

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA**  
**PRÓ-REITORIA ACADÊMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Maria Theresa Leite Bicheri**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *in vitro* DE COMPRIMIDOS DE  
LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA VEICULAÇÃO DE ZIDOVUDINA**

**SOROCABA/SP**  
**2010**

**Maria Theresa Leite Bicheri**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *in vitro* DE COMPRIMIDOS DE  
LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA VEICULAÇÃO DE ZIDOVUDINA**

Dissertação apresentada à Banca examinadora do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila

**SOROCABA/SP  
2010**

### Ficha Catalográfica

B479d Bicheni, Maria Theresa Leite  
Desenvolvimento e avaliação *in vitro* de comprimidos de liberação modificada para veiculação de Zidovudina / Maria Theresa Leite Bicheni -- Sorocaba, SP, 2010.  
95f. ; il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marta Maria M. D. Carvalho Vila  
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2010.

1. Zidovudina. 2. Sistemas de liberação de medicamento. 3. Medicamento – Análise físico-química. I. Vila, Marta M. D., orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

**Maria Theresa Leite Bicheri**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *in vitro* DE COMPRIMIDOS DE  
LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA VEICULAÇÃO DE ZIDOVUDINA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: \_\_\_\_\_  
Pres. Profª Dra. Marta M. D. Carvalho  
Vila

Ass.: \_\_\_\_\_  
1º Exam.: Prof. Dr. Marcos Vinícius  
Chaud

Ass.: \_\_\_\_\_  
2º Exam.: Prof. Dr. Leonardo Ferra  
Fraceto

Dedico esse trabalho às pessoas mais importantes da minha existência, meu pai João Luiz Bicheri (*in memoriam*) e minha mãe Maria de Lourdes Leite Bicheri, por me ensinarem a ser, pelo apoio em cada novo passo, pelo exemplo e amor sempre gratuito.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao estimado, professor Dr. Marcos Moisés Gonçalves, por idealizar esse projeto, e fazer parte da realização desse sonho. Por todo apoio dado, por todo tempo gasto generosamente, por todas as orientações, que possibilitaram a conclusão desse trabalho, por todas as conversas que tanto me ensinaram, pela motivação e paixão pela pesquisa, e pelo exemplo de mestre.

Ao senhor minha eterna gratidão!

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, Senhor de tudo, que me presenteia com a vida todos os dias.

À minha família, que sempre acreditou em mim, e tornou possível todos os meus sonhos, sem eles nada disso seria possível.

À prof<sup>a</sup>. Dr. Marta M. D. Carvalho Vila pela dedicação e empenho para conosco, pelas orientações e ensinamentos deixados.

Ao prof. Dr. Marco Vinícius Chaud por sempre me receber tão bem todas as vezes que o procurava com dúvidas.

Ao prof. Dr. Newton Andréo Filho, por toda a atenção, por sempre me ajudar mesmo por e-mail.

Aos colegas de pós graduação, pela amizade e boas conversas, em especial Tatiana pela ajuda na execução do trabalho, e pela companhia por várias vezes no laboratório, e Cristiane, pela amizade, carinho e ótimas conversas.

À querida Maria Luiza, pela ajuda com o abstract e pelos conselhos.

Aos funcionários e estagiários do laboratório da UNISO por todo auxílio.

À Colorcon do Brasil pela doação do HPMC.

À Cristália pela doação da Zidovudina.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

Nunca jamais desanimeis, embora venham  
ventos contrários!

(Santa Paulina)

## RESUMO

A proposta do presente trabalho foi desenvolver um sistema matricial hidrofílico na forma farmacêutica comprimido para a veiculação da zidovudina, com o objetivo de estender o tempo de liberação do fármaco. O polímero hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), em dois graus diferentes de viscosidade, HPMC K100LV e K4M, foi utilizado como agente retardante de liberação. Comprimidos contendo 12,50, 18,75 e 25,00% de quantidade total de HPMC foram produzidos, por meio de compressão direta. Dentro dessas quantidades totais foram estabelecidas misturas entre as os polímeros (HPMC) com viscosidades diferentes, a fim de se analisar o comportamento das viscosidades alcançadas. A força de compressão exercida na preparação dos comprimidos também foi alterada, com o auxílio de uma prensa hidráulica manual, as pressões exercidas foram de 1,5 e 3,0 toneladas. Os comprimidos foram submetidos a ensaios físico-químicos para a avaliação da qualidade dos mesmos. A fim de determinar a cinética de liberação do fármaco, foram aplicados os modelos cinéticos de Higuchi, Ordem Zero e Primeira Ordem. Foi realizado, também, o cálculo de expoente de liberação ( $n$ ) através da equação de Korsmeyer *et al.* (1983). Os comprimidos produzidos com 12,50% de HPMC total alcançaram liberação de 100% do fármaco em 6 horas, enquanto que os produzidos com 18,75 e 25,00% em 24 horas. O modelo cinético que mais se ajustou as formulações que continham 12,50% de HPMC total foi o de Higuchi, ao passo que para as formulações que continham 18,75 e 25,00% foi o de Primeira Ordem. O expoente de liberação calculado apontou que a maioria das formulações segue mecanismo de liberação do tipo anômalo, com fenômenos de difusão e erosão combinados. Pelos resultados obtidos as formulações que continham 18,75% e 25,00% de HPMC apresentaram o aumento no tempo de liberação da zidovudina.

**PALAVRAS CHAVE:** Liberação Estendida, HPMC, Zidovudina, Comprimidos Matriciais Hidrofílicos.

## ABSTRACT

The purpose of this study was to develop a hydrophilic matrix tablet dosage form for the airing of zidovudine in order to extend the time of drug release. The polymer hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in two different degrees of viscosity, K100LV and HPMC K4M was used as a release retardant. Tablets containing 12.50, 18.75 and 25.00% of the total amount of HPMC were produced by direct compression. Within these total amounts were established between the mixed polymers (HPMC) with different viscosities, in order to analyze the behavior of the viscosities achieved. The compressive force exerted in the preparation of the tablets was also changed, with the aid of a manual hydraulic press, the pressures were 1.5 and 3.0 tonnes. The tablets were subjected to physico-chemical assessment of quality. In order to determine the kinetics of drug release, were applied kinetic models of Higuchi, Zero Order and First Order. Was performed also the calculation of release exponent ( $n$ ) through the equation of Korsmeyer *et al.*(1983). The tablets made with HPMC 12.50% of total reached 100% release of the drug in 6 hours, while those produced with 18.75 and 25.00% in 24 hours. The kinetic model that best adjusted the formulations that contained 12.50% of total HPMC was to Higuchi, while for the formulations containing 18.75 and 25.00% was the First Order. The exponent calculated release pointed out that most of the formulations following release mechanism of the anomalous type, with phenomena of diffusion and erosion combined. The objective of the work was to extend the release of zidovudine was achieved with formulations that contained 18.75% and 25.00% of HPMC.

Key Words: Drug Release, HPMC, Zidovudine, Matrix Systems.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem e sistema de liberação modificada.....	16
Figura 2: Temperatura de transição vítrea (Tg) do estado vítreo para o estado maleável.....	21
Figura 3: Alterações observadas nos sistemas matriciais hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão.....	22
Figura 4: Estrutura química da HPMC.....	25
Figura 5: Estrutura química da zidovudina.....	30
Figura 6: Curva analítica de zidovudina em água purificada.....	41
Figura 7: Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de peso médio, para as amostras com 25,00% de HPMC total.....	44
Figura 8: Representação gráfica dos valores obtidos para o ensaio de dureza realizado para as amostras com 25,00% de HPMC total.....	46
Figura 9: Representação gráfica dos valores obtidos para o ensaio de friabilidade das amostras com 25,00% de HPMC total.....	47
Figura 10: Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo 12,50%.....	49
Figura 11: Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo 18,75%.....	49
Figura 12: Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo 25,00%.....	50
Figura 13: Perfil de dissolução das amostras contendo 12,50% de HPMC total.....	52
Figura 14: Perfil de dissolução das amostras contendo 18,75% de HPMC total.....	55

Figura 15: Perfil de dissolução das amostras contendo 25,00% de HPMC total.....	58
Figura 16: Comparação dos perfis de dissolução de todas as amostras contendo a mistura A.....	60
Figura 17: Comparação dos perfis de dissolução de todas as amostras contendo a mistura B.....	60
Figura 18: Comparação dos perfis de dissolução de todas as amostras contendo a mistura C.....	61
Figura 19: Valores de ED (%) para as amostras contendo 12,50% de HPMC total.....	66
Figura 20: Valores de ED (%) para as amostras contendo 18,75% de HPMC total.....	67
Figura 21: Valores de ED (%) para as amostras contendo 25,00% de HPMC total.....	68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo das principais propriedades dos tipos de HPMC mais usados na modulação de liberação de fármacos (Adaptado e Dow, 2006).....	26
Tabela 2: Variáveis no processo de fabricação: Proporção total de HPMC nas formulações, misturas de HPMC K100LV e K4M dentro das proporções totais e forças de compressão aplicadas aos comprimidos.....	35
Tabela 3: Valores em Porcentagem e quantidade em mg/comprimido das matérias-primas utilizadas para cada formulação, em suas respectivas quantidades totais de HPMC.....	36
Tabela 4: Valores de absorvância para construção da curva de calibração de zidovudina.....	41
Tabela 5: Valores de viscosidades em mili Pascal por segundo calculados para as misturas A, B e C.....	42
Tabela 6: Concentrações de HPMC K4M e K100LV nas formulações.....	43
Tabela 7: Valores referentes ao peso médio (g), para as formulações com 25,00% de HPMC total.....	44
Tabela 8: Valores referentes à dureza (Newtons), para as formulações com 25,00% de HPMC total.....	45
Tabela 9: Valores referente à friabilidade (%), para as formulações com 25,00% de HPMC total.....	47
Tabela 10: Média dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo em porcentagem $\pm$ desvio-padrão, para amostras com 12,50, 18,75 e 25,00% de HPMC total.....	48
Tabela 11: Massa (mg) de zidovudina dissolvida para a formulação contendo 12,50% de HPMC total (n=3).....	51
Tabela 12: Massa (mg) de zidovudina dissolvida para a formulação contendo 18,75% de HPMC total (n=3).....	54
Tabela 13: Massa (mg) de zidovudina dissolvida para a formulação contendo 25,00% de HPMC total (n=3).....	57

Tabela 14: Valores de $R^2$ (coeficiente de determinação) referentes à cinética de liberação de AZT.....	63
Tabela 15: Valores de $n$ (coeficiente de liberação).....	65
Tabela 16: Valores de eficiência de dissolução (%), para cada amostra, Média (%), Desvio-padrão e Coeficiente de variação (%), para formulação com polímeros totais de 12,50%.....	66
Tabela 17: Valores de eficiência de dissolução (%), para cada amostra, Média (%), Desvio-padrão e Coeficiente de variação (%), para formulação com polímeros totais de 18,75%.....	67
Tabela 18: Valores de eficiência de dissolução (%), para cada amostra, Média (%), Desvio-padrão e Coeficiente de variação (%), para formulação com polímeros totais de 25,00%.....	68
Tabela 19: Análise de Variância dos valores de ED para as formulações contendo 12,50% de HPMC.....	69
Tabela 20: Teste de Tukey aplicado aos valores de ED para as formulações contendo 12,50% de HPMC.....	69
Tabela 21: Análise de Variância dos valores de ED para as formulações contendo 18,75% de HPMC.....	69
Tabela 22: Teste de Tukey aplicado aos valores de ED para as formulações contendo 18,75% de HPMC.....	70
Tabela 23: Análise da Variância dos valores de ED para as formulações contendo 25,00% de HPMC.....	70
Tabela 24: Teste de Tukey aplicado aos valores de ED para as formulações contendo 25,00 de HPMC.....	70

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1 Formas Farmacêuticas Oraís de Liberação Modificada .....	16
1.2 Sistemas Matriciais .....	18
1.3 Sistemas Matriciais Hidrofílicos .....	20
1.4 Hidroxipropilmetilcelulose .....	24
1.5 AIDS.....	27
1.6 Zidovudina .....	29
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
2.1 Objetivo Geral.....	32
2.2 Objetivos Específicos.....	32
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
3.1 Material.....	33
3.1.1 Matérias-Primas.....	33
3.1.2 Equipamentos.....	33
3.2 Métodos .....	34
3.2.1 Método Espectrofotométrico para Determinação de Zidovudina .....	34
3.2.2 Preparação dos Comprimidos.....	34
3.2.3 Cálculo da Viscosidade Alcançada com as Misturas de HPMC.....	37
3.2.4 Ensaio de Qualidade.....	37
3.2.4.1 Determinação do Peso Médio .....	37
3.2.4.2 Determinação de Dureza.....	37
3.2.4.3 Determinação da Friabilidade .....	38
3.2.4.4 Avaliação da Uniformidade de Conteúdo de Zidovudina nos Comprimidos .....	38

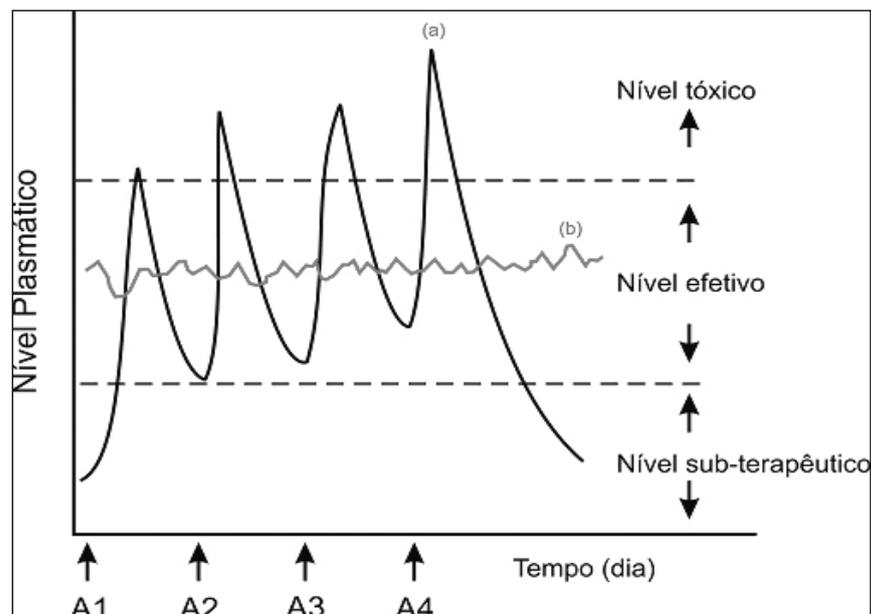
3.2.4.5 Ensaio de Dissolução .....	38
3.2.4.6 Eficiência de Dissolução .....	39
3.2.4.7 Avaliação da Cinética de Dissolução .....	39
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
4.1 Método Espectrofotométrico para Determinação de Zidovudina .....	40
4.2 Cálculo da Viscosidade Alcançada com as Misturas de HPMC .....	42
4.3 Características Físico-Químicas dos Comprimidos Matriciais de Zidovudina .....	42
4.3.1 Peso Médio .....	43
4.3.2 Dureza .....	45
4.3.3 Friabilidade .....	46
4.3.4 Uniformidade de Conteúdo .....	48
4.3.5 Perfil de Dissolução .....	50
4.3.6 Cinética de Liberação .....	62
4.3.7 Eficiência de Dissolução .....	66
4.3.8 Tratamento Estatístico para Avaliação da Eficiência de Dissolução .....	69
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>72</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>73</b>
APÊNDICE A – Figuras contendo representações gráficas dos modelos cinéticos. ....	77

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Formas Farmacêuticas Orais de Liberação Modificada

As formas farmacêuticas orais de liberação imediata são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração. Quando administradas mais de uma vez ao dia, conduzem ao aparecimento sequencial de picos e vales de concentração sanguínea que estão associados à ingestão de cada dose individual, como mostra a figura 1. (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007)

As formas farmacêuticas de liberação modificada são concebidas para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. Os objetivos podem ser tornar a forma farmacêutica gastrorresistente, prolongar o efeito farmacológico, liberar o fármaco num sítio específico do trato gastrointestinal ou após um período definido de tempo. (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007)



**Figura 1:** Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidose (a) e sistema de liberação modificada (b), sendo A as administrações do fármaco (LYRA *et al.*, 2007).

Liberação modificada tornou-se um termo geral para descrever formas farmacêuticas apresentando características de liberação com base no tempo, duração e/ou localização,

desenvolvidas para alcançar os objetivos terapêuticos e conveniências não oferecidas pelas formas de liberação imediata ou convencional. (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007)

Essas formulações utilizam uma “barreira” química ou física para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção. Muitas técnicas de obtenção têm sido utilizadas na formação desta barreira nas formas farmacêuticas sólidas, incluindo a utilização de revestimentos, incrustação do fármaco em matriz de cera ou plástica, microencapsulação, ligação química e resinas de permuta iônica e incorporação em uma bomba osmótica. (AULTON, 2005)

Os termos liberação prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por período de tempo prolongado. Essas formas farmacêuticas requerem administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, aumentando a adesão do paciente ao tratamento. Também reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos. (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007) No quadro 1 estão resumidas algumas vantagens e limitações potenciais do uso da liberação modificada.

<p><i>Vantagens Clínicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução da frequência de administração</li> <li>Melhora na adesão do paciente</li> <li>Redução do nível de flutuação do fármaco no sangue</li> <li>Redução no uso total de fármaco quando comparado com terapia convencional</li> <li>Redução do acúmulo de fármaco na terapia crônica</li> <li>Redução da toxicidade (local/sistêmica)</li> <li>Estabilização das condições médicas (porque há mais uniformidade no nível do fármaco)</li> <li>Melhora na biodisponibilidade de alguns fármacos por causa do controle espacial</li> </ul> <p><i>Vantagens Comerciais/Industriais</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento do ciclo de vida do produto</li> <li>Diferenciação do produto</li> <li>Expansão de mercado</li> <li>Extensão de patente</li> </ul> <p><i>Limitações Potenciais</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Demora no início da ação do fármaco</li> <li>Possibilidade de “dose dumping” no caso de estratégia pobre de formulação</li> <li>Aumento potencial para metabolismo de primeira passagem</li> <li>Grande dependência do tempo de residência no trato gastrointestinal</li> <li>Possibilidade de menos precisão no ajuste da dose em alguns casos</li> <li>Custo por unidade de dose é maior quando comparado com doses convencionais</li> <li>Nem todos os fármacos são apropriados para serem formulados com liberação estendida</li> </ul>
--

**Quadro 1:** Vantagens e limitações da liberação modificada. (Adaptado de TIWARI; RAJABI-SIAHBOOMI, 2008)

## 1.2 Sistemas Matriciais

Os sistemas matriciais são definidos do ponto de vista tecnológico como um sistema que controla a liberação da(s) substância(s) ativa(s), molecularmente dispersa(s) ou dissolvida(s) num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz). (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

A utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas no desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada devido às vantagens inerentes a estes sistemas, como versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, a utilização de sistemas matriciais permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

Nos sistemas matriciais, a liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos, o fármaco pode estar ligado quimicamente à cadeia polimérica e ser liberado pela quebra hidrolítica ou enzimática dessa ligação. Um ou mais desses processos podem regular a liberação em uma mesma matriz, dependendo do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco. (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007)

Desse modo, a melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

O quadro 2 traz alguns dos materiais mais comumente usados para a produção de sistemas matriciais.

*Polímeros Hidrofílicos*

Derivados da Celulose

Metilcelulose

Hidroxiopropilmetilcelulose

Hidroxiopropilcelulose

Hidroxietilcelulose

Carboximetilcelulose Sódica

Não derivados de celulose: Gomas/Polissacarídeos

Alginato de Sódio

Goma Xantana

Carragenana

Quitosana

Goma Guar

Pectina

Não derivados de celulose: Outros tipos

Polióxido de Etileno

Copolímeros de Ácido Acrílico

*Polímeros hidrofóbicos e Insolúveis em Água*

Etilcelulose

Acetato de Celulose

Copolímeros de Ácido Metacrílico

Acetato de Polivinil

*Ácidos Graxos/ Álcoois/Ceras*

Cera de Carnaúba

Cera Parafina

Álcool Cetílico

Álcool Estearílico

Monoestearato de Glicerila

**Quadro 2:** Materiais mais comumente usados na fabricação de sistemas matriciais. (TIWARI; RAJABI-SIAHBOOMI, 2008)

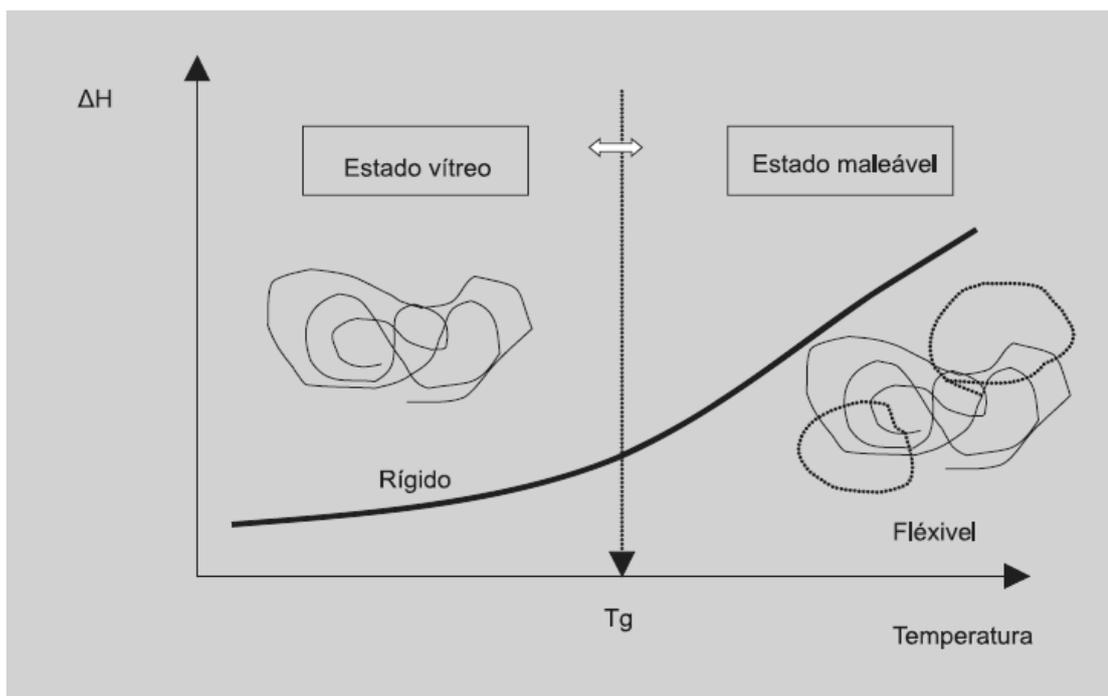
Os sistemas matriciais podem ser dos tipos insolúveis ou hidrofílicos. Nas matrizes insolúveis, constituídas por ceras, que podem ser denominadas matrizes hidrofóbicas, ou polímeros insolúveis em água, também chamadas matrizes inertes, o fármaco é liberado essencialmente por difusão, podendo haver um mecanismo de erosão associado às matrizes hidrofóbicas. Nas matrizes hidrofílicas, a liberação é regulada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão. (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007)

### 1.3 Sistemas Matriciais Hidrofílicos

Matrizes hidrofílicas são formas farmacêuticas preparadas por compressão de uma mistura contendo fármaco e o polímero hidrofílico. Esses sistemas têm atraído considerável atenção nos recentes anos como dispositivos para liberação de fármacos, devido, entre outros fatores a facilidade no processo de produção. (COLOMBO *et al.*, 2000; GENÇ; JALVAND, 2008)

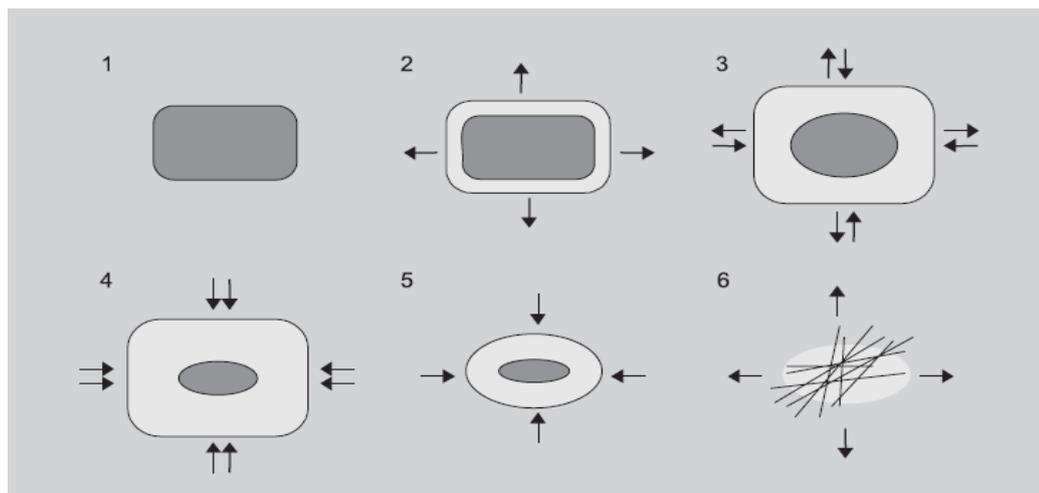
O mecanismo de liberação dos comprimidos matriciais após a ingestão é complexo, baseando-se nos processo de difusão e erosão do fármaco através da matriz. Tipicamente quando um comprimido matricial é exposto a uma solução aquosa ou fluídos gastrintestinais, a sua superfície é molhada e o polímero hidrata, formando uma estrutura gelificada ao redor da matriz, chamada de camada de gel. (TIWARI; RAJABI-SIAHBOOMI, 2008)

A liberação dos fármacos incorporados nesses sistemas baseia-se na transição do polímero do estado vítreo (“glassy”) para o estado maleável (“rubbery”), resultante da penetração da água na matriz, como mostra a figura 2. A temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>) dos polímeros hidrofílicos é influenciada por vários fatores, dos quais se destaca a presença de líquidos plastificantes. As moléculas desses líquidos são, normalmente, de dimensões reduzidas e ficam retidas entre as cadeias poliméricas, afastando-as uma das outras, o que reduz as forças de atração intermoleculares polímero – polímero, aumentando a mobilidade das cadeias. Assim, quando um sistema matricial contém um polímero de intumescimento e entra em contato com a água (a umidade é considerada um plastificante) ocorre mudança do estado vítreo (estado configuracional altamente emaranhado) para um estado maleável, o que está associado com o processo de intumescimento/relaxamento. A temperatura de transição vítrea varia de polímero para polímero e depende da temperatura e das interações termodinâmicas do sistema polímero-água. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)



**Figura 2:** Temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) do estado vítreo para o estado maleável. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

As matrizes hidrofílicas, quando em contato com o meio de dissolução ou com o fluido aquoso gastrointestinal, absorvem água, sobretudo através dos poros do sistema matricial. Após a hidratação do sistema, com conseqüente liberação imediata do fármaco existente na superfície do comprimido, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, e forma-se uma camada gelatinosa de polímero (estado maleável) a volta do núcleo seco do comprimido. A água continua a penetrar na matriz, através da camada gelificada que, lentamente, vai se formando. À medida que o núcleo seco fica hidratado, a camada exterior gelificada sofre erosão. Estes dois fenômenos ocorrem simultaneamente e o sistema matricial mantém um volume mais ou menos constante. Quando a penetração da água na matriz gelificada excede um valor crítico de concentração (concentração na qual as interações entre a água e o polímero aumentam com conseqüente redução das interações polímero - polímero), as cadeias poliméricas começam a se separar, alargando os espaços onde a difusão do fármaco ocorre. Então essas cadeias dispersam-se na camada mais externa, resultando em aumento da taxa de erosão. Em conseqüência do aumento da distância entre as cadeias poliméricas, estas deixam de estar interligadas entre si, separando-se com subseqüente desintegração total do sistema. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005) Esses fenômenos estão ilustrados na Figura 3.



**Figura 3 :** Alterações observadas nos sistemas matriciais hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão: 1) matriz no estado seco; 2) início da hidratação e intumescimento da matriz; 3 e 4) aumento da hidratação e intumescimento da matriz, diminuição do núcleo seco e início da erosão das cadeias poliméricas; 5) aumento da erosão das cadeias poliméricas; 6) separação das cadeias poliméricas com liberação rápida do fármaco restante. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

O comportamento de intumescimento das matrizes hidrofílicas, resultante de um processo de relaxamento das cadeias poliméricas quando em contato com o meio aquoso, é mecanicamente descrito por “frentes”, onde frente indica a posição na matriz em que as condições físicas estão claramente mudando. Na observação macroscópica do processo, uma frente de intumescimento pode se identificada entre a região maleável (polímero hidratado) e a região vítrea (polímero no estado seco). Uma segunda frente, a de erosão, separa a matriz do meio de dissolução. (COLOMBO *et al.*, 2000)

A espessura da camada de gel como uma função do tempo é determinada pela posição relativa das frentes de intumescimento e erosão. Em acréscimo, uma frente de difusão localizada entre as frentes de erosão e intumescimento e, constituindo uma divisão que separa o fármaco não dissolvido do dissolvido, foi identificada. (COLOMBO *et al.*, 2000)

Fármacos solúveis em água são liberados primariamente pela difusão das moléculas dissolvidas na camada gelificada, enquanto fármacos pouco solúveis em água são liberados predominantemente pelo mecanismo de erosão. A contribuição de cada mecanismo para o total processo de liberação do fármaco é influenciada tanto pela solubilidade do fármaco, como também pelas propriedades físicas e mecânicas da barreira de gel formada ao redor do comprimido. (CONTI *et al.*, 2007)

A taxa pela qual o fármaco é liberado constitui a principal variável nos sistemas matriciais hidrofílicos, sendo controlada pela formação da camada do hidrogel em torno da matriz após a sua exposição a um fluido aquoso. A quantificação do grau de erosão da

superfície da matriz intumescida ou a definição das taxas de absorção de água na interface entre o gel e o meio que o cerca podem ser parâmetros importantes para a determinação das taxas de liberação do fármaco. Desta forma, deve ocorrer uma liberação linear do fármaco. Pela determinação e ajuste da velocidade de erosão do sistema matricial pode-se alcançar uma liberação de ordem zero para um dispositivo oral eficiente de liberação controlada de fármacos. (LYRA *et al.*, 2007)

A etapa de liberação da substância ativa a partir de sistemas de matrizes hidrofílicas resulta da interação complexa entre a dissolução, a difusão e os mecanismos de erosão. Esta complexidade deve-se, em parte, ao fato das moléculas de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), quando em contato com a água e, em consequência do processo de transição do estado seco para o estado maleável, adquirem micro e macro-estrutura, cujas configurações dependem do tempo de exposição à água. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

A interpretação quantitativa dos valores obtidos no teste de dissolução é facilitada pelo uso de equações genéricas que matematicamente traduzem a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. (COSTA; LOBO, 2001)

Vários modelos cinéticos têm sido propostos para descrever as características de liberação do fármaco em sistemas matriciais poliméricos. (RAVI, 2008) Algumas equações, mais comumente usadas devido à simplicidade de aplicação são mostradas abaixo:

Modelo de Zero Ordem:

$$M_t/M_\infty = K_0t \quad (1)$$

Modelo de Primeira Ordem

$$\ln (M_t/M_\infty) = K_1t \quad (2)$$

Modelo de Higuchi

$$M_t/M_\infty = K_Ht^{1/2} \quad (3)$$

Modelo de Korsmeyer *et al.*

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (4)$$

Onde  $M_t$  quantidade do fármaco liberada no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  quantidade total de fármaco num tempo infinito, e  $K$  é a constante cinética.

O modelo de cinética de ordem zero ( 1 ) baseia-se na liberação lenta da substância ativa a partir de formas farmacêuticas que não desagregam e liberam o fármaco lentamente. Esse modelo é considerado ideal quando se quer alcançar uma ação prolongada. As formas farmacêuticas seguindo o perfil cinético de primeira ordem ( 2 ), como por exemplo aquelas

que contém fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas, liberam o fármaco de maneira proporcional a quantidade remanescente no interior da matriz, de tal maneira que, a quantidade de fármaco liberado por unidade de tempo diminui. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; COSTA; LOBO, 2001)

O modelo de Higuchi ( 3 ) descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente, pois esses sistemas podem ser erodíveis, devendo-se atender ao atributo do relaxamento das cadeias poliméricas para o transporte do fármaco. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

O modelo de Korsmeyer *et al.*(1983) ( 4 ) é geralmente usado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas quando o mecanismo não está bem esclarecido, ou quando mais de um fenômeno pode estar envolvido, ocorrendo uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte caso II (não Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas). Os valores do expoente de liberação (  $n$  ) são usados a fim de caracterizar diferentes mecanismos de liberação. Aplicado a formas farmacêuticas cilíndricas, um valor de  $n$  até 0,45 indica que a liberação se dá pelo mecanismo de difusão Fickiana. Quando os valores de  $n$  estão entre 0,45 e 0,89 o mecanismo de liberação é tipo anômalo, ou seja, envolvendo fenômenos de difusão e erosão, e para valores de  $n$  a partir de 0,89 o mecanismo controlador da liberação do fármaco é do tipo transporte caso II. Para a determinação do  $n$  é usada somente a porção da curva de liberação onde a razão  $M_t/M_\infty$  tem valores menores que 0,6. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; COSTA; LOBO, 2001)

## 1.4 Hidroxipropilmetilcelulose

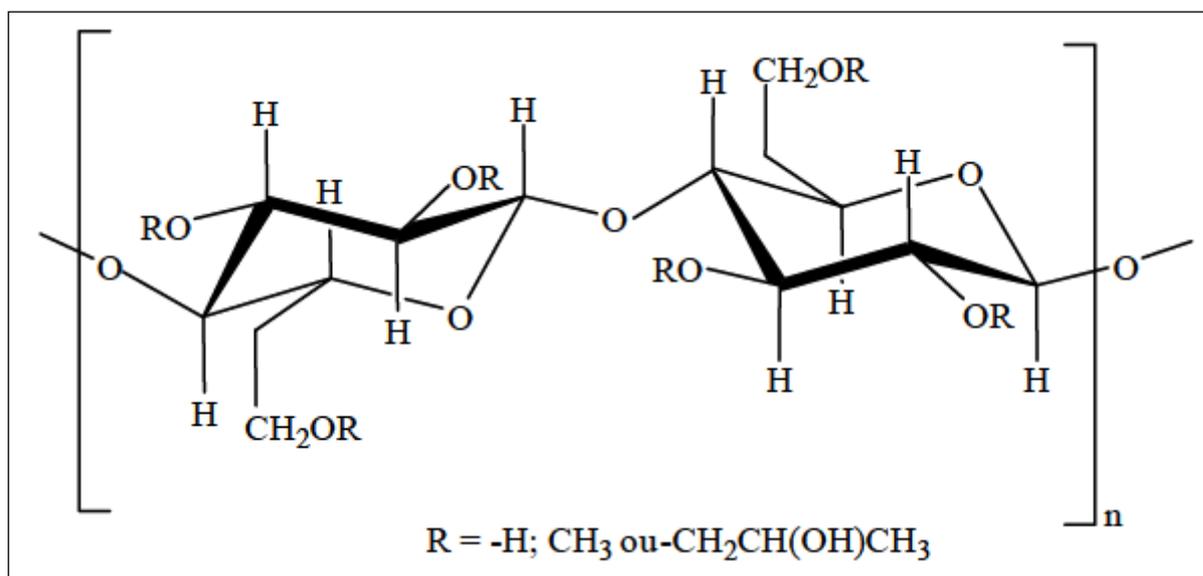
A celulose pura não é solúvel em água devido a sua estrutura cristalina, mas pela incorporação de substituintes ao longo de suas cadeias a estrutura cristalina se desagrega, e os derivados de celulose como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) se tornam solúveis em água. (VIRIDÉN; WITTGREN; LARSSON, 2009)

O HPMC é um dos derivados da celulose mais usados como retardantes da liberação de fármacos, em formulações orais. Esta ampla utilização se deve a existência de grande

variedade deste polímero, que se classifica de acordo com sua viscosidade e a proporção entre grupos substituintes. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico é a capacidade de intumescimento/relaxamento, que exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado. Sua popularidade se deve também a estabilidade numa ampla faixa de pH (2,0 a 13,0); à característica não iônica, que minimiza problemas de interações quando usado em sistemas ácido ou básico; emprego com fármacos solúveis e insolúveis, com altas e baixas dosagens e possibilidade de fabricação de comprimidos matriciais por compressão direta. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; DOW, 2006; DOW, 2002)

O HPMC é um material semi-sintético, com cadeias lineares constituído de anéis de glicose. Quimicamente, é um misto de alquil-hidroalquil celulose contendo grupos metila e hidroxipropila (Fig.4). No processo de fabricação as fibras de celulose são aquecidas com solução cáustica e, em seguida tratadas com cloridrato de metila e óxido de propileno para dar origem aos grupos substituintes. Esses produtos possuem várias proporções de substituições metila e hidroxipropila, um fator que influencia na solubilidade e na temperatura de gelificação nas soluções aquosas do polímero. (TIWARI; RAJABI-SIAHBOOMI, 2008; DOW, 2006)



**Figura 4:** Estrutura química da HPMC.

O HPMC, também denominado hipromelose, está disponível comercialmente pela Dow Chemical Company sob o nome comercial de Methocel<sup>®</sup>, e são encontrados três diferentes tipos desse produto E, F e K, dependendo do grau de substituição dos grupos

hidroxipropoxil e metoxil. Methocel E (hipromelose 2910 USP) e K (hipromelose, 2208 USP), são os mais utilizados em formulações de liberação estendida. O código de classificação da USP (United States Pharmacopeia) é baseado no tipo de substituição, onde os dois primeiros dígitos representam a porcentagem média de metoxil, e os dois últimos representam a porcentagem média de hidroxipropoxil. (TIWARI; RAJABI-SIAHBOOMI, 2008)

O número que seguem as letras indicam a viscosidade do produto em miliPascal/segundo, que é medida em uma solução aquosa a 20°C e 2% de polímero. A indicação da viscosidade a letra C é frequentemente usada para representar um múltiplo de 100, e a letra M é usada para representar um múltiplo de 1000. A tabela 1 apresenta algumas características dos principais tipos de HPMC utilizados para modular a liberação de fármacos. (DOW, 2006)

**Tabela 1:** Resumo dos principais propriedades dos tipos de HPMC mais usados na modulação de liberação de fármacos. (Adaptado de Dow , 2006)

<i>Tipo de Polímero</i>	<i>% metoxi</i>	<i>% hidroxipropil</i>	<i>Viscosidade (mPa.s)</i>
<b>K 100 LV</b>	19-24	7-12	80-120
<b>K 4 M</b>	19-24	7-12	3000-5600
<b>K 15 M</b>	19-24	7-12	11250-21000
<b>K 100 M</b>	19-24	7-12	80000-120000
<b>E 4 M</b>	28-30	7-12	3000-5600
<b>E 10 M</b>	28-30	7-12	7500-14000

O HPMC é altamente solúvel e, portanto, hidrata rapidamente quando em contato com a água. Como o grupo hidroxipropil é hidrofílico, ele contribui muito com a hidratação, no entanto, o grupo metoxil é hidrofóbico não contribuindo significativamente com a hidratação do polímero. Assim, a razão entre a proporção desses dois substituintes afeta o grau de interação do polímero com a água. (TIWARI, RAJABI-SIAHBOOMI, 2008; DOW, 2006)

A viscosidade aparente das soluções aquosas de HPMC é proporcional ao peso molecular ou ao comprimento das cadeias do tipo específico de HPMC usado, e é determinada em solução de água a 20°C com concentração de 2% de HPMC. Diferentes graus

de viscosidade podem ser misturados a fim de se obter graus de viscosidade intermediárias. Esta relação pode ser expressa matematicamente através da equação ( 5 ):

$$\eta^{1/8} = x_1 \eta_1^{1/8} + x_2 \eta_2^{1/8} \quad ( 5 )$$

Onde  $\eta$  representa a viscosidade e  $x_1$  e  $x_2$  são as porcentagens das concentrações de polímeros usados. (DOW, 2006)

São inúmeros trabalhos que utilizam HPMC como matriz hidrofílica para liberação modificada de fármacos. Geralmente as concentrações utilizadas nas formulações variam de 10 a 20% para obtenção de cinética de liberação em torno de 12 horas, e concentrações maiores em torno de 30% para liberação prolongada em torno de 24 horas. (LYRA *et al.*, 2007)

## 1.5 AIDS

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) leva a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O HIV já causou cerca de 25 milhões de mortes e provocou profundas mudanças demográficas, econômicas e sociais na maioria dos países mais afetados. A cada dia, estima-se que cerca de 6.800 pessoas são infectadas pelo HIV e 5.700 morrem em decorrência da AIDS em todo o mundo, a maioria devido a acesso inadequado aos serviços de saúde. Estima-se que 33 milhões de pessoas vivam com HIV em todo o mundo. (UNAIDS, 2008)

Há atualmente duas espécies conhecidas de HIV, o HIV-1 e HIV-2, com as suas respectivas subespécies. HIV-1 é a infecção mundialmente mais comum, enquanto que a HIV-2 é mais prevalente na África do Sul, a qual demora mais tempo para evoluir para imunodeficiência que a HIV-1. A infecção humana por HIV é resultante da integração do genoma viral dentro das células hospedeiras para sua replicação. A AIDS é o estágio avançado da infecção causada pelo HIV. O vírus infecta as células hospedeiras ligando-se à proteína viral gp120 em dois receptores transmembrana, o CD4+ e em uma das quimiocinas CCR5 e CXCR4. O HIV infecta os macrófagos e células T auxiliares CD4+, mas o que caracteriza a AIDS é a depleção das células CD4+. O estágio final da doença pode ser caracterizado como um espectro de doenças, incluindo infecções oportunistas como causadas

por *Pneumocystis carinii* e *Mycobacterium tuberculosis*, demência e câncer. Em adição aos macrófagos, linfonodos, medula óssea, baço e pulmões, o sistema nervoso central representa o local anatômico mais importante de alojamento do vírus. Isto causa um significativo dano neuronal e demência. Sem tratamento, a infecção por HIV-1 pode ser fatal em 5 a 10 anos. (OJEWOLE *et al.*, 2008)

Na infecção pelo HIV não tratada, a replicação viral contínua geralmente leva à progressiva decadência do sistema imune, resultando em infecção ou neoplasmas oportunistas e morte. Deve-se instituir terapia anti-retroviral em todos os indivíduos infectados pelo HIV que apresentam evidência de replicação viral. (SILVA, 2002) O princípio central da terapia consiste em inibir a replicação viral da maneira mais completa e mais durável possível, evitando ao máximo a toxicidade. Isso requer a administração simultânea de múltiplos fármacos. A adesão a esquemas complexos é difícil para muitos pacientes, e a não adesão ao tratamento constitui uma importante causa de falha terapêutica e morte. (GOODMAN *et al.*, 2003)

De acordo com o documento preliminar de recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV (CONSENSO, 2008), está bem estabelecido em literatura que a supressão viral é essencial para a longa efetividade do tratamento anti-retroviral e que a supressão parcial leva à falha virológica mais precoce e emergência de resistência viral. Portanto, com a potência atual da terapia anti-retroviral, a adesão torna-se uma das mais importantes variáveis que interferem na efetividade do primeiro esquema anti-retroviral. Os fatores que influenciam na adesão ao tratamento são múltiplos e podem estar relacionados a diferentes aspectos, tais como:

- O tratamento: eficácia do regime prescrito, efeitos adversos, posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, grande número de comprimidos, interações medicamentosas, perda da motivação no decorrer do tempo ou necessidade de restrição alimentar.
- A pessoa que vive com HIV: as percepções e interesse do paciente sobre seu tratamento e doença, desconhecimento da importância do tratamento, dificuldade em compreender a prescrição, falta de informação sobre as consequências da má adesão, presença de sequelas de manifestações oportunistas (principalmente neurológicas), condições materiais de vida, presença eventual de depressão, entre outros fatores.
- A organização do serviço/equipe de saúde: horários de consultas e dispensação de medicamentos inflexíveis e não adaptados à rotina do usuário, barreiras de acesso ao serviço, ausência de atividades direcionadas à adesão, falta de vínculo entre usuário e equipe de saúde,

a discriminação à algumas populações (particularmente usuários de álcool e outras drogas, travestis e pessoas em situação de exclusão social), entre outros, também dificultam a adesão.

Os principais fármacos antivirais (Quadro 3) atualmente em uso pertencem aos seguintes grupos:

- Análogos nucleosídicos que inibem a transcriptase reversa (ITRN);
- Inibidores não nucleosídicos que inibem a transcriptase reversa (ITRNN);
- Inibidores de protease (IP).

<p><b>Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (ITRN)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudina</li> <li>• Didanosina</li> <li>• Estavudina</li> <li>• Tenofivir</li> <li>• Lamivudina</li> <li>• Abacavir</li> </ul>
<p><b>Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (ITRNN)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neviparina</li> <li>• Efavirens</li> </ul>
<p><b>Inibidores da Protease (IP)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir</li> <li>• Lopinavir</li> </ul>

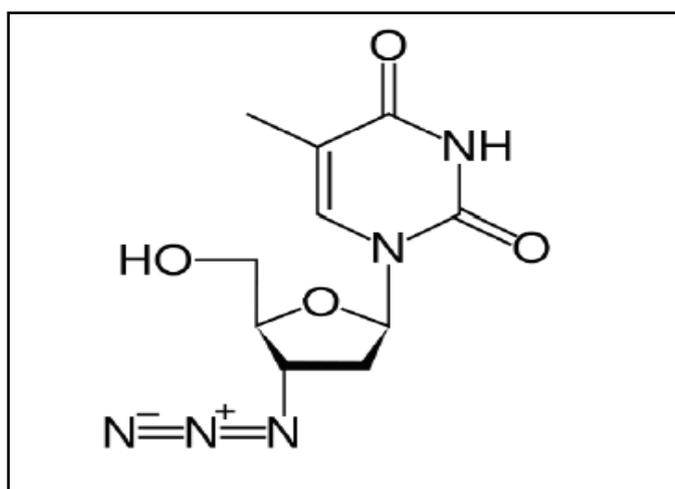
**Quadro 3:** Principais agentes anti-retrovirais usados no Brasil (CONSENSO, 2008).

## 1.6 Zidovudina

A zidovudina foi o primeiro agente anti-retroviral a mostrar eficácia clínica no tratamento da infecção causada pelo HIV. Desde sua liberação em 1987, a eficácia da zidovudina foi estabelecida em numerosos estudos clínicos. Associada a outros inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa proporciona maior benefício clínico do que o uso isolado do fármaco. A zidovudina em combinação com lamivudina produziu uma redução de 66% no avanço da doença. Quando administradas em mães grávidas infectadas pelo HIV e a seus recém-nascidos, diminui em 66% o risco de infecção perinatal. (GOODMAN *et al.*,

2003) É também conhecida como Retrovir, AZT, ZDV ou 3'-azido – 3'-desoxitimidina. A zidovudina é um sólido cristalino que se funde a 119-121 °C e é solúvel em água na proporção de 20mg/ml. (SILVA, 2002)

A zidovudina (Fig. 5) é rapidamente absorvida e sua biodisponibilidade varia de 60 a 70%. Nos pacientes infectados com HIV, a absorção varia amplamente e é retardada após a ingestão de alimentos. Sua concentração inibitória de 90% (IC<sub>90</sub>) *in vitro* contra vírus isolados laboratoriais e clínicos do HIV-1 varia de 0,03 a 0,3 µg mL<sup>-1</sup>. Após penetrar na célula do hospedeiro, a zidovudina é fosforilada pela timidinocinase em monofosfato; em seguida, pela timidilatoquinase em difosfato; e por fim, pelo nucleosídeo difosfatocinase em 5-trifosfato de zidovudina ativo. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, e são obtidos níveis séricos máximos dentro de 1 hora. A meia-vida plasmática do pró-fármaco (por volta de 1 hora) é consideravelmente mais curta do que a meia vida do 5-trifosfato de zidovudina ativo, que é de cerca de 3 horas. (GOODMAN *et al.*, 2003; SILVA, 2002 )



**Figura 5:** Estrutura química da zidovudina

A zidovudina é incorporada ao DNA retroviral pela transcriptase reversa para fazer uma sequência sem sentido que interrompe a síntese da cadeia de DNA. A transcriptase reversa é 100 vezes mais suscetível a droga do que a polimerase do DNA de mamíferos. É ativa contra o vírus da imunodeficiência humana, conseqüentemente é usada para tratamento de AIDS e complexos relacionados a AIDS. Aumenta a sobrevivência e melhora a qualidade de vida dos pacientes com complicações, como perda de peso, febre, pneumocistose, herpes zoster, candidíase oral, entre outras. Pelo fato de cruzar a barreira do cérebro, tem um efeito

favorável sobre os sinais e sintomas neurológicos da AIDS. Durante a terapia prolongada pode ocorrer resistência. (GENARO, 2004)

As principais limitações para eficácia terapêutica da zidovudina são a sua toxicidade hematológica dose-dependente, o baixo índice terapêutico e a curta meia-vida biológica. (GANESH *et al.*, 2008)

Formulações convencionais de zidovudina são administradas várias vezes ao dia, devido a sua curta meia vida. No tratamento da AIDS usando formulações convencionais de zidovudina são encontradas muitas desvantagens como efeitos adversos devido ao acúmulo de fármaco na terapia multidoses, pobre aceitação do paciente em relação ao tratamento e alto custo, portanto formulações de liberação modificada ingeridas uma vez ao dia podem vencer esses problemas. (RAVI *et al.*, 2008)

Como a zidovudina é um fármaco solúvel em todos os pHs, uma seleção criteriosa de excipientes que retardam de liberação se faz necessária para alcançar uma liberação constante *in vivo*. (GANESH *et al.*, 2008)

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Desenvolver um sistema matricial hidrofílico, na forma farmacêutica comprimido, com liberação modificada, para veiculação da zidovudina, a fim de prolongar o tempo liberação do fármaco.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Utilizar o polímero HPMC em dois graus de viscosidades diferentes para a preparação do sistema matricial;
- Avaliar a influência do HPMC na liberação da zidovudina e nas demais propriedades dos comprimidos;
- Estudar a cinética da liberação *in vitro* da zidovudina nas formulações;
- Avaliar a influência das forças de compactação na liberação da zidovudina.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Material

#### 3.1.1 Matérias-Primas

Todos os insumos utilizados eram de grau farmacêutico de pureza. As substâncias químicas foram de grau PA e a água purificada. Especificamente foram empregados:

- Zidovudina, lote 10891, doado pela Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA;
- Hidroxipropilmetilcelulose, Methocel K4M Premium CR<sup>®</sup>, lote VA18012N12, doado pela Colocon do Brasil;
- Hidroxipropilmetilcelulose, Methocel K100 Premium LV<sup>®</sup>, lote VH16012N32, doado pela Colorcon do Brasil;
- Lactose, lote L003/08, doado pela Biovet;
- Estearato de magnésio, lote L-002/08, doado pela Biovet;
- Dióxido de Silício Coloidal, lote 001/08, doado pela Biovet;

#### 3.1.2 Equipamentos

- Aparelho de dissolução American Lab, modelo AL 100;
- Banho de Ultrason Unique, modelo Ultra Cleaner;
- Centrífuga Fanem, modelo Excelsa Baby 206 R;
- Durômetro Nova Ética, modelo 298;
- Espectrofotômetro UV-Visível Shimadzu, modelo Multispec 1501;
- Friabilômetro Nova Ética, modelo NT240;
- Paquímetro Mitutoyo;
- Prensa Hidráulica Caver Laboratory press 23500-57.

## 3.2 Métodos

### 3.2.1 Método Espectrofotométrico para Determinação de Zidovudina

A zidovudina foi quantificada em espectrofotômetro de UV-Visível no comprimento de onda 266 nm. A linearidade do método foi observada empregando soluções do fármaco diluído em água nas concentrações 6,0, 9,0, 12,0, 15,0, 18,0, 21,0, 24,0, 30,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . As análises foram feitas em triplicata. Determinou-se média, desvio padrão e coeficiente de variação dos valores de absorbância obtidos. Os valores de concentração e absorbância foram correlacionados gerando equação da reta.

### 3.2.2 Preparação dos Comprimidos

Os comprimidos de zidovudina foram formulados usando como matérias-primas: zidovudina (princípio ativo), lactose (diluyente), estearato de magnésio (lubrificante), dióxido de silício coloidal (absorvente de umidade) e polímero HPMC (agente controlador da liberação do fármaco).

Os limites considerados de cada componente da formulação foram definidos considerando as quantidades normalmente empregadas de acordo com suas funções na fórmula. As porcentagens fixadas para todos os componentes podem ser observadas na tabela 3.

O polímero Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), foi utilizado em dois graus de viscosidade diferentes: Methocel<sup>®</sup> K100LV e Methocel<sup>®</sup> K4M, com viscosidades em solução a 2% de 91 e 3938 mPa.s, respectivamente.

Foram preparados inicialmente comprimidos com massa de 600 mg com quantidade total de HPMC de 25,00%, e a esses foram aplicados os ensaios de qualidade descritos a seguir. Posteriormente foram produzidos comprimidos mudando a quantidade total de HPMC para 12,50% e 18,75%, e massa de 500 mg, para quais foram realizados ensaios de uniformidade de conteúdo e os testes de dissolução.

A porcentagem total do polímero nas formulações não foi variada, mantendo-se sempre em 12,50%, 18,75% e 25,00%, no entanto, dentro de cada porcentagem foi variada a mistura entre K100LV e K4M, gerando três formulações diferentes, conforme mostra a tabela 2. A formulação denominada **A** contém do total de HPMC, 25% de K100 e 75% de K4M, a formulação **B** contém 50 % de cada um dos dois tipos de HPMC, e a formulação **C** contém 75% de K100 e 25% de K4M.

Para cada formulação foram aplicadas duas forças de compressão, 1,5 e 3,0 toneladas, gerando um total de seis lotes de comprimidos, para cada uma das variações de totais de HPMC.

**Tabela 2** Variáveis no processo de fabricação: Proporção total de HPMC nas formulações, misturas de HPMC K100LV e K4M dentro das proporções totais e forças de compressão aplicadas aos comprimidos.

<b>PROPORÇÃO TOTAL DE HPMC NAS FORMULAÇÕES</b>	<b>MISTURA DE HPMC K100LV E K4M</b>	<b>FORÇAS DE COMPRESSÃO APLICADAS</b>
12,50%	<b>A</b> 25% HPMC K100LV 75% HPMC K4M	
18,75%	<b>B</b> 50% HPMC K100LV 50% HPMC K4M	1,5 toneladas 3,0 toneladas
25,00%	<b>C</b> 75% HPMC K100LV 25% HPMC K4M	

As matérias-primas foram tamisadas em tamis 40, em seguida pesadas separadamente, e misturadas, até a obtenção de uma mistura homogênea. A compressão foi direta, com auxílio de uma máquina de compressão manual (prensa hidráulica) onde foi possível controlar a força de compactação exercida. As quantidades de matéria prima usadas para a produção de um comprimido estão expressas na tabela 3:

**Tabela 3:** Valores em Porcentagem e quantidade em mg/comprimido das matérias-primas utilizadas para cada formulação, em suas respectivas quantidades totais de HPMC.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

INSUMOS	AMOSTRAS																			
	12,50%						18,75%						25,00%							
	A		B		C		A		B		C		A		B		C			
(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	(%)	mg/cp	
<b>AZT</b>	60,00	300,00	60,00	300,00	60,00	300,00	60,00	300,00	60,00	300,00	60,00	300,00	50,00	300,00	50,00	300,00	50,00	300,00	50,00	300,00
<b>Estearato de Mg</b>	2,00	10,00	2,00	10,00	2,00	10,00	2,00	10,00	2,00	10,00	2,00	10,00	2,00	12,00	2,00	12,00	2,00	12,00	2,00	12,00
<b>D. Silício Coloidal</b>	0,50	2,50	0,50	2,50	0,50	2,50	0,50	2,50	0,50	2,50	0,50	2,50	0,50	3,00	0,50	3,00	0,50	3,00	0,50	3,00
<b>Lactose</b>	25,00	125,00	25,00	125,00	25,00	125,00	18,75	93,75	18,75	93,75	18,75	93,75	22,5	135,00	22,50	135,00	22,50	135,00	22,50	135,00
<b>HPMC K 100</b>	3,12	15,63	6,25	31,25	9,38	48,87	4,68	23,44	9,35	46,87	14,07	71,31	6,25	37,50	12,50	75,00	18,75	112,50	18,75	112,50
<b>HPMC K 4M</b>	9,38	48,87	6,25	31,25	3,12	15,63	14,07	71,31	9,35	46,87	4,68	23,44	18,75	112,50	12,50	75,00	6,25	37,50	6,25	37,50

### 3.2.3 Cálculo da Viscosidade Alcançada com as Misturas de HPMC

Para calcular a viscosidade alcançada com as misturas dos HPMC K100LV e K4M foi usada a seguinte equação (Dow, 2006):

$$\eta^{1/8} = x_1 \eta_1^{1/8} + x_2 \eta_2^{1/8}$$

Onde para  $x_1$  e  $x_2$  foram usadas as porcentagens em cada mistura de K100LV e K4M respectivamente, e para  $\eta_1$  e  $\eta_2$  foram usadas as viscosidades de K100LV e K4M fornecidas pelo fabricante.

### 3.2.4 Ensaios de Qualidade

Os comprimidos foram submetidos a testes de peso médio, dureza, friabilidade, determinação do teor de fármaco, conforme a Farmacopéia Brasileira (1988), e ensaios de dissolução, conforme a Farmacopéia Americana (USP, 2007).

#### 3.2.4.1 Determinação do Peso Médio

Para este ensaio foram selecionados 20 comprimidos de cada lote. Os comprimidos foram pesados individualmente e calculados a média e o coeficiente de variação conforme a Farmacopéia Brasileira (1988).

#### 3.2.4.2 Determinação de Dureza

Neste ensaio, foram submetidos 10 comprimidos a pressão exercida pelo aparelho durômetro que possui mecanismo de força aplicada diametralmente, sob cada comprimido, exercida por uma mola em espiral. A força necessária para esmagar a amostra é a determinação da dureza do comprimido. A média e o desvio padrão foram calculados (Farmacopéia Brasileira, 1988).

### 3.2.4.3 Determinação da Friabilidade

Vinte comprimidos foram pesados juntos, e em seguida, colocados no cilindro do aparelho de friabilidade em rotação de 25 rpm por 4 minutos. Posteriormente, foram limpos, e novamente pesados. A friabilidade foi determinada em porcentagem de perda de massa em relação a massa inicial dos comprimidos, conforme com a Farmacopéia Brasileira (1988).

$$\% F = [(massa\ inicial - massa\ após\ tratamento) / massa\ inicial \times 100]$$

### 3.2.4.4 Avaliação da Uniformidade de Conteúdo de Zidovudina nos Comprimidos

Para esse ensaio foram separados dez comprimidos de cada lote, com auxílio de graal e pistilo, cada comprimido foi triturado individualmente e colocado num balão volumétrico de 250 mL, dissolvido com água recém destilada e, em seguida colocado em banho de ultrassom por 20 minutos. Retirou-se uma alíquota de 10 mL do conteúdo e a mesma foi centrifugada. Extraíu-se 1 mL do sobrenadante e colocou-se em balão volumétrico de 100 ml. Nesta solução foi feita leitura em espectrofotômetro UV-Visível no comprimento de onda de 266 nm. Os ensaios foram feitos em triplicata.

### 3.2.4.5 Ensaio de Dissolução

O ensaio de dissolução foi feito usando como meio de dissolução 900 mL de água recém destilada (desgaseificada por banho de ultrassom), empregando o aparato 2 (pá) e mantendo constantes a temperatura a 37°C e velocidade de rotação de 50 rpm (USP, 2007).

Foram coletados da cuba de dissolução 5 mL de amostra em intervalos regulares (5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10 e 24 horas). Foram realizadas reposições dos volumes retirados com igual meio e volume à mesma temperatura. As amostras foram diluídas em água recém destilada e posteriormente avaliadas em espectrofotômetro de UV-Visível em comprimento de onda de 266 nm.

Após as análises, foram construídas curvas de porcentagem dissolvida de fármaco versus tempo de coleta das amostras.

### 3.2.4.6 Eficiência de Dissolução

A partir dos perfis de dissolução foi calculada a Eficiência de Dissolução (ED) para todas as amostras ensaiadas. O valor da ED foi obtido através da razão entre área sob a curva (ASC) e área total do gráfico e expresso em porcentagem (KHAN, RHODES, 1975).

Foi também realizada a análise estatística dos valores de ED (%) pelo teste ANOVA, e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey, com nível de significância de 5%. (DOWING, CLARK, 2006)

### 3.2.4.7 Avaliação da Cinética de Dissolução

Os dados obtidos dos perfis de dissolução foram submetidos a tratamentos matemáticos para a determinação de cinética de dissolução, para isso foram, inicialmente, aplicados três modelos matemáticos:

- Cinética de ordem zero: para cada formulação foram construídos gráficos de tempo versus quantidade total menos a quantidade dissolvida do fármaco, ou seja quantidade não dissolvida de fármaco ( $t \times QND$ ).
- Cinética de primeira ordem: para cada formulação foram construídos gráficos de tempo versus log da porcentagem não dissolvida ( $t \times \log \%ND$ ).
- Modelo de Higuchi: para cada formulação foram construídos gráficos da raiz quadrada do tempo versus porcentagem dissolvida ( $\sqrt{t} \times \%D$ )

Foi também aplicado o modelo de cinética desenvolvido por Korsmeyer *et al.* (1983), que permite calcular o exponencial de liberação do fármaco. Este prevê uma avaliação mais detalhada sobre o mecanismo de transporte do fármaco. O expoente de liberação ( $n$ ) foi calculado a partir da construção de gráficos de log do tempo pelo log da porcentagem de fármaco não dissolvida ( $\log t \times \log \%ND$ ).

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

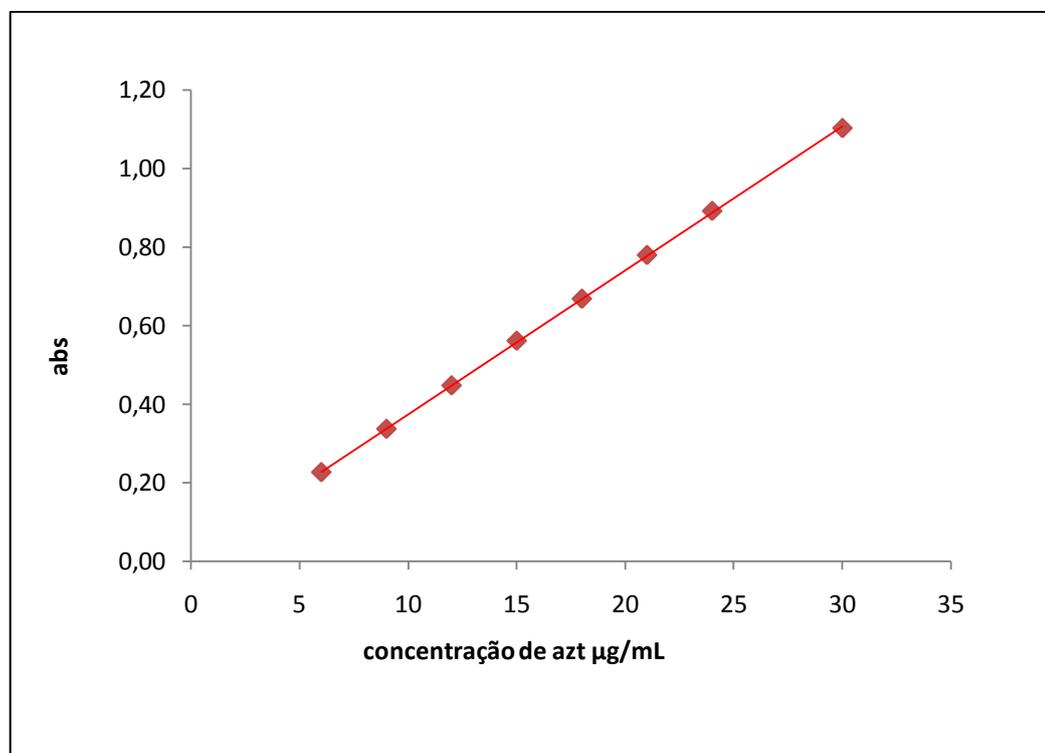
### **4.1 Método Espectrofotométrico para Determinação de Zidovudina**

A quantificação da zidovudina foi realizada através de método espectrofotométrico, com leitura em 266 nm, a partir da construção de uma curva analítica (concentrações da solução do fármaco apresentadas na tabela 4).

Os valores de absorbância obtidos podem ser observados na tabela 4, bem como a equação de reta e o coeficiente de correlação (R) calculado. De acordo com a Resolução RE nº 899/2003, da ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2003) o coeficiente de correlação linear deve estar acima de 0,99. De forma que quanto mais próximo de 1 é o R, há mais probabilidade de existir uma relação linear entre x e y. De acordo com essa recomendação é possível notar que há uma adequada relação linear entre x e y.

**Tabela 4:** Valores de absorvância para construção da curva de calibração de zidovudina, em água purificada, no comprimento de onda de 266 nm.

<b>Concentração de AZT (<math>\mu\text{g mL}^{-1}</math>)</b>	<b>Absorvância</b>
<b>6,0</b>	0,2260
<b>9,0</b>	0,3363
<b>12,0</b>	0,4470
<b>15,0</b>	0,5606
<b>18,0</b>	0,6676
<b>21,0</b>	0,7790
<b>24,0</b>	0,8913
<b>30,0</b>	1,1023
<b>Equação de reta</b>	$Y = 0,0366X + 0,08$
<b>Valor de R</b>	0,9999



**Figura 6:** Curva analítica de zidovudina em água recém destilada.

## 4.2 Cálculo da Viscosidade Alcançada com as Misturas de HPMC

De acordo com Khanvilkar, Huang e Moore (2002), baixos e altos graus de viscosidades podem ser obtidos por mistura de HPMC em proporções definidas, para alcançar uma viscosidade aparente desejada.

Com o auxílio da equação apresentada anteriormente no item 3.2.3, foram calculadas as viscosidades para as misturas de HPMC nas formulações A, B e C.

As viscosidades utilizadas para K100LV e K4M foram respectivamente 91 e 3938 mPa.s. Esses dados foram obtidos através do fornecedor das matérias primas.

Os valores de viscosidade encontrados estão apresentados na tabela 5:

**Tabela 5:** Valores de viscosidades em mili Pascal por segundo calculados para as misturas A, B e C.

Misturas de HPMC	Viscosidades Calculadas (mPa)
A (25% K100LV/75% K4M)	1789,49
B (50% K100LV/50% K4M)	645,77
C (75% K100LV/25% K4M)	279,08

A mistura A apresentou um valor de viscosidade maior em relação a B e C, isso é devido à maior quantidade do polímero HPMC K4M que tem uma viscosidade maior. A Mistura C foi a que apresentou um valor de viscosidade menor, pois possui maior quantidade de um polímero menos viscoso que é o HPMC K100LV.

## 4.3 Características Físico-Químicas dos Comprimidos Matriciais de Zidovudina

Foram produzidos lotes de comprimidos com três variações na concentração total de HPMC na formulação. De acordo com a tabela 6, pode-se notar que as concentrações totais de HPMC são 12,50%, 18,75% e 25,00%. Para as duas primeiras formulações, os comprimidos foram planejados para ter peso de 500 mg, e na última formulação 600mg. As letras A, B e C correspondem às misturas de HPMC K100 e HPMC K4M nas formulações, conforme citado no item 3.2.2. Os números 1,5 e 3,0 dizem respeito às forças de compressão aplicadas na produção dos comprimidos, sendo 1,5 e 3,0 toneladas respectivamente.

**Tabela 6:** Concentrações de HPMC K4M e K100LV nas formulações.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

<b>Total de HPMC na Formulação</b>	<b>Formulações</b>
<b>12,50%</b> <b>(500 mg)</b>	A 1,5
	A 3,0
	B 1,5
	B 3,0
	C 1,5
	C 3,0
<b>18,75%</b> <b>(500 mg)</b>	A 1,5
	A 3,0
	B 1,5
	B 3,0
	C 1,5
	C 3,0
<b>25,00%</b> <b>(600 mg)</b>	A 1,5
	A 3,0
	B 1,5
	B 3,0
	C 1,5
	C 3,0

Tanto na manipulação dos pós, como na elaboração da mistura, não foi encontrado dificuldade, com o manuseio das matérias-primas.

O processo de compactação foi realizado individualmente para cada comprimido, que foi pesado individualmente e, em seguida, a massa foi colocada no punção da prensa hidráulica, e compactada com a força de compressão desejada. Foi possível notar facilidade na acomodação do pó na prensa e também no momento de retirada do comprimido.

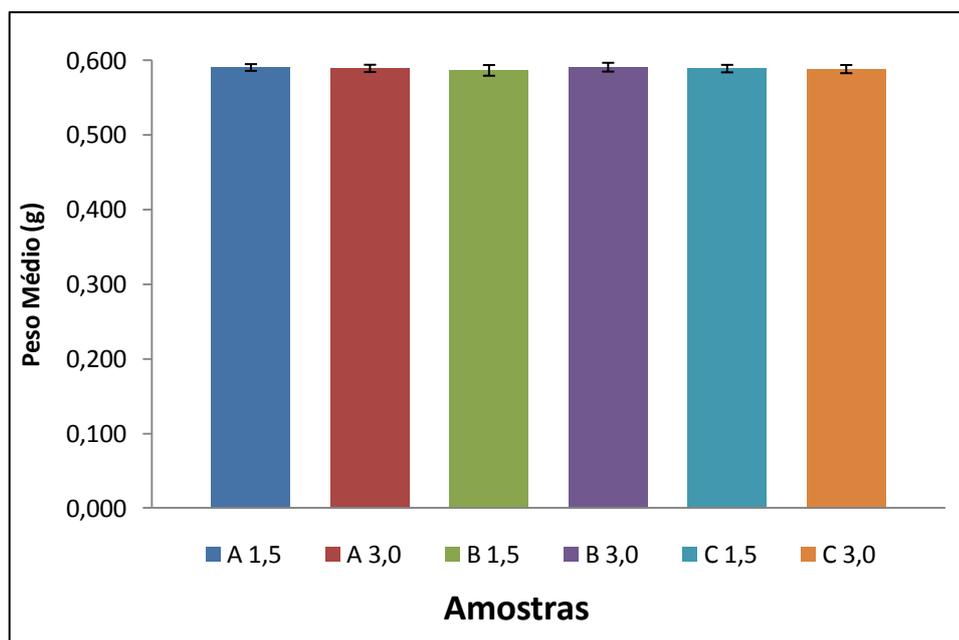
Os comprimidos obtidos apresentaram cor branca, brilho, forma cilíndrica com superfície plana sem fissuras ou irregularidades.

#### **4.3.1 Peso Médio**

Na tabela 7 são encontrados os valores obtidos no ensaio de peso médio para os comprimidos com quantidade total de 25,00% de HPMC. Na figura 7 encontra-se a representação gráfica desses valores.

**Tabela 7:** Valores referentes ao peso médio (g), para as formulações com 25,00% de HPMC total. (A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

AMOSTRAS	PESO MÉDIO ± DP (g)
A 1,5	0,591 ± 0,004
A 3,0	0,589 ± 0,004
B 1,5	0,587 ± 0,007
B 3,0	0,591 ± 0,005
C 1,5	0,589 ± 0,004
C 3,0	0,588 ± 0,005



**Figura 7:** Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de peso médio, para as amostras com 25,00% de HPMC total. As barras acima das colunas representam o desvio-padrão de cada amostra. (A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

De acordo com os critérios de aceitação da Farmacopéia Brasileira (1988) para comprimidos com massa acima de 250 mg, que é de +/- 5%, os comprimidos deverão pesar no máximo 630 mg e no mínimo 570 mg, a partir disso, podemos observar que todos os lotes estão de acordo com esse critério, como era esperado, uma vez que foram pesados individualmente.

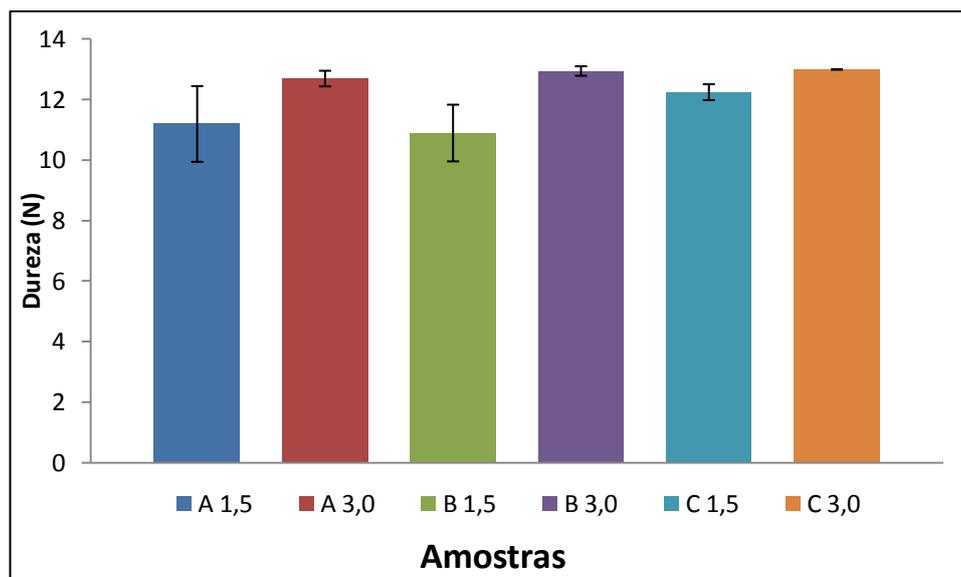
#### 4.3.2 Dureza

A determinação da dureza está relacionada à resistência do comprimido ao esmagamento (GIL, 2007).

A tabela 8 traz os valores encontrados no ensaio de dureza dos comprimidos que continham 25,00% de HPMC total, e a figura 8 traz a representação gráfica desses valores.

**Tabela 8:** Valores referentes a dureza (Newtons), para as formulações com 25% de HPMC total. (A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

AMOSTRAS	DUREZA ± DP (N)
A 1,5	112,0 ± 1,2
A 3,0	127,0 ± 0,2
B 1,5	109,0 ± 0,9
B 3,0	129,0 ± 0,1
C 1,5	122,0 ± 0,2
C 3,0	130,0 ± 0



**Figura 8:** Representação gráfica dos valores obtidos para o ensaio de dureza realizado para as amostras com 25,00% de HPMC total. As barras acima das colunas representam os respectivos desvio-padrão. (A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

Foram testados 10 comprimidos de cada lote, tendo como base o critério de aceitação da Farmacopéia Brasileira (1988) que é de no mínimo 30 N ou 3 Kg/F para durômetros de mola espiral. É possível observar que para todos os lotes foram obtidos valores acima do mínimo necessário, demonstrando assim a conformidade com a norma.

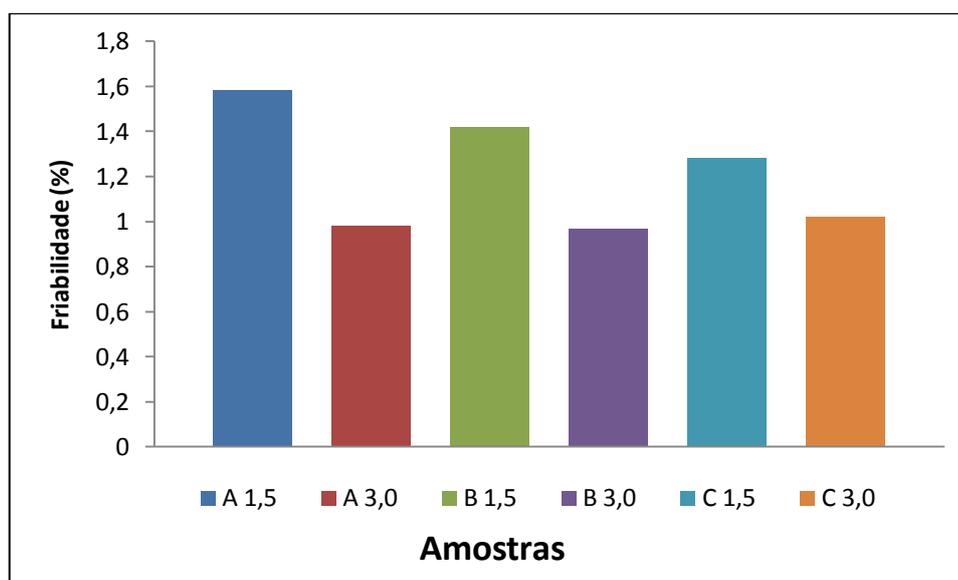
Outra observação pertinente recai sobre a força de compressão aplicada. As formulações que sofreram forças de compressão de 3,0 toneladas apresentaram maior resistência mecânica observada pelo ensaio de dureza, em comparação àquelas que tiveram aplicadas forças de compressão de 1,5 toneladas. Esse fato era esperado, uma vez que, houve diferença no processo de produção com a aplicação de forças de compressão diferentes, gerando uma resistência mecânica maior nas formulações preparadas com maior força.

### 4.3.3 Friabilidade

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao atrito (GIL, 2007) O teste de friabilidade, realizado segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), obteve os valores relacionados na tabela 9, que estão representados graficamente na figura 9.

**Tabela 9:** Valores referentes friabilidade ( %), para as formulações com 25% de HPMC total.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

AMOSTRAS	FRIABILIDADE (%)
A 1,5	1,58
A 3,0	0,98
B 1,5	1,42
B 3,0	0,97
C 1,5	1,28
C 3,0	1,02



**Figura 9:** Representação gráfica dos valores obtidos para o ensaio de friabilidade das amostras com 25,00% de HPMC total.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

Como critério de aceitação a Farmacopéia Brasileira (1988) permite no máximo 1,5% de diferença de massa. Perante esse critério todas as formulações estão de acordo, com exceção do lote A 1,5 que obteve um valor um pouco superior, de 1,58%. Foi observado também, que os comprimidos produzidos com 1,5 toneladas apresentaram-se mais friáveis do

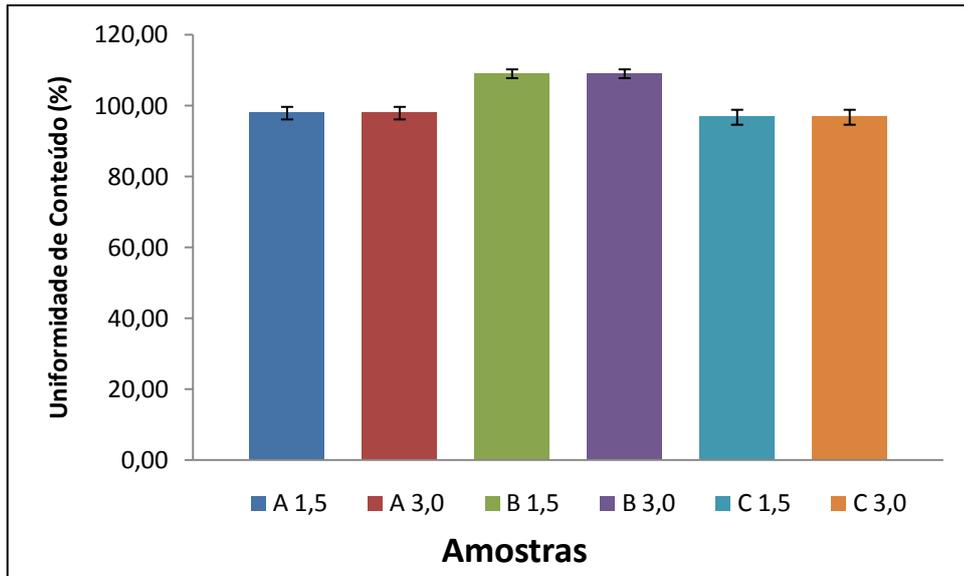
que aqueles produzidos com 3,0 toneladas, assim como foi observado no item dureza (4.3.2), as formulações preparadas com força de compressão maior mostraram-se mais resistentes.

#### 4.3.4 Uniformidade de Conteúdo

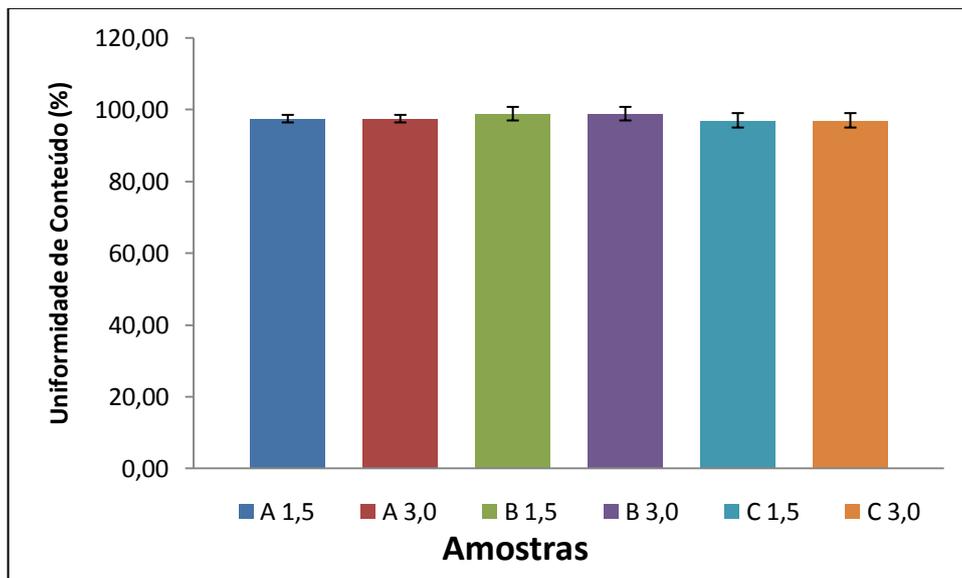
Na tabela 10 encontram-se os valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo realizado para todas as amostras produzidas. Nas figuras 10, 11 e 12 encontram-se as representações gráficas desses valores para 12,50%, 18,75% e 25,00% de HPMC total, respectivamente.

**Tabela 10:** Média dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo em porcentagem  $\pm$  desvio-padrão, para amostras com 12,50, 18,75 e 25% de HPMC total.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

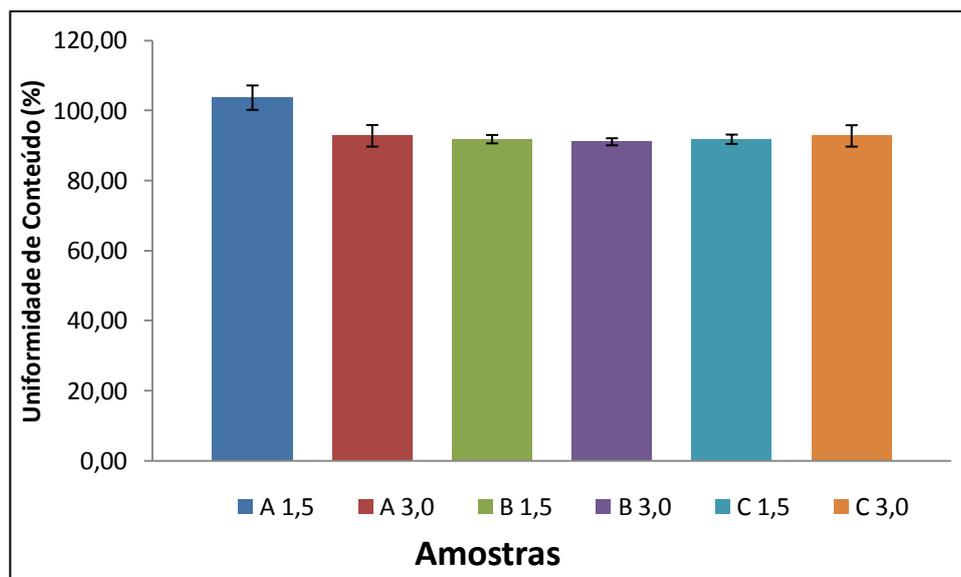
Quantidade de HPMC	Amostras					
	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
<b>12,50%</b>	97,92 $\pm 1,77$	97,92 $\pm 1,77$	109,03 $\pm 1,24$	109,03 $\pm 1,24$	96,76 $\pm 2,11$	96,76 $\pm 2,11$
<b>18,75%</b>	97,45 $\pm 1,05$	97,45 $\pm 1,05$	98,84 $\pm 1,89$	98,84 $\pm 1,89$	96,99 $\pm 2,01$	96,99 $\pm 2,01$
<b>25,00%</b>	103,10 $\pm 3,48$	92,87 $\pm 3,08$	91,92 $\pm 1,20$	91,92 $\pm 1,01$	91,89 $\pm 1,33$	91,89 $\pm 3,05$



**Figura 10:** Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo 12,50%.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)



**Figura 11:** Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo 18,75%.  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)



**Figura 12:** Representação gráfica dos valores obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo 25,00% (A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

Segundo a Farmacopéia Americana (USP, 2007), ensaio de uniformidade de conteúdo é um teste exigido para comprimidos com conteúdo de fármaco até 25% do total da formulação. Ainda de acordo com a USP, o limite de variação tolerável para esse teste está em +/-10%. Este ensaio foi realizado para todos os lotes produzidos, e foram encontrados valores dentro desse limite de variação aceito pela Farmacopéia Americana (USP, 2007), significando que todos os lotes foram aprovados nesse ensaio.

#### 4.3.5 Perfil de Dissolução

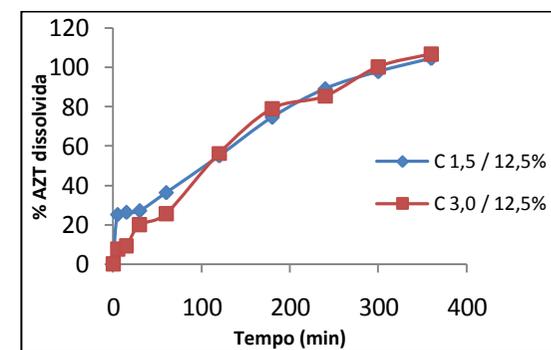
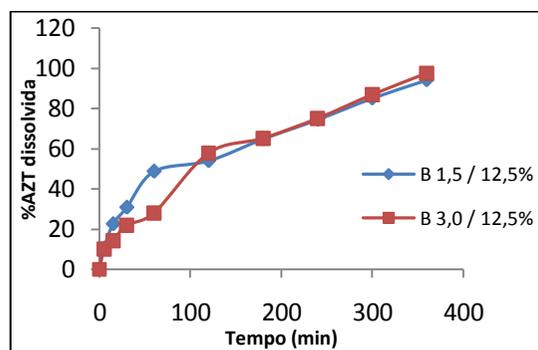
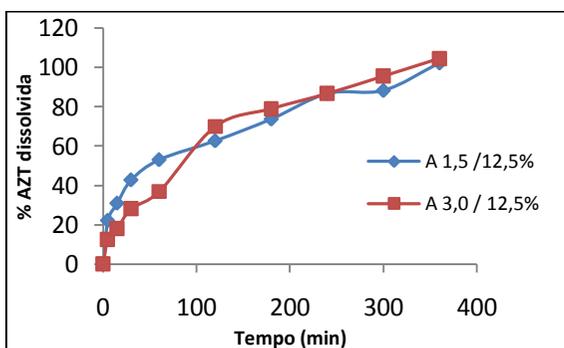
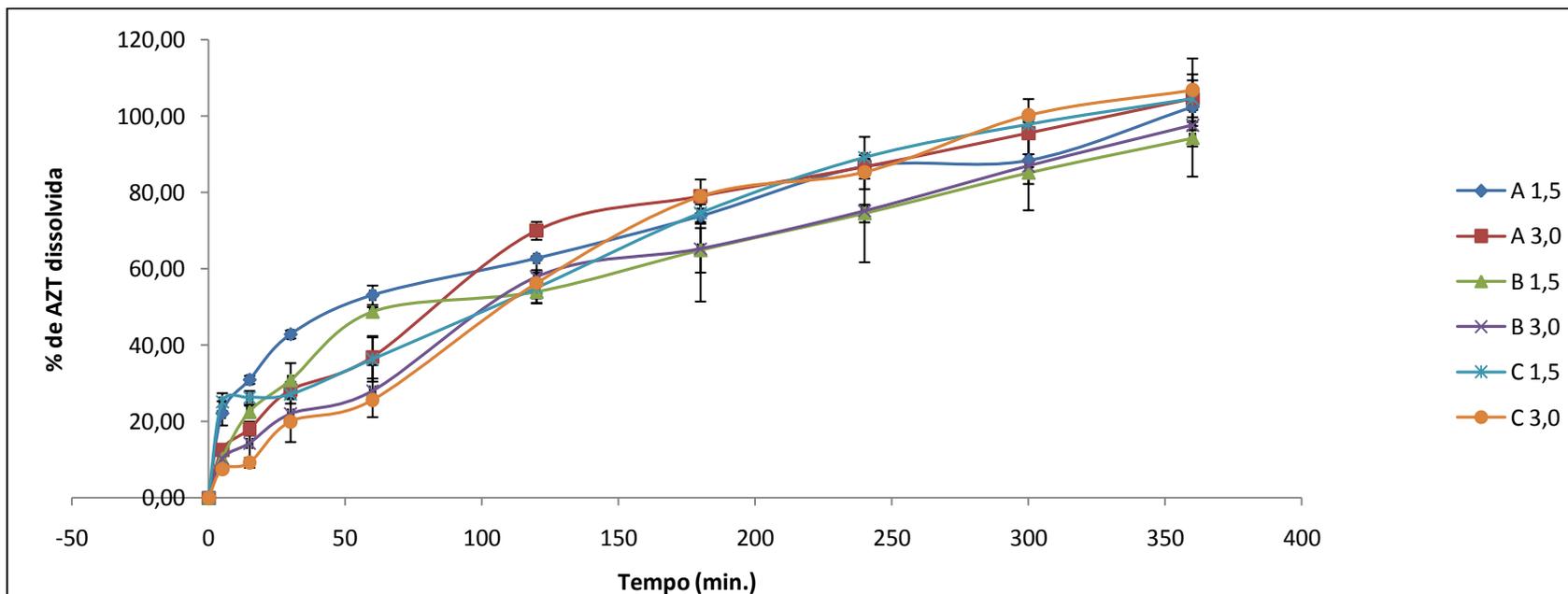
Todas as formulações passaram por testes de dissolução, a fim de avaliar “*in vitro*” a liberação do fármaco. O número de amostras utilizadas para cada formulação nesse teste foi de 3 comprimidos.

Na tabela 11, encontra-se a massa de zidozudina dissolvida, para as amostras contendo 12,50% de HPMC total, e logo após os perfis de dissolução das amostras (fig. 13).

**Tabela 11:** Massa (mg) de zidovudina dissolvida para a formulação contendo 12,5% de HPMC total (n=3).  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

<b>Tempo (min)</b>	<b>Amostras</b>					
	<b>A 1,5</b>	<b>A 3,0</b>	<b>B1,5</b>	<b>B 3,0</b>	<b>C 1,5</b>	<b>C 3,0</b>
<b>5</b>	65,16	36,89	32,38	31,97	72,95	21,72
<b>15</b>	90,94	53,07	70,67	44,85	76,22	26,76
<b>30</b>	125,87	82,88	96,47	68,87	78,70	58,06
<b>60</b>	156,07	108,33	152,74	87,69	105,36	74,36
<b>120</b>	184,39	205,65	169,16	181,21	159,62	163,29
<b>180</b>	216,96	232,19	203,29	204,34	216,65	229,36
<b>240</b>	255,03	254,78	233,50	235,38	258,82	247,84
<b>300</b>	259,69	280,77	266,74	272,32	284,01	291,00
<b>360</b>	300,86	307,30	295,24	305,59	303,59	310,21

**Figura 13:** Perfil de dissolução das amostras contendo 12,50% de HPMC total, barras em cada ponto indicam o desvio-padrão (n=3). Em seguida os perfis das formulações A, B e C separados



Nas formulações contendo 12,50% de HPMC total, foi alcançada uma taxa liberação entre 94,27 a 106,87% num período de 360 minutos, ou seja, em 6 horas, como é possível observar na figura 13.

Foi possível notar também, que até o período de 60 minutos, a formulação A 1,5 apresentou taxa de dissolução maior que a formulação A 3,0, o mesmo ocorreu com a formulação B 1,5 em relação a B 3,0, e C 1,5 em relação a C 3,0. As formulações que apresentaram taxas de dissolução maiores foram aquelas produzidas com o uso de força de compressão menor, sugerindo que nesse intervalo de tempo as diferentes forças de compressão tiveram influência sobre o sistema, isso talvez se deva a menor proporção do polímero nas formulações, e a camada de gel ainda não totalmente formada. Após esse intervalo de tempo pode-se perceber uma uniformidade da taxa de dissolução as formulações.

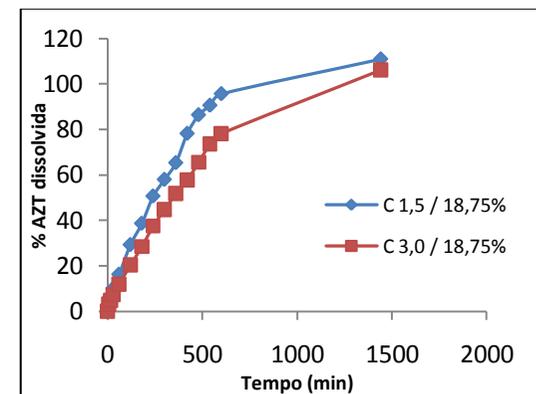
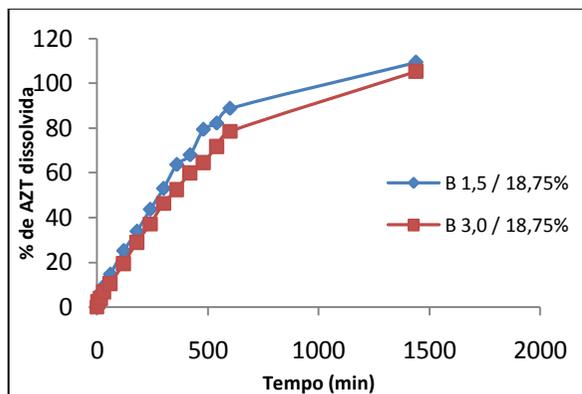
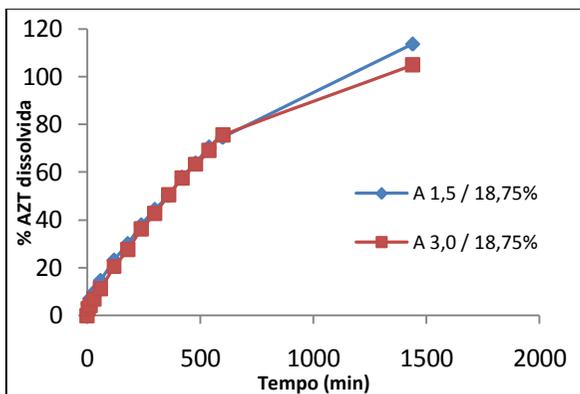
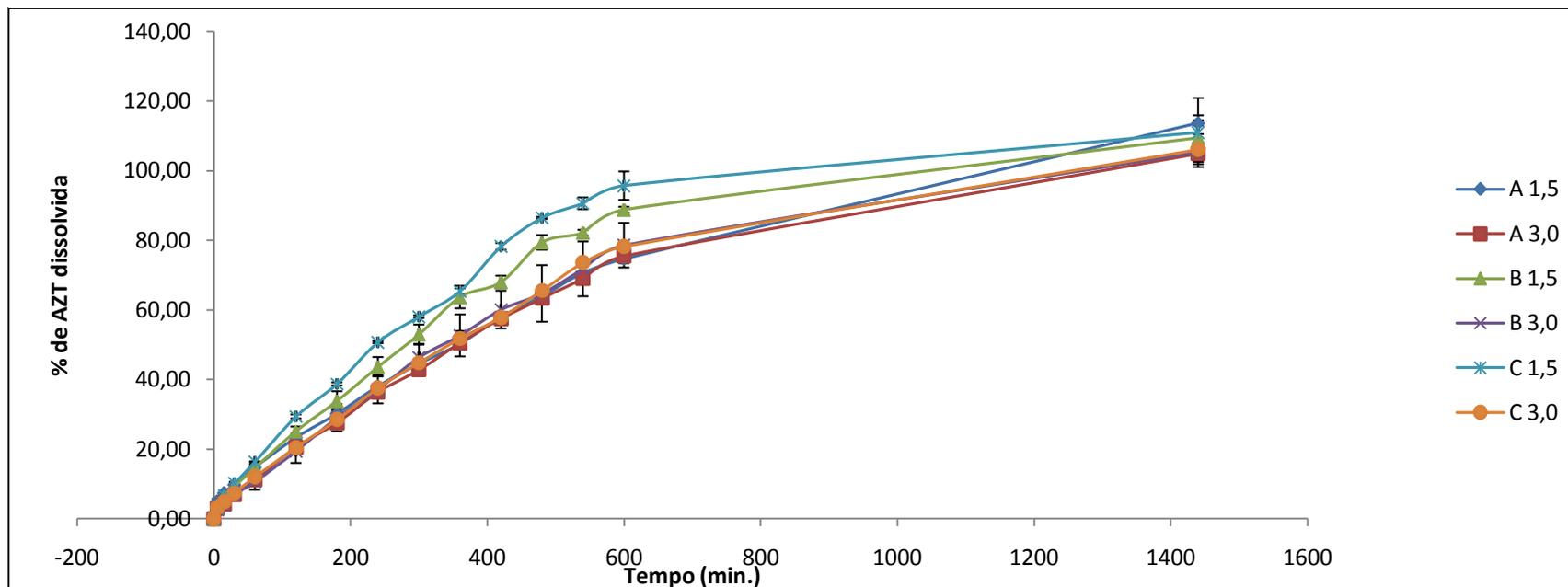
Em relação às diferentes viscosidades geradas em favor das misturas do HPMC K100LV e K4M, não foi possível observar diferenças significativas, uma vez que a taxa de liberação de todas as formulações foi próxima.

Na tabela 12, encontram-se a massa de zidovudina dissolvida para as amostras que continham 18,75% de HPMC total na formulação, e logo após os perfis de dissolução dessas amostras (fig. 14).

**Tabela 12:** Massa (mg) de zidovudina dissolvida para a formulação contendo 18,75% de HPMC total (n=3).  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

<b>Tempo (min)</b>	<b>Amostras</b>					
	<b>A 1,5</b>	<b>A 3,0</b>	<b>B1,5</b>	<b>B 3,0</b>	<b>C 1,5</b>	<b>C 3,0</b>
<b>5</b>	14,67	8,93	11,15	7,30	8,61	9,51
<b>15</b>	21,64	12,51	18,75	11,35	18,98	14,81
<b>30</b>	28,56	20,45	27,46	20,60	29,33	22,02
<b>60</b>	43,11	33,44	43,25	31,71	47,34	35,99
<b>120</b>	68,06	61,56	74,41	58,18	85,25	61,28
<b>180</b>	88,18	82,64	100,15	86,86	112,52	85,38
<b>240</b>	111,21	109,08	129,22	111,27	147,40	112,66
<b>300</b>	130,10	128,29	156,98	138,93	168,71	134,34
<b>360</b>	146,79	151,53	188,66	157,81	190,04	155,32
<b>420</b>	169,48	172,52	201,49	180,07	227,47	173,63
<b>480</b>	186,88	190,02	235,21	194,00	251,33	196,71
<b>540</b>	206,50	207,12	243,54	215,13	263,52	220,73
<b>600</b>	218,19	226,52	263,14	235,56	278,30	234,71
<b>1440</b>	332,39	314,83	324,39	317,54	322,75	319,84

**Figura 14:** Perfil de dissolução das amostras contendo 18,75% de HPMC total, barras em cada ponto indicam o desvio-padrão (n=3). Em seguida o perfil das formulações A, B e C separados.



As amostras que continham 18,75% de HPMC total alcançaram 100% de liberação em 1440 minutos (24 horas), sendo que todas atingiram em torno de 50% de liberação em 360 minutos, como mostra a figura 14.

Foi possível perceber, que as formulações B 1,5 e C 1,5, tiveram uma taxa de liberação maior que as outras, a partir do período de 360 minutos, porém no final dos 1440 minutos, ou 24 horas, as taxas de liberação de todas as formulações foram equivalentes.

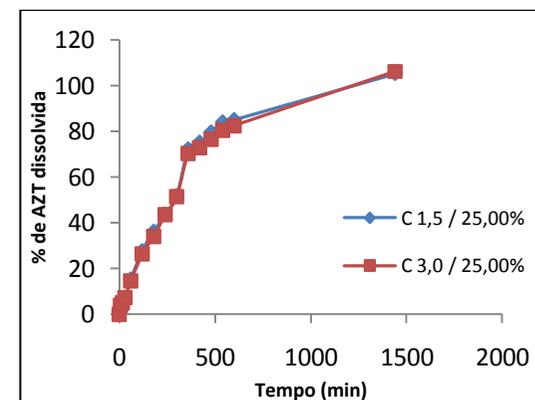
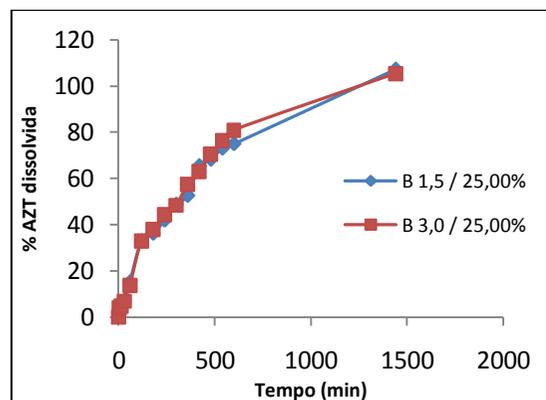
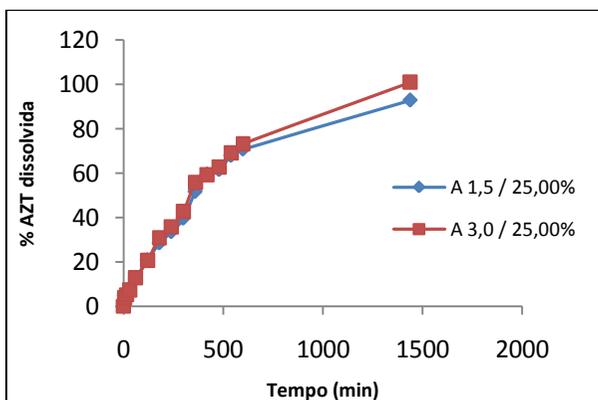
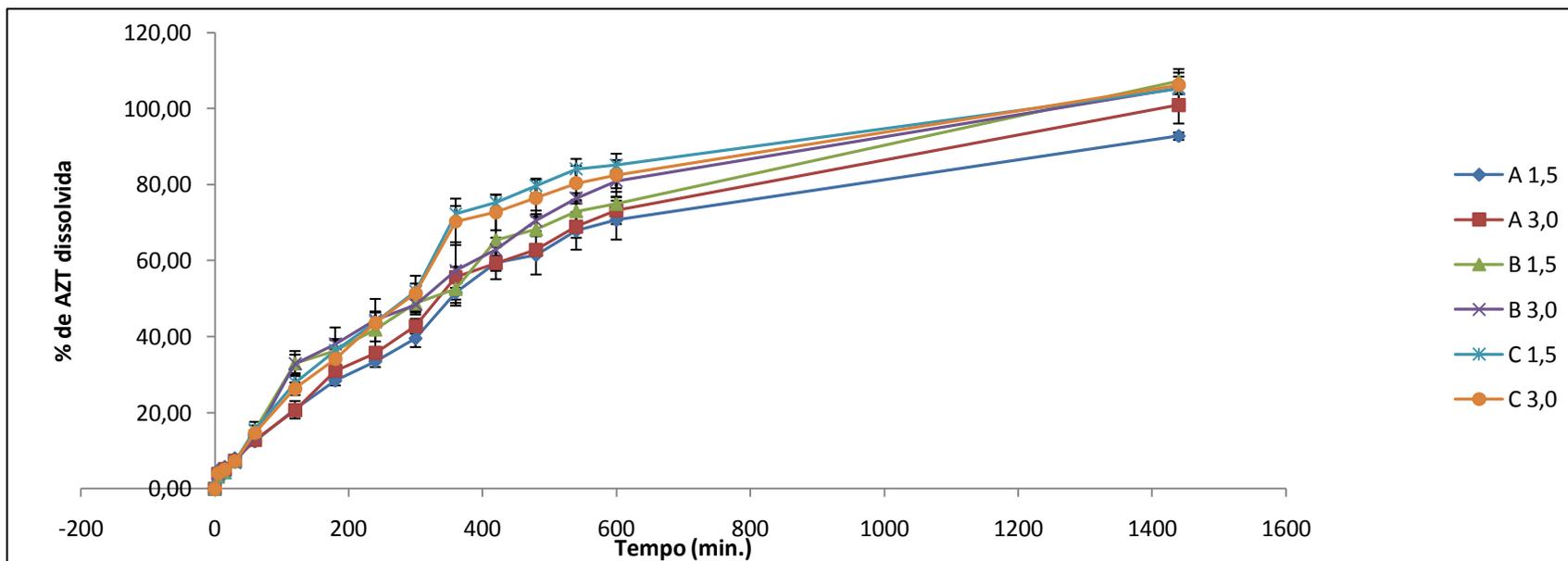
Não é possível saber com certeza, o que ocorreu para tal comportamento, porém, as duas formulações mencionadas acima, foram produzidas com força de compressão de 1,5 toneladas, isso explicaria a diferença das formulações produzidas com 3,0 toneladas. Outro fator que deve ser observado também, é que essas duas formulações possuem viscosidade menor que a formulação A.

A seguir, encontra-se a tabela 13, com a quantidade de massa dissolvida de zidovudina das amostras que continham 25,00% de HPMC total, e logo após a figura 15, com os perfis de dissolução dessas amostras.

**Tabela 13:** Massa (mg) de zidovudina dissolvida para a formulação contendo 25,00% de HPMC total (n=3).  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

<b>Tempo (min.)</b>	<b>Amostras</b>					
	<b>A 1,5</b>	<b>A 3,0</b>	<b>B 1,5</b>	<b>B 3,0</b>	<b>C 1,5</b>	<b>C 3,0</b>
<b>5</b>	15,16	10,66	8,77	10,57	8,77	11,15
<b>15</b>	17,87	14,46	11,90	13,07	11,49	14,06
<b>30</b>	24,96	20,61	19,90	18,79	19,57	20,20
<b>60</b>	38,67	35,59	42,00	37,60	42,57	40,75
<b>120</b>	64,83	57,45	90,91	89,90	76,64	73,32
<b>180</b>	88,49	86,19	99,78	103,92	100,03	95,03
<b>240</b>	104,29	99,35	115,46	121,36	120,71	121,31
<b>300</b>	123,12	119,19	134,41	132,27	143,08	143,20
<b>360</b>	160,60	155,07	144,95	156,81	199,30	195,65
<b>420</b>	184,86	165,35	180,44	171,93	207,44	202,60
<b>480</b>	191,29	175,03	188,09	192,85	219,62	212,98
<b>540</b>	211,27	192,18	201,25	209,01	231,76	223,68
<b>600</b>	220,05	203,96	206,64	221,29	234,52	229,80
<b>1440</b>	288,78	281,09	295,51	299,10	289,83	295,72

**Figura 15:** Perfil de dissolução das amostras contendo 25,00% de HPMC total, barras em cada ponto indicam o desvio-padrão (n=3). Em seguida o perfil das formulações A, B e C separados.



As formulações que continham 25% de quantidade total de HPMC apresentaram uma porcentagem de 92,96 a 107,17% de zidovudina dissolvida num período de 24 horas.

As formulações C 1,5 e C 3,0 mostraram uma pequena vantagem com relação à taxa de zidovudina liberada no período de 300 a 480 minutos. Com essa porcentagem total de polímero, não foi possível notar diferenças entre as variações de força de compressão, pois quando comparados os perfis de liberação das misturas iguais, porém com forças de compressão diferentes (A 1,5 x A 3,0, B 1,5 x B 3,0, C 1,5 x C 3,0), nota-se que os perfis de liberação do fármaco são bem semelhantes.

Com relação às diferentes viscosidades das misturas, também não é possível concluir que estas foram significativas para influenciar a taxa de liberação do fármaco, pois as diferenças na liberação do fármaco, observadas no ensaio de dissolução não foram tão expressivas.

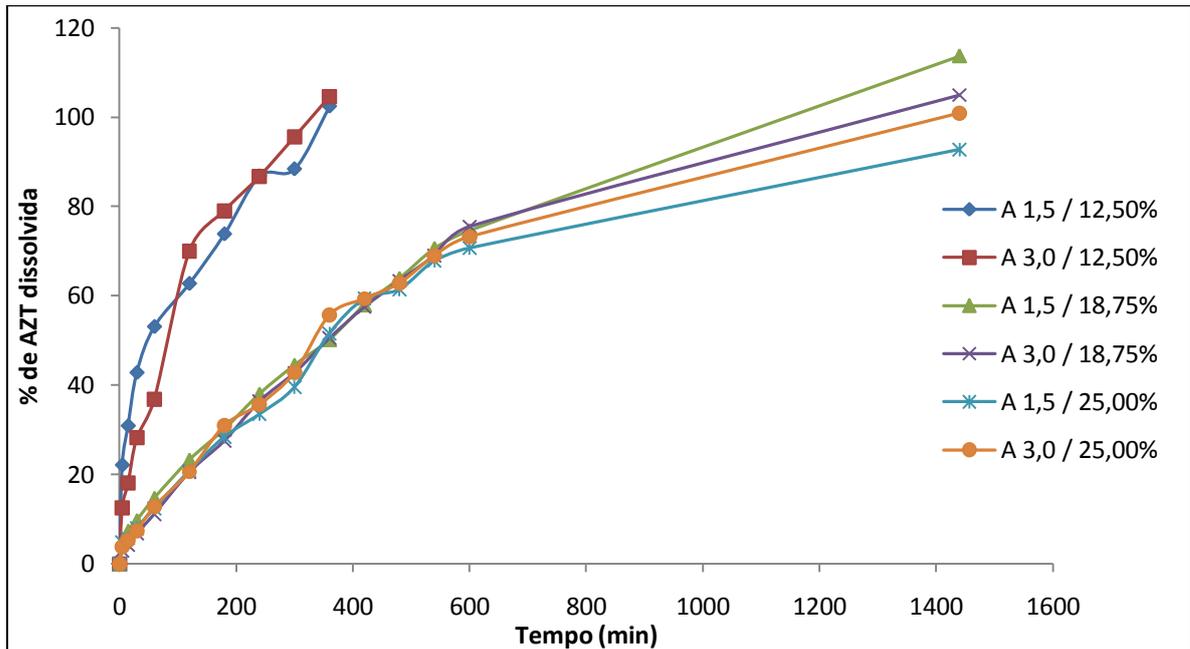
Segundo Ravi *et al.* (2008) a taxa de liberação do fármaco da matriz diminui com o aumento na proporção de polímero devido ao aumento da resistência do gel, assim como pela formação de uma camada de gel com um longo caminho difusional. Essa premissa foi observada nesse experimento, visto que as formulações com 12,5% de HPMC tiveram 100% de dissolução de zidovudina em 6 horas, enquanto que as formulações com 18,75 e 25,00% alcançaram 100% de liberação com 24 horas. Portanto, com redução de 50% do total de polímero da formulação, o tempo total de liberação caiu para 25% do tempo obtido, quando comparado com a formulação de 25,00% de HPMC total.

Com relação à influência das diferentes forças de compressão, no geral, não foi possível observar variações significativas entre as formulações produzidas com 1,5 toneladas e as produzidas com 3,0 toneladas. Com exceção das formulações com 12,50% de HPMC, onde foi possível verificar variações condizentes com diferenças geradas pelas forças de compressão, ou seja, os comprimidos produzidos com a força de compressão menor liberaram o fármaco mais rapidamente, mas somente até o tempo de 60 minutos.

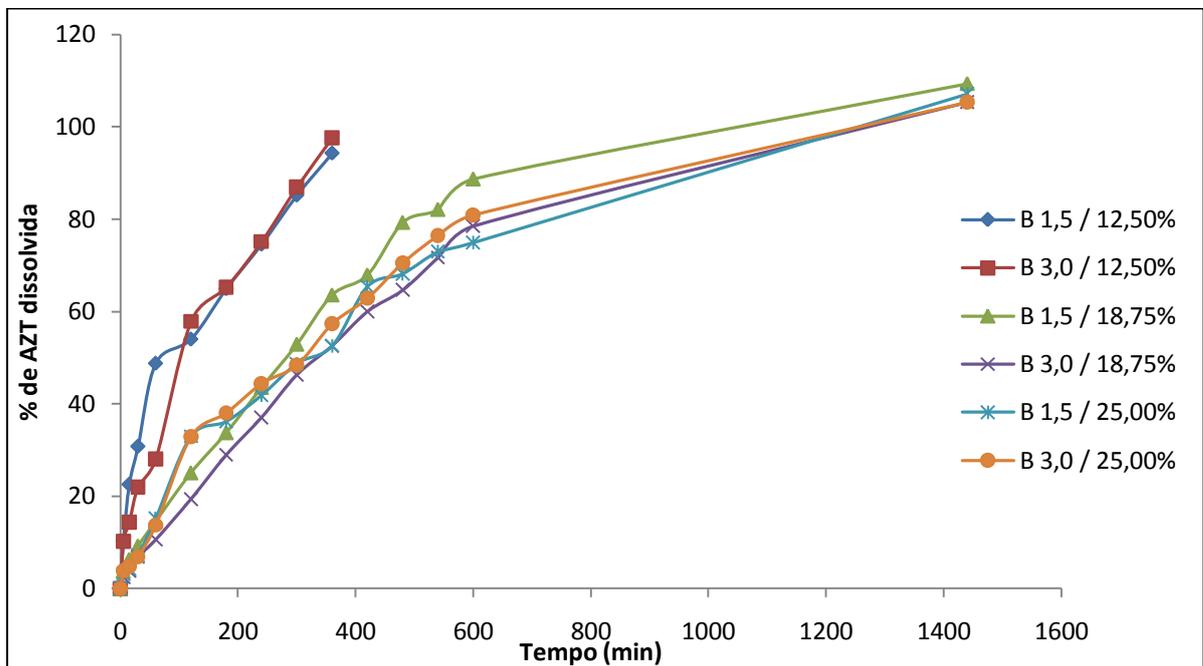
O mesmo se pode dizer das diferenças de viscosidade geradas pelas misturas de polímeros em cada formulação, não foi possível perceber diferenças significativas provenientes das variações de viscosidade, pois foi observado que o perfil de dissolução para todas as formulações foram semelhantes.

Nas figuras 16, 17 e 18, tem-se respectivamente, comparações dos perfis de dissolução de todas as formulações com mistura A, todas com mistura B e C.

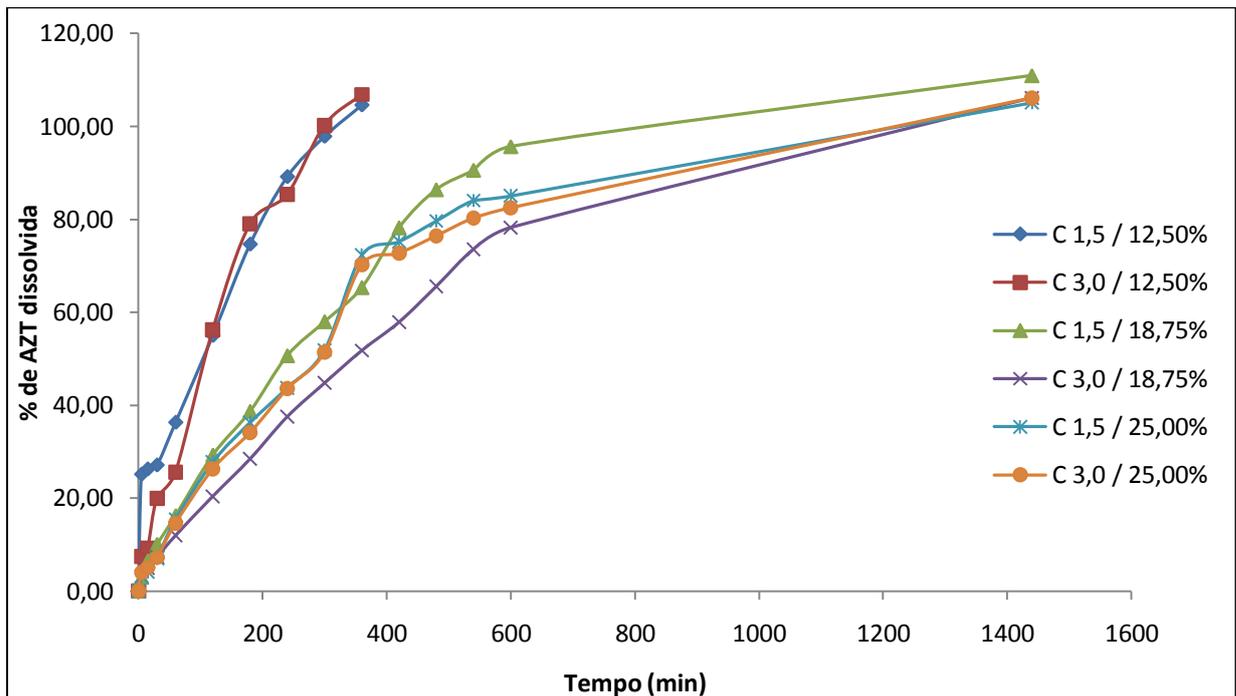
**Figura 16:** Comparação dos perfis de dissolução de todas as amostras contendo a mistura A.



**Figura 17:** Comparação dos perfis de dissolução de todas as amostras contendo a mistura B.



**Figura 18:** Comparação dos perfis de dissolução de todas as amostras contendo a mistura C.



Nas figuras 16, 17 e 18 são apresentadas comparações entre as formulações A, B e C respectivamente, em todas as proporções de HPMC total.

A partir dessas figuras, pode-se perceber as diferenças nos perfis de liberação, das formulações preparadas com 12,50 % de polímero das demais. O tempo de dissolução dessas formulações é bem reduzido quando comparado, com que formulações que continham 18,75 e 25,00% de HPMC. Isso deve acontecer, porque as formulações com 12,50% de HPMC, não contém quantidade suficiente de polímero para formar uma barreira de gel tão resistente quanto as outras formulações.

Na figura 16, é possível notar que, até o tempo de 600 minutos o comportamento de dissolução das amostras A com 18,75 e 25,00% são parecidos, diferenciando desse intervalo de tempo para frente, finalizando com uma liberação um pouco maior das formulações com 18,75% de HPMC total.

Na figura 17 e 18, é possível notar que as B e C com HPMC total de 25,00% possuem um perfil de liberação bem parecido, enquanto que as formulações B e C preparadas com 18,75% de HPMC apresentaram maiores diferenças nos perfis, porém ao final de 1440 minutos todas apresentam uma taxa de liberação muito próxima.

#### 4.3.6 Cinética de Liberação

A cinética de liberação do AZT das matrizes hidrofílicas foi estudada com o auxílio de alguns modelos matemáticos na tentativa de prever o mecanismo de liberação do fármaco. Na tabela 14 são apresentados os valores de coeficiente de determinação ( $R^2$ ) obtidos através de construção de gráficos nos modelos de Ordem Zero (tempo em função da quantidade não dissolvida de fármaco) comparados com Primeira Ordem (tempo em função do log da % não dissolvida de fármaco) e Higuchi (raiz quadrada do tempo em função da % dissolvida).

No apêndice A, podem ser observados os gráficos utilizados para obtenção destes resultados.

**Tabela 14:** Tabela valores de  $R^2$  (coeficiente de determinação) referentes a cinética de liberação de AZT, obtidos através da construção de gráficos para modelo de Ordem 0 (t x QND), 1ª Ordem (t x log %ND), e Higuchi ( $\sqrt{t}$  x %D). Os valores em negrito representam os valores de  $R^2$  mais elevados, indicando o modelo cinético mais adequado a amostra.

AMOSTRAS	QUANTIDADE DE HPMC TOTAL								
	12,50%			18,75%			25,00%		
	Ordem 0	1ª Ordem	Higuchi	Ordem 0	1ª Ordem	Higuchi	Ordem 0	1ª Ordem	Higuchi
<b>A 1,5</b>	0,8729	0,9701	<b>0,9778</b>	0,9075	<b>0,9892</b>	0,9860	0,8241	<b>0,9929</b>	0,9650
<b>A 3,0</b>	0,9186	0,9789	<b>0,9885</b>	0,8754	<b>0,9877</b>	0,9747	0,8477	<b>0,9930</b>	0,9763
<b>B 1,5</b>	0,9052	0,9468	<b>0,9876</b>	0,7963	<b>0,9677</b>	0,9587	0,8374	<b>0,9895</b>	0,9837
<b>B 3,0</b>	0,9555	0,8952	<b>0,9876</b>	0,8549	<b>0,9845</b>	0,9729	0,8113	<b>0,9869</b>	0,9747
<b>C 1,5</b>	0,9473	0,9092	<b>0,9770</b>	0,7503	0,9334	<b>0,9437</b>	0,7477	<b>0,9804</b>	0,9405
<b>C 3,0</b>	0,9603	<b>0,9839</b>	0,9772	0,8621	<b>0,9796</b>	0,9735	0,7741	<b>0,9843</b>	0,9521

As formulações que continham 12,50% de HPMC total apresentaram um  $R^2$  maior para o modelo de Higuchi, exceto a formulação C 3,0.

Ao passo que as formulações que continham 18,75% e 25,00% de HPMC total apresentaram  $R^2$  maior para o modelo de Primeira Ordem, com exceção apenas para a formulação C 1,5 com 18,75% de HPMC.

Porém é possível perceber que, em alguns casos como, por exemplo, na formulação A 1,5 com 12,50% de HPMC total, nas formulações A 1,5 e C 3,0 com 18,75% de HPMC total e na formulação B 1,5 com 25,00% de HPMC total, os valores de  $R^2$  estão muito próximos, impedindo uma indicação exata do modelo cinético envolvido na liberação.

Esses resultados sugerem que o mecanismo de liberação dos fármacos possa estar mudando de acordo com a mudança na concentração total de HPMC.

O processo de liberação de fármacos inseridos num sistema matricial hidrofílico pode sofrer interferência de vários fatores, incluindo faixas de pHs dos meios de dissolução, presença de eletrólitos, peso molecular, viscosidade do polímero, formato da matriz e a relação concentração polímero-fármaco. A concentração de polímero, entretanto é o fator principal por condicionar a formação da camada de gel que circunda a matriz. A espessura dessa camada condiciona a velocidade de dissolução, difusão do fármaco e erosão do sistema (CAVALCANTI, 1999).

Em seguida foi calculado o  $n$  (coeficiente de liberação), através da equação de Korsmeyer *et al.* (1983). Essa equação é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte de fármaco que obedece as leis de Fick ou transporte Fickiano, e outro em consequência dos fenômenos de inchamento/relaxamento do gel (expansão dinâmica) e que envolve a transição de um estado semi-rígido a outro mais flexível, chamado transporte Caso II. De acordo com a forma geométrica da preparação, variam os valores de  $n$  usados para interpretar e caracterizar o mecanismo de liberação. O cilindro é a forma geométrica mais comum dos comprimidos, neste caso, quando  $n$  é igual a 0,45, o mecanismo principal que controla a liberação do fármaco no sistema é a difusão pura (difusão Fickiana clássica). Quando  $n$  assume valor de 0,89, a equação corresponde à cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismos de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão). Outros valores de  $n$  ( $0,45 < n < 0,89$ ) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte caso II (LOPES, 2005).

Através da tabela 15, podemos observar os valores de  $n$  obtidos para todas as formulações. Para as formulações com 12,50% de HPMC encontramos valores de  $n$  menores que 0,45 nas amostras A 1,5, A 3,0 e C 1,5, que indicam que o mecanismo de liberação do fármaco é dado por difusão Fickiana. As outras amostras obtiveram valores de  $n$  entre 0,45 e 0,89, portando provavelmente o mecanismo de liberação seja anômalo, porém os valores estão mais próximos do fenômeno de difusão do que de erosão.

Para as formulações com 18,75% e 25,00% de HPMC, pode-se observar que todos os valores de  $n$  estão entre 0,45 e 0,89, sugerindo um mecanismo de liberação do tipo anômalo, ou seja, a liberação é dependente tanto do fenômeno de difusão quanto do fenômeno de erosão, porém diferentemente do que ocorrem com as formulações de 12,50% de HPMC, os valores se encontram mais próximos do fenômeno Caso II (erosão).

Assim como observado por RAVI *et al.* (2008) os valores de  $n$  aumentam quando a proporção de polímero aumenta na formulação. Portanto é possível supor que os fenômenos de erosão dos polímeros estão mais presentes conforme há um aumento de concentração de polímero, já o mecanismo de difusão diminui com o aumento da proporção de polímero.

**Tabela 15:** Valores de  $n$  (coeficiente de liberação) para as amostras.

<b>Polímeros totais</b>	<b>Amostras</b>	<b><math>n</math></b>
<b>12,50%</b>	A 1,5	<b>0,3616</b>
	A 3,0	<b>0,4461</b>
	B 1,5	<b>0,5343</b>
	B 3,0	<b>0,5251</b>
	C 1,5	<b>0,2331</b>
	C 3,0	<b>0,6378</b>
<b>18,75%</b>	A 1,5	<b>0,5707</b>
	A 3,0	<b>0,7108</b>
	B 1,5	<b>0,6569</b>
	B 3,0	<b>0,7538</b>
	C 1,5	<b>0,7307</b>
	C 3,0	<b>0,6892</b>
<b>25,00%</b>	A 1,5	<b>0,5981</b>
	A 3,0	<b>0,6610</b>
	B 1,5	<b>0,7303</b>
	B 3,0	<b>0,7081</b>
	C 1,5	<b>0,7462</b>
	C 3,0	<b>0,6794</b>

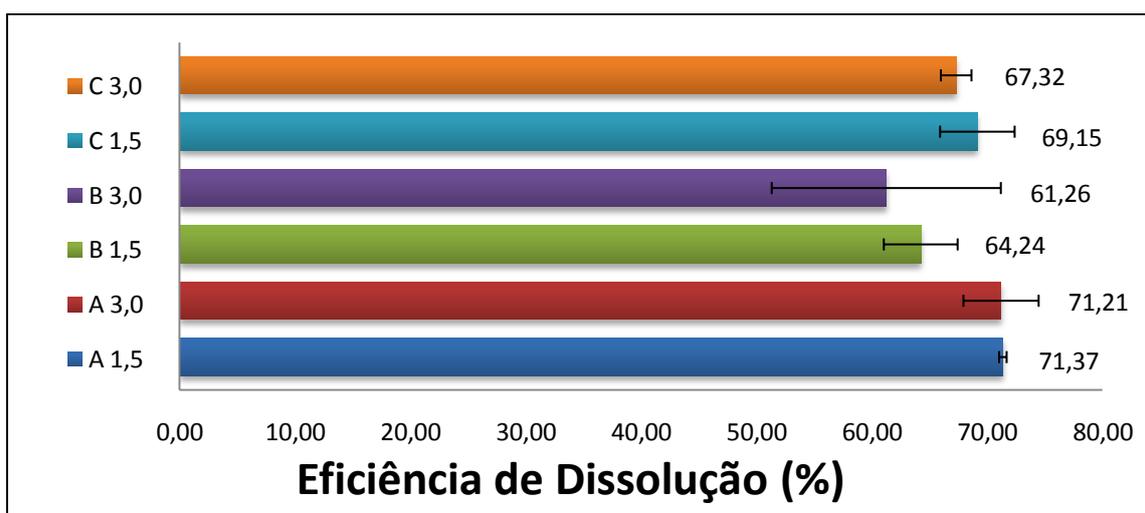
### 4.3.7 Eficiência de Dissolução

A partir dos perfis de dissolução de cada formulação foi possível calcular o parâmetro Eficiência de Dissolução (ED%). Esse parâmetro é bastante útil quando se deseja comparar formulações diferentes.

As tabelas 16, 17 e 18, em seguida trazem os valores obtidos no cálculo da Eficiência de Dissolução (ED) para as amostras contendo 12,50%, 18,75% e 25,00%, respectivamente de HPMC total. Em seguida a cada tabela encontram-se as representações gráficas desses resultados (fig. 19, 20 e 21).

**Tabela 16:** Valores de eficiência de dissolução (%) para cada amostra, Média (%), Desvio-Padrão e Coeficiente de Variação (%), para formulação com polímeros totais de 12,50%  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

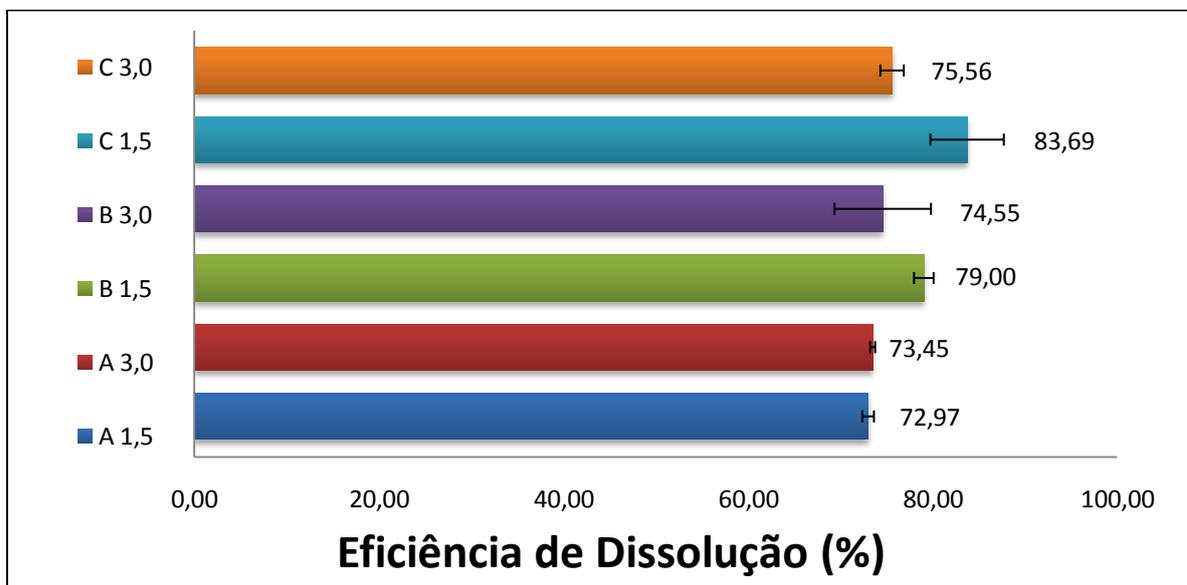
Amostras	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
1	71,73	68,24	66,42	52,21	66,09	67,14
2	71,27	74,70	60,57	71,89	75,53	68,72
3	71,10	70,68	65,75	59,57	68,84	66,08
<b>Média</b>	<b>71,37</b>	<b>71,21</b>	<b>64,24</b>	<b>61,26</b>	<b>69,15</b>	<b>67,32</b>
<b>DP</b>	0,33	3,26	3,20	9,93	3,23	1,33
<b>CV</b>	0,46	4,58	4,98	16,22	4,68	1,97



**Figura 19:** Valores de ED (%) para as amostras contendo 12,50% de HPMC total. As barrinhas indicam os respectivos desvios-padrão.

**Tabela 17:** Valores de eficiência de dissolução (%) para cada amostra, Média (%), Desvio-Padrão e Coeficiente de Variação (%), para formulação com polímeros totais de 18,75%  
(A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

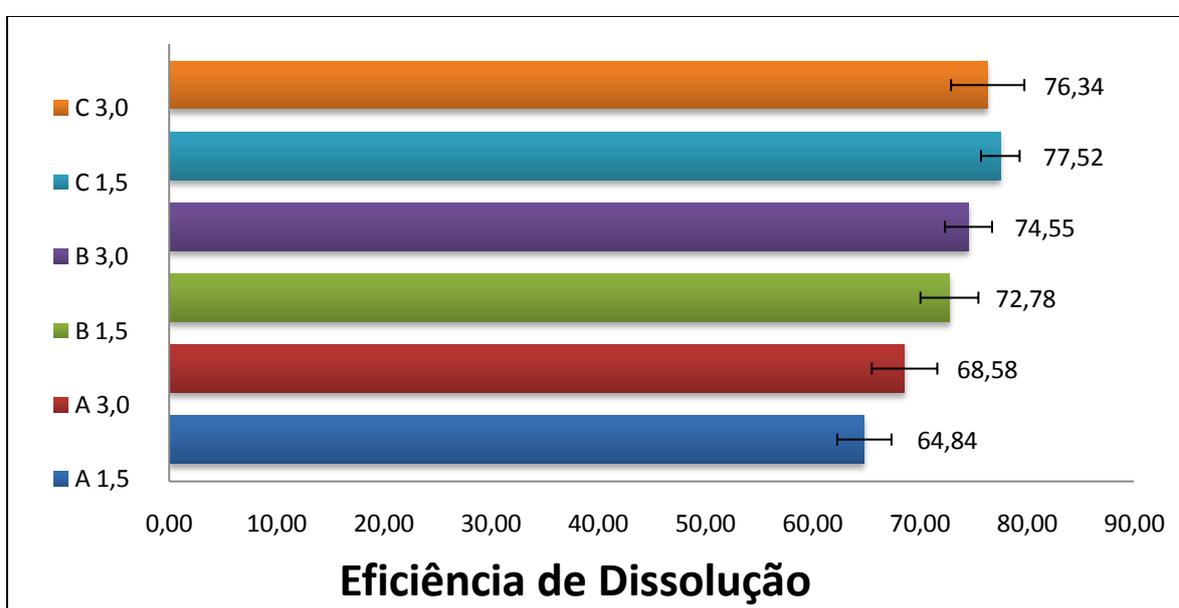
Amostras	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
1	72,26	73,58	79,32	80,52	79,27	74,21
2	73,45	73,14	77,82	70,80	87,01	76,74
3	73,19	73,64	79,85	72,31	84,79	75,72
<b>Média</b>	<b>72,97</b>	<b>73,45</b>	<b>79,00</b>	<b>74,55</b>	<b>83,69</b>	<b>75,56</b>
<b>DP</b>	0,63	0,27	1,06	5,23	3,98	1,27
<b>CV</b>	0,86	0,37	1,34	7,02	4,76	1,68



**Figura 20:** Valores de ED (%) para as amostras contendo 18,75% de HPMC total. As barrinhas indicam os respectivos desvio-padrão.

**Tabela 18:** Valores de eficiência de dissolução (%) para cada amostra, Média (%), Desvio-Padrão e Coeficiente de Variação (%), para formulação com polímeros totais de 25,00% (A: 75% K4M; 25% K100LV / B: 50% K4M; 25% K100LV / C: 25% K4M; 75% K100LV)

Amostras	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
1	62,20	65,10	74,71	72,43	79,57	80,05
2	67,25	69,76	69,69	76,83	76,83	73,32
3	65,03	70,88	73,93	74,40	76,17	75,66
<b>Média</b>	<b>64,84</b>	<b>65,58</b>	<b>72,78</b>	<b>74,55</b>	<b>77,52</b>	<b>76,34</b>
<b>DP</b>	2,53	3,06	2,70	2,20	1,80	3,42
<b>CV</b>	3,90	4,47	3,71	2,96	2,32	4,48



**Figura 21:** Valores de ED (%) para as amostras contendo 25,00% de HPMC total. As barrinhas indicam os respectivos desvio-padrão

As amostras com 12,50% de HPMC obtiveram valores entre 61,26 a 71,37% de Eficiência de Dissolução, as amostras com 18,75 % de HPMC alcançaram valores que vão de 72,97% até 83,69%. Para as amostras com 25,00% de HPMC total foram encontrados valores entre 64,84 a 77,52% de Eficiência de Dissolução.

É possível perceber, portanto, que em relação a Eficiência de Dissolução as amostras contendo 18,75 % de HPMC total mostraram um melhor desempenho em relação as outras.

#### 4.3.8 Tratamento Estatístico para Avaliação da Eficiência de Dissolução

Para uma avaliação mais criteriosa, a análise de eficiência de dissolução foi acompanhada de testes estatísticos de análise de variância e teste Tukey. Em seguida é possível observar nas tabelas os resultados desses testes.

**Tabela 19:** Análise de Variância dos valores de ED para as formulações contendo 12,50% de HPMC.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrados Médios	F Observado
Entre Tratamentos	5	242,962	48,592	2,21
Dentro dos Tratamentos	12	263,837	21,986	
Total	17	506,799		

**Tabela 20:** Teste de Tukey aplicado aos valores de ED para as formulações contendo 12,50% de HPMC. (p>0,05 médias iguais, p<0,05 médias diferentes)

	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
A 1,5	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
A 3,0	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
B 1,5	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05
B 3,0	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
C 1,5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05
C 3,0	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—

**Tabela 21:** Análise de Variância dos valores de ED para as formulações contendo 18,75% de HPMC

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrados Médios	F Observado
Entre Tratamentos	5	253,222	50,644	6,543
Dentro dos Tratamentos	12	92,879	7,739	
Total	17	346,101		

**Tabela 22:** Teste de Tukey aplicado aos valores de ED para as formulações contendo 18,75% de HPMC. Valores da Tabela 23e p. ( $p > 0,05$  médias iguais,  $p < 0,05$  médias diferentes)

	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
A 1,5	—	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
A 3,0	>0,05	—	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
B 1,5	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05
B 3,0	>0,05	>0,05	>0,05	—	<0,05	>0,05
C 1,5	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	—	<0,05
C 3,0	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	—

**Tabela 23:** Análise de Variância dos valores de ED para as formulações contendo 25,00% de HPMC.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrados Médios	F Observado
Entre Tratamentos	5	355,098	70,019	9,935
Dentro dos Tratamentos	12	85,777	7,146	
Total	17	440,875		

**Tabela 24:** Teste de Tukey aplicado aos valores de ED para as formulações contendo 25,00% de HPMC. Valores de p. ( $p > 0,05$  médias iguais,  $p < 0,05$  médias diferentes)

	A 1,5	A 3,0	B 1,5	B 3,0	C 1,5	C 3,0
A 1,5	—	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
A 3,0	>0,05	—	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
B 1,5	<0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05
B 3,0	<0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
C 1,5	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05
C 3,0	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—

Os valores obtidos no teste de ED (%) foram analisados estatisticamente através da Análise de Variância (ANOVA) e as médias foram comparadas duas a duas através do teste Tukey, com  $p < 0,05$ , como é possível observar nas tabelas acima.

Considerando que os dados seguem uma distribuição normal, quando  $p < 0,05$ , uma das médias estará na região crítica com relação à outra, ou seja, existe uma baixa probabilidade das duas médias serem iguais, logo as médias estudadas são diferentes.

Pode-se observar que para os dados ED (%) das formulações com total de polímeros de 12,5%, foram obtidos todos os valores de  $p > 0,05$ , indicando que todas as médias estudadas são iguais.

Nos resultados de ED (%) das formulações de 18,75% total de HPMC, houve diferenças nas médias de C 1,5 com A 1,5, A 3,0, B 3,0 e C 3,0, pois os respectivos valores de  $p$  dessas combinações foram menores que 0,05.

Por fim, nos dados de ED (%) das formulações com 25,00% de HPMC, foram encontrados valores de  $p < 0,05$  entre A 1,5 e B 1,5, B 3,0, C 1,5, C 3,0 e entre A 3,0 e C 1,5, C 3,0.

Esses resultados são interessantes, pois mostram que, de maneira geral, as condições experimentais não geraram diferenças, isso sugere robustez na formulação, pois mesmo com alterações sofridas os resultados são próximos.

## 5 CONCLUSÃO

A proposta do presente trabalho foi desenvolver um sistema matricial hidrofílico para veicular zidovudina, a fim de estender a liberação do fármaco, com o propósito de diminuir o número de administrações diárias do mesmo.

Os resultados apresentados mostram que o objetivo principal foi alcançado, uma vez que as formulações que continham 18,75 e 25,00% de HPMC total apresentaram liberação total do fármaco num período de 24 horas.

Esse resultado é interessante, uma vez que se trata de um fármaco hidrossolúvel, utilizado com um polímero hidrodispersível.

Com relação às variáveis no processo de produção das formulações foi possível concluir que não houve mudanças significativas tanto em relação as forças de compressão utilizadas quanto as misturas de HPMC.

Entretanto, foi possível perceber que um fator que o influenciou significativamente, o tempo de liberação, nessas formulações especificamente, foi a quantidade total de HPMC na fórmula, pois as formulações contendo 12,50% de HPMC total alcançaram 100% de liberação em 6 horas, ao passo que as formulações contendo 18,75 e 25,00% de HPMC total atingiram 100% de liberação em 24 horas,

Em relação as cinética de liberação, foi notado que para a maior parte das formulações o mecanismo de liberação é do tipo anômalo, envolvendo fenômenos de difusão e erosão.

A partir dos perfis de dissolução e dos cálculos cinéticos realizados, foi possível notar que as formulações com 18,75% de HPMC total, apresentaram um comportamento intermediário em relação as demais, pois elas são as que mais variam nos perfis de dissolução. Já nos modelos cinéticos aplicados, houve semelhança nos valores obtidos entre os modelos de primeira ordem e Higuchi.

O trabalho se mostrou gratificante, pois com o uso de uma metodologia simples, com matérias-primas de baixo custo e aparelhagem usual, obteve-se uma formulação estável com liberação estendida do fármaco.

## REFERÊNCIAS

ALLEN Jr, L.V.; POPOVICH, N.G., ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed, Porto Alegre: Artmed, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003; Determina a publicação do “Guia para validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos”. Disponível em: < <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word>> Acesso em 14 nov. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos adolescentes infectados pelo HIV. Disponível em: <[http://www.sbmt.org.br/arquivos/dstaido\\_consenso\\_adulto\\_2008.pdf](http://www.sbmt.org.br/arquivos/dstaido_consenso_adulto_2008.pdf)> Acesso em 11 nov. 2009.

AULTON, M. E. **Delineamentos de formas farmacêuticas** 2 ed, Porto Alegre: Artmed, 2005.

BERGSHOEFF, A.S. *et al.* Plasma levels of zidovudine twice daily compared with three times daily in six HIV-1-infected children. **J. Antimicrob. Chemoter.** 54, p. 1152-1154, 2004.

CAVALCANTI, O. A. **Polissacarídeos no desenvolvimento de filmes colon-específicos e de sistemas matriciais para liberação modificada**. São Paulo, 1999. Dissertação (Doutorado em Produção e Controle de Produtos Farmacêuticos), Depto do curso de pós-graduação em Fármacos e Medicamentos – Universidade de São Paulo.

CONTI S. *et al.* Matrices containing NsCMC and HPMC: 2. Swelling and release mechanism study. **Int. J. Pharm.**, 333, p. 143-151, 2007.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, 13, p.123-133, 2001.

DOW Chemical, **Methocel Cellulose Ethers: Technical Handbook**. Disponível em <[www.dow.com/PublishedLiterature/dh\\_004f\\_0901b8038004fa1b.pdf](http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_004f_0901b8038004fa1b.pdf) filepath=methocel\_pdfs\_noreg> Acesso em 15 set. 2008.

DOW Chemical, **Using Dow Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems**. Disponível em

<[http://www.dow.com/PublishedLiterature\\_dh\\_004e0901b80380044ed9e.pdf](http://www.dow.com/PublishedLiterature_dh_004e0901b80380044ed9e.pdf) filepath=method.pdf noreg .pdf> Acesso em 15 set. 2008.

DOWING, D., CLARK, J. **Estatística Aplicada**. 2ed, Saraiva, 2006.

ESCUADERO, J. J.; FERRERO, C.; JIMENIZ-CASTELLANOS, M. R. Compaction properties, drug release kinetics and front movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: Effect of HPMC of different viscosity grades. **Int. J. Pharm.**, 351, p 71-73, 2008.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

GANESH, S. *et al.* In vitro evaluation of the effect of combination of hydrophilic and hydrophobic polymers on controlled release zidovudine matrix tablets. **Indian J. Pharm. Sci.**, 27, p. 461-465, 2008.

GENARO, A. R. **Remington: A ciência e a prática da farmácia**. Guanabara Koogan S.A., 2004

GENÇ, L.; JALVAND, E. Preparation and in vitro evaluation of controlled release hydrophilic matrix tablets of ketorolac tromethamine using factorial design. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 34, p. 903-910, 2008.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**, 2 ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GOODMAN, L.S., *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

GUIMARÃES, G.G. *et al.* Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I – Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, 44, p. 133-141, 2008.

KHAN, K.A; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, 27, p. 48-49, 1975.

KHANVILKAR, K.H., HUANG, Y., MOORE, A.D. Influence of hydroxypropyl methylcellulose mixture, apparent viscosity, and tablet hardness on drug release using a 23 full factorial design. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 28, p.601-608, 2002.

KORSEMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.**, 15, p. 15-35, 1983.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v 1.

LOPES C.M.; LOBO J.M.S.; COSTA P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, 41, p. 143-154, 2005.

LORDI, N.G. (1987) Sustained release dosage forms. In: Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kanig, J.L. (eds.) **The theory and practice of industrial pharmacy**, 3rd ed. (Indian edn). Varghese Publishing House, Bombay, p. 430–456.

LYRA, M. A. M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Lat. Am. J. Pharm.**, 26, p. 784-793, 2007.

OJEWOLE, E.; MACKRAJ, I.; NAIDOOA, P.; GOVENDER, T. Exploring the use of novel drug delivery systems for antiretroviral drugs. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 2008. DOI 10.1016/j.ejpb.2008.06.02

OLIVEIRA, R. B., LIMA, E. M., Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Rev. Elet. de Farm.**, p. 29-35, 2006.

PEZINNI B.R.; SILVA M.A.S.; FERRAZ H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, 43, p.491-502, 2007.

PINHEIRO, V. A., et al. Development and in vitro evaluation of extended-release theophylline matrix capsules. **Braz. J. Pharm. Sci.**, 43, p 253-261, 2007.

RAVI P.R.; GANGA S.; SAHA R.N. Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. **AAPS PharmaSciTech** , 8(4) 101, p. E1-E9, 2007.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, 43, p. 79-88, 2007.

SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6.ed. 2002.

The United States Pharmacopoeia. The National Formulary, 30<sup>o</sup> ed., Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2007

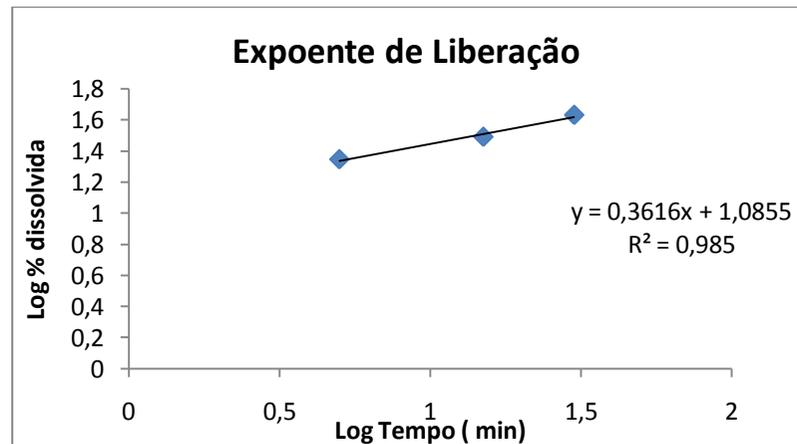
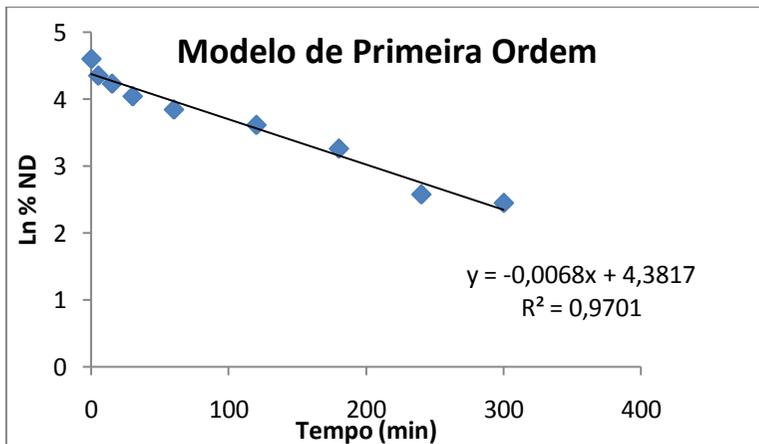
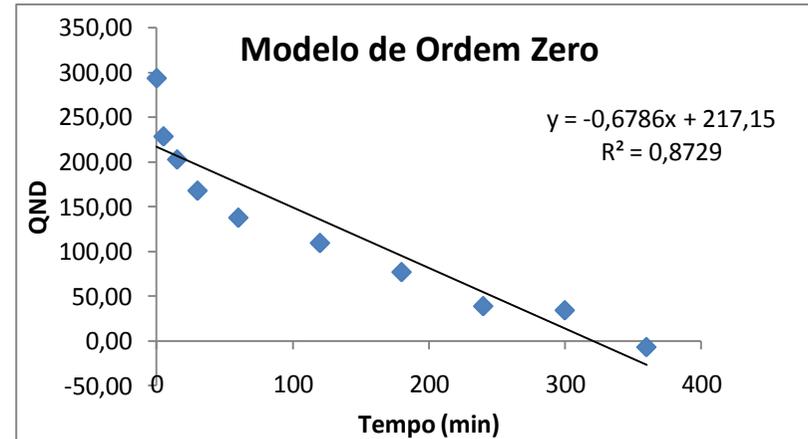
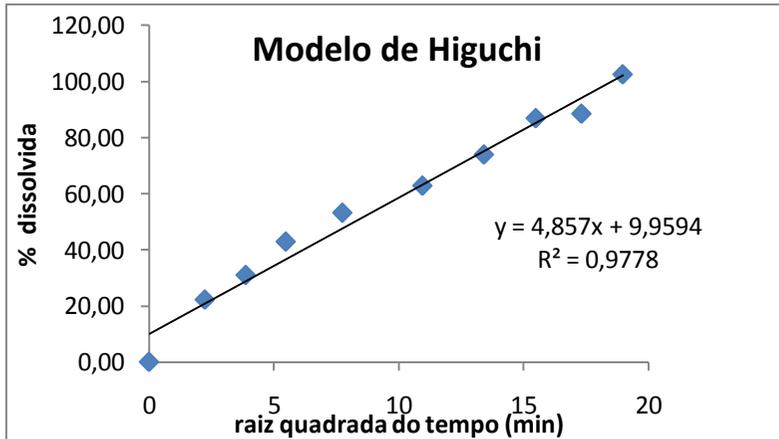
TIWARI, S.B.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. **Drug Delivery Systems. Chapter 11: Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems** Humana Press : Basel, p.217-243, 2008. Edited by Kewal K. Jain, MD *Jain PharmaBiotech, Basel, Switzerland*

**UNAIDS: A ONU e a resposta a AIDS no Brasil, 2008.** Disponível em: < <http://www.onu-brasil.org.br/doc/LivretoUNAIDSCompleto.pdf>> Acesso em 11 nov. 2009.

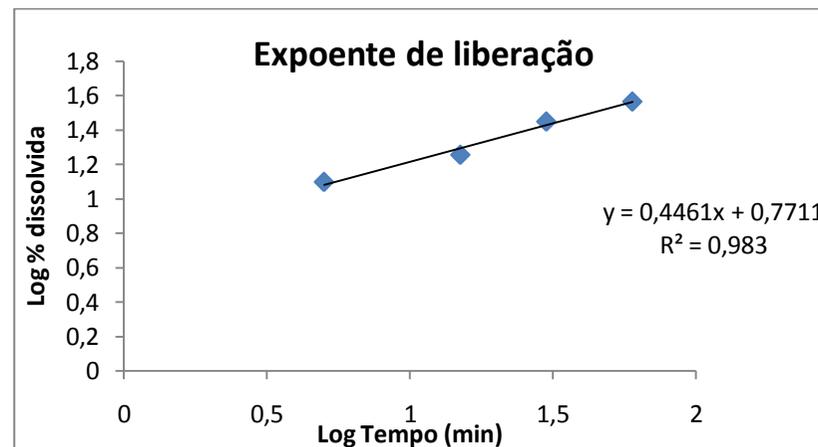
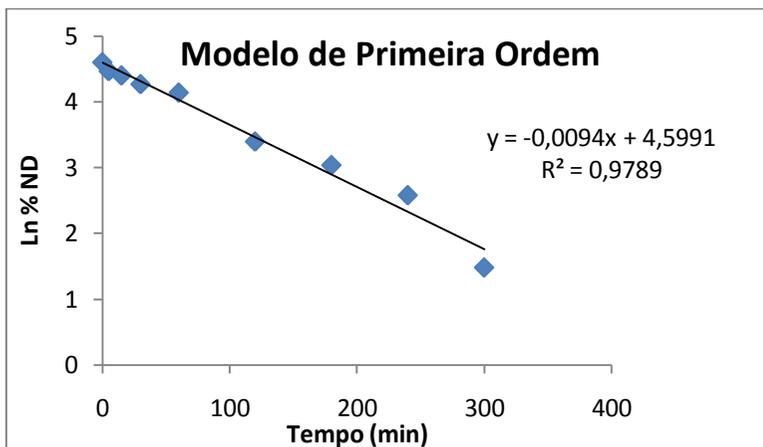
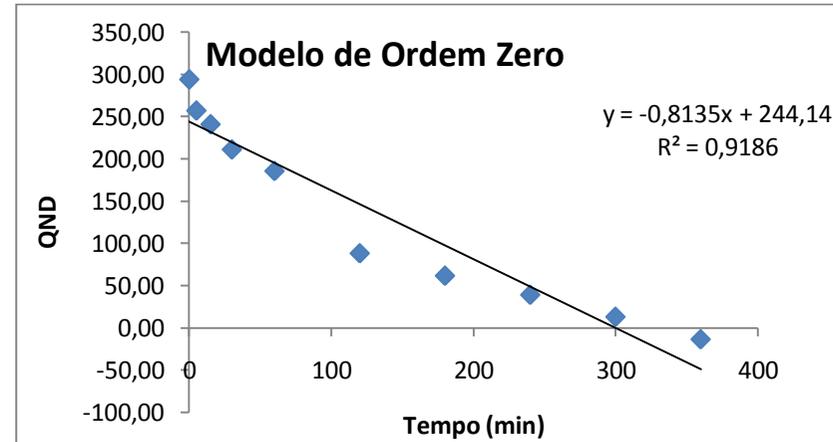
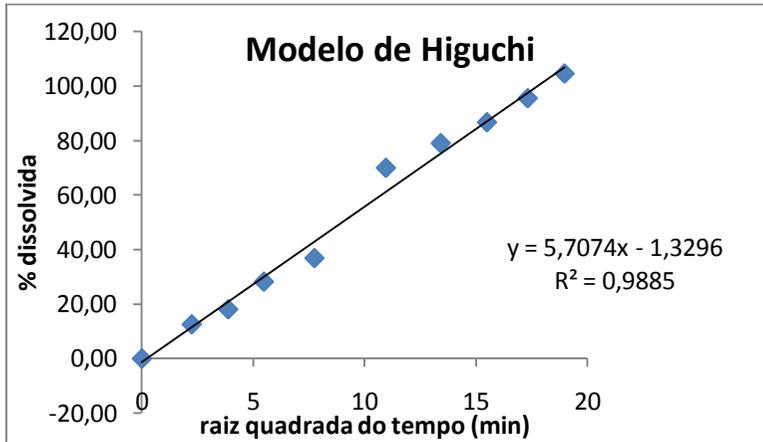
VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.**, 36, p. 297-309, 2009.

APÊNDICE A – Figuras contendo representações gráficas dos modelos cinéticos.

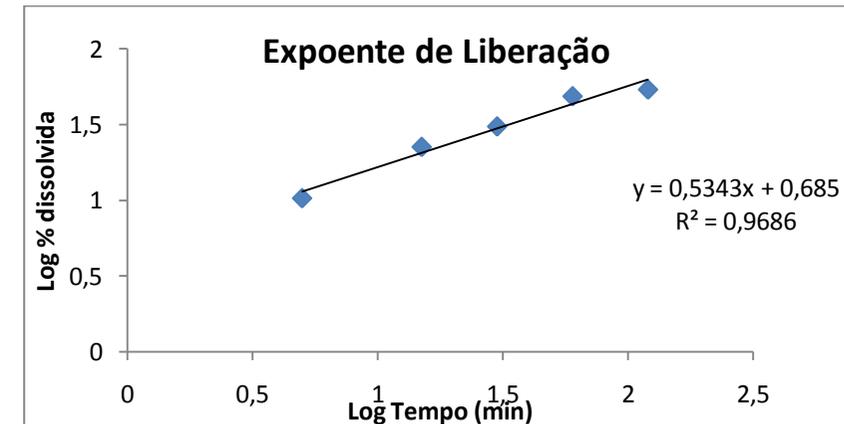
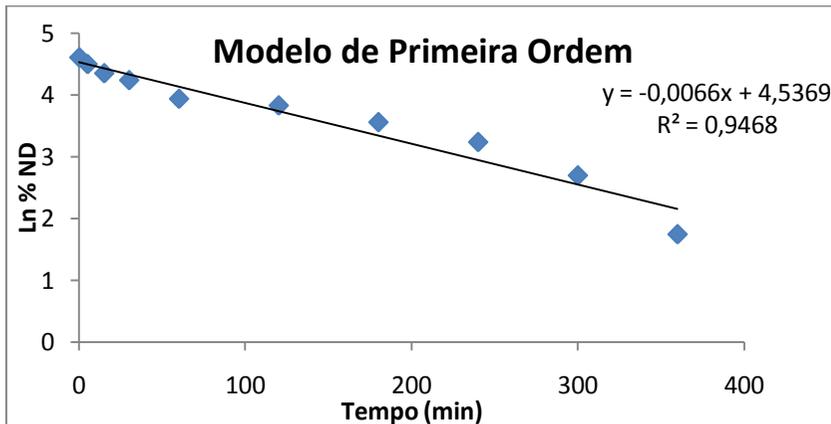
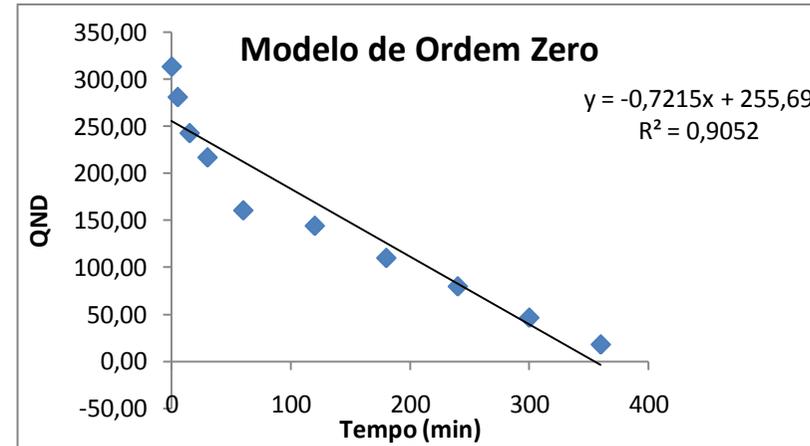
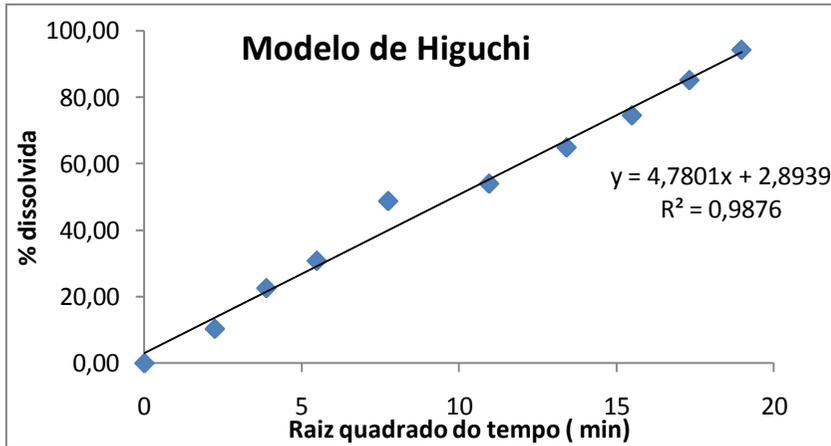
### A 1,5 / 12,50% de HPMC total



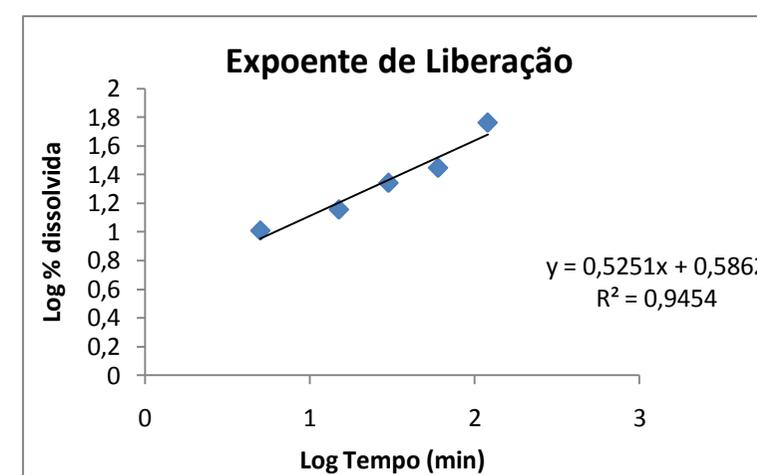
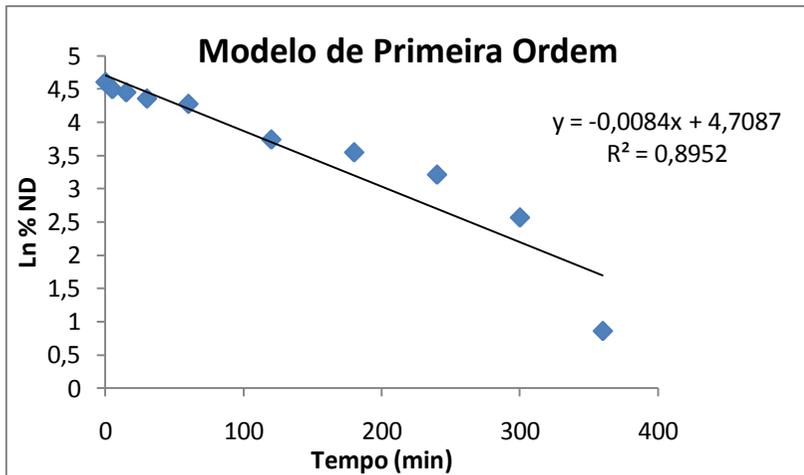
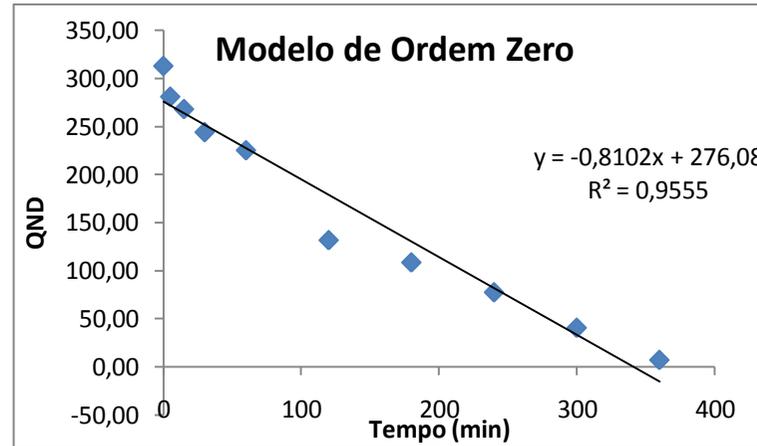
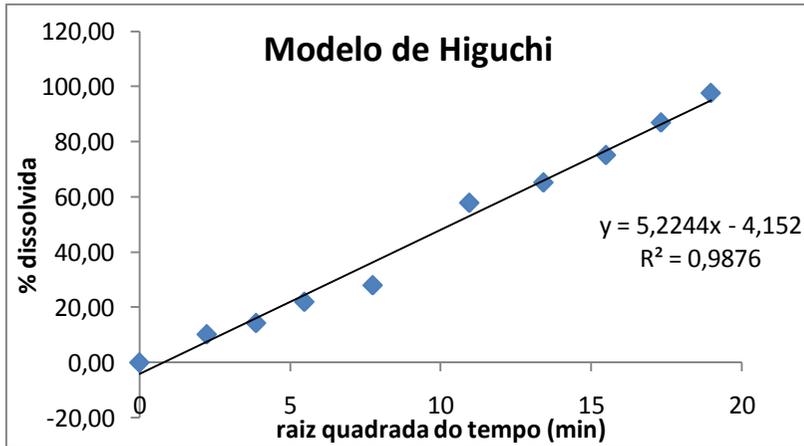
### A 3,0 / 12,50% de HPMC total



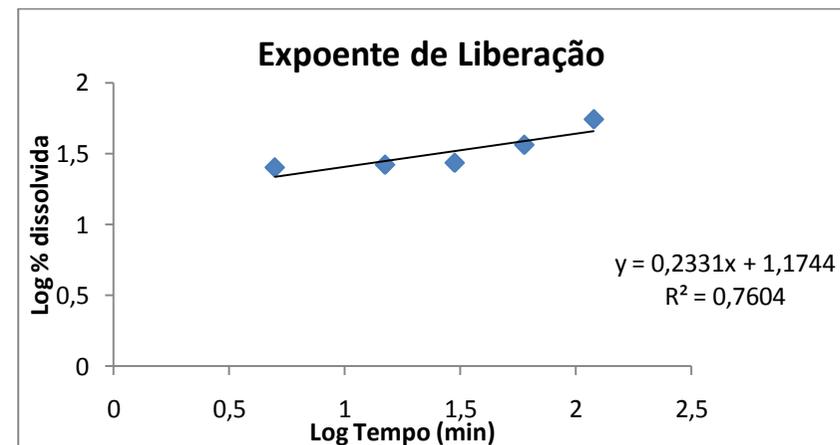
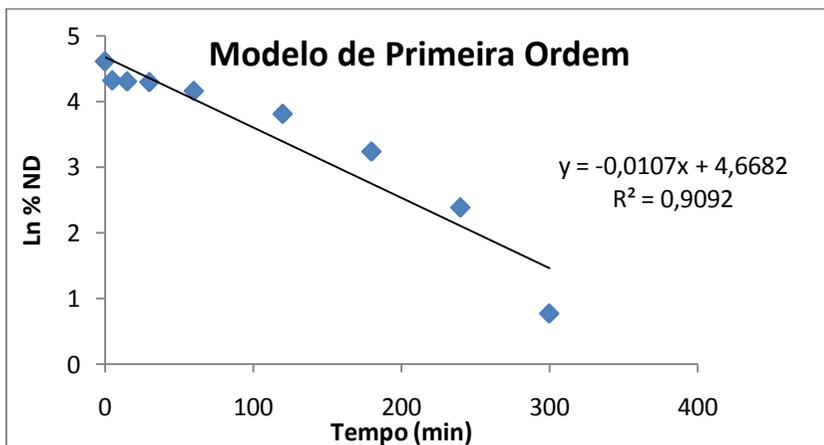
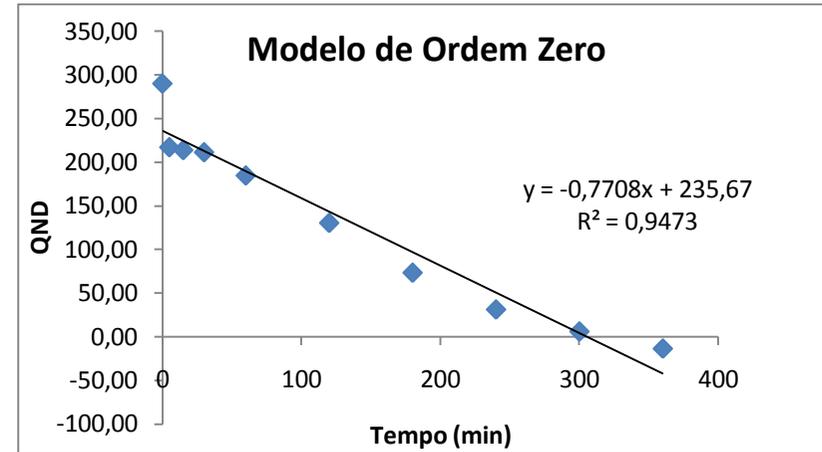
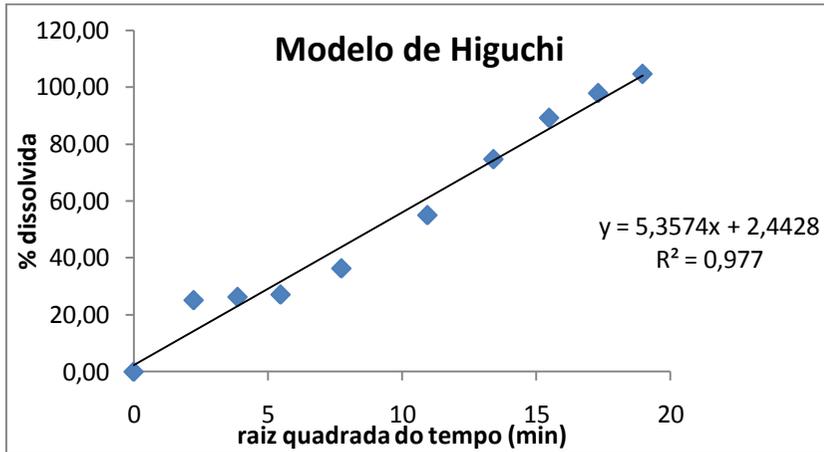
### B 1,5 / 12,50% de HPMC total



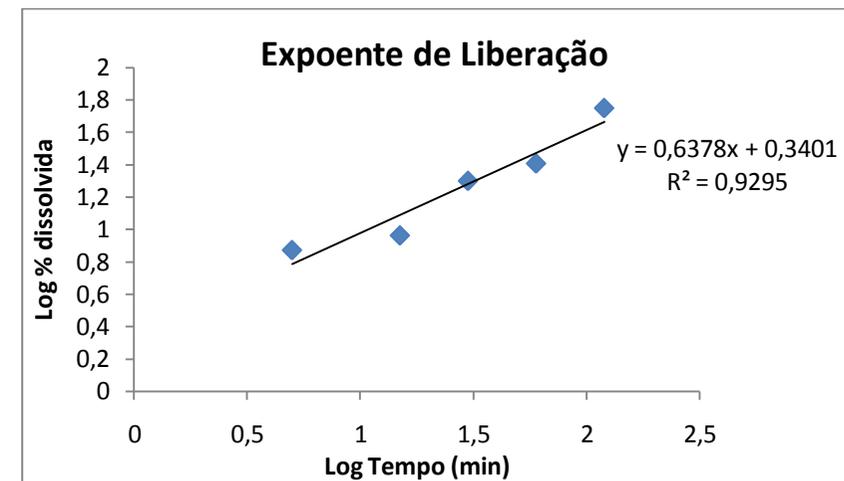
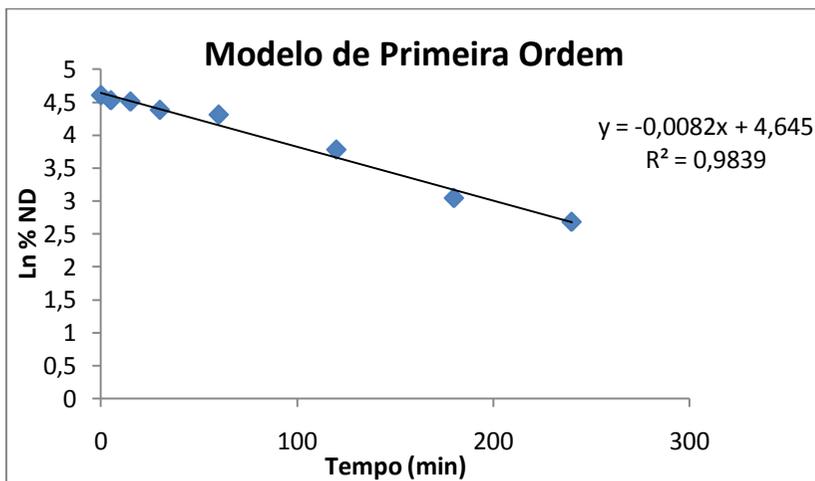
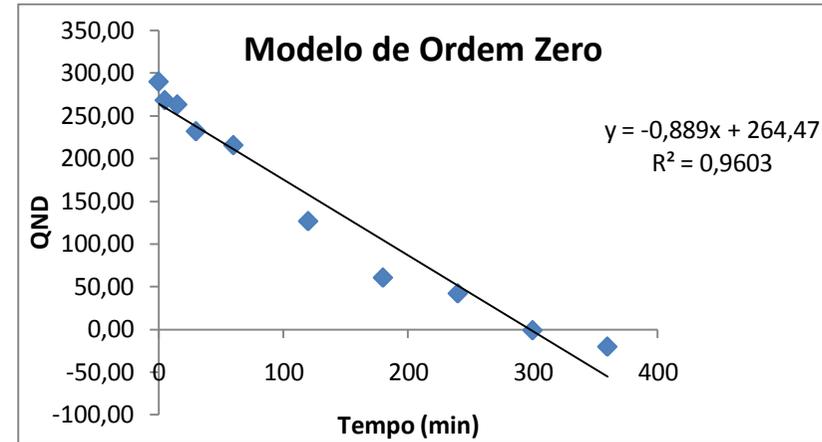
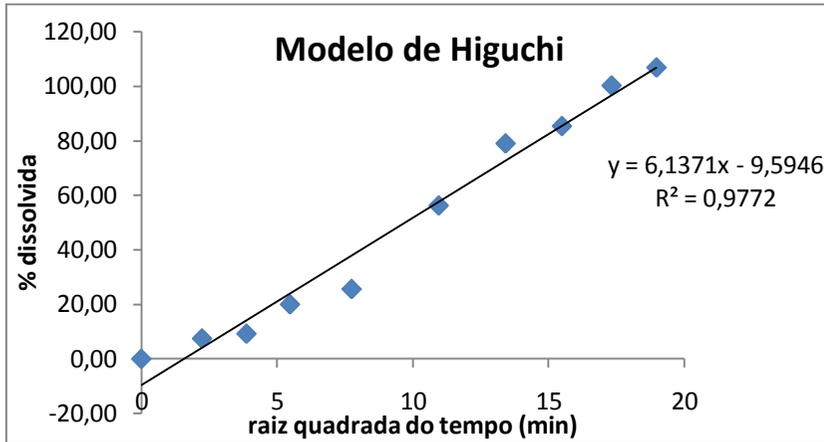
### B 3,0 / 12,50% de HPMC total



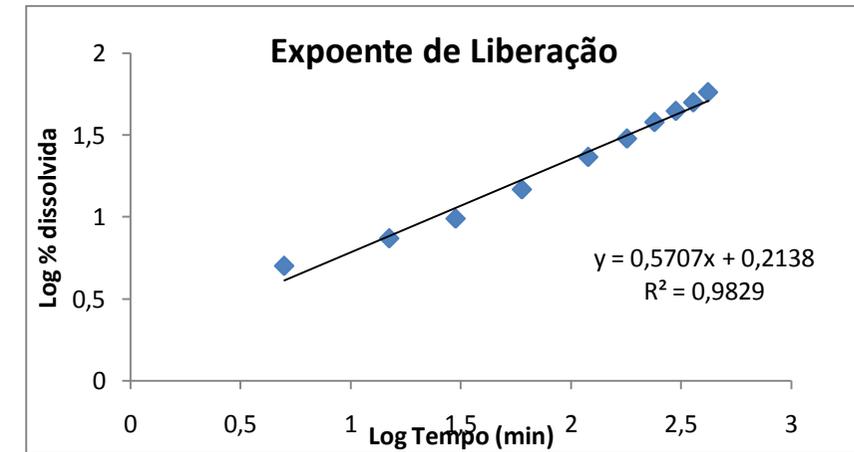
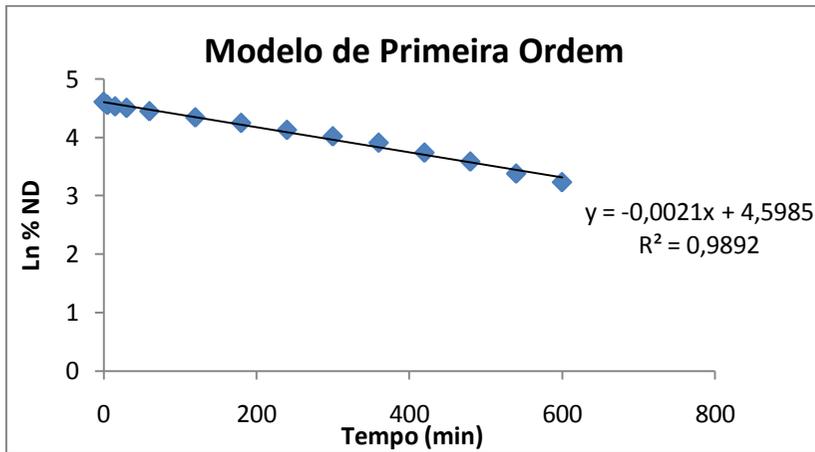
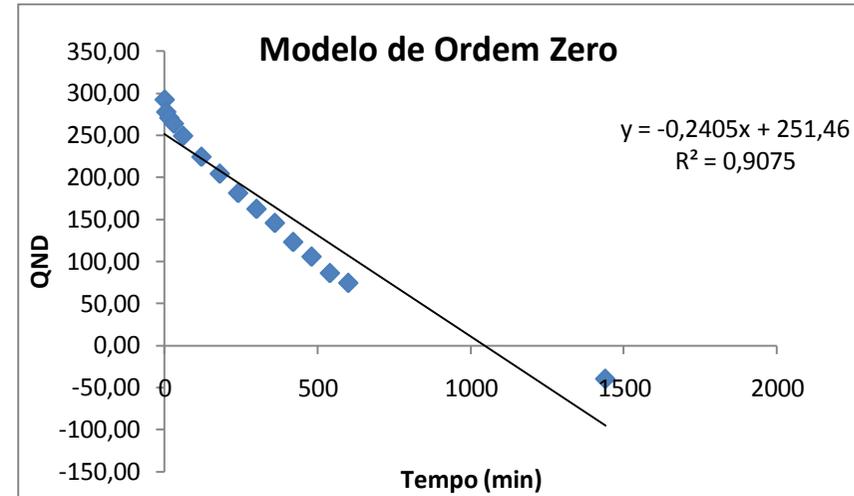
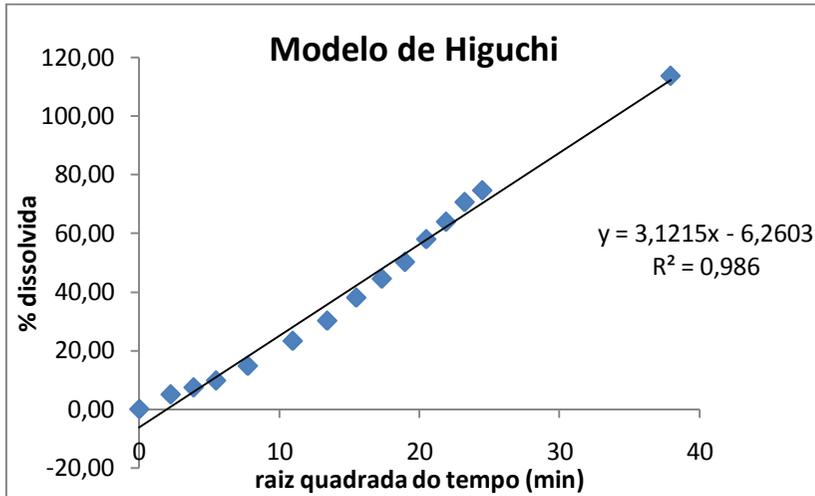
## C 1,5 / 12,50% de HPMC total



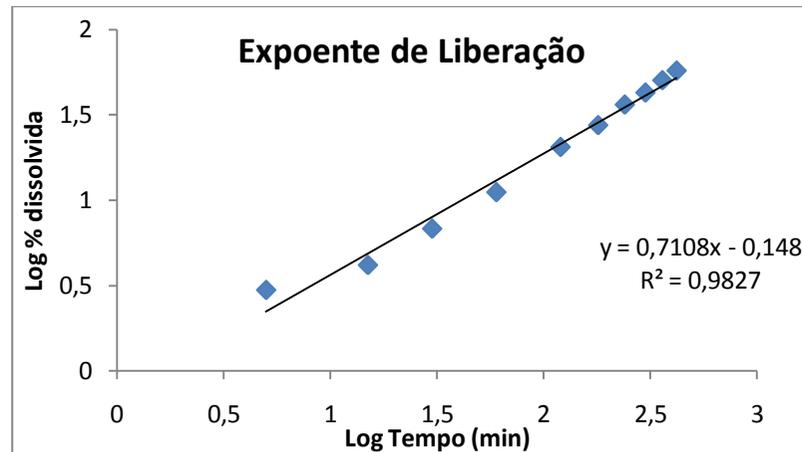
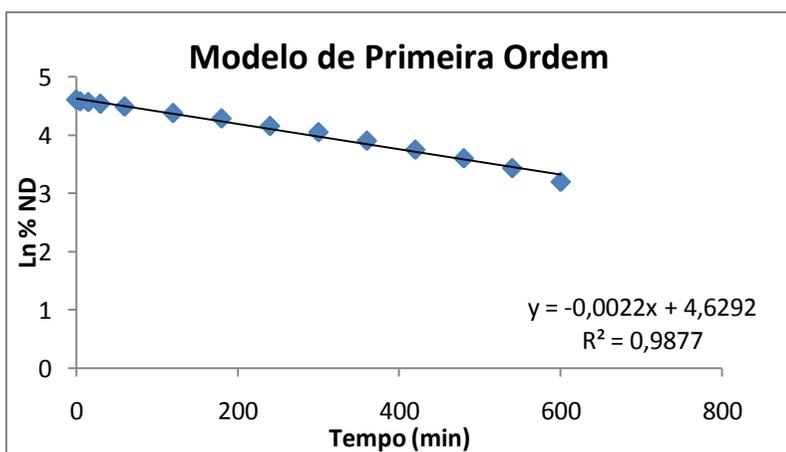
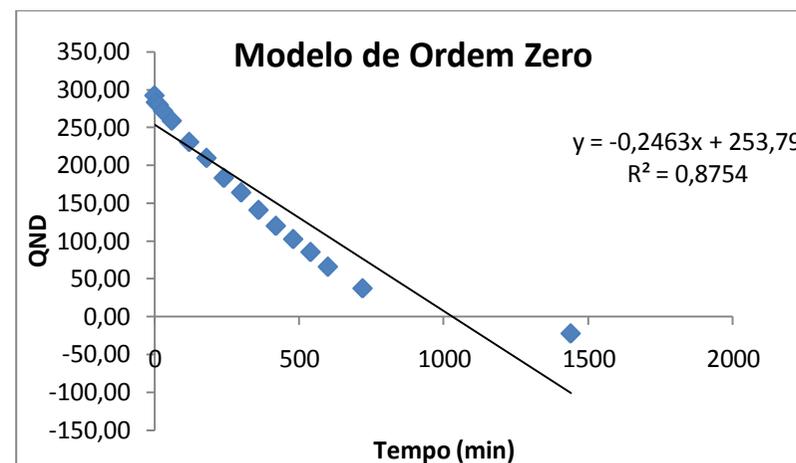
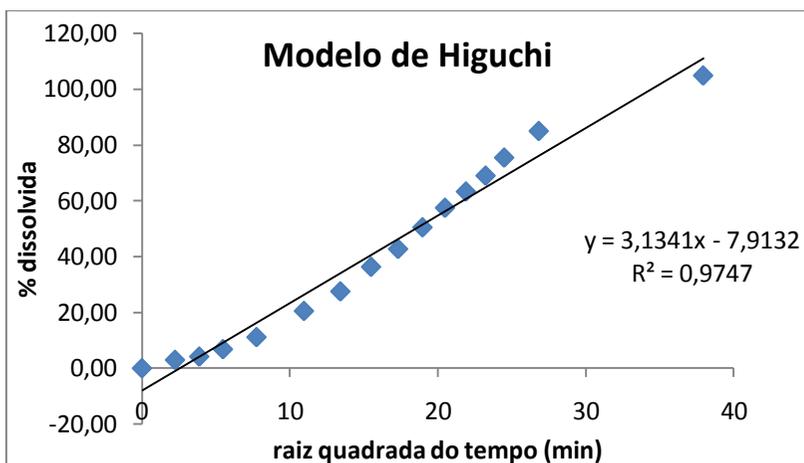
### C 3,0 / 12,50% de HPMC total



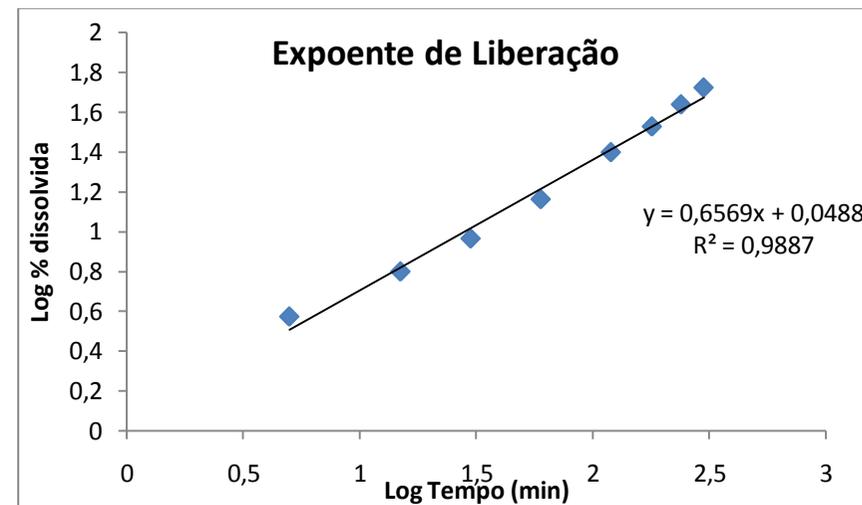
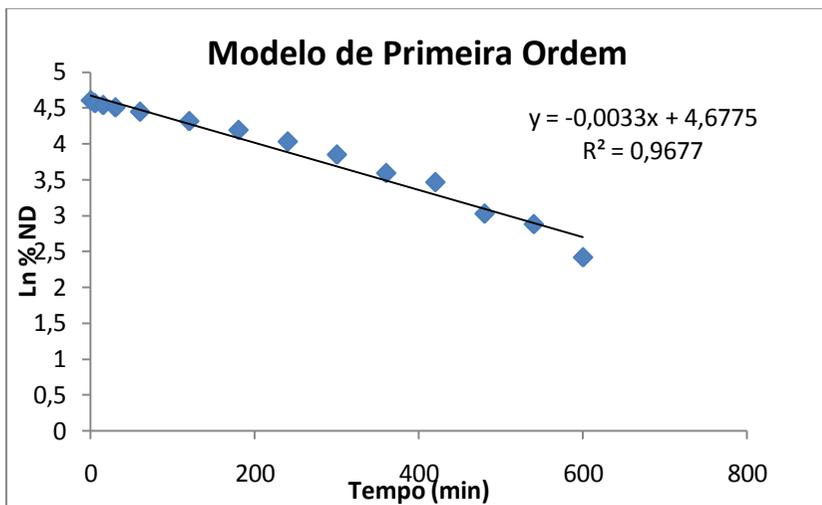
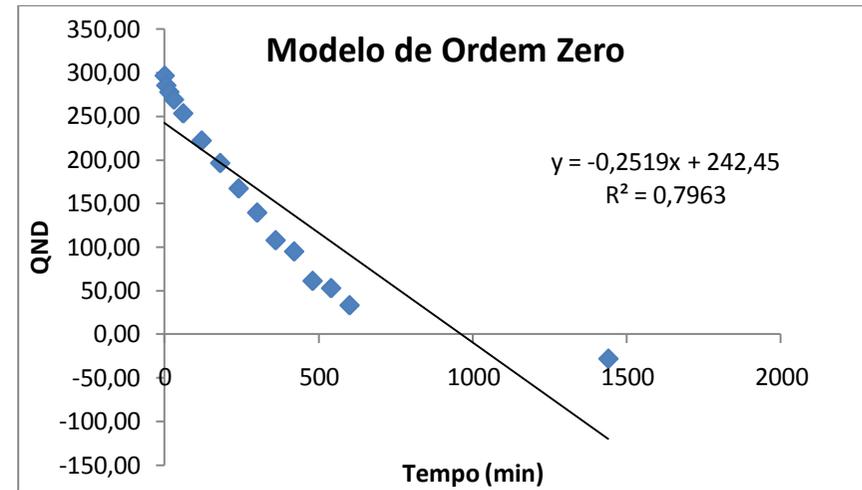
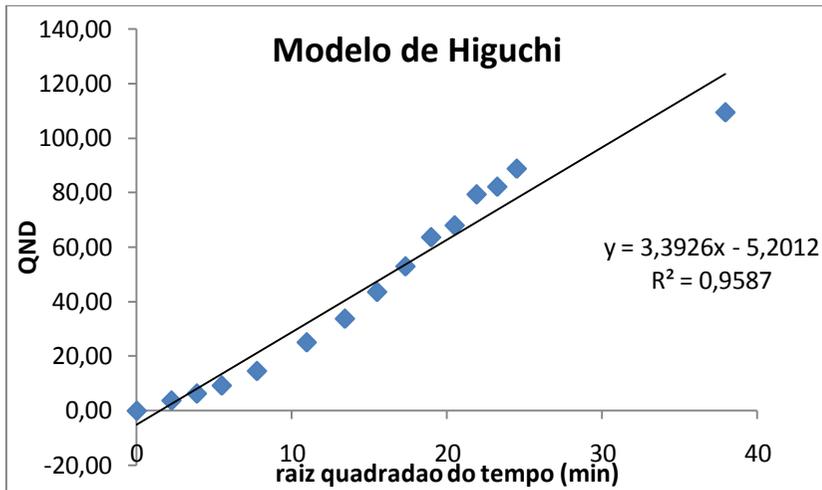
### A 1,5 / 18,75% de HPMC total



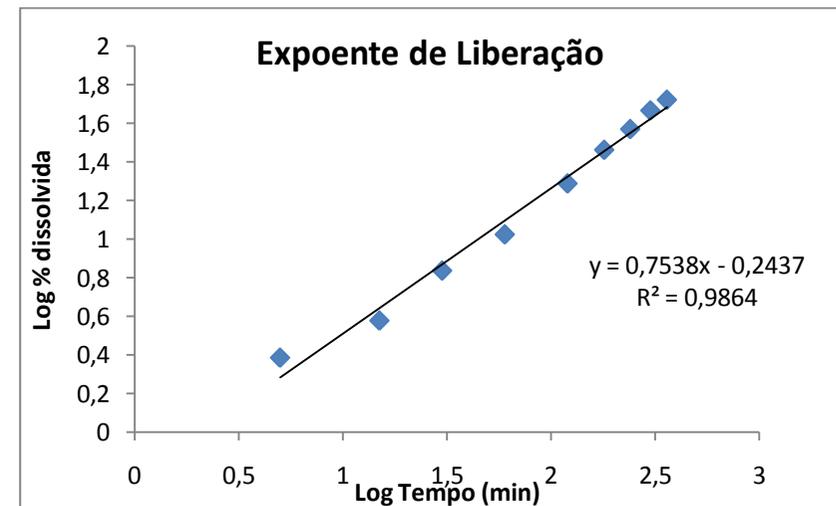
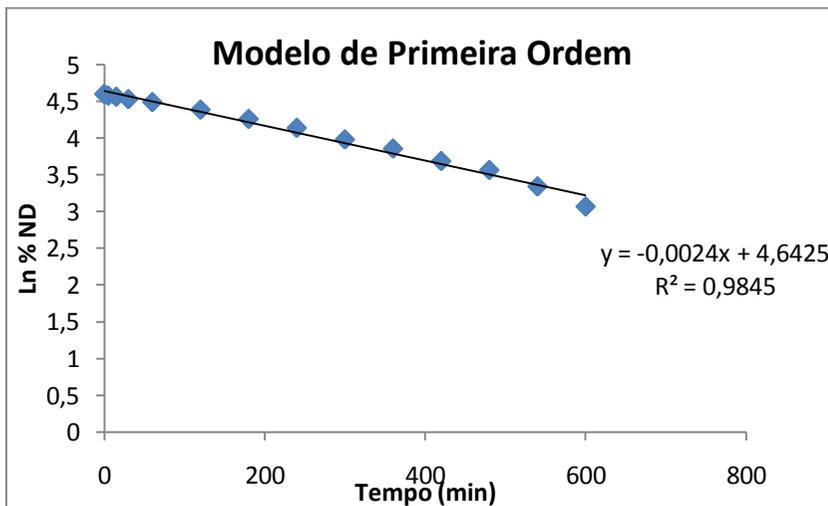
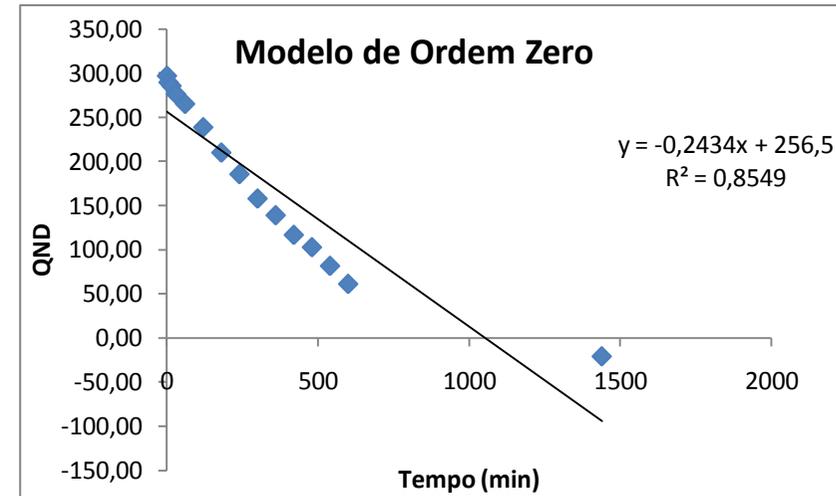
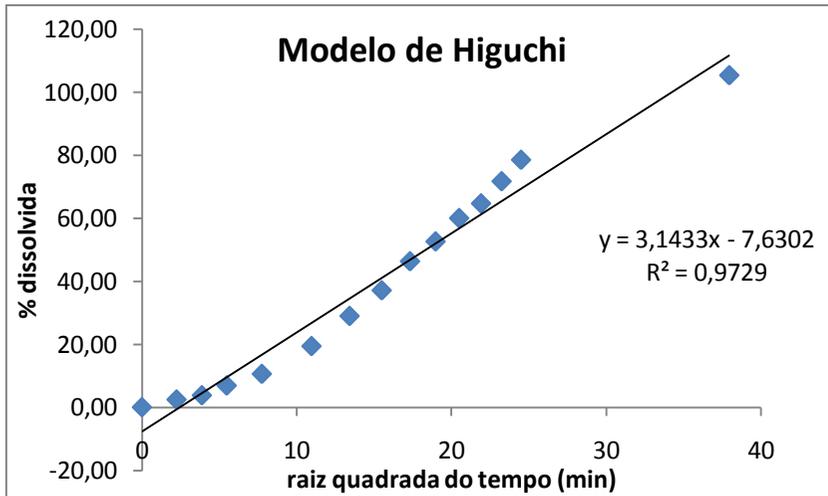
### A 3,0 / 18,75% de HPMC total



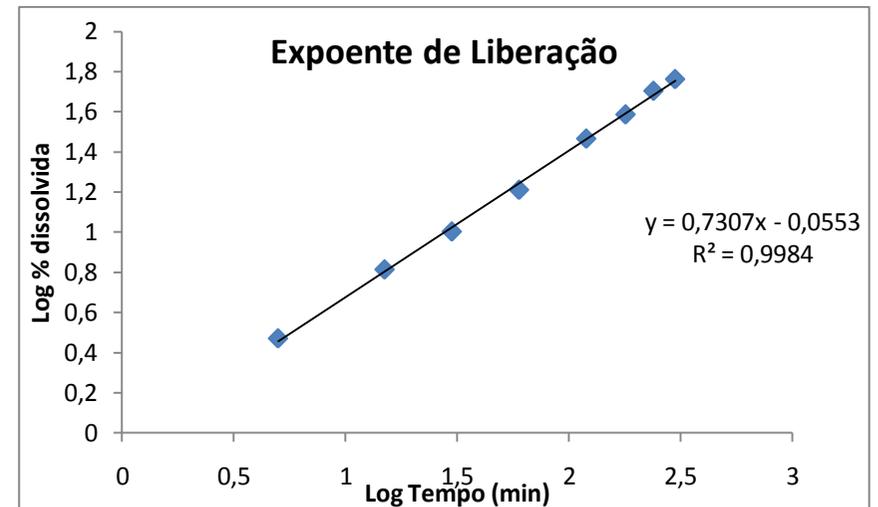
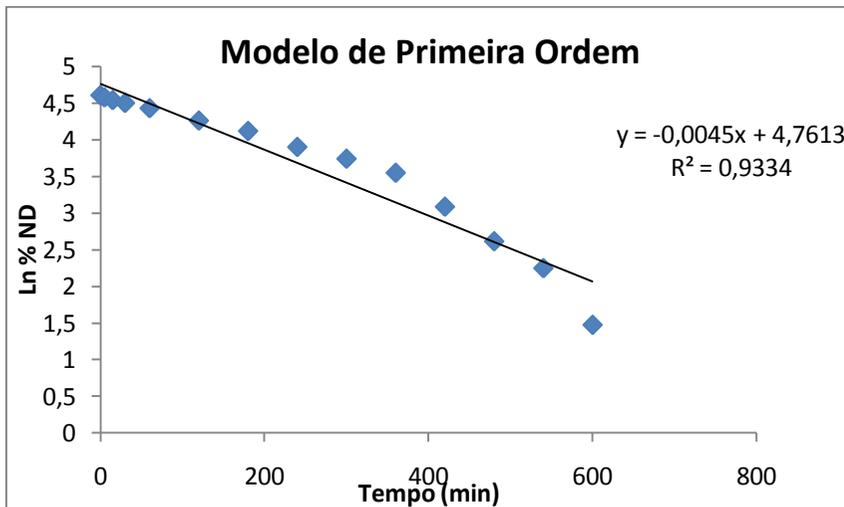
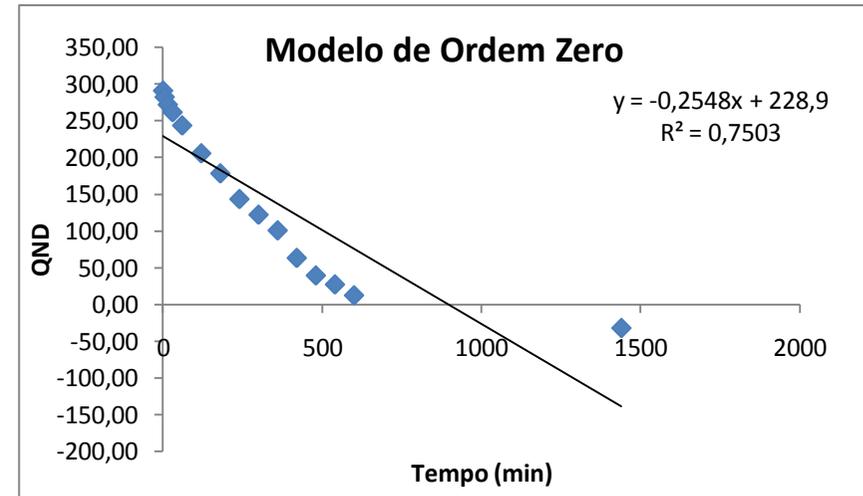
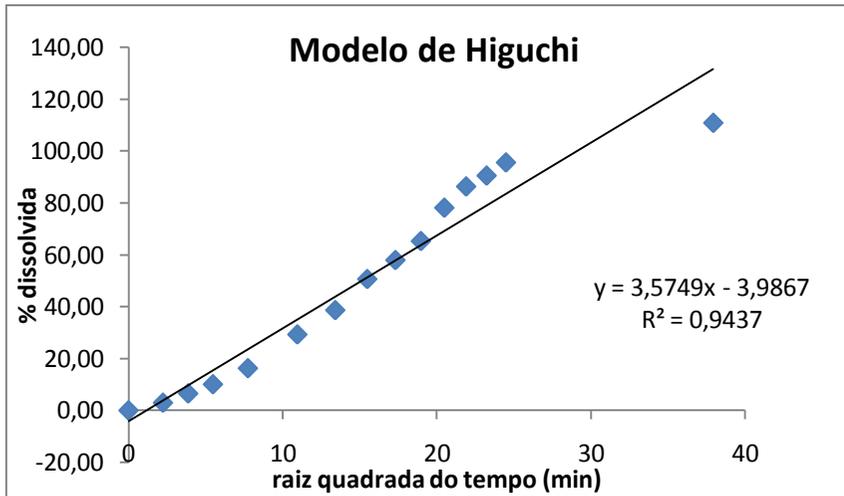
### B 1,5 / 18,75% de HPMC total



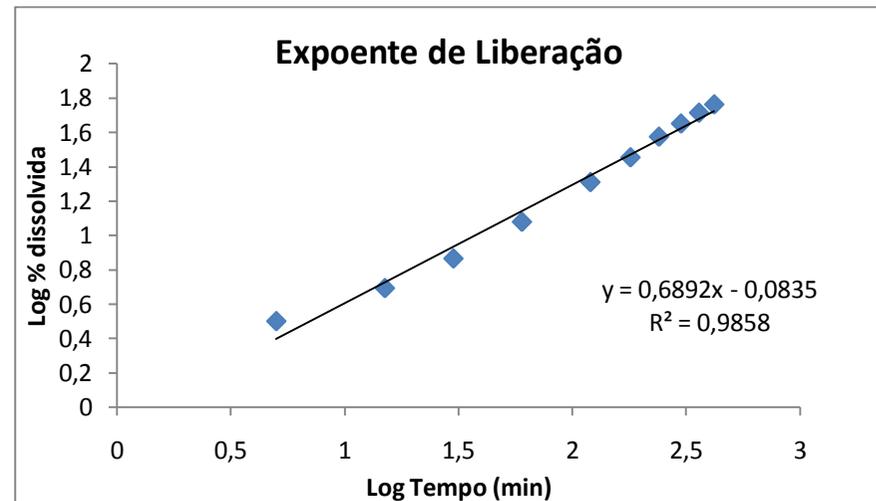
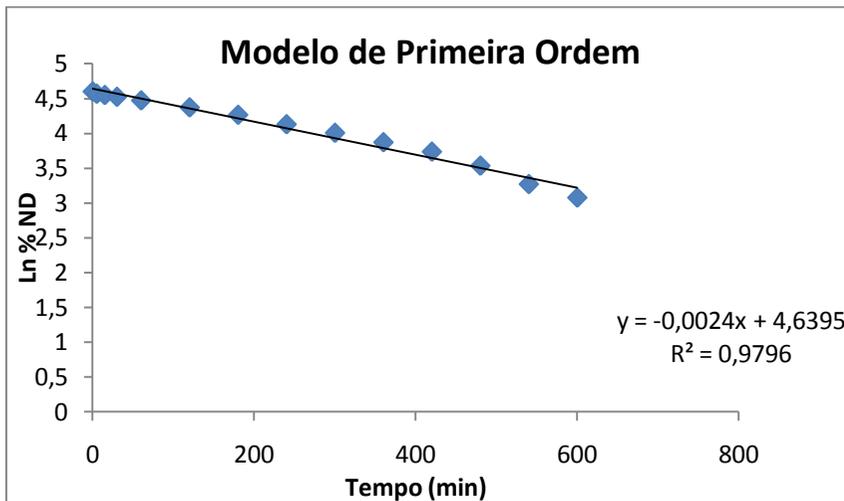
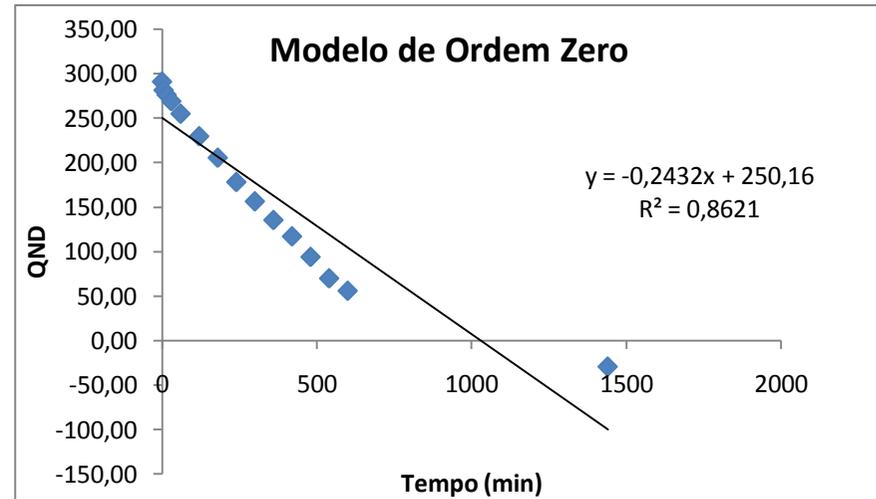
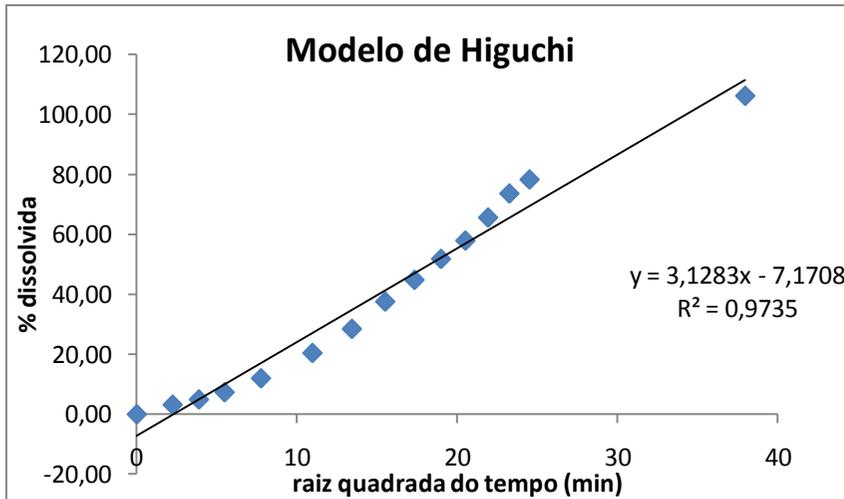
### B 3,0 / 18,75% de HPMC total



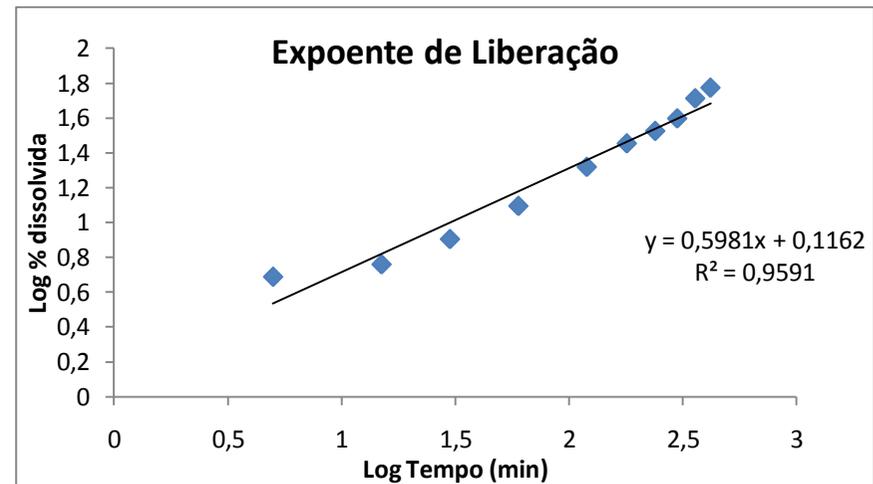
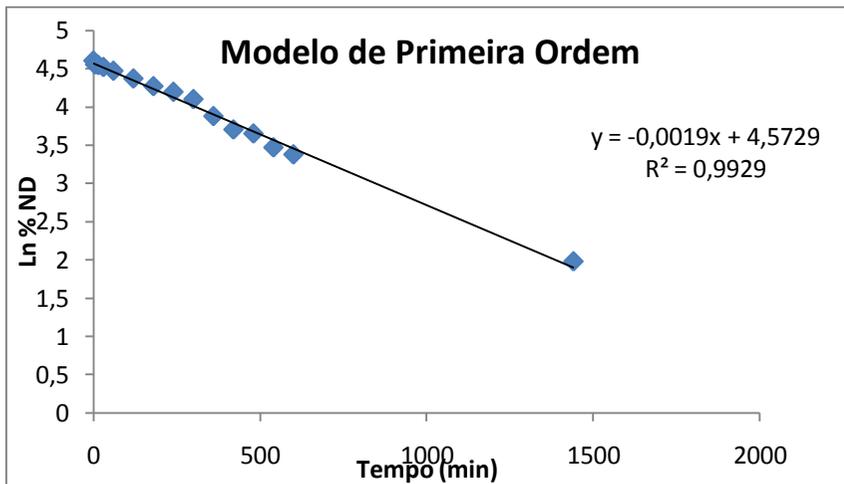
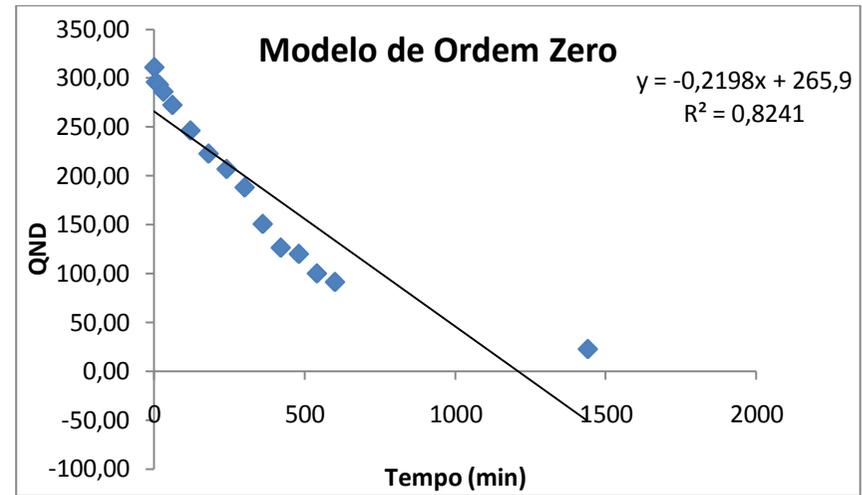
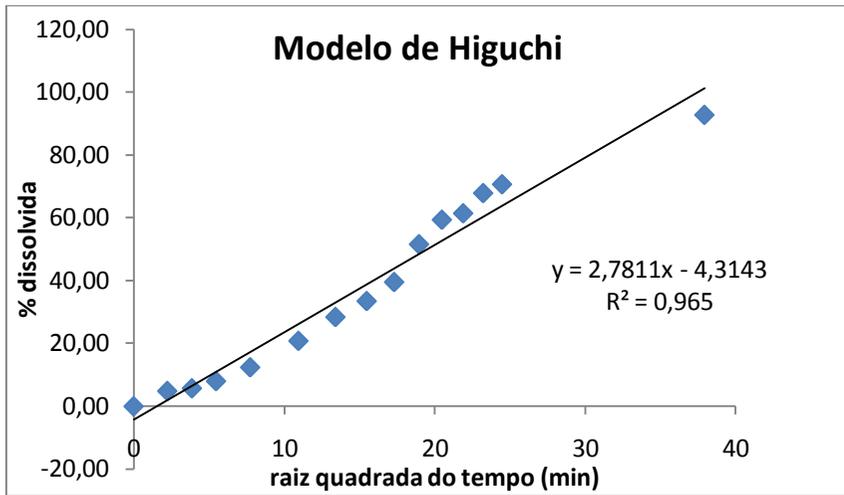
### C 1,5 / 18,75% de HPMC total



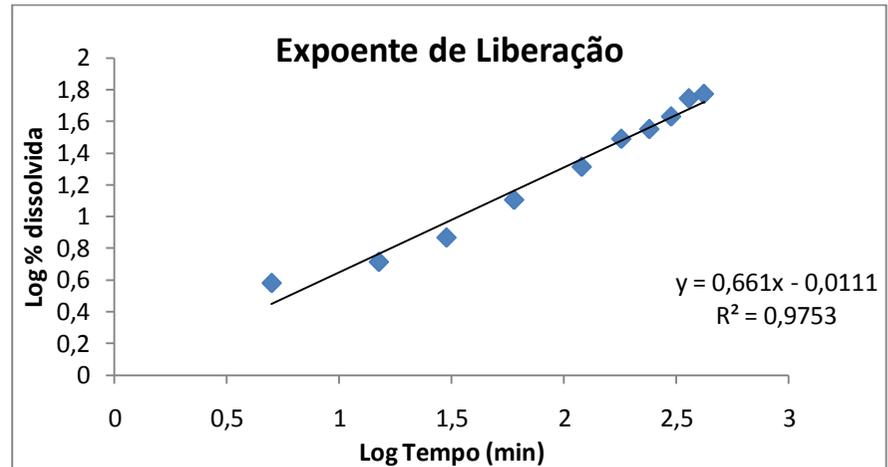
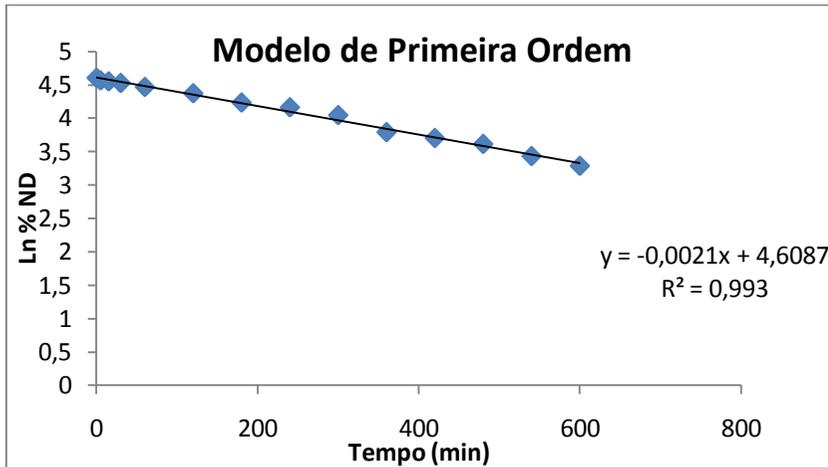
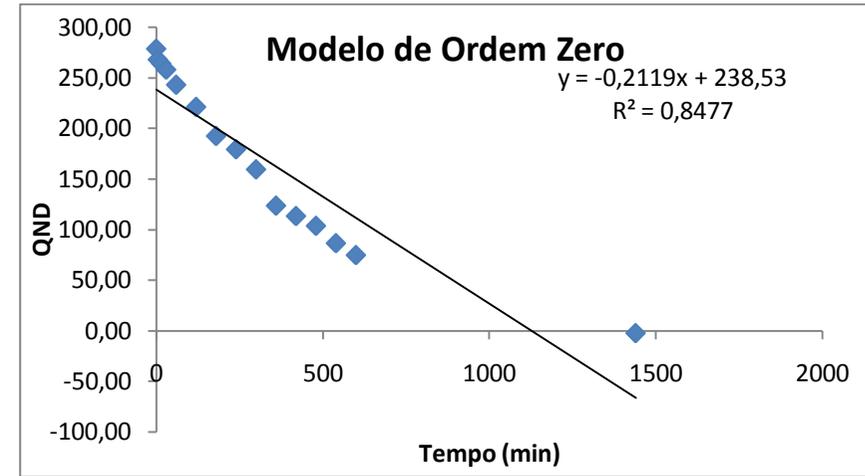
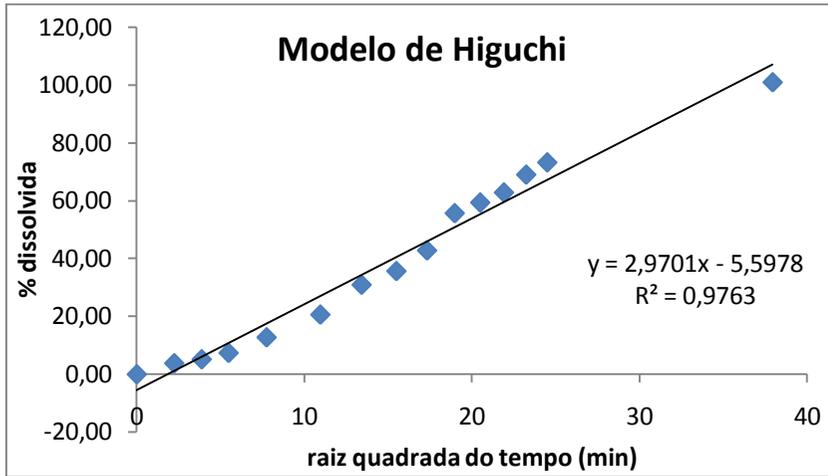
### C 3,0 / 18,75% de HPMC total



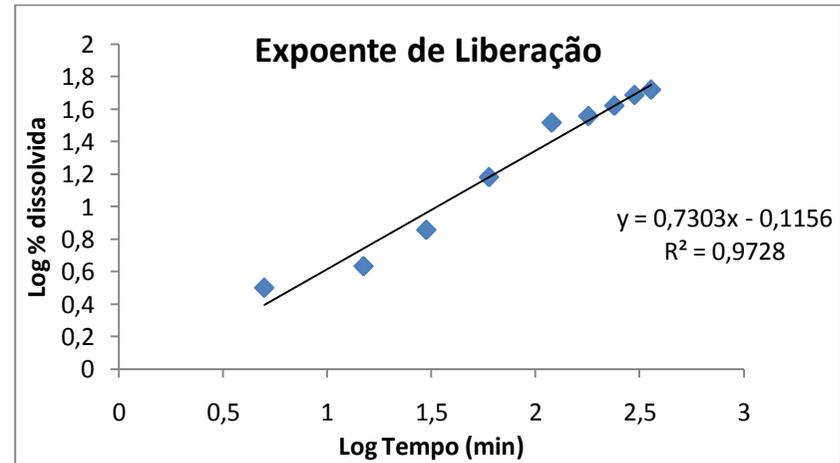
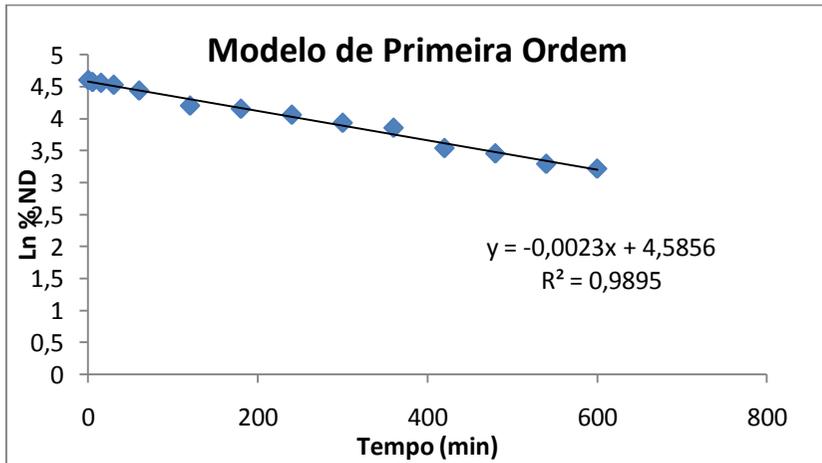
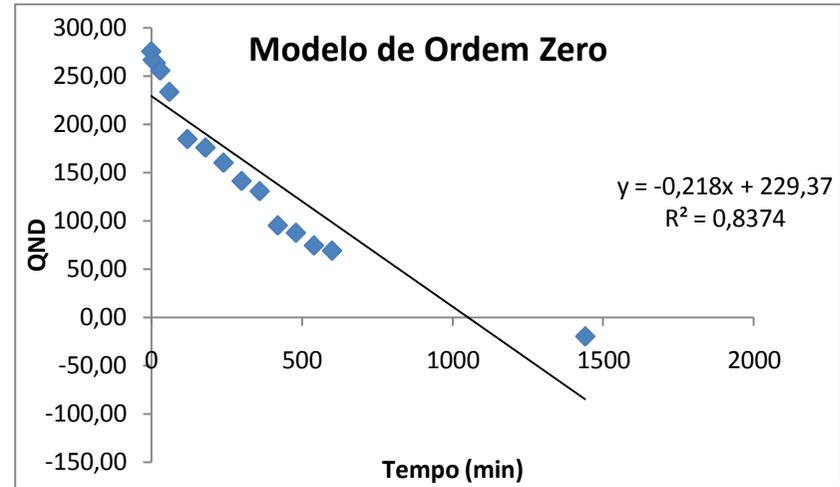
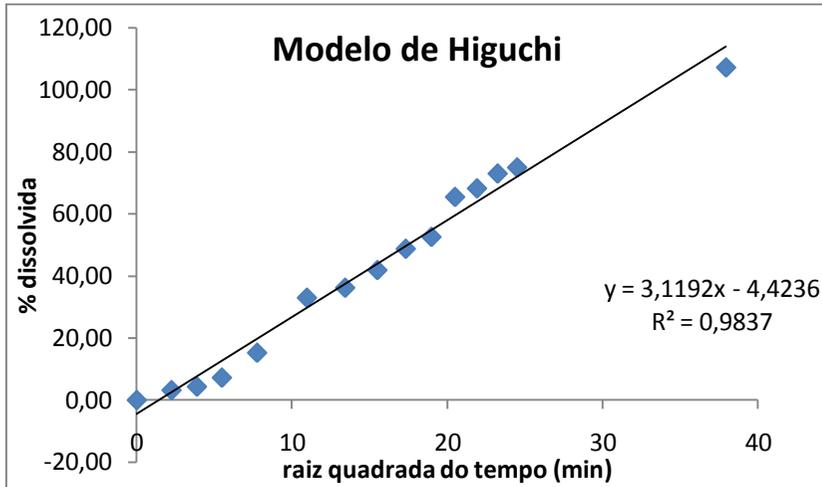
### A 1,5 / 25,00% de HPMC total



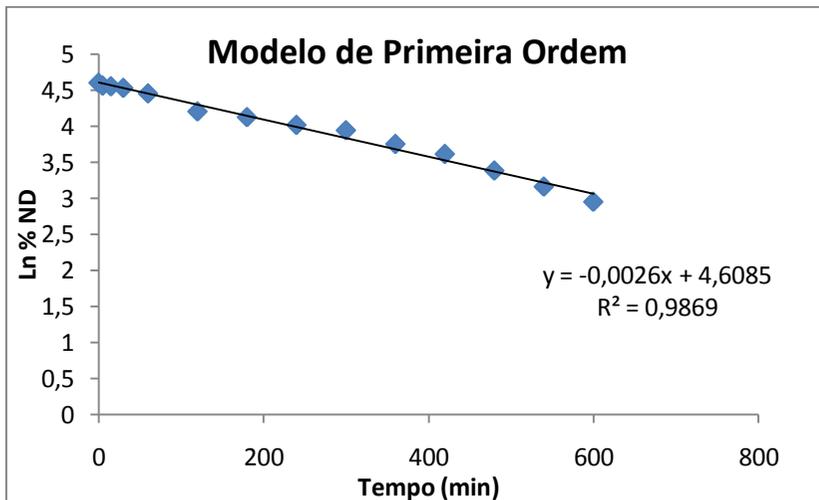
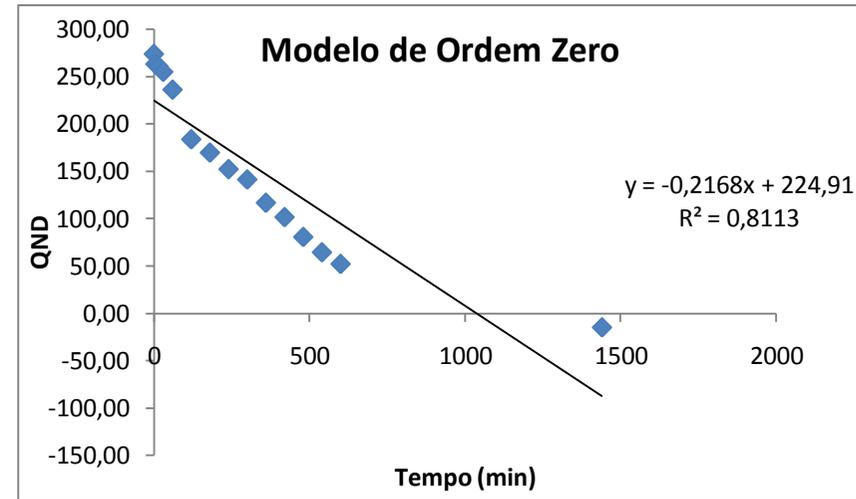
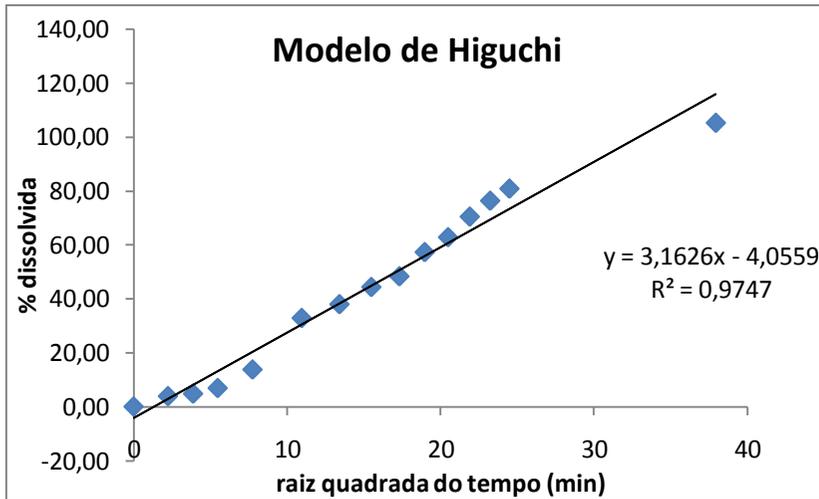
### A 3,0 / 25,00% de HPMC total



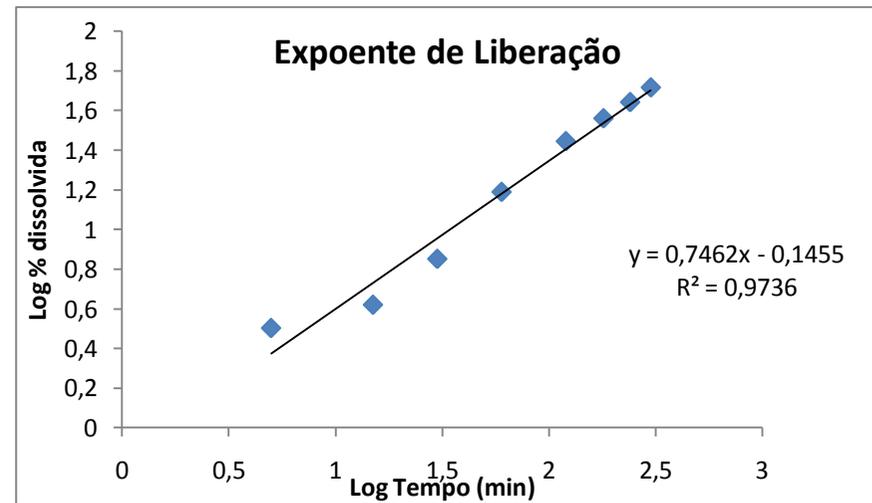
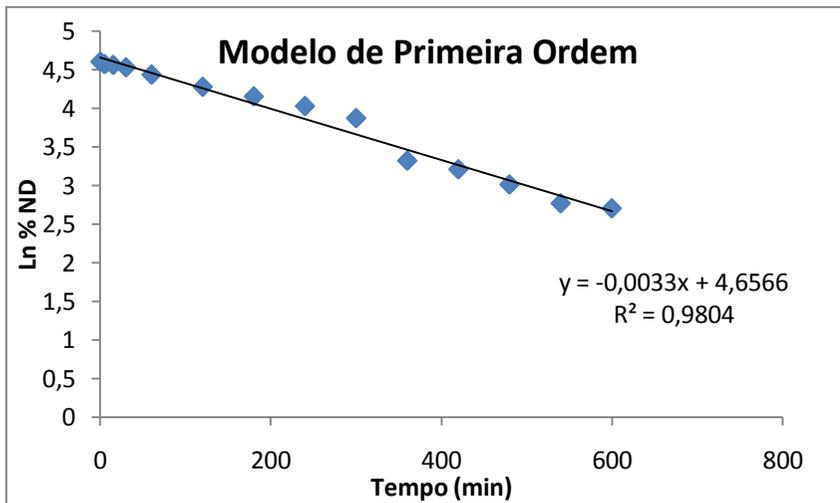
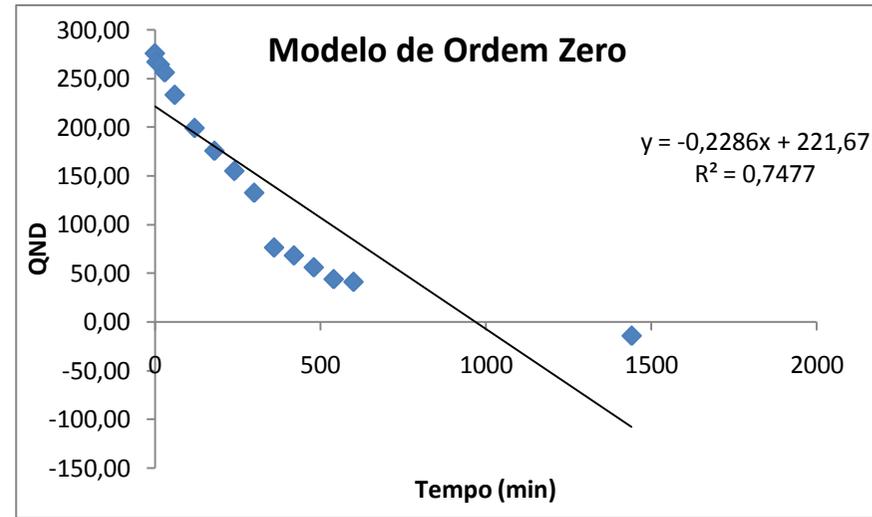
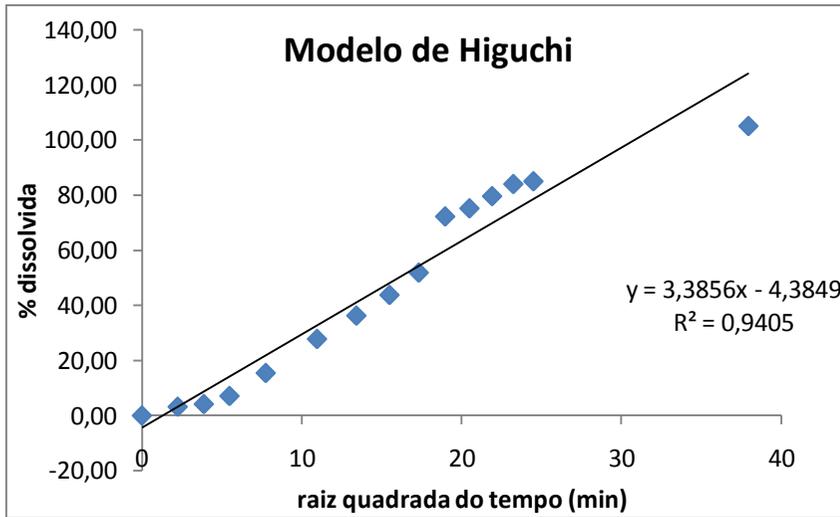
### B 1,5 / 25,00% de HPMC total



### B 3,0 / 25,00% de HPMC total



**C 1,5 / 25,00% de HPMC total**



**C 3,0 / 25,00% de HPMC total**

