



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara



FERNANDA CARDOSO COLOMBO

**DISPERSÕES SÓLIDAS MUCOADESIVAS PARA
ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ZIDOVUDINA**

Araraquara

2014

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

FERNANDA CARDOSO COLOMBO

**DISPERSÕES SÓLIDAS MUCOADESIVAS PARA
ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ZIDOVUDINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia- Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual
Paulista para obtenção do grau de Farmacêutica- Bioquímica.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião

COORIENTADORA: Ma. Liliane Neves Pedreiro

Araraquara

2014

Dedico este trabalho à minha mãe, Célia, pela
educação excepcional que me foi dada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, primeiramente aos meus pais, Célia e Sérgio, ao meu padrasto e madrasta, Antônio e Cláudia, aos meus irmãos, Júlio, Leonardo, Giovanna e Jonas, à minha avó Therezinha e aos meus tios e tias, pelo imenso apoio, carinho, paciência e conselhos durante todo esse tempo de graduação, nos bons e maus momentos.

À minha orientadora Prof. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião, por ter me acolhido e ter chamado minha atenção nos momentos necessários para que eu pudesse voltar ao foco e também continuar crescendo como pessoa, além de ter sido um exemplo profissional a ser seguido. Muito obrigada pelos ensinamentos e experiência por você transmitidos.

À minha coorientadora Liliane Neves Pedreiro, pela enorme paciência, ensinamentos, dedicação e por ter me ajudado ativamente no desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos, Luís Gustavo Bittencourt Masiero e Maria José Ribeiro Rosa por terem me cedido a maior ajuda possível para que eu pudesse realizar o meu grande sonho e chegar aonde cheguei.

Aos meus queridos amigos, em especial, Camila, Enzo, Kleber, Beatriz, Isabela, Juliana, Larissa, Lucas e Mateus, que durante a faculdade me deram todo suporte e amizade necessários e na reta final me deram toda força, apoio, momentos inesquecíveis de alegria e conselhos que me ajudaram a seguir firme com a cabeça em pé e com a maior felicidade de viver, além de muita, mas muita paciência!

Aos meus colegas do Laboratório de Farmacotécnica, aos amigos e alunos da graduação e pós-graduação, com os quais convivi e passei alguns dos melhores momentos da minha vida, além dos grandes ensinamentos que tive tanto pessoais como profissionais e a contribuição também para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os meus professores, em especial, Prof. Dr. Luís Vítor Silva Sacramento, Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos, Profa. Dr. Márcia da Silva *in memoriam*, Prof. Dr. Adélia Emília

de Almeida, Prof. Dr. Chung Man Chin, Prof. Dr. Ana Dóris de Castro, Prof. Dr. Marcos Antônio Corrêa e Prof. Dr. Marlus Chorilli pela grande amizade, ensinamentos pessoais e profissionais e apoio durante todos esses anos.

A todos aqueles que de certa forma contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho, desde amizade até ensinamentos técnicos.

“A felicidade às vezes é uma bênção, mas geralmente é uma conquista”.

Paulo Coelho

*“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem
perder entusiasmo”.*

Winston Churchil

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	AIDS.....	15
2.2	Zidovudina	16
2.3	Sistemas de liberação de fármacos.....	18
2.4	Sistemas mucoadesivos	20
2.5	Dispersões Sólidas.....	22
2.6	Polímeros.....	23
2.7	Ítalato de Hidroxipropil metilcelulose (HPMCP)	25
2.8	Glicolato sódico de amido (GSA)	26
3	OBJETIVOS.....	27
4	MATERIAS E MÉTODOS.....	28
4.1	Matérias primas	28
4.2	Equipamentos	28
4.3	Métodos.....	29
4.3.1	Desenvolvimento das dispersões sólidas.....	29
4.3.2	Análise granulométrica.....	29
4.3.3	Avaliação <i>in vitro</i> da mucoadesão.....	30
4.3.4	Determinação do intumescimento	31
4.3.5	Avaliação da dissolução <i>in vitro</i>	32
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	Desenvolvimento das dispersões sólidas.....	34
5.2	Análise granulométrica	34
5.3	Avaliação <i>in vitro</i> da mucoadesão	40
5.4	Determinação do intumescimento	43
5.5	Avaliação da dissolução <i>in vitro</i>	47
6	CONCLUSÃO.....	50
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
8	DADOS FINAIS	56

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e acomete milhões de indivíduos pelo mundo todo. Para seu tratamento, utilizam-se antirretrovirais em associação ou isoladamente, e um dos mais utilizados é a zidovudina, 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT). Porém, sua baixa biodisponibilidade causada pela elevada taxa de metabolização hepática e baixa capacidade de permeação através das membranas biológicas, resulta na necessidade de administração de elevadas doses do fármaco, várias vezes ao dia, o que acaba gerando níveis plasmáticos tóxicos e, conseqüentemente, efeitos colaterais graves e desconforto ao paciente. Sendo assim existe a necessidade de uma otimização das formulações orais contendo AZT. Os sistemas de liberação de fármacos com propriedades mucoadesivas podem ser uma alternativa para melhorar as propriedades biofarmacêuticas, pois permitem o contato íntimo do fármaco com a mucosa intestinal e por um tempo prolongado, o que pode melhorar a biodisponibilidade de determinados fármacos, como o AZT. As dispersões sólidas (DS) são um tipo de sistema de liberação de fármaco que visam melhorar a biodisponibilidade de fármacos com baixa biodisponibilidade. Para desenvolvimento destes sistemas, vários materiais poliméricos podem ser utilizados, dentre eles o ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), com propriedade gastrorresistentes e mucoadesiva e o glicolato sódico de amido (GSA), que é um polímero intumescível e mucoadesivo. No desenvolvimento do trabalho as dispersões foram preparadas a partir da técnica de evaporação do solvente, contendo AZT, GSA e HPMCP nas proporções 1:5:7,5, 1:5:10 e 1:5:15, respectivamente, sendo obtidas com êxito a partir da técnica escolhida. A análise granulométrica e as fotomicrografias das amostras demonstraram uma redução no tamanho das partículas. A análise da mucoadesão demonstrou que as amostras apresentaram capacidade mucoadesiva. A avaliação da capacidade de intumescimento demonstrou maior intumescimento das DS em meio gástrico do que em meio

intestinal simulado, além também de diferenças de intumescimento entre as diferentes proporções de polímeros utilizadas. A dissolução *in vitro* das amostras revelou que a DS com maior proporção de HPMCP (1:5:15) foi a que apresentou menor liberação do fármaco em meio gástrico (36%), sendo avaliada posteriormente em meio intestinal simulado, demonstrando alta taxa de liberação nesse meio (89%) em 120 min de experimento.

Palavras - chave: dispersões sólidas; zidovudina; AIDS; sistema de liberação de fármacos; mucoadesão; ftalato de hidroxipropil metilcelulose; glicolato sódico de amido.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura química do AZT.	17
Figura 2. Processo de difusão (A) e processo de erosão do polímero (B).....	19
Figura 3. Mudança de sistemas matriciais sofrendo intumescimento e erosão (MANADAS <i>et al.</i> ,2002).....	19
Figura 4. Mecanismo de mucoadesão (adaptado de CARVALHO <i>et al.</i> ,2010).	21
Figura 5. Estrutura química do HPMCP.....	25
Figura 6. Estrutura química do GSA.	26
Figura 7. Analisador de textura.	31
Figura 8. Analisador de textura contendo amostra, em contato com disco de mucina.	31
Figura 9. Dispositivo de Enslin adaptado.....	32
Figura 10. Dissolutor.	33
Figura 11. Diâmetro de Feret a 0°.....	35
Figura 12. Distribuição granulométrica das amostras de (a) DS 1:5:7,5; (c) DS 1:5:10; (e) DS 1:5:15; e (b) MF 1:5:7,5; (d) MF 1:5:10; (f) MF 1:5:15.	37
Figura 13. Fotomicrografias das amostras de DS com aumento de 80x e MF com aumento de 40x. (a) DS 1:5:7,5; (b) MF 1:5:7,5; (c) DS 1:5:10; (d) MF 1:5:10; (e) DS 1:5:15; (f) MF 1:5:15.....	39
Figura 14. Perfil de intumescimento das amostras em meio gástrico simulado.....	44
Figura 15. Perfil de intumescimento das amostras em meio intestinal simulado.....	46
Figura 16. Taxas de dissolução <i>in vitro</i> das dispersões sólidas em meio gástrico simulado....	48
Figura 17. Taxa de dissolução <i>in vitro</i> da DS 1:5:15 em meio intestinal simulado.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diâmetro médio das partículas.	35
Tabela 2. Força de adesão (Wad) das dispersões.	41
Tabela 3. Porcentagem de intumescimento das amostras em função do tempo, em meio gástrico simulado.	44
Tabela 4. Porcentagem de intumescimento das amostras em função do tempo, em meio intestinal simulado.	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AZT	zidovudina
Df	Diâmetro de Feret
DS	Dispersão sólida
EC	Etilcelulose
GSA	Glicolato Sódico de Amido
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPC	Hidroxilpropil celulose
HPMC	Hidroxipropil metilcelulose
HPMCP	Ftalato de Hidroxipropil Metilcelulose
MF	Mistura física
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia Antiretroviral Altamente Ativa

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença que possui como causa a infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o qual pode causar uma depressão do sistema imune do indivíduo, levando-o a adquirir infecções oportunistas e outras doenças. A contaminação pode ocorrer através do contato sexual, inoculação parenteral e amamentação que permitem troca de líquidos corporais infectados (ABBAS *et al.*, 2008; KUMAR *et al.*, 2010).

O tratamento com fármacos anti- HIV proporciona uma maior sobrevida e diminuição da morbidade do paciente, pois reduzem a carga viral e reduzem as chances de se adquirir doenças oportunistas. O primeiro fármaco aprovado e o mais utilizado para esta finalidade é a zidovudina (AZT). Porém, esse fármaco apresenta algumas limitações como rápida metabolização no organismo e baixa dose terapêutica efetiva, ou seja, baixa biodisponibilidade, o que faz com que seja necessária sua administração várias vezes ao dia, sendo desconfortável para o paciente (KATZUNG, 2003; SERRA *et al.*, 2008; MOLINA *et al.*, 2011).

Os sistemas de liberação modificada vêm sendo utilizados para solucionar algumas limitações que os fármacos apresentam, pois podem modular a velocidade com que eles são liberados. Para isso, são utilizados diversos tipos de sistemas de liberação, tais como os lipossomas, sistemas transdérmicos, bombas osmóticas, sistemas matriciais, entre outros. No desenvolvimento de sistemas matriciais, o fármaco pode estar disperso numa matriz inerte. Além disso, os sistemas de liberação modificada possuem outras vantagens tais como: permitir a incorporação de quantidades elevadas de fármaco, liberação do fármaco no sítio de ação, diminuição do número de administrações diárias e menor acúmulo do fármaco no organismo (LYRA *et al.*, 2007; LOPES *et al.*, 2005; MANADAS *et al.*, 2002).

Os polímeros são utilizados para liberação de fármacos por possuírem propriedades inovadoras que permitem seu uso para diversos fins. Muitos estudos têm explorado as propriedades mucoadesivas de polímeros no trato gastrointestinal como forma de aumentar o tempo de residência local, proporcionando aumento da absorção do fármaco. A eficiência de um sistema mucoadesivo está não só na sua capacidade de aderir à mucosa gastrointestinal durante um determinado período de tempo, mas também na capacidade de liberar o fármaco neste local (CARVALHO *et al.*, 2010; MCMURRY, 2011; KIM *et al.*, 2009; QIU *et al.*, 2006).

As dispersões sólidas (DS) são sistemas de liberação utilizados para tentar se obter uma melhoria do perfil de liberação de fármacos, a fim de corrigir algumas desvantagens apresentadas por esses fármacos. Geralmente, são sistemas compostos por mais de um componente, em que um fármaco se encontra disperso em uma matriz carreadora inerte no estado sólido. A técnica de preparo de uma DS pode promover uma redução no tamanho da partícula, o que faz com que a uniformidade e superfície de contato aumentem, proporcionando uma melhoria na biodisponibilidade. Para o desenvolvimento das DS podem ser utilizados como carreadores inertes os polímeros naturais, sintéticos e semissintéticos, principalmente aqueles com propriedades mucoadesivas, e os fármacos utilizados podem ser de natureza hidrofílica ou hidrofóbica. (ALVES *et al.*, 2012; JALALI *et al.*, 2012; SEVERINO *et al.*, 2011).

O ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP) e o glicolato sódico de amido (GSA) são exemplos de polímeros que podem ser utilizados no desenvolvimento de DSs. O HPMCP, um polímero derivado da celulose, pode ser utilizado em sistemas de liberação, podendo conferir gastrorresistência à formulação. O GSA, um sal sódico de um éter de carboximetil de amido, é um polímero com baixa solubilidade em água (praticamente insolúvel), porém bastante intumescível, podendo absorver 300 vezes mais seu volume em

água, sendo viável ao desenvolvimento de sistemas de liberação modificada (CHAUD *et al.*, 2013; GIRI *et al.*, 2012; MUSTAPHA *et al.*, 2010).

Outros trabalhos realizados anteriormente, também sugerem o preparo de dispersões sólidas com propriedades mucoadesivas, utilizando os mesmos polímeros, porém em proporções diferentes. PEDREIRO (2012) é um exemplo de trabalho realizado em que houve o preparo de dispersões contendo azt e GSA variando a proporção de polímero, e dispersões contendo azt, GSA e HPMCP, variando igualmente as proporções dos polímeros (PEDREIRO, 2012).

A incorporação do AZT em sistemas como dispersões sólidas com propriedades mucoadesivas deve assegurar também a proteção do fármaco para que ele passe pelo meio gástrico e chegue intacto ao intestino delgado, uma vez que as maiores taxas de absorção do AZT ocorrem no íleo e jejuno proximal, dessa forma, o desenvolvimento de sistemas que prolonguem o tempo de residência intestinal e ainda permitam o íntimo contato com a mucosa intestinal representam uma estratégia racional para aumentar a concentração local e a permeabilidade do fármaco pela membrana biológica, melhorando sua absorção. (QUEVEDO *et al.*, 2011).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AIDS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença que surgiu na década de 1980 e é causada pela infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esse retrovírus causa uma grande imunossupressão do organismo, que pode levar o indivíduo a adquirir infecções oportunistas tais como candidíase, herpes, entre outras, tumores malignos, perda de peso e degeneração do sistema nervoso central (SNC). A infecção pode ocorrer tanto por contato sanguíneo quanto por outros líquidos corporais, através do contato sexual, inoculação parenteral e amamentação, que facilitam a entrada de vírus e/ou células infectadas. Após a infecção, a doença pode passar por três fases: a primeira geralmente é assintomática e não perceptível, sendo identificável principalmente por exames laboratoriais; na segunda podem surgir algumas manifestações que sugerem que o sistema imunológico pode estar deteriorado e a terceira é a que a AIDS assume seu perfil e começam a ocorrer as infecções oportunistas e outras doenças em decorrência da debilitação do sistema imunológico (ABBAS *et al.*, 2008; KUMAR *et al.*, 2010; MOREIRA *et al.*, 2012).

Segundo dados coletados em 2009 por Dean e colaboradores, cerca de 33 milhões de pessoas no mundo viviam com o vírus do HIV e 2,6 milhões de novos infectados foram identificados no mesmo ano. No Brasil, a incidência de junho de 1980 a 2007 chegou a 474.273 casos, sendo que em 2011 ocorreram 1401 novos casos, e até junho de 2012 o número registrado de casos de AIDS chegou a 656.701 (BARROS *et al.*, 2012; DEAN *et al.*, 2012; MOREIRA *et al.*, 2012; <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>).

O HIV, vírus pertencente à família dos lentivírus, pode infectar vários tecidos, mas os dois principais são o sistema imune e a parte do SNC. O mecanismo de ação deste vírus consiste na invasão de células, tais como linfócitos T CD4+, macrófagos e células dendríticas,

seguida de integração do genoma do vírus ao genoma do hospedeiro, ativação de replicação viral e por último a produção e liberação de novos vírus no sangue (KUMAR *et al.*, 2010).

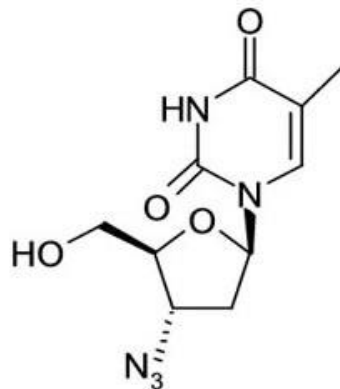
Desde 1987 terapias com inibidores de transcriptase reversa para tratamento da AIDS são utilizadas, mas avanços mais significativos só foram possíveis depois do esclarecimento da patogênese da infecção. No Brasil, a terapia antirretroviral altamente ativa (TARV), uma combinação de antirretrovirais que auxilia na sobrevida do paciente e melhora sua qualidade de vida, uma vez que diminuí as manifestações neurológicas, inclusive as causadas por doenças oportunistas, foi incluí a partir de 1996 com acesso universal gratuito, sendo o Brasil um dos primeiros países em desenvolvimento a adotar este sistema (DEAN *et al.*, 2012; DOURADO *et al.*, 2006; MELCHIOR *et al.*, 2007).

Os fármacos que auxiliam no tratamento da AIDS garantem uma maior sobrevida e diminuem a morbidade do paciente infectado, além de diminuírem as infecções oportunistas. Eles podem ser classificados em 5 grupos com mecanismos de ação diferentes: os inibidores de transcriptase reversa, inibidores de proteases, inibidores de fusão viral, análogos nucleosídeos e não nucleosídeos e inibidores de integrase (KATZUNG, 2003; SERRA *et al.*, 2008; WAGNER *et al.*, 2010).

2.2 Zidovudina

A zidovudina (AZT), ou 3-azido-3- desoxitimidina, é um análogo de nucleosídeo que atua na DNA polimerase do vírus (responsável pela transcriptase reversa) inibindo a síntese do DNA viral e reduzindo sua replicação. É um pó cristalino de cor branca, solúvel em água e etanol (KATZUNG, 2003; RAVIOLO *et al.*, 2010; USP 33, 2010). Sua estrutura química está representada na Figura 1.

Figura 1. Estrutura química do AZT.



O AZT é um dos fármacos mais utilizados para tratamento da AIDS. Após sua administração, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, entrando na célula por difusão passiva. Sua biodisponibilidade é aproximadamente 64%, com ampla distribuição corpórea, atingindo pico de concentração máxima cerca de 1 hora após ser administrado. A meia vida plasmática de eliminação é curta, cerca de 1 hora, e uma pequena parte é eliminada na urina como fármaco inalterado e a maior parte é glucoronizada, sendo liberada como 5'-O-glucuronida, sofrendo metabolismo hepático, pré-sistêmico e renal. Em pacientes com HIV, a eliminação do fármaco após administração oral ocorre mais rapidamente e sua absorção pode ser afetada pela ingestão de alimentos. Portanto, para manter níveis terapêuticos efetivos, altas doses de azt devem ser administradas várias vezes ao dia, o que pode gerar níveis plasmáticos tóxicos e consequentes efeitos colaterais graves. Além disso, gera baixa adesão do paciente à terapia em função do desconforto ocasionado (ANDERSON *et al.*, 2010; MOLINA *et al.*, 2011; SERRA *et al.*, 2008; VED *et al.*, 2011).

2.3 *Sistemas de liberação de fármacos*

Um sistema de liberação modificada de fármacos consiste em um sistema em que o fármaco poderá ser liberado de forma controlada, retardada, imediata ou sustentadamente. Esses sistemas podem ser administrados através de várias vias, e dentre elas a via oral. Vários sistemas de liberação de fármacos, tais como os lipossomas, sistemas transdérmicos, bombas osmóticas, sistemas matriciais, entre outros tem sido amplamente estudados. Entre os sistemas matriciais podem se enquadrar as dispersões sólidas, em que o fármaco pode estar disperso em uma matriz carreadora, que pode ser de natureza polimérica, em que existe a possibilidade de modificação da liberação desse fármaco através de determinados mecanismos que poderão condicionar o local e a velocidade de liberação do fármaco (LYRA *et al.*, 2007; LOPES *et al.*, 2005; MANADAS *et al.*, 2002).

Os mecanismos envolvidos na liberação de fármacos são: difusão em que o fármaco é transportado de um local para outro dentro do próprio sistema; liberação por processo de ativação que consiste em recorrer a mecanismos, tais como as bombas osmóticas, pressão hidrodinâmica e até mesmo forças elétricas; e desagregação / erosão polimérica, na qual o sistema é preparado pela incorporação de polímeros hidrossolúveis e a liberação do fármaco ocorre pela difusão do meio para o interior da matriz, causando intumescimento dela, com posterior degradação/ erosão até completa desagregação das cadeias poliméricas e liberação do fármaco (MANADAS *et al.*, 2002). Alguns desses mecanismos estão representados nas Figura 2 e Figura 3.

Figura 2. Processo de difusão (A) e processo de erosão do polímero (B)

(MANADAS *et al.*, 2002).

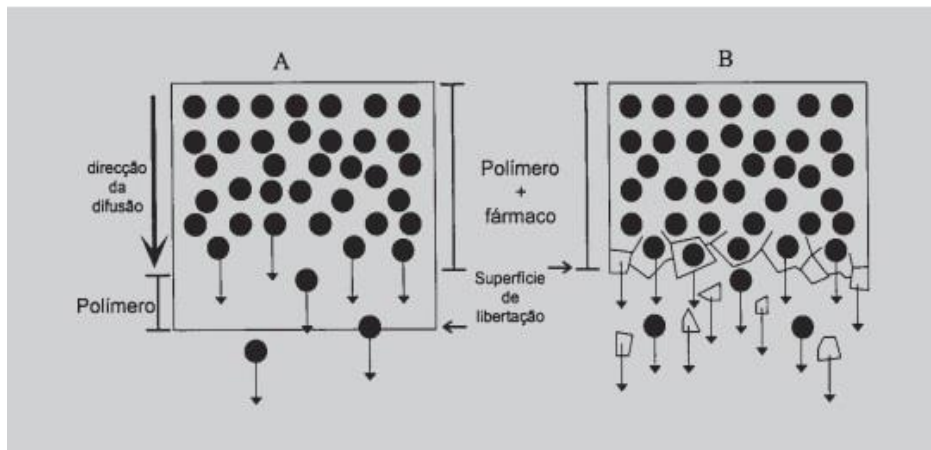
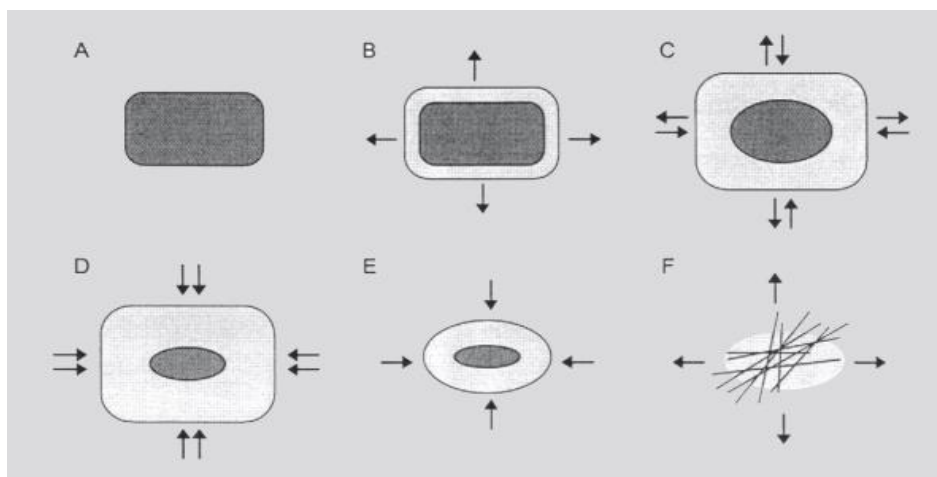


Figura 3. Mudança de sistemas matriciais sofrendo intumescimento e erosão

(MANADAS *et al.*, 2002).



Os sistemas de liberação modificada de fármacos possuem inúmeras vantagens, tanto em relação à ação farmacológica como na eficácia do tratamento. Possibilita a incorporação de quantidades elevadas de fármaco no sistema, a liberação ocorre em local adequado, pode impedir níveis tóxicos que causam efeitos colaterais locais e sistêmicos (menor acúmulo do fármaco no organismo), aumentam a concentração plasmática de alguns fármacos de meia-vida biológica curta, evitam níveis subterapêuticos e oscilações plasmáticas, maior segurança na utilização de fármacos com potência elevada. Sendo assim, a eficácia do tratamento pode ser melhorada, à medida que diminuí o número de administrações diárias e os efeitos indesejados, permitindo assim maior adesão do paciente. Porém, existem algumas limitações tais como restrições para fármacos com pouca absorção no trato gastrointestinal, não há possibilidade de interrupção imediata do efeito terapêutico e dificuldade de adaptação da posologia (LYRA, *et al.*, 2007).

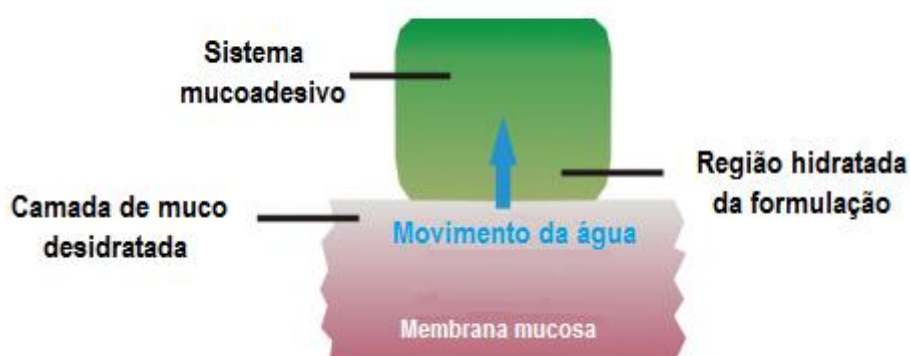
A busca pelo desenvolvimento de sistemas de liberação eficazes depende da escolha de materiais carreadores capazes de controlar a saída do fármaco da matriz escolhida para o meio em que o sistema se encontrará. Dessa forma, os polímeros com características intumescíveis são transportadores de grande importância, uma vez que mudam suas propriedades através da entrada de água e fluidos biológicos e assim fazem com que o fármaco seja liberado da forma em que se encontra (COLOMBO *et al.*, 2000).

2.4 Sistemas mucoadesivos

Bioadesão é o termo que se utiliza para designar o estado em que dois materiais se encontram aderidos um ao outro por um determinado período de tempo, através de forças interfaciais, sendo que um desses materiais trata-se de um tecido biológico. Quando essa bioadesão ocorre em tecidos biológicos do tipo mucosa ou membrana mucosa, então esse

fenômeno é conhecido como mucoadesão (CARVALHO *et al.*, 2010; SRIVALLI *et al.*, 2012). A Figura 4 demonstra o mecanismo de mucoadesão.

Figura 4. Mecanismo de mucoadesão (adaptado de CARVALHO *et al.*,2010).



Um sistema mucoadesivo consiste na incorporação de polímeros com propriedades mucoadesivas em formulações farmacêuticas, juntamente com o fármaco, no organismo onde haverá a ligação desses polímeros à camada de muco. Esses sistemas possuem potencial para realizar a liberação do fármaco em locais específicos onde irá ocorrer a mucoadesão. Desta forma, o fármaco permanecerá por mais tempo em contato íntimo com a mucosa, favorecendo sua permeabilidade pela membrana. Um exemplo de um tipo de preparação que pode exibir capacidade mucoadesiva são as dispersões sólidas (CARVALHO *et al.*, 2010; SRIVALLI *et al.*, 2012).

Porém, existem problemas quanto à utilização desses sistemas mucoadesivos, uma vez que a adesão deles às membranas mucosas pode ser prejudicada pelo sistema mucociliar, um sistema de defesa natural do organismo frente à deposição de impurezas sobre a mucosa. Isso é possível de ser contornado nas preparações, fazendo então com que se mantenha o material

no local de ação. Outros problemas que podem influenciar na mucoadesão são as características físico-químicas dos polímeros e também as condições fisiológicas do organismo (CARVALHO *et al.*, 2010; VARUM *et al.*, 2008).

Existem várias teorias que fundamentam o fenômeno da mucoadesão, tais como teoria eletrônica, de adsorção, do umedecimento, de difusão e de fratura, mas a combinação entre elas é a que melhor explica esse fenômeno. Normalmente, ele acontece em duas fases: a fase de contato, na qual ocorre o contato entre o polímero e a camada de muco e a fase de consolidação, na qual ocorre a transferência de água para o polímero, que intumescce, fazendo com que as cadeias do mesmo fiquem mais maleáveis e penetrem o muco para que ocorra a ligação química entre eles, e dessa forma haja o fenômeno da mucoadesão. (VARUM *et al.*, 2008)

2.5 Dispersões Sólidas

As dispersões sólidas (DS) são sistemas de liberação que podem fazer parte dos mais variados tipos de formas farmacêuticas, principalmente as sólidas orais, sendo compostas por mais de um componente, em que um fármaco se encontra dispersa em um transportador (carreador), que é uma matriz inerte no estado sólido. O fármaco em questão pode estar no estado amorfo, enquanto que o carreador, que na maioria das vezes são polímeros, encontra-se no estado amorfo ou semicristalino (JALALI *et al.*, 2012; BARMPALEXIS *et al.*, 2011).

Diante de muitos problemas causados por características inadequadas de alguns fármacos, como baixa biodisponibilidade e alta toxicidade, as dispersões sólidas surgiram como um incremento para promover uma melhoria no perfil de liberação e assim tentar corrigir os problemas causados pelas características indesejadas desses fármacos. A técnica de produzir uma dispersão sólida gera uma redução no tamanho das partículas, aumentando assim sua uniformidade e sua superfície de contato, proporcionando uma melhoria na

biodisponibilidade e conseqüente diminuição da toxicidade (ALVES *et al.*, 2012; JALALI *et al.*, 2012).

As dispersões sólidas podem ser preparadas utilizando polímeros diversos, sejam eles naturais, sintéticos e semissintéticos, com diversas características, principalmente os mucoadesivos, e os fármacos utilizados podem ser de natureza hidrofílica e hidrofóbica. Os derivados celulósicos são um exemplo de polímero que podem se combinar tanto com fármacos hidrossolúveis quanto fármacos hidrofóbicos (SEVERINO *et al.*, 2011).

Para o preparo de uma DS de liberação modificada, são utilizados carreadores inertes como, por exemplo, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) e o glicolato sódico de amido (GSA) (GIRI *et al.*, 2012).

Para obtenção de uma DS vários métodos podem ser empregados, tais como evaporação de solvente, fusão, fusão de solvente, spray drying, extrusão por fusão a quente, entre outros. Essas técnicas costumam ser simples, de fácil aplicação e de baixo custo, sendo assim viáveis para a indústria farmacêutica. A técnica de evaporação de solvente, por exemplo, consiste na solubilização do fármaco e do carreador em um solvente comum, seguida de posterior evaporação do solvente, que pode ser feita por secagem a vácuo, aquecimento da solução, utilização de evaporadores rotativos, entre outros (GIRI *et al.*, 2012; ALVES *et al.*, 2012).

2.6 Polímeros

Polímeros são moléculas grandes, constituídas por inúmeras unidades menores, os monômeros, repetidas e ligadas entre si por reação de polimerização. Foram um dos primeiros tipos de materiais a serem empregados em sistemas de liberação de fármacos e isso se deve ao fato de que apresentam grande diversidade química, ou seja, possuem diversas propriedades inovadoras que permitem sua utilização para os mais variados fins, sejam eles sintéticos,

naturais ou semi-naturais, podendo ser aplicados na obtenção de esferas, cápsulas, filmes e implantes (MCMURRY, 2011; KIM *et al.*, 2009; SEVERINO *et al.*, 2011).

Para escolha do polímero a ser utilizado em sistemas de liberação modificada, deve-se considerar a natureza do fármaco a ser utilizado. Quando este é de natureza hidrofílica, opta-se principalmente por polímeros apolares. Quando o fármaco é hidrofóbico, os polímeros utilizados em geral são os hidrofílicos (SEVERINO *et al.*, 2011).

Existe uma grande variedade de polímeros naturais que podem ser empregados, entre eles os sistemas coloidais baseados em peptídeos e proteínas, em que os princípios ativos incorporados ao sistema ficam ligados covalentemente à estrutura primária da proteína, podendo, dessa forma, modificar as propriedades de superfície da mesma; e os polissacarídeos. A grande vantagem dos polissacarídeos é a biodesão às mucosas. Dentro dos polissacarídeos estão inclusos os derivados celulósicos, alginatos, amido e quitosana (SEVERINO *et al.*, 2011).

A celulose é um polímero insolúvel em água e em solventes orgânicos. Sendo assim, em geral, são utilizados seus derivados, que podem se combinar com vários princípios ativos, sejam eles hidrofílicos ou hidrofóbicos. Como exemplo, é possível citar a etil celulose (EC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metilcelulose (HPMC) e ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP) (GIRI *et al.*, 2012; SEVERINO *et al.*, 2011).

Outro exemplo de polímero utilizado é o amido, um polissacarídeo formado por amilose e amilopectina. Seus derivados, como o glicolato de amido sódico, também são empregados (SEVERINO *et al.*, 2011).

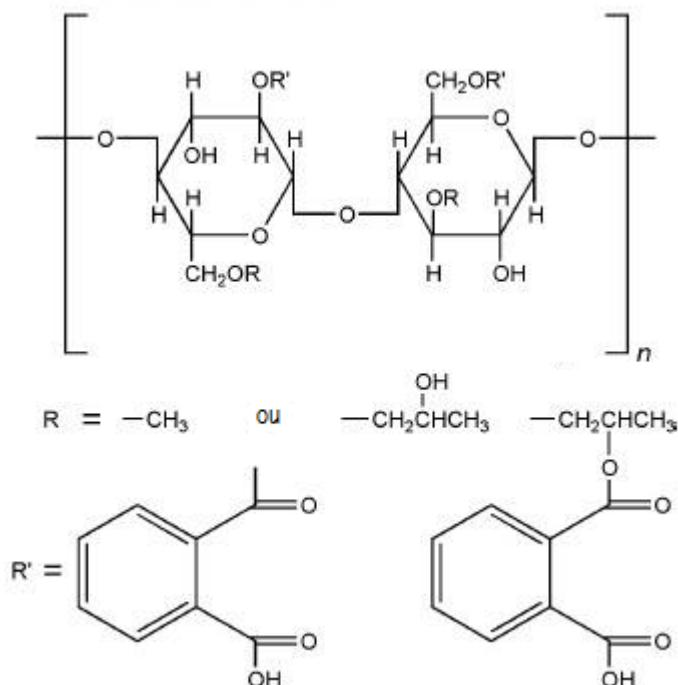
Muitos estudos têm explorado as propriedades mucoadesivas de polímeros no trato gastrointestinal como forma de aumentar o tempo de residência local, proporcionando aumento da absorção sistêmica. A eficiência de um sistema mucoadesivo está não só na sua

capacidade de aderir à mucosa gastrointestinal durante um longo período de tempo, mas também na capacidade de liberar o fármaco nesta área (CARVALHO *et al.*, 2010).

2.7 *Ftalato de Hidroxipropil metilcelulose (HPMCP)*

O HPMCP, um polímero derivado da celulose, é obtido através da substituição de alguns grupos hidroxila por éter de metila, éter de 2- hidroxipropil e ésteres ftálicos da celulose. Pode ser utilizado em comprimidos ou em granulados, para revestimento entérico, além também de poder ser incorporado em dispersões sólidas, conferindo gastroresistência à formulação, uma vez que o HPMCP é insolúvel no fluido gástrico e só irá intumescer e se dissolver no intestino (GIRI, *et al.*, 2012). Sua estrutura está representada na Figura 5.

Figura 5. Estrutura química do HPMCP.

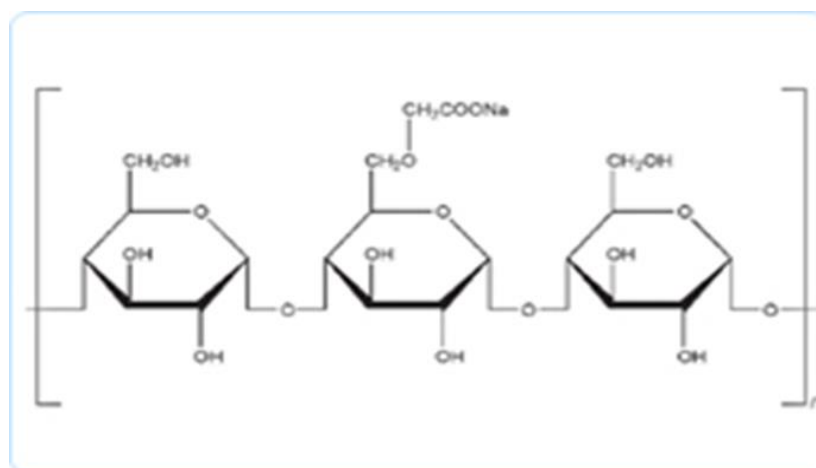


2.8 Glicolato sódico de amido (GSA)

O GSA, um sal sódico de um éter de carboximetil de amido, é um polímero derivado do amido, praticamente insolúvel em água derivado do amido, muito utilizado na indústria farmacêutica como desintegrante em comprimidos, que possui a característica de permitir a incorporação de uma grande quantidade de água, com capacidade de intumescimento. É insolúvel em água e em solventes orgânicos (CHAUD *et al.*, 2013; MUSTAPHA *et al.*, 2010).

Esse polímero tem sido muito explorado para utilização em sistemas de liberação modificada, uma vez que sua utilização promove o aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos, graças às suas características de intumescimento, que pode influenciar diretamente na sua liberação (CHAUD *et al.*, 2013). Sua estrutura química pode ser representada na Figura 6.

Figura 6. Estrutura química do GSA.



3 OBJETIVOS

Desenvolver dispersões sólidas com propriedade mucoadesiva em diferentes proporções e avaliar suas características tais como tamanho de partícula, propriedade mucoadesiva, perfil de intumescimento e dissolução *in vitro*.

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 *Matérias primas*

- Ácido clorídrico, teor: 37% (Quimis[®]);
- Água deionizada Milli- Q;
- Etanol 99,3% (Quimis[®]);
- Evaporador rotativo (Tecnal[®] TE-210);
- Ftalato de hidroxipropil metilcelulose (Shin-Etsu[®]);
- Glicolato sódico de amido (Henrifarma[®]);
- Hidróxido de sódio (Grupo Química[®]);
- Mucina tipo II (Sigma- Aldrich[®]);
- Zidovudina (Fundação para o Remédio Popular FURP, Guarulhos, Brasil).

4.2 *Equipamentos*

- Agitador Magnético (Fanem[®] 258);
- Analisador de textura TAXT plus (Stable Micro Systems [®], UK);
- Balança semi- analítica (Ohaus[®]);
- Bomba a vácuo (Tecnal- TE- 0,58);
- Dissolutor (Hanson Research; modelo New Hanson SR-8 Plus);
- Espectrofotômetro de UV- VIS, Hewlett Packard 8452, com HP UV- Visible (ChemStation Software[®]);
- Estufa de secagem e esterilização (Fanem[®] 3515 SE);
- Máquina de comprimir, excêntrico (Fabbe [®]);
- Microscópio-estereoscópio (*Leica TM[®]*, acoplado a um programa analisador de imagem *Motic Images Advances 3.2*);
- Moinho de bolas (SP Labor; modelo SP- 38 N^oSérie: 0312228)
- Phmetro (Gehaka[®] PG 1800).

4.3 Métodos

4.3.1 Desenvolvimento das dispersões sólidas

As dispersões sólidas contendo zidovudina, glicolato sódico de amido e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose nas proporções 1:5:7,5; 1:5:10 e 1:5:15, foram preparadas através do método de evaporação do solvente, conforme metodologia proposta por PEDREIRO (2012).

O fármaco foi dissolvido em uma solução alcoólica de GSA a 2% (p/V). À solução obtida, foi adicionada uma solução de HPMCP a 2% (p/V) em NaOH 0,1 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 produto 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.

As misturas físicas foram preparadas em gral de porcelana, nas mesmas proporções das dispersões sólidas, também mantidas em dessecador e designadas pela abreviatura MF (PEDREIRO, 2012).

4.3.2 Análise granulométrica

A análise granulométrica foi realizada em estereoscópio Leica MZ APOTM. 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 e das misturas físicas (PEDREIRO, 2012).

4.3.3 Avaliação *in vitro* da mucoadesão

As propriedades mucoadesivas das amostras foram determinadas em analisador de textura TA.XT *plus* (Stable Micro Systems, UK) (Figura 7) 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 600 segundos. As amostras foram fixadas, com o auxílio da fita dupla face, na sonda cilíndrica de 10 mm de diâmetro. Durante todo o ensaio, foi mantida constante uma temperatura de 37° C.

A metodologia aplicada neste ensaio foi 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 (Figura 8). 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. Além disso, também foi feito o desvio padrão das amostras. O ensaio foi realizado em triplicata (PEDREIRO, 2012). As Figura 7 e Figura 8 mostram o analisador de textura e o esquema pronto para o teste.

Figura 7. Analisador de textura.

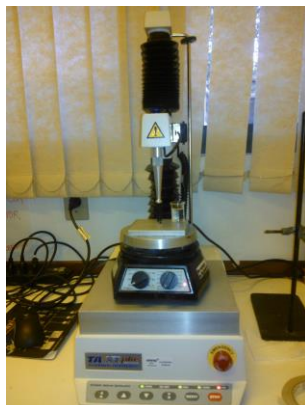
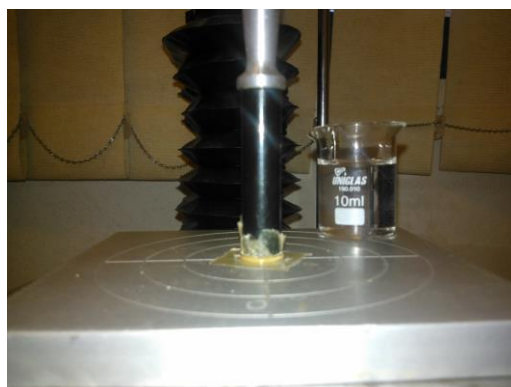


Figura 8. Analisador de textura contendo amostra, em contato com disco de mucina.



4.3.4 Determinação do intumescimento

O perfil de intumescimento em função do tempo, foi avaliado em dispositivo de Enslin adaptado (Figura 9) (CURY, 2005).

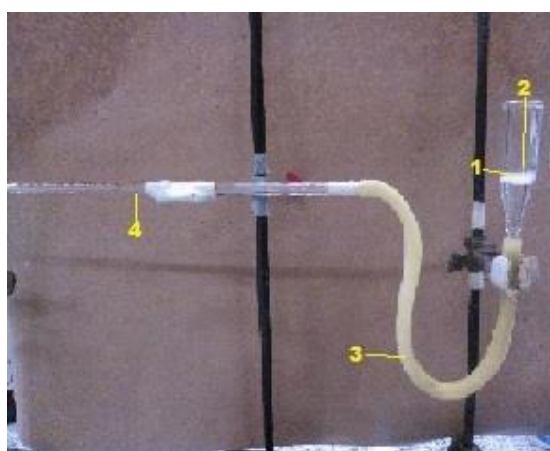
Para a realização do ensaio foram avaliados 0,05 g de cada amostra de dispersões sólidas nas diferentes proporções (1:5:7,5; 1:5:10; 1:5:15).

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:

$$\% I = \frac{V}{m}$$

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. O desvio padrão foi calculado (PEDREIRO, 2012).

Figura 9. Dispositivo de Enslin adaptado.



- 1- Placa sinterizada
- 2- Amostra
- 3- Solução utilizada
- 4- Pipeta graduada contendo solução utilizada

4.3.5 Avaliação da dissolução *in vitro*

O perfil de liberação *in vitro* do fármaco a partir das dispersões sólidas foi obtido em diferentes meios: meio gástrico simulado (pH 1,2) e em meio intestinal simulado (pH 7,4), durante 2 horas.

O teste foi realizado em dissolutor (Figura 10) com volume de 150 ml de meio a 37°C, com aparato 2 (pás), sob velocidade de agitação de 50 rpm, sendo as amostras armazenadas em cápsulas. Foram realizadas coletas em intervalos pré-determinados e com reposição imediata do meio, a fim de manter as *condições sink*. O ensaio foi realizado em triplicata. A quantificação do fármaco liberado foi realizada por espectrofotometria na região UV (267 nm), em triplicata (PEDREIRO, 2012).

Figura 10. Dissolutor.



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 *Desenvolvimento das dispersões sólidas*

As dispersões sólidas têm sido aplicadas como sistemas de liberação de fármacos, visto que pode superar algumas limitações de alguns fármacos, como por exemplo, baixa biodisponibilidade.

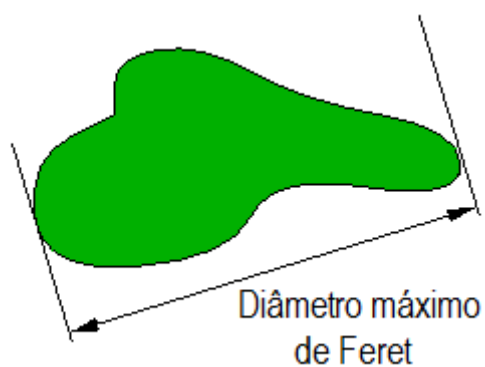
Buscando uma melhoria nas características da zidovudina, com uma formulação com propriedades mucoadesiva e gastrorresistente, a fim de garantir maior tempo de residência no intestino, a escolha dos polímeros utilizados no desenvolvimento das DS se embasou no trabalho realizado por PEDREIRO (2012), em que foi utilizado o GSA, um polímero com característica mucoadesiva e o HPMCP que apresenta propriedades de gastrorresistência. As proporções escolhidas entre AZT, GSA e HPMCP a serem avaliadas foram respectivamente 1:5:7,5; 1:5:10 e 1:5:15. Tais proporções foram escolhidas a fim de se obter uma dispersão sólida com uma proporção constante de GSA e variação da proporção de HPMCP para avaliar a influência desta variação nos ensaios propostos, uma vez que no trabalho de PEDREIRO (2012) as proporções de polímeros utilizadas nas dispersões sólidas formadas por azt, GSA e HPMCP se mantiveram iguais.

5.2 *Análise granulométrica*

A DS é um sistema de liberação que promove o aumento da biodisponibilidade de fármacos através da redução no tamanho da partícula. Dessa forma, há um aumento na superfície de contato entre o fármaco e o meio em que ele se encontra, facilitando assim sua absorção e conseqüente biodisponibilidade (ALVES *et al.*, 2012).

No presente estudo, a análise granulométrica foi realizada através do diâmetro de Feret (Df) a 0°, que é definido como a distância média entre duas paralelas que tangenciam o perímetro projetado de um objeto (Figura 11) (PUND *et al.*, 2011).

Figura 11. Diâmetro de Feret a 0°.



O diâmetro médio das partículas das dispersões sólidas, das misturas físicas, do AZT e dos polímeros livres estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Diâmetro médio das partículas.

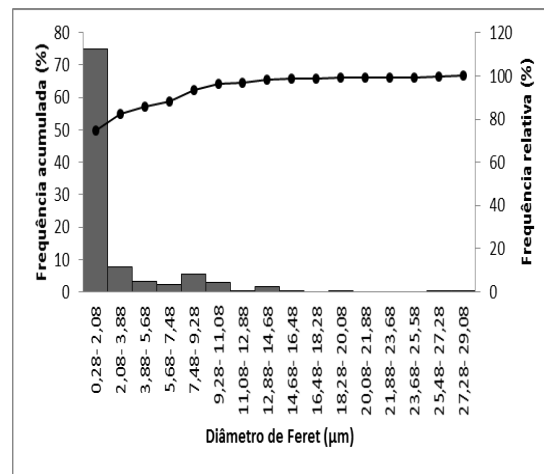
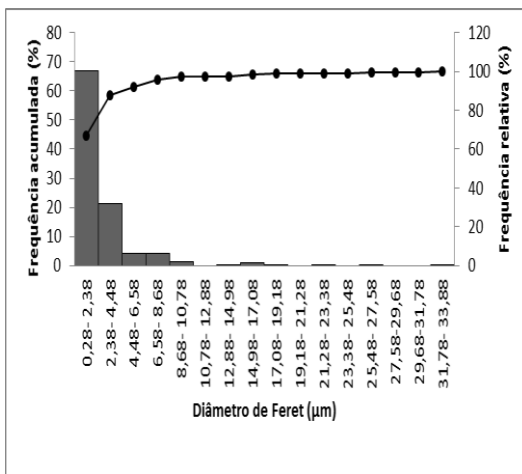
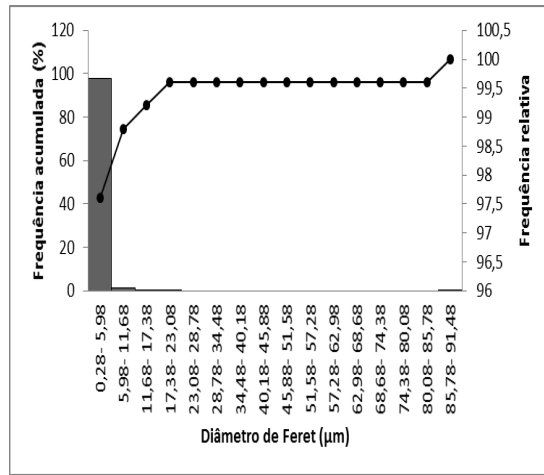
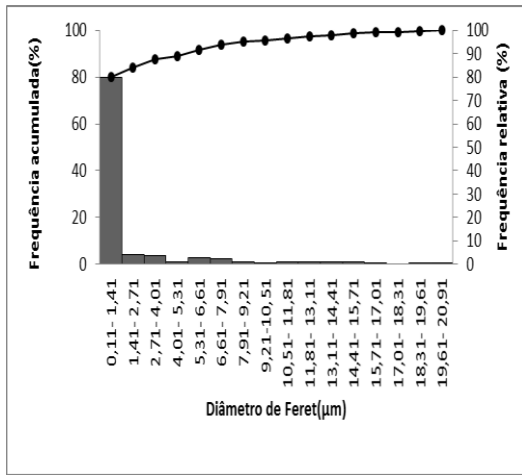
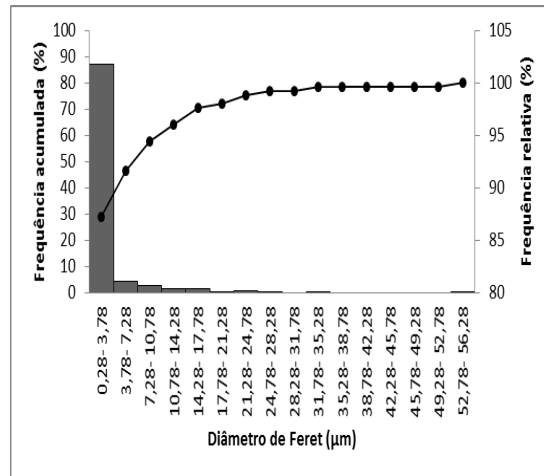
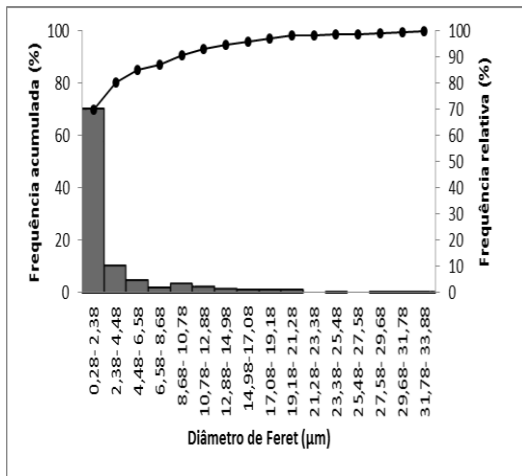
Amostra	Diâmetro médio das partículas (μm)
AZT	$29,98 \pm 0,35$
GSA	$72,28 \pm 0,90$
HPMCP	$116 \pm 0,68$
DS 1:5:7,5	$3,41 \pm 5,32$
DS 1:5:10	$1,75 \pm 3,33$
DS 1:5:15	$2,69 \pm 3,76$
MF 1:5:7,5	$2,86 \pm 5,29$
MF 1:5:10	$1,90 \pm 5,86$
MF 1:5:15	$2,60 \pm 3,92$

Analisando os valores apresentados na Tabela 1, é possível observar que as partículas de azt, GSA e HPMCP apresentam diâmetro médio diferentes entre si, sendo que as partículas de HPMCP demonstraram serem as maiores. Além disso, as partículas do fármaco e dos polímeros demonstraram serem maiores do que as partículas das DSs produzidas, podendo dessa forma concluir que as DSs promoveram uma significativa redução no tamanho das partículas, confirmando assim, as dimensões reduzidas geradas pela técnica de se produzir uma dispersão sólida. Foi possível observar também que, comparando as três dispersões, a que obteve menor tamanho de partícula foi a DS 1:5:10. No estudo feito por PEDREIRO (2012) foi possível observar que os dois tipos de dispersões preparadas, tanto a contendo fármaco e glicolato, quanto a contendo fármaco, glicolato e ftalato, geraram partículas um pouco maiores para todas as proporções utilizadas do que as geradas no presente estudo.

Com relação às MFs, elas também demonstraram uma redução no tamanho das partículas, que pode ter sido causado pelo atrito entre gral e pistilo no momento da realização da mistura.

A Figura 12 representa os perfis de distribuição para 250 partículas, no qual se leva em consideração a frequência percentual relativa e acumulada dos tamanhos, através do diâmetro de Feret a 0°.

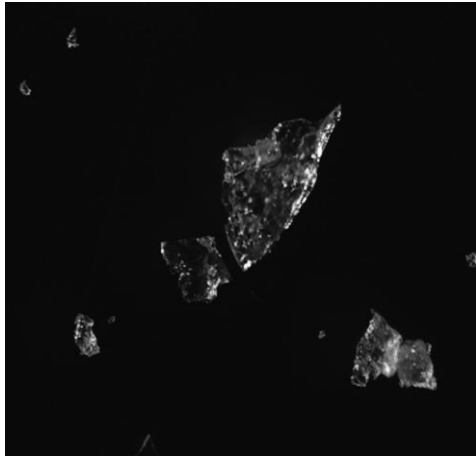
Figura 12. Distribuição granulométrica das amostras de (a) DS 1:5:7,5; (c) DS 1:5:10; (e) DS 1:5:15; e (b) MF 1:5:7,5; (d) MF 1:5:10; (f) MF 1:5:15.



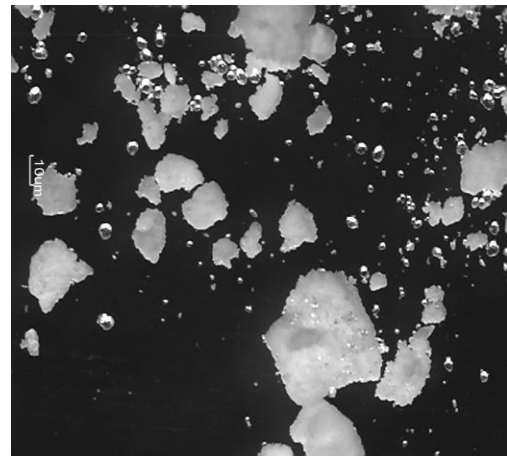
Dessa forma, é possível observar que para a DS 1:5:7,5 houve uma redução grande para a maioria das partículas, visto que a maior frequência relativa de tamanho de partículas encontrada foi de 0,28 a 2,38 μ m e para as MF foi de 0,28 a 3,78 μ m. Esse mesmo perfil também foi observado na DS 1:5:10, em que a maior frequência relativa foi de 0,11 a 1,41, enquanto que para a MF foi de 0,28 a 5,98 μ m. Para a DS 1:5:15 a maior frequência ficou entre 0,28 e 2,38 μ m, enquanto que para as MF foi de 0,28 a 2,08. Para todas as amostras de DS foi possível observar que mais de 65% das partículas se encontraram em um tamanho reduzido de partículas, sendo esse tamanho menor do que as MFs.

As características morfológicas também foram analisadas e podem ser evidenciadas na Figura 13.

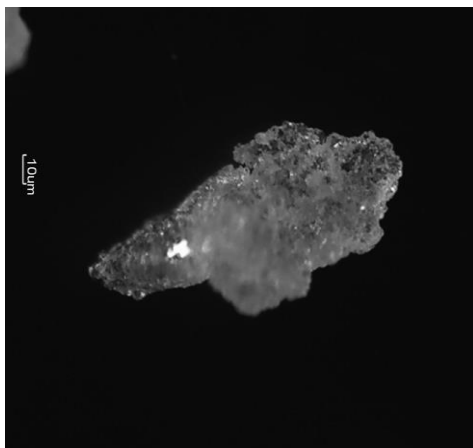
Figura 13. Fotomicrografias das amostras de DS com aumento de 80x e MF com aumento de 40x. (a) DS 1:5:7,5; (b) MF 1:5:7,5; (c) DS 1:5:10; (d) MF 1:5:10; (e) DS 1:5:15; (f) MF 1:5:15.



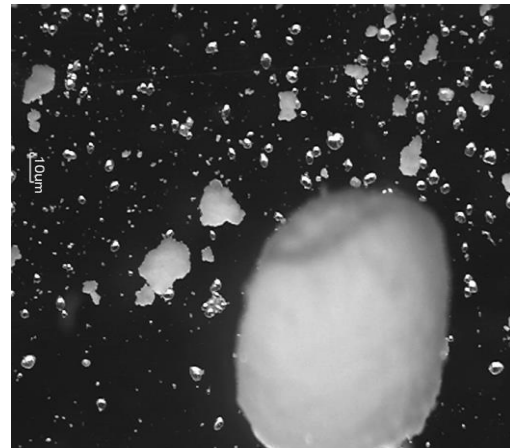
(a)



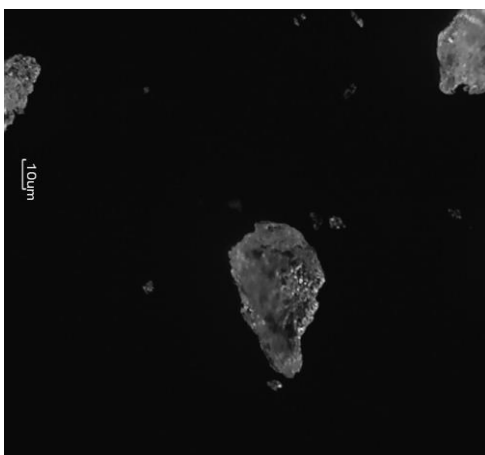
(b)



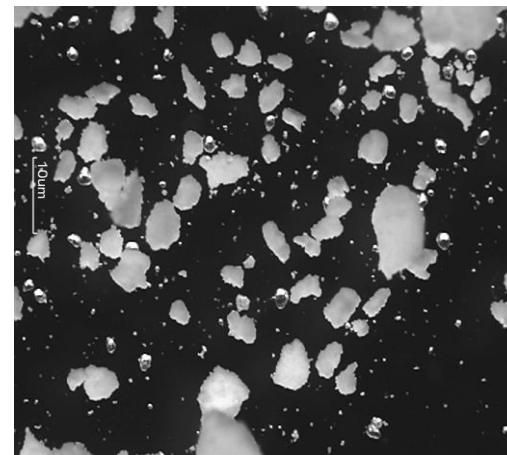
(c)



(d)



(e)



(f)

A visualização da morfologia das MF através da fotomicrografia, demonstrou que as partículas se encontram em diversas formas, uma vez que cada componente da amostra possui seu formato específico. As partículas de HPMCP demonstraram ser maiores, brancas e pouco disformes, as de GSA mais arredondadas, de tamanho intermediário e um pouco translúcidas. Já as do fármaco aparecem como pequenos cristais levemente esbranquiçados. Essa diferenciação foi possível ser feita previamente a olho nu.

Também pode ser evidenciado que quanto mais polímero HPMCP presente, menos translúcidas as partículas ficaram.

Através das fotomicrografias pôde ser constatado a redução no tamanho da partícula e a transformação do fármaco do estado cristalino para o estado amorfo. Esses dois fatores são importantes para a solubilização e permeação do fármaco, uma vez que a redução do tamanho da partícula gera uma maior superfície de contato do fármaco com o meio em que se encontra (ALVES *et al.*, 2012).

5.3 Avaliação in vitro da mucoadesão

O desenvolvimento de formulações mucoadesivas tem se tornado uma estratégia interessante para aumentar o tempo de residência do fármaco em um local específico e com isso melhorar a absorção proporcionando maior biodisponibilidade, além também de reduzir a barreira de difusão existente na membrana biológica graças ao muco presente, e proteger o fármaco da degradação que ocorre no lúmen do trato gastrointestinal. Para que haja a interação da forma farmacêutica com a mucosa, é necessário que ocorra o fenômeno chamado mucoadesão, que é definido como a adesão entre um material sintético ou natural, que na maioria das vezes são polímeros com capacidade mucoadesiva, e a camada de muco presente em um tecido do tipo mucosa. Nessa camada de muco existe uma glicoproteína, a mucina, que é responsável pelas propriedades viscoelásticas e também pelas ligações químicas que

ocorrem no local (VARUM *et al.*, 2008)

A Tabela 2 mostra os resultados do estudo de mucoadesão das amostras em pó das três DS.

Tabela 2. Força de adesão (Wad) das dispersões.

Amostra	Wad (μJ)
DS 1:5:7,5	200 \pm 53
DS 1:5:10	315 \pm 240
DS 1:5:15	305 \pm 64

A mucoadesão depende de alguns fatores para que ocorra de forma ótima. Alguns deles se devem às propriedades dos polímeros e outros às características fisiológicas. Para os polímeros, vários fatores podem influenciar na coesão com a mucina, dentre eles, o peso molecular que depende da flexibilidade da conformação das cadeias que o compõem; a concentração que, para formulações hidratadas existe um ponto ótimo de concentração, além desse ponto ótimo, a cadeia pode perder flexibilidade e assim sua penetração na mucina e a exposição dos grupos responsáveis pelas ligações químicas da mucoadesão (hidroxila, carbonila e amina) ficar limitada, diminuindo dessa forma a coesão da mucina e polímero; e a estrutura química do polímero, uma vez que é importante que esse polímero tenha boa hidrofília, fator que favorece a hidratação das cadeias através da camada de muco, provocando intumescimento e fazendo com que os grupos fiquem expostos e possam interagir com as cadeias glicoproteicas da mucina (VARUM *et.al.*, 2008).

O meio também pode influenciar na força de adesão como, por exemplo, o pH e a hidratação. A hidratação depende muito da concentração, força iônica e presença de água,

sendo que para ter uma boa mucoadesão é necessário um ponto ótimo de água. Pouca hidratação pode reduzir a exposição dos grupos responsáveis pelas ligações químicas e hidratação elevada pode fazer com que haja perda de coesão do polímero (VARUM, *et al.*, 2008).

Sendo assim, analisando os resultados obtidos, pode-se perceber que as amostras apresentaram trabalho de adesão, sugerindo que o sistema apresenta propriedade mucoadesiva. Uma análise comparativa entre a força de adesão das amostras revelou que a dispersão sólida 1:5:10 foi a que obteve maior força de adesão. Dessa forma é possível relacionar esse resultado obtido com o resultado obtido na análise granulométrica, onde a dispersão que gerou menor diâmetro médio de partícula foi a mesma que obteve maior trabalho de adesão. Ao comparar os resultados obtidos com os resultados gerados por PEDREIRO (2012), a fim de testar o efeito de diferentes proporções aplicadas, observou-se que o trabalho de adesão encontrado para as dispersões sólidas do presente estudo foi menor. Porém, como não foi avaliada a estrutura resultante da formação da dispersão sólida, que pode ter se estruturado de diversas maneiras, a baixa força de adesão pode ter sido atribuída à conformação da estrutura resultante da dispersão sólida.

As dispersões sólidas são formadas pela combinação de polímeros e de fármacos que podem acontecer de diversas maneiras, dependendo da natureza de associação entre eles. Uma forma de complexação é a de fármacos catiônicos como o AZT com polímeros aniônicos como o HPMCP. A interação eletrostática também pode ocorrer entre polímeros ionizáveis e o muco carregado com cargas negativas. Mas para que isso ocorra, é necessário que os grupos responsáveis por essa associação estejam disponíveis. Se isso não ocorrer, a dispersão não é formada de maneira adequada e algumas características podem acabar não sendo tão eficientes, como por exemplo a mucoadesão. Além disso, a presença de grupamentos hidroxila, carbonila e amina presentes nos polímeros podem contribuir com a formação de

ligações de hidrogênio ou dissulfureto, quando existem grupos sulfidrílicos (MANIRUZZAMAN *et al.*, 2013; VARUM, *et al.*, 2008).

A hidratação também pode ter sido um dos fatores determinantes para os valores encontrados, como explicado anteriormente.

5.4 Determinação do intumescimento

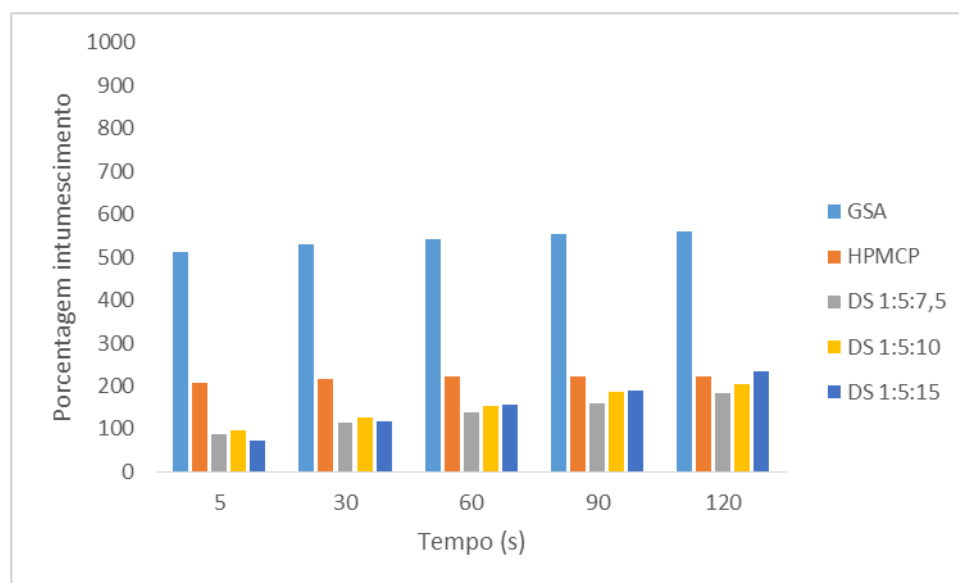
A eficácia de um sistema de liberação está relacionada à capacidade em disponibilizar o fármaco para o meio de absorção. O intumescimento, capacidade de um material absorver água, é um fator que possibilita a liberação de um fármaco no local desejado. Em sistemas mucoadesivos, a capacidade de intumescimento é uma característica importante, já que para que ocorra a mucoadesão é necessária a hidratação das cadeias do polímero, afim de que ele adquira maior mobilidade e interaja com a camada de muco e faça as ligações químicas com a mucina. Para que isso ocorra de maneira adequada, é necessária a escolha de polímeros carreadores que apresentem estruturas químicas que tenham influência sobre a capacidade de hidratação. A hidrofília do polímero e sua capacidade de intumescimento são características desejadas de polímeros candidatos a comporem formas farmacêuticas de liberação modificada (MANADAS *et al.*, 2002; VARUM *et al.*, 2008).

Os perfis de intumescimento e suas porcentagens, em função do tempo, para os polímeros livres e para as DS, em meio gástrico simulado estão representados Tabela 3 e Figura 14 respectivamente.

Tabela 3. Porcentagem de intumescimento das amostras em função do tempo, em meio gástrico simulado.

Tempo (min)	Intumescimento (%)				
	GSA	HPMCP	DS 1:5:7,5	DS 1:5:10	DS 1:5:15
5	511,08	208,59	89,05±0,005	95,78±0,01	71,33±0,01
30	529,56	214,72	114,50±0,01	127,71±0,02	116,73±0,01
60	541,87	220,86	139,94±0,005	153,25±0,01	155,64±0,01
90	554,19	220,86	159,03±0,005	185,18±0,02	188,06±0,01
120	560,34	220,86	184,47±0,005	204,34±0,03	233,46±0,01

Figura 14. Perfil de intumescimento das amostras em meio gástrico simulado.



A análise dos resultados obtidos por PEDREIRO (2012) sobre a porcentagem do perfil de intumescimento revelou que em meio ácido, o polímero GSA intumescer mais do que o HPMCP, demonstrando o perfil gastrorresistente do HPMCP, que possui baixa solubilidade em valores baixos de pH (PEDREIRO *et al.*, 2012).

No experimento foi possível observar que tanto os polímeros livres quanto as DS obtiveram as maiores taxas de intumescimento nos primeiros 5 minutos de experimento, visto que o GSA é um polímero superdesintegrante, em que o intumescimento ocorre rapidamente, quando o polímero é exposto a um ambiente aquoso, graças à velocidade de expansão dele (PEDREIRO, 2012) e que nesse tempo inicial, a DS 1:5:15 foi a que menos intumesciu. Mesmo o GSA sendo um polímero que intumescer rapidamente, a partir dos valores de intumescimento do GSA isolado, foi possível notar que o preparo da dispersão sólida conteve boa parte do intumescimento do polímero.

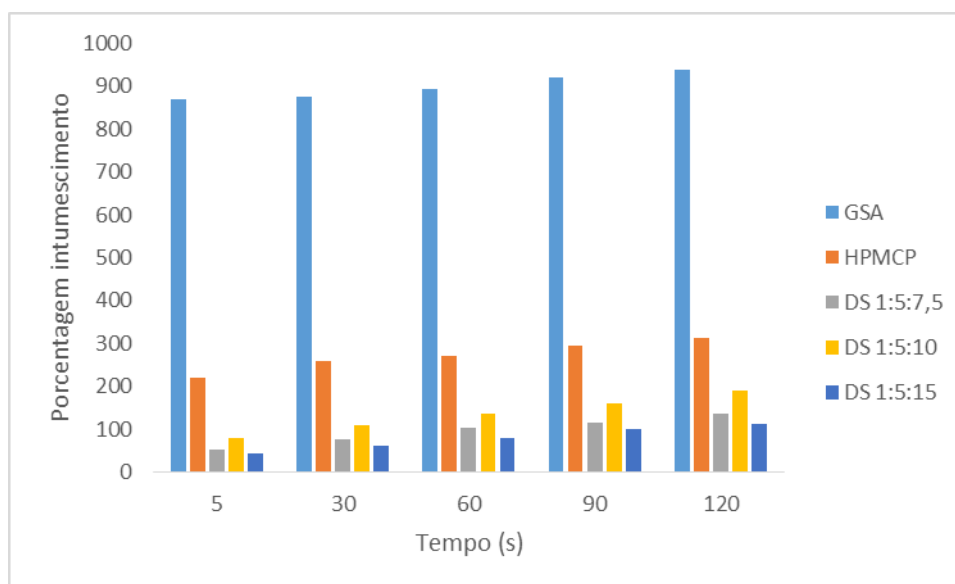
A partir de 60 minutos de experimento, a DS 1:5:15 foi a que mais intumesciu e se manteve com essa característica até o fim do teste. Por possuir mais polímero gastrorresistente, o esperado era ser a dispersão com menor porcentagem de intumescimento. Isso pode ter ocorrido devido ao GSA presente na amostra, que possui alta taxa de intumescimento. A proporção de HPMCP presente na dispersão sólida pode não ter sido a mais adequada para impedir o rápido intumescimento do GSA, que foi liberado no meio, causando maior taxa de intumescimento da amostra. Também foi possível notar que a DS 1:5:7,5 foi a que menos intumesciu a partir de 30 minutos de experimento, sendo que a partir de 60 min houve um pequeno aumento na taxa de intumescimento à medida que se aumentava a diferença de proporção entre os dois polímeros utilizados. As diferenças encontradas nas taxas de intumescimento foram pequenas.

A Tabela 4 e Figura 15 a seguir, mostram a porcentagem em função do tempo e perfil de intumescimento dos polímeros livres e das amostras de DS em meio intestinal simulado.

Tabela 4. Porcentagem de intumescimento das amostras em função do tempo, em meio intestinal simulado.

Tempo (min)	Intumescimento (%)				
	GSA	HPMCP	DS 1:5:7,5	DS 1:5:10	DS 1:5:15
5	869,29	221,40	51,67±0,005	80,34±0,01	43,72±0,005
30	875,55	258,30	77,51±0	111,24±0,01	62,46±0,005
60	894,31	270,60	103,35±0,005	135,97±0,005	81,19±0,005
90	919,32	295,20	116,27±0,01	160,69±0,01	99,93±0,005
120	938,09	313,65	135,65±0,01	191,59±0,01	112,42±0,01

Figura 15. Perfil de intumescimento das amostras em meio intestinal simulado



A análise dos resultados também obtidos por PEDREIRO (2012) do perfil de intumescimento em meio tampão pH= 7,4, revelaram que o polímero GSA também intumesce mais do que o HPMCP. Além disso, o HPMCP também intumescceu mais do que em meio gástrico simulado, graças ao pH básico do meio, verificando assim sua insolubilidade em baixas faixas de pH, conforme o esperado (PEDREIRO, 2012).

Em meio intestinal simulado, deseja-se que a formulação intumesça mais para assim liberar o fármaco. Analisando as amostras de DS foi possível observar que, ao longo do experimento, a DS 1:5:10 foi a que mais intumescceu. Esse resultado também pode ser adicionado aos primeiros experimentos, em que a DS 1:5:10 foi a que obteve os melhores resultados.

Comparando os perfis de intumescimento das DS nos meios gástrico e intestinal simulados, foi possível observar que todas intumesceram mais no meio gástrico do que no meio intestinal simulado, porém deve se levar em consideração a grande quantidade de GSA nas DSs, que intumescce rapidamente e pode ter prevalecido no intumescimento das amostras. Além disso, como se deseja um fármaco de liberação modificada, a menor taxa de intumescimento nesse meio pode possibilitar uma liberação controlada, de forma que o fármaco seja liberado de forma mais gradual e gerando assim maior biodisponibilidade e menos toxicidade.

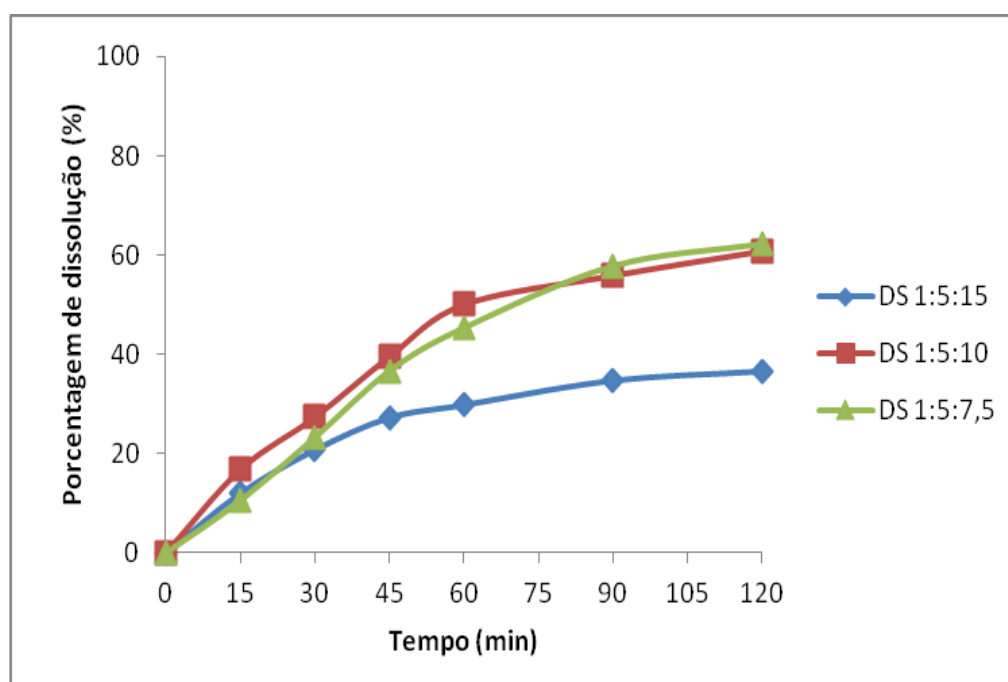
5.5 Avaliação da dissolução in vitro

A dissolução pode ser definida como um processo pelo qual uma substância no estado sólido entra em contato com um solvente e ocorre sua dissolução para formar uma solução. A medida da taxa de dissolução, no entanto, não visa somente avaliar a solubilidade de uma dada substância, mas também prever a liberação num determinado local em função do tempo, ou seja, esse é um parâmetro importante que avalia a forma com que o fármaco será liberado

da matriz polimérica. Para formas farmacêuticas de liberação modificada que utilizam polímeros carreadores, esse é um ensaio recomendado, uma vez que o polímero pode influenciar no perfil de dissolução do fármaco (MANADAS *et al.*, 2002; PEDREIRO, *et al.*, 2012).

A Figura 16 demonstra as taxas da dissolução do AZT *in vitro*, em porcentagem, das dispersões sólidas em meio gástrico simulado, em função do tempo.

Figura 16. Taxas de dissolução *in vitro* das dispersões sólidas em meio gástrico simulado.



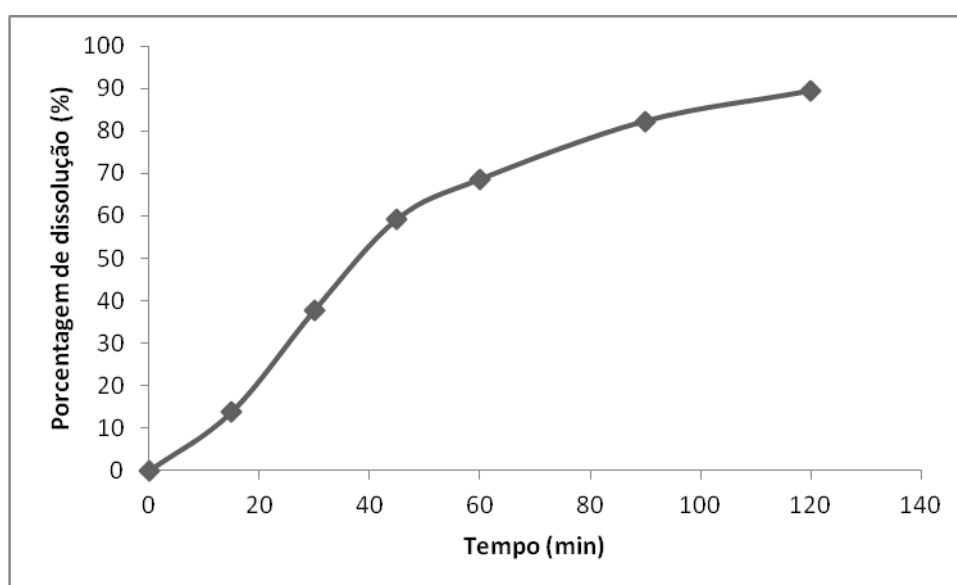
Através do gráfico comparativo obtido, é possível concluir que após 120 min de teste, a DS 1:5:15 foi a que menos liberou o fármaco, tendo liberado aproximadamente 36%, sendo essa uma baixa taxa de liberação de fármaco, o que se torna uma característica interessante uma vez que se deseja a proteção do fármaco em meio gástrico. As DSs 1:5:7,5 e 1:5:10

apresentaram perfis semelhantes, liberando cerca de 60% do fármaco ao final dos 120 minutos. Esse perfil foi evidenciado provavelmente pela maior quantidade de polímero HPMCP existente na DS 1:5:15, que permite a proteção do fármaco em meio gástrico simulado e evita que o fármaco atinja a região intestinal em concentrações inadequadas para a absorção.

Como a DS 1:5:15 foi a que exibiu menor liberação do fármaco em meio gástrico simulado, então seu perfil de liberação foi avaliado em meio intestinal simulado.

A Figura 17 representa o resultado obtido pela dissolução da amostra em meio intestinal simulado.

Figura 17. Taxa de dissolução *in vitro* da DS 1:5:15 em meio intestinal simulado.



Analisando o gráfico, é possível observar que a taxa de dissolução em meio intestinal simulado foi de aproximadamente 89% em 120 min de experimento, revelando um perfil adequado e de extrema importância, uma vez que se deseja que no intestino a formulação seja completamente liberada para que haja um ótimo aproveitamento da formulação no momento da absorção.

6 CONCLUSÃO

A técnica de evaporação do solvente se mostrou eficaz para o preparo das dispersões sólidas, uma vez que a dispersão sólida entre fármaco e polímeros foi obtida.

A análise do tamanho de partícula revelou que as dispersões sólidas promoveram uma redução da dimensão das partículas, comparado com o fármaco e polímeros livres. A fotomicrografia revelou partículas irregulares e amorfas.

Os ensaios de mucoadesão confirmaram que as amostras apresentaram capacidade mucoadesiva.

A determinação do intumescimento confirmou o perfil gastrorresistente do HPMCP, uma vez que sua taxa de intumescimento em meio gástrico apresentou-se reduzida. Também foi confirmada a alta taxa de intumescimento do GSA, demonstrando que o polímero pode ser utilizado em um sistema de liberação modificada, uma vez que o intumescimento é uma característica interessante no desenvolvimento desses sistemas. Em meio intestinal simulado elas revelaram capacidade de intumescimento prolongado. E essa característica pode ser desejada, uma vez que se busca uma formulação com liberação modificada, podendo ser ela controlada.

A dissolução *in vitro* das dispersões demonstrou que a taxa de liberação do fármaco em meio gástrico simulado diminuiu conforme aumentou a proporção do polímero HPMCP, sendo a DS 1:5:15 a que apresentou menor porcentagem de liberação. Posteriormente, o ensaio realizado com essa dispersão em meio intestinal simulado demonstrou alta dissolução, uma característica desejada, uma vez que é no intestino que se deseja a liberação do fármaco.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K; LICHTMAN, A.H; PILLAI,S. Imunologia celular e molecular. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 476 p.

ALVES, L.D.S.; LYRA, M.A.M.; ROLIM, L.A.; PRESMICH,M.A.; NETO, P.J.R.; Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Rev. Cien. Farma. Básica e aplicada**.33 (1), p.17-25, 2012

ANDERSON, P.L.; ROWER, J.E. Zidovudine and Lamivudine for HIV infection. **Clin.Med.Rev.Ther**.n.2, a2004, 2010.

BARMPALEXIS, P.; KACHRIMANIS,K.; GEORGARAKIS, E. Solid dispersions in the development of a nimodipine floating tablet formulation and optimization by artificial neural networks and genetic programming. **Eur.J.Pharma.Biopharmaceutics**.n.77, p.122-131, 2011.

BARROS, N.B.; GUIMARAES, C.M.; BORGES, O.S. Políticas de saúde e prevenção ao HIV/AIDS no Brasil 1982- 2012. **Estudos**, v.39,n.4, p.537-546, 2012.

CARVALHO, F.C.; BRUSCHI, M.L.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Bras.J.Pharmaceutical Sciences**. Vol.46, n.1, 2010.

CHAUD, M.V.; LIMA, A.C.; VILA, M.M.D.C.; PAGANELLI, M.O.; PAULA, F.C.; PEDREIRO, L.N.; GREMIÃO, M.P.D. Development and evaluation of praziquantel solid dispersion in sodium starch glycolate. **Tropical J.Pharm. Res**. Vol.12, n.2, p. 163-168, 2013

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.

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.

DEAN, D.; BERGER, J. Neuro- AIDS in the developing word. **Neurology**, 78: 499, 2012.

DOURADO,I.; VERAS, M.A.S.M.; BARREIRA, D.; BRITO, A.M.. Tendências da epidemia de AIDS no Brasil após a terapia anti-retroviral. **Rev. Saúde Pública**; 40(Supl): 9-17, 2006.

GIRI, T.K.; KUMAR, K.; ALEXANDER, A.; AJAZUDDIN; BADWAIK, H.; TRIPATHI, D.K. A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**. Cairo University, 50, p.147-159, 2012.

JALALI, M.B.; BEIRAMI, M.A.; JAVADZADEH, Y.; MOHAMMADI, G.; HAMIDI, A.; ANDALIB, S.; ADIBKIA,K. Comparison of physicochemical characteristics and drug release of diclofenac sodium- eudragit® RS100 nanoparticles and solid dispersion. **Powder technology**. 219, p.211-216, 2012.

KATZUNG, B.G. Farmacologia básica e clínica. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2003. 559 p.

KIM, S.; KIM, J.H.; JEON, O.; KWON, I.C.; PARK,K. Engineered polymers for advanced drug delivery. **Eur.J.Pharm.Biopharmaceutics**. n.71, 420-430, 2009.

KUMAR, V.; ABBAS,A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. Patologia, bases patológicas das doenças. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 235 a 239 p.

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

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. **Latin American Journal of Pharmacy**.n.26, p784-93, 2007.

MANADAS, R.; PINA, M.A.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev.Bras.Ciências Farmacêuticas**.vol.38, n.4, 2002.

MANIRUZZAMAN, M.; MORGAN, D.J.; MENDHAM, A.P.; PANG, J.; SNOWDEN, M.J.; DOUROUMIS, D. Drug- polymer intermolecular interactions in hot- melt extruded solid dispersions. **Int.J.Pharmaceutics**. n.443, 2013. 199-208.

MCMURRY, J. Química orgânica. 7.ed. vol.2. São Paulo: Cengage Learnig, 2011. 1124 p.

MELCHIOR, R.; NEMES, M.I.B.; ALENCAR, T.M.D.; BUCHALLA, C.M. Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil. **Rev. Saúde Pública**; 41(Supl.2): 87-93, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE: <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>, acessado em 30 de setembro de 2012 às 23:00 hrs.

MOLINA, A.T.; PALAFOX, M.A. Structure and conformational analysis of the anti-HIV AZT 50-aminocarbonylphosphonate prodrug using DFT methods. **Chemical Physics**, n.387, p.11-24 , 2011.

MOREIRA, V.; BLOC, L.; ROCHA, M. Significados da finitude no mundo vivido de pessoas com HIV/AIDS: um estudo fenomenológico. **Estudos e pesquisas em psicologia**.v.12, n.2, p.554-571, 2012.

MUSTAPHA, M.A.; IGWILO, C.I.; SILVA, B.O. Performance equivalence study of sodium starch glycolate, midified maize starch and maize starch as desintegrants in paracetamol tablet formulation. **Med.J. Islamic Word Acad.Sci**. v.18, n.2, p. 61-67, 2010.

PEDREIRO, L. N. **Desenvolvimento e caracterização de dispersão sólida com propriedade mucoadesiva para liberação de zidovudina**. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara.

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.

QIU, L.Y.; BAE, Y.H. Polymer Architecture and Drug Delivery. **Pharmaceutical Research**. Vol.23, n.1, 2006.

QUEVEDO, M. A.; NIETO, L. E.; BRIÑÓN, 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.

RAVILOLO, M.A.; WILLIAMS, P.A.M.; ETCHEVERRY, S.B.; PIRO, O.E., CASTELLANO, E.E.; GUALDESI, M.S.; BRIÑÓN, M.C. Synthesis, molecular structure and physicochemical properties of bis(30-azido-30-deoxythymidin-50-yl) carbonate. **Journal of Molecular Structure**. n.970. p.59-65, 2010.

SERRA, C.H.R.; KOONO, E.E.M.; KANO, E.K.; SCHRAMM, S.G.; ARMANDO, Y.P.; PORTA, V. Bioequivalence and Pharmacokinetics of two zidovudine formulations in healthy Brazilian volunteers: an open-label, randomized, single-dose, two-way crossover study. **Clinical Therapeutics**, v.30, n.5, 2008.

SEVERINO, P.; SANTANA, M.H.A.; MALMONGE, SONIA, M.; SOUTO, E.B. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. **Polímeros**.vol.21, n.5, p.361,368, 2011.

SRIVALLI, K.M.R.; LAKSHMI, P.K.; BALASUBRAMANIAM, J. Design of a novel bilayered gastric mucoadhesive system for localized and unidirectional release of lamotrigine. **Saudi Pharm. J.**, 2012.

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. **Rev.Bras. Ciências Farmacêuticas**. Vol.44, n.4, 2008.

VED, P.M.; KIM, K. Poly(ethylene oxide/propylene oxide) copolymer thermo-reversible gelling system for the enhancement of intranasal zidovudine delivery to the brain. **Int. J. Pharm.**, n.411, p.1-9, 2011.

WAGNER, A.; CARVALHO, A.M.; NAKAMURA, M.U.; SIMOES, R.S.; FONTES, T.M.P.; ESPIRIDIAO, S.; JUNIOR, L.K. Análise morfológica e fisiológica dos fígados e rins de ratas prenhes e seus fetos tratados pela associação zidovudina, lamivudina e ritonavir durante toda a prenhez. **Rev. Bras.Ginecol.Obstet.** v.32, n.11, p.556-62, 2010.

8 DADOS FINAIS

Araraquara, 16 de Janeiro de 2014.

Fernanda Cardoso Colombo

(Aluna)

De acordo,

Maria Palmira Daflon Gremião

(Orientadora)

Liliane Neves Pedreiro

(Coorientadora)