

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ
INSTITUTO DE MACROMOLÉCULAS PROFESSORA ELOISA MANO – IMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
POLÍMEROS

**Obtenção e caracterização de nanocompósitos para liberação de Zidovudina
(AZT)**

Michelle Alvares Sarcinelli

Rio de Janeiro
2018

MICHELLE ALVARES SARCINELLI

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS PARA LIBERAÇÃO
DE ZIDOVUDINA (AZT)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

Orientadora: Maria Inês Bruno Tavares

Rio de Janeiro

2018

CIP - Catalogação na Publicação

S243o Sarcinelli, Michelle Alvares
OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS PARA
LIBERAÇÃO DE ZIDOVUDINA (AZT) / Michelle Alvares
Sarcinelli. -- Rio de Janeiro, 2018.
131 f.

Orientadora: Maria Inês Bruno Tavares.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Instituto de Macromoléculas Professora
Eloisa Mano, Programa de Pós-Graduação em Ciência e
Tecnologia de Polímeros, 2018.

1. AIDS. 2. Nanocompósitos poliméricos. 3. AZT.
4. zidovudina. I. Tavares, Maria Inês Bruno,
orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

MICHELLE ALVARES SARCINELLI

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS PARA
LIBERAÇÃO DE ZIDOVUDINA (AZT)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

Orientadora: Maria Inês Bruno Tavares

Aprovado em: 14 de Dezembro de 2018

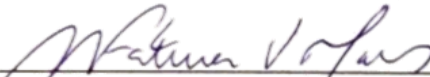
BANCA EXAMINADORA



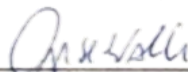
Orientadora Prof^ª Dra. Maria Inês Bruno Tavares
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Prof Dr. Alexandre Carneiro Silvino
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Prof^ª. Dra. Maria de Fátima Vieira Marques
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dra. Gisele Cristina Valle Iulianelli
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Prof^ª. Dra. Káttya Gyselle de Holanda e Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro

À minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde, força e disposição para trabalhar nessa tese. Por ter me cercado da melhor família e dos melhores amigos e por ter me carregado no colo nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora, Maria Inês, por todo apoio, atenção e paciência com os percalços que tivemos durante essa trajetória.

A todos os professores e colegas do IMA, com os quais tive o prazer de conviver durante esses quatro anos de doutorado. Obrigada por todos os ensinamentos transmitidos. Um agradecimento em especial à Bianca, Cristal, Fred, Janaína, Nathália e Ricardo!

À Amandinha, que se tornou tão próxima durante o doutorado e acompanhou de perto cada sufoco e cada vitória nesses quatro anos. Obrigada por todo o apoio emocional e pelas ajudas com análises e materiais!

À Maria Clara, por ser tão disposta a ajudar e me fornecer álcool todas as vezes em que precisei.

À Marina, por ter sido a melhor revelação de amizade durante o doutorado sanduíche! Pela companhia, pelas confidências, pela viagem mais incrível e pelo artigo publicado, o meu muito obrigada!

À Lili, que auxiliou na construção dos gráficos e na criação de soluções para os diversos problemas que surgiram nesse caminho.

À Gyselle, por rapidamente oferecer uma solução para a confecção dos comprimidos e aos técnicos do Laboratório de Farmacotécnica do Centro de Ciências da Saúde, Lidiane, Matheus e Maísa, por tornarem isso possível.

Aos colaboradores do LURA que me receberam e me ajudaram com toda a parte farmacêutica do meu trabalho.

À Thalita, por ser um exemplo de solidariedade e eficiência. Por toda ajuda com a validação e dissolução, pela entrega e disponibilidade para ajudar até o último segundo! Sem você essa tese não seria possível.

Aos pesquisadores do IPCB Itália, por me receberem de braços abertos e me ajudarem com todos os experimentos.

À Mariana Sato, que me auxiliou em diversos momentos e facilitou o processo de fabricação dos comprimidos.

À Glaucia, que generosamente fez a doação do AZT.

Aos meus pais, Monica e Rogério, por estarem sempre disponíveis, pela força dada nos momentos mais difíceis e por fazerem o possível e impossível para tornar os meus dias mais fáceis.

Ao meu namorado, Chorão, pela compreensão e apoio em todos os momentos nesses quatro anos. Pelas palavras de apoio e pela tranquilidade transmitida sempre que eu precisava, muito obrigada!

Às minhas famílias, Alvares e Sarcinelli, por serem as melhores e mais divertidas do mundo. As meus avós Lúcia e Maurício, Lúcia e Alcy, ao meu irmão, Rodrigo, à minha sobrinha Clara, à minha madrinha Márcia e a todos os tios e primos que me apoiaram e torceram por mim nessa caminhada, o meu muito obrigada!

Às amigas da vida, Tetê, Nanda e Carol, com as quais compartilho todos os momentos nos últimos 14 anos.

A todos os amigos do LMN, em especial à Bia, Marcos, Marcelo, Andressa, Mariana, Marina, Luciana e Helvécio, pela compreensão com minhas ausências devido à tese, pela animação que tornou essa fase final mais leve e, principalmente, por toda a torcida e apoio para que eu concluísse meu doutorado.

A todos os amigos dos quais tive que me afastar por meses devido à tese. A eles, que torceram, rezaram, apoiaram e aguardaram pacientemente minha volta à vida social, muito obrigada! Obrigada por fazerem parte da minha vida, Larissa, Manu, Tatá e Marcelo, Marcela e Braulio, Alevato, Akim, Dudu, João e Amanda, Paty e Edu, Deborah e Ricardo, Batata, Carol e Bigode e Thaís!

Ao Harry, que acompanhou os momentos mais desesperadores desse doutorado e me acalmou em todos eles. Obrigada pelas palavras de apoio, pela tentativa de manutenção do spray, pela torcida em todos os momentos e por ter sido a melhor companhia à distância durante meu doutorado sanduíche.

A todos os funcionários que tornaram possível a realização das análises durante o desenvolvimento dessa tese.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro.

À CAPES, pelo apoio financeiro no doutorado sanduíche.

Aos membros da banca, que aceitaram me convite e certamente engrandecerão meu trabalho com suas contribuições.

A todos aqueles que sabem o quão importante foram para que eu chegasse até aqui e que por ventura eu não tenha mencionado, obrigada!

“Um passo à frente e você não está mais no mesmo lugar.”

(Chico Science)

RESUMO

Milhões de pessoas no mundo vivem com o HIV-1, sendo o Brasil um dos países severamente atingidos. Atualmente, a estratégia adotada para o tratamento da doença é a combinação de, pelo menos, duas classes diferentes de medicamentos que torna complexo o esquema posológico, gerando baixa adesão pelos pacientes e ineficácia do tratamento. Sua principal desvantagem é a necessidade de diversas administrações em curtos intervalos de tempo. Sendo assim, o objetivo desta tese foi a obtenção de nanocompósitos poliméricos de PVP, argila e ZnO, a fim de prolongar a liberação do fármaco antiretroviral AZT. Os sistemas foram preparados pelo método da intercalação via solução, seguida por secagem por atomização (*spray drying*). Foram produzidos nanocompósitos placebos, a fim de melhor estudar as características da formulação e, posteriormente, incorporar o fármaco nos sistemas selecionados. Os sistemas placebos foram caracterizados por TGA, DSC, FTIR, RMN-Baixa resolução, DRX, MEV e TEM. A RMN-baixa resolução mostrou que os nanocompósitos formados possuíam morfologia predominantemente intercalada e que provavelmente houve um efeito sinérgico entre as nanopartículas na formulação PVP_MMT0.5_ZnO0.75. O DRX mostrou, ainda, que existia uma tendência de aglomeração das nanopartículas de ZnO em concentrações diferentes de 0,1%, e esta informação foi confirmada pela análise morfológica, sendo este resultado preponderante para a seleção dos nanocompósitos aos quais o fármaco seria incorporado. Em relação aos nanocompósitos contendo AZT, constatou-se, por meio da DRX, a amorfização do fármaco, mas o FTIR mostrou que não houve nenhuma alteração na sua estrutura e grupamentos funcionais, de modo que a função farmacológica não foi comprometida. Considerando a dispersão das nanopartículas, avaliada por meio de RMN, DRX e MEV, selecionou-se uma formulação de cada nanopartícula e uma formulação das nanopartículas em conjunto para a produção dos comprimidos. Os testes de dissolução mostraram que, apesar de não prolongarem de maneira expressiva o tempo de liberação do AZT, os sistemas foram efetivos em prolongar sua liberação, se comparados com a formulação referência atualmente utilizada.

Palavras-chave: AIDS. Nanocompósitos poliméricos. AZT.

ABSTRACT

Millions of people around the world are living with the HIV-1 and Brazil is one of the countries severely affected. Currently, the strategy adopted for the treatment of the disease is the combination of at least two different classes of drugs, which complicates the dosing schedule, generating low patient compliance and ineffective treatment. Its main disadvantage is that several administrations in short period of time are necessary. Therefore, the aim of this thesis was to obtain polymeric nanocomposites of PVP, clay and ZnO in order to prolong the release of the antiretroviral AZT. The systems were prepared by the solution intercalation method, followed by spray drying. Placebo nanocomposites were produced in order to understand the characteristics of the formulation and afterwards to incorporate the drug in the selected systems. The placebo systems were characterized by TGA, DSC, FTIR, NMR-Low resolution, XRD, MEV and TEM. The low resolution NMR showed that the nanocomposites formed had predominantly intercalated morphology and that there was probably a synergistic effect between the nanoparticles in the PVP_MMT0.5_ZnO0.75 formulation. The XRD showed a tendency of agglomeration of the ZnO nanoparticles in concentrations of 0.5 and 0,75%, and this information was confirmed by the morphological analysis, being this preponderant result for the selection of the nanocomposites to which the drug would be incorporated. With respect to nanocomposites containing AZT, the amorphization of the drug was verified by XRD, but the FTIR showed that there was no change in its structure and functional groups, so the pharmacological function was not compromised. Considering the dispersion of the nanoparticles, evaluated by means of NMR, XRD and MEV, a formulation of each nanoparticle and a formulation with both nanoparticles were selected to produce the tablets. The dissolution tests showed that, although they did not significantly prolong the release time of AZT, the systems were effective in prolonging their release compared to the reference formulation currently used.

Keywords: AIDS. Polymeric nanocomposites. AZT.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Principais agentes antiretrovirais utilizados no Brasil.....	22
Figura 2 - Estrutura química do AZT.	23
Figura 3 - Curvas representativas de níveis plasmáticos de fármaco <i>versus</i> tempo para uma forma farmacêutica convencional (curva verde tracejada) e de liberação controlada (curva azul sólida).....	25
Figura 4 - Configurações dos polímeros hidrofílicos durante o processo de liberação do fármaco. A. Sistema concentrado. B. Sistema semi-diluído. C. Sistema diluído. .	29
Figura 5 - Variação da espessura da camada de gel em função do tempo.	29
Figura 6 - Representação esquemática do processo de liberação do fármaco.	30
Figura 7 - Representação esquemática das frentes de movimentação (intumescimento, erosão e difusão).	31
Figura 8 - Estrutura da N-vinil-2-pirrolidona (PVP).	31
Figura 9 - Representação esquemática da estrutura dos silicatos lamelares do tipo 2:1.	35
Figura 10 - Possíveis morfologias dos nanocompósitos, onde a argila é representada pelas barras pretas e o polímero pelas tiras vermelhas.	36
Figura 11 - Etapas de obtenção e caracterização dos nanocompósitos.	41
Figura 12 - Esquema representativo das etapas de preparo dos nanocompósitos sem fármaco.....	49
Figura 13 - Espectro de absorção no infravermelho referente à zidovudina matéria-prima e padrão secundário.....	55
Figura 14 - Estrutura química da zidovudina.....	56
Figura 15 - Curva analítica de Zidovudina.....	59
Figura 16 - Diagrama de dispersão dos dados da curva analítica de AZT padrão secundário.....	60
Figura 17 - Gráfico de resíduos <i>versus</i> valores ajustados.	62
Figura 18 - Gráfico de resíduos <i>versus</i> ordem de coleta.....	63
Figura 19 - Varredura do placebo no espectrofotômetro de UV para análise de seletividade.	64
Figura 20 - Análise do efeito dos fatores tempo de ultrassom e comprimento de onda no método de doseamento por espectroscopia por ultravioleta.	68
Figura 21 - Curvas de TGA (linha tracejada) e DTG (linha sólida) para o AZT.	70
Figura 22 - Curvas de DSC para AZT PS e MP.	71
Figura 23 - Curvas de DSC para AZT PS e MP evidenciando o pico relativo à fusão.	72
Figura 24 - Difratogramas obtidos para AZT matéria-prima e padrão secundário.....	73
Figura 25 - Fotomicrografia do AZT.	75
Figura 26 - Curvas de TGA para o polímero, nanopartículas e nanocompósitos sem fármaco.	78
Figura 27 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo diferentes quantidades de argila.	80
Figura 28 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo diferentes quantidades de ZnO.	80
Figura 29 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo diferentes quantidades de MMT e ZnO.	81
Figura 30 – Difratogramas de raios-X obtidos para MMT e amostras de PVP_MMT.	82

Figura 31 – Difractogramas de raios-X obtidos para ZnO e amostras de PVP_ZnO. .	83
Figura 32 – Difractogramas de raios-X obtidos para nanocompósitos contendo argila e zinco.	83
Figura 33 - Curvas de domínio para os nanocompósitos PVP/MMT, PVP/ZnO e PVP/MMT/ZnO.	85
Figura 34 - Espectros de infravermelho do PVP e dos nanocompósitos sem fármaco.	88
Figura 35 - Estrutura da PVP.	89
Figura 36 - Espectro de FTIR-ATR para PVP, ZnO, argila e nanocompósitos, após 3 ciclos de centrifugação.	90
Figura 37 - Aumento do espectro de FTIR-ATR para PVP, argila e nanocompósitos, após 3 ciclos de centrifugação.	91
Figura 38 - Micrografias de MEV para: a) micropartículas de PVP puro; b) PVP_ZnO0.1; c) PVP_MMT1 e d) PVP_MMT0,5_ZnO 0,5.	93
Figura 39 – Imagens de MEV das nanopartículas e dos nanocompósitos sem fármaco.	94
Figura 40 - Micrografias dos nanocompósitos contendo MMT e ZnO.	95
Figura 41 - Aumento de micrografia de nanocompósitos contendo MMT e ZnO.	95
Figura 42 - Imagens de TEM para nanocompósitos sem fármaco.	97
Figura 43- Curvas de TGA para nanocompósitos contendo o fármaco.	100
Figura 44 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo AZT.	102
Figura 45 - Difractograma de raios-x obtidos para nanocompósitos com fármaco. ..	103
Figura 46 - Espectros de infravermelho para nanocompósitos contendo o fármaco.	106
Figura 47 - Micrografias dos nanocompósitos contendo o fármaco.	107
Figura 48 - Imagens de MEV em altas magnificações para nanocompósitos contendo AZT.	108
Figura 49 - Imagens de MEV para nanocompósitos contendo AZT.	109
Figura 50 - Perfil de dissolução de PVP_AZT_MMT0.75.	114
Figura 51 - Perfil de dissolução de PVP_AZT_ZnO0.1.	115
Figura 52 - Perfil de dissolução de PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1.	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Preparo de soluções para teste de exatidão.	46
Tabela 2 - Composição dos nanocompósitos polímero-nanopartícula.	48
Tabela 3 - Formulações finais de nanocompósitos.	49
Tabela 4 - Composição dos comprimidos.	50
Tabela 5 - Atribuições para o espectro de FTIR do AZT.	56
Tabela 6 - Leituras de absorvância obtidas no teste de doseamento da AZT matéria-prima.	57
Tabela 7 - Parâmetros de validação e os critérios de aceitação adotados.	57
Tabela 8 - Concentrações e medidas de absorvância obtidas para o padrão secundário de AZT.	58
Tabela 9 - Análise de variâncias e coeficientes estimados.	59
Tabela 10 - Análise de ajuste de resíduos.	60
Tabela 11 - Teste de homocedasticidade dos resíduos.	61
Tabela 12 - Análise de independência entre os resíduos.	63
Tabela 13 - Teste de normalidade entre os resíduos.	64
Tabela 14 - Valores obtidos para análise de precisão.	65
Tabela 15 - Análise de variância para a avaliação da precisão intermediária.	65
Tabela 16 - Dados obtidos para análise de exatidão.	66
Tabela 17 - Valores obtidos para análise de robustez.	67
Tabela 18 - Planejamento do método de Youden.	67
Tabela 19 - Posicionamento dos picos para matéria-prima e padrão secundário.	73
Tabela 20 - Composições das formulações de nanocompósitos e seus respectivos rendimentos.	76
Tabela 21- Dados da análise termogravimétrica para nanocompósitos com AZT. ...	78
Tabela 22 - Dados da análise de DSC para nanocompósitos sem fármaco.	79
Tabela 23 - Tempos de relaxação do PVP e dos nanocompósitos.	84
Tabela 24 - Atribuições para o espectro de FTIR do PVP.	88
Tabela 25 - Bandas de absorção de FTIR-ATR dos grupamentos carbonila do PVP e das frações insolúveis de nanopartículas recuperadas da extração seletiva dos nanocompósitos.	90
Tabela 26 - Tamanhos médios, desvios padrão e limites superior e inferior de tamanho dos nanocompósito contendo o fármaco determinados a partir da análise de MEV.	98
Tabela 27 - Dados da análise termogravimétrica para nanocompósitos com AZT.	100
Tabela 28 - Dados da análise de DSC para amostras contendo o fármaco.	101
Tabela 29 - Tempos de relaxação do PVP e dos nanocompósito contendo o fármaco.	104
Tabela 30 - Tamanhos médios, desvios padrão e limites superior e inferior de tamanho dos nanocompósito contendo o fármaco medidos a partir da análise de MEV.	110
Tabela 31 - Pesos individuais e peso médio dos comprimidos.	111
Tabela 32 - Cálculos de limite de variação de peso.	112
Tabela 33 - Cálculo do teor e valores de absorvância obtidos para PVP_AZT_MMT0.75.	112
Tabela 34 - Cálculo do teor e valores de absorvância obtidos para PVP_AZT_ZnO0.1	113

Tabela 35 - Cálculo do teor e valores de absorvância obtidos para PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1.	113
Tabela 36 - Dados do ensaio de dissolução para PVP_MMT0.75.	114
Tabela 37 - Dados do ensaio de dissolução para PVP_ZnO0.1.	115
Tabela 38 - Dados do ensaio de dissolução para PVP_MMT0.75_ZnO0.1.	116

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)	20
2.1.1	Zidovudina (AZT)	23
2.2	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA.....	24
2.3	SISTEMAS MATRICIAIS POLIMÉRICOS	26
2.3.1	Matrizes poliméricas hidrofílicas	27
2.3.1.1	PVP.....	31
2.4	NANOCOMPÓSITOS POLIMÉRICOS	33
2.4.1	Argilominerais	33
2.4.2	Óxido de Zinco (ZnO)	36
3	Objetivos	38
3.1	OBJETIVOS GERAIS	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	MATERIAIS	38
4.2	EQUIPAMENTOS.....	39
4.3	MÉTODOS	40
4.3.1	Caracterização físico-química da zidovudina	42
4.3.1.1	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	42
4.3.1.2	Doseamento por espectroscopia de ultravioleta (UV)	42
4.3.1.2.1	<i>Linearidade</i>	43
4.3.1.2.2	<i>Seletividade</i>	44
4.3.1.2.3	<i>Precisão</i>	44
4.3.1.2.4	<i>Exatidão</i>	45
4.3.1.2.5	<i>Robustez</i>	46
4.3.1.3	Análise térmica	46
4.3.1.4	Difração de raios x (DRX).....	47
4.3.1.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	47

4.3.2	Preparo dos nanocompósitos PVP/nanopartículas.....	47
4.3.3	Incorporação do AZT nos nanocompósitos.....	49
4.3.4	Produção dos comprimidos	50
4.3.5	Caracterização das amostras	50
4.3.5.1	Análise térmica	50
4.3.5.2	Avaliação da dispersão das nanopartículas	51
4.3.5.2.1	<i>Difração de raios X (DRX).....</i>	<i>51</i>
4.3.5.2.2	<i>Ressonância Magnética de Baixa Resolução</i>	<i>51</i>
4.3.5.3	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	51
4.3.5.3.1	<i>Estudos das interações na interface polímero-nanopartículas</i>	<i>52</i>
4.3.5.4	Avaliação morfológica.....	52
4.3.6	Caracterização farmacotécnica dos comprimidos	53
4.3.6.1	Peso médio.....	53
4.3.6.2	Doseamento dos nanocompósitos	53
4.3.6.3	Ensaio preliminares de dissolução	53
5	Resultados e discussão.....	54
5.1	Caracterização físico-química da zidovudina	54
5.1.1	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	54
5.1.2	Doseamento por espectroscopia de ultravioleta (UV).....	56
5.1.2.1	Linearidade.....	58
5.1.2.2	Seletividade	64
5.1.2.3	Precisão.....	65
5.1.2.4	Exatidão.....	66
5.1.2.5	Robustez	67
5.1.3	Análise térmica	68
5.1.4	Difração de raios x (DRX).....	72
5.1.5	Análise morfológica	74
5.2	Preparo dos nanocompósitos PVP/nanopartículas	75
5.2.1	Caracterização das amostras sem fármaco	76
5.2.1.1	Análise térmica	76
5.2.1.2	Avaliação da dispersão das nanopartículas	81
5.2.1.2.1	<i>Difração de raios x (DRX).....</i>	<i>81</i>
5.2.1.2.2	<i>Ressonância Magnética de Baixa Resolução</i>	<i>84</i>

5.2.1.3	FTIR.....	87
5.2.1.3.1	<i>Estudos das interações na interface polímero-nanopartículas</i>	89
5.2.1.4	Avaliação morfológica.....	92
5.2.2	Caracterização das amostras com fármaco	99
5.2.2.1	Análise térmica	99
5.2.2.2	Avaliação da dispersão das nanopartículas	102
5.2.2.2.1	<i>Difração de raios x (DRX)</i>	102
5.2.2.2.2	<i>Ressonância Magnética de Baixa Resolução</i>	104
5.2.2.3	FTIR.....	105
5.2.2.4	Avaliação morfológica.....	106
5.2.3	Caracterização farmacotécnica dos comprimidos	110
5.2.3.1	Peso médio.....	111
5.2.3.2	Doseamento dos comprimidos	112
5.2.3.3	Ensaio preliminares de dissolução	113
6	CONCLUSÕES	119
	REFERÊNCIAS	120

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) apresenta-se como um problema de saúde pública, uma vez que aproximadamente 36,99 milhões de pessoas vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) em todo o mundo e 940 mil indivíduos morreram no ano de 2017 devido à doença (UNAIDS, 2018). Nas Américas, o Brasil é um dos países mais atingidos pelo vírus, de modo que diversos grupos de pesquisa vêm estudando seu tratamento (TANCREDI, 2010; ALCÂNTARA, 2011).

Existem mais de 25 fármacos aprovados para utilização em indivíduos soropositivos, que são classificados em diferentes categorias, de acordo com a fase do ciclo de vida do vírus em que eles atuam. Atualmente, a estratégia adotada para o tratamento da doença é a combinação de, pelo menos, duas classes diferentes de medicamentos, a fim de reduzir a níveis indetectáveis a carga viral. Contudo, a complexidade do esquema posológico resulta em baixa adesão pelos pacientes e ineficácia do tratamento. Sendo assim, diversos sistemas de distribuição visando à liberação controlada dos fármacos, bem como um menor número de administrações e uma maior adesão, têm sido estudados (DAS NEVES *et al.*, 2010; MALLIPEDDI; ROHAN, 2010; PARBOOSING *et al.*, 2012; IANNAZZO *et al.*, 2015).

Os sistemas convencionais de distribuição de fármacos são caracterizados pela liberação imediata da substância ativa, cujo pico de concentração plasmática é rapidamente alcançado e, sem seguida, declina. Sua principal desvantagem é a necessidade de diversas administrações em curtos intervalos de tempo e as flutuações na concentração plasmática do fármaco, que pode ficar acima da concentração mínima tóxica ou abaixo da concentração mínima efetiva (DE LYRA *et al.*, 2007; ANSEL *et al.*, 2013; BHARGAVA *et al.*, 2013).

Os sistemas de liberação modificada apresentam-se como uma estratégia interessante no sentido de diminuir os efeitos adversos advindos das altas e frequentes doses dos tratamentos antiretrovirais, uma vez que são capazes de manter os níveis plasmáticos do medicamento por um maior período dentro de sua janela terapêutica, reduzindo o tempo entre as administrações e aumentando a segurança do tratamento (ANSEL *et al.*, 2013).

As matrizes poliméricas hidrofílicas são amplamente utilizadas na distribuição de diversos tipos de fármacos que podem estar molecularmente dispersos ou

dissolvidos em um arranjo formado pelas cadeias que, por sua vez, controlam o processo de liberação (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

De um modo geral, nesse tipo de sistema de distribuição a liberação do fármaco se dá por três mecanismos que podem ocorrer simultaneamente: intumescimento do polímero que forma a matriz, difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido e erosão do polímero intumescido (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; TSUNG; BURGESS, 2012).

Uma alternativa aos sistemas de distribuição de fármacos constituídos apenas pelas matrizes poliméricas é a utilização de nanocompósitos poliméricos. Estes são caracterizados pela presença de uma nanopartícula dispersa na matriz, capaz de fornecer uma melhoria nas propriedades da mesma (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; VAIA; WAGNER, 2004).

Dentre as nanopartículas disponíveis para a formação desse tipo de sistema, as argilas são as mais amplamente utilizadas e, dentre estas, a montmorilonita (MMT) se destaca por suas inúmeras vantagens, tais como: baixo custo; inércia química; capacidade de carrear e interagir com moléculas de fármaco; capacidade de troca catiônica, de modo a se tornar mais organofílica, entre outras (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; AGUZZI et al., 2007; PAVLIDOU; PAPASPYRIDES, 2008; JOSHI et al., 2009; DATTA, 2013; RODRIGUES et al., 2013; JAIN; DATTA, 2014).

Mediante tais informações, ressalta-se a importância do estudo e desenvolvimento de sistemas capazes de fornecer o efeito desejado por meio de um esquema posológico conveniente ao paciente, resultando em uma maior adesão ao tratamento e no aumento da qualidade de vida dos indivíduos portadores da AIDS.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

Durante as últimas 3 décadas, o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) tem sido um dos maiores problemas mundiais de saúde pública. Atualmente estima-se que aproximadamente 36,9 milhões de pessoas vivem com o HIV-1 em todo o mundo. Segundo o Programa conjunto das nações unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em 2017, 940 mil pessoas morreram devido à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e 1,8 milhões foram infectadas com o HIV. A África é a região mais atingida, com 53% do total e, nas Américas, os países mais atingidos pelo vírus são os Estados Unidos e o Brasil (TANCREDI, 2010; ALCÂNTARA, 2011; SANKOH *et al.*, 2014). Tem-se, ainda, visualizado um aumento no número de novos casos, de modo que, em 2016, só no Brasil foram 48 mil novas infecções por HIV, comparados com 47 mil e 46 mil novas infecções nos anos de 2010 e 2005, respectivamente (UNAIDS 2018).

O HIV, agente etiológico da doença, foi identificado em 1983, e é descrito como um retrovírus da família *Retroviridae*, composto por duas cópias do genoma (na forma de ácido ribonucleico - RNA) dentro de um nucleocapsídeo, circundado por um envelope constituído de uma dupla camada lipídica, derivado da membrana plasmática da célula hospedeira. Uma vez que estes vírus não possuem muitas enzimas de reparo, ocorrem frequentes erros na transcrição, de modo que estas estruturas virais apresentam um alto polimorfismo, resultando em mutações e, conseqüentemente, gerando resistência aos agentes antiretrovirais (DAS NEVES *et al.*, 2010).

A transmissão do vírus se dá por meio de fluidos corporais e ocorre por três principais vias: relações sexuais vaginais ou anais; injeção direta de medicamentos, agulhas, seringas, sangue ou hemoderivados contaminados com o HIV e transmissão de mãe para filho durante a gravidez, o parto ou amamentação (CAI; GUO; WANG, 2014; DAS NEVES *et al.*, 2010).

Após entrar no organismo, o HIV ataca principalmente as células do sistema imunológico e nervoso central. O principal alvo de ligação é o receptor CD4, presente em linfócitos e macrófagos. Para tal, ele inicialmente se liga aos receptores específicos de superfície celular (principalmente CD4) por meio das glicoproteínas virais gp120. Em seguida, há a fusão do envelope viral com a membrana celular, de

modo que todo o conteúdo viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira. É, então, produzida uma cópia de ácido desoxirribonucleico (DNA) a partir do RNA viral, por meio da ação da enzima transcriptase reversa, que utiliza nucleotídeos do hospedeiro. Uma nova fita de DNA é produzida, gerando um DNA dupla fita. Este é transportado até no núcleo celular onde, por meio da enzima integrase, pode se unir ao material genético do hospedeiro. Com isso, ocorre a transcrição¹ do RNA mensageiro viral a partir do DNA do HIV e, já no citoplasma, a tradução das proteínas virais, que são formadas na forma de poliproteínas. Estas, juntamente com o RNA viral, migram para a membrana celular e sofrem brotamento, levando consigo uma parte da membrana, que constituirá o envelope viral. Esses vírus são liberados na corrente sanguínea ainda sem capacidade de infectar e, para amadurecerem, passam pela clivagem da poliproteína pela enzima protease, produzindo enzimas e proteínas estruturais do capsídeo. Em seguida, podem permanecer na corrente sanguínea ou infectar novas células. Uma vez que o sistema imunológico reconhece as proteínas do envelope viral na membrana da célula, esta é destruída. Como as células CD4 são parte importante do sistema imunológico, este passa a ficar enfraquecido (MALLIPEDDI; ROHAN, 2010; OSNIR, 2005; PEÇANHA; ANTUNES; TANURI, 2002; PEDREIRO, 2012).

A compreensão desse ciclo é de extrema importância, pois fármacos capazes de interferir em qualquer uma das etapas citadas podem impedir a multiplicação e/ou liberação de novos vírus. Na ausência de terapia medicamentosa, a doença apresenta-se, em quase 100% dos casos, fatal no período de 5 a 10 anos. Já com o tratamento adequado, os pacientes podem viver por um longo período, livre dos sintomas decorrentes da doença (CAI; GUO; WANG, 2014; LIMA, 1996 *apud* OSNIR, 2005). Estudos recentes mostram, inclusive, que o tratamento farmacológico adequado é capaz de reduzir a carga viral a níveis indetectáveis, de modo que a doença não possa mais ser transmitida (UNAIDS 2018).

De um modo geral, o objetivo do tratamento antiretroviral é suprimir a replicação viral e restaurar a resposta imune, resultando em uma redução na mortalidade e no aumento da qualidade de vida (SYED et al., 2013). Existem mais de 25 fármacos

¹ A transcrição é o processo pelo qual a informação do DNA é convertida em uma fita de RNA complementar e a tradução é a etapa na qual a informação contida no RNA mensageiro é convertida para formar proteínas (CASTILHO-FERNANDES et al., 2011).

aprovados para utilização em indivíduos infectados pelo HIV, que são classificados em diferentes categorias, de acordo com a fase do ciclo de vida do vírus em que eles atuam. Eles são, portanto, divididos nas seguintes classes: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidores de fusão e inibidores da integrase. Os principais fármacos antiretrovirais atualmente em uso pertencem aos três primeiros grupos citados (Figura 1) (MALLIPEDDI; ROHAN, 2010; PARBOOSING et al., 2012).

Figura 1 - Principais agentes antiretrovirais utilizados no Brasil.

Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina • Didanosina • Estavudina • Tenofovir • Lamivudina • Abacavir
Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa	<ul style="list-style-type: none"> • Neviparina • Efavirens
Inibidores da Protease	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir • Lopinavir

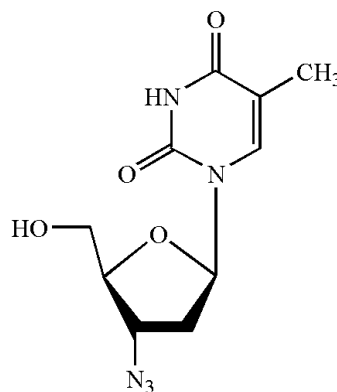
Fonte: BICHERI (2010).

Atualmente, preconiza-se a utilização da terapia antiretroviral altamente efetiva (HAART), que combina medicamentos de, pelo menos, duas classes diferentes, a fim de reduzir a níveis indetectáveis a carga viral. Contudo, a HAART não se apresenta como solução para todos os inconvenientes do tratamento com fármacos antiretrovirais, uma vez que possui alto custo e esquema posológico muito complexo, resultando em baixa adesão dos pacientes. De acordo com o documento preliminar de recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), a supressão parcial da carga viral, causada na maioria das vezes pela falta de adesão, leva a uma maior progressão da doença e desenvolvimento de resistência aos medicamentos.

2.1.1 Zidovudina (AZT)

A 3'-azido, 3'-deoxitimidina (AZT) (Figura 2), conhecida como azidotimidina ou zidovudina, foi o primeiro agente antiviral aprovado para uso clínico no tratamento da AIDS sendo, desde então, o fármaco mais amplamente utilizado, tanto sozinho quanto em combinação com outros agentes antiretrovirais (KUKSAL et al., 2006; MAINARDES; KHALIL; GREMIÃO, 2010a).

Figura 2 - Estrutura química do AZT.



Fonte: RODRIGUES, 2005.

O AZT é naturalmente inativo contra o HIV, sendo necessária a sua fosforilação pela enzima timidina-quinase, que ocorre tanto no interior de células infectadas pelo HIV quanto nas células não infectadas. Essa etapa resulta na formação de AZT monofosfato que, por sua vez, é convertido em difosfato pela timidilato-quinase. Por fim, esse composto é, então, convertido em trifosfato por outras enzimas celulares não específicas. Esse metabólito ativo, AZT trifosfato, age como um inibidor da transcriptase reversa viral e como seu substrato (MAINARDES; KHALIL; GREMIÃO, 2010b).

Após a administração oral, o fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal atingindo, em aproximadamente 0,8 h, seu pico de concentração plasmática (1,2 µg/mL). Apesar disso, possui baixa biodisponibilidade oral, uma vez que sofre intensa metabolização hepática, resultando na formação de um glicuronídeo inativo, cujo tempo de meia vida plasmática² é de apenas 1 hora. Dessa forma, a fim

² Tempo necessário para que as concentrações plasmáticas do sangue no organismo sejam reduzidas em 50%. (GOODMAN; GILMAN, 2010).

de se manter níveis terapêuticos efetivos, faz-se necessária a administração de altas e frequentes doses, as quais muitas vezes atingem concentrações plasmáticas tóxicas.

Apesar de ser o fármaco de primeira escolha no tratamento da AIDS, o AZT apresenta graves efeitos adversos com a terapia em longo prazo. Dentre esses, pode-se destacar a toxicidade hematológica dose-dependente, caracterizada pela supressão da medula óssea, que geralmente se manifesta na forma de anemia, neutropenia e trombocitopenia (MAINARDES; KHALIL; GREMIÃO, 2010a).

É importante ressaltar que, uma vez que sua toxicidade é dose-dependente, o desenvolvimento de sistemas de distribuição visando à liberação controlada dos fármacos, bem como um menor número de administrações, resultaria na diminuição dos efeitos adversos e em uma maior adesão ao tratamento (DAS NEVES *et al.*, 2010; PARBOOSING *et al.*, 2012; IANNAZZO *et al.*, 2015).

2.2 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Os sistemas convencionais de distribuição de fármacos são caracterizados pela liberação imediata da substância ativa, cujo pico de concentração plasmática é rapidamente alcançado e, então, há o seu declínio. Para fármacos cujos níveis terapêuticos desejados são obtidos com apenas uma dose diária, esses sistemas mostram-se adequados. No entanto, quando os fármacos requerem a administração de múltiplas doses diárias, os sistemas tradicionais apresentam diversos inconvenientes (DE LYRA *et al.*, 2007; ANSEL *et al.*, 2013; BHARGAVA *et al.*, 2013).

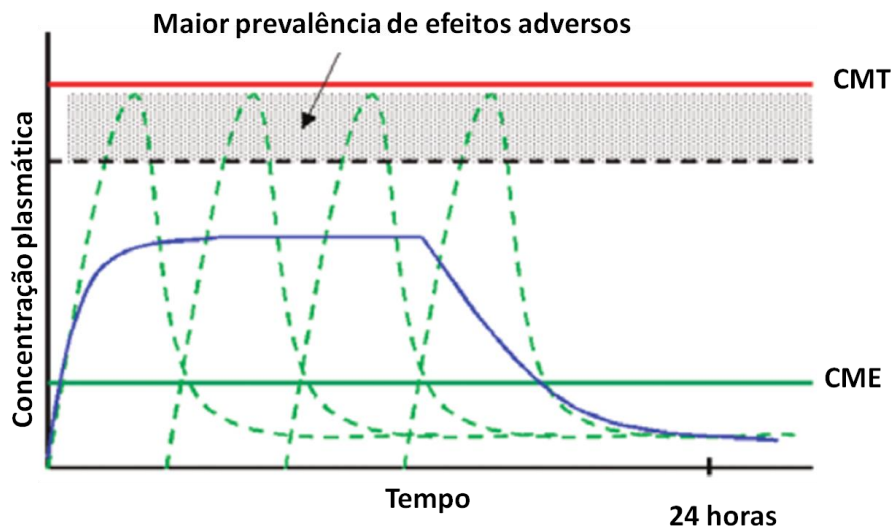
A principal desvantagem dos sistemas de liberação imediata consiste no fato de que, na maioria das vezes, não há adesão do paciente ao tratamento. Com isso, a possibilidade de administração incorreta das doses medicamentosas torna-se alta e, conseqüentemente, os picos e vales de concentração plasmática do medicamento ficam localizados fora dos níveis terapêuticos. Isto é, caso o paciente administre o medicamento em um intervalo de tempo menor do que o recomendado, a concentração plasmática do fármaco não terá decaído o suficiente e, assim, a concentração mínima tóxica (CMT) pode ser atingida, resultando em efeitos adversos. Por outro lado, caso o paciente deixe de tomar a dose medicamentosa conforme orientação, as concentrações do fármaco cairão abaixo da concentração mínima

eficaz (CME), e o tratamento não terá o efeito desejado (ANSEL *et al.*, 2013; BHARGAVA *et al.*, 2013; LEE; YEO, 2014).

Sendo assim, os sistemas convencionais não se mostram adequados para o caso de medicamentos com problemas de solubilidade, que requerem a utilização em longo prazo e com baixo índice terapêutico, isto é, o intervalo entre a CME e a CMT (KUMAR *et al.*, 2012).

Dessa forma, os sistemas de liberação modificada apresentam-se como uma possível solução para tais inconvenientes e aumento da adesão do paciente ao tratamento. Tais sistemas são capazes de fornecer o mesmo efeito terapêutico de formas convencionais, mas com um número menor de doses administradas. A principal vantagem desse tipo de formulação é a sua capacidade de manter os níveis plasmáticos de medicamento por um maior período de tempo dentro de sua janela terapêutica (ANSEL *et al.*, 2013). A Figura 3 mostra a comparação entre as concentrações plasmáticas de um medicamento hipotético após sua administração na forma de liberação imediata e na forma de liberação controlada.

Figura 3 - Curvas representativas de níveis plasmáticos de fármaco *versus* tempo para uma forma farmacêutica convencional (curva verde tracejada) e de liberação controlada (curva azul sólida).



Fonte: DAS; DAS (2003).

Como resultado, os sistemas de liberação modificada reduzem as flutuações nos níveis medicamentosos plasmáticos, geram menores efeitos adversos, reduzem a quantidade total de fármaco utilizada, aumentam a adesão do paciente e promovem uma economia no tratamento global, uma vez que as formulações possuem, em sua

maioria, um baixo custo e que a diminuição dos efeitos adversos resulta em menores gastos com medicamentos para efeitos secundários ao tratamento (TSUNG;BURGESS, 2012; BHARGAVA *et al.*, 2013).

Apesar do desenvolvimento de diversos sistemas com o objetivo de prolongar a liberação dos fármacos, ainda não há, na literatura, uma convenção sobre o termo correto para se referir a essas formulações. Isso pode ser atribuído ao fato de não haver uma definição legal, tanto na legislação brasileira, quanto na internacional. De um modo geral, os termos “liberação modificada” e “liberação controlada” são os mais utilizados para designar qualquer sistema que exerça um controle sobre a liberação e/ou distribuição de fármacos, seja ele temporal ou espacial (AGUZZI *et al.*, 2007; DE LYRA *et al.*, 2007; ANSEL *et al.*, 2013). Já no que se refere especificamente a alterações no caráter temporal da liberação da molécula ativa, a *Food and Drug Administration (FDA)* propõe a utilização da terminologia “liberação prolongada” para fazer referência a qualquer forma de dosagem cuja liberação não ocorra de forma convencional, isto é, imediata, permitindo uma diminuição na frequência de administração. (AGUZZI *et al.*, 2007; KUMAR *et al.*, 2012; ANSEL *et al.*, 2013).

Para que sejam capazes de modular a velocidade de liberação dos fármacos, os sistemas de distribuição devem ser constituídos por uma espécie de barreira, seja ela química ou física, capaz de proporcionar a liberação lenta da dose de manutenção. Nesse sentido, diversas tecnologias têm sido utilizadas, como lipossomas, bombas osmóticas, emulsões, microcápsulas, sistemas matriciais poliméricos, entre outros. Estes últimos podem ser destacados por sua versatilidade, eficácia, baixo custo e a possibilidade de incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármaco (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; DE LYRA *et al.*, 2007).

2.3 SISTEMAS MATRICIAIS POLIMÉRICOS

Os sistemas matriciais são aqueles em que o fármaco está molecularmente disperso ou dissolvido em um arranjo formado por cadeias de uma ou mais substâncias químicas polimerizadas, que controlam a liberação da substância ativa (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

As matrizes poliméricas inertes e hidrofóbicas não possuem o comportamento alterado quando em contato com a água e, assim, mantêm a mesma superfície aparente durante todo o processo de dissolução, sendo eliminadas praticamente

inalteradas. Nesse caso, o fármaco é liberado principalmente por difusão (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; KUMAR *et al.*, 2012).

No entanto, são as matrizes poliméricas hidrofílicas as mais difundidas na área farmacêutica, sendo amplamente utilizadas na distribuição de diversos tipos de fármacos. Dentre os polímeros utilizados para esta finalidade, destacam-se os derivados de celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), o poli-(óxido de etileno) (PEO), os alginatos, carbômeros, entre outros. Alguns autores utilizam, ainda, a mistura de dois ou mais polímeros a fim de se obter as propriedades desejadas (COLOMBO *et al.*, 2000; KUMAR *et al.*, 2012).

2.3.1 Matrizes poliméricas hidrofílicas

A frequente escolha de matrizes hidrofílicas como sistemas retardantes da liberação de fármacos está pautada na simplicidade da formulação, velocidade do processo, facilidade e baixo custo de produção, aceitação pela FDA e capacidade de incorporação de fármacos com diferentes solubilidades. Nesse sentido, a escolha da matriz deve ser baseada nas características físico-químicas do fármaco, uma vez que a incorporação de fármacos lipofílicos em matrizes hidrofílicas é viável, desde que sejam obtidos coeficientes de partição adequados (DE LYRA *et al.*, 2007).

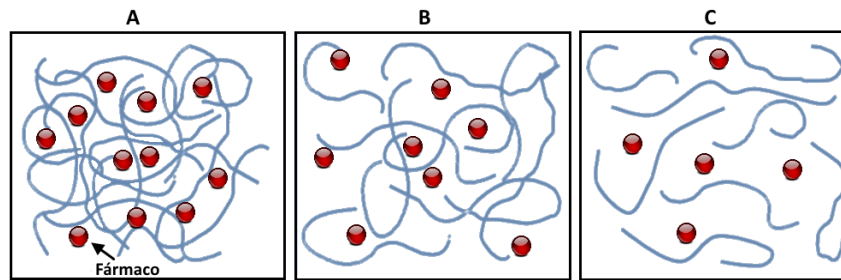
A preparação dos sistemas matriciais se dá pela simples mistura do polímero hidrofílico com o fármaco. Para a produção dos comprimidos, são utilizadas técnicas convencionais, como a compressão direta e a granulação via úmida. Além disso, podem ser utilizados os adjuvantes frequentemente empregados na indústria farmacêutica (COLOMBO *et al.*, 2000; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; DE LYRA *et al.*, 2007).

Para que o fármaco exerça seu efeito terapêutico de maneira adequada, a matriz hidrofílica deve ser capaz de liberá-lo para o organismo. Essa etapa é essencial, e se dá por meio de diversos mecanismos, que podem ocorrer simultaneamente ou em diferentes estágios do processo de liberação. De um modo geral, o processo como um todo envolve os seguintes mecanismos cinéticos: intumescimento do polímero que forma a matriz, difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido e erosão do polímero intumescido (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; TSUNG; BURGESS, 2012).

Inicialmente, há o contato do meio biológico com o polímero, gerando seu intumescimento. Este fenômeno pode ser explicado pela penetração das pequenas moléculas dos fluidos biológicos entre as cadeias poliméricas, afastando-as umas das outras e aumentando sua mobilidade. Ou seja, quando o sistema matricial entra em contato com as moléculas de água, que agem como plastificantes, inserindo-se nas ligações de hidrogênio existentes entre as cadeias poliméricas, aumentam as interações água-polímero e diminuem as interações polímero-polímero, de modo que as cadeias tendem a afastarem-se umas das outras. O polímero em sua forma hidratada possui uma temperatura de transição vítrea (T_g) abaixo da temperatura experimental, o que induz a uma transição do estado vítreo, onde as cadeias poliméricas encontram-se altamente emaranhadas, para um estado maleável, em que as cadeias adquirem movimento e afastam-se umas das outras. Com isso, ocorre a formação de uma camada de gel ao redor do núcleo seco do comprimido, cuja espessura varia durante todo o processo, de acordo com um maior ou menor grau de solvatação das cadeias poliméricas (COLOMBO et al., 2000; COLOMBO; BETTINI; PEPPAS, 1999; DE LYRA et al., 2007).

De um modo geral, durante o processo de dissolução, a matriz polimérica passa por três estados configuracionais (Figura 4) que influenciam diretamente na difusão do fármaco. No início do processo, quando a camada de gel começa a ser formada, tem-se as cadeias poliméricas altamente emaranhadas, em um sistema dito concentrado, no qual as moléculas de fármaco encontram-se aprisionadas; em seguida, conforme os fluidos biológicos penetram na matriz, as cadeias ganham certo movimento e começam a se separar, caracterizando um sistema semi-diluído; por fim, quando o polímero está totalmente dissolvido, ocorre a total separação das cadeias, que se movimentam livremente. Esse processo caracteriza a fase de erosão. Nesta fase completa-se a liberação do fármaco para o líquido de dissolução (NARASIMHAN; PEPPAS, 1997; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

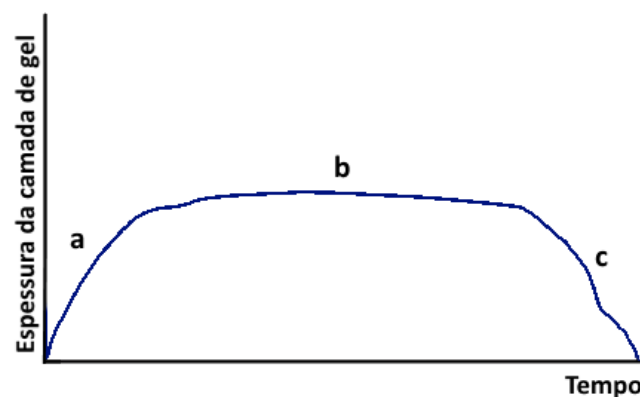
Figura 4 - Configurações dos polímeros hidrofílicos durante o processo de liberação do fármaco. A. Sistema concentrado. B. Sistema semi-diluído. C. Sistema diluído.



Fonte: Adaptado de LOPES; LOBO; COSTA (2005).

O principal fator responsável pela velocidade de liberação do fármaco é a espessura da camada de gel. Esta tende a aumentar no início do processo com o intumescimento do polímero que forma a matriz; em seguida, permanece relativamente constante por certo período de tempo, pois os processos de intumescimento e erosão ocorrem em taxas muito semelhantes e, por fim, há a sua diminuição, uma vez que todo o polímero já se encontra hidratado e, então, ocorre apenas o processo de desintegração, resultando na completa dissolução das cadeias poliméricas nos fluidos biológicos (NARASIMHAN; PEPPAS, 1997; LOPES; LOBO; COSTA, 2005). A Figura 5 ilustra a variação na espessura da camada de gel em função do tempo.

Figura 5 - Variação da espessura da camada de gel em função do tempo.



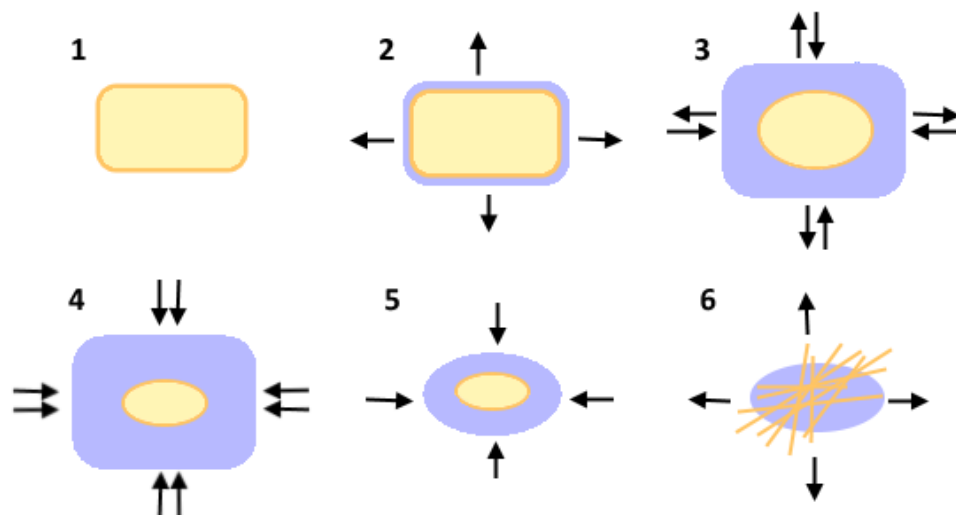
Fonte: Adaptado de LOPES; LOBO; COSTA (2005).

Conforme os fluidos biológicos penetram pela camada gelificada, o núcleo seco começa a ser hidratado e, conseqüentemente, há a dissolução do fármaco, originando uma solução saturada. O gradiente de concentração formado é um dos fatores que

controla o processo de liberação, de modo que enquanto a solução de fármaco se mantiver saturada, a taxa de liberação permanecerá constante. Por outro lado, à medida que a concentração de fármaco na solução for diminuindo, também a taxa de liberação diminuirá (TSUNG; BURGESS, 2012). A Figura 6 ilustra todo o processo de liberação do fármaco.

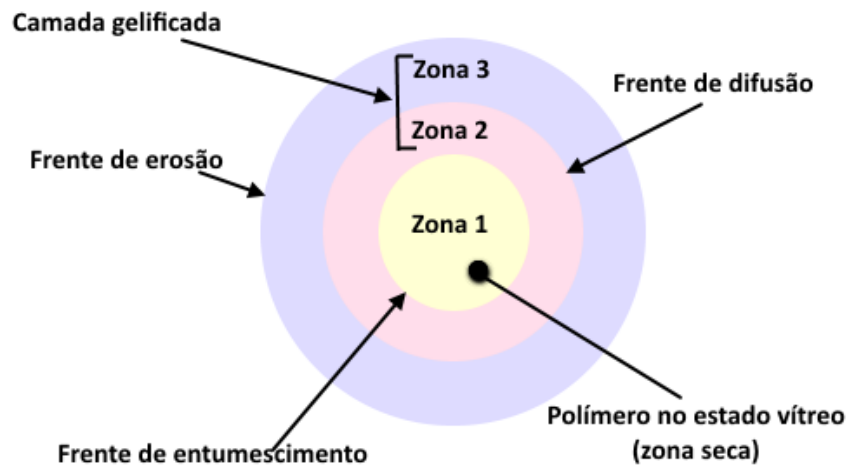
Durante o processo de liberação, diversas alterações físicas ocorrem no sistema de distribuição. As posições na matriz onde essas alterações são detectadas são chamadas de frentes de movimentação. Tem-se, então, a frente de intumescimento, que é a interface entre a região borrachosa da matriz, na qual a quantidade de água é grande o suficiente para gerar uma diminuição na Tg para abaixo da temperatura experimental, e a região vítrea, ou seja, aquela que permanece seca. Já a frente de erosão é a interface entre a camada de gel e o meio de dissolução, de modo que é onde as cadeias poliméricas se solubilizam, gerando a liberação do fármaco. E tem-se, ainda, a frente de difusão, localizada entre as duas frentes anteriormente citadas, que separa o fármaco dissolvido e, portanto, capaz de sofrer difusão pela matriz, do fármaco seco (COLOMBO et al., 2000). Uma representação esquemática dessas regiões pode ser vista na Figura 7.

Figura 6 - Representação esquemática do processo de liberação do fármaco.



1) Matriz ainda seca. 2) Início da hidratação e intumescimento da matriz. 3 e 4) Aumento da hidratação e intumescimento da matriz, diminuição do núcleo seco e erosão das cadeias poliméricas. 5) Aumento da erosão das cadeias poliméricas. 6) Separação das cadeias poliméricas com liberação do fármaco restante. Fonte: Adaptado de LOPES; LOBO; COSTA (2005).

Figura 7 - Representação esquemática das frentes de movimentação (intumescimento, erosão e difusão).

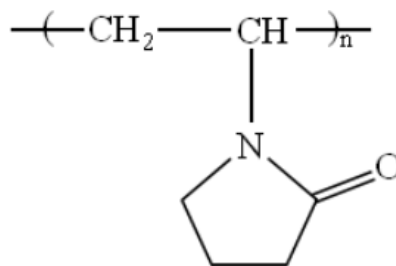


Fonte: Adaptado de LOPES; LOBO; COSTA (2005).

2.3.1.1 PVP

A N-vinil-2-pirrolidona (PVP), também conhecida como povidona, é um polímero amorfo, constituído por uma cadeia carbônica à qual anéis pirrolidona estão associados (Figura 8). Sua obtenção se dá por polimerização via radicalar em água ou álcool isopropílico e, de acordo com as condições reacionais, diversas massas molares podem ser obtidas, geralmente de 10.000 a 1.200.000 g/mol. Essas são frequentemente expressas pelo valor K (valor de Fikentscher), que é derivado da viscosidade cinemática de uma solução. Sua temperatura de transição vítrea (T_g) ocorre entre 110 e 180°C, variando de acordo com a sua massa molar (RODRIGUES, 2010; SZCZERBA et al., 2010).

Figura 8 - Estrutura da N-vinil-2-pirrolidona (PVP).



Fonte: Sigma-Aldrich.

A PVP pode ser solubilizada tanto em água quanto em solventes orgânicos e, em ambos os meios, possui a capacidade de formar complexos estáveis com outros polímeros e surfactantes. Comercialmente, está disponível na forma de um pó branco, de fluxo livre e natureza higroscópica. (DORNELAS et al., 2010)

A PVP possui inúmeras aplicações, sendo empregada como aditivo para baterias, cerâmica, fibra de vidro e tintas (PAWAR et al., 2014). Na área farmacêutica, é comumente utilizada como excipiente em comprimidos e produtos de higiene pessoal, tais como pasta de dente e shampoo, nos quais age como espessante, estabilizante e lubrificante. É também conhecida por sua alta capacidade de formação de filmes e muito estudada na obtenção de nanocompósitos. Além das vantagens já citadas, destaca-se, ainda, sua atoxicidade e biocompatibilidade (PAWAR et al., 2014; SZCZERBA et al., 2010).

Diversos estudos foram realizados no sentido de demonstrar a influência da PVP na solubilidade aquosa de fármacos. Foi verificado que fármacos hidrofóbicos, tais como irbesartan (ZHANG et al., 2012), naproxeno, indometacina (PAUS; PRUDIC; JI, 2015) e celecoxib (HOMAYOUNI et al., 2014), possuem sua solubilidade em água aumentada devido à presença de PVP, o que provavelmente é justificado pela alta capacidade deste polímero em fazer ligações de hidrogênio com os fármacos. Foi constatado, ainda, que o incremento na solubilidade é proporcional à quantidade de PVP utilizada. (PAUS; PRUDIC; JI, 2015).

Já Homayouni e colaboradores (2014) demonstraram que a influência da PVP na dissolução de fármacos pode variar de acordo com a concentração do polímero e com a técnica utilizada para se obter a formulação final. Foi observado que em misturas físicas maiores proporções de polímero geram uma diminuição na taxa de liberação em relação ao fármaco puro, o que pode ser justificado pela formação de uma camada viscosa de gel ao redor do fármaco, dificultando sua difusão. Por outro lado, o efeito inverso foi observado para nanopartículas produzidas utilizando *spray-drying*, para as quais o aumento na concentração de PVP aumentou a velocidade de liberação. Os autores justificaram essa observação com base na morfologia das partículas, as quais, com maiores concentrações de polímero, apresentaram superfície enrugada, o que promove um aumento da área superficial, aumentando a taxa de liberação.

O efeito de diversos polímeros no tempo de meia vida de fármacos foi estudado por Kaneda e colaboradores (2004), que concluíram que, dentre os materiais testados,

a PVP é o polímero mais eficiente no sentido de prolongar o tempo de circulação de fármacos no organismo.

2.4 NANOCOMPÓSITOS POLIMÉRICOS

Uma alternativa aos sistemas de distribuição de fármacos constituídos apenas pelas matrizes poliméricas é a utilização de nanocompósitos poliméricos. Estes são caracterizados pela presença de uma partícula, com pelo menos uma de suas dimensões na escala nanométrica, dispersa na matriz, capaz de fornecer uma melhoria nas propriedades mecânicas, ópticas, térmicas ou físico-químicas em relação aos polímeros puros ou compósitos poliméricos³ (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; VAIA; WAGNER, 2004).

Diversos métodos podem ser utilizados para a produção de nanocompósitos, tais como a polimerização *in situ*, intercalação por fusão e intercalação por solução. Esta última apresenta como vantagem a facilidade do processo, que consiste na simples mistura de soluções de polímero e de nanopartícula com posterior retirada do solvente (KOO et al., 2003; ZABSKA et al., 2011).

Os nanocompósitos podem ser constituídos por partículas com número diferente de dimensões na escala nanométrica. Sendo assim, é possível que as três dimensões de uma partícula sejam na faixa de tamanho nanométrica, tais como as partículas esféricas, como as sílicas e os óxidos metálicos; que duas dimensões possuam tamanho nanométrico, como as partículas tubulares, cujo principal exemplo são os nanotubos de carbono; ou que possuam apenas uma dimensão na faixa do nanômetro, sendo classificadas como lamelares, onde estão inseridas as argilas (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000).

2.4.1 Argilominerais

Dentre as nanopartículas disponíveis para a formação de nanocompósitos poliméricos, as argilas são as mais amplamente aplicadas. Durante a década de 60, elas eram muito utilizadas como excipientes farmacêuticos e, então, verificou-se que sua co-administração com fármacos ocasionava uma diminuição na absorção oral dos

³ Compósitos poliméricos são misturas de polímeros com partículas com dimensões fora da faixa nanométrica.

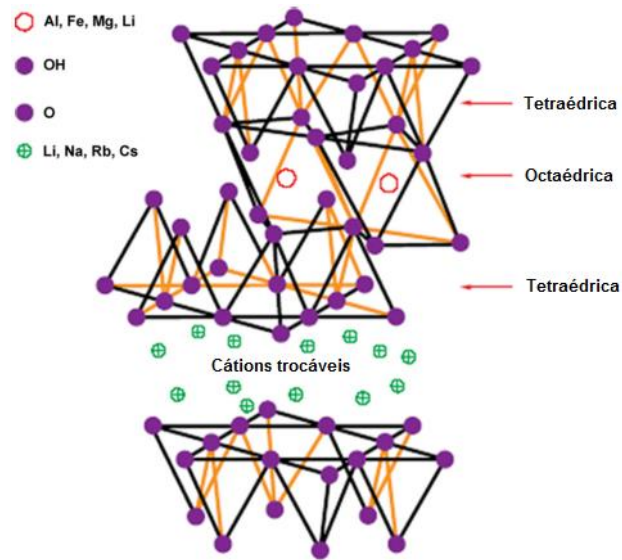
mesmos. Dessa forma, tal característica passou a ser utilizada como recurso tecnológico, a fim de gerar modificações na distribuição de moléculas ativas (AGUZZI et al., 2007).

Dentre os diversos tipos de argila, a montmorilonita (MMT), a hectorita e a saponita são as mais comumente utilizadas na área farmacêutica, sendo a primeira, na maioria das vezes, o material de escolha. Sua ampla utilização está pautada no seu baixo custo, inércia química, grande superfície de contato, o que favorece um aumento da interface com a matriz polimérica, capacidade de carrear e interagir com moléculas de fármaco (seja por adsorção ou reações de troca iônica), facilidade de dispersão em água, propriedades detoxificantes e capacidade de adsorver bactérias e toxinas metabólicas. Além disso, faz parte da lista de produtos geralmente reconhecidos como seguros (GRAS – *Generally recognized as safe*) da FDA (JOSHI et al., 2009; HUA et al., 2010; JAIN; DATTA, 2013; RODRIGUES et al., 2013; DATTA, 2014).

No controle da liberação de fármacos, age aprisionando-os em suas lamelas ou adsorvendo-os em sua superfície. Além disso, a liberação da molécula terapêuticamente ativa do sistema de distribuição torna-se ainda mais dificultada devido a existência de um caminho tortuoso gerado pelas nanopartículas dispersas na matriz. Esse fenômeno foi observado por Datta (2013) durante o processo de liberação do antidepressivo venlafaxina.

As argilas normalmente empregadas no preparo de nanocompósitos pertencem à família dos filossilicatos lamelares do tipo 2:1, conforme ilustra a Figura 9. Sua estrutura consiste de lamelas formadas por um octaedro de alumínio ou magnésio associado a dois tetraedros de sílica por meio de íons oxigênio comuns a ambas as estruturas. As lamelas individuais apresentam espessura de 1 nm e dimensões laterais que podem variar de 300 Å a alguns microns. (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; SINHA RAY; OKAMOTO, 2003).

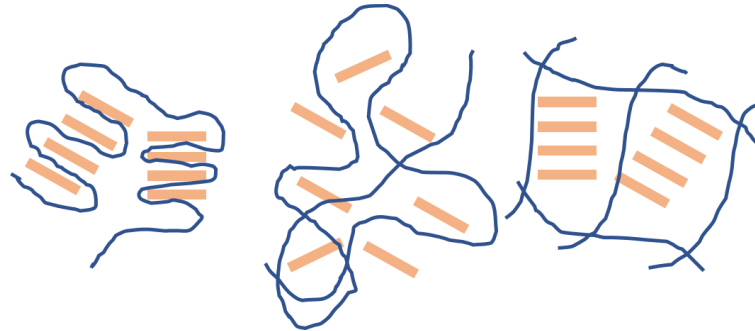
Figura 9 - Representação esquemática da estrutura dos silicatos lamelares do tipo 2:1.



Fonte: PAVLIDOU; PAPASPYRIDES (2008).

Em seu estado fundamental, as lamelas da argila encontram-se agrupadas e, dependendo do seu grau de dispersão, as mesmas poderão assumir o estado esfoliado (PANDEY *et al.*, 2005). De acordo com os componentes utilizados e o modo de preparo dos nanocompósitos, a argila e o polímero podem interagir de diferentes formas, resultando em três morfologias possíveis (Figura 10). Diz-se que o nanocompósito possui uma estrutura intercalada quando se observa uma alternância entre as cadeias poliméricas e as lamelas dos silicatos, resultando em uma morfologia multicamadas bem organizada; já quando as lamelas da argila encontram-se completamente separadas e dispersas na matriz polimérica, tem-se uma morfologia esfoliada; é possível, ainda, que polímero e argila não sejam capazes de interagir, de modo a formar agregados e fases separadas. Nesse caso, não há a visualização de ganho de propriedades em comparação com os compósitos convencionais (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; SINHA RAY; OKAMOTO, 2003; PAVLIDOU; PAPASPYRIDES, 2008).

Figura 10 - Possíveis morfologias dos nanocompósitos, onde a argila é representada pelas barras pretas e o polímero pelas tiras vermelhas.



Fonte: Elaborada pela autora.

2.4.2 Óxido de Zinco (ZnO)

O ZnO é um óxido de metal de transição que possui boas propriedades catalíticas, elétricas, fotoquímicas e ópticas e, portanto, é extensivamente utilizado em diversas áreas, tais como: sensor de gás, células solares, telas, eletrodos, entre outros (TRANDAFILOVIĆ et al., 2012).

Atualmente, as nanopartículas de ZnO têm chamado a atenção dos pesquisadores devido às suas propriedades antimicrobianas. Nesse contexto, essas partículas vêm sendo muito utilizadas na área da saúde, seja com aplicações em agricultura, em embalagens inteligentes, obturações dentárias, sondas para imagem, cosméticos ou em formulações medicamentosas (AKBAR; ANAL, 2014; DE SILVA et al., 2015; HE et al., 2011; WANG et al., 2008).

Sua efetividade contra diversos tipos de microorganismos foi extensivamente demonstrada na literatura. É sabido que *Staphylococcus aureus* (AKBAR; ANAL, 2014; DE SILVA et al., 2015; ESPITIA et al., 2013; PATI et al., 2014; TRANDAFILOVIĆ et al., 2012), *Escherichia coli* (DE SILVA et al., 2015; TRANDAFILOVIĆ et al., 2012; YADOLLAHI et al., 2015), *Klebsiella planticola* (MALINI et al., 2015), *Listeria monocytogenes* (ESPITIA et al., 2013), *Salmonella typhimurium* (AKBAR; ANAL, 2014), entre outros, são sensíveis à ação do ZnO. No entanto, o mecanismo através do qual esse efeito ocorre ainda não é totalmente elucidado. Alguns autores acreditam que ocorra um estresse oxidativo devido à geração de espécies reativas de oxigênio, o que resulta na desestabilização da membrana, aumento da permeabilidade e destruição da estrutura celular (BRAYNER et al., 2006; REDDY et al., 2007).

Essa toxicidade, no entanto, parece ser seletiva para microorganismos, ou seja, o ZnO não possui a capacidade de danificar as células humanas sendo, portanto, biocompatível. Sua adição à lista de produtos geralmente reconhecidos como seguros (GRAS) da FDA ratifica essa informação. Ressalta-se, ainda, que o zinco é fonte de micronutrientes e desempenha importante papel no crescimento e desenvolvimento do corpo (ESPITIA et al., 2012; REDDY et al., 2007; SHI; ZHOU; GUNASEKARAN, 2008).

Ainda nesse sentido, Ansari e colaboradores (2011) fizeram um estudo de genotoxicidade em DNA de plasmídeo puC 19, onde foi constatado que a exposição às nanopartículas de zinco não gerou fraturas ou danos ao DNA, indicando a inocuidade do material.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo desta tese foi a obtenção de sistemas poliméricos de PVP capazes de prolongar a liberação do fármaco antiretroviral Zidovudina, por meio da presença de nanopartículas (argila montmorillonita e óxido de zinco), utilizadas isoladas e em conjunto.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos para a realização da tese de doutorado foram:

- Obter nanocompósitos poliméricos de PVP contendo diferentes nanopartículas (argila sódica Dellite LVF[®] e Óxido de Zinco);
- Avaliar a interação entre matriz e nanopartículas utilizando difração de raios X e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H no domínio do tempo;
- Avaliar morfologia das partículas formadas, bem como seu tamanho, através da Microscopia Eletrônica de Varredura e Microscopia Eletrônica de Transmissão;
- Selecionar, com base nos resultados de caracterização obtidos, a concentração mais adequada para cada nanopartícula;
- Incorporar o fármaco AZT nos sistemas selecionados e caracterizá-los, a fim de se obter uma possível formulação para a produção de comprimidos.
- Produzir comprimidos contendo as formulações de nanocompósito selecionadas e realizar ensaios preliminares de dissolução para verificar a capacidade dos sistemas desenvolvidos em prolongar o período de liberação do AZT.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Tanto o padrão secundário de AZT, 99,9% de pureza, identificado pelo lote 110442, quanto a zidovudina matéria-prima, descrita por 64858, foram doados pelo Laboratório Farmanguinhos (Fundação Oswaldo Cruz).

A PVP (Lab Synth) foi a matriz polimérica utilizada neste trabalho. Tal escolha foi pautada em sua ampla utilização como excipiente farmacêutico, na sua hidrofiliçidade, o que aumenta sua compatibilidade com o fármaco em estudo, em seu baixo custo e na sua capacidade de interagir com argilas para a formação de nanocompósitos esfoliados, como já demonstrado na literatura (VILLAÇA et al., 2014; ZABSKA et al., 2011).

As nanopartículas, argila MMT DELLITE® LVF (Laviosa Chimica Mineraria) e ZnO <100 nm (Sigma-Aldrich), foram adicionadas à formulação com o objetivo primário de se criar um caminho tortuoso que dificulte a passagem do fármaco do sistema de distribuição para o meio biológico, aumentando, assim, o seu tempo de liberação. Além disso, vantagens adicionais podem ser adquiridas com as nanopartículas citadas acima, cuja escolha foi motivada pela atoxicidade de ambas, propriedades detoxificantes da argila, atividade antimicrobiana do zinco, entre outras.

Para o preparo dos nanocompósitos contendo o fármaco utilizou-se, ainda, o Etanol 96 GL.

4.2 EQUIPAMENTOS

Foram utilizados os seguintes equipamentos para o preparo e caracterização dos nanocompósitos poliméricos:

- Analisador termogravimétrico Perkin Elmer Pyris Diamond TG/DTA (IPCB/CNR – Itália)
- Balança analítica Electronic Balance FA-2104N, Bioprecisa (IMA/UFRJ);
- Balança analítica Shimadzu AUY220 (LURA/Instituto Vital Brazil);
- Balança Mettler Toledo modelo XP205 (LMN/Fiocruz);
- Centrífuga Z326K Hermle Labortechnik (IPCB/CNR – Itália);
- Compressora Lemaq, modelo LM-1 (CCS/UFRJ)
- Dissolutor marca Nova Ética modelo 299 (LURA/Instituto Vital Brazil);
- Difractômetro de raios Rigaku, modelo Ultima IV (IMA/UFRJ);

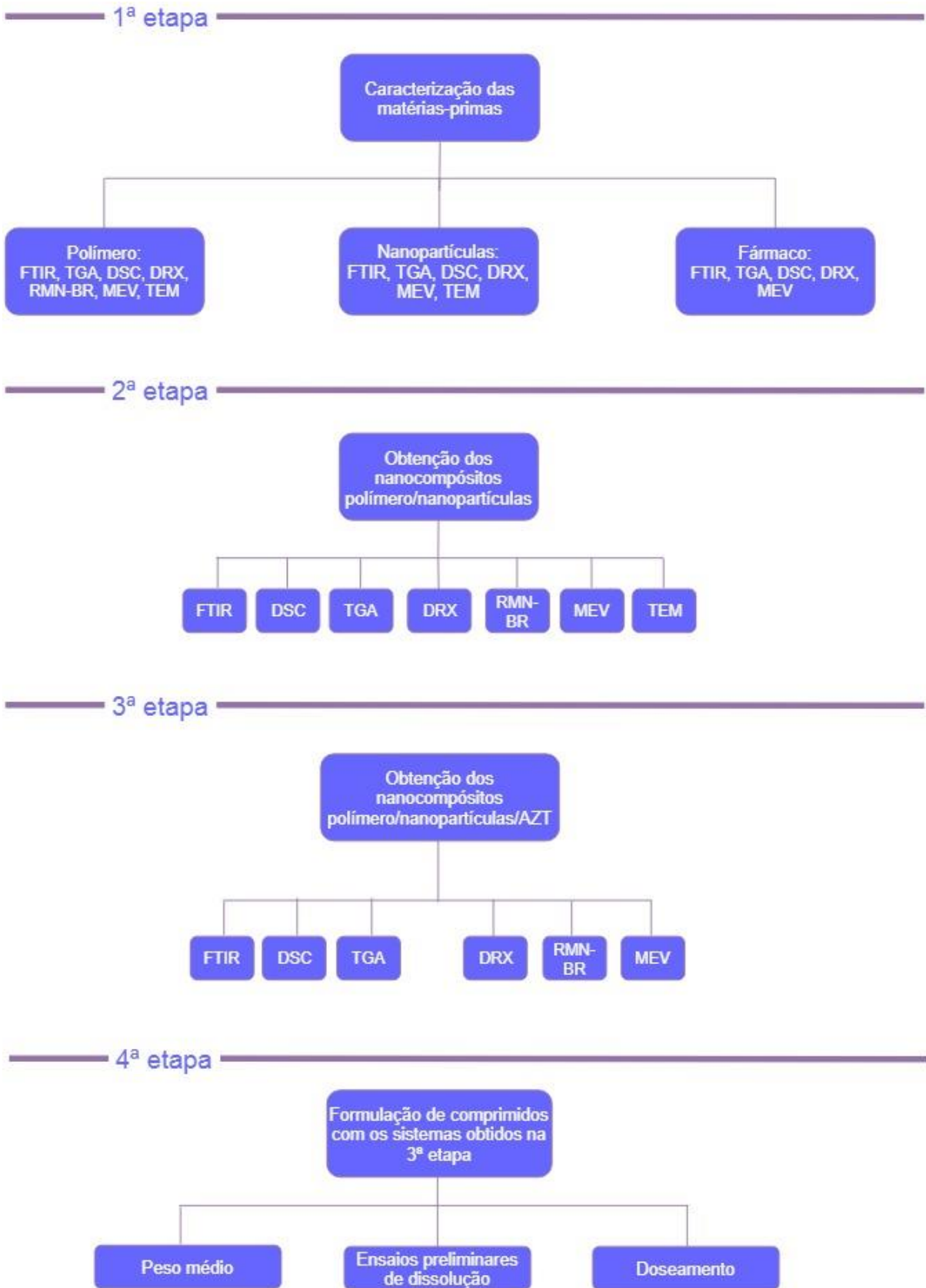
- Espectrofotômetro UV-Vis Shimadzu UV-Vis 1601(LURA/Instituto Vital Brazil).
- Espectrômetro de baixo campo Maran Ultra 23 MHz, Resonance/Oxford-UK (IMA/UFRJ);
- Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One (IPCB/CNR – Itália);
- Microscópio eletrônico de varredura modelo FEI Quanta 200 FEG (IPCB/CNR – Itália);
- Microscópio eletrônico de transmissão modelo FEI Tecnai G12 (LAB6 source) (IPCB/CNR – Itália);
- Placa de agitação magnética Fisaton, modelo 752 (IMA/UFRJ);
- Placa de agitação magnética IKA Werke, modelo RT 15 power IkaMag (LMN/Fiocruz);
- Spray dryer LM MSD 1.0, LabMaq do Brasil (IMA/UFRJ);
- Ultrassonicador ECO200 Ultronique (IMA/UFRJ);
- Ultrassonicador modelo QSonica, modelo Q700 (LMN/Fiocruz).

4.3 MÉTODOS

O estudo foi constituído de quatro etapas, sendo a primeira a caracterização das matérias primas, ou seja, do polímero, das nanopartículas e do fármaco. Em seguida, foram produzidos e caracterizados os nanocompósitos contendo apenas polímero e nanopartículas, a fim de determinar em quais concentrações as mesmas foram melhor dispersas na matriz. Na etapa subsequente, o fármaco foi adicionado aos sistemas selecionados, que foram caracterizados a fim de se reduzir o número de formulações para produzir os comprimidos finais.

Por fim, foram realizados os estudos preliminares de dissolução para uma avaliação da capacidade dos sistemas obtidos em prolongar o tempo de liberação do AZT. Uma visão geral das etapas descritas está contida no organograma apresentado na Figura 11.

Figura 11 - Etapas de obtenção e caracterização dos nanocompósitos.



Fonte: Elaborada pela autora.

4.3.1 Caracterização físico-química da zidovudina

Neste trabalho, características físico-químicas da zidovudina foram analisadas por meio de métodos farmacopeicos e não farmacopeicos, tais como: espectroscopia de infravermelho (IV), espectroscopia de ultravioleta (UV), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), difratometria de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

4.3.1.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi utilizada para a caracterização estrutural do AZT e comparação da matéria prima com o padrão secundário.

A amostra foi analisada na forma de pó e os espectros de FTIR foram obtidos em um espectrômetro com Transformada de Fourier, utilizando resolução de 4 cm^{-1} e faixa de varredura de 4000 a 400 cm^{-1} , em temperatura ambiente.

4.3.1.2 Doseamento por espectroscopia de ultravioleta (UV)

Para o ensaio de doseamento da matéria-prima zidovudina, ou seja, a determinação da quantidade de zidovudina presente na formulação, preparou-se uma curva analítica com o padrão secundário e realizou-se as leituras em espectrofotômetro de ultravioleta no comprimento de onda de máxima absorção do AZT, 266nm.

Para a construção da curva analítica de zidovudina em água, foram pesados 50 mg do fármaco em um balão volumétrico de 50 mL, no qual aproximadamente 40 mL de água foram adicionados e, em seguida, o balão foi levado ao banho de ultrassom por 20 minutos. Por fim, avolumou-se o balão com água destilada, obtendo-se uma concentração de 1 mg/mL. Foram preparadas mais 2 soluções como essa, de modo a realizar o ensaio em triplicata. Dessas soluções-mãe foram preparadas 9 soluções, também em água destilada, nas concentrações de $1,0 \times 10^{-5}$; $1,5 \times 10^{-5}$, $2,0 \times 10^{-5}$, $2,1 \times 10^{-5}$, $2,3 \times 10^{-5}$, $2,5 \times 10^{-5}$, $2,8 \times 10^{-5}$ e $3,0 \times 10^{-5}$ g/mL. Em seguida foram lidas as absorbâncias no comprimento de onda 266 nm e a curva analítica foi construída.

Por fim, procedeu-se a leitura de uma solução de matéria-prima, no mesmo comprimento de onda utilizado para a construção da curva analítica, preparada na concentração de $2,5 \times 10^{-5}$ g/mL.

Uma vez que a farmacopeia brasileira 5ª edição estabelece a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) como método para doseamento de AZT, a validação da metodologia utilizando espectroscopia de ultravioleta se fez necessária. Esta foi realizada conforme critérios estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 166, de 24 de Julho de 2017 (Brasil, 2017).

O objetivo da validação é demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina (GUSTAVO GONZÁLEZ; ÁNGELES HERRADOR, 2007).

Os parâmetros utilizados para a validação da metodologia analítica foram: linearidade, seletividade, precisão, exatidão e robustez.

4.3.1.2.1 Linearidade

A RDC 166/2017 preconiza que, para a determinação quantitativa de princípio ativo em matéria-prima ou produto acabado, a linearidade do método deve ser demonstrada por meio da sua capacidade de obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração do analito em uma amostra.

Para fins de determinação de teor, uma relação linear deve ser observada em uma curva analítica que contemple de 80 a 120% da concentração teórica do teste. Já para fins de ensaios de dissolução (que também foram realizados neste trabalho), a linearidade deve ser garantida de -20% (menos vinte por cento) da menor concentração esperada a +20% (mais vinte por cento) da maior concentração esperada no perfil de dissolução.

Considerando-se a concentração teórica de $2,5 \times 10^{-5}$ g/mL, a menor concentração esperada (equivalente a uma liberação de 10% do fármaco) de $1,4 \times 10^{-5}$ g/mL e a maior concentração esperada (equivalente a uma liberação de 100% do fármaco) de $2,5 \times 10^{-5}$ g/mL, construiu-se uma curva analítica contemplando a faixa de $1,0 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-5}$ g/mL.

A equação da reta foi determinada através do estudo de regressão linear, pelo método dos mínimos quadrados, e foi calculada a análise de variância (ANOVA), avaliando-se a validade dos parâmetros estatísticos.

4.3.1.2.2 Seletividade

Segundo a RDC 166/2017, a seletividade do método analítico relaciona-se com a sua capacidade de identificar ou quantificar, na presença de outros componentes que podem estar presentes na amostra, somente a substância de interesse. Esse parâmetro é de suma importância, pois garante que o método escolhido não tem a capacidade de quantificar, além do fármaco, os outros componentes da formulação.

Para este estudo realizou-se a varredura de uma formulação placebo, ou seja, contendo todos os componentes com exceção do fármaco, a fim de se verificar se algum outro componente da formulação apresentava leitura em comprimento de onda semelhante ao do AZT.

A varredura foi realizada de 200 a 400 nm, faixa que inclui o comprimento de onda de máxima absorvância do AZT, que é 266 nm.

4.3.1.2.3 Precisão

A precisão é o parâmetro que avalia a proximidade entre os resultados obtidos com amostras analisadas conforme descrito no método analítico a ser validado.

A precisão foi avaliada através dos ensaios de repetibilidade e precisão intermediária. A primeira deve ser determinada através da avaliação de amostras sob as mesmas condições de operação, mesmo analista e mesma instrumentação, em uma única corrida analítica. Para tal, foram realizadas as medidas de seis réplicas a 100% da concentração do teste.

Já a precisão intermediária reflete a capacidade de um método de resistir a variações dos resultados quando se analisa a mesma amostra, no mesmo laboratório, em pelo menos dois dias diferentes, realizada por operadores distintos. Para tal, foram realizadas as medidas de seis réplicas a 100% da concentração do teste, em dois dias distintos e por duas operadoras diferentes.

Todas as amostras para avaliação da precisão foram preparadas de maneira independente desde o início do procedimento descrito no método.

A precisão deve ser demonstrada pela dispersão dos resultados, calculando-se o desvio padrão relativo (DPR) da série de medições.

4.3.1.2.4 Exatidão

A exatidão de um método analítico traduz o grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro.

Segundo a RDC 166/2017, ela deve ser verificada a partir de, no mínimo, nove determinações, contemplando o intervalo linear do método analítico, em três concentrações (baixa, média e alta), com três réplicas em cada nível.

Neste trabalho, a exatidão do método foi determinada pelo ensaio de recuperação, no qual quantidades conhecidas de padrão são adicionadas à amostra, fazendo com que se obtenha uma concentração teórica. A exatidão é verificada avaliando-se o quão próximo é o valor obtido experimentalmente em relação ao valor teórico.

Para tal, foram preparadas soluções de padrão secundário e de nanocompósitos na concentração de 0,001 g/mL e, a partir destas, foram preparadas, em triplicata, as amostras para teste.

Pesou-se, em balão volumétrico de 50,00 mL, 0,05 g de zidovudina padrão secundário e adicionou-se aproximadamente 30 mL de água destilada, levando ao banho ultrassônico por 20 minutos. Após a sonicação, o balão foi avolumado e as soluções foram filtradas com funil e papel de filtro. Este experimento foi realizado em triplicata.

Procedimento semelhante foi realizado para o preparo das soluções amostra, cuja massa de nanocompósitos adicionada foi de 0,2517 g, equivalente a 0,05 g de AZT.

Identificou-se 9 balões volumétricos de 10,00mL, separando-os em 3 níveis e identificando-os em baixo, médio e alto. Nos balões identificados com nível baixo, adicionou-se 0,100 mL de solução amostra e 0,100 mL de solução padrão. Nos balões identificados com nível médio, adicionou-se 0,100 mL de solução amostra e 0,125 mL de solução padrão. Nos balões identificados com nível alto, adicionou-se 0,100 mL de amostra e 0,150 mL de solução padrão. Os volumes foram completados com água destilada e as nove soluções foram lidas em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 266 nm, utilizando água destilada como branco. Leu-se, também, a absorbância relativa à amostra sem adição de padrão secundário, que foi

preparada utilizando-se 0,100 mL de solução amostra em balão de 10 mL e quantidade suficiente de água para completar o volume do balão.

Para melhor compreensão do procedimento realizado, todos os volumes utilizados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Preparo de soluções para teste de exatidão.

Solução NC (0,001g/mL)	Solução PS (0,001g/mL)	Balão volumétrico
Volume Pip. (mL)	Volume pip (mL)	Vol. Final (mL)
0,100	-	10,00
0,100	0,100	10,00
0,100	0,100	10,00
0,100	0,100	10,00
0,100	0,150	10,00
0,100	0,150	10,00
0,100	0,150	10,00
0,100	0,200	10,00
0,100	0,200	10,00
0,100	0,200	10,00

4.3.1.2.5 Robustez

A robustez é o parâmetro que indica a capacidade do método em resistir a pequenas variações das condições analíticas. Para avaliá-la, realizou-se medidas de absorvância das soluções em diferentes comprimentos de onda (264 e 268 nm) e utilizando diferentes tempos de banhos ultrassônicos (18 e 22 minutos) e avaliou-se se há influência destes parâmetros no resultado experimental.

4.3.1.3 Análise térmica

A Calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi utilizada para avaliação das propriedades térmicas do AZT. Para tal, aproximadamente 3 a 4 mg da amostra foram colocados em cadinhos de alumínio e aquecidos de 30 a 450 °C a uma taxa de 10 °C/min, permanecendo nessa temperatura por 3 minutos e, então resfriamento a 20 °C a uma taxa de 10 °C/min; após 3 minutos nesta temperatura, as amostras foram aquecidas novamente a 250 °C a 10°/min.

Para a análise termogravimétrica (TGA), aproximadamente 5 mg de fármaco foram aquecidos de 100 a 850 °C utilizando uma taxa de 10 °C/min. A análise foi realizada em atmosfera de N₂.

4.3.1.4 Difração de raios X (DRX)

A difração de raios X foi utilizada para observar os planos cristalinos da amostra de AZT, avaliando se são compatíveis com os da literatura e do padrão secundário. Além disso, foi realizada a comparação antes e após a formação dos nanocompósitos avaliando, assim, possíveis alterações geradas pelo processo de secagem.

Os difratogramas foram obtidos em equipamento operando com uma tensão e corrente no tubo de 40 kV e 30 mA, respectivamente. Os padrões de difração foram coletados em um intervalo de análise de $2^\circ < 2\theta < 80^\circ$, e amplitude de passos de 0,05°/seg. Como fonte de raios X utilizou-se a radiação CuK α , que apresenta comprimento de onda igual a 1,5418 Å.

4.3.1.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Esta técnica foi utilizada para a caracterização morfológica do AZT. A análise foi realizada utilizando um detector de baixo campo e uma voltagem de aceleração de 30 kV. Para tal, uma pequena quantidade de amostra foi fixada em um suporte de metal e recoberta com ouro sob vácuo.

Foram realizadas imagens de campos aleatórios, utilizando aumentos de 600x, 1200X, 2400X, 6000x e 12000x, a fim de se realizar uma avaliação cautelosa da superfície das partículas.

4.3.2 Preparo dos nanocompósitos PVP/nanopartículas

Os nanocompósitos PVP/nanopartícula foram obtidos pelo método da intercalação via solução, utilizando como solvente a água. A solução de PVP e as suspensões de nanopartículas foram preparadas separadamente, nas concentrações indicadas na Tabela 2. A suspensão de nanopartícula (MMT ou ZnO) foi colocada por 5 minutos, com pulso 3, no ultrassom a 500 W e, em seguida, adicionada à solução polimérica, permanecendo por mais 1 minuto no equipamento.

Tabela 2 - Composição dos nanocompósitos polímero-nanopartícula.

Nome	Composição		
	PVP (%)	MMT (% em relação ao polímero)	ZnO (% em relação ao polímero)
PVP	100	0	0
PVP MMT 0.5	99.50	0.50	0
PVP MMT 0.75	99.25	0.75	0
PVP MMT 1	99.00	1.00	0
PVP ZnO 0.1	99.90	0	0.10
PVP ZnO 0.5	99.50	0	0.50
PVP ZnO 0.75	99.25	0	0.75
PVP MMT 0.5 ZnO 0.5	99.00	0.50	0.50
PVP MMT 0.75 ZnO 0.5	98.75	0.75	0.50
PVP MMT 0.5 ZnO 0.75	98.75	0.50	0.75

Posteriormente, os nanocompósitos foram submetidos à secagem por aspersão (*spray-drying*) a fim de se obter micropartículas poliméricas. Esta técnica consiste na passagem da formulação em solução por um orifício atomizador, para uma câmara, onde um fluxo de ar quente promove a rápida secagem das gotículas, resultando desta forma, em partículas sólidas na forma de pó. Os parâmetros operacionais temperatura, fluxo da bomba de alimentação e espessura do bico aspersor foram otimizados experimentalmente.

Concluída esta etapa, o rendimento foi calculado e os nanocompósitos foram armazenados em dessecador, a fim de evitar a absorção exacerbada de água pelo sistema.

Na Figura 12 é possível observar um esquema ilustrativo das etapas realizadas.

Figura 12 - Esquema representativo das etapas de preparo dos nanocompósitos sem fármaco.



Fonte: Elaborada pela autora.

4.3.3 Incorporação do AZT nos nanocompósitos

Os nanocompósitos contendo o fármaco foram preparados de maneira análoga aos nanocompósitos polímero/nanopartículas. Para tal, foram produzidas 3 formulações isoladas, sendo estas: polímero/solvente, nanopartícula/solvente e fármaco/solvente, utilizando-se etanol como solvente. A suspensão de nanopartícula foi mantida por 5 minutos em ultrassom, com pulso 3 e 500W. Em seguida, a solução polimérica foi adicionada e permaneceu por 1 minuto no aparelho. Por fim, adicionou-se a solução de AZT, e a mistura ficou no ultrassom por mais 1 minuto. O AZT foi incorporado aos nanocompósitos na proporção de 1:4 em relação ao polímero (25%).

Após esse processo, os nanocompósitos foram submetidos à secagem por aspersão (*spray-drying*). Obteve-se um total de 6 formulações, referentes às concentrações selecionadas experimentalmente das nanopartículas isoladas e combinadas, conforme a tabela abaixo (Tabela 3).

Tabela 3 - Formulações finais de nanocompósitos.

Formulação	Composição utilizada
Formulação 1	PVP_AZT
Formulação 2	PVP_AZT_MMT0.75
Formulação 3	PVP_AZT_ZnO0.1

Formulação 4	PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1
Formulação 5	PVP_AZT_MMT1_ZnO0.75
Formulação 6	PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.5

4.3.4 Produção dos comprimidos

Para a realização dos testes preliminares de dissolução, selecionou-se 3 formulações finais de nanocompósitos e produziu-se, pelo método da compressão simples, 20 comprimidos de 500 mg de cada formulação. A composição de cada formulação, por comprimido, está discriminada na Tabela 4.

Tabela 4 - Composição dos comprimidos.

Nome	Composição			
	PVP (mg)	MMT (mg)	ZnO (mg)	AZT (mg)
Formulação 1	398	3,28	-	99,4
Formulação 2	400	-	0,04	100
Formulação 3	398	2,98	0,04	99,4

4.3.5 Caracterização das amostras

4.3.5.1 Análise térmica

A análise termogravimétrica (TGA) foi utilizada para avaliar a estabilidade térmica das amostras nas condições experimentais e na temperatura do corpo humano e a influência de cada nanopartícula nessa estabilidade.

Aproximadamente 5 mg de cada amostra foram aquecidos de 30 a 800 °C utilizando uma taxa de 10 °C/min, em atmosfera de N₂.

As propriedades térmicas dos nanocompósitos foram avaliadas utilizando a DSC. Para tal, aproximadamente 3 a 4 mg de cada amostra foram colocados em cadinhos de alumínio e submetidos ao seguinte programa térmico: aquecimento de 30 a 250 °C a uma taxa de 20 °C/min, permanecendo nessa temperatura por 3 minutos e, então resfriadas a 20 °C a uma taxa de 10 °C/min; após 3 minutos nesta temperatura, as amostras foram aquecidas novamente a 250 °C a 10°/min.

A fim de evitar o efeito da umidade nas análises, antes que estas fossem realizadas as amostras permaneceram em um dessecador a vácuo.

4.3.5.2 Avaliação da dispersão das nanopartículas

A fim de se estabelecer em quais concentrações de nanopartículas houve uma melhor dispersão das mesmas na matriz polimérica, utilizou-se a difração de raios x (DRX) e a Ressonância magnética nuclear de domínio do tempo (RMN de domínio do tempo).

4.3.5.2.1 Difração de raios X

A difração de raios X foi utilizada para observar os planos cristalinos das nanopartículas, do fármaco e do polímero antes e após a formação dos nanocompósitos avaliando, assim, as possíveis alterações nesse parâmetro.

Os difratogramas foram obtidos em equipamento operando com uma tensão e corrente no tubo de 40 kV e 30 mA, respectivamente. Os padrões de difração foram coletados em um intervalo de análise de $2^\circ < 2\theta < 80^\circ$, e amplitude de passos de $0,05^\circ/\text{seg}$. Como fonte de raios X utilizou-se a radiação $\text{CuK}\alpha$, que apresenta comprimento de onda igual a $1,5418 \text{ \AA}$.

4.3.5.2.2 Ressonância Magnética de Baixa Resolução

Os espectrômetros de baixa resolução analisam os núcleos de ^1H por RMN no estado sólido, gerando informações sobre a relaxação molecular, que podem ser usadas para avaliar a interação entre diferentes materiais. Neste trabalho, as análises de RMN foram utilizadas para avaliar a interação entre o polímero utilizado como matriz, as nanopartículas e o fármaco. Isso foi possível por meio da determinação dos valores de $T_{1\text{H}}$, realizada em um espectrômetro de baixa resolução sob as seguintes condições: temperaturas de 27°C e 37°C , intervalo entre os pulsos (τ) variando de 0,1 a 5.000 ms e tempo de reciclo de 5s.

4.3.5.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi utilizada para a análise estrutural dos polímeros, das nanopartículas e do AZT, além de permitir evidenciar a inserção do fármaco nos nanocompósitos e a manutenção de sua

estrutura química pós-processamento. As amostras em questão foram analisadas na forma de pó, utilizando pastilhas de KBr.

Os espectros de FTIR foram obtidos em um espectrômetro com Transformada de Fourier, utilizando resolução de 4 cm^{-1} e faixa de varredura de 4000 a 400 cm^{-1} , em temperatura ambiente.

4.3.5.3.1 Estudos das interações na interface polímero-nanopartículas

A FTIR foi utilizada, ainda, para estudar as interações entre a fase polimérica e as nanopartículas.

Com o objetivo de separar a fração polimérica que interagiu com as nanopartículas do resto da amostra, os pós de nanocompósito foram dispersos em água a temperatura ambiente, agitados por 1 hora e, então, centrifugados a 9000 rpm por 40 minutos.

O precipitado foi recuperado e novamente disperso em água, agitado e centrifugado, a fim de remover a PVP que não estava interagindo com as nanopartículas. Esse processo foi repetido 3 vezes.

A fração sólida obtida, rica em nanopartículas insolúveis, foi seca sob vácuo a temperatura ambiente por 24 horas e imediatamente estocada em dessecador.

Os pós obtidos foram caracterizados por FTIR/ATR, usando 16 scans e uma resolução de 4 cm^{-1} na faixa de 4000 - 380 cm^{-1} . Os espectros obtidos foram comparados com os espectros referentes ao polímero e nanopartículas isolados.

4.3.5.4 Avaliação morfológica

Neste trabalho, a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi utilizada para a caracterização morfológica do PVP, do AZT e dos nanocompósitos, bem como para a determinação do tamanho das micropartículas.

A análise foi realizada utilizando um detector de alto campo e uma voltagem de aceleração de 30 kV. Para tal, uma pequena quantidade de cada pó foi fixada em suportes de metais com uma fita dupla-face e recobertos de ouro sob vácuo.

Foram realizadas imagens de campos aleatórios, utilizando aumentos de 6000x, 12000x, 16000x, 24000x, 50000x e 100000x, a fim de se obter informações detalhadas sobre a superfície das partículas. Para as medidas de tamanho das micropartículas utilizou-se o programa image J.

Para um melhor estudo da morfologia dos nanocompósitos, utilizou-se a microscopia eletrônica de transmissão (TEM, *Transmission electron microscopy*). A análise foi realizada em um microscópio equipado com uma câmera Eagle 4 K, operando uma voltagem de aceleração de 120 kV. Para tal, a amostra foi impregnada em resina epóxi e, após solidificação, pequenas lâminas foram obtidas com o auxílio de um ultramicrótomo.

4.3.6 Caracterização farmacotécnica dos comprimidos

4.3.6.1 Peso médio

O teste de peso médio é preconizado pela farmacopeia brasileira para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Deve-se pesar, individualmente, 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

4.3.6.2 Doseamento dos nanocompósitos

Para o ensaio de doseamento dos comprimidos produzidos, utilizou-se 3 comprimidos de cada formulação e determinou-se, por meio da espectroscopia de UV, a quantidade de ativo presente no mesmo. Baseado na média deste resultado, comparou-se a concentração real, obtida por meio da leitura da absorbância, com a concentração teórica, a fim de determinar o teor de AZT presente em cada formulação.

4.3.6.3 Ensaio preliminares de dissolução

O ensaio de dissolução possibilita determinar a quantidade de fármaco dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo.

Neste trabalho, realizou-se o ensaio de perfil de dissolução, durante o qual a quantidade acumulada de fármaco que passa para a solução é registrada em função do tempo e, por isso, o ensaio descreve a velocidade geral de todos os processos envolvidos na liberação do fármaco.

Para tal, quantidade de AZT equivalente a 100 mg (baseado na formulação) foram adicionadas ao dissolutor, utilizando o aparato pá, a 50 rpm, utilizando como meio de dissolução a água purificada, conforme preconizado pela farmacopeia brasileira para o AZT. As cubas foram imersas em um banho equipado com termostato, a temperatura de 37 °C, sob agitação constante. Em intervalos regulares de tempo (0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos) foram coletadas alíquotas para a análise espectrofotométrica do AZT e o mesmo volume de meio de dissolução foi repostado. A absorbância medida foi convertida em fração de fármaco liberada por meio da curva analítica elaborada no item 4.3.1.2.1.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA ZIDOVUDINA

5.1.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

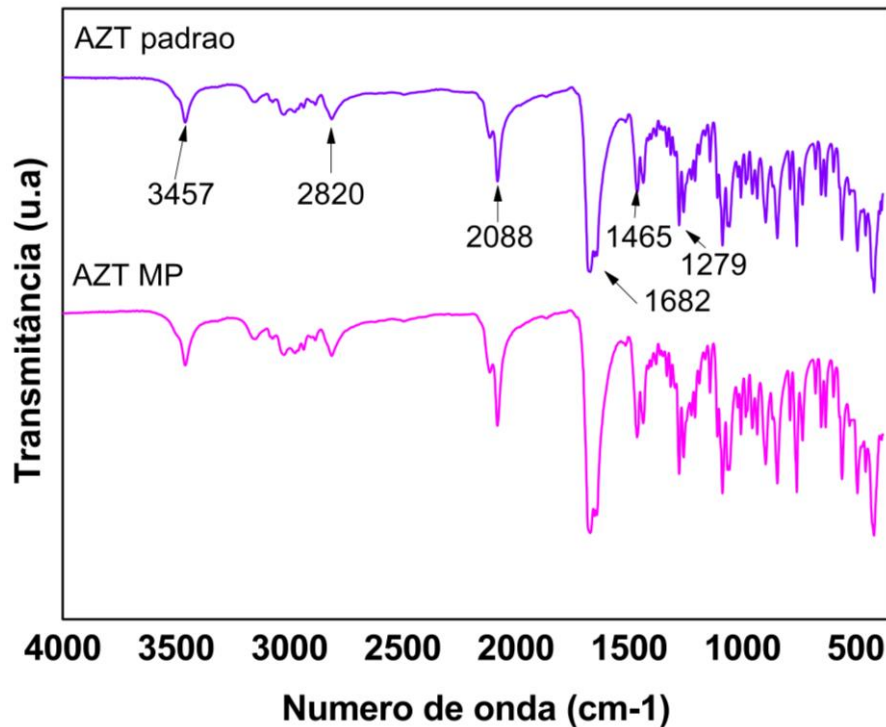
A espectroscopia de absorção no infravermelho fornece importantes informações sobre a estrutura de um dado material, uma vez que o conjunto de bandas fornecido pelo espectro é específico para cada substância (JAHNO, 2005). Segundo a Farmacopeia Brasileira V edição, este é considerado um ensaio de identificação por excelência, pois é capaz de diferenciar substâncias com pequenas diferenças estruturais.

Diversos compêndios oficiais, tais como a Farmacopeia Brasileira V edição e European Pharmacopoeia, preconizam a espectroscopia na região do infravermelho como o método de identificação da zidovudina. Para tal, faz-se necessário que o espectro de absorção da amostra apresente máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro de zidovudina substância química de referência (SQR), preparado de maneira idêntica.

A SQR é caracterizada pelo seu alto grau de pureza e garantia de sua identidade, qualidade, teor e potência (Brasil, 2017). Dessa forma, é utilizada para fins de comparação com amostras de matérias-primas que se deseja analisar. Para esta finalidade, neste trabalho utilizou-se um padrão de referência secundário, ou seja, uma substância de qualidade e de pureza bem estabelecidas, comparada a um padrão de referência primário.

A Figura 13 mostra os espectros de infravermelho obtidos para a matéria-prima e padrão secundário, nos quais é possível observar que a matéria-prima apresenta espectro vibracional equivalente ao do padrão secundário, conforme recomendado pela farmacopeia.

Figura 13 - Espectro de absorção no infravermelho referente à zidovudina matéria-prima e padrão secundário.



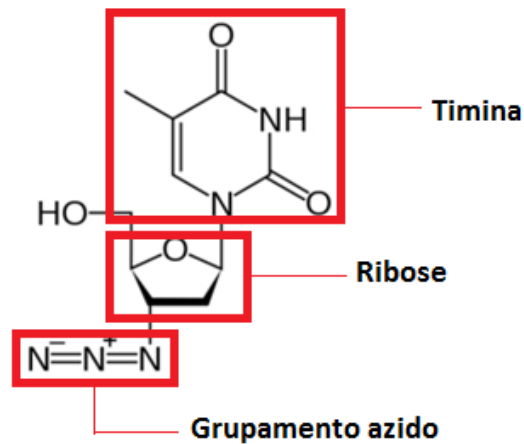
Analisando os espectros obtidos, é possível assinalar todos os principais picos relacionados com os grupamentos azido, timina e ribose, presentes na molécula da zidovudina. A banda observada em 2088 cm^{-1} refere-se ao grupamento azido. A banda que aparece em 1682 cm^{-1} é referente ao alongamento da ligação $\text{C}=\text{O}$ da timina. Já em 1279 cm^{-1} tem-se a banda associada à ligação $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ da ribose e $\text{C}-\text{OH}$ que se encontra ligado à mesma. Além dessas, é possível observar outras bandas, tais como em 3457 cm^{-1} , referente à vibração das ligações $\text{O}-\text{H}$ e da ligação $\text{N}-\text{H}$ da timina, em 2820 cm^{-1} , referente à ligação $\text{C}-\text{H}$, e em 1465 cm^{-1} , referente à ligação $\text{C}-\text{H}_2$. Todas bandas encontram-se em conformidade com a literatura (ARAÚJO, 2003; BANSAL; GULERIA; ACHARYA, 2013; RANDAU et al., 2005; RODRIGUES, 2005).

Os valores referentes às bandas mencionadas, bem como os grupamentos característicos relacionados estão resumidos na Tabela 5. A fim de facilitar a compreensão dos grupos funcionais mencionados, a estrutura do AZT encontra-se ilustrada na Figura 14.

Tabela 5 - Atribuições para o espectro de FTIR do AZT.

Bandas de absorção (cm ⁻¹)	Atribuição
3457	O-H/N-H
2820	C-H
2088	C=N=N=N (grupo azido)
1682	C = O
1465	CH ₂
1279	C – O – C/ C-OH

Figura 14 - Estrutura química da zidovudina



5.1.2 Doseamento por espectroscopia de ultravioleta (UV)

A concentração de ativo na matéria-prima foi calculada utilizando a equação da reta obtida a partir da curva analítica do padrão secundário. Os valores de absorvância encontrados para a triplicata para uma concentração teórica de $2,5 \times 10^{-5}$ g/mL encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Leituras de absorvância obtidas no teste de doseamento da AZT matéria-prima.

Absorbância	
Leitura 1	0,980
Leitura 2	0,955
Leitura 3	0,967
Média	0,967

Utilizando-se o valor da média das absorvâncias lidas e a equação da reta obtida pela curva analítica, tem-se que a concentração real de fármaco na matéria prima equivale a $2,54 \times 10^{-5}$, de modo que seu teor é de 101,64%.

Para que este e todos os resultados obtidos por espectrofotometria UV fossem considerados confiáveis, realizou-se a validação desta metodologia.

Os critérios de aceitação devem ser definidos com base nas recomendações da legislação em vigor e em possíveis guias que tenham sido publicados. Sendo assim, utilizando-se a RDC 166/2017 e as recomendações do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), selecionou-se os critérios de aceitação utilizados nesta Tese, conforme Tabela 7.

Tabela 7 - Parâmetros de validação e os critérios de aceitação adotados.

Parâmetro de validação	Crítérios de Aceitação
Linearidade	Coeficiente de correlação igual ou maior que 0,99 Coeficiente angular diferente de zero Apresentação dos testes estatísticos exigidos pela legislação
Seletividade	A formulação placebo não deve apresentar leitura no comprimento de onda que a Zidovudina na espectrofotometria UV
Precisão	Repetibilidade: DPR intra-dia menor que 5% e DPR entre as triplicatas menor que 5% Intermediária: DPR inter-dias menor que 5% e DPR entre as triplicatas menor que 5%
Exatidão	Recuperação de 95 a 105% e DPR menor que 5%
Robustez	Comprovação da não interferência dos fatores

5.1.2.1 Linearidade

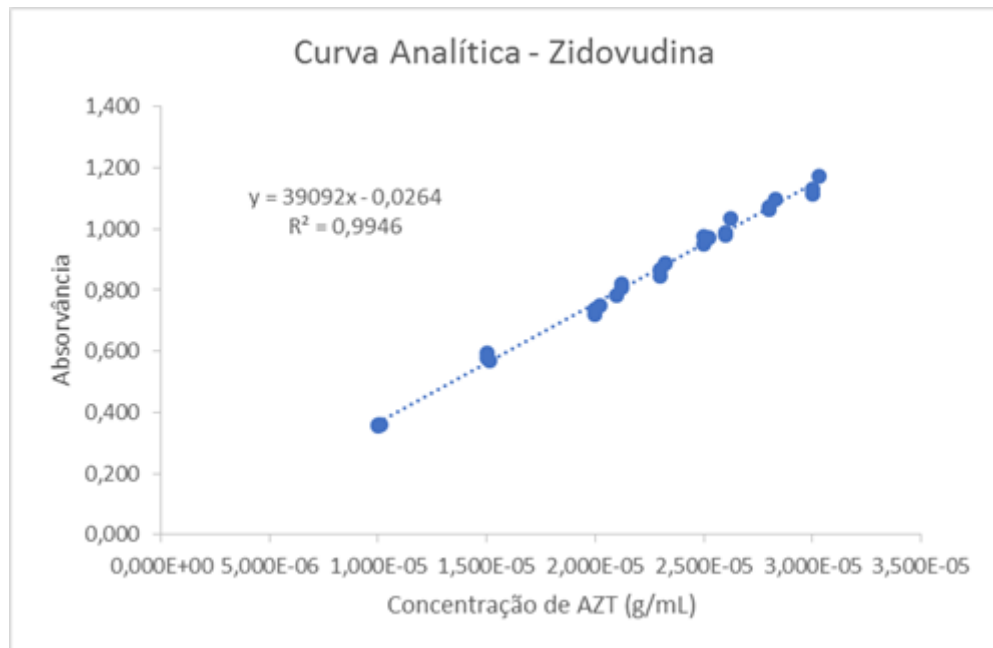
A linearidade consiste na habilidade de um método analítico em gerar resultados diretamente proporcionais à concentração do analito presente na amostra, respeitando um intervalo de concentração. A RDC 166/2017 determina que a avaliação da linearidade seja acompanhada da apresentação de diferentes dados, sendo estes: representação gráfica das respostas em função da concentração do analito, gráfico de dispersão dos resíduos, acompanhado de sua avaliação estatística, equação da reta de regressão de y em x , estimada pelo método dos mínimos quadrados, avaliação da associação linear entre as variáveis por meio do coeficientes de correlação (r) e de determinação (r^2) e avaliação da significância do coeficiente angular. Pede-se, ainda, a avaliação da homocedasticidade dos dados.

A Tabela 8 apresenta os valores de absorvância obtidos para as diferentes concentrações de AZT padrão secundário. Cada valor foi plotado em relação à respectiva absorvância e foi possível observar linearidade adequada na faixa de 5-30 $\mu\text{g/mL}$, conforme ilustrado na Figura 15 - Curva analítica de Zidovudina..

Tabela 8 - Concentrações e medidas de absorvância obtidas para o padrão secundário de AZT.

<i>Concentração</i>	<i>Absorvância (266nm)</i>	<i>Concentração</i>	<i>Absorvância (266nm)</i>
1,000E-05	0,357	2,323E-05	0,887
1,000E-05	0,359	2,500E-05	0,974
1,010E-05	0,361	2,500E-05	0,950
1,500E-05	0,596	2,525E-05	0,970
1,500E-05	0,576	2,600E-05	0,980
1,515E-05	0,571	2,600E-05	0,990
2,000E-05	0,738	2,626E-05	1,034
2,000E-05	0,722	2,800E-05	1,063
2,020E-05	0,750	2,800E-05	1,073
2,100E-05	0,785	2,828E-05	1,098
2,121E-05	0,807	3,000E-05	1,131
2,121E-05	0,819	3,000E-05	1,115
2,300E-05	0,867	3,030E-05	1,172
2,300E-05	0,848		

Figura 15 - Curva analítica de Zidovudina.



Faz-se necessária a análise estatística de tais dados, de modo a comprovar a relevância dos mesmos. O tratamento estatístico dos dados foi realizado utilizando software Microsoft Excel® 365 com ferramenta Action-Stat® versão 3.1.43.724.694.

Para análise de regressão e desvio de linearidade da curva analítica, aplicou-se o método estatístico de análise de variâncias (ANOVA), pelo método dos mínimos quadrados, para um modelo de regressão linear simples, adotando um nível de significância de 5%. Os dados gerados são apresentados na Tabela 9, onde estão contidos os resultados do teste de análise de variâncias, bem como os coeficientes estimados.

Tabela 9 - Análise de variâncias e coeficientes estimados.

Tabela de Análise de variância (ANOVA)					
Fatores	G.L.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	P-valor
Conc_Final	1	0,301807343	0,301807343	881,0791885	2,48924E-13
Resíduos	13	0,004453057	0,000342543		

Considerando a hipótese nula de que o coeficiente angular é igual a zero e adotando um nível de significância de 5% (recomendação da RDC 166/2017), tem-se que o p-valor é menor que 0,05, permitindo rejeitar a hipótese nula e, portanto, confirmar que o coeficiente angular é diferente de zero, de modo que a variável

explicativa (concentração de analito) tem relação com a variável resposta (absorbância).

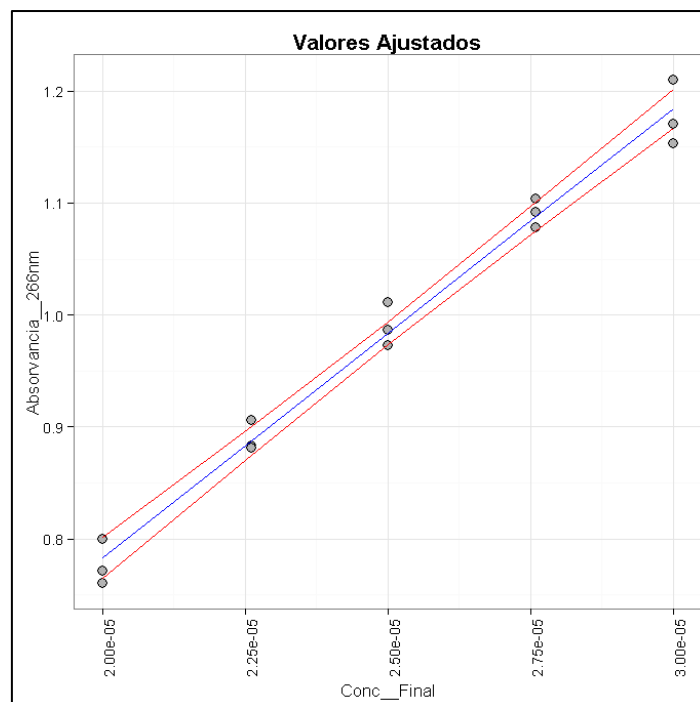
A análise de ajuste de resíduos está descrita na Tabela 10. Analisando a medida de qualidade do ajuste dos resíduos, tem-se o coeficiente de correlação (r^2) e o coeficiente de correlação ajustado. A estimativa desses coeficientes dá ideia de ajuste ao modelo de regressão. Segundo a RDC 166/17, o valor mínimo aceitável para o coeficiente de correlação de Pearson (r) é 0,99. Neste trabalho, obteve-se um valor de 0,9927 estando, portanto, dentro do limite aceitável. Em relação ao valor de r^2 , tem-se que quanto mais próximo ele é de 1, melhor o ajuste. Para o experimento realizado obteve-se um valor de r^2 equivalente a 0,9946, de modo que o modelo linear simples se ajustou ao conjunto de dados analisados, confirmando sua linearidade.

Tabela 10 - Análise de ajuste de resíduos.

Medida Descritiva da Qualidade do Ajuste			
<i>Desvio Padrão dos Resíduos</i>	<i>Graus de Liberdade</i>	<i>R²</i>	<i>Coefficiente de Correlação</i>
0,018507912	13	0,985459901	0,99270333

A Figura 16 apresenta o diagrama de dispersão dos dados, a linha de tendência e o intervalo de confiança associado.

Figura 16 - Diagrama de dispersão dos dados da curva analítica de AZT padrão secundário.



Em azul, tem-se indicada a linha de tendência e em vermelho o intervalo de confiança.

O diagrama de dispersão entre as variáveis é relevante em uma análise de regressão visto que, por meio dele, é possível identificar a relação existente entre as variáveis. Esta relação não é perfeita, ou seja, os pontos não estão dispostos exatamente sobre a função que os relaciona, mas é desejável que estes sejam os mais próximos possíveis. Nota-se que, neste caso, a diferença entre a variável resposta e a reta ajustada é baixa. O diagrama de dispersão fornece, ainda, indícios sobre a variabilidade associada e sobre os pontos atípicos ou discrepantes. Neste trabalho não foram observados pontos discrepantes.

Para o teste de homocedasticidade dos resíduos foi utilizado o método de Cochran, através da análise de variância dos níveis das concentrações para a verificação de homogeneidade. Os resultados encontram-se na Tabela 11 e mostram que o p-valor foi de 0,549, não rejeitando a hipótese nula de que há homocedasticidade dos dados ao nível de significância de 5%. Assim, tem-se que não há diferença significativa entre as variâncias dos níveis de concentração do modelo estudado. A homocedasticidade é utilizada para designar a variância constante entre os erros. Caso o estudo não tenha homocedasticidade, os erros padrões dos estimadores obtidos pelo Método dos Mínimos Quadrados são incorretos e, portanto, a inferência estatística não é válida.

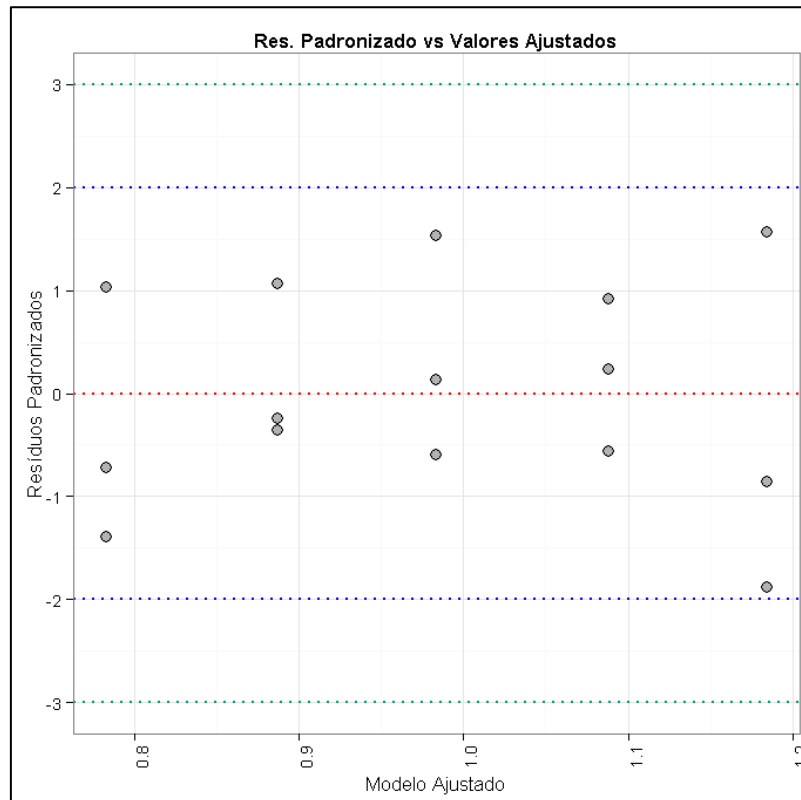
Tabela 11 - Teste de homocedasticidade dos resíduos.

Teste de Homocedasticidade - Cochran		
<i>Estatística</i>	<i>GL</i>	<i>P.valor</i>
0,424207398	3	0,549584313

O gráfico de resíduos *versus* valores ajustados é uma técnica útil para verificação das suposições dos resíduos, além de detectar também a heterocedasticidade do estudo. Esse gráfico pode indicar se não existe relação linear entre as variáveis estudadas por meio da tendência nos pontos. Quando os pontos são aleatoriamente distribuídos, sem nenhum comportamento de tendência, tem-se que a variância dos resíduos é homocedástica. Tal comportamento foi verificado para este experimento e pode ser visualizado na Figura 17.

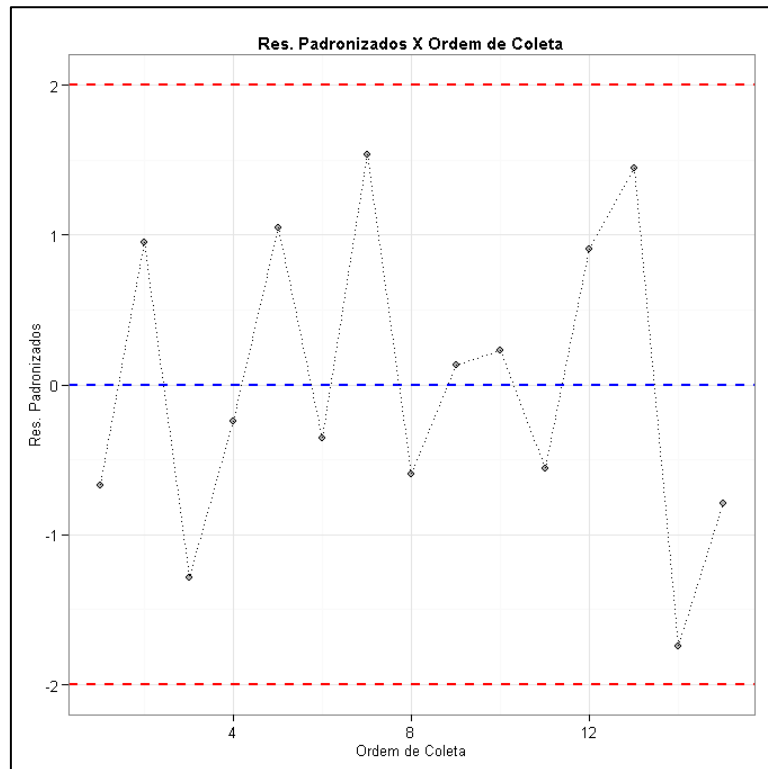
É importante ressaltar, ainda, que observando o gráfico de resíduos padronizados vs valores ajustados, nota-se que não existem resíduos com valores maiores que três (valor estipulado pela legislação), em módulo, permitindo concluir que não há *outliers* para esta curva.

Figura 17 - Gráfico de resíduos versus valores ajustados.



Por fim, faz-se necessário avaliar a independência das observações. Observando-se o gráfico de resíduos *versus* ordem de coleta Figura 18 , nota-se que não existe uma tendência dos pontos, isto é, não é possível encontrar sequências de pontos decrescentes ou crescentes, de modo que se tem indícios de que não há dependência das observações.

Figura 18 - Gráfico de resíduos versus ordem de coleta.



A fim de confirmar esta informação, utilizou-se a avaliação de Durbin-Watson, considerando o nível de significância de 5%. Para este estudo, considera-se como hipótese nula a independência entre os resíduos e, uma vez que p-valor foi de 0,775 (maior que 0,05), não se pode rejeitar a hipótese nula. A Tabela 12 Tabela 12 - Análise de independência entre os resíduos. mostra os dados obtidos.

Tabela 12 - Análise de independência entre os resíduos.

Teste de Independência - Durbin-Watson	
<i>Estadística</i>	<i>P-valor</i>
2,515581469	0,77523488

Ainda na análise dos resíduos, foi realizado o teste de normalidade pelo método de Anderson-Darling (Tabela 13) , onde p-valor foi de 0,528, não sendo possível rejeitar a hipótese nula de que há normalidade entre os resíduos ao nível de significância de 5%.

Tabela 13 - Teste de normalidade entre os resíduos.

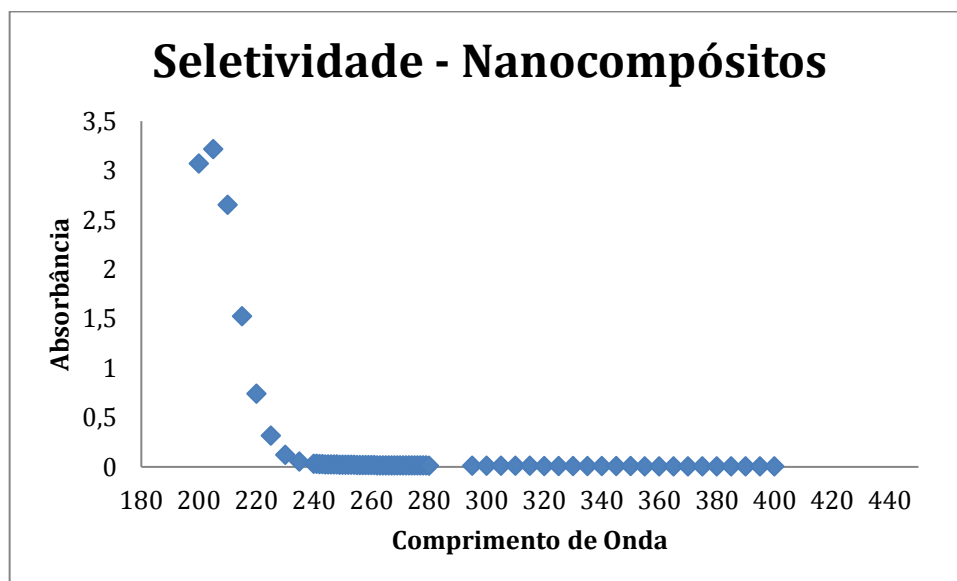
Teste de Normalidade – Anderson Darling		
	<i>Estatística</i>	<i>P-valor</i>
Anderson-Darling	0,304239816	0,527747077

Tem-se, portanto, que a linearidade foi validada, uma vez que todos os parâmetros estipulados pela legislação foram cumpridos.

5.1.2.2 Seletividade

Verificou-se que a presença dos excipientes (PVP, argila MMT e óxido de zinco) não influencia na quantificação da zidovudina por meio da espectroscopia ultravioleta. Na Figura 19 tem-se um gráfico com a varredura do placebo (nanocompósito sem o fármaco) no espectrofotômetro de UV. É possível verificar que os resultados de absorbância para o placebo no comprimento de onda de máxima absorção do AZT (266 nm) foram insignificantes, indicando que não há absorção destes componentes neste comprimento de onda. Dessa forma, confirma-se a seletividade do método proposto e garante-se que o valor de absorbância lida para os experimentos é referente apenas à quantidade de zidovudina presente nas formulações.

Figura 19 - Varredura do placebo no espectrofotômetro de UV para análise de seletividade.



5.1.2.3 Precisão

A precisão do método foi expressa por meio da repetibilidade e da precisão intermediária. A repetibilidade do método foi avaliada por meio do cálculo do Desvio Padrão Relativo (DPR) percentual das amostras. O valor do DPR adotado como aceitável foi $\leq 5,0\%$, conforme Resolução RE 899/2003 (Brasil, 2003).

Já a precisão intermediária foi avaliada utilizando método de análise de variância com método cruzado. Todos os valores encontram-se sumarizados na Tabela 14 - Valores obtidos para análise de precisão..

Tabela 14 - Valores obtidos para análise de precisão.

Analista	Amostra	Teor (%)	
		Dia 1	Dia 2
A	M1	97,028996	93,54523
A	M2	96,542517	94,74415
A	M3	95,462821	94,64424
A	M4	94,156945	94,76623
A	M5	94,922505	97,34179
A	M6	94,156945	99,63971
B	M1	96,828378	102,3373
B	M2	95,263795	97,73116
B	M3	96,142879	96,27493
B	M4	95,869681	99,2358
B	M5	95,960386	99,55038
B	M6	97,329923	98,16667
Repetibilidade	Média	96,232507	97,33146
	Desv pad	0,7364121	0,02624
	DPR	0,77%	2,70%
Precisão intermediária	Média	96,57%	
	DP	2,10	
	DPR	2,18%	

Os resultados da análise de variância para a avaliação da precisão intermediária foram apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 - Análise de variância para a avaliação da precisão intermediária.

Tabela da ANOVA					
	G.L.	Soma dos quadrados	Quadrados Médios	Estatística F	P-Valor
Dia	1	0,001785375	0,001785375	5,98589057	0,023308413
Analista	1	0,002926042	0,002926042	9,81024447	0,005035639

A precisão intermediária é avaliada pelo fator dia e, pelos resultados obtidos, é possível concluir que não há diferença significativa entre os dias pois p-Valor é de 0,023 ao nível de significância de 5%.

O DPR entre as 6 medições para a análise de repetibilidade foi de 0,77%, enquanto que para a precisão intermediária foi de 2,18%. Pode-se afirmar, portanto, que os valores obtidos comprovam a precisão do método proposto, tanto em relação à repetibilidade quanto em relação à precisão intermediária, uma vez que os DPRs para as duas análises se apresentaram dentro dos limites de aceitação.

5.1.2.4 Exatidão

A porcentagem de recuperação (%R) foi calculada subtraindo-se a concentração determinada na amostra com adição de padrão secundário (CR) da concentração determinada na amostra adição de padrão secundário (CA), dividindo-se pela concentração teórica adicionada de padrão secundário (CP) e multiplicando-se por 100, conforme Equação 1.

Equação 1 - Cálculo da porcentagem de recuperação (%R).

$$\%R = [(CR-CA)/CP \times 100]$$

Os percentuais de recuperação, bem como todo o raciocínio matemático utilizado para o preparo das amostras estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16 - Dados obtidos para análise de exatidão.

<i>Nível</i>	<i>Vol. Pip PS (mL)</i>	<i>Vol. Pip. NC (mL)</i>	<i>Conc. Final teórica* (g/mL)</i>	<i>ABS</i>	<i>Conc. Final exp (g/mL)</i>	<i>Conc. Ps recuperada (g/mL)</i>	<i>% REC</i>	<i>REC MEDIA</i>	<i>DPR</i>
Nulo	0	0,100	9,9921E-06	0,405	1,10E-05	0,0E+00	-		
				0,398	1,08E-05	0,0E+00	-		
				0,403	1,09E-05	0,0E+00	-		
				0,779	2,06E-05	9,644E-06	96,25%		
Baixo	0,100	0,100	2,0012E-05	0,792	2,09E-05	9,976E-06	99,57%		1,85%
				0,791	2,09E-05	9,951E-06	99,31%		
				0,847	2,23E-05	1,138E-05	90,89%		
Médio	0,125	0,100	2,2517E-05	0,877	2,31E-05	1,215E-05	97,02%	96,97%	3,48%
				0,876	2,30E-05	1,212E-05	96,81%		
				0,975	2,56E-05	1,465E-05	97,53%		
Alto	0,150	0,100	2,5022E-05	0,979	2,57E-05	1,476E-05	98,21%		0,52%
				0,973	2,55E-05	1,460E-05	97,19%		

*As diluições foram feitas utilizando balão de 10 mL

Segundo a RDC 166/2017, a exatidão deve ser avaliada a partir da porcentagem de recuperação e do desvio padrão relativo entre as triplicatas. Dessa forma, uma vez que a média da porcentagem de recuperação se encontra entre 95 e 105% e o desvio padrão entre as triplicatas foi menor que 5%, pode-se dizer que a metodologia está validada para exatidão.

5.1.2.5 Robustez

A robustez de um método avalia se o mesmo é capaz de resistir a pequenas variações dos parâmetros analíticos, e indica a confiança do método durante o uso em rotina.

Para o estudo realizado foram variados os parâmetros de tempo de ultrassom e comprimento de onda de análise. A avaliação da robustez deve ser realizada mediante planejamento experimental pelo método de Youden (matriz de experimento) sendo este capaz de mostrar o impacto das variações e se uma combinação de influências pode causar diferenças significativas. A Tabela 17 mostra os resultados de teor para a avaliação da robustez a partir da variação dos parâmetros.

Tabela 17 - Valores obtidos para análise de robustez.

<i>Tempo</i>	<i>Comprimento de onda</i>	<i>Teor (%)</i>			<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>DPR</i>
		M1	M2	M3			
18	264	92,65%	94,24%	94,04%	93,64%	0,0086821	0,93%
18	268	93,15%	94,64%	96,93%	94,91%	0,0190614	2,01%
22	264	96,93%	97,03%	97,43%	97,13%	0,0026349	0,27%
22	268	96,96%	96,37%	96,46%	96,60%	0,0031762	0,33%

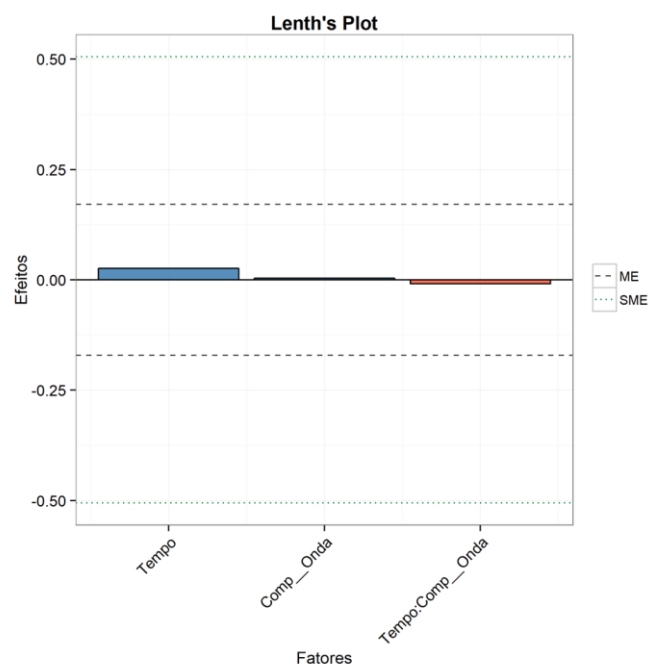
A Tabela de planejamento do método de Youden é dada por:

Tabela 18 - Planejamento do método de Youden.

<i>Planejamento experimental</i>				
<i>Comp. Onda</i>		<i>Tempo</i>		<i>Resposta</i>
264	-1	18	-1	93,64%
264	-1	22	1	97,13%
268	1	18	-1	94,91%
268	1	22	1	96,60%

O gráfico ilustrado na Figura 20 mostra os valores absolutos das estimativas dos contrastes ou efeitos estimados e as linhas de referência com os valores de limite inferior e limite superior. É possível verificar que nenhum fator atingiu as linhas limites, indicando que tempo e comprimento de onda não interferem no método de análise para um nível de significância de 5%.

Figura 20 - Análise do efeito dos fatores tempo de ultrassom e comprimento de onda no método de doseamento por espectroscopia por ultravioleta.



Dessa forma, uma vez que não houve alterações significativas na análise, pode-se afirmar que o método se apresenta robusto e de acordo com a legislação.

5.1.3 Análise térmica

Apesar de não constituírem métodos farmacopeicos oficiais para a análise de AZT, os métodos termoanalíticos são muito utilizados nas etapas de pré-formulação e sua aplicação para o estudo de fármacos tem crescido consideravelmente de modo que, em muitas situações, já vêm sendo empregados na rotina de controle de qualidade de indústrias farmacêuticas (SHAMSIPUR et al., 2013).

A análise térmica envolve diversas técnicas que possibilitam medir as propriedades físico-químicas de uma substância em função da temperatura. Neste trabalho, utilizou-se a termogravimetria (TGA) e a calorimetria exploratória diferencial

(DSC), que medem, respectivamente, as variações de massa e de energia de uma substância com a variação da temperatura. Ambas as análises estão descritas como métodos gerais na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010).

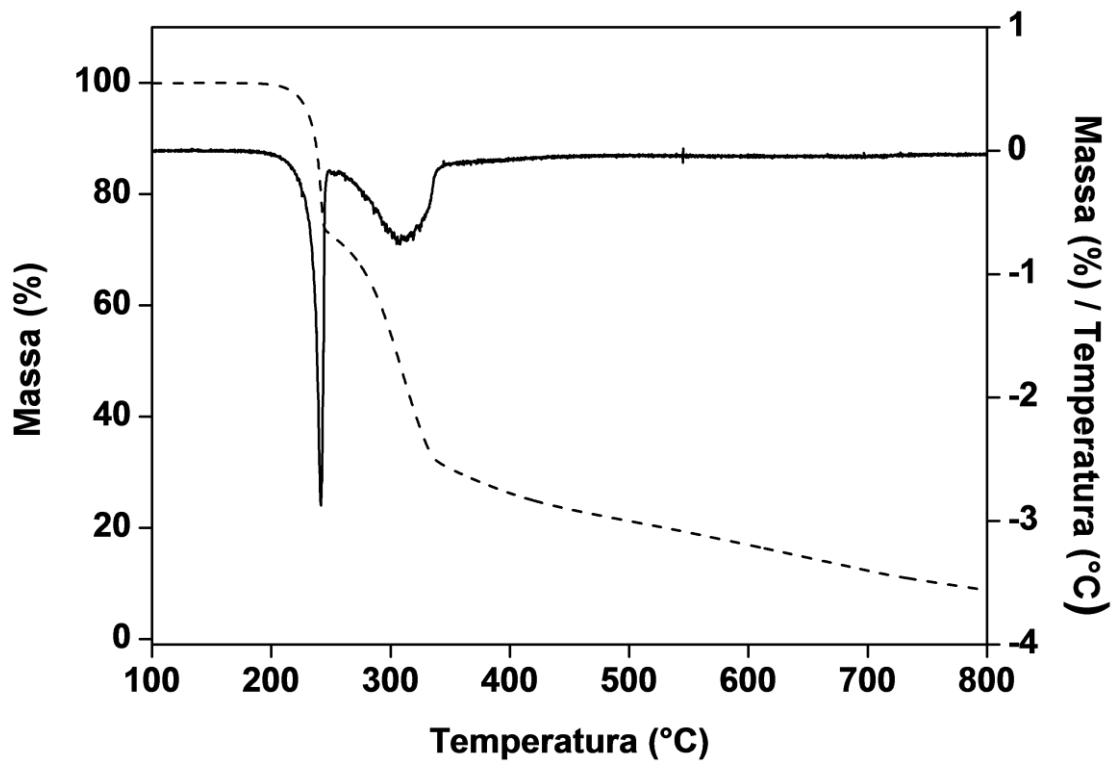
A TGA é a análise em que a amostra é submetida a um programa de aquecimento e sua perda de massa é acompanhada durante esse período. De um modo geral, fornece informações sobre o processo de degradação térmica de uma amostra.

A curva termogravimétrica da zidovudina (Figura 21) revelou três níveis de degradação. O primeiro evento ocorre entre 189 e 254 °C para perda de massa de aproximadamente 28%, sendo 241 °C a temperatura onde a maior perda de massa acontece. O segundo evento ocorre de 258 a 342 °C para perda de massa de aproximadamente 39%, com temperatura de degradação máxima em 306 °C. O terceiro evento, por sua vez, ocorre entre 350 a 800 °C, para perda de massa de 23%.

Segundo Araújo (2003), esses eventos de perda de massa provavelmente estão relacionados com a formação de timina, seguida pela clivagem do grupamento azido e liberação do anel 2-furanometanol.

Os resultados obtidos encontram-se em conformidade com a literatura (ARAÚJO, 2003; RODRIGUES, 2005; SHAMSIPUR et al., 2013).

Figura 21 - Curvas de TGA (linha tracejada) e DTG (linha sólida) para o AZT.



A análise de DSC, por sua vez, permite avaliar as alterações energéticas em uma amostra quando a mesma é aquecida ou resfriada (ANVISA, 2010). As curvas de DSC para AZT PS e MP (Figura 22) demonstram o pico de fusão característico da Zidovudina. Para o PS, o pico endotérmico relativo à sua temperatura de fusão (T_m) ocorre em 124,72 °C, com um consumo de energia de 96,765 J/g. Em seguida, três picos referentes à sua decomposição são observados: de 191 a 263 °C, relativo a um evento exotérmico com variação de entalpia de 962,86 J/g, um evento endotérmico entre 268 e 322 °C, com variação de entalpia de 49,687 J/g e entre 322 e 394°C, com variação de entalpia de 213,34 J/g. Para a matéria-prima observou-se o mesmo perfil, com a T_m ocorrendo em 123,09 °C, com um consumo de 100,32 J/g, e os picos referentes à decomposição entre 192,13 e 261,46 °C (1013,5 J/g), entre 270 e 318 °C (54,327 J/g) e entre 321,29 e 394 °C (225,76 J/g). Esses eventos de decomposição são compatíveis com os resultados obtidos por meio da análise termogravimétrica, que mostram os picos de degradação em faixas de temperatura semelhantes, e com os resultados encontrados na literatura para este fármaco (ARAÚJO et al., 2003, 2010; RODRIGUES et al., 2005).

É importante ressaltar, ainda, que não foram observadas diferenças consideráveis entre os perfis da matéria-prima e do padrão secundário, mais uma vez permitindo confirmar a identidade do fármaco. No entanto, foi possível observar que o pico referente à fusão da substância foi ligeiramente deslocado para temperaturas menores e também se mostrou levemente mais alargado para a matéria-prima (Figura 23), quando comparado com o padrão secundário. Isso se deve provavelmente à maior quantidade de impurezas presentes na matéria-prima, que não possui um processo de fabricação tão rígido e com condições tão controladas quanto o padrão secundário.

Figura 22 - Curvas de DSC para AZT PS e MP.

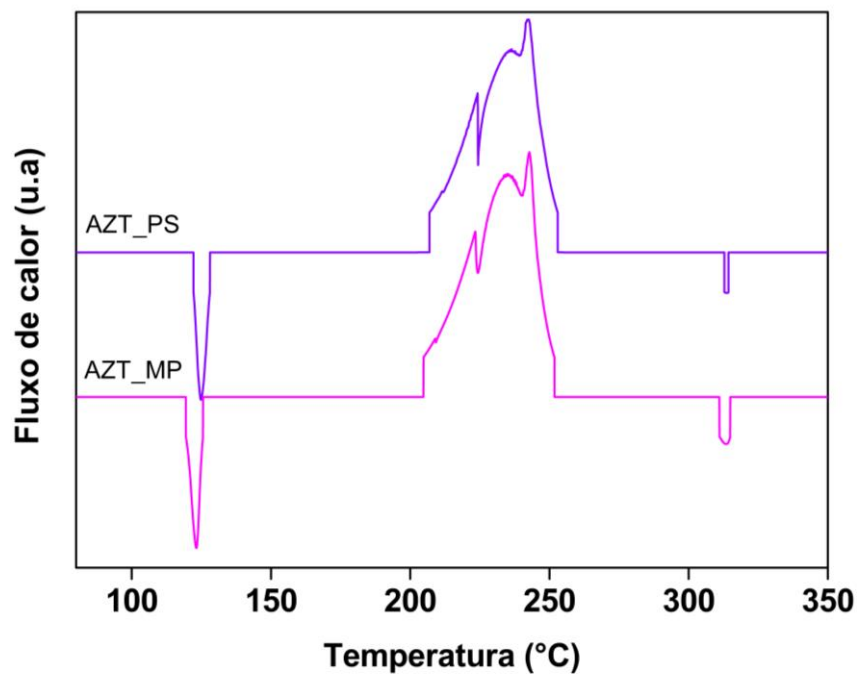
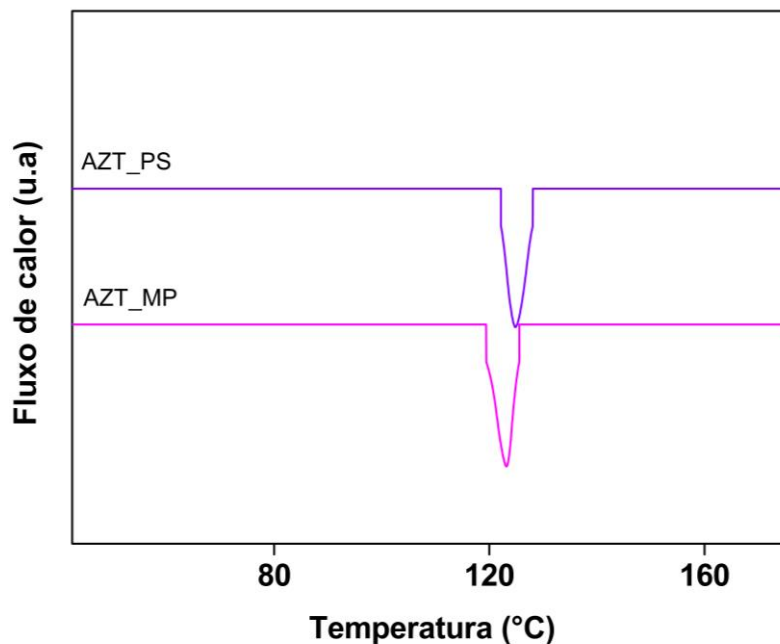


Figura 23 - Curvas de DSC para AZT PS e MP evidenciando o pico relativo à fusão.



5.1.4 Difração de raios x (DRX)

A análise de DRX é muito utilizada na área farmacêutica, principalmente no que tange a identificação de polimorfos, uma vez que refletem alterações na estrutura cristalina de um material. Isso se dá, pois a difração está diretamente relacionada com a distância que separa os planos em um cristal e, dessa forma, tais planos e suas respectivas distâncias interplanares são características específicas de cada cristal, assim como o padrão de difração por ele gerado (PRADO; ROCHA, 2015).

Os difratogramas obtidos para AZT matéria-prima e padrão secundário estão ilustrados na Figura 24 e evidenciam a sua natureza cristalina, constatada pela alta organização estrutural e pela exibição de picos intensos e estreitos. A partir da análise do perfil das curvas e do posicionamento de seus picos, foi possível confirmar a identidade da matéria-prima, cujo difratograma foi compatível com o do padrão secundário e com a literatura (MUNDARGI; RANGASWAMY; AMINABHAVI, 2013; RODRIGUES, 2005). A Tabela 19 mostra o posicionamento dos picos para MP e PS.

Figura 24 - Difratogramas obtidos para AZT matéria-prima e padrão secundário.

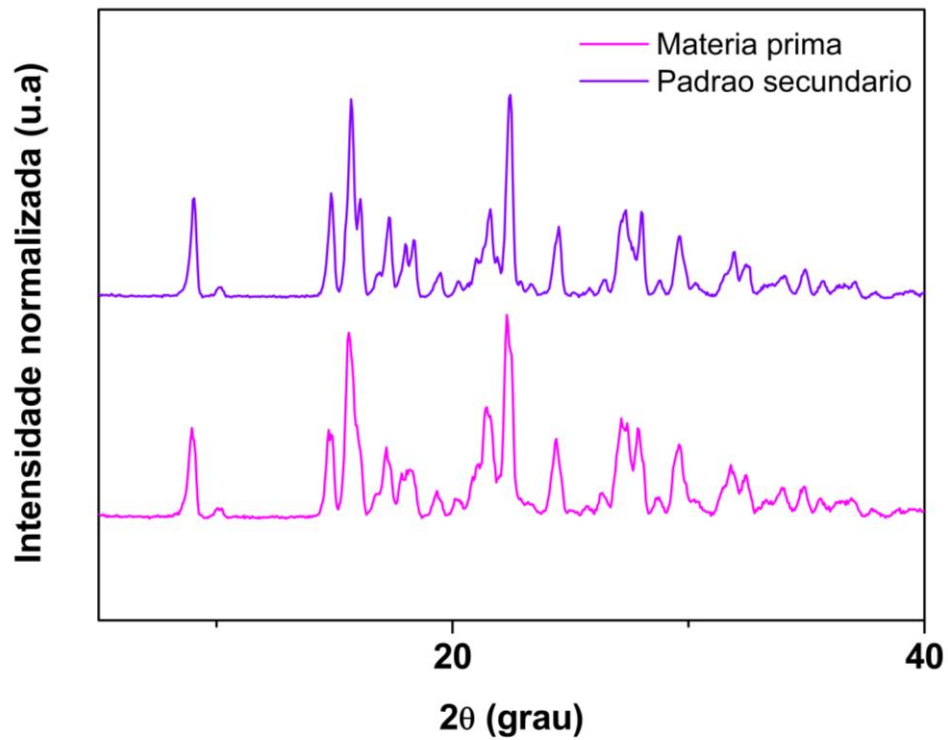


Tabela 19 - Posicionamento dos picos para matéria-prima e padrão secundário.

<i>Padrão secundário</i>	<i>Matéria prima</i>
<i>2 Θ (grau)</i>	<i>2 Θ (grau)</i>
9,04	8,95
14,87	14,80
15,75	15,71
17,36	17,44
20,28	20,21
21,65	21,79
22,49	22,55
24,53	24,38
27,32	27,41
29,69	29,59
31,98	31,96
34,98	34,89
35,77	35,60
37,89	37,81

5.1.5 Análise morfológica

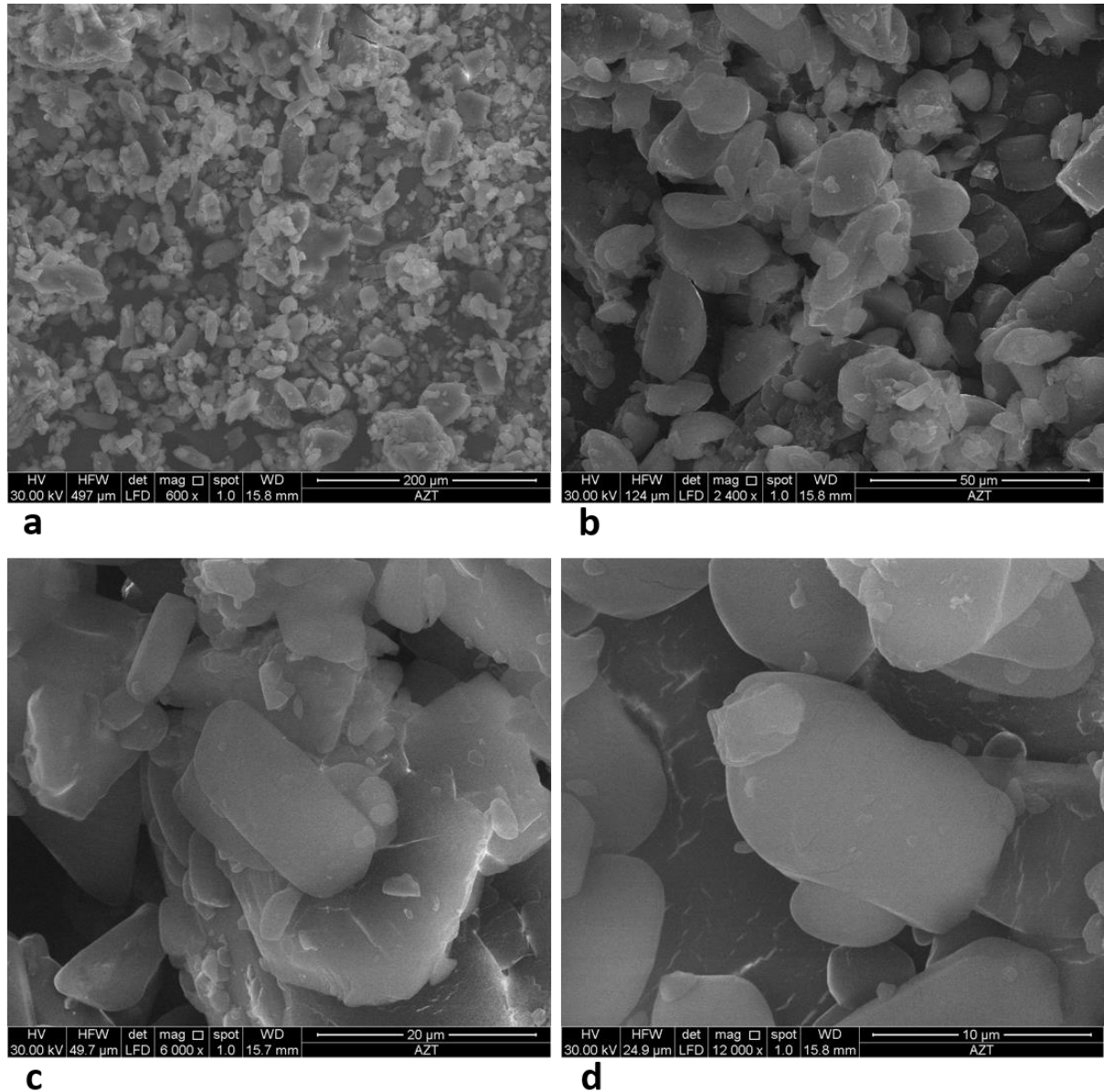
A microscopia eletrônica de varredura é utilizada para avaliação da forma e estrutura das partículas, além de permitir a análise dimensional das mesmas. Esta técnica foi utilizada para a caracterização morfológica do AZT e, analisando as imagens da Figura 25, é possível observar a estrutura cristalina da matéria-prima, que também foi observada na análise de difração de raios X.

Os sólidos cristalinos são aqueles nos quais é possível identificar um arranjo periódico, ou seja, que se repete regularmente nas três dimensões. De acordo com seus parâmetros de rede cristalina, os retículos cristalinos podem ser agrupados em sete tipos básicos de sistemas: cúbico, tetragonal, ortorrômbico, hexagonal, monoclinico, triclínico e romboédrico (PRADO; ROCHA, 2015).

Observando as imagens A e B pode-se constatar a presença de partículas de tamanhos muito variados. Em magnificações maiores (6000x e 12000X) essa heterogeneidade torna-se ainda mais evidente, sendo possível identificar algumas partículas menores localizadas na superfície das partículas cristalinas principais (imagens C e D).

Os cristais observados nas imagens C e D se assemelham com aqueles encontrados por Rodrigues (2005). Os autores afirmam que se pode supor que a forma cristalina da matéria-prima é preferencialmente ortorrômbica. No entanto, tal suposição não pode ser confirmada apenas por meio da microscopia.

Figura 25 - Fotomicrografia do AZT.



Aumento de 600x (a), 2400x (b), 6000x (c) e 12000x (d). Fonte: Desenvolvida pela autora.

5.2 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS PVP/NANOPARTÍCULAS

As composições e códigos das amostras preparadas por *spray drying* estão descritos na Tabela 20.

Os rendimentos variaram de 39,2 a 56,9% o que é considerado um valor compatível com a produção pela técnica de *spray drying*.

Tabela 20 - Composições das formulações de nanocompósitos e seus respectivos rendimentos.

Nome	Composição			Rendimento (%)
	PVP (%)	MMT (% em relação ao polímero)	ZnO (% em relação ao polímero)	
PVP	100	0	0	47,9
PVP MMT 0.5	99.50	0.50	0	52.3
PVP MMT 0.75	99.25	0.75	0	50.5
PVP MMT 1	99.00	1.00	0	39.2
PVP ZnO 0.1	99.90	0	0.10	44.7
PVP ZnO 0.5	99.50	0	0.50	54.2
PVP ZnO 0.75	99.25	0	0.75	44.5
PVP MMT 0.5 ZnO 0.5	99.00	0.50	0.50	56.9
PVP MMT 0.75 ZnO 0.5	98.75	0.75	0.50	53.1
PVP MMT 0.5 ZnO 0.75	98.75	0.50	0.75	49.5

Fonte: Desenvolvida pela autora.

5.2.1 Caracterização das amostras sem fármaco

5.2.1.1 Análise térmica

A termogravimetria (TGA) foi utilizada a fim de verificar a estabilidade térmica dos nanocompósitos e a influência das nanopartículas nesse aspecto. As curvas de TGA do PVP puro e dos nanocompósitos estão ilustradas na Figura 26 e os dados delas extraídos sumarizados na Tabela 21.

Tanto o polímero puro quanto as nanopartículas revelam dois níveis de degradação com as temperaturas variando de 28 a 129 °C para perda de massa de aproximadamente 10% e de 310 a 529 °C para perda de massa de aproximadamente 80% do total de massa.

Para o PVP puro, o primeiro estágio de perda de massa aparece entre 28 e 129 °C e pode ser associado ao processo de desidratação, ou seja, perda de moléculas de água adsorvidas ao polímero. Já o segundo estágio, referente à sua degradação, ocorre aproximadamente entre 312 e 529 °C, e está de acordo com os dados encontrados na literatura. Bianco e colaboradores (2003) estudaram os produtos de degradação do PVP por infravermelho e propuseram que o mecanismo de degradação envolve a quebra da ligação N–C=O e a formação de um éster.

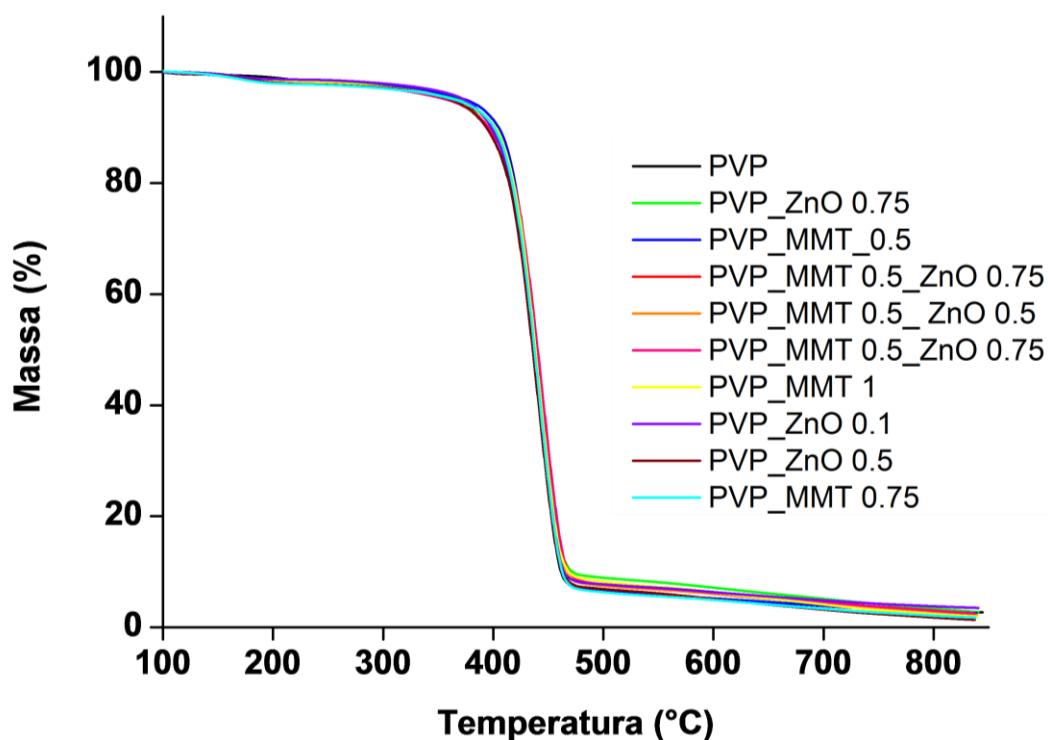
Em relação à adição das nanopartículas ao sistema, a análise não evidenciou efeitos relevantes da MMT ou ZnO na estabilidade térmica das micropartículas. Como pode ser visto na Tabela 21, a temperatura correspondente ao início da degradação

(T_{onset}), variou entre 310 e 318 °C, com diferenças que não podem ser correlacionadas com a presença de nanopartículas específicas. As temperaturas correspondentes às taxas máximas de degradação foram muito semelhantes para todas as amostras investigadas, com valores de T_{max} (temperatura onde ocorre a maior taxa de degradação, obtida através da curva da derivada) variando entre 439 e 445 °C. Houve um discreto aumento na T_{max} para os nanocompósitos em relação ao polímero puro, mas, uma vez que a diferença foi muito baixa, esse valor pode não ser significativo.

Em geral, a literatura mostra que a incorporação de argila à matriz polimérica promove um aumento da estabilidade térmica, devido ao aumento das propriedades de barreira, que dificultam o transporte de calor por entre as cadeias poliméricas (CHERIFI et al., 2018; DALGLEISH et al., 2007). No entanto, segundo Pavlidou e Paspaspyrides (2008), este efeito geralmente é visualizado para uma concentração de aproximadamente 5% de argila. Assim, provavelmente devido à baixa quantidade utilizada das nanopartículas, pode-se dizer que seus efeitos nas propriedades térmicas e na estabilidade térmica das micropartículas são desprezíveis.

É importante destacar, ainda, que todas as amostras podem ser consideradas estáveis tanto na temperatura de trabalho do *spray dryer* (120 °C) quanto na temperatura do corpo humano e que a adição das nanopartículas não prejudicou as propriedades térmicas do polímero.

Figura 26 - Curvas de TGA para o polímero, nanopartículas e nanocompósitos sem fármaco.



PVP puro (preto), MMT (laranja), PVP com ZnO (vermelho), PVP com MMT (verde) e PVP com ambas as nanopartículas (azul).

Tabela 21- Dados da análise termogravimétrica para nanocompósitos com AZT.

<i>Amostra</i>	<i>T_{max1}</i> (°C)	<i>Perda</i> (%)	<i>T_{onset2}</i> (°C)	<i>Perda</i> (%)	<i>T_{max2}</i> (°C)
PVP	64	11,34	312	80,97	439
PVP_MMT 0,5	60	9,65	313	82,03	444
PVP_MMT 0,75	60	7,98	310	82,28	445
PVP_MMT 1	62	11,88	314	78,78	440
PVP_ZnO 0,1	59	6,95	318	82,75	440
PVP_ZnO 0,5	57	6,54	317	83,45	442
PVP_ZnO 0,75	61	10,56	318	79,29	442
PVP_MMT 0.75_ZnO 0,5	58	9,72	312	79,57	442
PVP_MMT 0.5_ZnO 0,5	58	11,56	315	78,86	445
PVP_MMT 0.5_ZnO 0,75	58	11,97	311	78,6	442

De modo a complementar os dados obtidos pela TGA e obter informações complementares, também foi realizada a análise de DSC. Os perfis das curvas de DSC para todas as amostras mostraram durante o primeiro ciclo de aquecimento um

pico endotérmico em aproximadamente 116 °C (± 9), relacionado com a evaporação da água adsorvida pelo polímero, que é altamente higroscópico. Esta informação se encontra em conformidade com a obtida pela TGA.

A temperatura de transição vítrea (T_g) foi determinada no segundo ciclo de aquecimento, conforme as Figuras 27, 28 e 29. A Tabela 22 mostra as T_g s de todas as amostras.

É possível observar uma ligeira redução na T_g nos nanocompósitos, quando comparados ao PVP puro. No entanto, uma vez que tais diferenças se encontram dentro do desvio padrão, não se pode afirmar se de fato há uma correlação entre essa diminuição e a presença das nanopartículas na formulação.

De toda forma, tal comportamento poderia ser explicado levando em consideração o papel diluente exercido pelas nanopartículas, que reduzem as interações polímero-polímero, diminuindo sua T_g . Devido à baixa quantidade de nanopartículas presentes na amostra, essa diminuição não foi significativa.

Tabela 22 - Dados da análise de DSC para nanocompósitos sem fármaco.

<i>Amostra</i>	<i>T_g (°C)</i>
PVP	170,8
PVP MMT 0.5%	168,6
PVP MMT 0.75%	166,0
PVP MMT 1%	168,1
PVP ZnO 0.1%	167,3
PVP ZnO 0.5%	167,2
PVP ZnO 0.75%	169,1
PVP MMT 0.5% ZnO 0.5%	167,1
PVP MMT 0.5% ZnO 0.1%	163,3
PVP MMT 0.75% ZnO 0.1%	164,4
PVP MMT 1% ZnO 0.1%	164,5
PVP MMT 0.75% ZnO 0.5%	167,3
PVP MMT 0.75% ZnO 0.75%	163,7
PVP MMT 1% ZnO 0.75%	164,1
PVP MMT 0.5% ZnO 0.75%	167,1

Figura 27 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo diferentes quantidades de argila.

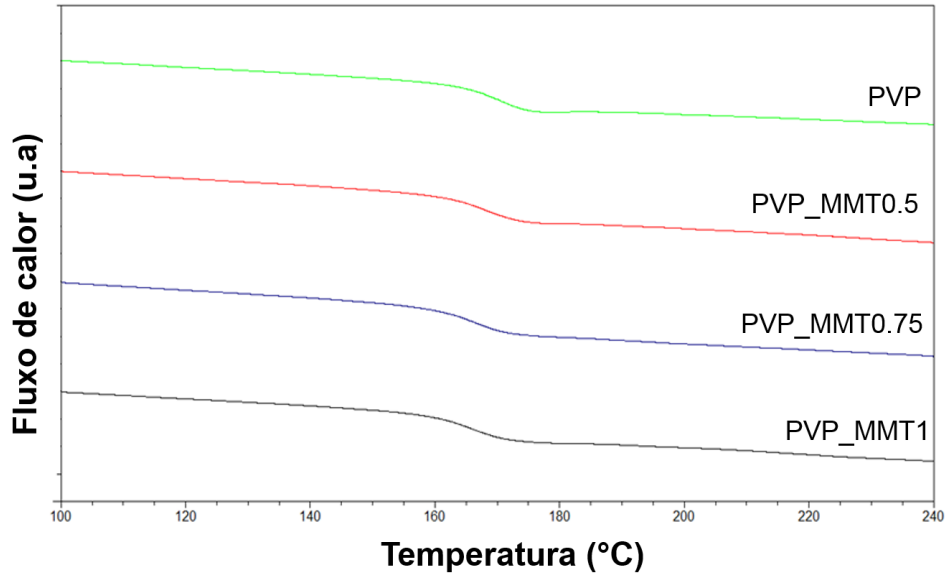


Figura 28 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo diferentes quantidades de ZnO.

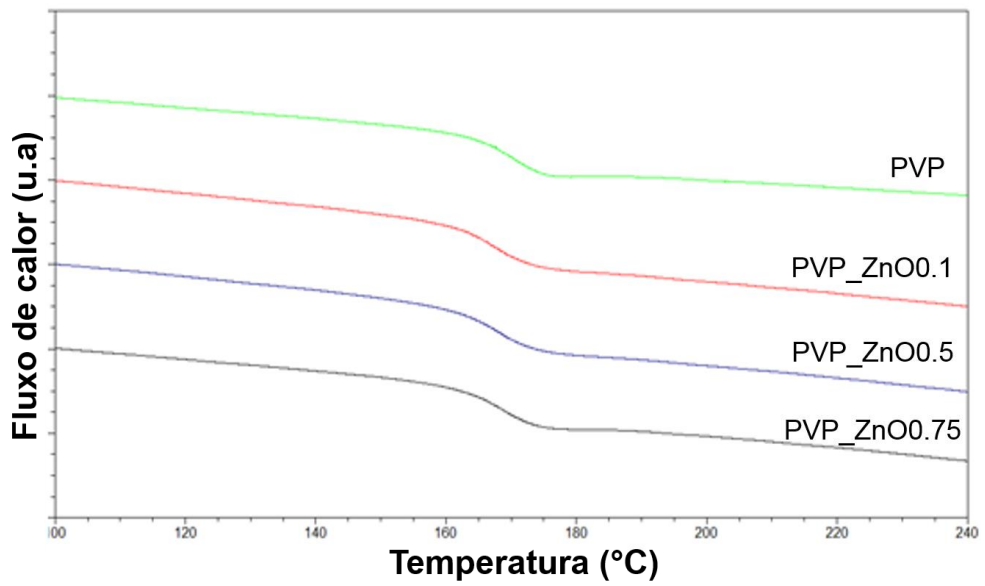
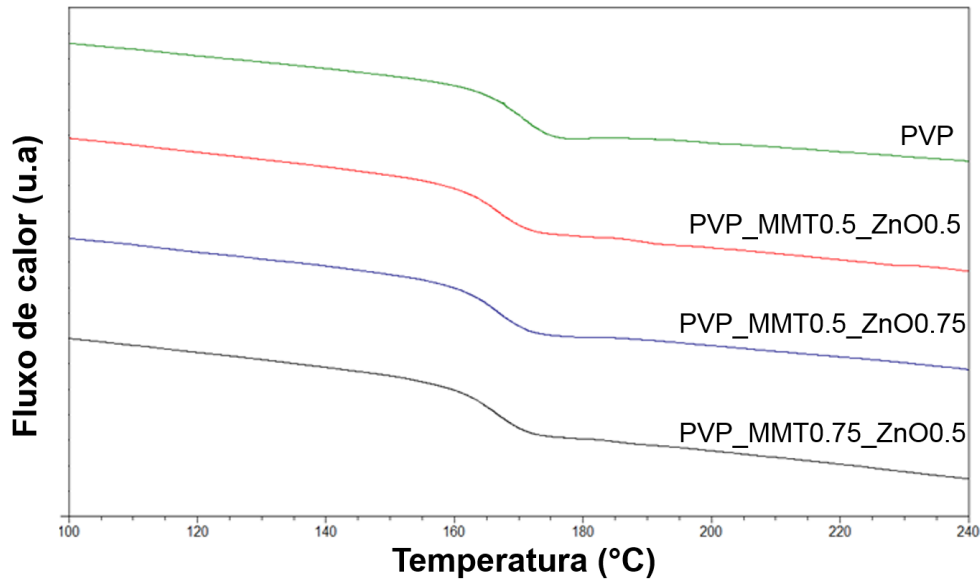


Figura 29 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo diferentes quantidades de MMT e ZnO.



5.2.1.2 Avaliação da dispersão das nanopartículas

A avaliação da dispersão das nanopartículas é de suma importância no desenvolvimento de formulações destinadas à liberação prolongada de fármacos, uma vez que, quanto melhor dispersas elas estiverem, mais dificuldade o fármaco terá para se desvencilhar das mesmas e se liberar da matriz polimérica. Diz-se, portanto, que há a criação de um caminho tortuoso.

5.2.1.2.1 Difração de raios X

Os difratogramas para PVP/MMT, PVP/ZnO e PVP/MMT/ZnO estão ilustrados na Figura 30, Figura 31 e Figura 32, respectivamente. Para todos os nanocompósitos de PVP/MMT pode-se observar que ocorreu um deslocamento para esquerda dos picos de difração de Bragg, observado em $d_{001} = 7,1$, o que indica um aumento da distância interplanar. Isso poderia sugerir um alto grau de esfoliação.

Contudo, uma vez que os resultados de RMN e TEM (que serão discutidos mais adiante) indicam uma morfologia predominantemente intercalada, é possível que os picos referentes à MMT não sejam visíveis devido à baixa quantidade de nanopartícula utilizada nos nanocompósitos.

Por outro lado, para os nanocompósitos PVP/ZnO somente para a menor concentração de ZnO (0,1%) foi possível observar o desaparecimento de seus picos

característicos, o que indica que uma aglomeração pode ter ocorrido nas concentrações de 0,5 e 0,75%.

Características similares foram encontradas para os nanocompósitos contendo ambas as nanopartículas; o difratograma indica a esfoliação das camadas de argila e uma possível aglomeração das nanopartículas de ZnO.

Figura 30 – Difratogramas de raios-X obtidos para MMT e amostras de PVP_MMT.

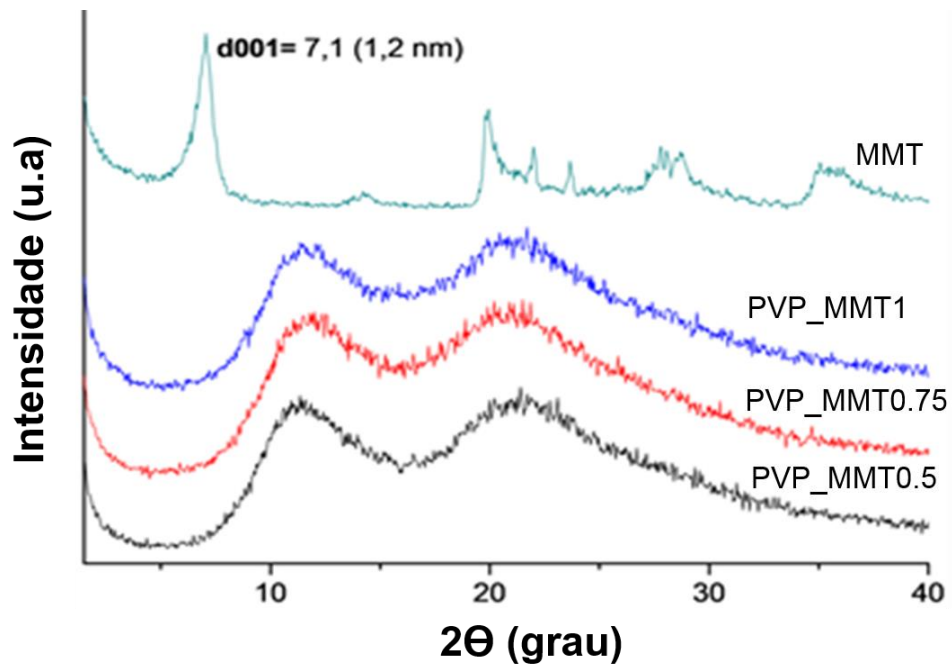


Figura 31 – Difratoformas de raios-X obtidos para ZnO e amostras de PVP_ZnO.

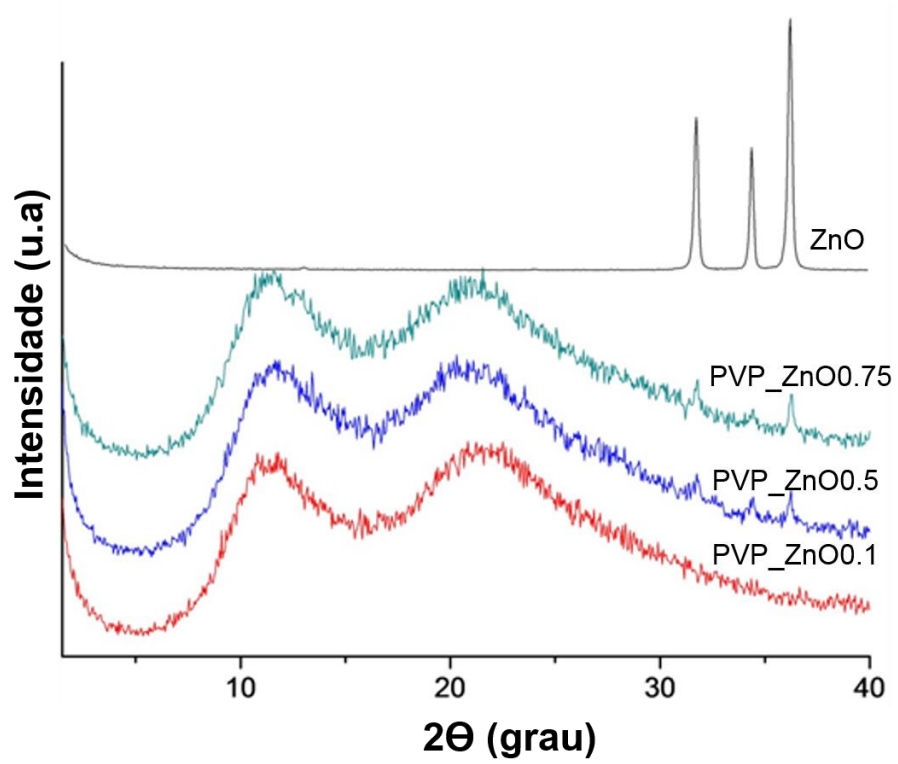
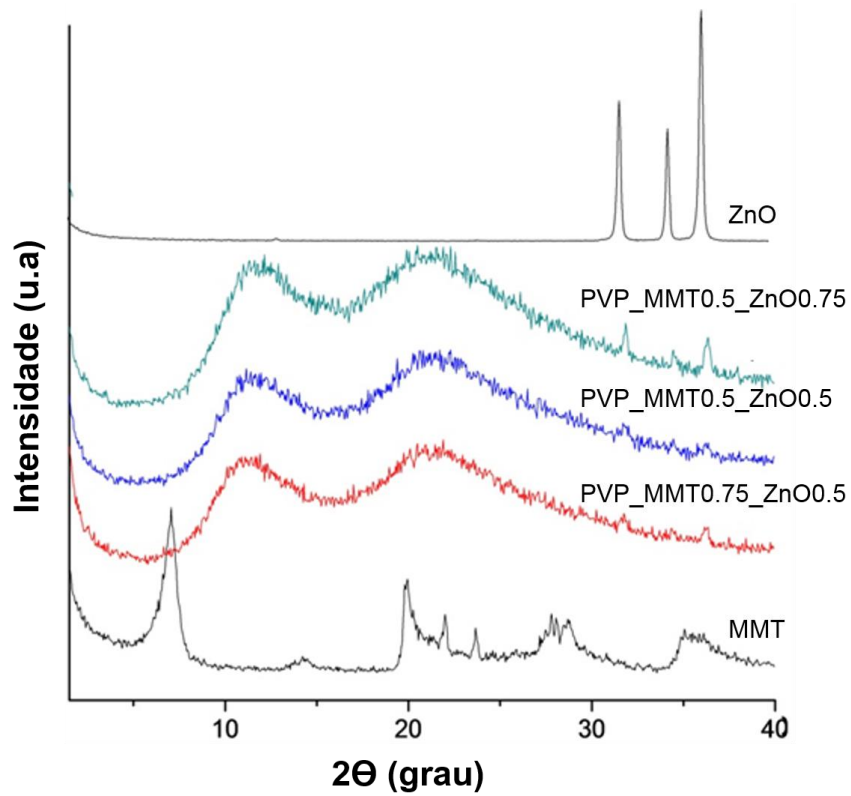


Figura 32 – Difratoformas de raios-X obtidos para nanocompósitos contendo argila e zinco.



5.2.1.2.2 Ressonância Magnética de Baixa Resolução

A ressonância magnética nuclear de baixa resolução foi usada para avaliar a dinâmica molecular dos nanocompósitos, que está associada com a dispersão das nanopartículas na matriz polimérica. Buscou-se, ainda, estudar o efeito da interação das duas nanopartículas quando utilizadas juntas em uma mesma formulação. Segundo a literatura, quando combinadas, as nanopartículas podem promover uma melhoria nas propriedades provenientes de cada uma individualmente, o que ocorre em virtude da interação entre elas, que pode conduzir à formação de novas morfologias. Sendo assim, nanocompósitos contendo híbridos de nanopartículas, comumente de geometrias diferentes, geralmente possuem uma melhoria nas propriedades de barreira (BHATTACHARYA; BISWAS; BHOWMICK, 2011), mecânicas (GALIMBERTI et al., 2012), condutividade elétrica (SUMFLETH; ADROHER; SCHULTE, 2009), entre outras.

Além dos efeitos sinérgicos nas propriedades dos nanocompósitos, a presença de uma nanopartícula pode proporcionar uma melhoria no grau de dispersão da outra. Esse efeito já foi observado na interação entre a argila e negro de fumo, onde este foi capaz de auxiliar a esfoliação das lamelas da argila; entre sílica mesoporosa e argila, no qual esta partícula agiu como compatibilizante, impedindo a formação de agregados de sílica (MOUSSAIF et al., 2012); entre argila e nanotubos de carbono (SANTANGELO et al., 2011), e em diversas outras combinações de nanopartículas.

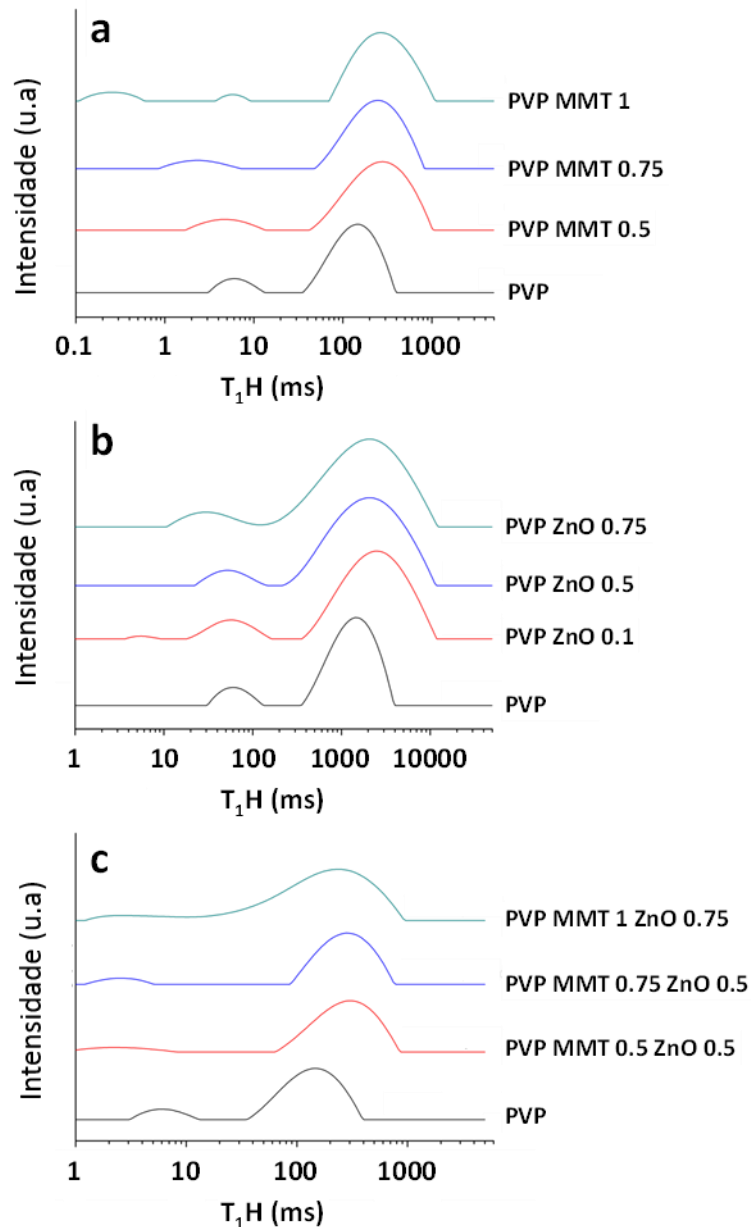
Os tempos de relaxação das amostras estão listados na Tabela 23.

Tabela 23 - Tempos de relaxação do PVP e dos nanocompósitos.

Amostra	T_1H (ms)
PVP	109
PVP MMT 0.5%	211
PVP MMT 0.75%	199
PVP MMT 1%	236
PVP ZnO 0.1%	182
PVP ZnO 0.5%	168
PVP ZnO 0.75%	149
PVP MMT 0.5% ZnO 0.5%	251
PVP MMT 0.75% ZnO 0.5%	251
PVP MMT 0.5% ZnO 0.75%	155

Em geral, dois diferentes domínios foram observados (Figura 33). Uma vez que o PVP é altamente higroscópico (o que facilita a adsorção de água), o valor mais baixo de T_1H provavelmente está associado com a umidade na amostra e o segundo domínio é devido à região amorfa sendo, portanto, este o valor considerado.

Figura 33 - Curvas de domínio para os nanocompósitos PVP/MMT, PVP/ZnO e PVP/MMT/ZnO.



Para amostras contendo somente argila (MMT), as medidas de T_1H baseiam-se no efeito do Fe^{3+} paramagnético, presente em sua camada octaédrica central sobre o tempo de relaxação dos prótons da cadeia polimérica próximos à superfície da

argila. Este efeito promove a redução no tempo de relaxação. A magnitude deste efeito será proporcional à concentração e, principalmente, dispersão da MMT na matriz polimérica, de modo que uma redução mais significativa é visualizada em casos de esfoliação. Além disto, os nanocompósitos com melhores dispersões da argila apresentam curvas de domínios alargadas e deslocadas para valores menores de T_{1H} (MONTEIRO, 2013).

Neste trabalho, entretanto, foi observado um aumento nos valores de T_{1H} , o que indica que as cadeias poliméricas estão entre as lamelas de argila, o que restringe a mobilidade molecular e aumenta o tempo de relaxação. Assim, pode-se sugerir que a morfologia desses nanocompósitos foi predominantemente intercalada.

É importante ressaltar que o aumento no valor de T_{1H} foi menor para a concentração de 0,75% de MMT, o que indica que essa amostra mostrou uma organização estrutural diferente. Esses resultados são corroborados pelas curvas de domínio (Figura 33a), nos quais um pico alargado é observado em relação ao PVP puro. Assim, pode-se dizer que um sistema heterogêneo foi produzido, provavelmente com a maior parte intercalada, mas com algumas regiões esfoliadas.

Também foi possível observar um aumento nos valores de T_{1H} para amostras contendo apenas ZnO, o que indica uma boa interação com o PVP e, conseqüentemente, uma boa dispersão da nanopartícula na matriz. Provavelmente foram formados pontos mais rígidos que levaram ao aumento observado. As curvas de domínio (Figura 33b) mostram que os sistemas são bastante heterogêneos, provavelmente devido à sua dispersão na matriz. O aumento mais significativo de T_{1H} foi observado para a concentração de 0,1%, indicando melhor dispersão da nanopartícula nesta concentração.

Em relação às amostras contendo ambas as nanopartículas, houve um aumento no valor de T_{1H} , o que é mais evidente para os nanocompósitos com 0,5 % de ambas as nanopartículas. Por outro lado, para amostras com 0,5% de MMT e 0,75% de ZnO foi observada uma diminuição no valor de T_{1H} em relação à amostra em que se utilizou somente argila na mesma concentração, e um aumento no valor de T_{1H} quando comparado com a amostra em que se utilizou somente ZnO na mesma concentração. Isso indica que provavelmente nessa concentração há um efeito sinérgico que faz com que uma nanopartícula auxilie na dispersão da outra. Ou seja, é possível dizer que a presença do ZnO facilita a esfoliação da argila, enquanto a

argila permite uma melhor interação entre o ZnO e o PVP, melhorando sua dispersão e distribuição na matriz.

As curvas de domínio confirmam esse resultado, uma vez que houve um alargamento significativo dos picos para os sistemas, quando comparados à curva do PVP puro, o que indica que o material é híbrido, composto por uma parte esfoliada e uma intercalada.

5.2.1.3 FTIR

A avaliação estrutural do polímero por FTIR faz-se importante no sentido de avaliar sua integridade após a produção dos nanocompósitos e, principalmente, após a secagem no *spray-dryer*.

A Figura 34 mostra os espectros do PVP puro e dos nanocompósitos. No espectro do PVP é possível observar as principais bandas características deste polímero, tais como em 1654 cm^{-1} , referente à deformação axial da carbonila, em 1277 cm^{-1} , referente à ligação C-N do anel (piridina), e em 1168 cm^{-1} , que pode ser atribuída à ligação C-C do anel. Além destas, foi possível observar, ainda, outras bandas, como em 1423 cm^{-1} , relacionada à ligação C-H do carbono alfa à carbonila, e em 2920 cm^{-1} , atribuída à deformação da ligação C-H do CH_2 e uma discreta banda em 3489 cm^{-1} , associada à vibração de estiramento da hidroxila, que pode ser gerada por ligações de hidrogênio com moléculas de água. Essas bandas encontram-se em conformidade com a literatura (ABEDINI et al., 2012; D'AMELIA et al., 2016; REN et al., 2012; RODRIGUES, 2010).

Os valores referentes às bandas mencionadas, bem como os grupamentos característicos relacionados estão resumidos na Tabela 24. Para um melhor entendimento das ligações citadas, a estrutura da PVP está ilustrada e devidamente assinalada na Figura 35.

Figura 34 - Espectros de infravermelho do PVP e dos nanocompósitos sem fármaco.

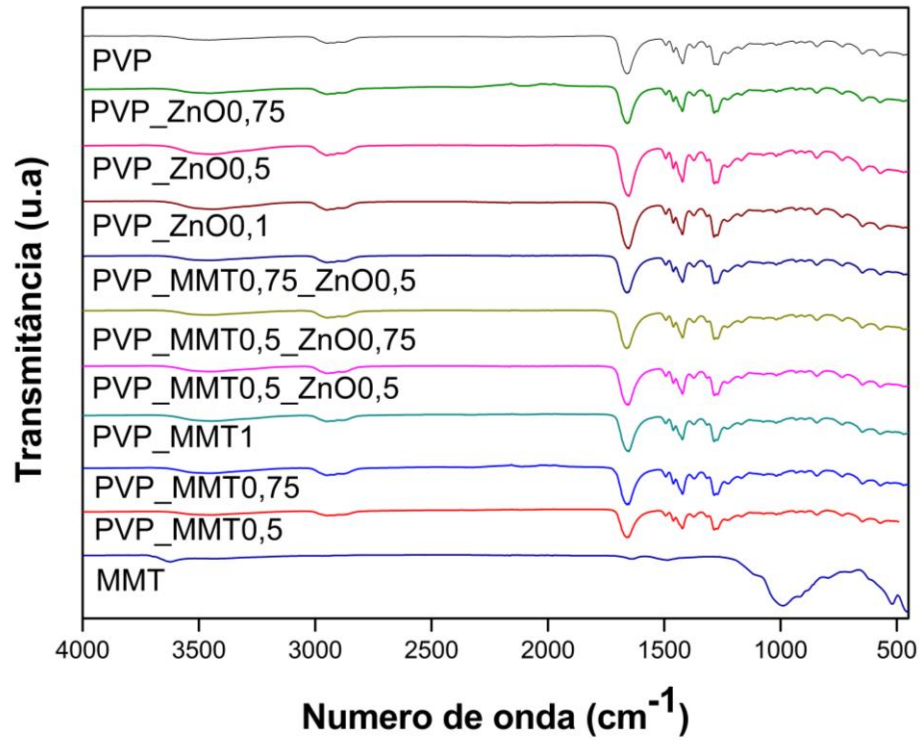
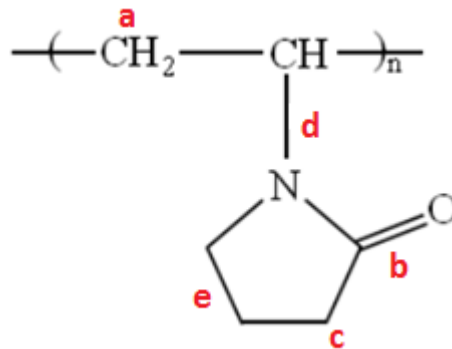


Tabela 24 - Atribuições para o espectro de FTIR do PVP.

Número de onda (cm ⁻¹)	Grupo relacionado
3489	O-H
2920	C-H (CH ₂) (a)
1654	C=O (b)
1423	C-H (CH ₂ α C=O) (c)
1277	C-N (d)
1168	C-C (anel) (e)

Figura 35 - Estrutura da PVP.



A partir da análise do espectro dos nanocompósitos é possível observar todos os principais picos da PVP nas mesmas regiões já citadas, demonstrando que o processo de secagem não favoreceu nenhuma alteração química que descaracterizasse o polímero.

5.2.1.3.1 Estudos das interações na interface polímero-nanopartículas

Os espectros de FTIR para a fase insolúvel rica em nanopartículas, recuperada da extração seletiva em água, estão representados na Figura 36, juntamente com os espectros referentes ao polímero e nanopartículas puros para fins de comparação.

Como pode ser observado, todos os espectros mostraram as bandas de absorção atribuídas ao PVP, mesmo após os 3 ciclos de lavagem e centrifugação, demonstrando a presença de uma fração polimérica que interage com as nanopartículas. Para fins de melhor visualização dos picos referentes à carbonila, a Figura 37 mostra a imagem aumentada. É possível observar, ainda, um deslocamento na banda de absorção do grupamento carbonila do PVP para números de onda menores (Tabela 25). Esse deslocamento pode ser considerado resultado de interações do tipo ligação de hidrogênio, ocorrendo entre PVP e nanopartículas, envolvendo os grupamentos carbonila do polímero e as unidades hidroxila da fase inorgânica.

Pode-se dizer, portanto, que essa metodologia adotada se mostrou efetiva em identificar as possíveis interações entre polímero e nanopartículas.

Figura 36 - Espectro de FTIR-ATR para PVP, ZnO, argila e nanocompósitos, após 3 ciclos de centrifugação.

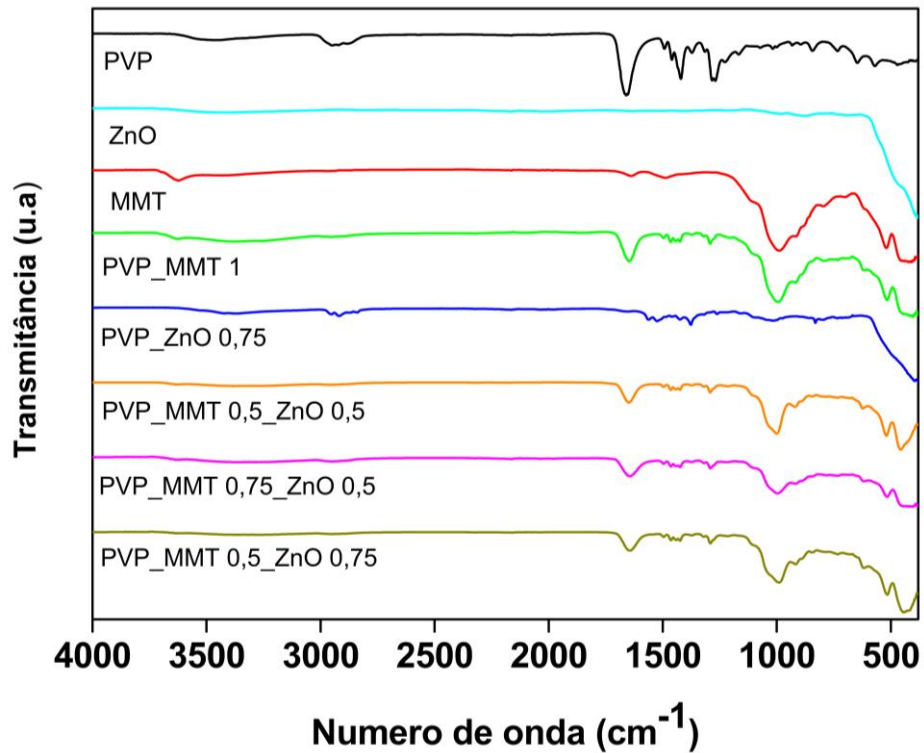
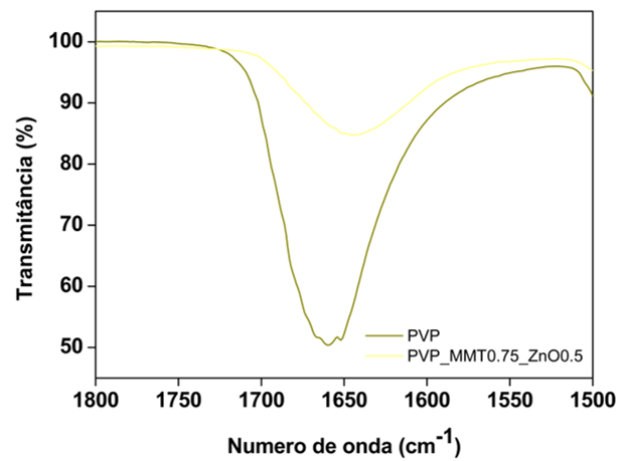
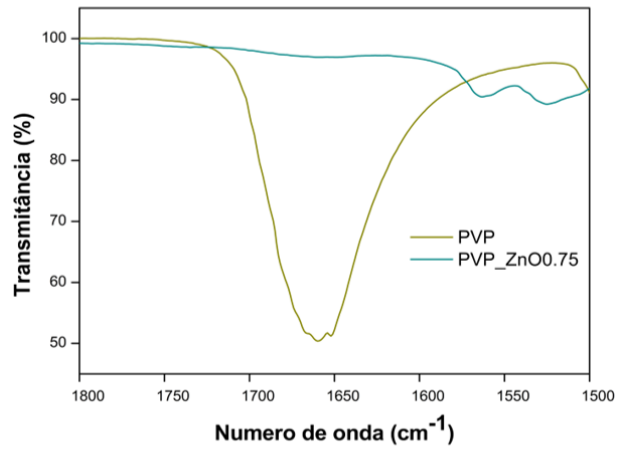
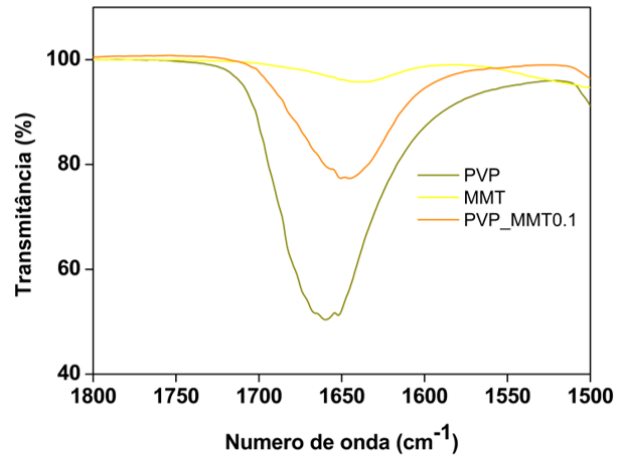


Tabela 25 - Bandas de absorção de FTIR-ATR dos grupamentos carbonila do PVP e das frações insolúveis de nanopartículas recuperadas da extração seletiva dos nanocompósitos.

<i>Amostra</i>	<i>Número de ondas (cm⁻¹)(pico da carbonila)</i>
PVP	1660
PVP MMT 1	1648
PVP ZnO 0.75	1652*
PVP MMT 0.5 ZnO 0.5	1650
PVP MMT 0.75 ZnO 0.5	1644
PVP MMT 0.5 ZnO 0.75	1645

*Banda muito fraca.

Figura 37 - Aumento do espectro de FTIR-ATR para PVP, argila e nanocompósitos, após 3 ciclos de centrifugação.



5.2.1.4 Avaliação morfológica

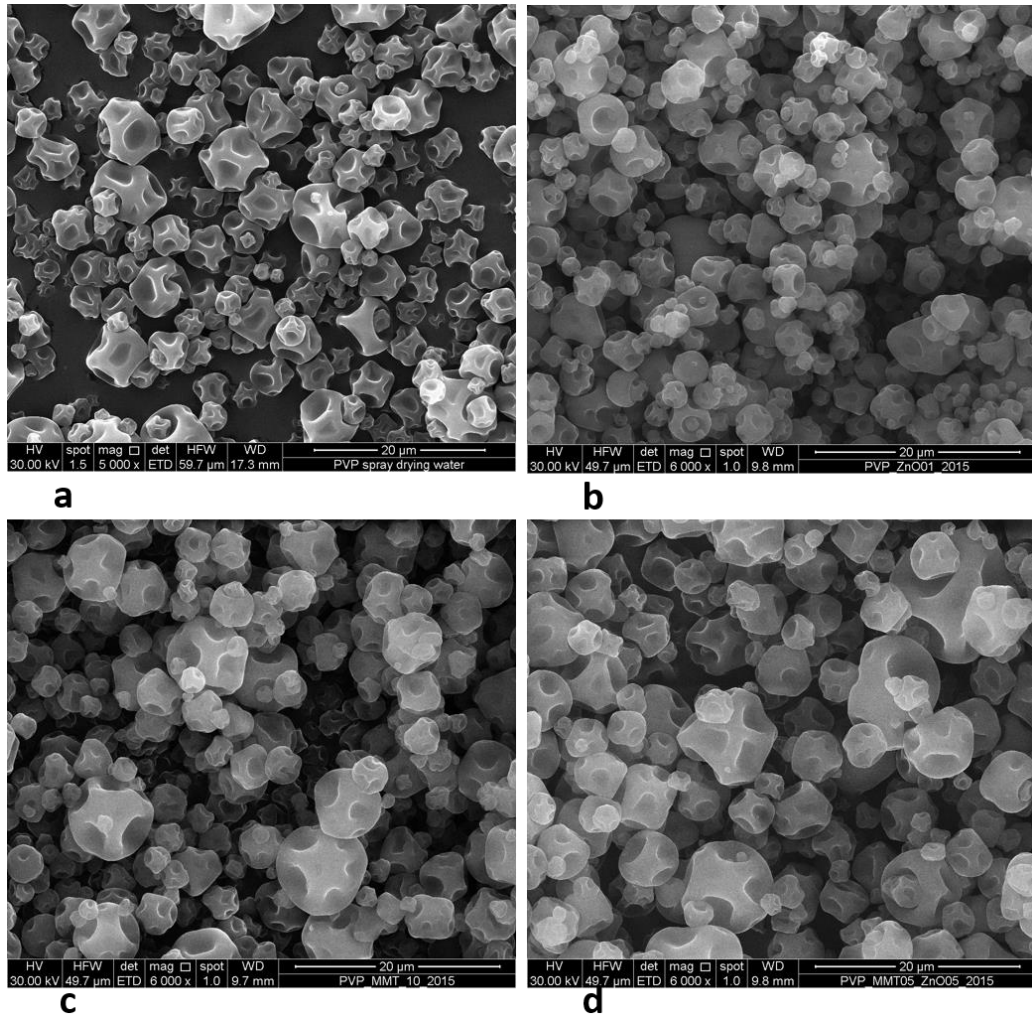
As investigações de MEV foram realizadas a fim de estudar a morfologia e determinar o tamanho das micropartículas obtidas. Imagens das micropartículas de PVP pura e dos nanocompósitos são mostradas na Figura 38. Como pode ser observado, o processo de secagem por aspersão, mesmo quando realizado apenas com o polímero puro, induziu à formação de micropartículas com diversas concavidades e convexidades. O mesmo foi observado para todas as outras formulações contendo MMT, ZnO ou ambas as nanopartículas, que também originaram partículas com uma forma multi-côncava. Este formato é compatível com as imagens encontradas na literatura para micropartículas produzidas por *spray drying* (AL-ZOUBI et al., 2008; PARADKAR et al., 2004), e, segundo TEWA-TAGNE e colaboradores (2007), pode ser explicado pelo fato de que ocorre a expansão térmica de bolhas de ar aprisionadas no interior das partículas nas últimas etapas da secagem.

A análise de MEV foi utilizada, ainda, para avaliar a presença e a distribuição das nanopartículas na superfície das micropartículas obtidas. Para tal, realizou-se a microscopia das duas nanopartículas isoladas, argila e ZnO, conforme mostrado na Figura 39 a e b, respectivamente. Foi possível evidenciar a estrutura lamelar da MMT e a geometria complexa das nanopartículas de ZnO, que apresentam forma poligonal.

A Figura 39 mostra imagens em maiores magnificações das micropartículas de PVP e de nanocompósitos. As micropartículas contendo somente o polímero (Figura 39c) possuem a superfície lisa e com diversas concavidades. Por outro lado, para as micropartículas de PVP/MMT (Figura 39d) a presença de lamelas salientes na superfície da partícula é evidente, o que gera algumas irregularidades na superfície da partícula. Efeitos semelhantes também foram registrados para partículas contendo ZnO, com alguns aglomerados evidenciados dentro do invólucro de PVP (Figura 39e).

Já em micropartículas contendo ambas as nanopartículas (Figura 39f), é possível observar tanto as lamelas quanto os aglomerados de nanopartículas de formato poligonal salientes na superfície.

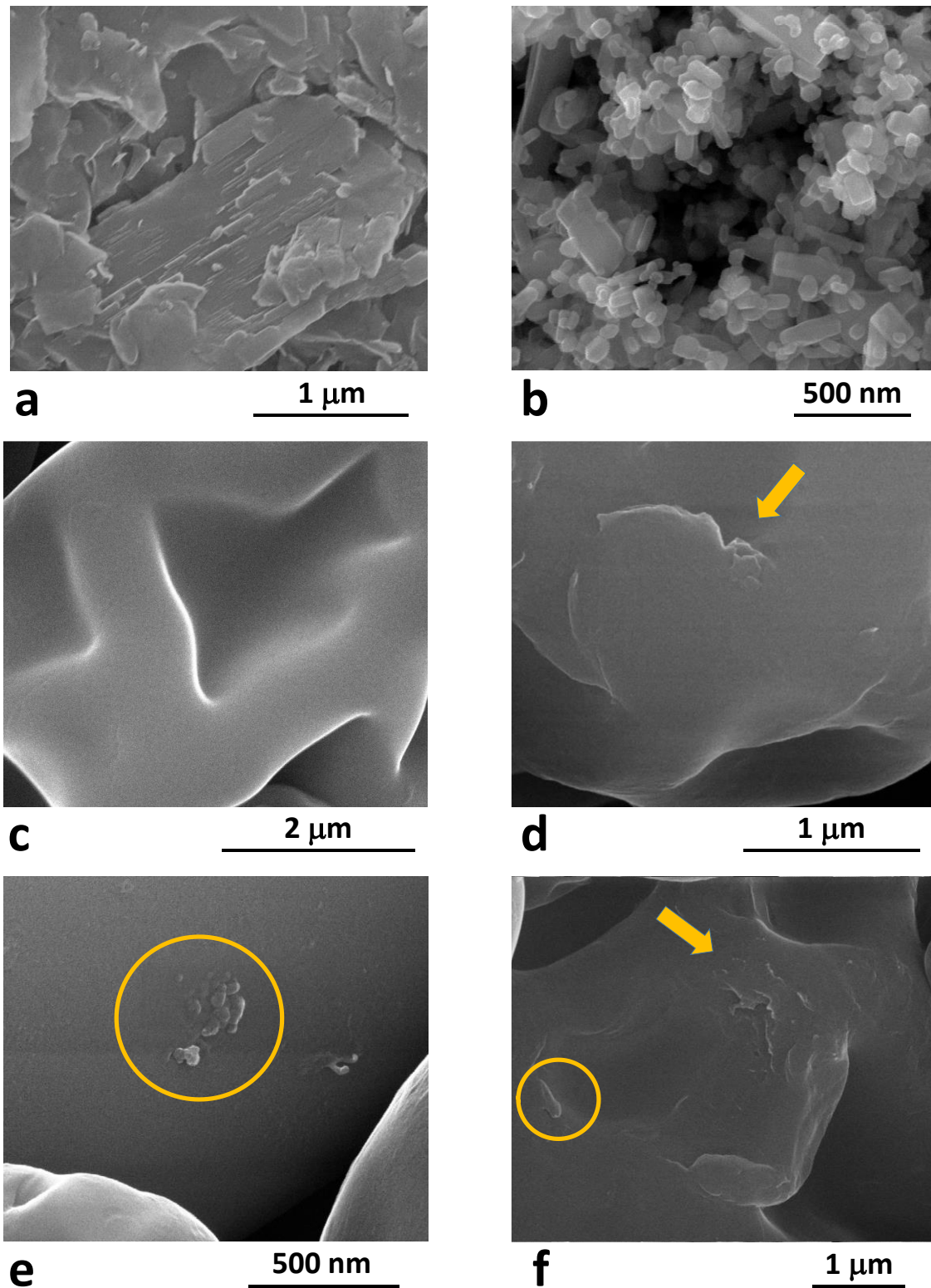
Figura 38 - Micrografias de MEV para: a) micropartículas de PVP puro; b) PVP_ZnO0.1; c) PVP_MMT1 e d) PVP_MMT0,5_ ZnO 0,5.



Fonte: Elaborada pela autora.

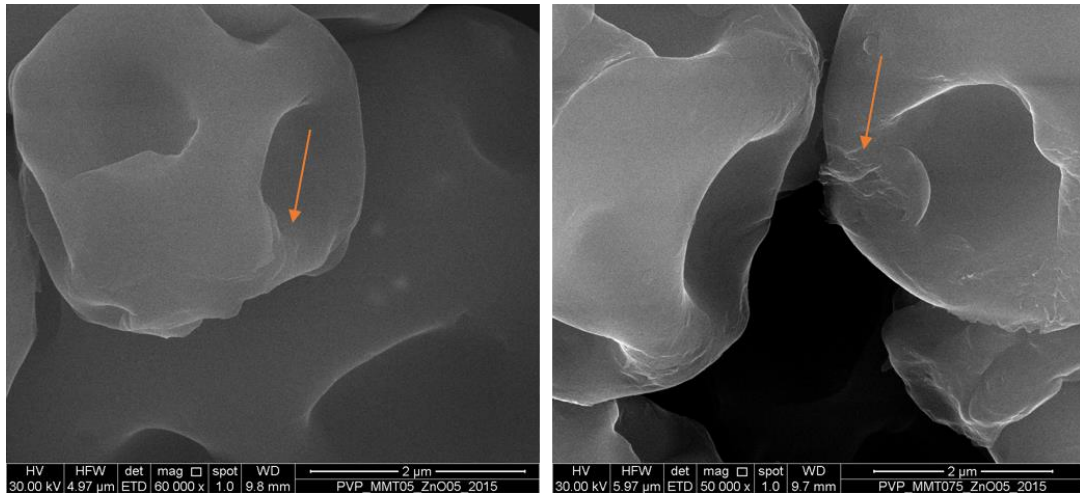
No entanto, cabe ressaltar que, enquanto nanopartículas lamelares foram mostradas na maioria das micropartículas investigadas contendo MMT (tanto sozinha quanto combinada com o ZnO), mesmo para baixas cargas de MMT, a presença de nanopartículas poligonais de ZnO foi observada apenas em partículas contendo as maiores concentrações de ZnO. Constatou-se, ainda, que a quantidade de estruturas lamelares aumenta com o aumento da concentração de argila na formulação, como pode ser visto na Figura 40, para a formulação PVP_MMT0,5_ZnO0,5 e PVP_MMT0,75_ZnO0,5, respectivamente.

Figura 39 – Imagens de MEV das nanopartículas e dos nanocompósitos sem fármaco.



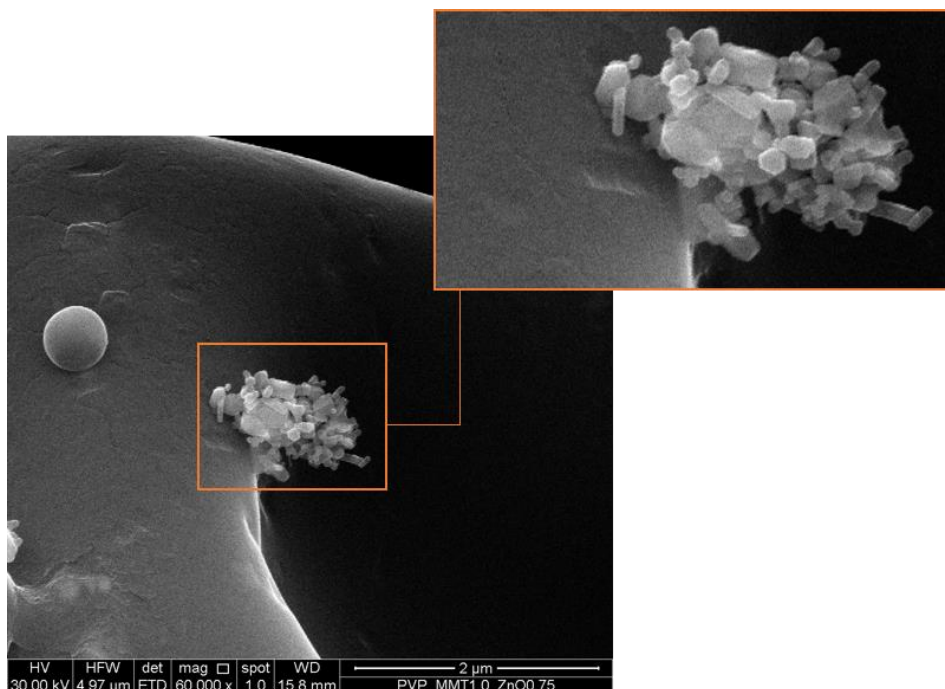
a) MMT; b) ZnO; c) Micropartículas de PVP; d) PVP_MMT 1,0; e) PVP_ZnO 0,75; f) PVP_MMT 0,75_ZnO 0,5. As micropartículas de MMT são evidenciadas com setas e as micropartículas de zinco estão destacadas com círculos. Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 40 - Micrografias dos nanocompósitos contendo MMT e ZnO.



Por fim, foi possível notar que, quando o ZnO foi utilizado em sua maior concentração, ou seja, 0,75%, os aglomerados poligonais de nanopartículas encontravam-se do lado de fora das micropartículas e ainda mais evidenciados, provavelmente porque não houve seu encapsulamento (Figura 41). Sendo assim, uma vez que o objetivo da presença das nanopartículas na formulação é a criação de um caminho tortuoso no interior das partículas, que dificulte a saída do fármaco da sua forma farmacêutica, concluiu-se que os nanocompósitos contendo 0,75% de ZnO não são a melhor opção nesse sentido.

Figura 41 - Aumento de micrografia de nanocompósitos contendo MMT e ZnO.



A fim de confirmar a incorporação efetiva das nanopartículas na matriz polimérica após o processo de secagem por aspersão e para ter uma visão adicional sobre a distribuição das nanopartículas dentro das micropartículas, foi realizada a análise de microscopia eletrônica de transmissão (TEM). Muitos pontos críticos foram encontrados durante o preparo das amostras devido à alta solubilidade da PVP em água, que é usada para coletar as finas seções realizadas pelo ultramicrotomo.

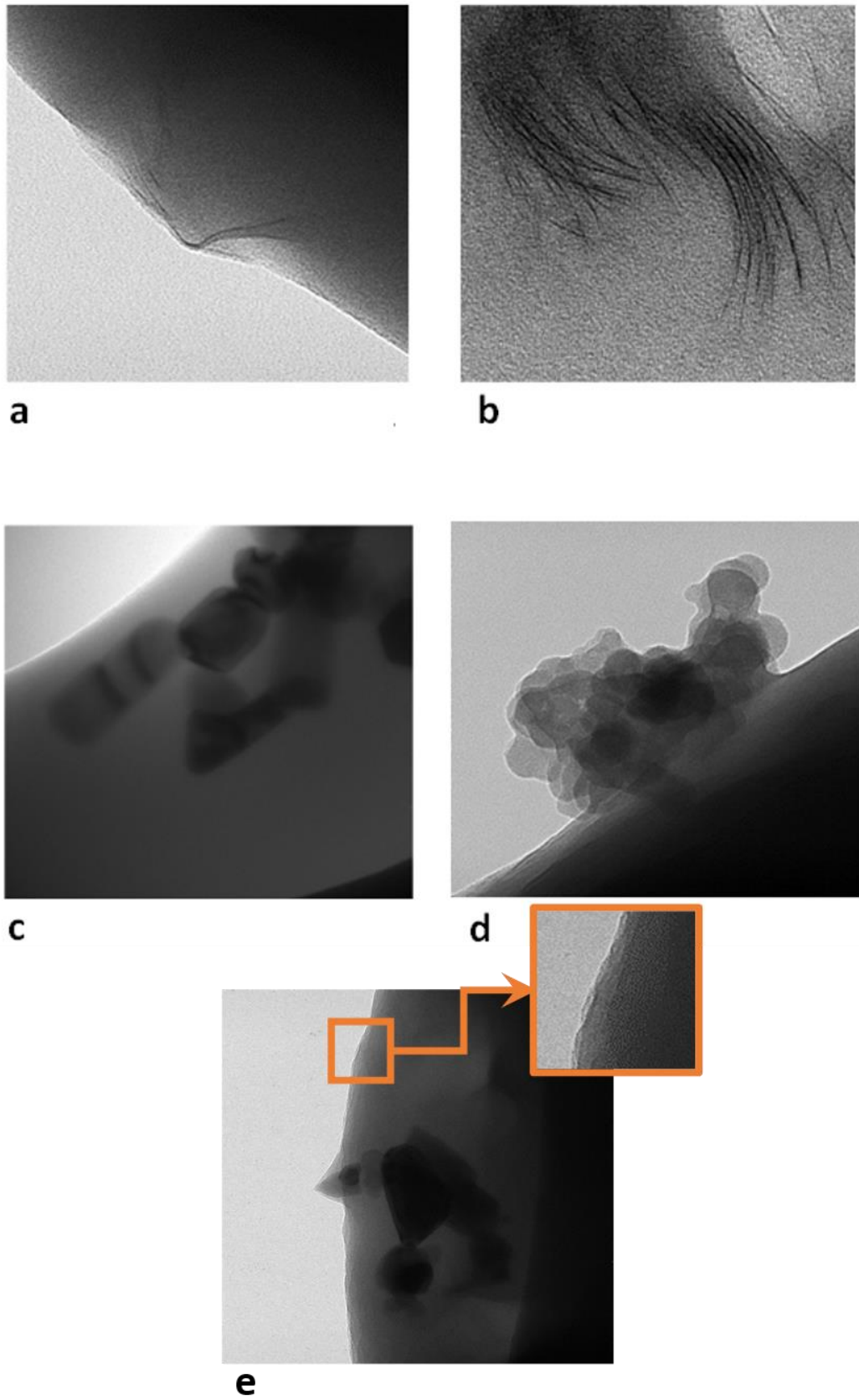
A Figura 42 apresenta imagens das micropartículas contendo as maiores quantidades de MMT, ZnO e ambas as nanopartículas. É possível observar que, para todos os casos, as nanopartículas estão incorporadas à matriz de PVP, indicando eficiência no processo de produção dos nanocompósitos.

As lamelas de MMT são claramente evidenciadas para a amostra PVP_MMT 1, localizada principalmente na superfície das micropartículas, como mostrado nas Figura 42 a e b, confirmando os resultados obtidos por SEM. As lamelas de MMT parecem intercaladas, com um espaçamento médio estimado por análise de imagem em torno de 1,4-1,5 nm, um pouco maior que o espaçamento interlamelar da MMT Dellite LVF pura, que é 1,26 nm [22].

Quanto aos nanocompósitos contendo ZnO, uma imagem representativa da amostra PVP_ZnO 0,75 é mostrada na Figura 42c. As nanopartículas de formato poligonal de ZnO foram bem evidenciadas logo abaixo da superfície das micropartículas. Foram observados, ainda, pequenos aglomerados fora das partículas (na superfície do polímero) (Figura 42d), o que corrobora as imagens obtidas por MEV.

Analisando os nanocompósitos contendo MMT e ZnO (Figura 42e), ambas as nanopartículas podem ser observadas, mas a MMT parece estar localizada na parte externa das micropartículas. Ainda que para este conjunto de amostras o contraste da imagem entre a MMT e a fase polimérica não seja ideal, a presença de MMT pode ser notada no alto relevo mostrado na Figura 42e. Todos esses resultados são consistentes com aqueles obtidos pela análise de MEV, confirmando que a maioria das nanopartículas de ZnO está localizada na proximidade da superfície das micropartículas, enquanto as lamelas de MMT estão geralmente salientes da superfície das micropartículas.

Figura 42 - Imagens de TEM para nanocompósitos sem fármaco.



PVP_MMT 1 (a,b); PVP_ZnO 0,75 (c) e PVP_MMT 0,5_ZnO 0,75 (d). Fonte: Elaborada pela autora.

Os resultados de determinação do tamanho médio de partícula e os limites de tamanho (maiores e maiores micropartículas) obtidos por análise das imagens de MEV utilizando o *software Image J* estão descritos na Tabela 26. Não foram observadas diferenças significativas no tamanho das micropartículas contendo diferentes quantidades de MMT e/ou ZnO, de modo que, independentemente do tipo e quantidade de nanopartículas, todas as micropartículas apresentaram tamanho na faixa de 1-8 μm , com valores médios entre 2,4 e 3,5 μm .

Isso pode ser explicado pelo fato de que, uma vez estabelecidas as condições experimentais de secagem no *spray dryer*, as dimensões das micropartículas dependem da viscosidade do meio e da cinética de solidificação das gotículas, ou seja, da cinética de secagem. Além disso, a forma das micropartículas é afetada pela natureza e pelas propriedades do invólucro de gotículas que, durante a etapa de secagem, provavelmente são deformadas por diferenças de pressão e mudança progressiva do comportamento do material (TEWA-TAGNE; BRIANÇON; FESSI, 2007). Neste trabalho, provavelmente as baixas quantidades de nanopartículas utilizadas não foram capazes de afetar significativamente o comportamento de secagem e as propriedades do polímero utilizado como invólucro (PVP), fazendo com que não houvessem diferenças significativas no tamanho e na morfologia das micropartículas, independente da formulação utilizada.

Tabela 26 - Tamanhos médios, desvios padrão e limites superior e inferior de tamanho dos nanocompósito contendo o fármaco determinados a partir da análise de MEV.

Amostra	Tamanho médio (μm)	Desvio padrão (μm)	Menor tamanho (μm)	Maior tamanho (μm)
PVP	3.9	1.8	1.4	9.4
PVP_MMT 0.5	3.1	1.4	1.5	6.9
PVP_MMT 0.75	2.8	1.4	1.5	6.5
PVP_MMT 1	2.4	1.4	1.4	7.7
PVP_ZnO 0.1	2.6	1.6	1.0	8.0
PVP_ZnO 0.5	3.5	1.5	2.1	6.8
PVP_ZnO 0.75	2.4	0.8	0.9	4.5
PVP_MMT0.5_ZnO0.5	3.2	2.0	1.3	8.6

PVP_MMT 0.75_ZnO 0.5	3.0	1.1	1.4	5.6
PVP_MMT 0.5_ZnO 0.75	3.3	1.5	2.0	8.0

5.2.2 Caracterização das amostras com fármaco

5.2.2.1 Análise térmica

TGA foi utilizada para avaliar a estabilidade térmica das amostras após a inserção do fármaco nos nanocompósitos. As curvas de TGA das amostras (Figura 43) revelam três níveis de degradação, assim como visualizado para o fármaco, cujo perfil de degradação já foi discutido no item 5.1.3.

O perfil de degradação para o primeiro evento foi muito semelhante para todas as amostras, ocorrendo aproximadamente entre 117 e 198 °C. A temperatura de degradação máxima (Tmax) variou de 153 a 164°C e a perda de massa foi de aproximadamente 0,9% para todas as amostras (Tabela 27). Devido à baixa quantidade em massa perdida e à faixa de temperatura em que este evento ocorreu, ele provavelmente está associado ao processo de desidratação.

O início do segundo evento variou entre aproximadamente 198 e 211 °C para todas as amostras, com término variando de 342 e 359 °C e perda de massa de aproximadamente 17%. Este evento provavelmente está relacionado com a degradação do AZT, uma vez que seus estágios de degradação foram visualizados entre 189 e 254 °C e 258 a 342°C. Observou-se que tanto o início da degradação quanto a degradação máxima foram deslocados para temperaturas maiores.

Já o terceiro estágio de degradação teve início com temperaturas variando entre 349 e 366 °C e terminou em temperaturas entre 507 e 524 °C, com perda de massa de 64 a 74%. Esse evento é compatível com o principal evento de degradação do PVP, que ocorreu entre 312 e 529 °C e provavelmente está associado à degradação da matriz polimérica. Também foi possível observar um deslocamento para maiores temperaturas de degradação.

Nenhuma tendência foi observada em relação à possível influência específica de uma ou outra nanopartícula na formulação. No entanto, constatou-se que as formulações contendo o fármaco tiveram maior estabilidade térmica quando comparadas com os nanocompósitos sem fármaco e com o próprio AZT puro. Provavelmente os diferentes materiais se organizaram dentro da nanopartícula de

forma a dificultar a propagação de calor, o que fez com que maiores temperaturas fossem necessárias para gerar a degradação dos componentes.

Figura 43- Curvas de TGA para nanocompósitos contendo o fármaco.

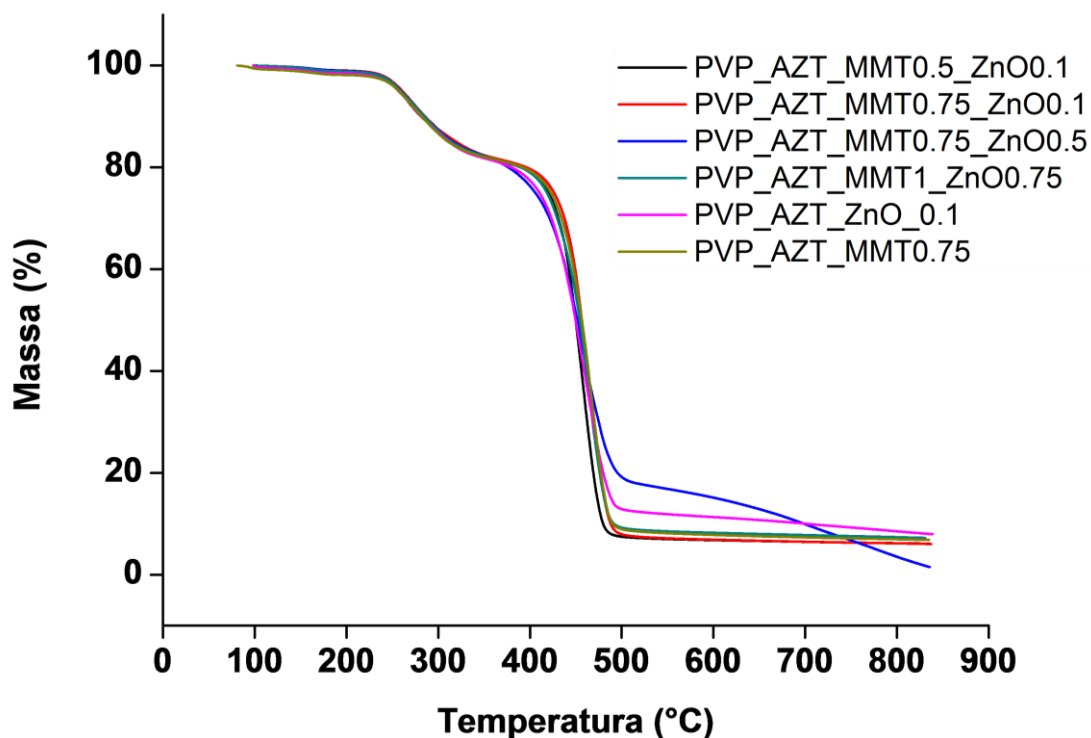


Tabela 27 - Dados da análise termogravimétrica para nanocompósitos com AZT.

<i>Amostra</i>	<i>T_{onset1}</i> (°C)	<i>Perda</i> (%)	<i>T_{max1}</i> (°C)	<i>T_{onset2}</i> (°C)	<i>Perda</i> (%)	<i>T_{max2}</i> (°C)	<i>T_{onset3}</i> (°C)	<i>Perda</i> (%)	<i>T_{max3}</i> (°C)
PVP	28		64	312		439	-	-	-
PVP_AZT_ MMT 0,75	117	0,9	164	201	17	275	366	64	466
PVP_AZT_ZnO 0,1	119	0,9	153	211	16	273	364	68	452
PVP_AZT_MMT 0,5_ZnO 0,1	122*	1,0*	164*	205	17	267	356	74	463
PVP_AZT_MMT 0.75_ZnO 0,5	126	0,9	162	198	16	282	349	64	460
PVP_AZT_MMT 0.75_ZnO 0,1	117	0,9	162	198	17	271	361	74	464
PVP_AZT_MMT 1_ZnO 0,75	129	0,9	161	203	17	280	368	72	469
AZT	189	28	241	258	39	306	350	23	-*

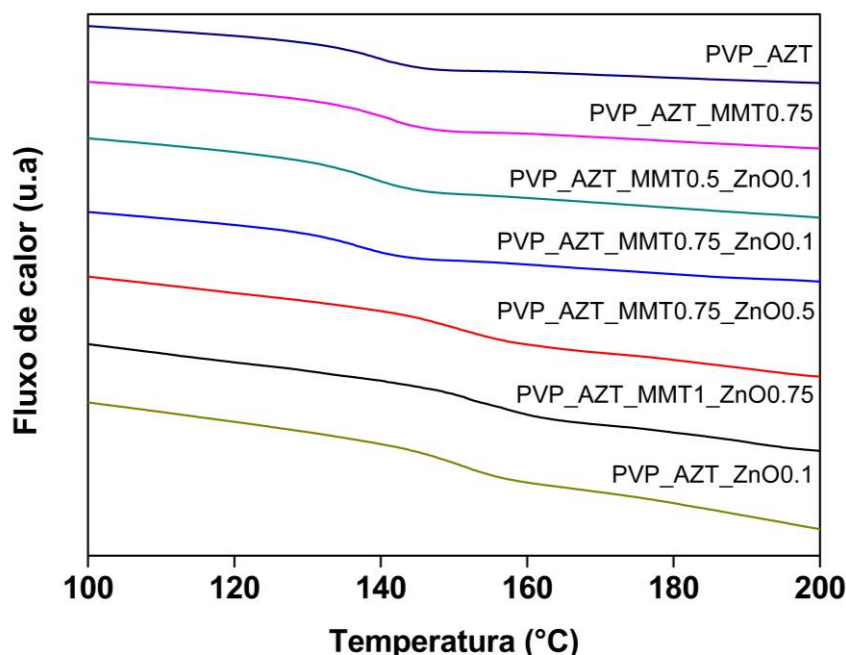
* O evento não ficou bem definido, sendo difícil identificar os parâmetros com precisão.

As propriedades térmicas dos nanocompósitos foram avaliadas utilizando a DSC. A Tabela 28 apresenta as Tgs para todos os nanocompósitos contendo o fármaco. É possível observar que, para todas as formulações, há uma diminuição no valor da Tg em relação ao polímero puro ainda mais acentuada do que a observada para os nanocompósitos sem adição do fármaco. Observa-se, ainda, que os sistemas binários (com duas nanopartículas) contendo ZnO em quantidades maiores que 0,1% tiveram um aumento na Tg em relação à formulação contendo apenas PVP e AZT, assim como para a formulação contendo somente o ZnO. Já para os sistemas binários com o ZnO na concentração de 0,1%, observou-se uma diminuição discreta neste valor. Provavelmente, sua melhor dispersão fez com que esta nanopartícula agisse como plastificante nesta formulação, diminuindo as interações entre as cadeias poliméricas e fazendo com que a energia necessária para conferir mobilidade a esse sistema não fosse tão alta.

Tabela 28 - Dados da análise de DSC para amostras contendo o fármaco.

Amostra	Tg (°C)
PVP	170
PVP_AZT	140,2
PVP_AZT_MMT 0,75	141,6
PVP_AZT_MMT 0,5_ZnO 0,1	138,6
PVP_AZT_MMT 0,75_ZnO 0,1	136,5
PVP_AZT_MMT 0,75_ZnO 0,5	150,2
PVP_AZT_MMT 1_ZnO 0,75	151,6
PVP_AZT_ZnO 0,1	151,5

Figura 44 - Curvas de aquecimento do PVP puro e dos nanocompósitos contendo AZT.



5.2.2.2 Avaliação da dispersão das nanopartículas

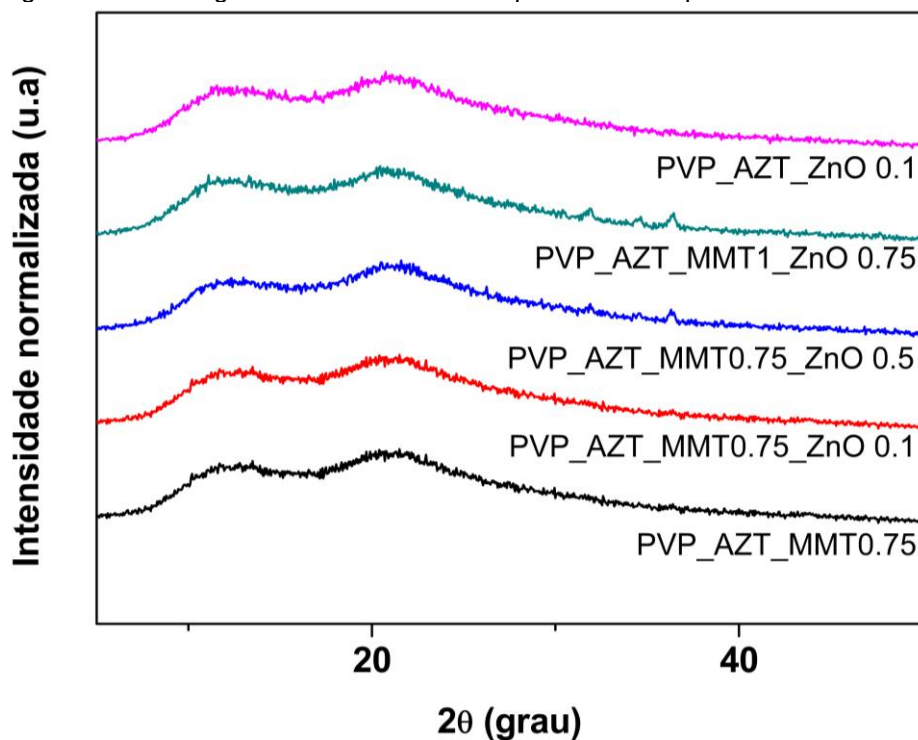
A fim de se estabelecer em quais concentrações de nanopartículas houve uma melhor dispersão das mesmas na matriz polimérica, utilizou-se a difração de raios x (DRX) e a Ressonância magnética nuclear de domínio do tempo (RMN de domínio do tempo).

5.2.2.2.1 Difração de raios x (DRX)

A análise de DRX foi utilizada para comparar os planos cristalinos do fármaco e das nanopartículas antes e após a formação dos nanocompósitos avaliando, assim, as possíveis alterações nesse parâmetro. A Figura 45 mostra os difratogramas referentes às amostras de nanocompósitos contendo AZT.

É possível constatar que os sistemas contendo AZT apresentaram o perfil de seu difratograma sem alterações em relação aos nanocompósitos puros. Assim como nos nanocompósitos sem AZT, observou-se a ausência do pico d(001) da argila, o que pode indicar que ocorreu o processo de esfoliação ou que a distância interlamelar aumentou de modo a não permitir mais a visualização de tal pico, o que indicaria uma morfologia intercalada. Sendo assim, conclui-se que a presença do fármaco não foi um elemento dificultador para a dispersão da argila no nanocompósito.

Figura 45 - Difratoograma de raios-x obtidos para nanocompósitos com fármaco.



Por outro lado, para os nanocompósitos contendo ZnO, nas formulações com maiores concentrações desta nanopartícula não foi possível observar o desaparecimento de seus picos característicos, assim como ocorreu com os nanocompósitos sem fármaco. Isso indica que provavelmente uma aglomeração do zinco pode ter ocorrido nas formulações PVP_AZT_MMT1_ZnO0.75 e PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.5. Esse resultado está em conformidade com os encontrados na análise morfológica.

Assim como para a argila, também não foi possível observar a presença dos picos característicos da Zidovudina (já discutidos no item 5.1.4) nos difratogramas dos nanocompósitos contendo o fármaco. De acordo com alguns autores, a não visualização dos picos pode estar relacionada com o fato de que o fármaco está molecularmente disperso no estado amorfo na matriz polimérica e inserido nas micropartículas (CUI et al., 2003; MUNDARGI; RANGASWAMY; AMINABHAVI, 2013; PANDA et al., 2013; YOSHIDA et al., 2011a).

A amorfização do fármaco pode ter ocorrido devido à sua passagem pelo *spray dryer*. É sabido que a secagem por atomização é capaz de gerar estruturas amorfas e, inclusive, é muito utilizada para a formação de dispersões sólidas amorfas, com o objetivo de aumentar a solubilidade de certos fármacos por meio da sua amorfização (LAN et al., 2018; MARASINI et al., 2013; PRADHAN et al., 2016; TRAN et al., 2013).

Isso se dá, pois a estrutura cristalina do fármaco é destruída quando este é solubilizado no solvente e, uma vez que a secagem ocorre de forma muito rápida, a recristalização não ocorre (SINGH; VAN DEN MOOTER, 2016) .

É importante ressaltar, ainda, que a alteração na cristalinidade não altera a atividade farmacológica do fármaco, uma vez que todos os seus grupos funcionais continuam presentes, mesmo após a formação dos nanocompósitos (como discutido no item XXX) (YOSHIDA et al., 2011b).

5.2.2.2 Ressonância Magnética de Baixa Resolução

Neste trabalho, as análises de RMN foram utilizadas para avaliar a interação entre o polímero utilizado como matriz, as nanopartículas e o fármaco. Os dados referentes ao valor de T_1H se encontram na Tabela 29.

Tabela 29 - Tempos de relaxação do PVP e dos nanocompósito contendo o fármaco.

Amostra	T_1H (ms)
PVP	109
PVP_AZT_MMT_0,75	133
PVP_AZT_MMT_0,75_ZnO_0,1	121
PVP_AZT_MMT_0,75_ZnO_0,5	134
PVP_AZT_MMT_1_ZnO_0,75	126
PVP_AZT_ZnO_0,01	119

Assim como nos sistemas sem o fármaco, para todas as formulações analisadas, foi observado um aumento nos valores de T_1H . Em relação à formulação contendo apenas argila, este aumento indica uma restrição na mobilidade molecular, permitindo sugerir que a morfologia desses nanocompósitos foi predominantemente intercalada.

Já para a formulação PVP_AZT_ZnO0,1, o aumento no valor de T_1H indica uma boa interação com o PVP e, conseqüentemente, uma boa dispersão da nanopartícula na matriz. Esse efeito já havia sido observado para as formulações de nanocompósitos sem fármaco.

Em relação às amostras contendo ambas as nanopartículas, houve um aumento no valor de T_1H , o que é mais evidente para a formulação PVP_AZT_MMT.75_ZnO.5. Já para as outras duas formulações, obteve-se um valor intermediário entre o da formulação contendo apenas argila e o da formulação

contendo apenas Zinco. Isto é, foi observada uma diminuição no valor de T_{1H} em relação à amostra em que se utilizou somente argila, e um aumento no valor de T_{1H} quando comparado com a amostra em que se utilizou somente ZnO. Mais uma vez, isso indica que provavelmente há um efeito sinérgico que faz com que uma nanopartícula auxilie na dispersão da outra.

Desta forma, pode-se supor que as formulações PVP_AZT_MMT0,75_ZnO0.1 e PVP_AZT_MMT 1_ZnO0.75 seriam as mais prováveis de gerar um sistema que dificulte a saída do fármaco da formulação.

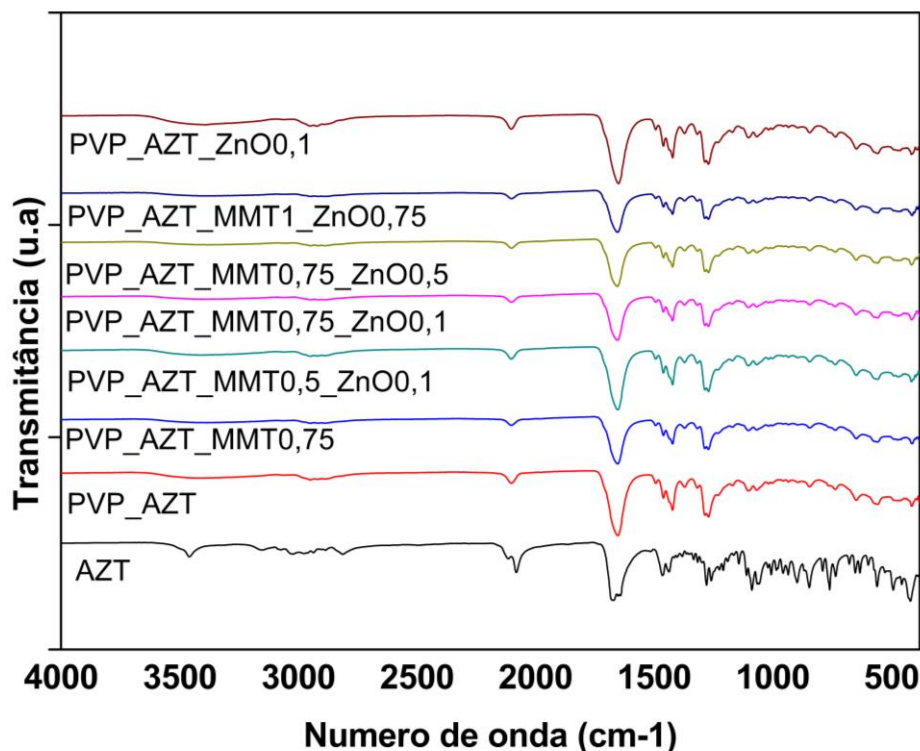
5.2.2.3 FTIR

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi utilizada para a avaliação dos nanocompósitos com o fármaco após a secagem no *spray dryer*, a fim de avaliar se houve alguma alteração na estrutura do fármaco.

A partir da análise do espectro dos nanocompósitos (Figura 46) é possível observar picos na região de 2100 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1458 cm^{-1} e 1280 cm^{-1} , que são referentes às principais bandas de absorção do AZT, demonstrando que o processo de secagem provavelmente não favoreceu alterações químicas capazes de descaracterizar a amostra.

Por outro lado, o pico referente ao NH da timina, que para o AZT puro aparece em torno de 3467 cm^{-1} , não foi observado para os nanocompósitos. Isso pode estar associado com o fato de o fármaco estar presente na concentração de 25% na formulação, sendo a maior parte composta por polímero. Cabe ressaltar, ainda, que as bandas observadas em 1650 cm^{-1} , 1280 cm^{-1} e 1458 cm^{-1} são também características do PVP e, portanto, provavelmente apareceram com maior intensidade pois a matriz polimérica constitui a maior proporção da formulação.

Figura 46 - Espectros de infravermelho para nanocompósitos contendo o fármaco.



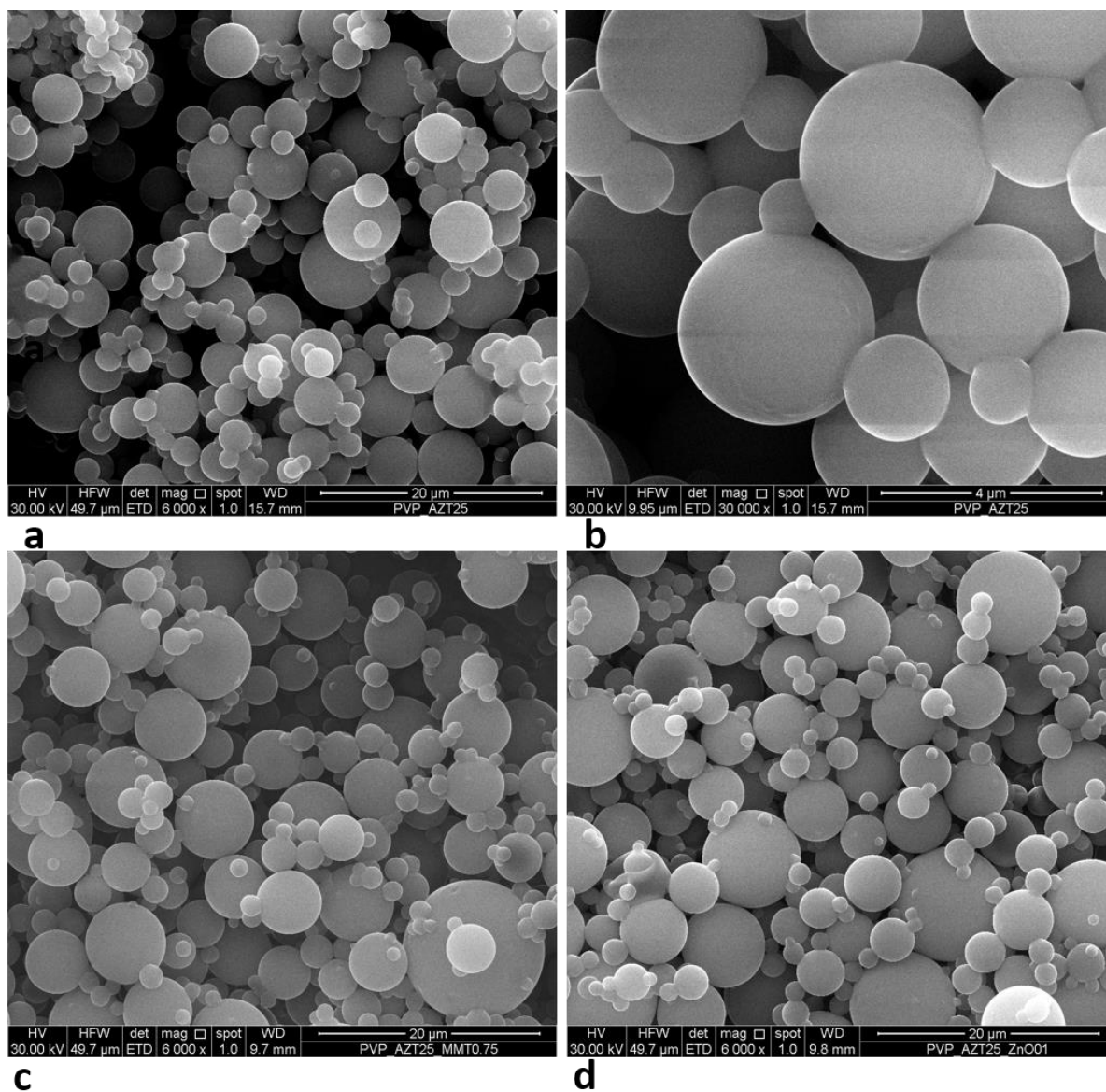
5.2.2.4 Avaliação morfológica

A microscopia eletrônica de varredura foi utilizada para a caracterização morfológica dos nanocompósitos contendo o fármaco, bem como para a determinação do tamanho das micropartículas, com o auxílio do programa *Image J*.

As Figura 47 a e b são referentes às micropartículas contendo apenas PVP e AZT, produzidas para fins de comparação e de estudo da influência das nanopartículas na formulação. É possível observar que as micropartículas se apresentam em formato esférico perfeito, com a superfície altamente lisa, sem as concavidades características da secagem em *spray dryer* observadas para os nanocompósitos sem o fármaco. O mesmo efeito é observado para as partículas contendo PVP, AZT e MMT e PVP, AZT e ZnO (Figura 47c e d, respectivamente), o que permite inferir que a presença do fármaco no interior das partículas torna elas mais estáveis e menos susceptíveis ao colapamento durante a secagem.

Por outro lado, observa-se também que há um maior número de partículas interconectadas entre si, com uma heterogeneidade considerável no que diz respeito ao tamanho.

Figura 47 - Micrografias dos nanocompósitos contendo o fármaco.

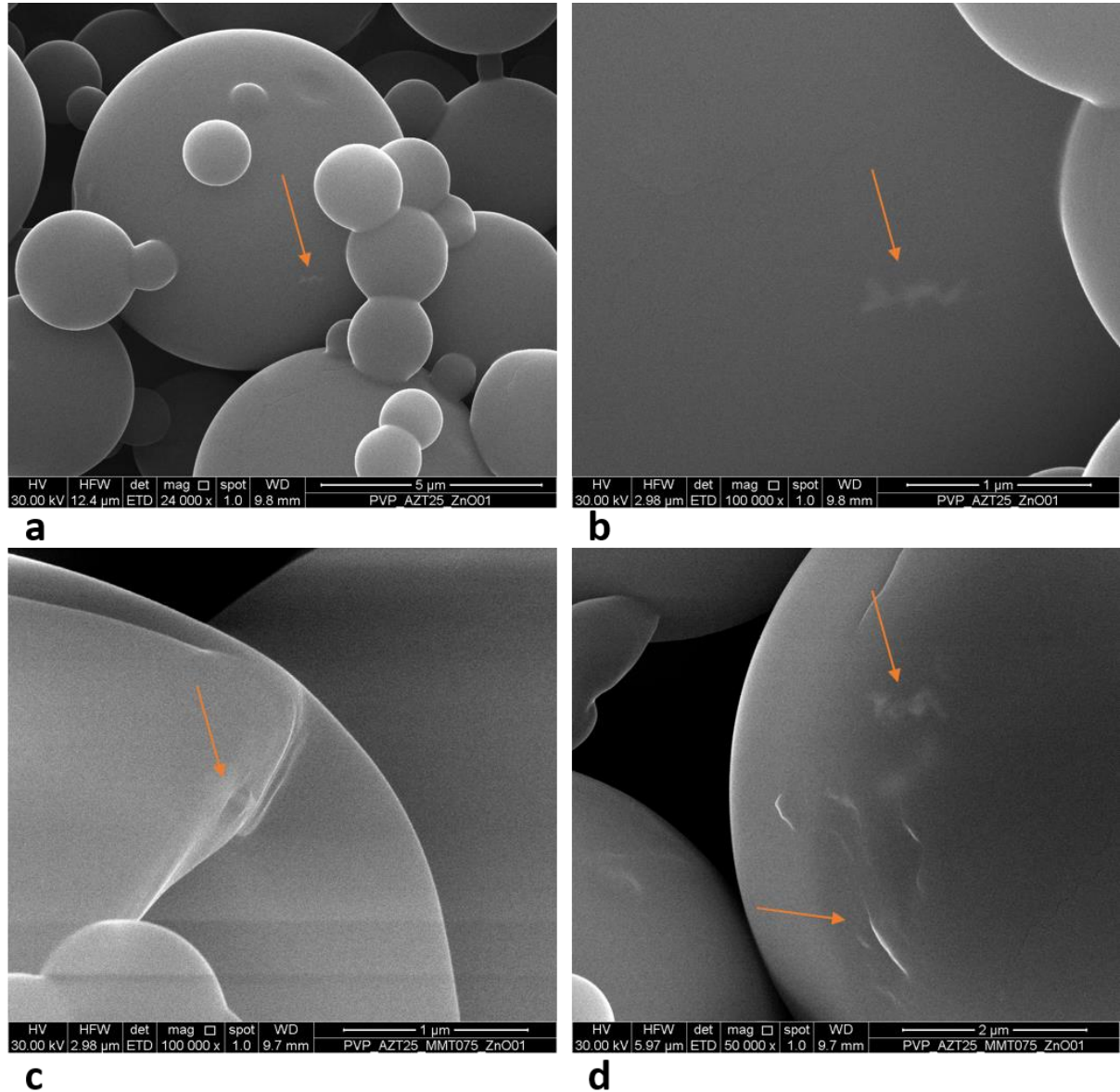


a)PVP_AZT 6000x; b)PVP_AZT 30000x; c)PVP_AZT_MMT0.75; d)PVP_AZT_ZnO0.1. Fonte: Elaborado pela autora.

Além da análise da superfície das partículas, algumas imagens, em magnificações bastante altas, sugeriram a presença das nanopartículas no interior das micropartículas observadas. Para a amostra PVP_AZT_ZnO 0,1 foi possível observar uma mancha esbranquiçada na superfície da partícula, provavelmente devido à presença do Zinco em seu interior (Figura 48a e b). Já para a amostra PVP_AZT_MMT 0,75_ZnO 0,1, foi possível observar algumas bordas irregulares, características da presença da MMT no interior da partícula (Figura 48c), o que também foi observado nas formulações sem o fármaco. Ainda nesta amostra, contendo ambas as

nanopartículas, observou-se tanto a mancha branca associada ao zinco quanto as bordas irregulares associadas à argila (Figura 48d).

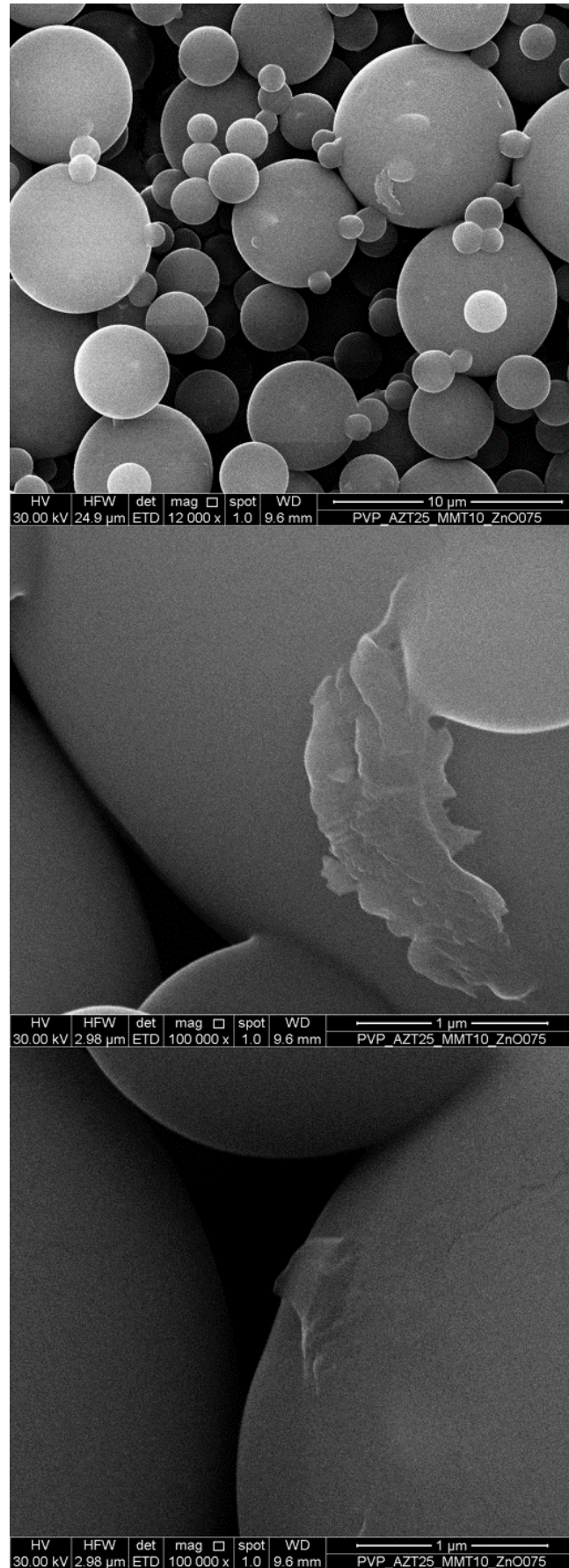
Figura 48 - Imagens de MEV em altas magnificações para nanocompósitos contendo AZT.



a)PVP_AZT_ZnO0.1 24000X; b)PVP_AZT_ZnO 100000X; c)PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1 100000X; PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1 50000X.

No entanto, ao aumentar a concentração de argila na formulação para 1%, são observadas estruturas com bordas irregulares aderidas à superfície das micropartículas, o que indica que nesta concentração a argila não é encapsulada por completo (Figura 49).

Figura 49 - Imagens de MEV para nanocompósitos contendo AZT.



Sendo assim, uma vez que o objetivo da presença das nanopartículas na formulação é a criação de um caminho tortuoso no interior das partículas, que dificulte a saída do fármaco da sua forma farmacêutica, concluiu-se que os nanocompósitos contendo 1% de argila não são a melhor opção nesse sentido.

As análises de tamanho das micropartículas de cada formulação foram feitas utilizando o software *Image J* e os dados encontrados estão descritos na Tabela 30. As dimensões das micropartículas não aparentam ser afetadas pela natureza e quantidade de nanopartículas dentro da matriz polimérica. A média de tamanho foi de aproximadamente 3 μm para todas as formulações, mas uma larga distribuição de tamanho pôde ser observada com a presença das nanopartículas.

Tabela 30 - Tamanhos médios, desvios padrão e limites superior e inferior de tamanho dos nanocompósito contendo o fármaco medidos a partir da análise de MEV.

Amostra	Tamanho médio (μm)	Desvio padrão	Menor tamanho (μm)	Maior tamanho (μm)
PVP AZT	4,06	1,48	1,46	10,48
PVP AZT MMT 0,75%	3,59	2,05	1,23	12,68
PVP AZT ZnO 0,1%	2,90	1,80	0,98	10,90
PVP AZT MMT 0,5% ZnO 0,1%	3,18	1,45	1,57	10,58
PVP AZT MMT 0,75% ZnO 0,1%	2,89	1,68	0,83	10,39
PVP AZT MMT 0,75% ZnO 0,5%	2,62	1,37	0,64	8,32
PVP AZT MMT 1% ZnO 0,75%	2,92	1,54	0,95	9,41

5.2.3 Caracterização farmacotécnica dos comprimidos

A seleção dos comprimidos foi realizada considerando o grau de dispersão das nanopartículas. Segundo a análise de RMN, devido aos valores intermediários de $T_1\rho$ encontrados, poder-se-ia esperar que as formulações PVP_AZT_MMT0,75_ZnO0.1 e PVP_AZT_MMT 1_ZnO0.75 fossem as mais prováveis de gerar um sistema capaz de dificultar a saída do fármaco da formulação.

No entanto, uma vez que a análise de DRX e a análise morfológica indicaram que provavelmente há a formação de aglomerados nas concentrações mais altas de zinco, optou-se por não seguir com esta formulação.

Dessa forma, selecionou-se, para fins de comparação, a formulação contendo apenas argila, a formulação contendo apenas zinco e a formulação com as duas nanopartículas contendo a menor concentração de zinco. Ou seja, foram produzidos comprimidos de PVP_AZT_MMT0.75, PVP_AZT_ZnO0.1 e PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1.

5.2.3.1 Peso médio

A análise da variação de peso de medicamentos é um indicador da homogeneidade e da variedade de teor do princípio ativo presente nos comprimidos.

Os valores dos pesos de cada comprimido, bem como o peso médio e o desvio padrão estão descritos na Tabela abaixo (Tabela 31 - Pesos individuais e peso médio dos comprimidos.).

Tabela 31 - Pesos individuais e peso médio dos comprimidos.

<i>Comprimido</i>	<i>PVP_AZT_ZnO 0.1 (g)</i>	<i>PVP_AZT_MMT0.75 (g)</i>	<i>PVP_AZT_MMT0.75 ZnO0.1 (g)</i>
1	0,497	0,502	0,504
2	0,496	0,498	0,501
3	0,500	0,501	0,502
4	0,499	0,5	0,502
5	0,499	0,495	0,503
6	0,498	0,499	0,5
7	0,497	0,497	0,497
8	0,500	0,499	0,496
9	0,499	0,5	0,5
10	0,499	0,5	0,498
11	0,498	0,5	0,495
12	0,503	0,499	0,501
13	0,500	0,5	0,501
14	0,501	0,497	0,499
15	0,500	0,497	0,502
16	0,496	0,497	0,5
17	0,498	0,504	0,502
18	0,502	0,491	0,499
19	0,501	0,497	0,498
20	0,498	0,502	0,5
Peso médio	0,49905	0,49875	0,500
Desvio padrão	0,00183	0,0028	0,0023

Uma vez que os comprimidos preparados apresentaram peso médio maior que 250 mg, o limite de variação (LV) permitido pela farmacopeia é de $\pm 5\%$, não sendo permitido que mais de duas unidades estejam fora do limite estabelecido e que

nenhuma esteja acima do dobro. Os cálculos de LV e as faixas de peso permitidas encontram-se na Tabela 32 e sua análise permite afirmar que todos os valores se encontram em conformidade com as especificações.

Tabela 32 - Cálculos de limite de variação de peso.

	<i>PVP_AZT_ZnO 0,1</i>	<i>PVP_AZT_MMT0,75</i>	<i>PVP_AZT_MMT0.75 ZnO0.1</i>
Menor valor	0,491	0,497	0,495
Maior valor	0,504	0,503	0,504
Média	0,49905	0,49875	0,500
Desvio padrão	0,00183	0,0028	0,0023
LV	0,47-0,52	0,47-0,52	0,48-0,53

5.2.3.2 Doseamento dos comprimidos

A concentração de ativo nas amostras foi calculada a partir da leitura de absorbância de uma solução preparada com 1 comprimido de cada formulação (em triplicata). Por meio do comparativo matemático da concentração teórica com a real, é possível calcular a porcentagem de ativo presente em cada um dos comprimidos utilizados para a amostragem. As Tabela 33, Tabela 34 e Tabela 35 apresentam o raciocínio matemático utilizado para o cálculo dos teores de cada amostra e os valores de absorbância obtidos.

Tabela 33 - Cálculo do teor e valores de absorbância obtidos para PVP_AZT_MMT0.75.

COMPRIMIDOS PVP_AZT_MMT0,75							
	Massa cp (g)	Massa teórica de ativo (g)	ABS	CONC. (g/mL)	Fator de diluição	Massa AZT (g)	Teor (%)
PM	0,49875	0,1					
M1	0,4977	0,0998	0,811	2,14E-05	0,00023	0,09314	93,32%
M2	0,4924	0,0987	0,814	2,15E-05	0,00023	0,09347	94,70%
M3	0,4971	0,0997	0,795	2,10E-05	0,00023	0,09136	91,63%
						MÉDIA	93,22%
						DP	0,015374
						CV	1,649%

Tabela 34 - Cálculo do teor e valores de absorvância obtidos para PVP_AZT_ZnO0.1

COMPRIMIDOS PVP_AZT_ZnO0,1							
	Massa cp (g)	Massa teórica de ativo (g)	ABS	CONC. (g/mL)	Fator de diluição	Massa AZT (g)	Teor (%)
PM	0,49905	0,1g					
M1	0,4763	0,0954	0,778	2,06E-05	0,00023	0,089467488	93,78%
M2	0,4844	0,0971	0,763	2,02E-05	0,00023	0,087799167	90,42%
M3	0,4824	0,0967	0,766	2,03E-05	0,00023	0,088132831	91,14%
						MÉDIA	91,78%
						DP	0,017693
						CV	1,928%

Tabela 35 - Cálculo do teor e valores de absorvância obtidos para PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1.

COMPRIMIDOS PVP_AZT_MMT0,75_ZnO0,1							
	Massa cp (g)	Massa teórica de ativo (g)	ABS	CONC. (g/mL)	Fator de diluição	Massa AZT (g)	Teor (%)
PM	0,5000	0,1					
M1	0,5001	0,1000	0,794	2,18E-05	0,00023	0,09125	91,25%
M2	0,5027	0,1005	0,782	2,07E-05	0,00023	0,08991	89,47%
M3	0,5005	0,1001	0,788	2,08E-05	0,00023	0,09058	90,49%
						MÉDIA	90,40%
						DP	0,008943
						CV	0,989%

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição volume 2, o comprimido deve ter entre 90 e 110% da quantidade declarada. Uma vez que os teores encontrados foram de 93,22% e 91,78%, pode-se afirmar que os comprimidos produzidos estão em consonância com as especificações.

5.2.3.3 Ensaio preliminar de dissolução

Nos ensaios de dissolução foram utilizados os comprimidos referentes às formulações PVP_MMT0,75, PVP_ZnO0,1 e PVP_MMT0,75_ZnO0,1. As Figura 50, Figura 51 e Figura 52 mostram o perfil de dissolução dos sistemas desenvolvidos. O percentual de zidovudina dissolvido, após as coletas de alíquotas dos meios de dissolução para os tempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos encontram-se nas Tabela 36, Tabela 37 e Tabela 38.

Figura 50 - Perfil de dissolução de PVP_AZT_MMT0.75.

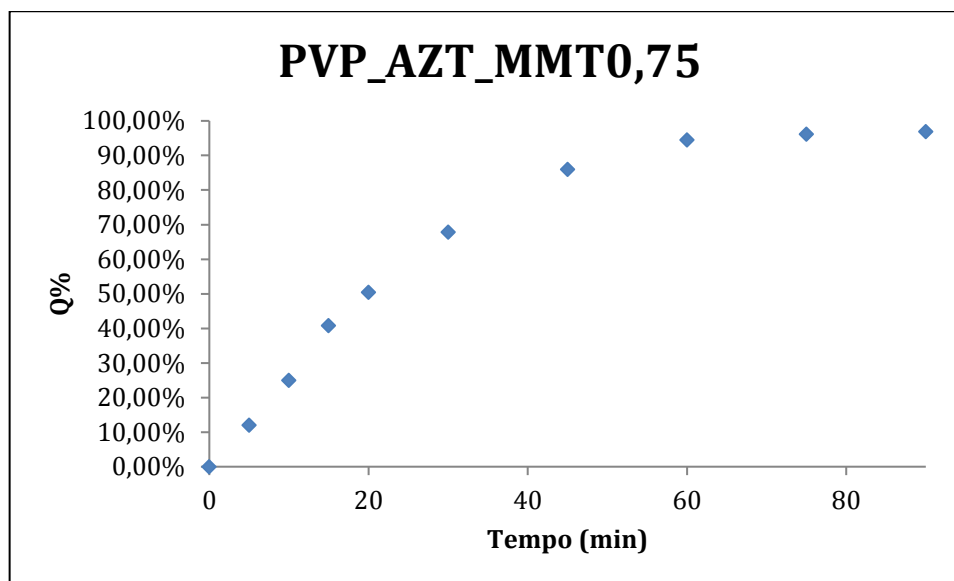


Tabela 36 - Dados do ensaio de dissolução para PVP_MMT0.75.

Q(%) – PVP_AZT_MMT0,75						
Tempo de Coleta	Cuba nº 1	Cuba nº 2	Cuba nº 3	Media (Q%)	Desvio Padrão	CV%
0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,0000	0,00
5	13,15%	11,47%	11,52%	12,05%	0,0078	6,45
10	24,82%	24,97%	25,02%	24,94%	0,0009	0,35
15	42,72%	40,12%	39,66%	40,83%	0,0135	3,31
20	52,20%	49,76%	49,41%	50,45%	0,0124	2,46
30	69,43%	67,21%	66,75%	67,80%	0,0117	1,73
45	88,07%	84,69%	85,03%	85,93%	0,0152	1,77
60	97,07%	93,77%	92,73%	94,52%	0,0185	1,95
75	99,60%	94,17%	94,73%	96,17%	0,0244	2,54
90	99,82%	95,48%	95,48%	96,93%	0,0205	2,11

Figura 51 - Perfil de dissolução de PVP_AZT_ZnO0.1.

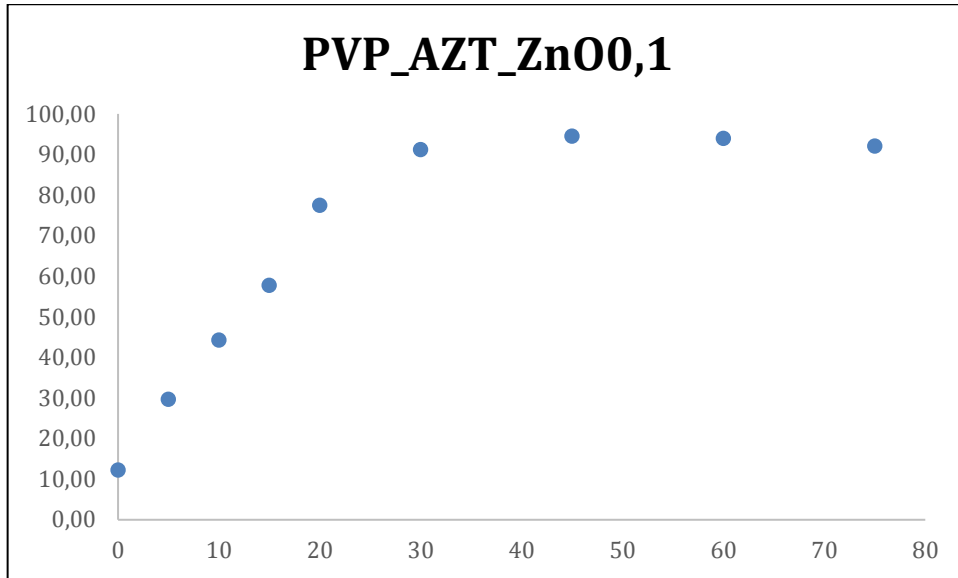


Tabela 37 - Dados do ensaio de dissolução para PVP_ZnO0.1.

Q(%) – PVP_AZT_ZnO0,1									
Tempo de Coleta	Cuba nº 1	Cuba nº 2	Cuba nº 3	Cuba nº 4	Cuba nº 5	Cuba nº 6	Media (Q%)	Desvio Padrão	CV%
0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,0000	0,00
5	12,36%	12,35%	12,62%	10,30%	12,39%	13,47%	12,25%	0,0095	7,79
10	30,51%	29,57%	29,69%	27,08%	30,63%	30,66%	29,69%	0,0125	4,20
15	51,04%	42,79%	43,71%	39,55%	43,02%	45,67%	44,30%	0,0351	7,93
20	63,21%	56,12%	57,96%	50,80%	57,96%	60,62%	57,78%	0,0385	6,67
30	81,63%	73,22%	78,86%	70,43%	77,69%	83,00%	77,47%	0,0443	5,71
45	96,78%	89,13%	91,35%	87,58%	89,48%	92,99%	91,22%	0,0302	3,31
60	99,15%	92,15%	92,89%	91,74%	97,78%	93,61%	94,55%	0,0286	3,02
75	95,79%	91,04%	93,28%	91,55%	98,54%	93,78%	94,00%	0,0255	2,72
90	96,42%	90,39%	90,00%	92,16%	91,50%	93,83%	92,38%	0,0219	2,38

Figura 52 - Perfil de dissolução de PVP_AZT_MMT0.75_ZnO0.1.

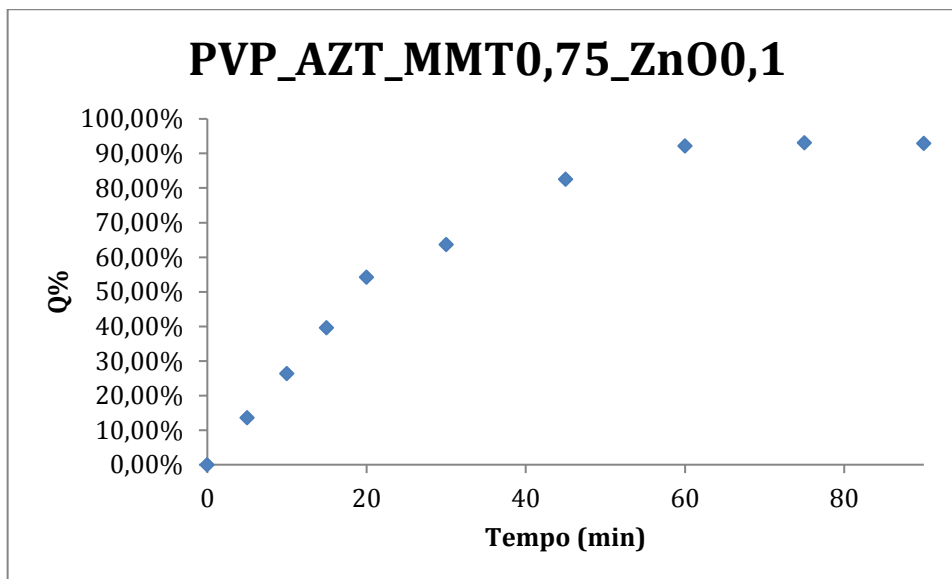


Tabela 38 - Dados do ensaio de dissolução para PVP_MMT0.75_ZnO0.1.

Q(%) – PVP_AZT_MMT0,75_ZnO0,1						
Tempo de Coleta	Cuba nº 1	Cuba nº 2	Cuba nº 3	Media (Q%)	Desvio Padrão	CV%
0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,0000	0,00
5	14,82%	12,71%	13,13%	13,55%	0,0091	6,73
10	27,70%	25,37%	25,94%	26,34%	0,0099	3,77
15	46,50%	36,16%	36,17%	39,61%	0,0487	12,29
20	57,87%	51,97%	52,77%	54,20%	0,0261	4,82
30	72,40%	61,90%	56,74%	63,68%	0,0652	10,23
45	87,36%	84,67%	75,49%	82,51%	0,0508	6,16
60	97,57%	90,78%	88,15%	92,16%	0,0397	4,31
75	97,46%	91,00%	90,80%	93,08%	0,0309	3,32
90	97,46%	90,89%	90,47%	92,94%	0,0320	3,44

Avaliando os resultados obtidos, é possível observar que, para todos os sistemas, 90% do fármaco foi dissolvido em um período de 90 minutos. Para o sistema PVP_AZT_MMT0,75, a dissolução foi um pouco mais lenta nos estágios iniciais do que para o sistema PVP_AZT_ZnO0,1. Provavelmente esse efeito tem relação com a intercalação do fármaco entre as lamelas da argila, que faz com ele seja liberado da forma farmacêutica de mais lentamente. Foi possível observar durante a dissolução que, para esta formulação e para a formulação contendo as duas nanopartículas, houve o intumescimento do comprimido nos minutos iniciais, fato que não foi observado para a formulação contendo apenas o ZnO.

O sistema contendo as duas nanopartículas foi mais bem-sucedido no que se refere ao prolongamento do tempo de dissolução. Provavelmente a maior quantidade de nanopartículas foi efetiva em criar o caminho tortuoso que dificultasse a saída do fármaco da forma farmacêutica. Este resultado corrobora com os encontrados nos testes de caracterização dos nanocompósitos com AZT, que indicaram um possível sinergismo entre as nanopartículas nessa concentração, de modo que uma favorecia a dispersão da outra.

Segundo o Guia de Dissolução número 14 (2018) da ANVISA, o perfil de dissolução típico de um medicamento de pronta liberação demonstra um aumento gradual, alcançando de 85 a 100% entre 30 a 45 minutos. Nenhum dos 3 sistemas produzidos liberou 85% do fármaco em 30 minutos, porém os sistemas contendo apenas uma nanopartícula atingiram esta margem em 45 minutos. Dessa forma, pode-se dizer que os sistemas são de liberação imediata e não prolongada. Alguns fatores podem ter sido responsáveis por este resultado. O fato de o fármaco ter se tornado amorfo pode ter contribuído significativamente para acelerar a sua dissolução. Segundo Singh e Van den mooter (2016), a inibição da cristalização tem grande impacto no aumento da dissolução e liberação de fármacos. Isso se dá, pois com a amorfização o fármaco se torna mais solúvel, de modo que tende a se dissolver mais rapidamente. Sistemas amorfos têm sido muito utilizados no sentido de aumentar a eficiência de dissolução de fármacos com baixa solubilidade (MARASINI et al., 2013; PRADHAN et al., 2016; TRAN et al., 2013). Sendo assim, este processo pode ter prejudicado o prolongamento da dissolução dos nanocompósitos de AZT.

Por outro lado, ao comparar o perfil de dissolução dos nanocompósitos com o da formulação de referência de AZT, é possível observar um aumento considerável no tempo de dissolução. Santos e colaboradores (2011) realizaram um ensaio de dissolução com uma formulação referência de AZT e constataram que 80% do fármaco se dissolve no período de 5 minutos, enquanto que, para os nanocompósitos produzidos, somente 12% do fármaco se dissolveu neste tempo. Beck e colaboradores (2007) afirmam, ainda, que todo o fármaco se dissolve no período de 30 minutos, enquanto para os nanocompósitos, nesta fração de tempo a dissolução é de aproximadamente 70%.

Sendo assim, pode-se afirmar que, apesar de não prolongarem expressivamente o tempo de liberação do AZT, os sistemas foram efetivos em prolongar sua liberação, se comparados com a formulação referência atualmente utilizada. Recomenda-se,

portanto, um ajuste de formulação, de modo a alcançar tempos de dissolução ainda mais satisfatórios.

6 CONCLUSÕES

Os nanocompósitos foram caracterizados por técnicas capazes de avaliar sua estabilidade térmica, a dispersão das nanopartículas, sua morfologia e, para os sistemas contendo o fármaco, seu perfil de dissolução.

A análise térmica mostrou que não houve efeito significativo da presença das nanopartículas na temperatura de transição vítrea da PVP. A TGA indicou, ainda, uma boa estabilidade térmica dos sistemas de nanocompósitos na temperatura corporal.

A análise de RMN, por sua vez, revelou um possível efeito sinérgico quando ambas as nanopartículas (MMT e ZnO) são utilizadas na mesma formulação, de modo que uma auxiliaria na dispersão da outra. Também foi possível concluir que a morfologia dos sistemas foi predominantemente intercalada.

A análise de DRX mostrou que existe uma tendência de aglomeração das nanopartículas de ZnO em concentrações diferentes de 0,1%, sendo esta informação confirmada pela análise morfológica.

Esta última, realizada através de MEV e TEM, mostrou que o tamanho e a morfologia das micropartículas não foram significativamente afetados pela adição de uma ou ambas as nanopartículas, de modo que independente da sua composição, foram visualizadas formas com múltiplas dimensões, com diâmetros médios variando entre 2 e 4 μm .

Em relação aos nanocompósitos contendo AZT, constatou-se, por meio da DRX, a amorfização do fármaco, mas o FTIR mostrou que não houve nenhuma alteração na sua estrutura e grupamentos funcionais, de modo que a função farmacológica não foi comprometida.

Os testes de dissolução mostraram que, apesar de não prolongarem o tempo de liberação do AZT a ponto de serem considerados sistemas de liberação prolongada, os sistemas foram efetivos em prolongar a liberação do fármaco, se comparados com a formulação referência atualmente utilizada. No entanto, o ajuste de alguns parâmetros de processo se faz necessário para um melhor resultado nesse sentido.

De maneira geral, os resultados obtidos indicaram que a metodologia aplicada, foi adequada para a produção de micropartículas de PVP contendo um ou mais tipos diferentes de nanopartículas e que tais sistemas podem ser utilizados na administração de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ABEDINI, A.; SAION, E.; LARKI, F.; ZAKARIA, A.; NOROOZI, M.; SOLTANI, N. Room temperature radiolytic synthesized CuAlO nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, Malásia, v. 13, n. 9, p. 11941–11953, 2012. Disponível em < <https://doi.org/10.3390/ijms130911941>>. Acesso em: 17/05/2015.
- AGUZZI, C.; CERREZO, P.; VISERAS, C.; CARAMELLA, C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, Granada, v. 36, n. 1–3, p. 22–36, abr. 2007. Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>>. Acesso em: 20/07/2018.
- AKBAR, A.; ANAL, A. K. Zinc oxide nanoparticles loaded active packaging, a challenge study against Salmonella typhimurium and Staphylococcus aureus in ready-to-eat poultry meat. **Food Control**, [S.I.], v. 38, p. 88–95, abr. 2014. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713513005227>>. Acesso: 17/05/2015.
- AL-ZOUBI, N.; ALKHATIB, H. S.; BUSTANJI, Y.; AIEDEH, K.; MALAMATARIS, S. Sustained-release of buspirone HCl by co spray-drying with aqueous polymeric dispersions. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, [S.I.], v. 69, n. 2, p. 735–42, jun. 2008. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641108000088>>. Acesso em: 02/09/2018.
- ALEXANDRE, M.; DUBOIS, P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, [S.I.], v. 28, n. 1–2, p. 1–63, jun. 2000. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927796X00000127>>. Acesso em: 15/05/2015.
- ANSARI, S. A.; HUSAIN, Q.; QAYYUM, S.; AZAM, A. Designing and surface modification of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, [S.I.], v. 49, n. 9, p. 2107–15, set. 2011. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691511002377>>. Acesso em: 23/10/2018.
- ARAÚJO, A. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.I.], v. 260, n. 2, p. 303–314, 24 jul. 2003. Disponível em < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517308006881?via%3Dihub>>. Acesso em: 03/11/2018.
- ARAÚJO, A. A. S.; BEZERRA, M. D. S.; STORPIRTIS, S.; MATOS, J. D. R. Determination of the melting temperature, heat of fusion, and purity analysis of different samples of zidovudine (AZT) using DSC. **Brazilian Journal of**

Pharmaceutical Sciences, [S.l.], v. 46, n. 1, p. 37–43, 2010. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502010000100005>. Acesso em: 19/10/2018.

ARAÚJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; DOS SANTOS FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 260, n. 2, p. 303–314, 2003. Disponível em <<https://www-sciencedirect.ez29.capes.proxy.ufrj.br/science/article/pii/S0378517303002886>>. Acesso em: 30/10/2018.

BANSAL, R.; GULERIA, A.; ACHARYA, P. C. FT-IR method development and validation for quantitative estimation of zidovudine in bulk and tablet dosage form. **Drug Research**, [S.l.], v. 63, n. 4, p. 165–170, 2013. Disponível em <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1333297>>. Acesso em: 02/11/2018.

BECK, R. C. R.; CARDOSO, S. G.; ATHAYDE, M. L.; CODEVILLA, C.; KREUTZ, F. Validação de método por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação da lamivudina e zidovudina em comprimidos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1225–1228, 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000500033>. Acesso em: 15/11/2017.

BHARGAVA ET. AL. Oral sustained release dosage form: Opportunity to prolong the release of drugs. **International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical and Biosciences**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 7–14, 2013. Disponível em <<https://pdfs.semanticscholar.org/fd97/57c30c35ab06fc20f93ce4fb1a3089291eb1.pdf>>. Acesso em: 20/08/2015.

BHATTACHARYA, M.; BISWAS, S.; BHOWMICK, A. K. Permeation characteristics and modeling of barrier properties of multifunctional rubber nanocomposites. **Polymer**, [S.l.], v. 52, n. 7, p. 1562–1576, mar. 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386111000899>>. Acesso em: 07/10/2018.

BIANCO, G.; SOLDI, M. S.; PINHEIRO, E. A.; PIRES, A. T. N.; GEHLEN, M. H.; SOLDI, V. Thermal stability of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-methacrylic acid) copolymers in inert atmosphere. **Polymer Degradation and Stability**, [S.l.], v. 80, n. 3, p. 567–574, jan. 2003. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391003000533>>. Acesso em: 07/10/2018.

BICHERI, M. T. L. **Desenvolvimento e avaliação in vitro de comprimidos de liberação modificada para veiculação de zidovudina**. 2010. 95f. Dissertação (mestrado) - Ciências farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2010.

BRAYNER, R.; FERRARI-ILIOU, R.; BRIVOIS, N.; DJEDIAT, S.; BENEDETTI, M. F.; FIÉVET, F. Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in

ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. **Nano Letters**, [S.I.], v. 6, n. 4, p. 866–870, 2006. Disponível em <<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/nl052326h?rand=b0l2s4k8>>. Acesso em: 10/07/2015.

CAI, L.; GUO, S.; WANG, S. Analysis of an extended HIV/AIDS epidemic model with treatment. **Applied Mathematics and Computation**, [S.I.], v. 236, p. 621–627, jun. 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0096300314003269>>. Acesso em: 13/11/2018.

CASTILHO-FERNANDES, A.; PESSOLATO, A.; SOUZA, L. E. B. DE; BONFIM-SILVA, R.; FERREIRA, P. C. G.; DARÉ, G. L. R. Utilização Do Jogo “Salada De Aminoácidos” Para O Entendimento Do Código Genético Degenerado. **Genética na Escola**, [S.I.], v. 67, n. June 2015, p. 60–67, 2011. Disponível em <http://www.geneticaaescola.com.br/ano6vol2/MS17_017.pd>. Acesso em: 15/10/2018.

CHERIFI, Z.; BOUKOUSSA, B.; ZAOUI, A.; BELBACHIR, M.; MEGHABAR, R. Structural, morphological and thermal properties of nanocomposites poly(GMA)/clay prepared by ultrasound and in-situ polymerization. **Ultrasonics Sonochemistry**, [S.I.], v. 48, n. March, p. 188–198, 2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350417718304371?via%3Dihub>>. Acesso em: 15/10/2018.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; PEPPAS, N. A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. **Journal of Controlled Release**, [S.I.], v. 61, n. 1–2, p. 83–91, 1999. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365999001042?via%3Dihub>>. Acesso em: 17/07/2015.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; PEPPAS, N. A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, [S.I.], v. 3, n. 6, p. 198–204, jun. 2000. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1461534700002698>>. Acesso em: 17/07/2015.

CUI, F.; YANG, M.; JIANG, Y.; CUN, D.; LIN, W.; FAN, Y.; KAWASHIMA, Y. Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method. **Journal of Controlled Release**, [S.I.], v. 91, n. 3, p. 375–384, 2003. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016836590300275X?via%3Dihub>>. Acesso em: 20/07/2015.

D'AMELIA, R. P.; GENTILE, S.; NIRODE, W. F.; HUANG, L. Quantitative Analysis of Copolymers and Blends of Polyvinyl Acetate (PVAc) Using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Elemental Analysis (EA). **World Journal of Chemical Education**, Vol. 4, 2016, Pages 25-31, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 25–31, 2016.

Disponível em <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016836590300275X?via%3Dihub>>
. Acesso em: 17/07/2015.

DALGLEISH, T.; WILLIAMS, J. M. G. .; GOLDEN, A.-M. J.; PERKINS, N.; BARRETT, L. F.; BARNARD, P. J.; AU YEUNG, C.; MURPHY, V.; ELWARD, R.; TCHANTURIA, K.; WATKINS, E. Effect of clay treatment on thermal degradation of PHB based nanocomposites. **Journal of Experimental Psychology: General**, [S.l.], v. 136, n. 1, p. 23–42, 2007. Disponível em <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131718303314>>. Acesso em: 13/10/2018.

DAS, N.; DAS, S. Controlled release of oral dosage forms. **Pharmaceutical Technology**, [S.l.], v. 15, p. 10–17, 2003. Disponível em <
<http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/232003/59302/article.pdf>>. Acesso em: 11/08/2015.

DAS NEVES, J.; AMIJI, M. M.; BAHIA, M. F.; SARMENTO, B. Nanotechnology-based systems for the treatment and prevention of HIV/AIDS. **Advanced drug delivery reviews**, [S.l.], v. 62, n. 4–5, p. 458–77, 18 mar. 2010. Disponível em <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X09>>. Acesso em: 13/010/2018.

DATTA, M. Clay–polymer nanocomposites as a novel drug carrier: Synthesis, characterization and controlled release study of Propranolol Hydrochloride. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 80–81, p. 85–92, ago. 2013. Disponível em <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131713001749>>. Acesso em: 18/010/2014.

DE LYRA, M. A M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; DE LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. D. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, [S.l.], v. 26, n. 5, p. 784–793, 2007. Disponível em <
http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf>. Acesso em: 04/08/2015.

DE SILVA, R. T.; PASBAKSH, P.; LEE, S. M.; KIT, A. Y. ZnO deposited/encapsulated halloysite–poly (lactic acid) (PLA) nanocomposites for high performance packaging films with improved mechanical and antimicrobial properties. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 111, p. 10–20, jul. 2015. Disponível em <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131715001337>>. Acesso em: 07/08/2015.

DORNELAS, C. B.; GRILLO, L. A. M.; JUNIOR, I. D. B.; NASCIMENTO, T. G.; RESENDE, D. K.; TAVARES, M. I. B.; GOMES, A. D. S.; JUNIOR, A. M.; CABRAL, L. M. Estudo do Processo de Intercalação via Solução PVP-Bentonita. A Avaliação da Influência do Tempo Reacional , da Proporção de Polímero-Argila e da Massa Molar Média. **Polímeros**, [S.l.], v. 20, n. 4, p. 275–279, 2010. Disponível em <
scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282010000400008&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 13/010/2016.

ESPITIA, P. J. P.; SOARES, N. D. F. F.; COIMBRA, J. S. D. R.; ANDRADE, N. J.; CRUZ, R. S.; MEDEIROS, E. A. A. Zinc Oxide Nanoparticles: Synthesis, Antimicrobial Activity and Food Packaging Applications. **Food and Bioprocess Technology**, [S.l.], v. 5, n. 5, p. 1447–1464, 2012. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11947-012-0797-6>>. Acesso em: 07/08/2015.

ESPITIA, P. J. P.; SOARES, N. DE F. F.; TEÓFILO, R. F.; COIMBRA, J. S. DOS R.; VITOR, D. M.; BATISTA, R. A.; FERREIRA, S. O.; DE ANDRADE, N. J.; MEDEIROS, E. A. A. Physical-mechanical and antimicrobial properties of nanocomposite films with pediocin and ZnO nanoparticles. **Carbohydrate polymers**, [S.l.], v. 94, n. 1, p. 199–208, 15 abr. 2013. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861713000076>>. Acesso em: 07/08/2015.

GALIMBERTI, M.; COOMBS, M.; CIPOLLETTI, V.; RICCIO, P.; RICCÒ, T.; PANDINI, S.; CONZATTI, L. Enhancement of mechanical reinforcement due to hybrid filler networking promoted by an organoclay in hydrocarbon-based nanocomposites. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 65–66, p. 57–66, set. 2012. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131712001160>>. Acesso em: 23/09/2018.

GUSTAVO GONZÁLEZ, A.; ÁNGELES HERRADOR, M. A practical guide to analytical method validation, including measurement uncertainty and accuracy profiles. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 227–238, 2007. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993607000118>>. Acesso em: 23/09/2017.

HE, L.; LIU, Y.; MUSTAPHA, A.; LIN, M. Antifungal activity of zinc oxide nanoparticles against *Botrytis cinerea* and *Penicillium expansum*. **Microbiological research**, [S.l.], v. 166, n. 3, p. 207–15, 20 mar. 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501310000315>>. Acesso em: 07/08/2015.

HOMAYOUNI, A.; SADEGHI, F.; VARSHOSAZ, J.; GAREKANI, H. A.; NOKHODCHI, A. Comparing various techniques to produce micro/nanoparticles for enhancing the dissolution of celecoxib containing PVP. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, [S.l.], 19 jun. 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641114001921>>. Acesso em: 23/10/2018.

HUA, S.; YANG, H.; WANG, W.; WANG, A. Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 50, n. 1, p. 112–117, 2010. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clay.2010.07.012>>. Acesso em: 16/07/2015.

IANNAZZO, D.; PISTONE, A.; GALVAGNO, S.; FERRO, S.; DE LUCA, L.; MONFORTE, A. M.; DA ROS, T.; HADAD, C.; PRATO, M.; PANNECOUQUE, C. Synthesis and anti-HIV activity of carboxylated and drug-conjugated multi-walled carbon nanotubes. **Carbon**, [S.l.], v. 82, p. 548–561, fev. 2015. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008622314>>. Acesso em: 13/05/2017.

JAHNO, V. D. **Síntese e caracterização do poli (l-ácido láctico) para uso como biomaterial**. 2005. 75f. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais, Departamento de Engenharia de Materiais da Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

JAIN, S.; DATTA, M. Montmorillonite-PLGA nanocomposites as an oral extended drug delivery vehicle for venlafaxine hydrochloride. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 99, p. 42–47, set. 2014. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S01691317>>. Acesso em: 15/08/2015.

JOSHI, G. V.; PATEL, H. A.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Montmorillonite intercalated with vitamin B1 as drug carrier. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 45, n. 4, p. 248–253, ago. 2009. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131709001215>>. Acesso em: 25/09/2018.

KANEDA, Y.; TSUTSUMI, Y.; YOSHIOKA, Y.; KAMADA, H.; YAMAMOTO, Y.; KODAIRA, H.; TSUNODA, S.; OKAMOTO, T.; MUKAI, Y.; SHIBATA, H.; NAKAGAWA, S.; MAYUMI, T. The use of PVP as a polymeric carrier to improve the plasma half-life of drugs. **Biomaterials**, [S.l.], v. 25, n. 16, p. 3259–66, jul. 2004. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961203008767>>. Acesso em: 16/08/2014.

KOO, C. M.; HAM, H. T.; CHOI, M. H.; KIM, S. O.; CHUNG, I. J. Characteristics of polyvinylpyrrolidone-layered silicate nanocomposites prepared by attrition ball milling. **Polymer**, [S.l.], v. 44, n. 3, p. 681–689, jan. 2003. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386102008030>>. Acesso em: 23/09/2018.

KUKSAL, A.; TIWARY, A. K.; JAIN, N. K.; JAIN, S. Formulation and in vitro, in vivo evaluation of extended- release matrix tablet of zidovudine: influence of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix formers. **AAPS PharmSciTech**, [S.l.], v. 7, n. 1, p. E1, 2006. Disponível em < <https://link.springer.com/article/10.1208/pt070101>>. Acesso em: 15/08/2015.

KUMAR, K. P. S.; BHOWMIK, D.; SRIVASTAVA, S.; PASWAN, S.; DUTTA, A. S. Sustained Release Drug Delivery System Potential. **the Pharma Innovation**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 46–56, 2012. Disponível em < https://www.researchgate.net/publication/286148457_Sustained_release_drug_delivery_system_potential>. Acesso em: 14/09/2014.

LAN, Y.; XU, M.; OHM, J.; CHEN, B.; RAO, J. Solid dispersion-based spray-drying improves. **Food Chemistry**, [S.l.], 2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814618320120?via%3Dihub>>. Acesso em: 16/10/2018.

LEE, J. H.; YEO, Y. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. **Chemical Engineering Science**, [S.l.], v. 125, p. 75–84, ago. 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009250914004710>>. Acesso em: 11/08/2015.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 41, p. 143–154, 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000200003>. Acesso em: 11/08/2015.

MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M.; GREMIÃO, M. P. D. Intranasal delivery of zidovudine by PLA and PLA-PEG blend nanoparticles. **International journal of pharmaceutics**, [S.l.], v. 395, n. 1–2, p. 266–71, 16 ago. 2010. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580792>>. Acesso em: 29/09/2014.

MALINI, M.; THIRUMAVALAVAN, M.; YANG, W.-Y.; LEE, J.-F.; ANNADURAI, G. A versatile chitosan/ZnO nanocomposite with enhanced antimicrobial properties. **International journal of biological macromolecules**, [S.l.], v. 80, p. 121–129, 22 jun. 2015. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813015004390>>. Acesso em 28/08/2015.

MALLIPEDDI, R.; ROHAN, L. C. Progress in antiretroviral drug delivery using nanotechnology. **International journal of nanomedicine**, [S.l.], v. 5, p. 533–47, jan. 2010. Disponível em <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2950411&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 16/09/2016.

MARASINI, N.; TRAN, T. H.; POUDEL, B. K.; CHO, H. J.; CHOI, Y. K.; CHI, S. C.; CHOI, H. G.; YONG, C. S.; KIM, J. O. Fabrication and evaluation of pH-modulated solid dispersion for telmisartan by spray-drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 441, n. 1–2, p. 424–432, 2013. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.012>>. Acesso em: 18/09/2018.

MONTEIRO, M. S. D. S. B. **Desenvolvimento e caracterização de híbridos de policaprolactona contendo nevirapina**. 2013. 203 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

MOUSSAIF, N.; CRESPO, C.; MEIER, J. G.; JIMENEZ, M. A. Synergistic reinforcement of nanoclay and mesoporous silicate fillers in polycaprolactone: The effect of nanoclay on the compatibility of the components. **Polymer**, [S.l.], v. 53, n. 17, p. 3741–3748, ago. 2012. Disponível em <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386112005149>>. Acesso em: 02/09/2015.

MUNDARGI, R. C.; RANGASWAMY, V.; AMINABHAVI, T. M. Spray Drying Technique to Produce Controlled Release Formulations of Zidovudine—an Anti-HIV Drug. **Polymers and Polymer Composites**, [S.l.], v. 21, n. 7, p. 449–456, 2013. Disponível em < <https://onlinelibrary-wiley.ez29.capes.proxy.ufrj.br/doi/full/10.1002/app.31592>>. Acesso em: 02/09/2018.

NARASIMHAN, B.; PEPPAS, N. A. Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier. **Journal of pharmaceutical sciences**, [S.l.], v. 86, n. 3, p. 297–304, 1997. Disponível em < <https://onlinelibrary-wiley.ez29.capes.proxy.ufrj.br/doi/abs/10.1021/js960372z?sid=vendor%3Adatabase>> . Acesso em: 09/08/2015.

OSNIR, S. VIANA. **Desenvolvimento tecnológico de comprimidos revestidos de liberação imediata e modificada de Efavirenz-Anti-retroviral**. 2005. 76 f. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 2005.

PANDA, S.; PATTNAIK, S.; MAHARANA, L.; BOTTA, G. B. Formulation and Evaluation of Zidovudine Loaded Olibanum Resin Microcapsules : Exploring the Use of Natural Resins As Biodegradable Polymeric Materials for Controlled Release. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, [S.l.], v. 6, n. 3, 2013. Disponível em < <https://www.researchgate.net/publication/286036273>>. Acesso em: 17/06/2017.

PARADKAR, A.; AMBIKE, A. A.; JADHAV, B. K.; MAHADIK, K. R. Characterization of curcumin–PVP solid dispersion obtained by spray drying. **International Journal of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 271, n. 1–2, p. 281–286, mar. 2004. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517303006318>>. Acesso em: 27/04/2015.

PARBOOSING, R.; MAGUIRE, G. E. M.; GOVENDER, P.; KRUGER, H. G. Nanotechnology and the treatment of HIV infection. **Viruses**, [S.l.], v. 4, n. 4, p. 488–520, abr. 2012. Disponível em < <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3347320>>. Acesso em: 17/08/2014.

PATI, R.; MEHTA, R. K.; MOHANTY, S.; PADHI, A.; SENGUPTA, M.; VASEEHARAN, B.; GOSWAMI, C.; SONAWANE, A. Topical application of zinc oxide nanoparticles reduces bacterial skin infection in mice and exhibits antibacterial activity by inducing oxidative stress response and cell membrane disintegration in macrophages. **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, [S.l.], 6 mar. 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963414001142>>. Acesso em: 29/08/2014.

PAUS, R.; PRUDIC, A.; JI, Y. Influence of excipients on solubility and dissolution of

pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 485, n. 1–2, p. 277–287, 2015. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315002057>>. Acesso em: 01/09/2015.

PAVLIDOU, S.; PAPASPYRIDES, C. D. A review on polymer–layered silicate nanocomposites. **Progress in Polymer Science**, [S.l.], v. 33, n. 12, p. 1119–1198, dez. 2008. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007967000>>. Acesso em: 11/08/2014.

PAWAR, I. A.; JOSHI, P. J.; KADAM, A. D.; PANDE, N. B.; KAMBLE, P. H.; HINGE, S. P.; BANERJEE, B. S.; MOHOD, A. V.; GOGATE, P. R. Ultrasound-based treatment approaches for intrinsic viscosity reduction of polyvinyl pyrrolidone (PVP). **Ultrasonics Sonochemistry**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 1108–1116, maio 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350417>>. Acesso em: 01/09/2015.

PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. **Química Nova**, [S.l.], v. 25, n. 6b, p. 1108–1116, 2002. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422002000700012>. Acesso em: 20/09/2018.

PEDREIRO, L. N. **Desenvolvimento e caracterização de dispersão sólida com propriedade mucoadesiva para liberação de zidovudina**. 2012. 98 f. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2012.

PRADHAN, R.; TRAN, T. H.; KIM, S. Y.; WOO, K. B.; CHOI, Y. J.; CHOI, H. G.; YONG, C. S.; KIM, J. O. Preparation and characterization of fast dissolving flurbiprofen and esomeprazole solid dispersion using spray drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 502, n. 1–2, p. 38–46, 2016. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316301132?via%3Dihub>>. Acesso em: 17/09/2018.

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, [S.l.], v. 7, n. 6, p. 2080–2112, 2015. Disponível em <<http://rvq.s bq.org.br/imagebank/pdf/v7n6a13.pdf>>. Acesso em: 20/10/2018.

RANDAU, K. P.; MEIRA, J. L.; MARIA, J.; BRAGA, D. F.; MONTEIRO, D. B.; JOS, P. Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica para Anti-Retroviral Zidovudina (AZT) -Matéria-Prima. **Acta Farm. Bonaerense**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 104–108, 2005. Disponível em <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14591>>. Acesso em: 13/05/2018.

REDDY, K. M.; FERIS, K.; BELL, J. A.; WINGETT, D. G.; HANLEY, C.; PUNNOOSE, A. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems. **Appl Phys Lett**, [S.l.], p. 1–8, 2007. Disponível em <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2153488/>>. Acesso em: 11/08/2015.

REN, W.; TIAN, G.; ZHOU, L.; YIN, W.; YAN, L.; JIN, S.; ZU, Y.; LI, S.; GU, Z.; ZHAO, Y. Lanthanide ion-doped GdPO₄ nanorods with dual-modal bio-optical and magnetic resonance imaging properties. **Nanoscale**, [S.l.], v. 4, n. 12, p. 3754–3760, 2012. Disponível em <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/NR/C2NR30683B#!divAbstract>>. Acesso em: 25/07/2016.

RODRIGUES, A. P. DE O. **Estudo do processo de esfoliação via solução para a obtenção de nanocompósitos e de sua viabilidade como excipientes em formulações farmacêuticas**. 2010. 101 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

RODRIGUES, L. A. DE S.; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; DE FREITAS, R. M.; NUNES, L. C. C.; DA SILVA FILHO, E. C.; DA SILVA LEITE, C. M. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, [S.l.], v. 103, p. 642–51, 1 mar. 2013. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776512006431>>. Acesso em: 27/05/2015.

RODRIGUES, P. O. **Formas farmacêuticas de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina (AZT)**. 2005. 277 f. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. F. M.; SILVA, M. A. S.; MATOS, J. D. R. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT). **Acta Farmaceutica Bonaerense**, [S.l.], v. 24, n. 3, p. 383–387, 2005. Disponível em <http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_1_10_5KKROD77DN.pdf>. Acesso em: 22/10/2018.

SANKOH, O.; ARTHUR, S.; NYIDE, B.; WESTON, M. Prevention, treatment and future challenges of HIV/AIDS: A decade of INDEPTH research. **HIV & AIDS Review**, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 1–8, jul. 2014. Disponível em <[ct.com/science/article/pii/S1730127014000678](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1730127014000678)>. Acesso em: 07/01/2015.

SANTANGELO, S.; GORRASI, G.; DI LIETO, R.; DE PASQUALE, S.; PATIMO, G.; PIPEROPOULOS, E.; LANZA, M.; FAGGIO, G.; MAURIELLO, F.; MESSINA, G.; MILONE, C. Polylactide and carbon nanotubes/smectite-clay nanocomposites: Preparation, characterization, sorptive and electrical properties. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 53, n. 2, p. 188–194, ago. 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131710004291>>. Acesso em: 16/09/2015.

SANTOS, J. DOS; CORDEIRO, G. A.; NAGATA, N.; PERALTA-ZAMORA, P. Avaliação do perfil de dissolução de medicamentos utilizando-se espectroscopia

eletrônica multivariada. **Quimica Nova**, [S.l.], v. 34, n. 9, p. 1575–1581, 2011. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422011000900017&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 30/09/2018.

SAÚDE, M. DA. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Adultos Vivendo Com Hiv / Aids**, 2013. Disponível em < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 24/07/2017.

SHAMSIPUR, M.; POURMORTAZAVI, S. M.; BEIGI, A. A. M.; HEYDARI, R.; KHATIBI, M. Thermal Stability and Decomposition Kinetic Studies of Acyclovir and Zidovudine Drug Compounds. **AAPS PharmSciTech**, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 287–293, 2013. Disponível em < <http://link.springer.com/10.1208/s12249-012-9916-y>>. Acesso em: 13/09/2018.

SHI, L.; ZHOU, J.; GUNASEKARAN, S. Low temperature fabrication of ZnO–whey protein isolate nanocomposite. **Materials Letters**, [S.l.], v. 62, n. 28, p. 4383–4385, nov. 2008. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167577X080>>. Acesso em: 02/09/2015.

SINGH, A.; VAN DEN MOOTER, G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.l.], v. 100, p. 27–50, 2016. Disponível em < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X15300041>>. Acesso em: 05/09/2018.

SINHA RAY, S.; OKAMOTO, M. Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. **Progress in Polymer Science**, [S.l.], v. 28, n. 11, p. 1539–1641, nov. 2003. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670003000790>>. Acesso em: 11/08/2014.

SUMFLETH, J.; ADROHER, X. C.; SCHULTE, K. Synergistic effects in network formation and electrical properties of hybrid epoxy nanocomposites containing multi-wall carbon nanotubes and carbon black. **Journal of Materials Science**, [S.l.], v. 44, n. 12, p. 3241–3247, 2009. Disponível em < <https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-009-3434-7>>. Acesso em: 14/07/2018.

SYED, I. A.; SULAIMAN, S. A. S.; HASSALI, M. A.; LEE, C. K. C. HIV/AIDS treatment and health related quality of life: Importance of knowing patients' perspective. **HIV & AIDS Review**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 26–27, jan. 2013. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1730127013000064>>. Acesso em: 02/03/2015.

SZCZERBA, M.; ŚRODOŃ, J.; SKIBA, M.; DERKOWSKI, A. One-dimensional structure of exfoliated polymer-layered silicate nanocomposites: A polyvinylpyrrolidone (PVP) case study. **Applied Clay Science**, [S.l.], v. 47, n. 3–4, p. 235–241, fev. 2010. Disponível em

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169131709002804>>. Acesso em: 28/08/2015..

TEWA-TAGNE, P.; BRIANÇON, S.; FESSI, H. Preparation of redispersible dry nanocapsules by means of spray-drying: development and characterisation. **European journal of pharmaceutical sciences** : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, [S.l.], v. 30, n. 2, p. 124–35, fev. 2007. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098706003009>>. Acesso em: 01/08/2015.

TRAN, T. H.; POUDEL, B. K.; MARASINI, N.; CHI, S. C.; CHOI, H. G.; YONG, C. S.; KIM, J. O. Preparation and evaluation of raloxifene-loaded solid dispersion nanoparticle by spray-drying technique without an organic solvent. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 443, n. 1–2, p. 50–57, 2013. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313000264?via%3Dihub>> . Acesso em: 23/08/2018.

TRANDAFILOVIĆ, L. V.; BOŽANIĆ, D. K.; DIMITRIJEVIĆ-BRANKOVIĆ, S.; LUYT, A. S.; DJOKOVIĆ, V. Fabrication and antibacterial properties of ZnO–alginate nanocomposites. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 1, p. 263–269, mar. 2012. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861711010927>>. Acesso em: 15/08/2015.

TSUNG, J.; BURGESS, D. J. Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery. **Advances in Delivery Science and Technology**, [S.l.], p. 107–23, 2012. Disponível em <<http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-1-4614-0881-9>>. Acesso em: 01/09/2014.

VAIA, R. A.; WAGNER, H. D. Framework for nanocomposites. **Materials Today**, [S.l.], v. 7, n. 11, p. 32–37, nov. 2004. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369702104005061>>. Acesso em: 16/06/2015.

VILLAÇA, J. C.; DA SILVA, L. C. R. P.; BARBOSA, L. H. F.; RODRIGUES, C. R.; LIRA, L. M.; DO CARMO, F. A.; DE SOUSA, V. P.; TAVARES, M. I. B.; CABRAL, E. L. M. Preparation and characterization of polymer/layered silicate pharmaceutical nanobiomaterials using high clay load exfoliation processes. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 4094–4101, nov. 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226086X14000446>>. Acesso em: 28/08/2015.

WANG, B.; FENG, W.; WANG, M.; WANG, T.; GU, Y.; ZHU, M.; OUYANG, H.; SHI, J.; ZHANG, F.; ZHAO, Y.; CHAI, Z.; WANG, H.; WANG, J. Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice. **Journal of Nanoparticle Research**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 263–276, 2008. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-007-9245-3>>. Acesso em: 25/08/2015.

YADOLLAHI, M.; GHOLAMALI, I.; NAMAZI, H.; AGHAZADEH, M. Synthesis and characterization of antibacterial carboxymethyl cellulose/ZnO nanocomposite hydrogels. **International journal of biological macromolecules**, [S.l.], v. 74, p. 136–41, mar. 2015. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813014007910>>. Acesso em: 25/08/2015.

YOSHIDA, V. M. H.; DE OLIVEIRA JUNIOR, J. M.; GONÇALVES, M. M.; VILA, M. M. D. C.; CHAUD, M. V. Development and Evaluation of a Floating Multiparticulate Gastroretentive System for Modified Release of AZT. **AAPS PharmSciTech**, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 658–664, 2011. Disponível em <<http://link.springer.com/10.1208/s12249-011-9627-9>>. Acesso em: 16/09/2018.

ZABSKA, M.; JASKIEWICZ, K.; KIERSNOWSKI, A.; SZUSTAKIEWICZ, K.; RATHGEBER, S.; PIGLOWSKI, J. Spontaneous exfoliation and self-assembly phenomena in polyvinylpyrrolidone/synthetic layered silicate nanocomposites. **Radiation Physics and Chemistry**, [S.l.], v. 80, n. 10, p. 1125–1128, out. 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X11000788>>. Acesso em: 28/08/2015.

ZHANG, Z.; LE, Y.; WANG, J.; ZHAO, H.; CHEN, J. Irbesartan drug formulated as nanocomposite particles for the enhancement of the dissolution rate. **Particuology**, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 462–467, ago. 2012. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S16742001>>. Acesso em: 28/08/2015.