



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JULIO DE MESQUITA FILHO"  
FACULDADE DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS  
CAMPUS DE ARARAQUARA**



**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE  
DISPERSÃO SÓLIDA COM PROPRIEDADE  
MUCOADESIVA PARA LIBERAÇÃO DE ZIDOVUDINA**

**Aluna: Liliane Neves Pedreiro**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury**

**Araraquara – Fevereiro/2012**

Liliane Neves Pedreiro

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE  
DISPERSÃO SÓLIDA PARA LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE ZIDOVUDINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientadora: Prof. Maria Palmira Daflon Gremião**

**Co-orientadora: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury**

**Araraquara – Fevereiro/2012**

### **Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

Pedreiro, Liliane Neves

P371d      Desenvolvimento e caracterização de dispersão sólida com propriedade mucoadesiva para liberação de zidovudina / Liliane Neves Pedreiro. – Araraquara, 2012  
98 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Maria Palmira Daflon Gremião

Coorientadora: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

1. Zidovudina. 2. Dispersão sólida. 3. Sistema mucoadesivo. 4. Liberação de fármacos. I. Gremião, Maria Palmira Daflon, orient. II. Cury, Beatriz Stringhetti Ferreira, coorient. III. Título.

**CAPES: 40300005**

Autora: Liliane Neves Pedreiro

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE  
DISPERSÃO SÓLIDA COM PROPRIEDADE  
MUCOADESIVA PARA LIBERAÇÃO DE ZIDOVUDINA**

A Comissão Julgadora dos trabalhos de defesa da Dissertação de Mestrado,  
em sessão pública realizada em 15/02/2012, consideraram a candidata:

REPROVADA

APROVADA

Banca examinadora:

1) *Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi*

2) *Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud*

3) *Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião*

Dedico este trabalho aos meus pais

Ivone e Edeldo

## AGRADEDIMENTOS

Aos meus pais, Ivone e Edeldo, por tudo que me proporcionaram até hoje, por sempre me apoiarem a conquistar meus objetivos e por todo carinho e dedicação incondicional.

Ao meu irmão, Leandro, que acompanhou todas as etapas deste trabalho e me ajudou muito. Obrigada pela convivência, amizade e por poder contar sempre com você.

Ao Wesley pela compreensão e companheirismo. Pelo seu amor e por estar sempre ao meu lado quando preciso.

À minha orientadora Dra. Maria Palmira Daflon Gremião pelo exemplo de pessoa e profissional que transmite aos seus alunos. Pela confiança, acolhimento, amizade. Por sempre me ajudar em todos os momentos.

À minha coorientadora Dra. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury pela dedicação e disposição em me ajudar. Pela amizade construída e por todo conhecimento científico que adquiri.

Aos professores do laboratório de farmacotécnica Dra Ana Dóris de Castro, Dr. Anselmo Gomes de Oliveira e Dr. Raul Cesar Evangelista por disponibilizarem equipamentos e material para o desenvolvimento do trabalho e pelo conhecimento transmitido. Em especial ao Dr. Marlus Chorilli pelos conselhos e pela grande contribuição no exame de qualificação.

Ao professor Dr. Marco Vinícius Chaud pela realização do ensaio de absorção *ex vivo* do fármaco e pela grande contribuição na discussão do trabalho, como membro da banca da defesa do mestrado. À Universidade de Sorocaba (UNISO) pela disponibilidade do laboratório para a realização deste experimento.

Ao professor Dr. Marcos Luciano Bruschi pela grande contribuição na discussão do trabalho, como membro da banca da defesa do mestrado. Também pela minha formação acadêmica na Universidade Estadual de Maringá.

Ao professor do laboratório de parasitologia Dr. João Aristeu da Rosa por disponibilizar o uso do analisador de imagens.

Ao professor Dr. Clóvis Augusto Ribeiro por disponibilizar o equipamento de DSC e pela grande contribuição no exame de qualificação. Ao Leonardo Miziara Barbosa Ferreira, pela realização das análises de DSC e pelo auxílio na interpretação dos resultados.

À professora Dra. Adélia Emília de Almeida pelo auxílio na realização das análises de DSC e interpretação dos resultados.

Ao Instituto de Química da Unesp / Araraquara pelas análises de difração de raios X e microscopia eletrônica de varredura.

Aos amigos do laboratório de farmacotécnica pelo incentivo, ajuda nos experimentos e pela amizade.

Aos técnicos de laboratório Margareth, Fátima, Mateus, Tarek e Ricardo pelo auxílio na realização dos experimentos.

À secretaria de pós-graduação, aos funcionários da faculdade e aos funcionários da biblioteca.

À Fundação para o Remédio Popular (FURP) pela doação do fármaco utilizado neste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de mestrado como apoio financeiro.

*“Uma coletânea de pensamentos é uma farmácia moral onde se encontram  
remédios para todos os males.”*

*Voltaire*

## RESUMO

A zidovudina, azidotimidina (AZT), é o fármaco mais utilizado isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da AIDS, causada pelo vírus HIV. A baixa biodisponibilidade do AZT é o grande desafio a ser vencido para otimizar seu desempenho na terapêutica por via oral, já que sua elevada taxa de metabolização hepática e baixa permeabilidade resultam na necessidade de administração de elevadas doses do fármaco, as quais frequentemente alcançam níveis plasmáticos tóxicos, causando efeitos adversos graves. As dispersões sólidas (DS) representam importante estratégia tecnológica para melhorar a eficácia de fármacos, constituindo alternativas terapêuticas farmacologicamente mais eficientes. Ademais, sistemas de liberação de fármacos com propriedades mucoadesivas permitem o contato íntimo do fármaco com a mucosa e o aumento do seu tempo de permanência em um sítio específico pode melhorar a biodisponibilidade de fármacos por ser capaz de manter o fármaco por mais tempo em contato com a mucosa intestinal. O fármaco contido na matriz polimérica da DS proporciona um aumento de concentração local de ativo e consegue liberar esta alta concentração rapidamente, favorecendo o aumento da absorção do fármaco. No presente trabalho, dispersões sólidas binárias contendo AZT / glicolato sódico de amido (GSA) e ternárias contendo AZT / GSA / ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) foram obtidas pela técnica de evaporação do solvente e avaliados parâmetros como solubilidade, caracterização físico-química, mucoadesão, dissolução *in vitro*, intumescimento e absorção intestinal do fármaco. A solubilidade do AZT mostrou-se independente do pH do meio (1,2 e 7,4) e o aumento da concentração de GSA nas dispersões sólidas binárias diminuiu a solubilidade do fármaco. A análise granulométrica evidenciou as reduzidas dimensões das partículas das DS binárias em até 63,5% e 84,7% das DS ternárias em relação às respectivas misturas físicas enquanto o estudo da morfologia de superfície evidenciou diferenças entre as dispersões sólidas e as misturas físicas. As análises de DSC e difração de raios - X demonstraram a predominância do fármaco na forma amorfa nas dispersões sólidas ternárias, enquanto nas dispersões sólidas binárias, apesar da prevalência do estado amorfo, foi observada cristalinidade residual do fármaco. A espectroscopia de absorção na região do IR indicou a não interação entre fármaco e polímero(s). A propriedade mucoadesiva do GSA e HPMCP foi confirmada; a concentração de polímero não influenciou este parâmetro, mas a presença do HPMCP favoreceu significativamente o

aumento da mucoadesão das DS ternárias, tanto na forma de pó quanto intumescidas. Para as dispersões binárias, o aumento da concentração de GSA resultou em um maior controle da taxa de liberação do fármaco. A incorporação de HPMCP às dispersões ternárias permitiu a redução da taxa de liberação em meio gástrico, no entanto o aumento de sua concentração não influenciou esse parâmetro. O intumescimento das DS ternárias foi maior que o das DS binárias, tanto em meio gástrico simulado quanto em meio intestinal simulado. O estudo de liberação *ex vivo* demonstrou que a DS ternária promoveu o aumento significativo da porcentagem de fármaco absorvido, em relação ao AZT livre. Os resultados obtidos neste trabalho sugerem que as dispersões sólidas desenvolvidas podem ser uma estratégia promissora, inovadora e tecnologicamente viável para a otimização do desempenho terapêutico da zidovudina.

## ABSTRACT

Zidovudine (AZT) is the most widely used drug alone or in combination with other antiretroviral agents for the treatment of AIDS, caused by the HIV virus. The low AZT bioavailability is the great challenge to be overcome to optimize its performance in oral therapy, since its high rate of hepatic metabolism and low permeability results in the need for high doses of the drug, which often reach toxic plasma levels, causing serious side effects. Solid dispersions (SD) are an important technological strategy to improve the drug's effectiveness, reaching pharmacologically more effective therapeutic alternatives. Furthermore, drug delivery systems with mucoadhesive properties allow intimate contact of the drug with mucosa and the increase of the residence time at a specific site can improve the bioavailability of drugs by being able to keep the drug for longer in contact with the intestinal mucosa. The drug contained in the polymer matrix of SD provides an increased local concentration of active and can quickly release this high concentration, favoring the increase of the drug's absorption. In this study, binary SD containing AZT/Sodium starch glycolate (SSG) and ternary within AZT/SSG/Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP) were obtained by the solvent evaporation method with the evaluation of parameters such as solubility, physicochemical characterization, mucoadhesion, *in vitro* dissolution, swelling and intestinal drug absorption. The solubility of AZT was independent of medium pH (1.2 and 7.4) and the increase in the concentration of GSA in binary SD decreased the solubility of the drug. The particle size analysis showed the reduced particle size of binary DS up to 63.5% and 84.7% of DS in relation to the respective ternary physical mixtures while the study of surface morphology showed differences between the solid dispersions and physical mixtures. The analysis of DSC and X-ray diffraction analysis showed the predominance of the drug in amorphous form in the ternary solid dispersions; whereas in binary solid dispersions, despite the prevalence of the amorphous state, residual crystallinity of the drug was observed. Absorption spectroscopy in the IR region indicated no interaction between drug and polymer (s).

The mucoadhesive capacity of GSA and HPMCP was confirmed; the polymer concentration did not influence this parameter, but the presence of HPMCP significantly favored the increase of ternary mucoadhesion of SD, both in the powder and swollen form. For the binary dispersions, increasing the concentration of GSA resulted in greater control of drug release rates. The incorporation of HPMCP to the ternary

dispersions allowed the reduction of the release rates in the stomach, although the increase in its concentration did not influence this parameter. Swelling of ternary DS was greater than that of binary DS, both in simulated gastric medium and in simulated intestinal medium. The release *ex vivo* study demonstrated that ternary SD promoted significant increase in the percentage of drug absorbed, compared to free AZT. The set of results obtained in this work suggests that the solid dispersions developed may be a promising, innovative and technologically feasible technique to optimize the performance of zidovudine therapy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo de replicação viral (adaptado de SOUZA, ALMEIDA, 2003).....	23
Figura 2 - Fórmula estrutural do AZT .....	24
Figura 3 - Fases da mucoadesão (adaptada de LYRA, et al., 2007).....	28
Figura 4 - Fórmula estrutural do glicolato sódico de amido.....	30
Figura 5 - Fórmula estrutural do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose .....	32
Figura 6 – Dispositivo de Enslin para determinação do intumescimento .....	41
Figura 7 - Espectro de absorção da zidovudina no comprimento de onda de 267 nm em água destilada .....	44
Figura 8 - Espectro de absorção na região do ultravioleta da amostra contendo GSA e HPMPC no comprimento de onda de 267 nm em água destilada .....	45
Figura 9 - Curva analítica da zidovudina em água .....	46
Figura 10 – Diâmetro de Feret a 0°.....	52
Figura 11 – Distribuição granulométrica das amostras DS G. (a) 1:1; (b) 1:2; (c) 1:3; (d) 1:4; (e) 1:5; (f) 1:10; (g) 1:15 .....	54
Figura 12 - Distribuição granulométrica das DS GH. (a) DS GH 1:10:10; (b) DS GH 1:15:15.....	56
Figura 13 – Fotomicrografias das amostras AZT, GSA e DS G, em aumento de 80X. (a) AZT; (b) GSA; (c) 1:1; (d) 1:2; (e) 1:3; (f) 1:4; (g) 1:5; (h) 1:10; (i) 1:15 .....	57
Figura 14 – Fotomicrografias das amostras HPMCP e DS GH, em aumento de 80X. (a) HPMCP; (b) DS GH 1:10:10; (c) DS GH 1:15:15 .....	59
Figura 15 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho. (a) AZT; (b) GSA; (c) DS G 1:10; (d) MF G 1:10; (e) DS G 1:15; (f) MF G 1:15 .....	61

Figura 16 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (a) AZT; (b) HPMCP; (c) DS GH 1:10:10; (d) MF GH 1:10:10; (e) DS GH 1:15:15; (f) MF GH 1:15:15.....	62
Figura 17 – Curva de DSC. (a) AZT; (b) GSA; (c) DS G 1:10; (d) MF G 1:10; (e) DS G 1:15; (f) MF G 1:15 .....	63
Figura 18 – Curva de DSC (a) AZT; (b) HPMCP; (c) DS GH 1:10:10; (d) MF GH 1:10:10; (e) DS GH 1:15:15; (f) MF GH 1:15:15 .....	64
Figura 19 - Difractometria de raios X. (a) AZT; (b) GSA; (c) DS G 1:10; (d) MF G 1:10; (e) DS G 1:15; (f) MF G 1:15.....	66
Figura 20 - Difractometria de raios X. (a) AZT; (b) HPMCP; (c) DS GH 1:10:10; (d) MF GH 1:10:10; (e) DS GH 1:15:15; (f) MF GH 1:15:15.....	67
Figura 21 - Fotomicrografia da amostra DS G 1:15 .....	68
Figura 22 – Fotomicrografia da amostra MF G 1:15:15 .....	69
Figura 23 - Fotomicrografia da amostra DS GH 1:15:15.....	70
Figura 24 – Fotomicrografia da amostra MF GH 1:15:15 .....	70
Figura 25 – Fotomicrografia do AZT .....	71
Figura 26 – Fotomicrografia do GSA.....	72
Figura 27 – Fotomicrografia do HPMCP .....	72
Figura 28 – Perfil de intumescimento das amostras em meio gástrico simulado.....	77
Figura 29 – Perfil de intumescimento das amostras em meio intestinal simulado (pH 7,4).....	79
Figura 30 - Perfil de liberação <i>in vitro</i> das dispersões sólidas e zidovudina em água ...	81
Figura 31 - Perfil de liberação <i>in vitro</i> das misturas físicas e zidovudina em água .....	81

Figura 32 - Perfil de liberação <i>in vitro</i> da zidovudina e das dispersões sólidas e misturas físicas nas proporções 1:10 e 1:15 em água .....	82
Figura 33 - Perfil de liberação <i>in vitro</i> das dispersões sólidas contendo HPMCP em meio ácido (pH 1,2) .....	83
Figura 34 - Perfil de liberação <i>in vitro</i> das dispersões sólidas contendo HPMCP em meio tampão (pH 7,4).....	84
Figura 35 - Porcentagem de absorção intestinal do AZT, DS GH 1:15:15 e MF GH 1:15:15.....	85

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Percentual de recuperação da zidovudina em água .....	47
Tabela 2– Coeficiente de variação das amostras no teste de precisão intra-corrída.....	48
Tabela 3– Coeficiente de variação das amostras no teste de precisão inter-corrída.....	48
Tabela 4– Solubilidade da zidovudina nos diferentes meios.....	50
Tabela 5– Solubilidade do fármaco em água, a partir de dispersões sólidas .....	50
Tabela 6– Solubilidade do fármaco em água, a partir das misturas físicas .....	51
Tabela 7 – Diâmetro médio das partículas. ....	52
Tabela 8 – Valores de entalpia das amostras analisadas por DSC. ....	65
Tabela 9 – Força de adesão ( $W_{ad}$ ) das amostras em pó (DS G, GSA e fármaco livre) ..	74
Tabela 10 – Força de adesão ( $W_{ad}$ ) das amostras intumescidas (DS G e GSA livre) ....	74
Tabela 11 - Força de adesão ( $W_{ad}$ ) das amostras em pó (DS GH, HPMCP e fármaco livre) .....	75
Tabela 12 - Força de adesão ( $W_{ad}$ ) das amostras intumescidas (DS GH, HPMCP) .....	76
Tabela 13 – Porcentagem de intumescimento, em função do tempo, das amostras em meio gástrico simulado .....	77
Tabela 14 – Porcentagem de intumescimento, em função do tempo, das amostras em meio intestinal simulado (pH 7,4) .....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
Df	Diâmetro de Feret
DS	Dispersão sólida
DS G	Dispersão sólida contendo GSA
DS GH	Dispersão sólida contendo GSA e HPMCP
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
GSA	Glicolato sódico de amido
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPMCP	ftalato de hidroxipropilmetilcelulose
IR	Infravermelho
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MF	Mistura física
MF G	Mistura física contendo GSA
MF GH	Mistura física contendo GSA e HPMCP
TGA	Termogravimetria
TGI	Trato gastrointestinal
Wad	Trabalho de adesão

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1	HIV / AIDS .....	21
2.2	ZIDOVUDINA .....	24
2.3	VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL E ABSORÇÃO INTESTINAL .....	25
2.4	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	26
2.4.1	<i>Dispersão sólida</i> .....	27
2.4.2	<i>Sistemas mucoadesivos de liberação</i> .....	27
2.5	POLÍMEROS .....	30
2.5.1	<i>Glicolato sódico de amido</i> .....	30
2.5.2	<i>Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose</i> .....	31
3	OBJETIVO .....	33
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	34
4.1	MATERIAL.....	34
4.2	METODOLOGIAS.....	35
4.2.1	<i>Validação de metodologia analítica para quantificação de AZT por espectroscopia UV</i> .....	35
4.2.1.1	Determinação do espectro de absorção no UV .....	35
4.2.1.2	Especificidade / Seletividade .....	35
4.2.1.3	Linearidade.....	36
4.2.1.4	Exatidão/ Recuperação.....	36
4.2.1.5	Precisão .....	36
4.2.1.6	Limite de detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ).....	36
4.2.2	<i>Desenvolvimento da dispersão sólida</i> .....	37
4.2.2.1	Dispersões sólidas e misturas físicas com glicolato de amido sódico.....	37
4.2.2.2	Dispersões sólidas e misturas físicas com glicolato de amido sódico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose .....	37

4.2.3	<i>Estudo de solubilidade</i> .....	38
4.2.3.1	Solubilidade do fármaco.....	38
4.2.3.2	Influência das dispersões sólidas e misturas físicas na solubilidade da zidovudina .....	38
4.2.4	<i>Caracterização das amostras</i> .....	38
4.2.4.1	Análise de granulometria .....	38
4.2.4.2	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	39
4.2.4.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	39
4.2.4.4	Difratometria de raios - X .....	39
4.2.4.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	40
4.2.5	<i>Avaliação “in vitro” da propriedade mucoadesiva</i> .....	40
4.2.5.1	Propriedade mucoadesivas das amostras intumescidas.....	40
4.2.5.2	Propriedade mucoadesiva das amostras em pó .....	41
4.2.6	<i>Determinação do perfil de intumescimento</i> .....	41
4.2.7	<i>Dissolução “in vitro”</i> .....	42
4.2.8	<i>Avaliação ex vivo da absorção intestinal da zidovudina pelo método do saco intestinal invertido</i> .....	42
5	<i>ANÁLISE DOS RESULTADOS</i> .....	43
6	<i>RESULTADOS E DISCUSSÃO</i> .....	44
6.1	VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE AZT POR ESPECTROSCOPIA UV .....	44
6.1.1	<i>Determinação do espectro de absorção no UV</i> .....	44
6.1.2	<i>Especificidade / Seletividade</i> .....	44
6.1.3	<i>Linearidade</i> .....	45
6.1.4	<i>Exatidão/ Recuperação</i> .....	46
6.1.5	<i>Precisão</i> .....	47
6.1.6	<i>Limite de detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)</i> .....	48
6.2	OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS .....	48

6.3	ESTUDO DE SOLUBILIDADE .....	49
6.3.1	<i>Solubilidade do fármaco em diferentes meios</i> .....	49
6.3.2	<i>Influência das dispersões sólidas e misturas físicas na solubilidade da zidovudina</i> .....	50
6.4	ANÁLISE DE GRANULOMETRIA .....	51
6.5	CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS .....	59
6.5.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i> .....	59
6.5.2	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i> .....	62
6.5.3	<i>Difração de raios X</i> .....	65
6.5.4	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i> .....	67
6.6	AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MUCOADESIVAS .....	73
6.7	DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE INTUMESCIMENTO .....	76
6.8	DISSOLUÇÃO “IN VITRO” .....	79
6.9	AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ABSORÇÃO INTESTINAL DA ZIDOVUDINA PELO MÉTODO DO SACO INTESTINAL INVERTIDO .....	84
7	CONCLUSÕES.....	87
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88

## ***1 INTRODUÇÃO***

O tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem evoluído constantemente e mudado o histórico dos casos de AIDS. Com o avanço da terapia antirretroviral (ARV), as manifestações clínicas decorrentes da infecção tornaram-se menos frequentes e houve melhora do prognóstico dos pacientes portadores da síndrome. O surgimento de métodos laboratoriais eficientes em identificar e quantificar o vírus circulante no plasma e o conhecimento da dinâmica viral otimizaram o tratamento dos indivíduos com esta infecção. Ademais, a disponibilidade de diferentes fármacos ARV ampliou as possibilidades de tratamentos (FOCACCIA; VERONESI, 2007; MELO, 2007; PEÇANHA et al., 2002).

A via de administração e o padrão de distribuição do fármaco podem interferir de maneira direta sobre a duração e a extensão de sua ação. A via oral representa uma forma simples e relativamente segura de acesso do fármaco à circulação sistêmica através do trato gastrointestinal (TGI). Inúmeras são as vantagens desta via de administração, como a comodidade ao paciente, baixo custo e a possibilidade de assistência no caso de doses excessivas. No entanto, alguns fármacos são inativados quando administrados oralmente e sofrem metabolismo pré-sistêmico, o que pode contribuir para a diminuição da biodisponibilidade (GOODMAN; GILMAN, 2006).

De acordo com a *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), os fármacos estão divididos em quatro classes distintas, conforme sua solubilidade e permeabilidade (AMIDON et al., 1995). A zidovudina pertence à classe III, por possuir alta solubilidade em fluídos biológicos e baixa permeabilidade. Com o intuito de aperfeiçoar as propriedades biofarmacêuticas da zidovudina, algumas abordagens tecnológicas têm sido propostas como a incorporação do fármaco em lipossomas, microemulsões, micelas e nanopartículas poliméricas e nanopartículas lipídicas sólidas (CARVALHO et al., 2011; MAINARDES, 2007). O uso de outros sistemas de liberação para fármacos antirretrovirais foi explorado por OJEWOLE e colaboradores (2008). Dentre estes estão matrizes com revestimento entérico, sistemas bioadesivos, implantes cerâmicos, nanocarreadores, suspensões, cristais líquidos e sistemas para liberação transdérmica, bucal, nasal e retal.

Dispersão sólida é um sistema de liberação em que o fármaco e um polímero inerte são solubilizados em um solvente comum e, após sua eliminação, o fármaco fica molecularmente disperso em uma matriz polimérica, que pode também ser utilizada como

## Introdução

---

alternativa para maximizar a solubilidade de fármacos fracamente solúveis ou insolúveis em água por diminuir o tamanho das partículas e aumentar a superfície de contato com o meio eluente. Entretanto, outra vantagem das dispersões sólidas é a aplicação em sistemas de liberação de fármacos solúveis, quando o fármaco é associado a determinados polímeros.

BIKIARIS e colaboradores (2009) utilizaram a técnica de dispersão sólida na associação do fármaco fluvastatina ao succinato de polipropileno (PPSu), que é um poliéster alifático, com o objetivo de manter a liberação deste fármaco e diminuir sua toxicidade hepática. Os ensaios de liberação *in vitro* confirmaram o controle da liberação da fluvastatina quando a associação se deu ao PPSu de maior peso molecular, pois o aumento da cadeia polimérica diminuiu os grupamentos polares e isto levou a diminuir a afinidade pela água.

Considerando que os sistemas mucoadesivos representam uma alternativa para aumentar a biodisponibilidade de fármacos por manterem o fármaco por mais tempo em contato com a mucosa, vantagens como a manutenção de concentração efetiva do fármaco no local de ação ou absorção, a diminuição no número de doses e a maior cumplicidade dos pacientes ao tratamento podem ser incluídas aos sistemas mucoadesivos (CARVALHO et al., 2010, DÜNNHAUPT et al., 2011).

Alguns ativos, quando administrados por via oral, apresentam baixa biodisponibilidade influenciada pela rápida degradação em contato com fluidos gastrointestinais ou pela pouca absorção através do epitélio do TGI. A associação dos sistemas dispersões sólidas e sistemas mucoadesivos, pode ser uma estratégia promissora para aumentar a biodisponibilidade de alguns fármacos, por exemplo, a zidovudina. Por ser capaz de mantê-lo por mais tempo em contato com a mucosa intestinal, a dispersão sólida com propriedades mucoadesivas, contendo o ativo aprisionado em sua matriz, proporciona o seu aumento de concentração local e, por ser um sistema pouco estruturado, consegue liberar esta alta concentração rapidamente, favorecendo o aumento da absorção.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 HIV / AIDS**

O constante aumento do número de indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) resultam em altos índices de novas infecções pelo vírus. Desde que o agente causador da AIDS foi identificado em 1983, o número de infectados não estagnou. Em 2008, a estimativa mundial alcançou 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, sendo 2,7 milhões a mais que no ano anterior. A epidemia parece ter se estabilizado na maioria das regiões, embora continue a crescer na Europa Oriental e na Ásia. A África Subsaariana continua a ser a região mais afetada, com 71% de todas as novas infecções por HIV em 2008 (UNAIDS, 2008; OKIE, 2006; NEVES et al., 2010).

Particularmente, o Brasil tem sido reconhecido por seu apoio na prevenção precoce do HIV, o que pode ter auxiliado a atenuar a severidade da epidemia no país. O Programa Nacional (PN) DST/AIDS, criado em 1986, objetiva conter a transmissão do HIV e promover a saúde de pessoas portadoras do vírus. A política de acesso ao tratamento com fármacos antirretrovirais se baseia na Lei nº 9313/1996, que estabelece a distribuição gratuita, através do SUS, de medicamentos a todos os portadores de HIV/AIDS que deles necessitem. O PN DST/AIDS distribuiu 17 antirretrovirais a cerca de 200 mil pacientes, sendo que a distribuição do AZT iniciou-se em 1991. O sucesso deste programa é resultado de estratégias para baratear o custo do tratamento com antirretrovirais com qualidade estabelecida nos consensos terapêuticos (MEINERS, 2008; SANTOS et al., 2010).

Atualmente, há duas espécies conhecidas de HIV, o HIV-1 e o HIV-2, com as suas respectivas subespécies. HIV-1 é o principal vírus causador da AIDS, sendo mundialmente o tipo mais comum, enquanto que a HIV-2 é o vírus mais prevalente na África do Sul. As duas espécies do vírus HIV evoluem para a AIDS, mas a espécie HIV-2 tem sua evolução mais lenta. Ambas representam riscos para a saúde e têm sido bastante pesquisadas visando a descoberta de novos medicamentos e vacinas (HARRINGTON, 2002; FIORENTINI et al., 2010).

A infecção do HIV-1 é muito dinâmica. Após a infecção pelo HIV, há um período de replicação viral contínua e uma forte resposta imunológica contra este vírus resultando em um estado constante e relativamente baixo de carga viral. Em seguida, o vírus entra em uma fase

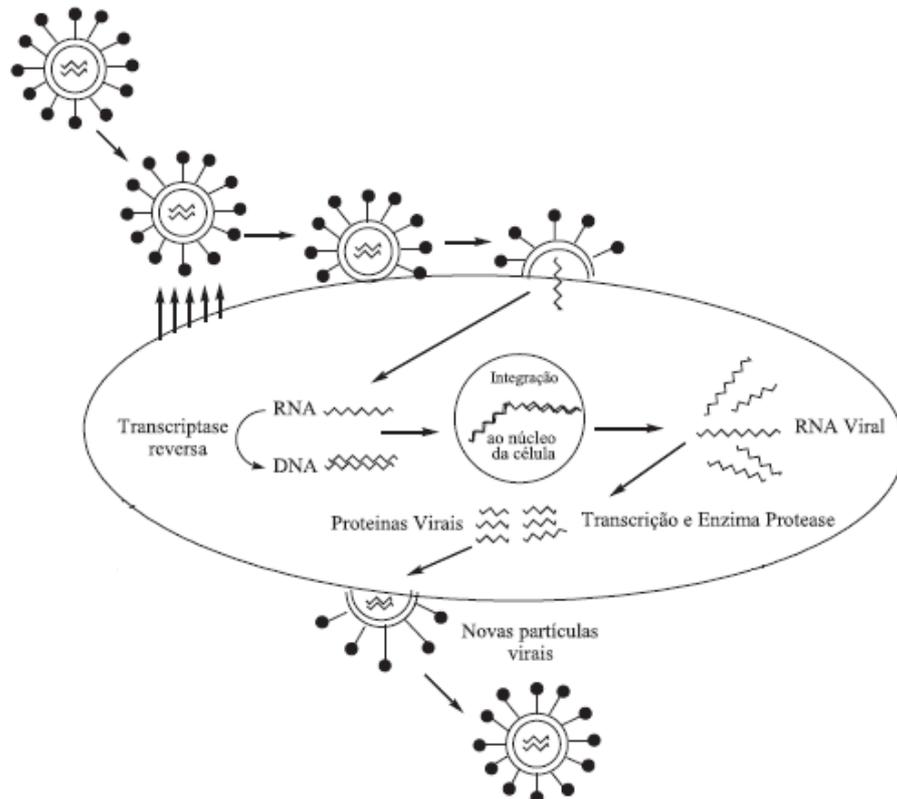
crônica, em que há replicação viral limitada sem, no entanto, sinais aparentes da doença. Esta fase pode persistir por muitos anos, levando a um dano irreversível do sistema imunológico caracterizado por uma perda de células T CD4<sup>+</sup>. Isso resulta no aparecimento do primeiro estágio da AIDS, com infecções oportunistas que podem levar a morte da grande maioria dos pacientes não tratados. Uma proporção muito pequena de pacientes infectados, os chamados "de longo prazo não-progressores", permanece livre da doença com uma contagem de células CD4<sup>+</sup> alta e estável. Eles são capazes de manter a replicação viral em níveis baixos na ausência de tratamento e representam um dos grandes paradigmas do controle do HIV (FIORENTINI et al., 010).

O HIV parece ser altamente adaptado à vida do hospedeiro, utilizando a maquinaria celular para promover a replicação e transmissão, enquanto dispõe de equipamento adequado para estratégias de evasão imune (YUE et al., 2005). No entanto, na maioria dos indivíduos, o HIV induz uma ativação generalizada do sistema imunológico que envolve não apenas o principal alvo da infecção (por exemplo, linfócitos, monócitos T CD4<sup>+</sup> e macrófagos), mas também linfócitos B, células "natural killer" e células apresentadoras de antígenos. Apesar da hiperatividade imunológica crônica e conseqüente exaustão imune serem comprovadas, os mecanismos envolvidos nesta ativação ainda não são completamente compreendidos (CADOGAN; DALGLEISH, 2008).

A síntese e obtenção de fármacos altamente eficientes no combate ao HIV estão intimamente relacionadas com o conhecimento do mecanismo de infecção do vírus no organismo. A infecção de uma célula ocorre quando o vírus HIV se liga a um receptor celular, geralmente o T CD4<sup>+</sup>, por meio de sua proteína gp120, que se funde à membrana celular liberando seu conteúdo no citoplasma. A enzima do vírus, transcriptase reversa, catalisa a produção de uma cópia de DNA a partir do RNA viral. A cópia de DNA de dupla hélice é então transportada ao núcleo celular onde uma segunda enzima, integrase, catalisa a incorporação do DNA viral ao material genético do hospedeiro. A expressão subsequente dos genes virais resulta na transcrição do RNA a partir do DNA do HIV e na tradução das proteínas virais. As proteínas virais recém-formadas são, no entanto, produzidas na forma de precursores de poliproteínas, longas unidades compostas de enzimas virais e proteínas estruturais anexadas. As poliproteínas e o RNA viral migram para a superfície da célula onde ficam incorporados aos novos vírus que surgem na membrana celular, levando parte da mesma com eles para formar a camada externa viral. Os vírus recém-formados seriam, no entanto, não infectantes sem a ação de uma terceira e essencial enzima do HIV, a protease,

que processa as poliproteínas virais em proteínas e enzimas estruturais funcionais (Figura 1) (GOODMAN; GILMAN, 2006; SOUZA; ALMEIDA, 2003; CARVALHO, 2009 a).

**Figura 1 – Ciclo de replicação viral (adaptado de SOUZA, ALMEIDA, 2003)**



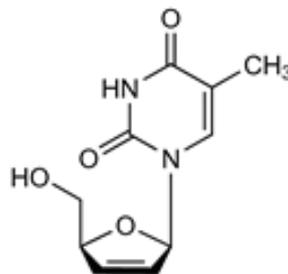
As células do sistema imunológico desempenham um papel de destaque na patogenia da AIDS. Tecidos linfóides agem como reservatório do vírus e são considerados um local importante para a replicação viral, sendo assim a infecção pelo HIV é ativa e progressiva neste local. Durante os estágios iniciais da infecção, a quantidade de vírus é relativamente baixa e o número de células infectadas no sangue é pequeno, porém nos tecidos linfóides do TGI existe uma alta concentração de várias células imunocompetentes, como células mononucleares (linfócitos e macrófagos) e células M, que são um alvo da replicação do HIV. Além de ser ativo nestes tecidos do TGI, mesmo no seu período de latência, o HIV também está associado a efeitos patológicos da doença, como a diarreia crônica. Portanto, o tecido intestinal constitui um reservatório de HIV, sendo um importante alvo de estudo (DEMBRI et al., 2001; CÁRCAMO et al., 2005).

## 2.2 ZIDOVUDINA

A primeira linha de fármacos introduzidos no mercado para combater o HIV foram os inibidores da transcriptase reversa, que impedem a replicação da fita de DNA a partir do RNA, pela inibição competitiva do desoxinucleotídeo trifosfato impedindo a extensão da fita. Para que a atividade antiviral contra a enzima transcriptase reversa seja efetiva, a zidovudina necessita ser fosforilada pela enzima timidina cinase intracelular e transformada em difosfato pela timidilato cinase, para finalmente se converter na forma trifosfatada. O metabólito trifosfato interrompe, competitivamente, a replicação viral. Atualmente, existem oito fármacos no mercado capazes de inibir a enzima transcriptase reversa, sendo a zidovudina um exemplo desta classe (MANENTI, 2008; SOUZA; ALMEIDA, 2003).

A zidovudina, azidotimidina ou AZT, foi sintetizada por HORWITZ e colaboradores em 1964 e, em 1987, teve sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizada nos casos de infecção por HIV. O AZT, análogo da timidina, é um nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa. Sua atividade antirretroviral pode prolongar a vida dos indivíduos infectados por HIV e reduzir em mais de 20% a transmissão transplacentária, quando administrado a gestante (RANGE; DALE, 2005; SWEET, 2011). A Figura 2 apresenta sua fórmula estrutural.

Figura 2 - Fórmula estrutural do AZT



A zidovudina é um pó cristalino, de cor branca amarelada, solúvel em água e etanol. É um fármaco ácido com pKa 9,96, de fórmula molecular C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> e peso molecular de 267,2 g/mol (USP 33, 2010). Após administração oral, o AZT é rapidamente metabolizado e o metabolismo pré-sistêmico faz com que aproximadamente 40% da dose administrada seja eliminada sem exercer atividade (NASCIMENTO *et al.*, 2004).

Após alcançar a circulação sistêmica pela veia porta hepática, o AZT é transformado no metabólito 5'-O-glicuronídeo, que possui a mesma meia vida de eliminação hepática (3 a 4

horas), mas é destituído de atividade anti HIV (CARVALHO, 2009 a). Cerca de um quinto do total absorvido tem eliminação renal, tanto por filtração glomerular como por excreção tubular. A sua meia-vida é de aproximadamente uma hora para adultos com função renal normal (SANTOS et al., 2008).

Um estudo realizado por MIRCHANDANI; CHIEN (1995), empregando uma técnica desenvolvida e denominada de circuito mesentérico fechado *in situ*, sugeriu que a maior taxa de absorção da zidovudina no TGI ocorre no íleo. Em relação à ingestão de alimentos em concomitância com os antirretrovirais, alguns autores verificaram que refeições com alto teor de gordura reduzem a fração absorvida (MATTACKS et al., 2003).

### 2.3 VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL E ABSORÇÃO INTESTINAL

Embora seja viável a administração de fármacos por diversas vias, a oral ainda é uma das mais utilizadas e investigadas na literatura. Inúmeras são as razões que justificam sua escolha, incluindo a facilidade e controle total da administração pelo paciente, juntamente com uma ampla flexibilidade de dose. Entretanto, existem diferenças fisiológicas ao longo do TGI que favorecem o delineamento de algumas formas farmacêuticas para serem direcionadas a segmentos específicos (PINTO, 2010).

Dentre as diferenças fisiológicas encontra-se variações de pH, atividade enzimática e presença de sais biliares que podem contribuir para a destruição ou complexação de várias substâncias ativas. Desta forma, muitos fármacos têm tendência para serem absorvidos em áreas específicas do TGI devido às suas características físico-químicas inerentes e propriedades da região (FREIRE et al., 2006).

Entretanto, carreadores de absorção intestinal presentes na membrana desempenham uma função importante tanto na absorção quanto na distribuição de várias substâncias. Além disso, tem sido comprovado que o direcionamento de fármacos para regiões em que estes carreadores estão presentes tende a influenciar sua biodisponibilidade e distribuição. O mecanismo de permeação de fármacos através das membranas biológicas ocorre principalmente por transporte celular ou difusão passiva. Baseado neste conceito, a distribuição de fármacos entre um solvente lipofílico e hidrofílico é tipicamente utilizado para estimar a velocidade de transporte de fármacos através das membranas biológicas (GANAPATHY et al., 2001; KATSURA; INUI, 2003).

Nucleosídeos são moléculas relativamente hidrofílicas e a capacidade de serem transportados através das membranas celulares é uma determinante crítica do seu

metabolismo. Além disso, estas moléculas, juntamente com seus análogos, formam a base de uma variedade de agentes clínicos utilizados no tratamento de câncer, distúrbios cardíacos, assim como doenças parasitárias e virais. Da mesma forma, alguns destes fármacos são relativamente hidrofílicos e suas ações farmacológicas são dependentes de transportadores de nucleosídeos transmembrana (RITZEL et al., 2002). Por serem hidrofílicos, os nucleosídeos são transportados muito lentamente por difusão passiva através da membrana celular; os transportadores nucleosídeos são um complexo sistema de transporte, constituído de múltiplas proteínas carreadoras, presente nas células que auxiliam o transporte de fármacos como a zidovudina (PANDIT, 2007).

As células transportadoras de nucleosídeos (CNT) se associam a uma variedade de moléculas de fármacos que são estruturalmente relacionados entre si, o que pode ser relevantes ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e à liberação de fármacos. Os nucleosídeos transportadores, como hCNT1, hCNT2 e hCNT3, transportam uridina e certos análogos da uridina, mas são, geralmente, seletivos para pimiridina (hCNT1) e nucleosídeos de purina (hCNT2), com hCNT3 sendo não-seletivo entre os nucleosídeos de purina e pirimidina. Essas diferenças na especificidade do substrato se refletem também nas características de transporte de nucleosídeos antivirais e fármacos nucleosídeos contra o câncer. Por exemplo, a célula transportadora de nucleosídeo hCNT1 transporta AZT enquanto a hCNT3 transporta nucleosídeos contra o câncer, tais como 5-fluorouridina, cladribina e fludarabina. Desta forma, as células transportadoras de nucleosídeos podem apresentar uma função relevante na absorção de fármacos em segmentos do trato gastrointestinal (STEFFANSEN et al., 2004).

## 2.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Por definição, Sistema de Liberação de Fármacos (SLF) ou *Drug Delivery System* (DDS) é um dispositivo desenvolvido para controlar o tempo de liberação do fármaco no organismo, manter sua concentração e/ou direcionar as partículas de fármaco a sítios específicos, por meio da aplicação de princípios biológicos, físicos e químicos (VILLANOVA et al., 2010). Dentre os sistemas de liberação de fármacos, neste trabalho se destacam as dispersões sólidas e os sistemas mucoadesivos.

### 2.4.1 *Dispersão sólida*

A terminologia *dispersão sólida* é descrita em vários trabalhos referindo-se a formas farmacêuticas em que o fármaco é disperso em uma matriz biologicamente inerte (carreador), geralmente com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral. Sua preparação se dá pelo método de fusão, evaporação de solvente ou pela combinação de ambos (SETHIA, SQUILLANTE, 2003; CHIOU et al., 1971).

Nas dispersões sólidas, geralmente o fármaco encontra-se em estado amorfo e não na forma cristalina, o que influencia na dissolução, biodisponibilidade, estabilidade e entre outras propriedades do fármaco (BIKIARIS et al., 2005; CRAIG, 2002). O método de evaporação de solvente consiste em dissolver o carreador e o fármaco em solvente adequado (orgânico ou gás em condições supercríticas) e evaporar o solvente à temperatura fixa e pressão reduzida. A remoção do solvente resulta na supersaturação do meio seguida de precipitação dos seus constituintes; o solvente aderido à partícula co-precipitada é removido por secagem (DHIRENDRA et al., 2009). O aumento na superfície de contato melhora o índice de dissolução enquanto que em formulações convencionais, este índice é limitado devido ao fato do tamanho das partículas serem maiores que 5 $\mu$ m (SERAJUDDIN, 1999).

A classificação das dispersões sólidas é descrita, basicamente, em quatro categorias: *misturas eutéticas simples*, em que dois ou mais componentes do sistema podem interagir termodinamicamente em uma mistura física; *soluções sólidas*, em que o soluto e o solvente são sólidos e pode se formar um cristal misto caso o carreador seja cristalino; precipitação amorfa de fármacos com carreador cristalino, em que ocorre a precipitação do fármaco na forma amorfa no carreador cristalino; combinação entre os grupos, em que duas ou mais categorias são utilizadas em conjunto (CRAIG, 2002; DHIRENDRA et al., 2009).

Dentre os métodos de caracterização das dispersões sólidas estão a detecção de cristalinidade e a detecção da estrutura molecular. Para isto, podem ser empregadas técnicas de espectrofotometria de absorção na região do infravermelho (IR), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TGA) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) (DHIRENDRA et al., 2009).

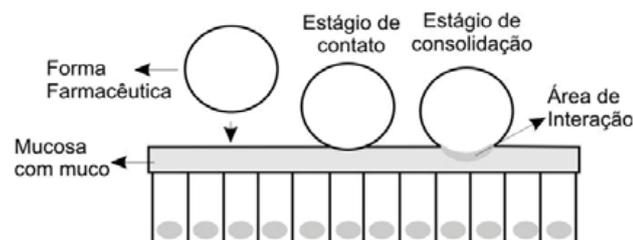
### 2.4.2 *Sistemas mucoadesivos de liberação*

Muitas pesquisas têm explorado a mucoadesão de formas farmacêuticas no trato gastrointestinal como forma de aumentar o tempo de residência em uma determinada área,

proporcionando aumento da absorção sistêmica ou ação local. A eficiência de um sistema mucoadesivo está não só na sua capacidade de aderir à mucosa gastrointestinal durante um longo período de tempo, mas também pela capacidade de liberar o fármaco nesta área (CARVALHO et al., 2010). Além disso, outra vantagem destes sistemas seria permitir um regime de administração única diária, aumentando a adesão do paciente à terapêutica e reduzindo os efeitos adversos (LEE et al., 2000).

O processo de mucoadesão, geralmente, ocorre em duas fases: na primeira, chamada fase de contato, ocorre um íntimo contato entre o polímero mucoadesivo e a camada de muco, resultando no intumescimento do polímero pela transferência de água da camada de muco; na segunda, chamada de fase de consolidação, as cadeias do polímero adquirem maior mobilidade para poderem interpenetrar nas cadeias glicoprotéicas do muco, a mucina. O estabelecimento subsequente de ligações químicas entre o polímero e o muco contribui para a consolidação do fenômeno mucoadesivo (SMART, 2005; CARVALHO et al., 2010). A Figura 3 ilustra as fases da mucoadesão.

**Figura 3 - Fases da mucoadesão (adaptada de LYRA, et al., 2007)**



Fatores que podem alterar a capacidade de mucoadesão do sistema podem estar relacionados ao polímero (peso molecular, concentração, flexibilidade das cadeias poliméricas, conformação espacial e grau de intumescimento), fatores do ambiente (pH do sistema contendo o polímero, força aplicada e tempo de contato com a mucosa) e fatores fisiológicos (tempo de *turnover* de mucina, espessura da camada de muco e condições do TGI). Um fator relevante sobre as condições fisiológicas é a extensão da interação entre o polímero e o muco, que depende também da viscosidade, espessura e taxa de renovação do muco. O tempo de residência de um polímero mucoadesivo no TGI poderá ser limitado pela taxa de renovação do muco, uma vez que a interação polímero-muco pode ser mais forte que a interação entre as duas camadas de muco. Logo, um sistema mucoadesivo teria mais sucesso na zona do TGI em que a taxa de renovação do muco é mais lenta. Além disso, as diferenças nos açúcares componentes da estrutura do muco e suas quantidades na camada de muco

podem variar o comportamento dos sistemas mucoadesivos ao longo do trato gastrointestinal (RUBINSTEIN; TIROSH, 1994).

Em algumas circunstâncias, pode ser benéfico prolongar o tempo de retenção de formas farmacêuticas no estômago. No entanto, o insucesso de muitos trabalhos sobre mucoadesão gástrica pode ser resultado de rápida taxa de renovação do muco no estômago, a elevada acidez e a motilidade gástrica (BATCHELOR, 2005).

No intestino delgado, assim como no estômago, a velocidade de renovação de muco é rápida e a motilidade é intensa, o que pode minimizar o desempenho das formas farmacêuticas mucoadesivas nesta zona do TGI. Vários métodos têm sido desenvolvidos para o estudo da mucoadesão de formas farmacêuticas; porém, são poucos os métodos que retratam com alguma fidelidade a camada de muco que reveste o TGI e à qual a adesão é testada. Muitos dos métodos de estudo da mucoadesão não consideram a heterogeneidade da anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal, como as diferenças de motilidade, atividade enzimática, pH e taxa de renovação de muco (BATCHELOR, 2005; DAVIS, 2005).

O cólon representa um sítio promissor para retenção de sistemas mucoadesivos devido às diferenças anatomo-fisiológicas desta zona do TGI em relação ao estômago e intestino delgado, uma vez que apresenta taxa de renovação do muco, sensibilidade a estímulos mucosecretórios e motilidade mais reduzidas. No entanto, garantir que a forma farmacêutica alcance o cólon de forma íntegra para ocorrer a mucoadesão ainda é um desafio (RUBINSTEIN; TIROSH, 1994; DAVIS, 2005).

Nos sistemas mucoadesivos, o tipo de polímero utilizado bem como seu peso molecular e o grau de reticulação influenciarão na sua capacidade de adesão. A estrutura química do polímero também determina algumas propriedades importantes na mucoadesão. A presença de grupos hidroxila, carboxila ou amina podem contribuir para o estabelecimento de ligações de hidrogênio ou pontes dissulfeto no caso de presença de grupos sulfidrilo. Polímeros com grupos ionizáveis podem interagir de forma eletrostática com o muco carregado negativamente, dependendo do pH do meio (VARUM et al., 2008).

Considerando que o principal problema da quimioterapia com AZT é sua baixa biodisponibilidade, o desenvolvimento de um sistema de liberação com propriedades mucoadesivas representa uma importante ferramenta tecnológica visando melhorar sua biodisponibilidade, por aumentar o tempo de contato com a mucosa.

## 2.5 POLÍMEROS

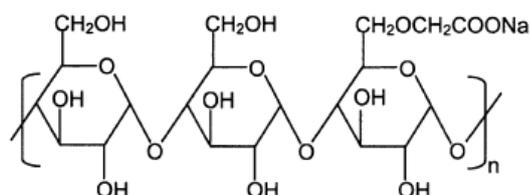
O desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos depende também da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a concentração do fármaco durante longo período de tempo e/ou de liberar em um determinado tecido ou órgão alvo. Neste contexto, os polímeros são adjuvantes farmacotécnicos versáteis e promissores para exercer tais funções (YOSHIDA, 2009).

Os polímeros bioadesivos vêm sendo explorados atualmente por serem materiais capazes de se ligarem a substratos biológicos de duas maneiras: aderindo à camada de muco (mucoadesivos) ou à membrana celular. A bioadesão é uma propriedade explorada como estratégia para aumentar o tempo de permanência de um fármaco no organismo e, conseqüentemente, a biodisponibilidade dos fármacos pode ser melhorada, enquanto a dose pode ser reduzida. Outra vantagem é que a bioadesão pode ser modulada para ocorrer em sítios específicos, diminuindo a toxicidade e aumentando a efetividade terapêutica dos fármacos (VILLANOVA et al., 2010).

### 2.5.1 Glicolato sódico de amido

O glicolato sódico de amido é um polímero derivado do amido, quimicamente descrito como um sal de sódio do amido carboximetiléter. É um pó de fluxo livre, de coloração branca, sem odor e sem sabor, capaz de absorver mais de 300 vezes seu volume em água. Sua solubilidade em etanol é de aproximadamente 95% e em água é praticamente insolúvel; em concentração de 2% (p/V) em água fria, apresenta grande capacidade de hidratar-se. Sua aplicação na indústria farmacêutica se dá principalmente como desintegrante de formas farmacêuticas sólidas (EDGE, 2002; ROWE, 2006). A Figura 4 apresenta sua fórmula estrutural.

Figura 4 - Fórmula estrutural do glicolato sódico de amido



Nos últimos anos, o glicolato sódico de amido vem sendo empregado em sistemas mucoadesivos e também na obtenção de dispersões sólidas. ALY e colaboradores (2005) obtiveram um aumento na percentagem de liberação de tenoxicam em dispersões sólidas de glicolato sódico de amido, quando comparado à percentagem de liberação do fármaco livre.

Um aumento significativo na percentagem de liberação do praziquantel a partir de dispersões sólidas com o glicolato sódico de amido foi relatado por LIMA (2006).

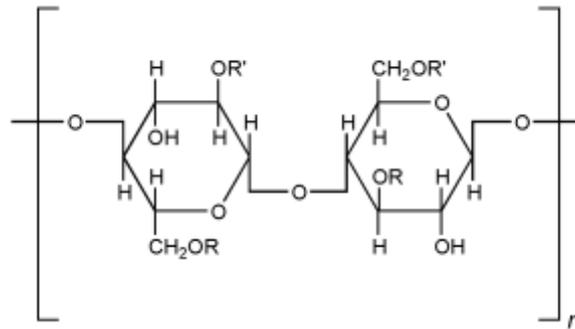
As propriedades mucoadesivas do glicolato sódico de amido foram investigadas por FRANSÉN e colaboradores (2007), confirmando a viabilidade em utilizar este polímero em sistemas de liberação intranasal. Em 2009, os mesmo autores utilizaram o glicolato sódico de amido em dispersões sólidas com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade de desmopressina em sistemas de liberação para administração nasal e sublingual.

### **2.5.2 Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose**

O ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) é um polímero muito utilizado como revestimento entérico em formulações farmacêuticas devido à sua solubilidade pH dependente que o torna insolúvel em meio gástrico e solúvel na porção superior do intestino. Este polímero se apresenta na forma de grânulos ou flocos livres brancos, geralmente sem odor ou levemente ácido, com sabor dificilmente detectável. Sua solubilidade é observada em misturas de acetona e álcool metílico ou etílico (1:1), em misturas de diclorometano e álcool metílico (1:1) e soluções com pH maiores que 5; ele é insolúvel em água e álcool hidratado (EDGE, 2002; ROWE et al., 2006).

Sua preparação ocorre a partir do polímero hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) pela esterificação com anidrido ftálico, resultando em uma estrutura em que as hidroxilas da glicose são substituídas por grupamentos metoxila, hidroxipropil e grupos carboxibenzoílas. O grau de substituição dos grupos alcóxi e carboxibenzoíla determina as propriedades poliméricas, principalmente o pH em que ocorre a solubilização em meio aquoso (MEEHAN, 2006).

O ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, também conhecido como ftalato de hipromelose, é amplamente utilizado em sistemas entéricos como material de revestimento de comprimidos e grânulos. Pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros polímeros em formulações farmacêuticas de liberação controlada, sendo esta dependente do pH (MEEHAN, 2006; ROWE et al., 2006). A estrutura química deste polímero está demonstrada na Figura 5.

**Figura 5 - Fórmula estrutural do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose**

Além de conferir propriedades de gastroresistência às formulações farmacêuticas, o HPMCP é um polímero que possui propriedades bioadesivas, o que desperta o interesse de aplicação em sistemas de liberação mucoadesivo. Os grupamentos hidroxila presentes na estrutura interagem com a mucosa por ligações secundárias não covalentes, formando pontes de hidrogênio com a estrutura do muco, proporcionando a adesão. Por ser um polímero derivado de celulose, o HPMCP também pode se fixar à mucosa por intumescimento polimérico (CARVALHO et al. 2010; ANDREWS et al., 2009).

### **3 OBJETIVO**

O objetivo do trabalho foi o desenvolvimento de dispersões sólidas mucoadesivas com GSA e HPMCP para liberação de zidovudina, com a finalidade de aumentar o contato do fármaco com a membrana intestinal e o tempo de permanência no TGI para melhorar sua biodisponibilidade.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

#### MATÉRIAS – PRIMAS:

- Ácido clorídrico, teor: 37% (Quimis<sup>®</sup>);
- Água destilada;
- Etanol 99,3% (Quimis<sup>®</sup>);
- Fosfato de potássio monobásico (Henrifarma<sup>®</sup>);
- Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (Sigma<sup>®</sup>);
- Glicolato sódico de amido (Henrifarma<sup>®</sup>);
- Hidróxido de sódio (Grupo Química<sup>®</sup>);
- Mucina tipo II (Sigma Aldrich<sup>®</sup>);
- Zidovudina (doada pela Fundação para o Remédio Popular, FURP).

#### EQUIPAMENTOS:

- Agitador magnético (Fanem<sup>®</sup> 258);
- Analisador de textura TA.XT *plus*<sup>®</sup> (Stable Micro Systems, UK);
- Analisador de umidade por infra-vermelho (Gehaka<sup>®</sup> IV 2000);
- Balança semi-analítica (Ohaus<sup>®</sup>);
- Bomba de Vácuo (Tecnal<sup>®</sup> TE-058);
- Calorímetro exploratório diferencial (Mettler<sup>®</sup>, DSC 1 Star System);
- Dissolutor (Hanson Research; modelo New Hanson SR-8 Plus);
- Difratorômetro de raios X (Siemens<sup>®</sup> D5000);
- Espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier (Shimadzu<sup>®</sup> 8300);
- Espectrofotômetro de UV-VIS, com HP UV-Visible ChemStation Software (Hewlett Packard<sup>®</sup> 8453);
- Estufa de secagem e esterilização (Fanem<sup>®</sup> 3515 SE);
- Evaporador rotativo (Tecnal<sup>®</sup> TE-210);
- Homogeneizador de tubos (Phoenix<sup>®</sup> AP22);
- HPLC Varian, com detector espectrofotométrico ProStar<sup>®</sup> 330 UV-VIS PDA e Rheodine VS 125, auto-amostrador Varian ProSar<sup>®</sup> modelo 410

- Máquina de comprimir, modelo excêntrico (Fabbe<sup>®</sup>);
- Microscópio eletrônico de varredura (Jeol<sup>®</sup> JSM-7500F);
- Microscópio-estereoscópio (*Leica TM<sup>®</sup>*, acoplado a um programa analisador de imagem *Motic Images Advances 3.2*);
- Peagometro (Gehaka<sup>®</sup> PG 1800);
- Prensa hidráulica (Shimadzu<sup>®</sup> SSP-10A);
- Sistema de purificação de água Millipore (Milli-Q Plus<sup>®</sup>);

## ANIMAIS

- Ratos albinos, linhagem Wistar (*Rattus Novergicus*), machos adultos, 250-270g, idade aproximada de 7 semanas, provenientes do Laboratório Anilab de Paulínia – SP. Protocolo comitê de ética nº 003/2011 da Faculdade de Ciências Farmacêuticas/UNESP.

## 4.2 METODOLOGIAS

### 4.2.1 *Validação de metodologia analítica para quantificação de AZT por espectroscopia UV*

Os parâmetros de validação estudados neste trabalho foram especificidade / seletividade, linearidade, exatidão / recuperação, precisão, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) (BRASIL, 2003; ICH, 1996).

#### 4.2.1.1 **Determinação do espectro de absorção no UV**

Para determinar o pico de absorção máximo da zidovudina foi realizada uma varredura em espectrofotômetro UV-VIS, entre 200 e 400 nm, a partir de solução aquosa com concentração de fármaco de 1 mg/ml.

#### 4.2.1.2 **Especificidade / Seletividade**

Para determinar este parâmetro foram comparados os espectros de absorção de amostra com 20 µg/ml de zidovudina e amostra com 200 µg/ml de cada polímero (GSA e HPMCP) em água, meio gástrico simulado (pH 1,2) e meio intestinal simulado (pH7,4) (BRASIL, 2003).

#### 4.2.1.3 Linearidade

A linearidade do método foi determinada utilizando a média de três curvas analíticas do fármaco, com intervalo de concentrações variando de 5 a 40 µg/mL, em água. Foram preparadas soluções estoque de concentração 1mg/mL e a partir desta, preparadas as concentrações do intervalo. A curva analítica obtida foi uma relação entre as concentrações da zidovudina e a resposta em valores de absorvância por espectroscopia no UV (BRASIL, 2003).

#### 4.2.1.4 Exatidão/ Recuperação

Foram testadas as diluições correspondentes às concentrações baixa, média e alta (5, 15 e 30 µg/mL) da curva analítica. A porcentagem de recuperação corresponde à exatidão da metodologia (BRASIL, 2003).

O cálculo foi obtido através da porcentagem de recuperação da quantidade conhecida de fármaco na amostra, acrescida dos intervalos de confiança, utilizando a seguinte equação:

$$\% R = \frac{C}{C_0} \times 100 \quad \text{Eq. 1}$$

em que: % R= porcentagem de recuperação, C = média das concentrações determinadas experimentalmente, C<sub>0</sub> = concentração teórica inicial.

#### 4.2.1.5 Precisão

Para as diluições analisadas, correspondentes às concentrações baixa, média e alta (5, 15 e 30 µg/mL) da curva analítica, garantirem que o método em questão é preciso, o coeficiente de variação (CV%) deve ser inferior a 5% (ICH, 1996; BRASIL, 2003).

#### 4.2.1.6 Limite de detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)

O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação são expressos como:

$$LD = 3 \times \frac{DPa}{IC} \quad \text{Eq. 2}$$

$$LQ = 10 \times \frac{DPa}{IC} \quad \text{Eq. 3}$$

em que:  $s$  é a estimativa do desvio padrão da resposta, que pode ser a estimativa do desvio padrão do branco, da equação da linha de regressão ou do coeficiente linear da equação e  $S$  é a inclinação (“slope”) ou coeficiente angular da curva analítica (BRASIL, 2003).

#### **4.2.2 Desenvolvimento da dispersão sólida**

##### **4.2.2.1 Dispersões sólidas e misturas físicas com glicolato de amido sódico**

As dispersões sólidas em diferentes proporções de AZT: glicolato de amido sódico (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15) foram preparadas através do método de evaporação do solvente, conforme metodologia proposta por BISWAL (2009), com pequenas modificações.

O polímero foi solubilizado a 4% (p/V) em etanol absoluto e o fármaco adicionado a esta solução, permanecendo em agitação por 45 minutos. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida a 70°C em evaporador rotativo e o solvente residual eliminado em estufa de ar circulante por 2 horas a 45°C. Finalmente, as amostras foram pulverizadas, calibradas em tamis com abertura de malha 40 mesh (425µm) e armazenadas em dessecador. As amostras foram designadas pela abreviatura DS G.

As misturas físicas foram preparadas em gral de porcelana nas mesmas proporções das dispersões sólidas, mantidas em dessecador e designadas pela abreviatura MF G.

##### **4.2.2.2 Dispersões sólidas e misturas físicas com glicolato de amido sódico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose**

As dispersões sólidas contendo zidovudina, glicolato de amido sódico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose foram preparadas em duas proporções (1:10:10 e 1:15:15), segundo procedimento proposto no item 4.2.2.1, com pequenas modificações.

O fármaco foi dissolvido em uma solução alcoólica de GSA a 2% (p/V) de polímero. A solução obtida foi adicionada de uma solução de HPMCP a 2% (p/V) em NaOH 0,05 mol/L e o conjunto mantido sob agitação magnética por 45 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida a 40°C em evaporador rotativo, sendo o residual eliminado em estufa de ar circulante por 2 horas a 45°C. As amostras foram pulverizadas, calibradas em tamis com abertura de malha 40 mesh (425µm) e armazenadas em dessecador. As amostras foram designadas pela abreviatura DS GH.

As misturas físicas foram preparadas em gral de porcelana, nas mesmas proporções das dispersões sólidas, também mantidas em dessecador e designadas pela abreviatura MF GH.

#### **4.2.3 Estudo de solubilidade**

##### **4.2.3.1 Solubilidade do fármaco**

A solubilidade da zidovudina foi determinada em diferentes meios - água, meio gástrico e intestinal simulados (pH 1,2 e 7,4, respectivamente). Quantidades do fármaco foram saturadas nos diferentes meios, em triplicata, e mantidas sob agitação mecânica por 24 horas, em velocidade constante. Após este período, a solução foi centrifugada a 3400 rpm por 10 min e o sobrenadante filtrado em membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ . Em seguida, as soluções foram diluídas e analisadas em espectrofotômetro. A solubilidade foi determinada após validação da metodologia analítica, pela leitura das absorbâncias na região do UV, no comprimento de onda de máxima absorção da zidovudina,  $\lambda = 267 \text{ nm}$  (PRAKASH et al., 2008).

##### **4.2.3.2 Influência das dispersões sólidas e misturas físicas na solubilidade da zidovudina**

Para as misturas físicas e dispersões sólidas, o meio utilizado para determinar a solubilidade foi água. A solubilidade foi determinada partindo-se de suspensões das dispersões sólidas e das misturas físicas com concentração do fármaco de 1 mg/ml. A concentração de fármaco utilizada foi padronizada em decorrência da grande quantidade de polímero que estaria em solução, se esta fosse supersaturada de fármaco.

#### **4.2.4 Caracterização das amostras**

##### **4.2.4.1 Análise de granulometria**

A análise granulométrica foi realizada em estereoscópio Leica MZ APO<sup>TM</sup>. As amostras foram dispostas sobre lâminas e as imagens captadas com aumento de 40x utilizando o programa *Motic Images Advance 2.0*. O diâmetro de Feret a 0° de 250 partículas foi determinado a partir da captura das imagens em computador utilizando o programa analisador de imagem *Motic Images Advance 3.2*. A média e o desvio padrão dos resultados obtidos foram calculados.

Para a análise da morfologia de superfície, as imagens foram captadas com aumento de 80x. Foram analisadas 250 partículas das dispersões sólidas, do fármaco livre e dos polímeros carreadores.

#### **4.2.4.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**

As possíveis interações entre o polímero e o fármaco presente nas amostras foram avaliadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho. O ensaio foi realizado em um espectrofotômetro de infravermelho Shimadzu<sup>®</sup> 8300, abrangendo uma região de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>. A obtenção das pastilhas das amostras foi realizada em uma prensa hidráulica sob força de 8 toneladas por 3 minutos, pela mistura com KBr. Neste ensaio foram avaliadas as dispersões sólidas e as misturas físicas preparadas com GSA nas proporções 1:10 e 1:15, as preparadas com GSA/HPMCP nas proporções 1:10:10 e 1:15:15, os polímeros livres e o fármaco.

#### **4.2.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

O ensaio de DSC foi executado em um calorímetro exploratório diferencial (DSC 1 Star System, Mettler<sup>®</sup>) acoplado à um módulo de resfriamento por fluxo de N<sub>2</sub>, atmosfera de N<sub>2</sub> de 50 ml/min e calibrado com padrões de índio e zinco, conforme recomendações do fabricante do equipamento.

Cerca de 5 mg das amostras (DS e MF preparadas com GSA nas proporções 1:10 e 1:15, as preparadas com GSA/HPMCP nas proporções 1:10:10 e 1:15:15, os polímeros livres e o fármaco) foram dispostas em um cadinho de alumínio sem tampa para a realização do ensaio e um cadinho vazio foi utilizado como referência. A razão de aquecimento foi de 10°C/min, de 25 a 200°C.

#### **4.2.4.4 Difratomia de raios - X**

A difratometria por análise da difração de raios - X foi realizada em temperatura ambiente (25°C) em um difratômetro de raios X Siemens<sup>®</sup> D5000, sob radiação monocromática Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ), com uma voltagem de 40 kV e corrente elétrica de 30mA.

Para este ensaio, foram analisadas as dispersões sólidas e as misturas físicas preparadas com GSA nas proporções 1:10 e 1:15, as preparadas com GSA/HPMCP nas

proporções 1:10:10 e 1:15:15, os polímeros livres e o fármaco. As amostras foram analisadas com varredura de raios X de ângulo aberto  $2\theta$  entre  $4^\circ$  e  $60^\circ$  e velocidade do goniômetro de 0,05/min.

#### **4.2.4.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

A morfologia de superfície das dispersões sólidas e misturas físicas preparadas com GSA e GSA/HPMCP nas proporções 1:15 e 1:15:15, respectivamente, foram examinadas por um sistema de microscopia eletrônica de varredura Jeol<sup>®</sup> JSM-7500F. As amostras foram distribuídas sobre uma fita de carbono e revestidas com o mesmo material, com o objetivo de aumentar a condutividade do feixe de elétrons.

#### **4.2.5 Avaliação “in vitro” da propriedade mucoadesiva**

As propriedades mucoadesivas das amostras foram determinadas em analisador de textura TA.XT *plus* (Stable Micro Systems, UK) com carga de 50 N e equipado com um suporte mucoadesivo (disco de mucina), previamente hidratado com tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 7,4), simulando o meio entérico, durante 60 segundos.

Amostras foram avaliadas em dois diferentes estágios, intumescidas (DS G 1:1 – 1:15) e em pó ( DS G 1:1 – 1:15, DS GH 1:10:10 e DS GH 1:15:15). Além disso, também foram avaliadas as propriedades mucoadesivas do GSA, HPMCP e AZT em pó e do GSA intumescido.

##### **4.2.5.1 Propriedade mucoadesivas das amostras intumescidas**

Para o preparo das amostras, foram pesados 100 mg das dispersões sólidas e dispersas em 10 ml de água para o pré-intumescimento do polímero. Após 15 minutos, o sobrenadante foi retirado com o auxílio de uma pipeta Pasteur para permitir o contato entre a sonda e a amostra. O ensaio foi realizado, no mínimo, em seis replicatas.

O ensaio foi realizado de acordo com uma metodologia discutida por THIRAWONG e colaboradores (2007), com pequenas modificações, no modo “adhesive test” com velocidade pré teste de 0,5 mm/s. A sonda com o disco de mucina pré-hidratada foi ajustada e movida para baixo até o contato com a amostra. O tempo de contato foi de 60 segundos e a velocidade de subida foi de 0,5 mm/s. A força máxima necessária para separar o disco de mucina

presente na sonda da amostra foi detectada pelo software Texture Exponent Lite e a força total envolvida ( $W_{ad}$ ) foi calculada a partir da área do gráfico de força *versus* deslocamento.

#### 4.2.5.2 Propriedade mucoadesiva das amostras em pó

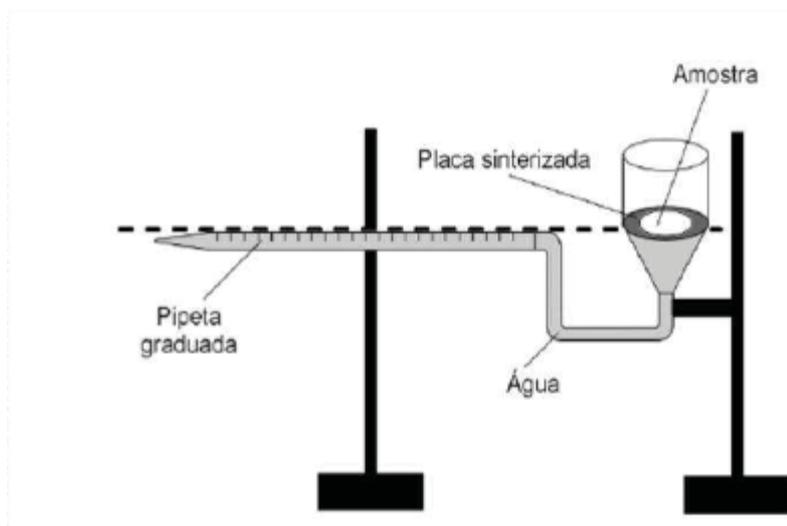
As amostras em pó foram fixadas, com o auxílio da fita dupla face, na sonda cilíndrica de 10 mm de diâmetro. Os discos de mucina foram hidratados com tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 7,4), simulando o meio entérico, durante 60 segundos. Durante todo o ensaio, foi mantida constante uma temperatura de 37° C.

A metodologia aplicada neste ensaio foi adaptada de FRANSÉN e colaboradores (2008) e realizada no modo “compression” com uma velocidade teste de 0,5 mm/s, sob uma força de gatilho de 2 mN. A sonda com a amostra foi movida para baixo a uma velocidade de 2,0 mm/s até o contato com o disco de mucina e mantida por 600 segundos. Após o tempo de contato a velocidade de volta foi de 2,0 mm/s. A força máxima necessária para separar a sonda com a amostra do disco de mucina foi detectada através do software Texture Exponent Lite e a força total envolvida ( $W_{ad}$ ) foi calculada a partir da área do gráfico de força *versus* distância.

#### 4.2.6 Determinação do perfil de intumescimento

O perfil de intumescimento, em função do tempo, foi avaliado em dispositivo de Enslin adaptado (CURY, 2005).

Figura 6 – Dispositivo de Enslin para determinação do intumescimento



Para a realização do ensaio foram avaliados 0,05 g das amostras dispersões sólidas e misturas físicas preparadas com GSA nas proporções 1:10 e 1:15, as preparadas com GSA/HPMCP nas proporções 1:10:10 e 1:15:15, os polímeros livres e o fármaco.

O ensaio foi realizado em triplicata em HCl 0,1 N e tampão fosfato de potássio 50 mM pH 7,4, em diferentes intervalos durante 120 minutos. Os resultados foram expressos em porcentagem (%) de meio absorvido em relação à massa inicial da amostra de acordo com a equação 4.

$$\% I = \frac{V}{m} \quad \text{Eq.4}$$

Em que: % I é a porcentagem de intumescimento, V (mL) é o volume de meio absorvido e m (g) é a massa inicial da amostra.

#### 4.2.7 Dissolução “*in vitro*”

O perfil de dissolução do fármaco *in vitro* a partir das DS G e do fármaco livre foi determinado em água (150 ml) a 37°C, com aparato 2 (pás), sob velocidade de agitação de 50 rpm. Para a realização do teste, as amostras foram armazenadas em cápsulas e foram realizadas coletas em intervalos pré-determinados e com reposição imediata do meio, a fim de manter as *condições sink*. A quantificação do fármaco liberado foi realizada por espectrofotometria na região UV (267 nm), em duplicata (adaptado de RAHMAN et al., 2010).

O perfil de liberação do fármaco *in vitro* a partir das DS GH foi obtido em diferentes meios: meio gástrico simulado (pH 1,2) durante 2 horas e em meio intestinal simulado (pH 7,4) durante 4 horas. As condições gerais do ensaio seguiram o descrito para as DS G e para o fármaco livre.

#### 4.2.8 Avaliação *ex vivo* da absorção intestinal da zidovudina pelo método do saco intestinal invertido

Na avaliação da absorção intestinal do fármaco foi utilizado o modelo do saco intestinal invertido (QUEVEDO et al., 2011). Ratos machos adultos (250-270 g), mantidos em jejum por 12hs, foram anestesiados com tiopental sódico e o intestino delgado imediatamente dissecado, lavado com solução TC 199 a 10°C e colocado em meio de cultura

## Material e Métodos

---

para tecido (TC 199) na mesma temperatura e oxigenado (O<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub> – 95:5). O intestino foi invertido com auxílio de uma haste flexível (~ 2,5 mm de diâmetro) sendo sua extremidade protegida com um fino tecido de seda; uma das extremidades foi fechada, utilizando fio de sutura e o segmento intestinal preenchido com TC 199. A outra extremidade do segmento intestinal foi fechada com auxílio de fios de sutura, de forma que o comprimento final do segmento intestinal fosse de 6 cm. Ao meio de incubação foram adicionadas, separadamente, as diferentes formulações (zidovudina, DS GH 1:15:15 e MF GH 1:15:15), sendo que para cada formulação foram utilizados 6 animais. A incubação foi realizada a 37°C, sob agitação suave do sistema previamente oxigenado. Após o período de 90 minutos de incubação, as amostras presentes no interior do saco intestinal foram filtradas e a quantidade de fármaco permeada através da membrana determinada por CLAE (adaptado de QUEVEDO et al., 2011).

Para quantificação em CLAE foi utilizada a metodologia validada por CARVALHO et al.(2009 b). A quantificação foi realizada em um sistema HPLC Varian, com detector espectrofotométrico ProStar® 330 UV-VIS PDA e Rheodine VS 125, auto-amostrador Varian ProSar® modelo 410 e injeção automática de 20 µl. A coluna utilizada foi C 18 d 250 mm X 4,6 mm com tamanho de partícula de 5 µm e a fase móvel foi uma mistura de acetonitrila: água (15:85), com fluxo de 1 ml/min.

## **5 ANÁLISE DOS RESULTADOS**

Os resultados foram analisados segundo análise de variância ANOVA, com comparação de médias de acordo com o teste de Tukey.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

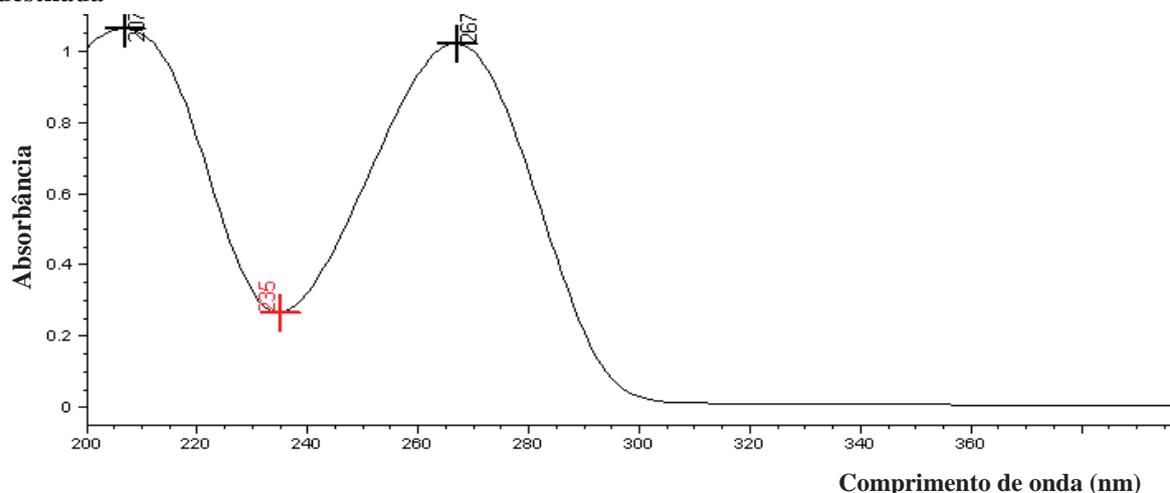
### 6.1 VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE AZT POR ESPECTROSCOPIA UV

O propósito de uma validação de metodologia analítica é garantir, através de estudos experimentais, que o método atende às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados.

#### 6.1.1 Determinação do espectro de absorção no UV

A Figura 7 demonstra o pico de absorção máximo da zidovudina em 267 nm, conforme indicado pela USP 33 (2010).

Figura 7 - Espectro de absorção da zidovudina no comprimento de onda de 267 nm em água destilada



#### 6.1.2 Especificidade / Seletividade

É a capacidade de avaliar, de forma inequívoca, as substâncias em exame na presença de componentes que podem interferir com a sua determinação em uma amostra complexa. A seletividade avalia o grau de interferência de espécies como outra substância ativa, excipientes, impurezas e produtos de degradação, bem como outros compostos de

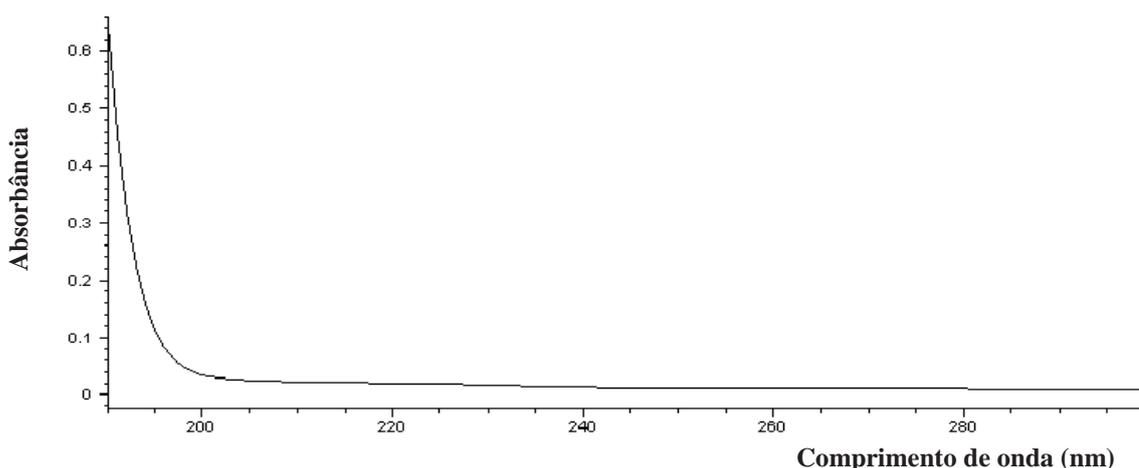
## Resultados e Discussões

---

propriedades similares que possam estar, porventura, presentes. A seletividade garante que o pico de resposta seja exclusivamente do composto de interesse (SOBRINHO et al., 2008).

A Figura 7 (item 5.1.1) e a Figura 8 exibem o espectro de absorção na região UV da amostra de fármaco (20 µg/mL) e da amostra com concentração de 200 µg/mL de cada polímero (GSA e HPMCP), na faixa compreendida entre 198 - 300 nm, sendo evidenciado o pico de absorção máxima do fármaco em 267 nm. Como os polímeros não apresentam grupos que absorvem no UV, não foi evidenciado nenhum pico de absorção nesta formulação (Figura 8), confirmando a especificidade do método para a quantificação do fármaco sem quaisquer interferências dos polímeros. O mesmo foi observado para os outros meios analisados.

**Figura 8 - Espectro de absorção na região do ultravioleta da amostra contendo GSA e HPMCP no comprimento de onda de 267 nm em água destilada**



### 6.1.3 Linearidade

A linearidade corresponde à capacidade do método em fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em análise, dentro de uma determinada faixa de aplicação (SOBRINHO et al., 2008).

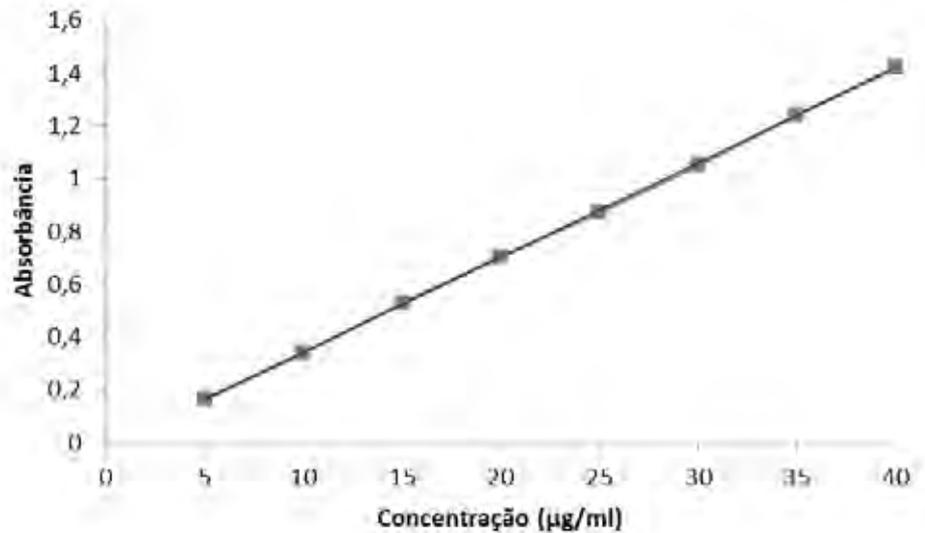
O método espectrofotométrico apresentou linearidade no comprimento de onda de 267 nm para as concentrações de fármaco estudadas no intervalo de 5,0 a 40,0 µg/mL. A equação da regressão linear obtida a partir da média de três curvas analíticas em água (meio 1) foi  $y = 0,0358x - 0,0163$ , em que  $y$  é a absorbância (nm) e  $x$  a concentração (µg/mL) de zidovudina. O coeficiente de determinação obtido foi  $r^2 = 0,9998$ , comprovando a adequação do método ao intervalo avaliado (Figura 9) (Brasil, 2003). Para quantificar o fármaco em meio gástrico

## Resultados e Discussões

---

simulado (meio 2), a equação da reta obtida foi  $y = 0,0369x - 0,0014$  ( $r^2 = 0,9998$ ) e meio intestinal simulado (meio 3) foi  $y = 0,0355x - 0,0097$  ( $r^2 = 0,9995$ ).

Figura 9 - Curva analítica da zidovudina em água



### 6.1.4 Exatidão/ Recuperação

Representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados em um determinado ensaio e um valor de referência aceito como verdadeiro. A exatidão é sempre considerada dentro de certos limites, em geral de 80 a 120%, a um dado nível de confiança (BRASIL, 2003).

Os valores de recuperação correspondentes às concentrações de 5, 15 e 30 µg/ml foram, respectivamente, 103,8%, 98,56% e 97,98%, apresentados na Tabela 1. A ANVISA regulamenta que os resultados para recuperação não devem ser inferiores a 95% (BRASIL, 2003), de modo que o método de quantificação por espectrofotometria proposto encontra-se em conformidade com a legislação vigente e indica confiabilidade nos resultados.

## Resultados e Discussões

Tabela 1– Percentual de recuperação da zidovudina em água

Concentração teórica (µg/ml)	Absorbância média (nm)	Desvio Padrão	Concentração determinada (µg/ml)
5	0,1682	0,0028	5,15
10	0,3436	0,0009	10,05
15	0,5130	0,0044	14,78
20	0,6961	0,0015	19,9
25	0,8532	0,0045	24,29
30	1,0360	0,0054	29,39
35	1,2375	0,0061	35,02
40	1,3648	0,0020	38,58

### 6.1.5 Precisão

Representa a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, em condições definidas. A precisão em validação de métodos é considerada em três níveis diferentes: repetitividade; precisão intermediária; reprodutibilidade (BRASIL, 2003).

A repetitividade representa a concordância entre os resultados de medições sucessivas de um mesmo método, efetuadas sob as mesmas condições de medição, chamadas condições de repetitividade: mesmo procedimento; mesmo analista; mesmo instrumento usado sob as mesmas condições; mesmo local; repetições em um curto intervalo de tempo. A precisão intermediária indica o efeito das variações dentro do laboratório devido a eventos como diferentes dias ou diferentes analistas ou diferentes equipamentos ou uma combinação destes fatores. Já a reprodutibilidade é o grau de concordância entre os resultados das medições de uma mesma amostra, efetuadas em condições variadas (mudança de operador, local, equipamentos, etc.). Neste trabalho, foram avaliados os dois primeiros níveis da precisão (ICH, 1996; BRASIL, 2003).

Os resultados de repetibilidade (intra-corrída) e precisão intermediária (inter-corrídas) são apresentados nas Tabela 2 e Tabela 3, respectivamente. Os valores obtidos para repetibilidade e precisão intermediária encontram-se abaixo de 1,2% e 0,95%, respectivamente, o que demonstra conformidade com o que preconiza a legislação vigente, devendo apresentar valor máximo de 5% (BRASIL, 2003).

Tabela 2– Coeficiente de variação das amostras no teste de precisão intra-corrída

Concentração (µg/ml)	Absorbância média (nm)	Desvio Padrão	Concentração determinada (µg/ml)	CV (%)
5	0,1686	0,0017	5,17	1,1122
15	0,5285	0,0014	15,22	0,2619
30	1,0642	0,0043	30,18	0,4041

Tabela 3– Coeficiente de variação das amostras no teste de precisão inter-corrída

Concentração (µg/ml)	Absorbância média (nm)	Desvio Padrão	Concentração determinada (µg/ml)	CV (%)
5	0,1778	0,0016	5,42	0,9357
15	0,5414	0,0024	15,58	0,4418
30	1,0584	0,0044	30,02	0,4107

### 6.1.6 Limite de detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)

O limite de detecção (LD) representa a menor concentração da substância em exame que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, utilizando um determinado procedimento experimental. O limite de quantificação (LQ) representa a menor concentração da substância em exame que pode ser medida, utilizando um determinado procedimento experimental (BRASIL, 2003).

Os valores dos limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) estimados pelas equações foram 1,428 e 4,762 µg/mL, respectivamente. Com esses resultados, verifica-se que o método possui alta sensibilidade para detectar e quantificar o fármaco, sem sofrer alteração de fatores intrínsecos do equipamento.

## 6.2 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

Nos últimos anos, várias estratégias tecnológicas vêm sendo desenvolvidas com o intuito de aprimorar a biodisponibilidade de fármacos e, dentre elas as dispersões sólidas ocupam posição de destaque. Este sistema de liberação, quando apresenta propriedade mucoadesiva, é capaz de promover um íntimo contato entre o muco e a forma farmacêutica,

levando a um aumento do tempo de permanência do fármaco em uma região específica e o gradiente de concentração do fármaco na superfície da mucosa.

A escolha dos polímeros deste trabalho foi embasada nas propriedades físico-químicas de cada um, importantes para a formação da dispersão sólida, e na capacidade mucoadesiva, fundamentais para a formação do sistema de liberação proposto.

O glicolato sódico de amido foi escolhido como polímero carreador por ser inerte e amplamente utilizado em dispersões sólidas. Sua alta higroscopicidade associada à capacidade mucoadesiva, seriam eficientes em formar um sistema de liberação da zidovudina, aumentando o tempo de residência da formulação em um sítio específico e contribuindo para melhorar a biodisponibilidade do fármaco.

Para garantir que o sistema de liberação mucoadesivo proposto atingisse a região de interesse, o intestino delgado, com concentração de fármaco suficiente para ser efetivo, foi incorporado ao sistema o polímero ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. A inclusão deste polímero proporciona ao sistema de liberação propriedades de gastroresistência, além de contribuir com o aumento da mucoadesão por possuir propriedades mucoadesivas. Desta forma, o sistema de liberação do AZT seria capaz de aderir à mucosa intestinal sem liberar prematuramente o fármaco no meio gástrico.

### **6.3 ESTUDO DE SOLUBILIDADE**

#### ***6.3.1 Solubilidade do fármaco em diferentes meios***

A solubilidade aquosa de uma substância química é definida como a quantidade de soluto dissolvido em uma solução aquosa saturada em condições de equilíbrio. Esta característica é um parâmetro essencial quando se trata do delineamento de formulações farmacêuticas. No entanto, a solubilidade de alguns fármacos varia consideravelmente com o pH do meio, e como o TGI apresenta valores diferentes de pH em toda sua extensão, é essencial avaliar a solubilidade de um fármaco nos meios em que ele estará exposto (PRAKASH et al., 2008).

A solubilidade da zidovudina foi avaliada em três diferentes meios: água destilada (meio 1), meio gástrico simulado (meio 2), e meio intestinal simulado (meio 3), a temperatura ambiente. Os valores de solubilidade da zidovudina estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4– Solubilidade da zidovudina nos diferentes meios.

Meio	AZT solubilizado (mg/ml)	DP
Água	23,47	0,003
Meio gástrico simulado (pH 1,2)	20,84	0,004
Meio intestinal simulado (pH 7,4)	19,94	0,004

Os resultados obtidos demonstram que a solubilidade da zidovudina é praticamente independente do pH do meio.

### 6.3.2 *Influência das dispersões sólidas e misturas físicas na solubilidade da zidovudina*

O estudo de solubilidade das dispersões sólidas e das misturas físicas foi realizado para avaliar a possível influência destes sistemas na solubilidade do fármaco. A solubilidade do fármaco presente nas dispersões sólidas e nas misturas físicas foi avaliada em água. As Tabela 5 e Tabela 6 mostram os valores de solubilidade do fármaco em água (dispersões sólidas e misturas físicas, respectivamente), a partir de dispersões com concentração padronizada de 1mg/ml.

Tabela 5– Solubilidade do fármaco em água, a partir de dispersões sólidas

Amostra	Absorbância (n=3)	FD	Concentração (mg/ml)	Solubilidade (%)
DS G 1:1	0,2714	125	1,13	100,5
DS G 1:2	0,2555	125	1,03	94,9
DS G 1:3	0,2718	125	1,05	100,6
DS G 1:4	0,2529	125	1,02	94,0
DS G 1:5	0,2882	125	1,04	100,8
DS G 1:10	0,2602	125	1,05	96,5
DS G 1:15	0,1960	125	1,01	74,1

Tabela 6– Solubilidade do fármaco em água, a partir das misturas físicas

Amostra	Absorbância (n=3)	FD	Concentração (mg/ml)	Solubilidade (%)
MF G 1:1	0,3361	125	1,09	100,6
MF G 1:2	0,2628	125	1,01	97,4
MF G 1:3	0,2856	125	1,02	100,2
MF G 1:4	0,3143	125	1,11	100,4
MF G 1:5	0,3130	125	1,01	100,4
MF G 1:10	0,2602	125	1,07	100,1
MF G 1:15	0,2421	125	1,00	90,2

Diante dos resultados apresentados, observou-se que as dispersões sólidas e as misturas físicas não tem influência na solubilidade do fármaco, já que os valores obtidos estão próximos à concentração inicial das amostras. No entanto, foi constatado que a amostra DS G 1:15 apresentou solubilidade da zidovudina um pouco abaixo do que apresentou as demais amostras (74,1 %). Isto se deve, provavelmente, à grande quantidade de polímero na amostra, que devido à sua capacidade de absorver água, o polímero intumescceu e acabou aprisionando o fármaco em sua matriz, não o disponibilizando totalmente para a solubilização.

#### 6.4 ANÁLISE DE GRANULOMETRIA

O tamanho das partículas é uma característica importante das dispersões sólidas, que influencia diretamente na biodisponibilidade dos fármacos. As dispersões sólidas tendem a formar um material com tamanho de partícula reduzido, quando comparado aos seus precursores (fármaco e polímero). Desta maneira, ocorre um aumento da área de contato entre o fármaco e o meio eluente, tornando este fármaco mais disponível para permeação (LEUNER, 2000).

Neste estudo, o tamanho de partículas foi avaliado com base na teoria do diâmetro de Feret a 0° (Df), que é determinado a partir da distância média estabelecida entre duas linhas paralelas tangenciais ao perímetro projetado da partícula (Figura 10) (PUND *et al.*, 2011).

Figura 10 – Diâmetro de Feret a 0°



O diâmetro médio das partículas de dispersões sólidas, fármaco e polímero livres são demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7 – Diâmetro médio das partículas.

Amostras	Diâmetro médio das partículas ( $\mu\text{m}$ )
DS G 1:1	8,09
DS G 1:2	19,95
DS G 1:3	28,40
DS G 1:4	28,50
DS G 1:5	27,65
DS G 1:10	28,40
DS G 1:15	25,24
DS GH 1:10:10	21,35
DS GH 1:15:15	9,71
AZT	29,98
GSA	72,28
HPMCP	116,00

De acordo com a Tabela 7, o diâmetro médio das partículas do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (116,0  $\mu\text{m}$ ) é 1,6 vezes maior que do glicolato sódico de amido (72,28  $\mu\text{m}$ ) e 3,9 vezes maior que o da zidovudina (29,98  $\mu\text{m}$ ). Ao observar as DS G, notou-

## Resultados e Discussões

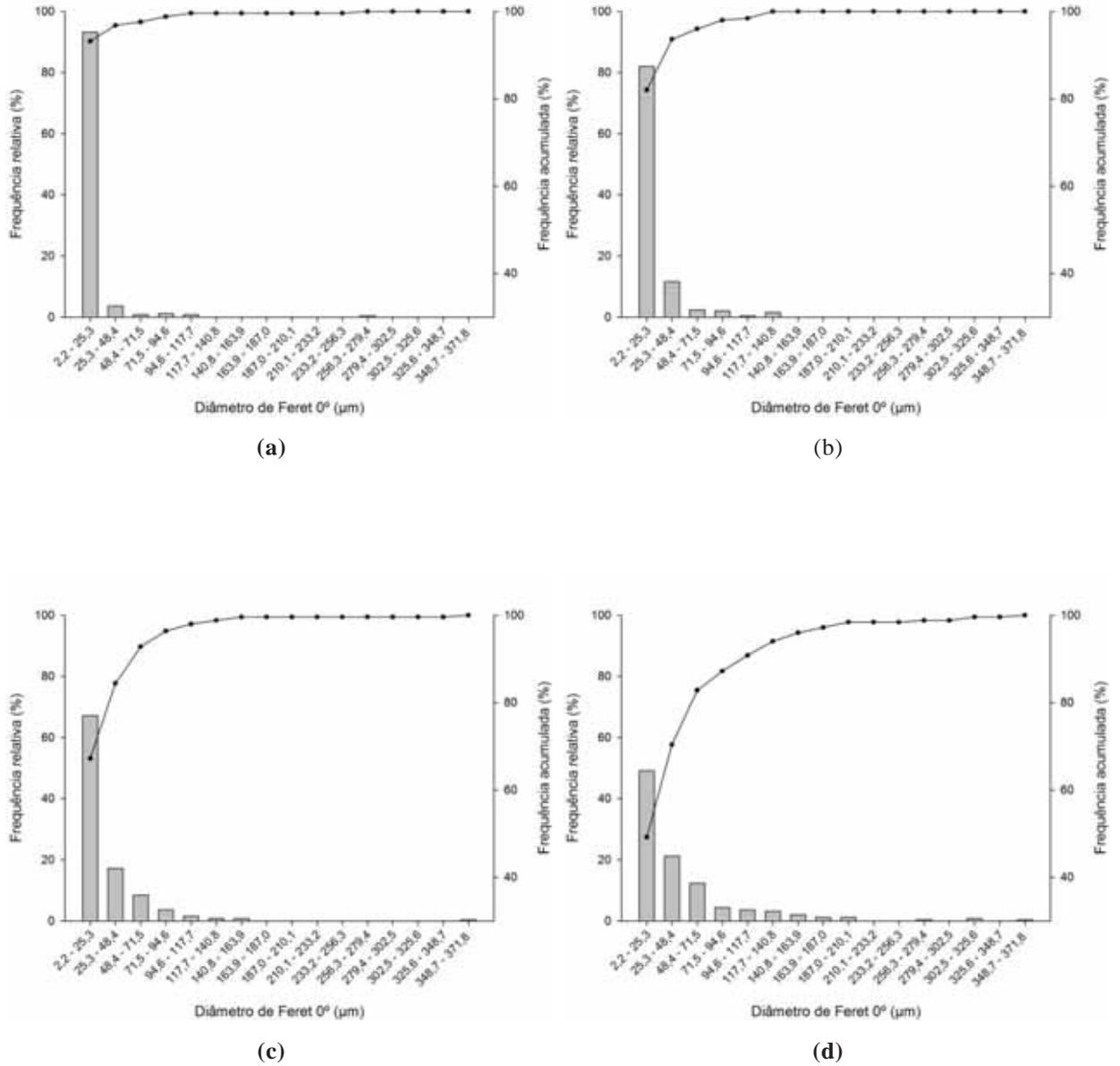
---

se uma variação de 8,09 a 28,5  $\mu\text{m}$ , enquanto as partículas das DS GH, esta variação foi de 9,71 a 21,35  $\mu\text{m}$ . Os valores obtidos confirmam as reduzidas dimensões das partículas das dispersões sólidas, tanto as amostras preparadas com glicolato sódico de amido quanto as amostras preparadas com glicolato sódico de amido e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, quando comparadas ao fármaco e polímero isolados.

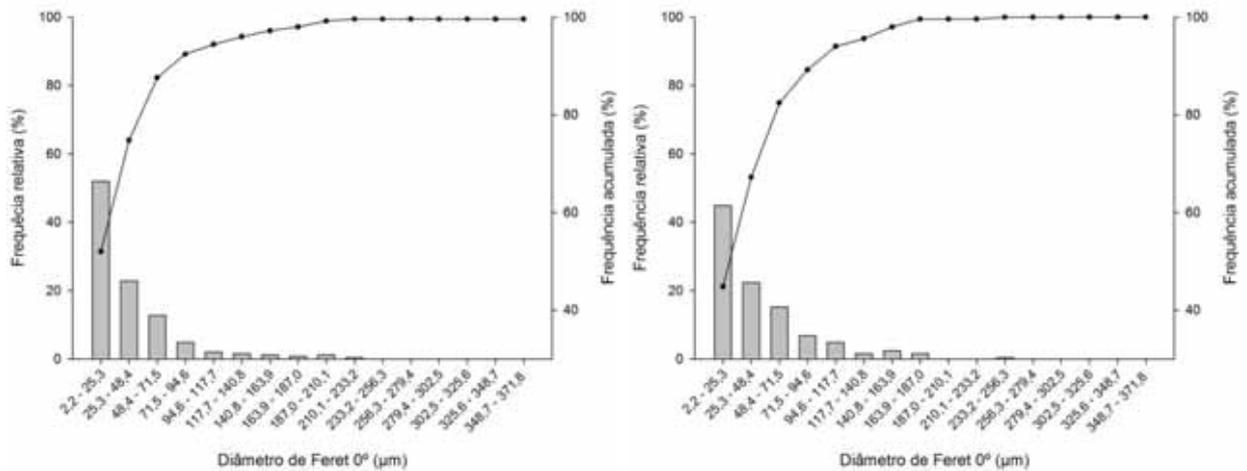
A Figura 11 representa os perfis de distribuição granulométrica das dispersões sólidas, para uma população de 250 partículas. Os resultados são apresentados em função da frequência percentual relativa e frequência percentual acumulada das classes de tamanhos obtidas pela determinação do diâmetro de Feret 0°.

Resultados e Discussões

Figura 11 – Distribuição granulométrica das amostras DS G. (a) 1:1; (b) 1:2; (c) 1:3; (d) 1:4; (e) 1:5; (f) 1:10; (g) 1:15

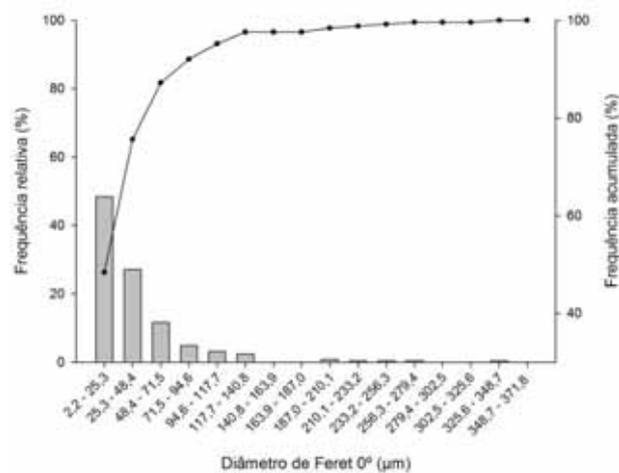


## Resultados e Discussões



(e)

(f)

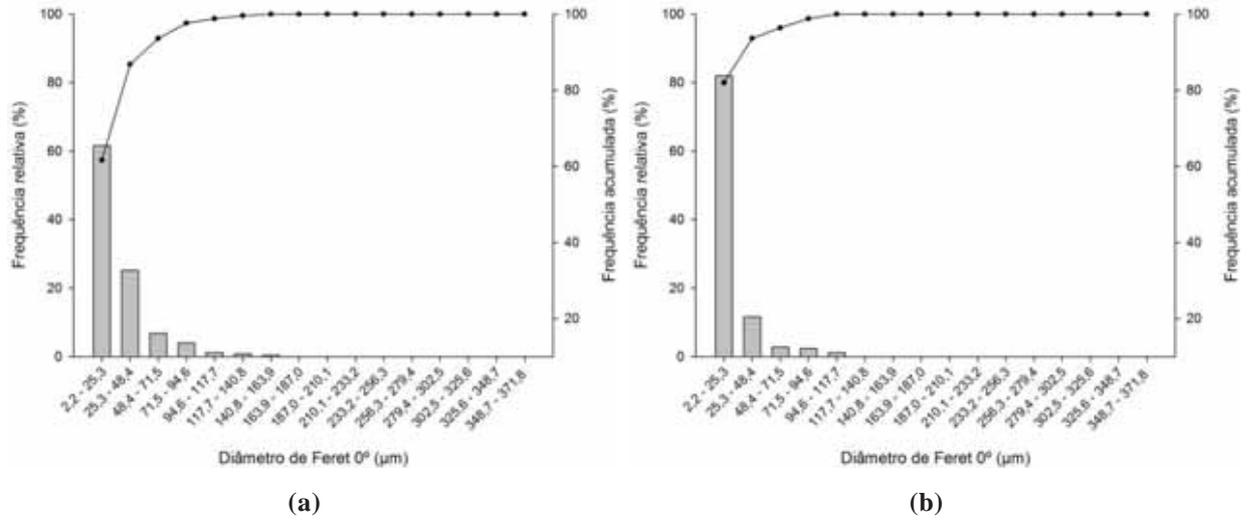


(g)

O perfil de distribuição do tamanho de partículas das dispersões sólidas preparadas com GSA variou, principalmente, entre 2,2 e 117,8 µm, sendo que nas DS G 1:1, DS G 1:2 e DS G 1:3 a distribuição foi mais estreita, com predominância de partículas entre 2,2 e 25,3 µm.

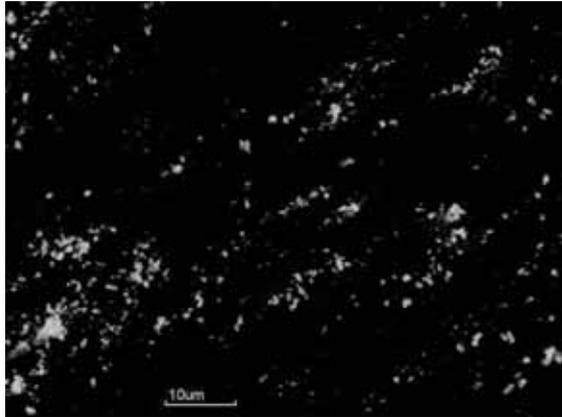
Os perfis de distribuição granulométrica das dispersões sólidas preparadas com glicolato sódico de amido e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose estão representados na Figura 12, sendo os resultados apresentados também em função da frequência percentual relativa e frequência percentual acumulada das classes de tamanhos. Mais de 60% das partículas das amostras DS GH apresentaram perfis de distribuição de tamanho variando entre 2,2 e 25,3 µm.

Figura 12 - Distribuição granulométrica das DS GH. (a) DS GH 1:10:10; (b) DS GH 1:15:15.

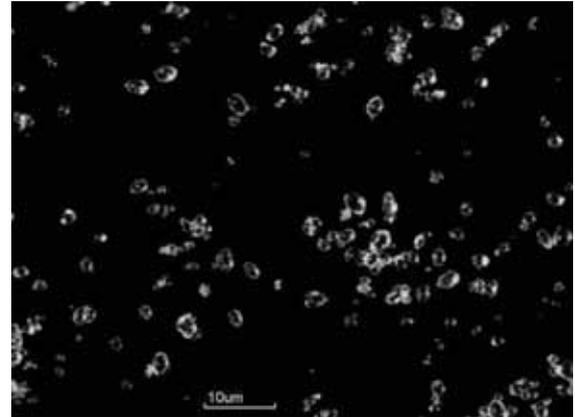


As características morfológicas das partículas das DS G estão demonstradas na Figura 13.

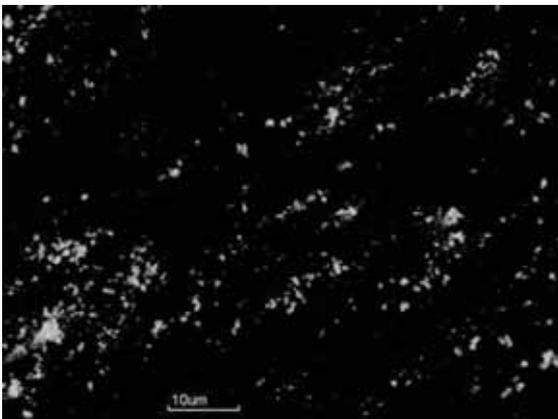
Figura 13 – Fotomicrografias das amostras AZT, GSA e DS G, em aumento de 80X. (a) AZT; (b) GSA; (c) 1:1; (d) 1:2; (e) 1:3; (f) 1:4; (g) 1:5; (h) 1:10; (i) 1:15



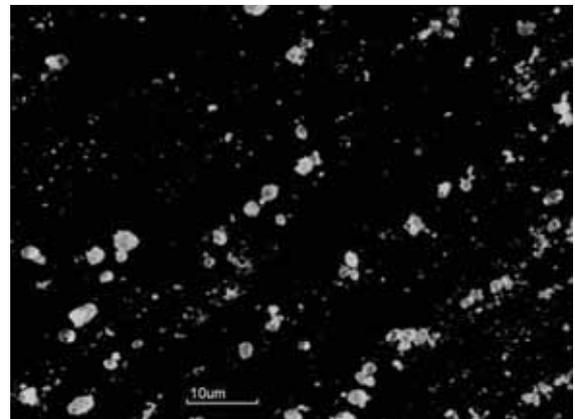
(a)



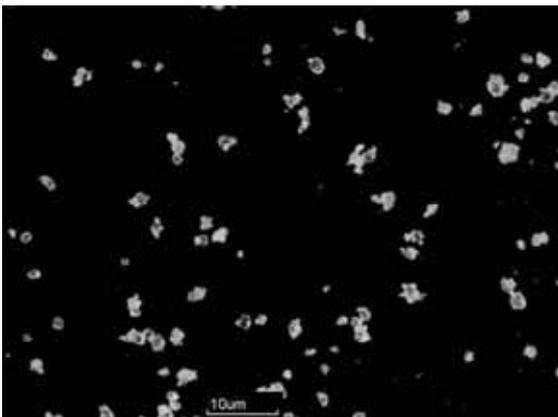
(b)



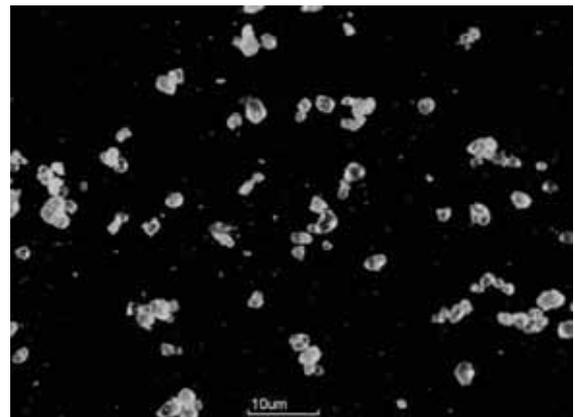
(c)



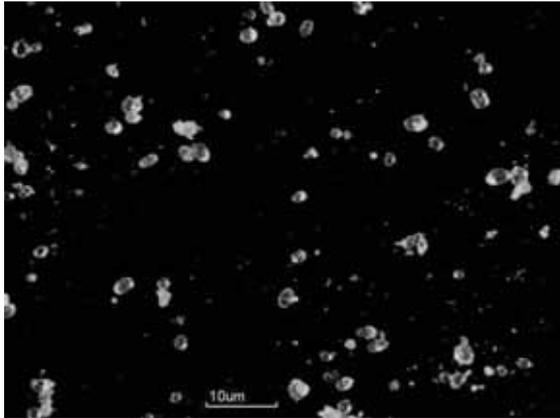
(d)



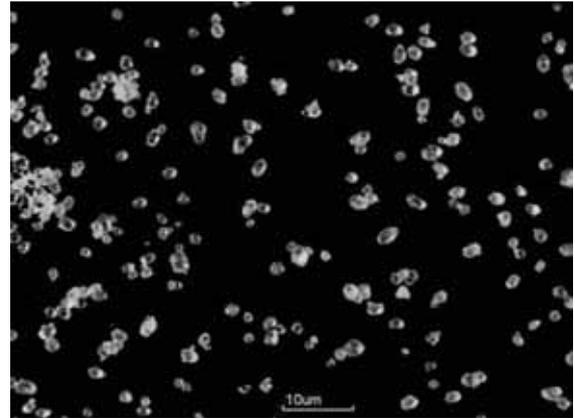
(e)



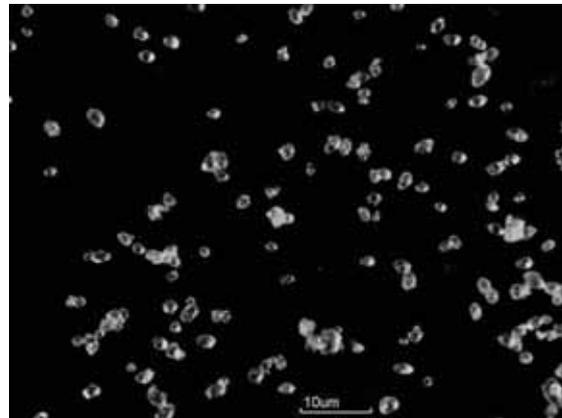
(f)



(g)



(h)

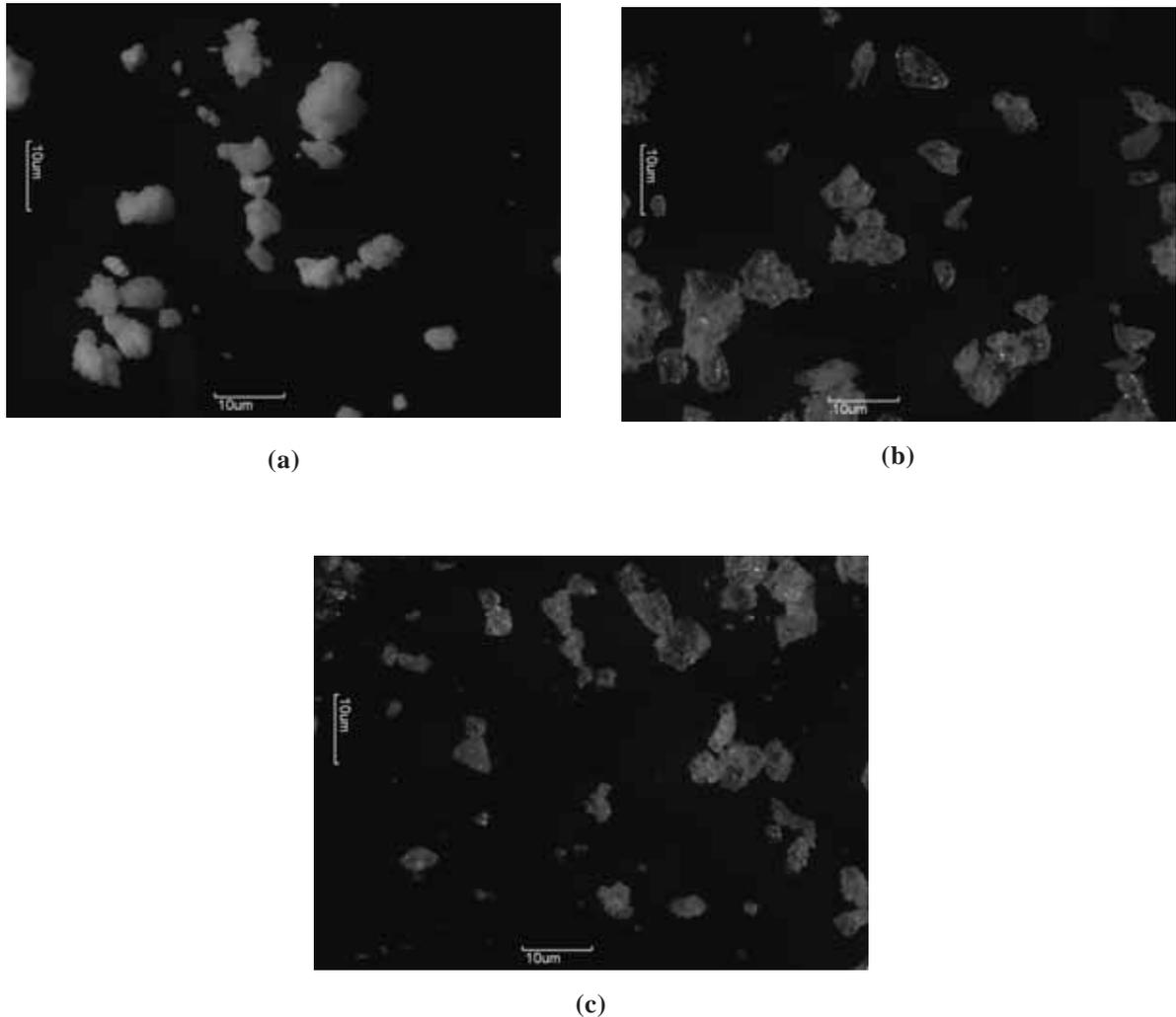


(i)

A análise morfológica evidenciou que as partículas de zidovudina apresentam-se na forma de aglomerados, enquanto que as com glicolato sódico de amido apresentaram partículas arredondadas. As dispersões sólidas com baixa concentração de polímero apresentaram partículas ligeiramente mais irregulares. O aumento da concentração de polímeros levou a formação de partículas com formas mais arredondadas e semelhantes às partículas do glicolato sódico de amido.

Já a morfologia das partículas das DS GH e do HPMCP está demonstrada na Figura 14.

Figura 14 – Fotomicrografias das amostras HPMCP e DS GH, em aumento de 80X. (a) HPMCP; (b) DS GH 1:10:10; (c) DS GH 1:15:15



As partículas de HPMCP apresentaram-se como grandes aglomerados de cor branca sólida e forma irregular. Em relação às DS GH, a análise morfológica evidenciou partículas irregulares, mas de cor branca tendendo à transparência.

## 6.5 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

### 6.5.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A espectroscopia de infravermelho (IR) fornece informações sobre os grupos funcionais característicos de um composto químico. O espectro de absorção na região do infravermelho de uma amostra é o resultado de mudanças na energia vibracional acompanhadas por mudanças na energia rotacional. A radiação infravermelha corresponde à

parte do espectro eletromagnético situada na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN, 2006).

Para avaliar a possibilidade de interações entre o polímero e o fármaco, foi aplicada a técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho para as dispersões sólidas e misturas físicas preparadas com GSA nas proporções 1:10 e 1:15 (Figura 15) e para as preparadas com GSA/HPMCP nas proporções 1:10:10 e 1:15:15 (Figura 16).

De acordo com a Figura 15, o espectro de IR do AZT exibiu picos característicos, como os relacionados ao estiramento de bandas OH (3550–3200  $\text{cm}^{-1}$ ), à ligação C-O de grupos OH (banda em 1089  $\text{cm}^{-1}$ ) e ao C=N=N=N (grupo azido) (banda em 2083  $\text{cm}^{-1}$ ) (ARAÚJO et al., 2003). No espectro de IR do polímero GSA, foram observados picos relacionados à ligação C=C do grupo  $\text{CH}_2$  (banda em aproximadamente 1640  $\text{cm}^{-1}$ ), ao estiramento de bandas OH (3550–3200  $\text{cm}^{-1}$ ) e à ligação C-O do grupo éter (banda de 1275 a 1020  $\text{cm}^{-1}$ ) (PUTTIPIPATKHACHORN et al., 2005).

Os espectros correspondentes às dispersões sólidas e às misturas físicas contendo GSA mostraram-se semelhantes, com picos característicos do fármaco e do polímero. Isto indica que não houve uma interação química entre as estruturas e os constituintes da dispersão sólida mantiveram-se inalterados.

Quanto aos espectros de IR do HPMCP e das amostras contendo este polímero (Figura 16), as bandas na região entre 3500 e 3200  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas ao estiramento do grupo O-H, em 2800  $\text{cm}^{-1}$  à ligação CH ( $\text{sp}^3$ ), em 1700  $\text{cm}^{-1}$  à ligação C=O do grupo éster, na região de 1600 a 1550  $\text{cm}^{-1}$  ao anel aromático, bandas próximas a 1200  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas à ligação C-O de éster, na região de 1200 a 1000  $\text{cm}^{-1}$  à ligação C-O de éter e na região de aproximadamente 740  $\text{cm}^{-1}$  ao anel aromático monossustituído (SILVERSTEIN, 2006). Do mesmo modo como ocorrido nas DS G e MF G, os espectros das DS GH e MF GH apresentaram similaridade com os espectros do fármaco e dos polímeros, indicando a não interação química entre as substâncias. Nestas dispersões sólidas, sugere-se que tenha ocorrido uma distribuição molecular do fármaco na estrutura polimérica do sistema carreador.

Figura 15 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho. (a) AZT; (b) GSA; (c) DS G 1:10; (d) MF G 1:10; (e) DS G 1:15; (f) MF G 1:15

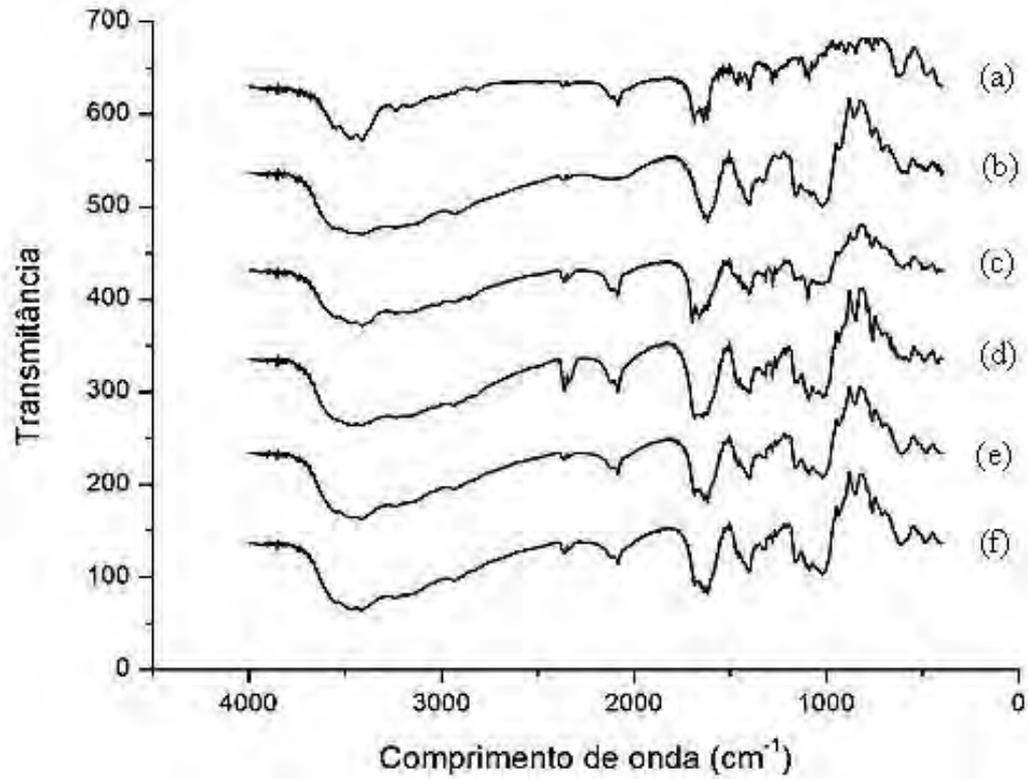
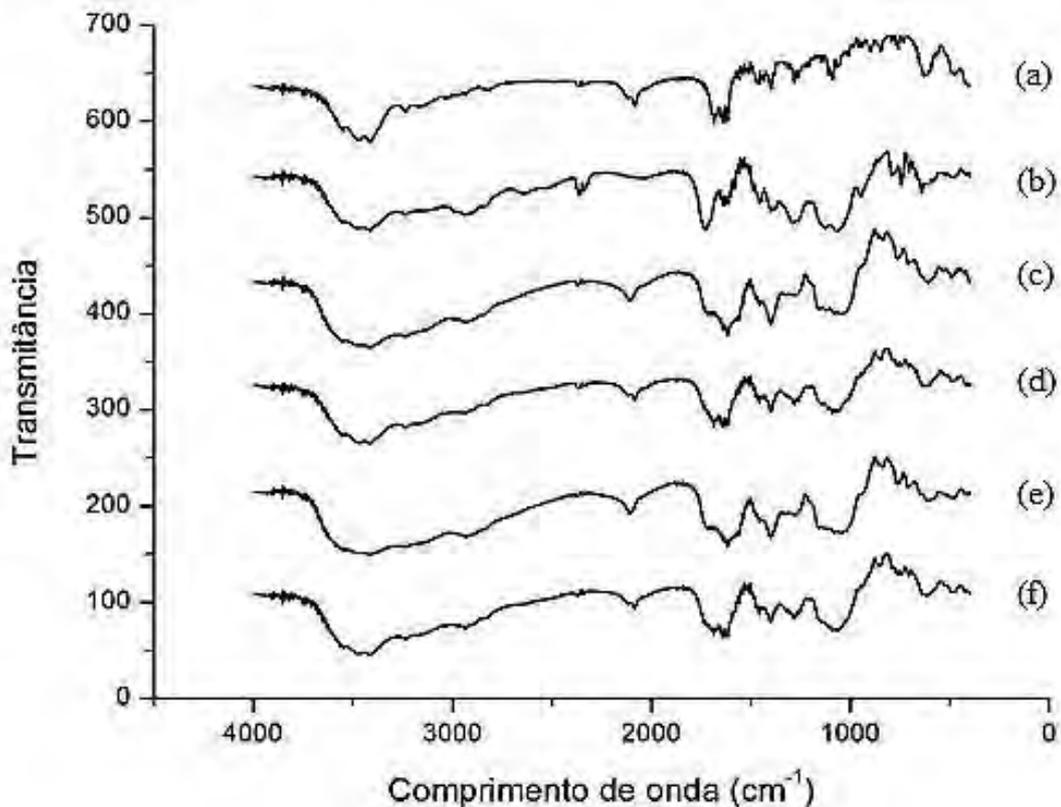


Figura 16 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (a) AZT; (b) HPMCP; (c) DS GH 1:10:10; (d) MF GH 1:10:10; (e) DS GH 1:15:15; (f) MF GH 1:15:15



### 6.5.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica muito utilizada de análise térmica por envolver a avaliação de um fluxo de calor (variação de entalpia) resultante de alteração química ou física de uma substância em função da temperatura ou tempo e energia associada com uma série de eventos térmicos incluindo fusão, cristalização, transição vítrea e reações de decomposição. As vantagens associadas a esta técnica incluem a pequena quantidade de amostra (~ 5 mg), ampla faixa de temperatura (tipicamente -120 a 600 °C), simplicidade e rapidez de análise (CRAIG, READING, 2007).

Na caracterização de dispersões sólidas, o DSC pode indicar se o fármaco está em estado cristalino ou amorfo, sendo estas curvas geralmente comparadas à curva do fármaco, do carreador e das misturas físicas. Se a dispersão sólida possuiu significativa quantidade do fármaco no estado cristalino, é observado um pico de fusão do fármaco na curva de DSC.

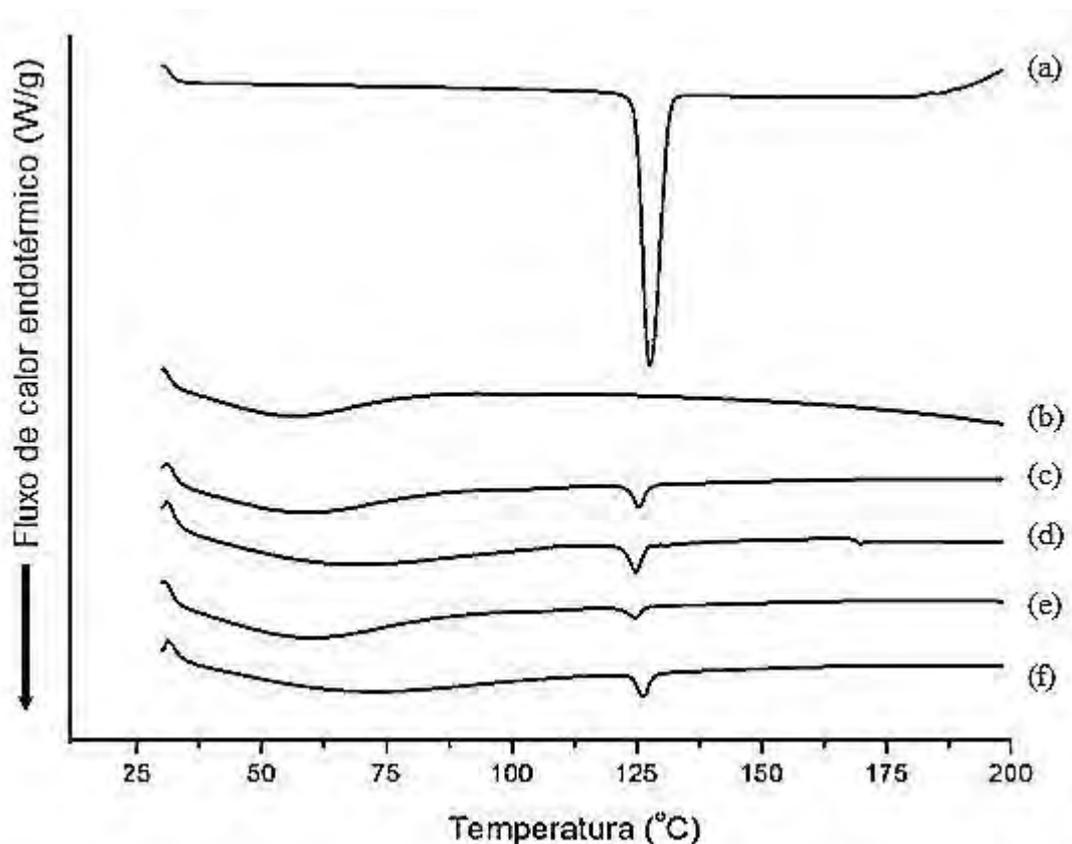
## Resultados e Discussões

Logo, se o pico de fusão não é observado, o fármaco provavelmente está em maior proporção no estado amorfo (TRAN et al., 2009; CIDES et al., 2006).

A Figura 17 evidencia as curvas de DSC da zidovudina, glicolato sódico de amido, DS G e MF G nas proporções 1:10 e 1:15 e os valores de entalpia das amostras analisadas por DSC estão demonstrados na Tabela 8. A curva de DSC da zidovudina (a) mostrou um fino pico endotérmico em 126,7°C, que corresponde à fusão do fármaco. Em (b), a curva correspondente ao GSA não apresentou pico de fusão, demonstrando ser um polímero amorfo. Nas curvas das DS G 1:10 e 1:15, (c) e (e), respectivamente, foram observados picos de fusão do AZT (124,50 e 123,83°C) com valores de entalpia verificados abaixo dos valores esperados (6,95 e 3,55 J/g), respectivamente, sugerindo que ocorreu dispersão parcial do fármaco na matriz (BAIRD, TAYLOR, 2011).

Nas curvas (d) e (f), correspondentes às MF G 1:10 e 1:15, respectivamente, foram observados valores de picos de fusão e de entalpias verificadas que indicam a presença de AZT cristalino na matriz polimérica.

Figura 17 – Curva de DSC. (a) AZT; (b) GSA; (c) DS G 1:10; (d) MF G 1:10; (e) DS G 1:15; (f) MF G 1:15



## Resultados e Discussões

Na Figura 18 estão apresentadas as curvas de DSC das amostras zidovudina, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, DS GH e MF GH 1:10:10 e 1:15:15. A curva do HPMCP (b) indica que este é um polímero amorfo, pois não apresentou pico de fusão. Nas curvas das DS GH não foram observados picos de fusão que indicassem a cristalinidade do fármaco, diferentemente das DS G. Isto sugere que o fármaco está disperso de forma molecular na matriz polimérica, sem cristalinidade remanescente (BAIRD, TAYLOR, 2011).

Em (d) e (f), nas curvas das MF GH, os picos de fusão (124,83 e 124,33°C, respectivamente) e os valores de entalpia verificados (4,94 e 3,03 J/g, respectivamente) indicam a presença do fármaco em estado cristalino.

As dispersões sólidas em que o fármaco está molecularmente disperso muitas vezes são denominadas soluções sólidas amorfas, sendo as interações entre fármaco e carreadores são significativas, resultando na completa miscibilidade dos componentes, formando um sistema que possui fase homogênea em nível molecular (BAIRD, TAYLOR, 2011).

**Figura 18 – Curva de DSC (a) AZT; (b) HPMCP; (c) DS GH 1:10:10; (d) MF GH 1:10:10; (e) DS GH 1:15:15; (f) MF GH 1:15:15**

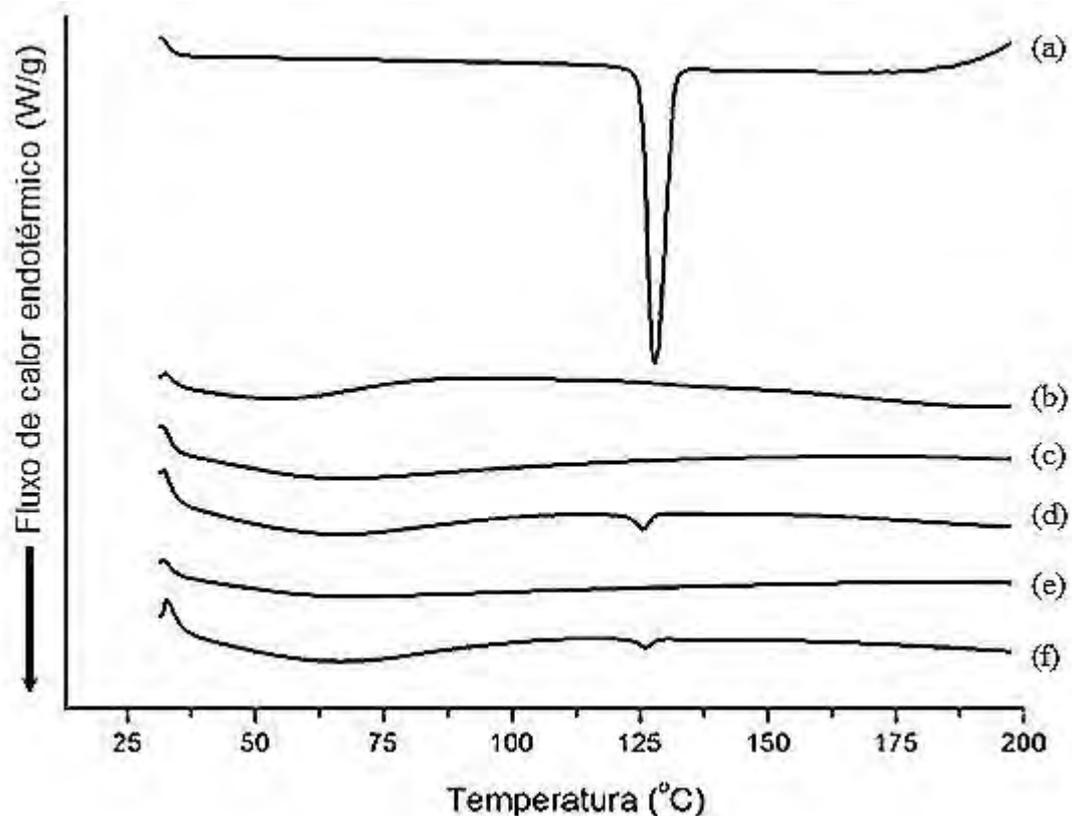


Tabela 8 – Valores de entalpia das amostras analisadas por DSC.

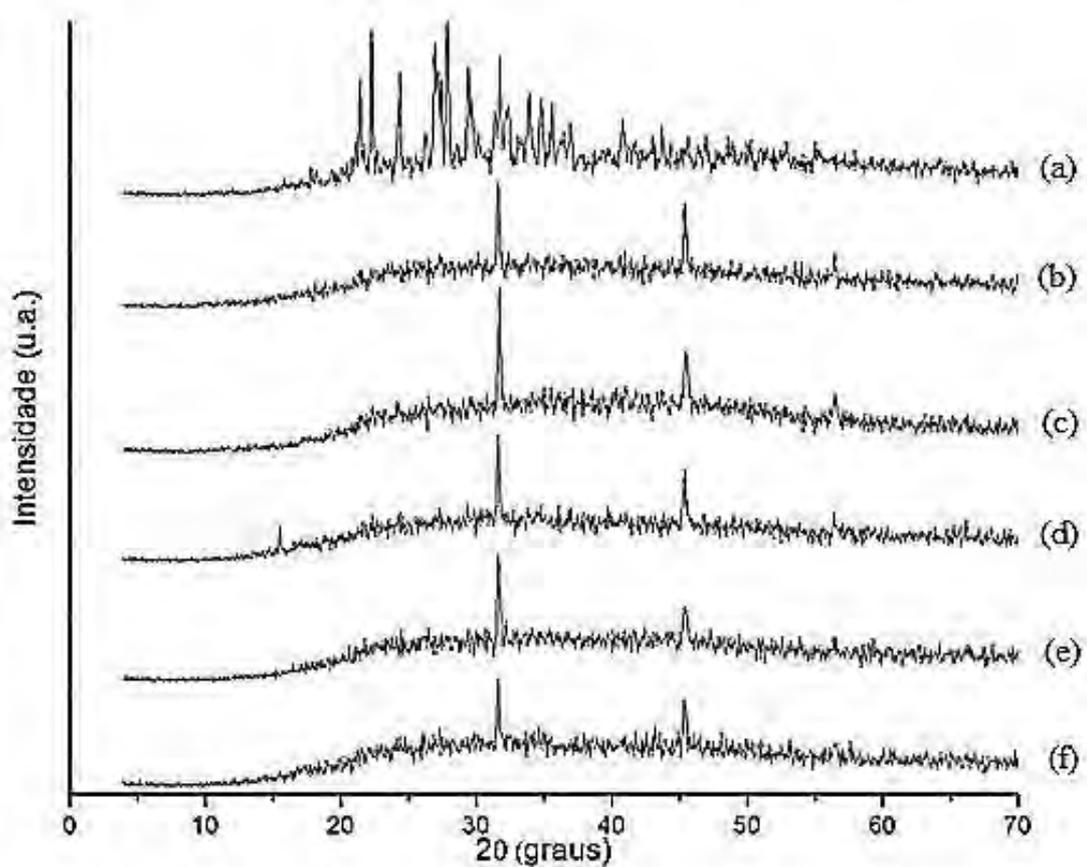
Amostra (mg)	T <sub>peak</sub> (°C)	T <sub>onset</sub> (°C)	ΔH (J/g) esperado	ΔH (J/g) verificado
AZT	126,7	123,9	-	115,0
DS G 1:10	124,50	121,94	10,45	6,95
DS G 1:15	123,83	120,96	7,19	3,55
DS GH 1:15:15	-	-	-	-
DS GH 1:10:10	-	-	-	-
MF G 1:10	123,67	121,21	10,45	7,74
MF G 1:15	125,17	123,03	7,19	6,83
MF GH 1:10:10	124,33	121,30	5,47	4,94
MF GH 1:15:15	124,83	121,78	3,71	3,03

### 6.5.3 Difração de raios X

A difratometria de raios X é uma técnica não destrutiva que revela informações detalhadas sobre a composição química e estrutura cristalográfica de materiais. A técnica consiste na projeção de um feixe de raios X monocromático sobre um material cristalino em um ângulo teta e para que a difração ocorra é necessária uma diferença entre o caminho percorrido pelo raio X e o comprimento de onda da radiação incidente. Pela variação do ângulo teta, as posições angulares e intensidades dos picos difratados resultantes da radiação produzem um padrão, que é característica da amostra (CULLITY, STOCK, 2002).

As análises de difração de raios X foram realizadas no intuito de se avaliar o estado físico do fármaco nas dispersões sólidas. Os padrões de difração do AZT, GSA, HPMCP, dispersões sólidas e misturas físicas nas proporções 1:10, 1:15, 1:10:10 e 1:15:15 são exibidos nas Figura 19 e Figura 20.

Figura 19 - Difratomia de raios X. (a) AZT; (b) GSA; (c) DS G 1:10; (d) MF G 1:10; (e) DS G 1:15; (f) MF G 1:15



O fármaco (a) apresentou em seu difratograma uma série de picos característicos em aproximadamente 21,22, 24, 26, 30 e 32  $2\theta$  (graus) (MUNDARGI et al., 2011), que confirmam sua cristalinidade. As misturas físicas e dispersões sólidas não apresentaram picos correspondentes ao fármaco na forma cristalina, apresentando padrão de difração semelhante aos polímeros componentes da formulação (GSA e/ou HPMCP). A similaridade dos difratogramas dos polímeros com os difratogramas das dispersões sólidas, tanto DS G quanto DS GH, visualizada através dos picos característicos nestas amostras, indica a tendência ao ordenamento destas estruturas, causado pela presença dos polímeros (NAKANISHI et al., 2011).

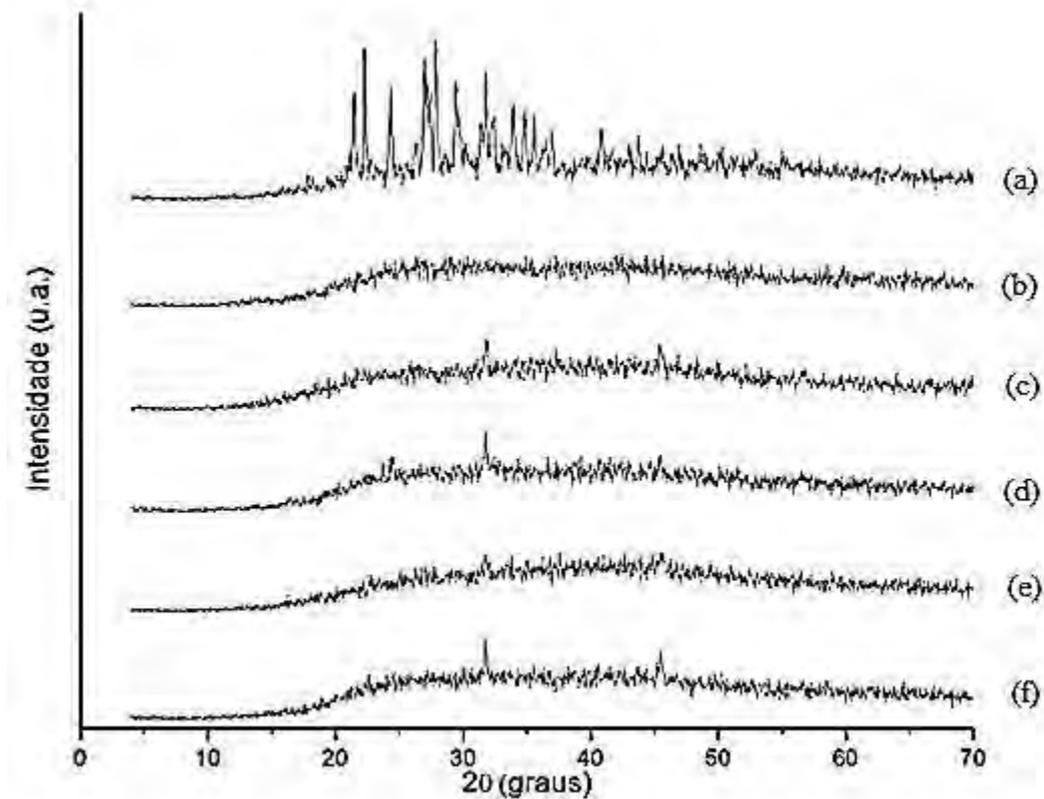
O fato das misturas físicas não apresentarem picos de cristalinidade pode ser atribuído à reduzida concentração de AZT nas amostras, de modo que o padrão de difração do(s) polímero(s) foi predominante.

## Resultados e Discussões

---

No entanto, os resultados obtidos com as curvas de DSC apresentados anteriormente no trabalho corroboram a indicação de ausência/redução de cristalinidade do fármaco nas amostras DS, demonstrando que o AZT se encontra na forma predominantemente amorfa na rede polimérica (KIM et al., 2006).

**Figura 20 - Difratoimetria de raios X. (a) AZT; (b) HPMCP; (c) DS GH 1:10:10; (d) MF GH 1:10:10; (e) DS GH 1:15:15; (f) MF GH 1:15:15**



### 6.5.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é comumente aplicada ao estudo da morfologia de partículas de fármacos e excipientes farmacêuticos. Um microscópio eletrônico de varredura apresenta uma resolução de cerca de 100 Å e sua grande profundidade de campo gera imagens tridimensionais. Para amostras que não apresentam características condutoras, é necessário um revestimento prévio com material condutor, geralmente o carbono (NEWNAN, BRITTAIN, 1995).

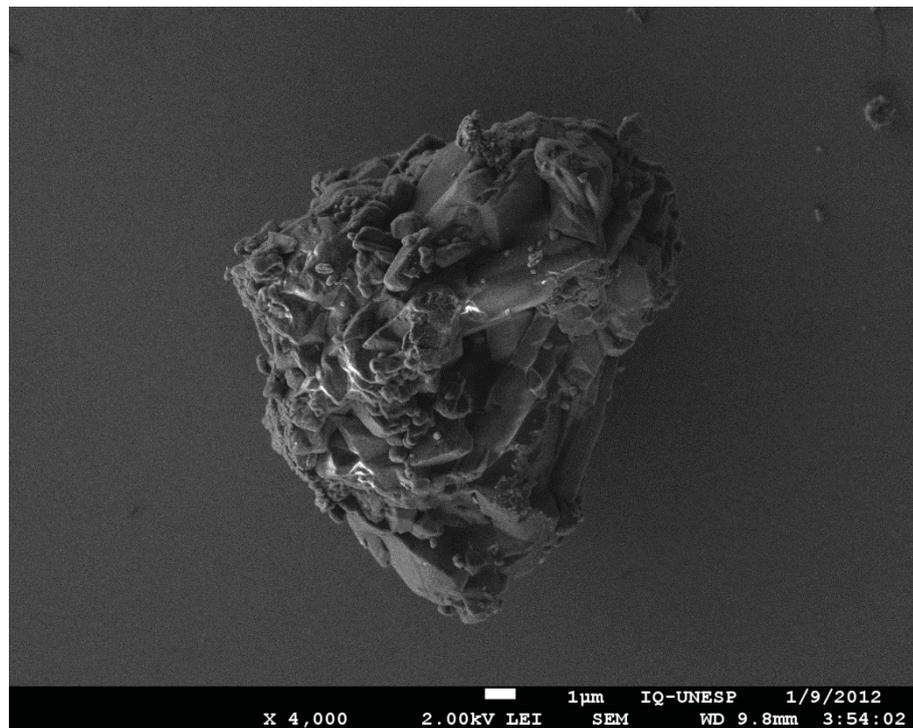
## Resultados e Discussões

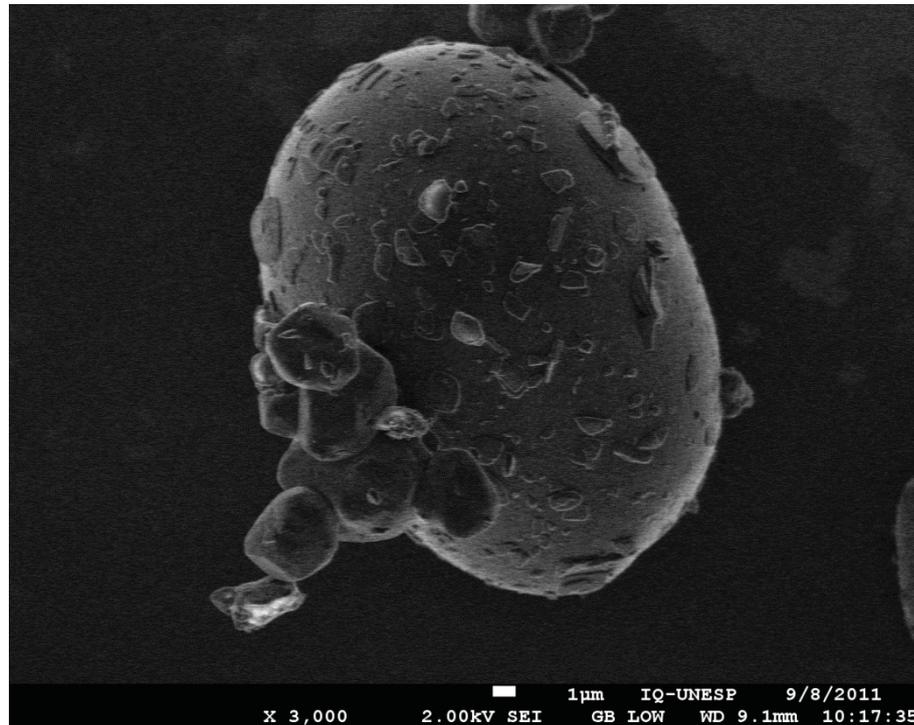
---

Para avaliar as características da superfície e forma das dispersões sólidas e misturas físicas contendo GSA e GSA/HPMCP nas proporções 1:15 e 1:15:15, a técnica de microscopia eletrônica de varredura foi aplicada, sendo as fotomicrografias das amostras apresentadas nas Figura 21 a Figura 24.

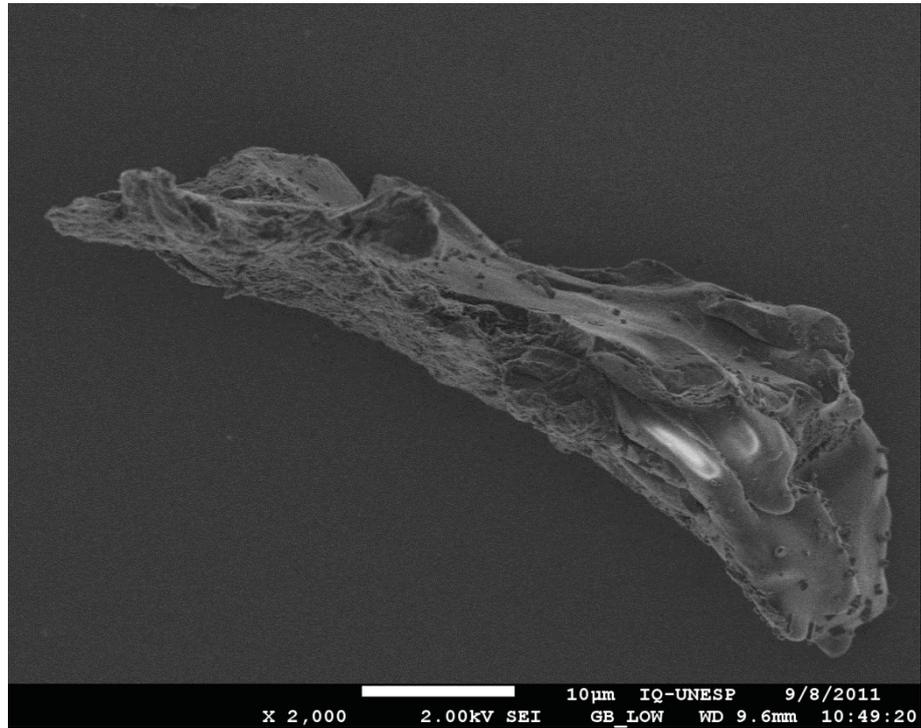
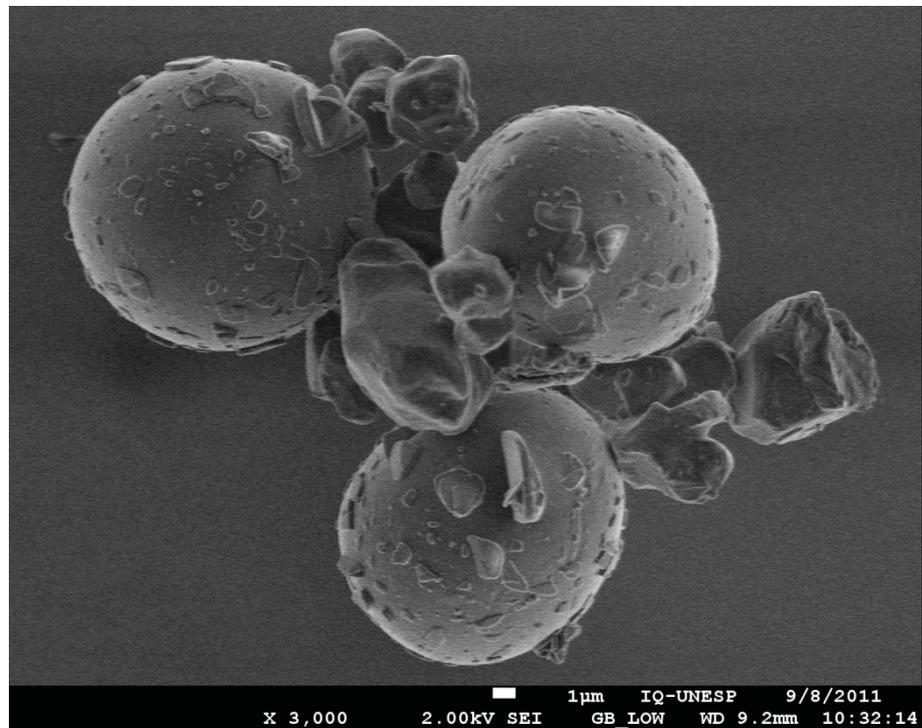
As Figura 21 e Figura 22 apresentam, respectivamente, as características morfológicas da dispersão sólida e da mistura física contendo GSA na proporção 1:15. A MF G 1:15 apresentou uma partícula grande e arredondada, que pode ser atribuída ao GSA, com pequenos aglomerados aderidos na superfície, que provavelmente representam o fármaco, evidenciando que não houve interação entre as duas substâncias. A DS G 1:15 apresentou superfície irregular com pequenos sulcos e forma indefinida

**Figura 21 - Fotomicrografia da amostra DS G 1:15**



**Figura 22 – Fotomicrografia da amostra MF G 1:15:15**

As fotomicrografias das dispersões sólidas e misturas físicas contendo GSA e HPMCP na razão 1:15:15 estão apresentadas nas Figura 23 e Figura 24. Na MF GH 1:15:15 observa-se partículas grandes esféricas, possivelmente o polímero GSA, partículas de tamanho médio irregulares, provavelmente o polímero HPMCP e pequenas partículas depositadas nas superfícies das maiores, indicando a presença do fármaco em pequena proporção. A capacidade de diferenciação entre as partículas evidencia que não houve interação entre as substâncias, sendo isto confirmado pelo pico de fusão do fármaco apresentado no DSC desta amostra. Já a DS GH 1:15:15 apresenta uma partícula, com superfície totalmente irregular, não sendo possível diferenciar as partículas dos dois polímeros e do fármaco. Nesta amostra, é possível sugerir que o fármaco está totalmente disperso na matriz polimérica, uma vez que não foi evidenciado seu pico de fusão na curva de DSC.

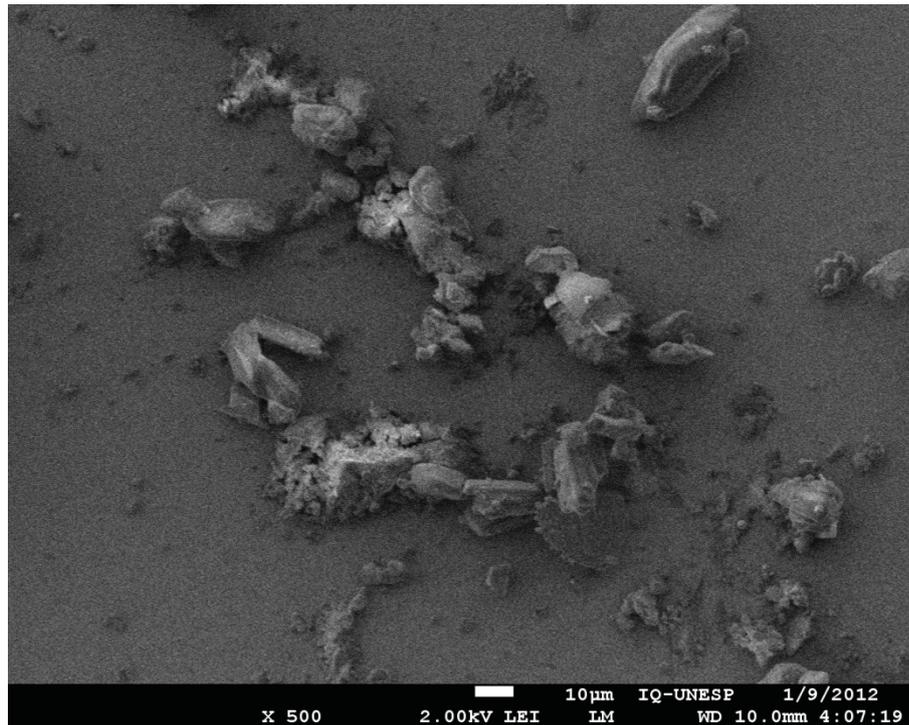
**Figura 23 - Fotomicrografia da amostra DS GH 1:15:15****Figura 24 – Fotomicrografia da amostra MF GH 1:15:15**

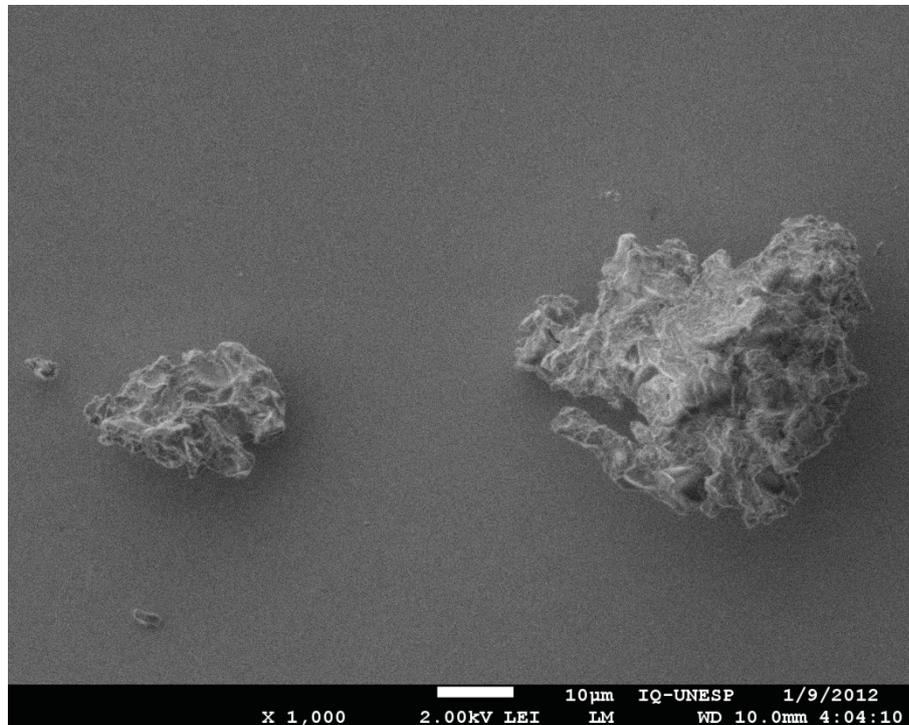
## Resultados e Discussões

---

As morfologias de superfície das partículas do fármaco e dos polímeros estão presentes nas Figura 25 a Figura 27. As partículas de AZT possuem morfologia irregular com tendências de superfície lisa, diferentemente das partículas de HPMCP que também têm irregularidades na morfologia, mas apresentam superfície porosa. Já as partículas de GSA possuem superfície lisa e formas arredondadas bastante regulares, com depósitos de pequenas partículas na superfície.

**Figura 25 – Fotomicrografia do AZT**



**Figura 26 – Fotomicrografia do GSA****Figura 27 – Fotomicrografia do HPMCP**

## 6.6 AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MUCOADESIVAS

A mucoadesão é uma importante propriedade de alguns polímeros, pois representa uma importante estratégia que pode aumentar o tempo de residência do fármaco em um sítio específico e, conseqüentemente favorecer a absorção de fármacos escassamente absorvíveis (THIRAWONG et al., 2008).

Muitas teorias descrevem o mecanismo de mucoadesão. De acordo com a teoria da difusão, ocorre o íntimo contato entre o polímero mucoadesivo e a camada de muco, resultando no intumescimento do polímero pela transferência de água pela camada de muco. Em seguida, as cadeias do polímero adquirem maior mobilidade para poderem interpenetrar nas cadeias glicoproteicas do muco, a mucina. O estabelecimento subsequente de ligações químicas entre o polímero e o muco contribui para a consolidação do fenômeno mucoadesivo (HAGESAETHER et al., 2009; THIRAWONG et al., 2007).

As Tabela 9 e Tabela 10 exibem, respectivamente, os resultados de mucoadesividade das amostras em pó (DS G, GSA e fármaco livre) e intumescidas (DS G e GSA). A concentração do polímero não influenciou as propriedades mucoadesivas das amostras intumescidas, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de trabalho de adesão ( $p > 0,05$ ).

Alguns pesquisadores relatam na literatura que o estado em que o polímero bio/mucoadesivo se encontra em sua forma final influencia nas propriedades mucoadesivas de formas farmacêuticas. Logo, quando um polímero bioadesivo está hidratado na forma farmacêutica, as forças bioadesivas serão menores do que aquelas em que o componente bioadesivo está disperso no estado sólido. Desta forma, uma vez que a hidratação do polímero adesivo tenha ocorrido, as interações são mais baixas devido à capacidade limitada do polímero em difundir-se na mucina. Já em sistemas em que os componentes adesivos estão na forma de pó ou em sistemas em que há um limite aquoso (por exemplo, semi-sólidos), a hidratação do polímero no momento do contato com a mucina facilita a expansão da cadeia polimérica, levando à profunda interpenetração de cadeias (JONES et al., 2009).

Tabela 9 – Força de adesão ( $W_{ad}$ ) das amostras em pó (DS G, GSA e fármaco livre)

Amostra	$W_{ad}$ ( $\mu$ J)	Desvio Padrão
GSA	1896	0,69
AZT	2939	0,98
DS G 1:1	1355	0,32
DS G 1:2	1254	0,21
DS G 1:3	1396	0,42
DS G 1:4	1327	0,49
DS G 1:5	1392	0,45
DS G 1:10	1339	0,18
DS G 1:15	1373	0,53

Tabela 10 – Força de adesão ( $W_{ad}$ ) das amostras intumescidas (DS G e GSA livre)

Amostra	$W_{ad}$ ( $\mu$ J)	Desvio Padrão
GSA	150	5,5
DS G 1:1	150	5,9
DS G 1:2	160	8,8
DS G 1:3	150	7,9
DS G 1:4	150	3,4
DS G 1:5	150	5,5
DS G 1:10	160	5,4
DS G 1:15	150	7,9

O fármaco livre apresentou mucoadesão superior às DS G e ao polímero livre, enquanto as amostras em pó contendo GSA apresentaram mucoadesividade superior às respectivas amostras intumescidas ( $p < 0,05$ ).

A presença de grupos hidroxila, carboxila ou amina podem contribuir para o estabelecimento de ligações de hidrogênio ou de dissulfureto no caso de presença de grupos sulfidrilo. Além disso, polímeros com grupos ionizáveis podem interagir de forma eletrostática com o muco carregado negativamente, dependendo do pH do meio (VARUM et al., 2008). Desta forma, a presença dos grupamentos hidroxila, carboxila e amina na zidovudina (Figura 2), bem como o fato de ser um fármaco ionizável devem levar a uma forte interação entre o fármaco e a mucina. O glicolato sódico de amido (Figura 3) apresenta somente hidroxilas e um grupamento disponível para ionização com a mucina e isto, provavelmente contribuiu para a sua menor mucoadesividade, se comparado com a zidovudina.

## Resultados e Discussões

Os resultados de força de adesão das amostras em pó contendo HPMCP são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11 - Força de adesão (W<sub>ad</sub>) das amostras em pó (DS GH, HPMCP e fármaco livre)**

<b>Amostra</b>	<b>W<sub>ad</sub> (μJ)</b>	<b>Desvio Padrão</b>
HPMCP	3137	0,51
AZT	2939	0,98
DS GH 1:10:10	1507	0,25
DS GH 1:15:15	1702	0,29

Comparando-se as forças mucoadesivas relacionadas com a adesão das DS G 1:10 e 1:15 e das DS GH 1:10:10 e 1:15:15 em pó, percebeu-se que não houve influência do HPMCP no trabalho de adesão, uma vez que não houveram diferenças estatísticas significativas entre as concentrações nas DS GH ( $p > 0,05$ ). A avaliação das propriedades mucoadesivas das amostras em pó visa à caracterização do material e, desta forma, verificou-se que tanto o GSA quanto o HPMCP apresentam esta propriedade, que foi mantida pelos polímeros quando estavam nas DS.

Entretanto, o polímero HPMCP apresentou força mucoadesiva significativamente maior que as DS GH e que o GSA ( $p < 0,05$ ). Possivelmente, isto pode ser atribuído à interação dos grupamentos hidroxila presentes na estrutura polimérica com a mucina por ligações secundárias não covalentes, formando ligações de hidrogênio. Além disto, o HPMCP também pode se fixar à mucosa por intumescimento polimérico, pelo fato de pertencer à classe dos polímeros bioadesivos derivados da celulose (CARVALHO et al., 2010; ANDREWS et al., 2009).

As forças envolvidas na adesão das DS GH e HPMCP intumescidos estão apresentadas na Tabela 12. O aumento da concentração polimérica não influenciou significativamente a mucoadesão das DS GH intumescidas ( $p > 0,05$ ). No entanto, ao se comparar DS G e DS GH intumescidas, houve um aumento significativo da força de adesão das DS GH em relação às DS G ( $p < 0,05$ ). Isto provavelmente se deve à presença do polímero HPMCP nas DS GH, o que contribuiu para o aumento da mucoadesão.

Tabela 12 - Força de adesão (Wad) das amostras intumescidas (DS GH, HPMCP)

Amostra	W <sub>ad</sub> (μJ)	Desvio Padrão
HPMCP	336	2,75
DS GH 1:10:10	210	1,97
DS GH 1:15:15	234	1,48

### 6.7 DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE INTUMESCIMENTO

O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos é dependente da escolha adequada de carreadores, capazes de determinar a saída do fármaco da matriz para o meio. Polímeros com características intumescíveis são carreadores promissores, pois respondem à presença de água ou fluídos biológicos, que mudam a estrutura do polímero permitindo que o fármaco seja liberado da forma farmacêutica (COLOMBO et al., 2000).

Para um polímero com propriedades mucoadesivas, a hidratação é necessária para expandir a malha polimérica e aumentar a molhabilidade das cadeias de modo a facilitar o processo de interpenetração de cadeias entre o polímero e a mucina. No entanto, para que a mucoadesão ocorra, é necessário que exista um grau ótimo de intumescimento (SALAMAT-MILLER et al., 2005).

Para as amostras DS G e DS GH e os polímeros GSA e HPMCP, as porcentagens e os perfis de intumescimento, em função do tempo, em meio de fluido gástrico simulado estão demonstrados na Tabela 13 e na Figura 28, respectivamente.

As DS G 1:10 e DS G 1:15 apresentaram porcentagem de intumescimento, ao final dos 120 minutos, de 560,63% e 564,57% e o polímero GSA intumescceu 560,34% neste mesmo intervalo. As maiores taxas de intumescimento destas amostras ocorreram rapidamente logo nos primeiros 5 minutos de ensaio e, nos intervalos seguintes, estas taxas foram menores, se comparado ao que ocorreu nos 5 minutos iniciais.

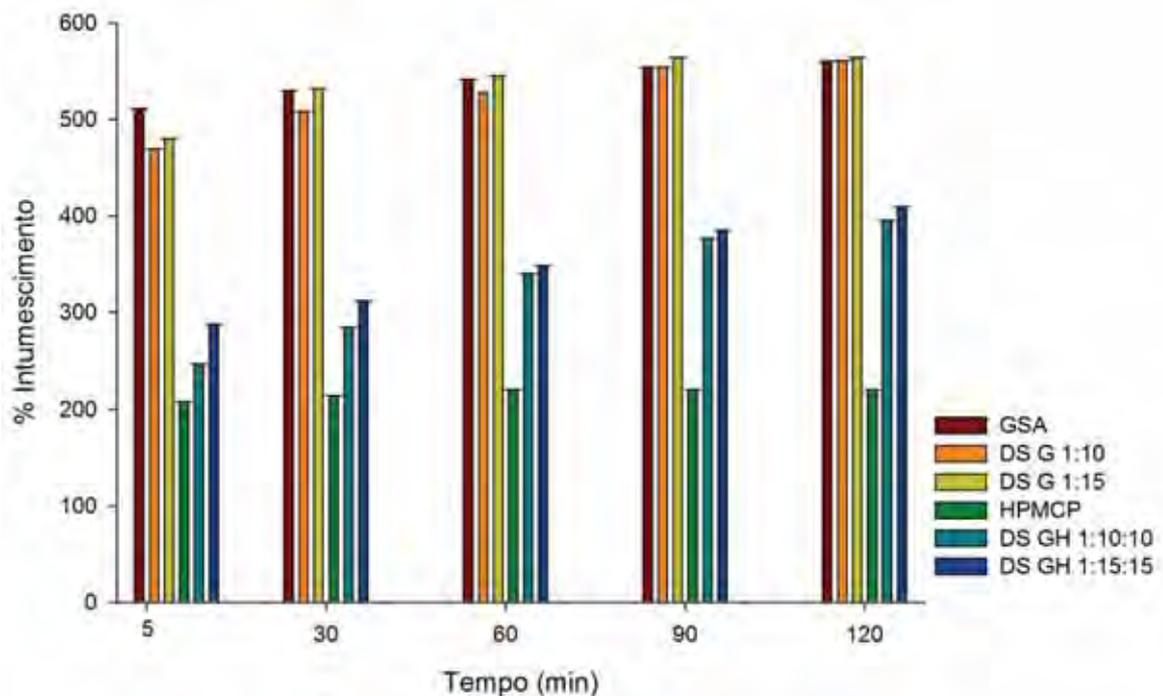
O intumescimento de polímeros superdesintegrantes, como o GSA, se dá por uma rápida expansão da matriz polimérica quando o polímero é exposto a um ambiente aquoso. Assim, a pressão interna gerada cria uma tensão nas áreas concentradas de partículas poliméricas e isto pode gerar a quebra da estrutura em pequenas partículas (OMIDIAN, PARK, 2008; BELE, DERLE, 2011).

## Resultados e Discussões

Tabela 13 – Porcentagem de intumescimento, em função do tempo, das amostras em meio gástrico simulado

Tempo (min)	Intumescimento (%)					
	GSA	DS G 1:10	DS G 1:15	HPMCP	DS GH 1:10:10	DS GH 1:15:15
5	511,08	469,3640	480,21	208,59	247,07	287,46
30	529,56	508,477	532,12	214,72	284,13	311,93
60	541,87	528,03	545,10	220,86	339,72	348,62
90	554,19	554,11	564,57	220,86	376,78	385,32
120	560,34	560,63	564,57	220,86	395,31	409,79

Figura 28 – Perfil de intumescimento das amostras em meio gástrico simulado



O polímero HPMCP apresentou intumescimento, ao final dos 120 minutos, de 220,86% enquanto, que para a DS GH 1:10:10 este parâmetro foi de 395,31% e para a DS GH 1:15:15 foi de 409,79%. Em relação às DS G, a incorporação do polímero HPMCP nas DS GH promoveu uma diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) da porcentagem de intumescimento em meio gástrico simulado. Sugere-se que a insolubilidade do HPMCP em valores de baixo pH,

## Resultados e Discussões

como é o caso do meio gástrico simulado, tenha contribuído para as menores taxas de intumescimento das amostras com HPMCP (OLIVEIRA et al., 2010).

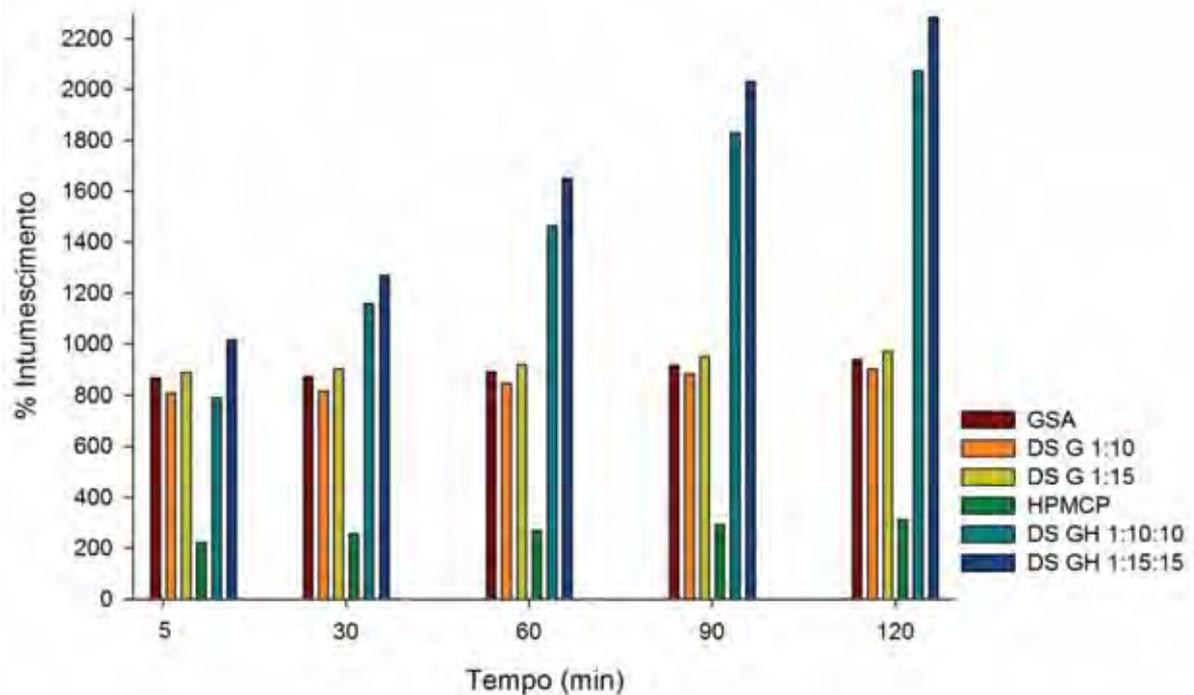
O aumento da concentração de HPMCP nas DS GH não ocasionou a diminuição do intumescimento em meio gástrico provavelmente pela presença do polímero GSA nestas amostras, o que fez com que as DS GH continuassem a intumescer, porém em menores proporções que as DS G.

A Tabela 14 e a Figura 29 apresentam as porcentagens e os perfis de intumescimento, respectivamente, das amostras DS G e DS GH e dos polímeros GSA e HPMCP em meio intestinal simulado, durante intervalo de 120 minutos.

**Tabela 14 – Porcentagem de intumescimento, em função do tempo, das amostras em meio intestinal simulado (pH 7,4)**

<b>Tempo (min)</b>	<b>Intumescimento (%)</b>					
	<b>GSA</b>	<b>DS G 1:10</b>	<b>DS G 1:15</b>	<b>HPMCP</b>	<b>DS GH 1:10:10</b>	<b>DS GH 1:15:15</b>
5	869,29	812,15	891,68	221,40	793,17	1015,23
30	875,55	818,35	903,65	258,30	1159,24	1269,04
60	894,31	849,35	921,60	270,60	1464,31	1649,75
90	919,32	886,55	951,53	295,20	1830,38	2030,46
120	938,09	905,15	969,48	313,65	2074,44	2284,26

Figura 29 – Perfil de intumescimento das amostras em meio intestinal simulado (pH 7,4)



Em meio intestinal simulado, as DS GH também apresentaram intumescimento significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) às DS G. Além disso, tanto as DS G quanto as DS GH apresentaram maior capacidade de intumescimento comparado aos outros meios de ensaio analisados ( $p < 0,05$ ).

Tanto o GSA quanto o HPMCP apresentam grupos carboxílicos ( $-\text{COO}^-$ ) e, em pH ácido, estes grupos permanecem na forma de sais de ácido fraco e possuem menor intumescimento (BELE, DERLE, 2011). Em pH básico, ocorre uma forte repulsão destes grupos devido às cargas negativas levando ao afastamento das cadeias e a abertura da malha polimérica, o que favorece o aumento do intumescimento (OLIVEIRA et al., 2010).

As DS GH 1:10:10 e 1:15:15 possuem os dois polímeros em sua composição, o que deve ter resultado nos maiores valores de intumescimento (2074,44 e 2284,26%, respectivamente). Além disto, outro fator que pode estar relacionado com o intenso intumescimento destas partículas, principalmente as da DS GH 1:15:15, verificada Figura 23, que pode favorecer a entrada de fluido na matriz polimérica pela superfície porosa.

## 6.8 DISSOLUÇÃO “IN VITRO”

A taxa de dissolução desempenha um importante papel na avaliação do comportamento do fármaco ao deixar a matriz polimérica. Ela pode ser utilizada para melhor

## Resultados e Discussões

---

compreender a relação entre o percentual de dissolução e a forma cristalina de um fármaco e também para estudar a influência de excipientes e do pH sobre a solubilização de fármacos. Como definição da taxa de dissolução tem-se o percentual de dissolução de uma substância pura sob a condição de constante agitação do meio em contato com a sua área de superfície ou velocidade de agitação, pH e força iônica do meio de dissolução (MILANI et al., 2009).

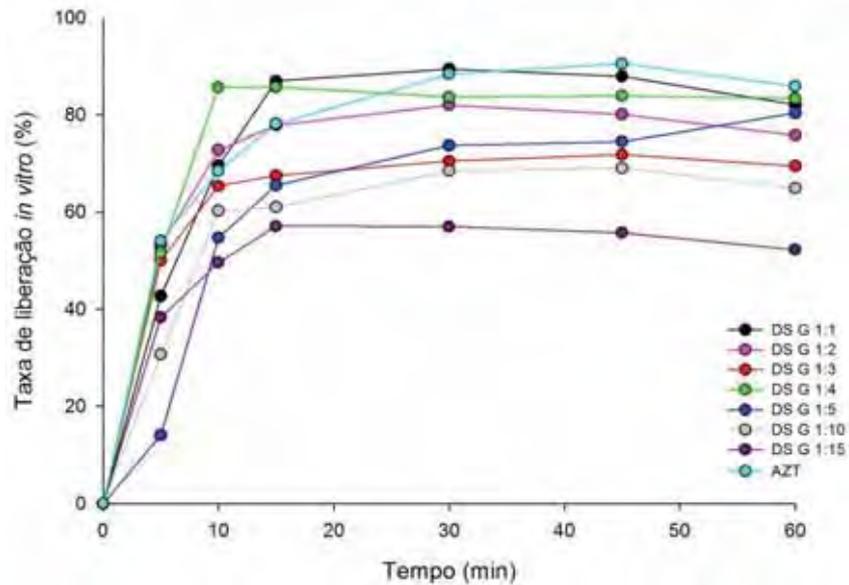
Em sistemas de liberação de fármacos, a presença de um polímero pode influenciar no comportamento de dissolução de um ativo. Se o fármaco estiver disperso na matriz de um polímero intumescível, o intumescimento polimérico proporcionará uma maior mobilidade das moléculas do fármaco aprisionado nesta matriz e o fármaco terá capacidade de se difundir, de um modo controlado, para o meio eluente (OMIDIAN, PARK, 2008; MILLER-CHOU, KOENING, 2003).

As taxas de liberação *in vitro* da zidovudina e das dispersões sólidas estão apresentados na Figura 30. Nos primeiros 15 minutos de ensaio, a zidovudina e as DS G 1:1-1:4 apresentaram mais de 65% do fármaco liberado, atingindo a liberação total do fármaco após 30 minutos. Para as DS G 1:5-1:15, um comportamento diferente de liberação do fármaco foi observado, já que taxas de liberação inferiores a 65% foram observadas em 15 minutos de ensaio.

No tempo de 30 minutos as DS G 1:3-1:5 liberaram mais de 70% de fármaco, enquanto as amostras 1:10 e 1:15 liberaram 68% e 57% de fármaco, respectivamente, e o percentual de liberação se manteve praticamente constante até o tempo de 60 minutos, enquanto as demais DS G apresentaram liberação superior a 70% nesse mesmo período de tempo. Esse comportamento evidencia que o aumento da proporção de polímero permite o controle mais efetivo das taxas de liberação do fármaco.

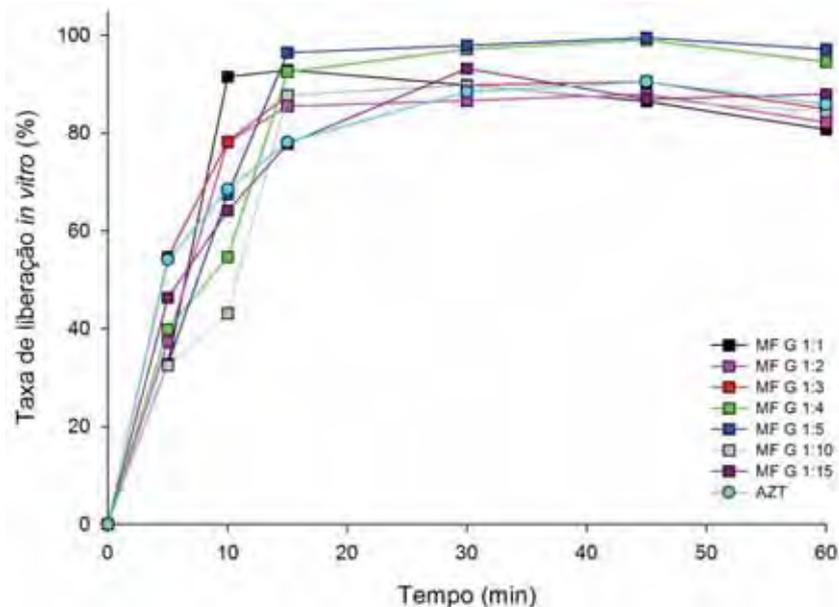
## Resultados e Discussões

Figura 30 - Perfil de liberação *in vitro* das dispersões sólidas e zidovudina em água



Além do perfil de liberação das dispersões sólidas, também foi realizado o ensaio com as MF G, conforme apresentado na Figura 31. As amostras apresentaram comportamento de liberação semelhante ao fármaco livre, sem diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ).

Figura 31 - Perfil de liberação *in vitro* das misturas físicas e zidovudina em água



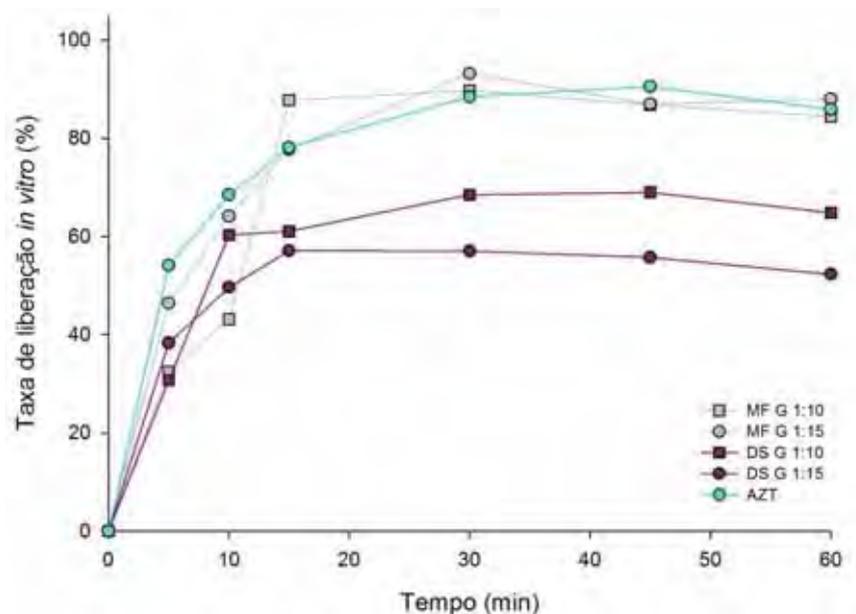
ZHAO & AUGSBURGER (2005), utilizaram o glicolato sódico de amido em sistema convencional de liberação da hidroclorotiazida e também relataram um “burst effect” nos

## Resultados e Discussões

primeiros 10 minutos, o que pode ser atribuído ao glicolato sódico de amido, que é um polímero superdesintegrante utilizado em formas farmacêuticas. Quando um superdesintegrante é exposto a um ambiente aquoso, ocorre um rápido intumescimento da matriz e a pressão interna cria uma tensão em áreas concentradas de partículas poliméricas. O aumento da pressão interna ocasiona a quebra da estrutura em pequenas partículas (OMIDIAN, PARK, 2008).

A Figura 32 mostra o comportamento de liberação das DS G 1:10 e 1:15, em comparação com suas respectivas misturas físicas e com o fármaco livre.

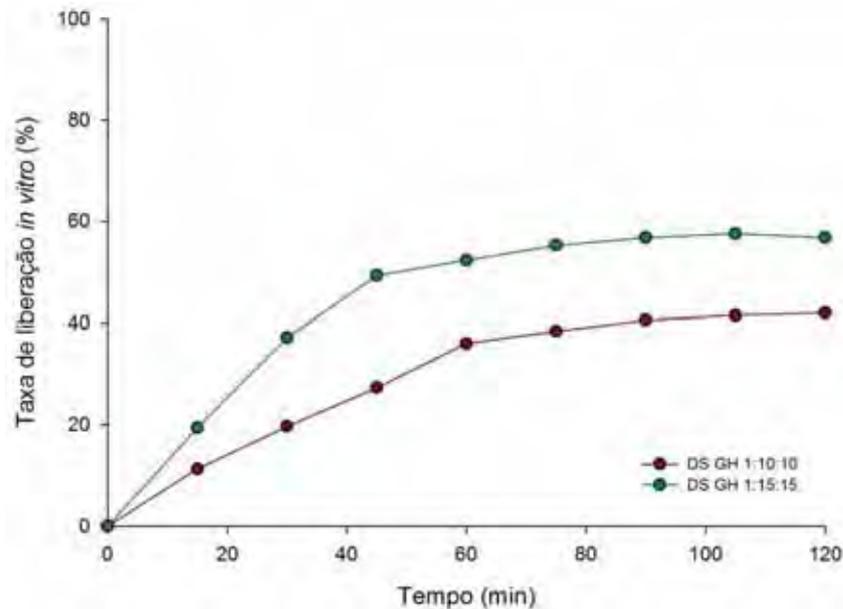
**Figura 32 - Perfil de liberação *in vitro* da zidovudina e das dispersões sólidas e misturas físicas nas proporções 1:10 e 1:15 em água**



No caso das amostras DS G1:10 e 1:15, após o “efeito burst”, o polímero deve ter sofrido significativo intumescimento, originando uma matriz elástica, que promoveu o aprisionamento do fármaco, retardando sua liberação. Este fármaco, estando na forma de dispersão sólida, estaria molecularmente disperso na matriz do polímero e; no momento do intumescimento polimérico, seria aprisionado em sua matriz e liberado de forma controlada.

Para avaliar a influencia do HPMCP na liberação do fármaco, foram realizados ensaios de liberação com as amostras DS GH 1:10:10 e 1:15:15 em meio ácido (HCl 0,1 N pH 1,2). A Figura 33 demonstra o perfil de liberação do AZT em meio ácido durante 120 minutos.

Figura 33 - Perfil de liberação *in vitro* das dispersões sólidas contendo HPMCP em meio ácido (pH 1,2)

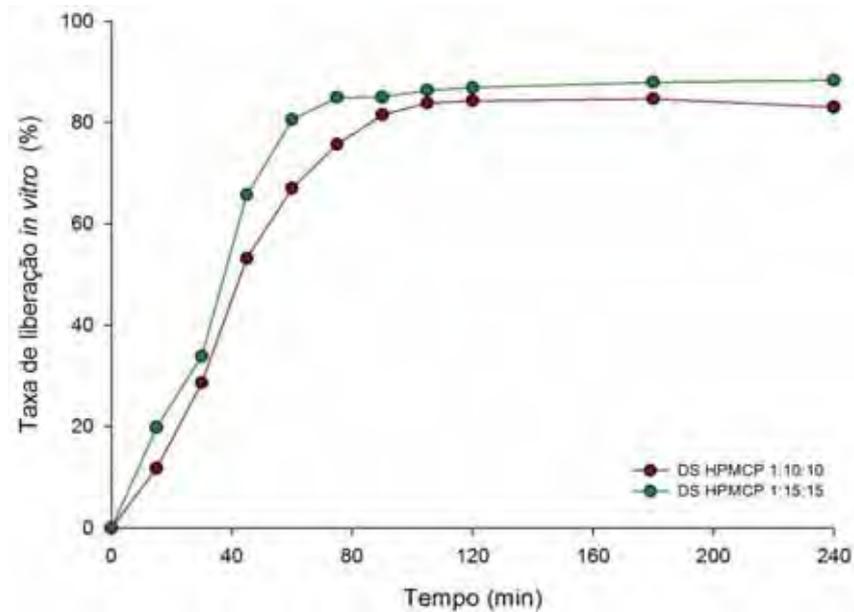


Nos 15 minutos iniciais, a DS GH 1:10:10 liberou 11% do fármaco enquanto que a DS GH 1:15:15 liberou 19%. No tempo de 30 minutos, observou-se uma liberação de 19% para a amostra 1:10:10 e 37% para a amostra 1:15:15. O aumento da taxa de liberação no meio ácido foi mais evidente nos primeiros 60 minutos, sendo que no tempo restante as taxas de liberação se mantiveram praticamente constantes. Ao final dos 120 minutos, as amostras 1:10:10 e 1:15:15 liberaram, respectivamente, 42% e 56%, demonstrando que a incorporação de HPMCP à formulação reduziu as taxas de liberação do fármaco em meio gástrico.

Ao contrário do esperado o aumento da concentração de HPMCP, que é um polímero insolúvel em pH ácido devido aos grupos carboxílicos ( $-\text{COO}^-$ ) de sua estrutura, não reduziu a liberação do fármaco em meio ácido. A esse respeito, deve-se considerar que o GSA também se apresentava em maior concentração nessa amostra e que, ao entrar em contato com o meio aquoso, seu intumescimento pode ter promovido aumento da pressão interna, ocasionando a quebra da estrutura e favorecendo a liberação do fármaco (OMIDIAN, PARK, 2008).

Além do perfil de liberação em meio ácido, foram realizados ensaios de liberação em meio tampão fosfato de potássio monobásico 50 mM pH 7,4, conforme apresentado na Figura 34.

**Figura 34 - Perfil de liberação *in vitro* das dispersões sólidas contendo HPMCP em meio tampão (pH 7,4)**



No em meio tampão, nos 15 minutos iniciais, a DS GH 1:10:10 liberou 11% e a DS GH 1:15:15 liberou 19%. Alcançando os 30 minutos de ensaios, as liberações foram, respectivamente, 28% e 33%, enquanto aos 60 minutos, a DS GH 1:15:15 atingiu 80% de liberação do AZT e a DS GH 1:10:10 liberou 67%. Após os 60 minutos, a liberação do AZT a partir da DS GH 1:15:15 permaneceu praticamente constante sendo que a liberação a partir da DS GH 1:10:10 atingiu 80% a partir de 90 minutos.

## **6.9 AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ABSORÇÃO INTESTINAL DA ZIDOVUDINA PELO MÉTODO DO SACO INTESTINAL INVERTIDO**

A absorção e distribuição de fármacos através do TGI é um fator importante para a biodisponibilidade oral. A absorção é dependente das suas propriedades físico-químicas como hidrofobicidade, estado de ionização, tamanho, peso molecular e solubilidade e pode ser mediada por um processo de difusão do fármaco através da membrana intestinal, (MINUESA et al., 2001).

Embora já seja comprovada a eficácia clínica do AZT contra o vírus do HIV, suas propriedades de absorção e toxicidade celular ainda não estão totalmente elucidadas. A alta variabilidade intra e inter pacientes e a não linearidade na biodisponibilidade do AZT após administração oral podem estar envolvidas com o transporte do fármaco através da membrana

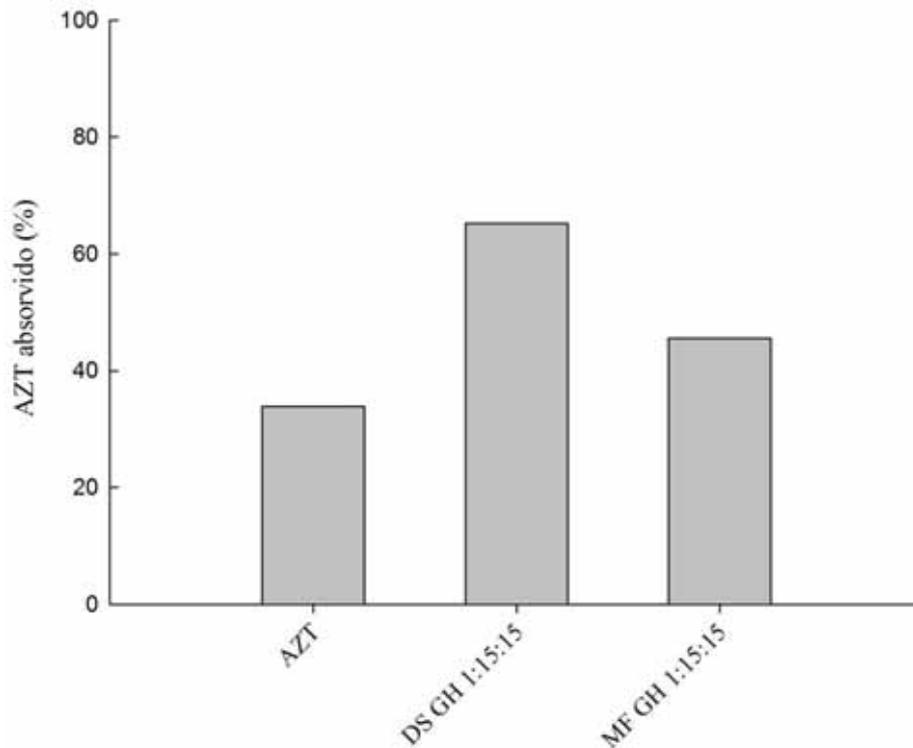
## Resultados e Discussões

---

intestinal durante a absorção a partir do lúmen (QUEVEDO et al., 2011). Diante disto, dispersões sólidas foram utilizadas como estratégia para melhorar a biodisponibilidade do AZT.

A Figura 35 apresenta as porcentagens de absorção intestinal do AZT, DS GH 1:15:15 e MF 1:15:15. A absorção intestinal do AZT presente na DS GH 1:15:15 foi significativamente maior que o AZT livre ( $p < 0,05$ ); enquanto a taxa de absorção do AZT livre foi de 33,9 %, a da DS GH 1:15:15 foi de 65,2%. A MF GH 1:15:15 apresentou taxa de absorção de 45,5 %, não sendo diferente estatisticamente das demais amostras ( $p > 0,05$ ).

**Figura 35 - Porcentagem de absorção intestinal do AZT, DS GH 1:15:15 e MF GH 1:15:15**



A propriedade mucoadesiva desta dispersão sólida pode ter contribuído para o aumento da absorção da zidovudina, aumentando o tempo de contato entre a amostra e a membrana intestinal e permitindo que uma maior porcentagem de fármaco permeasse através da membrana intestinal.

## Resultados e Discussões

---

A maior porcentagem de fármaco absorvido na DS GH 1:15:15 pode ser atribuído também à capacidade de hidratação desta dispersão sólida. O aumento da absorção de água pela DS ocasiona o acúmulo de água na região da membrana intestinal que está em contato, o que causa uma pressão hidrostática nos espaços paracelulares, resultando na separação estrutural das junções celulares. Com isto, a passagem do fármaco através da membrana intestinal é favorecida e, conseqüentemente, ocorre o aumento da absorção do fármaco (JAIN et al., 2008; ILLUM et al., 2001).

## 7 CONCLUSÕES

A metodologia de obtenção de dispersões sólidas por evaporação de solvente empregada nesse trabalho mostrou-se eficiente, permitindo a obtenção de dispersão molecular entre fármaco e os polímeros empregados.

As dispersões sólidas desenvolvidas com GSA e GSA/HPMCP apresentaram reduzidas dimensões das dispersões sólidas obtidas de acordo com a análise granulométrica e a microscopia eletrônica de varredura mostrou a diferença na superfície entre dispersão sólida e mistura física, evidenciando a superfície irregular da dispersão sólida.

Os ensaios de caracterização por DSC e difração de raios X demonstraram que o fármaco permaneceu na forma molecularmente dispersa nas DS GH enquanto que nas DS G foram notadas cristalinidades residuais. Já a espectroscopia de IR evidenciou que nenhuma estrutura química foi alterada.

Os ensaios de mucoadesão confirmaram as propriedades adesivas das dispersões sólidas estudadas, sendo estas propriedades melhores evidenciadas nas amostras em pó. Os ensaios de liberação *in vitro* demonstraram que o HPMCP foi capaz de reduzir as taxas de liberação do fármaco em meio gástrico e o aumento da proporção de polímero promoveu maior controle das taxas de liberação do fármaco. A avaliação do perfil de intumescimento demonstrou que o HPMCP presente nas DS ternárias favoreceu o aumento porcentagem intumescida em meio intestinal simulado.

A absorção intestinal do AZT avaliada pelo método do saco intestinal invertido foi maior na dispersão sólida analisada, o que pode ser atribuído à abertura das junções paracelulares pelo acúmulo local de água e pelo aumento do tempo de contato da formulação com a membrana intestinal, proporcionado pela mucoadesão.

O conjunto de resultados obtidos mostra que as dispersões sólidas mucoadesivas avaliadas representam sistemas promissores para o controle temporal e espacial da liberação local da zidovudina.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALY, A. M.; SEMREEN, M.; QATO, M. K. Superdisintegrants for Solid Dispersion to Produce Rapidly Disintegrating Tenoxicam Tablets via Camphor Sublimation. **Pharm. Tech.**, jan. 2005.

ANDREW, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**; n. 71, p. 505-518, 2009.

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

ARAÚJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; FILHO, M. S.; MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **Int. J. Pharm.**, n.260, p. 303-314, 2003.

BAIRD, J. A.; TAYLOR, L. S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques, **Adv. Drug Deliv. Rev.** (2011), doi:10.1016/j.addr.2011.07.009.

BATCHELOR, H. Bioadhesive dosage forms for esophageal drug delivery. **Pharm. Res.**, v.22, n.2, p.175-181, 2005.

BELE, M. H.; DERLE, D. V. Mechanism of disintegrant action of polacrillin potassium: Swelling or wicking? **Acta Pharm. Sin. B** (2011), doi:10.1016/j.apsb.2011.12.002.

BIKIARIS, D.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F.; GEORGARAKIS, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs - Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochim. Acta**, n. 439, p. 58-67, 2005.

## Referências Bibliográficas

---

BIKIARIS, D. N.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; PAPADIMITRIOU, S. A.; KARAVAS, E.; AVGOUSTAKIS, K. Novel biodegradable polyester Poly(Propylene Succinate): Synthesis and Application in the Preparation of Solid Dispersions and Nanoparticles of a Water-Soluble Drug. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 10, n. 1, p. 138-146, 2009.

BISWAL, S.; SAHOO, J.; MURTHY, P. N. Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polyvinylpyrrolidone K90. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, DOI: 10.1208/s12249-009-9212-7, 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). R. E, nº 899 de 29 de maio de 2003 – Guia para validação de métodos qualitativos e bioanalíticos. Disponível em: [http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT\\_VERSION&id=15132](http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id=15132). Acesso em: 05 de janeiro 2011.

BRASIL. Lei nº. 9.313. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial da União** 1996; 13 nov.

CADOGAN, M.; DALGLEISH, A. G. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. **Lancet Infect. Dis.**, n. 8, p. 675–684, 2008.

CÁRCAMO, C.; HOOTON, T.; WENER, M. H.; WEISS, N. S.; GILMAN, R.; AREVALO, J.; CARRASCO, J. SEAS, C.; CABALLERO, M.; HOLMES, K. K. Etiologies and Manifestations of Persistent Diarrhea in Adults with HIV-1 Infection: A Case-Control Study in Lima, Peru. **J. Infect. Dis.**, v. 191, p. 11-19, 2005.

CARVALHO, F. C. **Desenvolvimento e Caracterização de Sistemas Nanoestruturados para Potencial Administração Nasal de Zidovudina**. 2009 a. 176 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara.

CARVALHO, F. C.; BARBI, M. S.; GREMIÃO, M. P. D. LC Evaluation of In Vitro Release of AZT from Microemulsions. **Chrom. Suppl.**, v. 69, p. 207-211, 2009 b.

## Referências Bibliográficas

---

CARVALHO, F. C.; BRUSCHI, L. B.; EVANGELISTA, R. C.; GREMIÃO, M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 46, n. 1, p. 1-17, 2010.

CARVALHO, F. C.; MAINARDES, R. M.; GREMIÃO, M. P. D. Exploring the Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for AIDS Treatment. In: **Understanding HIV/AIDS management and care – pandemic approaches in the 21st century**. 1 ed. Intechweb.org, 2011, p. 367-384.

CHIOU, W. L. RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **J. Pharm. Sci.**, v. 60, n. 9, p. 1281-1302, 1971.

CIDES, L. C. S.; ARAÚJO, A. A. S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **J. Therm. Anal. Cal.**, v. 84, n. 2, p. 441-445, 2006.

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

CRAIG, D. Q. M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers - Review. **Int. J. Pharm**, n. 231, p. 131-144, 2002.

CRAIG, D. Q. M.; READING, M. Principles of Differential Scanning Calorimetry. In: **Thermal Analysis of Pharmaceuticals**. 1. ed. New York: CRC Press, 2007. p. 1- 22.

CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. Diffraction I: Geometry. In: **Elements of X ray diffraction**. 3. ed. Prentice Hall, 2002, p. 89 -122.

CURY, B. S. F. **RETICULAÇÃO DA ALTA AMIOLOSE: PROCESSO DE OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO EM SISTEMA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS**. 2005. 124 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara.

DAVIS, S.S. Formulation strategies for absorption windows. **Drug Discov. Today.**, v.10, n.4, p.249-257, 2005.

DEMBRI, A.; MONTISEI, M. J.; GANTIER, J. C.; CHACUN, H.; PONCHEL, G. Targeting of 3'-Deoxythymidine AZT)-Loaded poly(Isohexylcyanoacrylate) Nanospheres to the Gastrointestinal Mucosa and Associated Lymphoid Tissues. **Pharmaceut. Res.**, v. 18, n. 4, p. 467-473, 2001.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid dispersions: a review. **Pak. J. Pharm. Sci.**, v. 22, n. 2, p. 234-246, 2009.

DÜNNHAUPT, S.; BARTHELMES, J.; HOMBACH, J.; SAKLOETSAKUN, D.; ARKHIPOVA, V.; SCHNÜRCH, B. A. Distribution of thiolated mucoadhesive nanoparticles on intestinal mucosa. **Int. J. Pharm.**, v. 408, p. 191-199, 2011.

EDGE, S.; BELU, A. M.; POTTER, U. J.; STEELE, D. F.; YOUNG, P. M.; PRICE, R.; STANIFORTH, J. N. Chemical characterization of sodium starch glycolate particles. **Int. J. Pharm.**, n. 240, p. 67-68, 2002.

FIORENTINI, S.; GIAGULLI, C.; CACCURI, F.; MAGIERA, A. K.; CARUSO, A. HIV-1 matrix protein p17: A candidate antigen for therapeutic vaccines against AIDS. **Pharmacol. Therapeut.**, v. 128, p. 433-444, 2010.

FRANSÉN, N.; BJÖRK, E. EDSMAN, K. Changes in the Mucoadhesion of Powder Formulations after Drug Application Investigated with a Simplified Method. **J. Pharm. Sci.**, n. 9, p. 3855 -3864, 2007.

FRANSÉN, N.; BREDENBER, S.; BJÖRK. Clinical Study Shows Improved Absorption of Desmopressin with Novel Formulation. **J. Pharm. Sci.**, v. 97, n. 9, p. 3855-3864, 2009.

FOCACCIA, R.; VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 111-113.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I- o cólon como local de liberação de fármacos. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 42, n. 3, p. 319-335, 2006.

GANPATHY, V.; GANAPATHY, M.E.; LEIBACH, F.H. Intestinal transport of peptides and amino acids. In: **Current Topics in Membranes. Gastrointestinal Transport Molecular Physiology**. Academic Press, New York, p. 379–412, 2001.

GOODMAN & GILMSN. **The pharmacological basis of therapeutics**. 11. ed. New York (NY): McGraw-Hill ; 2006.

HAGESAETHER, E.; HIORTH, M.; SANDE, S. A. Mucoadhesion and drug permeability of free mixed films of pectin and chitosan: An ‘in vitro’ and ‘ex vivo’ study. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 71, p. 325-331, 2009.

HARRINGTON, J. A. The instrumental uses of autonomy: A review of AIDS law and policy in Europe. **Soc. Sci. Med.**, v. 55, p. 1425-1434, 2002.

HORWITZ, J.P.; CHUA, J.; NOEL, M. Nucleosides V. The monomesylates of 1-(2'-deoxy-beta-D-lyxofuranosyl) thymidine. **J. Organ. Chem.**, v. 29, p. 2076-2078, 1964.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) Harmonised Tripartite Guideline: **Validation of analytical procedures: methodology**. 1996, p.1-8.

ILLUM, L.; FISHER, A. N.; GILL, I. J.; DAVIS, S. S. Bioadhesive starch microspheres and absorption enhancing agents act synergistically to enhance the nasal absorption of polypeptides. **Int. J. Pharm.**; v. 222, p. 109-119, 2001.

JAIN, A. K.; KHAR, R. K.; AHMED, F. J.; DIWAN, P. V. Effective insulin delivery using starch nanoparticles as a potential trans-nasal mucoadhesive carrier. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 69, p. 426-435, 2008.

## Referências Bibliográficas

---

JONES, D. S.; BRUSCHI, M. L.; FREITAS, O.; GREMIÃO, M. P. D.; LARA, E. H. G.; ANDREWS, G. P. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **Int. J. Pharm.**, v. 372, p. 49-58, 2009.

KATSURA, T.; INUI, K. I. Intestinal Absorption of Drugs Mediated by Drug Transporters: Mechanisms and Regulation. **Drug. Metab. Pharmacokin.**, v. 18, n. 1, p. 1-15, 2003.

KIM, E. J.; CHUN, M. K.; JANG, J. S.; LEE, I. H.; LEE, K. R.; CHOI, H. K. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 64, p. 200-205, 2006.

LEE, J. W.; PARK, J. H.; ROBINSON, J. R. Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. **J. Pharm. Sci.**, v.89, n.7, p.850-866, 2000.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, n. 50, p. 47-60, 2000.

LIMA, A.C. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel**. 2006. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara.

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 26, n. 5, p. 784-93, 2007.

MAINARDES, R.M. **Desenvolvimento de Nanopartículas de PLA e PLA-PEG para Administração Intranasal de Zidovudina**. 2007. 133 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara.

## Referências Bibliográficas

---

MANENTI, S. A. **Epidemiologia e Caracterização Molecular do HIV-1 em Gestantes do sul de Santa Catarina do Período de Janeiro a Dezembro de 2007**. 2008. 136 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma.

MATTACKS, C. A.; SADLER, D.; POND, C. M. Site-specific differences in the action of NRTI drugs on adipose tissue incubated *in vitro* with lymphoid cells, and their interaction with dietary lipids. **Comp. Biochem. Physiol.**, v. **135 C**, p. 11–29, 2003.

MEEHAN, E. Characterisation of hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP) by GPC using a modified organic solvent. **Anal. Chem. Acta** **557**, p. 2-6, 2006.

MEINERS, C. M. M. A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 7, p.1467-1478, 2008.

MELO, L. S. W. **Características dos pacientes que evoluíram para óbito, em oito anos de terapia antirretroviral potente, no Recife – Brasil**. 2007. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

MILANI, P. Z.; JALALI, M. B.; AZIMI, M.; VALIZADEH, H. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. **Eur J Pharm Biopharm.**, n. 73, p. 102-106, 2009.

MILLER-CHOU, B. A.; KOENING, J. L. A review of polymer dissolution. **Prog. Polym. Sci.**, n. 28, p. 1223-1270, 2003.

MINUESA, G.; RUANO, I. H.; ANGLADA, M. P.; KOEPESELL, H.; CLOTET, B.; PICADO, J. M. Drug uptake transportes in antirretroviral therapy. **Pharmacol. Therapeut.**, v. 132, n. 3, p. 268-279, 2011.

MIRCHANDANI, H. L.; CHIEN, Y. W. Intestinal absorption of dideoxynucleosides: characterization using a multiloop in situ technique. **J. Pharm. Sci.**, v. 84, p. 44-48, 1995.

## Referências Bibliográficas

---

MUNDARGI, R. C.; BABU, V. R.; RANGASWAMY, V.; AMINABHAVI, T. M. Formulation and in vitro evaluation of transdermal delivery of zidovudine—An anti-HIV drug. **J. App. Polym. Sci.**, v. 119, n. 3, p. 1268-1274, 2011.

NASCIMENTO, J. E.; MAGALHÃES, N. S. S.; RIBEIRO, R. M.; PONTES, A.; ALVES, A. J. Avaliação farmacocinética de comprimidos contendo lamivudina e zidovudina em plasma humano. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 40, n. 1, jan./mar., 2004

NEVES, J.; AMIJI, M. M.; BAHIA, M. F.; SARMENTO, B. Nanotechnology-based systems for the treatment and prevention of HIV / AIDS. **Adv. Drug Del. Rev.**, v. 63, n. 4-5, p. 458-477, 2010.

NEWNAN, A. W.; BRITAIN, H. G. Particle Morphology: Optical and Electron Microscopies. In: **Physical Characterization of Pharmaceutical Solids**. Informa Healthcare, New York, p. 127-156, 1995.

NAKANISHI, S.; FUJII, M.; SUGAMURA Y.; SUZUKI, A.; SHIBATA, Y.; KOIZUMI, N.; WATANABE, Y. Evaluation of the physicochemical characteristics of crospovidone that influence solid dispersion preparation. **Int. J. Pharm.**, v. 413, p. 119-125, 2011.

OKIE, S. Fighting HIV – lessons from Brazil. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p.1977–1981, 2006.

OJEWOLE, E.; MACKRAJ, I.; NAIDOOA, P.; GOVENDER, T. Exploring the use of novel drug delivery systems for antiretroviral drugs. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 70, p. 697-710, 2008.

OLIVEIRA, G. F.; FERRARI, P. C.; CARVALHO, L. Q.; EVANGELISTA, R. C. Chitosan–pectin multiparticulate systems associated with enteric polymers for colonic drug delivery. **Carbohydr. Polym.**, v. 82, p. 1004-1009, 2010.

OMIDIAN, H.; PARK, K. Swelling agents and devices in oral drug delivery. **J. Drug. Del. Sci. Tech.**, n. 18, v. 2, p. 83-93, 2008.

## Referências Bibliográficas

---

- PANDIT, N. K. **Introdução às Ciências Farmacêuticas**. 1. ed. São Paulo: Artmed, 2007.
- PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias Farmacológicas para a Terapia Anti-AIDS. **Quím. Nova**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6b, p. 1108-1116, nov./dec. 2002.
- PINTO, J. F. Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: From the mouth to the colon. **Int. J. Pharm.**, v. 395, p. 44-52, 2010.
- PRAKASH, K.; RAJU, P. N.; KUMARI, K. S.; NARASU, M. L. Solubility and Dissolution Rate Determination of Different antiretroviral Drugs in Different pH media using UV Visible Spectrophotometer. **E. J. Chem.**, v. 5, p. 1159- 1164, 2008.
- PUND, S.; JOSHI, A.; VASU, K.; NIVSARKAR, M.; SHISHOO, C. Gastroretentive delivery of rifampicin: *In vitro* mucoadhesion and *in vivo* gamma scintigraphy. **Int. J. Pharm.** (2008), doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.048.
- PUTTIPIPATKHACHORN, S.; PONGJANYAKUL, T.; PRIPREM, A. Molecular interaction in alginate beads reinforced with sodium starch glycolate or magnesium aluminum silicate, and their physical characteristics. **Int. J. Pharm.**, v. 293, p. 51-62, 2005.
- QUEVEDO, M. A.; NIETO, L. E.; BRÍÑÓN, M. C. P-glycoprotein limits the absorption of the anti-HIV drug zidovudine through rat intestinal segments. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 43, p. 151-159, 2011.
- RAHMAN, Z.; ZIDAN, A. S.; KHAN, M. A. Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and non-destructive methods of evaluation. **Int. J. Pharm.**, n. 400, p. 49-58, 2010.
- RANG, H. P.; DALE, M. Maureen. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 749-751.
- RITZEL, M.W.; NG, A.M.; YAO, S.Y.; GRAHAM, K.; LOEWEN, S.K.; SMITH, K.M.; RITZEL, G; MOWLES, D.A.; CARPENTER, P.; CHEN, X.-Z.; KARPINSKI, E.; HYDE,

## Referências Bibliográficas

---

R.J.; BALDWIN, S.A.; CASS, C.E.; YOUNG, J.D. Molecular identification and characterization of novel human and mouse concentrative Na(+)-nucleoside cotransporter proteins (hCNT3 and mCNT3) broadly selective for purine and pyrimidine nucleosides (system cib). **J. Biol. Chem.**, n. 276, p. 2914–2927, 2002.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 5 ed., London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2005, p. 354-358, 701-704.

RUBINSTEIN, A., TIROSH, B. Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract of the rat: response to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion. **Pharm. Res.**, v. 11, p. 794–799, 1994.

SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Adv. Drug Del. Rev.**, v. 57, p. 1666-1691, 2005.

SANTOS, E. M.; REIS, A. C.; WESTMAN, S.; ALVES, R. G. Implementation Evaluation of Brazil's National Vertical HIV Transmission Control Program in Maternity Clinics Participating in the "Nascer" Project. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 19, n. 3, p. 257-269, 2010.

SANTOS, J. V.; CARVALHO, L. A. E. B.; PINA, M. E. S. R. T. O papel da zidovudina na Erradicação da Transmissão Vertical da SIDA. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 27, n. 2, p. 303-313, 2008.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **J Pharm Sci**, n. 88, p. 1058-1066, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit Rev Ther Drug**, v.20, n.2 e 3, p.215-247, 2003.

SILVERSTEIN, R., BASSLER, G.C., MORRIL, T.C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.

## Referências Bibliográficas

---

SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Adv. Drug Del. Rev.**, v.57, n.11, p.1556- 1568, 2005.

SOBRINHO, T. J. S. P.; SILVA, C. H. T. P.; NASCIMENTO, J. E.; MONTEIRO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P.; AMORIM, E. L. C. Validação de metodologia espectrofotométrica para quantificação dos flavonoides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 44, n. 4, p. 683-689, 2008.

SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. Drogas Anti-HIV: Passado, Presente e perspectivas futuras. **Quím. Nova**, Rio de Janeiro, v. 26, n.3, p. 366-377, mai./jun. 2003.

STEFFANSEN, B.; NIELSEN, C. U.; BRODIN, B.; ERIKSSON, A. H.; ANDERSEN, R.; FROKJAER, S. Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 21, p. 3-16, 2004.

SWEETMAN, S. **MARTINDALE**: the complete drug reference. 37 ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

THIRAWONG, N.; NUNTHANID, J.; PUTTIPIPATKHACHORN, S.; SRIAMORNSAK, P. Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: an in-vitro evaluation using texture analyzer. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 67, p. 132-140, 2007.

THIRAWONG, N.; THONGBORISUTE, J.; TAKEUCHI, H.; SRIAMORNSAK, P. Improved intestinal absorption of calcitonin by mucoadhesive delivery of novel pectin-liposome nanocomplexes. **J. Control. Release**, v. 125, p. 236-245, 2008.

TRAN, T. T.; TRAN, P. H. LEE, B. Disolution-modulating mechanism of alkalizers and polymers in a nanoemulsifying solid dispersion containing ionizable and poorly water-soluble drug. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 72, p. 83-90, 2009.

UNAIDS: AIDS epidemic update, 2008. [online] Disponível em: [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_Update\\_2009\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf). Acessado em: 18 fev. 2010.

**USP 33, NF 28.** The United States Pharmacopeia & National Formulary, 2010.

VARUM, F. O.; BASIT, A. W.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 44, n. 4, p. 535-548, 2008.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

ZHAO, N.; AUGSBURGER, L. The Influence of Swelling Capacity of Superdisintegrants in Different pH Media on the Dissolution of Hydrochlorothiazide From Directly compressed Tablets. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, n. 6, v. 1, p. 120-126, 2005.

WIERIK, G. H. P.; BOLHUIS, G. K.; ZUURMAN, K. LERK, C. F. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant I. Physical mixtures. **Acta Pharm.**, v. 4, p. 239–244, 1992.

YUE, F. Y.; KOVACS, C. M.; DIMAYUGA, R. C.; GU, X. X.; PARKS, P.; KAUL, R.; OSTROWSKI, M. A. Preferential apoptosis of HIV-1-specific CD4<sup>+</sup> T cells. **J. Immunol.**, n. 174, p. 2196–2204, 2005.

YOSHIDA, V. M. H. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas gastrorretensivos flutuantes para liberação controlada de zidovudina.** 2009. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Sorocaba, Sorocaba.