

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CINTYA MIDORI SATO

**AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS
REVESTIDOS DE MESALAZINA DISPENSADOS NA FARMÁCIA
ESCOLA DA UFSC**

Florianópolis – SC

2015

Cintya Midori Sato

**AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE MESALAZINA DISPENSADOS NA
FARMÁCIA ESCOLA DA UFSC**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade Federal
de Santa Catarina em Farmácia como
requisito básico para conclusão do
Curso de Farmácia.**

Orientador (a):

Simone Gonçalves Cardoso

Florianópolis- SC

2015

CINTYA MIDORI SATO

**AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS
REVESTIDOS DE MESALAZINA DISPENSADOS NA FARMÁCIA ESCOLA DA
UFSC**

Trabalho de conclusão de curso apresentado na Universidade Federal de Santa Catarina em Farmácia como requisito básico para a conclusão do curso de Farmácia.

Aprovado em: 04 de dezembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof^aDr^a Simone Gonçalves Cardoso
Orientadora

Prof^o Dr Marcos Antonio Segatto Silva
Membro da Banca

Prof^o Norberto Rech
Membro da Banca

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, em que muitas vezes recorri solicitando calma e tranquilidade necessária para a realização deste trabalho, permitindo vencer mais uma etapa em minha vida.

À toda minha família, especialmente aos meus pais e irmãos pelo amor, carinho e apoio incondicional, por nunca desistirem de mim, mesmo morando tão distante.

Ao meu namorado Thalles, pela paciência, companheirismo, amizade por estar ao meu lado em todas as situações, me incentivando sempre não me permitindo desanimar. E sua família, que se tornou a minha também por todo incentivo e apoio.

À minha orientadora Prof. Dra. Simone G. Cardoso, pela dedicação, paciência, orientação, ensinamentos durante todas as etapas do trabalho. Sempre me incentivando, e acalmando nas horas de desespero. Professora de grande excelência por quem tenho muita admiração e respeito.

À mestrandia Tatiane C. Machado a quem sou muito grata, pois me auxiliou em todo o processo de realização do trabalho de conclusão, dividindo seus conhecimentos, pelas horas de dedicação e paciência. Tenho admiração por seu espírito em sempre querer ajudar o próximo.

Aos colegas de Laboratório de Controle de Qualidade da UFSC: Juliana Rosa, Ana Carolina de Melo Miranda, Ana Karolina, Rafael, Roberta, Maria Terezinha, Manuela K. Riekes, Thiago Caon e Brenda. Cada um de vocês me ajudaram com conselhos, ideias, ajudas e aprendizado. Além dos momentos de descontração e risadas. Muito obrigada!

À Farmacêutica Aline Foppa e os estagiários da Farmácia Escola da UFSC por sugestões e conhecimentos importantes para o desenvolvimento deste trabalho de conclusão.

À Farmacêutica Regina pela ajuda ao entrar em contato com a DIAF e conseguir as amostras para a realização deste trabalho.

Às minhas amigas Bridda, Eduarda e Mariana e demais amigos que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho se concretizasse, principalmente, na compreensão da minha ausência física em alguns eventos importantes.

Ao Laboratório de Controle de Qualidade do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina, que proporcionou o espaço para que fosse realizado o trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

Aminossalicilatos são medicamentos indicados no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (DII) como Doença de Crohn e Colite Ulcerativa em grau leve e moderado. As DII são afecções crônicas caracterizadas por períodos de remissão e agudizações, por isso, o principal objetivo da escolha do tratamento visa reduzir a taxa de recidiva e, conseqüentemente agravos decorrentes da atividade inflamatória.

O objetivo deste trabalho foi avaliar e comparar a qualidade dos comprimidos revestidos de mesalazina dispensados na Farmácia Escola da UFSC, avaliando as características gerais dos comprimidos (como peso e dureza), avaliando, também, aspectos quali e quantitativos do fármaco. Por fim foi realizado um estudo comparativo da dissolução e perfil de dissolução utilizando os aparatos II e III. Foram realizados testes descritos nas farmacopeias e em outros compêndios vigentes de controle de qualidade com os medicamentos Mesacol® de 400 mg e Mesacol® de 800 mg. Esse medicamento foi escolhido para realizar o presente trabalho devido os relatos e queixas de pacientes atendidos na Farmácia Escola, suposta suspeita do desvio da qualidade, que estaria resultando em uma falha terapêutica.

Os resultados obtidos mostraram que não houve desvios de qualidade dos produtos analisados. Acredita-se que existam outros possíveis fatores, como falha terapêutica, relacionados às características intra e interindividuais dos pacientes como: variação do pH intestinal, motilidade, permeabilidade e o tempo de residência gástrica.

Dessa maneira, os resultados dos testes apresentaram-se em conformidade, com isso, observa-se a grande importância de investigar e reavaliar a tecnologia utilizada nos comprimidos de sistemas de liberação modificada pH dependentes utilizadas para pacientes diagnosticados com doença inflamatória intestinal, visto que esses pacientes podem apresentar mudanças de características fisiológicas que afetam significativamente na biodisponibilidade do medicamento.

Palavras-chave: Mesalazina. Sistema pH-dependente. Liberação colônica.

ABSTRACT

Aminosalicylates are medicines indicated for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) such as Crohn's Disease and mild to moderate Ulcerative Colitis. IBD are chronic disorders characterized by periods of remission and exacerbations, so the main goal of the choice of treatment is to reduce the relapse rate and consequently injuries resulting from inflammatory activity.

The objective of this study was to evaluate and compare the quality of coated tablets of mesalazine dispensed at the Pharmacy School of UFSC, evaluating the general characteristics of the tablets (such as appearance, weight and hardness), also evaluating qualitative and quantitative aspects of the drug. Finally was performed a comparative study of dissolution and dissolution profile using the apparatus II and III. Tests were carried out described in the pharmacopoeias and in other existing compendiums of quality control with drugs of Mesacol® 400 mg and Mesacol ® 800 mg. This drug was chosen to perform this work because of reports and complaints of patients seen in the Pharmacy School, due to suspicion of the quality deviation, which could be resulting in treatment failure.

The results showed that there was no quality deviation in the analyzed products. It is believed that there are other possible factors, as therapeutic failure related to intra and interpatient characteristics such as variation of the intestinal pH, motility, permeability and gastric residence time.

Thus, the test results are presented in conformity, it is observed the importance of investigating and reassess the technology used in tablets of delivery system modified pH-dependent used for patients diagnosed with inflammatory bowel disease, since these patients may experience changes in physiological characteristics that significantly affect the bioavailability of the drug.

Keywords: Mesalazine. pH-dependent system. Colonic release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo da sulfassalazina.	16
Figura 2. Estrutura da mesalazina	17
Figura 3. Ionização da mesalazina. Formas catiônica, anfôtera e aniônica estão representadas como +A _o , +A ⁻ , e A ⁰⁻	17
Figura 4. Ilustração do Aparato de dissolução II.....	22
Figura 5. Ilustração do Aparato de dissolução III.	23
Figura 6. Dados térmicos referentes à mesalazina SQR. Curvas DSC e TG.	32
Figura 7. Difratoograma comparando mesalazina SQR com o padrão de difração calculado. * As intensidades não estão representadas equivalentes.	33
Figura 8. Espectro infravermelho mesalazina SQR.	34
Figura 9. Espectro da mesalazina padrão de referência.	35
Figura 10. Espectro no infravermelho das amostras de Mesacol® 400 mg e Mesacol® 800 mg e mesalazina SQR.	39
Figura 11. Curvas analíticas dos meios HCl 0,1 M, tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2..	40
Figura 12 . Perfil de dissolução nos aparatos II e III de Mesacol® 400 mg (A) e Mesacol® 800 mg (B).	43
Figura 13. Comportamento de Mesacol® 800 mg na coleta do tempo de 210 minutos, no aparato III.	43
Figura 14. Perfil de dissolução de Mesacol® 400 mg e 800 mg no aparato II (A) e aparato III (B) ...	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições utilizadas na avaliação da dissolução dos comprimidos de mesalazina - Aparato III.....	29
Tabela 2. Condições utilizadas na avaliação da dissolução dos comprimidos da mesalazina - Aparato II.....	29
Tabela 3. Excipientes da formulação de mesalazina -Mesacol® 400 mg e Mesacol® 800 mg e suas funções.....	36
Tabela 4. Valores individuais (mg) obtidos para determinação de peso médio (PM), variação máxima e mínima e limites inferior e superior permitidos para os comprimidos analisados. .	37
Tabela 5. Valores obtidos na determinação de dureza de comprimidos contendo mesalazina. Kfg= quilograma força.....	38
Tabela 6. Valores do perfil de dissolução de Mesacol® 400 mg nos aparatos II e III.....	42
Tabela 7. Valores do perfil de dissolução de Mesacol® 800 mg nos aparatos II e III.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

5-ASA: ácido- 5- aminossalicílico
AINEs: anti-inflamatório não esteroideal
ANVISA: Agência Nacional de vigilância sanitária
CEAF: Componente especializado da assistência farmacêutica
CSD: Cambridge Structure Database
COX: ciclooxigenase
DIAF: Diretoria da Assistência Farmacêutica
DII : Doença inflamatória intestinal
DIPS: imersão por minuto
DRXP: difração de raios X de pó
DSC: calorimetria exploratória diferencial
FDA: food and drug administration
FNT- α : Fator de necrose tumoral α
HCl: ácido clorídrico
IL-1: interleucina- 1
IV: infravermelho
LME: Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos
Kgf: quilograma força
MLZ: mesalazina
N₂: nitrogênio
NaOH: hidróxido de sódio
NF-KB: fator nuclear kappa B
NOTIVISA: Sistema de notificações em vigilância sanitária
PM : peso médio
PMF: Prefeitura Municipal de Florianópolis
REMUME: Relação Municipal de Medicamentos
SQR: substância química de referência
SUS: Sistema único de saúde
TG: termogravimetria
TNF: fator de necrose tumoral
UC: Colite ulcerativa
UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina
USP 29: United States Pharmacopoeia 29
UV: ultravioleta

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	4
RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. Doenças inflamatórias intestinais.....	14
2.2. Mesalazina.....	15
2.2.1. Mecanismo de ação	18
2.2.2. Indicações.....	18
2.2.3. Propriedades farmacocinéticas e metabolismo.....	18
2.2.4. Toxicidade.....	19
2.2.5. Formas Farmacêuticas.....	19
2.3. Farmácia Escola	20
2.4. Sistema Notivisa.....	21
2.5. Dissolução.....	21
3. OBJETIVOS	25
3.1. Objetivo geral.....	25
3.2. Objetivos específicos.....	25
4. MATERIAL E MÉTODO.....	26
4.1. Obtenção de amostras e matéria-prima	26
4.2. Reagentes	26
4.3. Caracterização da Substância Química de Referência.	26
4.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	26
4.3.2. Difração de raios X pó (DRXP)	27
4.3.3. Termogravimetria (TG).....	27
4.3.4. Espectrofotometria na região do ultravioleta (UV).....	27
Para a identificação da MLZ SQR por UV, foi preparada uma solução na concentração de 12 µg/ mL em ácido clorídrico 0,1 M. O espectro de absorção foi realizado na região de 200 a 400 nm, no espectrofotômetro marca Varian UV/Vis CARY (FARMACOPEIA AMERICANA, USP 29, 2006). 27	
4.3.5. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho (IV).....	27
4.3.6. pH.....	27

4.4.	Levantamento dos excipientes	28
4.5.	Determinação de Peso	28
4.6.	Dureza	28
4.7.	Identificação	28
4.8.	Teste de Dissolução.....	29
4.9.	Doseamento.....	30
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1.	Caracterização da Substância Química de Referência (SQR).....	31
5.1.1.	Análise Térmica	32
5.1.2.	DRXP	33
5.1.3.	Espectrofotometria na região do ultravioleta (UV).....	33
5.1.4.	Infravermelho (IV)	34
5.1.5.	pH.....	35
5.2.	Avaliação das características dos comprimidos	35
6.	CONCLUSÕES.....	47
7.	REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) causam grande impacto na qualidade de vida dos doentes, essas doenças ocorrem em pessoas de diferentes classes socioeconômicas, idade, sexo e nacionalidade. Dentre as DII, a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa são as mais comuns, apresentam uma origem até então desconhecida e são caracterizadas por causarem distúrbios crônicos no trato digestivo. Essas doenças são crônicas e apresentam um quadro clínico caracterizado por recidivas frequentes, podendo assumir formas clínicas de alta gravidade. O tratamento é complexo, pois exige habilidades clínicas para determinar a localização da doença, o grau de atividade e complicações, para obter a melhor escolha de tratamento. Caso a escolha não seja adequada, pode levar a ineficácia do tratamento e complicação do quadro clínico. Recomenda-se fazer a endoscopia a cada seis meses com a finalidade de monitorar a doença e reavaliar o tratamento escolhido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A mesalazina é um anti-inflamatório local, utilizado no tratamento de doenças intestinais inflamatórias. Este fármaco apresenta-se nas seguintes formas farmacêuticas: comprimidos revestidos, comprimidos de liberação prolongada, enema e supositório anal. A mesalazina é um dos medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual é um programa instituído pelo Ministério da Saúde para fornecer medicamentos de alto custo no âmbito do Sistema Único de Saúde, que normalmente inclui medicamentos de uso contínuo no tratamento de doenças crônicas e raras (ANVISA, 2015; SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE DE SANTA CATARINA, 2015).

Os medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Florianópolis são dispensados somente na Farmácia Escola da UFSC. Os serviços prestados na Farmácia Escola são: dispensação, orientação e, seguimento farmacoterapêutico, visando uma melhor adesão e resposta ao tratamento. Durante a dispensação da mesalazina, alguns usuários têm relatado que os comprimidos saem de forma íntegra nas fezes, o que pode acarretar em uma má adesão ao tratamento pelo paciente. Esta mesma queixa devido à falta de eficácia ao tratamento tem sido relatada por outros usuários no Notivisa (FARMACIA ESCOLA, 2015; DIARIO OFICIAL DA UNIÃO, 2008).

Com base no exposto, a motivação para realização deste trabalho foi avaliar a possível causa deste problema, através da realização de análises de controle de qualidade dos

comprimidos revestidos com sistema de liberação retardada pH dependente de mesalazina de 400 mg e de 800 mg avaliando, principalmente, a dissolução e o perfil de dissolução da mesalazina em diferentes aparatos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Doenças inflamatórias intestinais

A colite ulcerativa e a doença de Crohn (DC) são caracterizadas por distúrbios crônicos do trato digestivo. Patologicamente, essas doenças são baseadas em uma resposta inflamatória indevidamente estimulada. Apresentam uma etiologia até então desconhecida, podendo estar relacionadas a fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A colite ulcerativa é normalmente limitada ao cólon e expressa a inflamação principalmente na mucosa, causando edema, granularidade, perda do padrão vascular e erosões. A DC, por sua vez, pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, ou seja, desde a boca até o ânus e é caracterizada por úlceras profundas separadas por áreas da mucosa normal e inflamação transmural, levando a mudanças fixas, tais como abscessos e fístulas (ACTIS et al., 2008).

O quadro clínico, tanto para DC quanto para colite ulcerativa, é caracterizado por manifestações intestinais muito variáveis, com períodos de remissão e exacerbação. As principais características clínicas incluem: febre, dor abdominal (mais frequentemente do tipo cólica de localização comumente difusa), diarreia, fadiga generalizada, podendo também haver perda de peso. Esses sintomas nem sempre são presentes, podendo aparecer, ocasionalmente, apenas um sintoma. A suspeita de uma apendicite pode levar a uma primeira detecção de um processo inflamatório ileal inesperado, mas também podem aparecer sinais extras intestinais (por exemplo: artropatia, e desordem na pele, tal como eritema nodoso) sem sintomas abdominais significativos. Outro exemplo de sinais extra intestinais, porém mais raros, é a descoberta de alterações inflamatórias granulomatosas, chamada Doença de Crohn metastática, incluindo a pele, músculo ou osso podendo ter complicações. A maioria dos pacientes apresenta um curso crônico e intermitente, independentemente do segmento acometido (SARLO et al., 2008; FREEMAN, 2014).

O tratamento clínico para a DC é complexo, e algumas diretrizes de prática clínica recomendam que para escolher a estratégia de tratamento os médicos devem ter conhecimento sobre a localização da doença, da gravidade, das complicações e manifestações extra intestinais. No entanto, não existe uma estratégia de tratamento universal para os pacientes, e a falta de consenso sobre a melhor forma de tratamento pode resultar em confusão e frustração, tanto para o médico que definiu a escolha do tratamento como para o próprio paciente (HUTFLESS et al., 2014).

Os principais agentes terapêuticos utilizados no tratamento de pacientes com doença inflamatória intestinal são:

- Tratamento à base de mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), sendo comumente o fármaco de primeira escolha.
- Glicocorticóides, normalmente mais eficazes em fases agudas.
- Agentes imunossupressores, como derivados de tiopurina, metotrexato e ciclosporina.
- Terapia contra o fator de necrose tumoral (TNF), como o infliximabe.
- Antibióticos e probióticos, podendo ser utilizados como tratamento coadjuvante aos outros fármacos usados nas doenças inflamatórias intestinais em atividade, tratamento de complicações específicas da DC, profilaxia das recidivas pós-operatórias da DC. Os antibióticos mais utilizados são metronidazol, ciprofloxacino e claritromicina.

As escolhas dos medicamentos para o tratamento irão variar de acordo com o quadro clínico de cada paciente, podendo escolher apenas um agente terapêutico ou mais, dependendo da gravidade (GOODMAN; GILMAN, 2010).

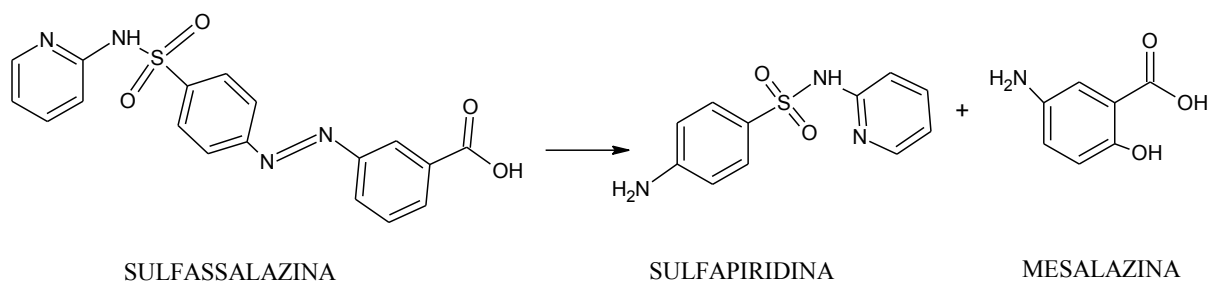
A cirurgia pode ser necessária quando há uma falha de conduta médica em que o tratamento clínico é ineficiente no controle dos sintomas, ou quando há uma complicação da doença tais como perfuração, obstrução, formação de fístula e, megacólon tóxico. A cirurgia pode permitir ao paciente uma melhora de sintomas, mas não a cura da doença. Existem várias opções cirúrgicas disponíveis para a DC, sendo a mais utilizada a de ressecção, ou seja, a retirada do segmento afetado (YAMAMOTO et al., 2014).

2.2. Mesalazina

A sulfassalazina é um pró- fármaco, pertencente à classe dos salicilatos que consiste na 5- ASA ligado à sulfapiridina por uma ponte azo (Figura 1). Essa classe foi inicialmente

desenvolvida para o tratamento de artrite reumatoide, e posteriormente com ensaios clínicos apresentaram efeitos benéficos nos sintomas gastrintestinais.

Figura 1. Metabolismo da sulfassalazina.

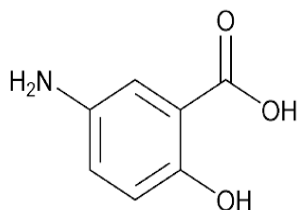


Fonte: adaptado de Goodman; Gilman, 2010.

Devido aos efeitos colaterais causados pelo uso da sulfapiridina em pacientes tratados com a sulfassalazina, houve a necessidade de desenvolver compostos de 5-ASA de segunda geração. Esses novos fármacos foram divididos em dois grupos: os pró-fármacos e os compostos revestidos. Os pró-fármacos contêm a mesma ponte azo, porém substituindo a sulfapiridina por olsalazina, e acrescentando um composto inerte balsalazina. Os compostos revestidos utilizam preparações de liberação retardada ou um revestimento sensível ao pH. A liberação retardada é liberada ao longo de todo o intestino delgado e cólon, ao passo que, o revestimento sensível ao pH libera o fármaco no íleo terminal e no intestino grosso. Essas diferenças de revestimento implicam em uma terapêutica adequada (GOODMAN; GILMAN, 2010).

A mesalazina (MLZ), também conhecida como mesalamina ou 5-aminossalicílico (5-ASA), quando administrada isoladamente, é absorvida no trato gastrintestinal alto, e, em seguida, ocorre a acetilação e a excreção na urina e fezes, o que não ocorre com a sulfassalazina, já que a ponte azo é desfeita pela ação das bactérias presentes no intestino grosso. A MLZ apresenta-se como cristais em forma de agulhas castanho claro a rosa, pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e em soluções diluídas de ácido clorídrico. Apresenta faixa de ponto de fusão entre 260-280°C; possui dois pKa, em 2, 3 e 5, 69; sua massa molecular é de 153, 12 g/mol, e sua fórmula molecular é $C_7H_7NO_3$ (LACCUCI, 2010; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; MICROMEDEX, 2015).

Figura 2. Estrutura da mesalazina

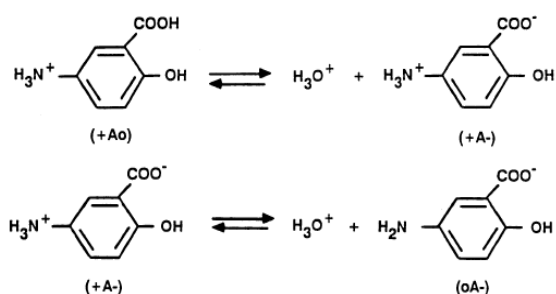


Fonte: British Pharmacopoeia, 2013.

A solubilidade de um fármaco é o principal fator para determinar a taxa de dissolução de um fármaco. In vivo, essa solubilidade é dependente das propriedades físico- químicas do fármaco, da composição do meio de dissolução em que estará exposto, da capacidade de tampão e o pH do meio. Ao longo do trato gastrointestinal, essas características podem variar muito, e essas variações afetam a taxa de dissolução e como consequência a biodisponibilidade do medicamento (FADDA et al., 2010).

A mesalazina é uma molécula do tipo anfótera e sua solubilidade e ionização dependem dos valores de pH e pKa dos grupos amino e carboxílico da molécula (Figura 3). As formas catiônicas encontram-se em valores de pH abaixo do ponto isoelétrico, as formas dipolares predominam perto do ponto isoelétrico, e as formas aniônicas predominam em valores de pH acima do ponto isoelétrico. Os valores de pH e pKa influenciam na velocidade de liberação da droga como resultado do comportamento anfótero de ionização. A solubilidade da mesalazina em meio de HCl 0,1 M é maior que 18 mg / mL , já nos meios de dissolução tampão fosfato pH 6,0 e 7,2 são de aproximadamente 1,2 mg / mL e 5,5 mg / mL, respectivamente. (FRENCH; MAUGER, 1993; TENJARLA, 2015).

Figura 3. Ionização da mesalazina. Formas catiônica, anfótera e aniônica estão representadas como +Ao, +A-, e A0-.



Fonte: French e Mauger, 1993.

2.2.1. Mecanismo de ação

Mesmo que a MLZ faça parte da classe dos salicilatos, o seu efeito terapêutico não está relacionado à inibição da ciclooxigenase (COX), pois os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem até agravar as doenças inflamatórias intestinais. O mecanismo de ação da MLZ consiste em: inibição da IL-1 e do FNT- α , inibição da via da lipooxigenase, eliminação radicais livres e oxidantes, e inibição do NF-kB. O efeito inibitório da MLZ em vários mecanismos da inflamação pode ser justificado pela capacidade de inibir a ativação do fator nuclear kappa B, envolvido na sinalização final de várias citocinas pró-inflamatórias, quimioquinas, moléculas de adesão, etc. A ação eficaz do fármaco, depende de alguns fatores como: esvaziamento gástrico, trânsito no intestino delgado, pH e revestimento intraluminal (SIPAHI et al., 2005).

2.2.2. Indicações

A mesalazina, comprimidos de liberação modificada é utilizada no tratamento de colite ulcerosa moderadamente ativa (inflamação do cólon), e doença de Crohn. As indicações para a administração dos comprimidos é com ou sem alimentos. Se ocorrerem dores de estômago, recomenda-se que os comprimidos sejam administrados com alimento ou leite, para reduzir a irritação gástrica. Os comprimidos devem ser ingeridos sem quebrar, esmagar ou mastigar antes de engolir, e que os mesmos devem ser utilizados mesmo que o paciente sintá-se bem, pois trata de um tratamento crônico (MICROMEDEX, 2015; CORD, 2015).

2.2.3. Propriedades farmacocinéticas e metabolismo

As características de liberação do fármaco diferem um pouco entre formulações e isso, juntamente com a variação interindividual, dificulta a comparação de dados farmacocinéticos. Aproximadamente 20 a 50% de uma dose oral de um comprimido de liberação retardada pH dependente é absorvida. A mesalazina absorvida é quase completamente acetilada na parede do intestino e no fígado em ácido acetil-5amino-salicílico. O metabólito é excretado na urina principalmente por secreção tubular, juntamente com os vestígios do composto de origem. A

meia-vida de mesalazina é de 3 horas e do seu metabólito N-acetil-5-asa é de 5 a 10 horas (SWEETMAN, 2001; DEO, 2009).

2.2.4. Toxicidade

O uso de mesalazina em níveis séricos elevado pode ter como principal órgão afetado para a toxicidade o rim, causando lesões renais brutais, incluindo necrose papilar, insuficiência renal podendo levar ao óbito (MICROMEDEX, 2015).

2.2.5. Formas Farmacêuticas

A Doença de Crohn apresenta diversas manifestações clínicas como discutido anteriormente e, devido a isso, a MLZ está disponível em diversas formas farmacêuticas que se adequam as diferentes situações.

No que se refere à MLZ na forma de comprimidos, o medicamento de referência encontra-se nas dosagens de 400 mg, 500 mg e 800 mg. Na forma de supositório retal, nas dosagens de 250 mg, 500 mg e 1000 mg. Por fim, a MLZ também está disponível na forma de enema, nas dosagens de 10 mg/mL e 3 g (ANVISA, 2015).

Em contraste às formas farmacêuticas de liberação imediata, a mesalazina é um produto de liberação modificada, permitindo assim a liberação retardada ou prolongada do fármaco. Os comprimidos com revestimento entérico apresentam um sistema de liberação retardada - foram desenvolvidos com o propósito de passarem intactos pelo estômago e alcançarem o intestino, onde ocorre a desintegração dos mesmos, permitindo a dissolução e absorção do princípio ativo. Esse sistema de revestimento pode ser pH-dependente, tempo-dependente, sofrer erosão pela umectação durante o trânsito gastrintestinal ou enzima-dependente, em que é degradado devido à ação catalítica das enzimas intestinais. Os comprimidos de liberação prolongada são desenvolvidos para liberar a substância ativa de modo controlado, em velocidade, tempo e local predeterminados para alcançarem e manter os níveis sanguíneos terapêuticos. O fármaco de maior tendência a ser usado em formulações de comprimidos de liberação prolongada deve ter um tempo de residência gastrintestinal grande o suficiente e ser absorvido em uma velocidade que reponha a quantidade que esta sendo metabolizada e excretada. No presente trabalho, foi feito análises com comprimidos de liberação retardada pH dependente (ALLEN, 2007).

Os excipientes são substâncias presentes nas formulações caracterizadas como materiais inertes. Contudo, são substâncias essenciais para que o medicamento apresente uma boa desintegração, solubilização, absorção no organismo, estabilidade e biodisponibilidade. Entretanto, para que essas funções aconteçam, são necessárias que as concentrações utilizadas de cada excipiente estejam corretas e adequadas, tais concentrações são determinadas através de estudos de compatibilidade entre os excipientes e o princípio ativo, garantindo assim, a segurança, funcionalidade, qualidade do medicamento com o mínimo de efeitos indesejáveis ou tóxicos (ADBELLAH, 2015).

Os excipientes são empregados para designar as formas farmacêuticas, sendo eles tanto um medicamento convencional, como de sistema de liberação modificados. Os convencionais apresentam uma liberação imediata do fármaco, já o sistema de liberação modificada é um sistema de administração com a finalidade de prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos (VILLANOVA, et al., 2010).

2.3. Farmácia Escola

A Farmácia Escola é um estabelecimento que possui um convênio firmado com a Prefeitura Municipal de Florianópolis (PMF) e também vínculo com o Ensino Superior da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), destinado à formação e ao treinamento de acadêmicos e de profissionais da área farmacêutica. O serviço fornecido é destinado aos pacientes pertencentes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), seguindo a Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), a qual é determinada pela Prefeitura Municipal de Florianópolis no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

A mesalazina é um dos medicamentos pertencentes ao CEAF, e apresenta-se nas formas de comprimidos de 400 mg, 500 mg e 800 mg; supositórios de 250 mg, 500 mg e 1 g; e enema 3 g, dispensados na Farmácia Escola (FARMACIA ESCOLA, 2015).

Segundo a Portaria nº 1554, de 30 de julho de 2013, a qual trata de regras sobre o financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), defende que o CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os pacientes pertencentes ao CEAF fazem um tratamento contínuo, e para a retirada dos medicamentos, o usuário precisa de um LME (laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos do CEAF) e uma receita prescrita pelo médico comprovando a necessidade do tratamento. Dessa maneira, o paciente procura a Farmácia Escola uma vez por mês e faz a retirada de uma quantidade referente ao mês vigente (MINISTERIO DA SAUDE, 2014; FARMACIA ESCOLA, 2015).

O método de dispensação feito na Farmácia Escola visa qualificar os Serviços no Sistema Único de Saúde (SUS), possibilitando ao usuário um acompanhamento farmacoterapêutico de modo efetivo para melhora da qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a morbidade e a mortalidade associada aos medicamentos. Ali, os usuários recebem orientações como a administração correta dos medicamentos, possíveis efeitos adversos, locais de armazenamento, possíveis interações tanto medicamentosas como com alimentos, visando uma adesão e eficácia do tratamento (FARMACIA ESCOLA, 2015).

2.4. Sistema Notivisa

O NOTIVISA é um sistema informatizado Nacional, o qual foi desenvolvido para receber notificações de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas relacionadas ao uso de produtos com a finalidade de fortalecer a vigilância após o uso das tecnologias em saúde. As notificações podem ser feitas por profissionais de saúde, pacientes, familiares, acompanhantes, cuidadores, etc.

Em relação à MLZ, tem havido queixas técnicas relacionadas aos comprimidos de liberação modificada. Os desvios de qualidade de medicamentos ocorrem por uma suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa, relacionada a aspectos técnicos ou legais, pode ser notificada como queixa técnica no NOTIVISA (NOTIVISA, 2013).

2.5. Dissolução

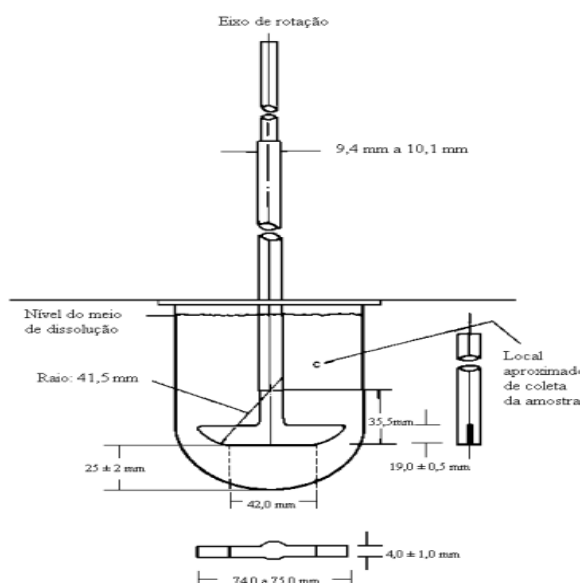
O teste de dissolução é um método em que um medicamento na forma sólida que sofre um processo de liberação do fármaco, tornando o princípio ativo disponível para que ocorra a absorção no organismo. A dissolução é um teste de grande importância no controle de

qualidade, pois tem a capacidade de prever a liberação para uma determinada área em uma determinada quantidade e no tempo correto (MARCOLONGO, 2003; DEO, 2009).

Existem algumas variáveis que devem ser levadas em consideração antes de realizar o teste de dissolução, pois podem afetar diretamente no alcance de resultados confiáveis. São eles: solubilidade do fármaco mantendo a concentração da solução em equilíbrio com o soluto, tamanho de partícula, natureza física e química do fármaco, forma farmacêutica, excipientes utilizados e suas quantidades, tecnologia de fabricação (MARCOLONGO, 2003).

Os aparatos são os equipamentos utilizados para realizar o teste de dissolução e oferecem condições de trabalho diferentes entre si. O aparato II – pás (Figura 4) empregam cubas de formato cilíndrico com o fundo arredondado com uma haste de aço inoxidável com a extremidade em forma de pá para agitar o meio sem apresentar desvio de eixo durante o tempo e velocidade do teste. No aparato II, é importante ajustar a velocidade de rotação da haste de acordo com as especificações preconizadas nas monografias individuais para que não interfira na hidrodinâmica do sistema. Existem algumas desvantagens em relação ao seu uso principalmente devido ao formato do fundo da cuba ser arredondado, pois pode acontecer do fármaco ser expelido de sua forma farmacêutica e, dependendo de sua densidade, podem flutuar no meio de dissolução ou então se depositarem no fundo do recipiente, ambos os casos a dissolução pode ser afetada acarretando em uma variação significativa dos resultados (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; PEZZINI, 2015).

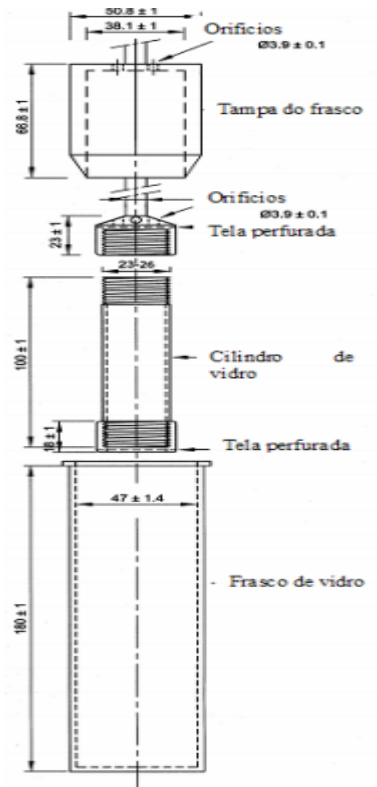
Figura 4. Ilustração do Aparato de dissolução II.



Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

O aparato III (Figura 5) utiliza os cilindros recíprocos, sendo frascos cilíndricos de fundo plano, baseado no aparelho de desintegração no qual a forma farmacêutica fica suspensa em um tubo que se move através do meio. Em relação ao aparato II, possui a vantagem de apresentar uma hidrodinâmica superior, pois a forma farmacêutica movimentar-se livremente durante o teste. Além disso, fornece uma maior facilidade de operação, pois se trata de um equipamento automatizado que mimetiza o trato gastrointestinal possibilitando que o operador estabeleça o tempo em cada meio de dissolução, tempo de pausa para cada coleta, tempo de pausa para que o meio de dissolução seja drenado para prosseguir ao próximo estágio e dar continuidade ao teste, tempo para o equipamento ligar e começar o aquecimento do banho, os dips de cada meio. Além do mais, esse equipamento apresenta maior facilidade de realizar o experimento em casos que necessitam de mudanças de pH e composição durante o teste. Por fim, os cilindros recíprocos apresentam um sistema anti- evaporação com a finalidade de evitar alterações nos volumes do meio de dissolução durante o ensaio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; PEZZINI, 2015).

Figura 5. Ilustração do Aparato de dissolução III.



Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

O aparato II pode ser empregado tanto para as formas farmacêuticas desintegrantes como as não desintegrantes, já o aparato III, é mais utilizado com formas farmacêuticas não desintegrantes ou de liberação lenta (MARCOLONGO, 2003).

Estudos prévios de dissolução foram realizados com oito diferentes formulações contendo mesalazina 800 mg, de revestimento pH- dependente, a fim de analisar a liberação do fármaco no local desejado, simulando e analisando as condições no estado de jejum, acrescentando o estresse mecânico, com o intuito de mimetizar sintomas agudos da doença. Os experimentos foram realizados em aparato de dissolução II. Os perfis de dissolução variaram de formulação para formulação e todos liberaram o fármaco no local desejado, porém, foi evidente que a robustez das formas de dosagens foi um fator essencial para o comportamento na dissolução dos produtos testados (GARBACZ et al., 2014).

Andreas e colaboradores (2015), realizaram um estudo analisando formulações de mesalazina de liberação retardada e estendida em diferentes dosagens, simulando, também, o estado de jejum e o estado alimentado, empregando os aparatos de dissolução II, III e IV. O objetivo desse estudo foi avaliar as variações de absorção das diferentes formulações em estado alimentado, e a comparação do comportamento desses produtos empregando os diferentes aparatos. Os resultados sugeriram que a composição do revestimento e sua espessura afetam diretamente na liberação do fármaco, além do mais, a ingestão de alimentos pode interferir significativamente nos resultados desejáveis.

A dissolução da mesalazina ocorre em três estágios, sendo um estágio ácido (HCl 0,1 M), e dois estágios em tampões de pH diferentes (tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2), - pois esse medicamento possui um revestimento que permite a liberação do princípio ativo quando ele alcança no intestino delgado. De acordo com a Farmacopeia Americana (USP 29, 2006), é recomendado realizar o teste de dissolução da mesalazina no aparato II. Neste trabalho, porém, realizou-se a dissolução tanto no aparato II como no aparato III, com o objetivo de comparar o comportamento do medicamento em ambos os aparatos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a qualidade dos comprimidos de revestimento dispensados na Farmácia Escola, contendo o fármaco mesalazina.

3.2. Objetivos específicos

- 1) Avaliar as características gerais dos comprimidos, como aspecto, peso e dureza;
- 2) Realizar determinação qualitativa e quantitativa do fármaco nas formas farmacêuticas;
- 3) Avaliar a dissolução e o perfil de dissolução da mesalazina utilizando os aparatos II e III;
- 4) Realizar estudo comparativo entre os perfis de dissolução obtidos;
- 5) Correlacionar possíveis causas das queixas dos pacientes com relação à ineficácia ao tratamento com o medicamento que recebe na Farmácia Escola;

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. Obtenção de amostras e matéria-prima

Foram avaliados comprimidos do lote L283533 do produto de referência Mesacol[®] (Laboratório Takeda Pharma Ltda : comprimidos revestidos contendo 400 mg de mesalazina), bem como comprimidos do lote L271717 do produto de referência Mesacol[®] (Laboratório Takeda Pharma Ltda: comprimidos revestidos contendo 800 mg de mesalazina), fornecidos pela Diretoria da Assistência Farmacêutica (DIAF). Utilizou-se como substância química de referência (SQR) uma matéria- prima de mesalazina da Zhejiang Wantai Chemical PHA/China, obtida do Laboratório Pharmanostra[®], lote M20140912, com teor de 99,01%.

4.2. Reagentes

Ácido clorídrico (Vetec), água ultra purificada e água destilada obtida através do sistema de purificação e destilação, hidróxido de sódio micropérolas (Vetec) e fosfato de potássio monobásico anidro (Vetec).

4.3. Caracterização da Substância Química de Referência.

A matéria-prima foi caracterizada através das seguintes técnicas: difração de raios x de pó (DRXP), espectroscopia de infravermelho (IV), espectrofotometria no ultravioleta (UV), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e pH. Estas técnicas foram utilizadas com a finalidade de caracterizar a matéria-prima utilizada como substância química de referência nos testes realizados no presente estudo.

4.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC contendo aproximadamente 1,5 mg da MLZ SQR foi obtida em célula Shimadzu DSC-60, utilizando cadinhos de alumínio hermeticamente fechados. A faixa de temperatura analisada foi de 25°C a 400°C, a uma razão de aquecimento de 10°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de 100 mL/ min. Os dados obtidos foram processados em *software*

TA- 60. O equipamento foi previamente calibrado com índio (ponto de fusão: 156,6°C, entalpia de fusão = 28,54 J/g) e zinco (ponto de fusão 419,6°C).

4.3.2. Difração de raios X pó (DRXP)

O difratograma da MLZ SQR foi obtido utilizando-se equipamento θ - θ D2 Phaser (Bruker), com radiação de cobre $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando em corrente de 10 mA e voltagem de 30 kV, equipado com detector de cintilação unidimensional LINXEYE. As medidas foram realizadas a temperatura ambiente, em porta amostra com cavidade, com varredura angular a 2θ na faixa de 5° a 50° e com step angular de 0,091°/s.

4.3.3. Termogravimetria (TG)

A curva de TG da MLZ SQR foi obtida em termobalança Shimidazu TGA- 50, utilizando cadinho de platina aberto. Aproximadamente 1,5 mg foi analisada na faixa de 25 a 400°C, a uma razão de aquecimento de 10°C/min sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL/min). O equipamento foi previamente calibrado com um padrão de oxalato de cálcio, com pureza determinada de 99,99 %. Os dados obtidos foram processados em *software* TA- 60.

4.3.4. Espectrofotometria na região do ultravioleta (UV)

Para a identificação da MLZ SQR por UV, foi preparada uma solução na concentração de 12 $\mu\text{g/ mL}$ em ácido clorídrico 0,1 M. O espectro de absorção foi realizado na região de 200 a 400 nm, no espectrofotômetro marca Varian UV/Vis CARY (FARMACOPEIA AMERICANA, USP 29, 2006).

4.3.5. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho (IV)

O espectro de absorção na região do infravermelho foi obtido em equipamento marca Perkin Elmer Frontier FI- IR , em uma faixa de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} (FARMACOPEIA AMERICANA, USP 29, 2006).

4.3.6. pH

A análise do pH de MLZ SQR foi realizada conforme as condições preconizadas na Farmacopeia Americana (USP 29, 2006). Para a análise, foi preparada uma suspensão da

matéria-prima diluindo-se o fármaco em água, em uma proporção de 1 em 40 partes, e realizado a leitura no potenciômetro Sensoglass, modelo SP1800.

4.4. Levantamento dos excipientes

Realizou-se um levantamento dos excipientes presentes na formulação do Mesacol® 400 mg e Mesacol® 800 mg, verificando suas funções para analisar se algum deles poderia interferir na liberação do princípio ativo no local desejado.

4.5. Determinação de Peso

Para a determinação do peso médio dos comprimidos foram escolhidos, aleatoriamente, vinte unidades de cada produto, os quais foram pesados individualmente em uma balança analítica Radwag, modelo AS60/220/c/2. Calculou-se o peso médio e a variação permitida de acordo com o método descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010).

4.6. Dureza

Para a determinação da dureza procedeu-se conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010). Cinco comprimidos foram submetidos, individualmente, à ação do durômetro Nova Ética, modelo 298-AT, medindo-se a força em Kgf necessária para esmagar o comprimido. O resultado foi expresso como média dos valores obtidos nas determinações.

4.7. Identificação

A identificação da mesalazina nos comprimidos foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho, empregando as condições previamente descritas na Farmacopeia Americana (USP 29, 2006).

Para a análise, transferiu-se o equivalente a 1,0 g de mesalazina previamente triturada de cada amostra, para um béquer de 100 mL, ao qual foi adicionado cerca de 50 mL de água. A solução foi homogeneizada, aquecida mantendo-se em fervura por um minuto. Em seguida, filtrou-se a amostra ainda quente, e o filtrado foi deixado em repouso à temperatura ambiente. Depois de resfriado, realizou-se outra filtração, transferindo o filtrado para uma placa de petri que foi mantida em estufa a uma temperatura de 110°C até a secagem. Os cristais precipitados foram analisados em espectrômetro de infravermelho marca Perkin Elmer Frontier FI-IR e o

espectro obtido foi comparado com o espectro da MLZ SQR, analisado nas mesmas condições.

4.8. Teste de Dissolução

Realizou-se o teste de dissolução das amostras de mesalazina utilizando seis comprimidos e as condições preconizadas na Farmacopeia Americana (USP 29, 2006), para o aparato II, e aquelas empregadas por Andreas, et al. (2015), para o aparato III. As condições utilizadas estão apresentadas nas tabelas 1 (aparato III) e 2 (aparato II) respectivamente.

Tabela 1. Condições utilizadas na avaliação da dissolução dos comprimidos de mesalazina - Aparato III.

Condição	Estágio ácido	Estágio Tampão 1	Estágio Tampão 2
Meio de dissolução	HCl 0,1 M	Tampão fosfato pH 6,0	Tampão fosfato pH 7,2
Volume do meio	235 mL	235 mL	235 mL
Dips	10 dpm	10 dpm	10 dpm
Malha	420 µm	420 µm	420 µm
Número de cubas	6	6	6
Tempo	2 horas	1 hora	90 minutos
Tempos de coleta	30, 60, 90 e 120 minutos	30 e 60 minutos	30, 60 e 90 minutos
Método de quantificação	Espectrofotometria no UV, em 302nm, após diluição da amostra, quando necessário.	Espectrofotometria no UV, em 330nm, após diluição da amostra, quando necessário.	Espectrofotometria no UV, em 332nm, após diluição da amostra, quando necessário.

Tabela 2. Condições utilizadas na avaliação da dissolução dos comprimidos da mesalazina - Aparato II.

Condição	Estágio ácido	Estágio Tampão 1	Estágio Tampão 2
Meio de dissolução	HCl 0,1 M	Tampão fosfato pH 6,0	Solução de NaOH, pH 7,2 (50mL)
Volume do meio	500 mL	900 mL	900 mL
Velocidade de rotação	100 rpm	100 rpm	50 rpm
Número de cubas	3	3	3
Tempo	2 horas	1 hora	90 minutos
Tempos de coleta	30, 60, 90 e 120 minutos	30 e 60 minutos	30,60 e 90 minutos
Método de quantificação	Espectrofotometria no UV, em 302nm, após diluição da amostra, quando necessário.	Espectrofotometria no UV, em 330nm, após diluição da amostra, quando necessário.	Espectrofotometria no UV, em 332nm, após diluição da amostra, quando necessário.

A porcentagem dissolvida no fármaco foi determinada por espectrofotometria na região do ultravioleta, utilizando equações das retas previamente obtidas. As curvas analíticas

da mesalazina foram construídas nos diferentes meios utilizados no ensaio de dissolução, sendo eles: ácido clorídrico 0,1 M, tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2. A solução estoque foi preparada pesando-se 10 mg da MLZ SQR, que foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, adicionando 50 mL de HCl 0,1 M, mantendo esta solução durante 10 minutos em banho de ultrassom para completa dissolução do fármaco. Em seguida, o volume foi completado com o mesmo solvente, obtendo-se solução com concentração de 100 µg/ mL. A partir dessa solução, foram feitas diluições sucessivas para a construção das curvas analíticas. O mesmo procedimento foi realizado com os meios de tampões fosfato em pH 6,0 e pH 7,2.

As concentrações utilizadas para as curvas analíticas em meio HCl 0,1 M e tampão fosfato pH 6,0 foram 0,04; 0,4; 2,0; 4,0; 10,0; 15,0 µg/ mL. Já para o meio contendo tampão fosfato pH 7,2 as concentrações empregadas foram 5,0; 10,0; 20,0; 25,0; 30,0; 35,0; 40,0 µg/ mL. As absorbâncias das soluções foram lidas de acordo com o comprimento de onda estabelecidos pela Farmacopeia Americana (USP 29, 2006), em cada estágio.

4.9. Doseamento

O doseamento dos comprimidos de mesalazina foram realizados por espectrofotometria no ultravioleta marca Varian UV/Vis CARY, empregando as condições previamente desenvolvidas e validadas por Moharana, et al. (2011).

Para análise, transferiu-se o equivalente a 50 mg de mesalazina, previamente triturada, para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se cerca de 50 mL de HCl 0,5 M e deixou-se em banho de ultrassom por 10 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente, obtendo-se solução com a concentração teórica de 500 µg/ mL. A solução foi homogeneizada e filtrada, e após, 5 mL do filtrado foram transferidos para um balão volumétrico de 100 mL. Completou-se o volume com HCl 0,5 M, obtendo -se solução com a concentração teórica de 25µg/ mL. Após homogeneização, realizou-se leituras de absorbância em comprimento de onda de 303 nm, utilizando como o branco a solução de HCl 0,5 M. Foram realizadas três determinações para cada lote e os resultados foram comparados com MLZ SQR.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Controle de Qualidade representa o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos para que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade. No caso de haver afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos no registro do medicamento junto à ANVISA, considera-se que ocorreu um desvio da qualidade, o qual pode ser observado durante o processo de fabricação, transporte ou armazenamento (ANVISA, 2015).

A garantia de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos é uma das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos, e fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática. Desta forma, ações que possam contribuir para evidenciar possíveis afastamentos da qualidade de produtos farmacêuticos, são relevantes, pois podem gerar diferenças na biodisponibilidade, comprometendo a farmacocinética do produto. Todos os testes realizados tiveram seus resultados analisados de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira e outros códigos vigentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998; PORTELA et al., 2010).

5.1. Caracterização da Substância Química de Referência (SQR)

No presente trabalho utilizou-se como SQR uma matéria-prima de mesalazina adquirida da Empresa Pharmanostra. A caracterização da matéria-prima é necessária quando não se utiliza padrão de referência a fim de garantir sua identidade (ANVISA, 2010).

De acordo com o FDA, existem duas categorias de SQR: as compendiais, as quais são obtidas de fontes como USP e não necessitam de caracterização posterior, e as não compendiais que são aquelas com elevado teor de pureza, mas que devem ser cuidadosamente caracterizados para garantir sua identidade, potência e pureza. Com o objetivo de caracterizar a matéria-prima utilizada como SQR, foram empregadas as técnicas analíticas a seguir apresentadas (SWARTZ; KRULL, 1998).

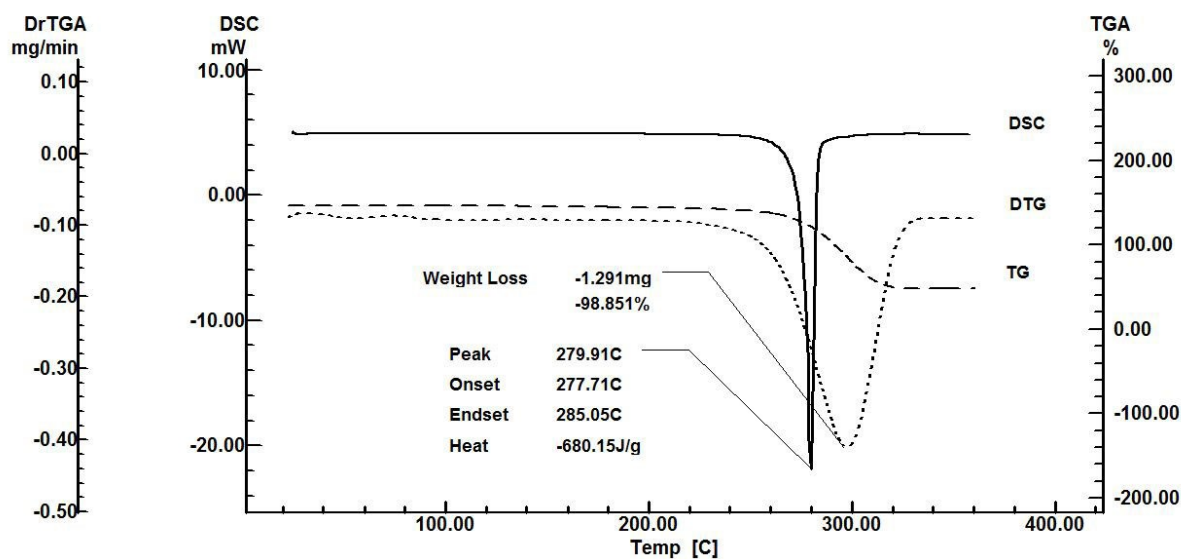
5.1.1. Análise Térmica

Nesse estudo, foram realizadas as técnicas de DSC e TG. A calorimetria exploratória diferencial (DSC) compreende juntamente com a TG uma ferramenta termoneanalítica que permite a avaliação de eventos endotérmicos e exotérmicos da amostra quando submetida a uma variação de entalpia durante um processo de aquecimento e resfriamento. Já a termogravimetria (TG) é constituída de uma termobalança que permite, avaliar a mudança da massa de uma determinada amostra (perda ou ganho de massa) sendo mensurada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida à programação controlada de temperatura (BERNAL, 2002; FIGUEIREDO, 2012).

Analisando a curva obtida por calorimetria exploratória diferencial (DSC) da mesalazina SQR (Figura 6), pode-se observar um evento endotérmico entre 277,71 °C e 285,05°C com o máximo em 279,91°C significando a fusão da substância em análise (PRETORO, 2010).

Os resultados de TG são mostrados na figura 6, e pode se observar que houve uma decomposição do fármaco logo após a sua fusão, perdendo a quantidade referente a 1,29 mg, ou seja, 98,85 % (BERNAL, 2002).

Figura 6. Dados térmicos referentes à mesalazina SQR. Curvas DSC e TG.

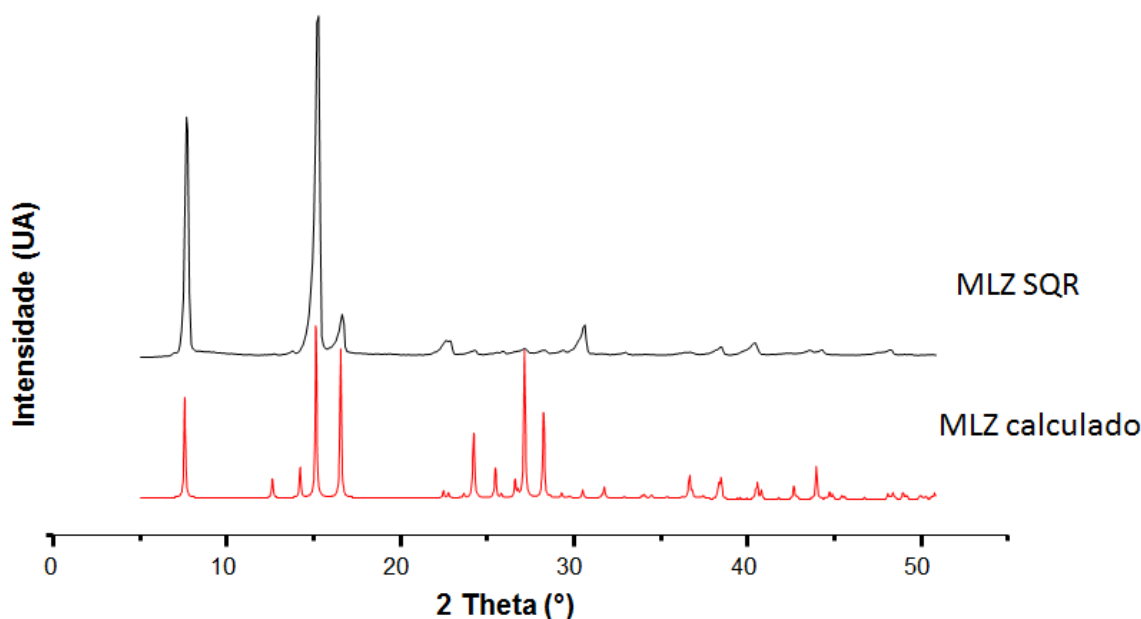


5.1.2. DRXP

A figura 7 apresenta o resultado da análise da MLZ SQR por DRXP e o padrão de difração calculado para MLZ descrito por Banic-Tomasic et al. (1996) e depositada no CSD (Cambridge Structural Database). Observou-se que a matéria-prima apresenta picos de difração bem definidos e correspondentes com o padrão de difração calculado, confirmando, assim a identidade da estrutura cristalina de MLZ.

A difração de raios X pó (DRPX) é uma técnica com a finalidade de caracterizar a estrutura cristalina da substância a ser analisada (MACHADO, et al., 2011).

Figura 7. Difratoograma comparando mesalazina SQR com o padrão de difração calculado. * As intensidades não estão representadas equivalentes.



5.1.3. Espectrofotometria na região do ultravioleta (UV)

A espectrofotometria na região do ultravioleta é aplicada para determinar compostos orgânicos e inorgânicos, presentes em uma substância, sendo utilizada, por exemplo, na identificação do princípio ativo de fármacos (SILVERSTEIN, 2004).

O espectro de absorção na região do ultravioleta obtido apresentou um máximo de absorção próximo de 230 nm, variação não superior a 3%, conforme especificado na

Farmacopeia Americana (USP 29, 2006), obtendo uma absorvância próxima de 230 nm com não mais de 3% de variação.

5.1.4. Infravermelho (IV)

A análise do infravermelho é um teste com a finalidade qualitativa. Esse teste apresenta um espectro que relaciona a transmitância (%) *versus* número de onda (cm^{-1}). No espectro, essas bandas e suas intensidades são características de uma molécula ou então de grupamentos funcionas e ligações, indicando a ocorrência ou não de absorção pelo material de energia associada aquele comprimento de onda (FIGUEIREDO, 2012).

O espectro apresentado na figura 8 mostra as principais bandas características da mesalazina SQR, podendo ser comparada com o espectro de mesalazina padrão de referência (Figura 9), descrito na British Pharmacopoeia (2013). Na região de 1648 cm^{-1} , encontram-se bandas relacionadas com o estiramento de $\text{C}=\text{O}$, como a banda na região próxima de 1620 cm^{-1} , está relacionada com a deformação de $\text{N}-\text{H}$ e por fim, a banda de 1352 cm^{-1} está relacionada aos estiramentos de $\text{C}-\text{N}$. (RODRIGUES, 2012 ; SOLIMAN, 2013).

Figura 8. Espectro infravermelho mesalazina SQR.

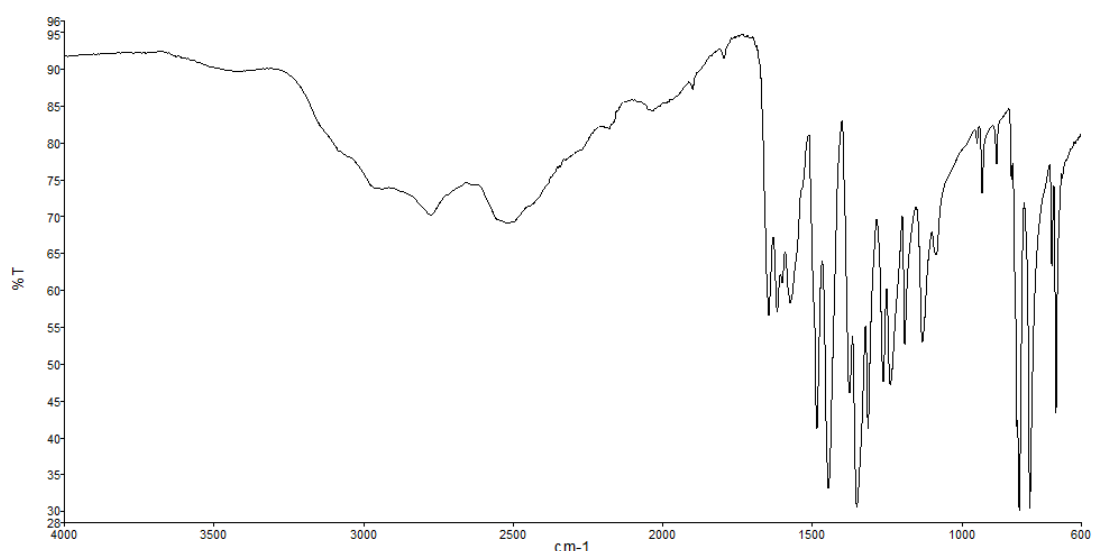
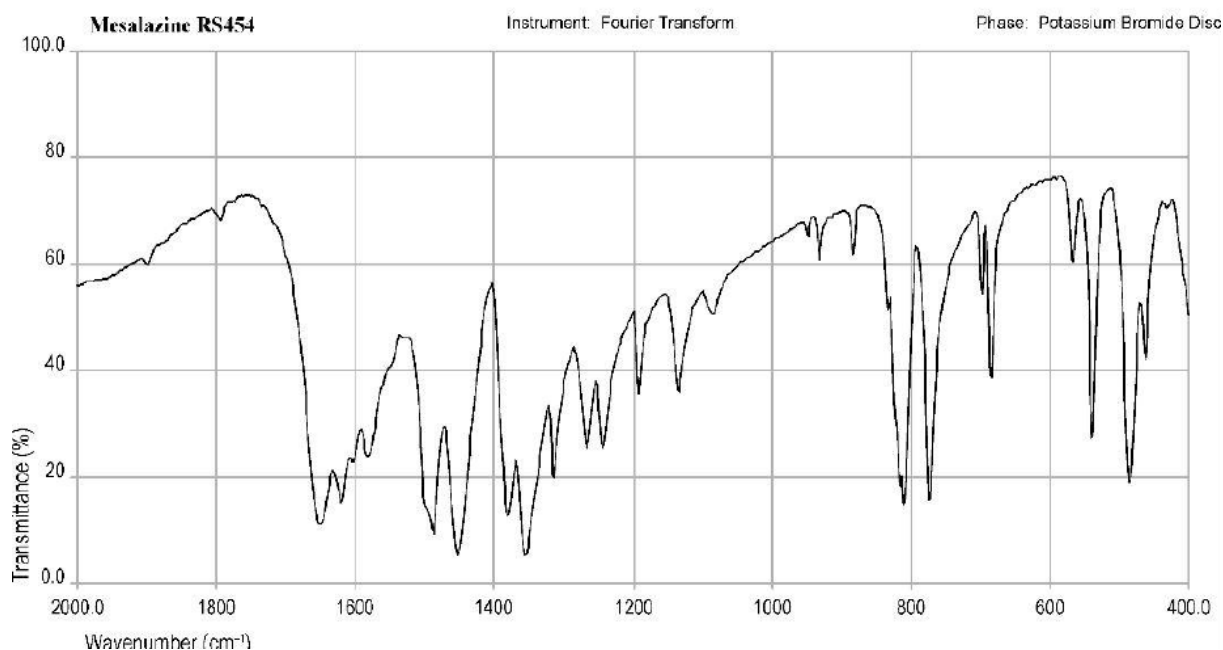


Figura 9. Espectro da mesalazina padrão de referência.



Fonte: British Pharmacopoeia, 2013.

5.1.5. pH

De acordo com a Farmacopeia Americana (USP 29, 2006), a suspensão de mesalazina deve apresentar pH na faixa de 3,5 – 4,5. A amostra analisada, apresentou pH de 4,1, cumprindo com as especificações.

5.2. Avaliação das características dos comprimidos

Existe hoje, uma variedade de formulações que possuem excipientes em quantidades maiores do que o princípio ativo, em consequência a isso, os excipientes favorecem para que o produto tenha uma biodisponibilidade desejada. Apesar dessa vantagem, existem alguns riscos na utilização de alguns deles, principalmente quando se trata das concentrações utilizadas e a compatibilidade entre si, por isso, os excipientes devem ser submetidos a ensaios de controle de qualidade preconizados em compêndios oficiais apresentando resultados em conformidade dos valores especificados individualmente para que possam ser introduzidos com segurança e, conseqüentemente seu uso aprovado. A tabela 3 apresenta os excipientes presentes nas formulações e suas respectivas funções (SILVA, 2013).

Como esperado para uma formulação de comprimidos de liberação modificada, estão presentes nas formulações deste trabalho excipientes que possibilitam esta modificação, tais como a presença de polímeros.

Tabela 3. Excipientes da formulação de mesalazina -Mesacol® 400 mg e Mesacol® 800 mg e suas funções.

MESACOL® 400 mg e 800 mg	
Excipiente	Função
Lactose monoidratada	Diluyente
Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
Talco	Lubrificante e/ou diluyente
Povidona	Desintegrante
Dióxido de silício coloidal	Antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico	Previne degradação de fármacos
Metacrilato de etila	Polímero sintético
Citrato de trietila	Agente plastificante
Óxido de ferro amarelo	Corante
Óxido férrico vermelho	Corante
Macrogol 6000	Agente osmótico
Estearato de magnésio	Lubrificante

Em relação ao peso, sua determinação possibilita analisar se as unidades de um mesmo lote apresentam uma homogeneidade de peso. Caso alguma etapa de fabricação não seja controlada, pode ocorrer em uma inadequada distribuição de princípio ativo e excipientes, afetando significativamente na concentração de princípio ativo em cada unidade, podendo acarretar em uma superdose, ou então em uma quantidade inapropriada de excipiente, interferindo no desempenho de desintegração, solubilização e absorção do fármaco (LINSBINSKI, 2008).

A tabela 4 apresenta os resultados do teste de peso realizados com os comprimidos de mesalazina de 400 mg e 800 mg. A amostra de Mesacol® 400 mg apresentou uma unidade fora do limite especificado (variação de peso de $(\pm 5\%)$), porém, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010), essa amostra ainda está em conformidade, pois a tolerância é de no máximo duas unidades fora do limite especificado. Portanto, as duas amostras cumpriram com as especificações para o teste de variação de peso descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010).

Tabela 4. Valores individuais (mg) obtidos para determinação de peso médio (PM), variação máxima e mínima e limites inferior e superior permitidos para os comprimidos analisados.

Comprimidos	Mesacol® 400 mg	Mesacol® 800 mg
1	560,65	1160,90
2	540,81	1113,80
3	564,73	1137,95
4	566,28	1100,60
5	569,28	1179,88
6	567,50	1112,90
7	564,17	1125,24
8	569,41	1107,43
9	541,82	1126,22
10	557,53	1125,06
11	553,85	1118,12
12	535,77	1110,93
13	562,66	1140,48
14	551,99	1091,03
15	551,13	1095,34
16	550,24	1149,80
17	573,21	1116,60
18	527,29	1141,20
19	552,62	1121,02
20	557,83	1111,03
Média	555,94	1124,27
PM ± 5%	555,94 ± 5%	1124,27 ± 5%
Limite inferior	528,94	1068,05
Limite superior	583,74	1180,50
Desvio padrão	12,268	22,139474

A dureza é um teste realizado para determinar a resistência dos comprimidos aos choques mecânicos que eles estarão sujeitos no processo de produção, armazenamento,

transporte, distribuição, manuseio pelo paciente, quedas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Os resultados deste teste estão apresentados na tabela 5. Não há especificação para o teste de dureza na Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010). Entretanto, observa-se, que a formulação de Mesacol® 800 mg apresentou, como esperado, uma dureza maior, visto que esta formulação possui um maior peso.

Tabela 5. Valores obtidos na determinação de dureza de comprimidos contendo mesalazina. Kgf= quilograma força.

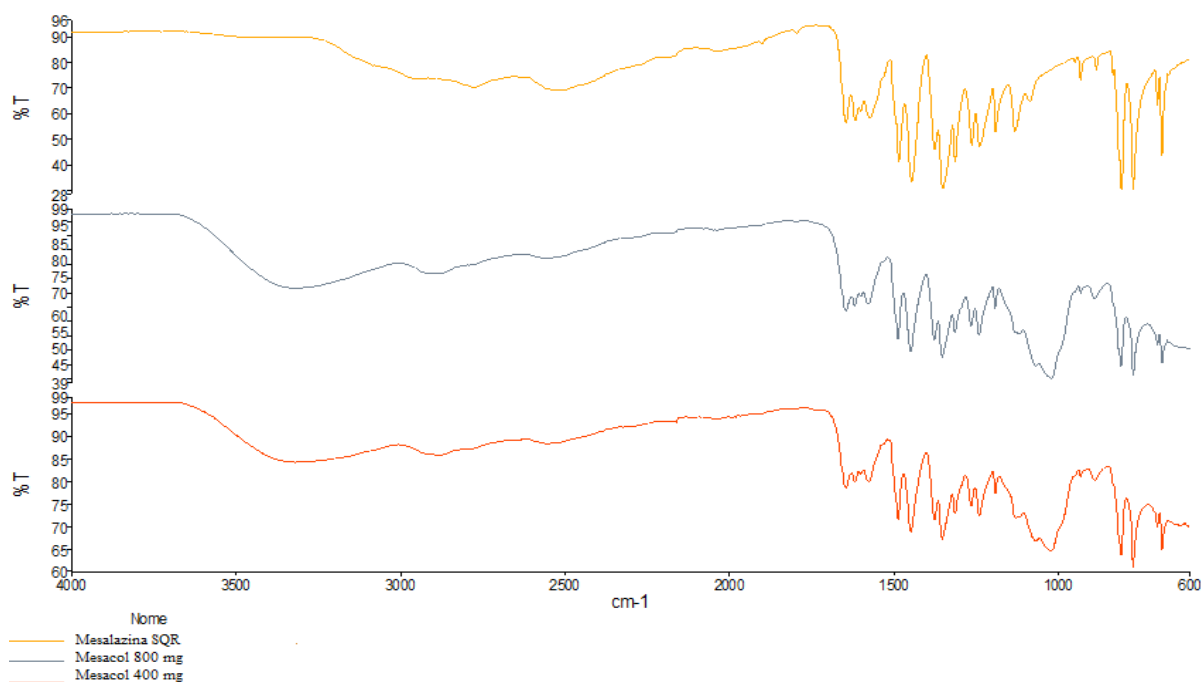
DUREZA (kgf)		
Comprimidos	Mesacol® 400 mg	Mesacol® 800 mg
1	11,4	18,1
2	12,1	14,2
3	13,7	19,8
4	11,6	17,4
5	10,7	16,5
Média	11,9	17,2

O teste de identificação, realizado por infravermelho, permite a comparação entre o espectro da amostra com um espectro de um padrão do fármaco, possibilitando distinguir as substâncias com diferenças estruturais. A espectroscopia na região do infravermelho é uma análise de grande importância sendo um dos principais recursos para a identificação e elucidação estrutural de substâncias orgânicas (LOPES E FASCIO, 2004; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Analisando o espectro obtido com as duas amostras em comparação à matéria-prima utilizada como SQR (figura 10), é possível verificar que as frequências e intensidades das bandas são constantes tanto nas amostras quanto na matéria-prima, indicando que se trata de uma mesma substância, as variações presentes na mesalazina podem ser percebidas principalmente na região 1648 cm^{-1} , estando relacionadas com estiramentos de C=O como pode ser observado na figura 10. Também há a presença de uma banda na região próxima de

1620 cm^{-1} , relacionada com a deformação de N-H. A banda de 1352 cm^{-1} está relacionada aos estiramentos C-N. Observou-se, ainda, duas bandas que apareceram no espectro das amostras, que não estão presentes na MLZ SQR, uma na região de 1023 cm^{-1} e outra próxima à região de 3300 cm^{-1} . A banda em 3300 cm^{-1} pode ter ocorrido devido à presença de água, utilizada no preparo das amostras, enquanto a banda em torno de 1023 cm^{-1} pode ter aparecido devido a presença de algum excipiente da formulação (SOLIMAN, 2013; RODRIGUES, 2012).

Figura 10. Espectro no infravermelho das amostras de Mesacol® 400 mg e Mesacol® 800 mg e mesalazina SQR.



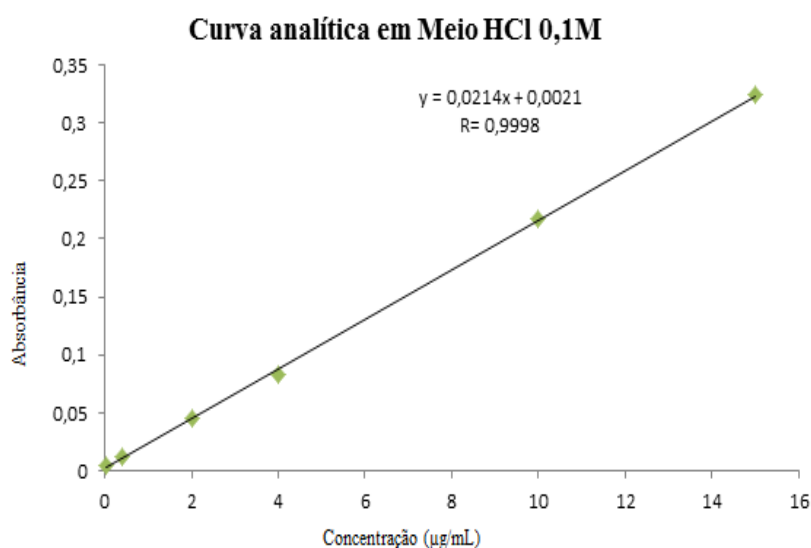
Fármacos administrados em formas farmacêuticas de uso oral, como os comprimidos, dependem da capacidade de se libertarem das formulações para solubilizar e ser absorvidos pelo organismo. Os estudos de dissolução permitem avaliar a liberação de um fármaco em tempos pré-determinados. No caso de formas farmacêuticas sólidas, a dissolução pode ser afetada devido a falhas técnicas de fabricação, do mesmo modo que alguns excipientes podem beneficiar ou dificultar a dissolução, fatores estes que afetam significativamente a biodisponibilidade do medicamento (BRUM et al., 2012).

O teste de dissolução quantifica a substância ativa, obtendo um resultado expresso em porcentagem da quantidade de princípio ativo liberado em acordo com o declarado no rótulo do produto. Neste teste, o fármaco é liberado no meio de dissolução quando submetido à ação de aparelhagem específica, tempo especificado, sob condições experimentais preconizadas na

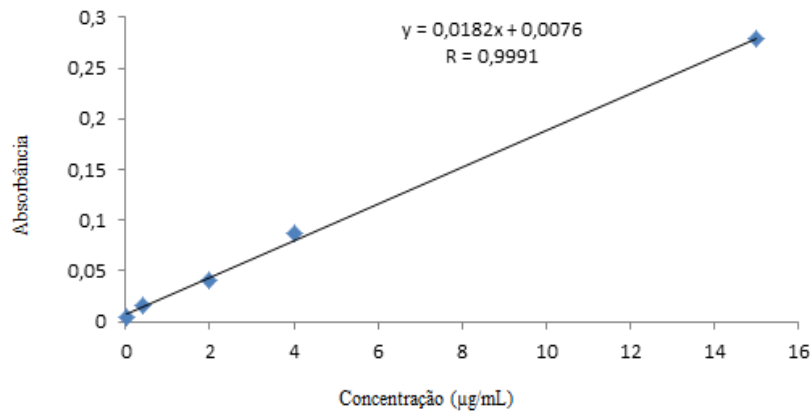
Farmacopeia. Já o perfil de dissolução, por sua vez, permite avaliar a cinética do medicamento através de inúmeras coletas do meio de dissolução em tempos adequados para determinar a velocidade e eficiência do processo, com a finalidade de obter a porcentagem do fármaco dissolvido em função do tempo. A comparação de perfis de dissolução entre diferentes especialidades é importante quando se deseja conhecer o comportamento do medicamento antes da realização dos estudos de bioequivalência em humanos, sendo também relevantes para isenção de testes de bioequivalência de menores dosagens do medicamento para alterações pós-registros (MARCOLONGO, 2003; AGUIAR, 2005; LINSBINSKI, 2008; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para avaliar a liberação da mesalazina, utilizaram-se dois aparatos de dissolução, II e III, utilizando as condições empregadas na Farmacopeia Americana e artigo previamente publicado (FARMACOPEIA AMERICANA, USP 29, 2006; ANDREAS et al., 2015), conforme já apresentado na tabela 1 e 2. O teste foi realizado em três diferentes meios: ácido clorídrico 0,1 M, tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2, e as amostras foram analisadas por espectrofotometria no ultravioleta. Para cada meio de dissolução foram construídas curvas analíticas, as quais estão apresentadas na figura 11, juntamente com as equações da reta e coeficientes de correlação específicos. Os coeficientes de correlação das três curvas foram superiores a 0,999, indicando que existe forte associação entre absorbância e concentração, demonstrando a linearidade do método.

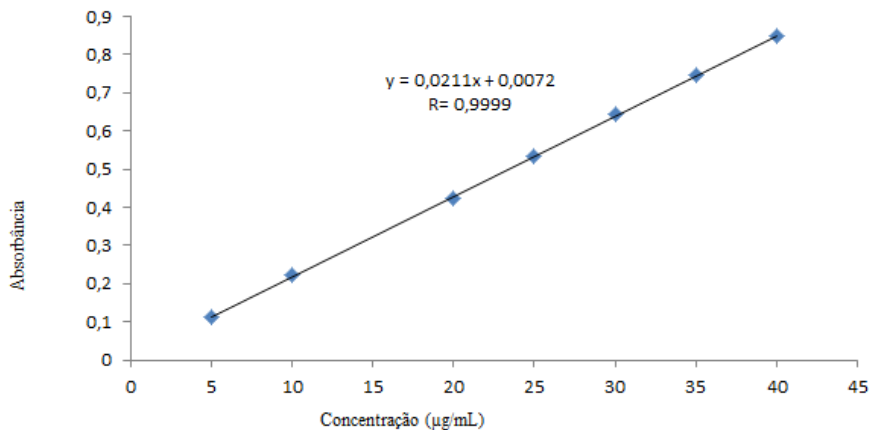
Figura 11. Curvas analíticas dos meios HCl 0,1 M, tampão fosfato pH 6,0 e tampão fosfato pH 7,2.



Curva analítica Meio Tampão Fosfato pH 6,0



Curva analítica Meio Tampão Fosfato pH 7,2



Os resultados dos perfis de dissolução das amostras de mesalazina estão apresentados nas tabelas 6 (Mesacol® 400 mg) e 7 (Mesacol® 800 mg). Conforme preconizado na Farmacopeia Americana (USP 29, 2006), no primeiro e segundo estágios (meio HCl 0,1M e meio tampão fosfato pH 6,0) nenhum valor individual das unidades testadas deve exceder 1% da quantidade declarada. Já no terceiro estágio (meio tampão fosfato pH 7,2), a quantidade de mesalazina liberada não pode ser inferior a 80% da quantidade declarada. Sendo assim, as amostras analisadas no teste de dissolução, encontraram-se em conformidade com as especificações estabelecidas pela monografia do fármaco. A avaliação do perfil de dissolução das amostras de MLZ, em diferentes aparatos teve por objetivo verificar se haveria influência na liberação do fármaco principalmente relacionada ao volume do meio. No aparato II foram utilizados 900 mL de meio em cada cuba, enquanto no aparato III utilizou-se 235 mL. Considerando as condições e os volumes dos meios nos diferentes aparatos, não seria possível manter a condição sink para a MLZ na concentração de 800 mg no aparato III. Entretanto esta

situação não interferiu no perfil de dissolução, pois, não houve diferença significativa na liberação do fármaco nos diferentes aparatos utilizados, como pode ser observado nas Tabelas 6 e 7. Desta forma, o aparato III, que utiliza menos meio e, apresenta maior facilidade de operação quando comparado ao aparato II, poderia ser utilizado na rotina do controle de qualidade de comprimidos de MLZ.

Tabela 6. Valores do perfil de dissolução de Mesacol® 400 mg nos aparatos II e III.

Tempo (min)	Meio de dissolução	Mesacol® 400 mg (%)	Mesacol® 400 mg (%)
30	HCl 0,1N	0,11	0,07
60	HCl 0,1N	0,11	0,07
90	HCl 0,1N	0,11	0,09
120	HCl 0,1N	0,12	0,09
150	Tampão fosfato pH 6,0	0,16	0,06
180	Tampão fosfato pH 6,0	0,15	0,06
210	Tampão fosfato pH 7,2	101,21 ± 3,06	98,22 ± 3,37
240	Tampão fosfato pH 7,2	103,84 ± 0,32	100,43 ± 1,66
270	Tampão fosfato pH 7,2	102,70 ± 2,62	100,90 ± 0,75

Tabela 7. Valores do perfil de dissolução de Mesacol® 800 mg nos aparatos II e III.

Tempo (min)	Meio de dissolução	Mesacol® 800 mg(%)	Mesacol® 800 mg (%)
30	HCl 0,1N	0,06	0,06
60	HCl 0,1N	0,05	0,07
90	HCl 0,1N	0,05	0,09
120	HCl 0,1N	0,06	0,14
150	Tampão fosfato pH 6,0	0,07	0,36
180	Tampão fosfato pH 6,0	0,08	0,81
210	Tampão fosfato pH 7,2	97,68 ± 0,64	39,79 ± 13,36
240	Tampão fosfato pH 7,2	99,70 ± 0,75	101,22 ± 1,96
270	Tampão fosfato pH 7,2	101,10 ± 0,72	102,76 ± 1,86

Conforme o perfil de dissolução apresentado na Figura 12 (A e B), verifica-se uma curva sigmoide apresentando um comportamento característico nos diferentes valores de pH, com valores menores que 1% e em pH 1,0 e pH 6,0. Após a dissolução do revestimento, a

liberação ocorre muito rapidamente com valores maiores que 80% em pH 7,2, correspondendo aos valores estabelecidos. Observou-se, no entanto, que não houve diferença significativa na liberação do fármaco nos diferentes aparatos utilizados, exceto para a amostra de Mesacol® 800 mg no aparato III, no tempo de coleta de 210 minutos, verificou-se (Figura 13) um comportamento diferente. O resultado do porcentual de liberação do fármaco foi de 39,79 %, com elevado desvio padrão (13,36), esse fato é explicado, pois durante a realização do teste, foi possível analisar que assim que o meio de dissolução dissolvia o revestimento do comprimido, o fármaco era liberado rapidamente e, com isso, no tempo final da dissolução as amostras obtiveram liberações superiores a 80 % do valor declarado (DÉO, 2009).

Figura 12 . Perfil de dissolução nos aparatos II e III de Mesacol® 400 mg (A) e Mesacol® 800 mg (B).

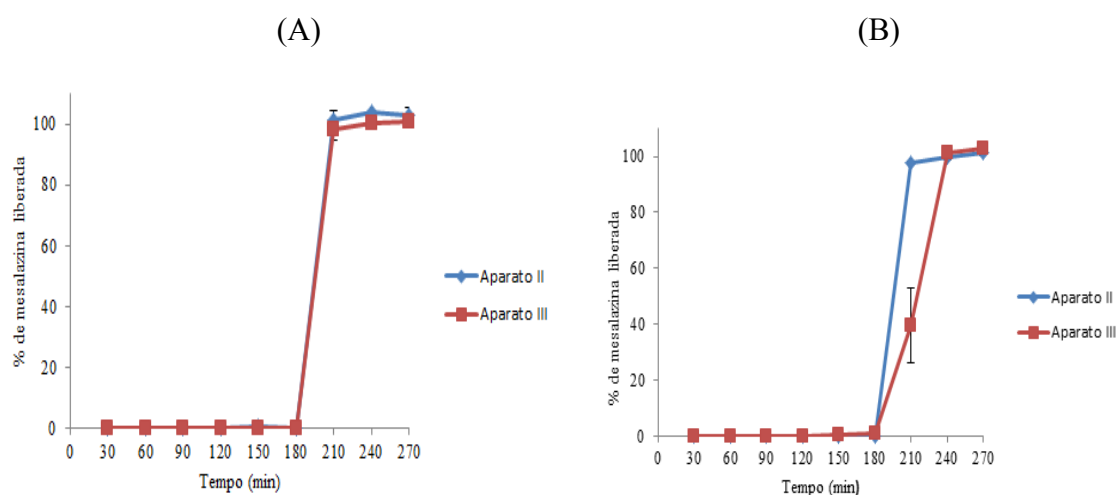
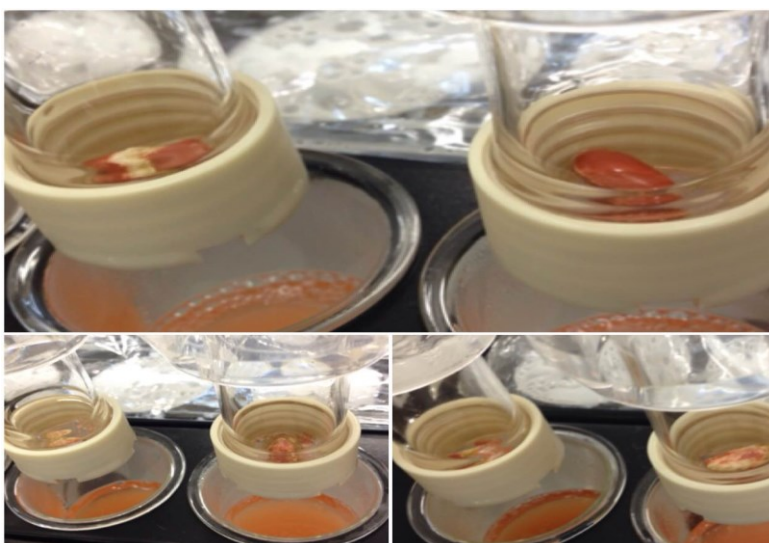


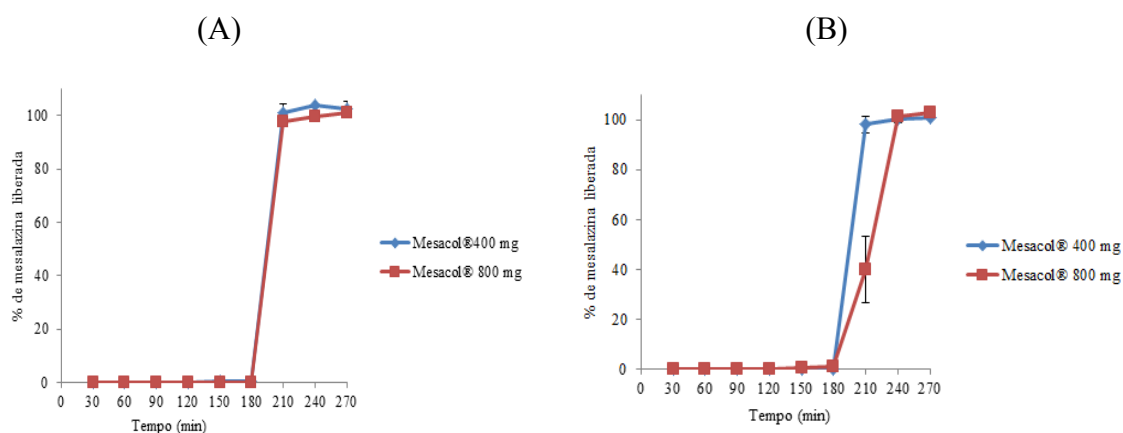
Figura 13. Comportamento de Mesacol® 800 mg na coleta do tempo de 210 minutos, no aparato III.



Realizou-se, também, a comparação dos perfis entre as duas concentrações estudadas (400 e 800 mg) (Figura 13). Para realizar a comparação de perfis de dissolução a ANVISA

recomenda que seja utilizado o Método Modelo Independente Simples, calculando o fato de semelhança f_2 . No entanto, para aplicar este método, devem ser seguidos alguns critérios dentre eles está a utilização de apenas um ponto com dissolução acima de 85%, fato este que limitou a aplicação deste método para as amostras analisadas. Desta forma, utilizou-se o teste t-student, o qual avalia hipóteses usando conceitos estatísticos para recusar ou não uma hipótese nula quando a estatística segue uma distribuição t-student. Os resultados indicaram que não houve diferença significativa entre as diferentes concentrações, considerando $P < 0,05$ (SILVA, 2014; ANVISA, 2010).

Figura 14. Perfil de dissolução de Mesacol® 400 mg e 800 mg no aparato II (A) e aparato III (B) .



O teste de doseamento é ideal para assegurar que o paciente esteja recebendo o medicamento em doses corretas e de modo seguro, ou seja, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade do princípio ativo próximo da quantidade declarada de acordo com a faixa limite. Valores fora da faixa especificada podem levar a uma sub-dose ou superdose após a administração, podendo levar à ineficácia do tratamento ou intoxicação respectivamente. De acordo com a monografia da mesalazina, a porcentagem de princípio ativo deve estar entre 90% e 110% do valor declarado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; FARMACOPEIA AMERICANA, 2006). No presente trabalho, utilizou-se a espectrofotometria de absorção no ultravioleta (UV), a metodologia previamente desenvolvida e validada por Moharana e colaboradores (2011). O teor médio encontrado para de Mesacol® 400 mg foi de $95,66\% \pm 0,61$, já para a amostra de Mesacol® 800 mg foi de $97,71\% \pm 1,91\%$. Os resultados do doseamento das amostras encontram-se em conformidade com os valores preconizados (FARMACOPEIA AMERICANA, 2006; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O principal propósito do presente trabalho era correlacionar algum desvio de qualidade com a queixa de ineficácia ao tratamento de pacientes que fazem uso da mesalazina, atendidos pela Farmácia Escola, de que o comprimido estaria saindo de forma íntegra nas fezes. Considerando que nos testes realizados não foram observados desvios em relação às especificações farmacopeias, avaliou-se outras possíveis variáveis relacionados com este problema.

Em condições fisiológicas em um indivíduo saudável, o aumento em várias unidades do pH entre o estômago e a região proximal do intestino delgado, acontece devido à neutralização do conteúdo gástrico pelas secreções pancreáticas alcalinas. A secreção de bicarbonato por parte da mucosa do intestino delgado, favorecerá para um aumento progressivo do pH até atingir o seu valor máximo no íleo. Na região do cólon, esse conteúdo intestinal, é fermentado pelas bactérias colônicas originando ácidos graxos de cadeia curta e íon hidrogênio, resultando em uma diminuição de pH. Paralelamente acontece o metabolismo bacteriano de proteínas, aminoácidos, e, especialmente ureia, contribuindo para o aumento progressivo do pH do cólon (FREIRE, 2006).

Visto que as doenças inflamatórias intestinais são caracterizadas por inflamações ao longo do trato gastrointestinal, provocando cólicas abdominais recorrentes e diarreia, pode ocasionar uma variação de pH na região afetada. O medicamento analisado neste estudo, trata-se de uma formulação com a tecnologia de revestimento pH dependente, com uma ação anti-inflamatória de ação local, sendo de extrema importância que esse fármaco seja liberado devidamente no local afetado. Com base nisso, é necessário conhecer as características anatomofisiológicas, a capacidade de absorção e, principalmente a variabilidade inter e intraindividual dos pacientes. Estudos relatam que o pH intestinal em pacientes diagnosticados com DII sofrem uma redução em relação aos indivíduos saudáveis, devido à severidade e extensões das lesões. Os níveis de pH mais baixos do que 7,0, acontecem devido à inflamação, que reduz a secreção de bicarbonato na mucosa, ocasionando aumento da produção de ácido láctico. Há também a produção de ácidos graxos de cadeia curta, e por fim, a alteração do metabolismo bacteriano. Em consequência a essa inflamação, a permeabilidade da mucosa é aumentada, devido à presença das toxinas bacterianas, enterotoxinas e citotoxinas, e a camada de muco protetora do intestino fica anormalmente fina. (FREIRE, et al. 2006; TENJARLA, 2015).

A absorção da mesalazina acontece em relação ao tempo que o princípio ativo fica em contato com a mucosa, e essa variável está relacionada com o tempo do trânsito gastrointestinal, tempo de residência no estômago, e no cólon. Dessa maneira, um tempo de trânsito gastrointestinal rápido, diminui o tempo para que ocorra a desintegração da forma farmacêutica e aconteça absorção adequada. Em relação ao tempo de residência no estômago, este é dependente da quantidade de alimento ingerido, do valor energético, da natureza da refeição (carboidrato, aminoácido, lipídeo), da viscosidade do alimento, da acidez, da temperatura, e da motilidade do estômago, que podem variar muito de indivíduo para indivíduo. Além dessa variação interindividual, existe ainda fatores intraindividuais como patologias e questões emocionais (FREIRE, 2006).

Com base nos resultados obtidos não foi possível correlacionar a queixa dos pacientes com algum desvio de qualidade nas amostras analisadas, e a liberação dos comprimidos inteiros, pelas fezes, pode ser decorrente das alterações fisiológicas em consequência da própria doença.

6. CONCLUSÕES

As formas farmacêuticas com liberação modificada pH dependentes fornecem grandes vantagens quando há necessidade de tratamento local eficaz. Porém, existem algumas dificuldades ao lidar com as diferenças intra e interindividuais, como tempo do trânsito gastrointestinal, variações de pH, tempo de residência gástrica, alimentação e motilidade.

A avaliação e comparação da qualidade dos comprimidos revestidos de mesalazina dispensados na Farmácia Escola da UFSC, rejeitam as suspeitas de que seja algum problema com a qualidade do medicamento. É evidente que existem outros fatores que estejam contribuindo para que esse medicamento esteja saindo de forma íntegra nas fezes dos pacientes, comprometendo o tratamento e, principalmente, a adesão pelo usuário. Um exemplo seriam as características patológicas do trato gastrointestinal de pacientes com DII, que comprometem a constituição do trato gastrointestinal, causando variação de pH.

É necessário investigar e reavaliar o comportamento dos sistemas de liberação modificada pH dependentes dos fármacos utilizados em pacientes diagnosticados com a doença inflamatória intestinal, pois existem evidências de que a DII, pode acarretar em um resultado negativo nas variáveis de tempo, pH e microflora do cólon devido as inflamações recorrentes. Caso ocorra alguma mudança nessas variáveis, poderá haver alteração significativa na desintegração e na dissolução do fármaco comprometendo a eficácia e adesão ao tratamento. Por isso, é de grande importância que se tenha estudos para averiguar possíveis soluções na busca de um tratamento eficaz.

7. REFERÊNCIAS

ABDELLAH, Abubaker.; NOORDIN, Mohamed Ibrahim.; ISMAIL, Wan Azman Wan. Importance and globalization status of goos manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. **Saudi Pharmaceutical Journal**. p. 13, 2015.

ACTIS, Giovanni.; PAZIENZA, Paola.; ROSINA, Floriano. Mesalamine for inflammatory bowel disease: recente reappraisals. **Inflammation & Allergy – Drug Targets. Benthan Science Publishers Ltda**. v. 7, n^o1. p. 1-5, 2008.

AGUIAR, Geysa et al. Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. **Brazilian Journal of Pharmaceuticals Sciences**, São Paulo, v. 41, n. 4, p.1-8, 2005.

ALLEN,Jr., LOYD,V; Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada. In: LOYD,V.; POPOVICH,Nicholas.; ANSEL,Howard. **Formas farmacêuticas e sistemas de Liberação de Fármacos**. 8.Ed.Porto Alegre:Artmed. p.283, 2007.

ANDREAS, Cord J. et al. In vitro biorelevant models for evaluating modified release mesalamine products to forecast the effect of formulation and meal intake on drug release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s.l.], v. 97, p.39-50, 2015.

BERNAL,Cláudia et al. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais –DSC. **Química Nova**. v. 25, n. 5. p.1-7, 2002.

BRASIL. Portal da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/> Acesso em 20 de maio de 2015.

BRASIL. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA). Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/> Acesso em 10 de maio de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Portaria n^o 1.554 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do componente especializado da assistência farmacêutica no âmbito do sistema único de saúde (SUS). Disponível em< <http://bvsms.saude.gov.br/>>, acesso em 02 de junho de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Portaria n ° 966, de 2 de outubro de 2014. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de crohn. Disponível em < <http://u.saude.gov.br/>> acesso em 19 de março de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Portaria n ° 3.916, de 30 de outubro de 1998. Política nacional de medicamentos. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/>, acesso em 02 de junho de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução n ° 2.703 de 7 de agosto de 2008. Disponível em <http://www.sindromed-rj.com.br/> , acesso em 19 de março de 2015.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n ° 31 de agosto de 2010. Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/>, acesso em 25 de novembro de 2015.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n ° 17 de abril de 2010. Boas práticas de Fabricação de medicamentos. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html, acesso em 17 de novembro de 2015.

BRUM, Thiele Faccim et al.; Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo paracetamol. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. p.1-8, 2012.

DÉO, Simone Cristina. **Desenvolvimento de sistema multiparticulado contendo péletes de mesalazina revestidos com derivado metacrílico**. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5. ed Brasília. v 1, 2010.

FIGUEIREDO, Laysa Pires. **Análise de excipiente em comprimidos de fármacos comercializados**. 2012. 168 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacia, Universidade Federal do Abc, Santo André, 2012.

FREEMAN, Hugh. Natural history and long –term clinical course of Crohn’s disease. **World Journal of Gastroenterology**. p.31-36, 2014.

FREIRE, Ana Cristina et al. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I- O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Coimbra, v. 42, n. 3, p.1-17, 2006.

GARBACZ, Grzegorz et al. Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. **Journal Pharmacy and Pharmacology**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.199-208, 2014.

HUTFLESS, Susan et al. Pharmacologic therapies for the management of crohn's disease: comparative effectiveness. Number 131. **Agency for healthcare Research and Quality**.p. 241 ,2014.

IONASHIRO, Massao. **Fundamentos da termogravimetria análise térmica diferencial calorimetria exploratória diferencial**. Araraquara: Giz. p.1-96, 2004.

LACUCCI, Marieta.; SILVA, Shanika.; GHASH, Subarata. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendu topic once again?. **Can Journal Gastroenterology** v. 24 , 2010.

LOPES, Wilson Araújo.; FASCIO, Miguel. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química nova**.v. 27. n.4. p. 1-4, 2004.

MACHADO, André da Silveira et al. QUANTIFICAÇÃO POR DRX DOS COMPONENTES CARBONOSOS PRESENTES NO PÓ DE BALÃO DO ALTO FORNO.**Tecnologia em Metalurgia e Materiais**. v. 8, n. 4, p.254-260, 2011.

MARCOLONGO, Raquel. **Dissolução de medicamentos:** fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. 127 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MOHARANA, A.; BANERJEE, M.; PANDA, S.; MUDULI, J. Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of mesalamine in bulk and tablete formulation. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v.3. p. 19-21, 2010

PEZZINI, Bianca Ramos et al. Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. São Paulo. p. 1-8, 2015.

PORTELA, A.S.; LEAL, A.A.F.; WERNER, R.P.B.; SIMÕES, M.O.S.; MEDEIROS, A.C.D. Políticas públicas de medicamentos: trajetória e desafios. **Revista Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, 2010.

PRETORO, G. di et al. Extrusion–spherionisation of highly loaded 5-ASA multiparticulate dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 402, n. 1-2, p.153-164, 2010.

QUEIROZ FILHO, Angelo. Diário oficial da união nº 152, sexta-feira, 8 de agosto de 2008.

SANTA CATARINA. Secretaria Municipal de Saúde. Relação Municipal de Medicamentos (REMUME). Disponível em: <http://www.pmf.sc.gov.br/> Acesso em 20 de maio de 2015.

SANTA CATARINA. Secretaria de estado da Saúde de Santa Catarina. Disponível em: <http://portalses.saude.sc.gov.br/> Acesso em 09 de novembro de 2015.

SARLO, Roberta.; BARRETO, Carolina.; DOMINGUES, Tânia. Compreendendo a vivência do paciente portador da doença de Crohn. São Paulo.p.7, 2008.

SELLIN, Joseph, PASRICHA, Pankaj.; Tratamento farmacológico da doença inflamatória intestinal. In:_____GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman; BRUTON, Laurence L. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. Ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006.

SILVA, Delaman C. **Ensaio físico dos excipientes e avaliação das farmacopeias**. 2013. 54f. Dissertação (pós-graduação)- Especialização em tecnologias industriais farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de tecnologia em fármacos, Rio de Janeiro, 2013.

SILVA, Tais Medeiros. **Teste t-Student: teste igualdade de variâncias**. 2014. 14 f. TCC (Graduação) - Curso de Estatística, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, 2014.

Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos** 5ª ed., LTC, 2004.

SIPAHI M.; LEITE, André.; DAMIAO,Andérson. Uso racional da mesalazina na doença de Crohn. **Educação Médica Continuada**. p. 1-6. 2005.

SOLIMAN, Madiha H.; MOHAMED, Gehad G. Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) new complexes of 5-aminosalicylic acid: Spectroscopic, thermal characterization biological activity studies. **Journal Elsevier**. .p.1-8.2013.

SWARTZ, M. E.; KRULL, I. S. Validação de métodos cromatográficos. **Pharmaceutical Technology**, v. 2, p. 12-20, 1998.

SWEETMAN, Sean C.; **The Complete Drug Reference**.33.Ed.2002.

TENJARLA, Sринi. Dissolution of Commercially Available Mesalamine Formulations at Various pH Levels. **Drugs R& D**. v. 15, n. 2, p.211-215. 2015.

THE BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery Office Books, 1999.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). USP 29. Rockville. United States Pharmacopeia Convention, 2006.

TOMISISC, Z. Banic-; PRODIC, B. Kojic-; SIROLA, I.. Hydrogen bonds in the crystal packings of mesalazine and mesalazine hydrochloride. **Journal of Molecular Structure**, Croatia, p.1-12, 1996.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Farmácia Escola. Disponível em: <http://farmaciaescola.ccs.ufsc.br/> Acesso em 15 de maio de 2015.

VILLANOVA, Janaina C.o. et al. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Ciência e Tecnologia**, Belo Horizonte, v. 20, n. 1, p.51-64, 2010.

YAMAMOTO, Takayuki.; WATANABE, Toshiaki. Sugery for luminal Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**. p. 78-90, 2014.