

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO
DAPSONA PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE**

Fritz Eduardo Kasbaum

**Goiânia
2010**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO
DAPSONA PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE**

Fritz Eduardo Kasbaum

Dissertação apresentada ao Programa de **Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica**, oferecido numa associação entre a Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás e o Centro Universitário de Anápolis, para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Tecnologia Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral
Co-Orientador: Prof. Edilson Pinheiro Peixoto

Goiânia
2010

K19d Kasbaum, Fritz Eduardo.
Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada contendo dapsona para tratamento de hanseníase/ Fritz Eduardo Kasbaum. – 2010.
94 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, 2010.
“Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral”.
“Co-orientador: Prof. Edilson Pinheiro Peixoto”.

1. Hanseníase – dapsona – liberação – tratamento. 2. Dapsona – comprimido - liberação prolongada - hanseníase – tratamento. 3. Tecnologia farmacêutica. I. Título.
CDU: 616-002.73:615.2(043.3)



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELO MESTRANDO FRITZ EDUARDO KASBAUM,
EM 25 DE JANEIRO DE 2010, CONSIDERADO APROVADO PELA
BANCA EXAMINADORA.

1) Dr. Lucio Mendes Cabral / UFRJ (Presidente)

2) Dr. Edemilson Cardoso da Conceição / UFG

3) Dr. Ricardo Neves Marreto/UFG

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA CONTENDO DAPSONA PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE**

KASBAUM, FRITZ EDUARDO

**Dissertação – Mestrado – Pontifícia Universidade Católica de Goiás /
Universidade Estadual de Goiás / Centro Universitário de Anápolis.**

Palavras-chave: *hanseníase; dapsona; tecnologia farmacêutica; liberação modificada.*

Para Rosana, minha maior incentivadora.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Frederico e Maria Marta, pela dedicação e luta para concretizar minha educação; pela perseverança, honestidade e modelos humanos de caráter e trabalho.

À minha esposa Rosana pela paciência, presença e incentivo em todos os momentos durante a realização desta dissertação.

Aos orientadores Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral e Prof. Edilson Pinheiro pelo conhecimento, atenção, profissionalismo, apoio freqüente e serenidade a mim transmitidos.

Ao amigo Daniel Jesus de Paula pelo companheirismo, auxílio e incentivo durante a realização deste trabalho.

À indústria Química do Estado de Goiás – Iquego na figura de seus gestores, pelo investimento em minha qualificação profissional e permissão para que parte do trabalho lá fosse realizado.

À Faculdade e Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, na figura do orientador Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral, por ter permitido que o trabalho experimental lá fosse desenvolvido no laboratório de Tecnologia Farmacêutica.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela viabilização do transporte e estadia na cidade do Rio de Janeiro onde o trabalho experimental foi realizado.

Ao Prof. Dr. Hamilton Napolitano Duarte pela atenção e apoio dispensados ao desenvolvimento deste trabalho.

Enfim a Deus por ter me oferecido mais esta oportunidade e por estar presente na minha vida pessoal e profissional; por me permitir querer entender o mundo a minha volta e me abençoar todos os dias.

A todos minha gratidão!

*“Aprender é a única coisa de que a mente
nunca se cansa, nunca tem medo e nunca
se arrepende”.*

Leonardo Da Vinci

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento farmacotécnico de novos sistemas de veiculação de fármacos, especificamente comprimidos de liberação prolongada de dapsona (DDS), uma sulfona com ação bacteriostática utilizada no tratamento da hanseníase e diversas afecções da pele e também no tratamento de outras patologias como a malária e a pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Esse fármaco, dependendo da patologia, pode ser administrado em doses que variam de 25 a 300mg/dia, e a frequência de administração somada às altas doses são responsáveis pelo surgimento de efeitos colaterais graves no sistema hematológico, dentre eles a metemoglobinemia e em alguns casos hemólise. Sistemas de liberação modificada visam a otimização da terapia medicamentosa por redução das doses usualmente administradas e obtenção de níveis plasmáticos mais uniformes do fármaco por maior período de tempo em relação às formas de liberação imediata. Isso geralmente promove a redução na frequência de administrações e também redução dos efeitos colaterais observados. Foram preparadas oito formulações de DDS utilizando-se como excipientes a celulose microcristalina, a lactose monohidratada spray dryer e estearato de magnésio. Para compor o sistema matricial de liberação do fármaco, formularam-se comprimidos ora contendo matriz com característica hidrofílica, ora lipofílica, respectivamente, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e monoestearato de glicerila (MEG). As formulações preparadas foram submetidas a ensaios de dissolução em meios que simulavam as condições estomacal e entérica e os respectivos perfis de liberação avaliados por meio de análise de variância (ANOVA). Para a formulação de escolha também avaliou-se a cinética de liberação da DDS de forma a elucidar os mecanismos que a controlam. Os resultados de liberação ao longo do tempo foram tratados de acordo com modelo cinéticos zero-ordem, primeira ordem, Higuchi e modelo exponencial. Os coeficientes de correlação obtidos indicam que a liberação da DDS a partir da formulação escolhida é governada modelo exponencial.

Palavras-chave: *hanseníase; dapsona; tecnologia farmacêutica; liberação modificada.*

ABSTRACT

The present work show the pharmaceutical development of new release systems of drugs, specifically dapsona's (DDS) prolonged release tablets, a sulfon with bacteriostatic action used on the leprosy treatment and several other skin diseases and also in the treatment of other pathologies as malaria and pneumonia caused by *Pneumocystis carinii*. This drug, depending on the pathology, can be managed in doses that vary between 25 to 300mg/day, and the administration frequency added to the high doses is responsible for the sprouting of serious collateral effect in the hematologic system, amongst them the methemoglobinemia and in some cases hemolysis. Systems of modified release aim to optimize the medicines therapy by reduction of the usually managed doses, attainment of plasmatic levels more uniforms of the drug for bigger period of time in relation to the forms of immediate release. This generally promotes the reduction in administrations frequency and also reduction of the observed collateral effect. Eight formulations of DDS were prepared using as excipients the microcrystalline cellulose, the monohydrated lactose spray dryer and magnesium stearate. To compose a matricial system of asset release it was formulated tablets sometimes contending matrix with hydrophilic characteristic and sometimes lipofilic, respectively, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) and gliceril monostearate (MEG). The prepared formulations were submitted to dissolution tests in medium that simulated the stomachal and enteric conditions and the respective profiles of release were evaluated through variance analysis (ANOVA). For the chosen formulation, it was also evaluated the Kinetic of DDS release to elucidate the mechanisms that controls it. The results of release throughout the time had been treated in accordance with model zero-order, first-order, Higuchi and exponential model. The gotten coefficients of correlation indicate that DDS release from the chosen formulation follows exponential model.

Word-key: leprosy; dapsona; pharmaceutical technology; modified release.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	18
1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
1.1 DAPSONA.....	21
1.1.1 Características Físico-químicas	21
1.1.2 Características Farmacológicas	22
1.1.3 Principais efeitos adversos.....	24
1.1.3.1 Metemoglobinemia	24
1.1.3.2 Anemia hemolítica (hemólise).....	25
1.2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL (FFSO).26	
1.2.1 Comprimidos	27
1.2.1.1 Métodos de Fabricação.....	28
1.2.1.2 Composição dos comprimidos	30
1.3 LIBERAÇÃO CONVENCIONAL E MODIFICADA DE FÁRMACOS	31
1.3.1 Liberação Prolongada de Fármacos	32
1.3.1.1 Sistemas farmacêuticos de liberação prolongada.....	34
1.3.1.1.1 Sistemas reservatório.....	36
1.3.1.1.2 Sistemas osmóticos.....	37
1.3.1.1.3 Sistemas matriciais.....	38
1.3.1.1.3.1 Matrizes insolúveis (hidrofóbicas ou inertes).....	40
1.3.1.1.3.2 Matrizes Hidrofílicas	43
1.4 FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE DE FFSSO	45
1.4.1 Fatores inerentes ao fármaco.....	46
1.4.2 Fatores inerentes à forma farmacêutica	46
1.4.3 Fatores fisiológicos.....	46
1.5 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	47

1.5.1 Importância dos ensaios de dissolução.....	47
1.5.2 Determinação do perfil de dissolução	50
1.6 DETERMINAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO	50
1.6.1 Modelos utilizados para determinação da cinética de liberação.....	51
1.6.1.1 Ordem zero	51
1.6.1.2 Primeira ordem.....	52
1.6.1.3 Modelo Higuchi.....	53
1.6.1.4 Modelo Exponencial	54
2. OBJETIVOS	56
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	56
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	57
3.1 MATERIAIS	57
3.1.1 Equipamentos	57
3.1.2 Matérias-primas.....	57
3.2 MÉTODOS	58
3.2.1 Determinação do tamanho médio de partícula para o fármaco dapsona.....	58
3.2.2 Desenvolvimento farmacotécnico dos comprimidos de liberação modificada de dapsona	58
3.2.2.1 Processo de obtenção das formulações.....	58
3.2.2.2 Definição dos processos de fabricação.....	60
3.2.3 Análises físicas para os comprimidos de DDS	62
3.2.3.1 Avaliação da dureza dos comprimidos.....	62
3.2.3.2 Avaliação da friabilidade dos comprimidos.....	63
3.2.3.3 Avaliação do peso médio dos comprimidos	63
3.2.4 Avaliação do teor de dapsona nos comprimidos.....	63
3.2.5 Avaliação do perfil de liberação da dapsona a partir dos comprimidos.....	63

3.2.6 Avaliação da cinética de liberação da dapsona.....	64
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	66
4.1 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULA	66
4.2 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DAS FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE DAPSONA.....	68
4.3 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS PARA OS COMPRIMIDOS DE DDS.....	81
4.4 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA E MECANISMOS QUE CONTROLAM A LIBERAÇÃO.....	82
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
6. REFERÊNCIAS.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFZ	Clofazimina
CIVIV	Correlação <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i>
DDS	Dapsona
FF	Forma Farmacêutica
FFLP	Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Prolongada
FFSLM	Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Modificada
FFSO	Formas Farmacêuticas Sólidas de Administração Oral
G-6-PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
MADDS	Monoacetildapsona
MEG	Monoestearato de Glicerila
MHb	Metemoglobina
NADH	Dinucleotídeo e nicotinamida e adenine reduzida
NADPH	Adenosina difosfato
NAT	N-acetiltransferase
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PABA	Ácido para-aminobenzóico
PQT	Poliquimioterapia
RMP	Rifampicina
SCBF	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SES	Suco entérico simulado
SGS	Suco gástrico simulado
TGI	Trato gastrintestinal

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Fórmula estrutural da dapsona (DDS)	21
Figura 02 – Representação esquemática do processo fabricação de comprimidos por granulação úmida	28
Figura 03 – Representação esquemática do processo fabricação de comprimidos por granulação seca	29
Figura 04 – Representação esquemática do processo fabricação de comprimidos por compressão direta	30
Figura 05 – Perfis de concentração plasmática para formas farmacêuticas de liberação imediata, retardada e prolongada	31
Figura 06 – Exemplos de sistemas matriciais de liberação prolongada de fármacos	39
Figura 07 – Liberação de fármacos através de matrizes insolúveis	41
Figura 08 – Fórmula estrutural do monoestearato de glicerila (MEG)	43
Figura 09 – Liberação de fármacos através de matrizes hidrofílicas	44
Figura 10 – Fórmula estrutural da Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	45
Figura 11 – Fluxograma de obtenção dos comprimidos de DDS por compressão direta	61
Figura 12 – Fluxograma de obtenção dos comprimidos de DDS por granulação úmida	62
Figura 13 – Fotos representativas obtidas por microscopia ótica (x300) de diferentes amostras de dapsona	67
Figura 14 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as formulações 01 e 02 em meio SGS	71
Figura 15 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as formulações 01 e 02 em meio SES	71
Figura 16 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para a formulação 03 em meio SGS	72
Figura 17 – Perfil comparativo de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as formulações 02 e 04 em meio SGS	74

Figura 18 – Perfil comparativo de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as formulações 02 e 04 em meio SES.....	74
Figura 19 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para a formulação 05 em meio SGS.....	75
Figura 20 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para a formulação 05 em meio SES.....	76
Figura 21 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as formulações 06, 07 e 08 em meio SGS.....	79
Figura 22 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as formulações 06, 07 e 08 em meio SES.....	80
Figura 23 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as oito formulações propostas em meio SGS.	80
Figura 24 – Perfil de liberação da DDS <i>versus</i> tempo obtido para as oito formulações propostas em meio SES.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Esquema poliquimioterápico para tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar em adultos e crianças.....	19
Tabela 02 – Sintomas associados a níveis de metemoglobinemia.....	25
Tabela 03 – Excipientes comumente utilizados na fabricação de comprimidos..	30
Tabela 04 – Vantagens dos sistemas de liberação prolongada.....	34
Tabela 05 – Materiais usados em formulações de comprimidos matriciais	40
Tabela 06 – Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos	48
Tabela 07 – Caracterização do mecanismo de liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais segundo o modelo Kormeyer-Peppas.....	55
Tabela 08 – Composição das formulações obtidas por compressão direta e parâmetros de compactação.....	59
Tabela 09 – Composição das formulações obtidas por granulação úmida, funções dos componentes, pesos médios teóricos dos comprimidos das formulações de DDS 06 a 08 e parâmetros de compactação e secagem	60
Tabela 10 – Tamanho médio de partícula das amostras de Dapsona.....	66
Tabela 11 – Perfil de liberação das formulações produzidas por compressão direta em meio SGS.....	69
Tabela 12 – Perfil de liberação das formulações produzidas por compressão direta em meio SES.....	70
Tabela 13 – Perfil de liberação das formulações produzidas por granulação úmida em meio SGS.....	77
Tabela 14 – Perfil de liberação das formulações produzidas por granulação úmida em meio SES	78
Tabela 15 – Resultados dos ensaios físicos das formulações de comprimidos de dapsona	82
Tabela 16 – Expoente (n) de liberação e adequação na equação exponencial $Mt/M_{\infty} = Kt^n$ para a formulação 06 de DDS nos meios SGS e SES.	83
Tabela 17 – Adequação da liberação da formulação 06 aos modelos ordem zero, primeira ordem e Higuchi	83

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA CONTENDO DAPSONA PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE**

KASBAUM, FRITZ EDUARDO

**Dissertação – Mestrado – Pontifícia Universidade Católica de Goiás /
Universidade Estadual de Goiás / Centro Universitário de Anápolis.**

Palavras-chave: *hanseníase; dapsona; tecnologia farmacêutica; liberação modificada.*

INTRODUÇÃO

O *The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases* (TDR) é co-patrocinado pela Organização das Nações Unidas (ONU) e ajuda a coordenar, a auxiliar financeiramente e reúnem esforços globais para combater as principais doenças que atingem de forma desproporcional populações dos países subdesenvolvidos. As prioridades são definidas a partir de uma análise compreensiva das necessidades e oportunidades de pesquisa para cada uma das dez doenças listadas pelo TDR, entre elas hanseníase e tuberculose, considerando que menos de 10% dos recursos globais gastos em pesquisa de saúde se destinam para as doenças negligenciadas embora elas sejam responsáveis por cerca de 90% das doenças (GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH, 2002).

A hanseníase é uma doença infecciosa e acomete predominantemente os nervos periféricos, mas também pele e mucosas. Possui como agente etiológico o bacilo *Mycobacterium leprae* descoberto por G. A. Hansen, em 1873. A infecção na hanseníase é caracterizada por uma grande variabilidade clínica, podendo esta se apresentar como uma doença onde poucos bacilos estão presentes, dita paucibacilar, ou uma doença multibacilar, na qual uma grande carga de bacilos se apresenta nas lesões. A detecção e o tratamento dos casos são ainda, na atualidade, os principais métodos usados para combater a hanseníase visando à interrupção da cadeia de transmissão da doença (GOULART *et al.*, 2002).

A hanseníase é considerada um problema de saúde pública com conseqüências sociais de discriminação e estigmatização. A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma estratégia para retirar a hanseníase da lista de problemas de saúde pública, baseada em orientações técnicas e em poliquimioterapia (PQT) (OMS, 2005). O Brasil é o segundo país em número de casos de hanseníase no mundo, após a Índia e aproximadamente 94% dos casos conhecidos nas Américas e 94% dos novos diagnosticados são notificados no Brasil. Em 1981, a OMS definiu a utilização de novos esquemas terapêuticos, utilizando a dapsona (DDS) em associação com a rifampicina (RMP) e clofazimina (CFZ) para o tratamento da hanseníase. Ao longo das últimas décadas, as taxas de prevalência têm declinado ano a ano, resultado da consolidação do tratamento politerápico, entretanto, as taxas de detecção de casos novos têm se mantido elevadas (BRAGHETTO, 2007; BRASIL, 1998, 1999, 2006).

A dapsona firmou-se como o principal fármaco utilizado no tratamento da hanseníase e estratégico para o controle da doença na década de 1950, no entanto, a monoterapia apresentava-se como a causa mais freqüente de desenvolvimento da resistência ao medicamento e a utilização de, no mínimo, dois fármacos potentes ajudaria a superar esse problema. A poliquimioterapia (PQT) começou a ser utilizada no Brasil em 1986 e, em 1991, foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde, sendo o tratamento poliquimioterápico recomendado para todos os casos de hanseníase. Todavia, sua administração chegou a ser questionada pelos Centros de Saúde espalhados pelo país, em função dos muitos casos de efeitos adversos (BRAGHETTO *et al.*, 2007).

Os esquemas terapêuticos para tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar em adultos e crianças incluem administrações diárias, semanais e doses mensais supervisionadas conforme descrito na Tabela 01 (BRASIL, 2002).

Tabela 01 – Esquema poliquimioterápico para tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar em adultos e crianças.

Forma	Idade	RMP	DDS	CFZ	Duração
Paucibacilar	Adultos	600mg/mês ^s	100mg/dia ^a 100mg/mês ^s		6 a 9 meses
	0-5 anos	150- 300mg/mês ^s	25mg/dia ^a 25mg/dia ^s		
	6-14 anos	300- 450mg/mês ^s	50-100mg/dia ^a 50-100mg/dia ^s		
Multibacilar	Adultos	600mg/mês ^s	100mg/dia ^a 100mg/mês ^s	300mg/mês ^s 50mg/dia ^a	12 a 18 meses
	0-5 anos	150- 300mg/mês ^s	25mg/dia ^a 25mg/mês ^s	100mg/semana ^a 100mg/mês ^s	
	6-14 anos	300- 450mg/mês ^s	50-100mg/dia ^a 50- 100mg/mês ^s	150mg/semana ^a 150- 200mg/mês ^s	

^a dose auto-administrada diária ou semanalmente

^s dose administrada mensalmente sob supervisão

O tratamento poliquimioterápico pode ocasionar diversos efeitos colaterais, e a literatura relaciona frequentemente quadros de metemoglobinemia e anemia hemolítica associados à administração da DDS. Agranulocitose, problemas

hepáticos e renais, dermatite esfoliativa, neuropatia periférica, febre, cefaléias, psicoses e fotodermatite, também são outros efeitos citados, porém com menor frequência. Ao longo dos anos, em avaliação retrospectiva à exposição envolvendo a dapsona, evidenciou que a frequência das reações adversas, ora vem sendo associada à dose, ora a reações de hipersensibilidade (BRAGHETTO, 2007). Segundo Carrazza (1998) há uma correlação direta e significativa entre os efeitos adversos observados e as correspondentes concentrações plasmáticas de DDS.

Com o intuito de reduzir tempo e esforços a indústria farmacêutica vem cada vez mais direcionando suas pesquisas para a obtenção de sistemas terapêuticos capazes de melhorar a biodisponibilidade e o perfil farmacológico de diversos fármacos já consagrados na terapêutica. Neste contexto, destaca-se a busca por sistemas capazes de modular de forma satisfatória a cinética, o tempo e o local de liberação de um fármaco, possibilitando desta maneira, a obtenção de uma resposta farmacológica mais específica, seja por um tempo prolongado, ou por agir mais rapidamente que o usualmente observado, melhorando a sua biodisponibilidade e minimizando ao mesmo tempo os efeitos colaterais a ele associado (VAN SAVAGE *et al.*, 1995). Isto pode ser obtido através da liberação gradual de substâncias ativas veiculadas nos chamados sistemas de liberação modificada (DESPHPANDE *et al.*, 1996).

Dentre os sistemas de liberação modificada destacam-se os sistemas de liberação prolongada de fármacos. Um sistema de liberação prolongada propicia, através do uso de diversas tecnologias e componentes de formulação, a obtenção de perfil de liberação do(s) fármaco(s) relativamente uniforme(s) por longos períodos de tempo. Isso é especialmente desejável no tratamento de doenças de evolução crônica como a hanseníase, pois além de poder promover a redução da frequência de administrações, pode, principalmente, reduzir a frequência e intensidade dos efeitos colaterais associados.

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 DAPSONA

1.1.1 Características Físico-químicas

pKa:

2,41

pKb:

13,0

Solubilidade:

Solúvel em álcool, metanol, acetona e ácido clorídrico diluído. Praticamente insolúvel em água (MERCK INDEX, 1996).

Estrutura Química:

A dapsona ou a 4,4'-diaminodifenilsulfona é também conhecida como DDS, DADPS, diadifenilsulfona, sulfonildianilina, disulona e sulfona mãe; sua fórmula molecular é $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ e a fórmula estrutural está representada na Figura 01.

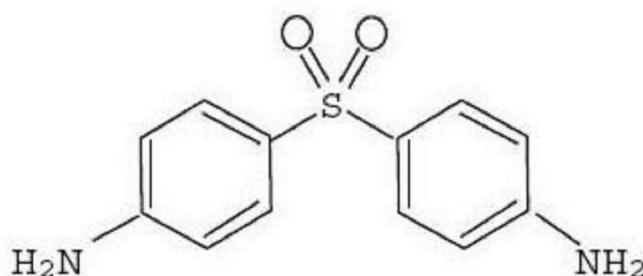


Figura 01: Fórmula estrutural da Dapsona (DDS).
Fonte: United States Pharmacopeia, 2000.

1.1.2 Características Farmacológicas

A dapsona (DDS) é um fármaco pertencente ao grupo das sulfonas com ação principalmente bacteriostática e baixa ação bactericida. É comumente utilizada no tratamento da hanseníase e seu mecanismo de ação implica na competição com o ácido para-aminobenzóico (PABA), o que reduz ou bloqueia a síntese do ácido fólico bacteriano. É também utilizada no tratamento de outras afecções, como na profilaxia da malária, na policondrite, na dermatite herpetiforme e no lúpus eritematoso, na policondrite relapsa, na acne conglobata, na artrite reumatóide, na pseudopoliartrite rizomélica, na pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*, no sarcoma de Kaposi (CARRAZZA, 1998).

A DDS é quase completamente absorvida pelo trato gastrintestinal (TGI), e sua distribuição se dá quase todos os tecidos. A concentração na maioria dos órgãos não difere significativamente do sangue. Quanto à excreção, ocorre quase que totalmente (70-80%) por via renal, sob a forma de metabólitos inativos (BRAGHETTO, 2007).

Apresenta meia-vida de eliminação com uma variação interindividual de 14 a 83 horas e valores médios em torno de 30 horas. Geralmente, 90% de uma dose única de 100mg do fármaco é eliminada, em média em nove dias. Em tratamentos prolongados, o fármaco pode ser encontrado nos fluidos biológicos até por um período de 35 dias após sua administração. Possivelmente, a explicação para o longo tempo de meia-vida, seja a circulação enteroepática, a extensa ligação às proteínas plasmáticas e aos pacientes acetiladores lentos. A dapsona liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 70 a 90%. Seu principal produto de biotransformação, a monoacetildapsona (MADDS), liga-se 98% às proteínas do plasma (BRAGHETTO, 2007; MELLO, 2005).

No homem, a DDS é extensivamente biotransformada, tendo como via principal a acetilação que se processa a custa de enzimas designadas de N-acetiltransferases (NAT). Estas enzimas estão presentes principalmente no fígado e mucosa jejunal e são responsáveis pela formação do produto de biotransformação, monoacetildapsona (MADDS). Um grupo amino da dapsona é acetilado, formando a MADDS; a desacetilação também pode ocorrer, retornando à forma inalterada-dapsona. A diacetilação, assim como a desacetilação da MADDS, são reações que também podem ocorrer, formando a diacetildapsona e a dapsona, respectivamente

(GROSSMAN *et al.*, 1992; MELLO, 2005).

A constante de equilíbrio entre a acetilação e a desacetilação ocorre dentro de poucas horas após a administração oral, e a taxa de acetilação parece ser elevada, o que indica que a desacetilação é um processo mais lento provavelmente devido à ligação da MADDS às proteínas plasmáticas. A hidroxilação é o segundo principal caminho de biotransformação no metabolismo da DDS e parece ser o responsável pelos efeitos tóxicos no sistema hematológico (BRAGHETTO, 2007; GROSSMAN *et al.*, 1992). A instabilidade química e a reatividade dos produtos hidroxilados dificultam a determinação destes, nos fluidos biológicos. Outro inconveniente são as baixas concentrações plasmáticas.

A N-hidroxilação é efetuada no fígado, pelo sistema oxidase de função mista - citocromo P450 presente no retículo endoplasmático. Essa reação ocorre na presença de oxigênio molecular e adenosina difosfato (NADPH) (MELLO, 2005). A hidroxilação é a via responsável pela formação de produtos de biotransformação reativos, as N-hidroxilaminas da DDS e MADDS que acarretam como efeitos colaterais no sistema hematológico a metemoglobinemia e anemia hemolítica (hemólise), efeitos adversos corriqueiramente observados nas terapias com a dapsona (CARRAZZA, 1998; COLEMAN, 1995; GROSSMAN *et al.*, 1992).

Esses efeitos adversos são dependentes das doses administradas, porém a metemoglobinemia e a anemia hemolítica podem aparecer mesmo em doses terapêuticas. Alguns pacientes com deficiência enzimática de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) ou com hemoglobinopatias congênitas são mais suscetíveis (CARRAZZA, 1998).

Além da metemoglobinemia e a hemólise existem relatos de hipersensibilidade à dapsona, conhecida como "síndrome da dapsona", que aparece após 5 ou 6 semanas do início da terapia, cuja incidência aumentou em dez vezes após a introdução da polifarmacoterapia no tratamento da hanseníase. Essa síndrome caracteriza-se por manifestações cutâneas com eritema papular esfoliativo, acompanhado de febre, mal estar, fraqueza, hepatomegalia, icterícia, linfadenopatia e mononucleose. Não necessariamente todos os sintomas devem estar presentes para caracterizar a síndrome (RICHARDUS *et al.*, 1989).

1.1.3 Principais efeitos adversos

1.1.3.1 Metemoglobinemia

Agentes metemoglobinizantes são substâncias capazes de induzir a oxidação de um dos átomos de ferro da molécula de hemoglobina presentes nos eritrócitos. A função biológica da hemoglobina é o transporte do oxigênio aos tecidos. Sua forma oxidada é a metemoglobina (MHb), que não transporta oxigênio. Portanto, a presença de metemoglobina em quantidades elevadas é incompatível com a vida (BRAGHETTO, 2007).

Os eritrócitos contêm normalmente pequenas quantidades de MHb, resultantes da oxidação espontânea. O eritrócito dispõe de sistemas redutores capazes de restaurar eficientemente a função da hemoglobina, mantendo os níveis de MHb ao redor de 1%. A forma predominante de redução endógena é realizada por um sistema ligado ao NADH - dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzida, conhecido como metemoglobina redutase (também conhecido como NADH - diaforase ou citocromo b5 redutase). A NADH - diaforase catalisa um passo da via principal da redução da MHb. Esta enzima reduz o citocromo b5, que por sua vez reduz o ferro da MHb da forma trivalente para a forma bivalente. Um nível de MHb equilibrado é alcançado quando a velocidade de formação de MHb é igual à velocidade de sua redução. Pequenas quantidades podem ser reduzidas também pelo ácido ascórbico e pela glutathione (OGA, 2003).

Indivíduos com deficiência desses sistemas citocromo-b5/citocromo-b5 redutase utilizam como agentes redutores a flavina reduzida, a cisteamina e a cistina reduzida. Essas moléculas desempenham papel secundário na redução. Pode-se caracterizar metemoglobinemia quando uma concentração superior a 5% da hemoglobina está na forma oxidada. Valores de 1,5% até 2% de metemoglobina são considerados normais.

A metemoglobinemia adquirida é a forma mais comum em conseqüência à exposição de substâncias químicas com potencial oxidante, tais como sulfonas, sulfonamidas, anilina e derivados, metoclopramida, anestésicos locais e azul de metileno em altas doses. Dentre estas, a dapsona (DDS) tem sido citada como um dos principais fármacos que têm acarretado metemoglobinemia, na intoxicação aguda e mesmo em doses terapêuticas (QUEIROZ *et al.*, 1997). A manifestação

clínica das metemoglobinemias elevadas é a cianose refratária à oxigenioterapia. Níveis acima de 30% de metemoglobinemia já geram o aparecimento dos sintomas, e, níveis de 60 a 70% são considerados fatais (tabela 02) (OGA, 2003).

Tabela 02 – Sintomas associados a níveis de metemoglobinemia

% MHb*	Sintomas
< 10	Cansaço, cefaléia, dores nos membros inferiores
10-20	Cianose perceptível na pele
20-30	Ansiedade, tontura, cefaléia, taquicardia
30-50	Fadiga, confusão, vertigem, taquipnéia, taquicardia elevada
50-70	Coma, convulsões, arritmias, acidose
> 70	Morte

*15g/dL de hemoglobina como referência; teores menores podem exacerbar os sintomas.

Fonte: OGA (2003)

1.1.3.2 Anemia hemolítica (hemólise)

Outro efeito adverso importante na intoxicação por dapsona é resultante da ruptura da membrana celular das hemácias.

A vida média das hemácias é de 120 dias e após esse período, devido a seu processo de envelhecimento, os eritrócitos são destruídos (CARRAZZA, 1998).

Segundo Carrazza (1998), além do citado, a hemólise pode ocorrer também por:

- Desordens hematológicas congênitas, ou seja, por defeito na membrana celular, por defeitos enzimáticos (por ex. deficiência de G-6-PD), por defeitos na hemoglobina (hemoglobinopatias);
- Desordens hematológicas adquiridas, ou seja, por ação de agentes infecciosos e parasitários, por reações autoimunes, por indução de drogas e outras.

A hemólise, referida neste trabalho, é a provocada por indução de fármacos, mais especificamente a produzida por ação da dapsona que, como foi dito anteriormente, é uma substância cujos metabólitos apresentam forte ação oxidante, tornando a hemácia muito mais suscetível à ruptura.

Mais recentemente, Bradshaw *et al.*, (1997) sugerem que no caso da DDS, essa atividade hemolítica estaria associada à formação de aductos de dissulfetos ligados à hemoglobina, na parte protéica da membrana do eritrócito, envolvendo nesse processo a formação de radicais livres pelos compostos hidroxilaminados (DDS-NOH). A formação desses radicais de oxigênio seria responsável pela atividade hemolítica da DDS.

Os indivíduos que possuem anormalidades congênitas do tipo hemoglobinopatias, deficiência de G-6-PD, ou quando submetidos a tratamentos com medicamentos oxidantes, ou ainda, quando se intoxicam devem ficar sob cuidados clínicos redobrados, pois, podem apresentar uma severa anemia hemolítica (GOLDSTEIN *et al.*, 1984). A hemólise é verificada em quase todos os pacientes que fazem o uso de doses de 200-300mg/dia de DDS, sendo menos freqüentes em pacientes que fazem o uso de doses menores (100mg/dia) (BRAGHETTO, 2007).

1.2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL (FFSO)

Os fármacos raramente são administrados isoladamente. Na maioria das vezes, são disponibilizados em combinação com um ou mais agentes, com funções variadas e específicas chamados de excipientes farmacêuticos. A união do fármaco mais os excipientes resultam no que chamamos de forma farmacêutica (FF). Cada tipo de forma farmacêutica é única em suas características físicas e farmacêuticas (ANSEL *et al.*, 2000).

O desenvolvimento e a formulação apropriada da forma farmacêutica requerem a consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas do fármaco e de todas as matérias-primas usadas na elaboração do produto, assim como a anatomia e fisiologia do local de administração e absorção. O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro (YORK, 2005).

Os medicamentos são utilizados com finalidade profilática, terapêutica ou diagnóstica. Contêm uma (ou mais) substância(s) ativa(s) que deve(m) ser administrada(s) ao paciente através de uma das vias possíveis (a mais apropriada), veiculada(s) em uma forma farmacêutica sólida, semi-sólida ou líquida. As formas

farmacêuticas sólidas de administração oral (FFSO) são as mais usadas (ANSEL *et al.*, 2000; YORK, 2005).

A via de administração oral para uso de medicamentos se mantém como a mais usual e preferida, tanto pela conveniência oferecida ao paciente, quanto pelo fácil manuseio e comumente maior segurança de utilização (ANSEL *et al.*, 2000), o que favorece a maior adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, fato que deve ser considerado no momento da escolha da forma farmacêutica, em especial aos pacientes que fazem seu tratamento fora do ambiente hospitalar (STORPIRTIS *et al.*, 1999). As formas farmacêuticas sólidas de administração oral incluem pós, granulados, cápsulas e comprimidos (ANSEL *et al.*, 2000).

1.2.1 Comprimidos

Comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, de forma variada, em geral discóide, de faces planas ou lenticulares, obtidas pela compressão de várias substâncias medicamentosas secas, com a participação ou não de excipientes adequados (ANSEL *et al.*, 2000; PRISTA *et al.*, 1991).

Os comprimidos, como forma farmacêutica, representam mais de 80% da produção total da Indústria Farmacêutica, e as principais razões para esta popularidade incluem vantagens observadas quanto à agilidade no processo de fabricação, a maior precisão de dose unitária e estabilidade dos produtos nesta forma farmacêutica comparativamente às apresentações líquidas ou semi-sólidas (JIVRAT *et al.*, 2000). Outra vantagem consiste no fato dos comprimidos permitirem ainda a obtenção de perfis de dissolução especiais (YORK, 2005).

O desenvolvimento e produção de um comprimido objetivam a administração oral de uma quantidade correta de fármaco com sua integridade química protegida de modo adequado durante o intervalo de tempo e local desejado. Paralelamente às propriedades físico-químicas do fármaco a ser formulado como comprimido, a concepção física e o processo de produção podem influenciar profundamente a eficácia do produto farmacêutico (BANKER *et al.*, 2001).

1.2.1.1 Métodos de Fabricação

Os comprimidos podem ser preparados por via indireta (granulação úmida ou granulação seca) ou direta (compressão direta).

O método de granulação úmida (figura 02) é amplamente empregado para a produção de comprimidos feitos por compressão. Neste caso, é realizada a mistura agregante das partículas do fármaco com as partículas do excipiente, utilizando uma substância adesiva na forma líquida (solubilizada ou dispersa) para produzir um produto granular com melhoria das propriedades de fluxo e aumento da coesão entre as partículas quando estiverem sob pressão. As etapas da preparação por este método podem ser divididas em: pesagem e mistura dos componentes; preparo da granulação úmida; formação de glóbulos ou grânulos pela passagem da massa úmida em tela; secagem; calibração do grânulo seco; mistura do lubrificante e compressão.

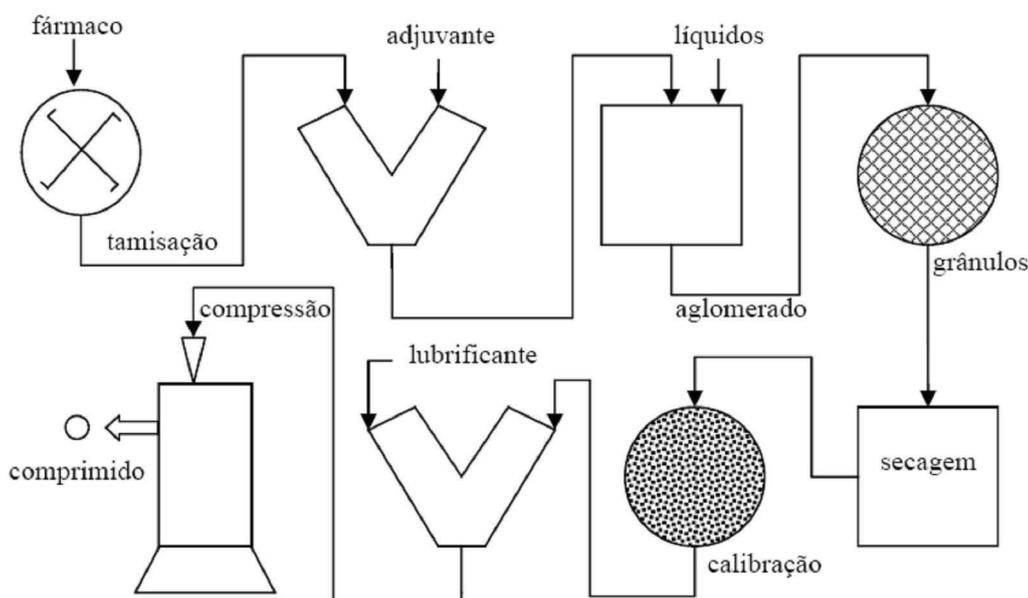


Figura 02 – Representação esquemática do processo de fabricação de comprimidos por granulação úmida

Fonte: Ansel *et al.*, 2000.

A granulação a seco (figura 03), ao contrário da granulação úmida, é realizada por compactação na forma de grandes comprimidos e subsequente aglomeração e redução a grânulos menores. Este método é especialmente aplicável

a materiais que não podem ser preparados por granulação úmida, devido ao fato de se degradarem com a umidade ou com as elevadas temperaturas necessárias na operação de secagem (ANSEL *et al.*, 2000; PRISTA *et al.*, 1991). A granulação seca é também conhecida como método da dupla compressão ou compactação por rolos. Neste processo o grânulo não é formado pela adição de líquido, mas por compactação prévia dos pós, sem lubrificantes, em partículas de tamanho grande e sem preocupação alguma com regularidade de tamanho ou peso. Esses compactados são a seguir quebrados e calibrados a fim de obter pequenos grânulos coesivos e de mesma granulometria. Neste processo o fármaco, diluente e aglutinante devem ter propriedades coesivas suficientes para compactação sem adesão de líquido. Este processo está em desuso devido ao custo elevado da aquisição de compactadores de rolos e o desenvolvimento de excipientes especiais para compressão direta.

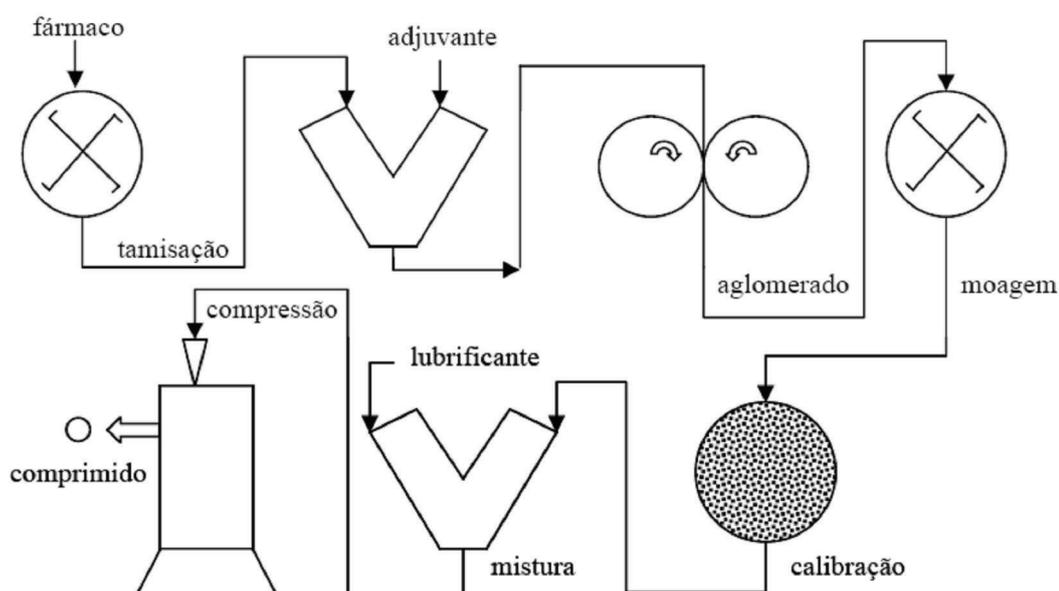


Figura 03 – Representação esquemática do processo fabricação de comprimidos por granulação seca. Fonte: Ansel *et al.*, 2000.

A compressão direta (figura 04) é um procedimento utilizado para poucas substâncias em especial aquelas que possuem fluxo livre e excelentes propriedades de coesão, que possibilitam que sejam compactadas diretamente, sem necessidade de processos de granulação. Quando o fármaco não for adequado à compressão direta, os excipientes utilizados devem ser materiais com propriedades de fluidez e compressibilidade (ANSEL *et al.*, 2000; BANKER *et al.*, 2001).

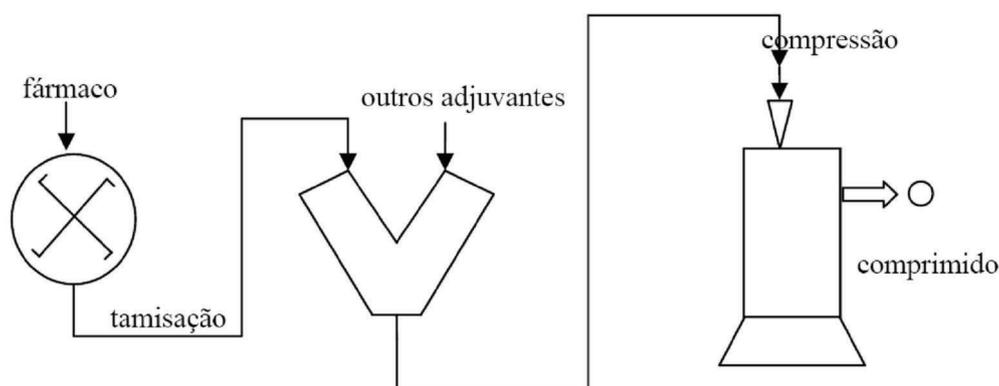


Figura 04 – Representação esquemática do processo fabricação de comprimidos por compressão direta.

Fonte: Ansel *et al.*, 2000.

1.2.1.2 Composição dos comprimidos

Além da substância ativa, os comprimidos contêm um grande número de adjuvantes, seu papel é permitir que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente. Dependendo da função principal pretendida, os adjuvantes a serem empregados podem influir de diversas maneiras nas propriedades de um comprimido (ALDERBORN, 2005).

A Tabela 03 demonstra os excipientes mais comumente utilizados na fabricação de comprimidos separados de acordo com a classe funcional.

Tabela 03 – Excipientes comumente utilizados na fabricação de comprimidos

Propriedade	Excipiente
Diluyente	Lactose
	Fosfato de cálcio dibásico
	Amido
	Celulose microcristalina
Desintegrante	Amido
	Celulose microcristalina
Lubrificante	Estearato de Magnésio
	Ácido Esteárico
	Óleo vegetal hidrogenado
	Talco
Agente de Granulação (aglutinante)	Solução de sucrose
	Solução de polivinilpirrolidona (PVP)

Fonte: Shargel, 2002.

1.3 LIBERAÇÃO CONVENCIONAL E MODIFICADA DE FÁRMACOS

Após a administração de uma FFSO o fármaco deve ser liberado e dissolver nos fluidos gastrintestinais para que seja absorvido e exerça a ação farmacológica esperada. As FFSO podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (ANSEL *et al.*, 2000; ASHFORD, 2005a). As FFSO com liberação convencional (pronta liberação ou liberação imediata) são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração, sendo empregados nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favoreçam os processos de liberação e dissolução do fármaco. O medicamento convencional é caracterizado por uma absorção rápida e pelo aparecimento de um pico plasmático (figura 05), não mantendo os níveis sanguíneos dentro do intervalo terapêutico por tempos prolongados. Os principais problemas encontrados na administração de formas farmacêuticas de liberação convencional ou imediata residem nas flutuações das concentrações plasmáticas que ocasionam picos e vales que não contemplam a faixa terapêutica, na sua fugacidade e reduzido tempo de ação efetivo, além da possibilidade de não haver colaboração do paciente em função das inúmeras doses a serem administradas ao longo do tratamento (ALDERBORN, 2005).

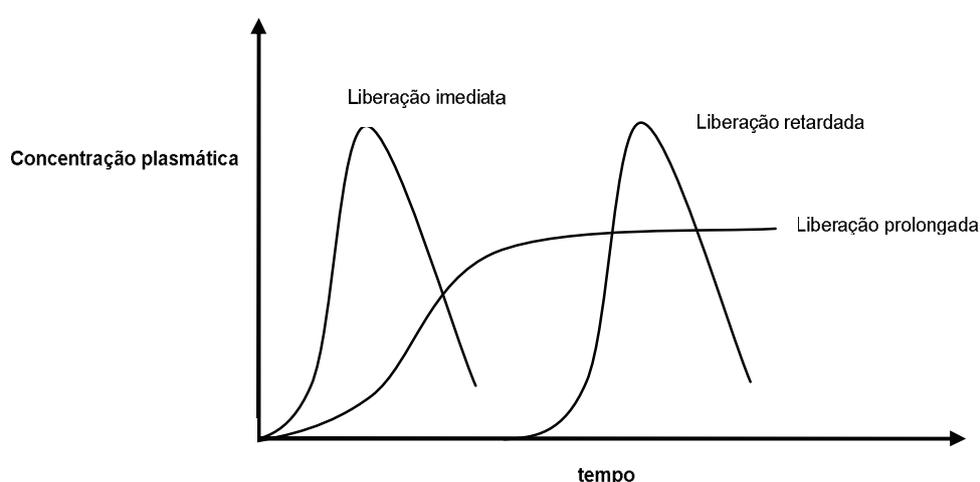


Figura 05 – Perfis de concentração plasmática para formas farmacêuticas de liberação imediata, retardada e prolongada.
Fonte: Adaptação de Alderborn, 2005.

Em contrapartida, as formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada (FFSLM) são concebidas para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução (figura 05). Os objetivos podem ser: tornar a forma farmacêutica gastrorresistente, prolongar o efeito farmacológico, liberar o fármaco em um sítio específico do TGI ou após um período definido de tempo (cronoterapia) (COLLETT *et al.*, 2005).

A grande maioria das formas farmacêuticas orais de liberação modificada é elaborada de modo que a liberação do fármaco ocorra lentamente, propiciando um prolongamento de sua ação. Elas apresentam grandes vantagens quando comparadas com as formas de liberação convencional. Dentre estas se destacam o controle da cinética de liberação (geralmente é desejável uma cinética de ordem zero), especificidade de ação, redução dos efeitos colaterais, simplificação dos esquemas posológicos e maior conforto aos pacientes (ANSEL *et al.*, 2000; COLLETT *et al.*, 2005; LORDI, 2001), além de possibilitarem a obtenção de perfis de liberação do fármaco mais previsíveis e precisos (BANKER *et al.*, 2001), menor redução na atividade da droga com o uso prolongado e minimização do acúmulo desta nos tecidos corporais também com a terapia contínua (LEE *et al.*, 2000).

Os medicamentos com liberação controlada estão representados pelas diferentes formas farmacêuticas. A existência destas formas farmacêuticas se justifica pelas distintas necessidades do paciente. Existem muitos quadros patológicos onde o acesso do fármaco ao local de ação é dificultado. O tratamento destas doenças exige elevadas doses e freqüentes administrações dos agentes terapêuticos. Estes procedimentos podem conduzir desde manifestações indesejáveis a efeitos tóxicos. As principais vantagens dos dispositivos de liberação modificada (sustentada, prolongada ou controlada) consistem na tentativa da manutenção de concentrações plasmáticas do fármaco a concentrações terapêuticas, através de cinética de liberação de ordem zero. Estas restringem as flutuações da dose administrada, eliminando a necessidade das administrações freqüentes (DAR, 1981).

1.3.1 Liberação Prolongada de Fármacos

As formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada (FFLP) são modeladas para liberarem o fármaco de maneira controlada, a uma taxa pré-

determinada, com duração e localização para alcançar e manter os níveis sanguíneos terapêuticos ótimos do fármaco.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada são tomadas uma ou duas vezes diariamente, diferente das formas farmacêuticas convencionais que podem ser tomadas 3 ou 4 vezes ao dia para alcançar o mesmo efeito terapêutico. As formulações de liberação prolongada devem fornecer uma liberação imediata do fármaco que produz prontamente o efeito terapêutico desejado (*burst effect*), o qual então é seguido pela liberação contínua e gradual de quantidades adicionais de fármaco para manter seu efeito sobre um período pré-determinado de tempo conforme Figura 05. (ANSEL *et al.*, 2000; COLLETT *et al.*, 2005). Em geral os fármacos que melhor se adequam à incorporação numa forma farmacêutica de liberação prolongada possuem as seguintes características:

- Exibem taxas de absorção e excreção nem muito alta e nem muito baixa;
- Absorção uniforme pelo trato gastrointestinal;
- São administrados em doses relativamente pequenas;
- Possuem uma boa margem de segurança;
- São utilizados para tratamentos crônicos eletivamente quando comparado a tratamentos agudos.

Todo o produto de liberação prolongada tem o objetivo comum de aprimorar a terapia medicamentosa (LEE *et al.*, 2000). Esta melhoria está representada por várias vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais, conforme ilustra a Tabela 04.

Tabela 04 – Vantagens dos sistemas de liberação prolongada

Tipo	Vantagens
Farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manter o nível terapêutico sem oscilação; ▪ Impedir níveis tóxicos e efeitos colaterais; ▪ Evitar subníveis terapêuticos; ▪ Aumentar concentrações plasmáticas de fármacos de semi-vida biológica relativamente curta.
Eficácia do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maior comodidade pela redução do número de administrações diárias; ▪ Maior cooperação do paciente no tratamento, diminuindo falhas no tratamento por esquecimento; ▪ Não interrompe o descanso noturno dos pacientes; ▪ Diminuir os efeitos colaterais locais ou sistêmicos.
Econômica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminuir o custo total do tratamento (menor quantidade de fármaco total utilizado); ▪ Redução do tempo dispensado pelos profissionais da saúde no atendimento, administração e monitorização dos pacientes; ▪ Diminuir custos com transporte e armazenamento; ▪ Nova patente.

Fonte: Adaptação de Longer *et al.*, 1995.

Segundo Ansel *et al.*, (2000) as desvantagens dessa forma farmacêutica incluem:

- Não permitem o término imediato da terapia. Trocas instantâneas de fármaco necessárias durante a terapia, tal como pode ser necessário se efeitos adversos significantes forem notados, não podem ser conciliadas;
- O médico tem menos flexibilidade no ajuste de regime de doses. Essa dose está fixada no design da forma farmacêutica;
- Formas de liberação prolongada são feitas para população normal, isto é, baseados na meia vida do fármaco, conseqüentemente, estados de enfermidade alteram a distribuição do fármaco.

1.3.1.1 Sistemas farmacêuticos de liberação prolongada

Para formas farmacêuticas de administração oral, a ação prolongada do fármaco é alcançada pela influência da taxa de fármaco que é liberada da forma farmacêutica e ou pelo retardo do tempo de trânsito da forma farmacêutica no trato gastrointestinal. A taxa de fármaco liberado de formas farmacêuticas sólidas pode ser

modificada por tecnologias baseadas em (ANSEL *et al.*, 2000; COLLETT *et al.*, 2005):

- Modificação da dissolução do fármaco pelo controle de acesso dos fluidos biológicos ao fármaco através do uso de barreiras de revestimento;
- Controle das taxas de difusão da forma farmacêutica;
- Reações ou interações químicas entre o fármaco ou sua barreira e fluidos biológicos em locais específicos.

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas vem sofrendo um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação modificada (LOPES *et al.*, 2005). Existem diversas maneiras de se promover uma liberação diferenciada de fármacos, porém a maioria envolve a seleção de um agente apropriado (geralmente um agente polimérico) capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em nível de um determinado tecido ou órgão alvo (COLLETT *et al.*, 2005; LORDI, 2001; LOPES *et al.*, 2005).

O desenvolvimento de uma FFLP tem início com a seleção do tipo de FF (relacionada com a via de administração e patologia a ser tratada), avaliação das características físico-químicas do fármaco, da tecnologia de modulação da liberação que serão empregados e dos excipientes que comporão o sistema (SHARGEL *et al.*, 2002). Em relação ao tipo, as FFLP podem constituir sistemas unitários (monolíticos) ou múltiplos (multiparticulados). Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido ou cápsula) e a dose não está dividida. As FF múltiplas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, pélets (aglomerados de partículas sólidas com formato esférico) ou minicomprimidos (comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm). Essas subunidades, por sua vez, são veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (nesse caso, as subunidades são misturadas a excipientes e submetidas à compressão), que desintegram rapidamente após a administração, liberando as mesmas no TGI (COLLETT *et al.*, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007).

Os processos mais utilizados no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada se constituem em (LORDI, 1986):

- Processos físico-químicos: são baseados na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco que por sua vez podem ser alteradas por meio de formação de complexos, preparação de fármaco adsorvido ou síntese de pró-fármacos. Então, os fármacos modificados podem ser formulados como uma suspensão líquida, cápsulas ou comprimidos;
- Processos galênicos: a maioria dos produtos orais de liberação prolongada tem sido formulados como cápsulas ou comprimidos. As formulações baseadas na modificação das propriedades físico-químicas destas formas farmacêuticas podem ser classificadas em três tipos de produtos:
 - Esferas (ou grânulos) de liberação lenta encapsulados;
 - Comprimidos de mistura de grânulos de liberação lenta;
 - Comprimidos (núcleo) de liberação.

Como citado, no desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada o uso de excipientes específicos se faz necessário. Esses materiais geralmente são polímeros com características e propriedades especiais, tais como: capacidade de formação de estruturas (matrizes ou membranas) microporosas/semipermeáveis, capacidade de intumescimento (expansão) em contato com a água e capacidade de complexação com fármacos. São três os principais mecanismos pelos quais o fármaco pode ser liberado em um sistema polimérico: difusão, intumescimento e erosão do sistema (COLLETT *et al.*, 2005). Quanto aos sistemas disponíveis para sustentar a liberação de fármacos a partir de FFSO, destacam-se os sistemas reservatório, osmóticos e matriciais (COLLETT *et al.*, 2005). A seleção do método mais adequado depende de fatores como custo, perfil de liberação desejado, propriedades do fármaco, entre outros (PEZZINI *et al.*, 2007).

O princípio básico que governa todos esses sistemas é o da difusão do fármaco de uma região de alta concentração para uma de baixa, e é essa diferença que age como força motriz para a saída do fármaco do sistema. A entrada de água no sistema de liberação prolongada ocorre de forma análoga (COLLETT *et al.*, 2005).

1.3.1.1.1 Sistemas reservatório

Nestes sistemas, um reservatório (núcleo) contendo o fármaco é revestido por uma membrana polimérica. O núcleo pode ser unitário/monolítico (comprimidos,

por exemplo) ou multiparticulados como os grânulos e pélets. O fármaco é liberado por difusão através da membrana de revestimento, que pode ser microporosa ou não apresentar poros. Para permitir que o fármaco difunda para fora do sistema, a membrana deve tornar-se permeável, por exemplo, por meio da hidratação pela água presente nos líquidos do TGI. Quando uma membrana não-porosa é utilizada, a liberação é governada pela difusão da substância ativa através do polímero, fenômeno que acontece a partir difusão do meio aquoso para o sistema e saída do fármaco a partir da membrana onde o mesmo apresente difusividade adequada. No caso de membranas microporosas, a difusão do fármaco no meio que estiver preenchendo os poros determinará o processo de liberação (COLLETT *et al.*, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007).

1.3.1.1.2 Sistemas osmóticos

Sistemas osmóticos, também chamados de bombas osmóticas, podem ser classificados como uma outra forma de sistema de liberação de fármacos controlado por membrana, sendo que diferença básica consiste que esses sistemas utilizam a pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. A FF é constituída por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido com uma membrana semipermeável, que possui um orifício feito a laser (COLLETT *et al.*, 2005; LORDI, 2001). O núcleo contém um agente osmótico, que pode ser a substância ativa ou outro material capaz de aumentar a viscosidade dentro do sistema. Após a administração da FF, o solvente penetra no núcleo (atraído pelo agente osmótico), a pressão interna se eleva o que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana. Alguns sistemas osmóticos possuem dois compartimentos: um contém a substância ativa e outro um polímero hidrofílico (agente osmótico). Quando o solvente penetra na FF, o polímero é hidratado e intumesce, impulsionando o fármaco junto com o solvente para fora, através do orifício no revestimento. Esses sistemas são chamados de “*pushpull*” (WONG *et al.*, 2002).

Constituem-se como vantagens deste tipo de sistema, dentre outros (COLLETT *et al.*, 2005):

- Os sistemas são bem caracterizados e compreendidos;

- A água é a espécie difusível e portanto é mais simples alterar a sua velocidade de difusão do que para os diversos fármacos;
- O mecanismo de liberação independe das características do fármaco;
- A tecnologia de revestimento é relativamente simples;
- São os sistemas que mais comumente possibilitam a obtenção um perfil de liberação de ordem zero, após um intervalo inicial.

Como desvantagens podem-se citar:

- O tamanho do orifício que controla a entrada dos líquidos do TGI e a saída do fármaco é um parâmetro crítico;
- A perfuração feita a laser aumenta o custo de fabricação;
- A integridade do revestimento deve ser garantida, pois a degradação por defeitos na película pode gerar liberação do fármaco, num dado momento, acima da quantidade requerida, fenômeno conhecido como *dose dumping*.

1.3.1.1.3 Sistemas matriciais

Um sistema matricial pode ser definido como uma dispersão ou solução de um dado fármaco (s) em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação, geralmente polímeros de natureza hidrofílica, lipídica ou inerte. Nos sistemas matriciais hidrofílicos o fármaco torna-se disponível quando a matriz se dissolve ou intumescce e dissolve, e para os sistemas constituídos de matrizes lipídicas ou insolúveis o fármaco torna-se disponível a partir da entrada do solvente no sistema matricial e conseqüente dissolução das partículas (CHARMAN *et al.*, 2002; COLLETT *et al.*, 2005). Essas matrizes podem ser elaboradas sob as formas de comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos ou pélets conforme presente na Figura 06.

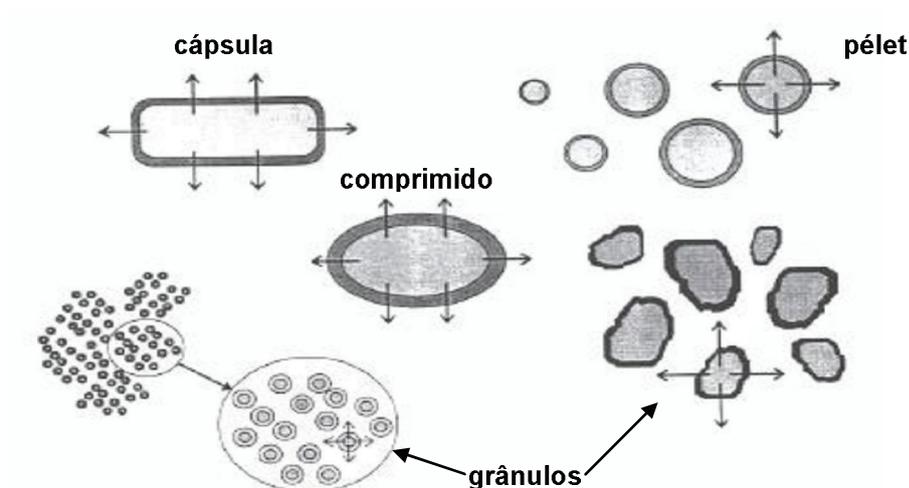


Figura 06 – Exemplos de sistemas matriciais de liberação prolongada de fármacos.
 Fonte: Adaptado de Manadas *et al.*, 2002.

Os sistemas matriciais são uma das propostas mais práticas para manufatura de formas farmacêuticas de liberação prolongada e podem envolver a compressão direta de uma mistura de fármaco, matriz de liberação e excipientes para formar um comprimido no qual o fármaco está disperso numa matriz central de liberação (LORDI, 2001). Alternativamente, a mistura de fármaco e matriz pode ser granulada antes da compressão (COLLETT *et al.*, 2005; LORDI, 1986).

A Tabela 05 identifica exemplos das três classes de materiais usados na formulação de sistemas matriciais. Cada classe demonstra uma diferente proposta para o conceito de matriz. A primeira classe consiste de materiais que formam matrizes insolúveis; a segunda classe representa materiais insolúveis em água que são potencialmente erodíveis; e a terceira classe consiste de polímeros que são matrizes hidrofílicas (LORDI, 2001).

Tabela 05 – Materiais usados em formulação de comprimidos matriciais

Características da Matriz	Material
Insolúvel, inerte	Polietileno Cloreto de polivinila Copolímero metacrilato/metil acrilato Etilcelulose
Insolúvel, erodível	Cera carnaúba álcool estearílico ácido esteárico polietilenoglicol Óleo de rícino hidrogenado monostearato de polietilenoglicol Triglicerídeos
Hidrofílica	Metilcelulose (400 cps, 4000cps) Hidroxietilcelulose Hidroxipropilmetilcelulose (60HG, 90HG, 25cps, 4000cps, 15.000cps) Carboximetilcelulose sódica Carboxipropilmetileno Galactomanose Alginato de sódio

Nos sistemas matriciais, a liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos, o fármaco pode estar ligado quimicamente à cadeia polimérica e ser liberado pela hidrólise ou clivagem enzimática dessa ligação. Um ou mais desses processos podem regular a liberação em uma mesma FFSO, dependendo do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco (CHARMAN *et al.*, 2002).

1.3.1.1.3.1 Matrizes insolúveis (hidrofóbicas ou inertes)

Nas matrizes insolúveis, constituídas por ceras (nesse caso, também denominadas matrizes hidrofóbicas) ou polímeros insolúveis em água (nesse caso, também denominadas matrizes inertes), o fármaco é liberado essencialmente por difusão, como ilustrado na Figura 07 (para matrizes hidrofóbicas, pode haver um mecanismo de erosão associado). Em decorrência de sua insolubilidade, a matriz ou parte dela pode ser eliminada nas fezes, mas isso não significa que não houve liberação total do fármaco no TGI (COLLETT *et al.*, 2005; LOPES *et al.*, 2005).

Como pode ser evidenciada na Figura 07 após a administração do comprimido, a água presente nos fluidos do TGI penetra na FF e dissolve o

fármaco. Como consequência, são formados canais na estrutura da matriz, através dos quais o fármaco é gradualmente liberado por difusão.

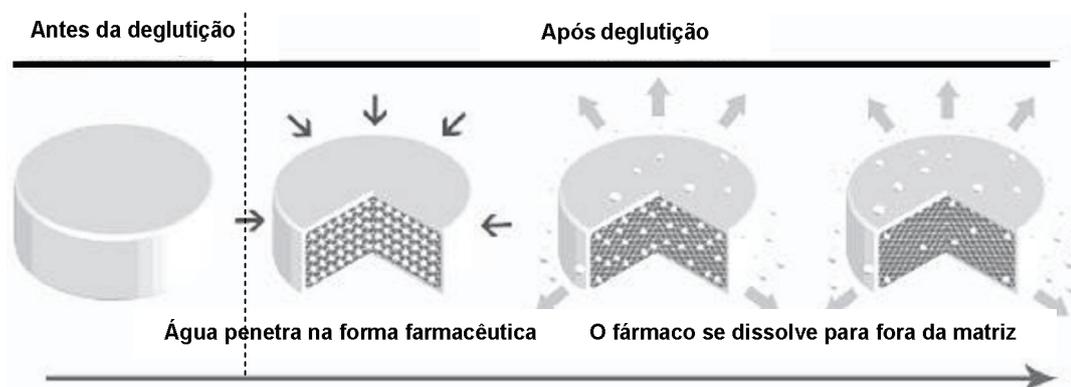


Figura 07 – Liberação de fármacos através de matrizes insolúveis.
Fonte: Adaptado de Pezzini *et al.*, 2007.

O termo “matriz inerte” refere-se à manutenção das características originais, como estrutura e volume do polímero, que praticamente não se altera quando em contato com água, diferentemente dos sistemas matriciais que possuem polímeros hidrofílicos que sofrem o fenômeno de intumescimento. As matrizes inertes são constituídas por polímeros insolúveis, que originam estruturas porosas nas quais o fármaco está disperso, mantendo a mesma superfície aparente (interface sólido/líquido de dissolução) ao longo de toda a etapa de dissolução. Os comprimidos preparados com polímeros inertes formam sistemas que não se alteram ao longo do TGI, sendo eliminados praticamente intactos nas fezes. A dissolução do fármaco nas matrizes inertes verifica-se após penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial, seguindo-se etapa de difusão lenta do fármaco dissolvido nos canalículos. O passo limitante da velocidade de liberação dos fármacos a partir deste tipo de sistemas é a penetração do líquido de dissolução na matriz, sendo a permeação da água promovida pela adição de agentes capazes de formar poros no sistema como sais e outros adjuvantes solúveis (COLLETT *et al.*, 2005; SALOMON *et al.*, 1980). Variáveis de processo, como força de compressão, podem controlar a porosidade do sistema e, por conseguinte a liberação do fármaco, assim como também o tamanho das partículas dos componentes da matriz insolúvel, pois quanto maior o tamanho das partículas maior a tendência da estrutura apresentar poros (COLLETT *et al.*, 2005).

Nas matrizes hidrofóbicas ou lipídicas o controle da liberação da substância ativa ocorre essencialmente por mecanismos de difusão através dos poros ou por erosão do sistema matricial, prevalecendo um ou outro mecanismo de acordo com as propriedades do fármaco e dos excipientes utilizados. As matrizes lipídicas são, muitas vezes, incluídas na classe das matrizes inertes, visto que ambas, quando em contacto com a água, não alteram a sua estrutura e apresentam mecanismos de liberação dos fármacos semelhantes (LORDI, 2001). As matrizes lipídicas são chamadas de matrizes insolúveis por causa de sua aparência, ou matrizes erosíveis. Os componentes deste tipo de sistema matricial são comumente glicerídeos, principalmente saturados (mono, di e triglicerídeos) ácidos e álcoois graxos, ésteres de ácidos graxos e de álcoois de baixo peso molecular e ceras constituídas principalmente por ésteres de álcoois e de ácidos graxos superiores. A liberação do fármaco se dá de acordo com as características do componente lipídico: se é lipídico não digerível, a matriz não se degrada durante o trânsito pelo TGI, em contrapartida um lipídio digerível se degrada por erosão lenta devido à hidrólise dos componentes graxos. A liberação do fármaco deste tipo de matriz é controlada pela hidrólise graxa (erosão) e também pelo fenômeno de difusão (SELIM, *et al.*, 2003).

Monoestearato de Glicerila

Características físico-químicas

O monoestearato de Glicerila é também chamado de Gliceril monoestearato ou MEG. É um monoglicerídeo obtido da reação entre o ácido octadecanóico com o 1,2,3-propanotriol, este último também conhecido como Glicerol ou Glicerina. Apresenta fórmula estrutural conforme Figura 08.

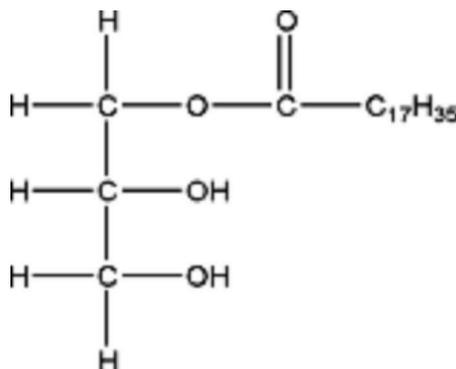


Figura 08 – Fórmula estrutural do Monoestearato de Glicerila (MEG).
 Fonte: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994.

Solubilidade

É solúvel em etanol, éter, clorofórmio, acetona, óleo mineral e óleos fixos. Praticamente insolúvel em água. Possui ponto de fusão que varia de 55 a 60°C (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 1994).

Aplicações Farmacêuticas

De acordo com o Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994) o monoestearato de Glicerila é comumente utilizado como emulsificante não-iônico, emoliente e plastificante em uma variedade de aplicações alimentícias, cosméticas e farmacêuticas. É um efetivo estabilizante de substâncias polares e não polares na preparação de emulsões de água em óleo e de óleo em água. Também é utilizado como lubrificante na fabricação de comprimidos e como matriz lipídica para formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada.

1.3.1.1.3.2 Matrizes Hidrofílicas

A partir de matrizes hidrofílicas a liberação do fármaco é resultante de interações entre a dissolução e a difusão da molécula e os mecanismos de intumescimento e erosão da matriz polimérica (LOPES, *et al.*, 2005). Quando a FF entra em contato com os fluidos gastrintestinais, o polímero na sua superfície é hidratado e intumescce, formando uma camada de gel. A camada gelificada é

posteriormente dissolvida, promovendo a erosão do comprimido e liberação do fármaco. Outras camadas de gel são formadas e dissolvidas sucessivamente na superfície da FF. O fármaco é liberado por difusão através dessas camadas gelificadas e/ou erosão da matriz, como representado na Figura 09 (COLLETT *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2000; LOPES *et al.*, 2005).

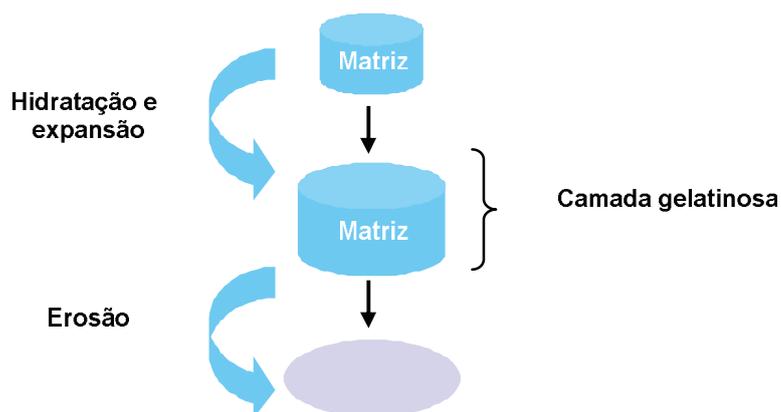


Figura 09 – Liberação de fármacos através de matrizes hidrofílicas.
Fonte: Adaptado de Vendruscolo, 2005.

Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

Um dos derivados da celulose mais usados (desde o início dos anos de 1960) como matriz hidrofílica para controle da liberação de fármacos, em formulações orais, é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A ampla utilização de matrizes de HPMC deve-se à existência de grande variedade deste polímero, que se classifica de acordo com a sua viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes (grupos metoxila e hidroxipropila). O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel depende das características físico-químicas, como a massa molecular, o grau de substituição e viscosidade. A fórmula estrutural está representada na Figura 10.

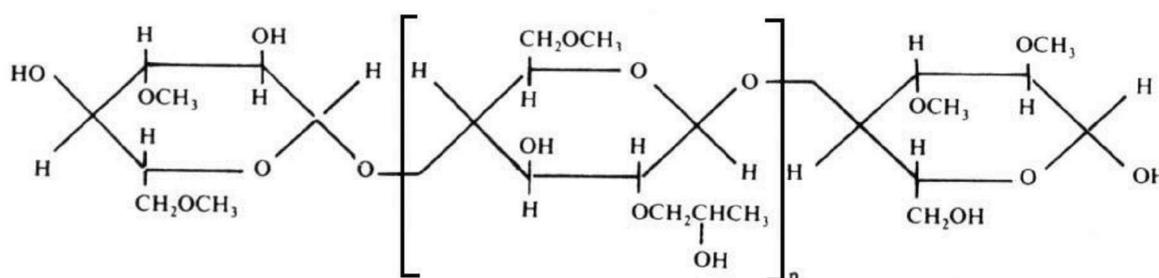


Figura 10 – Fórmula estrutural da Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).
Fonte: Hogan, 2005.

Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico, no que se refere à sua aplicação em sistemas matriciais, é a capacidade de intumescimento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado. A sua popularidade deve-se, também, a outras características, como a natureza não-tóxica e não-iônica do polímero, a capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação e à possibilidade de fabricação de comprimidos matriciais por compressão direta, apresentando boas características de compressão sem necessidade de etapa prévia de granulação (FEELY *et al.*, 1988; RODRIGUEZ *et al.*, 2000). A hidratação da HPMC não é afetada pela variação natural do pH ao longo do trato gastrintestinal (FEELY *et al.*, 1988).

1.4 FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE DE FFSO

A eficácia clínica de um medicamento após a sua administração por via oral pode ser afetada por diversos fatores (ASHFORD, 2005a; DRESSMAN *et al.*, 1998; SHARGEL *et al.*, 2002):

- fatores inerentes ao fármaco;
- fatores inerentes à forma farmacêutica;
- fatores fisiológicos.

1.4.1 Fatores inerentes ao fármaco

Os fatores relacionados ao fármaco que influenciam sua biodisponibilidade incluem a solubilidade em meio aquoso, tamanho de partícula, polimorfismo, coeficiente de partição e para eletrólitos fracos o valor de pK_a (ASHFORD, 2005a; COLLETT *et al.*, 2005).

1.4.2 Fatores inerentes à forma farmacêutica

A composição da forma farmacêutica, relacionada qualitativa e quantitativamente com os excipientes pode afetar a biodisponibilidade dos fármacos veiculados. De acordo com Ashford (2005b) a inclusão de excipientes solúveis em água como a lactose, em formulações de comprimidos, favorecerão a dissolução e conseqüentemente um aumento dos níveis plasmáticos em comparação com formulações que agregam excipientes pouco solúveis ou insolúveis em água.

Da mesma forma a eficácia de uma dada forma farmacêutica é influenciada pelo seu processo e tecnologia de fabricação (ASHFORD, 2005b; LORDI, 2001; ANSEL *et al.*, 2000).

1.4.3 Fatores fisiológicos

Em jejum o pH gástrico varia de 1 a 3,5 e do intestino delgado de 5 a 7,5. No intestino grosso o pH é aproximadamente 6,5 devido a metabolização bacteriana de carboidratos a ácidos graxos. Essa ampla variação de pH influencia o grau de ionização, para eletrólitos fracos, e a dissolução e absorção da maioria dos fármacos. Os tempos de trânsito ou residência gastrintestinal também devem ser considerados. O tempo de residência ou esvaziamento gástrico pode variar entre cinco minutos e duas horas dependendo da forma farmacêutica e se o estômago se encontra cheio ou em jejum. O trânsito no intestino delgado é relativamente constante, em torno de três horas. No cólon o trânsito pode variar de duas a quarenta e oito horas. As formas farmacêuticas de liberação prolongada, que utilizam mecanismos distintos para modular a dissolução do fármaco e permanecem no lúmen gastrintestinal por mais tempo que as formas convencionais, tornam-se

mais susceptíveis às condições de pH, força iônica, viscosidade, composição e motilidade do TGI (ASHFORD, 2005a; SHARGEL *et al.*, 2002).

1.5 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

1.5.1 Importância dos ensaios de dissolução

A dissolução de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica, para a maioria dos medicamentos administrados por via oral, justificando-se assim, a importância e necessidade dos estudos de dissolução (DRESSMAN *et al.*, 1998).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende de sua liberação, ou seja, dos processos de dissolução ou solubilização do fármaco e de sua permeabilidade através das membranas biológicas presentes no trato gastrointestinal. O fármaco deve estar disponível em quantidades adequadas para ser absorvido e alcançar a circulação sanguínea (BRASIL, 2003; FDA, 1997; VIÇOSA, 2003; JACKSON *et al.*, 2000).

O processo de dissolução corresponde à dispersão molecular do fármaco a partir de sua liberação. Esta etapa é fundamental uma vez que o disponibiliza para os processos subseqüentes na fase farmacocinética. A modulação desta velocidade, adicionando-se excipientes específicos, permite obter cinéticas de liberação e absorção diferenciadas, o que ocorre com as formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada (CHIEN, 1992).

Com base nessas considerações, os ensaios de dissolução *in vitro* são considerados fundamentais para avaliar os efeitos combinados de diferentes fatores da formulação, como propriedades físico-químicas da substância ativa, propriedades de diferentes excipientes e possíveis interações entre excipientes e fármaco (JACKSON *et al.*, 2000).

Os dados obtidos pelos ensaios *in vitro* relativos à qualidade biofarmacêutica, como o teste de dissolução, têm sido o fundamento de importantes diretrizes regulamentadoras no intuito de diminuir o número e o tamanho dos ensaios clínicos, especialmente para os fármacos hidrofóbicos, que apresentam

características biofarmacêuticas de baixa solubilidade onde a correlação *in vitro/in vivo* (CIVIV) pode ser considerada com maior segurança (DRESSMAN *et al.*, 1998; STORPIRTIS *et al.*, 1999). Acredita-se que uma substância seja bem absorvida quando apresenta as seguintes características: adequada lipossolubilidade, além de relativa hidrossolubilidade e baixa massa molecular. A solubilidade do fármaco é considerada o fator mais relevante, uma vez que a velocidade de dissolução é diretamente proporcional à solubilidade do fármaco (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

Um fármaco é considerado altamente solúvel quando sua maior dose é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso, na faixa de pH de 1 a 8 que é o volume mínimo correspondente previsto no estômago, quando uma forma farmacêutica é administrada em jejum, com um copo de água. Se o volume para dissolver o fármaco for maior que 250 mL, nas mesmas condições de pH o mesmo é considerado pouco solúvel. Para fins de avaliação da permeabilidade um fármaco será considerado altamente permeável quando a extensão da absorção, por via oral, for maior que 90% da dose administrada (ASHFORD, 2005a).

Com base na solubilidade e na habilidade do fármaco para penetrar na mucosa do trato gastrintestinal foi proposto o sistema de classificação biofarmacêutica (SCBF) (AMIDON *et al.*, 1995), conforme demonstrado na Tabela 06.

Tabela 06 – Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos

Classe 1 :	Classe 2 :
Alta solubilidade	Baixa solubilidade
Alta permeabilidade	Alta permeabilidade
Classe 3 :	Classe 4 :
Alta solubilidade	Baixa solubilidade
Baixa permeabilidade	Baixa permeabilidade

Fonte: Amidon *et al.*, 1995.

O sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos foi primariamente desenvolvido para uma melhor compreensão da relação entre a solubilidade do fármaco *in vivo* com o processo de absorção do mesmo. Assim, de

acordo com a classificação do fármaco, podem ser determinadas as especificações da dissolução *in vitro* que servirão como base para prever o sucesso da CIVV.

Segundo este sistema desenvolvido por Amidon, a correlação dos dados de dissolução *in vitro* não é muito clara para determinação da absorção dos fármacos dos grupos I e IV, devendo ser efetuada a determinação experimental da absorção *in vivo* de absorção, não sendo, neste caso, os dados *in vitro* de grande utilidade. Para os fármacos do grupo II, a solubilidade é o fator limitante da absorção e os dados e estudos *in vitro* resultados *in vivo*. (AMIDON *et al.*, 1995; BRASIL, 2003; DRESSMAN *et al.*, 1998; FDA, 1997; SHARGEL *et al.*, 2002). A dapsona, fármaco objeto do presente estudo possui baixa solubilidade em água, pertencendo à classe II do SCBF (AMIDON *et al.*, 1995).

Essa classificação exprime que a dissolução depende consideravelmente da solubilidade do fármaco e que sua absorção no trato gastrointestinal depende de suas propriedades de permeabilidade. Contudo, a dissolução também pode ser afetada pelas características da formulação, envolvendo as diferenças que podem resultar do emprego dos excipientes acrescentados no desenvolvimento do produto. Os fatores-chave da dissolução de fármacos no TGI são a composição, o volume e a hidrodinâmica do conteúdo do lúmen após a administração da forma farmacêutica. Apenas quando estes fatores são devidamente reproduzidos *in vitro* poderemos esperar prever corretamente as limitações da dissolução na absorção. Além destes fatores, a permeabilidade da parede do TGI ao fármaco desempenha papel importante na manutenção das condições *“sink”* (menos de 20% da concentração de saturação) na dissolução, as quais são requeridas para atingir a taxa de dissolução mais rápida possível. Para fármacos altamente permeáveis, as condições *“sink”* são provavelmente mantidas, caso no qual a taxa de dissolução por unidade de superfície será constante e próxima da taxa de dissolução inicial. Para fármacos menos permeáveis, a taxa de dissolução por unidade de superfície diminuirá com o tempo, devido ao aumento gradual do fármaco em solução no lume gastrointestinal (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Assim, para que os ensaios de dissolução permitam prever o comportamento *“in vivo”*, têm que ser utilizados meios de dissolução que se assemelhem às condições fisiológicas, devendo ser considerados fatores como

condições sink, a presença de tensoativos e a influência dos padrões de motilidade na dissolução (AMIDON et al., 1995; DRESSMAN et al., 1998).

1.5.2 Determinação do perfil de dissolução

O estudo do perfil de dissolução tem sido reconhecido por mais de quatro décadas como um importante elemento no desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos, especialmente em formulações de liberação prolongada (BANAKAR, 1992). Um perfil de dissolução é definido como a medida da fração ou porcentagem de um fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica (comprimido ou cápsula), em um número pré-determinado de pontos em função do tempo, quando testada em aparatos de dissolução apropriados tais como os sistemas I e II, preconizados pela United States Pharmacopeia (2003).

Para formas farmacêuticas de liberação prolongada, o perfil de dissolução pode ser gerado a partir de pelo menos 5 pontos de tempo, até que 80% do fármaco seja liberado ou até que o perfil de dissolução atinja o platô.

A avaliação do perfil de dissolução *in vitro* e a compreensão da cinética de liberação do fármaco estão presentes hoje na grande maioria dos estudos de desenvolvimento e controle de formas farmacêuticas de liberação prolongada. De fato, o teste de dissolução *in vitro* fornece informações importantes no decorrer do processo de desenvolvimento de produtos, uma vez que permite a seleção dos adjuvantes apropriados e formulação que apresenta o perfil de liberação mais conveniente e reprodutível (DRESSMAN et al., 1998).

1.6 DETERMINAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

A velocidade de liberação da fração da dose de manutenção do fármaco, existente na forma farmacêutica de liberação prolongada, deve seguir uma cinética de ordem zero para que a quantidade do fármaco no local de absorção permaneça constante. No entanto, a maioria das formulações existentes no mercado não liberam o fármaco a uma velocidade constante relativa. Assim os níveis plasmáticos observados diminuem ao longo do tempo até que a próxima dose seja administrada.

Em muitos casos, a velocidade de aparecimento do fármaco no local de absorção pode ser traduzida por uma função exponencial ou, de primeira ordem. Neste caso a velocidade de liberação do fármaco é uma função da quantidade de fármaco que resta na forma farmacêutica (LORDI, 1986).

A liberação do fármaco a partir de sistemas de liberação imediata e modificada tem sido descrita por vários modelos cinéticos dentre os quais podem-se citar os modelos Zero-ordem, Primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas entre outros (COSTA, 2002). A vantagem da utilização destes modelos é a elucidação dos mecanismos de transporte de massa e a possibilidade de prever o efeito do formato e composição dos sistemas na taxa de liberação do fármaco o que facilita o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.

1.6.1 Modelos utilizados para determinação da cinética de liberação

1.6.1.1 Ordem zero

A liberação de formas farmacêuticas que não se desagregam e que liberam o fármaco lentamente (assumindo que a área muda de um modo desprezível e que não se atingem condições de equilíbrio) pode ser expressa da seguinte maneira:

$$W_0 - W_t = K_t \quad (\text{Eq.01})$$

Sendo W_0 a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica, W_t a quantidade que resta de fármaco na forma farmacêutica ao fim do tempo t e K uma constante de proporcionalidade. Dividindo a equação por t e simplificando teremos:

$$f_t = k_0 t \quad (\text{Eq.02})$$

Sendo f_t a fração liberada, em que f_t representa a fração de fármaco liberado no tempo t e k_0 a constante de velocidade aparente de dissolução ou constante de liberação de ordem zero. Desse modo, um gráfico da fração liberada do fármaco

versus tempo será linear se as condições previamente estabelecidas forem cumpridas.

Esta relação pode ser utilizada para descrever a liberação de fármacos por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada, como é o caso de alguns dos sistemas transdérmicos, assim como de comprimidos matriciais, formas revestidas, sistemas osmóticos, entre outros. As formas farmacêuticas que seguem este perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, constituindo-se como uma das melhores formas de veicular fármacos para liberação prolongada. Este modelo pode ser expresso, de um modo simples, pela seguinte relação:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (\text{Eq.03})$$

Sendo Q_t a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco na solução (na maior parte das vezes, $Q_0 = 0$) e K_0 a constante de liberação de ordem zero (VARELAS *et. al.*, 1995).

1.6.1.2 Primeira ordem

A aplicação deste modelo para o estudo da dissolução de fármacos foi proposta por Gibaldi *et al.*, (1967) e mais tarde, por Wagner (1969). Este modelo tem sido, também, muito empregado para descrever a absorção e/ou eliminação de alguns fármacos (GIBALDI *et al.*,1982), embora seja difícil conceituar este mecanismo em bases teóricas. Kitazawa *et al.* (1977) propuseram um modelo ligeiramente diferente, mas em que chegaram praticamente às mesmas conclusões. Este modelo pode de um modo simples, ser expresso pela seguinte relação:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t \quad (\text{Eq.04})$$

Sendo Q_t a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco na solução e K_1 a constante de liberação de ordem um. Deste modo, um gráfico do logaritmo neperiano da quantidade liberada de fármaco *versus* o tempo decorrido de ensaio será linear. As formas farmacêuticas que seguem este

perfil de liberação liberam uma quantidade de fármaco proporcional à quantidade restante no seu interior, por unidade de tempo, de modo que a quantidade de fármaco liberada vai diminuindo (LORDI, 2001).

1.6.1.3 Modelo Higuchi

Takeru Higuchi (1961; 1963) desenvolveu teoricamente vários modelos para a liberação de fármacos hidrossolúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes semi-sólidas e/ou sólidas. Foram obtidas relações matemáticas para partículas do fármaco homogeneamente dispersas em matriz uniforme, que se comporta como meio de difusão. Para a liberação a partir de um sistema matricial homogêneo plano, a relação obtida foi a seguinte:

$$f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (\text{Eq.05})$$

Sendo Q a quantidade de fármaco cedida no tempo t por unidade de superfície, C a concentração inicial de fármaco, C_s a solubilidade do fármaco na matriz/excipientes e D a constante de difusão das moléculas do fármaco no excipiente. Esta relação foi primeiramente proposta por Higuchi para descrever a liberação de fármacos em suspensão a partir de pomadas, mas está perfeitamente de acordo com outros tipos de liberação de outras formas farmacêuticas. Outros modelos foram, também, desenvolvidos por Higuchi, para a liberação a partir de sistemas matriciais homogêneos esféricos, sistemas matriciais granulosos planos e sistemas matriciais granulosos esféricos.

De modo geral, podemos resumir o modelo de Higuchi à expressão:

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (\text{Eq.06})$$

Sendo K_H a constante de liberação de Higuchi, tratada por vezes de modo diferente por diferentes autores e teorias. Higuchi descreve, assim, a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo. Desse modo um gráfico da quantidade liberada do fármaco *versus* a raiz quadrada do tempo será linear se as condições previamente

estabelecidas forem cumpridas. Esta relação tem sido muito utilizada para descrever a liberação de fármacos por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada (DESAI *et al.*, 1966a, 1966b).

1.6.1.4 Modelo Exponencial

Este modelo foi desenvolvido por Korsmeyer e Peppas (KORSMEYER, PEPPAS, 1981; KORSMEYER *et al.*, 1983) e pode ser representado pela seguinte expressão:

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (\text{Eq.07})$$

Em que k representa uma constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma de liberação controlada, n é o chamado expoente de liberação para a liberação do fármaco e M_∞ é a fração do fármaco liberada ao longo do tempo t . Peppas (1985) usou o valor de n de modo a caracterizar os diferentes mecanismos de liberação, tendo chegado a valores de $n = 0,5$ para a difusão a partir de sistemas formados por filmes poliméricos (modelo de Fick) e valores de n mais elevados entre 0,5 e 1,0 num sistema plano, para a transferência de massa segundo um modelo não-Fickiano. No caso de cilindros (comprimidos) n é 0,45 em vez de 0,5 e 0,89 em vez de 1,0. Este modelo é geralmente usado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possa estar envolvido mais de um tipo de liberação aparentemente independente: um devido ao transporte do fármaco (transporte Fickiano) e outros relacionados aos fenômenos de intumescimento e relaxamento com erosão da matriz (COSTA *et al.*, 2002, MANADAS *et al.*, 2002). A Tabela 07 demonstra o resumo dos valores do expoente n para as diferentes características geométricas que um sistema matricial pode assumir e os respectivos mecanismos que regem a liberação dos fármacos contidos nestes sistemas.

Tabela 07 – Caracterização do mecanismo de liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais segundo o modelo Kormeyer-Peppas.

Expoente difusional, n			Mecanismo de liberação do fármaco
Característica do sistema			
Película fina	Amostra cilíndrica	Amostra esférica	
0,5	0,45	0,43	Difusão fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,89$	Transporte anômalo
1	0,89	0,85	Transporte caso II
$n > 1$	$n > 1$	$n > 1$	Transporte super caso II

Fonte: Siepmann & Peppas, 2001.

Segundo o comportamento de liberação observado, é possível estabelecer, segundo o tipo de comportamento observado, uma classificação em modelo fickiano (difusão fickiana) e não-fickianos (transporte anômalo, caso II e supercaso II).

A difusão fickiana é caracterizada por uma elevada velocidade de difusão do solvente para o interior da matriz e uma baixa velocidade de relaxamento polimérica, que induz a formação de um gradiente de penetração do solvente. Nos processos não fickianos as cadeias não apresentam mobilidade suficiente para permitir uma rápida entrada do solvente para o interior da matriz. A diferença entre as três classes de difusão não-fickiana relaciona-se com a velocidade de difusão do solvente. Para o transporte anômalo a velocidade de difusão do solvente e o relaxamento do polímero são da mesma ordem de magnitude; no transporte caso II a velocidade de difusão do solvente é maior que o respectivo relaxamento do polímero e no transporte super caso II a velocidade de difusão do solvente é muito maior sendo o fator determinante da difusão (CERCENÁ, 2008).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolvimento de formulações de comprimidos de liberação modificada contendo como fármaco a dapsona e avaliação do controle da liberação do mesmo a partir das formulações elaboradas com diferentes excipientes e matrizes para o controle da liberação.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar o desenvolvimento farmacotécnico de formulações de dapsona na forma de comprimidos de liberação prolongada utilizando-se diferentes excipientes, processos e matrizes de liberação;
- Analisar as características físico-químicas dos comprimidos de dapsona pertencentes a cada uma das formulações preparadas;
- Analisar os perfis de dissolução obtidos *in vitro* dos comprimidos e avaliar o mecanismo, bem como a cinética de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica tida como ideal;
- Comparar as formulações com relação aos resultados de liberação obtidos;
- Eleger a(s) formulação (ões) que satisfaz (em) as condições para promover prolongamento da liberação da dapsona.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Equipamentos

- Balança analítica METTLER®
- Balança para determinação de Umidade SARTORIUS®
- Batedeira Planetária ALWIS®
- Compressora LAWES®
- Desintegrador NOVA ÉTICA®
- Dissolutor NOVA ÉTICA®
- Durômetro SCHELEUNIGER®
- Espectrofotômetro BIOESPECTRO®
- Estufa de secagem LAWES®
- Friabilômetro ERWEKA TA 20®
- Microscópio Ótico OLYMPUS® com máquina fotográfica acoplada
- Misturador em V LAWES®
- Moinho oscilante ERWEKA®
- Placa de agitação e aquecimento CORNING®

3.1.2 Matérias-primas

- Celulose microcristalina PH 102 (Viva Pur) MEEGLUM®
- Dapsona – Fornecedor A (ALMU® – Espanha)
- Dapsona – Fornecedor B (IMPEX® – Espanha)
- Dapsona – Fornecedor C (UQUIFA® – Espanha)
- Estearato de Magnésio FARMOS®
- Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 150.000 cps SIGMA ALDRICH®
- Lactose spray dryer monoidratada alfa JRC®
- Monoestearato de glicerila SIGMA®

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Determinação do tamanho médio de partícula para o fármaco dapsona

Inicialmente, amostras de três fornecedores do fármaco dapsona tiveram o parâmetro de distribuição do tamanho de partícula avaliado através da análise microscópica dos cristais seguida do tratamento das imagens das fotografias de pelo menos 10 campos diferentes da mesma lâmina através do programa analisador de imagens *Global Lab*. Os fornecedores do fármaco objeto deste estudo estão citados no item “materiais”.

3.2.2 Desenvolvimento farmacotécnico dos comprimidos de liberação modificada de dapsona

3.2.2.1 Processo de obtenção das formulações

Foram desenvolvidas oito formulações de sistemas matriciais de liberação modificada de DDS elaboradas pelos processos de compressão direta e granulação por via úmida. As cinco primeiras formulações (formulações 01 a 05), citadas na Tabela 08, foram preparadas por compressão direta da mistura de fármaco e excipientes usando como única matriz de controle da liberação a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tradicionalmente utilizada para esta finalidade (COLLETT *et al.*, 2005). Os comprimidos das formulações 06, 07 e 08, citadas na Tabela 09, foram preparados por granulação úmida, e além do HPMC foi adicionado como matriz para o controle da liberação o monoestearato de glicerila (MEG). Todas as formulações foram compactadas utilizando máquina de compressão LAWES. A dureza dos comprimidos foi avaliada utilizando-se durômetro SCHELEUNIGER.

Nas formulações produzidas por compressão direta a quantidade de HPMC utilizada como matriz de liberação variou de 50 a 150 mg, e do mesmo modo variaram-se os excipientes utilizados e suas respectivas proporções de forma a se investigar a influência da inserção de componentes de diferentes solubilidades na resposta de liberação da dapsona, a partir das formulações, ao longo do tempo. Os excipientes utilizados como diluentes foram a celulose microcristalina PH 102 ou a

lactose α -monoidrato spray dryer, além do estearato de magnésio que foi adicionado a todas formulações como lubrificante. Com a utilização destes componentes objetivou-se garantir as alternativas mais corriqueiramente utilizadas na prática, e provavelmente mais facilmente transponíveis para escala industrial.

Para as formulações 06, 07 e 08, processadas por granulação úmida foram transformados em grânulos de liberação modificada (grânulos matriciais) a mistura de DDS e MEG umectados por solução aquosa de HPMC a 0,5% p/v. Os grânulos obtidos, componentes da chamada fase interna, foram então secos em estufa de secagem LAWES até obtenção de teor de umidade residual que favorecesse o processo de compressão (1,5-3,0%). O teor de umidade residual dos grânulos das formulações 06, 07 e 08 foi determinado utilizando-se balança para determinação de umidade SARTORIUS. À fase interna posteriormente foi adicionada uma quantidade adicional de DDS, celulose microcristalina e estearato de magnésio, que constituíram então a fase externa. A mistura resultante foi submetida à compressão nas mesmas condições e equipamentos citados para as formulações de 01 a 05. As Tabelas 08 e 09 demonstram as composições qualitativa e quantitativa das formulações obtidas por compressão direta e granulação por via úmida.

Tabela 08 – Composição das formulações obtidas por compressão direta e parâmetros de compactação.

		Formulações de DDS				
Componentes	Função	01	02	03	04	05
Dapsona	Fármaco	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	125 mg
HPMC 150.000 cps	Matriz hidrofílica	150 mg	100 mg	50 mg	100 mg	93,75 mg
Celulose microcristalina	Diluyente não solúvel em água	200 mg	250 mg	300 mg	-	125 mg
Estearato de magnésio 1,5%	Lubrificante	5,5 mg	5,5 mg	5,5 mg	5,5 mg	3,437 mg
Lactose spray drier	Diluyente solúvel em água	-	-	-	250 mg	-
Pressão de compressão		2 ton	2 ton	2 ton	4 ton	8 ton
Peso Médio teórico		555,5mg	555,5mg	555,5mg	555,5mg	344,2mg

Tabela 09 – Composição das formulações obtidas por granulação úmida e parâmetros de compactação e secagem.

Componentes	Função	Formulações de DDS		
		06	07	08
Fase Interna				
Dapsona	fármaco	75 mg	75 mg	75 mg
MEG	Matriz lipídica	50 mg	10 mg	20 mg
HPMC 0,5% p/v em água (vol)	Aglutinante, Matriz hidrofílica	1,4 mL	1,5 mL	1,0 mL
Fase Externa				
Dapsona	fármaco	50 mg	50 mg	50 mg
Estearato de magnésio 1,5%	Lubrificante	4,875 mg	4,27 mg	4,43 mg
Celulose microcristalina	Diluyente e aglutinante não solúvel em água	150 mg	150 mg	150 mg
Pressão de Compressão		4 ton	4 ton	4 ton
Peso Médio teórico		329,87	289,27	299,43
Período de secagem		3 horas	4 horas	2 horas
Temperatura de secagem		45 °C	45 °C	45 °C
Umidade residual		1,6%	1,9%	2,8%

3.2.2.2 Definição dos processos de fabricação

O processo de fabricação inicialmente avaliado e utilizado foi o de compressão direta, por ser o mais simples e agregar menor número de etapas e equipamentos (ANSEL *et al.*, 2000). O seguinte procedimento foi utilizado:

- 1 – Adicionou-se ao misturador em V, tamisando previamente, o fármaco e os demais excipientes em tamis 0,8 mm. Misturou-se por 10 minutos.
- 2 – Descarregou-se o misturador e a mistura foi compactada em máquina de compressão até o peso médio estabelecido para cada formulação, com uma faixa de controle de peso de $\pm 5,0$ %.

O processo de granulação por via úmida foi empregado como forma alternativa. O seguinte procedimento foi utilizado:

1 – Adicionou-se ao misturador planetário o fármaco e o MEG. Misturou-se durante 10 minutos. Adicionou-se a solução granulante até o ponto de granulação. Formou-se os grânulos passando-se a massa úmida por peneira manual 5 mm.

2 – O granulado foi seco em estufa até a obtenção de umidade residual de 1,5 – 3,0%.

3 – O granulado seco foi calibrado em moinho oscilante em peneira 1 mm.

4 – Adicionou-se ao granulado seco, quantidade adicional de DDS e a celulose microcristalina. Misturou-se em seguida em misturador em V por 10 minutos.

5 – Adicionou-se o estearato de magnésio ao misturador em V. A mistura se processou por 5 minutos.

6 – Descarregou-se o misturador e a mistura foi compactada em máquina de compressão em punção adequado utilizando o peso médio de cada formulação com uma faixa de controle de peso de $\pm 5,0$ %.

As Figuras 11 e 12 apresentam os fluxogramas dos processos de obtenção dos comprimidos por compressão direta e granulação úmida.

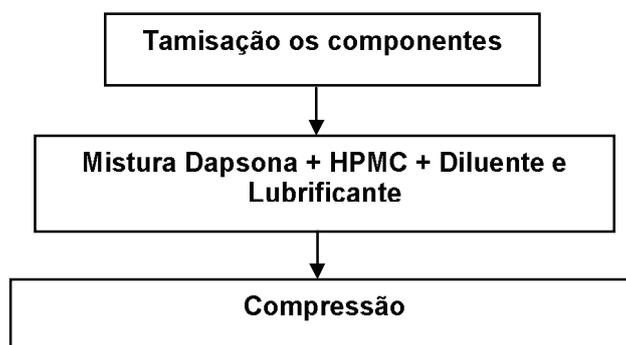


Figura 11 - Fluxograma de obtenção dos comprimidos de DDS por compressão direta.

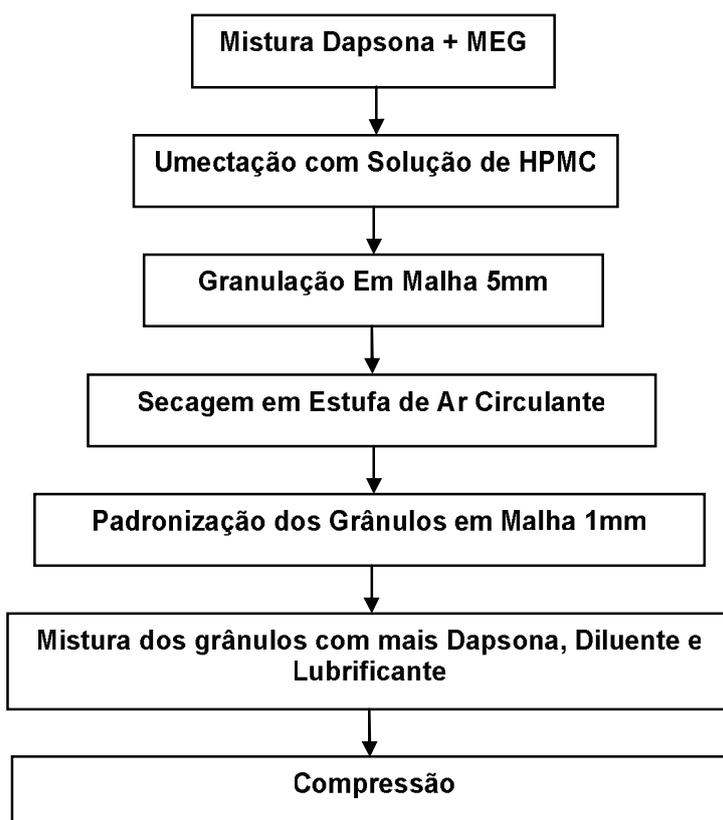


Figura 12 - Fluxograma de obtenção dos comprimidos de DDS por granulação úmida.

3.2.3 Análises físicas para os comprimidos de DDS

3.2.3.1 Avaliação da dureza dos comprimidos

O teste de dureza teste consistiu em submeter o comprimido à ação de durômetro SCHELEUNIGER que mediu a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo, com sensibilidade para 4N. Para esse teste foram avaliados dez comprimidos e a dureza média determinada em Kp (KiloPascal). O teste foi conduzido segundo a Farmacopéia Brasileira (1998).

3.2.3.2 Avaliação da friabilidade dos comprimidos

Pesaram-se exatamente vinte comprimidos da amostra, colocando os mesmos dentro do tambor do friabilômetro (ERWEKA TA 20). Estes foram submetidos à rotação de 20 rpm por 4 min. Após a remoção dos fragmentos e pó dos comprimidos com um pincel, a amostra foi pesada, excluindo-se os comprimidos fragmentados. O teste foi conduzido segundo a United States Pharmacopeia (2003).

3.2.3.3 Avaliação do peso médio dos comprimidos

Este ensaio foi conduzido de acordo com a metodologia geral descrita na Farmacopéia Brasileira (1998) onde foram utilizados 20 comprimidos, sendo estes pesados individualmente e o peso médio calculado. Admitiu-se uma variação de $\pm 5,0\%$ sobre o peso médio teórico de cada uma das formulações propostas.

3.2.4 Avaliação do teor de dapsona nos comprimidos

A determinação do teor de dapsona nos comprimidos foi realizada por espectrofotometria de absorção no UV, a 290 nm. Utilizou-se para tanto espectrofotômetro BIOSPECTRO. Tomou-se 20 comprimidos, trituraram-se os mesmos e calculou-se o peso médio respectivo. Esta massa foi dissolvida utilizando metanol (20 mL) em balão volumétrico de 100 mL. O material foi filtrado e a solução analisada. O valor de absorbância foi confrontado com padrão de 10 mg/mL. A metodologia seguiu o descrito na United States Pharmacopeia (2003).

3.2.5 Avaliação do perfil de liberação da dapsona a partir dos comprimidos

Os comprimidos obtidos a partir das diferentes formulações propostas foram submetidos a ensaios de dissolução para verificação da taxa de liberação do fármaco ao longo do tempo. Para este fim foram utilizados como meios de dissolução o SGS - Suco Gástrico Simulado (pH 1,2) e o SES - Suco Entérico Simulado (pH 6,8), preparados de acordo com a United States Pharmacopeia (2003). Os experimentos de dissolução foram executados em dissolutor NOVA

ÉTICA a 37°C com aparato II a 50 rpm e cubas contendo 900 mL de meio de dissolução. Em intervalos de tempo pré-determinados (10 em 10 minutos para SGS e 20 em 20 minutos para SES), amostras de 10mL eram coletadas. Estas soluções foram analisadas em triplicata, em espectrofotômetro BIOESPECTRO, após diluição apropriada, em comprimento de onda igual a 290 nm. Os dados foram tratados estatisticamente com o software *Statistica* (*Statsoft Company*) e traçadas as curvas de liberação do fármaco obtidas “*in vitro*”, ao longo do período proposto para cada estudo.

Para ensaios de dissolução realizados em meio SGS o estudo foi conduzido até 120 minutos, tempo que levou em consideração o período limite para esvaziamento ou retenção gástrica de formas farmacêuticas administradas concomitantemente com alimentos ou em jejum. Nos ensaios de dissolução utilizando meio SES os testes foram conduzidos até o limite de 420 minutos, período que levou em consideração o tempo normal para trânsito intestinal (ASHFORD, 2005a; SHARGEL *et al.*, 2002).

3.2.6 Avaliação da cinética de liberação da dapsona

Para a avaliação da cinética de liberação foi utilizado o software para análise estatística, denominado *Statistica* da empresa *Statsoft Company – USA*. Os dados dos perfis de dissolução foram plotados em gráficos e tratados de acordo com as seguintes equações que descrevem as diferentes cinéticas de liberação de fármacos:

Zero Ordem:
$$\%F = a_1 + b_1 \cdot t$$

Primeira Ordem:
$$\ln(100 - \%F) = a_2 - b_2 \cdot t$$

Onde $\%F$ é o percentual de liberação do fármaco, t o tempo em minutos, a_1 e a_2 as interseções ao eixo y e b_1 e b_2 as curvaturas das retas.

Os dados de dissolução também foram adequados na equação $f_t = K_H t^{1/2}$ (Eq.06) e na equação exponencial $M_t/M_\infty = kt^n$ (Eq.07).

ANOVA foi utilizada para avaliar a influência dos diferentes parâmetros na liberação do fármaco da matriz. A melhor adequação dos dados plotados, em relação aos diferentes modelos citados, foi obtida pela observação do valor de r^2 (coeficiente de correlação obtido por regressão linear).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULA

A distribuição granulométrica de um fármaco e tamanho médio de partícula, de forma similar ao que se observa em termos de seu habito de cristal, exerce grande influência no fluxo e na mistura do mesmo. Quanto mais estreita esta distribuição, mais reprodutível e uniforme serão os processos decorrentes desta propriedade, tais como o enchimento de matrizes durante a compressão e o escoamento do pó em um alimentador metálico, o que determina uniformidade de peso do comprimido ou cápsula com ele preparado (MOSHARRAF & NYSTROM, 1995; RADEBAUGH & RAVIN, 2000).

Para o processo de obtenção de comprimidos por compressão direta, o tamanho de partícula e a morfologia do fármaco são de extrema importância. Com isso, a dapsona do fornecedor B mostrou-se ser a mais adequada para o objetivo do trabalho, já que seu maior tamanho de partícula em relação aos demais fornecedores facilitaria o fluxo e sua estrutura cristalina bem definida favoreceria o processo de compressão. Deste modo padronizou-se a utilização da dapsona do fornecedor B em todas as formulações desenvolvidas durante o presente estudo.

Os resultados para tamanho médio de partícula, obtidos a partir do tratamento das imagens microscópicas das amostras dos diferentes fornecedores de dapsona estão representados na Tabela 10 e Figura 13.

Tabela 10 – Tamanho médio de partícula das amostras de Dapsona.

Fornecedor	Tamanho médio de partícula (μm)
A	61
B	90
C	50

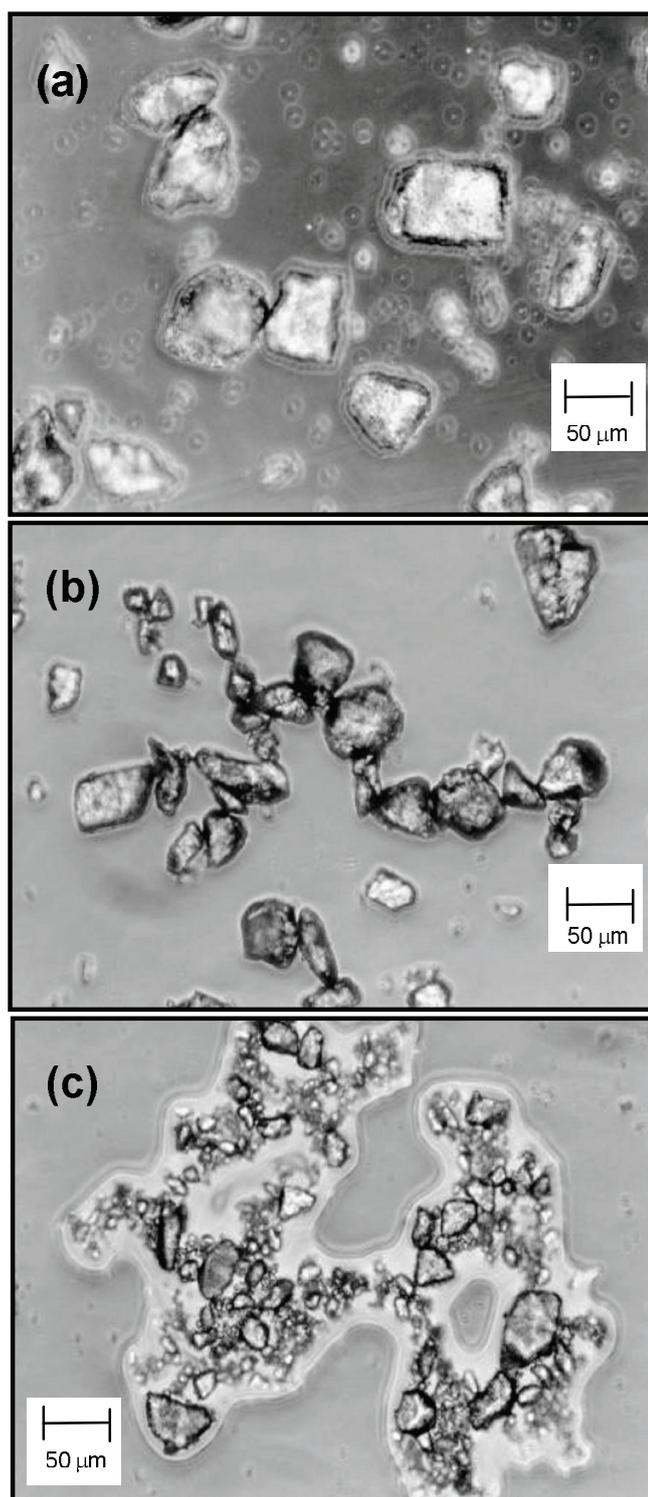


Figura 13 – Fotos representativas obtidas por microscopia ótica (x300) de diferentes amostras de dapsona: (a) Fornecedor A; (b) Fornecedor B; (c) Fornecedor C.

4.2 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DAS FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE DAPSONA

A princípio, como citado no capítulo “materiais e métodos” dois diferentes processos de preparação de comprimidos de dapsona foram propostos, a compressão direta e a granulação por via úmida. Utilizou-se como primeira tentativa, a abordagem da compressão direta. A dosagem de DDS inicialmente trabalhada foi de 200mg. Esta foi proposta com base na dose máxima diária da dapsona administrada em pacientes com hanseníase e outras parasitoses, 200 a 300 mg por dia segundo Wolf (2000), o que, associado aos diversos efeitos colaterais deste fármaco, em especial sua hemototoxicidade, tornaria uma liberação prolongada do mesmo extremamente interessante, ainda mais se considerarmos que a menor dose terapêutica diária recomendada é de 25mg, o que pode ser possivelmente obtido nos momentos iniciais de liberação dos comprimidos de liberação prolongada a serem preparados (COLEMAN, 1995).

Desta forma, comprimidos contendo HPMC 150.000cps e dapsona foram formulados, inserindo-se, todavia, quantidades variáveis de celulose microcristalina ou lactose spray dryer como excipientes para ajuste do peso do comprimido o que também permitiu avaliar a influência das diferentes características de compactação e solubilidades destas substâncias na liberação do fármaco. A escolha destes diluentes tomou por base a maior compactabilidade da celulose microcristalina e maior solubilidade da lactose em água (BANKER *et al.*, 2001, HANDBOOK OF PHARMACEUTIAL EXCIPIENTS, 1994). Para estas formulações foram realizados os ensaios para determinação do perfil de dissolução em meios de SGS – suco gástrico simulado e SES – suco entérico simulado, e posteriormente traçadas as curvas de liberação do fármaco em relação ao tempo.

As Tabelas 11 e 12 demonstram o perfil de liberação, expresso em percentual, em meio SGS e SES, respectivamente, das formulações propostas produzidas por compressão direta.

Tabela 11 – Perfil de liberação das formulações produzidas por compressão direta em meio SGS^a.

Tempo (min)	Formulações de DDS				
	01	02	03	04	05
10	11,46%	19,43%	60,53%	13,55%	5,03%
20	13,34%	24,50%	67,16%	16,96%	6,10%
30	15,63%	26,72%	67,89%	19,96%	7,31%
40	17,31%	29,02%	68,10%	22,78%	8,42%
50	17,87%	30,01%	69,71%	25,02%	8,53%
60	19,63%	29,06%	70,48%	26,74%	10,27%
70	21,33%	29,53%	71,48%	29,18%	11,13%
80	22,45%	33,21%	72,73%	31,12%	12,13%
90	23,26%	33,50%	74,01%	32,60%	12,97%
100	24,48%	35,47%	75,37%	33,71%	13,66%
110	25,52%	35,91%	76,00%	35,28%	14,35%
120	26,61%	38,02%	76,00%	36,57%	15,13%

^a amostras coletadas e analisadas a cada 10 minutos. Os dados expressos em percentagem referem-se à média das três amostras analisadas para cada tempo.

Tabela 12 – Perfil de liberação das formulações produzidas por compressão direta em meio SES^a.

Tempo (min)	Formulações de DDS			
	01	02	04	05
20	14,60%	35,63%	21,04%	14,60%
40	15,72%	41,91%	36,15%	19,33%
60	17,20%	45,94%	41,74%	22,97%
80	19,04%	50,97%	46,81%	25,62%
100	20,68%	52,48%	53,91%	27,60%
120	22,25%	54,60%	60,42%	30,22%
140	23,14%	56,40%	69,96%	31,77%
160	24,25%	57,16%	75,62%	32,62%
180	25,11%	59,24%	82,77%	34,36%
200	25,99%	58,89%	85,64%	36,40%
220	26,82%	59,48%	100,00%	37,28%
240	27,96%	62,01%		37,78%
260	27,87%	62,92%		38,87%
280	29,33%	_*		40,10%
300	30,04%	63,38%		41,16%
320	31,91%	_*		41,85%
340	32,41%	_*		41,86%
360	32,63%	63,54%		42,78%
380	32,76%	_*		43,50%
400	33,27%	_*		43,28%
420	33,17%	61,96%		44,50%

^a amostras coletadas e analisadas a cada 20 minutos. Os dados expressos em percentagem referem-se à média das três amostras analisadas para cada tempo.

*para a formulação 02 não foram coletadas amostras para análises nestes tempos, pois a partir de 240 minutos não se observou variação significativa entre os valores de liberação.

Como pode ser observado para a formulação 01, descrita na Tabela 08, os resultados de liberação obtidos, cerca de 26,61% de liberação da dapsona em meio SGS ao longo de 2 horas (tabela 11) e 33,17% em meio SES ao longo das 7 horas de estudo (tabela 12), evidenciaram a viabilidade da utilização de HPMC como matriz no processo de liberação do fármaco dos comprimidos preparados. Entretanto os valores inicialmente liberados se mostraram muito baixos, e desta forma foi proposta a redução da concentração de matriz conforme apresentado na formulação 02 (descrita na tabela 08), onde se reduziu a quantidade de HPMC de 150mg para 100mg, buscando-se desta forma aumentar o percentual de dapsona

liberado. Para suprir a redução na massa da matriz de liberação e manter o peso médio dos comprimidos semelhante à formulação 01, aumentou-se a quantidade de celulose microcristalina de 200mg para 250mg. As Figuras 14 e 15 demonstram o perfil de dissolução para as formulações 01 e 02 nos meios SGS (pH = 1,2) e SES (pH =6,8) respectivamente.

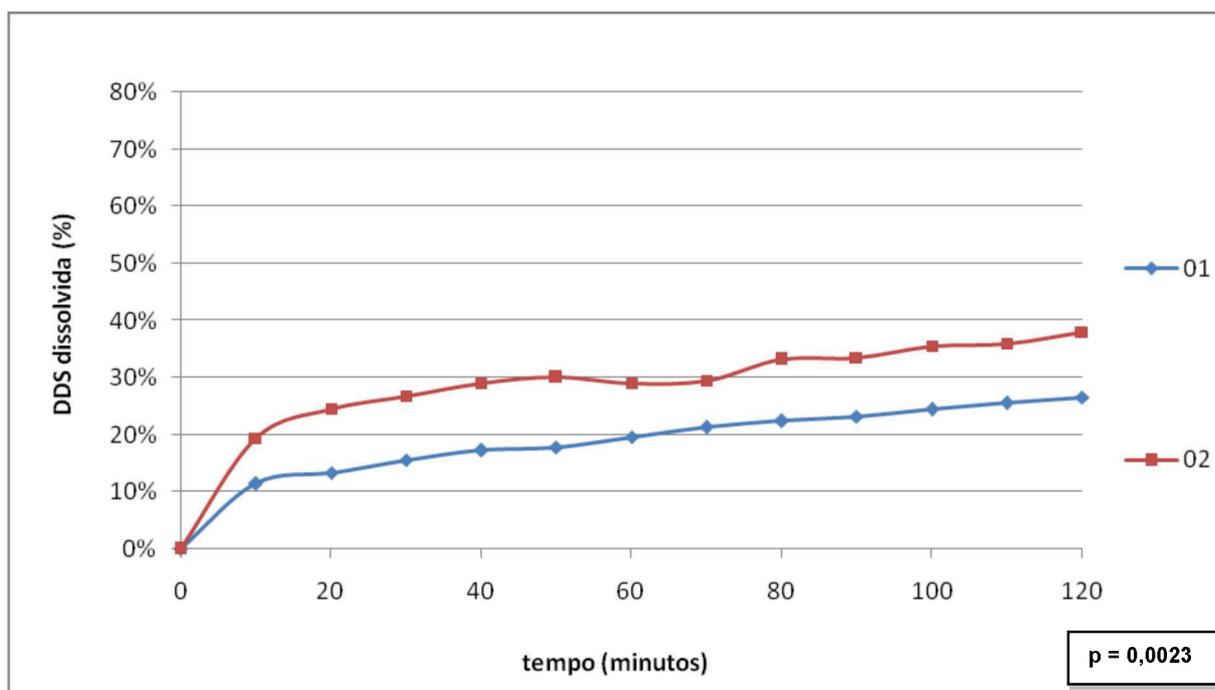


Figura 14 – Perfil de liberação da DDS *versus* tempo obtido para as formulações 01 e 02 em meio SGS.

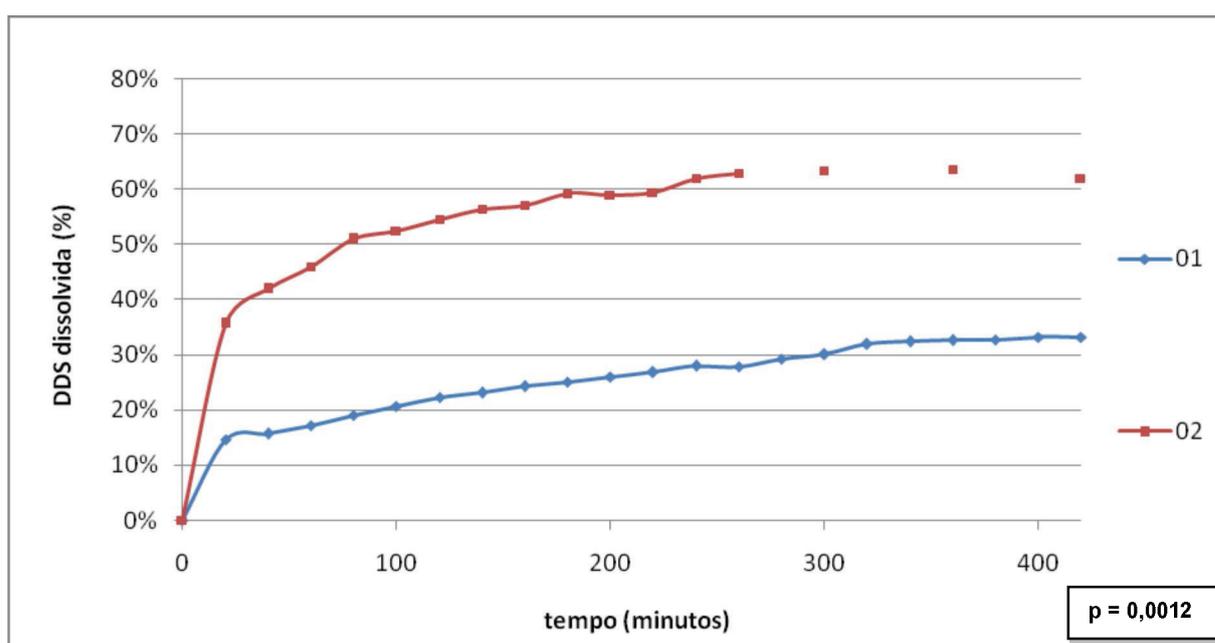


Figura 15 – Perfil de liberação da DDS *versus* tempo obtido para as formulações 01 e 02 em meio SES.

Para a formulação 02 em relação à formulação 01 observou-se um aumento significativo nas liberações iniciais ou “*burst effect*” do fármaco para os dois meios (SGS $p= 0,0023$ e SES $p= 0,0012$), porém o aumento da liberação foi mais efetivamente notado em meio SES, o que poderia ser explicado pela maior solubilidade do fármaco, uma vez que nesta faixa de pH o mesmo apresentaria comportamento ácido ($pK_a = 2,41$).

Para a formulação 03, testou-se uma maior redução na proporção de matriz de liberação, comparativamente às formulações 01 e 02 e como esperado observou-se uma taxa de dissolução do fármaco muito grande (60,53%) já no início do estudo de dissolução para o meio SGS (tabela 11), demonstrando a inviabilidade da utilização da formulação em questão para obtenção de um sistema de liberação modificada conforme objetivo deste estudo. Uma vez que os resultados preliminares do ensaio em meio SGS não foram satisfatórios não se realizou os respectivos ensaios para o meio SES. O perfil de dissolução da formulação 03 em meio SGS é mostrado na Figura 16.

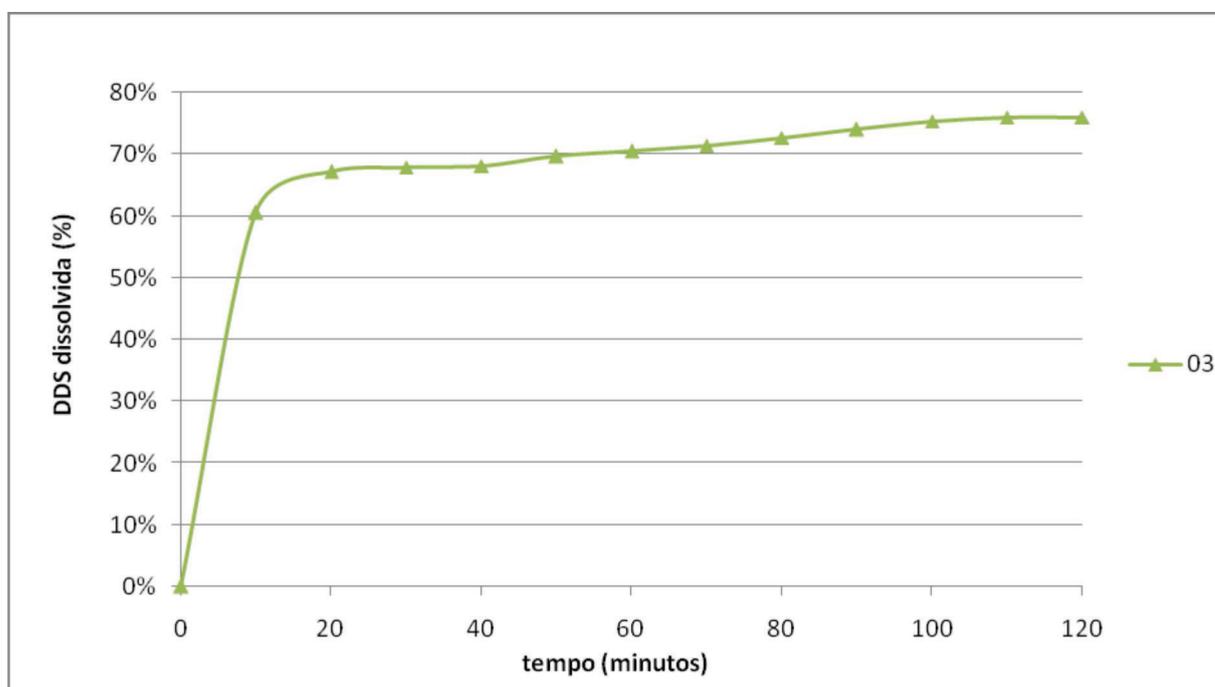


Figura 16 – Perfil de liberação da DDS versus tempo obtido para a formulação 03 em meio SGS. Pode ser observado claramente a alta taxa de liberação do fármaco já nos momentos iniciais do estudo de dissolução.

Considerando que entre as formulações 01 e 02, a que continha 100mg de HMPC (formulação 02), foi aquela onde se observou maior liberação do fármaco, estudou-se, a partir desta formulação, a influência da inserção de um excipiente solúvel na liberação da dapsona. Para tal, foi utilizada a lactose spray dryer, em substituição da celulose microcristalina (ALDERBORN, 2005; BANKER *et al.*, 2001, HANDBOOK OF PHARMACEUTIAL EXCIPIENTS, 1994) e preparada então a formulação 04. Resultados de liberação similares para esta formulação, apesar de estatisticamente diferentes aos encontrados para a formulação 02 foram obtidos em meio SGS ($p= 0,0067$) indicando que a liberação do ativo da forma farmacêutica neste meio não é significativamente influenciada pela maior solubilidade teórica da lactose spray dryer.

Apesar dos resultados de liberação em meio SGS para a formulação 04 se apresentarem relativamente semelhantes aos da formulação 02 o mesmo não foi observado na avaliação em meio SES. A Tabela 12 demonstra claramente a resposta de liberação inferior da formulação 04 em comparação à formulação 02, pois houve liberação total do fármaco a partir do tempo de 220 minutos. A maior solubilidade da dapsona nessa faixa de pH mostrou-se como provável fator determinante na maior taxa de liberação.

Além da liberação do fármaco, o uso da lactose em detrimento da celulose microcristalina impactou também em parâmetros físicos críticos para o processo de compressão, pois a fluidez da mistura e os valores para dureza final dos comprimidos obtidos se mostraram inferiores aos observados para a formulação 02 presentes na Tabela 15. Deste modo foi excluída da composição das próximas formulações a lactose spray dryer. As Figuras 17 e 18 comparam as formulações 02 e 04 quanto ao perfil de dissolução da DDS respectivamente nos meios SGS e SES, ao longo do tempo.

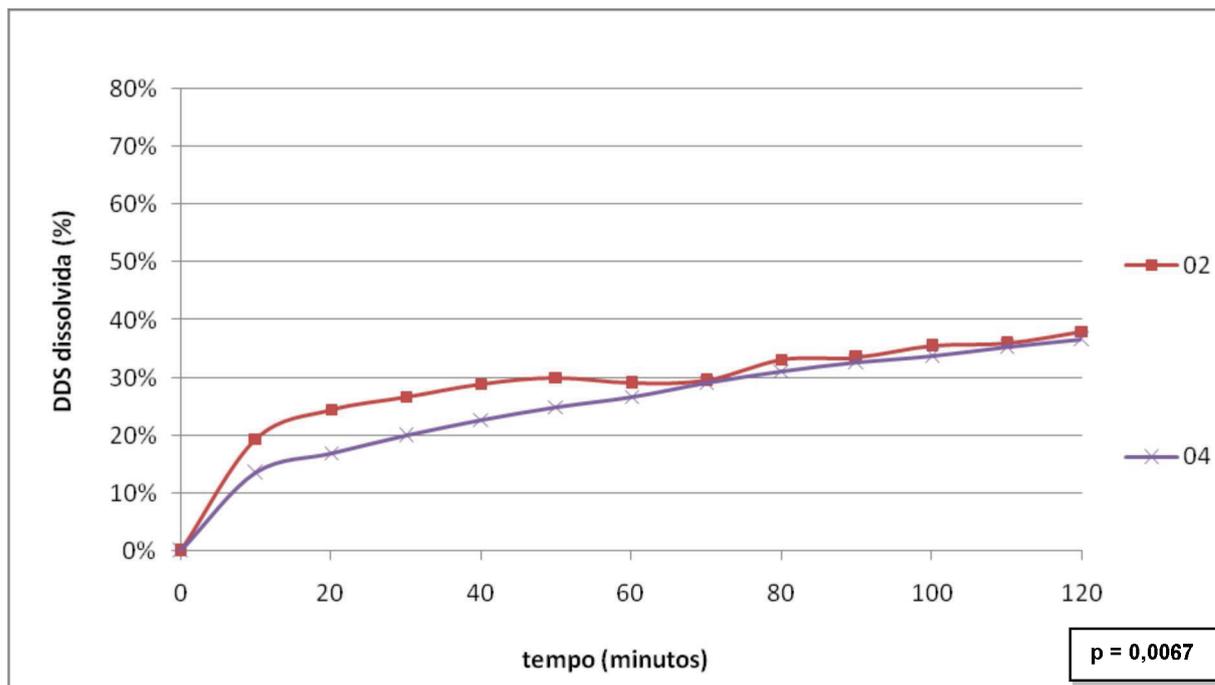


Figura 17 – Perfil comparativo de liberação da DDS versus tempo obtido para as formulações 02 e 04 em meio SGS.

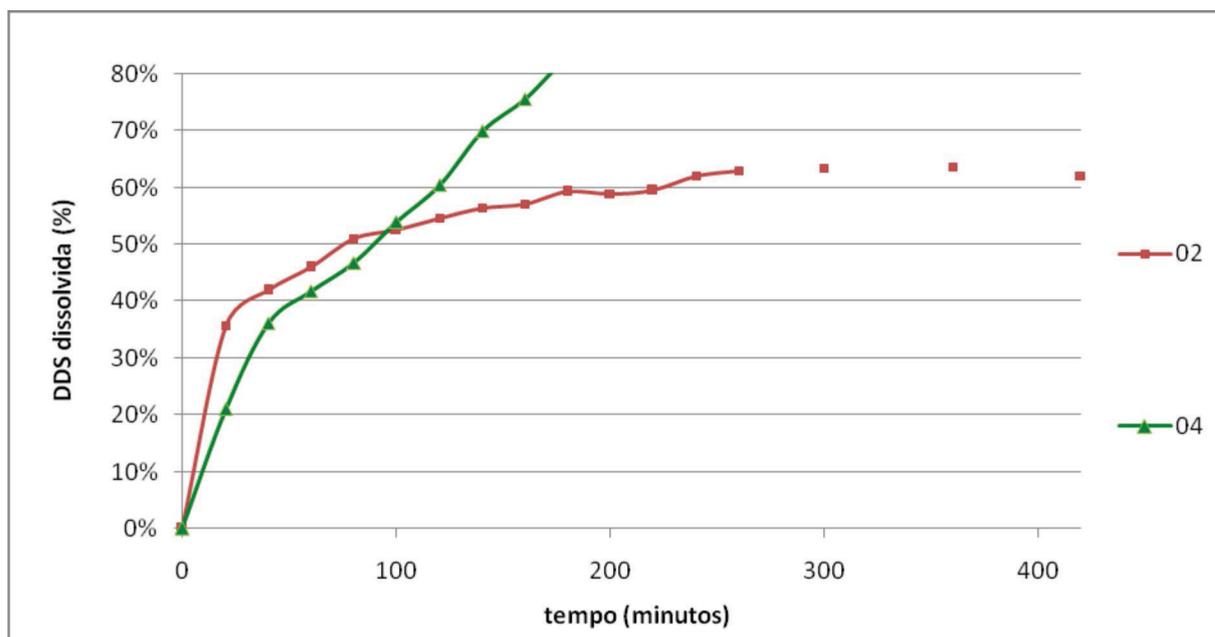


Figura 18 – Perfil comparativo de liberação da DDS versus tempo obtido para as formulações 02 e 04 em meio SES.

No desenvolvimento da formulação 05 estudou-se a influência da redução da quantidade de fármaco na liberação do mesmo a partir dos comprimidos preparados. Levaram-se em consideração nesta etapa os resultados obtidos para a formulação 01 (tabelas 11 e 12): Em meio SGS liberação inicial de aproximadamente 10% (20mg) e cerca de 20% (40mg) após uma hora de estudo;

liberação final aproximadamente igual a 30% (60mg) em meio SES. Deste modo a formulação 05 foi preparada com uma quantidade de DDS igual a 125mg, porém mantendo a mesma proporção de fármaco e matriz conforme a formulação 01, pois ao se manter os resultados próximos aos inicialmente observados, ter-se-ia um menor *burst effect* com a redução da quantidade de fármaco, cerca de 20 a 30% de liberação em SGS e a liberação de até 100mg no decorrer da avaliação em SES. Desta forma se observaria um esquema similar para à posologia diária que geralmente varia de 25 a 200mg (WOLF *et al.*, 2000; COLEMAN, 1995).

Os resultados obtidos para ensaio em meio SGS presentes na Tabela 11 demonstram redução significativa na resposta de liberação da formulação 05 proposta em comparação com a formulação 01. Observa-se a eliminação do *burst effect* anteriormente detectado, e a liberação final após 2 horas de estudo foi de aproximadamente 15% (19mg) da quantidade de fármaco inicialmente veiculado. O ensaio de dissolução em suco entérico, conforme Tabela 12, mostra uma liberação inicial de cerca 15% do fármaco veiculado e um valor final de 44,5%, perfazendo um total de 74mg, isto é, aproximadamente 60% da quantidade original.

As Figuras 19 e 20 mostram o perfil de liberação da formulação 05 nos meios SGS e SES, respectivamente.

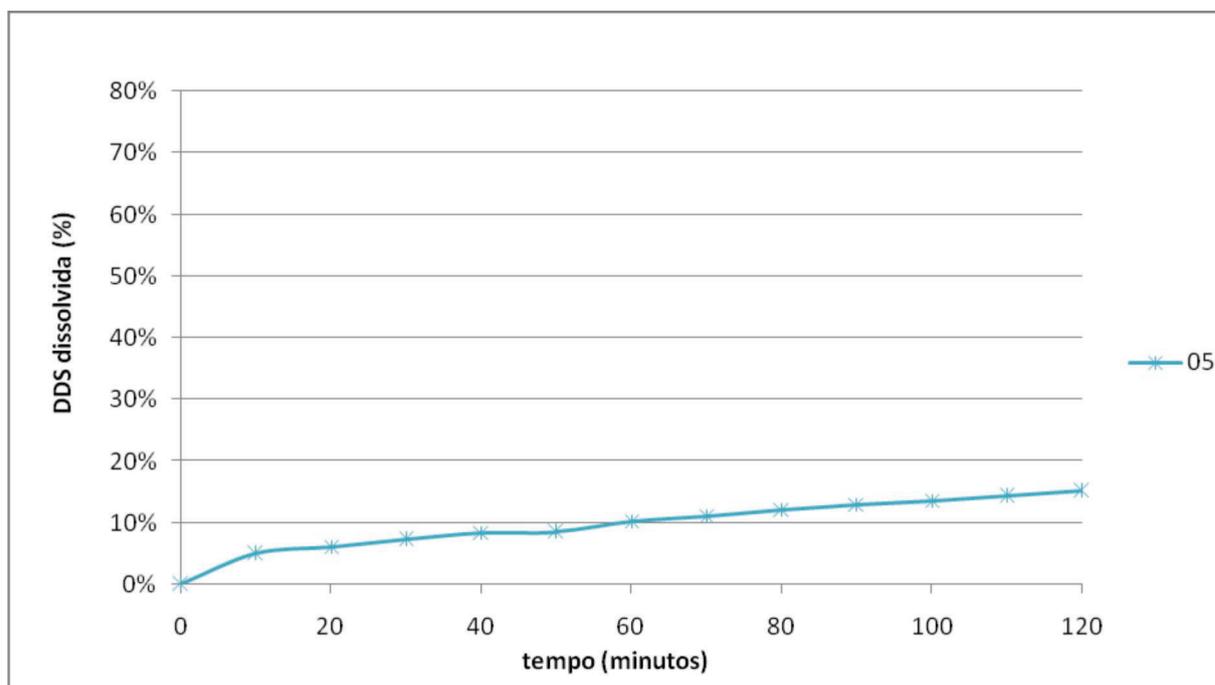


Figura 19 – Perfil de liberação da DDS versus tempo obtido para a formulação 05 em meio SGS.

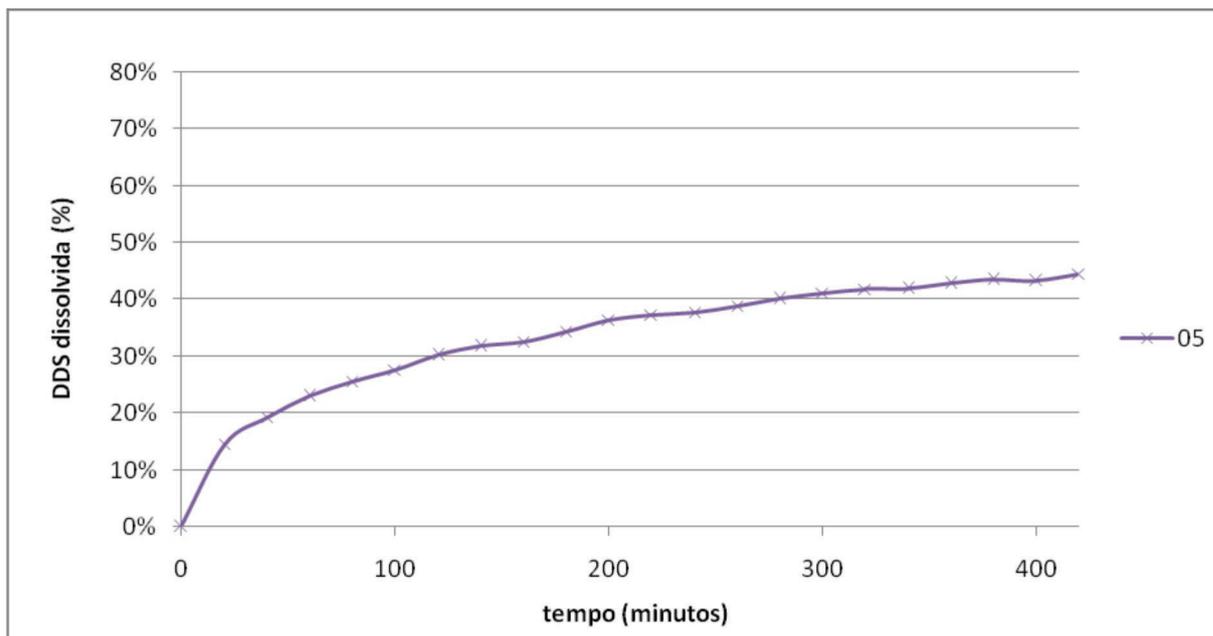


Figura 20 – Perfil de liberação da DDS versus tempo obtido para a formulação 05 em meio SES.

A partir dos resultados obtidos até então procurou-se desenvolver um sistema que permitisse promover a liberação imediata de 50mg de dapsona e que controlasse de forma efetiva a liberação de mais 50 a 100mg deste fármaco para que se mantivesse a taxa de dissolução da dapsona relativamente constante ao longo do tempo. A dose total de dapsona desta forma se aproximaria das quantidades administradas diariamente, por exemplo, no tratamento da hanseníase.

Investigou-se deste modo a possibilidade de obtenção de um sistema misto de liberação, imediata/prolongada para tal finalidade. A proposta foi desenvolver um sistema que permitisse veicular 50mg de dapsona para liberação imediata somado a mais 75mg deste fármaco para liberação ao longo do tempo.

Para que se pudessem combinar as duas formas de liberação em uma única forma farmacêutica (comprimido), a alternativa mais viável consistiu em preparar um sistema de liberação modificada obtido por granulação via úmida (COLLETT *et al.*, 2005). Por este processo há a possibilidade de preparação de grânulos matriciais (granulação do fármaco associado a polímeros capazes de modular sua liberação), que posteriormente seriam misturados a uma quantidade adicional de dapsona e outros excipientes para a obtenção dos comprimidos. Os grânulos matriciais comporiam a chamada *fase interna* e seriam responsáveis pela liberação prolongada da dapsona, e os demais componentes a *fase externa* do

sistema que seria responsável pela liberação imediata da dose desejada de fármaco.

Seguindo esse raciocínio foram elaboradas as formulações 06, 07 e 08 (descritas na tabela 09) contendo 75mg de dapsona, diferentes proporções de MEG (matriz lipídica) e HPMC 150.000 cps, este último adicionado em solução aquosa, para obtenção dos grânulos que constituiriam a *fase interna*. Para compor a *fase externa* foram adicionadas quantidades de dapsona e celulose microcristalina, respectivamente iguais a 50mg e 150mg. Nesta etapa também foi adicionado estearato de magnésio (1,5%) que variou em quantidade devido aos diferentes pesos médios obtidos para as formulações 06, 07 e 08.

As Tabelas 13 e 14 trazem o perfil de dissolução das formulações 06, 07 e 08 nos meios SGS e SES, respectivamente.

Tabela 13 – Perfil de liberação das formulações produzidas por granulação úmida em meio SGS ^a.

Tempo (min)	Formulação		
	06	07	08
10	34,46%	36,57%	25,82%
20	42,11%	47,40%	37,05%
30	45,50%	53,12%	44,96%
40	48,73%	55,89%	50,52%
50	50,69%	57,80%	55,55%
60	52,54%	60,01%	57,72%
70	53,69%	61,89%	58,63%
80	54,85%	63,84%	60,76%
90	56,43%	64,98%	63,31%
100	57,14%	66,65%	64,49%
110	59,09%	66,98%	65,85%
120	59,75%	69,55%	67,28%

^a amostras coletadas e analisadas a cada 10 minutos. Os dados expressos em percentagem referem-se à média das três amostras analisadas para cada tempo.

Tabela 14 – Perfil de liberação das formulações produzidas por granulação úmida em meio SES^a.

Tempo (min)	Formulação		
	06	07	08
20	37,74%	32,54%	32,84%
40	43,62%	42,59%	42,03%
60	48,66%	48,73%	49,73%
80	53,12%	52,51%	52,82%
100	56,70%	55,29%	55,32%
120	57,73%	57,96%	57,84%
140	60,10%	59,34%	59,50%
160	62,13%	60,93%	60,81%
180	64,18%	62,05%	62,48%
200	65,83%	63,94%	64,43%
220	69,45%	65,22%	65,78%
240	67,42%	66,50%	66,93%
260	69,14%	67,22%	67,58%
280	69,46%	67,78%	69,18%
300	70,15%	67,71%	69,18%
320	70,77%	69,13%	69,43%
340	71,15%	69,58%	69,53%
360	71,24%	69,72%	69,75%
380	71,88%	70,27%	70,09%
400	72,44%	69,99%	70,43%
420	72,63%	70,73%	71,03%

^a amostras coletadas e analisadas a cada 20 minutos. Os dados expressos em percentagem referem-se à média das três amostras analisadas para cada tempo.

Como pode ser observado, o ensaio de dissolução da formulação 06 em meio SGS, apresentou uma dissolução média de aproximadamente 60% ao fim de 120 minutos, o que indica a total liberação da dose de liberação imediata e cerca de 10% da dose de liberação prolongada. No ensaio em desintegrador NOVA ÉTICA observou-se, após desintegração dos comprimidos, que os grânulos (fase interna) permaneceram praticamente intactos, o que seria necessário para a liberação prolongada desejada ao longo do trânsito intestinal.

A partir dos dados relativos à formulação 06 investigou-se o efeito da redução da concentração de MEG na liberação do fármaco em meio SGS, sendo preparadas formulações contendo 10 e 20 mg de MEG, formulações 07 e 08

respectivamente. Os ensaios de dissolução das formulações 07 e 08 em meio SGS indicaram um aumento de cerca 10% ($p=0,00334$), em média, no valor dissolvido ao final de 120 minutos de estudo em meio SGS, em comparação com a formulação 06. A dissolução acima do requerido para as formulações 07 e 08 confirmou ser 50 mg de MEG como concentração aparentemente ideal de matriz para liberação prolongada.

Diferentemente da observação feita nos estudos em meio SGS para as formulações 06, 07 e 08, os estudos em meio SES demonstraram resultados de liberação semelhantes para estas formulações ($p=0,089$ para as formulações 06 e 07; $p=0,065$ formulações 06 e 08 e $p=0,099$ formulações 07 e 08), conforme evidenciado nas Tabelas 13 e 14 e Figuras 21 e 22.

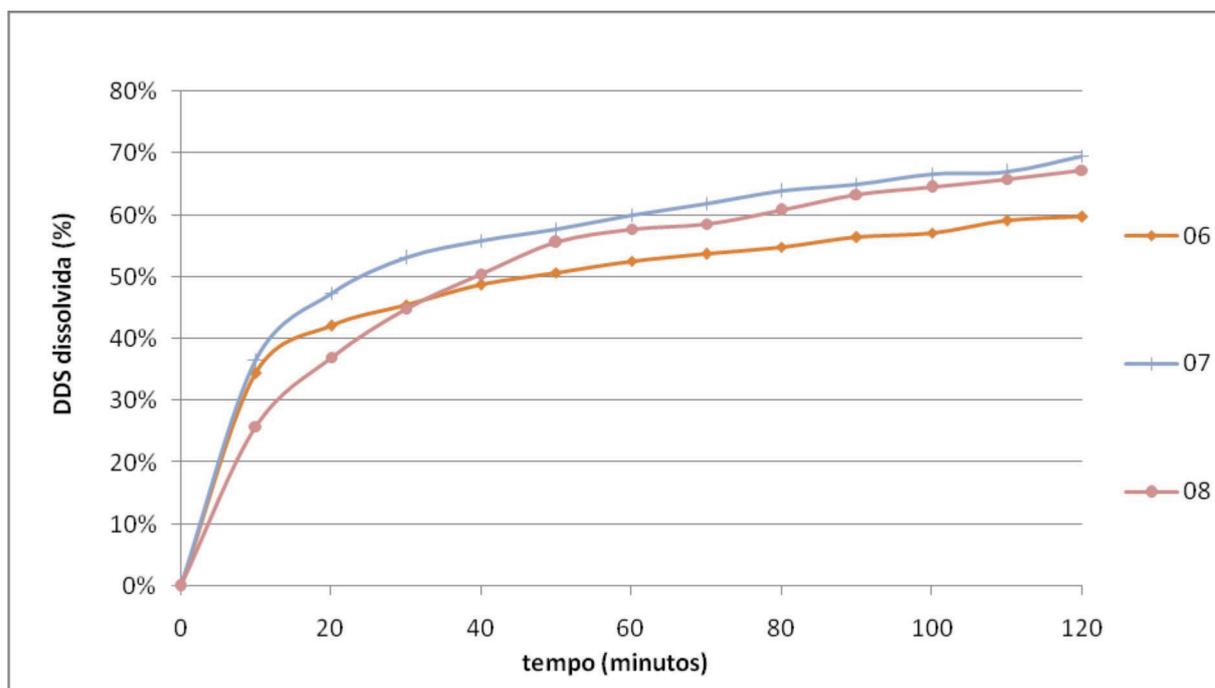


Figura 21 – Perfil de liberação da DDS versus tempo obtido para as formulações 06, 07 e 08 em meio SGS.

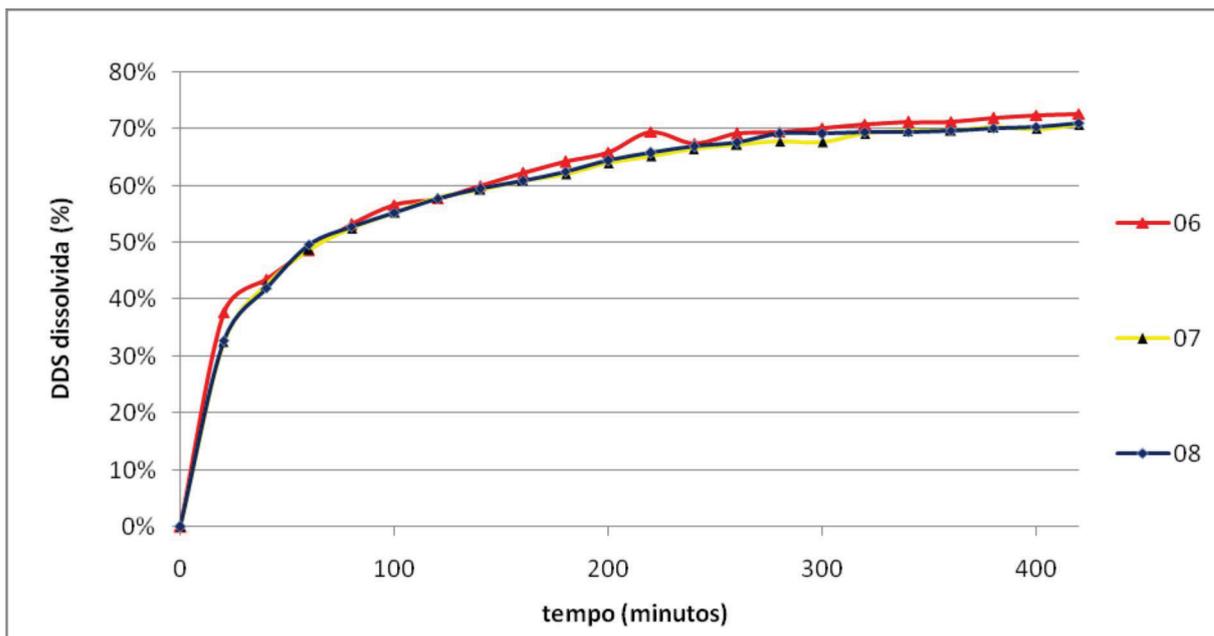


Figura 22 – Perfil de liberação da DDS *versus* tempo obtido para as formulações 06, 07 e 08 em meio SES.

As Figuras 23 e 24 trazem os perfis de liberação das oito formulações desenvolvidas nos meios SGS e SES ao longo dos períodos de tempo propostos para cada estudo.

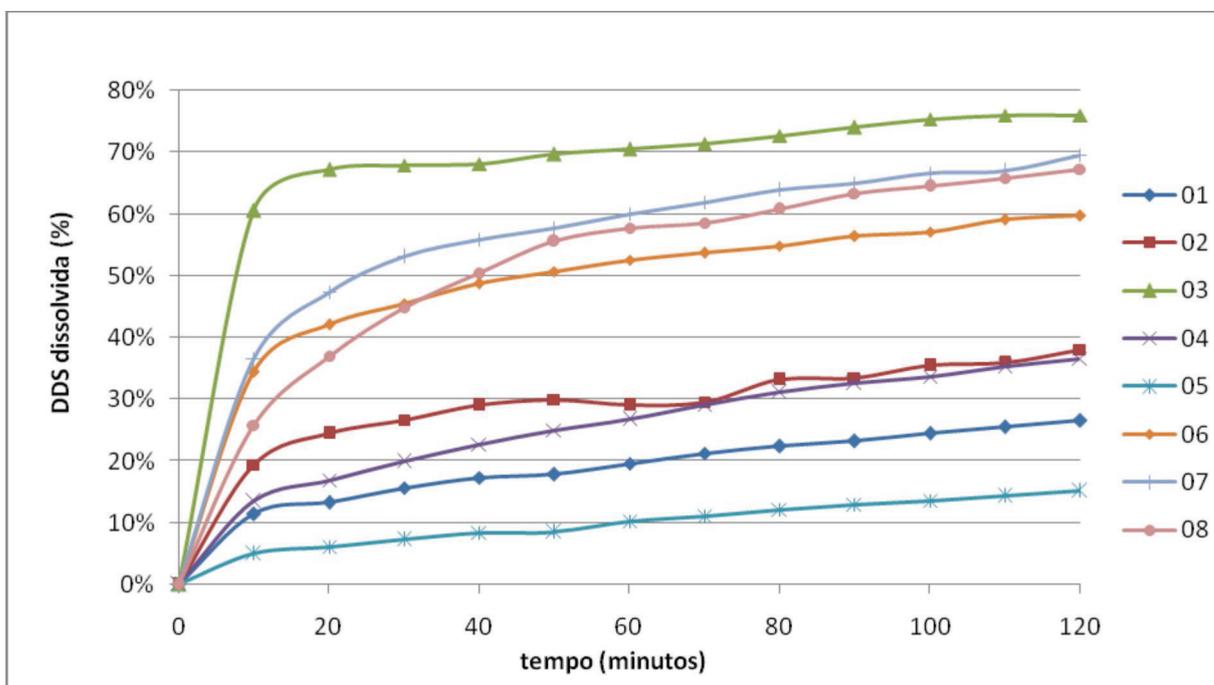


Figura 23 – Perfil de liberação da DDS *versus* tempo obtido para as oito formulações propostas em meio SGS.

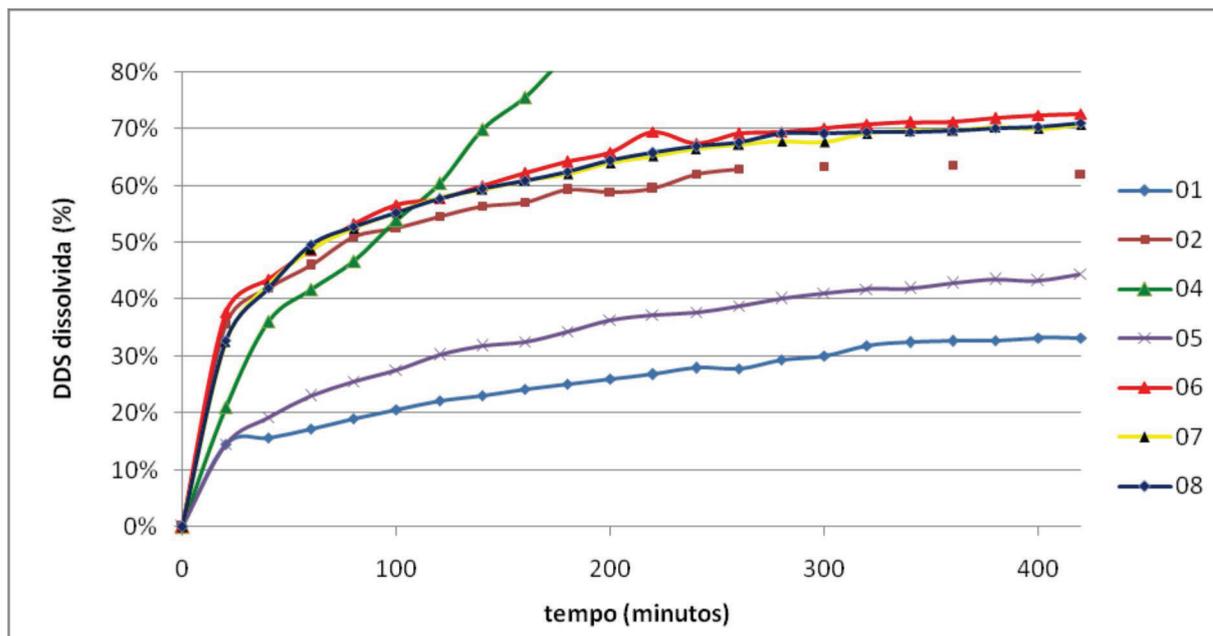


Figura 24 – Perfil de liberação da DDS versus tempo obtido para as oito formulações propostas em meio SES. Conforme citado em resultados e discussões não foi realizado o ensaio para a formulação 03 em meio SES

4.3 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS PARA OS COMPRIMIDOS DE DDS

As formulações 01 a 08 foram obtidas segundo os procedimentos experimentais propostos em “materiais e métodos”, sendo analisados os parâmetros de dureza, friabilidade, peso médio e teor dos comprimidos de dapsona preparados.

A dureza de um comprimido pode ser definida como a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998). Para este teste foram considerados satisfatórios valores de dureza superiores a 4,0 Kp.

Além de dureza adequada os comprimidos também devem apresentar resistência à friabilidade, ou seja, devem resistir a choques mecânicos, manipulação, embalagem e transporte. A resistência da superfície do comprimido à abrasão pode ser tomada como o parâmetro mais relevante (BANKER *et al.*, 2001). Geralmente, o teste de friabilidade é realizado uma vez. Se os resultados forem incertos ou a perda for maior que 1% o teste deverá ser repetido duas vezes e a média das três vezes é determinada. A perda máxima não deverá ser maior que 1% do peso dos comprimidos testados (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

A avaliação do peso médio dos comprimidos seguiu a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (1998) e desse modo os valores, tidos como satisfatórios, só poderiam variar em $\pm 5,0\%$ em relação ao peso médio teórico dos comprimidos de cada uma das formulações propostas.

Na análise de teor de dapsona nos comprimidos preparados, segundo metodologia contida na United States Pharmacopeia (2003), os valores devem variar de 92,5% a 107,5%.

Conforme presente na Tabela 15 os comprimidos avaliados, para cada uma das oito formulações, apresentaram valores para os parâmetros de dureza, friabilidade, peso médio e teor dentro dos valores especificados.

Tabela 15 – Resultados dos ensaios físicos das formulações de comprimidos de dapsona

Formulações	Dureza (Kp) ^a	Friabilidade (%) ^b	Peso médio (mg) ^a	Teor (%) ^a
01	9,7	0,3	552	99,15
02	9,0	0,2	550,5	98,57
03	10,3	0,2	551,5	100,07
04	7,4	0,3	545,3	99,82
05	5,8	0,1	341,5	100,51
06	5,8	0,2	327,3	98,57
07	5,3	0,1	292	99,02
08	6,5	0,1	301,2	100,31

a – média dos valores obtidos para 20 comprimidos.

b – média dos valores obtidos para 10 comprimidos.

Considerando-se que os comprimidos se destinam a liberação prolongada de fármacos, os mesmos não foram avaliados em termos de seu tempo de desintegração.

4.4 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA E MECANISMOS QUE CONTROLAM A LIBERAÇÃO

De acordo com o citado em “materiais e métodos”, diferentes modelos cinéticos (Zero ordem, Primeira ordem, Higuchi e Exponencial) foram aplicados para interpretar a taxa de liberação da DDS a partir dos comprimidos matriciais

pertencentes à formulação 06, pois foi a que apresentou melhor perfil de dissolução como pôde ser observado pela linearidade de liberação seguida nos meios SGS e SES e taxa de liberação inicial conforme objetivo neste trabalho (tabelas 13 e 14 e figuras 21 e 22). A melhor adequação do mecanismo de liberação se dá com o modelo que apresenta maior coeficiente de correlação r^2 . Os primeiros 60% de liberação de dapsona a partir de comprimidos preparados foram também adequados na equação exponencial $M_t/M_\infty = kt^n$ (Eq.07), de forma a se determinar a mais provável cinética de liberação do fármaco a partir desta matriz. Na equação exponencial, n é uma constante que depende do mecanismo de transporte observado e é utilizada para caracterizá-lo (tabela 07) (NOGUEIRA, 2002; SIEPMANN & PEPPAS, 2001; TALUKDAR & KINGET, 1997).

Conforme presente nas Tabelas 16 e 17 os maiores coeficientes de correlação foram observados, dentre os modelos utilizados, para o modelo Exponencial. A partir deste modelo foi calculado o valor do expoente de liberação n que assumiu valores aberrantes em ambos os meios, não estando clara a dedução a ser feita a respeito da cinética de liberação na matriz composta de HPMC e MEG (tabela 16).

Tabela 16 – Expoente (n) de liberação e adequação na equação exponencial $M_t/M_\infty = kt^n$ (Eq.07) (primeiros 60%)^a para a formulação 06 de DDS.

Meio	Expoente (n)	r^2
SGS	0,212	0,9809
SES	0,214	0,9700

^aBaseados em Siepman & Peppas, 2001; r^2 : coeficiente de correlação.

Tabela 17 – Adequação da liberação da formulação 06 aos modelos ordem zero, primeira ordem e Higuchi.

Modelo	Meio	r^2
Ordem zero	SGS	0,6276
	SES	0,8328
Primeira ordem	SGS	0,6316
	SES	0,8065
Higuchi	SGS	0,8772
	SES	0,8118

r^2 : coeficiente de correlação.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos ao longo deste estudo fica evidente a funcionalidade da utilização de matrizes lipídicas e hidrofílicas, em conjunto, no controle da liberação de fármacos pouco solúveis como a DDS. Pôde ser ainda observado que algumas formulações apresentaram diferenças significativas de liberação em meios de dissolução simulando as condições estomacal e entérica, o que pode ser explicado pela melhor solubilidade da DDS em valores de pH mais elevados. Com relação aos mecanismos que regem o processo de liberação do fármaco dos comprimidos a formulação que obteve os melhores resultados ao fim do estudo (formulação 06) demonstrou maior correlação ao modelo matemático Exponencial, porém o expoente de liberação n assumiu valores aberrantes para liberação em meio SGS e SES, não estando clara a dedução a ser feita sobre os mecanismos que regem a liberação do ativo.

A formulação que apresentou melhores resultados (formulação 06) se mostra então promissora como sistema de liberação modificada da dapsona que poderá, após avaliações adicionais, ser utilizada no tratamento das patologias onde este fármaco é utilizado. No caso da hanseníase, patologia que faz parte dos programas assistenciais do Ministério da Saúde, a falta de aderência à terapêutica gera gastos adicionais do poder público com o acompanhamento por período maior dos doentes, incluindo infraestrutura e profissionais de saúde, que poderão ser minimizados com a utilização da forma farmacêutica proposta para liberação da DDS.

Para que este sistema de liberação possa ser registrado e comercializado como produto farmacêutico deverão ser conduzidos posteriormente estudos de avaliação da estabilidade físico-química da formulação, de modo a garantir sua segurança por evidencição da manutenção das características originais ao longo do período de validade a ser definido, e também ensaios clínicos para avaliação da eficácia terapêutica da formulação e confirmação da redução dos efeitos colaterais oriundos da administração da dapsona.

6. REFERÊNCIAS

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed. cap. 27, p.403-443, 2005.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basic for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr, L. V. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e Sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Premier, 568 p., 2000.

ASHFORD, M. Biodisponibilidade - fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed. cap.17, p.245-263, 2005a.

ASHFORD, M. Introdução à Biofarmácia. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed. cap.15, p.225-228, 2005b.

BANAKAR, U.V., Pharmaceutical dissolution testing, Marcel Dekker, Inc., New York, p. 21, 307 e 395, 1992.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. cap.11, p.509-598, 2001.

BRADSHAW, T. P.; MCMILLAN, D. C.; JOLLOW, D. J. Formation of free radicals and proteins mixed disulfides in rat red cells exposed to dapsona hydroxilamine. *Free Radical Biol. Med.*, New York, v.22, n. 7, p. 1183-1193, 1997.

BRAGHETTO, J. B. Avaliação do potencial da Arginina na prevenção da hemotoxicidade induzida pela dapsona em ratos. 96 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. DGPE. Hanseníase no Brasil: progressos e dificuldades em relação à eliminação. Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. DGPE. Guia para implantar/implementar as atividades de controle da hanseníase nos planos estaduais e municipais de saúde. Brasília, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 901, de 29 de maio de 2003. Revoga a Resolução nº 483, de 19 de março de

2002, e Dispõe o Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase. Brasília, 2006.

CARRAZZA, M. Z. N. A metemoglobinemia e a dapsonemia como indicadores na intoxicação aguda por dapsona. 101 p. Dissertação (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

CERCENÁ, R. W. Liberação de fármacos modelo a partir de filmes de acetato de celulose/poli (caprolactona triol). 83 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. Oral modified release delivery systems. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., eds. Modified release drug delivery technology. Nova York: Marcel Dekker, cap.1, p.1-10, 2002.

CHIEN, Y.W. Novel Drug Delivery Systems. Marcel Dekker, Inc., New York, p. 221, 1992.

COLEMAN, M. D. Dapsone Toxicity: Some Current Perspectives. Gen. Pharmac. 26 (7), p. 1461-1467, 1995.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap.20, p. 299-313, 2005.

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

COSTA, C. J. P., Avaliação *in vitro* da bioequivalência de formulações farmacêuticas. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 38, n. 2, 2002.

DAR, A. Tecnologia Farmacêutica. 4 ed. Zaragoza: Acribia, 1981.

DESAI, S. J.; SINGH, P.; SIMONELLI, A. P.; HIGUCHI, W. I. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III. Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix. Journal of Pharmaceutical Sciences, New York, v.55, p.1230-1234, 1966a.

DESAI, S. J.; SINGH, P.; SIMONELLI, A. P.; HIGUCHI, W. I. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices IV. Some studies involving the polyvinyl chloride matrix. Journal of Pharmaceutical Sciences, New York, v.55, p.1235-1239, 1966b.

DESPHPANDE, A. A.; RHODES, C.T.; SHAH, N.H. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 22, n. 6, p. 531, 1996.

DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C.; SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharm. Res., New York, v.15, n.1, p.11- 22, 1998.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

FDA - Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, US Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 1997.

FEELY, L. S.; DAVIS, S. S. The influence of surfactants on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. International Journal of Pharmaceutics, Amsterdam, v. 41, n. 1-2, p. 83-90, 1988.

GIBALDI, M.; FELDMAN, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations – theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. Journal of Pharmaceutical Sciences, New York, v.56, p.1238-1242, 1967.

GIBALDI, M.; PERRIER, D. Pharmacokinetics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. 2. ed. New York: Marcel Dekker, V. 15, p.1-451, 1982.

GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH, The 10/90 Report on Health Research, Geneva, 2002.

GOLDSTEIN, A.; ARONOW, L.; KALMAN, S. M. Principles of drug action. The basis of pharmacology. California: Harper International. Cap. 6, p.441-443, 1984.

GOULART, I. M. B.; ARBEX, G. L.; CARNEIRO, M. H.; RODRIGUES, M. S.; GADIA, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 35, n. 5, p. 453-60, set/out., 2002.

GROSSMAN, S. J.; SIMSON, J.; JOLLOW, D. J. Dapsone - induced hemolytic anemia: effect of N-hydroxyl dapsone on the sulfhydryl status and membrane proteins of rat erythrocytes. Toxicol. Appl. Pharmacol., Charleston, v. 117, p. 208-217, 1992

HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, The pharmaceutical press, 1994.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. Journal of Pharmaceutical Sciences, New York, v.50, p.874-875,1961.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, p. 1145-1149, 1963.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed. cap. 28, p. 444-452, 2005.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. Drug-exciipient interactions and their affect on absorption. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, v.3, n.10, p.336-345, 2000.

JIVRAJ, M.; MARTINI, L.G.; THOMSON C.M. Na overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science and Technology Today*,v.3, n.2, p.58 – 63, 2000.

KITAZAWA, S.; JOHNO, I.; ITO, Y.; TOKUZO, M.; OKADA, J. Interpretation of dissolution rate data from in vivo testing of compressed tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.29, p.453-459, 1977.

KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A. Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems. In: ROSEMAN, T. J.; MANSDORF, S. Z., (Eds.). *Controlled release delivery systems*. New York: Marcel Dekker, p.77-90, 1981.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E. M.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 15, p.25-35, 1983.

LEE, T. W.; ROBINSON, J. R. Sistemas de liberação controlada de drogas. In: GENARO, A. R. *Remington: A ciência e a prática da farmácia*. 20 ed. Guanabara Koogan, p. 933-960, 2000.

LONGER, M. A.; ROBINSON, J.R. Sistema de liberación sostenido de drogas: In: GENARO, A. R. *Remington: Farmácia*, 17 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana. v.2, 1995.

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

LORDI, N. G. Formas farmacêuticas de libertação prolongada. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. (Eds.). *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. cap.14, p.737-781, 2001.

LORDI, N. G. Sustained Release Dosage Forms. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. (Eds.). *The Theory and Praticce of Industrial Pharmacy*. 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger. p. 430-445, 1986.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 38, 2002.

MELLO, M. H. N-acetilcisteína e dapsona: avaliação da toxicidade hematológica e bioquímica em ratos Wistar. 2005. 120 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

MERCK INDEX, 12 Ed. p. 478, 1996.

MOSHARRAF, M.; NYSTRÖM, C. The effect of particle size shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs, International Journal of Pharmaceutics, v.122, p. 35 – 47, 1995.

NOGUEIRA, C. C. S. Estudo da Utilização de Polissacarídeos no Desenvolvimento de Formulações de Liberação Prolongada. 87 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Orientador: Lúcio Mendes Cabral. UFRJ/CCS/ Departamento de Medicamentos, Rio de Janeiro, 2002.

OGA, S. Fundamentos de toxicologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu. p. 165-169, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Global leprosy situation, 2004. Wkly. Epidemiol. Rec., Genebra, v. 80, n. 13, p.118 – 24, 2005.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. Pharm. Acta Helv., Zurich, v. 60, p.110-111, 1985.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 43, 2007.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. Técnica Farmacêutica e f v.l. armácia galênica. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.I, 1991.

QUEIROZ, R. H. C.; MELCHIOR JUNIOR, R.; DE SOUZA, A. M.; GOUVEIA, E.; BARBOSA, J. C.; DE CARVALHO, D. Haematological and biochemical alterations in leprosy patients already treated with dapsona and MDT. Pharm. Acta Helv., Ribeirão Preto, v. 72, n. 4, p. 209-13, 1997.

RADEBAUGH, G. W.; ANDO, H. Y. Preformulation. In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20 ed. Lippincott Williams & Wilkins. p. 700 – 720, 2000.

RICHARDUS, J. H.; SMITH, T.C. Increased incidence in leprosy of hipersensitivity reactions to dapsona after introduction of multydrug therapy. Lepr. Rev., London, v.60, p. 267-273, 1989.

RODRIGUEZ, C. F.; BRUNEAU, N.; BARRA, J.; ALFONSO, D.; DOELKER, E. Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution

type on the properties of compressed matrix tablets. In: WISE, D.L., (Ed.). Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. New York: Marcel Dekker, 2000.

SALOMON, J. L.; DOELKER, E. Formulation of sustained release tablets I. Inert matrices. Pharm. Acta Helv., Amsterdam, v. 55, p.174-182, 1980.

SELIM, R.; MOHIUDDIN, A; SYED, S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery. Journal of Pharmaceutical Sciences. 6(2), p. 282-291, 2003.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Biopharmaceutics. In: SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, 2 ed. v.1. New York; Basel: Marcel Dekker, p.156-176, 2002.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 139-157, 2001.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 35, 1999.

TALUKDAR, M. M.; KINGET, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as matrices for controlled release drug delivery II. Drug diffusion in hydrated matrices. International Journal of Pharmaceutics, v. 151, p. 99-107, 1997.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 24 Ed. Rockville: U.S.P. Convention, INC. 2000.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 26 Ed. Rockville: U.S.P. Convention. Buffer Solutions, p. 2340-2341, 2003.

VAN SAVAGE, G.; RHODES, C. T. Drug Development and Industrial Pharmacy. v. 21, n. 6, p.93, 1995.

VARELAS, C. G.; DIXON, D. G.; CAROL, S. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. J. Control. Release, Amsterdam, v.34, p.185-192, 1995.

VENDRUSCOLO, C. W. Goma xantana e galactomanana (*M. scabrella*): Desenvolvimento de Matrizes hidrofílicas para liberação modificada de teofilina. 112 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2005.

VIÇOSA, A. L. Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 108 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Orientador: Lúcio Mendes Cabral. UFRJ/ CCS/ Departamento de Medicamentos, Rio de Janeiro, 2003.

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

WOLF R., TÜZÜN B., TÜZÜN Y. Dapsone: Unapproved Uses or indications. *Clinics in Dermatology*. v. 18, p. 37-53, 2000.

WONG, P. S. L.; GUPTA, S. K.; STEWART, B. E. Osmotically Controlled Tablets. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S. (Eds.) *Modified release drug delivery technology*. New York: Marcel Dekker, cap. 9, p.101-114, 2002.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap.1, p.17-28, 2005.