

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E AVALIAÇÃO DE
FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA
DO ANTIRETROVIRAL ZIDOVUDINA (AZT)**

PATRIK OENING RODRIGUES

FLORIANÓPOLIS

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E AVALIAÇÃO DE
FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DO
ANTIRETROVIRAL ZIDOVUDINA (AZT)

Dissertação apresentada por Patrik Oening
Rodrigues para obtenção do grau de Mestre
em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva

Patrik Oening Rodrigues

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E AVALIAÇÃO DE FORMAS
FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DO
ANTIRETROVIRAL ZIDOVUDINA (AZT)**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Farmácia, Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos, e aprovada em sua forma final pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 23 de fevereiro de 2005.

Profa. Dra. Tânea Beatriz Creczynski Pasa

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Banca examinadora:

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

FCF/USP – Membro Titular

Profa. Dra. Tânia M. B. Bresolin

CCS/UNIVALI – Membro Titular

Profa. Dra. Letícia S. Koester

CIF/CCS/UFSC – Membro Titular

Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva

CIF/CCS/UFSC – Orientador

O presente trabalho foi estruturado e desenvolvido no Laboratório de Controle de Qualidade do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina tendo auxílio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) na forma de bolsa de mestrado e da Fundação de Ciência e Tecnologia do Estado de Santa Catarina (FUNCITEC) na forma de apoio logístico e suporte financeiro.

“Todas as coisas são lícitas, mas nem todas convêm.

Todas são lícitas, mas nem todas edificam.”

Friedrich Nietzsche

*“As objeções mais sérias se referem às questões a respeito das quais
a nossa ignorância é tal que nem sabemos o quão ignorantes somos.”*

Charles Darwin

Dedico esta dissertação aos meus pais, Jairo e Márcia, por todo empenho de ontem e confiança de hoje. A minha irmã Patrícia (vulgo Brinhosa) pela sua inestimável parceria. E a Ana Paula, pelo seu amor, dedicação e cumplicidade que me fazem sempre mais tranquilo.

Ao meu Orientador e “Mestre” (se assim me permitir), Marcos Antonio Segatto Silva, pelo imensurável acolhimento nestes últimos anos. Mais que pela orientação, pela amizade, ensinamentos, incentivos e oportunidades.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Ele, pela força imensurável que me faz persistir.

Aos meus pais Jairo e Márcia, pela confiança nos meus passos, ensinados com maestria desde criança.

À esta que considero mais que uma irmã, uma amiga, Patrícia, pelo carinho e admiração que perpetuam nos momentos de alegria e outros...

À Ana Paula, pela amizade, cumplicidade e ternura a qual rege nossa relação. Ambivalente quando afaga, acalentando nos momentos de dilúvio e exaure de empolgação e incentivo quando em mim insiste em persistir o desânimo.

Ao meu orientador e *Mestre*, Marcos Antonio Segatto Silva, pela inestimável amizade e confiança. Dizem que futuramente não lembraremos da dissertação, tampouco do orientador, particularmente, duvido.

Aos grandes amigos do mestrado Rodrigo F. Alexandre, Álvaro V. Junior e em especial ao Teófilo F. M. Cardoso pelo companheirismo e confiança.

Às colegas e amigas do Laboratório de Controle de Qualidade, Hellen K. Stulzer, Aline C. Mello, Ariane P. Cruz e Talize Foppa, pelas alegrias compartilhadas e pelos ensinamentos que me foram permitidos. Àqueles que mesmo após momentos de tormenta e tensão, souberam partilhar a harmonia.

À Luiza Cazzaroli e ao meu parceiro de discussões e ideais farmacêuticos, Tiago B. Oliveira.

Ao Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos e Profa. Dra. Lucildes Pita Mercuri do Laboratório de Análise Térmica Prof. Ivo Giolito (LATIG/USP), pela hospitalidade e orientação, sempre incondicionais.

Àquele que me incentivou a trilhar este caminho e que tenho como o primeiro *Mestre* em minha formação, Wellington Barros da Silva.

As técnicas de laboratório Solange e Sandra, pelos inúmeros favores prestados.

A CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram na realização desta dissertação.

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	xvii
Lista de Tabelas.....	xxi
Lista de Abreviaturas.....	xxv
Resumo.....	xxvii
Abstract.....	xxix
Introdução Geral e Objetivos.....	01
CAPÍTULO I – Revisão da Literatura.....	11
1.1 Considerações gerais sobre AIDS e HIV.....	13
1.1.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).....	13
1.1.2 Tratamento Antiretroviral.....	14
1.1.3 Zidovudina (AZT).....	16
1.2 Formas farmacêuticas de liberação prolongada.....	19
1.2.1 Farmacoeconomia de formas farmacêuticas de liberação prolongada.....	20
1.2.2 Terminologias.....	21
1.2.3 Matrizes hidrofílicas.....	24
1.3 Referências bibliográficas.....	31
CAPÍTULO II – Caracterização físico-química da zidovudina (AZT).....	45
2.1 Introdução.....	47
2.2 Materiais e Métodos.....	49
2.2.1 Métodos.....	49
2.2.1.1 Espectroscopia da região do infravermelho.....	49
2.2.1.2 Determinação da perda por dessecação.....	49
2.2.1.3 Determinação do poder rotatório específico.....	50
2.2.1.4 Avaliação da pureza por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	50
2.2.1.4.1 Validação da metodologia de quantificação do AZT por CLAE.....	51
2.2.1.5 Estudo termoanalítico.....	52
2.2.1.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	52
2.2.1.5.2 Termogravimetria (TG).....	53
2.2.1.6 Difração de raios-X de pó (DRXP).....	53
2.2.1.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	53

2.3 Resultados e discussão.....	54
2.3.1 Identificação do AZT por espectroscopia na região do IV.....	54
2.3.2 Determinação da perda por dessecação.....	54
2.3.3 Determinação do poder rotatório específico $[\alpha]_D^{20}$	56
2.3.4 Determinação da pureza por CLAE.....	56
2.3.4.1 Validação da metodologia analítica.....	56
2.3.5 Estudo termoanalítico por DSC e TG.....	60
2.3.5.1 Caracterização termoanalítica do AZT.....	60
2.3.5.2 Determinação da pureza do AZT por DSC.....	62
2.3.5.3 Estudo cinético de decomposição do AZT.....	65
2.3.6 Difração de raios-X de pó (DRXP).....	67
2.3.7 Avaliação morfológica das partículas do AZT.....	70
2.4 Conclusões.....	72
2.6 Referências bibliográficas.....	73
CAPÍTULO III – Caracterização físico-química da hipromelose.....	77
3.1 Introdução.....	79
3.2 Materiais e Métodos.....	80
3.2.1 Métodos.....	80
3.2.1.1 Ensaio de identificação.....	80
3.2.1.2 Determinação da perda por dessecação.....	81
3.2.1.3 Avaliação da viscosidade.....	81
3.2.1.4 Caracterização termoanalítica (DSC e TG).....	81
3.2.1.5 Difração de raios-X.....	82
3.2.1.6 Microscopia eletrônica de varredura.....	82
3.3 Resultados e discussão.....	83
3.3.1 Ensaio de identificação.....	83
3.3.2 Avaliação da viscosidade.....	84
3.3.2 Determinação da perda por dessecação.....	84
3.3.4 Caracterização termoanalítica.....	86
3.3.5 Difração de raios-X.....	89
3.3.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	91
3.4 Conclusões.....	92
3.5 Referências bibliográficas.....	93

CAPÍTULO IV – Preparação e avaliação de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT).....	95
4.1 Introdução.....	97
4.2 Materiais e Métodos.....	99
4.2.1 Métodos.....	99
4.2.1.1 Preparação dos comprimidos.....	99
4.2.1.2 Avaliação físico-química dos comprimidos.....	100
4.2.1.2.1 Análise de características farmacopéicas.....	100
4.2.1.2.2 Determinação do teor de umidade.....	101
4.2.1.2.3 Doseamento das formulações.....	101
4.2.1.2.4 Avaliação termoanalítica da influência do processo de compressão.....	102
4.2.1.2.5 Avaliação do processo de compressão nos padrões de DRXP do AZT..	102
4.3 Resultados e discussão.....	103
4.3.1 Análise das características Farmacopéicas.....	103
4.3.2 Determinação do teor de umidade das matrizes.....	105
4.3.3 Doseamento das formulações matriciais de zidovudina.....	106
4.3.4 Avaliação termoanalítica da influência do processo de compressão.....	107
4.3.5 Avaliação da influência do processo de compressão nos padrões de difração de raios-X de pó (PDRX) do AZT.....	110
4.4 Conclusões.....	112
4.5 Referências bibliográficas.....	113
CAPÍTULO V – Estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas de zidovudina (AZT).....	117
5.1 Introdução.....	119
5.2 Materiais e Métodos.....	121
5.2.1 Métodos.....	121
5.2.1.1 Estudo das propriedades físicas e mecânicas das matrizes.....	121
5.2.1.2 Estudo macroscópico de imagens.....	123
5.2.1.3 Estudo microscópico de imagens.....	123
5.3 Resultados e discussão.....	124
5.3.1 Estudo das propriedades físico-mecânicas das matrizes.....	124
5.3.2 Estudo macroscópico de imagens.....	134
5.3.3 Estudo microscópico de imagens.....	139
5.4 Conclusões.....	143
5.5 Referências bibliográficas.....	145

CAPÍTULO VI – Estudo dos perfis de dissolução de comprimidos matriciais de AZT.....	149
6.1 Introdução.....	151
PUBLICAÇÃO:	
Avaliação <i>in vitro</i> de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de modelos estatísticos, independentes e dependentes.....	153
6.2 Materiais e Métodos.....	175
6.2.3 Métodos.....	175
6.3 Resultados e discussão.....	177
6.3.1 Avaliação dos perfis de dissolução dos comprimidos	177
6.3.2 Avaliação da influência do conteúdo e viscosidade do polímero na liberação do AZT das matrizes hidrofílicas.....	187
6.4 Conclusões.....	193
6.5 Referências bibliográficas.....	195
CAPÍTULO VII – Preparação e estudo dos perfis de dissolução de cápsulas matriciais hidrofílicas de AZT.....	197
7.1 Introdução.....	199
7.2 Materiais e Métodos.....	200
7.2.1 Métodos.....	200
7.2.1.1 Preparação das cápsulas.....	200
7.2.1.2 Estudo do perfil de dissolução das cápsulas.....	201
7.3 Resultados e discussão.....	204
7.4 Conclusões.....	211
7.5 Referências bibliográficas.....	213

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I – Revisão da Literatura

Figura 1.1: Estrutura molecular do AZT (fórmula molecular: $C_{10}H_{13}N_5O_4$).....	16
Figura 1.2: Perfis hipotéticos de concentração plasmática a partir de formas de liberação convencional, prolongada, controlada, retardada e lenta.....	23
Figura 1.3: Estrutura molecular da hipromelose (HPMC).....	25
Figura 1.4: Tipos de HPMC de acordo com seus níveis de substituição.....	26
Figura 1.5: Diagrama dos diferentes fronts existentes em um sistema matricial hidratado.....	28

CAPÍTULO II – Caracterização físico-química da zidovudina (AZT)

Figura 2.1: Espectros na região do Infravermelho da substância química de referência (SQR) e AZT.....	55
Figura 2.2: Cromatogramas das soluções de AZT e AZT + excipientes.....	57
Figura 2.3: Plotagem dos resíduos para a regressão linear da curva de calibração do AZT.....	59
Figura 2.4: Curva DSC do AZT obtida em atmosfera de N_2 a $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	61
Figura 2.5 Curva termogravimétrica e primeira derivada do AZT em atmosfera de N_2	62
Figura 2.6: Curva DSC do AZT matéria-prima sob atmosfera de N_2 e razão de aquecimento de $2\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, evidenciando o evento de fusão.....	64
Figura 2.7: Gráfico de linearização de van't Hoff obtido a partir da curva DSC do AZT.....	65
Figura 2.8: Curvas termogravimétricas isotérmicas do AZT em diferentes temperaturas na atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}).....	66
Figura 2.9: Linearização da razão tempo (t) e temperatura (T) utilizando dados das isotermas para 5 % de perda de massa.....	67
Figura 2.10: Difractogramas de raios-X de pó referentes a SQR e ao AZT obtidos na faixa de $3\text{-}50^\circ$ (2θ).....	68
Figura 2.11: Fotomicrografias do AZT nas ampliações de 50x, 1000x e 2000x.....	71

CAPÍTULO III – Caracterização físico-química da hipromelose

Figura 3.1: Representação gráfica da viscosidade (mPa.s) em função da velocidade de cisalhamento (1/s), para os polímeros HPMC K4M (A) e HPMC K15M (B).....	85
Figura 3.2: Curvas DSC e TG/DTG da hipromelose (HPMC K4M) em atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min ⁻¹ e 50 mL min ⁻¹ , respectivamente) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	86
Figura 3.3: Curvas DSC e TG/DTG da hipromelose (HPMC K15M) em atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min ⁻¹ e 50 mL min ⁻¹ , respectivamente) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	87
Figura 3.4: Curva DSC da hipromelose K4M (terceiro ciclo de aquecimento) evidenciando o evento de transição vítrea (T _g) (linhas pontilhadas) e a curva na sua forma original (em detalhe), ambas obtidas em razão de aquecimento de 30 °C min ⁻¹ , em atmosfera de N ₂ (100 mL min ⁻¹).....	88
Figura 3.5: Difratomogramas de raios-X de Pó referentes às variações de hipromelose obtidos na faixa de 3-70 ° (2θ).....	89
Figura 3.6: Difrátograma da hipromelose mostrando a curva original (linha cheia com ruído), a linha-base, e a composição dos picos cristalinos (linhas tracejadas) e halo amorfo (linha cheia).....	90
Figura 3.7: Fotomicrografias das amostras de hipromelose K4M nas ampliações de 50x (A) e 200x (B) e hipromelose K15M nas ampliações de 50x (A') e 200x (B').....	91

CAPÍTULO IV – Preparação e avaliação de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT)

Figura 4.1 Variação da distribuição de peso dos comprimidos com Limite Superior de Confiança (LSC) de 378 mg e Limite Inferior de Confiança (LIC) de 342 mg.....	104
Figura 4.2: Curvas DSC das formulações matriciais de AZT em razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de N ₂ (100 mL min ⁻¹).....	108
Figura 4.3: Curvas TG e derivada primeira (em detalhe) obtidas das formulações na razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera de N ₂ (50 mL min ⁻¹).....	109
Figura 4.4: Padrões de difração de raios-X de pó (DRXP) do AZT e das formulações trituradas na faixa de 5-40 ° (2θ).....	111

CAPÍTULO V – Estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas de zidovudina (AZT)

Figura 5.1: Esquema de uma matriz intumescida mostrando os fronts característicos e a parte central onde o polímero ainda encontra-se no estado vítreo.....	120
Figura 5.2. Representação esquemática do aparato utilizado no estudo de intumescimento e erosão das matrizes hidrofílicas de zidovudina. Este sistema foi colocado dentro de um banho com agitação e temperatura controlada.....	122
Figura 5.3: Captação de água das matrizes hidrofílicas de AZT contendo hipromelose K4M (F1, 25 % e F2, 50 %) e hipromelose K15M (F3, 25 % e F4, 50 %)......	125
Figura 5.4: Volume de AZT (cm^3 de fármaco/ cm^3 de gel) dissolvido na camada de gel formada pelas matrizes quando expostas ao meio aquoso.....	127
Figura 5.5: Linearização da captação de água da formulação F1 pelo método da função racional.....	130
Figura 5.6: Intumescimento axial e radial das formulações matriciais hidrofílicas de AZT.....	131
Figura 5.7: Perfil de erosão das matrizes hidrofílicas de AZT em relação ao tempo (h).....	133
Figura 5.8: Imagens das formulações matriciais de AZT expostas ao meio violeta de genciana 10 % em relação ao tempo. A área escura corresponde a região corada pelo meio, enquanto a região central clara corresponde ao polímero no estado vítreo.....	137
Figura 5.9: Evolução gráfica do intumescimento e erosão em função do tempo das formulações de matrizes hidrofílicas de AZT quando expostas ao meio violeta de genciana 10 %. A região central (seta pontilhada), de alta intensidade corresponde a área vítrea dos comprimidos. O halo em torno da área central (seta contínua) corresponde á região corada das matrizes.....	138
Figura 5.10: Histogramas correspondentes à distribuição de cores nas matrizes hidrofílicas de AZT em relação ao tempo, quando expostas ao meio violeta de genciana 10 %. O aumento da coloração das matrizes corresponde em escala de cinza ao afastamento do branco.....	139
Figura 5.11: Fotomicrografias obtidas das matrizes de AZT após exposição de 4 horas aos processos de intumescimento e erosão nas magnificações de 30x SE (coluna esquerda) e 100x BSE (coluna direita).....	141
Figura 5.12: Fotomicrografias obtidas da secção longitudinal das matrizes hidrofílicas de AZT após exposição de 4 horas, na magnificação de 15x, evidenciando a camada gélica externa (setas tracejadas) e o espaço vazio formado no interior da matriz (setas contínuas).....	142

CAPÍTULO VI – Estudo dos perfis de dissolução de comprimidos matriciais de AZT

Figura 6.1: Perfis de dissolução para as formulações matriciais de AZT.....	178
Figura 6.2: Representação gráfica da Eficiência de Dissolução (%) para os comprimidos matriciais de zidovudina.....	179
Figura 6.3: Demonstração gráfica da linearização dos dados de acordo com o modelo de Weibull.....	186
Figura 6.4: Diagrama de interpretação dos resultados do planejamento fatorial 2 ² para avaliação da influência dos fatores conteúdo e viscosidade da hipromelose na liberação do AZT. Os valores nos vértices do quadrado correspondem às respostas médias (porcentagem de AZT liberado).....	192

CAPÍTULO VII – Preparação e estudo dos perfis de dissolução de cápsulas matriciais hidrofílicas de AZT

Figura 7.1: Perfis de dissolução das cápsulas matriciais de AZT.....	204
Figura 7.2: Eficiência de dissolução (ED) das formulações de cápsulas matriciais de AZT.....	205
Figura 7.3: Perfis de dissolução das cápsulas (C1 e C2) e comprimidos matriciais (F1 e F2) de AZT evidenciando os distintos comportamentos das formulações.....	206
Figura 7.4: Apresentação gráfica da linearização dos dados segundo o modelo de Weibull para as formulações C1 e C2, evidenciando a diferença entre as formulações.....	208
Figura 7.5: Demonstração esquemática da provável distribuição do AZT e HPMC nas diferentes formas farmacêuticas estudadas. É possível visualizar que a compactação dos pós diminui a área de contato com o meio, prejudicando a formação de solvatos.....	210

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I – Revisão da Literatura

Tabela 1.1: Principais características físico-químicas do AZT segundo USP 26 ^a ed.....	17
Tabela 1.2: Características dos diferentes tipos de HPMC K.....	26
Tabela 1.3: Modelos matemáticos comumente utilizados para descrição dos dados de dissolução a partir de sistemas de liberação prolongada.....	30

CAPÍTULO II – Caracterização físico-química da zidovudina (AZT)

Tabela 2.1: Dados estatísticos da análise de regressão linear da curva de calibração.....	58
Tabela 2.2: Análise de variância (ANOVA) da regressão linear da curva de calibração.....	58
Tabela 2.3: Valores calculados das distâncias interplanares e intensidades relativas para a SQR e AZT.....	70

CAPÍTULO III – Caracterização físico-química da hipromelose

Tabela 3.1: Ensaio de identificação preconizados na literatura farmacopéica (The United, 2003; The Japanese Pharmacopoeia, 2001).....	80
Tabela 3.2: Ensaio de identificação para HPMC K4M e HPMC K15M.....	83

CAPÍTULO IV – Preparação e avaliação de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT)

Tabela 4.1: Constituintes percentuais das formulações de comprimidos matriciais de zidovudina.....	100
Tabela 4.2: Propriedades físicas dos comprimidos matriciais de zidovudina.....	103
Tabela 4.3: Dados da umidade das matrizes hidrofílicas de zidovudina.....	106
Tabela 4.4: Valores do doseamento da zidovudina nas matrizes hidrofílicas analisadas por CLAE.....	107
Tabela 4.5: Dados termoanalíticos do AZT e das formulações matriciais, tomando como amostra o comprimido triturado.....	110

CAPÍTULO V – Estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas de zidovudina (AZT)

Tabela 5.1: Dados quantitativos percentuais dos constituintes das formulações de comprimidos matriciais de zidovudina.....	121
Tabela 5.2: Dados dos modelos cinéticos de Shott e Lei da Potência na linearização da captação de água das matrizes de AZT.....	129
Tabela 5.3: Comparação dos parâmetros dos três modelos cinéticos utilizados para linearização dos dados de erosão das matrizes hidrofílicas de AZT.....	134

CAPÍTULO VI – Estudo dos perfis de dissolução de comprimidos matriciais de AZT

Tabela 6.1: Composição das matrizes de AZT* quanto ao tipo e teor de polímero.....	175
Tabela 6.2: Condições experimentais utilizadas para a determinação dos perfis de dissolução dos comprimidos matriciais de AZT.....	176
Tabela 6.3: Porcentagem de AZT liberado nos tempos de 1, 2, 4, 8 e 12 horas.....	179
Tabela 6.4: Valores de Diferença (f_1) e Similaridade (f_2) obtidos na comparação das formulações matriciais de AZT, tomando F1 como referência.....	181
Tabela 6.5: Valores de Diferença (f_1) e Similaridade (f_2) obtidos na comparação das formulações matriciais de AZT, tomando F2 como referência.....	181
Tabela 6.6: Diferença média das porcentagens dissolvidas segundo valores de f_1 e f_2 . A região de 10-15 % é aceitável segundo f_1 , no entanto entra na faixa de f_2 onde as amostras são consideradas dessemelhantes (adaptado de Barreto <i>et al.</i> , 2000).....	181
Tabela 6.7: Parâmetros calculados para os perfis de dissolução dos comprimidos matriciais de AZT.....	183
Tabela 6.8: Parâmetros calculados para o modelo de Weibull, a partir dos dados das curvas dissolução das formulações de AZT.....	185
Tabela 6.9: Coeficientes dos modelos de Korsmeyer-Peppas e Baker Lonsdale para a liberação do AZT a partir dos comprimidos matriciais.....	187
Tabela 6.10: Modelamento do planejamento fatorial 2^2 para avaliação da influência do conteúdo e viscosidade da HPMC na liberação do AZT.....	188
Tabela 6.11: Resultados do planejamento fatorial 2^2 para avaliação do efeito do conteúdo (A) e viscosidade (B) da hipromelose sobre a liberação de AZT.....	188
Tabela 6.12: Resultado da variância entre as combinações do planejamento fatorial 2^2	189

Tabela 6.13: Tabela de coeficiente de contraste dos efeitos: conteúdo de polímero (A) e viscosidade (B). O vetor (AB) corresponde à interação entre as variáveis e (M) a média global, obtida pelo somatório das respostas.	190
Tabela 6.14: Efeitos calculados para o planejamento fatorial 2^2	190

CAPÍTULO VII – Preparação e estudo dos perfis de dissolução de cápsulas matriciais hidrofílicas de AZT

Tabela 7.1: Constituintes percentuais das formulações de cápsulas matriciais de zidovudina.....	201
Tabela 7.2: Modelos matemáticos aplicados no estudo cinético do perfil de dissolução das cápsulas matriciais de AZT.....	203
Tabela 7.3: Fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) na avaliação das cápsulas matriciais de AZT. Ambas formulações são tomadas como referência....	205
Tabela 7.4: Parâmetros calculados para o modelo de Weibull, a partir dos dados das curvas de dissolução das formulações C1 e C2.....	207
Tabela 7.5: Parâmetros dos modelos cinéticos calculados para os perfis de dissolução apresentados pelas formulações de cápsulas matriciais de AZT.....	209

LISTA DE ABREVIATURAS

Δm	Variação de massa
$\Delta H_{\text{fusão}}$	Variação da entalpia de fusão
$[\alpha]_D^{20}$	Poder rotatório específico determinado a 20 °C
η	Viscosidade
ADN	Ácido Desoxirribonucléico
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ANOVA	Análise de variância
AUC	<i>Area Under Curve</i> (Área sobre a curva)
AZT	<i>Azidothymidine</i> (Azidotimidina/Zidovudina)
BPP	Fosfato de Blufomedil Piridoxal
BSE	<i>Backscattered electron</i> (Elétron retroespalhado)
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
C_{max}	Concentração plasmática máxima
d	Distância interplanar
D	Velocidade de cisalhamento
DRX	Difração de raios-X
DRXP	Difração de raios-X de pó
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
DST	Doença sexualmente transmissível
DTG	<i>Derivative thermogravimetry</i> (Derivada termogravimétrica)
ED	Eficiência de dissolução
f_1	Fator de diferença
f_2	Fator de semelhança
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HPC	Hidroxipropilcelulose
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose (Hipromelose)
HTLV	<i>Human T-Lymphotropic Virus</i> (Vírus Linfotrópico-T Humano)
IT	Índice Terapêutico
IV	Infravermelho
LAV	<i>Lymphadenopathy Associated Virus</i> (Linfoadenopatia Viral)
LIC	Limite Inferior de Controle
LSC	Limite Superior de Controle

MANOVA	Análise de variância multivariada
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NaCMC	Carboximetilcelulose sódica
OMS	Organização Mundial da Saúde
P(MMA/MMA)	Polimetilmetacrilato-ácido metacrílico
PH	Potencial hidrogeniônico
PIB	Produto Interno Bruto
PLGA	Ácido polilático-co-glicólico
PVA	Polivinilálcool
RGB Color	<i>Red-Green-Blue Color</i> (Cores vermelho-verde-azul)
rpm	Rotações por minuto
SE	<i>Scattered electron</i> (Elétron espalhado)
SQR	Substância Química de Referência
T _g	Temperatura de transição vítrea
TG	<i>Thermogravimetry</i> (Termogravimetria)
t _{1/2}	Tempo de meia-vida
t _{max}	Tempo para atingir C _{max}
T _{onset}	Temperatura <i>onset</i>
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i> (Farmacopéia dos Estados Unidos)
UV	<i>Ultraviolet</i> (Ultravioleta)
X _c ^{rel}	Cristalinidade relativa
ZDV	Zidovudina

RESUMO

Introdução: A azidotimidina, mais conhecida como zidovudina (AZT) corresponde ao fármaco antiretroviral mais amplamente utilizado no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Entretanto, o esquema posológico do AZT é demasiado complexo, incluindo várias administrações diárias, fazendo com que a aderência ao tratamento seja prejudicada. O desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada constitui uma alternativa promissora na otimização de esquemas posológicos, em resultado a maior manutenção de níveis plasmáticos de fármacos e diminuição do número de administrações diárias. Dentre as alternativas tecnológicas utilizadas com esse fim, os polímeros hidrofílicos vem sendo extensivamente empregados, a exemplo da hipromelose. **Objetivo:** desenvolver formas farmacêuticas de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina a partir de sistemas matriciais formados por hipromelose. **Metodologia:** caracterização físico-química do fármaco e do agente formador de matriz (hipromelose) através de métodos farmacopéicos (identificação, pureza, viscosidade) e não farmacopéicos (estabilidade, determinação do padrão cristalino e morfologia das partículas). Preparação de comprimidos matriciais de AZT por compressão direta do fármaco e excipientes. Avaliação das características das matrizes quanto à resistência ao esmagamento, friabilidade, variação de peso, doseamento e umidade. Avaliação por técnicas termoanalíticas e cristalográficas da influência do processo de compressão nas características físico-químicas do AZT. Verificação das propriedades físico-mecânicas dos comprimidos matriciais. Avaliação comparativa e cinética do perfil de dissolução das matrizes. Preparação e avaliação da cinética de liberação do AZT a partir de cápsulas matriciais. **Resultados:** a caracterização físico-química do AZT confirmou a adequação e a qualidade da matéria-prima. A partir de estudos termoanalíticos estimou-se a validade do AZT de 427 dias. A cristalinidade do AZT, verificada por difração de raios-X de pó foi de aproximadamente 75 %, correspondendo a presença de cristais ortorrômbicos, como verificado por microscopia eletrônica de varredura. A caracterização físico-química da hipromelose demonstrou a adequação da matéria-prima quanto às especificações farmacopéicas. O padrão cristalino e morfológico das partículas caracterizaram-na como material preferencialmente amorfo. Os comprimidos matriciais produzidos por compressão direta apresentaram especificações farmacopéicas adequadas, não sendo evidenciada a influência do processo de compressão nas características físico-químicas do AZT. A avaliação físico-mecânica das matrizes caracterizou os processos de captação de água, intumescimento e erosão das matrizes. A captação de água foi matematicamente elucidada (com exceção de F1) como um processo Fickiano de difusão, sendo influenciado pelo AZT. F1 adequou-se a um modelo de função racional. O modelo matemático de Hixson-Crowell melhor

descreveu o perfil cinético de erosão das matrizes. O perfil de dissolução dos comprimidos matriciais evidenciou semelhança entre as formulações, com exceção de F1 que se mostrou menos estável. O processo de liberação do AZT pelas matrizes foi regido por uma cinética anômala descrita pelo modelo de Korsmeyer-Peppas. Entretanto, a liberação do AZT por cápsulas matriciais apresentou perfis distintos, evidenciando a influência do processo de compressão na liberação do AZT. A cinética de dissolução dessas formas farmacêuticas foi condizente com os modelos de Higuchi para a formulação com maior conteúdo de HPMC e Higuchi/Korsmeyer-Peppas para a formulação com menor conteúdo. **Conclusão:** a partir dos resultados verifica-se que o desenvolvimento de matrizes de liberação prolongada do AZT constitui uma alternativa tecnológica promissora na otimização do esquema posológico do tratamento da AIDS. Como perspectiva, entretanto, sugere-se a otimização e o estudo *in vivo* das formulações.

Unitermos: Zidovudina, hidroxipropilmetilcelulose, liberação prolongada, adesão, perfil de dissolução, intumescimento, erosão.

ABSTRACT

Introduction: The azidotymidine, more known as zidovudine (AZT) it corresponds to the anti-retroviral drug more thoroughly used in the treatment of the Syndrome of Acquired Immunodeficiency (AIDS). However, the treatment regimen of AZT is too complex, including several daily administrations, doing with that the perfect adherence to the treatment has been harmed. The development of medications with controlled release constitutes a promising alternative in the optimization of treatment regimens, in result to the largest maintenance of blood levels and decrease of the frequency of daily administrations. Among the technological alternatives used to this propose, the hydrophilic polymers have been extensively employed, for example, the hypromellose.

Objective: The present work developed pharmaceutical forms of controlled release with zidovudine starting from matrix systems formed by hypromellose. **Methodology:** Physical-chemical characterization of the drug and of the matrix agent (hypromellose) through pharmacopeial methods (identification, purity, viscosity) and non-pharmacopeial (stability, determination of the crystalline pattern and particles morphology). Preparation of AZT matrix tablets for direct compression. Evaluation of the matrices characteristics with relationship to the compress resistance, friability, weight variation, contend uniformity and humidity. Evaluation for thermal analytical and crystallographic techniques the influence of the compression process in the physical-chemical characteristics of AZT. Verification of the physical-mechanical properties of the matrix tablets. Comparative and kinetic evaluation of the dissolution profiles of matrix tablets. Preparation and evaluation of the AZT release kinetics starting from matrix capsules. **Results:** The physical-chemical characterization of AZT confirmed the suitable and the quality of the raw material. The thermal analysis study was employed to consider the validity of AZT in 427 days. The crystallinity of AZT was verified by X-ray diffraction of powder that obtained approximately 75 %, and corresponding the presence of orthorhombic crystals that was verified by sweeping electron microscopic. The physical-chemical characterization of the hypromellose demonstrated the suitable of the raw material with relationship to the pharmacopeial specifications. The crystalline and morphologic pattern of the particles was characterized as amorphous materials. The matrix tablets produced by direct compression presented pharmacopeial specifications appropriate, there was no evidenced about the influence of the compression process in the physical-chemistries characteristics of AZT. The physical-mechanical evaluation of the matrix tablets was characterized by the processes of water uptake, swelling and erosion. The water uptake was elucidated mathematically (except for F1) as process dependent of Fickian diffusion, which being influenced by AZT present in formulation. F1 was adapted to a model of rational function. The mathematical model of Hixson-Crowell was suitable to the erosion kinetic profile of matrices. The dissolution profile of the matrix tablets

evidenced likeness among the formulations, except for F1 that was demonstrated less stable. The process of AZT release was governed by an anomalous kinetics described by the model of Korsmeyer-Peppas. However, the AZT release from matrix capsules showed different profiles, this was evidencing the influence of the compression process in the release of AZT. The dissolution kinetics in these matrices was suitable with the models of Higuchi for the formulation with larger content of HPMC and Higuchi/Korsmeyer-Peppas for the formulation with smaller content. **Conclusion:** The results verified in the development of AZT controlled release from hydrophilic matrices constitute a promising technological alternative in the maximization of the treatment regimens of AIDS. As perspective, however, it is suggested the optimization and the *in vivo* study of formulations.

Key-words: Zidovudine, hydroxypropylmethylcellulose, controlled release, adhesion, dissolution profile, swelling, erosion.

INTRODUÇÃO GERAL
E
OBJETIVOS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença caracterizada por significativa imunossupressão, associada à infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas (Neto *et al.*, 1996).

A AIDS foi detectada inicialmente em 1981 após o surgimento de vários casos de sarcoma de Kaposi e pneumonia pelo *Pneumocistis carinii* em pacientes homossexuais masculinos procedentes de grandes metrópoles norte-americanas (Barry *et al.*, 1999; Balint, 2001).

No Brasil, desde o início da epidemia até 2003, foram diagnosticados mais de 310.000 casos. Entretanto, calcula-se que para cada pessoa que apresente os sintomas existam cerca de 5 a 50 pessoas assintomáticas e que desconhecem que estão infectadas (Brasil, 2003).

Em março de 1987 foi aprovado para comercialização pelo órgão norte-americano de controle sobre produtos farmacêuticos FDA (Food and Drug Administration), o primeiro fármaco com atividade antiretroviral, a azidotimidina ou zidovudina (AZT), que foi utilizada para o tratamento de portadores do HIV (Styrt *et al.*, 1996).

Um dos pilares fundamentais para o êxito do tratamento antiretroviral é a aderência do paciente ao esquema posológico instituído. O não cumprimento do tratamento leva na maioria dos casos ao desenvolvimento da resistência viral ao agente antiretroviral em questão (Sandi, Arias, 2003). Dessa maneira, a aderência ao tratamento é considerada de fundamental importância no controle da progressão do estado patológico (Wagner *et al.*, 2001; Cipriani, Parazzini, Agnoletto, 2002).

O que o tempo de meia-vida plasmática do AZT é de aproximadamente 1 hora, fazendo com que seja necessário a administração de freqüentes doses diárias, favorecendo o desenvolvimento de efeitos adversos, a exemplo da leucopenia, anemia e transtornos intestinais (Richman *et al.*, 1987). Sendo esses efeitos adversos do AZT dose-dependentes, uma redução do número total de administrações diárias tende a

reduzir significativamente a toxicidade (Mandal, Tenjarla, 1996), elevando em contrapartida, a aderência ao tratamento.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada tem sido amplamente investigado, com vistas ao alcance do prolongamento do tempo de ação farmacológica de substâncias ativas. A extensão da liberação tem se mostrado vantajosa na medida em que aumenta a adesão do pacientes ao tratamento, em especial quando a administração de diversas doses ao dia é necessária (Koester, 2003), a exemplo dos antiretrovirais, além de ocasionar diminuição de efeitos colaterais.

Polímeros hidrofílicos com características intumescíveis têm sido extensivamente utilizados no prolongamento da liberação de fármacos. Dos vários tipos de agentes poliméricos para obtenção de comprimidos matriciais, os éteres de celulose são os mais extensivamente investigados, dentre os quais a hipromelose (HPMC), atualmente, recebe o maior destaque como material carreador neste tipo de aplicação farmacêutica (Schott, 1993; Le Martret, 1997; Siepmann *et al.*, 2000; Bettini *et al.*, 2001).

A hipromelose é um polímero hidrofílico que intumescce em extensão significativa após contato com a água. A hidratação provoca a transição do polímero do sistema vítreo para um sistema gélido, desencadeando o processo de dissolução/liberação de fármacos. O processo de retardamento da cedência inicia pela capacidade do polímero em formar, rapidamente, uma camada de gel na superfície do material exposto a fluidos aquosos (Espinoza-Ramos, Villafuerte-Robles, 1999; Siepmann, Peppas, 2001; Bettini *et al.*, 2001).

De um modo geral, questões como cedência do fármaco numa velocidade previsível, minimização de reações adversas, fatores de adesão do paciente, período, custo total do tratamento, são motivadores no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada (Steward, 1995; Hoffman *et al.*, 1998).

Dessa forma, o desenvolvimento do presente trabalho justifica-se na necessidade da viabilização de formas farmacêuticas que otimizem a posologia do AZT, levando

em contrapartida, a maximização da adesão ao tratamento e extensão da vida útil do fármaco.

Assim sendo, os objetivos do presente trabalho englobam:

OBJETIVO GERAL

Desenvolver tecnologicamente sistemas matriciais hidrofílicos de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina (AZT).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as características físico-químicas do fármaco (AZT), mais precisamente quanto a sua pureza, teor de umidade, comportamento termoanalítico, estabilidade térmica, padrão cristalino e morfologia das partículas, assim como ensaios de identificação como infravermelho e rotação específica;
- Avaliar as características físico-químicas do polímero formador de matriz (hipromelose) quanto a ensaios farmacopéicos de identificação, viscosidade e comportamento reológico do polímero em solução, umidade, perfil termoanalítico, padrão cristalino e morfologia das partículas;
- Preparar comprimidos matriciais de zidovudina pela compressão direta do fármaco e excipientes;
- Avaliar as características dos comprimidos matriciais produzidos quanto às especificações farmacopéicas, assim como teor de umidade e doseamento;
- Avaliar a influência do processo de compressão nas características termoanalíticas e cristalográficas do AZT;

- Estudar as propriedades físico-mecânicas dos comprimidos matriciais de AZT, quanto à captação de água, intumescimento axial/radial e erosão do sistema matricial;
- Avaliar através do estudo de imagens a evolução do processo de captação de água pela exposição dos comprimidos matriciais ao meio violeta de genciana 10 %;
- Avaliar microscopicamente os comprimidos matriciais após exposição ao meio aquoso, de forma a visualizar a estrutura externa e interna das matrizes e a influência dos eventos de intumescimento e erosão;
- Desenvolver modelos matemáticos explicativos para os processos de captação de água e erosão dos comprimidos matriciais de AZT;
- Avaliar o perfil de liberação do AZT pelas matrizes hidrofílicas, desenvolvendo modelos cinéticos que descrevam o processo;
- Avaliar a influência do conteúdo e viscosidade da hipromelose na liberação do AZT de comprimidos matriciais hidrofílicos;
- Preparar e avaliar o perfil de liberação do AZT por cápsulas matriciais, verificando a influência do processo de compressão na liberação do fármaco através de sistemas matriciais.

Para apresentação, o trabalho foi estruturado em sete capítulos:

1. Revisão da Literatura;
2. Caracterização físico-química da zidovudina (AZT);
3. Caracterização físico-química da hipromelose;
4. Preparação e avaliação de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT);
5. Estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas de zidovudina (AZT);
6. Estudo dos perfis de dissolução de comprimidos matriciais de AZT;
7. Preparação e estudo dos perfis de dissolução de cápsulas matriciais hidrofílicas de AZT.

Referências bibliográficas

BALINT, G.A. Antiretroviral therapeutic possibilities form human immunodeficiency vírus/acquired immunodeficiency syndrome. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, p. 17-27, 2001.

BARRY, M.; MULCAHY, F.; MERRY, C.; GIBBONS, S.; BACK, D. Pharmacokinetics and potential interations amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 36, p. 289-304, 1999.

BETTINI, R.; CATELLANI, P.A.; SANTI, P.; MASSIMO, G.; PEPPAS, N.A. COLOMBO, P. Translocation of Drug Particles in HPMC Matrix Gel Layer: Effect of Drug Solubility and Influence on Release Rate. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p. 383-391, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria De Políticas De Saúde. Coordenação Nacional De DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico – Aids**. Ano XV nº 2, março de 2003. Disponível em: <www.aids.gov.br/coordenacaonacionaldedst-aids>. Acesso em 07 de maio de 2003.

CIPRIANI, S.; PARAZZINI, F.; AGNOLETTI, V. Adherence to HIV treatment: results from a 1-year follow-up study. **HIV Medicine**, v. 3, p. 62-64, 2002.

ESPINOZA-RAMOS, R.; VILLAFUERTE-ROBLES, L. Influence of admixed lactose on planserin hydrochloride release from hydroxypropil methylcellulose matrix tablets. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 74, p. 65-71, 1999.

HOFFMAN, A.; DANENBERG, H.D.; KATZHENDLER, I.; SHUVAL, R.; GILHAR, D.; FRIEDMAN, M. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Rationales for the Development of Oral Controlled-Release Amoxicilin Dosage Form. **Journal of Controlled Release**, v. 54, p. 29-37, 1998.

LE MARTRET, C. **Matrices hydrophiles: utilisation de la gomme xanthane**. Paris: Université de Paris XI, Centre D'Etudes Pharmaceutiques, 1997. Diplome d'études approfondies de pharmacotechnie et biopharmacie.

MANDAL, T. K.; TENJARLA, S. Preparation of biodegradable microcapsules of zidovudine using solvent evaporation: Effect of the modification of aqueous phase. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 137, p. 187-197, 1996.

RICHMAN, D.D.; FISCHL, M.A.; GRIECO, M.H.; GOTTLIAB, M.S.; VOLBERDING, P.A.; LASKIN, O.L.; LEEDOM, J.M.; GROOPMAN, J.E.; MILDVAN, D.; HIRSCH, M.S.; JACKSON, G.G.; DURACK, D.T.; NUSINOFF-LEHRMAN, S. and the AZT Collaborative Working Group. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. **New England Journal of Medicine**, v. 317, p. 192-197, 1987.

NETO, A.V.; MEDEIROS, E.A.S.; KALLAS, E.G.; LEVI, G.C.; BALDY, J.L.S.; MEDEIROS, R.S.S. **AIDS na prática médica**. São Paulo: Sanvier, 1996. 153p.

SIEPMANN, J.; KRANZ, H.; PEPPAS, N.A.; BODMEIER, R. Calculation of required size and shape of HPMC matrices to achieve desired drug release profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 201, p. 151-154, 2000.

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

STEWART, P.A. **Review of Pharmaceutical Controlled Release Methods and Devices**. Paul Stewart,s Home page, Literature Review, 1995. Disponível em: <[http://initium.demon.co.uk/rel nf.htm](http://initium.demon.co.uk/rel%20nf.htm)>. Acesso em 10/11/2004.

SANDI, J.; ARIAS, L. Impacto de la inducción farmacéutica sobre la adherencia de pacientes VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral en el Hospital San Juan de Dios (Costa Rica). **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 1, n. 2, p. 43-48, 2003.

SCHOTT, H. Polymer Science. In. MARTIN, A. (ed). **Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences**. 4 ed. London: Lea & Febiger, 1993.

STYRT, B.A.; PIAZZA-HEPP, T.D.; CHIKAMI, G.K. Clinical toxicity of antiretroviral nucleoside analogs. **Antiviral Research**, v. 31, p. 121-135, 1996.

WAGNER, J.H.; JUSTICE, A.C.; CHESNEY, M.; SINCLAIR, G.; WEISSMAN, S.; RODRIGUEZ-BARRADAS, M. Patient- and provider-report adherence: toward a

clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 54, p. S91-S98, 2001.

CAPÍTULO I

Revisão da Literatura

Este capítulo traz uma breve introdução acerca da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A abordagem sobre o tratamento antiretroviral e principalmente sobre a Zidovudina (AZT) é balizada na difícil aderência ao tratamento, o que traz dividendos aos benefícios dessa opção terapêutica. Em seguida, uma discussão sobre medicamentos de liberação prolongada, enfatizando a farmacoeconomia destas formas de liberação e as terminologias utilizadas nesta ciência. O capítulo é finalizado com a apresentação dos sistemas matriciais de liberação utilizando a hipromelose como alternativa para melhoria da complacência de pacientes usuários de zidovudina.

1.1 Considerações gerais sobre AIDS e HIV

1.1.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

Os primeiros casos clínicos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida vieram ao conhecimento da comunidade científica americana na primavera de 1981, quando cinco homens homossexuais foram examinados por médicos da University of Los Angeles School of Medicine. Estes apresentavam pneumonia ocasionada por *Pneumocystis carinii*, o que veio chamar a atenção pelo fato desse patógeno raramente infectar pessoas jovens (Lewis apud Hopp, 1989).

O HIV-1 foi isolado de pacientes com AIDS em 1983 pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França e, posteriormente, por Robert Gallo, nos Estados Unidos, recebendo primeiramente os nomes de LAV (*Lymphadenopathy Associated Vírus*) e HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Vírus*), respectivamente (Gallo *et al.*, 1983; Montaigner *et al.*, 1983). Em 1986 foi identificado um segundo agente etiológico também da classe dos retrovírus com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2. Nesse mesmo ano, um comitê internacional recomendou o termo HIV (*Human Immunodeficiency Vírus*) para denominá-lo, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos (Brasil, 1999).

A epidemia iniciada provavelmente antes da década de 1980 continua a progredir em todas as regiões do planeta, estando particularmente em ascensão nos países emergentes, onde atinge as parcelas mais pobres dessas populações (Barreira, 2002; Manfredi, 2004).

O Boletim Epidemiológico publicado pelo Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) em dezembro de 2003 apontou que o número de infectados mundialmente chegava a 46 milhões de pessoas, sendo que somente em 2003 foram 5,8 milhões de novos casos. A África Subsaariana é a região mais acometida pela pandemia com 28,2 milhões de

casos (Newell *et al.*, 2004). O mesmo boletim aponta que na América Latina, o número de infectados até dezembro de 2003 era de 1.9 milhões (ONUSIDA/OMS, 2003).

A distribuição geográfica da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida mostra a não existência de fronteiras à sua dispersão.

Sendo o país mais habitado da América Latina, o Brasil possui o maior número de pessoas infectadas pelo HIV (ONUSIDA/OMS, 2003). O Boletim Epidemiológico da Coordenação Nacional de DST e AIDS de dezembro de 2003 indica que de 1980 a dezembro de 2003 foram diagnosticados 310.301 casos de AIDS. A região com maior número de diagnósticos foi a Região Sudeste, com 213.079 casos. A Região Sul contava neste boletim com 49.970 casos, sendo que Santa Catarina registrou 12.866 casos (Brasil, 2003).

1.1.2 Tratamento Antiretroviral

A terapia da AIDS tem experimentado enorme evolução desde o lançamento comercial em 1987 do primeiro fármaco com ação contra o HIV, a zidovudina (AZT ou ZDV) (Lomar, Diament apud Veronesi, 1999; De Clercq, 2001).

O curso do HIV/AIDS foi mudado dramaticamente pela introdução da terapia de combinação antiretroviral. Entretanto, a demasiada complexidade desta faz com que a perfeita aderência ao tratamento seja um desafio (Belzer *et al.*, 1999; Chesney, Morin, Sherr, 2000; Lundberg, Davidson, Burman, 2000; Wilson *et al.*, 2001; Safren *et al.*, 2001; Gross *et al.*, 2001; Rabound, Montaner, 2002; Broadhead *et al.*, 2002; Bartlett, 2002).

O Brasil foi um dos primeiros países a garantir o acesso universal aos medicamentos antiretrovirais e a demonstrar que os gastos com a terapia são, em grande parte, compensados pela redução de custos com medicamentos para tratamento das doenças oportunistas e das infecções hospitalares decorrentes dessas afecções

(Izolam, 1999). No final de 2001, aproximadamente 113 mil pessoas tinham recebido antiretrovirais pela rede de saúde pública, representando uma despesa de aproximadamente US\$ 235 milhões aos cofres públicos na compra de uma lista que incluía 14 fármacos que compõe o chamado “coquetel anti-HIV”. É importante mencionar que as despesas com esses medicamentos representavam na época 1,6 % do orçamento do Ministério da Saúde e menos de 0,05 % do PIB em 2001 (Vitória, 2002).

Estima-se que a política brasileira para produção nacional de antiretrovirais representou uma economia de recursos da ordem de US\$ 490 milhões no período de 1996-2000.

O custo médio da terapia antiretroviral por paciente/ano diminuiu 48 % no período entre 1997 e 2001 (US\$ 4.860 em 1997, para US\$ 2.530 em 2001), a despeito do aumento proporcional do número de pacientes que necessitam de tratamentos mais caros e mais complexos (Vitória, 2002).

Com a utilização de potentes esquemas de tratamento, outros problemas têm surgido, limitando assim os benefícios dos avanços científicos. Dentre eles destaca-se a emergência da resistência viral aos produtos disponíveis (Murri, Antinori, Ammassari, 2002; Hallenberger, 2004), decorrentes de mutações dos genes que codificam a transcriptase reversa e a protease do vírus (Izolam, 1999; Gordillo *et al.*, 1999; Gross *et al.*, 2001; Rabound, Montaner, 2002). Tal resistência decorre em grande número de casos pela falta de aderência do paciente ao tratamento (Smith *et al.*, 2003). Este fato, por sua vez, é bastante influenciado pelo grande número de medicamentos a serem ingeridos diariamente nos mais variados horários (que o paciente deve respeitar) para obtenção da eficácia plena do esquema terapêutico em uso (Lomar, Diament apud Veronesi, 1999; Martini *et al.*, 2002).

Vários fatores contribuem para a complexidade do regime, incluindo carga da dose, frequência posológica, instruções dietéticas, número e tipo de diferentes medicações prescritas, conveniência e habilidade para incorporar o regime de tratamento na rotina diária (Eron *et al.*, 2000; Trota *et al.*, 2002; Ricart *et al.*, 2002; Fogarty *et al.*, 2002; Huang, Rosenkranz, Wu, 2003; Bajarria, 2004).

Uma vez iniciado, o tratamento antiretroviral deve provavelmente continuar por toda a vida do paciente (Nadler apud Veronesi, 1999; Wagner *et al.*, 2001; Sandi, Aiais, 2003).

Uma pesquisa feita em 1999 pela Coordenação Nacional de DST e AIDS no Estado de São Paulo, questionou pacientes com relação ao número de comprimidos ou cápsulas ingeridas nos últimos 3 dias. Do total de pacientes, 23,2 % tomaram mais de 48 unidades; 18,6 % de 39 a 45 e 25,5 % ingeriram de 30 a 36 unidades (Izolam, 1999).

O impacto da pobre aderência é refletido na resistência não somente a fármacos já utilizados, mas também em pertencentes à mesma classe (resistência cruzada), sendo este um fator importante, devido ao limitado número de fármacos disponíveis (Haubrich *et al.*, 1999; Perno *et al.*, 2002; Tang, Pillay, 2004).

1.1.3 Zidovudina (AZT)

A zidovudina [1-(3-azido-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Figura 1.1) é um dos fármacos licenciados para o tratamento de pacientes com AIDS ou com Complexo Relacionado a AIDS, quando em combinação com outros antiretrovirais (Auterhoff, Knabe, Höltje, 1999; Tavares, 2001; Turk *et al.*, 2002; Thomas, Panchagnula, 2003).

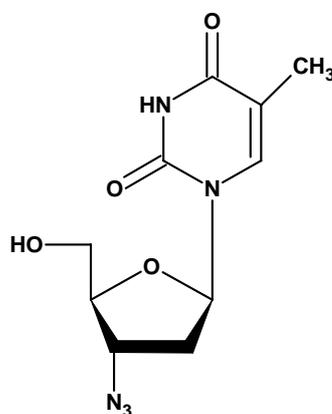


Figura 1.1: Estrutura química do AZT (fórmula molecular: C₁₀H₁₃N₅O₄).

O AZT foi sintetizado em 1964 por Horwitz *et al.* Em 1974, Ostertag e colaboradores relataram atividade inibitória *in vitro* do composto sobre o retrovírus murino tipo C. Em 1985 Mitsuya *et al.* iniciou a aplicação clínica da zidovudina e relatou efeito inibitório sobre o HIV-1, o agente etiológico da AIDS. Dois anos após, o AZT surgiu como o primeiro e único fármaco a ser aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes adultos infectados pelo HIV com história citologicamente confirmada de *Pneumocystis carinii*.

A zidovudina é descrita por vários compêndios farmacopéicos (Deutsches, 1996; Farmacopéia Portuguesa, 1997; European Pharmacopoeia, 2001; British Pharmacopoeia, 2002; The United, 2003). Segundo os padrões da United States Pharmacopoeia 26^a ed. (2003), o AZT na temperatura de 25 °C apresenta-se como pó branco ou castanho pardo, fraco odor, sólido cristalino, solúvel em etanol (96 %). Outras características físico-químicas do AZT são apresentadas na Tabela 1.1.

Tabela 1.1: Principais características físico-químicas do AZT segundo USP 26^a ed.

Propriedades da zidovudina	Especificação
Massa molecular	267,24 D
Faixa de fusão	120 – 122 °C
Solubilidade em água	25 mg mL ⁻¹
Poder rotatório específico	+60,5° – +63°
UV Max	266,5 nm

O agente antiviral zidovudina é provavelmente a substância mais amplamente utilizada no tratamento da AIDS devido sua elevada potência em inibir o HIV (Nadal, Ortuño, Pascual, 1996; Balint, 2001).

A zidovudina, conhecida inicialmente como azidotimidina constitui a 3'-azido-2',3'-dideoxitimidina (Harlass, 1996), um nucleosídeo análogo da timidina que em sua forma natural é inativo contra os vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2. Contudo, após sua administração e penetração nas células infectadas ou não pelos vírus, o fármaco é fosforilado em três etapas por meio de enzimas (quinases) celulares, formando-se um derivado trifosfato que é a substância ativa. O trifosfato de zidovudina inibe a ADN-polimerase das células e dos vírus, sendo particularmente ativo contra a transcriptase reversa do HIV, a qual é cerca de 100 a 300 vezes mais sensível à inibição pelo fármaco do que as ADN-polimerases celulares (Tavares, 2001; De Clercq, 2004).

Por administração oral, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com pico de concentração plasmática de $1,2 \mu\text{g mL}^{-1}$ em 0.8 h. É também rapidamente metabolizado a glicuronídeo inativo com tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 1 h (Mandal, Tenjarla, 1996; Balint, 2001), necessitando desta maneira de freqüentes administrações de grandes doses (200 mg/4 h) para a manutenção dos níveis terapêuticos (Thomas, Panchagnula, 2003).

Os efeitos adversos do AZT são dose-dependentes, sendo que a redução do total de administrações diárias, reduz drasticamente a severidade da toxicidade (Mandal, Tenjarla, 1996).

O tratamento com zidovudina, assim como com todos agentes antiretrovirais requer alta aderência, a qual pode ser comprometida uma vez que o AZT tem características gerais muito comumente associadas com medicações de difícil adesão (Wall *et al.*, 1995; Rodrigues *et al.*, 2004).

Alguns poucos trabalhos foram publicados nos últimos anos com o objetivo de otimizar esquemas terapêuticos de zidovudina. A maioria desses desenvolveu sistemas transdérmicos e percutâneos de liberação (Seki *et al.*, 1989; Seki *et al.*, 1991; Oh *et al.*, 1998; Thomas, Panchagnula, 2003; Narishetty, Panchagnula, 2004, 2005). Mandal, Tenjarla, (1996) desenvolveram uma formulação de liberação de AZT a partir de microcápsulas biodegradáveis formadas por ácido polilático-co-glicólico (PLGA).

Brewster e colaboradores (1995) desenvolveram um sistema parenteral de liberação de zidovudina empregando hidroxipropil- β -ciclodextrina. Este mesmo sistema foi utilizado por Amselen e colaboradores (1995) para propor uma formulação de liberação via oral. Em 2000, Huang, Kao e Wu propuseram um sistema bifásico pH-dependente formado por polivinilálcool (PVA) e polimetilmetacrilato - ácido metacrílico P(MMA/MMA). A complexação de zidovudina com poliaspartamida foi proposta por Giammona e colaboradores em 1998.

Considerando que o AZT vem a muito sendo utilizado no tratamento da AIDS, e que constitui uma das principais alternativas de combate ao vírus, é importante que sejam propostas alternativas tecnológicas de modo a otimizar o esquema posológico desse fármaco melhorando assim o seu tempo de vida útil.

1.2 Formas farmacêuticas de liberação prolongada

A instauração de uma terapia racional consiste em adequar a administração do medicamento às necessidades da situação, de tal forma que empregando quantidades ótimas e mínimas de princípio ativo, seja possível curar ou controlar um estado patológico. Isto supõe que em algumas situações faz-se necessário uma intensa liberação por um curto espaço de tempo, sendo em outras necessário prolongar o tempo plasmático dos níveis eficazes (Jato, 2001).

Um objetivo importante quando da concepção de formas farmacêuticas é o de otimizar a posologia de modo a ter-se um prolongamento do efeito terapêutico do fármaco. Normalmente este objetivo é alcançado por maximização da biodisponibilidade, isto é, pelo controle da velocidade de liberação e absorção do fármaco (Lordi apud Lachman, 2001).

Nos últimos anos, muitos medicamentos foram desenvolvidos como formas de liberação prolongada via oral na tentativa de otimizar o tratamento farmacológico e aumentar a aderência do paciente ao tratamento (Sako *et al.*, 2002).

A vantagem clínica e o custo relativo associado com as formas farmacêuticas de liberação prolongada faz dessa uma alternativa terapêutica atrativa (Saks, Gardner, 1997).

1.2.1 Farmacoeconomia de formas farmacêuticas de liberação prolongada

Formas farmacêuticas de liberação não convencionais possuem o potencial de elevar a eficácia clínica com o decréscimo dos custos do tratamento, propiciando assim uma alternativa econômica quando comparado com formas de dosagem de liberação imediata (Saks, Gardner, 1997).

Um dos mais recentes desafios na indústria farmacêutica traduz-se na agregação de valor econômico aos novos produtos lançados no mercado, não sendo mais somente a eficácia clínica o fator potencial de uma nova substância. O mercado hoje demanda uma avaliação dos benefícios econômicos, custos e o impacto na qualidade de vida relacionado a novos produtos.

O uso de formas de dosagem de liberação prolongada influencia na razão custo-benefício do tratamento. Em muitas condições patológicas, um medicamento que propicie uma liberação prolongada de um fármaco produz aumento da eficácia clínica por não permitir ou minimizar o aparecimento de concentrações plasmáticas sub ou supraterapêuticas. Em adição a potencialização da eficácia terapêutica, uma liberação sustentada está diretamente associada à diminuição de efeitos adversos ocasionados por altas concentrações plasmáticas. Mesmo medicamentos onde a ordem de liberação não é constante possuem benefícios terapêuticos invejáveis quando comparados com os de pronta liberação. Algumas formas de dosagem permitem ainda a liberação em locais específicos, o que diminui o aparecimento de efeitos adversos, como no caso de medicamentos oncológicos (Chien, 1992).

O aumento da complacência por parte do paciente é com certeza um dos maiores benefícios das formas farmacêuticas de liberação prolongada. A diminuição dos

efeitos adversos e a redução do número de administrações facilitam a adequação à rotina diária, melhorando sobremaneira a aderência ao tratamento. O aumento da aderência resulta em benefício econômico substancial, principalmente onde uma reduzida complacência é associada com baixos índices de cura, altos custos médicos ou com o desenvolvimento de resistência ao tratamento como no caso de antimicrobianos e antivirais (Saks, Gardner, 1997).

1.2.2 Terminologias

Os avanços das novas tecnologias têm levado ao desenvolvimento de um grande número de sistemas de liberação de fármacos. Como cada sistema possui particularidades singulares, é comum existir uma certa confusão semântica relacionada às suas designações.

Em geral os sistemas denominados de liberação modificada, se associam com a idéia de que são sistemas de liberação lenta, retardada, prolongada, etc. Assim sendo, faz-se necessário à revisão das terminologias adotadas para estas formulações.

Sistemas de liberação prolongada: conhecidos também como de liberação modificada (modified release) ou sustentada (sustained release), são sistemas que permitem uma redução da frequência de dosificação de pelo menos duas vezes um intervalo de dose. Como a cinética de absorção do fármaco pode aproximar-se daquela que se obtém mediante infusão venosa (zero ordem), o valor de t_{max}^1 , geralmente é determinado pelo tempo durante o qual se mantém a concentração plasmática em estado de equilíbrio. Devido ao alto tempo de meia-vida dos fármacos formulados nestes sistemas, a meia-vida aparente de eliminação é modulada pela absorção. O termo liberação prolongada geralmente é confundido com liberação controlada. Na verdade pode-se considerar a liberação controlada como uma variação da liberação

¹ Tempo no qual a concentração plasmática do fármaco é máxima.

prolongada (Chien, 1992; Jantzen, Robinson, 1996; Shargel, Yu, 1999; Hirayama, Uekama, 1999; Ansel, Popovich, Allen, 2000; Berrozpe, Ferrer, 2003).

Sistemas de liberação controlada (controlled release): é a designação adotada pelo Food and Drug Administration (FDA) para definir aqueles sistemas de liberação de fármacos em que se modifica a velocidade da sua liberação e/ou o local onde é liberado de forma a alcançar objetivos terapêuticos não possíveis com sistemas convencionais. Os sistemas de liberação controlada disponibilizam o fármaco principalmente em uma zero ordem de liberação, o que propicia uma constante cedência em função do tempo (Chien, 1992; Jantzen, Robinson, 1996; Shargel, Yu, 1999; Hirayama, Uekama, 1999; Ansel, Popovich, Allen, 2000; Berrozpe, Ferrer, 2003).

Sistemas de liberação retardada: são aqueles sistemas que não liberam o fármaco imediatamente após sua administração. São exemplos os comprimidos recobertos que objetivam a proteção contra agentes gástricos, protegendo-o da ação do pH e enzimas. Nestes sistemas a C_{max} ² é praticamente a mesma que se obteria com sistemas convencionais (caso o fármaco seja gastroresistente). O valor de t_{max} será maior em virtude do impedimento da dissolução e absorção gástrica (Jantzen, Robinson, 1996; Shargel, Yu, 1999; Hirayama, Uekama, 1999; Ansel, Popovich, Allen, 2000).

Sistemas de liberação lenta: objetivam a cedência mais lenta quando comparado com um sistema convencional, mas não equiparável a uma liberação prolongada. São formulações que se desenham com a finalidade de prevenir ou minimizar os potenciais efeitos secundários indesejáveis quando em formulações convencionais, de forma a diminuir o valor da concentração plasmática máxima sendo que o valor de t_{max} também

² Concentração plasmática máxima em unidades de massa/volume.

será superior (Jantzen, Robinson, 1996; Shargel, Yu, 1999; Ansel, Popovich, Allen, 2000; Berrozpe, Ferrer, 2003).

A Figura 1.2 apresenta perfis comparativos hipotéticos obtidos a partir da administração de formas convencional, prolongada, controlada, retardada e lenta. A forma convencional promove picos de absorção ocasionados pela rápida liberação. Problemas ocorrem quando a concentração plasmática fica acima ou abaixo da faixa terapêutica, especialmente para fármacos com baixo índice terapêutico (IT) e margem de segurança (MS)³.

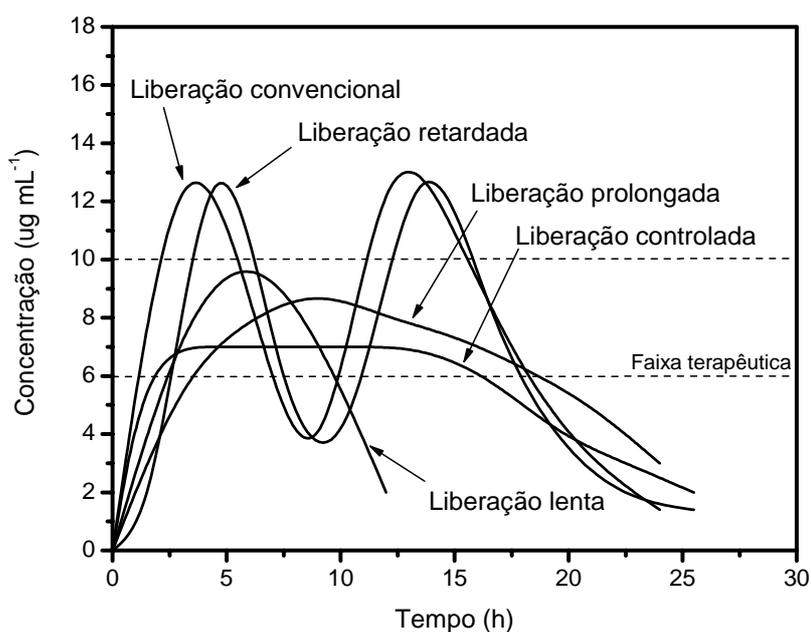


Figura 1.2: Perfis hipotéticos de concentração plasmática a partir de formas de liberação convencional, prolongada, controlada, retardada e lenta.

³ $IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$; $MS = \frac{DL_{10} - DE_{90}}{DE_{90}}$ onde DL é a dose letal e DE a dose eficaz.

1.2.3 Matrizes hidrofílicas

A formulação de princípios ativos em comprimidos utilizando polímeros hidrofílicos com elevada capacidade geleificante como excipiente base, representa uma alternativa de indubitável interesse no campo da liberação prolongada oral (Jato, 2001).

Matrizes hidrofílicas e sistemas relacionados possuem um elevado interesse comercial. Estudos reportam que a cedência desses sistemas sendo diferenciada em relação aos convencionais tem o objetivo de alcançar uma desejável razão de liberação (Colombo, 1993; Peppas, Colombo, 1997; Freichel, Lippold, 2000; Huang, Brazel, 2001; Grassi *et al.*, 2004; Fu *et al.*, 2004).

A formulação de fármacos em sistemas matriciais inertes é um dos métodos usados para o desenvolvimento de liberação prolongada de fármacos. Possui muitas vantagens, como simples tecnologia, custo reduzido e baixa influência das variáveis fisiológicas no processo de liberação do fármaco. O uso de polímeros no controle de liberação de fármacos tem tido grande relevância no processo de produção destas formas, os quais não somente éteres acrílicos, mas também derivados da celulose têm sido amplamente utilizados (Siepmann *et al.*, 2000).

De um ponto de vista tecnológico, comprimidos matriciais são preferíveis aos demais sistemas de liberação de fármacos. Esta preferência decorre da relativa simplicidade da formulação, versatilidade na incorporação de substâncias ativas, facilidade de manufatura e custo reduzido, uma vez que se utilizam equipamentos e processos convencionais (Dunn, 1990; Steward, 1995; Yang, Fassihi, 1997).

A hidroxipropilmetilcelulose, conhecida recentemente por hipromelose (Figura 1.3) é hoje o polímero mais comumente utilizado no desenvolvimento de sistemas matriciais de liberação de fármacos (Espinoza-Ramos, Villafuerte-Robles, 1999; Velasco *et al.*, 1999; Ford, 1999; Gustafsson *et al.*, 1999).

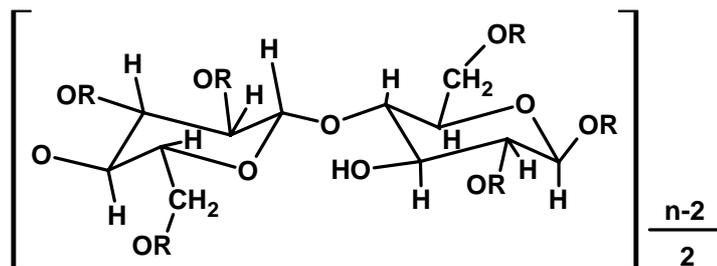


Figura 1.3: Estrutura molecular da hipromelose (HPMC).

A hipromelose ou HPMC é produzida a partir da celulose, mais precisamente da anidroglicose, através de tratamentos com cloreto de metila, produzindo grupamentos metoxil e com óxido de propileno, dando origem a grupamentos hidroxipropil. Como os tratamentos ocorrem de forma não simultânea, pode-se produzir moléculas apenas com radicais metoxil ou hidroxipropil, ou ainda optando por trabalhar com proporções, variando desta maneira as características das diferentes espécies de hipromelose.

A HPMC pode apresentar-se com três distintas proporções de substituintes hidroxipropil e metoxil, formando dessa forma a hipromelose tipo E (HPMC 2910), tipo F (HPMC 2906) e tipo K (HPMC 2208) (Figura 1.4). Estão disponíveis em diversos pesos moleculares e são classificadas com base na sua viscosidade, aferida numa solução a 2 % em água (Ford, 1999; The United, 2003). A HPMC K é a apresentação deste polímero mais amplamente utilizada como recurso na extensão da liberação de fármacos, apresentando basicamente 3 tipos, os quais diferem pelas distintas viscosidades, possuindo as mesmas características relacionadas aos substituintes hidrofílicos e hidrofóbicos (Tabela 1.2).

Vários estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de desvendar o mecanismo de ação da HPMC e a performance resultante desses sistemas matriciais (Nokhodchi *et al.*, 2002; Mitchell, Reynolds, Dasbach, 2003; Larhrib *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2003; González, Robles, 2003; Kavanagh, Corrigan, 2004; Fu *et al.*, 2004; Grassi *et al.*, 2004; McConville *et al.*, 2004; Kowalczuk, Tritt-Goc, Pislewski, 2004). Muitos dos parâmetros têm sido investigados, incluindo razão da penetração da água, velocidade

de hidratação e intumescimento do polímero. Estes estudos permitem inferir que os efeitos da HPMC são demonstrados primariamente através da habilidade de intumescer e formar uma camada gelatinosa (Heng *et al.*, 2001; Siepmann, Peppas, 2001; Michailova *et al.*, 2001).

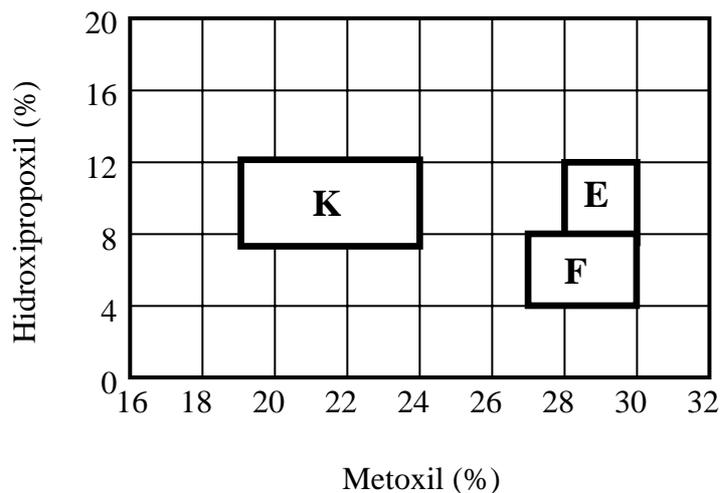


Figura 1.4: Tipos de HPMC de acordo com seus níveis de substituição.

Tabela 1.2: Características dos diferentes tipos de HPMC K.

Tipo	Viscosidade^a (m.Pa.s)	Designação USP	Metoxil (%)	Hidroxipropil (%)
K4 M	2903	2208	7-12	19-24
K15 M	7382	2208	7-12	19-24
K100 M	18243	2208	7-12	19-24

^a Viscosidade média verificada com uma solução aquosa 2 % (m/v) na temperatura de 20 °C de acordo com a USP 26^a ed.

Sistemas de liberação intumescíveis como os produzidos com HPMC são na verdade, matrizes nas quais o fármaco está essencialmente imóvel quando no estado vítreo (matriz seca), mas relativamente móvel quando o polímero é intumescido e passa ao estado gelatinoso (Colombo *et al.*, 2000).

Fatores básicos governam a formação e a performance do sistema matricial. Estudos propuseram que a formação de uma contínua camada de gel é controlada pela velocidade de hidratação do polímero e pelo grau de intumescimento (Kill, Dam-Johansen, 2003; Kavanagh, Corrigan, 2004). A formação da camada de gel é termo-dependente, estando associada à diminuição da temperatura de transição vítrea (T_g)⁴ do polímero de ~ 185 °C para a temperatura experimental, como resultado do relaxamento das cadeias poliméricas quando em contato com meios fluidos (Velasco *et al.*, 1999; Espinoza-Ramos, Villafuerte-Robles, 1999; Colombo *et al.*, 2000).

Caso a camada gélica externa não se forme, ou forme de maneira inapropriada, o solvente poderá penetrar profundamente na matriz, dissolvendo o fármaco e assim desintegrando-a. Desta maneira, a camada externa de gel além de controlar a liberação, tem a função de estabilizar a estrutura do sistema como um todo (Colombo *et al.*, 2000).

Em uma observação macroscópica do processo de intumescimento, podem ser verificadas três distintas áreas ditas fronte (Moussa, Cartilier, 1996; Colombo, Bettini, Peppas, 1999a; Colombo *et al.*, 2000). O primeiro frente, o de intumescimento, pode ser observado pela clara separação da região intumescida (com água o suficiente para baixar a temperatura de transição (T_g) da região vítrea, a qual o polímero exibe uma T_g acima da temperatura experimental). O segundo frente, que separa a matriz do solvente, dito frente de erosão é a delimitação externa do sistema. Por último, o terceiro frente, chamado de difusão é caracterizado pela região compreendida entre os frentes de intumescimento e erosão (Figura 1.5).

⁴ A T_g é um parâmetro físico comum a polímeros e corresponde a temperatura na qual as cadeias poliméricas passam do estado mais ordenado (e menos flexível) para um estado menos ordenado e com maior mobilidade. Maiores detalhes sobre o evento são apresentados no Capítulo III.

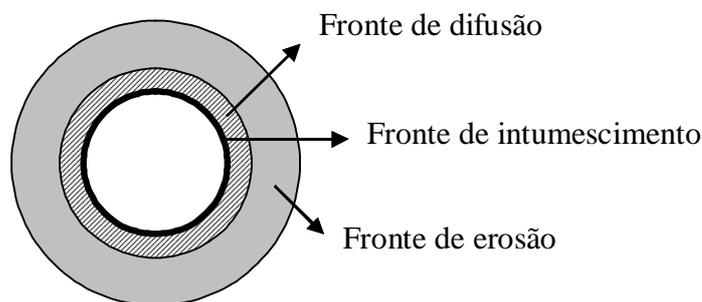


Figura 1.5: Diagrama dos diferentes frentes existentes em um sistema matricial hidratado.

A formação do gel é importante para a resistência da matriz e é controlada pela concentração, viscosidade e estrutura química do polímero no estado gélido. A rápida formação dessa camada externa é essencial para a estabilidade do sistema. Polímeros como a carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose e goma tragacanto são inadequados para a produção de matrizes, pois não formam a camada gélida rapidamente (Colombo *et al.*, 2000).

Dois aspectos conferem uma adequada performance a HPMC no tocante a extensão da liberação de fármacos. A rápida formação da camada durante a hidratação, e a viscosidade relacionada ao tipo de HPMC (Vyas, Jain, Khanna, 1989). Uma vez que a camada de gel é formada, a viscosidade dessa regula a razão da liberação do fármaco (Rekhi *et al.*, 1999). Essa regulação está relacionada principalmente à propriedade de dissolução e difusão do fármaco na camada hidratada do polímero (Costa, Lobo, 2001; Tritt-Goc, Pislewski, 2002) quando este tem características hidrofílicas. Por outro lado, fármacos com características lipofílicas terão sua liberação regulada preferencialmente pela erosão da matriz polimérica (Velasco *et al.*, 1999). Entretanto, sabe-se que ambos mecanismos de liberação atuam sinergicamente, salvo as proporcionalidades decorrentes das características de solubilidade do fármaco em questão.

A quantidade de fármaco liberado de comprimidos matriciais é muitas vezes analisada como uma função da raiz quadrada do tempo de acordo com o modelo de

Higuchi. Esta análise é típica para sistemas onde a liberação do fármaco é governada principalmente pela difusão Fickiana. Entretanto, o uso desta relação com matrizes intumescíveis não é completamente justificado, uma vez que estes sistemas tendem a ser erodíveis e a contribuição da relaxação da cadeia polimérica de transporte do fármaco deve ser considerada (Colombo *et al.*, 1999; Colombo *et al.*, 2000).

Os mecanismos de transporte envolvidos na liberação a partir de sistemas matriciais são freqüentemente investigados por meio da obtenção e análise de perfis de dissolução *in vitro*. Dessa maneira, inúmeros modelos matemáticos foram propostos visando, essencialmente, alcançar a possibilidade de prever a cinética de liberação do fármaco como uma função da forma geométrica da curva de dissolução (Veiga, Salsa, Pina, 1998; O'hara *et al.*, 1998; Genç, Bilaç, Güler, 1999; Khan, Zhu, 1999; Streubel *et al.*, 2000; Yuksel, Kanik, Baykara, 2000; Narasimhan, 2001; Siepmann, Peppas, 2001; Karasulu, Ertan, 2002; Grassi *et al.*, 2004).

Modelos matemáticos classificados como métodos de comparação modelo-dependentes ajustam-se aos dados de dissolução mediante análise de regressão não-linear pelo método dos mínimos quadrados. Esses protótipos derivam da análise teórica do processo decorrido da liberação, porém, na maioria das situações não há concordância aceitável com os fundamentos teóricos, e algumas equações empíricas revelam-se mais adequadas (Sood, Panchagnula, 1999; Costa, Lobo, 2001; Ortiz, 2003; Agnes, Ortega, 2004). Os modelos matemáticos comumente aplicados na descrição de cinética de dissolução a partir de sistemas de liberação prolongada estão listados na Tabela 1.3.

Pode-se dizer que a solubilidade, o peso molecular do fármaco, a penetração do solvente na matriz, a erosão e o intumescimento, a influência do fármaco no processo de erosão do gel e a solubilização deste no polímero podem ser fatores governantes do processo de liberação (Rao, Devi, Rubi, 1990; Espinoza-Ramos, Villafuerte-Robles, 1999). Sabe-se, entretanto, que um dos fatores que mais afeta a liberação de fármacos a partir de matrizes hidrofílicas é a razão entre polímero e fármaco. Um incremento na concentração de polímero acarreta uma elevação na viscosidade da camada de gel,

aumentando assim a camada de difusão, levando a um decréscimo no coeficiente de difusão do fármaco (Velasco *et al.*, 1999).

Tabela 1.3: Modelos matemáticos comumente utilizados para descrição dos dados de dissolução a partir de sistemas de liberação prolongada.

Modelo	Equação*
Zero ordem	$Q_1 = Q_0 - K_0t$
Primeira ordem	$\log Q_1 = (\log Q_0 + K_1t) / 2,303$
Higuchi	$ft = K_H t^{0,5}$
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kst$
Korsmeyer-Peppas	$Mt / M_\infty = Kt^n$
Baker Lonsdale	$f_t = 3/2 \left[1 - (1 - M_t / M_\infty)^{2/3} \right] - M_t / M_\infty = kt$
Weibull	$m = 1 - e^{-(t/Td)\beta/\alpha}$

* As descrições dos parâmetros das equações serão detalhadas nos Capítulos VI e VII.

1.3 Referências bibliográficas

AGNES, E.J.; ORTEGA, G.G. Modelos matemáticos e físico-química da difusão. **Caderno de Farmácia**, v. 19, n. 1, p. 9-19, 2003.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V.J. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6ª edição, Editorial Premier, São Paulo, Brasil: 2000, 568 p.

AUTERHOFF, B.H.; KNABE, J.; HÖLTJE, H.D. **Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie**. 14 Auflage. Würzburg: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MbH Stuttgart, 1999, 827 p.

BAJARIA, S.H. Predicting Differential Responses to Structured Treatment Interruptions During HAART. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 66, p. 1093-1118, 2004.

BALINT, G. A. Antiretroviral therapeutic possibilities for human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, p. 17-27, 2001.

BARREIRA D. Contexto e Tendências Atuais da Epidemia da AIDS no Brasil. In: Aprimorando o debate: respostas sociais frente à AIDS, 2002. **Anais do Seminário Conquistas e Desafios na Assistência ao HIV/AIDS**. Rio de Janeiro: ABIA, 2002. p. 22-24.

BARTLETT, J.A. Addressing the Challenges of Adherence. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)**, v. 29, p. S2-S10, 2002.

BELZER, M.E.; FUCHS, D.N.; LUFTMAN, G.S.; TUCKER, D. Antiretroviral Adherence Issues Among HIV-Positive Adolescents and Young Adults. **Journal of Adolescent Health**, v. 25, p. 316-319, 1999.

BERROZPE, J.D.; FERRER, E.E. Preparados orales de cesión modificada: cinética. In: BERROZPE, J.D.; LANA O, J.M.; DELFINA, J.M.P. **Biofarmacia y Farmacocinética**. vol. 2. Madrid: Editorial Sintesis, 2003, 591p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Política da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**. Brasília, DF, 1999. p. 1-22.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria De Políticas De Saúde. Coordenação Nacional De DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico – Aids**. Ano XV nº 2, março de 2003. Disponível em: <www.aids.gov.br/coordenacaõnacionaldedst-aids>. Acesso em 07 de maio de 2003.

BREWSTER, M.E.; LOFTSSON, T.; AMSELEM, S.; FRIEDMAND, D.; YOGEV, A.; ANDERSON, W.R.; HELTON, D.O.; DINCULESCU, A.; BODOR, N.; POP, E. Formulation development for a zidovudine chemical delivery system 1. Parenteral dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 125, p. 17-30, 1995.

BRITISH PHARMACOPOEIA. **The Stationery Office**. London, 2002.

BROADHEAD, R.S.; HECKATHORN, D.D.; ALTICE, F.L.; VAN HULST, Y.; CARBONE, M.; FRIEDLAND, G. H.; O'CONNOR, P.G.; SELWYN, P.A. Increasing drug users' adherence to HIV treatment: results of a peer-driven intervention feasibility study. **Social Science & Medicine**, v. 55, p. 235-246, 2002.

CHESNEY, M.; MORIN, M.; SHERR, L. Adherence to HIV combination therapy. **Social Science & Medicine**, v. 50, p. 1599-1605, 2000.

CHIEN, Y.W. **Novel drug delivery systems**. New York: Marcel Dekker, Inc., 1992, 797p.

COLOMBO, P. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.11, p. 37-57, 1993.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; CATELLANI, P.L.; SANTI, P.; PEPPAS, N.A. Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, p. 33-40, 1999.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; PEPPAS, N.A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. **Journal of Controlled Release**, v. 61, p. 83-89, 1999a.

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

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001.

DE CLERCQ, E. Antiviral drugs: current state of the art. **Journal of Clinical Virology**, v. 22, p. 73-89, 2001.

DEUTSCHES Arzneibuch 10. Aufl. **Stuttgart**: Deutscher Apotheker, Eschborn: Govi, 1996.

DUNN, R.L. Polymeric Matrices. In: DUNN, R.L.; OTTEMBRITE, R.M. (ed.). **Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems**. Washington: American Chemical Society, 1990, 313p.

ERON, J.J.; YETZER, E.S.; RUANE, P.J.; BECKER, S.; SAWYERR, G.A.; FISHER, R.L.; TOLSON, J.M.; SHAEFER, M.S. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation plus a protease inhibitor, in HIV infection. **AIDS**, v. 14, p. 671-681, 2000.

ESPINOZA-RAMOS, R.; VILLAFUERTE-ROBLES, L. Influence of admixed lactose on planserin hydrochloride release from hydroxypropil methylcellulose matrix tablets. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 74, p. 65-71, 1999.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 4 ed. **Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia**. Council of Europe, Strasbourg, 2001.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA, VI ed. **Infarmed – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento**. Lisboa, 1997.

FOGARTY, L.; ROTER, D.; LARSON, S.; BURKE, J.; GILLESPIE, J.; LEVY, R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. **Patient Education and Counseling**, v. 46, p. 93-108, 2002.

FORD, J.L. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, p. 209-228, 1999.

FREICHEL, O.L.; LIPPOLD, B.C. A new oral erosion controlled drug delivery system with a late burst in the release profile. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 345-351, 2000.

FU, X.C.; WANG, G.P.; LIANG, W.Q.; CHOW, M.S.S. Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. **Journal of Controlled Release**, v. 95, p. 209-216, 2004.

GALLO, R.C.; SARIN, P.S.; GELMANN, E.P.; ROBERT-GUROFF, M.; RICHARDSON, E.; KALYANARAMAMV, S.; MANN, D.; SIDHU, G.D.; STAHLER, E.; ZOLLA-PAZZNE, S.; LEIBOWITCH, J.; POPOVIC, M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p.865-867, 1983.

GENÇ, L.; BILAÇ, H.; GÜLER, E. Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 74, p. 43-49, 1999.

GIAMMONA, G.; CAVALLARO, G.; FONTANA, G.; PITARRESI, G.; CARLISI, B. Coupling of the antiviral agent zidovudine to polyaspartamide and in vitro drug release studies. **Journal of Controlled Release**, v. 54, p. 321-331, 1998.

GONZÁLEZ, I.M.; ROBLES, L.V. Influence of enteric citric acid on the release profile of 4-aminopyridine from HPMC matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 251, p. 183-193, 2003.

GORDILLO, V.; Del Amo, J.; Soriano, V. Gonzalez-Lahoz, J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. **AIDS**. v. 13, p. 1763-1769, 1999.

GRASSI, M.; ZEMA, L.; SANGALLI, M.E.; MARONI, A.; GIORDANO, F.; GAZZANIGA, A. Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 276, p. 107-114, 2004.

GROSS, R.; BILKER, W.B.; FRIEDMAN, H.M.; STROM, B. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. **AIDS**, v. 15, p. 2109-2117, 2001.

GUSTAFSSON, C.; BONFERONI, M.C.; CARAMELLA, C.; LENNHOLM, H.; NYSTRÖM, C. Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/ hydroxypropyl substitution. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, p. 171-184, 1999.

HALLENBERGER, S. Antiviral therapies. **Journal of Clinical Virology**, v. 30S1, p. S23-S25, 2004.

HARLASS, F. E. The Pharmacology of Zidovudine. **Infectious Diseases Update**, v. 3, p. 58-62, 1996.

HAUBRICH, R. H.; LITTLE, S.J.; CURRIER, J.S.; FORTHAL, D.N.; KEMPER, C.A.; BEALL, G.N.; JOHNSON, D.; DUBE, M.P.; HWANGA, J.Y.; McCUTCHAN, J.A. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. **AIDS**, v. 13, p. 1099-1107, 1999.

HENG, P. W. S.; CHAN, L.W.; EASTERBROOK, M.G.; LI, X. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 76, p. 39-49, 2001.

HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 36, p. 125-141, 1999.

HORWITZ, J.P.; CHAU, J.; NOEL, M. Nucleosides V. The monomesylates of [1,2]-deoxy-beta-D-lyxofuranosyl-thymine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 29, p. 2076-2078, 1964.

HUANG, J.; KAO, H.; WU, X.Y. The pH-dependent biphasic release of azidothymidine from a layered composite of PVA disks and P(MMA/MMA) spheres. **Journal of Controlled Release**, v. 67, p. 45-54, 2000.

HUANG, X.; BRAZEL, C.S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73, p. 121-136, 2001.

HUANG, Y.; ROSENKRANZ, S.L.; WU, H. Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity. **Mathematical Biosciences**, v. 184, p. 165-186, 2003.

IZOLAM, E. Aderência ao Tratamento por Antiretrovirais em Serviços Públicos do Estado de São Paulo. **Coordenação Nacional de DST e Aids, 1999**. Disponível em: <www.aids.gov.br/biblioteca>. Acesso em 07 de maio de 2003.

JANTZEN, G.M.; ROBINSON, J.R. Sustained and Controlled-Release Drug Delivery Systems. In: BANKER, G.S.; RHODES, C.T. **Modern Pharmaceutics**. 3 ed. vol. 72, New York: Marcel Dekker, Inc., 1996, 943p.

JATO, J.L.V. **Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas**. vol. 2. Cap. 2. España: Editorial Síntesis, 2001, 591p.

KARASULU, H.Y.; ERTAN, G. Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets: statistical approach for estimating drug release. **II Farmaco**, v. 57, p. 939-945, 2002.

KAVANAGH, N.; CORRIGAN, O.I. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 279, p. 141-152, 2004.

KHAN, G.M.; ZHU, J.B. Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug. **Journal of Controlled Release**, v. 57, p. 197-203, 1999.

KILL, S.; DAM-JOHANSEN, K. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. **Journal of Controlled Release**, v. 90, p. 1-21, 2003.

KOWALCZUK, J.; TRITT-GOC, J.; PISLEWSKI, N. The swelling properties of hydroxypropylmethylcellulose loaded with tetracycline hydrochloride: magnetic resonance imaging study. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v.25, p. 35-41, 2004.

LARHRIB, H.; MARTIN, G.P.; MARRIOT, C.; PRIME, D. The influence of carrier and drug morphology on drug delivery from dry powder formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 257, p. 283-296, 2003.

LEWIS, J. E. History of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Epidemic. In: HOPP, J. W.; ROGERS, E. A. **AIDS and the Allied Health Professions**. Philadelphia: F.A Davis Company, 1989, 539 p.

LI, S.; LIN, S.; DAGGY, B.P.; MIRCHANDANI, H.L.; CHIEN, Y.W. Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 253, p. 13-22, 2003.

LOMAR, A. V.; DIAMENT, D. Drogas Disponíveis no Tratamento Específico contra a Infecção pelo HIV. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; LOMAR, A.V. **Retrovíroses Humanas**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1999, 492 p.

LORDI, N. G. Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada. In: LACHMAN L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. v. 2. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001, 1517 p.

LUNDBERG, B.E.; DAVIDSON, A.J.; BURMAN, W. Epidemiology of *Pneumocystis carini* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. **AIDS**, v.14, p. 2559-2566, 2000.

MANDAL, T. K.; TENJARLA, S. Preparation of biodegradable microcapsules of zidovudine using solvent evaporation: Effect of the modification of aqueous phase. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 137, p. 187-197, 1996.

MANFREDI, R. HIV infection and advanced age Emerging epidemiological, clinical, and management issues. **Ageing Research Reviews**, v.3, p. 31-54, 2004.

MARTINI, M.; D'ELIA, S.; PAOLETTI, F.; CARGNEL, A.; ADRIANI, B.; CAROSI, G.; MAZZOTTA, F.; DI PIETRO, M.; FILIPPINI, P.; NASTA, P.; CIPRIANI, S.; PARAZZINI, F.; AGNOLETTI, V. Adherence to HIV treatment: results from a 1-year follow-up study. **HIV Medicine**, v. 3, p. 62-64, 2002.

McCONVILLE, J.T.; ROSS, A.C.; CHAMBERS, A.R.; SMITH, G.; FLORENCE, A.J.; STEVENS, H.N.E. The effect of wet granulation on the erosion behaviour of an

HPMC-lactose tablet used a rate-controlling component in a pulsatile drug delivery capsule formation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 541-549, 2004.

MICHAILOVA, V.; TITEVA, ST.; KOTSILKOVA, R.; KRUSTEVA, E.; MINKOV, E. Influence of hydrogel structure on the processes of water penetration and drug release from mixed hydroxypropylmethylcellulose/ thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v.222, p. 7-17, 2001.

MITCHELL, S.A.; REYNOLDS, T.; DASBACH, T.P. A compaction process to enhance dissolution of poorly watersoluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 250, p. 3-11, 2003.

MITSUAYA, H.; WEINHOLD, K.J.; FURMAN, P.A.; STCLAIR, M.H.; LEHRMAN, S.N.; GALLO, R.C.; BOLOGNESI, D.; BARRY, D.W.; BRODER, S. 3'-azido-3'-deoxythymidine 9BWA09U0 – an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human lymphotropic-T virus type III lymphadenopathy associated virus *in vitro*. **Prod. Natl. Acad. Sci**, v. 82, n.20, p. 7096, 1985.

MONTAIGNER, L.; BARRE-SINOUSI, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M.T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROZINOX, C.; REZENBAUM, W. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 868-871, 1983.

MOUSSA, I.S.; CARTILIER, L.H. Characterization of moving fronts in cross-linked amylose matrices by image analysis. **Journal of Controlled Release**, v. 42, p. 47-55, 1996.

MURRI, R.; ANTINORI, A.; AMMASSARI, A. Physician Estimates of Adherence and the Patient-Physician Relationship as a Setting to Improve Adherence to Antiretroviral Therapy. **JAIDS**, v. 31, p. 158-162, 2002.

NADAL, T.; ORTUÑO, J.; PASCUAL, J. A. Rapid and sensitive determination of zidovudine and zidovudine glucuronide in human plasma by ion-pair high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 721, p. 127-137, 1996.

NADLER J. P. Tratamento Anti-Retroviral: Indicações Clínicas. In: VERONESI R.; FOCACCIA R.; LOMAR A. V. **Retrovíroses Humanas**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1999, 492 p.

NARASIMHAN, B. Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, p. 196-210, 2001

NARISHETTY, S.T.K.; PANCHAGNULA, R. Transdermal delivery of zidovudine: effect of terpenes and their mechanism of action. **Jornal of Controlled Release**, v. 95, p. 367-379, 2004.

NARISHETTY, S.T.K.; PANCHAGNULA, R. Effect of L-menthol and 1,8-cineol on phase behavior and molecular organization of SC lipids and Skin permeation of zidovudine. **Journal of Controlled Release**, v. 102, p. 59-70, 2005.

NEWELL, M.L.; COOVADIA, H.; CORTINA-BORJA, M.; ROLLINS, N.; GAILLARD, P.; DABIS, F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. **Lancet**, v. 364, p. 1236-1243, 2004.

NOKHODCHI, A.; NOROUZI-SANI, S.; SIAHI-SHADBAD, M.R.; LOTFIPOOR, F.; SAEEDI, M. The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Eudragit matrices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.54, p. 349-356, 2002.

O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLE, J.; DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profiles data. **PSTT**, v. 1, n. 5, p. 214-223, 1998.

OH, S.Y.; JEONG, S.Y.; PARK, T.G.; LEE, J.H. Enhanced transdermal delivery of AZT (Zidovudine) using iontophoresis and penetration enhancer. **Journal of Controlled Release**, v. 51, p. 161-168, 1998.

ONUSIDA/OMS. Resumen Mundial de la Epidemia de VIH/SIDA: diciembre de 2003. **AIDS epidemic update**, 2003. Disponível em: <<http://www.onusida.org.co/>>. Acesso em 20 de outubro de 2004.

ORTIZ, R.S. **Desenvolvimento e avaliação de comprimidos matriciais hidrofílicos contendo elevada concentração de fármaco muito solúvel via delineamento estatístico experimental**. 2003.196 p. Dissertação (Mestrado em Ciências

Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

OSTERTAG, W.; ROSELER, G.; KRIEG, C.J.; KIND, J.; COLE, T.; CROZIER, T.; GAEDICKE, G.; STEINHEIDER, G.; KLUGE, N.; DUBE, S. Induction of endogenous virus and thymine kinase by 7-bromodeoxyuridine in cell-cultures transformed by friend virus. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 71, p. 4980, 1974.

PEPPAS, N. A.; COLOMBO, P. Analysis of drug release behavior from swellable polymer carriers using the dimensionality index. **Journal of Controlled Release**, v. 45, p. 35-40, 1997.

PERNO, C.F.; CECCHERINI-SILBERSTEIN, F.; DE LUCA, A.; COZZI-LEPRI, A.; GORI, C.; CINGOLANI, A.; BELLOCCHI, M.C.; TROTTA, M.P.; PIANO, P.; FORBICI, F.; SCASSO, A.; VULLO, V.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; ANTINORI, A. Virologic Correlates of Adherence to Antiretroviral Medications and Therapeutic Failure. **JAIDS**, v. 31, p. 118-122, 2002.

RABOUND, J.M.; MONTANER, J.S.G. Impact of adherence on duration of virological suppression among patients receiving combination antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, v. 3, p. 118-124, 2002.

RAO, K. V. R.; DEVI, K. P.; BURI, P. Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices. **Journal of Controlled Release**, v. 12, p. 133-141, 1990.

REKHI, G. S.; NELLORE, R.V.; HUSSAIN, A.S.; TILLMAN, L.G.; HENRY, M.J.; LARRY, L.A. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 59, p. 327-342, 1999.

RICART, F.; COHEN, M.A.; ALFONSO, C.A.; HOFFMAN, R.G.; QUIÑONES, N.; COHEN, A.; INDYK, D. Understanding the psychodynamics of non-adherence to medical treatment in persons with HIV infection. **General Hospital Psychiatry**, v. 24, p. 176-180, 2002.

RODRIGUES, P.O.; GONÇALVES, T.C.; BLAZIUS, E.G.M.C.; TRAUTMAN, S.C. Investigação do conhecimento relacionado ao climatério, menopausa e terapia de reposição hormonal de mulheres pertencentes a clubes de mães do município de Tubarão-SC (Brasil). **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 2, n. 3, p. 172-180, 2004.

SAFREN, S.A.; OTTO, M.W.; WORTH, J.L.; SALOMON, E.; JOHNSON, W.; MAYER, K.; BOSWELL, S. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: Life-Steps and medication monitoring. **Behaviour Research and Therapy**, v. 39, p. 1151-1162, 2001.

SAKO, K.; SAWADA, T.; NAKASHIMA, H. YOKOHAMA, S.; SONOBE, T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 81, p. 165-172, 2002.

SAKS, S.R.; GARDNER, L.B. The pharmacoeconomic value of controlled-release dosage forms. **Journal of Controlled Release**, v. 48, p. 237-242, 1997.

SANDI, J.; ARIAS, L. Impacto de la inducción farmacéutica sobre la adherencia de pacientes VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral en el Hospital San Juan de Dios (Costa Rica). **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 1, n. 2, p. 43-48, 2003.

SEKI, T.; KAWAGUCHI, T.; JUNI, K.; SUGIBAYASHI, K.; MORIMOTO, Y. Sustained transdermal delivery of zidovudine via controlled release of penetration enhancer. **Journal of Controlled Release**, v. 17, p. 41-48, 1991.

SEKI, T.; KAWAGUCHI, T.; SUGIBAYASHI, K.; JUNI, K.; MORIMOTO, Y. Percutaneous absorption of azidothymidine in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, p. 73-75, 1989.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 4 ed., New York: McGraw-Hill, 1999, 768 p.

SIEPMANN, J.; KRANZ, H.; PEPPAS, N.A.; BODMEIER, R. Calculation of required size and shape of HPMC matrices to achieve desired drug release profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 201, p. 151-154, 2000.

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

SMITH, S.R.; RUBLEIN, J.C.; MARCUS, C.; BROCK, T.P.; CHESNEY, M.A. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. **Patient Education And Counseling**, v. 50, n. 2, p. 187-199, 2003.

SOOD, A.; PANCHAGNULA, R. Role of Dissolution Studies in Controlled Release Drug Delivery Systems. **S.T.P. Pharma Sciences**, v. 9, p. 157-168, 1999.

STEWART, P.A. **Review of Pharmaceutical Controlled Release Methods and Devices**. Paul Stewart,s Home page, Literature Review, 1995. Disponível em: <http://initium.demon.co.uk/rel_nf.htm>. Acesso em 10/11/2004.

STREUBEL, A.; SIEPMANN, J.; PEPPAS, N.A.; BODMEIER, R. Bimodal Drug Release Achieved with Multi-Layer Matrix Tablets: Transport Mechanisms and Device Design. **Journal of Controlled Release**, v. 69, p. 455-468, 2000.

TANG, J.W.; PILLAY, D. Transmission of HIV-1 drug resistance. **Journal of Clinical Virology**, v. 30, p. 1-10, 2004.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2001, 1220 p.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 26 ed. Rochville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2003.

THOMAS, N. S.; PANCHAGNULA, R. Transdermal delivery of zidovudine: effect of vehicles on permeation across rat skin and their mechanism of action. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 18, p. 71-77, 2003.

TRITT-GOC, J.; PISLEWSKI, N. Magnetic resonance imaging study of the swelling kinetics of hidroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water. **Journal of Controlled Release**, v. 80, p. 79-86, 2002.

TROTA, M.P.; AMMASSARI, A.; ZACCARELLIN, M.; LADISA, N.; SIGHINOLFI, L.; MURA, M.S.; D'ARMINIO, M.A.; ANTINORI, A. Treatment-Related Factors and Highly Active Antiretroviral Therapy Adherence. **JAIDS**, v. 31, p. S128-S131, 2002.

TURK, G.; MORONI, G.; PAMPURO, S.; BRIÑÓN, M.; SALOMÓN, H. Antiretroviral activity and cytotoxicity of novel zidovudine (AZT) derivatives and the relation to their chemical structure. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 20, p. 282-288, 2002.

VEIGA, F.; SALSA, T.; PINA, M.E. Oral Controlled Release Dosage Forms. II. Glassy Polymers in Hydrophilic Matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n.1, p. 1-9, 1998.

VELASCO, M. V.; FORD, J. L.; ROWE, P.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 57, p. 75-85, 1999.

VITÓRIA, M. A. A. A Experiência do Brasil no Fornecimento e no Acesso Universal às Drogas Anti-retrovirais. In: Aprimorando o debate: respostas sociais frente à AIDS, 2002. **Anais do seminário Conquistas e desafios na assistência ao HIV/AIDS**. Rio de Janeiro: ABIA, 2002. p. 18-21.

VYAS, S. P.; JAIN, N. K.; KHANNA, S. Formulation and performance evaluation of controlled release diclofenac tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 10, p. 219-223, 1989.

WAGNER, J.H.; JUSTICE, A.C.; CHESNEY, M.; SINCLAIR, G.; WEISSMAN, S.; RODRIGUEZ-BARRADAS, M. Patient- and provider-report adherence: toward a clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 54, p. S91-S98, 2001.

WALL, T. L.; SORENSEN, J.L.; BATKI, S.L.; DELUCCHI, K.L.; LONDON, J.A.; CHESNEY, M.A. Adherence to zidovudine (AZT) among HIV-infected methadone patients: a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care. **Drug And Alcohol Dependence**, v. 37, p. 261-269, 1995.

WILSON, T.E.; ICKOVICS, J.R.; FERNANDEZ, M.I.; KOENIG, L.J.; WALTER, E. Self-report zidovudine adherence among pregnant women with human immunodeficiency virus infection in four US states. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, May, 1235-1240, 2001.

YANG, L.; FASSIHI, R. Examination of drug solubility, polymer types, hydrodynamics and loading dose on drug release behavior from a triple-layer asymmetric configuration delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 155, p. 219-229, 1997.

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

CAPÍTULO II

Caracterização físico-química da zidovudina (AZT)

Para o desenvolvimento racional de um medicamento é necessário que se proceda com o estudo de caracterização físico-química do fármaco de forma a obter o máximo de otimização durante o processo de criação da nova forma ou apresentação farmacêutica. Neste capítulo é realizado o estudo de algumas características físico-químicas da zidovudina. A caracterização dessas propriedades fornece parâmetros de qualidade sobre a matéria-prima, servindo também como norteadoras durante o processo de obtenção de formas farmacêuticas.

2.1 Introdução

O conhecimento das características físico-químicas de materiais farmacêuticos, a exemplo dos fármacos propriamente ditos, é de extrema importância durante os processos de desenvolvimento e controle de qualidade dentro da indústria ou em escala laboratorial. As propriedades físico-químicas dos fármacos fornecem informações acerca de suas características como de identidade, estabilidade, pureza, morfologia, estrutura e tamanho das partículas que compõe o material e outras.

O desenvolvimento racional de uma forma farmacêutica deve, portanto, iniciar com a caracterização do princípio ativo em questão de modo a otimizar parâmetros de qualidade da forma farmacêutica final.

No estudo de caracterização de fármacos são aplicadas inúmeras técnicas. A espectroscopia no infravermelho (IV) e a avaliação do poder rotatório específico ($[\alpha]_D^{20}$) são amplamente utilizadas, constituindo técnicas específicas na identificação de materiais farmacêuticos (Watson, 1999). A determinação da pureza é comumente realizada por espectroscopia no UV ou através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Utilizando métodos de análise térmica como a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG), é possível inferir sobre as características termoanalíticas da amostra, assim como sobre a estabilidade, a identificação através da faixa de fusão e pureza pela respectiva entalpia de fusão (Ford, Timmins, 1989; Buckton, Russel, Beezer, 1991; Macêdo *et al.*, 2000; Giron, 2002). Os padrões de difração de raios-X (DRX) de uma substância permitem identificá-la, bem como fornecem informações sobre sua estrutura espacial e grau de cristalinidade (Stephenson *et al.*, 2001; Brittain, 2001). Métodos de avaliação microscópica como a microscopia eletrônica de varredura (MEV) possibilitam a avaliação qualitativa e quantitativa de fármacos através da observação da homogeneidade da amostra e determinação do tamanho e forma das partículas.

Sob esta perspectiva, este capítulo tem por objetivo determinar as características físico-químicas da zidovudina através de métodos farmacopéicos, como IV, umidade, poder rotatório específico e CLAE, assim como por métodos não oficiais tais como DSC, TG, DRX e MEV.

2.2 Materiais e Métodos

O padrão secundário de AZT (SQR) foi doado pelo Laboratório Far-Manguinhos (Fundação Oswaldo Cruz), de acordo com a descrição: AZT20105, grau de pureza 99,5 %, data 09/08/02, certificado analítico para substância química de referência SQRZID-010702.

A zidovudina matéria-prima foi doada pela mesma fundação, de acordo com a descrição: nº registro 23795, lote AZT030405, NF 0306913415, data 04/09/2003, fabricante Xiamen Mchem Laboratórios Ltda, certificado analítico AZT030405.

2.2.1 Métodos

2.2.1.1 Espectroscopia da região do infravermelho

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) foi realizado com o equipamento Bomem modelo ABS200, utilizando resolução de 4 cm^{-1} . As amostras foram preparadas na forma de pastilhas de brometo de potássio (KBr) e analisadas entre 4000 e 400 cm^{-1} .

2.2.1.2 Determinação da perda por dessecação

O teor de umidade foi determinado pelo método gravimétrico, através de balança analítica de halogênio Ohaus, modelo MB 45. Utilizou-se uma massa de aproximadamente 500 mg de amostra. A determinação foi realizada na temperatura de 105 °C até a estabilização da massa. Procedeu-se com ensaios em triplicata, sendo os valores expressos em porcentagem de perda de água.

2.2.1.3 Determinação do poder rotatório específico

O poder rotatório específico ($[\alpha]_D^{20}$) da zidovudina foi calculado a partir da Equação 2.1. A polaridade do AZT foi obtida de acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988) pela análise de uma solução etanólica do fármaco 1 % (m/v) em polarímetro da marca WZZ modelo 2S-2SS. Utilizou-se cubeta de vidro (20 cm) e lâmpada de vapor de sódio como fonte de emissão de luz. A verificação do poder rotatório específico foi realizada em triplicata.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 1000}{c \times l} \quad (2.1)$$

onde: α é o polaridade da amostra, c a concentração da solução e l o comprimento da cubeta expresso em centímetros.

2.2.1.4 Avaliação da pureza por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Utilizou-se cromatógrafo líquido constituído por um injetor Rheodyne 7125, bombas LC-10AD, detector UV/VIS SPD-10AVP e controlador SCL-10AVP (Shimadzu Corporation). Empregou-se uma coluna Polaris C18-A, 150 mm de comprimento com 4,6 mm de diâmetro interno e tamanho de partícula 5 μm (Metachem Technologies Inc.) associada a uma pré-coluna de 20 mm de comprimento com 2 mm de diâmetro interno (Alltech Associates Inc.) as quais foram mantidas à temperatura ambiente durante o ensaio. A fase móvel constituída de água-metanol (75:25, v/v) foi eluída em uma razão de 1 mL min^{-1} . O volume de amostra injetado foi de 20 μL com detecção em 265 nm (USP, 26). A pureza foi determinada em triplicata comparando-se a área absoluta do pico de uma solução de concentração 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ da amostra contra uma de mesma concentração do padrão. A metodologia foi previamente validada como descrito a seguir.

2.2.1.4.1 Validação da metodologia de quantificação do AZT por CLAE

A validação da metodologia analítica para determinação da pureza e doseamento da zidovudina por CLAE foi realizada conforme critérios estabelecidos pela Farmacopéia Americana (The United, 2003) e Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003), através da determinação dos parâmetros: seletividade, linearidade, precisão e exatidão.

a) Seletividade

A seletividade do método foi determinada através da análise de soluções-placebo contendo concentrações conhecidas de HPMC K4M, HPMC K15M, celulose microcristalina (Microcel[®] PH 200) e estearato de magnésio, cuja concentração final de zidovudina foi de 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os dados foram avaliados em comparação com a absorvância de uma solução contendo somente zidovudina (40 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

b) Linearidade

A linearidade foi verificada através da construção de uma curva de calibração contemplando concentrações de 32 – 48 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respeitando a faixa de 80 a 120 % da concentração real do teste. A equação da reta da curva de calibração foi determinada através do estudo da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados e validada pela análise de variância (ANOVA).

c) Repetibilidade e precisão intermediária

A repetibilidade foi avaliada através da análise de seis medidas consecutivas de soluções de zidovudina na concentração 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A precisão intermediária por sua vez foi determinada pela precisão da análise de seis medidas consecutivas de soluções

de zidovudina na concentração anterior realizadas em dias distintos. Os resultados foram expressos através do coeficiente de variação das análises.

d) Exatidão

Para a determinação da recuperação empregaram-se alíquotas de 10 mL de soluções amostra contendo $48 \mu\text{g mL}^{-1}$ de zidovudina em balões volumétricos de 25 mL, onde acrescentou-se, respectivamente, 7,0; 10,0 e 12,0 mL de uma solução da SQR na concentração de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$. Obteve-se como concentrações finais 33,2; 39,2 e $43,2 \mu\text{g mL}^{-1}$ de zidovudina. As porcentagens de recuperação foram determinadas em triplicata e calculadas pela expressão:

$$R \% = \left(\frac{C_A - C_{NA}}{C_{SQR}} \right) \times 100 \quad (2.2)$$

onde: R é a recuperação, C_A a concentração de zidovudina da amostra adicionada de SQR, C_{NA} a concentração de zidovudina da amostra não adicionada e C_{SQR} a concentração da solução da SQR.

2.2.1.5 Estudo termoanalítico

2.2.1.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Para caracterização termoanalítica as curvas DSC foram obtidas em uma célula DSC-50 da Shimadzu utilizando cápsulas de alumínio parcialmente fechadas com ~2 mg de amostra sob atmosfera dinâmica de N_2 (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ na faixa de temperatura de 25 a $500 \text{ }^\circ\text{C}$. O equipamento foi previamente calibrado com índio (pf $156.6 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28.54 \text{ J g}^{-1}$) e zinco (pf $419.6 \text{ }^\circ\text{C}$).

Para determinação do ponto de fusão e da pureza da zidovudina utilizou se as mesmas condições acima, exceto na razão de aquecimento que foi realizada a $2 \text{ }^\circ\text{C}$

min^{-1} na faixa de temperatura 25 a 160 °C. As determinações foram realizadas em triplicata.

2.2.1.5.2 Termogravimetria (TG)

A caracterização termogravimétrica foi realizada em uma termobalança TGA-50 da Shimadzu. Para tanto foram utilizados cadinhos de platina com massa de amostra de ~4 mg sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL min^{-1}), com razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ na faixa de temperatura de 25 a 900 °C. Antes dos ensaios verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado com perdas de massa bem definidas.

Para o estudo cinético isotérmico, as curvas TG foram obtidas a partir do aquecimento das amostras até as temperaturas de 160, 170, 180, 190 e 200 °C, e mantidas em condições isotérmicas em atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}) durante o tempo necessário para uma perda de massa superior a 5%.

2.2.1.6 Difração de raios-X de pó (DRXP)

Os padrões de difração de raios-X de pó foram determinados em equipamento Philips modelo X'Pert, utilizando filtro de níquel, tubo com ânodo de CuK_α , em intervalo de 3 a 50° , com tempo de passo de 1 segundo.

2.2.1.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para avaliação morfológica das partículas de zidovudina, utilizou-se equipamento de MEV, modelo XL30 da marca Phillips. De modo a otimizar a baixa condutividade elétrica, as amostras foram previamente recobertas com ouro (350 \AA) sob vácuo com auxílio do equipamento Polaron modelo E 5000.

2.3 Resultados e discussão

2.3.1 Identificação do AZT por espectroscopia na região do IV

A região do infravermelho médio ($4000\text{-}200\text{ cm}^{-1}$) é comumente utilizada para a confirmação estrutural de fármacos, tendo ampla aplicação na identificação e controle de qualidade de produtos farmacêuticos. Os compêndios oficiais (European Pharmacopoeia, 2001; The United, 2003) preconizam a espectroscopia no IV como um dos métodos para identificação da zidovudina.

Como verificado na Figura 2.1 salvo as distintas intensidades de transmitância, o AZT apresenta espectro vibracional idêntico ao da SQR. O espectro da zidovudina mostra uma banda em 2100 cm^{-1} referente ao grupo azido. A banda em 1695 cm^{-1} representa os grupos C=O da timina. A banda em 1280 cm^{-1} caracteriza as ligações C-O-C da ribose e do grupo CH₂-OH ligado a esta. Por fim, as bandas entre 2820 e 3024 cm^{-1} representam os grupos CH, e em 3467 cm^{-1} está representado o grupamento NH da timina (Lambert *et al.*, 1987; Gremlich, Basel, 2002). As bandas visualizadas no espectro estão em consonância com as apresentadas por Araújo *et al.*, (2003).

2.3.2 Determinação da perda por dessecação

Muitos fármacos, nomeadamente aqueles que se encontram na forma de sal e são solúveis em água, têm tendência para adsorver a umidade atmosférica. O principal mecanismo de absorção de água está na formação de hidratos com locais de adsorção bem definidos.

O ensaio de perda por dessecação tem por finalidade determinar a quantidade de material volátil de qualquer natureza que é desprendida da amostra sob certas condições, sendo que em materiais farmacêuticos o valor percentual de umidade dá-se principalmente pela presença de água. Durante e após o processo de purificação de

fármacos é importante que se procedam a operações de dessecação uma vez que estas conduzem a uma melhor conservação pela diminuição das reações de decomposição química e fenômenos microbiológicos. Para o fármaco em questão, o teor de umidade especificado em todos os códigos oficiais consultados (The United, 2003; European Pharmacopoeia, 2001; British Pharmacopoeia, 2002) é de no máximo 1,0 %, determinado pelo método gravimétrico. Após dessecação em balança de halogênio, a zidovudina apresentou uma perda de massa de 0,59 % com coeficiente de variação nulo ($n = 3$), demonstrando teor de umidade aceitável segundo as monografias.

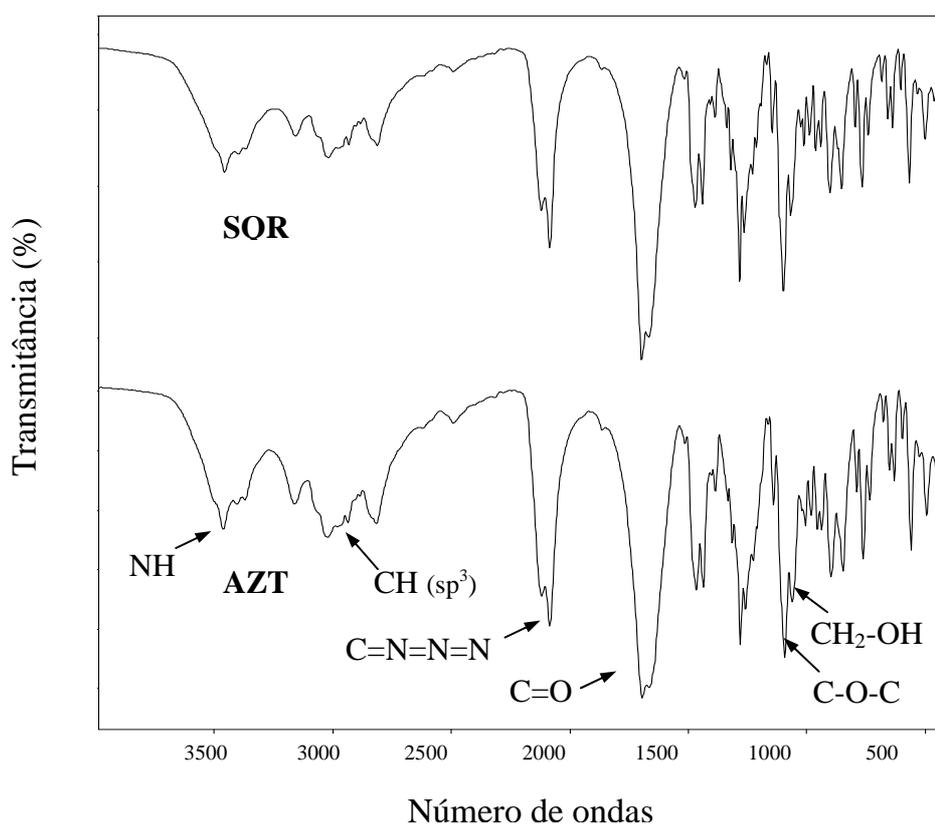


Figura 2.1: Espectros na região do infravermelho da substância química de referência (SQR) e AZT.

2.3.3 Determinação do poder rotatório específico $[\alpha]_D^{20}$

Fármacos são considerados substâncias opticamente ativas por desviarem o plano da luz polarizada quando esta passa através deles. A atividade óptica é função da estrutura química da substância e da sua concentração. A determinação do poder rotatório serve para estabelecer tanto a identidade quanto a pureza da substância.

O $[\alpha]_D^{20}$ da zidovudina verificado em triplicata foi caracterizado em $+61,94^\circ \pm 0,44^\circ$. O sinal positivo indica o caráter dextrógiro da molécula. De acordo com as farmacopéias consultadas (The United, 2003; European Pharmacopoeia, 2001; British Pharmacopoeia, 2002) a substância azidotimidina possui uma rotatividade entre $+60,5^\circ$ e $+63^\circ$, possibilitando então inferir qualitativamente que a amostra analisada corresponde ao AZT, possuindo esta pureza satisfatória.

2.3.4 Determinação da pureza por CLAE

Para a determinação quantitativa da pureza do AZT utilizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Entretanto foi necessário proceder com a validação da metodologia uma vez que foram feitas alterações nas especificações farmacopéicas (The United, 2003). A metodologia desenvolvida e validada será também utilizada para o doseamento de formulações sólidas orais do fármaco em questão (Capítulo IV).

2.3.4.1 Validação da metodologia analítica

A validação de uma metodologia analítica visa a certificação através de inferências qualitativas e quantitativas de que um método é adequado ao objetivo pretendido. Desta maneira foi realizada a validação da metodologia de quantificação de AZT por CLAE. Para tanto foram avaliados parâmetros de seletividade, linearidade, precisão e exatidão do método proposto.

a) Determinação da seletividade

A seletividade ou especificidade de um método avalia a capacidade deste de quantificar a substância de interesse em detrimento de outros componentes da amostra, tais como adjuvantes, impurezas, produtos de degradação. No estudo de seletividade do método proposto, verificou-se que a presença de excipientes a exemplo da hipromelose, celulose microcristalina e estearato de magnésio não influenciam na quantificação da zidovudina (Figura 2.2).

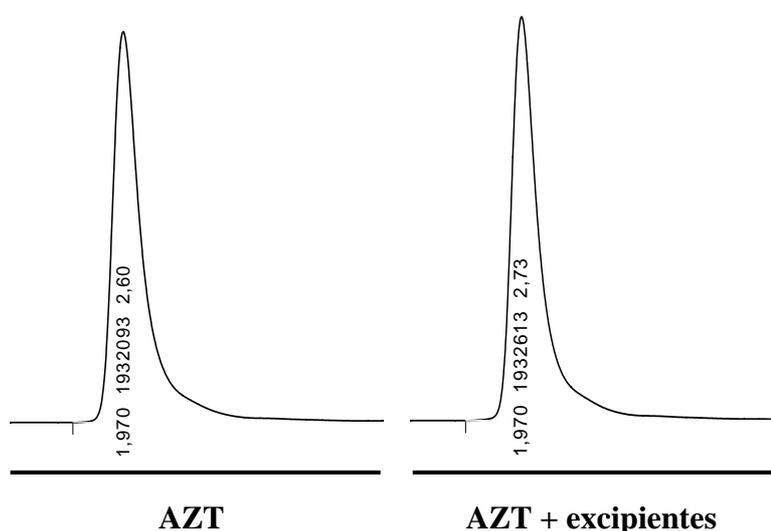


Figura 2.2: Cromatogramas das soluções de AZT e AZT + excipientes.

b) Determinação da linearidade

A linearidade de um método traduz a sua validade sendo determinado através da construção de uma curva de calibração que atenda a lei de Lambert e Beer. A avaliação da curva de calibração é realizada por meio da verificação estatística de sua linearidade.

De acordo com a Resolução nº 899 de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003), na validação de uma curva de calibração para determinação quantitativa de princípio

ativo em matéria-prima ou produto acabado deve-se atender o estipulado para Categoria I, que preconiza que a curva deve contemplar de 80 a 120 % da concentração teórica do teste.

Respeitando a legislação, construiu-se a curva de calibração para doseamento do AZT na faixa de 32 – 48 $\mu\text{g mL}^{-1}$, uma vez que a concentração teórica do teste foi de 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados da análise de regressão linear e análise de variância da curva de calibração são demonstrados nas Tabelas 2.1 e 2.2, respectivamente.

Tabela 2.1: Dados estatísticos da análise de regressão linear da curva de calibração.

Fatores	valor	S	LC_{sup}¹	LC_{inf}²	t_{calc} (0,05)³	t_{crit} (0,05)
Interseção (a)	56038,67	21313,63	1250,33	1108,27	2,629	2,447
Inclinação (b)	44378,55	525,18	43028,53	45728,57	84,501	2,447

¹ Limite de confiança superior, ² Limite de confiança inferior, ³ Calculado para n-1=6

Tabela 2.2: Análise de variância (ANOVA) da regressão linear da curva de calibração.

Varição	GI	SQ	MQ	F_{calculado}	F_{significação}
Regressão	1	3,7 x 10 ¹¹	3,7 x 10 ¹¹	7140,43	4,4 x 10 ⁻⁹
Resíduo	5	2,59 x 10 ⁸	5,18 x 10 ⁷		
Total	6	117,696			

Os resíduos refletem o comportamento aleatório do erro sendo regra importante na verificação do ajuste de um modelo. Neste sentido, o modelo é correto se os resíduos apresentarem uma variação aleatória em torno do zero. O gráfico de resíduos da curva de calibração (Figura 2.3) não evidenciou tendência na distribuição, qualificando então a linearidade do método.

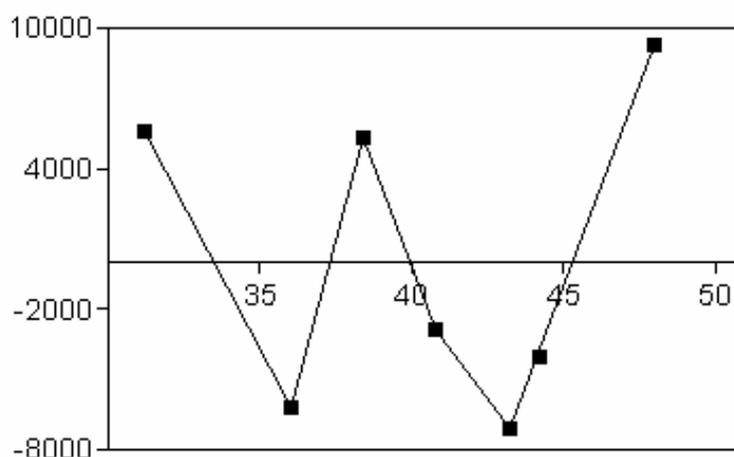


Figura 2.3: Plotagem dos resíduos para a regressão linear da curva de calibração do AZT.

De acordo com os coeficientes de regressão linear calculados e o coeficiente de linearidade encontrado ($r^2 = 0,9993$) pode-se concluir que a curva de calibração da zidovudina demonstra um comportamento linear significativo. O motivo dos limites de confiança da interseção não incluírem o valor zero é explicado pelo fato da curva ser construída em um intervalo muito estreito (e provavelmente muito acima do limite de quantificação), o que não inviabiliza o resultado uma vez que esta apresenta uma boa linearidade dentro de um intervalo especificado.

c) Verificação da repetibilidade e precisão intermediária

A repetibilidade de um método traduz a precisão do mesmo nas mesmas condições experimentais e num curto espaço de tempo. Já a precisão intermediária reflete a capacidade de um método de resistir a variações dos resultados quando analisados em um espaço de tempo maior, como em dias consecutivos.

Para avaliar a repetibilidade e a precisão intermediária do método de doseamento da zidovudina foram feitas seis injeções consecutivas de amostras com concentração de $40 \mu\text{g mL}^{-1}$ em um mesmo dia, replicando o experimento no dia seguinte. O coeficiente de variação encontrado para as análises de repetibilidade foi de 0,08 %,

enquanto que para a precisão intermediária este se mostrou em 0,35 %, garantindo assim uma adequada precisão do método, visto que a legislação (Brasil, 2003) admite valores até 5 %.

d) Identificação da exatidão do método

A exatidão de um método analítico reporta o quanto as mensurações verificadas estão próximas do valor teórico. A verificação da exatidão pode ser realizada através da contaminação de uma solução amostra com uma solução padrão de concentração conhecida, fazendo com que se obtenha uma concentração teórica. A exatidão é verificada avaliando-se o quão próximo é o valor calculado em relação ao valor teórico.

A metodologia de doseamento da zidovudina apresentou uma exatidão de 99,22 % \pm 0,47 %, demonstrando satisfatória exatidão para o método.

Após a validação do método analítico procedeu-se a determinação da pureza da zidovudina utilizando-se como referência uma solução padrão da substância química de referência (SQR). A pureza determinada para o AZT foi de 99,15 % \pm 0,21 %, representando a média de três determinações. A farmacopéia americana (The United, 2003) estipula que o AZT matéria-prima deve conter entre 97 e 102 % de azidotimidina, confirmando então a adequada pureza da amostra.

2.3.5 Estudo termoanalítico por DSC e TG

2.3.5.1 Caracterização termoanalítica do AZT

Os métodos termoanalíticos vêm sendo amplamente aplicados ao estudo de fármacos. Mesmo não constituindo técnicas oficiais, são muitos os trabalhos que se utilizam dessas metodologias como alternativas na caracterização e controle de qualidade de materiais farmacêuticos (Moneghini *et al.*, 2004; Vecchio *et al.*, 2004;

Bán *et al.*, 2004; Odabasoglu *et al.*, 2005; Yuexian, Junfen, Chuan, 2005). Técnicas termoanalíticas fornecem dados acerca das alterações nas características físico-químicas de fármacos quando submetidos a um programa controlado de temperatura. Dentre todas as técnicas desse grande grupo, as mais utilizadas na caracterização de materiais farmacêuticos são a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a termogravimetria (TG).

A zidovudina foi caracterizada termicamente através de DSC e TG. A curva DSC do AZT (Figura 2.4) demonstra um primeiro evento endotérmico, na faixa de temperatura de 114 °C e 134 °C, com um consumo de energia de 103,71 J g⁻¹, característico do processo de fusão da substância. A curva DSC ainda demonstra que a substância apresenta um T_{onset} de fusão de ~122 °C, confirmando o preconizada na literatura (Deutsches, 1996). O processo de decomposição tem início na temperatura de 177 °C e é evidenciado por dois eventos consecutivos. O primeiro, exotérmico, ocorre na faixa de temperatura de 177 e 251 °C ($\Delta H_{fus\tilde{a}o} = 876,74$ J g⁻¹), com temperatura de pico de 234 °C. O segundo, de menor intensidade e endotérmico, entre 251 e 350 °C ($\Delta H_{fus\tilde{a}o} = 286,06$ J g⁻¹) representado por dois pequenos picos em 261 °C e 289 °C.

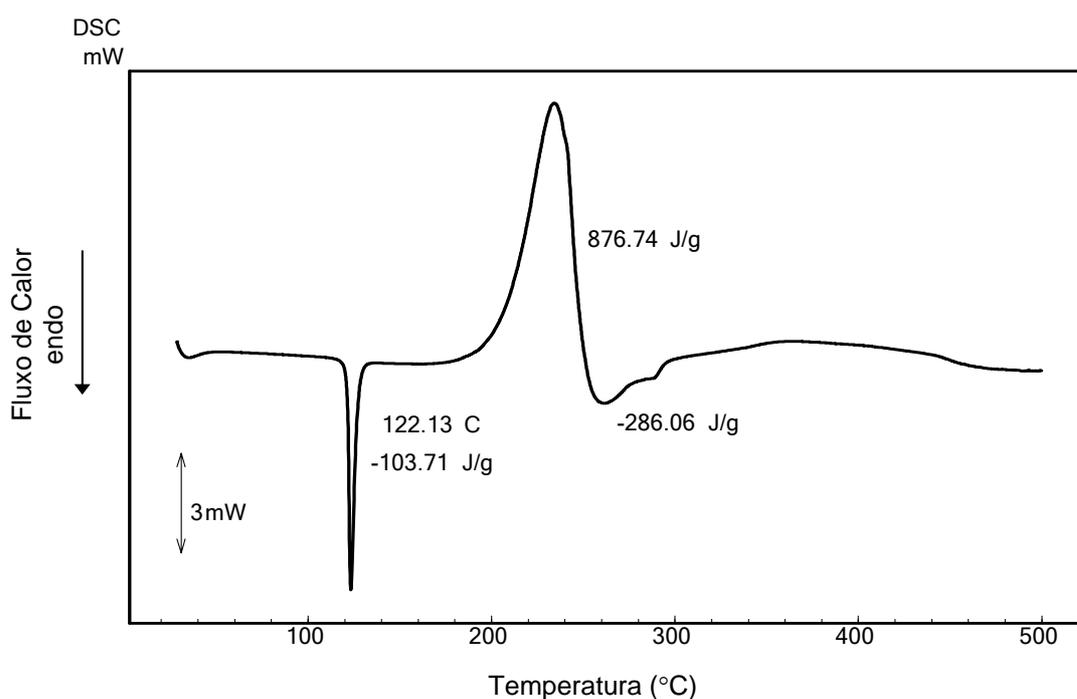


Figura 2.4: Curva DSC do AZT obtida em atmosfera de N₂ a 10 °C min⁻¹.

A curva termogravimétrica da zidovudina (Figura 2.5) apresenta três eventos bem definidos. O primeiro ocorre entre 185 e 254 °C com perda de massa (Δm) de 25,6 %. O segundo evento ocorre entre 256 e 336 °C com $\Delta m = 46,6$ %. O último evento está relacionado à carbonização e eliminação do material carbonáceo do AZT ocorrendo na faixa de 333 a 889 °C, com perda de massa de 29 %. De acordo com Araújo e colaboradores (2003), estes eventos são decorrentes da degradação da zidovudina levando à formação de timina e 2-furanometanol.

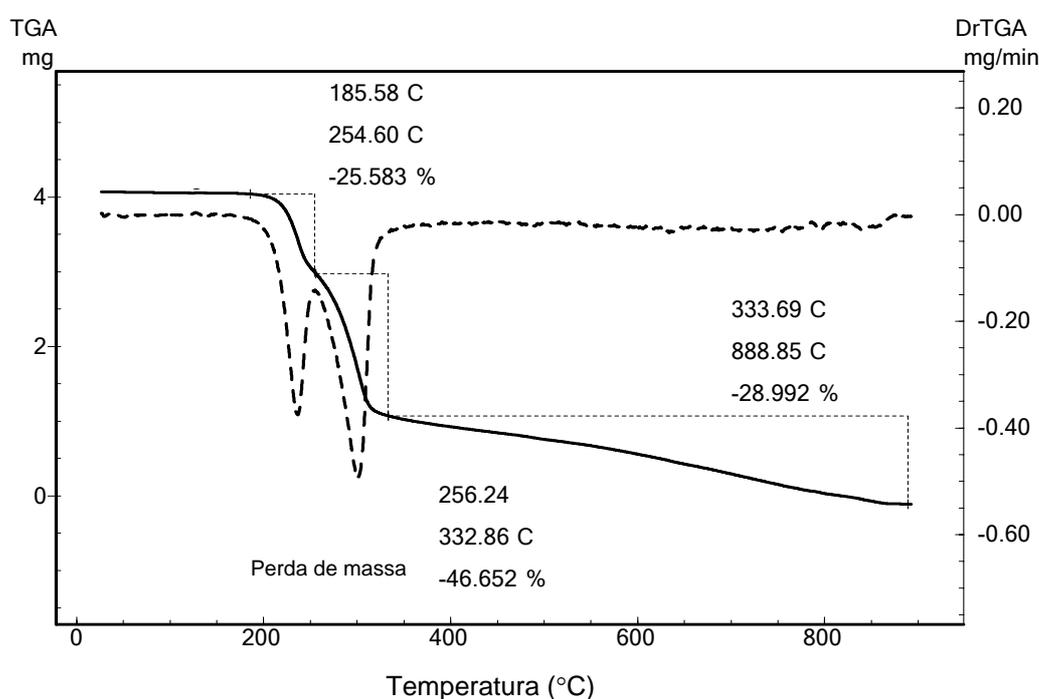


Figura 2.5 Curva termogravimétrica e primeira derivada do AZT em atmosfera de N_2 .

2.3.5.2 Determinação da pureza do AZT por DSC

A determinação do ponto de fusão a partir de métodos calorimétricos vem sendo bastante utilizada como método de avaliação do grau de pureza de fármacos (Windmann, Sherrer, 1991). Através da DSC pode-se determinar a faixa de fusão de uma substância e, baseando-se na equação de van't Hoff (2.3), é possível determinar a fração molar de impurezas contidas neste material.

$$T_f = T_0 - x_2 \times \left(\frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \right) \quad (2.3)$$

onde: T_f representa a temperatura de fusão das impurezas no processo de fusão, T_0 o ponto de fusão do maior componente expresso em graus Kelvin (K), R a constante dos gases ($8,3143 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), x_2 a fração molar das impurezas na fase líquida e ΔH_f o calor de fusão do maior componente expresso em J mol^{-1} .

Quando uma substância é submetida a um aquecimento, o conjunto das impurezas é fundido formando no sistema uma fase líquida. Acima desta temperatura então, a fase sólida consiste somente em substância pura (Araújo, 2003a). Quando a fase eutética das impurezas é formada a temperatura decresce fazendo com que a fração molar das impurezas na fase líquida seja constantemente diminuída, desde que a substância pura dissolva na solução eutética. A Equação 2.4 descreve esta relação.

$$X = x_2 \times \frac{1}{F} \quad (2.4)$$

onde: $\frac{1}{F}$ é a fração fundida.

A equação 2.4 pode ser substituída na equação 2.3 dando origem a uma expressão que descreve a relação linear entre temperatura de fusão das impurezas (T_f) e fração fundida $\left(\frac{1}{F} \right)$.

$$T_f = T_0 - x_2 \times \left(\frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \right) \times \frac{1}{F} \quad (2.5)$$

A determinação da pureza por DSC é explicada pela teoria da não linearidade, ou seja, a área onde normalmente é iniciada a fusão é decorrente da fusão das impurezas, justificando um processo não linear.

O evento de fusão corresponde à porção endotérmica da curva DSC que se afasta da linha base, retornando posteriormente à mesma. A temperatura de fusão é obtida

pelo início extrapolado da curva, sendo definida pelo ponto de interseção da tangente com o ponto máximo de inclinação, do lado principal do pico com a linha base extrapolada.

A Figura 2.6 apresenta a endoterma de fusão do AZT obtida numa razão de aquecimento de 2 °C min^{-1} . De acordo com a curva, pode-se inferir que a endoterma de fusão do AZT inicia em torno de 120 °C consumindo $102,60\text{ J g}^{-1}$. A pureza da zidovudina calculada em triplicata mostrou-se em torno de $99,20\% \pm 0,03\%$ ($n = 3$), com um fator de correção calculado para as impurezas de $8,30\%$ (Figura 2.7). O resultado é consoante com o determinado por CLAE, de $99,15\%$. Com base nos resultados do ensaio percebe-se uma pureza satisfatória para o AZT considerando que os ensaios foram realizados com a matéria-prima e não a SQR.

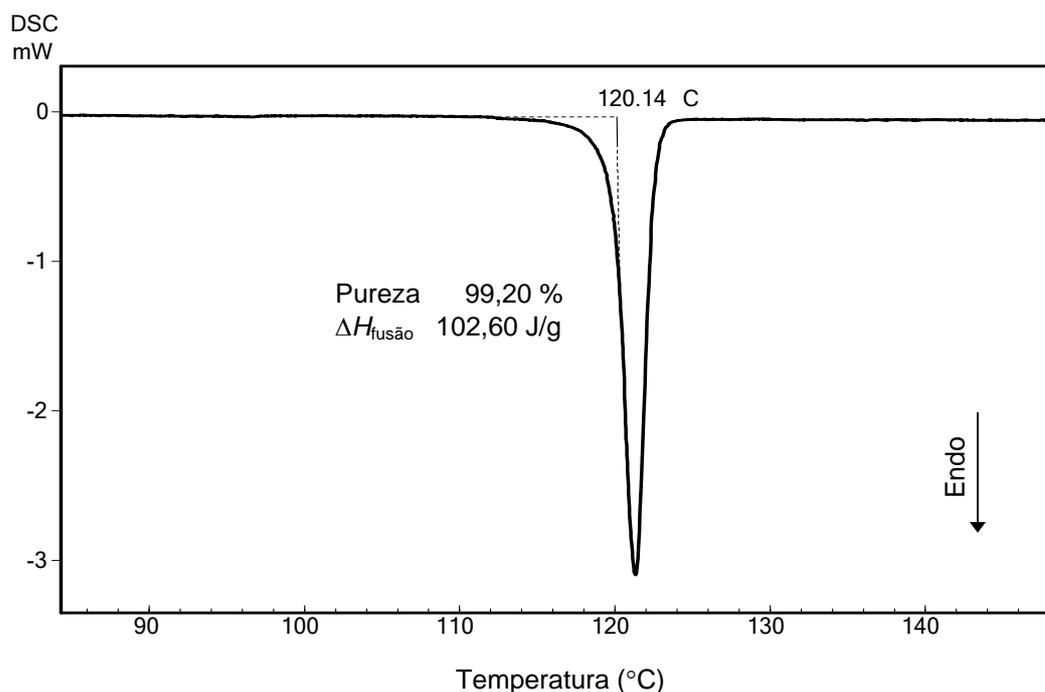


Figura 2.6: Curva DSC do AZT matéria-prima sob atmosfera de N_2 e razão de aquecimento de 2 °C min^{-1} , evidenciando o evento de fusão.

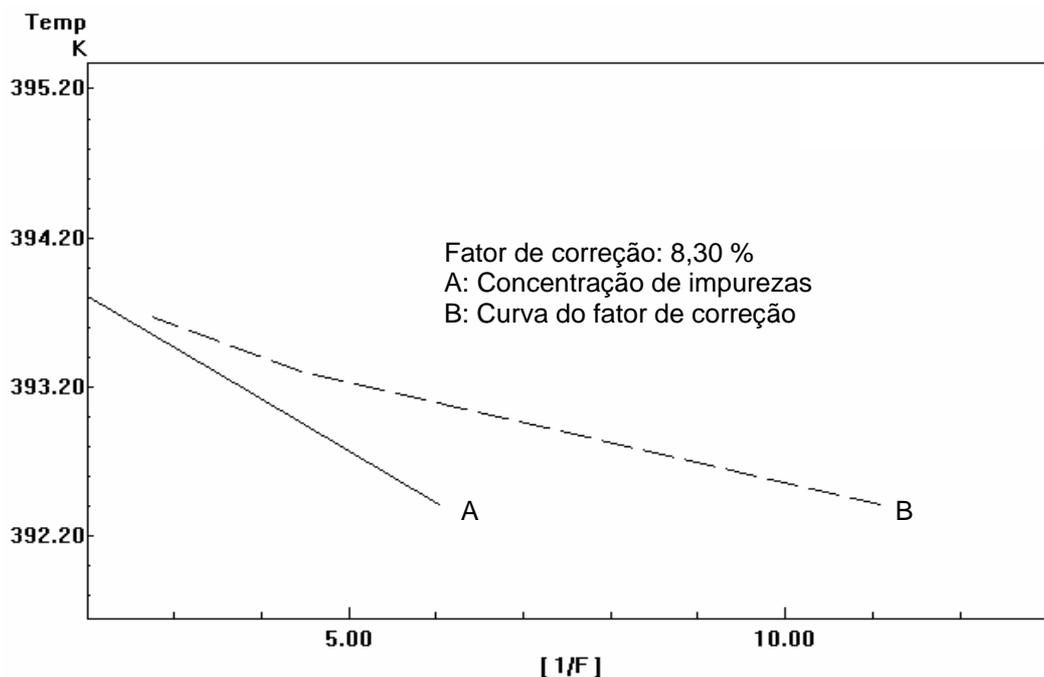


Figura 2.7: Gráfico de linearização de van't Hoff obtido a partir da curva DSC do AZT.

2.3.5.3 Estudo cinético de decomposição do AZT

A literatura relata inúmeros estudos cinéticos baseados em termogravimetria (TG) com o intuito de elucidar mecanismos de reação no estado sólido, tais como: decomposição térmica, oxidação, redução, cristalização e outros (Giron, 1998; Huang *et al*, 2001). Um dos métodos empregados no estudo cinético de fármacos é o que utiliza um platô de aquecimento constante próximo da temperatura de decomposição da amostra, dito método isotérmico. Neste método o cálculo da energia de ativação é baseado na equação de Arrhenius (Equação 2.6).

$$k(T) = A \times e^{-\frac{E}{RT}} \quad (2.6)$$

onde: A representa o fator frequência, E a energia de ativação, R a constante geral dos gases e T a temperatura absoluta.

O gráfico demonstrado na Figura 2.8 evidencia as isotermas utilizadas na determinação da energia de ativação (E) do AZT. A verificação foi realizada

utilizando-se os dados referentes ao tempo necessário para que houvesse uma perda de massa mínima de 5 %.

A Figura 2.9 apresenta o gráfico de regressão linear da perda de massa relacionando tempo (t) e temperatura (T). A inclinação da reta é definida pelo coeficiente angular (a), onde a energia de ativação pode ser definida multiplicando-se (a) pela constante geral dos gases R ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). A regressão linear calculada para os dados cinéticos do AZT forneceu a equação da reta 2.7, com coeficiente de correlação linear de 0,9952.

$$y = -12,71767x + 24,16053 \quad (2.7)$$

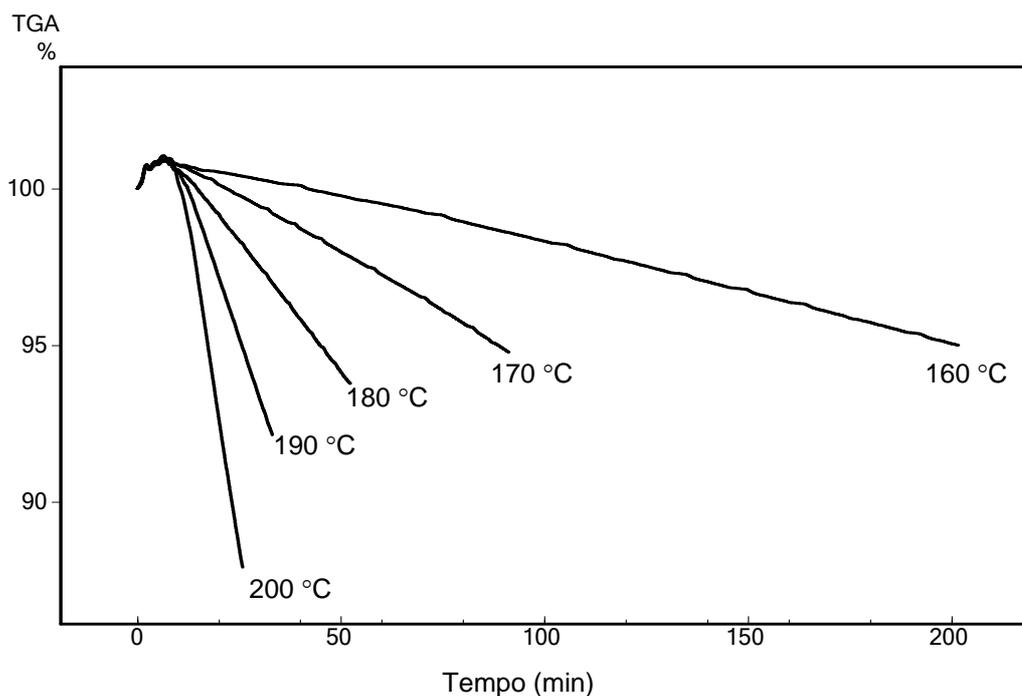


Figura 2.8: Curvas termogravimétricas isotérmicas do AZT em diferentes temperaturas na atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}).

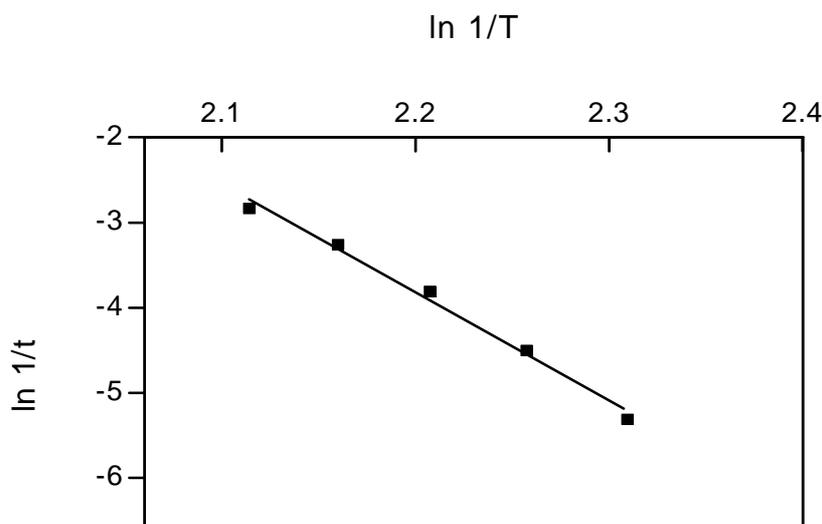


Figura 2.9: Linearização da razão tempo (t) e temperatura (T) utilizando dados das isotermas para 5 % de perda de massa.

A energia de ativação calculada para o AZT foi de $105,74 \text{ KJ mol}^{-1}$. Sendo o tempo de estabilidade de um fármaco àquele onde no máximo 10 % da substância esteja na forma degradada (Nudelman, 1975; The United, 2003), calculou-se a estabilidade (em dias) da zidovudina com base na equação 2.7, utilizando $25 \text{ }^\circ\text{C}$ como padrão de temperatura ambiente. Dessa forma, e levando-se em consideração que a equação fornece o resultado em tempo (min) para que 5 % do fármaco tenha sido degradado, calculou-se através da linearidade que esta permite, uma diminuição de 10 %. O resultado foi um tempo estimado de estabilidade de 427 dias, ou seja, aproximadamente 14 meses a partir da data da análise (04/2004).

2.3.6 Difração de raios-X de pó (DRXP)

A difração de raios-X, em especial a DRX de Pó, é essencialmente importante na físico-química farmacêutica por ser o método mais fácil e rápido de obter informações fundamentais sobre a estrutura física de uma substância (Brittain, 2001). A DRXP tem

sido extensivamente utilizada no estudo quantitativo de misturas cristalinas e em menor intensidade na determinação do grau de cristalinidade (Stephenson, Forbes, Reutzel-Edens, 2001).

De acordo com a Figura 2.10 pode-se perceber qualitativamente que os difratogramas da SQR e do AZT são bastante semelhantes, confirmando a identidade e relativa pureza da amostra pela ausência de raias dessemelhantes. Entretanto, para uma afirmação mais ponderada acerca da identidade e pureza deve-se proceder com a análise individual das raias de reflexão assim como com a determinação das distâncias interplanares (d) das amostras.

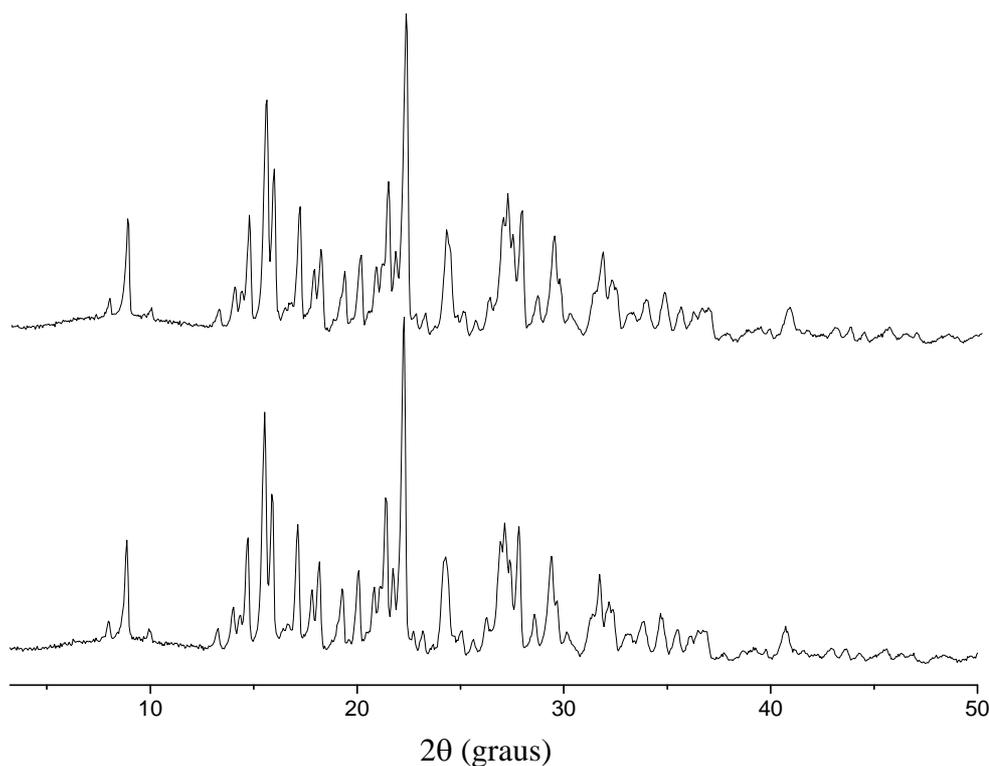


Figura 2.10: Difratogramas de raios-X de pó referentes a SQR e ao AZT obtidos na faixa de 3-50 ° (2θ).

Bragg e Bragg (1918) explicaram a difração de raios-X usando um modelo no qual os átomos de um cristal estão arranjados regularmente no espaço e podem ser considerados como camadas em folhas paralelas separadas por uma distância fina e

definida, chamada distância interplanar (d). As distâncias interplanares de uma amostra podem ser facilmente obtidas com o auxílio da Equação de Bragg (2.7).

$$\text{sen } \theta = \frac{n\lambda}{2d} \quad (2.7)$$

onde: n é um número inteiro, neste caso 1 (um), λ comprimento de onda dos feixes de raios incidentes (para Cu – 1,54056 Å).

A Tabela 2.3 traz a distância interplanar e a intensidade relativa (I/I_0) das raias de reflexão calculadas para a SQR e AZT. Pode-se perceber que o número de raias é o mesmo para ambas amostras e que a posição destas não difere significativamente, traduzindo a possibilidade de terem hábitos cristalinos iguais. A farmacopéia americana (The United, 2003) limita em $\pm 0,2$ graus a variação entre as raias de reflexão para uma mesma substância.

A cristalinidade de um fármaco é um importante parâmetro que define suas propriedades físicas e químicas. A utilização de raios-X para determinar o grau de cristalinidade de materiais foi intensivamente estudada durante a década de 1960, principalmente pelos trabalhos de Ruland (1961). O método de Ruland aplica uma relação simples entre as áreas dos picos cristalinos e o halo amorfo de um difratograma de raios-X, sendo a cristalinidade determinada através da integração entre as áreas, dada pela equação (2.8).

$$X_c^{rel} = \frac{I_c}{I_a} \times 100 \quad (2.8)$$

onde: X_c^{rel} é a cristalinidade relativa, I_c é a integração dos picos de difração e I_a é a integração do halo amorfo.

A cristalinidade relativa (X_c^{rel}) determinada pelo método de Ruland para a zidovudina, foi de 75,16 %.

Tabela 2.3: Valores calculados das distâncias interplanares e intensidades relativas para a SQR e AZT.

SQR			AZT		
2 θ (graus)	d (Å)	I/I ₀ (%)*	2 θ (graus)	d (Å)	I/I ₀ (%)
8,87	9,9987	42	8,87	9,9987	39
14,73	6,0629	42	14,73	6,0629	40
15,58	5,7401	77	15,53	5,7594	74
17,18	5,2193	46	17,13	5,2353	44
20,13	4,4793	30	20,08	4,4911	31
22,28	4,0670	100	22,28	4,0670	100
24,23	3,7568	38	24,28	3,7495	35
27,18	3,3752	50	27,13	3,3811	44
29,43	3,1375	37	29,38	3,1426	35
31,78	2,9272	33	31,73	2,9317	30

* Intensidade relativa: corresponde a intensidade em porcentagem de uma raia de reflexão em relação àquela de maior intensidade e que corresponde a 100 %.

2.3.7 Avaliação morfológica das partículas do AZT

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) caracteriza os materiais farmacêuticos principalmente quanto à forma, estrutura e tamanho das partículas, assim como permite avaliar qualitativamente a sua homogeneidade.

As fotomicrografias da zidovudina estão demonstradas na Figura 2.11. Como verificado em (A) com magnificação de 50x, o AZT apresenta-se relativamente homogêneo no tocante ao tamanho e distribuição de partículas. Entretanto, com aumento da magnificação para 1000x (B) percebe-se que o pó é composto por partículas de tamanhos bastante distintos, como visualizado também no aumento de 2000x (C) e (D) onde podem ser vistas partículas de tamanho inferior à primeira (B)

formando agregados juntamente com material amorfo. A grande maioria das partículas analisadas está na forma cristalina, confirmando a alta cristalinidade determinada na difração de raios-X. Através da análise das imagens (B), (C) e (D) pode-se supor que a estrutura cristalina do AZT é preferencialmente ortorrômbica. A fotomicrografia (D) permite visualizar partículas de fármaco na forma amorfa aderidas à superfície de cristais, resultado da energia livre (de Gibbs)⁵ de superfície das primeiras.

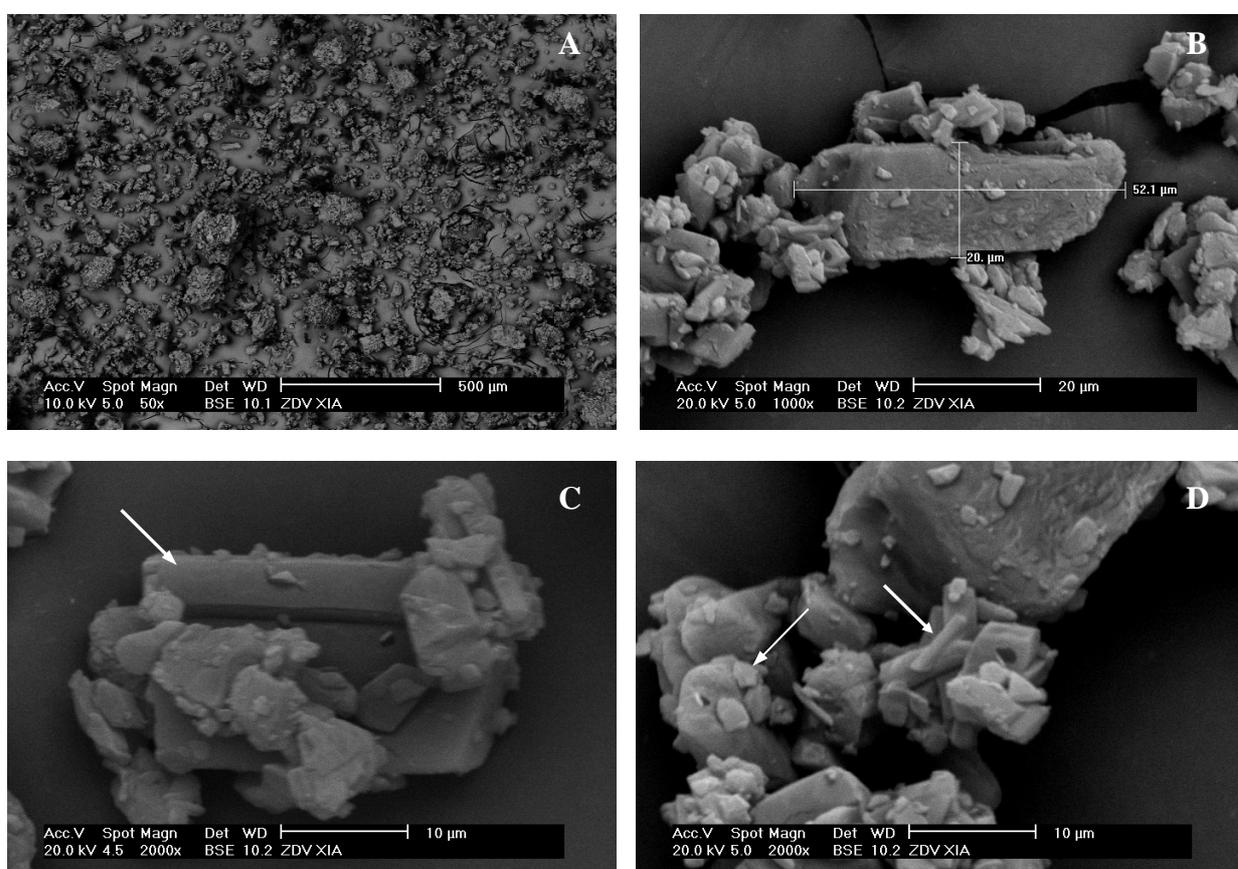


Figura 2.11: Fotomicrografias do AZT nas magnificações de 50x, 1000x e 2000x.

⁵ A Energia de Gibbs esta relacionada a energia livre de reação, neste caso, relacionada a tensão superficial, sendo condicionada principalmente a sistemas sólidos com temperatura e pressão constantes. É dada por $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.

2.4 Conclusões

Os ensaios utilizados para a caracterização físico-química da zidovudina mostraram-se adequados e viáveis constituindo aplicações vantajosas na caracterização de matérias-primas. De acordo com os resultados é possível lançar mão de afirmativas que concluem o presente capítulo.

Os ensaios utilizados para a identificação da zidovudina, a exemplo da espectroscopia no infravermelho e do poder rotatório específico demonstraram a similaridade desta com a SQR qualificando-a como azidotimidina.

A identificação da zidovudina também foi possível com auxílio da calorimetria exploratória diferencial (DSC) que pode identificar com precisão o ponto de fusão desta e também através da difração de raios-x de pó, onde pode ser comparado o padrão das raias de reflexão da SQR e do AZT, confirmando a identidade.

A utilização da análise térmica representada neste trabalho pela DSC e TG garantiu a identificação de várias características da amostra, tais como perfil termoanalítico, pureza, estabilidade térmica e tempo de validade (estimado pela termoestabilidade).

A DRXP possibilitou a identificação da amostra através dos padrões de difração da zidovudina, permitindo o cálculo das distâncias interplanares (d), fornecendo ainda resultados qualitativos sobre a pureza e quantitativos acerca do grau de cristalinidade da amostra.

O estudo das imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) forneceu informações qualitativas sobre o tamanho das partículas e sua homogeneidade. Foi possível também inferir sobre a provável configuração do hábito cristalino da amostra.

2.5 Referências bibliográficas

ARAÚJO, A.A.S. **Análise térmica e determinação de parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas e novas especialidades de zidovudina (AZT)**. 2003a. 241p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

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. **International Journal of Pharmaceutics**, v.260, p.303-314, 2003.

BÁN, M.; MADARÁSZ, J.; BOMBICZ, P.; POKOL, G.; GÁL, S. Termal and structural study on the lattice compound 1,4-diammoniumbutane bis(theophyllinate). **Thermochimica Acta**, v. 420, n. 1-2, p. 105-109, 2004.

BRAGG, W.H.; BRAGG, W.L. **X-rays and Crystal Structure**. G. Bell & Sons, London, 1981, 211p

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Brasília, DF. D.O.U 02/03/2003.

BRITISH PHARMACOPOEIA. **The Stationery Office**. London, 2002.

BRITTAIN, H.G. Difração de Raios-X: Aplicações Farmacêuticas da Difração de Raios-x em Pós. **Pharmaceutical Technology**, v. 5, n. 3, p. 22-30, 2001.

BUCKTON, G.; RUSSEL, S.J.; BEEZER, A.E. Pharmaceutical calorimetry: a selective review. **Thermochimica Acta**, v. 193, p. 195-214, 1991.

DEUTSCHES Arzneibuch 10. **Aufl. Stuttgart**: Deutscher Apotheker, Eschborn: Govi, 1996.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 4 ed. **Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia**. Council of Europe, Strasbourg, 2001.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4^a ed., São Paulo: Atheneu, 1988. Parte 1.

FORD, J.L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical Thermal Analysis**. John Wiley & Sons, New York, 1989, 313p.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. Part 1. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, p. 191-199, 1998.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.

GREMLICH, H.U.; BASEL, N.A.G. Infrared and Raman Spectroscopy. In: GÜNZLER, H.; WILLIAMS, A (ed). **Handbook of Analytical Techniques**. Vol. I. Wiley-VHC, Weinheim, 2002, 559p.

HUANG, Y.; CHENG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. The thermal analysis study of the drug captopril. **Thermochimica Acta**, v. 367, p. 43-58, 2001.

LAMBERT, F.B.; SHURVELL, H.F.; LIGHTNER, D.; COOKS, R.G. **Introduction to organic spectroscopy**. Macmillan, New York, 1987, 454p.

MACÊDO, R.O.; GOMES DO NASCIMENTO, T.; SOARES ARAGÃO, C.F.; BARRETO GOMES, A.P. Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 59, p. 657-661, 2000.

MONEGHINI, M.; KIKIC, I.; PERISSUTTI, B.; FRANCESCHINIS, E.; CORTESI, A. Characterisation of nimesulide-betacyclodextrins systems prepared by supercritical fluid impregnation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, n. 3, p. 637-644, 2004.

NUDELMAN, N.E.S. **Estabilidad de Medicamentos**. El Ateneo, Buenos Aires, 1975, 187p.

ODABASOGLU, M.; TURGUT, G.; KARADAYI, N.; BÜYÜKGÜNGÖR, O. The investigation of crystal structure, spectroscopic and thermal properties of *p*-(*p*-

acetylphenylazo)-*o*-allylphenol and *p*-(*p*-bromphenylazo)-*o*-allylphenol. **Dyes and Pigments**, v. 64, n. 3, p. 271-278, 2005.

RULAND, W. X-ray determination of crystallinity and diffuse disorder scattering. **Acta Crystallographyca**, v. 14, p. 409-417, 1961.

STEPHENSON, G.A.; FORBES, R.A.; REUTZEL-EDENS, S.M.; Characterization of the solid state: quantitative issues. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 67-90, 2001.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 26 ed. Rochville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2003.

VAN SOEST, J.J.G.; TOURNOIS, H.; WIT, D.; VLIEGENTHART, F.G. Short-range structure in (partially) crystalline potato starch determined with attenuated total reflectance Fourier-transform IR spectroscopy. **Carbohydrate Research**, v. 279, p. 201-214, 1995).

VECCHIO, S.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; TOMASSETTI, M. Thermal analysis study on vaporization of some analgesics. Acetanilide and derivatives. **Thermochimica Acta**, v. 420, n. 1-2, p. 99-104, 2004.

WATSON, D.G. **Pharmaceutical Analysis**. Churchill Livingstone, London, 1999, 337p.

WIDMANN, G.; SCHERRER, O. A new program for DSC purity analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 37, p. 1957-1964, 1991.

YUEXIAN, F.; JUNFEN, L.; CHUAN, D. Preparation and study on the inclusion complexes of two tanshinone compounds with β -cyclodextrin. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v.61, n.1-2, p.135-140, 2005.

CAPÍTULO III

Caracterização físico-química da hipromelose

Não diferente dos fármacos, os excipientes que constituem uma forma farmacêutica devem também ser caracterizados de forma a otimizar o desenvolvimento de medicamentos, garantindo a qualidade e eficácia do produto final. Este capítulo constitui uma seqüência do anterior, avaliando alguns parâmetros físico-químicos da hipromelose. Ensaio de caracterização como os preconizados pelas farmacopéias são aplicados, assim como a avaliação da performance reológica. Metodologias termoanalíticas, cristalográficas e microscópicas são também utilizadas no estudo das propriedades da hipromelose.

3.1 Introdução

Assim como com os fármacos, a caracterização tecnológica de excipientes é de fundamental importância para o desenvolvimento racional de medicamentos. O conhecimento de parâmetros físico-químicos fornece dados qualitativos e quantitativos importantes quando no estudo de pré-formulação, podendo ainda ser utilizados como marcadores de qualidade.

A hipromelose (celulose, 2-hidroxipropil metil éter), também conhecida por hidroxipropilmetilcelulose ou pela abreviação HPMC é um derivado éter de celulose que apresenta substituições metil e hidroxipropil, constituindo polímeros que variam quanto ao grau de substituição desses grupamentos e quanto à viscosidade (Kibbe, 2000).

Os vários tipos de hipromelose são amplamente utilizados na constituição de formas farmacêuticas orais, como aglutinantes, agentes de revestimento e formadores de matrizes de liberação prolongada de fármacos. São também utilizados como emulsificantes, agentes de suspensão e estabilização em géis e pomadas (Kibbe, 2000; Koester, 2003).

O objetivo deste capítulo é caracterizar tecnologicamente o excipiente hipromelose nas suas variações K4M e K15M. Para tanto, são utilizadas técnicas farmacopéicas de identificação e análise reológica do polímero em solução. Objetivando melhor caracterizar o material, são também utilizadas técnicas termoanalíticas, cristalográficas e microscópicas.

3.2 Materiais e Métodos

A hipromelose ou hidroxipropilmetilcelulose 2208 de acordo com a Farmacopéia Americana (The United, 2003), designada comercialmente como Methocel[®] K4M Premium e Methocel[®] K15M Premium, ambos provenientes da Dow Chemical Company foi doada pela empresa Colorcon de acordo com a descrição: Methocel[®] K4M Premium IF10811, lote QF14012N12, data 28/06/02 e Methocel[®] K15M Premium IF10823, lote PK28012N31, data 08/05/02, respectivamente.

3.2.1 Métodos

3.2.1.1 Ensaios de identificação

A identificação da HPMC K4M e HPMC K15M foi realizada mediante três ensaios (Tabela 3.1), sendo os resultados expressos conforme especificado pelas Farmacopéias Americana (The United, 2003) e Japonesa (The Japanese Pharmacopoeia, 2001).

Tabela 3.1: Ensaios de identificação preconizados na literatura farmacopéica (The United, 2003; The Japanese Pharmacopoeia, 2001).

Ensaio	Descrição
A	Verificação da estabilidade frente a soluções ácidas e básicas
B	Verificação da opalescência de uma solução 1 % resfriada a 20 °C
C	Verificação da formação de filme fino após evaporação da solução B

Complementando os ensaios anteriores foi realizada também a determinação do pH de uma solução a 1 % (m/v) (The International Pharmacopoeia, 1994).

3.2.1.2 Determinação da perda por dessecação

O teor de umidade foi determinado pelo método gravimétrico, utilizando-se balança analítica de halogênio Ohaus, modelo MB 45. Utilizou-se uma massa de aproximadamente 500 mg de amostra. A determinação foi realizada na temperatura de 105 °C até a estabilização da massa. O ensaio foi realizado em triplicata, sendo os valores expressos em porcentagem de perda de água.

3.2.1.3 Avaliação da viscosidade

As características reológicas das amostras foram avaliadas com o auxílio do viscosímetro rotacional Haake, modelo VT550. As amostras foram preparadas na concentração de 2 % (m/v) e os reogramas obtidos pela representação gráfica da viscosidade (η) em função da velocidade de cisalhamento (D).

3.2.1.4 Caracterização termoanalítica (DSC e TG)

As curvas DSC foram obtidas em uma célula DSC-50 da Shimadzu utilizando cápsulas de alumínio parcialmente fechadas com ~2 mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 500 °C. O equipamento foi previamente calibrado com índio (pf 156.6 °C; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28.54 \text{ J g}^{-1}$) e zinco (pf 419.6 °C).

Para determinação da transição vítrea (T_g) dos polímeros foi utilizado o equipamento DSC-60 da Shimadzu, com cápsulas de alumínio parcialmente fechadas contendo ~2 mg de amostra em atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹ nas duas primeiras etapas e 30 °C min⁻¹ na última

etapa, na faixa de 25 a 250 °C, realizando ciclos alternados de aquecimento e resfriamento.

As curvas TG foram obtidas em uma termobalança TGA-50 da Shimadzu. Foram utilizados cadinhos de platina com massa de amostra de ~4 mg sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 900 °C. Anteriormente aos ensaios foi verificada a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado com perdas de massa bem definidas.

3.2.1.5 Difração de raios-X

Os padrões de difração de raios-X de pó foram determinados em equipamento Philips, modelo X'Pert, utilizando filtro de níquel, tubo com ânodo de CuK_α, em intervalo de 3 a 70°, com tempo de passo de 1 segundo.

3.2.1.6 Microscopia eletrônica de varredura

Para avaliação morfológica das partículas de hipromelose, utilizou-se equipamento de MEV, modelo XL30 da marca Phillips. As amostras foram previamente recobertas com ouro (350 Å) sob vácuo com auxílio do equipamento Polaron modelo E 5000.

3.3 Resultados e discussão

3.3.1 Ensaio de identificação

Atualmente os excipientes vêm adquirindo papel destacado no desenvolvimento de formulações. Esta nova colocação deve-se as particularidades de diferenciação tecnológica de cada excipiente fornecendo alternativas ao desenvolvimento, principalmente de formas farmacêuticas sólidas. A hipromelose é um exemplo claro dessa nova gama de excipientes com características tecnológicas peculiares. A mesma apresenta a propriedade de formação de gel e aumento da viscosidade quando em contato com a água, o que justifica sua utilização como modificador da liberação e como revestimento em comprimidos e cápsulas. Outra característica da HPMC é a sua estabilidade em uma ampla faixa de pH. De acordo com essas peculiaridades da HPMC, foram realizados ensaios de identificação para as variações K4M e K15M, expressos na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Ensaio de identificação para HPMC K4M e HPMC K15M.

Ensaio	Especificações	Resultados	
		HPMC K4M	HPMC K15M
Ensaio A	Mistura estável	De acordo	De acordo
Ensaio B	Mistura opalescente	De acordo	De acordo
Ensaio C	Formação de filme fino	De acordo	De acordo
pH 1% (m/v)	Faixa de 5,5 a 8,0	5,53 ± 0,08*	5,55 ± 0,02*

* Desvio padrão para n = 3

Os resultados dos ensaios de identificação da hipromolose demonstram estar esta de acordo com o especificado pelos compêndios consultados (The United, 2003; The

Japanese Pharmacopoeia, 2001). É importante destacar a ampla faixa de estabilidade do polímero, de pH 3 a 11 (Kibbe, 2000), confirmada pelo ensaio A. A essa característica é atribuída sua utilização em sistemas com grande variação de pH, como o trato gastrintestinal.

3.3.2 Avaliação da viscosidade

Polímeros quando em solução apresentam a característica de formar sistemas com viscosidade elevada. A hipromelose quando em contato com meios aquosos tende a relaxação de suas cadeias poliméricas fazendo com que passe do estado vítreo (sólido) para o estado de “borracha”. Esta característica faz com que a hipromelose tenha a capacidade de prolongar a liberação de fármacos, sendo de fundamental importância para o controle do processo.

A Figura 3.1 apresenta os reogramas das soluções de HPMC K4M e HPMC K15M. O início do gráfico representa a viscosidade inicial dos polímeros de 2610 mPa.s e 7970 mPa.s para a hipromelose K4M e K15M, respectivamente, confirmando o especificado na literatura (The United, 2003; The Japanese Pharmacopoeia, 2001). A diminuição da viscosidade em função do aumento da velocidade de cisalhamento classifica a solução deste polímero como um sistema não newtoniano com comportamento pseudoplástico (Netz, Ortega, 2002).

3.3.2 Determinação da perda por dessecação

É importante o conhecimento do teor de umidade de excipientes, particularmente aqueles os quais é atribuído o comportamento higroscópico. A umidade elevada pode alterar parâmetros fundamentais para o desenvolvimento de comprimidos, a exemplo da compressão (Voigt, Bornschein, 1982). De acordo com Gustafsson *et al* (1999) a elevação da umidade em polímeros utilizados na produção de matrizes está diretamente ligada ao aumento da resistência de comprimidos, provavelmente pelo

aumento da capacidade aglutinante levando a alterações do processo de liberação do fármaco. O mesmo autor acrescenta que a temperatura de transição vítrea (T_g) diminui em resposta ao efeito plastificante da água. O aumento do teor de umidade propicia a desordem das cadeias poliméricas, resultando em uma diminuição da estabilidade molecular.

A hidroxipropilmetilcelulose K (2208), devido a sua porcentagem de grupamentos hidroxipropil (4 – 12 %) possui característica higroscópica em seus vários graus de viscosidade. Os teores de umidade verificados gravimetricamente para as variações K4M e K15M foram de $4,3 \pm 0,5 \%$ e $5,0 \pm 0,3 \%$, respectivamente.

A Farmacopéia Americana (2003) limita em 5 % a umidade máxima para a hipromelose, estabelecendo então a adequação dos resultados. Cabe salientar que este limite no compêndio The International Pharmacopoeia (1994) sobe para 10 %.

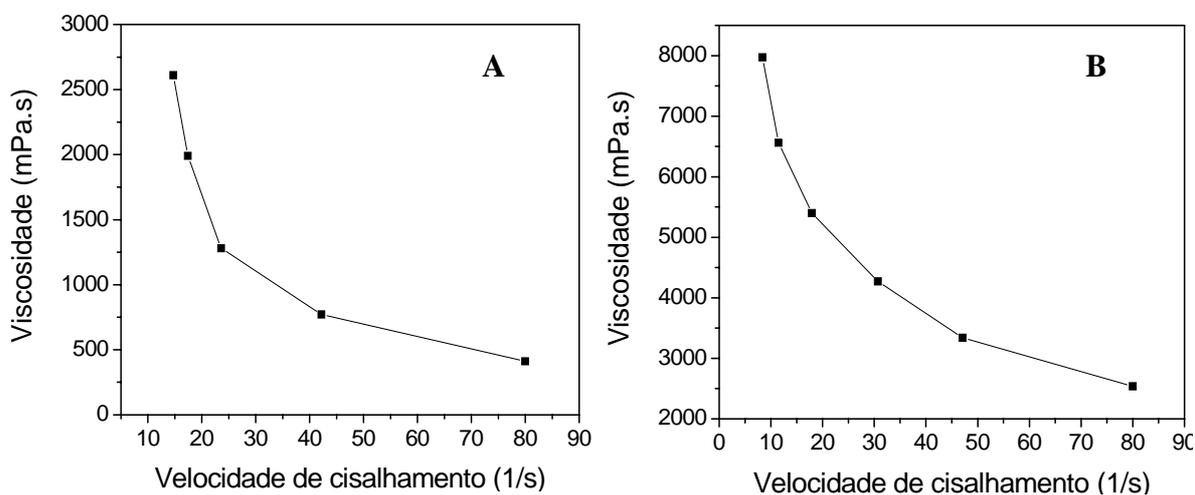


Figura 3.1: Representação gráfica da viscosidade (mPa.s) em função da velocidade de cisalhamento (1/s), para os polímeros HPMC K4M (A) e HPMC K15M (B).

3.3.4 Caracterização termoanalítica

Da mesma forma que os fármacos, é importante que os excipientes sejam caracterizados quanto ao perfil termoanalítico de forma a possibilitar o conhecimento de parâmetros como identidade, teor de umidade, estabilidade.

As curvas DSC e TG da hipromelose K4M são apresentadas na Figura 3.2. De acordo com o perfil térmico observado através da TG, verifica-se a eliminação de água entre 28 e 90 °C com perda de massa (Δm) de aproximadamente 4 %, confirmando o ensaio do teor de umidade em balança de halogênio. A hipromelose K4M mostrou-se estável até a temperatura de 274 °C seguindo com a decomposição térmica com Δm de 80 % em 419 °C. A partir dessa temperatura ocorre a carbonização da amostra com Δm de 11,4 %. A curva DSC demonstra dois eventos exotérmicos de degradação com temperaturas de pico de 382 °C e 421 °C. Não foi possível visualizar o evento de fusão por tratar-se de amostra polimérica com baixa cristalinidade.

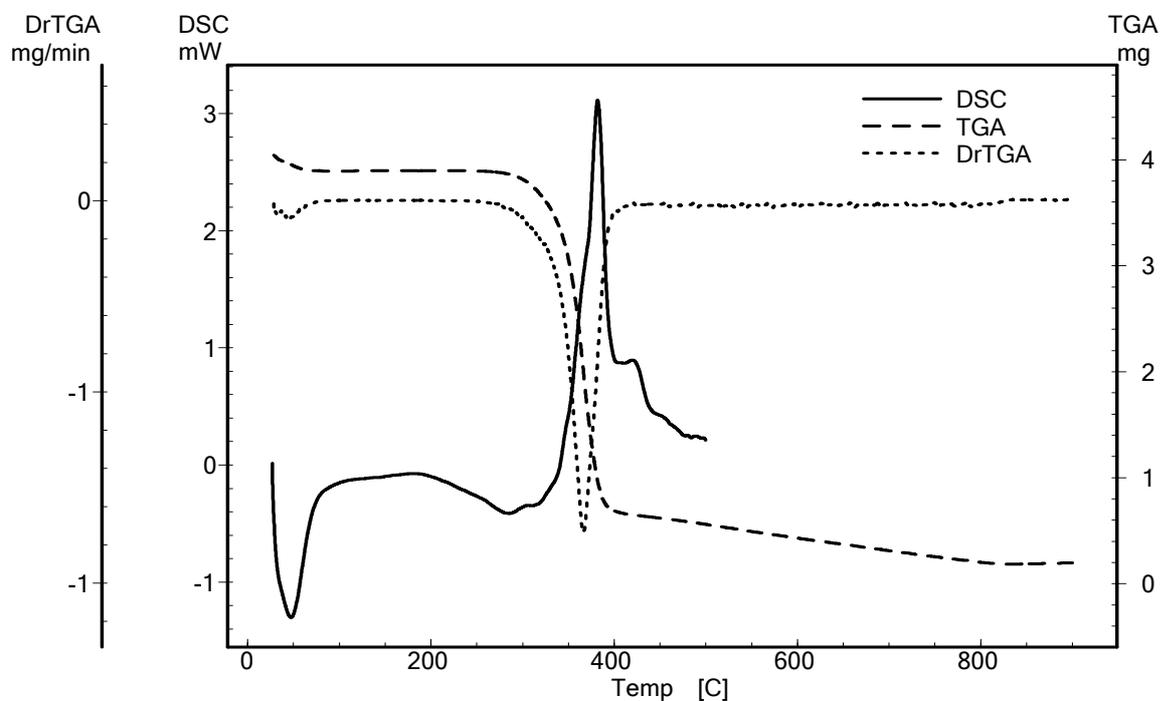


Figura 3.2: Curvas DSC e TG/DTG da hipromelose (HPMC K4M) em atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min^{-1} e 50 mL min^{-1} , respectivamente) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

O perfil termoanalítico da hipromelose K15M (Figura 3.3) apresenta-se bastante semelhante ao da amostra anterior. Entretanto, a perda de massa inicial, representada pela eliminação da água do material foi de aproximadamente 5 %. A estabilidade do polímero deu-se até 280 °C com Δm de 80 %, seguindo com a carbonização do material. A curva DSC da hipromelose K15M apresentou dois eventos de degradação com temperaturas de pico de 367 °C e 397 °C, não evidenciando o evento de fusão.

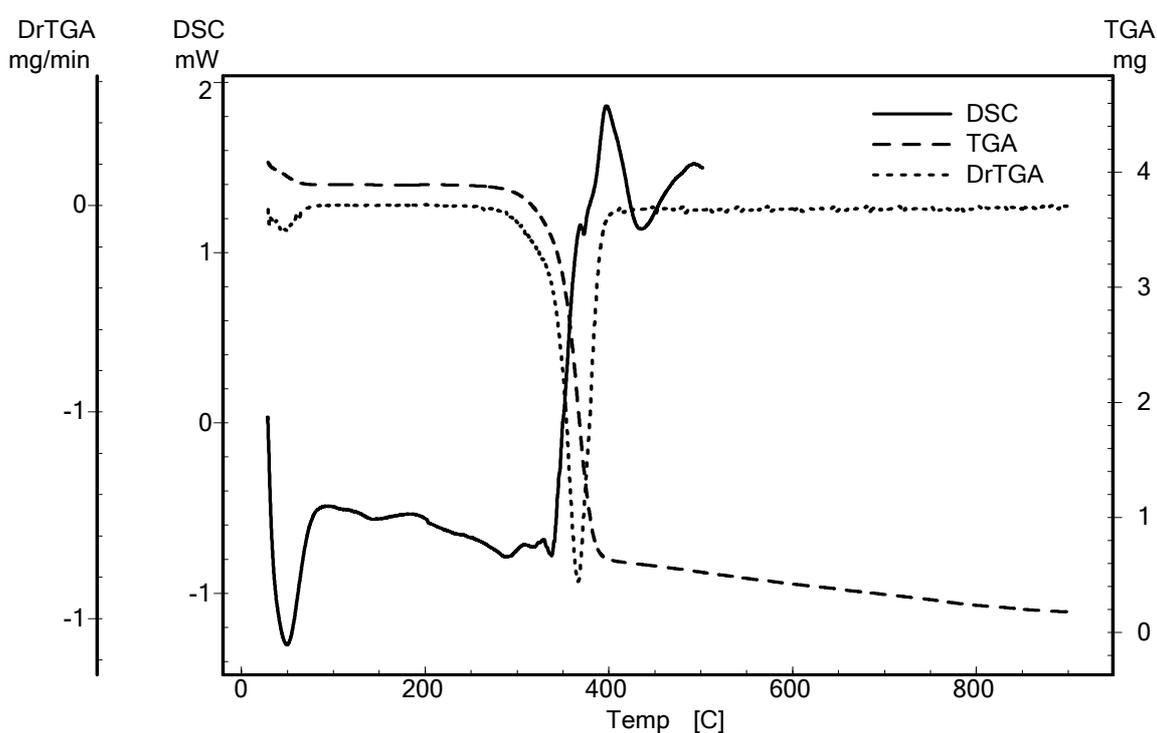


Figura 3.3: Curvas DSC e TG/DTG da hipromelose (HPMC K15M) em atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min^{-1} e 50 mL min^{-1} , respectivamente) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

Como verificado em ambas curvas DSC (para K4M e K15M), as amostras de hipromelose não apresentam evento de fusão da matéria. Isto se deve a não organização da constituição física das partículas, fazendo com que o evento de fusão seja substituído nestes materiais (polímeros) pela transição vítrea (T_g). A temperatura de transição vítrea é aquela na qual se inicia o movimento de segmentos da cadeia polimérica. A passagem do estado vítreo (mais ordenado) para o estado de “borracha”

(mais flexível e menos ordenado) é uma transição de segunda ordem, portanto um processo acompanhado de variação da capacidade calorífica da amostra, que se manifesta como variação da linha base da curva DSC (Machado, Matos apud Canevarolo, 2004).

O fenômeno pode ser visualizado na Figura 3.4 para a amostra de HPMC K4M. A T_g do polímero mostrou-se na faixa de 212,18 °C a 220,36 °C. Gustafsson e colaboradores (1999), em um de seus trabalhos encontraram uma T_g para a hipromelose entre 150 e 170 °C. Entretanto, a umidade do material estudado era de 6,2 %, caracterizando uma queda da temperatura de transição, resultante do efeito plastificante da água (Ford, 1999). Não foi possível visualizar a T_g da amostra de HPMC K15M por problemas de sensibilidade do equipamento na visualização do evento.

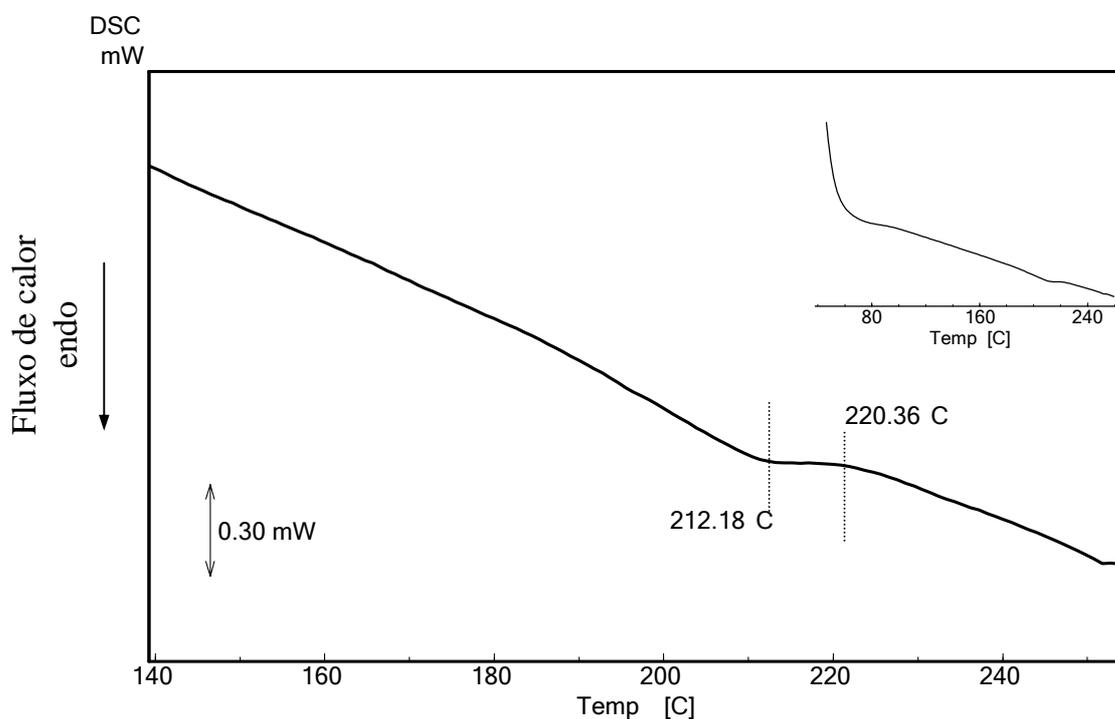


Figura 3.4: Curva DSC da hipromelose K4M (terceiro ciclo de aquecimento) evidenciando o evento de transição vítrea (T_g) (linhas pontilhadas) e a curva na sua forma original (em detalhe), ambas obtidas em razão de aquecimento de 30 °C min^{-1} , em atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}).

3.3.5 Difração de raios-X

Polímeros no geral apresentam baixa cristalinidade decorrente da estrutura característica desses materiais (Neto apud Canevarolo, 2004). A alta ramificação de suas cadeias a exemplo da HPMC dificulta a organização das unidades repetitivas (meros), fazendo com que os níveis de cristalização desses materiais seja reduzido.

Os difratogramas da hidroxipropilmetilcelulose (Figura 3.5) demonstram dois picos cristalinos intensos tendo como base um halo amorfo de grande área, decorrente da alta amorfização do polímero.

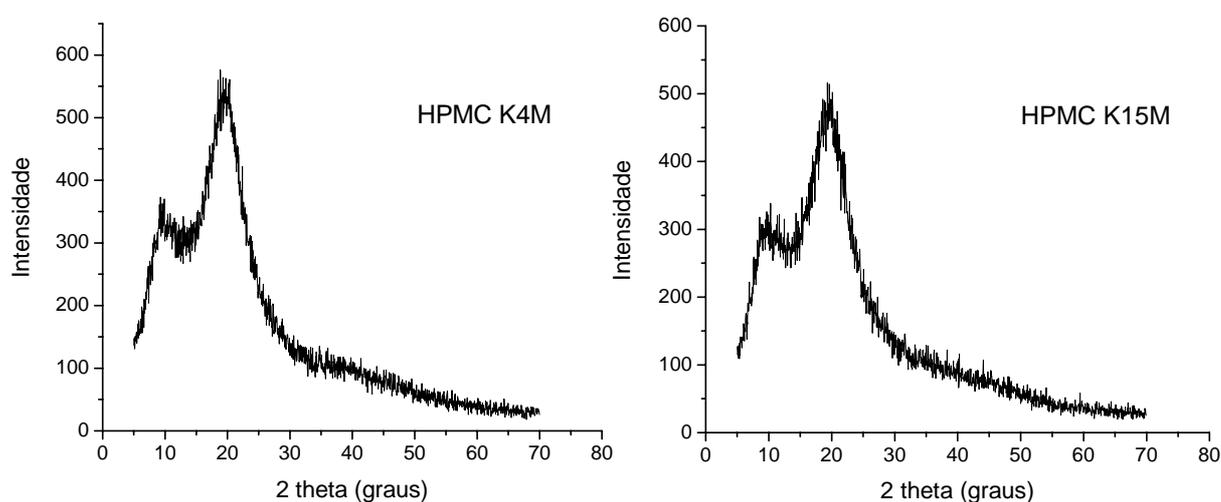


Figura 3.5: Difratogramas de raios-X de pó referentes às variações de hipromelose obtidos na faixa de 3-70 ° (2 θ).

Considerando que toda matéria cristalina é responsável pelas raias de reflexão, e tendo como material sem forma aquele responsável pelo halo da base, fez-se a integração entre as áreas cristalina e do halo amorfo (Figura 3.6) a fim de estimar a cristalinidade relativa (X_c^{rel}) (Ruland, 1961; Van Soest *et al.*, 1995) da hipromelose. A decomposição dos difratogramas da HPMC K4M e HPMC K15M permitiu uma mensuração de 12,9 % e 17,96 % de cristalinidade respectivamente.

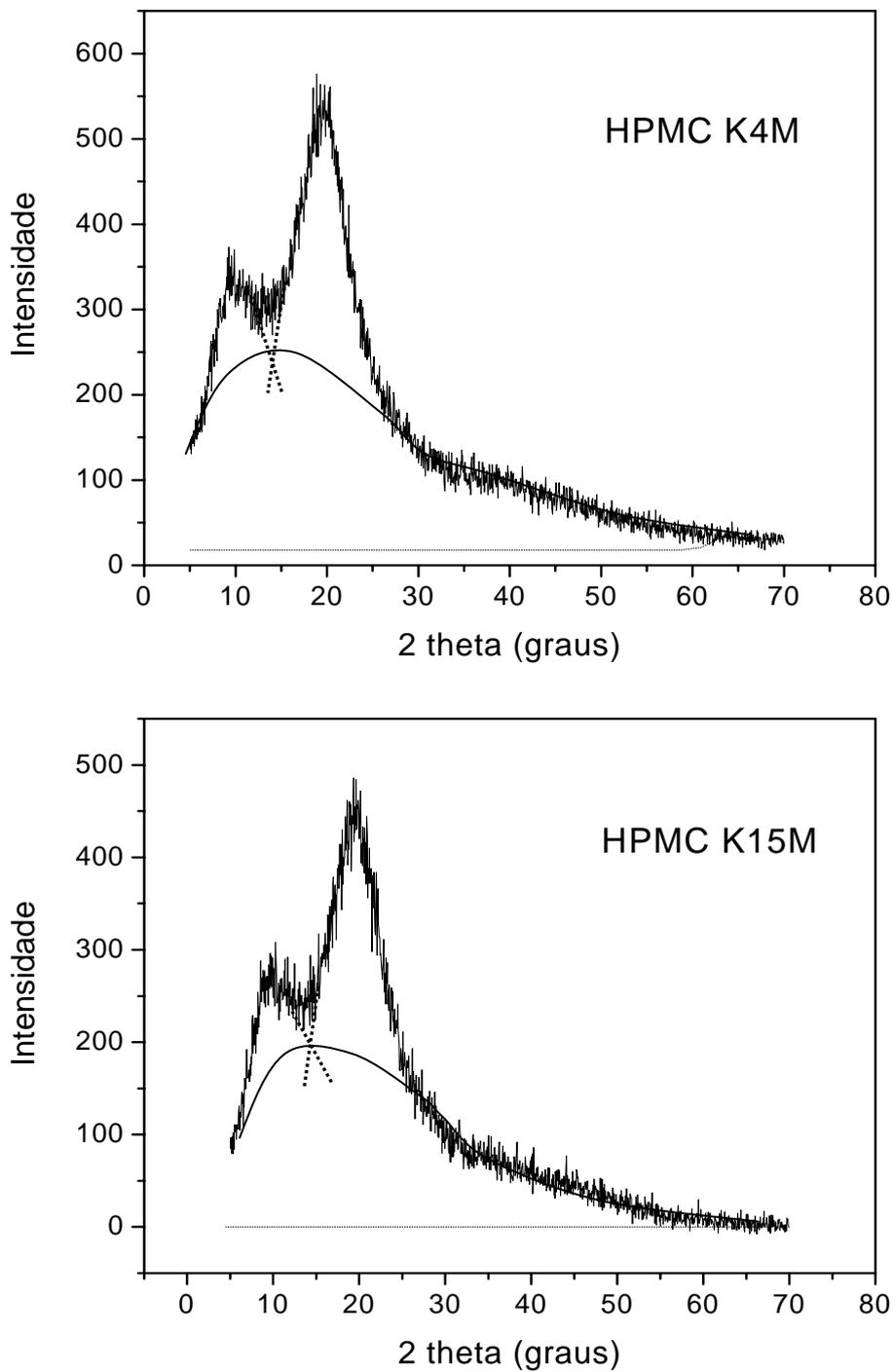


Figura 3.6: Difratoograma da hipromelose mostrando a curva original (linha cheia com ruído), a linha-base, e a composição dos picos cristalinos (linhas tracejadas) e halo amorfo (linha cheia).

3.3.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As fotomicrografias da hipromelose (Figura 3.7) demonstram uma baixa uniformidade no tamanho das partículas, característica de materiais poliméricos. A baixa cristalinidade calculada pela DRXP pôde ser confirmada nas fotomicrografias pela precária identificação de partículas com forma definida (cristalina) em contraste com a grande extensão de partículas amorfas.

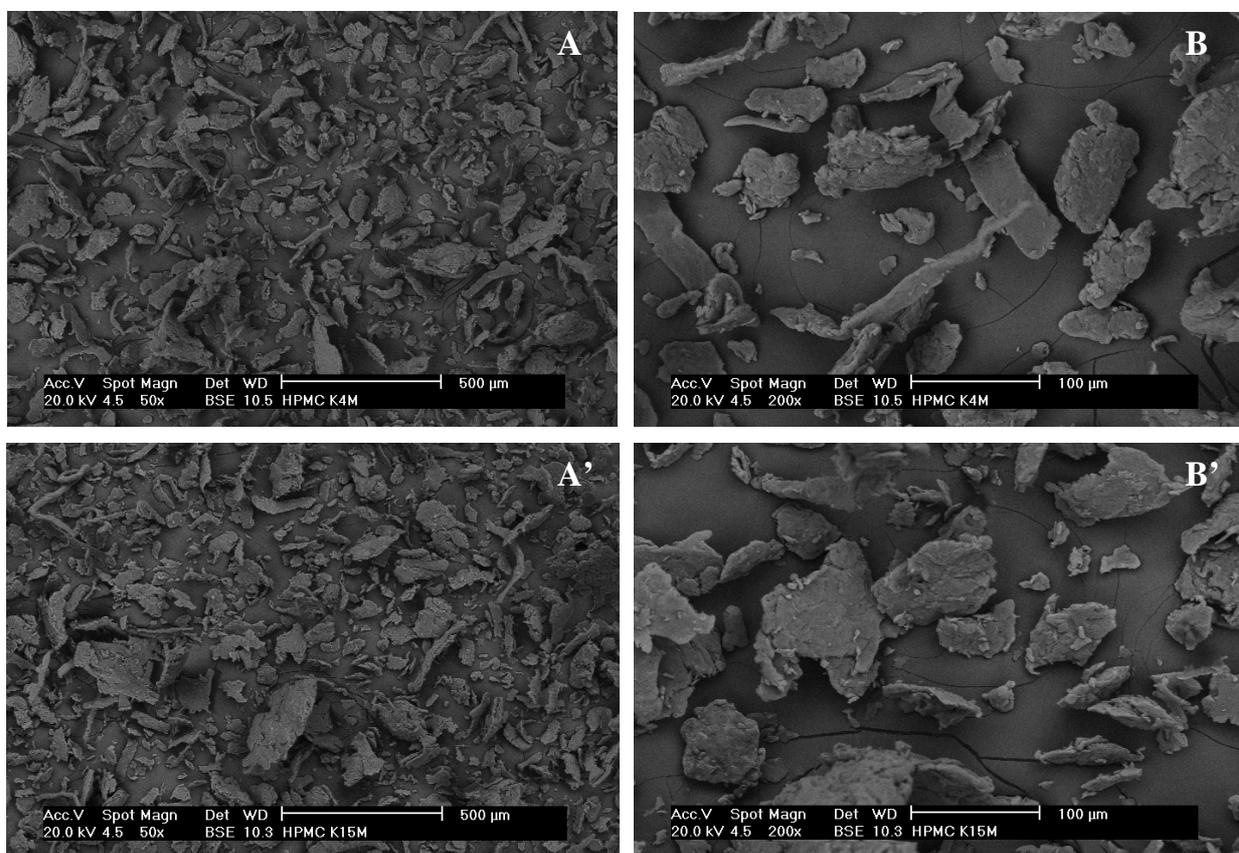


Figura 3.7: Fotomicrografias da amostras de hipromelose K4M nas magnificações de 50x (A) e 200x (B) e hipromelose K15M nas magnificações de 50x (A') e 200x (B').

3.4 Conclusões

No processo de produção de formas farmacêuticas de liberação prolongada é inevitável que se realize a caracterização e controle de qualidade da matéria-prima responsável pela característica física e mecânica do sistema, no caso a hipromelose (Vasquez *et al.*, 1992).

Como verificado pelos resultados, pôde-se através dos ensaios utilizados fazer a caracterização da hipromelose nas variações K4M e K15M de forma a garantir a qualidade da matéria-prima.

A hipromelose foi identificada de acordo com os ensaios preconizados pelas Farmacopéias Americana, Japonesa e Internacional, mostrando-se os resultados condizentes para a hidroxipropilmetilcelulose K4M e K15M. Também pôde ser avaliado o teor de umidade das amostras, assim como o comportamento reológico dos polímeros em solução.

Através da análise térmica pôde-se caracterizar o perfil termoanalítico das amostras, identificando a estabilidade para ambas até a temperatura de aproximadamente 275 °C e perda de água condizente com o resultado obtido pelo método gravimétrico em balança de halogênio. Foi possível também observar a temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero HPMC K4M, enquanto que para a amostra K15M o mesmo evento não pôde ser visualizado.

A difração de raios-X de pó (DRXP) e a microscopia eletrônica de varredura (MEV) apontaram uma baixa cristalinidade do material, explicando a partir desse aspecto a ausência do evento de fusão na curva DSC.

3.5 Referências bibliográficas

FORD, J.L. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, p. 209-228, 1999.

GUSTAFSSON, C.; BONFERONI, C.; CARAMELLA, C.; LENNHOLM, H.; NYSTRÖM. Characterization of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, p. 171-184, 1999.

KIBBE, A.H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3 ed. Pharmaceutical Press, London, United Kingdom, 2000, 665p.

KOESTER, L.S. **Modulação da liberação de carbamazepina por meio de matrizes poliméricas de hidroxipropilmetilcelulose e β -ciclodextrina**. 2003. 244p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

MACHADO, L.D.B.; MATOS, J.R. Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial. In: Canevarolo, S.V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2004, 448p.

NETO, R.B. Raios X. In: CANEVAROLO, S.V. (Ed). **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2004, 448p.

NETZ, P.A.; ORTEGA, G.G. **Fundamentos de Físico-Química**. Porto Alegre: Artmed, 2002, 299p.

RULAND, W. X-ray determination of crystallinity and diffuse disorder scattering. **Acta Crystallographica**, v. 14, p. 1180-1186, 1961.

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA. 3 ed. Geneva: **World Health Organization**, 1994.

THE JAPANESE PHARMACOPOEIA, XIV ed. Japan: **Ministry of Health and Welfare**, 2001.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 26 ed. Rochville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2003.

VAN SOEST, J.J.G.; TOURNOIS, H.; WIT, D.; VLIEGENTHART, F.G. Short-range structure in (partially) crystalline potato starch determined with attenuated total reflectance Fourier-transform IR spectroscopy. **Carbohydrate Research**, v. 279, p. 201-214, 1995.

VÁSQUEZ, M.J.; PÉREZ-MARCOS, B.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A. Influence of Technological Variables on Release of Drugs from Hydrophilic Matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, p. 1355-1375, 1992.

VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M. **Tratado de Tecnologia Farmacéutica**. Editorial Acribia, Zaragoza, 1982, 769p.

CAPÍTULO IV

Preparação e avaliação de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT)

Medicamentos de liberação prolongada constituem formas farmacêuticas onde uma desejável razão de liberação é alcançada em relação ao tempo. Como benefícios cabe ressaltar a manutenção da eficácia terapêutica, diminuição da ocorrência de reações adversas e otimização da aderência ao tratamento. O objetivo deste capítulo foi produzir matrizes hidrofílicas do antiretroviral zidovudina (AZT). Para tanto foi empregada a hipromelose, um polímero que em meio aquoso tem a capacidade de estender a liberação de fármacos. As matrizes produzidas foram avaliadas de acordo com ensaios de qualidade instituídos pelos compêndios oficiais. Técnicas termoanalíticas e cristalográficas foram utilizadas no intuito de avaliar as características da matriz e a influência do processo de compressão nos parâmetros físico-químicos do fármaco.

4.1 Introdução

Desde 1843, ano em que o inglês W. Brockedon idealizou a prensa pra comprimir pós, os comprimidos vêm sendo as formas farmacêuticas mais utilizadas, contemplando o maior número de especialidades farmacêuticas (Voigt, Bornschein, 1982; Wells, 1988; Ansel, 2000).

O fenômeno de liberação do fármaco a partir de comprimidos administrados por via oral consiste na desagregação da forma física de apresentação em finas partículas facilitando a dissolução. A velocidade com que ela se processa está de acordo com a composição da forma farmacêutica, podendo ser rapidamente, no caso de uma forma farmacêutica de liberação imediata ou lentamente, nas formulações de liberação prolongada (Bresolin *et al.*, 2003).

Formas farmacêuticas de liberação prolongada constituem sistemas que objetivam estender o período de ação de um medicamento em resultado ao prolongamento da sua liberação, representando uma das alternativas terapêuticas de maior potencialidade na atualidade (Saks, Gardner, 1997; Chiao, 1998). Os sistemas de liberação prolongada possuem vantagens, a saber (Jantzen, Robinson, 1996; Saks, Gardner, 1997; Salsa, Veiga, Pina, 1997; Chiao, 1998; Auton, 2002):

1. Controlam as flutuações dos níveis plasmáticos dos fármacos, reduzindo ou mesmo extinguindo o aparecimento de reações adversas;
2. Diminuem a frequência de administração posológica, tornando-a de fácil adequação a rotina diária do paciente e assim aumentando sobremaneira a aderência ao tratamento;
3. Aumentam o tempo de vida útil de fármacos com predisposição ao desenvolvimento de resistência, a exemplo dos antibióticos e antivirais;
4. Redução do custo do tratamento em longo prazo.

A hipromelose, um éter de celulose constitui hoje um dos polímeros mais amplamente utilizados com o objetivo de desenvolver sistemas de liberação prolongada de fármacos. Desde da década de 1980, muitos autores vêm trabalhando com este polímero com o intento de obter formas farmacêuticas com cinéticas de liberação desejáveis (Ford, Rubinstein, Hogan, 1985; Baveja, Rao, Devi, 1987; Shenouda, Adams, Zoglio, 1990; Ojantakanen *et al.*, 1993; Talukdar *et al.*, 1996; Espinoza, Hong, Villafuerte, 2000; Fu *et al.*, 2004; Huang *et al.*, 2004; Kiortsis *et al.*, 2005).

A característica da hipromelose em formar matrizes intumescíveis capacita este polímero a sustentar a liberação de fármacos por mecanismos diversos, justificando sua utilização em sistemas de liberação prolongada (Colombo *et al.*, 2000; Salsa, Veiga; Pina, 1997; Espinoza, Hong, Villafuerte, 2000).

O comportamento de comprimidos matriciais de hipromelose em meio aquoso está associado ao estado vítreo e ao grau de hidratação do próprio polímero, sendo estes os principais fatores responsáveis pela captação de água, intumescimento e erosão (Ford, 1987; Colombo *et al.*, 2000).

Com base no exposto, objetivou-se nesta etapa produzir matrizes hidrofílicas de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina (AZT) através da compressão direta do fármaco, polímero e demais adjuvantes. Desejou-se com a nova apresentação farmacêutica estender os perfis de liberação do fármaco, de modo a otimizar o esquema posológico diminuindo o número de administrações diárias. Após a produção, as matrizes foram avaliadas de acordo com testes farmacopéicos de qualidade. Ensaios termoanalíticos e cristalográficos foram também utilizados na caracterização das formulações e pesquisa da influência do processo de compressão nas propriedades físico-químicas do fármaco.

4.2 Materiais e Métodos

A zidovudina matéria-prima foi doada pelo Laboratório Far-Manguinhos (Fundação Oswaldo Cruz) de acordo com a descrição: nº registro 23795, lote AZT030405, NF 0306913415, data 04/09/2003, fabricante Xiamen Mchem Laboratórios Ltda, certificado analítico AZT030405. O Methocel[®] K4M Premium e Methocel[®] K15M Premium, ambos provenientes da Dow Chemical Company foram doados pela empresa Colorcon de acordo com a descrição: Methocel[®] K4M Premium IF10811, lote QF14012N12, data 28/06/02; e Methocel[®] K15M Premium IF10823, lote PK28012N31, data 08/05/02. A celulose microcristalina, Microcel[®] PH 200 foi doada pela empresa Blanver, com a descrição: lote 1404A/02, data 31/10/2002. O estearato de magnésio foi doado pela empresa Colorcon.

4.2.1 Métodos

4.2.1.1 Preparação dos comprimidos

As formulações destinadas à obtenção de comprimidos por compressão direta foram estabelecidas considerando uma quantidade fixa de zidovudina de 100 mg por comprimido. Como fatores de variação foram considerados os agentes formadores de matriz, HPMC K4M e HPMC K15M em nível alto (50 %) e baixo (25 %) da massa total do comprimido. Pela fácil compressibilidade e ampla utilização na compressão direta, utilizou-se como diluente a celulose microcristalina (Microcel PH 200[®]). Anteriormente à preparação das formulações foi realizado o estudo de compatibilidade do AZT com os excipientes, não sendo evidenciada nenhum tipo de interação (Anexo IV-I). As formulações estão sumarizadas na Tabela 4.1.

Os componentes de cada formulação foram pesados individualmente e misturados em ordem programada. A ordem da mistura [zidovudina + HPMC + celulose microcristalina; 15 min], [+ estearato de magnésio; 5 min].

Tabela 4.1: Constituintes percentuais das formulações de comprimidos matriciais de zidovudina.

Formulação	Componentes (mg)					Massa nominal
	AZT	Methocel K4M Premium [®]	Methocel K15M Premium [®]	Microcel PH 200 [®]	Estearato de magnésio	
F1	100	90		164,6	5,4	360 mg
F2	100	180		74,6	5,4	360 mg
F3	100		90	164,6	5,4	360 mg
F4	100		180	74,6	5,4	360 mg

Após a mistura, procedeu-se a compressão direta em equipamento FABBE, utilizando jogo de punções de 10 mm, planos, biselados e sem sulco. Primeiramente foi realizada a calibração manual do equipamento ajustando a profundidade da câmara de compressão e a penetração do punção superior, de modo a controlar o peso e a resistência dos comprimidos, respectivamente. O processo foi monitorado através da avaliação do peso médio, das dimensões e da resistência ao esmagamento dos comprimidos.

4.2.1.2 Avaliação físico-química dos comprimidos

4.2.1.2.1 Análise de características farmacopéicas

Os comprimidos produzidos foram avaliados quanto às suas características farmacopéicas. Para tanto, procedeu-se a determinação da variação de peso, resistência ao esmagamento e friabilidade. Todas metodologias foram realizadas conforme a Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988).

4.2.1.2.2 Determinação do teor de umidade

O teor de umidade foi determinado pelo método gravimétrico em balança analítica de halogênio Ohaus, modelo MB 45. Utilizou-se uma massa de aproximadamente 500 mg de comprimido triturado. A determinação foi realizada na temperatura de 105 °C até a estabilização da massa. O ensaio foi realizado em triplicata, sendo os valores expressos em porcentagem de perda de água.

4.2.1.2.3 Doseamento das formulações

Para o doseamento das matrizes hidrofílicas foi utilizado um cromatógrafo líquido constituído por um injetor Rheodyne 7125, bombas LC-10AD, detector UV/VIS SPD-10AVP e controlador SCL-10AVP (Shimadzu Corporation). Empregou-se uma coluna Polaris C18-A, 150 mm de comprimento com 4,6 mm de diâmetro interno e tamanho de partícula 5 µm (Metachem Technologies Inc.) associada a uma pré-coluna de 20 mm de comprimento com 2 mm de diâmetro interno (Alltech Associates Inc.) as quais foram mantidas à temperatura ambiente durante o ensaio. A fase móvel constituída de água-metanol (75:25, v/v) foi eluída em uma razão de 1 mL min⁻¹. O volume de amostra injetado foi de 20 µL com detecção em 265 nm. A metodologia analítica proposta foi previamente validada no Capítulo II.

Foram utilizadas 10 matrizes de cada formulação. Os comprimidos foram triturados e a massa equivalente a uma unidade transferida quantitativamente para balão volumétrico de 250 mL ao qual adicionou-se 150 mL de metanol a fim de impedir a formação de gel. Levou-se então o balão volumétrico para sonificador por 30 minutos, completando o volume com metanol. Dessa solução retirou-se uma alíquota de 10 mL transferindo-a para balão volumétrico de 100 mL, completando o volume com fase móvel. O procedimento de preparo das amostras foi executado em triplicata sendo a concentração teórica final de 40 µg mL⁻¹. A concentração foi determinada através de uma curva de calibração construída na faixa de 31,2 a 48 µg mL⁻¹.

4.2.1.2.4 Avaliação termoanalítica da influência do processo de compressão

A influência do processo de compressão foi avaliada por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG).

As curvas DSC foram obtidas em uma célula DSC-50 da Shimadzu utilizando cápsulas de alumínio parcialmente fechadas com ~2 mg de amostra (comprimido triturado) sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 500 °C. O equipamento foi previamente calibrado com índio (pf 156.6 °C; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28.54 \text{ J g}^{-1}$) e zinco (pf 419.6 °C).

As curvas termogravimétricas foram obtidas em uma termobalança TGA-50 da Shimadzu. Foram utilizados cadinhos de platina com massa de amostra (comprimido triturado) de ~4 mg sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹), com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 900 °C. Antes dos ensaios verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado com perdas de massa bem definidas.

4.2.1.2.5 Avaliação do processo de compressão nos padrões de DRXP do AZT

Os padrões de difração de raios-X de pó (DRXP) dos comprimidos triturados foram determinados em equipamento Philips modelo X'Pert, utilizando filtro de níquel, tubo com ânodo de CuK_α, em intervalo de 3 a 40°, com tempo de passo de 1 segundo.

4.3 Resultados e discussão

4.3.1 Análise das características Farmacopéicas

Os resultados relativos às propriedades físicas peso médio, resistência ao esmagamento e friabilidade dos comprimidos obtidos a partir das formulações desenvolvidas estão expressos na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Propriedades físicas dos comprimidos matriciais de zidovudina.

Formulação	Peso médio* (mg)	Resistência ao esmagamento** (Kgf)	Friabilidade** (%)
F1	361,8	6,6	0,011
	(4,1) ^a	(0,5)	
	(1,1) ^b	(7,0)	
F2	358,5	6,1	0,291
	(1,3)	(0,4)	
	(0,4)	(6,9)	
F3	359,2	6,4	0,122
	(3,2)	(0,3)	
	(0,9)	(3,9)	
F4	359,7	6,3	0,092
	(3,4)	(0,3)	
	(0,9)	(5,4)	

* n = 20; ** n = 10

^a Desvio Padrão (mg); ^b Coeficiente de Variação (%)

A avaliação de tais parâmetros faz parte da maioria dos protocolos de controle em processo e de qualidade de comprimidos, uma vez que estão freqüentemente relacionados a outras variáveis, como o comportamento de dissolução.

A determinação da variação de peso de comprimidos permite verificar a existência de homogeneidade entre os representantes de um lote, sendo freqüentemente apresentada na forma de gráfico de dispersão. Para os comprimidos de zidovudina o gráfico de dispersão é apresentado na Figura 4.1.

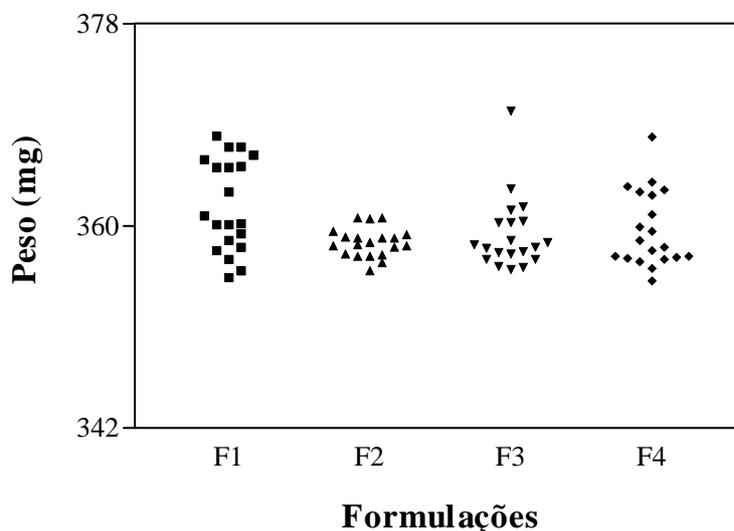


Figura 4.1 Variação da distribuição de peso dos comprimidos com Limite Superior de Confiança (LSC) de 378 mg e Limite Inferior de Confiança (LIC) de 342 mg.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 4^a edição (1988), comprimidos com massa superior a 250 mg podem apresentar uma variação máxima de 5 % em peso. Os resultados confirmam que todas as formulações respeitam os limites superior (378 mg) e inferior de controle (342 mg) apresentando homogeneidade de peso intra e entre formulações.

A resistência ao esmagamento é definida pela Farmacopéia Brasileira 4^a edição (1988) como a resistência à ruptura sob pressão radial, sendo o valor mínimo aceitável

de 3 Kgf, quando utilizado equipamento de mola espiral. Fisicamente a resistência ao esmagamento pode ser definida como diretamente proporcional ao logaritmo natural da força de compressão. Os resultados apresentados pelas formulações estão de acordo com o especificado por códigos oficiais, sendo confirmada também a conformidade da friabilidade dos comprimidos (<1,5 %).

Para matrizes produzidas a partir de HPMC a variação da resistência ao esmagamento é estatisticamente insignificante, salvo as considerações farmacopéicas para comprimidos, não influenciando no perfil de dissolução. Isto pode ser explicado pelo fato de que o aumento da resistência está atrelado a mudanças na porosidade do comprimido. Entretanto, a porosidade da matriz hidratada, no caso da hipromelose, é independente da porosidade inicial, garantindo uma diminuta influência da força de compressão no processo de liberação do fármaco (Sarisuta e Mahahpant, 1994; Velasco *et al.*, 1999).

4.3.2 Determinação do teor de umidade das matrizes

O teor de umidade de excipientes é considerado fator importante no processo de desenvolvimento de comprimidos uma vez que propriedades físicas como resistência ao esmagamento, friabilidade, desintegração e dissolução são diretamente afetadas. Mosquera *et al.*, (1996) demonstrou que para as variedades de HPMC K4M e K100M o teor de umidade é inversamente proporcional à força de compressão e diretamente proporcional à resistência do comprimido, sendo a magnitude desses efeitos similares aos reportados por Malamantaris e Karidas (1994). Entretanto, devido à característica de hidratação inerente a hipromelose, esta elevação da resistência não influencia de maneira significativa no processo de liberação do fármaco.

Os dados apresentados na Tabela 4.3 indicam que as matrizes possuem umidade inferior a hipromelose, devendo-se isto a insignificante umidade do fármaco.

Tabela 4.3: Dados da umidade das matrizes hidrofílicas de zidovudina.

Formulação	Umidade* (%)	SD	CV (%)
F1	3,69	0,19	5,14
F2	3,11	0,19	5,96
F3	3,71	0,01	0,27
F4	3,46	0,17	4,86

* Para n = 3

As formulações contendo 25 % de hipromelose (F1 e F3) apresentaram teor de umidade superior às de 50 % (F2 e F4). Este fato pode ser explicado pela alta umidade da celulose microcristalina presente em maior proporção nas primeiras. Mosquera *et al.*, (1996) demonstrou que variações de 2,25 a 10,85 % no teor de umidade não influenciam no processo de dissolução, confirmando assim a adequação das matrizes.

4.3.3 Doseamento das formulações matriciais de zidovudina

O doseamento das matrizes hidrofílicas de zidovudina foi realizado em cromatógrafo líquido através de metodologia previamente validada (Capítulo II). O teor de AZT foi determinado com auxílio de uma curva de calibração garantindo linearidade entre 31,2 e 48 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($r^2 = 0,9934$). Os resultados podem ser visualizados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4: Valores do doseamento da zidovudina nas matrizes hidrofílicas analisadas por CLAE.

Formulação	Teor* de AZT nas matrizes (mg)			Média ± SD (mg)	%
F1	100,06	99,85	99,50	99,80 ± 0,28	99,80
F2	100,70	100,10	100,32	100,37 ± 0,30	100,37
F3	94,86	96,23	97,62	96,24 ± 1,38	96,24
F4	98,80	100,00	99,42	99,41 ± 0,60	99,41

*Determinado em triplicata

Os valores do doseamento de zidovudina nas matrizes mostraram que estas estão de acordo com o estipulado pela farmacopéia americana para comprimidos e cápsulas de AZT, que devem estar entre 90 e 110 % da concentração teórica da formulação (The United, 2003). Somente a formulação F3 apresentou uma variação acentuada, fruto talvez de problemas no processo de mistura dos constituintes da formulação. Entretanto, a variação dessa matriz está dentro da amplitude aceitável, não inviabilizando a utilização da formulação.

4.3.4 Avaliação termoanalítica da influência do processo de compressão

Durante o processo de compressão de formas farmacêuticas sólidas podem ocorrer alterações na estrutura física ou química do fármaco, resultante da velocidade e da força de compressão, da interação entre as partículas ou da liberação do calor durante o processo, favorecendo reações em fase sólida entre os constituintes. As alterações mais comuns são a formação de composto eutético⁶, diminuição da cristalinidade e estabilidade do fármaco inserido na matriz. O conhecimento dessas alterações é importante à medida que influenciam em processos fundamentais como solubilidade, perfil de dissolução e estabilidade.

⁶ Corresponde a interação entre fases onde o composto resultante apresenta temperatura de fusão inferior aos compostos no estado puro.

A análise térmica, através da calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG) têm a capacidade de verificar a influência do processo de compressão ao analisar qualitativamente e quantitativamente a performance do fármaco antes e após o processo, identificando, portanto, alterações físico-químicas oriundas desse.

As curvas DSC e TG das formulações estão apresentadas nas Figuras 4.2 e 4.3, respectivamente. Percebe-se claramente a semelhança entre os perfis termoanalíticos. Entretanto, uma diminuição da intensidade do evento de fusão é evidenciada, em relação à curva DSC do fármaco puro (Capítulo II). Isto se deve a diluição da energia desse evento entre os demais componentes da formulação, não qualificando evidência de alteração das características físico-químicas do AZT. As curvas TG e sua derivada primeira evidenciam uma estabilidade para as formulações até a temperatura de 190 °C, confirmando a estabilidade do AZT demonstrada no Capítulo II.

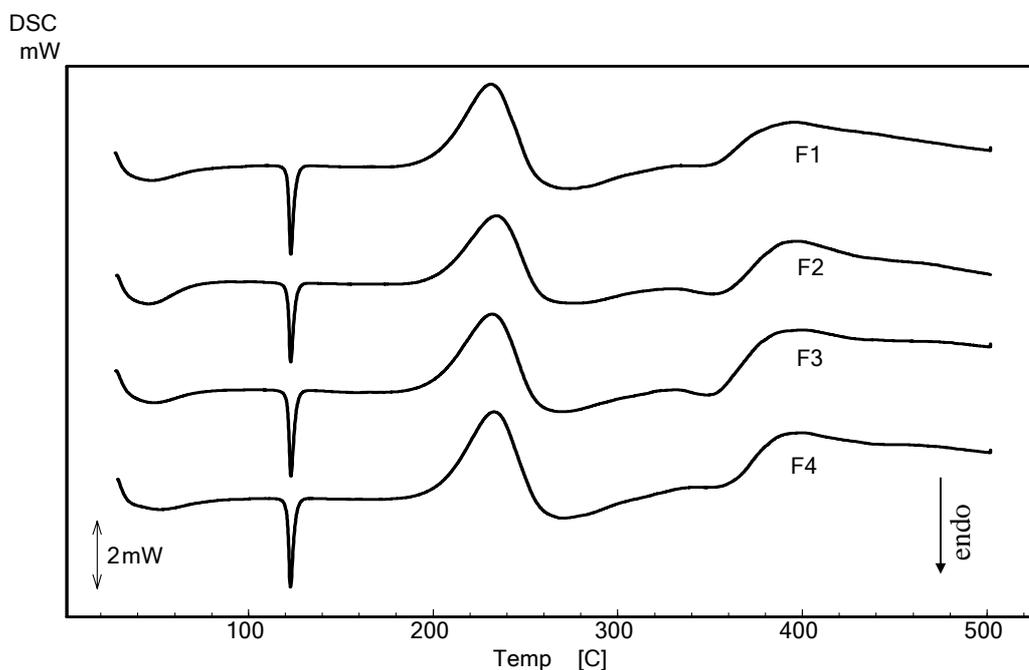


Figura 4.2: Curvas DSC das formulações matriciais de AZT em razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ sob atmosfera de N₂ (100 mL min⁻¹).

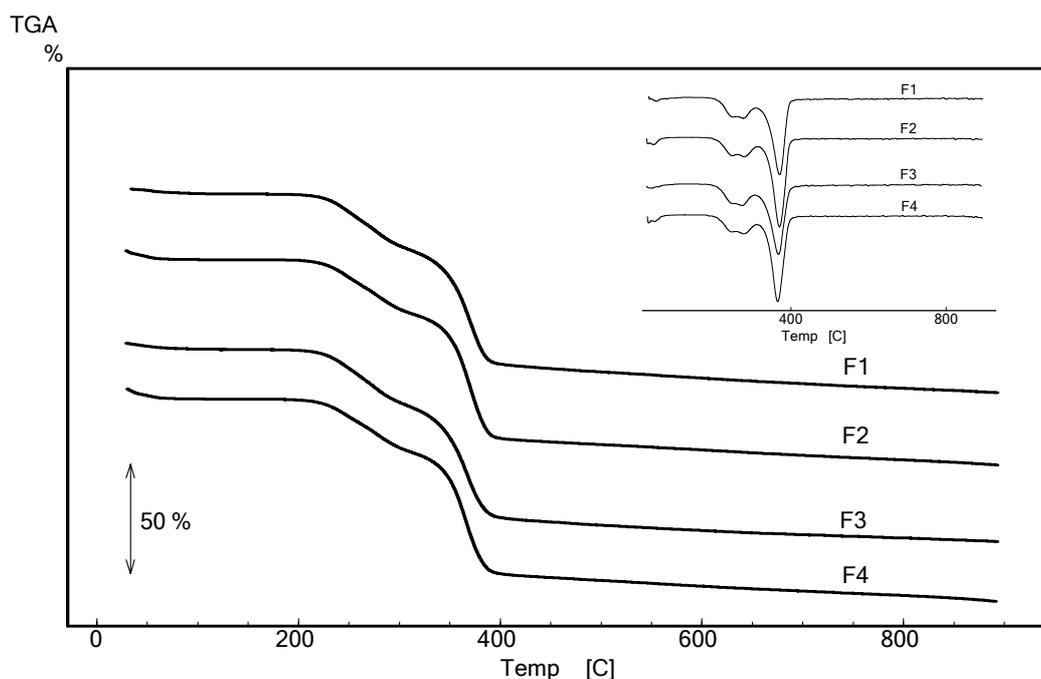


Figura 4.3: Curvas TG e derivada primeira (em detalhe) obtidas das formulações na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}).

A formação de compostos eutéticos é identificada pela diminuição da temperatura de fusão do fármaco na formulação. A Tabela 4.5 demonstra a temperatura *onset* de fusão do AZT nas amostras, assim como a energia para consumação do evento. Pode-se perceber que o processo de compressão não influenciou de forma a produzir composto eutético uma vez que a temperatura de fusão do AZT mostrou-se muito próxima a da matéria-prima.

Sabendo-se que a massa total da matriz era de teóricos 360 mg e que nessa massa continham 100 mg de AZT, é possível calcular a energia consumida para fundir a zidovudina da amostra, a partir da energia necessária para fundir o AZT matéria-prima. Dessa maneira, o ΔH de fusão calculado para as amostras deve estar próximo de 28 J g^{-1} , sendo que uma grande variação desse valor pode caracterizar alteração na cristalinidade do material. A mesma tabela apresenta o ΔH das formulações, não evidenciando variações que caracterizem a alteração do hábito cristalino do AZT.

Tabela 4.5: Dados termoanalíticos do AZT e das formulações matriciais, tomando como amostra o comprimido triturado.

Amostra	T _{onset} fusão (°C)	ΔH fusão (J g ⁻¹)
AZT matéria-prima	122,23	103,71
F1	121,33	28,90
F2	121,39	25,92
F3	121,44	29,23
F4	121,33	26,16

4.3.5 Avaliação da influência do processo de compressão nos padrões de difração de raios-X de pó (PDRX) do AZT

O hábito cristalino dos fármacos pode sofrer alterações durante o processo de compressão. As mudanças na conformação da estrutura do cristal ou grau de cristalinidade de uma amostra estão diretamente ligadas as alterações na solubilidade, perfis de dissolução e estabilidade resultante das variações na energia livre de superfície das partículas (energia livre de Gibbs). Portanto, é importante que durante o processo de compressão, as características iniciais do fármaco se preservem, de forma a garantir uma adequada performance do medicamento.

Os padrões de difração de raios-X das formulações são apresentados na Figura 4.4. Verificou-se a adequação das raias de reflexão das amostras com as três raias de maior intensidade do AZT matéria-prima. Percebe-se, portanto que o processo de compressão não propiciou alterações na estrutura cristalina do fármaco. A diminuição do número de raias de reflexão das formulações em comparação ao AZT matéria-prima deve-se a interferências destrutivas das raias dos excipientes com as da zidovudina, não sendo características de alterações na estrutura uma vez que aquelas de maior intensidade, não sofreram alterações.

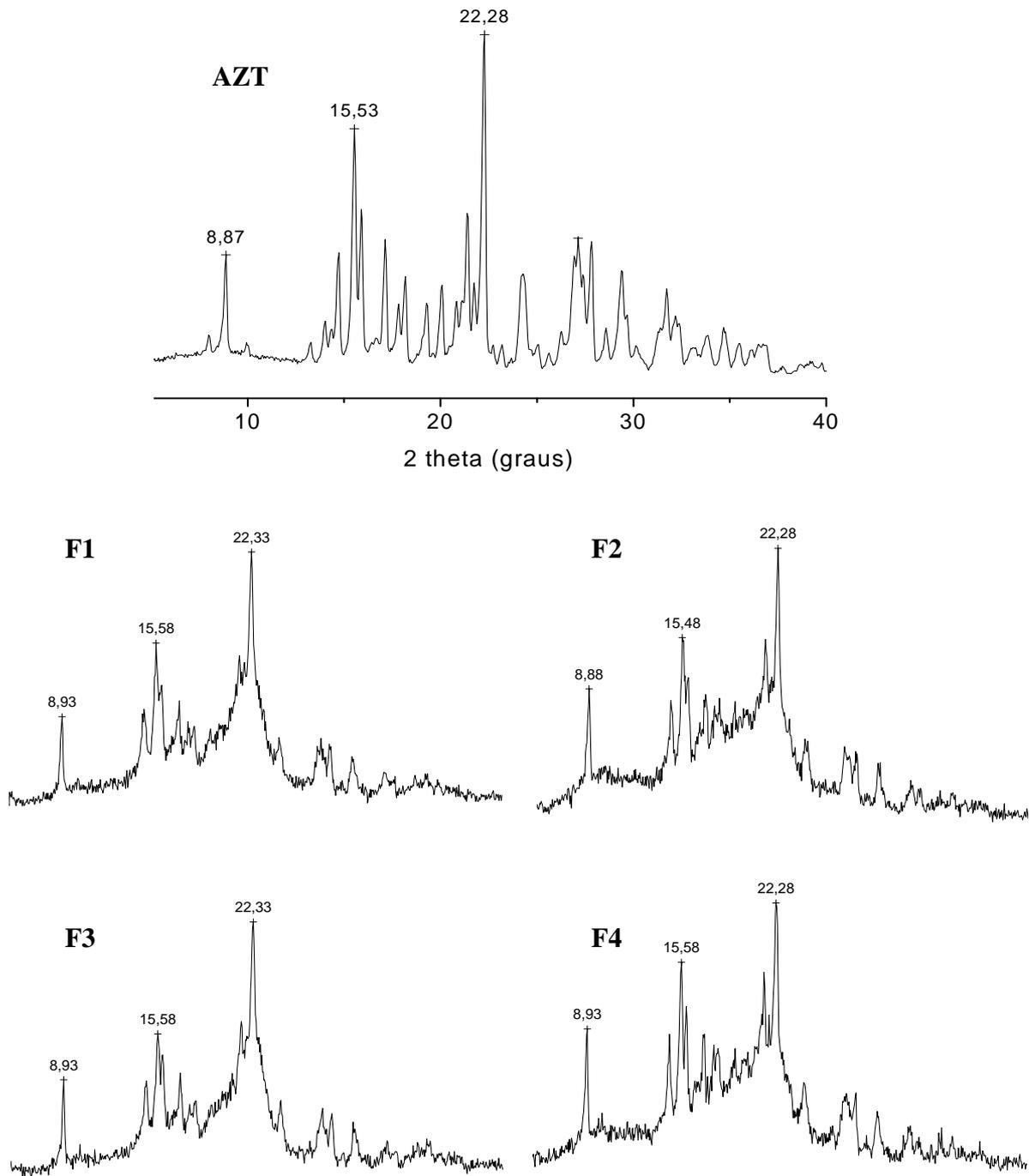


Figura 4.4: Padrões de difração de raios-X de pó (DRXP) do AZT e das formulações trituradas na faixa de 5-40° (2θ).

4.4 Conclusões

Neste capítulo foram preparadas matrizes hidrofílicas de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina (AZT). As formulações, em número de quatro (F1, F2, F3 e F4) foram obtidas através da compressão direta do fármaco, hipromelose e demais excipientes.

A avaliação da qualidade dos comprimidos matriciais através de metodologias farmacopéicas mostrou estarem estes adequados no tocante à variação de massa, resistência ao esmagamento e friabilidade.

Mesmo não existindo especificações oficiais quanto ao teor de umidade de comprimidos, a avaliação deste faz-se necessário para matrizes hidrofílicas uma vez que a umidade influencia na plastificação do polímero, alterando a performance da formulação. O teor de umidade das formulações identificado pelo método gravimétrico mostrou-se adequado, uma vez que foi inferior ao teor do polímero isolado, apresentado no Capítulo III.

O doseamento das formulações, realizado por CLAE, demonstrou a adequação do teor de zidovudina nos comprimidos matriciais. Uma pequena variação foi encontrada para a formulação F3, entretanto, esta cumpriu as especificações não inviabilizando sua utilização.

Alterações nas características físico-químicas da zidovudina, resultantes do processo de compressão foram avaliadas por DSC, TG e DRXP. Os resultados demonstram não haver influência do processo nas características do fármaco, como ponto e entalpia de fusão, estabilidade e padrão cristalino.

4.5 Referências bibliográficas

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L.V. **Farmacotécnica. Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Ed. Premier, 2000, 568p.

BAVEJA, S.K.; RAO, K.V.R.; DEVI, K.P. Zero-order release hydrophilic matrix tablets of β -adrenergic blockers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 39, p. 39-45, 1987.

BRESOLIN, T.M.B.; RODRIGUES, C.A.; ANDREAZZA, I.F.; LUCINDA, R.M.; ANDREAZZA, R.C.S.; FREITAS, R.A.; MOURÃO, S.C. Sistema de liberação de fármacos. In. BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEL FILHO, V. (org). **Ciências Farmacêuticas. Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos**. Itajaí: Editora Univali, 2003, 239p.

CHIAO, C.S.L. Sistemas de Liberación Sostenida de Drogas. In: GENARO, A.R. (Ed). **Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia**. 19ª ed. Madrid: Panamericana, v. 2, 1998, 1289p.

COLLETT, J.; MORETON, C. Modified-release peroral dosage form. In. Auton, M.E. **Pharmaceutics. The science of dosage form design**. 2 ed. Spain: Churchill Livingstone, 2002, 679p.

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

ESPINOZA, R.; HONG, E.; VILLAFUERTE, L. Influence of admixed citric acid on the release profile of pelanserin hydrochloride from HPMC matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 2001, p. 165-173, 2000.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed., São Paulo: Atheneu, 1988. Parte 1.

FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; HOGAN, J.E. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 24, p. 339-350, 1985.

FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; McCAUL, F.; HOGAN, J.E.; EDGAR, P.J. Importance of Drug Type, Tablet Shape and Added Diluents on Drug Release Kinetics from Hydroxypropylmethylcellulose Matrix Tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 40, p. 223-234, 1987.

FU, X.C.; WANG, G.P.; LIANG, W.Q.; CHOW, M.S.S. Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. **Journal of Controlled Release**, v. 95, p. 209-216, 2004.

HUANG, Y.B.; TSAI, Y.H.; YANG, W.C.; CHANG, J.S.; WU, P.C.; TAKAYAMA, K. Once-daily extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 607-614, 2004.

JANTZEN, G.M.; ROBINSON, J.R. Sustained and Controlled-Release Drug Delivery Systems. In: BANKER, G.S.; RHODES, C.T. **Modern Pharmaceutics**. 3 ed. vol. 72, New York: Marcel Dekker, Inc., 1996, 943p.

KIORTSIS, S.; KACHRIMANIS, K.; BROUSSALI, T. MALAMATARIS, S. Drug release from tableted wet granulations comprising cellulosic (HPMC or HPC) and hydrophobic component. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, p. 78-83, 2005.

MALANTARIS, S.; KARIDAS, T. Effect of particle size and sorbed moisture on the tensile strength of some tableted hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 104, p.115-123, 1994.

MOSQUERA, M.J.; CUÑA, M.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J.L. Effects of hydroxymethylpropylcellulose (HPMC) moisture content on hydrochlorothiazide release from HPMC-based tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 135, p.147-149, 1996.

OJANTAKANEN, S.; MARVOLA, M.; HANNULA, A.M.; KLINGE, E.; NAUKKARINEN, T. Bioavailability of ibuprofen from hard gelatin capsules containing different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, p. 109-114, 1993.

SAKS, S.R.; GARDNER, L.B. The pharmacoeconomic value of controlled-release dosage forms. **Journal of Controlled Release**, v. 48, p. 237-242, 1997.

SALSA, T.; VEIGA, F.; PINA, M.E. Oral Controlled Release Dosage Forms. I. Cellulose Ether Polymers in Hydrophilic Matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 9, p. 929-938, 1997.

SARISUTA, N.; MAHAHPUNT, P. Effects of compression force and type of fillers on release of diclofenac sodium from matrix tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, p. 1049-1061, 1994.

SHENOUDA, L.S.; ADAMS, K.A.; ZOGLIO, M.A. A controlled release delivery system using two hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 61, 127-134, 1990.

TALUKDAR, M.M.; MICHOEL, A.; ROMBAUT, P.; KINGET, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 129, p. 233-241, 1996.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 26 ed. Rochville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2003.

VELASCO, M.V.; FORD, J.L.; ROWE, P.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. **Journal of Controlled Release**, v.57, p. 75-85, 1999.

VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M. **Tratado de Tecnologia Farmaceutica**. Editorial Acribia, Zaragoza, 1982, 769p.

WELLS, J.L. **Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances**. John Wiley & Sons, New York, 1988, 227p.

CAPÍTULO V

Estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas de zidovudina (AZT)

O estudo qualitativo e quantitativo dos processos de captação de água, intumescimento e erosão são primordiais para o entendimento dos mecanismos que regem a liberação de fármacos a partir de matrizes hidrofílicas. No presente capítulo é realizado o estudo das propriedades físico-mecânicas das formulações de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT). Os eventos característicos dessas matrizes como a captação de água, intumescimento e erosão são avaliados graficamente, sendo determinados modelos matemáticos que resumem o processo cinético. O estudo de imagens também é realizado de forma a evidenciar a evolução desses eventos.

5.1 Introdução

Nas últimas duas décadas, polímeros com características intumescíveis em meio aquoso têm sido amplamente utilizados na preparação e estudo de formas farmacêuticas orais de liberação prolongada de fármacos (Ebube, Jones, 2004).

É conhecido que a hipromelose (HPMC), um polímero derivado da anidroglicose tem a característica de sustentar a liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais intumescíveis (Colombo *et al.*, 2000; Aïnaoui, Vergnaud, 2000; Kill, Dam-Johansen, 2003). Nesses sistemas de liberação prolongada, são dois os processos principais pelos quais o fármaco é liberado para o meio. Um é dependente da infiltração do solvente na matriz, dando origem ao processo de relaxação polimérica (hidratação, geleificação e intumescimento), enquanto o outro é dependente da erosão da matriz, resultante da diminuição da estabilidade do sistema (Tahara, Yamamoto, Nishihata, 1995; Tritt-Goc, Pislewski, 2002).

Como resultado desses eventos simultâneos, dois fronts são claramente visualizados; o frente de intumescimento (polímero vítreo/interface do gel) e o frente de erosão (gel/interface do meio) (Figura 5.1). Um terceiro frente pode ser identificado, situado entre os dois anteriores, chamado de frente de difusão (Tahara, Yamamoto, Nishihata, 1995).

A hidratação de polímeros hidrofílicos resulta na formação de uma camada de gel que controla a razão de liberação do fármaco e dá estabilidade ao sistema. Quando a matriz está no estado vítreo, o fármaco está relativamente imóvel, ganhando mobilidade quando o polímero passa ao estado de borracha (estado geleificado) (Colombo *et al.*, 2000). A liberação *in vitro* de fármacos solúveis é preferencialmente controlada pela difusão deste na camada gélica, enquanto que a liberação de fármacos hidrofóbicos dá-se principalmente pela erosão do sistema matricial (Sako *et al.*, 2002).

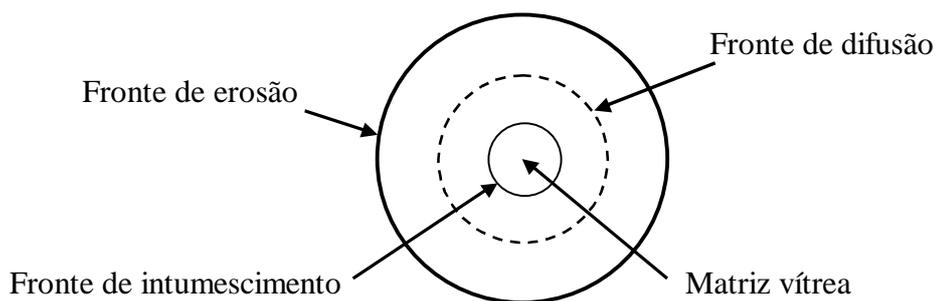


Figura 5.1: Esquema de uma matriz intumescida mostrando os fronts característicos e a parte central onde o polímero ainda encontra-se no estado vítreo.

Quando a matriz que contém o polímero no estado vítreo entra em contato com um solvente, ocorre uma mudança abrupta deste estado para o de borracha, o qual é associado com o processo de intumescimento. As cadeias do polímero que estão originalmente no estado não perturbado, absorvem água formando solvatos. Isto ocorre pela diminuição da temperatura de transição vítreo (T_g) do polímero, resultante do efeito plastificante da água (Colombo *et al.*, 2000).

As propriedades cinéticas de intumescimento são fatores que influenciam fortemente no processo de liberação de fármacos, fazendo com que o conhecimento acerca dos mecanismos que regem o intumescimento e a erosão matriz sejam de fundamental importância no entendimento dos modelos cinéticos de liberação a partir desses sistemas.

O objetivo deste capítulo foi estudar as propriedades físico-mecânicas de matrizes hidrofílicas de zidovudina (AZT). Para tanto, foram avaliadas a captação de água, o intumescimento axial e radial, e a erosão das matrizes quando expostas ao meio aquoso. De forma a obter mais informações sobre os mecanismos de intumescimento e erosão, foi realizado também o estudo de imagens das matrizes.

5.2 Materiais e Métodos

As formulações utilizadas para o estudo físico e mecânico do intumescimento e erosão foram produzidas conforme especificado no Capítulo IV e estão descritas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Dados quantitativos percentuais dos constituintes das formulações de comprimidos matriciais de zidovudina.

Formulação	Componentes (mg)					Massa nominal
	AZT	Methocel K4M Premium [®]	Methocel K15M Premium [®]	Microcel PH 200 [®]	Estearato de magnésio	
F1	100	90		164,6	5,4	360 mg
F2	100	180		74,6	5,4	360 mg
F3	100		90	164,6	5,4	360 mg
F4	100		180	74,6	5,4	360 mg

5.2.1 Métodos

5.2.1.1 Estudo das propriedades físicas e mecânicas das matrizes

Os estudos de intumescimento e erosão foram realizados pelo método gravimétrico. Os comprimidos foram suspensos individualmente em uma haste imersa em meio aquoso (Figura 5.2). Cada comprimido foi pesado e suas dimensões verificadas, sendo em seguida imersos em 100 mL de água destilada. O aparato foi colocado em um banho com agitação e temperatura controlada ($37 \pm 0,5$ °C). Em tempos pré-determinados (0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 16 e 24 horas) as matrizes foram retiradas e o excesso de água removido com auxílio de papel toalha. As dimensões

foram determinadas com auxílio de um paquímetro (Digimess) e a massa aferida em balança analítica (Bioprecisa, modelo FA2104N). As determinações foram realizadas com seis amostras de cada formulação, sendo a captação de água e o intumescimento axial/radial determinados pelas Equações 5.1 e 5.2, respectivamente.

$$\% \text{ Captação de água} = \frac{(W_s - W_i)}{W_i} \times 100 \quad (5.1)$$

onde W_s é a massa da matriz em cada tempo após a exposição e W_i a massa inicial da matriz.

$$\% \text{ Intumescimento axial} = \frac{(t_s - t_i)}{t_i} \times 100 \quad (5.2)$$

onde t_s é a espessura da matriz intumescida em cada tempo e t_i a espessura inicial da matriz. O intumescimento radial foi calculado conforme a mesma equação, substituindo o parâmetro axial por radial.

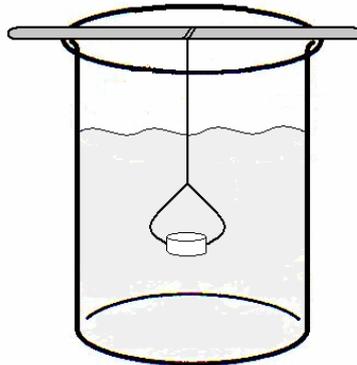


Figura 5.2. Representação esquemática do aparato utilizado no estudo de intumescimento e erosão das matrizes hidrofílicas de zidovudina. Este sistema foi colocado dentro de um banho com agitação e temperatura controlada.

A erosão das matrizes foi determinada também pelo método gravimétrico acima descrito. As matrizes foram pesadas individualmente e levadas ao aparato, sendo em tempos pré-determinados (citados anteriormente) retiradas e colocadas em estufa

(Eletrolab) na temperatura de 37 °C por 36 horas. Ao final do ensaio, foram novamente pesadas, sendo a porcentagem de erosão calculada conforme Equação 5.3.

$$\% \text{ Erosão} = \frac{(W_i - W_t)}{W_i} \times 100 \quad (5.3)$$

onde W_i é o peso inicial da matriz no estado vítreo e W_t o peso da matriz exposta ao meio e seca em estufa por 36 horas. A determinação da erosão foi realizada com seis replicatas de cada formulação.

5.2.1.2 Estudo macroscópico de imagens

O estudo macroscópico de imagens foi conduzido através da imersão das matrizes em um meio constituído por violeta de genciana 10 %. Cada matriz foi alocada individualmente entre duas lâminas e colocada em contato com o meio. Em tempos pré-determinados (1, 3, 6 e 13 horas) as matrizes foram retiradas do meio e fotografadas com uma câmera Sony modelo DSC-P72. As fotografias foram analisadas com auxílio do programa Imaje J versão 1.32j.

5.2.1.3 Estudo microscópico de imagens

O estudo microscópico de imagens foi realizado com amostras de matrizes expostas ao processo de intumescimento e erosão, sendo secas em estufa na temperatura de 37 °C por 36 horas. As fotomicrografias foram obtidas com amostras no tempo de 4 horas de exposição.

Utilizou-se equipamento de MEV, modelo XL30 da marca Phillips. As amostras foram previamente recobertas com ouro em equipamento Polaron modelo E 5000 de modo a suplantar a baixa condutividade elétrica.

5.3 Resultados e discussão

5.3.1 Estudo das propriedades físico-mecânicas das matrizes

Matrizes hidrofílicas têm a característica de agregar líquidos quando em contato com meios aquosos. A captação de água das matrizes de zidovudina contendo diferentes tipos e quantidade de polímero pode ser visualizada na Figura 5.3. Todas as formulações avaliadas caracterizaram claramente a captação do meio ao qual foram expostas, demonstrando possuírem comportamento apropriado para liberação de fármacos solúveis. As matrizes produzidas com polímeros de diferentes viscosidades (F1, F2 – 2903 mPa.s) e (F3, F4 – 7382 mPa.s) mostraram-se aparentemente distintas quanto ao poder de captação de água. Todavia, quando aplicado um teste estatístico (Anexo V-I) é verificada a semelhança entre as formulações com mesmo conteúdo de hipromelose, entretanto com viscosidades diferentes ($p > 0.05$), demonstrando que a viscosidade pouco influencia no processo. Por outro lado, a variação do conteúdo de hipromelose das matrizes demonstrou influenciar significativamente ($p < 0.01$), o que pode ser evidenciado pelas formulações F2 e F4, ambas com 50 % de polímero.

Mesmo possuindo um agente de maior viscosidade, a matriz F3 apresentou uma captação de água inferior à matriz F2, com maior conteúdo de hipromelose. A mesma característica foi evidenciada por Mitchell *et al.*, (1993). Quando avaliando a influência de diferentes tipos de hipromelose no intumescimento de matrizes, o autor concluiu que os diferentes tipos de HPMC têm diminuta influência no processo de captação de água e conseqüente intumescimento, sendo o conteúdo de polímero na matriz o fator de maior importância.

A captação de água em sistemas matriciais ocorre a favor de um gradiente de concentração que faz com que o líquido penetre do meio para o interior da matriz vítrea. O sistema gélido formado pela hipromelose necessita ser estável e rígido o suficiente para que a matriz não dissolva, prejudicando assim o prolongamento da liberação. Percebe-se que as formulações F1 e F3 possuem uma diminuição na

captação de água, visível a partir de 6 e 12 horas, respectivamente. Esta queda na razão de captação de água deve-se provavelmente a menor quantidade de hipromelose nessas matrizes contendo 25 % de polímero, em detrimento das formulações F2 e F4, com 50 %. Mesmo assim, a matriz F3 apresentou ainda uma captação de água superior à F1, resultado da maior viscosidade da primeira. Wan, Heng e Wong (1991) demonstraram que o aumento do peso molecular do polímero utilizado em matrizes hidrofílicas eleva, embora não tão significativamente quanto o conteúdo, a captação de água e intumescimento da matriz.

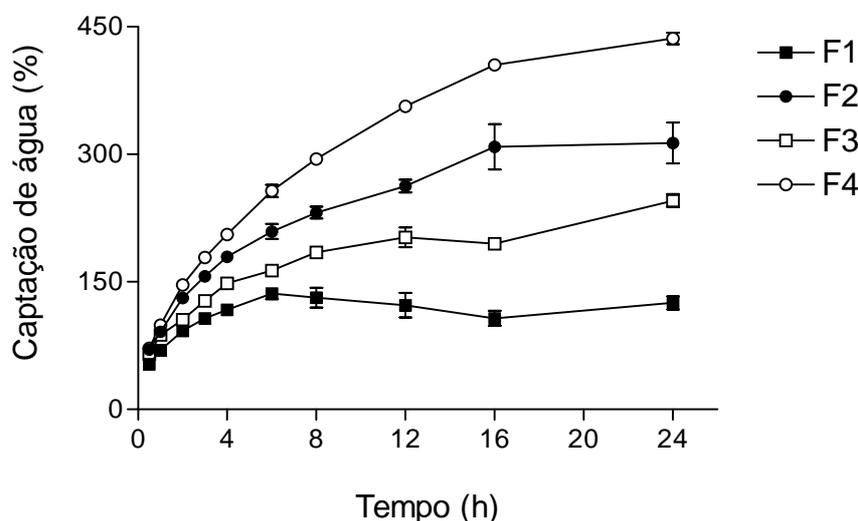


Figura 5.3: Captação de água das matrizes hidrofílicas de AZT contendo hipromelose K4M (F1, 25 % e F2, 50 %) e hipromelose K15M (F3, 25 % e F4, 50 %).

De acordo com Mitchell e colaboradores (1993a), a presença de fármacos solúveis em sistemas matriciais acarreta um aumento na velocidade de intumescimento quando comparado com a matriz isenta do fármaco. Isto se deve ao fato das partículas de fármaco intercalarem as partículas poliméricas fazendo com que estas tenham uma maior área de contato, propiciando maiores zonas para a formação de solvatos. De acordo com as características de solubilidade do AZT pode-se esperar esta influência no processo de intumescimento das matrizes estudadas.

Os autores Colombo, Bettini e Peppas (1999) demonstraram que para fármacos solúveis, o processo de liberação ocorre principalmente através da difusão deste através da camada gélida. Dessa forma, a quantidade de fármaco dissolvido no gel é dependente da velocidade com que a matriz capta água, podendo ser definida pela Equação 5.4.

$$V_{ds} = \frac{c_s \times V_w}{\rho_d} \quad (5.4)$$

onde V_{ds} é a quantidade de fármaco dissolvida no gel (cm^3 de fármaco/ cm^3 de gel), c_s é a solubilidade do fármaco (mg mL^{-1}), V_w o volume de água em determinado tempo e ρ_d a densidade do fármaco (mg mL^{-1}).

Utilizando um volúmetro de compactação (Logan Instruments, modelo TAP-2), foi determinada a densidade de compactação da zidovudina, de $550 \pm 8,5 \text{ mg mL}^{-1}$ ($n = 3$). A partir desse dado, e conhecendo-se a solubilidade do fármaco, pôde-se calcular o volume de AZT dissolvido no gel em tempos pré-determinados, como demonstrado na Figura 5.4.

A partir da figura é possível visualizar que as formulações F2, F3 e F4 apresentam um aumento do volume de AZT dissolvido no gel, aparentemente constante em relação ao tempo. Já a matriz F1 demonstrou uma queda a partir de 8 horas. A provável explicação está relacionada à captação de água, dependente do gradiente de concentração. Vázquez *et al.*, (1992) demonstrou que o meio em que a matriz está exposta penetra como resultado de um gradiente de concentração no sentido do interior desta. Entretanto, quando a água atinge o centro da matriz, esse gradiente anula-se, fazendo com que cesse ou diminua o evento de difusão do AZT, momento onde a erosão passa a ser o principal mecanismo de liberação.

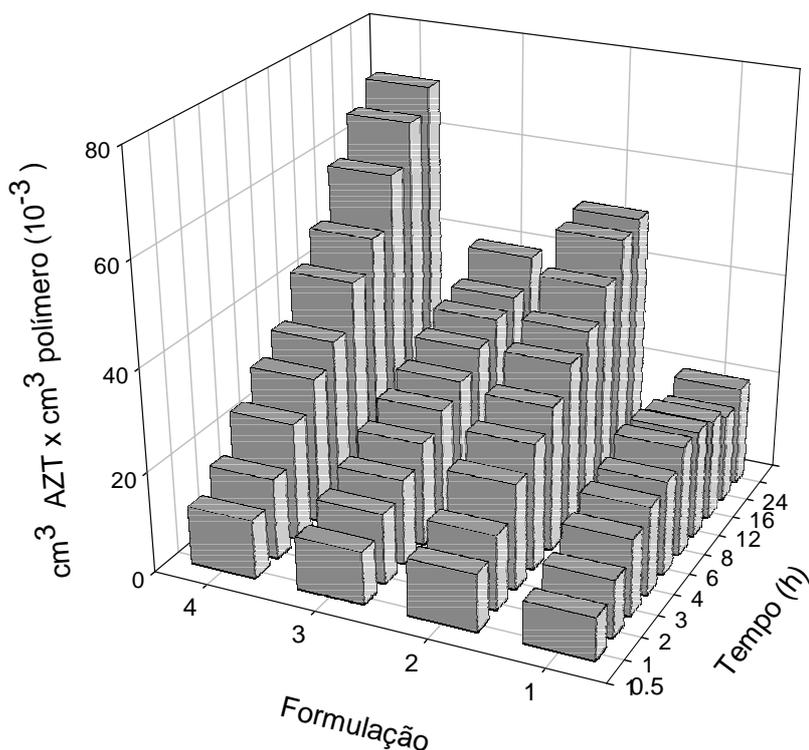


Figura 5.4: Volume de AZT (cm^3 de fármaco/ cm^3 de gel) dissolvido na camada de gel formada pelas matrizes quando expostas ao meio aquoso.

A partir dos dados de captação de água (Figura 5.3) percebe-se claramente que o processo de intumescimento das matrizes não é linear. A resolução de um sistema com estas características é geralmente obtida por meio da aproximação do sistema não linear a um sistema de equações lineares (Burden, Faires, 2003; Khuri, 2003). A linearização dos dados permite inferir sobre a cinética de captação de água através do desenvolvimento de modelos matemáticos.

Como o modelo de liberação de fármacos solúveis é dependente da penetração de água na matriz, pode-se linearizar a captação de água de acordo com a Lei da Potência (Equação 5.5):

$$W_{up} = K_{up} \times t^{n_{up}} \quad (5.5)$$

ou na sua forma logarítmica;

$$\log W_{up} = \log K_{up} + n_{up} \log t \quad (5.6)$$

onde W_{up} é a captação de água (mL) no tempo t , K_{up} a constante cinética de penetração de água na matriz e n_{up} o expoente que determina o mecanismo de captação de água pela matriz.

A equação 5.6 foi também utilizada com o mesmo intuito por Vergnaud (1993) e Michailova e colaboradores (2000) na avaliação do intumescimento de matrizes formadas por HPMC e carboximetilcelulose sódica (NaCMC). Em 1992, Shott desenvolveu uma equação de segunda ordem que descrevia a captação de água por blends poliméricas de hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose (HPMC:HPC) (Equação 5.7)

$$\frac{t}{W} = A + \frac{t}{W_{\infty}} \quad (5.7)$$

onde W é a quantidade de água (mL) captada no tempo t , W_{∞} a quantidade de água captada no infinito e A uma constante do processo cinético.

Com base nos modelos propostos nas Equações 5.6 e 5.7, fez-se a linearização da captação de água das matrizes hidrofílicas de AZT, demonstrada na Tabela 5.2.

Tabela 5.2: Dados dos modelos cinéticos de Shott e Lei da Potência na linearização da captação de água das matrizes de AZT.

Matriz	Modelo cinético				
	Shott		Lei da Potência		
	A	r^2	k_{up}	n_{up}	r^2
F1	0,743	0,9893	0,265	0,21	0,8438
F2	2,747	0,9902	0,341	0,41	0,9947
F3	3,078	0,9880	0,303	0,34	0,9952
F4	2,762	0,9844	0,364	0,49	0,9968

De acordo com a tabela, percebe-se através do coeficiente de linearidade que o modelo utilizando a Lei da Potência mostrou-se adequado para todas as formulações, com exceção de F1. Os valores encontrados para n_{up} indicam que a captação de água por estas matrizes é um processo dependente da difusão, embora sofra influência do fármaco contido na matriz. Naim *et al.*, (2004) descreve que matrizes hidrofílicas isentas de fármaco possuem uma captação de água dependente da difusão Fickiana, isto é com $n_{up} = 0,5$. Já as mesmas matrizes, quando incorporadas de um fármaco solúvel, sofrem influência, fazendo com que o expoente afaste-se do modelo Fickiano, logo $n_{up} < 0,5$. As matrizes com maior conteúdo de polímero (F2 e F4) apresentaram um valor muito próximo do modelo Fickiano, evidenciando que a estabilidade ocasionada pelo elevado conteúdo de HPMC favorece a captação de água.

As demais formulações (F1 e F3), tiveram o expoente n_{up} mais afastado do modelo de difusão Fickiana; provavelmente devido a influência da erosão do sistema em resultado ao menor conteúdo de HPMC.

A formulação F1 não se adequou aos modelos utilizados devido provavelmente às suas características particulares de intumescimento e erosão, como visualizado na Figura 5.3, onde ocorre uma diminuição da captação de água a partir de 6 horas, ponto onde provavelmente finaliza a difusão Fickiana. Esta particularidade da curva de captação de água de F1 faz com que modelos mais complexos necessitem ser utilizados. Desta forma, procedeu-se a análise matemática dos dados de captação de água desta matriz de forma a encontrar um modelo equacional condizente com o perfil apresentado. De acordo com os dados de coeficiente de correlação de *Pearson*, foram avaliados vários modelos, sendo uma função racional⁷ o mais apropriado, com $r^2 = 0,9953$ (Figura 5.5). De acordo com este, a captação de água pela matriz F1 pode ser descrita pela equação 5.8.

⁷ A função racional corresponde a um quociente de polinômios, sendo definida por $f(y) = \frac{p(x)}{q(x)}$ onde $p(x)$ e $q(x)$ são polinômios e x um número inteiro diferente de zero.

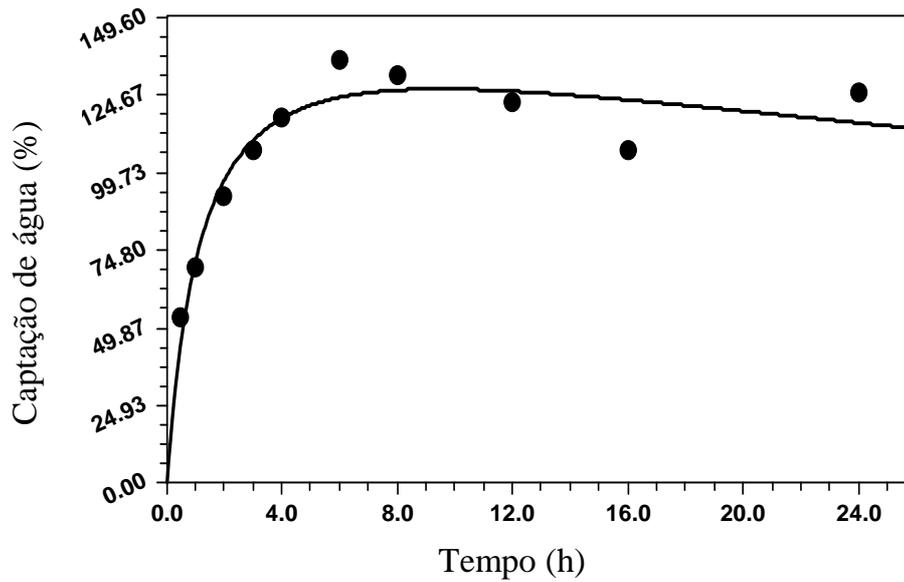


Figura 5.5: Linearização da captação de água da formulação F1 pelo método da função racional.

$$y = \frac{a + bx}{1 + cx + dx^2} \quad (5.8)$$

onde $a = 0,1461$; $b = 132,464$; $c = 0,8364$ e $d = 0,0112$.

Logo, para a matriz F1:

$$\text{Captação de água} = \frac{0,1461 + 132,464x}{1 + 0,8364x + 0,0112x^2} \quad (5.9)$$

O intumescimento de matrizes hidrofílicas ocorre basicamente através do aumento de volume das áreas axial e radial do comprimido, como resultado da penetração e retenção de água entre as cadeias poliméricas. A Figura 5.6 demonstra o perfil de intumescimento axial e radial dos comprimidos matriciais de AZT em relação ao tempo. Em resultado a maior captação de água pelas matrizes com maior proporção de hipromelose, F2 e F4 possuem ambas um intumescimento axial e radial elevados em relação às demais. A formulação F1 mostrou uma diminuição do intumescimento nos dois sentidos a partir de 12 horas, embora a cinética de captação de água tenha diminuído em 6 horas. Isto demonstra que mesmo após a queda na captação de água, a

matriz tem um aumento nas dimensões, ocasionado provavelmente pelo relaxamento das cadeias poliméricas, anterior ao início do evento de erosão.

Através da análise percentual de intumescimento é evidenciado o efeito anisotrópico, onde o aumento na direção axial é predominante em relação à direção radial. Esta característica foi observada também por Papadimitriou, Buckton, Efentakis (1993) e De Brabander, Vervaet, Remon (2003), que atribuíram-na como resultado do unidirecionamento das partículas durante o processo de compressão. Outro fator que pode ter contribuído para esta característica é a maior área das faces da matriz em comparação com sua área lateral, propiciando maior superfície de contato com o meio.

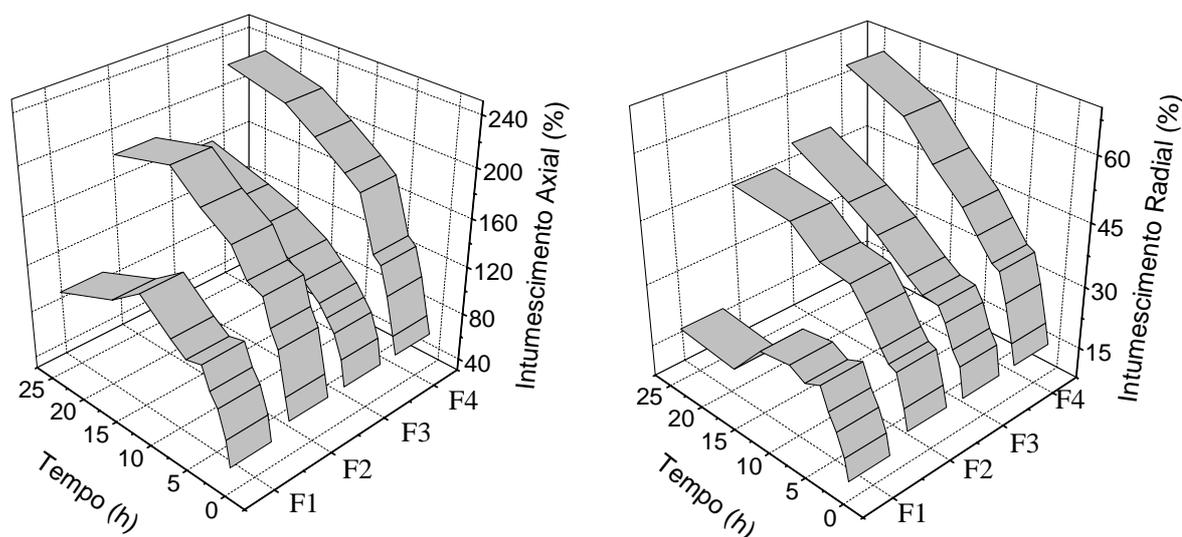


Figura 5.6: Intumescimento axial e radial das formulações matriciais hidrofílicas de AZT.

A liberação de fármacos, nas suas diversas variações de solubilidade, é controlada não somente pela difusibilidade deste na camada gélida de matrizes hidrofílicas, mas também pela erosão do sistema matricial. É claro que para fármacos com baixa solubilidade a erosão passa a ser o principal mecanismo de liberação, contrapondo a difusão, mais evidente em sistemas contendo fármacos solúveis. A

simultaneidade dos eventos de difusão e erosão faz com que a liberação de fármacos adquira uma cinética bastante complexa, não podendo ser explicada por modelos que considerem eventos isolados.

Os perfis de erosão dos comprimidos de AZT estão expressos na Figura 5.7. Todas as formulações iniciaram o processo de erosão já a partir de 30 minutos, não evidenciando tempo de latência. Pode-se perceber claramente que a matriz F4 mostrou-se menos erodível em relação às outras ($p < 0.05$) (Anexo V-II), resultado do maior conteúdo e viscosidade do polímero. Já as matrizes com 25 % de HPMC (F1 e F3) mostraram-se semelhantes quanto ao processo de erosão ($p > 0.05$), demonstrando que a viscosidade do polímero pouco influencia na erosão das matrizes estudadas. Por outro lado, as formulações F1/F2 e F3/F4 apontam uma dessemelhança quanto ao processo ($p < 0.05$ e $p < 0.001$, respectivamente), denotando que a erosão é principalmente influenciada pelo conteúdo de polímero na formulação, tendo a viscosidade deste um aspecto sinérgico.

Os dados de erosão das formulações matriciais de AZT indicam que a liberação do fármaco no sistema dá-se provavelmente pela interação entre os processos de difusão e erosão da matriz. Com base na afirmativa, torna-se importante o conhecimento dos mecanismos que regem o processo de erosão dos sistemas estudados. Entretanto, assim como com a captação de água, é necessário que se proceda a linearização dos dados uma vez que estes não se mostraram adequadamente lineares. Tahara e colaboradores (1995) utilizaram o modelo de Hixson-Crowell (1931) (Equação 5.10) na linearização e avaliação da erosão de matrizes hidrofílicas.

$$\left(\frac{W_d}{W_i}\right)^{1/3} = 1 - k_2 t \quad (5.10)$$

onde W_d é o peso da matriz seca no tempo t , W_i o peso inicial da matriz e k_2 a constante de erosão do sistema.

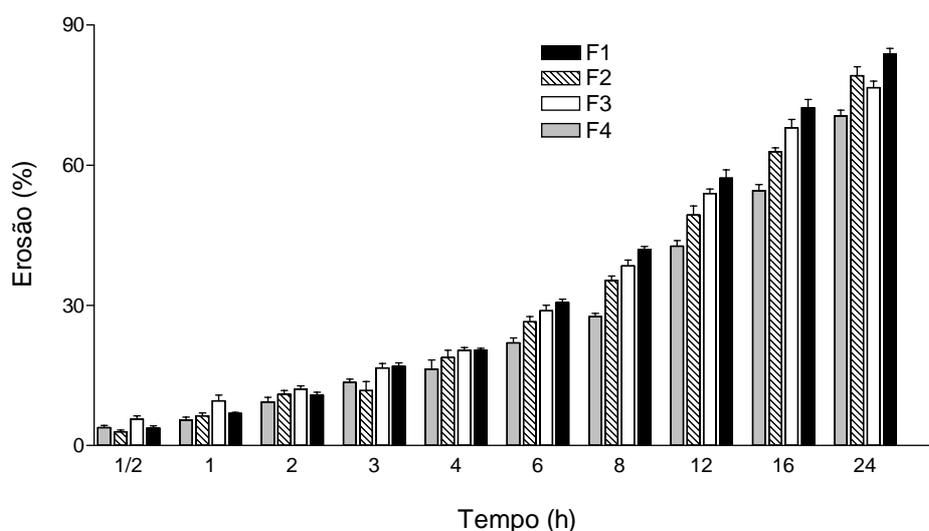


Figura 5.7: Perfil de erosão das matrizes hidrofílicas de AZT em relação ao tempo (h)

O modelo de Zero Ordem (Equação 5.11), que assume como constante o processo de erosão foi utilizado por Naim e colaboradores (2004) no estudo da erosão de matrizes hidrofílicas formadas por carragenina.

$$\frac{W_d}{W_i} = k_0 t \quad (5.11)$$

onde k_0 é a constante de erosão para o modelo de Zero Ordem.

Utilizando os modelos citados acima, juntamente com o modelo da Lei da Potência (Equação 5.5), fez-se a linearização dos perfis de erosão das matrizes, sendo os parâmetros analisados para cada modelo expressos na Tabela 5.3.

Os valores do coeficiente de correlação da tabela indicam que o modelo de Hixson-Crowell foi o mais adequado na determinação da cinética de erosão das matrizes de zidovudina ($r^2 > 0,9824$), onde o tempo é correlacionado com a raiz cúbica da fração erodida. O mesmo modelo foi utilizado com sucesso por Kavanagh e Corrigan (2004) na avaliação da erosão de matrizes de hipromelose.

Tabela 5.3: Comparação dos parâmetros dos três modelos cinéticos utilizados para linearização dos dados de erosão das matrizes hidrofílicas de AZT

Matriz	Modelo cinético						
	Hixson-Crowell		Zero Ordem		Lei da Potência		
	k_2	r^2	k_0	r^2	K	n	r^2
F1	0,0917	0,9924	3,649	0,9593	106,4	0,41	0,7363
F2	0,0794	0,9984	3,366	0,9805	105,2	0,34	0,7172
F3	0,0770	0,9825	3,258	0,9568	101,3	0,34	0,7578
F4	0,0643	0,9975	2,935	0,9898	102,5	0,26	0,7192

5.3.2 Estudo macroscópico de imagens

O estudo de imagens tem sido proposto por alguns autores como alternativa na avaliação qualitativa e quantitativa da cinética de intumescimento e erosão de matrizes hidrofílicas. Melia *et al.*, (1994) e Rajabi-Siahboomi *et al.*, (1996) investigaram o processo de intumescimento utilizando microscopia eletrônica de varredura (MEV) e ressonância magnética nuclear (RMN). A RMN também foi empregada por Tritt-Goc e Pislewski (2002) na observação dos prótons absorvidos do meio aquoso para a matriz de HPMC e por Kowalczyk e colaboradores na avaliação de matrizes contendo tetraciclina. Colombo *et al.*, (1999, 2000) utilizou um fármaco solúvel e com coloração marcante (fosfato de blufomedil piridoxal - BPP) no estudo da movimentação dos fronts em matrizes de HPMC, sugerindo modelos matemáticos explicativos para os processos de intumescimento e erosão.

As imagens obtidas a partir das matrizes hidrofílicas de zidovudina expostas ao meio violeta de genciana 10 % estão demonstradas na Figura 5.8. As imagens foram captadas no formato RGB Color e transformadas para 32-Bit (escala de cinza), onde puderam ser analisadas no programa Imaje J versão 1.32j.

Todas matrizes demonstraram um aumento da camada gélida (área escura) e uma diminuição da parte vítrea (área clara) em relação ao tempo. As matrizes tiveram uma

captação de meio semelhante até 3 horas, apresentando diferenças quanto à espessura da camada de gel em 6 horas. As formulações F1 e F3 demonstraram em 6 horas uma irregularidade na estrutura externa dos comprimidos com início da dissolução das cadeias poliméricas (erosão), resultado do menor conteúdo de HPMC dessas matrizes. Por outro lado, nas formulações F2 e F4 com maior conteúdo de polímero, não foi evidenciado irregularidades na estrutura do sistema.

A partir das imagens foi possível demonstrar graficamente as alterações morfológicas das matrizes em relação ao tempo (Figura 5.9). As imagens foram plotadas em três dimensões (3D) quanto à escala de cinza. Para a interpretação dos gráficos deve-se ter claro conceitos de física da difração, onde o branco corresponde ao somatório de cores e o preto à ausência de cor. Nesta avaliação, as regiões com presença de cor (branco) são demonstradas pelas áreas de maior intensidade, e as regiões com ausência de cor (preto), correspondem às áreas de menor intensidade. Cabe lembrar que as regiões com ausência de cor correspondem à parte corada do sistema inicial em RGB Color, entretanto quando transformadas para 32-Bit, passam a ser reconhecidas dessa forma.

Os gráficos demonstram claramente um aumento do halo em torno da região central da matriz (seta contínua), correspondente à camada de gel que aumenta em espessura em relação ao tempo. As formulações F2 e F4 apresentam um aumento mais acentuado dessa área, resultante da maior captação de meio. A região central dos gráficos, de maior intensidade, corresponde à área vítrea do polímero (seta pontilhada), local onde a HPMC ainda encontra-se no estado vítreo. Uma diminuição na intensidade e volume dessa área é visível em todas as formulações, como resultado da constante penetração de meio para o interior do sistema. As matrizes F2 e F4 mostraram uma diminuição mais visível dessa região, ao contrário das matrizes F1 e F3.

Sabendo-se que a região branca das imagens corresponde a área vítrea das matrizes e que a região preta representa a área corada, é possível também visualizar a evolução da penetração do meio através da construção de histogramas relativos à

coloração das matrizes (Figura 5.10). Quanto maior área vítrea na matriz, maior será a intensidade de cor (em escala de cinza), o que pode ser visualizado para as matrizes em 1 hora. Com o passar do tempo, os comprimidos absorvem o meio e assim coram-se, fazendo com que em escala de cinza passem a ser visualizados como de baixa intensidade, como verificado em 13 horas.

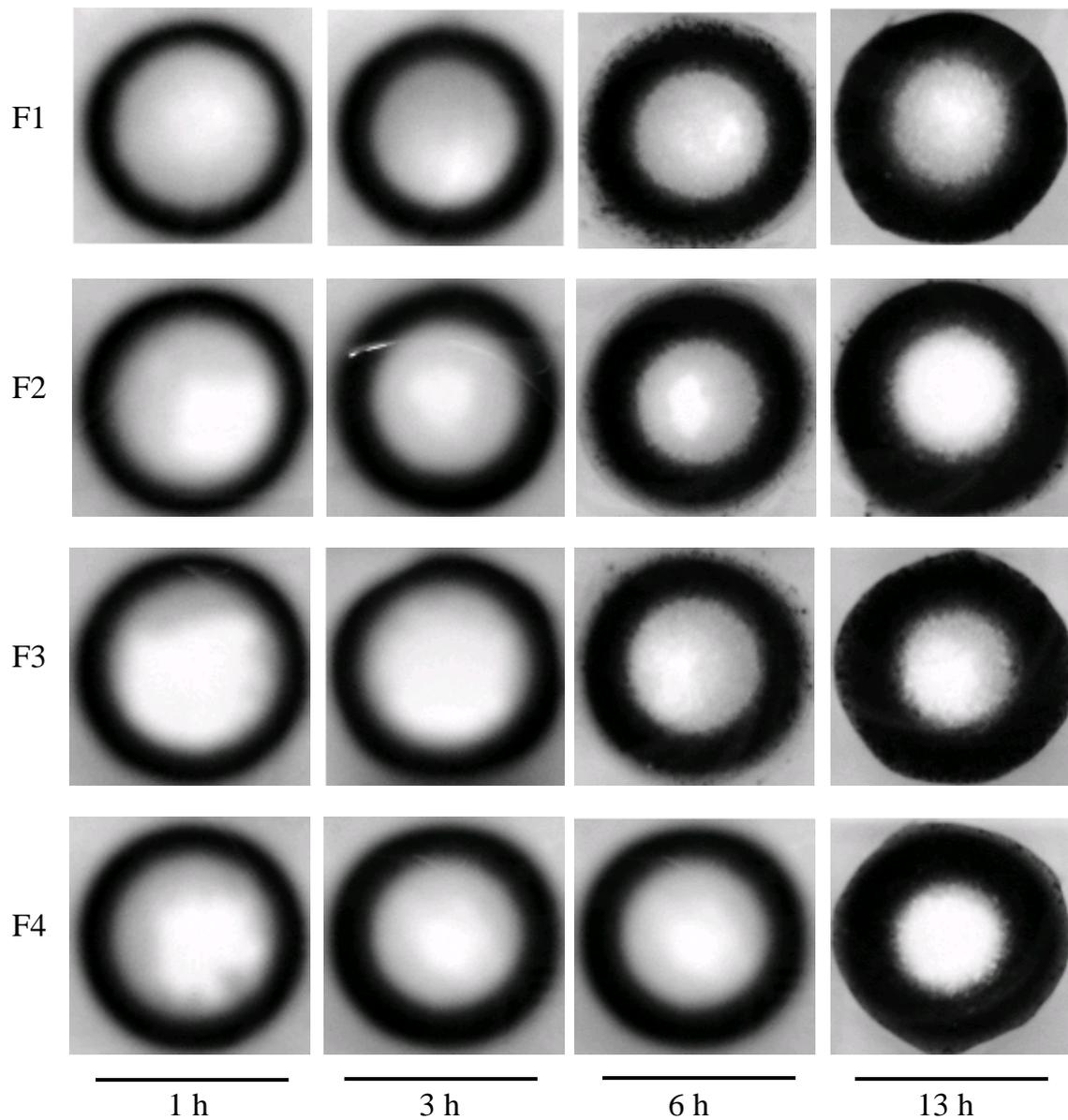


Figura 5.8: Imagens das formulações matriciais de AZT expostas ao meio violeta de genciana 10 % em relação ao tempo. A área escura corresponde a região corada pelo meio, enquanto a região central clara corresponde ao polímero no estado vítreo.

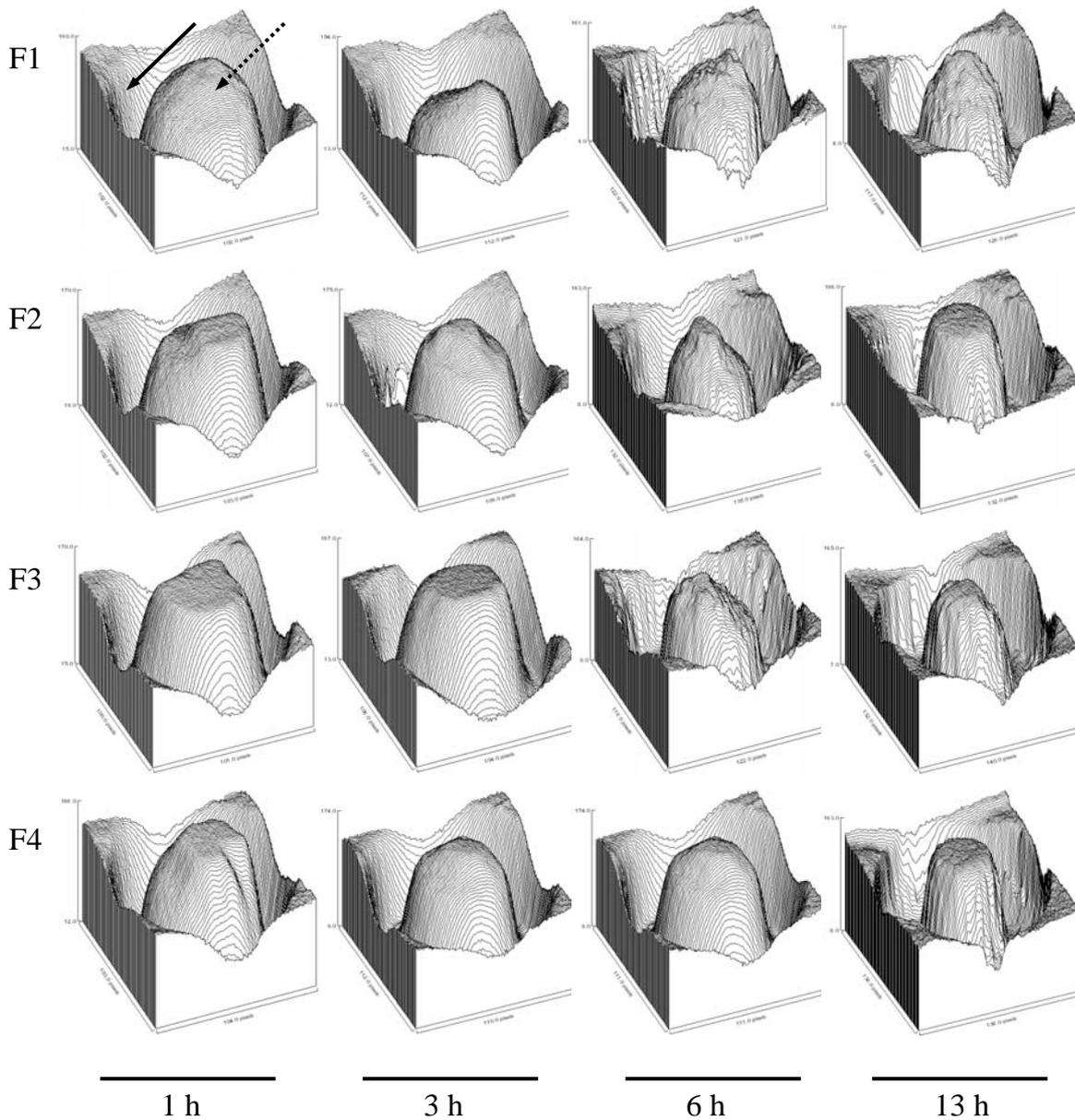


Figura 5.9: Evolução gráfica do intumescimento e erosão em função do tempo das formulações de matrizes hidrofílicas de AZT quando expostas ao meio violeta de genciana 10 %. A região central (seta pontilhada), de alta intensidade corresponde a área vítrea dos comprimidos. O halo em torno da área central (seta contínua) corresponde á região corada das matrizes.

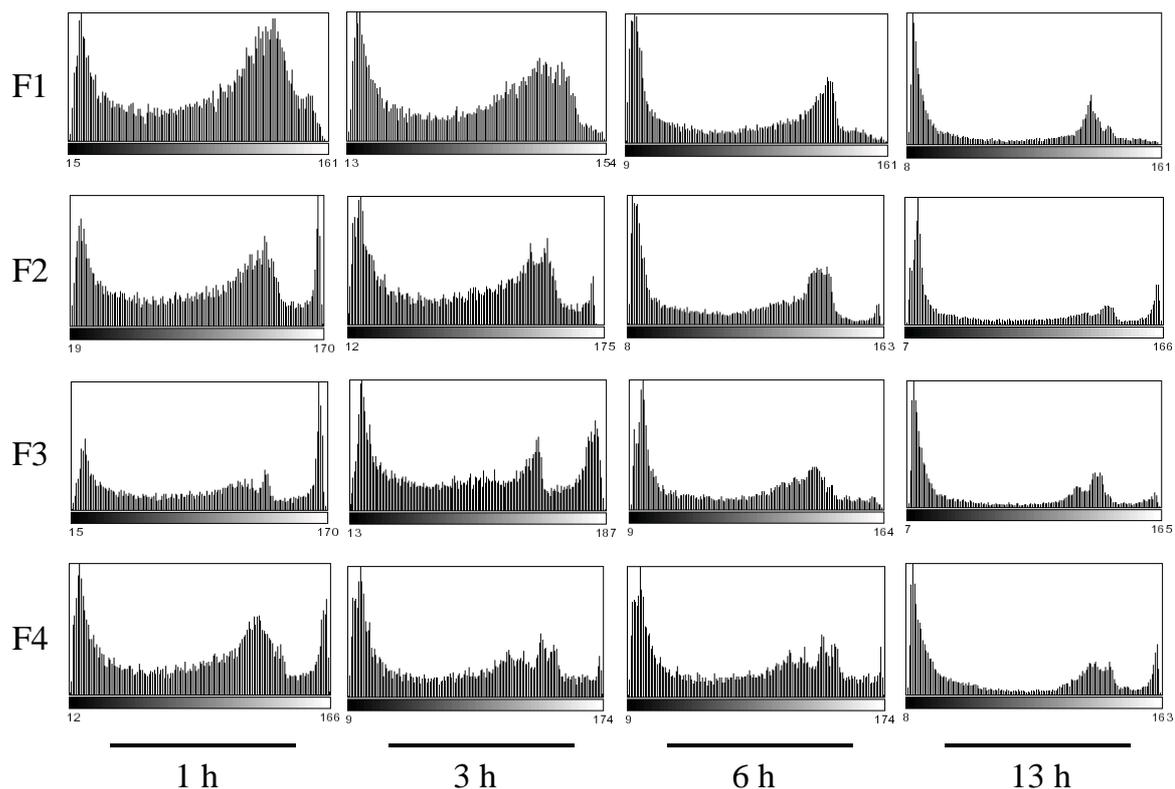


Figura 5.10: Histogramas correspondentes à distribuição de cores nas matrizes hidrofílicas de AZT em relação ao tempo, quando expostas ao meio violeta de genciana 10 %. O aumento da coloração das matrizes corresponde em escala de cinza ao afastamento do branco.

5.3.3 Estudo microscópico de imagens

O estudo microscópico das matrizes consistiu na observação da superfície dos comprimidos após exposição aos processos de intumescimento e erosão. Para tanto as matrizes foram visualizadas em microscópio eletrônico de varredura (MEV) após 4 horas de exposição em meio aquoso. As fotomicrografias podem ser observadas na Figura 5.11. Todas as formulações foram visualizadas em dois formatos: SE que utiliza os elétrons espalhados pela amostra, permitindo uma análise topográfica da superfície (coluna esquerda) e BSE que utiliza os elétrons retroespalhados, tornando possível uma resolução maior da morfologia da amostra (coluna direita). As fotomicrografias da coluna esquerda, com magnificação de 30x permitem visualizar de forma geral a porosidade das formulações F1 e F3, assim como a ausência de poros nas matrizes F2 e F4. Os poros são melhor visualizados quando se altera a captação da

imagem para BSE com magnificação de 100x, onde é possível identificá-los nas imagens F1A e F3A (setas). As matrizes F2 e F4 (Figura 5.11: F2B e F4B) mostraram-se com uma camada de gel bastante estável e contínua, não evidenciando a formação de poros.

Mais uma vez é possível inferir que o conteúdo de HPMC influencia de forma significativa na performance físico-mecânica da matriz. É importante qualificar a formação de poros por estas matrizes uma vez que a presença destes facilita a difusibilidade de fármacos solúveis pela matriz.

De forma a visualizar o interior das matrizes, procedeu-se à secção longitudinal dos comprimidos. As fotomicrografias da estrutura interna são mostradas na Figura 5.12. Todas formulações mostraram-se muito semelhantes quanto à estrutura interna. Os comprimidos quando expostos ao meio formam uma camada externa de gel que controla ou ao menos limita a difusão dos constituintes da matriz (setas tracejadas). O conteúdo do interior do sistema difunde e/ou permeia a favor de um gradiente de concentração para o meio externo. Como resultado desses eventos é possível visualizar a formação de espaços vazios no interior da matriz (setas contínuas).

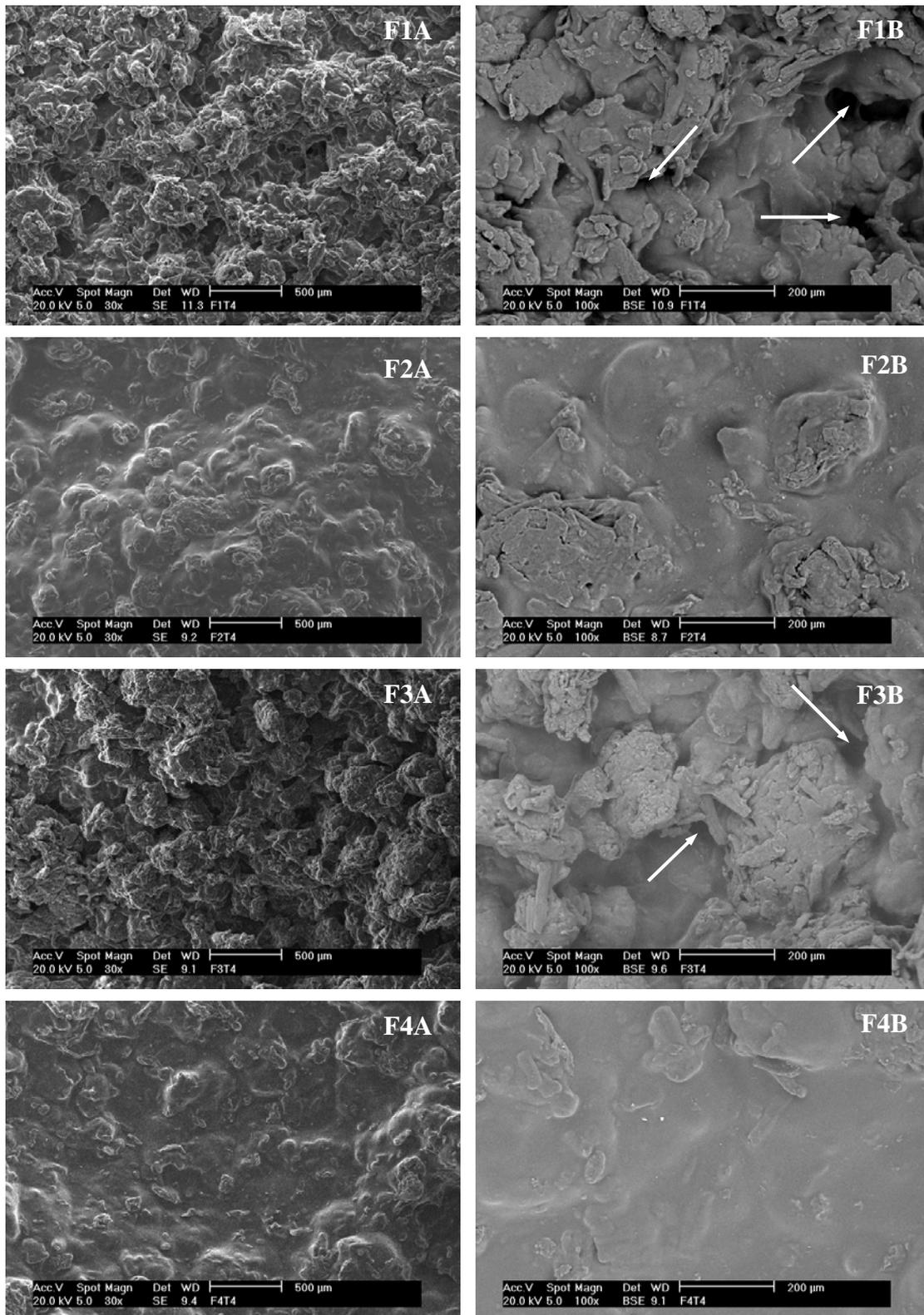


Figura 5.11: Fotomicrografias obtidas das matrizes de AZT após exposição de 4 horas aos processos de intumescimento e erosão nas magnificações de 30x SE (coluna esquerda) e 100x BSE (coluna direita).

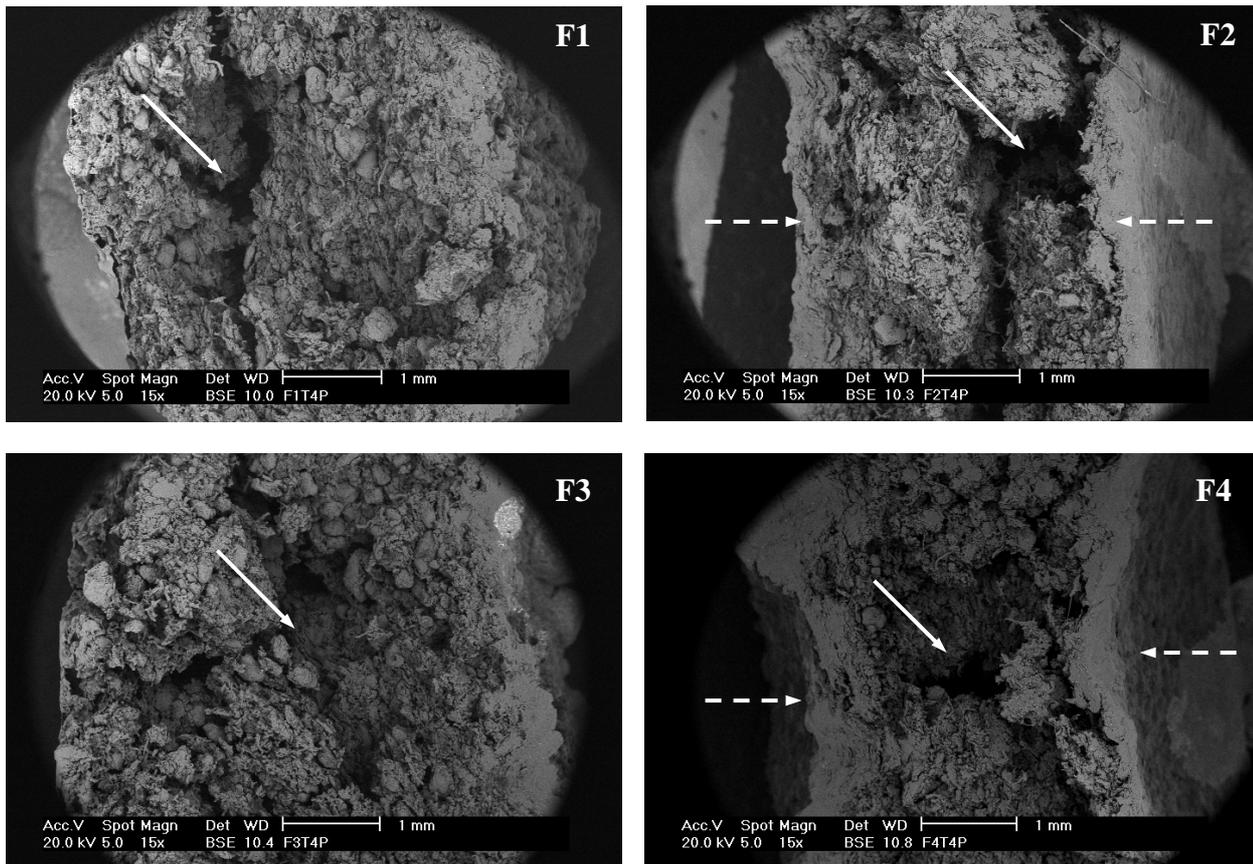


Figura 5.12: Fotomicrografias obtidas da secção longitudinal das matrizes hidrofílicas de AZT após exposição de 4 horas, na magnificação de 15x, evidenciando a camada gélica externa (setas tracejadas) e o espaço vazio formado no interior da matriz (setas contínuas).

5.4 Conclusões

O estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas de AZT forneceu informações relevantes quanto às características que regem o comportamento da matriz quando na liberação prolongada de fármacos, a exemplo da captação de água, intumescimento e erosão.

Todas formulações estudadas mostraram-se aptas à utilização na liberação prolongada de fármacos solúveis uma vez que apresentaram a característica de captação de água bastante pronunciada. A quantidade de hipromelose das formulações mostrou-se como fator principal na captação de água, sendo diretamente proporcional a esta. Entretanto, as diferenças de viscosidade entre as variações de hipromelose não demonstraram influir significativamente no processo.

O volume de fármaco dissolvido no gel pôde ser calculado com auxílio da expressão proposta por Colombo *et al.*, (2000). As formulações apresentaram um aumento constante do fármaco no gel, resultante do gradiente de concentração positivo do sistema. Exceção de F1, que teve o volume de fármaco no gel diminuído a partir de 8 horas em resposta ao findar do processo de captação de água pelo sistema.

A linearização dos dados de captação de água permitiu identificar o mecanismo que rege o processo. O modelo da Lei da Potência indicou que o evento é dependente da difusão Fickiana da água para o interior da matriz, sofrendo influência da presença do AZT. Exceção feita a F1 onde o processo foi identificado como interação de variáveis resultando em um modelo de função racional.

O estudo de intumescimento radial e axial das matrizes permitiu identificar um predomínio do intumescimento anisotrópico, onde o aumento da espessura da matriz suplanta o do raio. As matrizes F2 e F4 mostraram-se mais intumescíveis como resultado do maior conteúdo de polímero em suas formulações. A matriz F1 tem o processo de intumescimento finalizado em 12 horas como resultado da menor capacidade de captação de água e estabilidade do sistema.

O processo de erosão mostrou-se constante em todas as matrizes desde o momento da primeira verificação. A formulação F4 apresentou-se menos erodível em relação às demais, como resultado da maior carga e viscosidade da hipromelose, garantindo maior estabilidade ao sistema. A partir da comparação estatística dos dados pôde-se concluir que o tipo de polímero pouco influencia na erosão, sendo o conteúdo de HPMC das matrizes o fator preponderante para o evento.

No estudo macroscópico de imagens todas as matrizes mostraram-se capazes de captar o meio violeta de genciana 10 %. Após 6 horas de exposição ao meio, as matrizes F1 e F3 apresentaram irregularidades na estrutura periférica do sistema, evidenciando o evento de dissolução das cadeias poliméricas (erosão). Já as matrizes F2 e F4, com maior conteúdo de polímero permaneceram estáveis durante todo o ensaio.

A partir do estudo em 3D das matrizes expostas ao meio violeta de genciana 10 %, pôde-se visualizar duas regiões bastante peculiares. A região central, de maior intensidade e correspondente ao polímero no estado vítreo, e a região ao redor, identificada como uma depressão do gráfico e representando a área corada das matrizes. As matrizes F2 e F4 apresentaram uma evolução mais acentuada no halo dos gráficos, assim como uma diminuição marcante da região vítrea, em resultado a maior captação de meio.

O estudo microscópico de imagens permitiu evidenciar a formação de poros durante o processo de intumescimento e erosão nas formulações F1 e F3, não sendo observados em F2 e F4. Desta forma é possível sugerir que o aparecimento de poros é dependente do conteúdo de polímero na estrutura.

A secção longitudinal das matrizes possibilitou a visualização da estrutura interna após exposição ao agente intumescedor. Todas as matrizes apresentaram regiões com espaços vazios no interior da estrutura, em resultado ao processo de difusão dos constituintes do interior para o meio através da camada de gel.

5.5 Referências bibliográficas

AÏNAOUI, A.; VERGNAUD, J.M. Effect of the nature of the polymer and of the process of drug release (diffusion or erosion) for oral dosage forms. **Computational and Theoretical Polymer Science**, v. 10, p. 383-390, 2000.

BURDEN, R.L.; FAIRES, J.D. **Análise Numérica**. Pioneira Thomson Learning: São Paulo, 2003, 736 p.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; PEPPAS, N.A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. **Journal of Controlled Release**, v.61, p. 83-91, 1999.

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

DE BRABANDER C, VERVAET C, REMON JP. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. **Journal of Controlled Release**, v. 89, p. 235-247, 2003.

EBUBE, N.K.; JONES, A.B. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, p. 19-27, 2004.

HIXSON A.W.; CROWELL, J.H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. I. Theoretical consideration. **Industrial Engineering Chemistry**. v. 23, p. 923-931, 1931.

KAVANAGH, N.; CORRIGAN, O.I. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 279, p. 141-152, 2004.

KILL, S.; DAM-JOHANSEN, K. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. **Journal of Controlled Release**, v. 90, p. 1-21, 2003.

KOWALCZUK, J.; TRITT-GOC, J.; PISLEWSKI, N. The swelling properties of hydroxypropylmethylcellulose loaded with tetracycline hydrochloride: magnetic resonance imaging study. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v. 25, p. 35-41, 2004.

KHURI, A.I. **Advanced calculus with applications in statistics**. Second edition, Willey Interscience, New Jersey, USA: 2003, 704p.

MELIA, C.D.; HODSDON, A.C.; DAVIES, M.C.; MITCHELL, J.R. Polymer concentration profiles across the surface gel layer of xanthan, alginate and HPMC matrix systems. **Controlled Release and Bioactive Materials**, v. 21, p. 724-725, 1994.

MICHAILOVA, V.; TITEVA, ST. KOTSILKOVA, R.; KRUSTEVA, E.; MINKOV, E. Water uptake and relaxation processes in mixed unlimited swelling hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 209, p. 45-56, 2000.

MITCHELL, K.; FORD, J.L.; AMRSTRONG, D.J.; ELLIOT, P.N.C.; ROSTRON, C. The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 100, p. 143-154, 1993.

MITCHELL, K.; FORD, J.L.; ARMSTRONG, D.J.; ELLIOT, P.N.C.; HOGAN, J.E.; ROSTRON, C. The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 100, p. 165-173, 1993a.

NAIM, S.; SAMUEL, B.; CHAUHAN, B.; PARADKAR, A. Effect of Potassium Chloride and Cationic Drug on Swelling, Erosion and Release from k-Carrageenan Matrices. **AAPS PharmSciTech**, v. 5, p. 1-8, 2004.

PAPADIMITRIOU E, BUCKTON G, EFENTAKIS M. Probing the mechanisms of swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 98, p. 57-62, 1993.

RAJABI-SIAHBOOMI, A.R.; BOWTELL, R.W.; MANSFIELD, P.; DAVIES, M.C.; MELIA, C.D. Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging. **Pharmaceutical Research**, v. 13, p. 376-380, 1996.

SAKO, K.; SAWADA, T.; NAKASHIMA, H.; YOKOHAMA, S.; SONOBE, T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 81, p. 165-172, 2002.

SHOTT, H. Kinetics of swelling of polymers and their gels. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 81, p. 467-470, 1992.

TAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. **Journal of Controlled Release**, v. 35, p. 59-66, 1995.

TRITT-GOC, J.; PISLEWSKI, N. Magnetic resonance imaging study of the swelling kinetics of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water. **Journal of Controlled Release**, v. 80, p. 79-86, 2002.

VÁZQUEZ, M.J.; PÉREZ-MARCOS, B.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; MARÍNEZ-PACHECO, R.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A. Influence of Technological Variables on Release of Drugs from Hydrophilic Matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, p. 1355-1375, 1992.

VERGNAUD, J.M. Liquid transport controlled release process in polymeric materials: applications to oral dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 90, p. 89-94, 1993.

WAN, L.S.C.; HENG, P.W.S.; WONG, L.F. The effect of hydroxypropylmethylcellulose into a matrix system on water penetration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 73, p. 111-116, 1991.

CAPÍTULO VI

Estudo dos perfis de dissolução de comprimidos matriciais de AZT

O perfil de dissolução constitui o ensaio mais adequado na avaliação de formas farmacêuticas de liberação prolongada, fornecendo dados acerca das características de liberação, assim como a possibilidade da elucidação do modelo cinético que descreve o processo. No presente capítulo é realizado o estudo dos perfis de dissolução das formulações matriciais de AZT. Modelos estatísticos e matemáticos são aplicados na avaliação dos dados, assim como para a comparação entre as formulações. Por fim, é realizado um planejamento fatorial 2^2 com intuito de avaliar a influência da viscosidade e conteúdo de hipromelose na liberação do AZT pelas matrizes.

6.1 Introdução

O ensaio de dissolução constitui a principal avaliação de qualidade e performance de formas farmacêuticas orais de liberação prolongada. Todavia, apresenta-se como o ensaio mais utilizado na avaliação dessas formas farmacêuticas, constando na quase totalidade dos trabalhos publicados nessa área (Anderson *et al.*, 1998; Adams *et al.*, 2002; Costa *et al.*, 2003; Fu *et al.*, 2004, 2004a).

Nesta etapa do trabalho, o objetivo foi caracterizar as formulações matriciais de AZT quanto aos seus perfis de dissolução, avaliando a influência do conteúdo e viscosidade da hipromelose na liberação do AZT.

PUBLICAÇÃO:

Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de modelos estatísticos, independentes e dependentes

Submetido à Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêuticas

Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de modelos estatísticos, independentes e dependentes

Patrik Oening Rodrigues

Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis/SC. E-mail: patrikoening@yahoo.com.br, fax: 55 48 331 9542

Marcos Antonio Segatto Silva

Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis/SC. E-mail: segatto@ccs.ufsc.br, fax: 55 48 331 9542

Resumo:

O estudo teórico e tecnológico de fármacos de liberação prolongada vem se difundido, principalmente nas últimas quatro décadas, o que pode ser confirmado pelo número de trabalhos publicados desde então. Medicamentos de liberação prolongada são utilizados com o objetivo de estender o período de ação farmacológica de uma substância terapêutica e/ou para liberar o fármaco em determinada local do organismo. A liberação estendida melhora a posologia de diversos fármacos otimizando a aderência ao tratamento. No entanto, nem todos os fármacos são bons candidatos a este tipo de formulação, devendo este possuir características físico-químicas adequadas. Várias alternativas para o desenvolvimento e avaliação de apresentações de liberação prolongada são disponíveis. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão acerca das alternativas utilizadas na avaliação de formas farmacêuticas de liberação prolongada. Para tanto, modelos de análise dependentes e independentes são apresentados, bem como modelos estatísticos.

Palavras-chave: Liberação prolongada de medicamentos, Mecanismos de Liberação, Modelos dependentes, Modelos independentes

Abstract:

In vitro evaluation of controlled release drugs: application of statistics dependents and independents models of analysis

The theoretical and technological study of controlled release dosage forms has been widely divulged, principally in the last four decades, confirmed by number of published works. The purpose of controlled release dosage forms is increase the pharmacological action period of a therapeutic substance and/or release on a specific site. The extended release improves the dosage of drugs optimizing the patient compliance. However, only some drugs are good candidates to this objective. Various alternatives for the development and evaluation of controlled release dosage forms are available. The aim of this work is show a review of alternatives used to evaluate the controlled release pharmaceutical dosage forms. Models of dependents and independents analysis are showed.

Key-words: Modified Release, Release mechanism, Dependent Models, Independent Models

1. Introdução

Os principais problemas encontrados na administração de formas farmacêuticas de liberação convencional ou imediata residem nas flutuações das concentrações plasmáticas que ocasionam picos e vales que não contemplam a faixa terapêutica (fig.1), na sua fugacidade e reduzido tempo de ação efetiva, além da possibilidade de não haver colaboração do paciente em função das inúmeras doses a serem administradas ao longo do tratamento ¹.

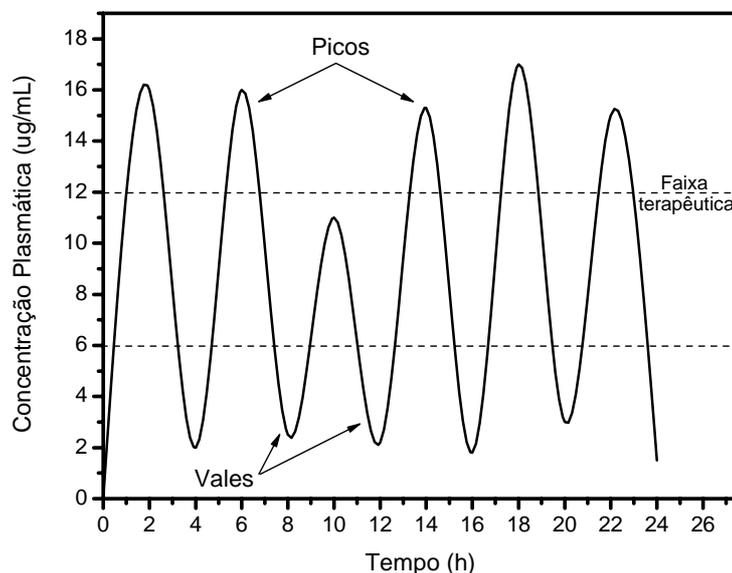


Figura 1. Representação dos picos e vales característicos de formulações de pronta liberação.

Nos últimos 40 anos uma significativa expansão no mercado de novos medicamentos pôde ser percebida, principalmente pela difusão das vantagens terapêuticas providas dos sistemas de liberação de fármacos. Especial atenção tem sido dispensada principalmente aos sistemas de liberação prolongada. O objetivo dessas formas de liberação é reduzir a frequência de dosagem e/ou aumentar a efetividade através da liberação do fármaco em sítios específicos, reduzindo assim a dose requerida e/ou promovendo uma uniformidade na liberação ^{2,3}.

Existem várias razões para a atratividade das formas de liberação prolongada de medicamentos. Um dos fatores para a ampla utilização destas está relacionado ao aumento da aderência do paciente ao tratamento, uma vez que é necessária somente uma ou duas administrações diárias do medicamento. Desta maneira, a frequência a qual o paciente precisa ingerir a medicação para obter o efeito desejado é consideravelmente diminuída. Ainda, a atividade destas formas farmacêuticas abrange longos períodos como uma noite, não necessitando que o paciente desperte para a administração de uma nova dose. Uma simples dose diária torna-se vantajosa para pacientes psiquiátricos, uma vez que tais tipos de pacientes, regularmente esquecem de sua posologia diária. Sobre o ponto de vista da otimização da farmacoterapia, o controle da liberação do fármaco pode ser promissor para a atividade farmacológica de substâncias ⁴. A diminuição do número de doses previne o desenvolvimento de organismos resistentes, no caso de terapias antimicrobianas e antivirais ³. Na rotina hospitalar, a utilização destas formas farmacêuticas faz-se atraente pelo fato de diminuir os custos com várias administrações diárias, assim como otimiza o tempo da equipe de enfermagem. Outra vantagem que também pode ser atribuída a estas formas de administração de medicamentos está no fato de que a diminuição do número de doses diárias reduz a frequência e a intensidade de prováveis efeitos adversos. A aspirina, por exemplo, tem demonstrado menor sangramento gástrico quando administrada em formulações de liberação prolongada ⁵.

Em geral, formas farmacêuticas de liberação prolongada, produzem mais constantes níveis sanguíneos do fármaco que as formas tradicionais de administração (fig.2), tendo esse tópico grande significância clínica. A aminofilina, por exemplo, possui uma estreita janela terapêutica, exigindo para sua ação farmacológica consecutivas administrações diárias, o que ocasiona grande inconveniente e risco para o paciente. Já formulações de aminofilina de liberação prolongada resultam em efetividade terapêutica com apenas duas administrações diárias, levando a diminuição de riscos relacionados à toxicidade e maior aderência ao tratamento. Assim, formulações de liberação prolongada otimizam a utilização dos princípios ativos levando a diminuição de gastos e aumento da efetividade das formulações ^{5,6}.

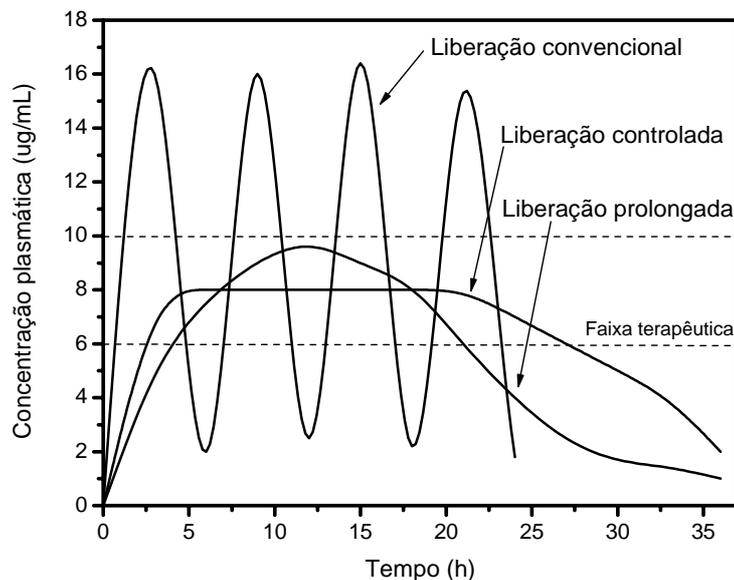


Figura 2. Principais tipos de liberação de medicamentos.

O fenômeno de liberação, para uma forma farmacêutica sólida administrada por via oral, consiste na desagregação da forma sólida em finas partículas facilitando a dissolução⁷. A velocidade com que ela se processa está de acordo com a composição da forma farmacêutica podendo ser rapidamente, no caso de uma forma farmacêutica de liberação imediata ou lentamente, nas formulações de liberação prolongada^{6,8}.

O processo de dissolução corresponde à dispersão molecular do fármaco a partir de sua liberação. Esta etapa é fundamental, uma vez que o disponibiliza para os processos subsequentes na fase farmacocinética. A modulação desta velocidade, adicionando-se excipientes específicos, permite a obtenção de cinéticas de liberação e absorção diferenciadas, o que ocorre com formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada⁹.

O objetivo do presente trabalho é demonstrar os diferentes métodos de análise da dissolução de medicamentos de liberação prolongada, especialmente comprimidos e cápsulas. A demonstração de vários métodos de análise e comparação de medicamentos pretende apresentar alternativas para a avaliação das características dessas formulações quando no seu desenvolvimento, tendo também aplicabilidade no controle de qualidade.

2. Avaliação *in vitro* de formas farmacêuticas de liberação prolongada

O estudo do perfil de dissolução tem sido reconhecido por mais de quatro décadas como um importante elemento no desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos ^{10,11}, especialmente em formulações de liberação prolongada ^{7,12}.

A avaliação do perfil de dissolução *in vitro* e a compreensão da cinética de liberação do fármaco estão presentes hoje na grande maioria dos estudos de desenvolvimento e controle de formas farmacêuticas de liberação prolongada. De fato, o teste de dissolução *in vitro* fornece informações importantes no decorrer do processo de desenvolvimento de produtos, uma vez que permite a seleção dos adjuvantes apropriados e da formulação que apresenta o perfil de liberação mais conveniente e reprodutível ¹³⁻¹⁵.

Um perfil de dissolução é definido como a medida da fração ou porcentagem de um fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica (comprimido ou cápsula), em um número pré-determinado de pontos em função do tempo, quando testada em aparatos de dissolução apropriados tais como os Sistemas I e II, preconizados pela Farmacopéia Americana ¹⁶. Para formas farmacêuticas de liberação prolongada, o perfil de dissolução pode ser gerado a partir de pelo menos 5 pontos de tempo, até que 80% do fármaco seja liberado ou até que o perfil atinja um platô ^{6,17}.

Os métodos para comparação dos perfis de dissolução *in vitro* podem ser classificados em três grupos:

- (1) métodos de análise de variância, que diferem para uma variável (ANOVA) ou mais variáveis (MANOVA);
- (2) métodos modelo-dependentes;
- (3) métodos modelo-independentes.

Os métodos baseados em análise de variância não utilizam a plotagem da curva, sendo que os dados são usados na sua forma nativa ou como uma transformada permitindo evidenciar diferenças entre os perfis em nível e forma ^{7,18}. Frequentemente o teste de análise de variância vem acompanhado de pós-testes que tem por finalidade esclarecer

quais grupos diferem, uma vez que a análise de variância não o faz ¹⁹. Os pós-testes mais comuns são os de Tukey, Bonferroni, Newman-Keuls e Dunnett. Quando os grupos a serem avaliados não ultrapassam 2 (dois), a análise de variância é substituída pelo teste *t* de Student. Os métodos de análise de variância e seus pós-testes, juntamente com o teste *t* de Student são na verdade aplicações estatísticas especialmente importantes na visualização de diferenças comparativas no mecanismo de liberação de formulações.

A caracterização de modelo-dependente ou independente depende dos dados que são utilizados na efetuação dos cálculos. Os métodos modelos-independentes utilizam os dados da dissolução em sua forma nativa. Os métodos modelos-dependentes, entretanto, são baseados em diferentes funções matemáticas, as quais descrevem os perfis de dissolução ^{18,20}.

2.1 Modelos-independentes de análise

2.1.1 Eficiência de Dissolução (ED)

A eficiência de dissolução representa um dos parâmetros mais utilizados na comparação da equivalência entre formulações ³⁷. É definida como a área sobre a curva (ASC) do perfil de dissolução ⁷. A equação que define a eficiência de dissolução pode ser descrita:

$$ED(\%) = AC / AR \times 100$$

onde, AC corresponde a área sobre a curva do perfil de dissolução e AR corresponde a área total do retângulo representado pela porcentagem liberada em função do tempo (Fig. 3).

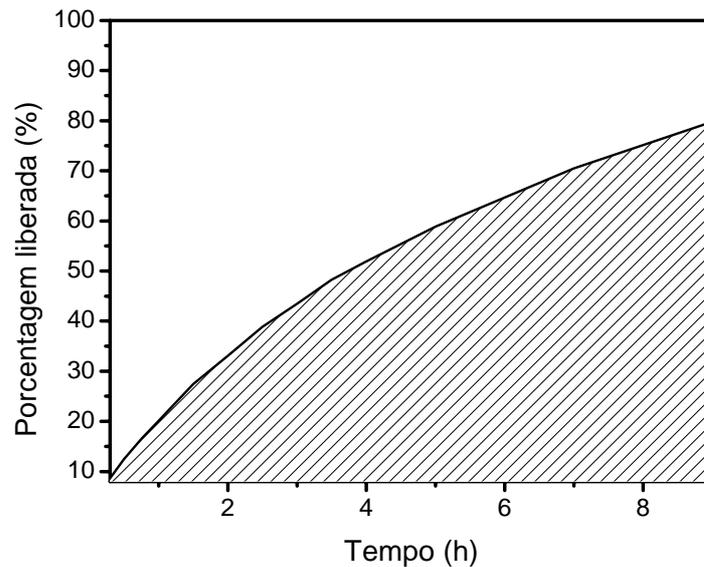


Figura 3. Representação esquemática da Eficiência de Dissolução (área sobre a curva).

No cálculo da ED de cápsulas, é necessário que se considere o tempo inicial preciso para que o material da cápsula seja dissolvido. Esse tempo inicial (*lag time*) difere para os diversos tipos de cápsulas existentes, assim como para cápsulas com a mesma característica, sendo de fundamental importância que seja considerado⁷.

2.1.2 Fatores de Diferença ($f1$) e Similaridade ($f2$)

O FDA preconiza que em estudos de dissolução de fármacos sejam descritos tratamentos matemáticos dos dados da dissolução, comparando os perfis das formulações através dos fatores de diferença e similaridade²¹. Os fatores de diferença e similaridade são determinados de acordo com as equações, respectivamente.

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

onde, n é o número de tempos considerados, R_t e T_t representam os valores médios das porcentagens dissolvidas no tempo t par as formulações referência e teste, respectivamente.

As equações de diferença e semelhança são recomendadas pelo FDA para análise da equivalência quando existem no mínimo 3 pontos de tempo a serem avaliados ²².

Valores de f_1 entre 0 e 15 garantem que não existe diferença entre as amostras, acima desse valor a diferença deve ser considerada. Para f_2 , valores entre 50 e 100 garantem a semelhança entre as amostras, abaixo desses valores a diferença deve ser considerada. O fator de diferença analisa o erro percentual entre duas curvas, enquanto o fator de semelhança é uma transformação logarítmica da soma dos quadrados das diferenças entre as amostras analisadas ^{23,24}. Os valores de f_1 e f_2 delimitam a diferença média das porcentagens dissolvidas entre duas amostras analisadas, podendo seus valores ser convertidos em porcentagem de diferença entre as formulações ²² (Tab. 1).

Tabela 1. Diferença média das porcentagens dissolvidas segundo valores de f_1 e f_2 (adaptado de BARRETO *et al*, 2000).

Diferença média das % dissolvidas	2%	5%	10%	15%	20%
f_1	2	5	10	15	20
f_2	83	65	50	41	36

Outros parâmetros independentes utilizados na caracterização do perfil de dissolução de formas de liberação prolongada são o tempo de meia-vida ($t_{x\%}$) e o tempo de amostragem. O tempo de meia-vida corresponde ao tempo necessário para que 50 % do fármaco tenha sido dissolvida, no caso $t_{50\%}$. ^{7,15}. O tempo de meia-vida, quando necessário, pode ser utilizado para expressar o tempo necessário para que outras porcentagens tenham sido liberadas (ex. $t_{20\%}$, $t_{70\%}$, $t_{90\%}$). O tempo de amostragem (Q_x) corresponde à quantidade de fármaco liberada em dado tempo (ex. Q_{30} , Q_{50} , Q_{80}).

2.2 Modelos-dependentes de análise

Para formulações de liberação prolongada, os métodos mais comumente utilizados são representados pelos modelos-dependentes. Tais aplicações permitem avaliar qualitativamente e quantitativamente, quais mecanismos regem a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica de apresentação. Vários modelos matemáticos são apresentados como aplicáveis nessas formulações²⁵. Alguns menos utilizados, outros mais, mas todos importantes para o entendimento do mecanismo de liberação.

2.2.1 Modelo de Primeira Ordem^{7,19,26}

Neste modelo, a velocidade de dissolução das partículas sólidas em um meio líquido depende da relação quantidade dissolvida de fármaco e quantidade remanescente deste na matriz e pode ser descrita conforme a equação de Noyes-Whitney:

$$dC / dt = K(Cs - C)$$

onde, C é a concentração do soluto no tempo t , C_s , é a solubilidade de equilíbrio e K , a constante de proporcionalidade de primeira ordem. A equação de Noyes-Whitney após várias transformações considerando uma forma farmacêutica de área constante (condição *sink*) pode ser descrita como:

$$\log Q_1 = (\log Q_0 + K_1 t) / 2,303$$

onde, Q_1 é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco em solução e K_1 a constante de primeira ordem. Desse modo é possível obter um gráfico linear do logaritmo decimal de quantidade de fármaco liberado em função do tempo, com coeficiente angular $K_1/2,303$ e coeficiente linear $\log Q_0$ ²⁷ nas formas farmacêuticas que seguem este perfil, tais como aquelas contendo fármacos hidrofílicos em matrizes porosas.

2.2.2 Modelo de Zero Ordem ^{7,26,28}

A dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas que não sofram desagregação ocorre geralmente de forma lenta e se aplica a liberação controlada. Desse modo é possível representar graficamente a fração de fármaco dissolvida em função do tempo. Quando a relação resultante é linear, isto é próprio de uma cinética de ordem zero.

As formas que seguem este tipo de perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, sendo independente da quantidade restante na formulação, representando o modelo ideal para atingir uma ação farmacológica prolongada. Estas podem ser expressas conforme:

$$Q_1 = Q_0 - K_0 t$$

onde Q_1 é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco em solução e K_0 é a constante de liberação de ordem zero. A representação gráfica da equação acima resulta em uma reta onde o coeficiente angular corresponde a K_0 ²⁷.

Esta relação pode ser encontrada em diversas formas farmacêuticas, por exemplo, em matrizes transdérmicas de liberação lenta ²⁹, formas revestidas e sistemas osmóticos.

2.2.3 Modelo de Higuchi ^{7,20,25,28}

O modelo mais amplamente utilizado para descrever a liberação de fármacos através de matrizes planares foi proposto por Higuchi ³⁰. Os modelos de Higuchi descrevem a liberação de fármacos solúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas ou semi-sólidas. Várias expressões foram propostas por Higuchi para descrever o fenômeno de dissolução a partir de matrizes planares heterogêneas, assumindo que estas não são revestidas e não sofrem alterações estruturais significativas na presença de água. A expressão geral do denominado modelo de Higuchi mais difundido na literatura corresponde à equação:

$$f_t = K_H t^{0,5}$$

onde f_t é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t e K_H é a constante de dissolução de Higuchi. A equação descreve a liberação de fármacos como sendo um processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, dependente então da raiz quadrada do tempo.

A partir da expressão criada por Higuchi, foram propostas uma série de abordagens matemáticas que serviram para estabelecer uma classificação geral dos possíveis perfis de dissolução de fármacos incorporados em formas farmacêuticas. Os modelos de Korsmeyer e Peppas, Baker e Lonsdale, e Hopfenberg são exemplos de equações derivadas do modelo proposto por Higuchi em 1962.

2.2.4 Modelo de Weibull ^{19,28,31}

A equação de Weibull, adaptada aos processos de dissolução/liberação por Langenbucher (1972), pode ser aplicada a vários tipos de curvas de dissolução. A equação de Weibull expressa a fração de fármaco acumulada (m) em solução em um tempo (t):

$$m = 1 - e^{-(t/Td)\beta/\alpha}$$

onde m é a quantidade liberada no tempo t , Td representa o tempo para que 63,2 % do fármaco tenha sido liberado (frequentemente comparado ao $t_{50\%}$), α representa o parâmetro escala, que define a escala de tempo do processo, e β é definido como o parâmetro forma, caracterizando as curvas como exponenciais ($\beta = 1$), sigmoidais ($\beta > 1$) ou parabólicas ($\beta < 1$).

Para situações onde a liberação do fármaco não é completa, devido a fenômenos de adsorção ou ao gradiente de concentração, foi proposta uma variação na equação de Weibull, onde o valor “1” passa a ser igual à quantidade máxima de fármaco liberada, expressa em fração. A equação assim modificada introduz o denominador c , que corresponde à fração dissolvida no tempo infinito:

$$m = c(1 - e^{-(t/Td)\beta/\alpha})$$

2.2.5 Modelo de Hixson-Crowell ^{7,26,28}

Em 1931, Hixson e Crowell reconheceram que em partículas com área regular a sua superfície é proporcional a raiz cúbica do seu volume, derivando na equação:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kst$$

onde, W_0 é a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica, W_t a quantidade remanescente no tempo t e Ks a constante que considera a relação superfície/volume. Esta equação é aplicável a formas farmacêuticas como comprimidos onde a dissolução ocorre em planos paralelos à superfície do fármaco, assumindo que as dimensões do comprimido diminuem proporcionalmente e que a forma geométrica do mesmo se mantém constante ao longo do tempo. A aplicação deste modelo assume que a razão de liberação é limitada pela dissolução das partículas de fármaco e não pela sua difusão através da matriz polimérica, tendo especial aplicação à substâncias que mantêm sua forma geométrica durante a dissolução, somente diminuindo de tamanho ²⁷.

2.2.6 Modelo de Korsmeyer-Peppas ³²

A equação proposta pelos autores é um modelo simi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco e o tempo:

$$Mt / M\alpha = Kt^n$$

Peppas em 1985 utilizou o valor n para caracterizar os diferentes mecanismos de liberação, incluindo os Fickianos e não-Fickianos ou anômalos. A relação entre o valor de n e o respectivo mecanismo de liberação apresenta-se na tabela 2.

Tabela 2. Relação entre o valor n e o mecanismo de liberação, segundo PEPPAS (1985).

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte	Tempo em função de n
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1$	Transporte anômalo	t^{n-1}
1	Transporte caso II	Liberação de Zero ordem
> 1	Transporte supercaso II	t^{n-1}

Os valores da tabela 1 estão relacionados a sistemas matriciais planares como em filmes poliméricos. Para matrizes cilíndricas, troca-se os valores 0,5 e 1, por 0,45 e 0,89, respectivamente³².

Para aplicar a equação de Korsmeyer-Peppas, é necessário que a liberação ocorra unidimensionalmente e que a relação largura-espessura e comprimento-espessura seja no máximo 1:10. Para determinar o valor de n deve-se utilizar a porção da curva onde a fração de fármaco liberada seja menor que 0,6^{27,32}. O modelo é geralmente usado para analisar o mecanismo de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas, quando este é desconhecido ou quando existe mais de um mecanismo envolvido. Nos últimos anos, diversos autores têm empregado uma forma modificada desta equação e que inclui o tempo de latência (l)³³⁻³⁵ que marca o início da liberação do fármaco pela forma farmacêutica:

$$M_{(t-l)} / M\alpha = K(t-l)^n$$

ou, na sua forma logarítmica,

$$\log(M_{(t-l)} / M\alpha) = \log K + n \log(t-l)$$

onde, $M\alpha$ é a quantidade de fármaco no tempo de equilíbrio; M_t a quantidade de fármaco difundido no tempo t , e l o tempo de latência.

No caso em que ao invés do tempo de latência, ocorre aumento abrupto de liberação inicial (*burst release*), KIM e FASSIHI (1997), propuseram a seguinte equação, onde b corresponde a liberação inicial:

$$Mt / M\alpha = Kt^n + b$$

2.2.7 Modelo de Baker-Lonsdale^{27, 36}

Este modelo foi desenvolvido por Baker e Lonsdale (1974) a partir do modelo de Higuchi. Descreve a liberação controlada de matrizes esféricas, sendo representada por:

$$f_t = 3/2 \left[1 - (1 - M_t / M_\infty)^{2/3} \right] - M_t / M_\infty = kt$$

onde M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , M_∞ é a quantidade de fármaco liberada no infinito e k corresponde a inclinação da curva de dissolução. Esta equação tem sido utilizada na linearização dos dados de dissolução de várias formulações de microcápsulas e microesferas²⁷.

2.2.8 Modelo de Hopfenberg^{30,33,34}

A liberação de fármacos de sistemas erodíveis com várias geometrias foi analisada por Hopfenberg, que desenvolveu uma equação matemática geral para descrição da liberação de formas planas, cilíndricas e esféricas:

$$M_t / M_\infty = 1 - [1 - k_1 t(t - l)]^n$$

onde M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , M_∞ é a quantidade de fármaco liberada no infinito, k_1 é a constante de erosão, l corresponde ao lag time inicial e n corresponde a 1, 2 e 3 para formas planas, cilíndricas e esféricas, respectivamente.

Este modelo assume que o fator limitante para a liberação de fármacos é a própria erosão da matriz e que o tempo dependente da resistência à difusão interna e externa não influi na liberação²⁷.

3. Conclusões

Nas últimas décadas a substituição de formas farmacêuticas convencionais pelas formas farmacêuticas de liberação prolongada tem sido amplamente investigada com a finalidade de compensar as desvantagens relacionadas à curta duração de ação das primeiras, quando a administração de diversas doses ao dia é necessária. São hoje várias as alternativas para o desenvolvimento destas apresentações, tendo cada qual uma particularidade, principalmente relacionada ao sistema de liberação do fármaco. Uma vez que a extensão da liberação de medicamentos produz diferenças nos mecanismos que regem esta disponibilização, tornam-se bastante complexos os modelos de avaliação e controle de qualidade destas apresentações. Modelos matemáticos e estatísticos são amplamente utilizados na avaliação de formulações de liberação prolongada, sendo também os mais adequados.

4. Rerefências Bibliográficas

1. T.M.B. Bressolin y V.C. Filho, “Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos” Univali Editora, Itajaí, 2003, p.168.
2. G.M. Zantzen y J.R. Robinson. En “Modern Pharmaceutics” Ed. por G.S. BankerR y C.T. Rhodes, Marcel Dekker, Inc. New York, 1996, Vol. 72, pp. 498-576.
3. A. Hoffman, H.D. Danenberg, I. Katzhendler, G.D. Shuval, y M. Friedman, Pharmacodynamic and pharmacokinetic rationales for the development of an oral controlled release amoxicillin dosage form, *J. Control. Release*, **54**, 29 (1998).
4. F. Hirayama y K. Uekama, Cyclodextrin-based controlled drug release system, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **36**, 125 (1999).

5. M.E. Auton, "Pharmaceutics: the science of dosage form design" Churchill Livingstone, London, 1996, pp.391 y 626.
6. P.P LeBlanc, A. Jean-Marc, B. Jean-Guy, P. Buri y M. Lesne, "Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética" Instituto Piaget, Lisboa, 1997, pp. 13 y 97.
7. U.V. Banakar, "Pharmaceutical dissolution testing" Marcel Dekker, Inc. New York, 1992, pp. 21, 307 y 395.
8. R. Abuzarur-Aloul, K. Gjellan, M. Sjölund y C. Graffner, Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed Experiments. II. In vitro optimization of screened variables on ER-Coated spheres for establishment of an in vitro/in vivo correlation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**, 203 (1998).
9. Y.W. Chien, "Novel drug delivery systems", Marcel Dekker, Inc., New York, 1992, p. 221.
10. S.A. Qureshi y J. Shabnam, Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances, *Eur. J. Pharm. Sci.* **12**, 271 (2001).
11. M. Siewert, L. Weinandy, D. Whiteman y C. Judkins, Typical variability and evaluation of sources of variability in drug dissolution testing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **53**, 9 (2002).
12. F.O. Costa, J.J.S. Sousa, A.A.C.C. PAIS y S.J. Formosinho, Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets, *J. Control. Release*, **89**, 199 (2003).
13. J.B. Dressman, G.L. Amidon y C. Reppas, V.P. Shah, Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, *Pharmaceut. Res.* **15**, 11 (1998).
14. R. Bartoszynski, J.D. Powers, E.E. Herderick y J.A. Pultz, Statistical comparison of dissolution curves, *Pharmacol. Res.* **43**, 361 (2001).
15. V. Pillay y R. Fassihi, Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method, *J. Control. Release*, **55**, 45 (1998).
16. The United States Pharmacopoeia. 26th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2003. Usp 26
17. T. O'hara, A. Dunne, J. Butle y J. Devane, A review of methods used to compare dissolution profiles data, *PSTT*, **1**, 214 (1998).

18. N. Yuksel, A.E. Kanik y T. Baykara, Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods, *Int. J. Pharm*, **209**, 57 (2000).
19. E. Adams, D. Coomans, J. Smeyers-Verbeke y D.L. Massart, Non-linear mixed effects models for the evaluation of dissolution profiles, *Int. J. Pharm*, **240**, 37 (2002).
20. H.A. Andretta, Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de Distintos Modelos, *Acta Farmaceutica Bonaerense*, **22**, 355 (2003).
21. Center for drug evaluation and research (CDER) at the Food and Drug Administration (FDA), IVIVC, (1996).
22. M. Barreto, Z. Mendes, A. Bica y A.R. Farinha, Desempenho de diferentes metodologias para comparação de perfis de dissolução *In Vitro* – f1, f2 e ANOVA, *Revista Portuguesa de Farmácia*, **1**, 171 (2000).
23. P. Costa, An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *Int. J. Pharm*, **220**, 77 (2001).
24. V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe y J. Liu, *In Vitro* Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 , *Pharmaceut. Res*, **15**, 889 (1998).
25. K. Jorgensen y F.N. Christensen, Shape modeling of dissolution profiles by non-integer kinetic orders, *Int. J. Pharm* **143**, 223 (1996).
26. P. Costa y J.M.S. Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci*, **13**, 123 (2001).
27. E.J. Agnes y G.G. Ortega, Modelos matemáticos e físico-química da difusão, *Caderno de Farmácia*, **19**, 9 (2003).
28. L. H. Andrighetti, “Avaliação tecnológica da concentração de hidroxipropilmetilcelulose e de adjuvantes não-poliméricos solúveis em comprimidos matriciais contendo elevado teor de fármaco solúvel”, Tesis de Master, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003, pp. 16-25.
29. C.G. Varelas, D.G. Dixon y C.A. Steiner, Zero-order release from biphasic polymer hydrogels, *J. Control. Release*, **34**, 185 (1995).
30. J. Dredán, I. Antal y I. Rácz, Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices, *Int. J. Pharm*, **145**, 61 (1996).

31. L.S. Koester, G.G. Ortega, P. Mayorga y V.L. Basani, Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 177 (2004).
32. N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv*, **60**, 110 (1985).
33. H. Kim y R. Fassihi, Application of binary polymer in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics, *J. Pharm. Sci*, **86**, 323 (1997).
34. S.K. El-Arini y H. Leuenberger, Dissolution properties of praziquantel-PVP systems, *Pharm. Acta Helv*, **73**, 89 (1998).
35. V. Pillay y R. Fassihi, In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics, *J. Control. Release*, **59**, 453 (1999).
36. R.W. Baker y H.S. Lonsdale. En "Controlled Release of Biological Active Agents", Ed. por A.C. Taquary y R.E. Lacey, Plenum Press, New York, 1974, pp. 15-71.
37. N.H. Anderson, M. Bauer, N. Boussac, R. Khan-Malek, P. Munden y M. Sardaro, An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles, *J. Pharmaceut. Biomed*, **17**, 811 (1998).

6.2 Materiais e Métodos

As formulações de comprimidos matriciais de zidovudina (AZT) foram obtidas através da compressão direta do fármaco, polímero e excipientes, como descrito no Capítulo IV. De forma a relembrar a composição das formulações, a Tabela 6.1 traz de maneira simplificada o tipo e o teor de HPMC de cada matriz.

Tabela 6.1: Composição das matrizes de AZT* quanto ao tipo e teor de polímero.

Teor	25 %	50 %
Tipo		
HPMC K4M	F1	F2
HPMC K15 M	F3	F4

* 100 mg de AZT

Para avaliação quantitativa da dissolução, foi utilizada como substância química de referência (SQR) o AZT padrão secundário doado pelo Laboratório Far-Manguinhos com a seguinte descrição: n° de registro AZT020105, grau de pureza 99,5 % e certificado de análise SQRZID-010702.

6.2.3 Métodos

Os comprimidos matriciais de zidovudina foram avaliados quanto ao perfil de dissolução em equipamento Dissolutor Nova Ética, modelo 299 de acordo com metodologia adaptada da Farmacopéia Americana para comprimidos de pronta

liberação de AZT (The United, 2003). Foram utilizadas seis matrizes de cada formulação sendo as condições experimentais do ensaio demonstradas na Tabela 6.2.

Devido ao longo tempo de ensaio, verificou-se a estabilidade do AZT nas condições experimentais durante um período de 24 horas, mostrando-se o fármaco estável durante este período de tempo (Anexo VI-I).

Para determinação de zidovudina no meio, no decorrer de cada teste foi empregada curva de calibração, garantindo linearidade na faixa de 2 – 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($r^2 > 0,9992$).

Tabela 6.2: Condições experimentais utilizadas para a determinação dos perfis de dissolução dos comprimidos matriciais de AZT.

Variável	Condição experimental
Aparato	Método 1 (cesto)
Velocidade de agitação	50 rpm
Meio de dissolução	Água destilada
Volume do meio	1000 mL
Alíquota retirada	10 mL
Método analítico	Espectrofotometria* UV em 265 nm**
Amostragem	Início em 0,25 e término em 12 horas

* Espectrofotômetro UV/VIS Perkin-Elmer

** As alíquotas foram previamente centrifugadas a 4500 rpm por 5 minutos (centrífuga Sigma modelo 2-15)

6.3 Resultados e discussão

6.3.1 Avaliação dos perfis de dissolução dos comprimidos

O ensaio de dissolução constitui uma importante ferramenta de uso farmacêutico, tanto para o controle de qualidade de produtos acabados quanto para o desenvolvimento de novas especialidades farmacêuticas. No que tange à pesquisa e desenvolvimento, o teste de dissolução é de grande valia para seleção de formulações e avaliação de variáveis tecnológicas críticas relacionadas ao processo de desenvolvimento, tal como tipo e concentração de adjuvantes (Ortiz, 2003).

Para formas farmacêuticas de liberação prolongada, o ensaio de dissolução além de servir como um importante teste na avaliação da performance *in vitro* do medicamento prediz, embora não com certeza satisfatória, sobre o comportamento quando *in vivo*, fornecendo dados relevantes para a otimização da formulação.

O comportamento das matrizes hidrofílicas de zidovudina quando expostas ao ensaio de dissolução pode ser visualizado na Figura 6.1. Todas as formulações matriciais obtiveram êxito no prolongamento da liberação do fármaco, permitindo uma liberação de até 12 horas. Somente a matriz F1 liberou a totalidade de AZT da formulação, iniciando um platô a partir de 10 horas. Mesmo com perfis muito semelhantes, as formulações com maior conteúdo de polímero, F2 e F4, prolongaram com maior efeito o tempo de liberação do AZT.

Através da análise exploratória dos perfis de dissolução pode-se inferir que as formulações apresentaram comportamentos bastante semelhantes, com exceção de F1 a partir de 6 horas. A abrupta alteração do perfil de liberação para esta formulação está provavelmente associado ao menor conteúdo e viscosidade de polímero desta matriz. Desta maneira ocorre uma diminuição da captação de água pelo sistema no tempo de 6 horas, como demonstrado no capítulo anterior, dando ênfase ao evento de erosão e fazendo com que o perfil de liberação do AZT seja alterado. Diferente da formulação

F1, as demais matrizes mostraram-se estáveis durante todo o ensaio. Até o tempo de 4 horas, as formulações com o mesmo conteúdo de HPMC, F1/F3 com 25 % e F2/F4 com 50 %, mostraram perfis sobreponíveis, diferindo sutilmente após este tempo (Tabela 6.3). Por outro lado, as matrizes com o mesmo tipo de hipromelose, F1/F2 com HPMC K4M e F3/F4 com HPMC K15M, mostraram uma diferença mais acentuada em relação ao perfil de dissolução, demonstrando que para liberação de fármacos solúveis, como o AZT, o conteúdo de polímero influi de maneira mais acentuada no comportamento do sistema, em detrimento do tipo de polímero. Entretanto, essas afirmativas baseiam-se somente na análise exploratória dos dados onde não são consideradas confirmações estatísticas.

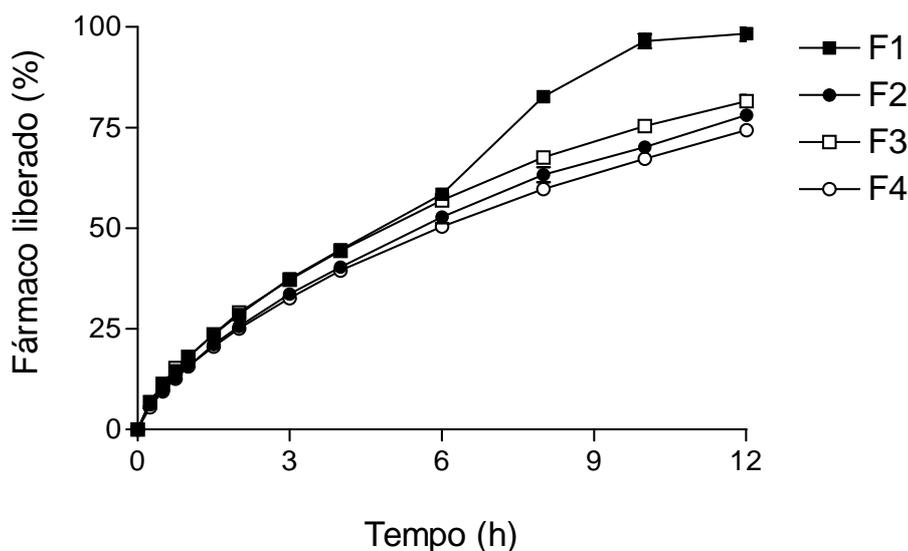


Figura 6.1: Perfis de dissolução para as formulações matriciais de AZT.

Quando aplicado um teste de análise de variância (ANOVA) seguido do pós-teste de Tukey, confirma-se a semelhança significativa entre os perfis de dissolução das formulações ($p > 0,05$) (Anexo VI-II) com exceção de F1 ($p < 0,01$), condizente somente com o perfil de F3 ($p > 0,05$).

Tabela 6.3: Porcentagem de AZT liberado nos tempos de 1, 2, 4, 8 e 12 horas.

Formulação	% de fármaco liberado				
	t = 1 h	t = 2 h	t = 4 h	t = 8 h	t = 12 h
F1	18,02	28,61	44,64	82,64	98,31
F2	15,62	25,36	40,37	63,29	78,07
F3	18,06	29,07	44,37	67,64	81,62
F4	15,73	25,11	39,52	59,72	74,35

A Eficiência de Dissolução (ED) é calculada pela razão entre a área sob a curva (ASC) de dissolução até determinado tempo, expressa como percentual da área de um retângulo que descreva 100 % de dissolução no mesmo período (Costa, Lobo, 2001). A ED fornece dados qualitativos na avaliação de formas farmacêuticas de liberação prolongada, desde que as diferenças entre as curvas de dissolução avaliadas não estejam somente no formato, mas sim, preferencialmente na amplitude dos pontos analisados. A ED das formulações de matrizes de AZT foi calculada pela integração da área sobre a curva com auxílio do método dos trapézios, utilizando-se a $ASC_{0-12\text{ h}}$ do ensaio de dissolução, podendo ser visualizadas na Figura 6.2.

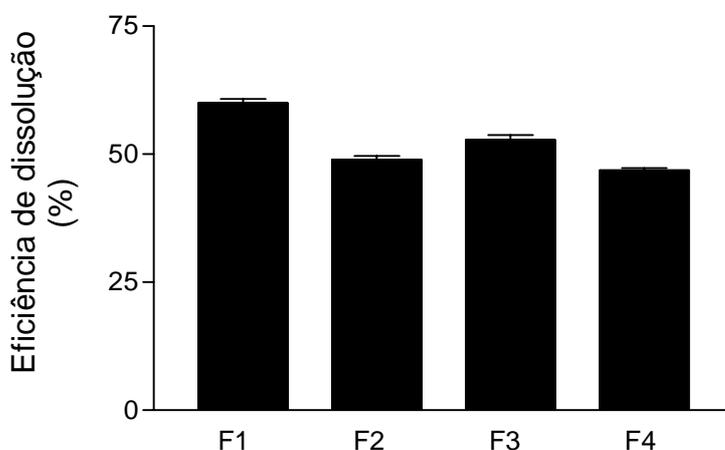


Figura 6.2: Representação gráfica da Eficiência de Dissolução (%) para os comprimidos matriciais de zidovudina.

Mesmo sem um tratamento estatístico dos dados de ED, é possível observar que este parâmetro decresce à medida que se eleva a concentração de hipromelose, mostrando-se menor em F4. A utilização de HPMC de diferentes viscosidades pouco influenciou na ED quando comparadas às formulações F2 e F4. Todavia, quando comparadas F1 e F3 fica evidenciada a influência da viscosidade na liberação do AZT quando em menor conteúdo de polímero. A matriz F1 apresentou uma área sobre a curva superior às outras formulações devido à abrupta alteração do perfil de dissolução a partir de 6 horas, onde como demonstrado no capítulo anterior, a erosão passou a ser o principal mecanismo de liberação.

Em 1996, os pesquisadores Moore e Flanner propuseram uma alternativa composta por dois modelos matemáticos de comparação de perfis de dissolução, nomeada de fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2). Desde então o órgão norte americano que controla e dispõe sobre a regularização de fármacos e medicamentos (FDA, 1997) sugere que sejam utilizados os modelos acima citados na comparação de perfis de dissolução de medicamentos.

Para as formulações de liberação prolongada de zidovudina os fatores f_1 e f_2 foram calculados tomando-se como referência às formulações F1 e F2, sendo os resultados expressos nas Tabelas 6.4 e 6.5, respectivamente. Para fins de comparação foram também verificados os valores de f_1 e f_2 quando utilizadas as demais formulações como referência, não sendo observadas diferenças significativas na interpretação dos resultados.

Através dos dados de f_1 e f_2 pode-se concluir que as formulações F2 e F4 diferem quanto ao perfil de dissolução em relação à F1. A comparação entre F1 e F3 apresentou resultados inconclusivos uma vez que os valores localizam-se próximos de uma faixa de 10-15 % de diferença entre as amostras, região onde a robustez do teste é contestável, como demonstrado na Tabela 6.6 (Barreto *et al.*, 2000).

Tabela 6.4: Valores de Diferença (f_1) e Similaridade (f_2) obtidos na comparação das formulações matriciais de AZT, tomando F1 como referência.

Comparações	Fatores	
	Diferença (f_1)	Semelhança (f_2)
F1 x F2	17,63	47,00
F1 x F3	10,87 ou 12,11*	52,39 ou 52,38*
F1 x F4	20,67	43,86

* Quando tomado F3 como referência

Tabela 6.5: Valores de Diferença (f_1) e Similaridade (f_2) obtidos na comparação das formulações matriciais de AZT, tomando F2 como referência.

Comparações	Fatores	
	Diferença (f_1)	Semelhança (f_2)
F2 x F1	21,40	47,00
F2 x F3	8,99	72,42
F2 x F4	3,84	83,41

Tabela 6.6. Diferença média das porcentagens dissolvidas segundo valores de f_1 e f_2 . A região de 10-15 % é aceitável segundo f_1 , no entanto entra na faixa de f_2 onde as amostras são consideradas dessemelhantes (adaptado de Barreto *et al.*, 2000).

Diferença média das % dissolvidas	2%	5%	10%	15%	20%
f_1	2	5	10	15	20
f_2	83	65	50	41	36

As formulações F2, F3 e F4 mostraram-se semelhantes entre si, com valores de f_1 e f_2 dentro das faixas aceitáveis, o que permite inferir que tanto o conteúdo de polímero quanto à viscosidade pouco influenciaram na liberação do AZT das formulações. A assertiva é provavelmente fundamentada na alta solubilidade do fármaco no gel, fazendo com que o conteúdo e a viscosidade da hipromelose tenham um papel muito sutil no tocante à liberação. Em 2003, Andrigueti observou a mesma característica quando avaliando matrizes hidrofílicas contendo isoniazida, um fármaco altamente solúvel. Exceção feita a F1 onde a menor viscosidade do polímero utilizado em união ao menor conteúdo, permitiu uma liberação diferenciada, em resultado à menor estabilidade do sistema.

Considerando que alguns requisitos exigidos para aplicação de f_1 e f_2 não foram cumpridos (como muitos dos trabalhos publicados não o fazem (Anderson *et al.*, 1998; Yuksel, Kanik, Baykara, 2000; Kortejärvi *et al.*, 2002)), associado também às limitações implícitas a este método (O'Hara *et al.*, 1998; Barreto *et al.*, 2000; Costa, Lobo, 2001), é prudente não limitar a análise das formulações somente a esta metodologia.

Como demonstrado no capítulo anterior, as formulações de comprimidos de AZT quando expostas ao meio aquoso sofrem os processos de intumescimento e erosão da matriz. A simultaneidade desses dois eventos faz com que o perfil de liberação do fármaco seja demasiado complexo, ensejando a necessidade da aplicação de modelos matemáticos que descrevam os mecanismos de liberação, ou mesmo forneçam parâmetros de comparação entre as curvas de dissolução. Dessa forma, foram empregados primeiramente os modelos tradicionais e mais simples de análise de curvas de dissolução, como demonstrado na Tabela 6.7. Para o cálculo de todos os modelos a seguir (com exceção de Weibull) foi utilizada a região que compreende de 0 a 60 % de AZT liberado, como sugerido por Ford *et al.*, (1991). Na avaliação do modelo de Weibull foram utilizados todos os dados obtidos no ensaio de dissolução.

Tabela 6.7: Parâmetros calculados para os perfis de dissolução dos comprimidos matriciais de AZT.

Modelo	Parâmetro	Formulação			
		F1	F2	F3	F4
Zero ordem	K_0	9,047	7,816	8,519	7,215
	r^2	0,9741	0,9713	0,9640	0,9616
Primeira ordem	K_1	0,142	0,120	0,133	0,110
	r^2	0,9970	0,9970	0,9949	0,9945
Higuchi	K_H	25,325	23,136	24,524	22,144
	r^2	0,9858	0,9952	0,9905	0,9887
Hixson-Crowell	K_s	0,188	0,160	0,176	$2,45 \times 10^{-3}$
	r^2	0,9930	0,9919	0,9881	0,9869

De acordo com o coeficiente de correlação observado para os modelos, a Primeira Ordem de liberação melhor descreveu, até então, o mecanismo de liberação do AZT a partir das matrizes hidrofílicas, com $r^2 > 0,9944$. Neste modelo, a velocidade de dissolução das partículas sólidas em um meio líquido depende da relação quantidade dissolvida de fármaco e quantidade remanescente deste na matriz (Adams *et al.*, 2002) e pode ser descrita conforme a equação de Noyes-Whitney (Equação 6.1).

$$dC / dt = K(C_s - C) \quad (6.1)$$

onde, C é a concentração do soluto no tempo t , C_s , é a solubilidade de equilíbrio e K , a constante de proporcionalidade de Primeira Ordem.

Sendo o modelo de Hixson-Crowell (1931) derivado também da equação de Noyes-Whitney, é esperado que a linearização dos dados de dissolução por este modelo mostre-se muito próxima à da obtida com Primeira Ordem. Tal assertiva é confirmada com a verificação do coeficiente de correlação do modelo, que embora inferior ao da Primeira Ordem, mostrou-se próximo, com $r^2 > 0,9868$.

As constantes de liberação (k) encontradas para o modelo de Primeira Ordem estão adequadas com os perfis demonstrados para as formulações, confirmando a velocidade de liberação $F1 > F3 > F2 > F4$. Embora não sejam os outros modelos adequados, estes apresentaram também constantes de liberação coerentes no tocante à ordem de liberação das formulações.

Era esperado que o modelo de Higuchi apresentasse resultados mais lineares uma vez que considera a liberação de fármacos como um processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, dependente então da raiz quadrada do tempo. Entretanto, os coeficientes de linearidade mostraram-se inferiores aos de Primeira Ordem. Todavia, foi demonstrado no capítulo anterior que nas matrizes estudadas os eventos de difusão e erosão ocorrem simultaneamente, dando origem a cinéticas de dissolução demasiadamente complexas, caracterizando a necessidade da aplicação de modelos mais específicos.

Dentre os modelos aplicados, o de Zero Ordem foi o que menos se mostrou condizente com os perfis. Isto se deve ao fato de que as formas que seguem este tipo de perfil liberam o fármaco em resultado a influência de apenas um mecanismo de liberação, destoando então das formulações estudadas onde ocorrem processos simultâneos de difusão e erosão.

A equação de Weibull consiste num modelo de distribuição estatística que foi adaptado para o estudo de curvas de dissolução por Langenbücher (1972). O modelo não envolve fundamento cinético algum, não possuindo nenhum parâmetro relacionado intrinsecamente à velocidade de dissolução. No entanto, é especialmente aplicável na comparação entre curvas de dissolução, especialmente àquelas com

formato sigmoidal (Yuksel, Kanig, Baykara, 2000). A equação de Weibull expressa a fração de fármaco acumulada (m) em solução em um tempo (t) (Equação 6.2).

$$m = 1 - e^{-(t/T_d)\beta/\alpha} \quad (6.2)$$

onde m é a quantidade liberada no tempo t , T_d representa o tempo para que 63,2 % do fármaco tenha sido liberado (frequentemente comparado ao $t_{50\%}$), α representa o parâmetro escala, que define a escala de tempo do processo, e β é definido como o parâmetro forma, caracterizando as curvas como exponenciais ($\beta = 1$), sigmoidais ($\beta > 1$) ou parabólicas ($\beta < 1$).

O modelo de Weibull foi aplicado na análise das curvas de dissolução das matrizes, uma vez que estas apresentaram um formato levemente sigmoidal. Os parâmetros encontrados para o modelo estão descritos na Tabela 6.8.

Tabela 6.8: Parâmetros calculados para o modelo de Weibull, a partir dos dados das curvas dissolução das formulações de AZT.

Modelo	Parâmetro	Formulação			
		F1	F2	F3	F4
Weibull	β	1,0157	0,8228	0,8256	0,8167
	α	0,6817	0,7565	0,6695	0,7511
	T_d	4,69	8,31	6,47	8,31
	r^2	0,9726	0,9964	0,9956	0,9980

O modelo classificou as curvas das formulações F2, F3 e F4 como sendo do tipo parabólica ($\beta < 1$), diferenciando-as de F1 com apresentação sigmoidal ($\beta > 1$). A demonstração gráfica da linearização é apresentada na Figura 6.3, evidenciando a diferença de F1. A diferenciação da formulação F1 das demais já havia sido

evidenciada anteriormente com os fatores f_1 e f_2 . Por outro lado, a verificação do tempo de dissolução de 63,2 % do fármaco (T_d) não apresentou coerência com as curvas de dissolução, como evidenciado para F2 e F4.

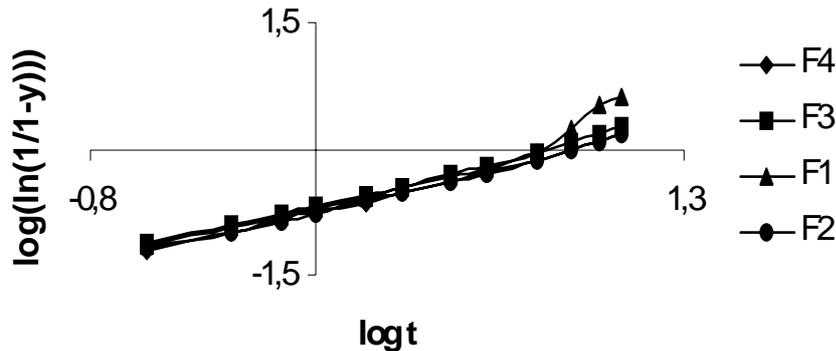


Figura 6.3: Demonstração gráfica da linearização dos dados de acordo com o modelo de Weibull.

Considerando a natureza dos processos que regem a liberação da zidovudina das matrizes estudadas, optou-se pela utilização dos modelos desenvolvidos por Korsmeyer-Peppas e Baker-Lonsdale que são particularmente aplicáveis a sistemas onde a liberação ocorre através de mais de um mecanismo, que não somente a difusão (Tabela 6.9).

O modelo de Baker Lonsdale não se mostrou plenamente adequado na linearização dos dados de dissolução das matrizes uma vez demonstrado os coeficientes de linearidade ($r^2 < 0,9875$). Entretanto, uma otimização da linearização do perfil de dissolução de todas as formulações foi obtida com a aplicação do modelo de Korsmeyer-Peppas ($r^2 > 0,9981$). Já era esperada uma alta correlação desse modelo com os dados de dissolução das formulações matriciais de AZT uma vez que considera mecanismo Fickianos e não Fickianos (anômalos) de liberação. O valor de n encontrado para as matrizes (0,6573 a 0,6832) conclui que o processo de liberação do AZT das formulações obedece a um comportamento não Fickiano em resultado à

simultaneidade dos processos de intumescimento e erosão do sistema, como evidenciado no capítulo anterior.

Tabela 6.9: Coeficientes dos modelos de Korsmeyer-Peppas e Baker Lonsdale para a liberação do AZT a partir dos comprimidos matriciais.

Modelo	Parâmetro	Formulação			
		F1	F2	F3	F4
Korsmeyer-Peppas	n	0,673	0,683	0,657	0,675
	K	0,174	0,152	0,179	0,152
	r^2	0,9998	0,9992	0,9986	0,9982
Baker Lonsdale	k	$1,44 \times 10^{-2}$	$1,18 \times 10^{-2}$	$1,34 \times 10^{-2}$	$1,11 \times 10^{-2}$
	r^2	0,9777	0,9787	0,9864	0,9874

6.3.2 Avaliação da influência do conteúdo e viscosidade do polímero na liberação do AZT das matrizes hidrofílicas

Verificou-se até então que a quantidade de hipromelose na formulação influencia na liberação do AZT, em detrimento da viscosidade dos distintos polímeros. Todavia, esta é uma inferência qualitativa baseada apenas na observação das curvas de dissolução, necessitando de tratamentos mais específicos que comprovem o enunciado.

De forma a avaliar a influência do conteúdo e viscosidade de HPMC utilizado nas matrizes estudadas, procedeu-se ao rearranjo dos dados de forma a obter um planejamento fatorial 2^2 . Os planejamentos fatoriais são particularmente úteis e amplamente usados em otimização de experimentos envolvendo vários fatores quando se deseja estudar o efeito desses na resposta de interesse. Os planejamentos fatoriais do

tipo 2^k (k = número de variáveis experimentais) são muito eficazes, fornecendo o menor número possível de combinações dos fatores estudados.

Verificou-se a influência das variáveis: conteúdo de hipromelose (A) e viscosidade (B), tomando-se como resposta o percentual de AZT liberado em 12 horas de dissolução, sendo o planejamento descrito na Tabela 6.10.

Tabela 6.10: Modelamento do planejamento fatorial 2^2 para avaliação da influência do conteúdo e viscosidade da HPMC na liberação do AZT.

Formulação	Variável	
	(A)*	(B)**
F1	-1	-1
F2	+1	-1
F3	-1	+1
F4	+1	+1

* -1 corresponde a 25 %; +1 a 50 %.

** -1 corresponde a K4M; +1 a K15M.

O planejamento da tabela acima foi devidamente desenvolvido dando origem à tabela de resultados (Tabela 6.11).

Tabela 6.11: Resultados do planejamento fatorial 2^2 para avaliação do efeito do conteúdo (A) e viscosidade (B) da hipromelose sobre a liberação de AZT.

Ensaio	(A)	(B)	AZT liberado (%)						Média
F1	-1	-1	98,51	97,98	97,31	98,49	99,51	98,03	98,31
F2	+1	-1	76,32	78,36	79,94	77,68	78,44	77,68	77,99
F3	-1	+1	79,25	81,31	82,71	82,46	83,26	80,26	81,54
F4	+1	+1	74,81	73,89	75,29	73,56	74,14	74,42	74,35

A partir das repetições realizadas para cada combinação de variáveis pôde-se obter uma estimativa do erro experimental pela variância de cada combinação, demonstrada na Tabela 6.12.

Tabela 6.12: Resultado da variância entre as combinações do planejamento fatorial 2^2 .

Ensaio	Contagem	Soma	Média	Variância
F1	6	589,83	98,305	0,53991
F2	6	468,4248	77,987	1,413485
F3	6	489,7235	81,542	2,210617
F4	6	446,1118	74,352	0,392102

Para obtenção de uma estimativa conjunta do erro padrão com 5 graus de liberdade ($n = 6-1$), foi calculada a média das variâncias das amostras, ponderadas pelos graus de liberdade, com demonstrado no algoritmo que se segue.

$$s^2 = \frac{(5 \times 0,53991) + (5 \times 1,413485) + (5 \times 2,210617) + (5 \times 0,392102)}{5}$$

$$s = \sqrt{\frac{22,78057}{5}} \quad \therefore \quad s = 2,1345 \%$$

Logo, a estimativa do erro padrão das combinações é de 2,1345 %. A partir desse dado, pode-se calcular a estimativa do erro padrão dos efeitos (com 5 graus de liberdade) das combinações, como demonstrado.

$$s \text{ (efeito)} = \sqrt{\frac{(2,1345)^2}{5}} \quad \therefore \quad s \text{ (efeito)} = 0,9546 \%$$

A estimativa do erro padrão dos efeitos (s) é importante para a verificação da significância das variáveis na resposta, como demonstrado à frente.

O desenvolvimento do planejamento fatorial 2^2 foi realizado através da construção de uma tabela de coeficiente de contraste, utilizando uma matriz X (variáveis) e um vetor Y (resposta), como visualizado na Tabela 6.13.

Tabela 6.13: Tabela de coeficiente de contraste dos efeitos: conteúdo de polímero (A) e viscosidade (B). O vetor (AB) corresponde à interação entre as variáveis e (M) a média global, obtida pelo somatório das respostas.

M	A	B	AB	Y
+1	-1	-1	+1	98,31
+1	+1	-1	-1	77,99
+1	-1	+1	-1	81,54
+1	+1	+1	+1	74,35

Através da resolução da tabela de coeficiente de contraste pôde-se verificar o resultado dos efeitos calculados para o planejamento fatorial em questão (Tabela 6.14). O valor negativo dos efeitos demonstra que a liberação do AZT diminui quando são elevados o conteúdo e a viscosidade da hipromelose.

Tabela 6.14: Efeitos calculados para o planejamento fatorial 2^2 .

Média global (%)	$83,05 \pm 0,48$
Efeitos principais (%)	
A	$-13,76 \pm 0,95$
B	$-10,21 \pm 0,95$
Efeito de Interação (%)	
AB	$-13,76 \pm 0,95$

Para interpretação quantitativa da tabela acima, deve-se primeiro verificar se realmente os efeitos encontrados são significativamente diferentes de zero e, portanto, merecedores de interpretação. Dessa maneira, somente serão considerados estatisticamente significativos, com 95 % de confiança, os efeitos cujo valor absoluto for superior a $t_5 \times s(\text{efeito}) = 2,571 \times 0,9546 \% = 2,545 \%$ (t_5 são os pontos de probabilidade para 5 graus de liberdade). Logo, todos efeitos estudados são significativos na liberação do AZT das matrizes hidrofílicas. No entanto, pode-se perceber que o conteúdo de hipromelose influencia de maneira mais evidente que a viscosidade do polímero. A interação entre os fatores (AB) mostrou uma resposta idêntica ao fator (A), evidenciando que a interação não corresponde ao somatório dos efeitos isolados, sendo provavelmente esta resposta representada principalmente pelo fator (A).

De qualquer forma, uma vez que o efeito da interação (AB) é significativo, os efeitos principais devem ser interpretados conjuntamente (Figura 6.4). Examinando o diagrama, é possível concluir que:

1. Elevando-se o conteúdo de hipromelose na formulação de 25 % para 50 % ocorre uma diminuição no percentual de AZT liberado, mas esse efeito é mais pronunciado quando utilizado o polímero de maior viscosidade, ou seja, HPMC K15M;
2. Utilizando o polímero de maior viscosidade, obtém-se uma diminuição na liberação do AZT. Entretanto, esse efeito é muito mais significativo quando o conteúdo de hipromelose utilizado é de 25 %;
3. O maior efeito (liberação de AZT) é obtido quando utilizado a menor proporção do polímero de baixa viscosidade. Já o menor efeito é observado quando utilizado a maior proporção de polímero de maior viscosidade.

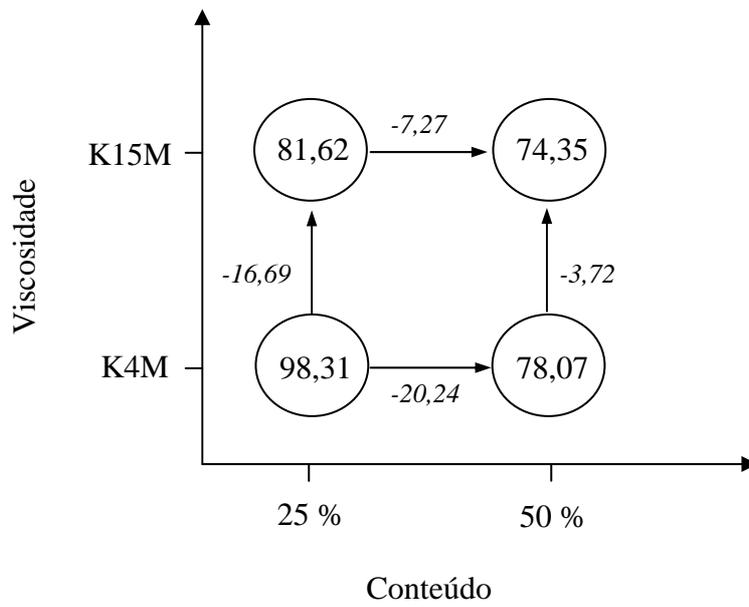


Figura 6.4: Diagrama de interpretação dos resultados do planejamento fatorial 2^2 para avaliação da influência dos fatores conteúdo e viscosidade da hipromelose na liberação do AZT. Os valores nos vértices do quadrado correspondem as respostas médias (porcentagem de AZT liberado).

6.4 Conclusões

A partir do estudo dos perfis de dissolução das formulações matriciais de AZT realizados nesse capítulo, permitiu-se avaliar qualitativamente e quantitativamente as matrizes, tornando possível inferir sobre as formulações.

Todas as formulações matriciais produzidas obtiveram êxito quanto ao prolongamento da liberação do AZT, estendendo-a por até 12 horas.

Obstante às outras formulações, somente F1 liberou a totalidade do fármaco, apresentando uma abrupta liberação em 6 horas, e platô a partir de 10 horas de ensaio. A diferenciação da liberação do AZT por esta matriz está associado à menor estabilidade do sistema, onde a utilização da hipromelose com menor viscosidade, associada ao menor conteúdo propiciou uma antecipação do evento de erosão. Entretanto, levando-se em consideração o trânsito gastrointestinal, a matriz F1 mostra-se como opção atrativa na otimização do esquema posológico do AZT, evidenciando maior aplicabilidade farmacêutica.

Os perfis de dissolução das formulações mostraram-se a princípio, muito semelhantes, com exceção de F1. A análise estatística dos dados de dissolução evidenciou a semelhança entre as formulações F2, F3 e F4. As formulações analisadas ainda através dos fatores f_1 , f_2 , eficiência de dissolução (ED) e distribuição de Weibull, foram categorizadas como semelhantes.

O comportamento similar entre as formulações pode ser explicado pela alta solubilidade do AZT no sistema intumescido, fazendo com que o fator limitante para a liberação do fármaco seja a captação de água. A diferenciação de F1 das demais formulações deve-se assim, não as características do gel, mas sim do sistema, haja vista a semelhança com as outras formulações até o tempo de 6 horas, onde a diminuição da estabilidade ocasionou a distinção do perfil.

A avaliação do modelo cinético de liberação do AZT das matrizes evidenciou que o processo ocorre como resultado da difusão do fármaco pelo gel e erosão do sistema matricial, processo nomeadamente conhecido como não Fickiano ou anômalo.

Embora as comparações entre os perfis de dissolução tenham evidenciado a semelhança das formulações, com exceção de F1, a análise visual demonstrou uma discreta distinção entre os perfis, resultado das diferentes viscosidades e conteúdo de hipromelose utilizados.

A avaliação da influência dos fatores viscosidade e conteúdo de hipromelose através do planejamento fatorial 2^2 demonstraram que os dois fatores influenciam significativamente no processo de liberação, embora o segundo fator seja o mais plausível, como evidenciado na interação entre os dois.

6.5 Referências bibliográficas

ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Non-linear mixed effects models for evaluation of dissolution profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 240, p. 37-53, 2002.

ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis**, v. 17, p. 811-822, 1998.

ANDRIGHETTI, L.H. **Avaliação tecnológica da concentração de hidroxipropilmetilcelulose e de adjuvantes não-poliméricos solúveis em comprimidos matriciais contendo elevado teor de fármaco solúvel**. 2003. 107p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

BARRETO, M.; MENDES, Z.; BICA, A.; FARINHA, A.R. Desempenho de diferentes metodologias para comparação de perfis de dissolução *In Vitro* – f1, f2 e ANOVA. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 1, p. 171-176, 2000.

COSTA, F.O.; SOUSA, J.J.S.; PAIS, A.A.C.C.; FORMOSINHO, S.J. Comparison of dissolution profiles of ibuprofen pellets. **Journal of Controlled Release**, v. 89, p. 199-212, 2003.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry. **Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations**. Disponível em: <<http://www.fda.gov.br/guidance.html>>. Acesso em 12 de junho de 2003.

FU, X.C.; WANG, G.P.; WANG, Y.H.; LIANG, W.Q. A predictive model for the release of slightly water-soluble drugs from HPMC matrices. **Pharmazie**, v. 59, p. 624-626, 2004.

FU, X.C.; WANG, G.P.; WANG, Y.H.; LIANG, W.Q. A mathematical model to predict the release of water-soluble drugs from HPMC matrices. **Pharmazie**, v. 59, 706-708, 2004a.

HIXSON A.W.; CROWELL, J.H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. I. Theoretical consideration. **Industrial Engineering Chemistry**. v. 23, p. 923-931, 1931.

KORTEJÄRVI, H.; MIKKOLA, J.; BÄCKMAN, M.; ANTILA, S.; MARVOLA, M. Development of level A, B and C in vitro-in vivo correlations for modified-release levosimendan capsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 241, p. 87-95, 2002.

LANGERBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 24, p. 976-981, 1972.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profile. **Pharmaceutical Technology**, v. 20, p. 64-75, 1996.

O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profiles data. **PSTT**, v. 1, p. 214-223, 1998.

ORTIZ, R.S. **Desenvolvimento e avaliação de comprimidos matriciais hidrofílicos contendo elevada concentração de fármaco muito solúvel via delineamento estatístico experimental**. 2003. 198p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

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

CAPÍTULO VII

Preparação e estudo dos perfis de dissolução de cápsulas matriciais hidrofílicas de AZT

A utilização de cápsulas matriciais na liberação prolongada de fármacos constitui uma alternativa em relação às formas matriciais de comprimidos. Entretanto, o número de trabalhos publicados nessa área denota a subutilização dessa forma farmacêutica. Neste último capítulo são preparadas e avaliadas duas formulações matriciais na forma de cápsulas quanto à liberação do AZT. Como no capítulo precedente, são aplicados modelos estatísticos e matemáticos com vistas à comparação entre as formulações e esclarecimento quanto ao mecanismo cinético de liberação.

7.1 Introdução

A veiculação de medicamentos na forma de cápsulas tem registros de mais de 150 anos. Em 1834, Mothes e Dublanc desenvolveram um método de produção de cápsulas em forma de azeitonas que após o preenchimento eram seladas com uma gota de gelatina aquecida. Posteriormente, James Murdock, em 1865 concebeu uma cápsula de gelatina constituída por duas peças que se encaixavam (Van Hostetler apud Lachman, Lieberman e Kanig, 2001); forma esta muito semelhante à que é utilizada nos dias atuais.

No tocante ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada, as cápsulas constituem uma alternativa pouco utilizada, como pode se evidenciado com o ínfimo número de trabalhos publicados nessa área (Ojantakanen *et al.*, 1993; Tandt, Stubbs, Kanfer, 1994; Kortejärvi *et al.*, 2002; Honkanen *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2003; Huyghebaert, Vermeire, Remon, 2004; Honkanen *et al.*, 2004).

Nesta etapa do trabalho, o objetivo foi preparar e avaliar a performance de cápsulas contendo hipromelose no prolongamento da liberação da zidovudina (AZT). Assim como no capítulo anterior, as formulações foram avaliadas quando aos seus modelos cinéticos de liberação, de forma a desvendar o(s) mecanismo(s) que regem o processo, bem como por modelos estatísticos de comparação.

7.2 Materiais e Métodos

A zidovudina matéria-prima foi doada pelo Laboratório Far-Manguinhos (Fundação Oswaldo Cruz) de acordo com a descrição: nº registro 22330, lote 304164, NF 000238, fabricante Indústria e Comércio de Medicamentos Labogen S/A. O Methocel[®] K4M Premium e Methocel[®] K15M Premium, ambos provenientes da Dow Chemical Company foram doados pela empresa Colorcon de acordo com a descrição: Methocel[®] K4M Premium IF10811, lote QF14012N12, e Methocel[®] K15M Premium IF10823, lote PK28012N31. A celulose microcristalina, Microcel[®] PH 200 foi doada pela empresa Blanver, com a descrição: lote 1404A/02. O estearato de magnésio foi doado pela empresa Colorcon (sem descrição).

A substância química de referência (SQR) foi doada pelo Laboratório Far-Manguinhos, de acordo com a seguinte descrição: AZT padrão secundário nº de registro AZT020105, grau de pureza 99,5 % e certificado de análise SQRZID-010702.

7.2.1 Métodos

7.2.1.1 Preparação das cápsulas

As formulações matriciais de cápsulas preparadas nesta etapa do trabalho foram desenvolvidas com base nas formulações F1 e F2 do capítulo anterior, mantendo a mesma quantidade de AZT por unidade e a mesma proporção do polímero HPMC K4M, alterando-se somente a massa final da forma de apresentação, como descrito na Tabela 7.1. Como fator de variação foi considerado o agente formador da matriz, hipromelose K4M em nível alto (50 %) e baixo (25 %) da massa total da cápsula. Os demais excipientes, celulose microcristalina (Microcel PH 200[®]) e estearato de magnésio, foram utilizados como diluente e lubrificante, respectivamente.

Os componentes de cada formulação foram pesados individualmente e misturados em ordem programada em um grau de porcelana. A ordem da mistura

[zidovudina + HPMC + celulose microcristalina; 5 min], [+ estearato de magnésio; 1 min].

Após a mistura, procedeu-se ao preenchimento manual das cápsulas (transparentes, nº1), de forma a obter uma massa de aproximadamente 550 mg (460 mg do conteúdo + 90 mg da cápsula). A verificação da massa foi realizada em balança analítica Bioprecisa modelo FA2104N. O peso médio das formulações C1 e C2 foram de $556,7 \pm 5,51$ mg e $555,3 \pm 2,31$ mg, respectivamente (n = 10).

Tabela 7.1: Constituintes percentuais das formulações de cápsulas matriciais de zidovudina.

Formulação	Componentes (mg)				Massa nominal
	AZT	Methocel K4M Premium®	Microcel PH 200®	Estearato de magnésio	
C1	100	115	238,1	6,9*	460 mg
C2	100	230	123,1	6,9	460 mg

*Corresponde a 1,5 % da massa total do conteúdo.

7.2.1.2 Estudo dos perfis de dissolução das cápsulas

O estudo do perfil de dissolução das cápsulas foi realizado de acordo com a metodologia adaptada do compêndio (The United, 2003) para cápsulas de pronta liberação do AZT. Utilizou-se equipamento Nova Ética, modelo 299. As condições experimentais: aparato 1 (cesto) na velocidade de 50 rpm e meio de dissolução H₂O destilada (1000 mL) na temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Alíquotas de 10 mL foram coletadas no intervalo de 2-600 minutos, sendo centrifugadas (4500 rpm em centrífuga Sigma, modelo 2-15) e analisadas em espectrofotômetro (265 nm) UV/VIS Perkin-Elmer. Para determinação da concentração de AZT liberado, foi construída uma curva de calibração, garantindo linearidade no intervalo de 2 – 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($r^2 > 0,9987$).

Os resultados dos perfis de dissolução das cápsulas matriciais de AZT foram analisados através da análise exploratória dos dados, comparação estatística, eficiência de dissolução (Equação 7.1) e aplicação dos fatores $f1$ e $f2$ (Equações 7.2 e 7.3, respectivamente). Também foram aplicados modelos matemáticos com vistas à interpretação da cinética de liberação, como os descritos na Tabela 7.2.

$$ED (\%) = \frac{\int_0^T Y \times dt}{Y_{100} \times T} \times 100 \quad (7.1)$$

onde Y é a porcentagem de AZT liberado em função do tempo, T o tempo total de ensaio e Y_{100} a quantidade total de fármaco na matriz.

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100 \quad (7.2)$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (7.3)$$

onde, n é o número de tempos considerados, R_t e T_t representam os valores médios das porcentagens dissolvidas no tempo t par as formulações referência e teste, respectivamente.

Tabela 7.2: Modelos matemáticos aplicados no estudo cinético do perfil de dissolução das cápsulas matriciais de AZT.

Modelo	Equação
Primeira ordem	$\log Q_1 = (\log Q_0 + K_1 t) / 2,303$
Zero ordem	$Q_1 = Q_0 - K_0 t$
Higuchi	$ft = K_H t^{0,5}$
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kst$
Weibull*	$m = 1 - e^{-(t/Td)\beta/\alpha}$
Korsmeyer-Peppas	$M_t / M_\infty = Kt^n \log(M_{(t-l)} / M\alpha = \log K + n \log(t - l)$
Baker Lonsdale	$f_t = 3 / 2 \left[1 - (1 - M_t / M_\infty)^{2/3} \right] - M_t / M_\infty = kt$

Q_1 é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco em solução, K_1 a constante de primeira ordem; K_0 é a constante de liberação de ordem zero; ft é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t , K_H é a constante de dissolução de Higuchi; W_0 é a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica, W_t a quantidade remanescente no tempo t , Ks a constante que considera a relação superfície/volume; m é a quantidade liberada no tempo t , Td representa o tempo para que 63,2% do fármaco tenha sido liberado, α representa o parâmetro escala, β é definido como o parâmetro forma; M_∞ é a quantidade de fármaco no tempo de equilíbrio, M_t a quantidade de fármaco difundido no tempo t , K a constante de dissolução de Korsmeyer-Peppas e k corresponde a constante de Baker Lonsdale.

* O modelo de Weibull não descreve nenhum parâmetro cinético, sendo utilizado no estudo comparativo das curvas de dissolução.

7.3 Resultados e discussão

O estudo do perfil de dissolução de cápsulas matriciais embora não amplamente difundido constitui uma alternativa de indubitável interesse na avaliação da liberação de fármacos a partir de polímeros hidrofílicos uma vez que não sofre o processo de compressão, a despeito dos comprimidos. Por conseguinte a influência da compressão pode ser avaliada quando no estudo desse tipo de forma farmacêutica.

As curvas de dissolução das cápsulas matriciais de AZT podem ser visualizadas na Figura 7.1. Ambas formulações mostraram-se eficazes na extensão da liberação do AZT, mantendo-a por mais de 10 horas. Nenhuma das matrizes avaliadas apresentou platô no perfil de liberação. A análise exploratória visual das curvas de dissolução permite inferir sobre a dessemelhança entre os perfis apresentados pelas formulações, sendo esta confirmada estatisticamente ($p < 0,0001$) (Anexo VII-I).

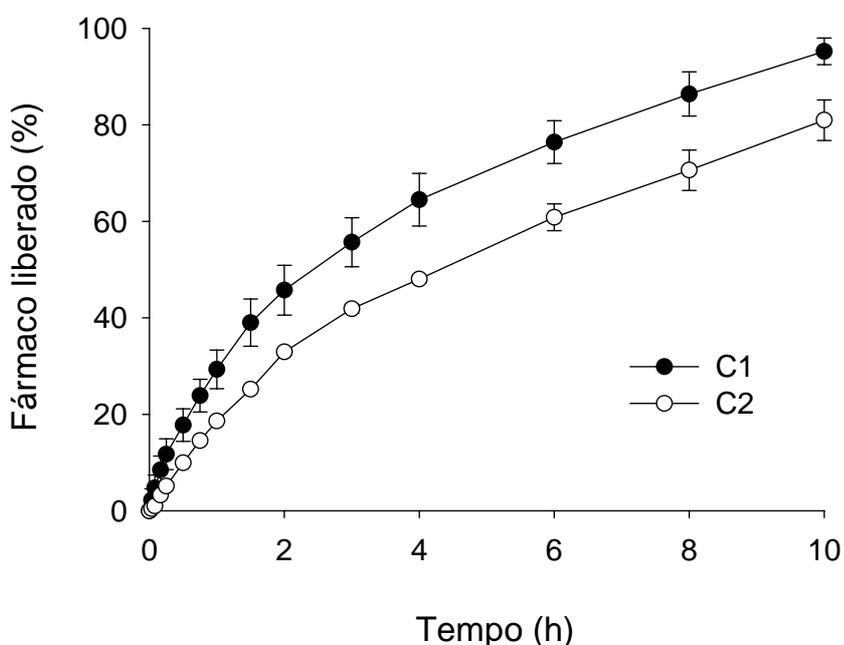


Figura 7.1: Perfis de dissolução das cápsulas matriciais de AZT.

Li e colaboradores (2003) evidenciaram o mesmo comportamento na liberação de cálcio por cápsulas matriciais de hipromelose. No referido estudo os autores concluem que nestes sistemas de liberação de fármacos a viscosidade e conteúdo do polímero influenciam significativamente, em contraste com o apresentado no capítulo anterior por comprimidos matriciais.

A determinação dos fatores de diferença/similaridade e da eficiência de dissolução (ED), Tabela 7.3 e Figura 7.2, respectivamente, confirmam a dessemelhança entre as formulações apresentadas.

Tabela 7.3: Fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) na avaliação das cápsulas matriciais de AZT. Ambas formulações são tomadas como referência.

Comparações	Fatores	
	Diferença (f_1)	Semelhança (f_2)
C1 x C2	26,32	46,82
C2 x C1	35,73	46,82

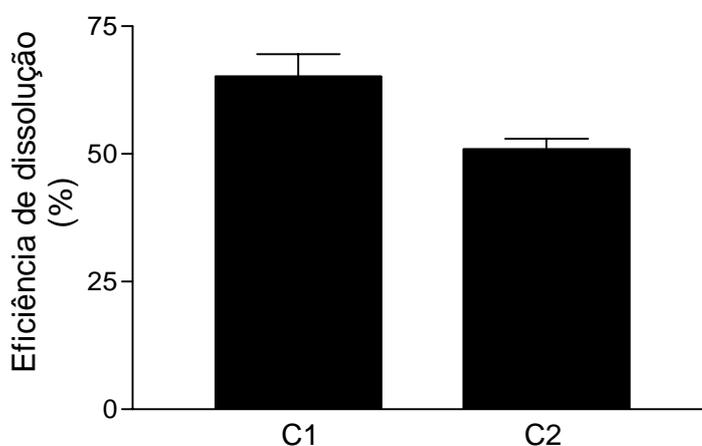


Figura 7.2: Eficiência de dissolução (ED) das formulações de cápsulas matriciais de AZT.

Vale lembrar que as formulações C1 e C2 são derivadas das de comprimidos matriciais F1 e F2, respectivamente. Entretanto, cápsulas e comprimidos apresentaram perfis de dissolução distintos, podendo esta disparidade estar atribuída ao processo de compressão. A comparação entre as formulações de comprimidos e cápsulas deveria ser realizada através da aplicação dos fatores f_1 e f_2 , todavia, a não concordância entre os tempos de coleta, torna este tipo de avaliação inaplicável. De qualquer forma, a simples análise observacional dos perfis permite inferir sobre as dessemelhanças entre as formas farmacêuticas (Figura 7.3).

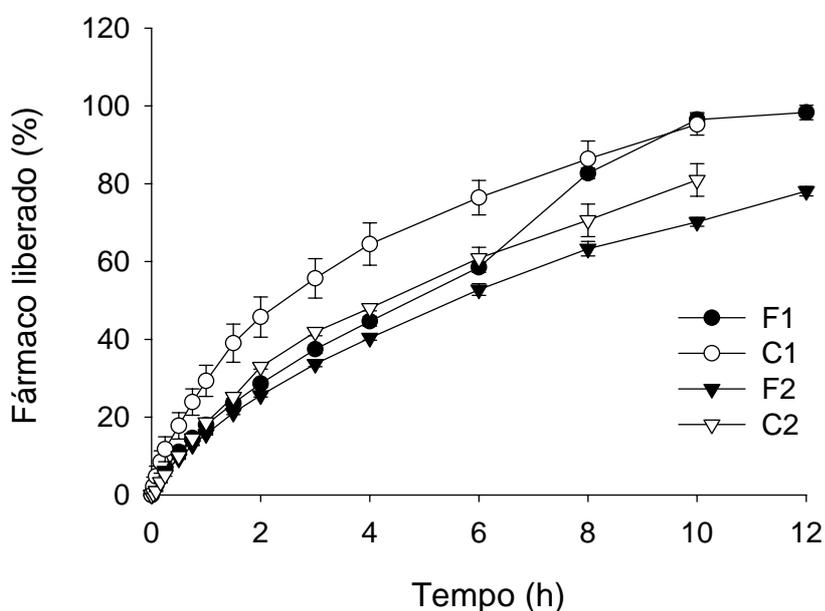


Figura 7.3: Perfis de dissolução das cápsulas (C1 e C2) e comprimidos matriciais (F1 e F2) de AZT evidenciando os distintos comportamentos das formulações.

Obstante a formulação matricial F1 com menor quantidade de hipromelose, C1 mostrou-se estável durante o ensaio de dissolução, não evidenciando alteração brusca na cinética de liberação. Considerando que ambas matrizes possuem a mesma quantidade de HPMC (25 %) é razoável sugerir que o processo de compressão, de alguma forma, altera o comportamento da hipromelose quanto ao intumescimento e cinética de liberação do AZT. A mesma assertiva pode ser inferida quando avaliando

os perfis das curvas de dissolução das referidas formulações, onde é verificada uma amplitude considerável entre os pontos.

A aplicação do modelo de distribuição de Weibull, proposto por Langerbucher (1972) na comparação entre as curvas de dissolução das formulações C1 e C2 evidencia a dessemelhança entre as curvas (Tabela 7.4). Os parâmetros encontrados definem a curva de dissolução das formulações C1 e C2 como parabólica e sigmoidal, respectivamente. A demonstração gráfica da linearização é apresentada na Figura 7.4.

Tabela 7.4: Parâmetros calculados para o modelo de Weibull, a partir dos dados das curvas de dissolução das formulações C1 e C2.

Modelo	Parâmetro	Formulação	
		C1	C2
Weibull	β	0,8184	1,0179
	α	0,4435	0,7546
	T_d	3,48	5,51
	r^2	0,9964	0,9900

O parâmetro de tempo T_d calculado a partir dos parâmetros α e β (Equação 7.4) representa o tempo necessário para a dissolução de 63,2 % do fármaco presente na matriz (Langerbucher, 1972). Para as formulações avaliadas o T_d variou em mais de 2 horas, enfatizando a diferença entre os perfis.

$$\alpha = (T_d)^\beta \quad (7.4)$$

A avaliação da cinética de liberação do AZT das cápsulas matriciais foi efetuada através da aplicação dos modelos matemáticos de linearização apresentados na Tabela 7.2, sendo os parâmetros calculados demonstrados na Tabela 7.5.

Através da observação do coeficiente de correlação de *Pearson* obtidos para cada equação, pôde-se avaliar a adequação de cada modelo na linearização dos dados de dissolução para cada formulação.

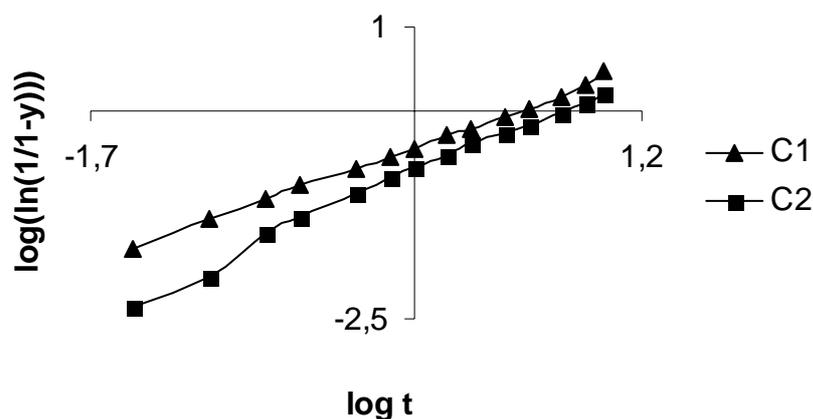


Figura 7.4: Apresentação gráfica da linearização dos dados segundo o modelo de Weibull para as formulações C1 e C2, evidenciando a diferença entre as formulações.

De acordo com os resultados, a formulação com menor quantidade de hipromelose (C1) apresentou maior adequação com os modelos de Higuchi e Korsmeyer-Peppas, com r^2 de 0,9935 para ambos modelos. O modelo proposto por Higuchi considera somente a liberação de fármacos através do processo Fickiano de difusão, desconsiderando outros mecanismos. A equação sugerida por Korsmeyer e Peppas é derivada da expressão de Higuchi, considerando, entretanto, outros mecanismos de liberação não Fickianos, como os anômalos, caso II e supercaso II. O valor do coeficiente ' n '⁸ encontrado para C1 categoriza a liberação segundo um transporte anômalo. Conhecendo-se a característica de matrizes hidrofílicas de HPMC em meio aquoso, pode-se sugerir que o mecanismo anômalo de dissolução ocorre como resultado da ação conjunta dos processos de difusão e erosão da matriz polimérica.

⁸ O coeficiente n está relacionado ao tipo de liberação apresentado pela matriz. Quando $n = 0,5$ (Difusão Fickiana), $0,5 < n < 1$ (Transporte anômalo), $n = 1$ (Transporte caso II) e $n > 1$ (Transporte supercaso II).

Tabela 7.5: Parâmetros dos modelos cinéticos calculados para os perfis de dissolução apresentados pelas formulações de cápsulas matriciais de AZT.

Modelo	Parâmetro	Formulação	
		C1	C2
Zero ordem	K_0	16,279	10,711
	r^2	0,9401	0,9494
Primeira ordem	K_1	0,257	0,159
	r^2	0,9882	0,9899
Higuchi	K_H	34,265	27,930
	r^2	0,9935	0,9973
Hixson-Crowell	K_s	0,350	0,215
	r^2	0,9475	0,9795
Korsmeyer-Peppas	n	0,704	0,967
	K	0,278	0,154
	r^2	0,9935	0,9777
Baker Lonsdale	k	0,026	0,015
	r^2	0,9911	0,9822

A formulação com maior conteúdo de hipromelose (C2) apresentou um mecanismo de liberação melhor representado pelo modelo de Higuchi. A linearização pela equação de Korsmeyer-Peppas, não originou dados com uma correlação satisfatória, levando a conclusão que para esta matriz o mecanismo de liberação é a

difusão Fickiana, tendo diminuta ou nenhuma influência do processo de erosão da matriz. A relativa ausência do processo de erosão deve estar associada ao maior conteúdo de hipromelose na formulação, resultando em maior estabilidade do sistema.

Diferentemente das formulações de comprimidos às quais derivaram, as cápsulas matriciais não apresentaram evento de erosão pronunciado. A princípio, esperava-se que as cápsulas erodissem com maior velocidade em relação aos comprimidos uma vez que estes últimos sofreram a compactação dos pós, resultando em maior rigidez da matriz. Entretanto, a estabilidade de sistemas matriciais hidrofílicos não está associada à compactação da unidade, mas sim ao processo de captação de água e formação do gel (Colombo *et al.*, 2000; Heng *et al.*, 2001; Siepmann, Peppas, 2001; Michailova *et al.*, 2001). Dessa maneira, a não compactação dos pós no interior das cápsulas projeta uma maior área de contato com o meio em função da maior porosidade do sistema, favorecendo assim a formação de uma camada de gel mais espessa e rígida. A Figura 7.5 demonstra esquematicamente a provável distribuição das partículas de AZT e hipromelose nas distintas formas farmacêuticas.

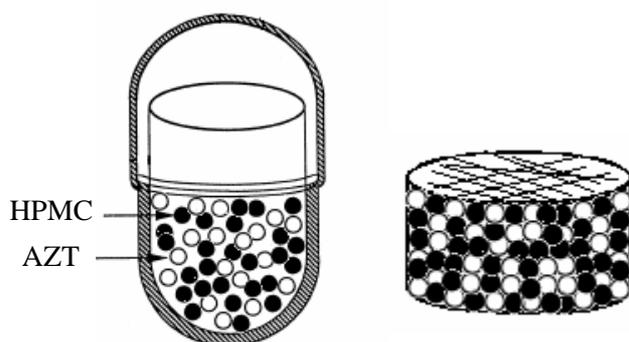


Figura 7.5: Demonstração esquemática da provável distribuição do AZT e HPMC nas diferentes formas farmacêuticas estudadas. É possível visualizar que a compactação dos pós diminui a área de contato com o meio, prejudicando a formação de solvatos.

7.4 Conclusões

A avaliação da cinética de dissolução das cápsulas matriciais de AZT evidenciou um comportamento distinto do apresentado por comprimidos matriciais, dos quais derivaram as formulações deste capítulo.

As formulações produzidas (C1 e C2) mostraram-se eficazes no prolongamento da liberação do AZT, com perfil de liberação estendendo-se por até 10 horas. Ambas formulações não apresentaram platô de liberação, mostrando-se estatisticamente diferentes em relação ao perfil de liberação.

Determinando os fatores f_1 , f_2 , ED e o modelo de distribuição de Weibull, foi possível confirmar a distinção entre os perfis de dissolução das formulações C1 e C2, evidenciando que o conteúdo de hipromelose na formulação influencia significativamente na liberação do AZT, sendo inversamente proporcional.

A comparação observacional das curvas de dissolução das formulações de comprimidos e cápsulas permitiu verificar a dessemelhança entre os perfis. Uma vez que a proporção percentual de hipromelose foi mantida nas formulações, pôde-se inferir sobre a influência do processo de compressão na liberação do AZT a partir de sistemas hidrofílicos.

A partir da observação do perfil de dissolução da formulação C1 é possível atribuir a esta matriz uma grande estabilidade durante todo o ensaio, não apresentando alterações bruscas na curva de dissolução decorrentes da erosão do sistema. Em contrapartida, a formulação de origem F1, mostrou no capítulo anterior menor estabilidade. A provável explicação para este comportamento está na característica de formação de gel a partir da hipromelose compactada e não compactada. Quando sob o efeito da compactação, a hipromelose tem o processo de solvatação prejudicado em resultado a menor área de contato com o meio, formando assim uma camada de gel menos rígida e estável. Entretanto, a hipromelose quando não compactada tem uma área de superfície de contato muito superior, favorecendo a formação do gel e

elevando assim a resistência do sistema. Dessa maneira fica claro que o processo de compressão influencia significativamente na liberação do AZT por sistemas hidrofílicos.

A avaliação do modelo cinético de liberação do AZT pelas cápsulas matriciais demonstrou que a formulação C1 tem o processo governado preferencialmente por difusão, adequando-se ao modelo de Higuchi. Entretanto o modelo proposto por Korsmeyer-Peppas também se mostrou adequado para esta matriz, categorizando um modelo anômalo de liberação, evidenciando que além da difusão, outro mecanismo (embora em menor grandeza) também rege a liberação do AZT desta matriz. Conhecendo-se as características da hipromelose em meios aquosos, sugere-se que o mecanismo anômalo de liberação do AZT seja composto pelos eventos de difusão do fármaco e erosão da matriz.

Diferentemente da anterior, a matriz C2 apresentou modelo cinético compatível somente com o modelo de Higuchi, evidenciando a difusão do AZT pelo sistema gélido. O mecanismo anômalo de liberação não é encontrado nesta matriz provavelmente pela maior estabilidade desta em resultado ao maior conteúdo de HPMC.

7.5 Referências bibliográficas

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

HENG, P. W. S.; CHAN, L.W.; EASTERBROOK, M.G.; LI, X. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 76, p. 39-49, 2001.

HONKANEN, O.; PIA, L.; JANNE, M.; SARI, E.; RAIMO, T.; MARTTI, M. Bioavailability and in vitro oesophageal sticking tendency of hydroxypropyl methylcellulose capsule formulations and corresponding gelatine capsule formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, p. 479-488, 2002.

HONKANEN, O.; MARVOLA, J.; KANERVA, H.; LINDEVALL, K.; LIPPONEN, M.; KEKKI, T.; AHONEN, A.; MARVOLA, M. Gamma scintigraphic evaluation of the fate of hydroxypropyl methylcellulose capsules in the human gastrointestinal tract. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 671-678, 2004.

HOSTETLER, V. Cápsulas de gelatina dura. In. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Volume 2. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa: 2001, 1517p.

HUYGHEBAERT, N.; VERMEIRE, A.; REMON, J.P. Alternative method for enteric coating of HPMC capsules resulting in ready-to-use enteric-coated capsules. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 617-623, 2004.

KORTEJÄRVI, H.; MIKKOLA, J.; BÄCKMAN, M.; ANTILA, S.; MARVOLA, M. Development of level A, B and C in vitro-in vivo correlations for modified-release levosimendan capsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 241, p. 87-95, 2002.

LANGERBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 24, p. 976-981, 1972.

LI, S.; LIN, S.; DAGGY, B.P.; MIRCHANDANI, H.L.; CHIEN, Y.W. Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 253, p. 13-22, 2003.

MICHAILOVA, V.; TITEVA, ST.; KOTSILKOVA, R.; KRUSTEVA, E.; MINKOV, E. Influence of hydrogel structure on the processes of water penetration and drug release from mixed hydroxypropylmethylcellulose/ thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v.222, p. 7-17, 2001.

OJANTAKANEN, S.; MARVOLA, M.; HANNULA, A.M.; KLINGE, E.; NAUKKARINEN, T. Bioavailability of ibuprofen from hard gelatin capsules containing different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, p. 109-114, 1993.

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

TANDT, L.A.G.L.; STUBBS, C.; KANFER, I. The use of dissolution rate data to account for differences in the absorption profiles of two controlled/modified-release capsule dosage forms of indomethacin in human volunteers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 104, p. 11-17, 1994.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 26 ed. Rochville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2003.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram desenvolvidas e avaliadas formas farmacêuticas de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina (AZT). A justificativa do trabalho respaldou-se na necessidade de otimização do regime posológico deste agente terapêutico de forma a aumentar a complacência do paciente ao tratamento.

Como para todo desenvolvimento racional de formas farmacêuticas, inicialmente priorizou-se a caracterização físico-química dos principais constituintes das formulações, ou seja, o fármaco (AZT) e o agente polimérico formador de matriz (hipromelose-HPMC).

A caracterização do AZT e da hipromelose constituiu na avaliação de especificações farmacopéicas, além da aplicação de técnicas específicas como a calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difração de raios-X de pó (DRXP) e microscopia eletrônica de varredura (MEV), na verificação de variáveis tecnológicas importantes, como a estabilidade, pureza, cristalinidade e morfologia das partículas. Ambos materiais avaliados demonstraram características de qualidade adequadas para o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada.

Após a caracterização do AZT e da HPMC foram produzidos comprimidos matriciais hidrofílicos por compressão direta do fármaco e demais excipientes. As matrizes produzidas atenderam às especificações farmacopéicas, não apresentando irregularidades quanto à variação de peso, friabilidade, resistência ao esmagamento e doseamento. Foi determinado também o teor de umidade dos comprimidos, não apresentando elevação percentual em relação aos componentes isolados. A avaliação da influência do processo de compressão nas características físico-químicas do fármaco, através das metodologias de DSC, TG e DRXP, não demonstrou resultados positivos de interação.

O estudo físico-mecânico das matrizes hidrofílicas do AZT demonstrou que todas as formulações produzidas têm a característica de captação de água, intumescimento e erosão do sistema matricial. O aumento do conteúdo de polímero na formulação favoreceu a captação de água e conseqüente intumescimento. Entretanto, a viscosidade não demonstrou influenciar significativamente no processo. A matriz F1 diferiu das

demais apresentando instabilidade do sistema após o tempo de 8 horas. A linearização dos eventos de captação de água e erosão permitiu o desenvolvimento de modelos matemáticos explicativos para ambos os processos. De acordo com o modelo encontrado, as matrizes, com exceção de F1, captam água de acordo com o modelo Fickiano de difusão, sofrendo influência do AZT contido na matriz. Já para F1 o processo é explicado de acordo com uma função racional. Ainda na avaliação físico-mecânica, o estudo macroscópico e microscópico de imagens possibilitou o acompanhamento da evolução do processo de captação de água, intumescimento e erosão das matrizes.

O estudo do perfil de dissolução das matrizes hidrofílicas de AZT permitiu a visualização da semelhança entre as formulações. Exceção à matriz com menor conteúdo de polímero K4M (formulação F1) que já havia sido diferenciada das demais no estudo físico-mecânico. Todavia, considerando o tempo de trânsito gastrointestinal, esta matriz mostrou-se mais adequada no carreamento do AZT, devido ao aumento na cinética de liberação a partir de 6 horas, finalizando com a total dissolução do fármaco em 10 horas. A linearização dos dados de dissolução possibilitou a interpretação do modelo cinético que rege o processo de liberação do AZT por estas matrizes, sendo o modelo de Korsmeyer-Peppas o mais adequado, indicando uma cinética anômala de liberação do AZT. Conhecendo-se as características do sistema matricial quando em contato com meios aquosos, sugere-se que a liberação anômala é obtida através da ação conjunta dos processos de difusão do fármaco e erosão da matriz.

Através da construção de um planejamento fatorial 2^2 pôde-se verificar a influência dos fatores (conteúdo e viscosidade do polímero) na resposta (liberação do AZT). Foi evidenciada uma influência significativa de ambos fatores, entretanto, não houve verificação de sinergismo entre estes, sendo a resposta do conjunto influenciada principalmente pelo conteúdo do polímero na formulação.

O desenvolvimento de cápsulas matriciais de AZT possibilitou a verificação da influência do processo de compressão na liberação do fármaco. As formulações de cápsulas produzidas mostraram diferenças significativas no perfil de liberação entre si

e entre as formulações de origem (comprimidos matriciais). De acordo com a cinética de liberação, a formulação com menor quantidade de polímero (C1) adequou-se aos modelos de Higuchi e Korsmeyer-Peppas, evidenciando os processos de difusão Fickiana e erosão do sistema. Já a formulação com maior conteúdo de polímero (C2) demonstrou maior estabilidade, apresentando somente o evento Fickiano de difusão, explicado pelo modelo de Higuchi.

De acordo com os resultados, o desenvolvimento de formulações matriciais de liberação prolongada do AZT constitui uma alternativa de indubitável interesse no prolongamento da liberação e conseqüente otimização do esquema posológico.

PERSPECTIVAS

- Utilizar a Análise Termomecânica (TMA) no estudo das propriedades físico-mecânicas dos comprimidos e cápsulas matriciais de AZT com o objetivo de avaliar a influência da temperatura nas características da matriz.
- Como verificado neste estudo, a compressão dos pós para obtenção de comprimidos influencia significativamente no processo de liberação do AZT pelas matrizes. Assim, o estudo da influência de diferentes forças de compressão na liberação do AZT por comprimidos matriciais torna-se um atrativo estudo de variáveis tecnológicas.
- Realizar o estudo físico-mecânico das cápsulas matriciais de AZT de forma a elucidar os mecanismos cinéticos que influenciam no processo de liberação do fármaco por estes sistemas.
- Avaliar os perfis de dissolução das matrizes em diferentes meios como fluido gástrico e entérico artificial, e com variação de pH de forma a mimetizar mais adequadamente as condições *in vivo*.
- Otimizar as formulações desenvolvidas neste trabalho de forma a obter uma cinética de liberação ideal, relacionando a absorção do AZT e a concentração plasmática mínima eficaz.
- Realizar o estudo *in vivo* dos comprimidos e cápsulas matriciais na tentativa de elucidar a cinética de absorção do AZT a partir dessas formas farmacêuticas, assim como tentar correlacionar o comportamento *in vitro/in vivo*.
- Desenvolver e avaliar sistemas rígidos de liberação prolongada do AZT de forma a obter cinéticas de liberação mais constantes, sofrendo menos influência do dinamismo do sistema, como ocorre com matrizes hidrofílicas.

ANEXOS

ANEXO IV- I

Estudo de compatibilidade entre a zidovudina (AZT) e os excipientes estearato de magnésio, Microcel PH200, HPMC K4M e HPMC K15M.

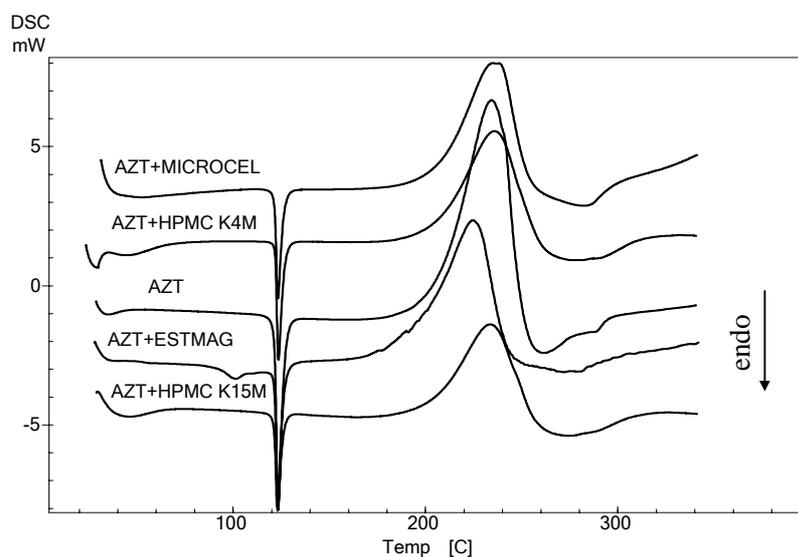


Figura IV-IA: Curvas DSC do AZT matéria-prima e da mistura física (1:1) com os excipientes. As curvas foram obtidas em atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e massa de amostra de 2 mg.

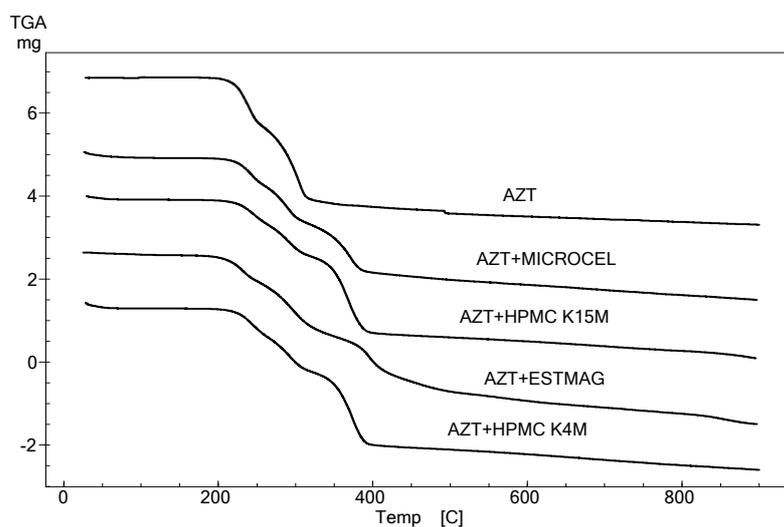


Figura IV-IB: Curvas termogravimétricas do AZT e da mistura física com os excipientes (1:1) obtidas em atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e massa de amostra 4 mg.

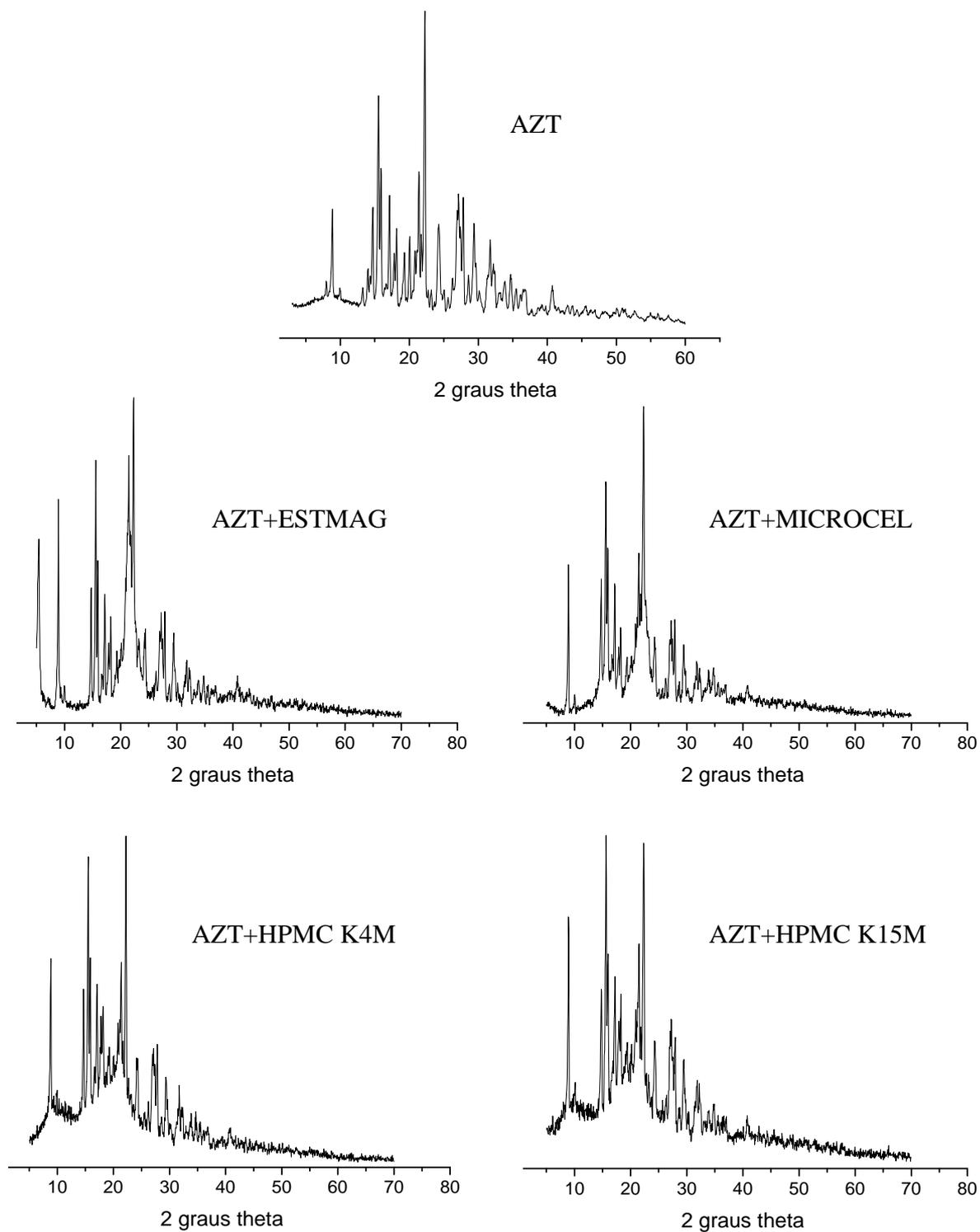


Figura IV-IC: Difratoqramas das amostra de AZT matéria prima e mistura física (1:1) com os excipientes, obtidos no intervalo de 3 a 40°, com tempo de passo de 1 segundo em equipamento de difração equipado com filtro de níquel e tubo com ânodo de $\text{CuK}\alpha$.

ANEXO V- I

Análise de variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey na comparação entre os perfis de captação de água das formulações de matrizes hidrofílicas de AZT.

Tabela V-IA: Análise de variância dos dados de captação de água das formulações.

Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Linhas	187064,2	9	20784,91	9,720875	1,89E-06	2,250133
Colunas	105767,5	3	35255,83	16,48877	2,75E-06	2,960348
Erro	57730,66	27	2138,173			
Total	350562,3	39				

Tabela V-IB: Pós teste de Tukey na avaliação da semelhança entre as formulações.

Tukey's Test	Mean Diff.	P value	95% CI of diff
F1 vs F2	-89,2	P < 0.01	-145.8 to -32.57
F1 vs F3	-46,32	P > 0.05	-103.0 to 10.31
F1 vs F4	-139	P < 0.001	-195.6 to -82.32
F2 vs F3	42,88	P > 0.05	-13.75 to 99.52
F2 vs F4	-49,75	P > 0.05	-106.4 to 6.882
F3 vs F4	-92,63	P < 0.001	-149.3 to -36.00

ANEXO V- II

Análise de variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey para os dados de erosão das formulações de matrizes hidrofílicas de zidovudina.

Tabela V-IIA: Análise de variância dos dados de erosão das matrizes.

Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Linhas	23336,2	9	2592,911	305,4647	8,81E-25	2,250133
Colunas	359,1256	3	119,7085	14,10258	1,01E-05	2,960348
Erro	229,1872	27	8,488413			
Total	23924,51	39				

Tabela V-IIB: Pós-teste de Tukey na avaliação entre as formulações.

Tukey's Test	Mean Diff.	P value	95% CI of diff
F1 vs F2	4,059	P < 0.05	0.4907 to 7.627
F1 vs F3	1,463	P > 0.05	-2.105 to 5.031
F1 vs F4	7,892	P < 0.001	4.323 to 11.46
F2 vs F3	-2,596	P > 0.05	-6.164 to 0.9724
F2 vs F4	3,833	P < 0.05	0.2644 to 7.401
F3 vs F4	6,429	P < 0.001	2.860 to 9.997

ANEXO VI- I

Verificação da estabilidade do AZT nas condições experimentais do ensaio de dissolução.

Aproximadamente 19,5 mg de zidovudina foram expostas às condições experimentais do ensaio de dissolução. Em tempos pré-determinados, alíquotas de 10 mL foram retiradas, e analisadas em espectrofotômetro, com auxílio de uma curva de calibração, garantindo linearidade na faixa de 2-35 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($r^2 = 0,9994$).

Tabela VI-IIA: Concentrações de AZT encontradas no ensaio de estabilidade em meio de dissolução. A concentração teórica é de $\sim 19,5 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Tempo (h)	Concentração $\mu\text{g mL}^{-1}$ AZT					
	1	2	3	média	sd	CV (%)
0	19,626	20,121	19,626	19,791	0,2857	1,444
1	19,209	19,261	19,287	19,252	0,0398	0,207
2	19,391	19,391	19,313	19,365	0,0451	0,233
4	19,261	19,339	19,339	19,313	0,0451	0,234
6	19,183	19,235	19,235	19,218	0,0301	0,157
8	19,209	19,261	19,235	19,235	0,0260	0,135
10	19,313	19,287	19,313	19,304	0,0150	0,078
14	19,287	19,287	19,313	19,296	0,0150	0,078
24	19,704	19,704	19,678	19,695	0,0150	0,076

ANEXO VI- II

Análise de variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey para os dados de perfil de dissolução das formulações de matrizes hidrofílicas de zidovudina.

Tabela VI-IA: Análise de variância dos perfis de dissolução das formulações matriciais de zidovudina.

Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Linhas	31864,72	11	2896,793	135,4913	3,59E-24	2,093252
Colunas	573,8369	3	191,279	8,946667	0,000176	2,891568
Erro	705,5372	33	21,37991			
Total	33144,09	47				

Tabela VI-IB: Pós-teste de Tukey na comparação dos perfis de dissolução das formulações matriciais de zidovudina.

Tukey's Test	Mean Diff.	P value	95% CI of diff
F1 vs F2	7,063	P < 0.01	2.238 to 11.89
F1 vs F3	4,098	P > 0.05	-0.7273 to 8.924
F1 vs F4	8,279	P < 0.001	3.454 to 13.10
F2 vs F3	-2,965	P > 0.05	-7.791 to 1.860
F2 vs F4	1,216	P > 0.05	-3.610 to 6.041
F3 vs F4	4,181	P > 0.05	-0.6444 to 9.006

ANEXO VII- I

Teste *t* de Student na comparação dos perfis de dissolução das formulações de cápsulas matriciais de zidovudina.

Tabela VI-IA: Teste *t* de Student na comparação das formulações C1 e C2.

Parameter	Specification
P value	P<0.0001
P value summary	***
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=7.054 df=14
Number of pairs	15
How big is the difference?	
Mean of differences	9,844
95% confidence interval	6.851 to 12.84
R squared	0,7804
How effective was the pairing?	
Correlation coefficient (r)	0,9961
P Value (one tailed)	P<0.0001
P value summary	***
Was the pairing significantly effective?	Yes

PUBLICAÇÃO:

Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da zidovudina (AZT)

Submetido ao Periódico Acta Farmacéutica Bonaerense

APLICAÇÃO DE TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS NA CARACTERIZAÇÃO,
DETERMINAÇÃO DA PUREZA E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DA
ZIDOVUDINA (AZT)

Patrik Oening RODRIGUES^{1*}, Teófilo Fernando Mazon CARDOSO¹, Marcos
Antonio Segatto SILVA¹, Jivaldo do Rosário MATOS²

1. Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Laboratório de Controle de Qualidade,
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).
2. Instituto de Química, Laboratório de Análise Térmica Prof. Ivo Giolito,
Universidade de São Paulo (USP).

* e-mail: patrikoening@yahoo.com.br

RESUMO: Com o objetivo de determinar os parâmetros térmicos do antiretroviral zidovudina (AZT) foram empregados a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Termogravimetria (TG). A curva DSC do fármaco indicou uma temperatura de fusão de 122,13 °C ($\Delta H = 103,71 \text{ J g}^{-1}$), confirmando a identidade da amostra. A curva TG apresentou três eventos de perda de massa indicando que o AZT é estável até 185 °C. Através da DSC e tomando como base a equação de Van't Hoff foi estabelecida uma pureza de 99,20 % para a zidovudina. O estudo cinético isotérmico através da equação de Arrhenius permitiu o cálculo do tempo de estabilidade do AZT, quantificado em 427 dias.

PALAVRAS CHAVES: Análise térmica, DSC, TG, Zidovudina

SUMMARY: APPLICATION OF THERMAL ANALYTICAL TECHNIQUES ON CHARACTERIZATION, PURITY DETERMINATION AND DEGRADATION KINETIC OF ZIDOVUDINE (AZT). With the objective of to determine the thermal parameters of zidovudine (AZT) in regards to its thermal characteristics, purity, kinetic and stability, were used Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetry (TG). DSC curve of drug indicated the fusion temperature of 122,13 °C ($\Delta H = 103,71 \text{ J g}^{-1}$), confirming the sample identity. The TG curve showed three events of weight loss indicating that AZT is stable at 185 °C. Through the DSC study was established the AZT purity of 99,20 %. The isothermal kinetic study although Arrhenius's equation allowed to calculate the stability time of AZT, quantified in 427 days.

KEYWORDS: DSC, TG, Thermal analysis, Zidovudine

INTRODUÇÃO

O conhecimento das propriedades físico-químicas de fármacos é fator indispensável durante o desenvolvimento de medicamentos. O planejamento racional de uma forma farmacêutica deve, portanto, iniciar com a caracterização do princípio ativo em questão, de modo a otimizar parâmetros de qualidade da forma farmacêutica final. O termo análise térmica refere-se a um grupo de técnicas nas quais propriedades físico-químicas de uma substância são mensuradas em função do tempo ou da temperatura enquanto a amostra é submetida a um programa controlado de temperatura ¹. A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Termogravimetria (TG) são as técnicas termoanalíticas mais difundidas e empregadas para o desenvolvimento de diferentes estudos sendo aplicadas a uma grande variedade de materiais farmacêuticos ².

A aplicação de métodos térmicos de análise, em especial o DSC e a TG tem sido de fundamental importância no estudo de caracterização, desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos ³. As principais aplicações nessa área têm visado a caracterização de matérias-primas e produtos acabados ^{4,5}, a determinação do grau de pureza ⁶ e a realização de ensaios de estabilidade e cinética de decomposição ^{7,8}.

Sob esta perspectiva, o objetivo deste trabalho foi determinar através da Calorimetria Exploratória Diferencial e Termogravimetria os parâmetros térmicos de caracterização do antiretroviral zidovudina (AZT), bem como sua pureza, estabilidade e cinética de decomposição térmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O padrão secundário de AZT (SQR) foi doado pelo Laboratório Far-Manguinhos (Fundação Oswaldo Cruz), de acordo com a descrição: AZT20105, grau de pureza 99,5%, data 09/08/02, certificado analítico para substância química de referência SQRZID-010702.

A zidovudina matéria-prima foi doada pela mesma fundação, de acordo com a descrição: nº registro 23795, lote AZT030405, NF 0306913415, data 04/09/2003, fabricante Xiamen Mchem Laboratórios Ltda, certificado analítico AZT030405.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para caracterização termoanalítica as curvas DSC foram obtidas em uma célula DSC-50 da Shimadzu utilizando cápsulas de alumínio parcialmente fechadas com ~2 mg de amostra sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 500 °C. O equipamento foi previamente calibrado com índio (pf 156.6 °C; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28.54 \text{ J g}^{-1}$) e zinco (pf 419.6 °C).

Para determinação do ponto de fusão e da pureza da zidovudina utilizou-se as mesmas condições acima, exceto na razão de aquecimento que foi realizada a 2 °C min⁻¹, na faixa de temperatura de 25 a 160 °C. As determinações foram realizadas em triplicata.

Termogravimetria (TG)

A caracterização termoanalítica através da termogravimetria foi realizada em uma termobalança TGA-50 da Shimadzu. Foram utilizados cadinhos de platina com massa de amostra de ~4 mg sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹), com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 900 °C. Antes dos ensaios verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado com perdas de massa definidas.

Para o estudo cinético isotérmico, as curvas TG foram obtidas a partir do aquecimento das amostras até as temperaturas de 160, 170, 180, 190 e 200 °C, e mantidas em condições isotérmicas em atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹) durante o tempo necessário para uma perda de massa superior a 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização termoanalítica do AZT

Os métodos termoanalíticos vêm sendo amplamente aplicados ao estudo de fármacos. Mesmo não constituindo técnicas oficiais, são muitos os trabalhos que se utilizam

dessas metodologias como alternativas na caracterização e controle de qualidade de materiais farmacêuticos⁹⁻¹⁴.

A zidovudina foi caracterizada termicamente através de DSC e TG. A curva DSC do AZT (Figura 1) demonstra um primeiro evento endotérmico, na faixa de temperatura de 114 °C a 134 °C, com um consumo de energia de 103,71 J g⁻¹, característico do processo de fusão da substância. A curva termogravimétrica demonstra que a substância apresenta uma temperatura *onset* de fusão de ~122 °C, confirmando o preconizada na literatura^{15,16}. O processo de decomposição tem início na temperatura de 177 °C, sendo evidenciado por dois eventos consecutivos. O primeiro, exotérmico, ocorreu na faixa de temperatura de 177 e 251 °C ($\Delta H = 876,74 \text{ J g}^{-1}$) com temperatura de pico em 234 °C. O segundo endotérmico e de menor intensidade entre 251 e 350 °C ($\Delta H = 286,06 \text{ J g}^{-1}$) representado por dois pequenos picos em 261 °C e 289 °C.

FIGURA 1

A curva termogravimétrica da zidovudina (Figura 2) apresenta três eventos bem definidos. O primeiro ocorre entre 185 e 254 °C com perda de massa (Δm) de 25,6 %. O segundo evento ocorre entre 256 e 336 °C com $\Delta m = 46,6 \%$. O último evento está relacionado à carbonização e eliminação do material carbonáceo do AZT ocorrendo na faixa de 333 a 889 °C com perda de massa de 29 %. De acordo com Araújo e colaboradores (2003)¹⁷, estes eventos são decorrentes da degradação da zidovudina levando a formação de timina e 2-furanometanol.

FIGURA 2

Determinação da pureza do AZT por DSC

A determinação do ponto de fusão utilizando métodos calorimétricos vem sendo bastante empregada como método de avaliação do grau de pureza de fármacos^{6,18}.

Através da DSC pode-se determinar a faixa de fusão de uma substância e, baseando-se na equação de van't Hoff (1) é possível determinar a fração molar de impurezas contidas neste material.

$$T_f = T_0 - x_2 \times \left(\frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \right) \quad (1)$$

onde: T_f representa a temperatura de fusão das impurezas no processo de fusão, T_0 o ponto de fusão do maior componente expresso em graus Kelvin (K), R a constante dos gases ($8,3143 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), x_2 a fração molar das impurezas na fase líquida e ΔH_f o calor de fusão do maior componente expresso em J mol^{-1} .

Quando uma substância é submetida a um aquecimento, o conjunto das impurezas é fundido formando no sistema uma fase líquida. Acima desta temperatura então, a fase sólida consiste somente em substância pura¹⁹. Quando a fase eutética das impurezas é formada a temperatura decresce fazendo com que a fração molar das impurezas na fase líquida seja constantemente diminuída desde que a substância pura dissolva na solução eutética. A equação (2) descreve esta relação.

$$X = x_2 \times \frac{1}{F} \quad (2)$$

onde: $\frac{1}{F}$ é a fração fundida.

A equação (1) pode ser substituída na equação (2) dando origem a uma expressão (3) que descreve a relação linear entre temperatura de fusão das impurezas (T_f) e fração fundida $\left(\frac{1}{F} \right)$.

$$T_f = T_0 - x_2 \times \left(\frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \right) \times \frac{1}{F} \quad (3)$$

A determinação da pureza por DSC é explicada pela teoria da não linearidade, ou seja, a área onde normalmente é iniciado o evento é decorrente da fusão das impurezas, justificando um processo não linear.

O evento de fusão corresponde à porção endotérmica da curva DSC que se afasta da linha base, retornando posteriormente à mesma. A temperatura de fusão é obtida pelo início extrapolado da curva, sendo definida pelo ponto de intersecção da tangente com o ponto máximo de inclinação, do lado principal do pico com a linha base extrapolada. A Figura 3 apresenta a endoterma de fusão do AZT obtida numa razão de aquecimento de $2 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. De acordo com a curva, pode-se inferir que a endoterma de fusão do

AZT inicia em torno de 120 °C consumindo 102,60 J g⁻¹. A pureza da zidovudina calculada em triplicata mostrou-se em torno de 99,20 % ± 0,03 %, com um fator de correção calculados para as impurezas de 8,30 % (Figura 4).

FIGURA 3

FIGURA 4

Estudo Cinético de Decomposição do AZT

A literatura relata inúmeros estudos cinéticos baseados em termogravimetria (TG) com o intuito de elucidar mecanismos de reação no estado sólido, tais como: decomposição térmica, oxidação, redução, cristalização e outros²⁰⁻²². Um dos métodos empregados no estudo cinético de fármacos é o que utiliza um platô de aquecimento constante, próximo da temperatura de decomposição da amostra, dito método isotérmico. No método isotérmico o cálculo da energia de ativação é baseado na equação de Arrhenius (4).

$$k(T) = A \times e^{-\frac{E}{RT}} \quad (4)$$

onde: A representa o fator frequência, E a energia de ativação, R a constante geral dos gases e T a temperatura absoluta.

A Figura 5 demonstra as isotermas utilizadas na determinação da energia de ativação (E) do AZT. Esta foi realizada utilizando-se os dados referentes ao tempo necessário para que houvesse uma perda de massa mínima de 5 %.

FIGURA 5

A Figura 6 apresenta o gráfico de regressão linear da perda de massa relacionando tempo (t) e temperatura (T). A inclinação da reta é definida pelo coeficiente angular (a), onde a energia de ativação pode ser definida multiplicando-se (a) pela constante geral dos gases R (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹). A regressão linear calculada para os dados cinéticos do AZT da origem a uma equação (5), com coeficiente de correlação linear de 0,9952 (r^2).

$$y = -12,71767x + 24,16053 \quad (5)$$

FIGURA 6

A energia de ativação calculada para o AZT foi de 105,74 KJ mol⁻¹. Sendo o tempo de estabilidade de um fármaco aquele onde no máximo 10 % da substância esteja na forma degradada ²³ calculou-se a estabilidade (em dias) da zidovudina com base na equação 5, utilizando 25 °C como padrão de temperatura ambiente. Dessa forma, e levando-se em consideração que a equação fornece o resultado em tempo (min) para que 5 % do fármaco tenha sido degradado, calculou-se através da linearidade que a equação permite, uma diminuição de 10 %. O resultado foi um tempo estimado de estabilidade térmica de 427 dias, ou seja, aproximadamente 14 meses a partir da data da análise.

CONCLUSÕES

As técnicas termoanalíticas empregadas no presente trabalho forneceram parâmetros acerca da zidovudina que são de extrema importância quando na identificação e controle de qualidade de fármacos. A calorimetria exploratória diferencial permitiu identificar o AZT através de sua faixa e entalpia de fusão, fornecendo ainda dados quantitativos sobre sua pureza. A DSC é considerada uma técnica rápida e confiável na determinação da pureza em sistemas onde a fusão não é acompanhada da decomposição do material. O estudo cinético por TG não objetiva a substituição ou a isenção dos estudos de estabilidade comumente realizados, no entanto possui vantagens relacionadas à simplicidade e rapidez da técnica, em detrimento dos onerosos estudos de estabilidade. Desta forma a utilização da análise térmica traduz uma alternativa de indubitável interesse no campo farmacêutico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES) pelas bolsas de mestrado. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e a Universidade de São Paulo (USP) pelo apoio logístico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GIRON, D. (2002) *J. Therm. Anal. Calorim.* **68**: 335-57.
2. OZAWA, T. (2000) *Thermochim. Acta.* **355**: 35-42.
3. BUCKTON, G.; RUSSEL, S.J.; BEEZER, A.E. (1991) *Thermochim. Acta.* **193**: 195-214.
4. BROWN, M.E.; ANTUNES, E.M.; GLASS, B.D.; LEBETE, M.; WALKER, R.B. *J. Therm. Anal. Calorim.* (1999) **56**: 1317-22.
5. THOMPSON, K.C. (2000) *Thermochim. Acta.* **355**: 83-7.
6. KSIQZCZAK, A.; KSIQZCZAK, T.; ZIELENKIEWICZ, T. (2004) *J. Therm. Anal. Calorim.* **77**: 233-42.
7. IGLESIAS, R.; TABOADA, C.; SOUTO, S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; CONCHEIRO, A. (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 835-40.
8. MEDEIROS, A.C.D.; CERVANTES, N.A.B.; GOMES, A.P.B.; MACÊDO, R.O. (2001) *J. Therm. Anal. Calorim.* **64**: 745-50.
9. BOND, L.; ALLEN, S.; DAVIES, M.C.; ROBERTS, C.J.; SHIVJI, A.P.; TENDLER, S.J.B.; WILLIAMS, P.M.; ZHANG, J. (2002) *Int. J. Pharm.* **243**: 71-82.
10. GIRON, D. (2003) *J. Therm. Anal. Calorim.* **73**: 451-7.
11. MONEGHINI, M.; KIKIC, I.; PERISSUTTI, B.; FRANCESCHINIS, E.; CORTESI, A. (2004) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **59**: 637-44.
12. VECCHIO, S.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; TOMASSETTI, M. (2004) *Thermochim. Acta.* **420**: 99-104.
13. BÁN, M.; MADARÁSZ, J.; BOMBICZ, P.; POKOL, G.; GÁL, S. (2004) *Thermochim. Acta.* **420**: 105-9.

14. YUEXIAN, F.; JUNFEN, L.; CHUAN, D. (2005) *Spectrochim Acta A.* **61**: 135-40.
15. DEUTSCHES Arzneibuch 10 (1996). Eschborn: Govi.
16. THE UNITED States Pharmacopoeia (2003) 26 ed. Rochville.
17. ARAÚJO, A.A.S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.S.; FILHO, M.S.; MATOS, J.R. (2003) *Int. J. Pharm.* **260**: 303-14.
18. WIDMANN, G.; SCHERRER, O. (1991) *J. Therm. Anal. Calorim.* **37**: 1957-64.
19. FORD, J.L.; TIMMINS, P. (1989) *Pharmaceutical Thermal Analysis*. John Wiley & Sons, New York.
20. GIRON, D. (1998). *PSTT* **1**:191-9.
21. HUANG, Y.; CHENG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. (2001) *Thermochim. Acta.* **367**: 43-58.
22. BYRN, S.R.; XU, W.; NEWMAN, A.W. (2001) *Adv. Drug Deliver. Rev.* **48**: 115-36.
23. NUDELMAN, N.E.S. (1975) *Estabilidad de Medicamentos*. El Ateneo: Buenos Aires.

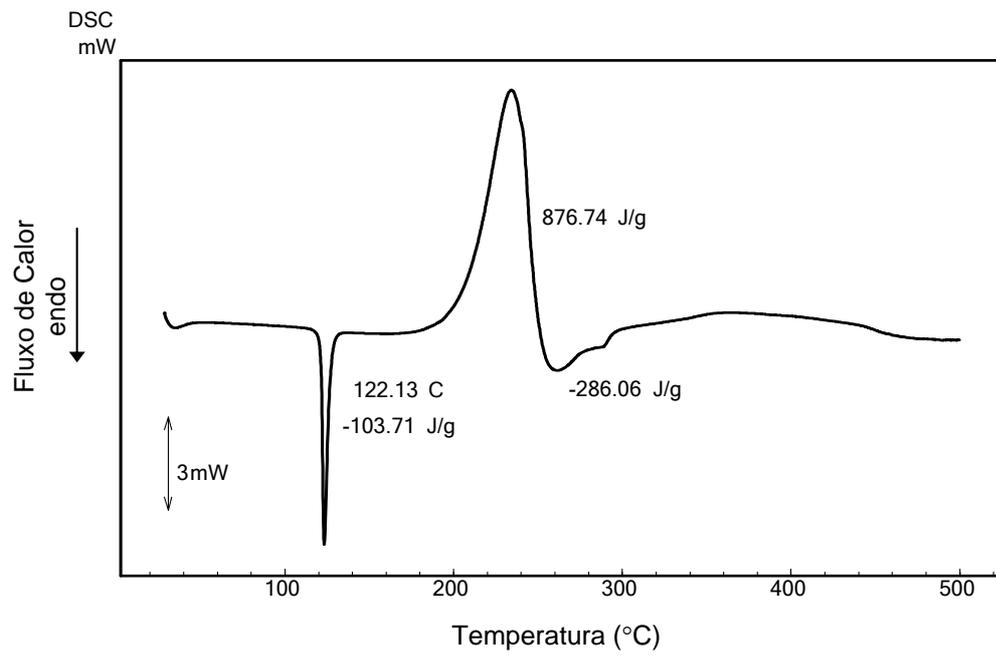


Figura 1: Curva DSC do AZT obtida em atmosfera de N_2 a $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

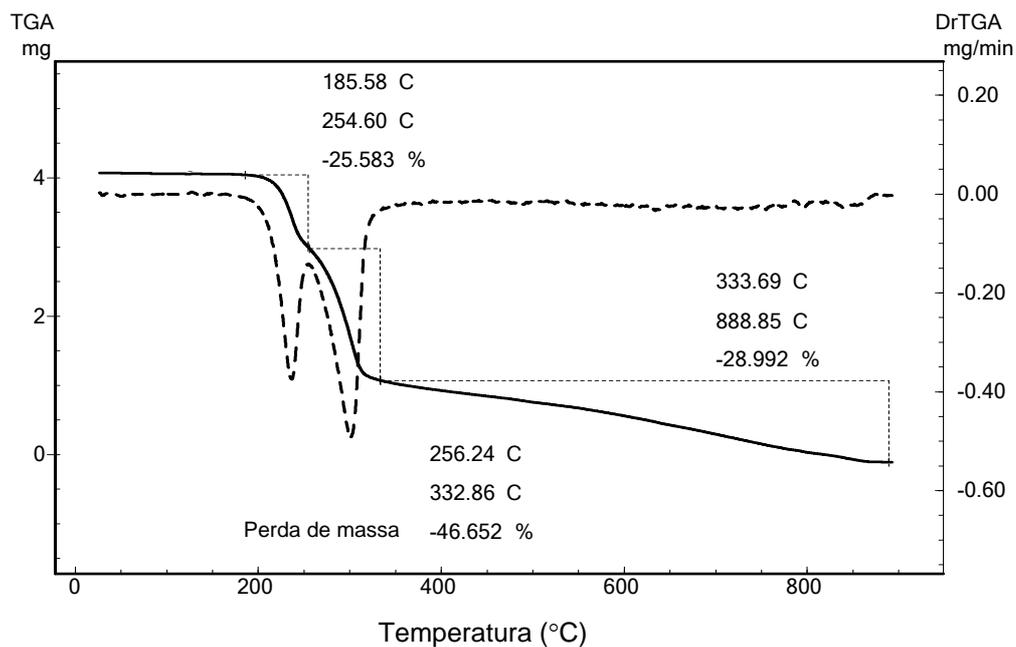


Figura 2: Curva termogravimétrica e derivada primeira do AZT em atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

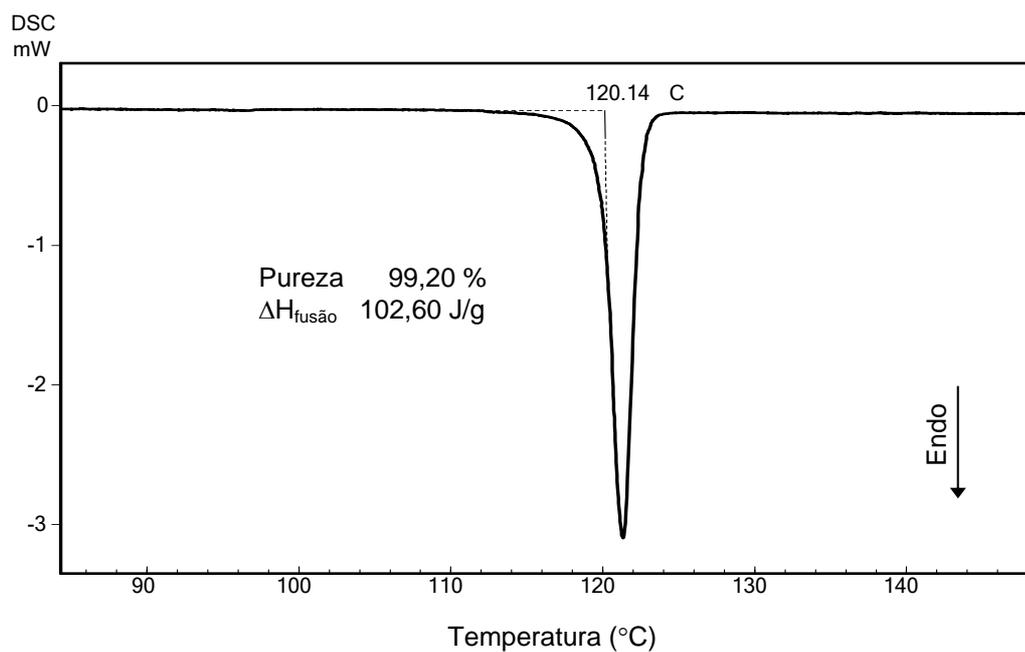


Figura 3: Curva DSC do AZT matéria-prima sob atmosfera de N_2 (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de 2 °C min^{-1} , evidenciando o evento de fusão.

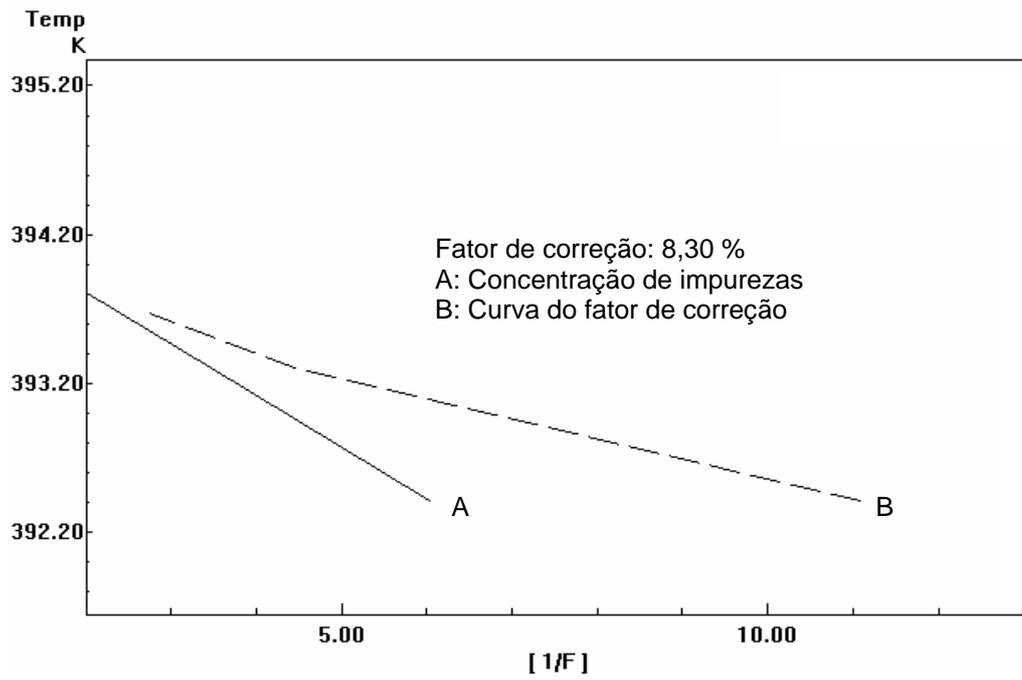


Figura 4: Gráfico de linearização de van't Hoff obtido a partir da curva DSC do AZT.

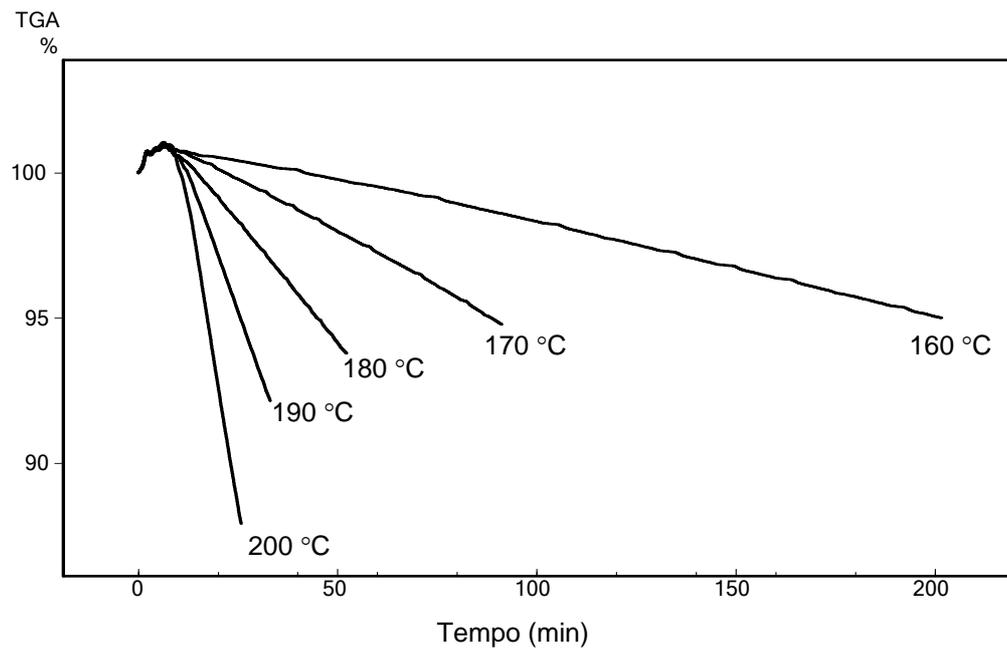


Figura 5: Curvas isotérmicas do AZT em diferentes temperaturas na atmosfera de N_2 (50 mL min^{-1}).

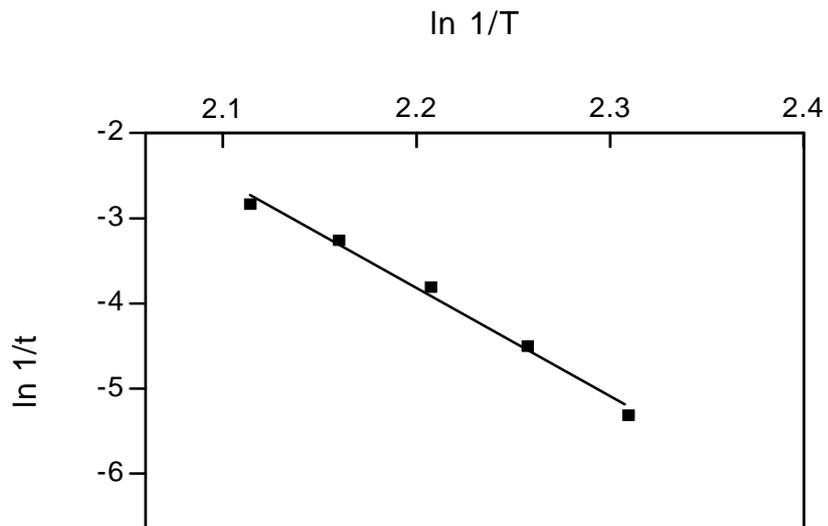


Figura 6: Linearização da razão tempo (t) e temperatura (T) utilizando dados das isotermas para 5 % de perda de massa.