelo trato gastrointestinal facilmente promovendo uma absorção mais uniforme e segura do fármaco.

Péletes são esferas de diâmetro entre 500 e 1500 μm com aplicação tanto na indústria farmacêutica como na indústria de fertilizantes. Apresentam diversas vantagens tecnológicas e terapêuticas, como: ótima propriedade de escoamento, estreita distribuição de tamanho de partículas, superfície suscetível de revestimento por película com interesse à proteção entérica ou a liberação controlada, grande dispersão no trato gastrointestinal, redução da irritação do trato por fármacos gastro-irritantes e baixo risco de efeitos adversos por superdosagem (SANTOS *et al.*, 2004).

Dentre as técnicas de preparo de péletes, a extrusão-esferonização tem merecido atenção especial por ser de fácil aplicação obtendo-se péletes com distribuição granulométrica de elevada uniformidade que podem ser revestidos ou então submetidos à compressão, gerando núcleos para posterior revestimento com polímeros que possam controlar o processo de dissolução do fármaco nele contido (VILLAR- LOPEZ *et al.*, 1999; KROGARS *et al.*, 2000; GUPTA *et al.*, 2001).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolver e avaliar sistema multiparticulado de liberação modificada, contendo péletes revestidos com polímero de liberação pH-dependente, tendo como fármaco modelo a mesalazina.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade do fármaco utilizado;
- Desenvolver péletes de mesalazina pelo processo de extrusão e esferonização em escala laboratorial;
- Proceder ao revestimento dos péletes com polímero pH-dependente, derivado metacrílico;
- Caracterizar os péletes quanto à granulometria e morfologia;
- Desenvolver comprimidos através da compactação dos péletes revestidos;
- Determinar o perfil de dissolução dos péletes isolados e dos sistemas multiparticulados;
- Determinar a cinética de dissolução do fármaco dos péletes e sistemas multiparticulados.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Doença Inflamatória Intestinal

A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa são dois distúrbios inflamatórios de causa desconhecida que afetam o trato gastrointestinal. Compartilham muitas manifestações comuns e são coletivamente conhecidos como doença inflamatória intestinal, entretanto são entidades distintas. A etiopatogenia é multifatorial, com a participação de fatores genéticos, intraluminais, alterações na barreira mucosa e resposta imunológica de mucosa anormal (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000; SILVA, 2006).

As doenças inflamatórias intestinais constituem importante problema de saúde, pois atingem população relativamente jovem e podem apresentar formas clínicas mais graves, o que implica, portanto, alto custo para a sociedade. O grupo de indivíduos afetados encontra-se, sobretudo, na faixa etária dos 15 aos 35 anos e os sintomas mais frequentes são cólicas abdominais recorrentes, diarreias sanguinolentas, dor abdominal associada à febre, perda de peso e carcinomas (FREIRE *et al.*, 2006 DEWULF *et al.*, 2007)

Saber como tratar um paciente com doença inflamatória intestinal assume importância e preocupação quando levamos em conta que a sua prevalência tem aumentado sobremaneira nos últimos anos, especialmente a doença de Crohn (SILVA, 2006).

3.1.1 Doença de Crohn

A doença de Crohn possui origem desconhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. Suas manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal e diarreia, formação de fístulas e sintomas obstrutivos intestinais. Os segmentos do tubo digestivo mais frequentemente acometidas são o íleo, o cólon e a região

perianal. Além das manifestações no sistema digestivo, a doença de Crohn pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. Devido à multiplicidade de apresentações e semelhança com outras patologias, seu diagnóstico é difícil. É feito pela análise conjunta de dados endoscópicos, histológicos e radiológicos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A doença de Crohn possui incidência mundial, mas principalmente nas populações do Ocidente desenvolvido. Sua incidência anual nos Estados Unidos é de aproximadamente 3 por 100.000. As mulheres são afetadas de modo mais leve do que os homens. A raça branca parece apresentar a doença com uma frequência duas a cinco vezes maior. Nos Estados Unidos, a doença de Crohn é três a cinco vezes mais frequente entre judeus. O fumo é um fator de risco exógeno forte (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000).

Sabe-se que no Brasil a incidência da doença vem aumentando. É mais frequente na segunda e terceira décadas de vida, apesar de que pode afetar qualquer faixa etária. Não é clínica ou cirurgicamente curável e sua história natural é marcada por agudizações e remissões (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.1.2 Retocolite Ulcerativa

A retocolite ulcerativa é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença sempre afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. Dessa maneira, os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmoide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. Deve-se sempre excluir causas infecciosas. O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame

das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A retocolite ulcerativa tem distribuição global, e sua incidência varia em relação à doença de Crohn, sustentando o conceito de que são doenças distintas. Nos Estados Unidos, a incidência é de aproximadamente 4 a 12 por 100.000 habitantes, um pouco maior que na doença de Crohn. Assim como nessa doença, a incidência da colite ulcerativa aumentou nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, é mais comum entre brancos do que em negros, e as mulheres são mais afetadas que os homens. O início da doença é, no máximo, entre os 20 e 25 anos de idade, mas o distúrbio pode surgir em indivíduos mais jovens e em idosos (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000).

A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.2 Fármacos utilizados no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

A doença inflamatória intestinal possui etiologia e patogenia ainda desconhecidas. Por esse motivo, o tratamento farmacológico dos distúrbios intestinais inflamatórios frequentemente recorre a fármacos que pertencem a diferentes classes terapêuticas e possuem mecanismos de ação anti-inflamatória distintos, porém inespecíficos (KATZUNG, 2007).

Atualmente não se encontra disponível um tratamento que promova a cura para a doença inflamatória intestinal, portanto o objetivo da terapêutica é trazer o paciente para um duradouro estado de remissão e prevenção de recidivas. Para indução e manutenção da remissão vários fármacos podem ser utilizados (sistemicamente ou topicamente) incluindo aminossalicilatos, glicocorticoides e imunomoduladores (KLOTZ ; SCHWAB, 2005).

O 5-ASA na forma de pró-droga inativa tal como a sulfassalazina, balsalazida e olsalazina, ou uma formulação de liberação controlada, ou supositórios e enemas, ainda são utilizados na manutenção da remissão da retocolite ulcerativa ativa (KLOTZ, 2000; GISBERT *et al.*,2002).

Os vários tipos de corticosteroides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona e mais recentemente a budesonida) têm sido utilizados tópica ou sistemicamente no tratamento (indução da remissão) em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa ativa (SCHWAB; KLOTZ, 2001; CAMPIERI, 2002).

Na doença inflamatória intestinal severa, agentes imunossupressores podem ser considerados como opção terapêutica. Azatioprina e seu metabólito 6-mercaptopurina têm sido comumente usados, metotrexato e ciclosporina representam alternativas. O valor da terapêutica com antibióticos (ex: metronidazol e ciprofloxacino) e agentes probióticos (ex: *Escherichia coli Nissle 1917*) é incerto (CANGEMI, 1999; PODOLSKIY, 2002; ANDUS *et al.*, 2003; FLOCH, 2003).

3.3 Salicilatos

Nesse grupo de medicamentos temos a tradicional sulfassalazina e os novos derivados salicílicos. Os salicilatos são amplamente utilizados para o tratamento inicial da doença inflamatória intestinal e também como base da terapia de manutenção (GENNARO, 2004).

3.3.1 Sulfassalazina

A sulfassalazina, o primeiro dos salicilatos, foi desenvolvida na década de 1930 para tratamento da artrite reumatoide. Durante seu uso na terapêutica desta patologia, foi observado um efeito benéfico em pacientes com colite ulcerativa associada, e, na década de 1960, os estudos clínicos confirmaram esse benefício (GENNARO, 2004).

Trata-se do fármaco de escolha para o tratamento da doença inflamatória intestinal através da via oral. É um conjugado do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) e sulfapiridina, ligados através de uma ligação AZO (N=N). Estudos têm mostrado que 5-ASA é o componente ativo na molécula de sulfassalazina e a sulfapiridina atua como um carreador. Muitos dos efeitos colaterais, tais como náusea, dor de cabeça,

mal estar, anorexia, infertilidade masculina reversível e leucopenia, associados ao uso da sulfassalazina, são devidos a sulfapiridina, a qual é absorvida sistemicamente a partir do cólon. (KRISHNAIAH; SATYANARAYANA; RAMA PRASAD, 1999).

O 5-ASA quando administrado oralmente de forma isolada, tem uma absorção rápida a partir do trato gastrointestinal proximal e é metabolizado a acetil-5-ASA sendo eliminado pela urina, sem produzir efeito terapêutico. Portanto, é necessário que a liberação do 5-ASA ocorra no cólon para uma ação mais efetiva e minimizando os efeitos indesejáveis. (KRISHNAIAH; SATYANARAYANA; RAMA PRASAD, 1999).

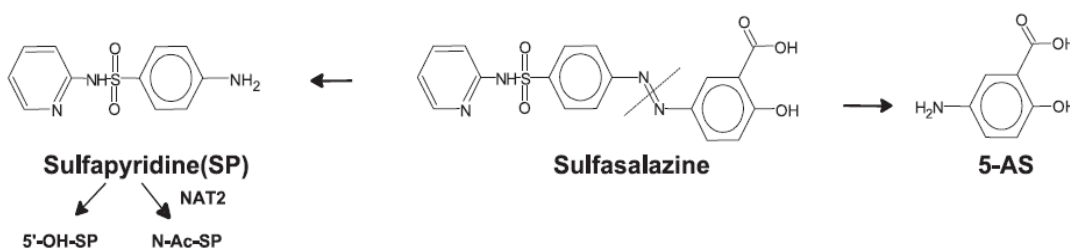


FIGURA 1 – ESTRUTURA DA SULFASSALAZINA E METABÓLITOS: SULFAPIRIDINA E 5-ASA
 FONTE: KLOTZ e SCHWAB (2005)

3.3.2 Compostos AZO

Para superar a rápida absorção do 5-ASA pela porção proximal do intestino delgado, foram desenvolvidas várias formulações para liberar o fármaco nos segmentos distais do intestino delgado ou cólon. Essas formulações incluem a sulfassalazina, olsalazina, balsalazida e várias formas de mesalazina (KATZUNG, 2007).

A sulfassalazina, a balsalazida e a olsalazina contem 5-ASA ligado por uma ligação AZO (N=N) a um composto inerte ou a outra molécula de 5-ASA. Na sulfassalazina, o 5-ASA liga-se a uma sulfapiridina; na balsalazida, o 5-ASA está ligado a 4-aminobenzoil- β -alanina; e na olsalazina, ocorrem ligações de duas moléculas de 5-ASA. A estrutura AZO diminui acentuadamente a absorção do fármaco original pelo intestino delgado. No íleo terminal e cólon, as bactérias residentes clivam a ligação AZO através de uma enzima azorredutase, liberando o

5-ASA ativo. Em consequência, o fármaco ativo torna-se disponível em altas concentrações no íleo terminal ou no cólon (KATZUNG, 2007).

3.3.3 Mesalazina

A mesalazina apresenta-se como pó ou cristal, de coloração branca, cinza claro ou rosa claro, com fusão em cerca de 280°C (decomposição). Escurece quando exposta à luz. É solúvel em soluções diluídas de ácido clorídrico e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. É praticamente insolúvel em álcool, levemente solúvel em água e mais solúvel em água quente (GENNARO, 2004), (British Pharmacopoeia, 2005).

De acordo com QURESHI e COHEN, 2005, a fim de prevenir a rápida absorção pela porção proximal do intestino delgado e permitir que a mesalazina alcance o intestino delgado e/ou cólon, uma variedade de sistemas de liberação da mesalazina tem sido desenvolvidos. Estes incluem:

- Revestir a mesalazina com uma resina pH-sensível, degradada em pH básico (pH do íleo distal e cólon proximal);
- Revestir a mesalazina com um revestimento sensível à umidade (etil-celulose), liberando a mesalazina pelo contato com a umidade por todo o trato gastrointestinal;
- Administrar a mesalazina como enema ou supositório evitando efetivamente a absorção pelo intestino delgado, pois a mesalazina é liberada em altas concentrações no reto e cólon sigmoide.

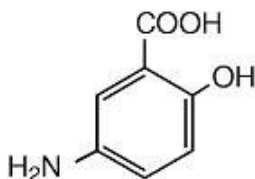


FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DA MESALAZINA

FONTE: GENNARO (2004)

Apesar das numerosas pesquisas, o mecanismo de ação da mesalazina está parcialmente elucidado, é aceito que seu efeito ocorra localmente, na mucosa intestinal, através da inibição da ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, diminuindo assim a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Acredita-se também que atue como sequestrador de radicais livres, produzidos em maior número nos pacientes com doença inflamatória intestinal (USP-DI, 2007).

Outros mecanismos potenciais de ação dos fármacos do 5-ASA estão relacionados com a sua capacidade de interferir na produção de citocinas inflamatórias. O 5-ASA inibe a atividade do fator nuclear KB, um importante fator de transcrição das citocinas pró-inflamatórias. O 5-ASA também pode inibir as funções celulares das células natural *killer*, dos linfócitos da mucosa e macrófagos, podendo remover metabólitos reativos do oxigênio (KATZUNG, 2007).

A mesalazina absorvida é rapidamente acetilada a N-acetil-5-ASA, que é desativada pelo menos em dois lugares, o epitélio colônico e o fígado. A meia-vida de eliminação é de 3 horas e do seu metabólito N-acetil-5-ASA é de 5 a 10 horas. A porção não absorvida é excretada pelas fezes; a parte absorvida é eliminada pela urina; 10 a 30% da dose administrada são excretados pela urina dentro de 24 horas como N-acetil-5-ASA (USP-DI, 2007).

No mercado brasileiro, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2009), a mesalazina encontra-se disponível em 14 especialidades farmacêuticas (Quadros 1 e 2), sendo a maioria (6) na forma de comprimido de liberação modificada (comprimido revestido e comprimido de liberação prolongada). Também são encontradas 3 especialidades na forma de supositório e 5 na forma de enema, ambas para administração na cavidade retal.

Nome	Laboratório	Concentração	Forma Farmacêutica
Asalit [®]	Merck S.A.	400mg	Comprimido revestido
Asalit [®]	Merck S.A.	250mg	Supositório retal
Asalit [®]	Merck S.A.	3g	Enema retal
Mesacol [®]	Altana pharma	800mg	Comprimido revestido
Mesacol [®]	Nycomed	500mg	Supositório
Pentasa [®]	Ferring	500mg	Comprimido de liberação prolongada
Pentasa [®]	Ferring	1000mg	Supositório retal
Pentasa [®]	Ferring	10mg/ml	Enema retal

QUADRO 1 – MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA DISPONÍVEIS NO MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO

FONTE: ANVISA (2009)

Medicamento de referência	Laboratório	Concentração	Forma farmacêutica
Mesacol [®]	Ems	800mg	Comprimido revestido
Mesacol [®]	Germed farmacêutica	800mg	Comprimido revestido
Mesacol [®]	Sigma pharma	800mg	Comprimido revestido
Asalit [®]	Ems	3g	Enema retal
Asalit [®]	Germed farmacêutica	3g	Enema retal
Asalit [®]	Sigma pharma	3g	Enema retal

QUADRO 2 – MEDICAMENTOS GENÉRICOS DISPONÍVEIS NO MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO
 FONTE: ANVISA (2009)

3.4 Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

As formas farmacêuticas sólidas são as mais utilizadas em se tratando de administração oral. Em termos mercadológicos, os comprimidos representam a forma farmacêutica mais consumida no mercado de medicamentos e é a mais adequada para produção em escala industrial possibilitando menor custo efetivo (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

A classificação das formas farmacêuticas sólidas orais pode ser feita utilizando diferentes critérios, como o método de fabricação, o tipo de forma farmacêutica preparada, a ação terapêutica, o modo de liberação dos constituintes, entre outros (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

A terminologia das formas farmacêuticas sólidas orais é muito complexa, de acordo com a Farmacopeia Europeia dos *Guidelines* da União Europeia e dos *Guidelines* da FIP ela pode ser assim descrita: (EEC-Directive, 1992; MOLLER; SIEWERT, 1995; European Pharmacopoeia, 1997; Council of Europe, 2000):

- Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de liberação convencional:

- Formas farmacêuticas de liberação muito rápida: liberam 80% do fármaco em 15 minutos.

- Formas farmacêuticas de liberação imediata: o sistema farmacêutico serve apenas de suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação. Embora haja divergência entre alguns documentos oficiais, a FDA

estabelece que de acordo com as características biofarmacêuticas do fármaco estas formas farmacêuticas deverão liberar 85% do fármaco entre 15 e 60 minutos.

- Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de liberação modificada ou não convencional (FFLM): modificação da taxa ou do local onde a substância ativa é liberada. As FFLM cobrem larga gama de modelos de liberação, sendo que os principais tipos incluem “liberação retardada” e “liberação prolongada”.

- Formas farmacêuticas de liberação retardada: a liberação da substância ativa é retardada por período de tempo determinado, após o qual a liberação é praticamente imediata. A liberação retardada provoca um $T_{máx}$ (Tempo máximo) mais longo, mas sem modificação quer do $T_{máx}$ quer da meia-vida de eliminação.

- Formas farmacêuticas de liberação prolongada: caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado. Reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos.

3.5 Liberação Cólon Específica

Nos últimos anos, notou-se um crescente interesse no desenvolvimento de sistemas de liberação específica de fármacos por via oral. O objetivo destes sistemas é promover a liberação de fármacos especificamente em determinadas regiões do trato gastrointestinal, como é o caso do cólon. Vários sistemas de liberação específica de fármacos no cólon têm sido propostos quer no âmbito do tratamento local de patologias quer com vista à absorção sistêmica de fármacos. Alguns deles encontram-se comercializados, outros não passam de meras hipóteses tecnológicas. Na perspectiva de desenvolvimento destes sistemas é vantajoso conhecer as características anatomofisiológicas, capacidade de absorção e patologias do cólon, mas considerar, porém, que existe uma elevada variabilidade

interindividual na fisiologia (tempo de trânsito gastrointestinal e perfis de pH), padrão da doença e disposição de fármacos (FREIRE *et al.*, 2006).

A liberação colônica de fármacos tem demonstrado grande importância, não somente para tratamento de doenças locais associadas ao cólon, mas também por seu potencial para liberação de proteínas e peptídeos terapêuticos. Para realizar uma liberação colônica com sucesso, o fármaco deve ser protegido da absorção e/ou do meio ambiente do trato gastrointestinal superior e ser abruptamente liberado no cólon proximal, local considerado ideal para a liberação colônica de fármacos. A liberação colônica é de grande importância para tratamentos tópicos de doenças do cólon tais como a doença de Crohn, a retocolite ulcerativa, o câncer colorretal e a amebíase (CHOURASIA; JAIN, 2003).

Do ponto de vista tecnológico, formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos ou péletes, revestidos ou matriciais têm constituído a base destes sistemas. No entanto, para se obter especificidade no local de liberação da substância ativa, inerente a estas formas farmacêuticas encontra-se o mecanismo responsável pela liberação (FREIRE *et al.*, 2006).

No desenvolvimento de mecanismos de liberação colônica de fármacos têm se utilizado características específicas existentes no cólon tais como o tempo de trânsito, o pH colônico, a microflora colônica, a pressão intraluminal do cólon, entre outras. Ressalta-se, no entanto, que para alcançar maior efetividade farmacológica, esses mecanismos devem garantir o transporte dos fármacos nas concentrações adequadas por toda trajetória pré-estabelecida, prevenindo a liberação prematura do conteúdo (VANDAME *et al.*, 2002).

Várias abordagens têm sido utilizadas para garantir a liberação específica de fármacos no cólon, tais como revestimentos com polímeros pH-sensíveis, revestimentos tempo-dependentes, formação de matrizes e hidrogéis com polímeros biodegradáveis e pró-fármaco. Enzimas específicas do cólon têm sido amplamente estudadas para que a liberação do fármaco atinja este sítio específico. Entre estas enzimas, particularmente interessantes são as azorreductases que catalizam a redução das ligações AZO. Atualmente as tecnologias cólon-específicas têm utilizado uma ou duas (em combinação) destas abordagens primárias, com variação do grau de sucesso (CANEVARI *et al.*, 2009).

3.5.1 Sistemas tempo-dependentes

As formulações tempo-dependentes são designadas para liberar o fármaco após um período de tempo em particular, que é o tempo normalmente necessário para a forma farmacêutica alcançar o cólon. Para este objetivo, os autores têm usado agentes poliméricos que intumescem, como por exemplo o hidrogel (WILDING *et al.*, 1992).

Apesar do esvaziamento gástrico ser altamente variável, o trânsito no intestino delgado é relativamente constante ou pouca variação pode ser observada (CHOURASIA; JAIN, 2003). Os sistemas tempo-dependentes, embora dotados de baixa especificidade, têm sido a base de alguns produtos comercializados para o tratamento da doença inflamatória do intestino (FREIRE *et al.*, 2006).

O medicamento Pentasa[®] é um exemplo deste tipo de apresentação. Consiste em comprimidos resultantes da compressão de microgrânulos de ácido 5-aminossalicílico revestidos por etilcelulose. Uma vez em contato com os fluídos do trato gastrointestinal, o comprimido desagrega-se e libera os microgrânulos revestidos. Forma-se um gel em redor de cada microgrânulo que vai intumescendo, com diferentes graus em função da concentração de etilcelulose usada. Este mecanismo torna possível um tempo de latência, que será tanto maior, quanto mais espessa a camada de etilcelulose empregada, permitindo assim, controlar o local de liberação da substância ativa. A liberação do ácido 5-aminossalicílico faz-se mediante um processo de erosão e difusão através da camada de gel (WILDING, 1995).

O sistema Time Clock[®] (MCNEIL, STEVENS, 1990) é outra formulação tempo-dependente que consiste no revestimento de um núcleo com uma mistura de polímeros hidrofóbicos (ceras de carnaúba e de abelha) e um tensoativo (Tween 80), ao qual se adiciona um polímero hidrofílico para melhorar a sua adesividade ao núcleo. O objetivo é a liberação rápida e completa da substância ativa após um tempo predeterminado de latência, a qual depende da espessura da camada hidrofóbica e é independente do pH e o do estado de nutrição (POZZI *et al.*, 1994).

3.5.2 Sistemas baseados na microflora colônica

Os sistemas em análise têm como estratégia inerente, a utilização do metabolismo bacteriano para promover a liberação específica de fármacos no cólon, mediante o recurso a pró-fármacos, formulações revestidas por polímeros biodegradáveis ou matrizes e hidrogéis. É uma estratégia bastante específica, na medida em que estas bactérias estão presentes apenas no cólon. A microflora colônica produz uma variedade de enzimas, incluindo azoredutases, várias glicosidases e, em menor concentração, esterases e amidases, que podem ser exploradas para a liberação cólon específica de fármacos (LEOPOLD, 1999).

O exemplo clássico de um pró-fármaco que sofre azoredução para liberar especificamente a substância ativa no cólon é a sulfassalazina. Este fármaco foi inicialmente introduzido na terapêutica da artrite reumatoide ao combinar uma molécula de antibiótico, a sulfapiridina, e um salicilato, o ácido 5-aminossalicílico, unidos através de uma ligação AZO (N=N) (SCHRÖDER, LEWKONIA, PRICE-EVANS, 1973).

3.5.3 Sistemas baseados na pressão intraluminal

Outra estratégia para promover a liberação específica de fármacos no cólon baseia-se na presença de ondas peristálticas vigorosas que aí ocorrem e que conduzem a um aumento da pressão intraluminal. As formulações designadas de PCDC[®] (*Pressure control colon delivery capsule*), consistem em cápsulas cuja liberação específica no cólon é controlada pela pressão. As cápsulas apresentam a forma de supositórios de polietilenoglicóis (PEG), revestidas por etilcelulose (TAKAYA *et al.*, 1995; HU *et al.*, 2000a; SHIBATA, *et al.*, 2001). Quando administradas oralmente, vão comportar-se como um “balão” de etilcelulose, uma vez que a sua base se liquefaz à temperatura corporal. No trato gastrointestinal superior, estas cápsulas não estão diretamente sujeitas a pressões luminiais, dado que existe sempre fluído no estômago e intestino delgado e, como tal, mantêm a sua integridade (FREIRE *et al.*, 2006).

3.5.4 Sistemas pH-dependentes

Entre as abordagens utilizadas para garantir a liberação específica de fármacos no cólon, os sistemas pH-dependentes tem encontrado grande aplicação prática. O pH do trato gastrointestinal aumenta gradualmente quando se vai do estômago (pH 1,5-3,0) para o íleo terminal (pH 7,0-8,0). Na entrada do cólon o pH cai para 5,6-7,0. Devido ao fato do pH no íleo terminal e cólon apresentarem-se mais altos que em qualquer outra região do trato gastrointestinal, as formas farmacêuticas que desintegram em altos níveis de pH tem potencial para liberação sítio-específica nessa região (AKHGARI *et al.*, 2005).

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. Estes polímeros devem ser capazes de prevenir a liberação da substância ativa no estômago e intestino delgado proximal e promovê-la no íleo terminal ou cólon proximal (FREIRE *et al.*, 2006).

O método mais prático, adotado pela indústria farmacêutica é o uso de filmes de revestimento entérico (polímeros aniônicos que resistem ao pH ácido do estômago e ionizam, intumescendo e expondo seu conteúdo em pH 6,8; típico do intestino delgado). Polímeros tais como Eudragit[®] ou aceto ftalato de celulose são usados comercialmente para a liberação do 5-ASA (SINHA; KUMRIA, 2003).

Segundo CHOURASIA e JAIN (2003) os polímeros pH-dependentes comumente usados e o seu pH de liberação estão descritos no Quadro 3.

Polímero	pH
Eudragit [®] L100	6,0
Eudragit [®] S 100	7,0
Eudragit [®] L-30 D	5,6
Eudragit [®] FS 30 D	6,8
Eudragit [®] L 100-55	5,5
PVAP	5,0
HPMCP	4,5-4,8
HPMCP 50	5,2
HPMCP 55	5,4
CAT	4,8
CAP	5,0

QUADRO 3 – POLÍMEROS pH-DEPENDENTES E SEU pH DE LIBERAÇÃO
 FONTE: CHOURASIA E JAIN (2003)

NOTA:

PVAP= polivinil acetato ftalato

HPMCP= hidroxipropilmetilcelulose ftalato

CAT= celulose acetato trimetilato

CAP= celulose acetato ftalato

Eudragit® = copolímeros derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico

3.6 Sistemas monolíticos e Sistemas multiparticulados

O desenvolvimento de um sistema de liberação modificada tem início com a seleção do tipo de forma farmacêutica e da tecnologia de modulação da liberação do fármaco que será utilizada. Em relação ao tipo de forma farmacêutica, as sólidas orais podem constituir sistemas monolíticos ou multiparticulados. Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido ou cápsula) contendo toda dose de fármaco a ser administrada. Nos sistemas multiparticulados (Figura 3) o fármaco apresenta-se dividido em várias subunidades de liberação, que podem ser grânulos, péletes ou minicomprimidos (comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm) que serão reunidos em um comprimido ou cápsula gelatinosa dura como forma farmacêutica final (GANDHI; CHAMAN; PANCHAGNULA, 1999).

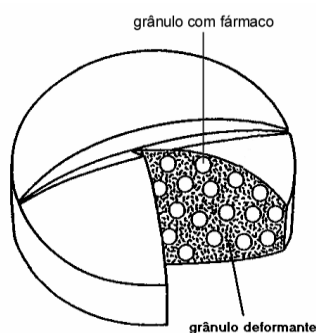


FIGURA 3 - MODELO DE SISTEMA MULTIPARTICULADO OBTIDO POR COMPRESSÃO
FONTE: KIRCHER (2000)

O grande interesse nas FFSO multiparticuladas, pode ser explicado pelas vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas que apresentam sobre as FFSO monolíticas (CHARMAN; CHARMAN, 2002), algumas delas sumarizadas no Quadro 4. Entretanto, a sua produção é mais cara e complexa e, sendo assim, o

desenvolvimento de um produto com essas características deve apresentar uma justificativa razoável.

Muita ênfase tem sido dada no desenvolvimento de formas farmacêuticas multiparticuladas em comparação aos sistemas monolíticos devido aos seus benefícios como aumento da biodisponibilidade, redução dos riscos de toxicidade sistêmica, redução dos riscos de irritação local e previsível esvaziamento gástrico (PILBRANT; CEDERBERG, 1985; KRAMER; TURK; VRECER, 2003).

Vantagens tecnológicas
Características bastante favoráveis ao processo de revestimento. Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis. Facilidade na obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto.
Vantagens biofarmacotécnicas
Menor risco de irritação da mucosa do TGI. Menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco. Menor risco de “dose dumping”.

QUADRO 4 – ALGUMAS VANTAGENS TECNOLÓGICAS E BIOFARMACOTÉCNICAS DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS
FONTE: CHARMAN e CHARMAN (2002)

3.7 Péletes

Tradicionalmente o termo pélete tem sido usado para descrever uma variedade de produtos, caracterizados geometricamente como aglomerados esféricos bem definidos com diâmetro entre 500 e 1500 µm, obtidos a partir de diversos materiais e processos, com aplicação na indústria de fertilizantes, alimentícia e farmacêutica (GEHBRE-SELLASSIE, 1989).

Inicialmente os péletes foram produzidos pela indústria alimentícia empregando-se bacias drageadoras convencionais onde eram adicionadas sucessivas camadas de pó e agentes agregantes sob núcleos de açúcar. Ao longo dos anos este processo foi aprimorado e em 1964, a indústria farmacêutica Smith Kline & French requereu patente para a produção de péletes através de atomização da solução lipídica de fármaco em atmosfera refrigerada, processo que ficou conhecido como nebulização em atmosfera refrigerada (*spray congealling*). Nesta mesma década, foi descrita uma nova técnica de obtenção de péletes baseada na

esferonização de material cilíndrico, proveniente da extrusão de massa úmida contendo fármaco e excipientes (GEBRE-SELLASSIE, 1989).

O interesse em péletes como forma farmacêutica (no preenchimento de cápsulas ou transformados em comprimidos) tem aumentado continuamente, pois sua natureza multiparticulada oferece algumas vantagens farmacológicas e tecnológicas sobre as convencionais formas monolíticas:

- Partículas menores que 2-3 mm são rapidamente esvaziadas do estômago apesar do estado de nutrição do paciente e da influência do nível de esvaziamento gástrico, o tempo de transito dos péletes é minimizado (FOLLONIER; DOELKER, 1992), diminuindo, assim, a variação inter e intra-individual do perfil do fármaco no plasma comparado com as formulações monolíticas (KRÄMER; BLUME, 1994).
- A dispersão uniforme de um fármaco dentro de pequenas formas de dosagem reduz os riscos de altas concentrações locais do fármaco e seu potencial efeito de irritação local na mucosa gástrica. Além disso, a absorção do fármaco é maximizada e os picos de flutuações plasmáticas reduzidas (GEBRE-SELLASSIE; 1989).
- No caso de formas multiparticuladas revestidas, cada pélete atua como um reservatório do fármaco com seu próprio mecanismo de liberação. Uma imperfeição no revestimento pode, portanto, somente afetar a liberação de uma pequena porção do fármaco, em contraste com a dose completa contida em uma forma monolítica (BECHGAARD; HAGERMANN, 1978).
- Os péletes oferecem a possibilidade de várias combinações de fármacos, fármacos incompatíveis ou fármacos com diferentes perfis de liberação, na mesma unidade.
- Formas farmacêuticas de diferentes dosagens podem ser produzidas a partir de um mesmo lote pelo ajuste de enchimento através da pesagem dos péletes (GEBRE-SELLASSIE; KNOCH, 2002).
- Devido à suas propriedades morfológicas como superfície lisa, pequena distribuição de tamanho, forma esférica e baixa friabilidade, os péletes podem ser facilmente revestidos.

- Os péletes têm boas propriedades de fluxo as quais asseguram reprodutibilidade ou preenchimento de cápsulas com consequente boa uniformidade de conteúdo (ERKOBONI, 2003).

Péletes revestidos tem sido estudados como avançados sistemas de liberação de fármacos. O uso de pequenas formas de dosagem multiparticuladas (ex: péletes e mini-comprimidos) proporciona grandes vantagens quando comparadas com as formas de dosagem única (ex: comprimidos ou cápsulas). Além disso, uma quantidade significativa de fármaco pode ser incorporada no núcleo de formas revestidas. Isto é particularmente importante para fármacos de altas dosagens, tais como o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), que é o fármaco padrão no tratamento local da doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa) (DESREUMAUX *et al.*, 2001; ROUSSEAU *et al.*, 2005; DUBUQUOY *et al.*, 2006).

3.8 Processo de Peletização por Extrusão e Esferonização

Vários métodos são utilizados na preparação de péletes, os mais populares tem sido solução/suspensão de revestimento, revestimento em pó, peletização direta usando *high shear mixer*, convencional ou rotatória, granulação por leito fluidizado e a extrusão-esferonização. Estas técnicas de peletização têm sido revisadas em detalhes em um grande número de trabalhos (GHEBRE-SELLASSIE; KNOCH, 2002; KLEINEBUDDE, KNOP, 2007; TRIVEDI; RAJAN; JOHNSON, SHUKLA, 2007).

No campo da peletização, o procedimento de extrusão e esferonização é a técnica de escolha para a produção industrial de microgrânulos e a mais utilizada pela indústria farmacêutica (KRATZ; MAYORGA; PETROVICK, 2001). Essa técnica, apesar de ter como produto grânulos esféricos, difere da granulação no que diz respeito ao tratamento dado à massa úmida de pós finos da substância ativa e excipientes bem como nos equipamentos empregados. É constituída basicamente por quatro operações unitárias, especificamente, o preparo da massa, a extrusão, a esferonização e a secagem (SANTOS *et al.*, 2004).

O preparo envolve várias fases distintas: a mistura uniforme dos pós do fármaco e excipientes é umedecida e transformada em massa pela adição do líquido granulante, seguida pela passagem da massa úmida através de uma malha de extrusão para formar os extrusados cilíndricos, os quais são subsequentemente quebrados em cilindros menores e arredondados a grânulos esféricos pelo atrito com o prato de alta rotação do esferonizador e finalmente secos. Este processo é uma técnica eficiente de fabricação de péletes (quando utilizada para formulações com alta dosagem de fármaco), a natureza contínua do processo de extrusão exige alta minúcia, quando combinado com múltiplas operações de esferonização operando em paralelo ou em séries. (TRIVEDI; RAJAN; JOHNSON; SHUKLA; 2007).

Os péletes obtidos por essa técnica apresentam ótimas propriedades de escoamento, devido, principalmente, à forma esférica, estreita distribuição de tamanho de partículas, superfície suscetível ao revestimento por película com interesse à proteção entérica ou à liberação controlada ou sustentada, incorporação de grande quantidade de substância ativa e de substâncias ativas incompatíveis numa mesma forma farmacêutica, grande dispersão no trato gastrintestinal e consequente redução da irritação do trato por fármacos gastro-irritantes e baixo risco de efeitos adversos por superdosagem (SANTOS *et al.*, 2004).

3.8.1 Preparo da massa

O preparo da massa é precedido pela mistura da substância ativa e dos excipientes. Uma vez obtida a mistura homogênea dos pós, segue-se a adição do líquido de granulação e obtenção da massa umidificada (SANTOS *et al.*, 2004).

O líquido de granulação é necessário para conferir a umidade necessária à massa tornando-a coesa e plástica, facilitando o processo de extrusão-esferonização. A grande maioria dos estudos utiliza água como líquido de granulação, enquanto as misturas hidroalcolólicas ou isopropanólicas possuem menor uso sendo aplicáveis quando há polímeros na formulação. Entretanto, a escolha do líquido granulante influencia as propriedades mecânicas e estruturais dos péletes (SANTOS *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2005).

O líquido de granulação deve ser compatível com todos os componentes da mistura de pós e a quantidade deve ser aquela que garanta massa umidificada, de consistência ideal para a extrusão e, por consequência, a obtenção de um produto intermediário, o produto de extrusão, de características físicas ideais para a esferonização. Durante o preparo da massa deve-se assegurar o mínimo de evaporação da solução de granulação. Para isto, o tempo e a velocidade de mistura devem ser controlados a fim de evitar aumento significativo da temperatura, podendo-se recorrer à refrigeração do recipiente em que se realiza o processo (SANTOS *et al.*, 2004).

3.8.2 Extrusão

A extrusão é a fase do ciclo de peletização por extrusão e esferonização, em que a massa umidificada sofre compactação, sendo modelada sob a forma de cilindros de aspecto semelhante a “espaguete” de diâmetro uniforme. A extrusão tem início com a alimentação da massa umidificada no interior do aparelho de extrusão. A massa é forçada a passar por uma rede ou placa de orifícios de raio e comprimento definidos. Devido à geometria dos orifícios da rede ou placa de extrusão, o comprimento do produto de extrusão irá variar conforme as características físicas da massa de extrusão e da finalidade a ser dada ao mesmo (HICKS; FREESE, 1989).

Em geral a operação de extrusão é o fator que mais contribui para o tamanho dos péletes, havendo uma relação direta entre a abertura da malha extrusora e o diâmetro médio do produto final. Outros fatores importantes relacionados à extrusão dizem respeito à velocidade com que ela é realizada e a formulação que não deve aderir ao equipamento ou bloquear a placa perfurada. Este processo exige uma massa com quantidade de água suficiente para proporcionar um efeito lubrificante (O’CONNOR, SCHWARTZ, 1989; THOMA, ZIEGLER, 1998).

Diferentes equipamentos são empregados para executar esta operação e podem ser agrupados de acordo com sua estrutura em extrusores de parafuso ou rosca sem fim, de malha e cesto, de rolo e extrusor “ram”. Outra classificação pode ser feita em função do movimento físico de extrusão da massa, axial (modelo de

parafuso) ou radial (malha e cesto, rolo) (GANDHI; CHAMAN; PANCHAGNULA, 1999).

Extrusor de parafuso ou rosca sem fim

É composto por um parafuso-sem-fim, cuja finalidade é conduzir a massa umidificada até a rede de extrusão exercendo pressão, que força a passagem da massa através dos orifícios da rede. Este extrusor permite trabalhar com quantidades contínuas de alimentação e a utilização de redes de extrusão de diferentes razões C/R. O dispositivo em forma de parafuso de Arquimedes permite o transporte da massa umidificada desde a zona de alimentação à zona de extrusão e pode ser de tipo simples ou duplo (KLEINEBUDDE; LINDNER, 1994). O mecanismo de duplo parafuso tem a vantagem de melhor transportar a massa umidificada, enquanto que o mecanismo de parafuso simples resulta em produto de extrusão mais compacto, portanto, mais denso. A geometria do parafuso também pode variar de acordo com a compressão pretendida. Um extrusor do tipo parafuso de Arquimedes pode trabalhar sob os mecanismos axial (Figura 4) ou radial (Figura 5) em relação ao posicionamento da placa de extrusão (SANTOS *et al.*, 2004).

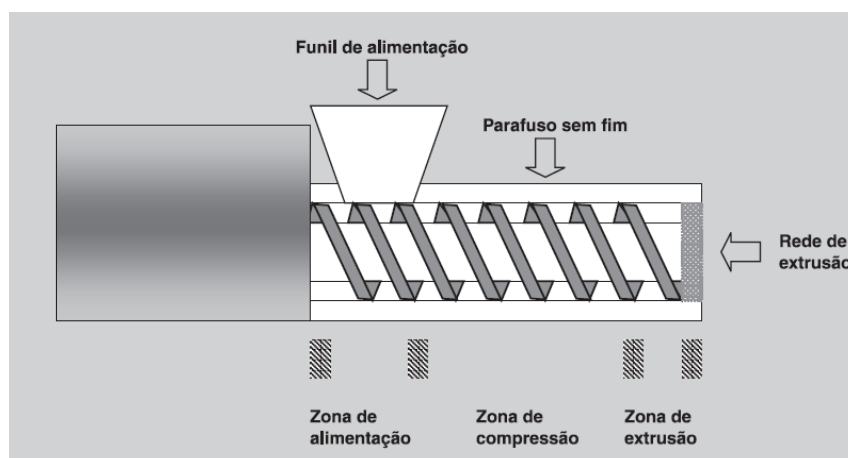


FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE PARAFUSO-SEM-FIM AXIAL. FONTE: HICKS e FREESE (1989)

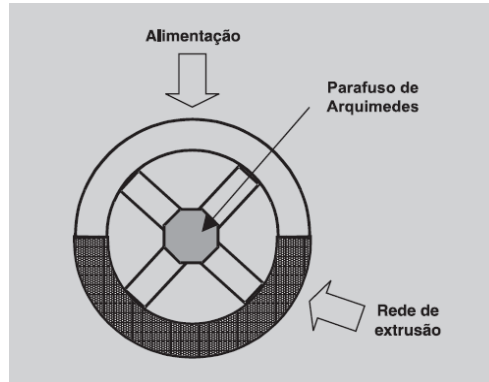


FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE PARAFUSO-SEM-FIM RADIAL.
 FONTE: HICKS e FREESE (1989)

Extrusor de cesto e extrusor de tamis

Apesar de bastante semelhantes, estes dois tipos de extrusores diferenciam-se entre si tal como as versões axial e radial do extrusor de parafuso de Arquimedes. No extrusor de tamis (Figura 6) um mecanismo rotatório ou oscilatório força a passagem da massa umidificada através da rede ou placa de extrusão localizada na base da câmara de extrusão. A desvantagem deste tipo de extrusor reside no fato de promover baixa compactação em comparação aos demais tipos de extrusores. No extrusor de cesto a rede de extrusão compõe parte da parede vertical cilíndrica da câmara de extrusão. A pressão durante a operação é descrita como semelhante àquela desenvolvida por um extrusor de parafuso com lâminas de extrusão (SANTOS *et al.*, 2004).

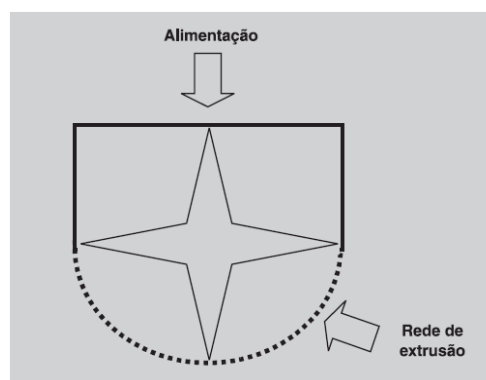


FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE TAMIS
 FONTE: HICKS e FREESE (1989)

Extrusor de rolos

Descrevem-se três versões para este tipo de extrusor. Uma primeira versão é constituída por uma rede circular perfurada, que gira em torno dos rolos e esses, em torno dos próprios eixos (Figura 7). O sentido de rotação da rede de extrusão e dos rolos é sempre o mesmo. A massa umidificada, que é alimentada para o interior da câmara de extrusão, segue para a superfície interna da rede de extrusão e, durante a operação, a ação dos rolos força a passagem da massa para o seu exterior, através dos seus orifícios, formando, assim, o produto de extrusão. Numa versão deste tipo de extrusor, o rolo encontra-se em posição externa à rede de extrusão ou dois rolos são perfurados e denteados (semelhantes a engrenagens). Uma outra versão é constituída por rolos posicionados sobre uma placa perfurada de extrusão que permanece imóvel (SANTOS *et al.*, 2004).

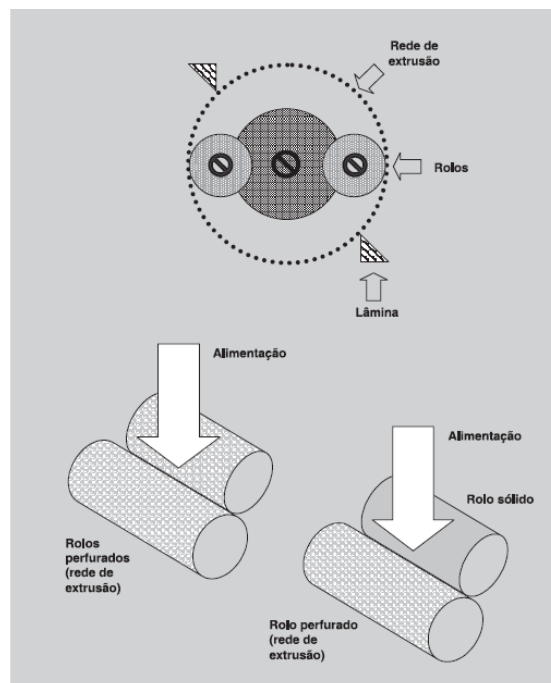


FIGURA 7 - ESQUEMAS ESTRUTURAIS DOS EXTRUSORES DE ROLOS
 FONTE: HICKS e FREESE (1989)

Extrusor de pistão

Consiste em um sistema cilíndrico e um pistão, que se encontra dentro do corpo cilíndrico que comprime a massa umidificada, forçando a sua passagem através dos orifícios da placa de extrusão (Figura 8). Este sistema opera de maneira não-contínua. O material a ser extrusado é preenchido no cilindro reservatório e parcialmente consolidado por ação do pistão. A extrusão prossegue com a aplicação de uma carga sobre o pistão suficiente para promover a operação (SANTOS *et al.*, 2004).

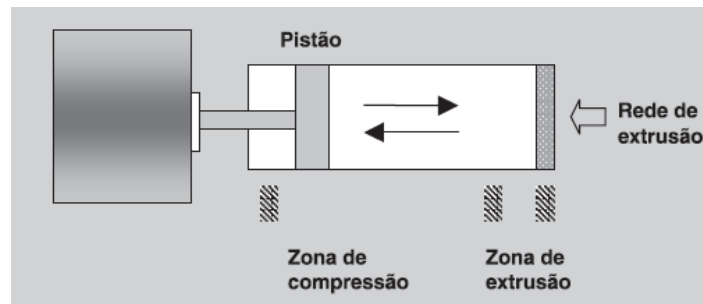


FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO EXTRUSOR DE PISTÃO
 FONTE: HICKS e FREESE (1989)

3.8.3 Esferonização

Esta etapa é realizada em equipamento denominado esferonizador (Figura 9). Basicamente é constituído de um motor com velocidade regulável e um prato onde é colocado o extrusado. Com a fricção do material sobre o prato em movimento ocorre mudança de forma de cilindro para esfera. Os pratos disponíveis (Figura 10) possuem superfícies que apresentam ranhuras do tipo radial ou *cross-hatch* (HICKS, FREESE, 1989).

Com relação aos esferonizadores descritos na literatura, todos mantêm a similaridade da configuração, ou seja, uma placa rotatória dentro de uma câmara cilíndrica. Todos os esferonizadores possuem a parede do interior do cilindro lisa e

polida. A placa de esferonização pode ser móvel e variar em sua configuração: grelha de ranhuras radiais ou de ranhuras perpendiculares (SANTOS *et al.*, 2004).



FIGURA 9 – ESFERONIZADOR CALEVA 120



FIGURA 10 - PRATO DE ESFERONIZADOR: (A) MODELO CROSS-HATCH, (B) MODELO RADIAL

Um ciclo típico de esferonização consiste em processar uma quantidade pré-determinada de produto de extrusão até que sejam alcançados a forma e o grau de esferonização desejados. O processo tem início quando, por ação da placa de esferonização, o produto de extrusão é quebrado em comprimento uniforme e gradualmente moldado em forma esférica por processo semelhante à deformação plástica (SANTOS *et al.*, 2004).

A esferonização pode ser dividida em diferentes estágios sequenciados (Figura 11): numa primeira fase o produto de extrusão cilíndrico é quebrado em dimensão menor e de comprimento igual ao seu diâmetro para ter, então, a sua extremidade arredondada; segue-se a formação de uma estrutura em forma de

haltere, que é moldada em forma elíptica e finalmente modelada em forma esférica (ROWE, 1985).

Outro mecanismo é sugerido para a formação de péletes e implica na formação de cilindro de produto de extrusão de extremidade arredondada, que sofre torção central e a quebra em duas porções semi-esféricas, que, finalmente, são modeladas e polidas em esferas por ação das forças de rotação e fricção proporcionadas durante o processo (BAERT *et al.*, 1993).

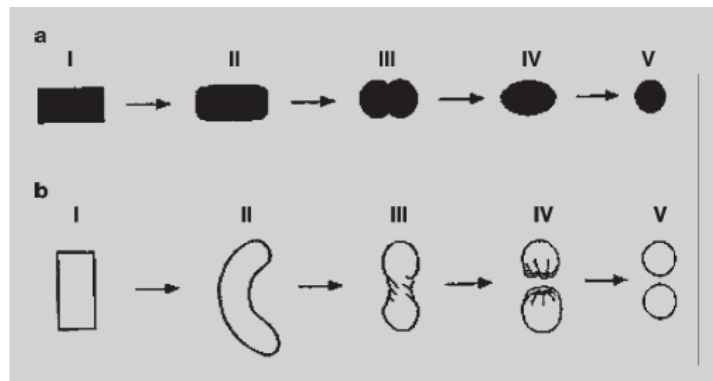


FIGURA 11- MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE PÉLETES POR ESFERONIZAÇÃO
 (A) SEGUNDO ROWE (1985): I-CILINDRO; II-CILINDRO DE EXTREMIDADES ARREDONDADAS; III-HALTERE; IV-ELIPSE; V-ESFERA
 (B) SEGUNDO BAERT e REMON (1993): I-CILINDRO; II-CORDA; III-HALTERE; IV-ESFERA COM CAVIDADE; V-ESFERA

A qualidade do produto final depende basicamente do teor de umidade da formulação. Quando a umidade é baixa o extrusado gerado é pequeno e friável, em contato com o disco do esferonizador sofre desgaste por atrito ocorrendo formação de pó fino ao final do processo. A água em excesso provoca a formação de péletes de diâmetro elevado por adesão das partículas menores durante a esferonização. Péletes produzidos com maior quantidade de água tendem a ser menos porosos, de maior resistência mecânica e baixa friabilidade (GANDHI, KAUL, PANCHAGNULA, 1999).

3.8.4 Secagem

A secagem é a quarta e última etapa do processo. Os equipamentos utilizados são os usuais da indústria farmacêutica: estufa com circulação e renovação de ar, leito fluidizado, temperatura ambiente ou por liofilização (BASHAIWOLDU; PODCZECK; NEWTON, 2004).

A secagem dos péletes pode ser feita à temperatura ambiente ou elevada e em leito estático ou dinâmico. A escolha da temperatura e do leito em que será realizada a secagem irá determinar algumas das características finais dos péletes. Portanto, essa escolha deverá ser criteriosa, devendo-se levar em consideração algumas propriedades físico-químicas dos componentes da formulação. Para a secagem à temperatura ambiente basta apenas a utilização de uma câmara ou estufa, que permita o controle do ambiente (temperatura e umidade). Quando a opção é a secagem à temperatura elevada em leito estático pode-se também utilizar uma estufa preferencialmente com circulação forçada de ar ou com um material higroscópico para a absorção da umidade do ambiente de secagem. A opção por uma secagem em leito dinâmico (fluidificado) requer a utilização de um sistema que permita a introdução de ar seco sob pressão e a temperatura determinada dentro da câmara de secagem, promovendo assim, a secagem do material e produzindo, ao mesmo tempo, o constante movimento deste material (SANTOS *et al.*, 2004).

3.9 Avaliação e caracterização de péletes

Diversas características dos péletes podem ser avaliadas com o intuito de controle de qualidade, avaliação do processo de produção ou da viabilidade de uma formulação. Dentre as diversas características pode-se citar: tamanho e distribuição de tamanho, esfericidade, propriedades de empacotamento, densidade aparente e real, área superficial, resistência à fratura e friabilidade (SANTOS *et al.*, 2006).

A determinação do tamanho dos péletes pode ser realizada por diferentes métodos como a tamisação, a microscopia (óptica ou eletrônica) e a análise por imagens. A tamisação é o método mais utilizado e que permite a separação das diferentes frações de tamanho das unidades, através do uso de uma sequência de tamises adequadamente distribuídos. A técnica usual utiliza a progressão por $\sqrt{2}$,

no intervalo de 500 a 2000 μm , selecionando-se aqueles no intervalo de 1000 a 1400 μm (SANTOS *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2006).

A esfericidade dos péletes desempenha um importante papel nas propriedades de empacotamento e escoamento, propriedades que terão grande influência num posterior processo de enchimento de cápsulas ou de compressão (SANTOS *et al.*, 2006). Existem muitos métodos descritos na literatura para a determinação da esfericidade como a análise visual, plano crítico de estabilidade, razão entre o maior e o menor raio e fator de forma calculado a partir do perímetro e da área do pélete (VERVAET; BAERT; REMON, 1995).

Na análise por imagem os péletes podem ser avaliados quanto aos parâmetros de raio e diâmetro máximo e mínimo, área, esfericidade e perímetro a partir da sua imagem digitalizada. São utilizados estereomicroscópios acoplados de câmaras de vídeo CCD e este sistema conectado a um microcomputador com placa de captura de imagens. O programa específico avalia os parâmetros solicitados (PODCZECK, NEWTON, 1994; PODCZECK, RAHMAN, NEWTON, 1999; BASHAIWOLDU, PODCZECK, NEWTON, 2004; SANTOS *et al.*, 2005).

PODCZECK e NEWTON (1995) desenvolveram o conceito de fator de esfericidade (e_R) para a caracterização da qualidade de péletes baseado em análise de imagens tridimensionais. Para o fator de esfericidade, o valor de uma unidade é considerado para uma esfera perfeita, embora um valor próximo ou superior a 0,6 caracteriza uma partícula de boa esfericidade.

A friabilidade é definida como o fenômeno pelo qual a superfície de uma amostra é danificada ou apresenta sinais de abrasão ou de ruptura devido a choques mecânicos. A técnica descrita por WAN e JEYABALAN (1986) avalia a friabilidade de péletes em friabilômetro para ensaios em FFSO na presença de esferas de aço ou vidro.

A dureza constitui uma designação dada à resistência de sólidos compactados ou aglomerados em termos de força necessária para promover a sua fratura. Especificamente para péletes, a determinação da resistência tênsil aplica-se à caracterização da resistência mecânica dessas unidades. Com esta finalidade, os péletes são pressionados até o registro da fratura (SANTOS *et al.*, 2006).

Outros ensaios complementares podem ser realizados, entre os quais se destacam a densidade real por picnômetro com gás Hélio, microscopia eletrônica de varredura, porosidade e área superficial (MEHTA, 1989).

A densidade é uma característica relevante para estas multi-unidades, uma vez que pode ser alterada por fatores de formulação e/ou de processo. Saliencia-se que a densidade dos péletes terá influência sobre parâmetros de processo posteriores a produção e sobre a biodisponibilidade da substância ativa (DEVEREUX *et al.*,1990). Portanto, é fundamental que, para um posterior processamento de péletes a densidade seja reprodutível entre lotes (SANTOS *et al.*, 2006).

A densidade pode ser determinada por picnometria gasosa, utilizando ar ou hélio como gás de intrusão, ou pelo método de deslocamento de um líquido. A determinação da densidade utilizando-se um picnômetro com hélio como gás de intrusão é a mais utilizada visto que o hélio penetra nos poros de menor tamanho e nas fissuras resultando num valor mais aproximado da densidade real do material (VERTOMMEN; ROMBAUT; KINGET, 1998).

A porosidade é um importante fator a ser avaliado visto que esta propriedade pode afetar a capilaridade da substância ativa dissolvida durante a dissolução e assim influenciar a razão de liberação desta incorporada à formulação. Outro fator relevante diz respeito ao processo de revestimento de péletes por película. Neste caso, os poros e fissuras superficiais podem influenciar o depósito do material de revestimento, ocasionar imperfeições e irregularidades e conseqüente variabilidade da performance biológica destas unidades (METHA,1989). A sua avaliação pode ser qualitativa utilizando microscopia eletrônica de varredura e quantitativa por picnômetro gasoso ou de intrusão de mercúrio (SOUSA *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2004).

O conhecimento da área superficial dos péletes torna-se sobremaneira importante quando se pretende realizar o revestimento dessas unidades. Assim, qualquer característica morfológica dos péletes desempenhará uma importante influência sobre a área superficial disponível para o revestimento. Como conseqüência disto, poderá haver variação de liberação da substância ativa em virtude de uma variação significativa da área superficial inter-lotes que proporciona diferenças igualmente significativas da espessura da película de revestimento das unidades. Duas técnicas são usualmente utilizadas para a determinação direta da área superficial de materiais sólidos (SANTOS *et al.*, 2006).

A primeira técnica, adsorção gasosa ou líquida, baseia-se no princípio de que a quantidade de um soluto gasoso ou líquido fisicamente adsorvido sobre a

superfície de uma amostra para formar uma mono camada é uma função direta da sua área superficial. A quantidade de gás adsorvido (p.ex., nitrogênio ou criptônio) pode ser determinada por gravimetria, volumetria ou por uma técnica de fluxo contínuo (SANTOS *et al.*, 2006). O segundo método, permeabilidade gasosa ou líquida, baseia-se no fato de que a razão na qual um gás ou líquido permeia o leito do material sólido está relacionada com a área superficial exposta àquele meio. Devido à sua simplicidade e rapidez, este método é aplicável no controle de qualidade de um produto com o propósito de evitar variações inter-lotes. A área superficial de uma amostra é determinada a partir da resistência do material compactado ao fluxo de um fluido líquido ou gasoso (JOHANSSON; ALDERBORN, 2001).

O perfil de dissolução é outra característica de grande importância na avaliação da qualidade dos péletes. Muitos autores correlacionam dureza, composição da fórmula e concentração de fármaco com o perfil de dissolução, entretanto não é possível chegar a uma conclusão que possa ser aplicada de forma generalizada (VERVAET; BAERT; REMON, 1995)

3.10 Péletes revestidos

Após a obtenção dos péletes, os mesmos, podem ser submetidos a um processo de revestimento com polímeros antes de serem veiculados em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (COLLET; MORETON, 2005). O revestimento por filme consiste na deposição, sobre uma forma farmacêutica sólida (grânulos, péletes ou comprimidos), de uma película composta de polímero, plastificante, corante e agente de carga. O filme formado deve ser homogêneo, apresentar resistência mecânica, permeabilidade e espessura que possibilitem o controle de liberação do fármaco (SOUSA; SOUSA, 1987).

Devido às diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada de fármacos, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados para a obtenção de formas farmacêuticas. Os materiais mais comuns incluem hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose (EC), polivinilpirrolidona (PVP) e ésteres poliacrílicos (RIOS, 2005).

Os polímeros utilizados em filmes de revestimento de formas farmacêuticas sólidas encontram-se em dois grandes grupos baseados em polímeros acrílicos ou derivados de celulose (MCGINITY, 1997; COLE *et al.*, 1995). Os polímeros acrílicos são marcados pelos tradicionais nomes Kollicoat[®] ou Eudragit[®] e o polímero celulósico mais usado para liberação modificada é a etilcelulose. Muitos destes polímeros têm sido formulados em dispersões coloidais aquosas (ex: látex ou pseudolatex) na busca de superar problemas associados com o uso de soluções orgânicas.

As propriedades ideais para um polímero incluem solubilidade em ampla gama de sistemas solventes, habilidade em produzir revestimentos que possuam propriedades mecânicas adequadas e solubilidade apropriada nos líquidos gastrointestinais, de modo que a biodisponibilidade não seja comprometida. Éteres de celulose são frequentemente os polímeros preferidos no revestimento por película, sobretudo hidroxipropilmetilcelulose. Alternativas aos éteres de celulose são certos acrílicos, como os co-polímeros metacrilato e metacrilato de metila (STUART, 2004).

A literatura relata que no desenvolvimento de uma forma farmacêutica de liberação colônica, os sistemas de revestimento pH-dependentes têm encontrado maior aplicação prática (AKHGARI *et al.*, 2005). Os copolímeros derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico são bastante utilizados na concepção de sistemas pH-dependentes. Além disso, os revestimentos constituídos por estes polímeros podem ser aplicados nas várias formas farmacêuticas sólidas recorrendo a todos os equipamentos convencionais utilizados pela indústria farmacêutica (FREIRE *et al.*, 2006).

Polimetacrilatos são polímeros sintéticos catiônicos e aniônicos de dimetilaminoetilmetacrilatos, ácido metacrílico e ésteres de ácidos metacrílicos, em diferentes proporções. Os copolímeros de ácidos metacrílicos são obtidos da polimerização por emulsão de ácidos metacrílicos com um acrilato e/ou éster de metacrilatos. São polímeros sintéticos em que a diferença principal se dá em virtude da diferença de ramificação da cadeia principal, produzindo filmes com diferentes solubilidade e características (KIBBE, 2006). Na figura 12 pode ser observada a estrutura geral dos polimetacrilatos.

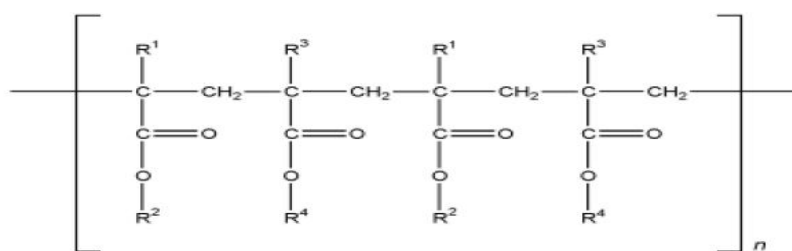


FIGURA 12 - ESTRUTURA GERAL DOS POLIMETACRILATOS

FONTE: KIBBE (2006)

Atualmente, o uso de materiais poliméricos naturais tem sido foco de grande interesse nas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada. Muitos polissacarídeos como, por exemplo, sulfato de condroitina, dextrana, amilose, arabinogalactana, arabinosilana, amido, goma arábica, goma guar, tragacanta, amilopectina e pectina são fermentados pelas bactérias anaeróbicas residentes no cólon humano, os quais podem ser aplicados como transportadores, possibilitando a liberação colônica de fármacos (VANDAMME *et al.*, 2002).

Associar polissacarídeos às dispersões aquosas de polímeros acrílicos e/ou celulósicos, tem sido proposto na tentativa de combinar diferentes propriedades dos polissacarídeos, em especial, a vulnerabilidade à degradação específica, otimizando as consagradas características dos polímeros sintéticos no controle da liberação de fármacos, especialmente como candidatos a degradação específica no ambiente colônico (CAVALCANTI; BARONI; ROSINA 2004).

3.11 Revestimento em Leito Fluidizado

A maioria dos processos de revestimento recorre a um de três tipos de equipamentos: 1) uma bacia de revestimento tradicional, 2) uma bacia de revestimento perfurada ou 3) um equipamento de leito fluidizado. A evolução desses processos baseia-se na maior eficácia energética, de sistemas automatizados para

diminuírem o tempo total de revestimento e reduzir a intervenção do operador no processo de revestimento (SEITZ, MEHTA & YEAGER, 2001).

Na indústria farmacêutica, atualmente, para se realizar operações de revestimento em partículas, vem se utilizando o processo de revestimento por leito fluidizado. Este se tem demonstrado promissor devido à facilidade de operação, controle e pela qualidade do produto obtido. Esse processo tem sido amplamente empregado para a aplicação de revestimento em produtos químicos, agrícolas e farmacêuticos, tais como sementes, agrotóxicos, fertilizantes, compostos nucleares e comprimidos. Também proporciona a flexibilidade de realizar revestimento por película de outras formas farmacêuticas que não comprimidos, como pós, grânulos e cápsulas (REMINGTON, 2004).

No revestimento em leito fluidizado, grânulos, péletes ou minicomprimidos convencionais (núcleos) são alimentados na câmara do equipamento e, posteriormente, suspensos em uma corrente de ar quente. Uma solução ou dispersão polimérica é aspergida sobre os núcleos, formando uma película, que modulará a liberação do fármaco (sistema de reservatório). O solvente da película de revestimento é eliminado pela corrente de ar quente, na qual o produto se encontra suspenso (JONES, 1989).

Em particular, tem sido atribuída a esse processo a vantagem de formação de camada altamente uniforme em curto tempo de processamento, devido, principalmente, às excelentes condições de transferência de calor e de massa no interior do equipamento (MARTINS; OLIVEIRA, 2003).

3.12 Compressão de péletes

Recentemente há um crescente interesse no desenvolvimento de sistemas multiparticulados sob a forma de comprimidos ao invés de cápsulas de gelatina dura. O objetivo da maioria dos estudos na compactação de péletes é converter múltiplas unidades de dosagem em uma única forma farmacêutica, a qual ao entrar em contato com os fluidos gastrintestinais se desintegra liberando as sub-unidades que a compõe. A administração de péletes como comprimidos combina as vantagens das múltiplas unidades de dosagem com aquelas dos comprimidos (por exemplo,

livre dispersão no trato gastrointestinal para evitar irritação local e altas dosagens, proporciona uma absorção uniforme e melhora a biodisponibilidade) (ABBASPOUR; SADEGHI; GAREKANI, 2008).

A compressão de péletes revestidos inclui vantagens sobre as cápsulas gelatinosas como a eliminação de riscos de abertura (comum nas cápsulas gelatinosas duras), menor custo de produção devido a sua alta produtividade, redução de gastos com controle de integridade das cápsulas e principalmente maior facilidade de ingestão contribuindo para a sua maior aceitação pelos pacientes. Entretanto seu preparo como sistema multiparticulado requer atenção especial, pois com a ação da força compressora haverá a deformação dos péletes com possível rompimento da camada de revestimento e perda do sistema de liberação controlada (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000, SANTOS *et al.*, 2005).

A compactação de um sistema multiparticulado revestido pode levar tanto a obtenção de um comprimido com boa desintegração, promovendo a liberação do sistema multiparticulado pelo trato gastrointestinal, quanto a obtenção de um comprimido intacto, que não sofre desintegração e liberação do sistema multiparticulado. Idealmente, os péletes compactados devem se desintegrar rapidamente em péletes individuais nos fluidos gastrintestinais. Os péletes não devem se fundir em uma matriz não-desintegrante durante a compressão. A liberação do fármaco não deve ser afetada pelo processo de compressão. Os desafios na transformação de péletes em comprimidos são evidentes. Nas formas farmacêuticas compostas de péletes revestidos, o revestimento polimérico deve ser capaz de resistir à força de compressão, ele pode deformar, mas não romper. Um filme sem elasticidade suficiente, pode se romper durante a compressão e as propriedades de liberação modificada podem se perder (BODMEIER, 1997).

Os mecanismos de compressão para pós e para péletes são diferentes. LUNDQVIST; PODCZEC; NEWTON (1997) relatam que o trabalho envolvido na compactação de péletes e a dureza dos mesmos, após compressão, foram menores do que para os pós. Os mecanismos de deformação envolvidos na compactação de péletes revestidos têm implicações nas características de liberação do fármaco. A compressão de tais péletes, para formar matrizes de comprimidos, pode causar danos ao revestimento, com possível aumento da velocidade de dissolução do fármaco (LUNDQVIST; PODCZEC; NEWTON, 1998).

Para a compressão de grânulos revestidos, a escolha do material de revestimento, a composição qualitativa e quantitativa dos adjuvantes de formulação dos núcleos, assim como as dimensões dos grânulos são decisivas no alcance da manutenção da integridade do revestimento (WAGNER; KRUME; SCHMIDT, 1999). As estratégias utilizadas para prevenir os danos ao revestimento são aumentar a espessura da camada de revestimento, aumentando assim a resistência à ruptura do filme, e, secundariamente a prevenção da deformação do péletes, usando um sistema de amortecimento, isto é, aumentando o número de grânulos deformantes (LUNDQVIST; PODCZEC; NEWTON, 1998).

Vários excipientes inertes têm sido utilizados para auxiliar no processo de compactação e na prevenção da ruptura e danificação dos péletes revestidos. O material ideal para preenchimento na compactação de péletes deve prevenir o contato direto dos péletes e atuar como amortecedor durante a compressão. Teoricamente, 29% de excipientes são necessários para preencher o espaço vazio formado entre os péletes revestidos e prevenir sua adesão ou fusão. Os excipientes podem resultar em comprimidos de boa dureza e rapidamente desintegráveis empregando-se baixa força de compressão e não afetando a dissolução do fármaco (BODMEIER, 1997).

Vários parâmetros e processos tem sidos otimizados na tentativa de obter comprimidos contendo péletes revestidos que mantém as propriedades de liberação como os originais, péletes não compactados. A variável mais importante é o tipo de polímero selecionado para o revestimento dos péletes. O revestimento deve permanecer intacto durante a compressão para manter a liberação modificada do fármaco. Tradicionalmente são usados polímeros para revestimento de formas farmacêuticas sólidas, que não resistem ao stress mecânico durante a compactação (ex: etilcelulose), logo, não são apropriados para a preparação de péletes compactados. O revestimento tem que ser flexível o suficiente para não se romper. Outras variáveis chaves são: excipiente e a força de compressão. Celulose microcristalina parece ser o excipiente de escolha devido a sua ótima propriedade de compactação e desintegração (BODMEIER, 1997).

Somente poucos comprimidos compostos de sistemas multiparticulados estão disponíveis, tais como Beloc[®] ZOK (SANDBERG *et al.*,1988) e Antra[®] MUPS (PETERSEN e SCHMUTZLER,1999). Beloc[®] ZOK é um comprimido composto de sistema multiparticulado de liberação prolongada, contendo o anti-hipertensivo

succinato de metoprolol, o qual libera o fármaco em ampla extensão com cinética de ordem zero. Antra[®] MUPS é um sistema multiparticulado composto por péletes, consistindo de micropéletes de omeprazol, um inibidor da bomba de prótons.

3.13 Dissolução

A dissolução pode ser definida, num sentido restrito, como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. No entanto, no sentido amplo da palavra, é 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 no tempo correto. Esta definição é mais consentânea para a aplicação dos ensaios de dissolução aos estudos biofarmacêuticos e farmacocinéticos. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico o libera (HANSON-RESEARCH-CORPORATION, 1996; COSTA, LOBO, 1999).

Os ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas foram inicialmente incluídos na Farmacopeia Americana na década de 1960. Estes objetivam avaliar a liberação do fármaco contido ou não (dissolução intrínseca) em uma forma farmacêutica, para um meio similar aos líquidos corpóreos (COX *et al.*, 1978). Representam uma ferramenta indispensável para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos, permitindo verificar a estabilidade dessas formulações. Na área de produção farmacêutica e controle de qualidade, os resultados do ensaio de dissolução podem ser empregados para detectar desvios de fabricação, para assegurar uniformidade durante a produção de um lote e reprodutibilidade lote a lote. Ensaio de dissolução também podem ser utilizados para avaliar mudanças após o registro do produto e podem auxiliar na decisão para a realização de estudos de bioequivalência e no desenvolvimento de correlação *In Vitro/In Vivo* (MARQUES, 2002).

A modernização dos processos de produção farmacêutica e as pesquisas sobre diferentes formas de liberação de fármacos, como formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada e/ou retardada, têm suscitado o estudo de novas

condições para realização do ensaio de dissolução. Isto tem ocasionado, também, maior ênfase no uso dos resultados *in vitro* para a previsão dos efeitos da terapêutica *in vivo* (KHAN, 1996; MANADAS *et al.*, 2002).

O ensaio de dissolução é provavelmente o método mais comumente usado para avaliação dos sistemas orais de liberação modificada, incluindo aqueles de liberação específica no cólon. O desenvolvimento racional de um método pode ser usado para avaliar a cinética de liberação do fármaco, as implicações da formulação e mudanças no processo de fabricação, o impacto do pH e condições hidrodinâmicas nas características de liberação do fármaco. É necessário que o método de dissolução seja discriminativo, reprodutível, cientificamente justificável e mais importante biorelevante. O desenvolvimento de tal metodologia de dissolução, o estabelecimento de especificação e a aplicação como uma ferramenta de controle de qualidade são parte essencial exigida aos produtos farmacêuticos pelas agências regulatórias (PILLAY; FASSIHI, 1999).

3.14 Eficiência de Dissolução

A eficiência de dissolução (ED%) sugerida inicialmente por KHAN e RHODES (1975), pode ser definida como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo. A ED% permite a comparação mais fidedigna entre dois produtos e vem nos últimos anos sendo utilizada como um parâmetro de confiança na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações (COSTA e LOBO, 2001). Ela permite avaliar não apenas a quantidade de fármaco liberada ao fim de um determinado tempo, mas a cinética de liberação ao longo de todo período em questão. 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 trato gastrointestinal (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

3.15 Comparação de perfis de Dissolução

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (ABDOU, 1989) e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes do teste clínico. Permite, também, a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam, possibilitando, desta forma, conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação (STORPIRTIS, 1999).

A avaliação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, otimizar 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 (MOORE; FLANNER, 1996; ADAMS *et al*, 2001;).

Os vários métodos propostos para realização da comparação de perfis de dissolução podem ser classificados em duas categorias: modelo independente e modelo dependente. Os primeiros podem ainda ser divididos em procedimentos baseados na ANOVA (análise de variância), testes de razão (razão de porcentagem dissolvida, área sob a curva ou tempo de dissolução médio) ou testes combinados (fatores f_1 e f_2 e índices de Rescigno) (COSTA, 2001).

Os modelos baseados na ANOVA utilizam os dados de dissolução na sua forma original ou como uma transformação simples e sua análise é capaz de demonstrar diferenças estatísticas de nível (tamanho) e formato (paralelismo). Já os métodos modelo dependentes são baseados em funções matemáticas diferentes, sendo que, após a seleção de uma função adequada, os perfis de dissolução são avaliados dependendo dos parâmetros derivados do modelo (YUKSEL, 2000; ADAMS, 2001).

3.16 Cinética de dissolução de fármacos

A interpretação quantitativa 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. 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. O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação (SALOMON, DOELKER, 1980; EL ARINI, LEUENBERGER, 1995; COSTA, LOBO, 2001b). Muitos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de descrever a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém (OFOEFULE *et al.*, 2000). No entanto, os mais frequentemente usados são os de HIGUCHI (1961) e PEPPAS (1985).

O modelo cinético de ordem zero baseia-se na dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas que não desagregam e que liberam o fármaco lentamente, desde que a sua área não se modifique e que não se atinjam condições de equilíbrio. As formas farmacêuticas que seguem este perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, o qual é o modelo ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

O modelo denominado de cinética de primeira ordem foi proposto pela primeira vez por GIBALDI e FELDMAN (1967) e mais tarde por WAGNER (1969). As formas farmacêuticas que seguem este perfil de dissolução, tais como as que contêm fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas, liberam o fármaco de forma proporcional à quantidade remanescente no seu interior de tal modo que a quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo diminui (MULYE, TURCO, 1995).

Outro modelo proposto baseia-se na equação de HIGUCHI (1961), frequentemente utilizada 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. Genericamente, é possível sintetizar o modelo de Higuchi na liberação do fármaco como um processo de difusão que está baseada na lei de Fick. Este modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármacos a partir de diversas FFLM, tais como alguns

sistemas transdérmicos, e comprimidos matriciais com fármacos hidrossolúveis (COSTA, LOBO, 2001b).

KORSMEYER e colaboradores (1983) desenvolveram um modelo simples e semi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo. PEPPAS (1985) utilizou este valor n (expoente de liberação) para caracterizar diferentes mecanismos de liberação. Para usar esta equação é necessário que a liberação ocorra de modo unidimensional e que o sistema possua uma relação largura/espessura ou comprimento/espessura de pelo menos 10. Este modelo é genericamente utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas revestidas com polímeros, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possam estar envolvidos mais do que um tipo de mecanismos de liberação.

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 analítica 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, Biocam;
- Centrífuga Excelsa Baby - Fanem;
- Chapa Elétrica Fisatom;
- Dissolutor Hanson SR6;
- DSC - 60 Differential Scanning Calorimeter Shimadzu;
- Esferonizador Spheronizer 120 Caleva Process Solutions Ltda;
- Espectrofotômetro UV-1601 UV-Visible Spectrophotometer Shimadzu;
- Estufa Fabbe LTDA;
- Extrusor (desenvolvimento local);
- Friabilômetro Erweka Apparatebau GmbH tipo TAP;
- Leito Fluidizado LABMAC LM-FBD 5.0;
- Lupa estereoscópica Tecnival;
- pHmetro digital Gehaka PG 1800;
- Prensa hidráulica Pressure Gauge Shimadzu;

4.1.2 Medicamentos de referência

- Asalit[®] comprimido revestido contendo 400 mg de mesalazina, Merck S.A., lote BR 06742.
- Pentasa[®] comprimido de liberação prolongada contendo 500 mg de mesalazina, Ferring Pharmaceuticals, lote BC 2556A.

4.1.3 Padrão secundário de Mesalazina

- Mesalazina anidra, Deg, lote IF080303.

4.1.4 Matérias-primas, reagentes e solventes

- Celulose microcristalina 101, Microcel[®] 101, Blanver; lote 208/06;
- Polímero de liberação entérica Opadry[®], COLORCON;
- Polivinilpirrolidona K 30, Luviskol[®] K 30, BASF;
- Reagentes e solventes grau analítico.

4.2 MÉTODOS:

4.2.1 Determinação de pureza da mesalazina por calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A mesalazina foi analisada em célula DSC-60 da Shimadzu, A Curva DSC foi obtida na faixa de temperatura de 40 a 360°C, com razão de aquecimento de

10°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de ar sintético com vazão de 100 mL.min⁻¹. Utilizou-se como suporte da amostra cadinho de alumínio com massa da amostra de 3,0 mg. Para determinação do grau de pureza da mesalazina, conhecida a constante de célula do equipamento, foi utilizada a equação de Van't Hoff (Equação 1) (MATOS *et al.*, 2001).

$$T_s = T_0 - \frac{R T_0^2 x}{\Delta H_f} \left(\frac{1}{F} \right) \quad (1)$$

EQUAÇÃO 1 - EQUAÇÃO DE VAN'T HOFF PARA DETERMINAÇÃO DO GRAU DE PUREZA DA MESALAZINA.

Onde:

T_s = temperatura da amostra

T_0 = fusão da amostra pura (K)

R = constante dos gases $\approx 8,314 \text{ J/mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$

x = fração molar de impurezas

ΔH_f = calor de fusão

F = fração total da amostra fundida à temperatura T_s

4.2.2 Curvas analíticas da mesalazina

As curvas analíticas da mesalazina foram construídas nos diferentes meios empregados no ensaio de dissolução, ácido clorídrico 0,1N, tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2.

Pesou-se analiticamente 50 mg do padrão secundário de mesalazina (Deg, lote IF080303, teor 99,2%) e transferiu-se para um balão volumétrico de 50mL, cujo volume foi completado com ácido clorídrico 0,1N para a construção da curva analítica utilizando-se esse diluente. Para dissolver a mesalazina, esse balão foi mantido durante 15 minutos em banho de ultrassom.

Alíquotas da solução anterior (1,0 mg/mL) foram utilizadas para o preparo de soluções de concentração entre 5 – 120µg de mesalazina. mL⁻¹ de ácido clorídrico 0,1N (5; 10; 15; 20; 25; 50; 70; 100; 120 µg/mL). O mesmo procedimento foi adotado para construção da curva analítica da mesalazina em tampão fosfato pH 6,0 e em tampão fosfato pH 7,2.

A absorvância das soluções foi lida em espectrofotômetro a 302 nm para a solução de ácido clorídrico 0,1N, a 330 nm para a solução tampão fosfato pH 6,0 e a 332 nm para a solução tampão fosfato pH 7,2. O programa Microsoft Excel 2007[®] foi utilizado para plotagem dos gráficos (absorvância *versus* concentração da solução), determinação da equação da reta e do coeficiente de correlação de Pearson (r^2).

4.2.3 Preparo dos péletes de mesalazina

Os péletes foram preparados por extrusão-esferonização a partir de um lote de 400 g de massa de acordo com a formulação da Tabela 1. A mesalazina e a Microcel[®] 101 foram misturados manualmente em gral de porcelana. A seguir foi adicionada a solução aglutinante de PVP K 30 dissolvido em água desionizada, em porções de 10 mL, misturando manualmente por mais 15 minutos, com adição de água desionizada em quantidade necessária para a formação de uma massa plástica. Ao final do processo a massa foi passada por malha de 1 mm do extrusor.

O extrusado obtido foi esferonizado, em esferonizador Caleva M 120, em disco de 12 cm de diâmetro (tipo *cross-hatch*) a 1000 rpm por 10 minutos. Após o período de esferonização os péletes foram secos em estufa com circulação e renovação de ar Fabbe 201 (São Paulo, Brasil) a 40°C por 24 horas.

TABELA 1 - FORMULAÇÃO DE PÉLETES CONTENDO MESALAZINA OBTIDOS POR EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

Matéria-Prima	(%)
Mesalazina	40
Celulose Microcristalina 101	60
Polivinilpirrolidona (PVP K 30)	10
Água desionizada (mL)	8

4.2.4 Revestimento dos péletes em leite fluidizado

4.2.4.1 Preparo da dispersão de revestimento

O polímero utilizado, Opadry[®] é fornecido pela empresa já pré-elaborado. Para o revestimento foi preparada uma dispersão de Opadry[®] a 8% (peso/volume), 30 gramas em 375 mL de álcool isopropílico, em agitador mecânico Fisaton 713, durante 30 minutos a 90 rpm.

4.2.4.2 Aplicação do revestimento

O processo de revestimento foi realizado em leito fluidizado LABMAC LM-FBD 5.0, em lote de 300 g de péletes contendo mesalazina, na faixa granulométrica de 0,7 a 1,0 mm.

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 Tecnozon DMC-100 com fluxo de 2,5 mL por minuto, depois de 10 minutos aumentou-se para um fluxo de 4 mL/minuto até conferir ganho de peso de 8% e 10% aos péletes. Durante todo o processo a dispersão foi mantida em agitador magnético para manter a sua homogeneidade.

4.2.5 Caracterização dos péletes

4.2.5.1 Avaliação granulométrica

Os péletes obtidos a partir da formulação descrita na Tabela 1 foram classificados por 4 tamises em sequência, estabelecendo-se como menor tamis aquele com 0,5 mm de abertura nominal de malha. Os demais foram selecionados empregando-se o fator multiplicador $\sqrt{2}$. Essa seleção foi realizada empregando-se tamises de abertura nominal de 0,5 mm; 0,710 mm; 1,00 mm e 1,4 mm.

A amostra exatamente pesada com 324,32 g de péletes foi colocada sobre os tamises, ordenados de forma decrescente de abertura de malha. O sistema foi submetido à vibração manual, por trinta minutos. Ao final deste tempo as frações

foram separadas e pesadas em balança analítica Gehaka BG 2000, separando-se para as análises posteriores, os péletes do intervalo 0,7 mm a 1,0 mm.

4.2.5.2 Análise por imagem

As amostras foram submetidas ao analisador de imagens, antes do ensaio de dissolução, que consiste em uma câmara de vídeo CCD acoplada a um estereomicroscópio. 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).

Para os sistemas multiparticulados obtidos pela compactação dos péletes de mesalazina revestidos, a amostra foi colocada sobre uma placa de vidro com fundo escuro e iluminação superior, em seguida, foi focalizada e sua imagem capturada, avaliando-se o aspecto externo e a estrutura dos péletes comprimidos (PODCZECK, RHAMAN, NEWTON, 1999).

Para os péletes, uma tomada de amostra de 50 unidades não revestidas e revestidas foi colocada sobre uma placa de vidro com fundo escuro e iluminação superior, a imagem foi focalizada e capturada, avaliando-se os parâmetros diâmetro médio, máximo e mínimo, perímetro, razão entre os raios máximos e mínimos (HELLÉN, YLIRUSSI, 1993; THOMA, ZIEGLER, 1998; PODCZECK, RHAMAN, NEWTON, 1999).

O parâmetro e_R (fator de esfericidade) foi estabelecido por PODCZEK e NEWTON (1994 e 1995), onde o valor da unidade designa uma esfera perfeita, entretanto valores acima de 0,6 já descrevem uma partícula com boa esfericidade. Esta determinação é bi-dimensional por avaliar a textura (rugosidade) e a forma geométrica das partículas. A textura ($2\pi r_e/P_{mf}$) é determinada pela razão entre os perímetros calculado e medido corrigido pelo fator f ($1,008 - 0,231(1 - b/l)$) onde o valor da unidade indica partícula lisa e de baixa rugosidade. A forma geométrica é avaliada considerando a excentricidade de uma elipse onde $e = \sqrt{1 - (b/l)^2}$. Para uma esfera perfeita os valores de b e l , são iguais e o resultado será nulo, assim quanto mais próximo de zero for o resultado deste termo, mais esférica será a amostra.

O parâmetro razão entre raios é determinado diretamente pelo programa. O valor do diâmetro médio corresponde a média de 180 determinações do diâmetro de uma partícula. O valor assim determinado é dividido por dois obtendo-se o raio médio (r_e) que em conjunto com os diâmetros máximo e mínimo e o perímetro são utilizados para determinação da esfericidade denominada e_R através da equação representada abaixo (PODCZEK, RHAMAN, NEWTON, 1999):

$$e_R = \frac{2\pi r_e}{Pf} - \sqrt{1 - (b/l)^2}$$

EQUAÇÃO 2 – DETERMINAÇÃO DA ESFERICIDADE

Onde:

r_e = raio médio da partícula

b = diâmetro mínimo da partícula

l = diâmetro máximo da partícula

P = Perímetro medido da partícula

f = fator de correção de textura da elipse

4.2.5.3 Friabilidade

Uma amostra com cerca de 3 g de péletes exatamente pesada e isenta de pó, foi colocada em friabilômetro (Erweka GmbH, Bizen, Germany) juntamente com 200 esferas de vidro (diâmetro $\pm 2,5$ mm) para aumentar a abrasividade. O equipamento foi ligado a velocidade de 20 rpm por 10 minutos. Os péletes foram separados das esferas de vidro por tamis (abertura nominal de malha de 1,4 mm), pesados em balança analítica Gehaka AG 200, para determinar a percentagem de friabilidade em relação ao peso inicial (THOMA, ZIEGLER, 1998).

4.2.5.4 Teor de mesalazina nos péletes

O teor de mesalazina nos péletes sem revestimento e com revestimento (8% e 10%) foi determinado, em triplicata, por espectroscopia no ultravioleta.

A amostra de 100 mg de péletes foi exatamente pesada e triturada em gral de vidro. Este material foi suspenso em ácido clorídrico 0,1N e transferido para um balão volumétrico de 50 mL, cujo volume foi completado com a mesma solução. O balão foi mantido durante 30 minutos em banho de ultrassom. A solução amostra foi filtrada em papel de filtro quantitativo, desprezando-se a primeira porção do filtrado. Da solução filtrada foi retirada amostra volumétrica de 1,0 mL e transferido para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com ácido clorídrico 0,1N.

A absorvância desta solução foi lida em espectrofotômetro a 302 nm utilizando como branco o ácido clorídrico 0,1N e sua concentração determinada utilizando-se a equação da reta, resultante da curva analítica obtida para a mesalazina em ácido clorídrico 0,1N.

4.2.5.5 Determinação do nível de revestimento dos péletes

O nível de revestimento de cada lote produzido (péletes revestidos a 8% e a 10%) foi calculado considerando o teor de mesalazina determinado no item anterior, para determinar o ganho de massa adquirido pelos péletes sem revestimento após a realização do processo de revestimento. Para a determinação do teor de mesalazina, partiu-se de uma mesma massa de 100 mg de péletes, para cada um dos produtos desenvolvidos (péletes sem revestimento e revestidos a 8% e 10%), assim, quanto maior o nível de revestimento aplicado, menor será o teor de fármaco encontrado na amostra. Portanto, a subtração do teor de mesalazina determinado nos péletes revestidos do valor encontrado para os péletes não revestidos, é o ganho, em mg%, de filme sobre os péletes (AMIGHI, MOES, 1996).

4.2.6 Obtenção de sistemas multiparticulados a partir dos péletes de mesalazina revestidos

Para o preparo do sistema multiparticulado foi elaborada uma formulação contendo péletes revestidos (8 e 10% separadamente) e grânulos (7 a 1,0 mm de

diâmetro) de celulose microcristalina 101, como agente amortecedor, para proteção da camada de revestimento, na proporção de 1:1.

Para cada comprimido foi efetuada a pesagem individual dos componentes e a mistura comprimida com força de 20 Kg/cm² durante 10 segundos em prensa hidráulica Shimadzu SSP10A. Antes de cada compressão a câmara da prensa hidráulica foi lubrificada com suspensão alcoólica de estearato de magnésio a 1% e seca com jato de ar.

4.2.7 Perfil de dissolução das formulações

O ensaio de dissolução foi realizado para os medicamentos de referência Asalit[®] 400 mg e Pentasa[®] 500 mg, para os péletes desenvolvidos sem revestimento e revestidos a 8% e 10% e para os comprimidos desenvolvidos, segundo metodologia recomendada pela Farmacopeia Americana para dissolução de comprimidos de liberação modificada de mesalazina (United States Pharmacopeia, 2008), adaptada por CHUONG, CHRISTENSEN e AYRES (2008).

O ensaio foi realizado por doze horas, dividido em 3 etapas. Na primeira etapa, com duas horas de duração, o meio foi constituído de 500 mL de ácido clorídrico 0,1N. Na segunda etapa, (duas horas) 300 mL de tampão fosfato pH 7,2 foi adicionado ao meio de dissolução e o pH ajustado para 6,0. Na terceira etapa (oito horas) foi adicionado 13,5 mL de solução de hidróxido de sódio 7% e o pH foi ajustado para 7,2.

As condições empregadas para avaliar a liberação do fármaco foram: aparelho dissolutor Hanson[®] mod. SR6, sistema de agitação – aparato 2 (pá), velocidade – 100 rpm, temperatura – 37°C ± 0,5°C, foram retiradas amostras de 10mL (com reposição) nos tempos 5, 15, 30, 60, 90, 120, 125, 135, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 360, 480 e 720 minutos. O teor de fármaco dissolvido foi avaliado em espectrofotômetro (Shimadzu) UV/VIS – nos comprimentos de onda de 302, 330 e 332 nm para a primeira, segunda e terceira etapa, respectivamente.

Para determinação da porcentagem de mesalazina liberada *versus* tempo utilizou-se as equações obtidas a partir da curva analítica em meio ácido, em solução tampão fosfato pH 6,0 e em solução tampão fosfato pH 7,2 sendo

selecionada a equação da reta do fármaco em meio ácido ou em solução tampão dependendo do estágio que o ensaio de dissolução se encontrava.

4.2.8 Eficiência de Dissolução (ED)

A eficiência de dissolução foi calculada a partir da área sob a curva obtida a partir da porcentagem dissolvida do fármaco em um determinado tempo t , em relação à área total do gráfico como descrito por KHAN (1975). A comparação entre os valores de ED foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA - fator único).

4.2.9 Estudo de Cinética de Liberação da Mesalazina

Para determinar o modelo cinético de liberação do fármaco a partir dos sistemas multiparticulados desenvolvidos, foram utilizados três modelos na interpretação da cinética de dissolução de acordo com as equações cinéticas correspondentes: cinética de zero ordem (Eq. 3) (velocidade de dissolução independente da concentração Dissolvida); cinética de primeira ordem (Eq. 4) (velocidade de dissolução é dependente da concentração Dissolvida); raiz quadrada de Higuchi ou pseudo zero ordem (Eq. 5) (velocidade de dissolução do fármaco é proporcional a velocidade de liberação do fármaco) (JUG e BECIREVIC-LACAN, 2004).

$$\%D = Kt \text{ (Eq.3)} \quad \%D = 100(1 - e^{-Kt}) \text{ (Eq.4)} \quad \%D = K\sqrt{t} \text{ (Eq.5)}$$

Onde, %D é a porcentagem de quantidade dissolvida, k é a constante de velocidade de dissolução, t é o tempo (min.). O modelo cinético mais adequado para

cada formulação foi selecionado após a construção do perfil de dissolução e, posterior, análise de regressão linear realizada no intervalo em que havia liberação de fármaco a partir da formulação, sem a formação de platô.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise térmica da mesalazina

Analisando a curva obtida por calorimetria exploratória diferencial DSC da mesalazina (Figura 13) observa-se um evento endotérmico entre 273,33 e 299,41°C com um máximo em 299,41°C atribuído a fusão da substância em análise (ZERROUK *et al.* (1998)). O grau de pureza, 99,43%, segundo as curvas DSC foi determinado empregando-se a equação de Van't Hoff (Equação1).

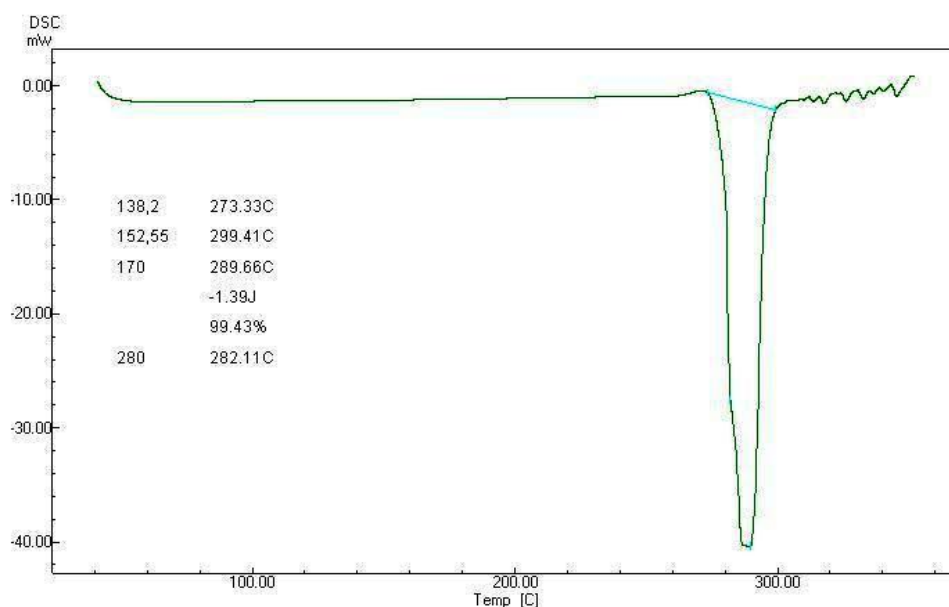


FIGURA 13 – CURVA DSC OBTIDA SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.MIN⁻¹ DA MESALAZINA

5.2 Curvas analíticas da mesalazina

As curvas analíticas da mesalazina, traçadas nos diferentes meios empregados no ensaio de dissolução, com a equação da reta e o coeficiente de correlação constam nas Figuras 14, 15 e 16, confirmam o anteriormente relatado por

CHUONG, CHRISTENSEN e AYRES (2008), que o intervalo de linearidade do método está compreendido entre 1 e 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

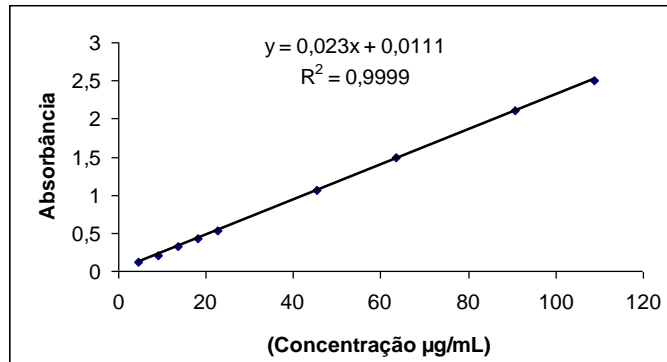


FIGURA 14 - CURVA ANALÍTICA DA MESALAZINA EM ÁCIDO CLORÍDRICO 0,1N, λ 302nm

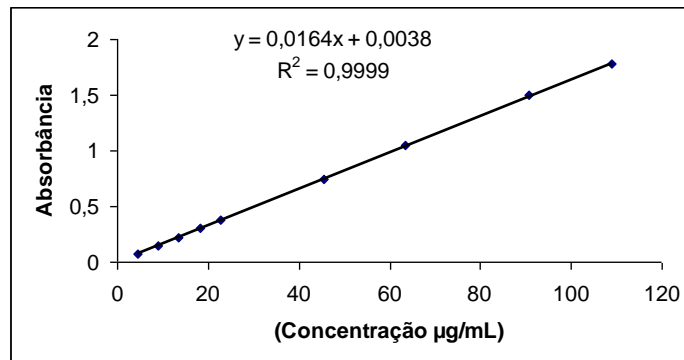


FIGURA 15 - CURVA ANALÍTICA DA MESALAZINA EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,0, λ 330nm

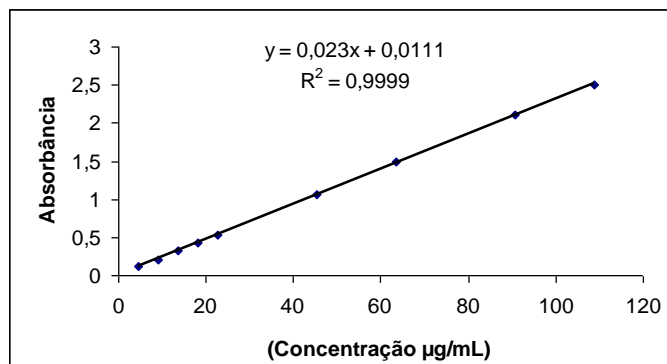


FIGURA 16 - CURVA ANALÍTICA DA MESALAZINA EM TAMPÃO FOSFATO pH 7,2, λ 332nm

5.3 Caracterização dos péletes

5.3.1 Avaliação granulométrica

Partindo-se de um lote de 400 g de massa obteve-se 324,32 g em péletes secos (81,08% de rendimento). Do total de péletes obtidos 94,64% ficou compreendida na faixa granulométrica de 0,7 a 1,0 mm (granulometria média de 0,9977 mm) adotada para as avaliações posteriores e processo de revestimento.

5.3.2 Análise por imagem dos péletes

O valor de e_R encontrado para os péletes sem revestimento foi de 0,49, o que demonstra um resultado promissor (Figura 17). Para os péletes revestidos a 8 e 10%, observou-se um aumento gradativo do valor de e_R (Figuras 18 e 19) acompanhado pela redução da razão entre os raios demonstrando que há melhora na esfericidade dos péletes após revestimento. O valor de e_R encontrado para os péletes revestidos a 8% foi de 0,50 e para os péletes revestidos a 10% foi de 0,53.

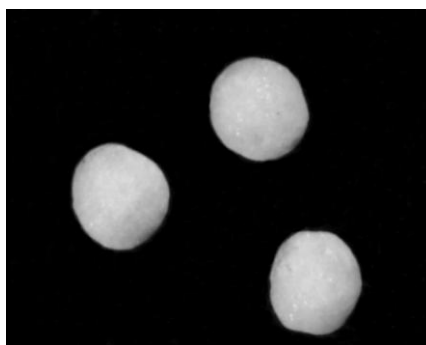


FIGURA 17- ANÁLISE POR IMAGEM DOS PÉLETES SEM REVESTIMENTO

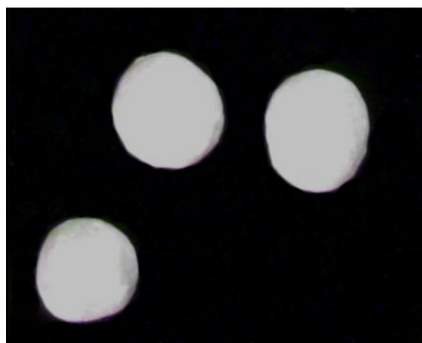


FIGURA 18 - ANÁLISE POR IMAGEM DOS PÉLETES REVESTIDOS COM OPADRY® A 8%

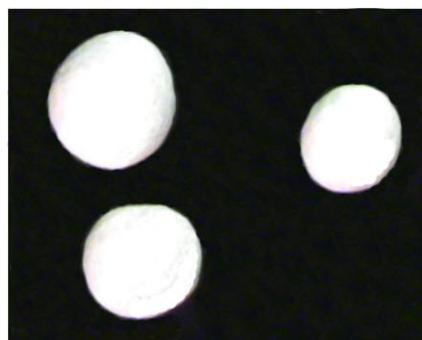


FIGURA 19 - ANÁLISE POR IMAGEM DOS PÉLETES REVESTIDOS COM OPADRY® A 10%

5.3.3 Teor de mesalazina e nível de revestimento nos péletes

Na Tabela 2 estão os resultados ($n=3$) do teor de mesalazina de 100mg de péletes sem revestimento e revestidos a 8% e 10%. Todas as amostras avaliadas apresentaram teor de mesalazina de acordo com a composição da fórmula apresentada na Tabela 1, e o mesmo serve como referência para a determinação do nível de revestimento. Para os lotes revestidos, como era esperado, houve redução no teor de mesalazina, relacionado ao nível de revestimento aplicado. Assim o maior teor de fármaco indica o menor nível de revestimento utilizado.

TABELA 2- AVALIAÇÃO DO TEOR DE MESALAZINA E NÍVEL DE REVESTIMENTO DOS PÉLETES A 8% E 10 %

	Péletes SR	PR 8%	PR 10%
Teor médio (mg%)	35,713± 0,048	33,467± 0,067	32,380± 0,217
Nível de revestimento (mg%)	-	2,246	3,333

Os valores de nível de revestimento em (mg%) encontrados para os dois produtos desenvolvidos estão de acordo com o ganho de massa (8 e 10%) que os péletes obtiveram durante o processo de revestimento, quando calculados em relação ao teor dos péletes sem revestimento.

5.3.4 Friabilidade dos péletes não revestidos

A friabilidade é a falta de resistência à abrasão, quando a amostra é submetida à ação mecânica em aparelhagem específica. A avaliação de friabilidade (0,95%) demonstrou que os péletes possuem alta resistência ao desgaste. Isto se deve ao processo de obtenção por extrusão que promoveu a compactação da massa gerando extrusados densos e pouco friáveis que após esferonizados são transformados em péletes duros e de baixa friabilidade, aptos a serem submetidos a processos de revestimento com polímeros para modificar a liberação da mesalazina (O'CONNOR, SCHWARTZ, 1989).

5.4 Análise por imagem dos sistemas multiparticulados desenvolvidos

Para os comprimidos obtidos através dos péletes revestidos (8% ou 10%) e grânulos de CMC 101, observou-se que houve ruptura no revestimento tanto dos péletes que ficaram no interior (Figuras 21 e 23) quanto dos péletes que ficaram na superfície do comprimido (Figuras 20 e 22). A ruptura do revestimento foi promovida

pela força de compressão aplicada, mesmo que esta tenha sido baixa (20 Kg/cm²), o que comprova que os grânulos de celulose utilizados não promoveram o efeito amortecedor esperado.

É provável também, que a concentração de plastificante na dispersão de revestimento tenha sido insuficiente para promover um filme flexível e mais resistente à força compressora. O produto utilizado, Opadry[®] é pré-elaborado e o nível de plastificante pode ter sido planejado para revestimento de formas farmacêuticas finais, que não seriam submetidos à compressão, isto pode ter contribuído para o rompimento da camada de revestimento.

DASHEVSKY, KOLTER e BODMEIER (2004) observaram o efeito do plastificante no revestimento de péletes, os quais foram inicialmente revestidos com Kollicoat[®] SR 30 D livre de plastificante. Este revestimento apresentou-se frágil e rompeu-se durante a compressão. Já os péletes revestidos com uma dispersão aquosa de Kollicoat[®] SR 30 D com plastificante, puderam ser transformados em comprimidos, sem ruptura do revestimento obtendo perfis de liberação inalterados. A adição de apenas 10% de TEC (citrato trietil) como plastificante melhorou a flexibilidade dos filmes de forma significativa e permitiu a compactação dos péletes. A liberação do fármaco demonstrou-se quase independente da força de compressão e da quantidade de péletes nos comprimidos.



FIGURA 20 – IMAGEM LATERAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 8%



FIGURA 21 – IMAGEM SUPERFICIAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 8%



FIGURA 22 – IMAGEM LATERAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 10%



FIGURA 23 – IMAGEM SUPERFICIAL DO COMPRIMIDO CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 10%

5.5 Perfil de dissolução das formulações

5.5.1 Perfil de dissolução dos medicamentos de Referência Asalit[®] e Pentasa[®]

O Asalit[®] 400 mg mostrou perfil de dissolução pH dependente, compatível com medicamentos de liberação colônica, já o Pentasa[®] 500 mg apresentou perfil de dissolução em conformidade com medicamentos de liberação prolongada (Tabela 3 e Figura 24).

TABELA 3 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA ASALIT[®] E PENTASA[®]

Valores de pH	Tempo (min)	ASALIT (%)	PENTASA (%)
pH 1,0	5	0,00	2,98±1,29
pH 1,0	20	0,00	7,94±1,39
pH 1,0	30	0,00	12,89±1,42
pH 1,0	60	0,00	19,90±1,33
pH 1,0	90	0,00	26,80±1,90
pH 1,0	120	0,00	33,08±1,75
pH 6,0	125	0,00	31,66±1,86
pH 6,0	140	0,00	31,96±1,69
pH 6,0	150	0,00	32,92±1,57
pH 6,0	180	0,00	33,59±1,63
pH 6,0	210	0,00	35,50±1,59
pH 7,2	240	0,00	37,69±1,50
pH 7,2	270	2,49±2,05	44,08±1,29
pH 7,2	300	15,61±1,46	46,79±2,58
pH 7,2	360	63,23±1,58	54,28±1,38
pH 7,2	480	87,94±2,70	64,76±1,67
pH 7,2	720	91,46±2,10	81,33±1,60

A liberação da mesalazina a partir dos comprimidos de Asalit[®] é regulada por um sistema reservatório. Após a dissolução do revestimento, a liberação é muito rápida. A típica forma sigmoide da curva indica que a desintegração e dissolução são de níveis comparáveis. O comportamento nos diferentes valores de pH corresponde com as expectativas: rápida liberação em pH 7,2 e nenhuma liberação em pH 6,0 e pH 1,0 (STOLK *et al*, 1990).

Para os comprimidos de Pentasa[®] a liberação ocorre pelo princípio da dissolução regulada pela difusão a partir dos microgrânulos revestidos com

etilcelulose (STOLK *et al*, 1990). Os comprimidos de Pentasa[®] quando em contato com o meio de dissolução, se desintegram em grânulos revestidos por etilcelulose. A erosão no revestimento de etilcelulose não depende do pH, assim os níveis mais altos de liberação do fármaco no estômago são melhor explicados pela liberação controlada pelo mecanismo de difusão. O 5-ASA nas partes externas dos grânulos se dissolve rapidamente no meio ácido. Em seguida, os níveis de liberação diminuem gradualmente devido a necessidade de tempo para o 5-ASA interno se difundir para a superfície (SCHELLEKENS *et al.*, 2007). Dados semelhantes foram obtidos em um sistema “*in vitro*” diferente, por STOLK *et al*, 1990.

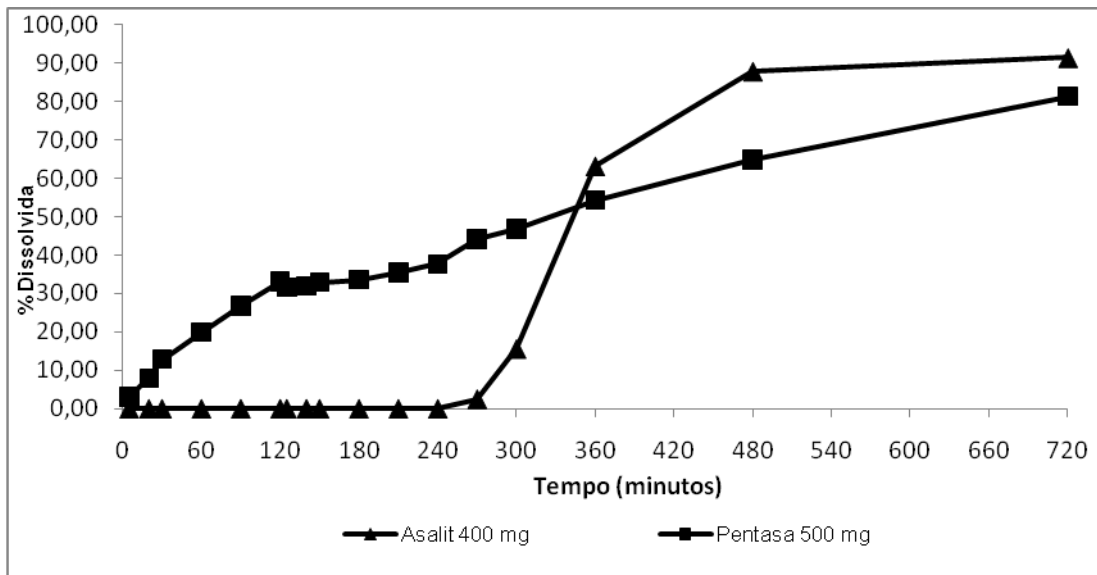


FIGURA 24 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA ASALIT[®] E PENTASA[®]

5.5.2 Perfil de dissolução dos péletes não revestidos e revestidos a 8% e a 10%.

Os péletes não revestidos apresentaram completa dissolução em fluido gástrico simulado, alcançando liberação superior a 90% em 120 minutos de ensaio, comportando-se como uma forma farmacêutica de liberação imediata. Este

comportamento era esperado, uma vez que na composição não há nenhum excipiente com característica que modifique a liberação do fármaco.

Os péletes revestidos (8 e 10%) e o Asalit[®] 400 mg - mostraram perfil de dissolução pH dependente. Observou-se que para o Asalit[®] a dissolução do fármaco iniciou somente após 240 minutos de ensaio, quando houve a mudança do pH para 7,2 alcançando liberação superior a 90% ao final de 720 minutos de ensaio, comportamento que já era esperado pois trata-se de um comprimido monolítico revestido com polímero derivado metacrílico (Eudragit[®] S), gastrorresistente, que se dissolve apenas em valores de pH > 7,0 (CHUONG, CHRISTENSEN e AYRES, 2008).

Para os péletes revestidos (8 e 10%) houve uma pequena dissolução em pH abaixo de 7,2 (inferior a 1%), sendo que a dissolução realmente significativa iniciou somente após 240 minutos de ensaio. Isto demonstra que o polímero utilizado no revestimento possibilitou um bom controle na liberação do fármaco nos dois níveis de revestimento avaliados (8 e 10%), com uma pequena diferença entre eles que pode ser notada nos péletes revestidos a 10%, estes demonstraram um controle um pouco maior da liberação do fármaco, justamente pela maior quantidade de polímero utilizada, por isso seu perfil de dissolução se assemelhou mais ao do Asalit[®] (Tabela 4 e Figura 25).

TABELA 4 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PÉLETES SEM REVESTIMENTO (PSR), PÉLETES REVESTIDOS A 8% (PR 8%), PÉLETES REVESTIDOS A 10% (PR 10%) E DO COMPRIMIDO DE REFERÊNCIA ASALIT[®]

Valores de pH	Tempo (min)	PSR (%)	PR 8% (%)	PR 10% (%)	ASALIT [®] (%)
pH 1,0	5	24,99±1,10	0,00	0,00	0,00
pH 1,0	20	48,76±2,20	0,00	0,00	0,00
pH 1,0	30	67,53±2,03	0,00	0,00	0,00
pH 1,0	60	83,66±2,70	0,03±3,85	0,06±1,41	0,00
pH 1,0	90	88,53±0,95	0,22±2,33	0,16±1,85	0,00
pH 1,0	120	91,71±1,87	0,37±2,81	0,28±1,62	0,00
pH 6,0	125	-	0,34±2,72	0,15±1,59	0,00
pH 6,0	140	-	0,40±1,88	0,29±1,66	0,00
pH 6,0	150	-	0,41±1,45	0,22±1,72	0,00
pH 6,0	180	-	0,45±1,35	0,28±2,70	0,00
pH 6,0	210	-	0,55±1,30	0,36±1,65	0,00
pH 7,2	240	-	0,81±1,41	0,37±1,70	0,00
pH 7,2	270	-	4,05±1,63	0,36±2,10	2,49±2,05
pH 7,2	300	-	34,43±1,72	26,69±1,82	15,61±1,46
pH 7,2	360	-	67,56±1,09	62,27±1,61	63,23±1,58
pH 7,2	480	-	93,69±2,90	90,92±1,78	87,94±2,70
pH 7,2	720	-	103,35±2,14	101,56±2,75	91,46±2,10

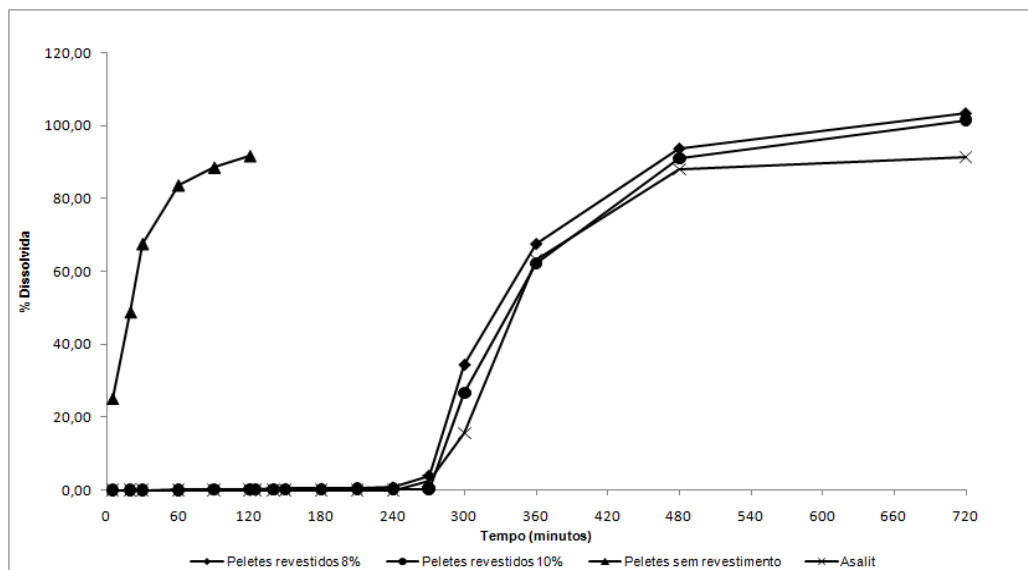


FIGURA 25 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PÉLETES DESENVOLVIDOS EM COMPARAÇÃO COM O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA ASALIT[®]

5.5.3 Perfil de dissolução dos comprimidos desenvolvidos utilizando péletes revestidos a 8% e a 10%.

Diferente do que ocorre na dissolução dos péletes revestidos (8 e 10%), onde há um controle da liberação promovido pelo revestimento e a liberação significativa do fármaco ocorre somente em pH 7,2, nos comprimidos multiparticulados obtidos a partir dos péletes revestidos (8% e 10%) pode-se observar que a força de compressão aplicada provocou dano na camada de revestimento, já demonstrado anteriormente nas Figuras 20 a 23, o que contribuiu para facilitar a desintegração dos péletes e a liberação do fármaco para o meio de dissolução.

Devido a este fato, a liberação do fármaco presente nesses péletes danificados se iniciou rapidamente em fluido gástrico simulado, apresentando comportamento de liberação imediata, nos quais a liberação do fármaco ocorre logo nos primeiros minutos de ensaio. Supõe-se também que alguns péletes permaneceram intactos no interior do comprimido e após serem liberados da forma farmacêutica se comportaram de forma semelhante aos péletes revestidos isolados, por este motivo a liberação do fármaco se perpetuou até o final do ensaio, gerando

um perfil de liberação que se assemelha ao de produtos de liberação prolongada (Tabela 5 e Figura 26).

TABELA 5 – VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PÉLETES SEM REVESTIMENTO (PSR), COPRIMIDOS CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 8% (CPR 8%) E COMPRIMIDOS CONTENDO PÉLETES REVESTIDOS A 10% (CPR 10%)

Valores de pH	Tempo (min)	PSR (%)	CPR 8% (%)	CPR 10% (%)
pH 1,0	5	24,99±1,10	6,16±1,11	4,15±2,60
pH 1,0	20	48,76±2,20	13,67±1,45	11,07±1,25
pH 1,0	30	67,53±2,03	24,08±1,79	17,59±1,64
pH 1,0	60	83,66±2,70	30,91±1,93	26,28±1,49
pH 1,0	90	88,53±0,95	37,27±1,68	35,06±1,29
pH 1,0	120	91,71±1,87	42,54±1,53	36,27±0,62
pH 6,0	125	-	28,94±2,64	24,37±1,45
pH 6,0	140	-	28,69±2,90	24,04±2,87
pH 6,0	150	-	30,74±2,83	26,30±3,77
pH 6,0	180	-	29,73±2,33	27,19±1,32
pH 6,0	210	-	31,59±2,24	28,28±3,70
pH 7,2	240	-	34,83±1,40	30,38±2,70
pH 7,2	270	-	50,40±3,65	42,97±2,18
pH 7,2	300	-	56,69±1,24	50,67±1,69
pH 7,2	360	-	78,98±1,87	75,22±1,43
pH 7,2	480	-	79,80±2,15	78,97±1,81
pH 7,2	720	-	91,48±1,72	89,22±1,27

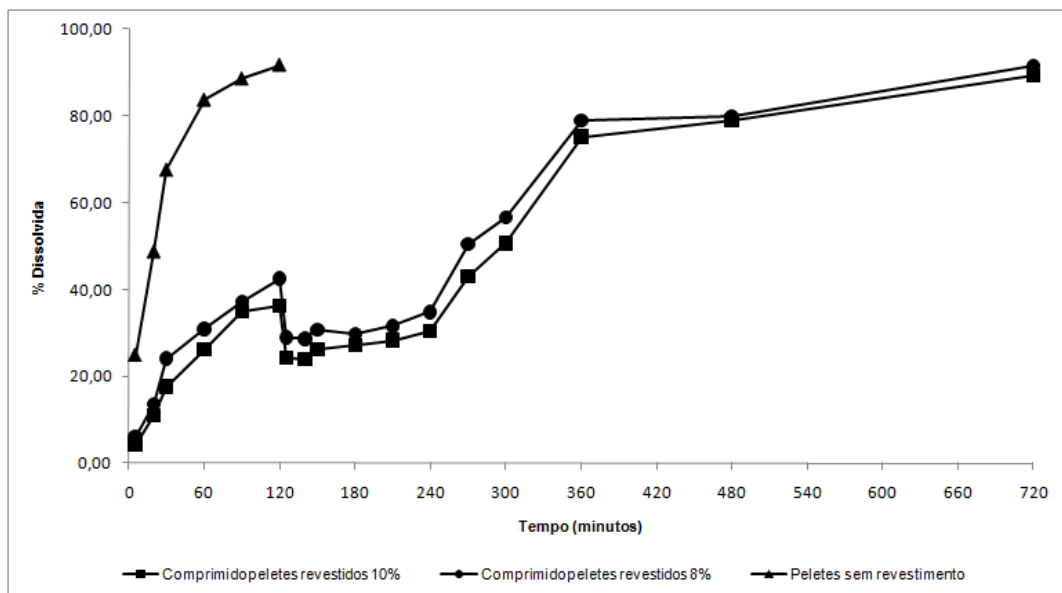


FIGURA 26 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS DESENVOLVIDO

Perfil esse obtido ocasionalmente, certamente não seria reprodutível em outros lotes uma vez que tanto o rompimento da camada de revestimento dos péletes distribuídos na superfície do comprimido como sua manutenção naqueles péletes internamente ao sistema multiparticulado foi aleatória.

A baixa dissolução do fármaco encontrada no nível de pH 6,0 (entre 120 a 240 minutos) pode ser explicada pela baixa solubilidade da mesalazina em pH 6,0, sendo próximo ao seu ponto isoelétrico (pH 4,3), onde a solubilidade dos compostos é menor que nos outros valores de pH usados (LANGENBUCHER, 1976).

5.6 Comparação de perfis de Dissolução

A eficiência da dissolução (ED) foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo, após obter-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico. Os resultados do percentual de eficiência de dissolução (ED%) encontrados para o Asalit[®] e o Pentasa[®] e para as formulações desenvolvidas, estão descritos na Tabela 6 e Figura 27.

TABELA 6 – VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%)

Produto	ED (%)
Asalit [®]	45,75% ± 3,81
Pentasa [®]	50,94% ± 6,72
Péletes revestidos a 8%	51,52% ± 2,46
Péletes revestidos a 10%	49,22% ± 4,71
Comprimidos de péletes revestidos a 8%	60,38% ± 4,26
Comprimidos de péletes revestidos a 10%	59,07% ± 4,06%

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. Foi realizada uma comparação estatística entre as médias, utilizando a análise de variância (ANOVA - fator único), no nível descritivo ($P = 4,12458 \cdot 10^{-5}$) e valor de F calculado ao nível de significância de 5% ($F = 17,2495$;

$F_{\text{crítico}} = 3,1059$), que permitiu a verificação da existência de diferença significativa entre as formulações estudadas.

Os resultados obtidos pela ANOVA estão descritos no quadro 5, onde S significa semelhança entre os produtos e NS significa não semelhança entre os produtos.

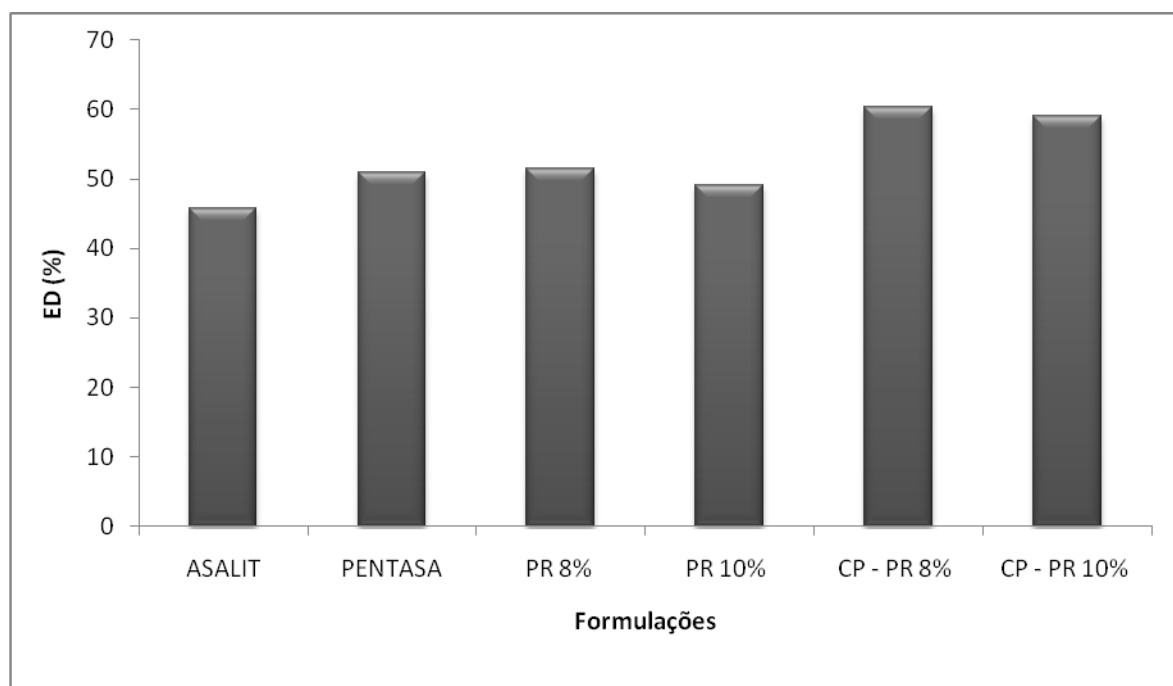


FIGURA 27 - EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES ESTUDADAS.

	Asalit [®]	Pentasa [®]	PR 8%	PR 10%	CPR 8%	CPR 10%
Pentasa [®]	S	-	S	S	NS	NS
Asalit [®]	-	S	NS	S	NS	NS

QUADRO 5 – RESULTADO DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA (ANOVA)

O Pentasa[®] 500 mg apresentou semelhança com Asalit[®] 400 mg, péletes revestidos a 8% e péletes revestidos a 10%, embora o Asalit[®] e os péletes revestidos (8 e 10%) apresentaram perfil de dissolução pH dependente. A semelhança se deve provavelmente a liberação do fármaco ter iniciado de forma imediata a nível entérico nestes produtos e se prolongado até o final do ensaio, o

que justificaria a semelhança com Pentasa[®], no qual a liberação do fármaco inicia rapidamente em meio ácido e se prolonga até o final do ensaio.

Os péletes revestidos a 10% apresentaram semelhança com o Asalit[®] 400 mg, fato que pode ser explicado pela maior quantidade de polímero utilizada no seu revestimento, o que garantiu um melhor controle na liberação do fármaco.

Os comprimidos multiparticulados não apresentaram semelhança com nenhuma das especialidades farmacêuticas estudadas, embora tenham apresentado um perfil de dissolução que se assemelha ao de medicamentos de liberação prolongada, este foi um comportamento inesperado, que pode ser justificado pela presença de péletes com revestimento danificado juntamente com péletes intactos no meio de dissolução.

5.7 Cinética para análise da liberação *in vitro* da Mesalazina

Neste estudo, foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução: zero ordem; primeira ordem e modelo de Higuchi. Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de fármaco liberado. Para a escolha do modelo mais adequado foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r^2), que se aproxima da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de dissolução estão apresentados no Quadro 6.

O modelo cinética de 1ª ordem parece ser o mais adequado para representar os perfis de liberação da mesalazina dos sistemas multiparticulados desenvolvidos e do Asalit[®], nos quais os coeficientes de correlação ficaram mais próximos de 1, já para o Pentasa[®] o modelo mais adequado parece ser o modelo de Higuchi.

Estes resultados estão de acordo com aqueles descritos na literatura, uma vez que o modelo cinética de 1ª ordem está principalmente relacionado às formulações de liberação convencional ou imediata (CID, 1981), onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação (SCHESHOWITSCH *et al*; 2007). Mesmo que as formulações desenvolvidas péletes revestidos (8 e 10%) e o Asalit[®], apresentaram um perfil de liberação modificado, os mesmos demonstraram comportamento de

liberação imediata a nível entérico, quando houve a mudança para pH 7,2. Tecnicamente este sistema de liberação pode ser classificado como sistema de liberação retardada.

PRODUTO	CINÉTICA ORDEM ZERO	CINÉTICA 1ª ORDEM	HIGUCHI
PSR	0,9104	0,9853	0,9751
PR 8%	0,8988	0,9989	0,9206
PR 10%	0,9248	0,9992	0,9439
CPR 8%	0,9361	0,9841	0,9559
CPR 10%	0,9315	0,9900	0,938
ASALIT [®]	0,8686	0,9907	0,9298
PENTASA [®]	0,9370	0,9792	0,9826

QUADRO 6 – APLICAÇÃO DOS DIFERENTES MODELOS MATEMÁTICOS NOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS PARA A ANÁLISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA MESALAZINA, APLICANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R).

Os comprimidos desenvolvidos utilizando péletes revestidos a (8 e 10%), também apresentaram cinética de 1ª ordem, embora não tenham demonstrado um perfil de liberação imediata e sim de liberação prolongada, possivelmente devido a presença de péletes com revestimento intactos remanescentes no interior do comprimido.

O Pentasa[®] apresentou liberação de acordo com o modelo matemático de Higuchi. Este modelo 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. Esse modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármacos a partir de diversas formas farmacêuticas de liberação modificada (COSTA e LOBO, 2001; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

6 CONCLUSÕES

A técnica de peletização por extrusão e esferonização resultou na obtenção de péletes com suficiente esfericidade, lisos, com distribuição granulométrica uniforme e adequada resistência mecânica para serem submetidos ao revestimento.

O processo de revestimento contribuiu para a melhora na esfericidade dos péletes.

O perfil de dissolução dos péletes revestidos apresenta um bom controle na liberação do fármaco por parte do polímero nos dois níveis de revestimento avaliados (8 e 10%), indicando que o derivado metacrílico utilizado é adequado para obtenção de sistemas de liberação modificada.

Somente os péletes revestidos a 10% apresentaram perfil de dissolução semelhante ao Asalit[®] 400 mg, de acordo com a análise estatística ANOVA - fator único.

Os comprimidos multiparticulados não apresentaram semelhança com nenhuma das especialidades farmacêuticas estudadas, possivelmente pelo rompimento da camada de revestimento durante o processo de compressão.

Quanto à cinética de liberação, o modelo de 1^a ordem foi o mais adequado para representar os perfis de liberação da mesalazina dos sistemas multiparticulados desenvolvidos e do Asalit[®]. O modelo de Higuchi foi o mais adequado para o Pentasa[®] 500 mg.

Na análise do conjunto dos resultados obtidos os péletes a base de mesalazina revestidos com derivado metacrílico a 10%, representam uma possível estratégia para a obtenção de sistemas terapêuticos para a liberação do fármaco ao nível de cólon. O preparo de sistemas multiparticulados por compressão a partir destes péletes demonstrou ser inviável, porém fica em aberto a possibilidade de obter estes sistemas a partir de cápsulas gelatinosas duras.

REFERÊNCIAS

ABBASPOUR, M. R.; SADEGHI, F.; GAREKANI, H. A. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Iran, v. 68, p. 747–759, 2008.

ABDOU, H. M.; **Dissolut. Bioavailabil. Bioequival.** Easton: Mack Printing, 1989. 554p.

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

AKHGARI, A.; GAREKANI, H. A.; SADEGHI, F.; AZIMAIE, M.; Statistical optimization of indomethacin pellets coated with pH-dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. **Int. J. Pharm.**, Mashhad, v. 305, p. 22–30, 2005.

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. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Stuttgart, v. 42 n. 1, p. 29-35, 1996.

ANDREAZZA, I. F.; Desenvolvimento e avaliação de péletes de ácido ascórbico obtidos pela tecnologia de extrusão e esferonização. São Paulo, 2006. 142 p. Tese (Doutorado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

ANDUS, T.; STANGE, E.F.; HFFELER, D.; KELLER-STANISLAWSKI, B. Suspected cases of severe side effects after infliximab (Remicade[®]) in Germany, **Med. Klin.**, v. 98, p.429– 436, 2003.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR. L. V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

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

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf> > Acesso em: 28 ago. 2009.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/registrados.pdf> > Acesso em: 28 ago. 2009.

BAERT, L.; VERMEERSCH, H.; REMON, J.P.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Study of parameters important in the spheronisation process. **Int. J. Pharm.**, v.96, p.225-229, 1993.

BASHAIWOLDU, A.B.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 21 n. 2/3, p. 119-129, 2004.

BODMEIER, R. Tableting of coated *pellets*. Review. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 43, p. 1-8, 1997.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 858, de 04 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 05 nov. de 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Retocolite Ulcerativa. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 05 nov. de 2002.

BECHGAARD, H.; HAGERMANN, N.G. Controlled-release multi-units and single unit doses. A literature review, **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, v. 4, p. 53–67, 1978.

British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office, Monographs Medicinal and pharmaceutical substances, Vol. II, 2005.

CAI, Q. X.; ZHU, K. J.; CHEN, D.; GAO, L. P. Synthesis, characterization and in vitro release of aminosalicilic acid and 5-acetyl aminosalicilic acid polyanhydride – P (CBFAS). **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 55, p. 203-208, 2003.

CAMPIERI, M. New steroids and new salicylates in inflammatory bowel disease: a critical appraisal, **Gut** **50** (Suppl. III), iii43– iii46, 2002.

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

CANGEMI, J.R. The role of antibiotics in Crohn's disease, **Dig. Dis.**, v.17, p. 1-5, 1999.

CAVALCANTI, A.; BARONI, S.; ROSINA, C. R. Avaliação das propriedades de intumescimento e permeabilidade de filmes isolados de polimetacrilato contendo polissacarídeo da raiz de Lótus (*Nelumbo nucifera*). **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, Maringá, v. 40, n. 3, p. 425-431, 2004.

CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. Oral modified release delivery systems. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., eds. **Modif. Rel. Drug Del. Technol.** Nova York: Marcel Dekker, 2002. cap.1, p.1-10.

CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Índia, v. 6, p. 33-66, 2003.

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

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

COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharm. Coating. Technol.**, Taylor and Francis, London, 1995.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artemed, 2005.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v. 59, n.4, p. 181-190, 1999.

COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.220, p. 77-83, 2001.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123-133, 2001.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.13, n. 2, p. 123-133, 2001b.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. T. Patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000.

COX, D.C.; DOUGLAS, C.C.; FURMAN, W.B.; KIRCHHOEFER, R.D.; MYRICK, J.W. Guidelines for dissolution testing. **Pharm. Technol.**, New York, v.2, p.41- 53, 1978.

DASHEVSKY, A.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. **Int. J. Pharm.**, v.279, p.19–26, 2004.

DESREUMAUX, P.; DUBUQUOY, L.; NUTTEN, S.; PEUCHMAUR, M.; ENGLARO, W.; SCHOONJANS, K.; DERIJARD, B.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W.; CHAMBON, P.; LEIBOWITZ, M.D.; COLOMBEL, J.F.; AUWERX, J. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) heterodimer: a basis for new therapeutic strategies. **J. Exp. Med.**, v.193, p.827– 838, 2001.

DEWULF, N. L. S.; MONTEIRO R. A.; PASSOS, A. D. C.; VIEIRA, E. M.; TRONCON, L. E. A. Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Arq Gastroenterol.** , Ribeirão Preto, v. 44, n. 4, p.289-296, 2007.

DUBUQUOY, L.; ROUSSEAU, C.; THURU, X.; PEYRIN-BIROULET, L.; ROMANO, O.; CHAVATTE, P.; CHAMAILLARD, M.; DESREUMAUX, P. PPAR α as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. **Gut** **55**, 1341–1349, 2006.

EEC-DIRECTIVE-75/318. Quality of prolonged release oral solid dosage forms. London: 1992. p.2-8.

EL ARINI, S. K., LEUENBERGER, H. Modeling of drug release from polymer matrices: effect of drug loading. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 121, n.25, p. 141-148, 1995.

ERKOBONI, K.A. Extrusion/spheronization, in: I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (Eds.), **Pharm. Ext. Technol.**, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, p. 277–322, 2003.

EUROPE, C. O. *Standard Terms* - Pharmaceutical dosage forms, routes of administration, containers. London:Pharmeuropa, 2000. p.13-28.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. London: EDQM, 1997.p.194-198.

FDA-CDER. *Guidance for Industry*. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: Food and Drug Administration, 1997b. p.17.

FOLLONIER, N.; DOELKER, E. Biopharmaceutical comparison of an oral multiple unit and single-unit sustained-release dosage forms, **STP Pharm. Sci.**, v.2, p.141–158, 1992.

FLOCH, M.H. Probiotics, irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease, **Curr. Treatm. Opt. Gastroenterol.**, v.6, p. 283– 288, 2003.

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. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** , São Paulo, v. 42, n. 3, p. 319-335, 2006 .

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** , São Paulo, v. 42, n. 3, p. 337-355, 2006 .

GANDHI, R.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharm. Sci. Technol. Tod.**, v. 2, n. 4, p. 160-170, 1999.

GHEBRE-SELLASSIE, Pellets: A general overview, in: I. Ghebre-Sellassie (Ed.), **Pharm. Pel. Technol.**, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, p. 1–13, 1989.

GHEBRE-SELLASSIE, I.; KNOCH, A. Pelletization techniques, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, p. 2067–2080, 2002.

GENNARO, A. R. Remington- A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GIBALDI, M., FELDMAN, S. Establishment of sinkconditions in dissolution rate determinations – theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 56, p. 1238-1242, 1967.

GISBERT, J.P.; GOMOLLO´N, F.; MATE´, J.; PAJARES, J.M. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease, A systematic review, **Dig. Dis. Sci.**, v.47, p.471– 488, 2002.

GUPTA, V. K.; ASSMUS, M. W.; BECKERT, T. E.; PRICE, J. C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables. **Int. J. Pharm.**, v. 213, p. 93-102, 2001.

HANSON-RESEARCH-CORPORATION. Dissolution: Past, Present & Future. 2. ed. Chatsworth: Hanson Research, 1996. p.2-12.

HARDY, J.G.; WILSON, C.G.; WOOD, E. Drug delivery to the proximal colon, **J. Pharmacol.**, 37: 874-877, 1985.

HELLÉN, L.; YLIRUSSI, E. Process variables of instant granulator and spheroniser:III. Shape and shape distribution of pellets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, 96, n.1-3, p.217-223, 1993.

HICKS, D.C.; FREESE, H.L. Extrusion and spheronizing equipment. **Pharm. Pel. Technol.**, New York, Basel: Marcel Dekker Inc., p.71-100, 1989.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 50, p. 874-875, 1961.

HU, Z.; MAWATARI, S.; SHIMOKAWA, T.; KIMURA, G.; YOSHIKAWA, Y.; SHIBATA, N.; TAKADA, K. Colon delivery efficiencies of intestinal pressure-controlled colon delivery capsules prepared by a coating machine in human subjects. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 52, p. 1187-1193, 2000a.

JOHANSSON, B.; ALDERBORN, G. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.52, p. 347-357, 2001.

JONES, D. M. Solution and suspension layering. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Pharm. Pel. technol.** 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989. cap.7, p.145-164.

JUG, M.; BECIREVIC-LACAN, M. Influence of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.21, n.2-3 p.251-260, fev. 2004.

KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.27, p.48-49, 1975.

KHAN, M.Z.I. dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **Int. J. Pharm.**, v. 140, p.131-143, 1996.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia Basica & Clinica*. 9. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2007.

KIBBE, A.H *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3 ed. London: Pharmaceutical Press, United Kingdom, 665 p., 2006.

KIRCHER, W. *Arzneiformen richtig anwenden*. 2. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.

KLEINEBUDDE, P.; LINDNER, H. The powder consumption-controlled extruder: A tool for *pellets* production. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.46, p. 542-546, 1994.

KLEINEBUDDE, P.; KNOP, K. Direct pelletisation of pharmaceutical pellets in fluid-bed processes, in: A.D. Salman, M.J. Hounslow, J.P.K. Seville (Eds.), *Handbook of Powder Technology: Granulation*, vol. II, Elsevier, London, p. 779–811, 2007.

KLOTZ, U. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millenium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease, **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v.56, p.353– 362, 2000.

KLOTZ, U.; SCHWAB, M. Topical delivery of therapeutic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. **Adv. Drug Del. Rev.**, v. 57, p. 267– 279, 2005.

KORSMEYER, R. W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 15, p. 25-35, 1983.

KRÄMER, J.; BLUME, H. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates, in: I. Ghebre-Sellassie (Ed.), *Multiparticulate oral Drug Delivery*, Marcel Dekker Inc., New York, Basel and Hong Kong, p. 307–332, 1994.

KRAMER, A.; TURK, S.; VRECER, F. Statistical optimization of diclofenac sodium sustained release pellets coated with polymethacrylic films. **Int J. Pharm.**, v.256, p.43-52, 2003.

KRATZ, C. de P.; MAYORGA, P. E.; PETROVICK, P.R. Formas Farmacêuticas Monolíticas como Sistemas Multiparticulados. **Cad. de Farm.**, Porto Alegre, v. 17, n. 1, p. 19-26, 2001.

KRISHNAIAH, Y. S. R.; SATYANARAYANA, S.; RAMA PRASAD, Y. V. Studies of guar gum compression-coated 5-aminosalicylic acid tablets for colon-specific drug delivery. **Drug Develop. Ind. Pharm.**, v. 25, n. 5, p. 651-657, 1999.

KROGARS, K.; HEINÄMÄKI, J. VESALAHTI, J.; MARVOLA, MARTTI, M.; ANTIKAINEN, O.; YLIRUUSI, J. Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix *pellets* for possible colonic drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 199, p. 187-194, 2000.

LANGENBUCHER, F. Parametric representation of dissolution curves by the RRSBW distribution. **Pharm. Ind.**, v. 38, p. 472-477, 1976.

LEOPOLD, C.S. Coated dosage forms for colon-specific delivery, **PSTT**, Amsterdam, v.2, n.5, p. 197-204, 1999.

LUNDQVIST, A.E.K.; PODCZEC, F.; NEWTON, J.M. Influence of Disintegrant Type and Proportion on the Properties of Tablets Produced from Mixtures of Pellets. **Int. J. Pharm.**, n. 144, p. 95-107, 1997.

LUNDQVIST, A.E.K.; PODCZEC, F.; NEWTON, J.M. Compaction of, and Drug Release from, Coated Drug Pellets Mixed with Other Pellets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 46, p. 369-379, 1998.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARQUES, M.R.C. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Rev. Analytica**, n.1, p. 48-51, 2002.

MARTINS, G.Z. & OLIVEIRA, W.P. Utilização do leite de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, 39 (3): 299-307, 2003.

MATOS, J. do R.; MERCURI, L. P.; STOROPIRTIS, S.; PINHO, J. de J. R. G. de. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de

comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. **Rev. Port. de Farm.**, v. LI, n. 1, p. 33-41, 2001.

MCGINITY, J.W. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, second ed. Marcel Dekker, New York, 1997.

MCNEIL, M. E.; STEVENS, H.N.E. Dispensing device.WO 90/09168, 1990.

MEHTA, A.M. Evaluation and characterization of pellets. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. Ed., **Pharm. Pel. technol.**, New York: Marcel Dekker Inc.,p.241-266, 1989.

MOLLER, H.; SIEWERT, M. FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. **Pharm. Ind.**, Aulendorf, v.57, n. 5, p. 362-369, 1995.

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

MULYE, N. V., TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dehydrate matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v. 21, n. 8, p. 943-953, 1995.

O'CONNOR, R. E.; SCHWARTZ, J. B. Extrusion and spheronization technology. In: GEHBRE-SELLASSIE, I., ed. **Pharm. Pel. technol.** , New York: MarcelDekker, cap.9, p.187-216, 1989.

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

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. **Pharm. Acta Helv.**, Amsterdam, v. 60, n. 110-1, p. 1985.

PETERSEN, K-U.; SCHMUTZLER, W. Proton pump inhibitors. Active substance release from different preparations. *Deutsche Apotheker Zeitung* v. 139, p. 64–65, 1999.

PILLAY, V.; FASSIHI, R. Unconventional dissolution methodologies, **J. Pharm.Sci.**, v. 88, p. 843–851, 1999.

PILBRANT, A.; CEDERBERG, C. Development of an Oral Formulation of Omeprazole. **Scandinav. J. Gastroenterol.**, v. 108, p. 113-120, 1985.

PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. A shape factor to characterize the quality of spheroids. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.46, p.82-85, 1994.

PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets. **Int. J. Pharm.**, v.124, p.253-259, 1995.

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

PODOLSKIY, D.K. Inflammatory bowel disease, **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 417–429, 2002.

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

REMINGTON, G., **A Ciência e a Prática da Farmácia**, 20. ed., Rio de Janeiro: Guanabara, 2004, 2208 p.

RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. **Pharm. Technol**, New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

ROWE, R.C. Spheronisation: a novel pill-making process? **Pharm. Int.**, v.6, p. 119-123, 1985.

ROUSSEAU, C.; LEFEBVRE, B.; DUBUQUOY, L.; LEFEBVRE, P.; ROMANO, O.; AUWERX, J.; METZGER, D.; WAHLI, W.; DESVERGNE, B.; NACCARI, G.C.; CHAVATTE, P.; FARCE, A.; BULOIS, P.; CORTOT, A.; COLOMBEL, J.F.; DESREUMAUX, P.J. Intestinal antiinflammatory effect of 5- aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **Exp. Med.**, v.201, p.1205–1215, 2005.

SALOMON, J. L., DOELKER, E. Formulation of prolonged release tablets. Part 1. Inert matrices. **Pharm. Acta Helv.**, Amsterdam, v. 55, n. 6, p. 174-182, 1980.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica: parte I: Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 455-470, 2004.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUSA, J. J. M. S. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 295, n. 1, p. 15-27, 2005.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II: Avaliação das características física de pellets. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 309-318, 2006.

SANDBERG, A.; BLOMQUIST, I.; JONSSON, U.E.; SJÖGREN, J. Design of a new multiple unit controlled release formulation of metoprolol— Metoprolol[®] CR. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 33, p. 3–7, 1988.

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 behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Groningen, v. 30, p. 15-20, 2007.

SCHESHOWITSCH, K.; PEREIRA, A.; CRUZ, A.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K. Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam. **Lat. Am. J. Pharm.** v. 26, n. 5, p. 645-51, 2007.

SCHRÖDER, H.; LEWKONIA, R.M.; PRICE-EVANS, D.A. Metabolism of salicylazosulfapyridine in healthy subjects and patients with ulcerative colitis. **Clin. Pharmacol. Ther.**, London, v. 14, p. 802-809, 1973.

SCHWAB, M.; KLOTZ, U. Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. **Clin. Pharmacokinet.**, v.40, p. 723– 751, 2001.

SEITZ, J.A.; MEHTAS, S.P. & YEAGER, J.L. Revestimento de comprimidos. P. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A. & KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**, 2. ed., Lisboa: Fundação Caloute Gulbenkian, 2001. 2 v., 599-649.

SHIBATA, N.; OBNO, T.; SHIMOKAWA, T.; HU, Z.; YOSHIKAWA, Y.; KOGA, K.; MURAKAMI, M.; TAKADA, K. Application of pressure-controlled colon delivery

capsule to oral administration of glycyrrhizin in dogs. **J. Pharma. Pharmacol.**, London, v.53, p.441-447, 2001.

SILVA, P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SINHA, V.R.; KUMRIA, R. Coating polymers for colon specific drug delivery: a comparative in vitro evaluation. **Acta Pharm.**, v.53, p.41–47, 2003.

SOUSA, J.J.; SOUSA, A. T. Revestimento por fluid-bed na preparação de formas farmacêuticas de liberação controlada. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, Coimbra. v.11, n.1, p. 21-30, 1987.

SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZEK, F.; NEWTON, J.M. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.232, n.1/2, p.91-106, 2002.

STOLK, L.M.L.; RIETBROEK, R.; WILTINK, E.H.; TUKKER, J.J. Dissolution profiles of mesalazina formulations *in vitro*. **Pharm. Weekbl.**, v.12, n.5, p. 200-204, 1990.

STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: s.n, 1999. 78p.

STUART, P. C. Revestimento de formulações farmacêuticas. In: GENNARO, A. R. Remington: a ciência e a prática farmacêutica. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 46, p.923-932, 2004.

TAKAYA, T.; IKEDA, C.; IMAGAWA, N.; NIWA, K.; TAKADA, K. Development of a colon delivery capsule and the pharmacological activity of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in beagles dogs. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 47, p. 474-478, 1995.

THOMA, K.; ZIEGLER, I. Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. II. Sphere characteristics. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v.24, n.5, p.413-422, 1998.

TRIVEDI, N.R.; RAJAN, M.G.; JOHNSON, J.R.; SHUKLA, A.J. Pharmaceutical approaches to preparing pelletized dosage forms using the extrusion–spheronisation process, *Critical Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*, v. 24, p.1–40, 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de Bibliotecas. Citações e Notas de Rodapé. Curitiba: Editora UFPR, 2007 (Normas para apresentação de documentos científicos, 3).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de Bibliotecas. Referências. Curitiba: Editora UFPR, 2007 (Normas para apresentação de documentos científicos, 4).

USP-DI. Drug information for the health care professional. 23. ed. Massachusetts: Thomson Micromedex, v. I.; 2007.

WAGNER, J. G. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 58, p. 1253-1257, 1969.

WAGNER, K.G; KRUME, M.; SCHMIDT, P.C. Investigation of the Pellet-Distribution in Single Tablets Via Image Analysis. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 47, p. 79-85, 1999.

WAN, D.S.; JEYABALAN, T. A simple apparatus for measuring the crushing strength of pellets. **Acta. Pharm. Technol.**, v.32, p.197-199, 1986.

WILDING, I.R.; DAVIES,S.S.; BAKHSHAE, M.; STEVENS, H.N.E.; SPARROW, R.A.; BRENNAN,J. Gastrointestinal transit and systemic absorption of captopril from a pulsed-release formulation. **Pharm. Res.**, v.9, p.654–657, 1992.

WILDING, I. R. Scintigraphic evaluation of colonic delivery systems. **S.T.P. Pharma Sci.**, Paris, v.5, n. 1, p. 13-18,1995.

VANDAMME, T. F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J. C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carb. Polym.**, Oxford, v.48, n.3, p. 219-231, 2002.

VERTOMMEN, J.; ROMBAUT, R.; KINGET, R. Internal and external structure of *pellets* made in rotary processor. **Int. J. Pharm.**, v.161, p. 225-236, 1998.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J. P. Extrusion-spheronization: a literature review. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.116, n.2, p.131-146, 1995.

VERVAET, C.; REMON, J.P. Influence of impeller design, method of screen of screen perforation geometry on the quality of pellets made by extrusion-spheronisation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.133, n.1, p.29-37, 1996.

VILLAR-LOPEZ, M.E.; NIETO-REYES, L.; ANGUIANO-REYES, S.; OTEROESPINAR, F.J.; BLANCO-MÉNDEZ, J. Formulation of triamcinolone

acetamide pellets suitable for coating and colon targeting. **Int. J. Pharm.**, v.179, p. 229-235, 1999.

YUKSEL, N.; KANIK, A. E.; BAYKARA, T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 209, p.57-67, 2000.

ZARONI, M.; Polissacarídeos no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica. Curitiba. 2006. 118 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná.

ZERROUK, N.; DORADO, G. J.M.; ARNAUD, P.; CHEMTOB, C. Physical characteristics of inclusion compounds of 5-ASA in a and b cyclodextrins. **Int. J. Pharm.**, v. 171, p. 19–29, 1998.