



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE
SISTEMAS INCREMENTADORES DE
DISSOLUÇÃO DE EFAVIRENZ

Maíra Assis da Costa

Rio de Janeiro

2011

MAÍRA ASSIS DA COSTA

***Desenvolvimento e Avaliação de Sistemas Incrementadores de
Dissolução de Efavirenz***

**Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-graduação em
Ciências Farmacêuticas, Faculdade de
Farmácia, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.**

Orientadores: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Rio de Janeiro

2011

C837d Costa, Maíra Assis da.

Desenvolvimento e avaliação de sistemas incrementadores de dissolução de efavirenz/ Maíra Assis da Costa; orientadores Lúcio Mendes Cabral, Helvécio Vinícius Antunes Rocha. — Rio de Janeiro : UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2011.

143f. : il. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, 2011.

Inclui bibliografia.

1. Efavirenz. 2. Comicronização. 3. *Spray drying*. 4. Dissolução por dispersão. I. Cabral, Lúcio Mendes. II. Rocha, Helvécio Vinícius Antunes. III. Título.

CDD 615.19

MAÍRA ASSIS DA COSTA

***Desenvolvimento e Avaliação de Sistemas Incrementadores de
Dissolução de Efavirenz***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores:

Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Farmanguinhos - FIOCRUZ

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Valéria Pereira de Sousa
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Prof^a. Dr^a. Érika Martins de Carvalho
Farmanguinhos - FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Luiza Rosária Sousa Dias
Faculdade de Farmácia - UFF

*“Nós estudamos para nos tornarmos felizes.
O objetivo tanto da vida como do estudo é ser feliz.
Nós estudamos para podermos prevalecer sobre
pessoas maldosas e arrogantes,
vencendo em todos os nossos empreendimentos
e vivendo uma existência realizada.
O conhecimento por si só não é garantia de felicidade.
Para vivermos de forma sábia, precisamos de sabedoria.
O conhecimento é como uma bomba que extrai a água da sabedoria
e o cultivo da sabedoria é um atalho para a felicidade.”*

Daisaku Ikeda

*“Não faz mal que seja pouco,
o que importa é que o avanço de hoje
seja maior que o de ontem.
Que nossos passos de amanhã
sejam mais largos que os de hoje.
Atuem agora e vivam o presente
com a certeza de que neste exato instante
está se erguendo o futuro.
Deixem seus méritos gravados
na história de suas contínuas vitórias!
A dificuldade no momento presente
será a glória em seu futuro!
O desbravar do caminho
será proporcional a sua caminhada!”*

Daisaku Ikeda

Aos meus pais, Roberto e Márcia, à minha avó Maria do Carmo,
à minha irmã Milena e à minha sobrinha Maitê.

AGRADECIMENTOS

“A grandiosidade humana nada tem a ver com posição social ou conhecimento acadêmico, mas é determinada pelo senso de gratidão da pessoa e pelas ações que ela emprega com base nesse espírito. A gratidão é a base de uma vida verdadeiramente humana.”
(Daisaku Ikeda)

Agradeço ao meu mestre da vida, Daisaku Ikeda, cujos incentivos constantes foram imprescindíveis para que eu chegasse até aqui. Por mais distantes que estejamos, nunca estamos separados, cada vez mais próximo está nosso coração.

Agradeço aos meus pais, Roberto e Márcia, pela vida, pelo amor e pelo apoio incondicional em todos os meus sonhos e empreendimentos. São vocês que proporcionam todas as condições para que eu possa vencer. Todas as minhas vitórias serão sempre para “saldar” esse débito de gratidão... muitíssimo obrigada!

“Pela profunda relação que existe entre a minha vida e a de meus pais, tive a rara oportunidade de nascer e desfrutar de todas as condições neste mundo. Dessa forma, concluo que devo minha vida à causa e relação com meus pais. As pessoas verdadeiramente dignas são aquelas que têm gratidão e respeito por seus pais.”
(Brasil Seikyo - Edição 1764 - Publicado em 18/Setembro/2004)

Agradeço à minha irmã, Milena, pela parceria, confiança e amizade ao longo de nossas vidas, e acima de tudo por ter colocado no mundo a pessoa pela qual eu sinto um amor que eu jamais imaginei que existisse, minha sobrinha Maitê, que se tornou o motivo e a motivação de tudo e que com apenas 2 anos de vida se tornou o centro dessa família. Por esse presente agradeço também ao meu cunhado, amigo e grande incentivador, Luciano.

Agradeço à minha avó Maria do Carmo, que mesmo sem entender muita coisa e chamando a UFRJ de “escola” até hoje, sempre zelou por mim e torce muito pela minha vitória.

Agradeço a toda a minha família, vó Gladys, tios, primos e “ismana”, pelo carinho e pela força em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador Lúcio, por abrir as portas do laboratório para meu crescimento profissional, pelas dicas, sugestões e cobranças, pelas idéias mirabolantes e por transmitir um pouco do seu vastíssimo conhecimento.

Agradeço ao meu (des)orientador e grande amigo, Helvécio, por tudo. Pelo “empurrão” inicial, pelas sugestões, pela paciência, pela insistência, pelas cobranças e, principalmente, por confiar no meu potencial sempre. Obrigada pela oportunidade de aprender tanto. O conhecimento adquirido e a amizade construída nesse tempo levarei comigo para o resto da vida... jamais existirão palavras para agradecer.

Agradeço aos meus amigos, todos, sem exceção, pelo apoio, torcida e compreensão nos momentos de ausência, em especial, Luana, Andressa, Noelle, Shirlei, Tatiana Jotha e Tatiana Salgueiro.

Agradeço aos amigos da família Soka Gakkai que benevolmente compreenderam minha ausência e enviaram sempre boas vibrações.

Agradeço imensamente a todos os amigos do LabTIF, pela convivência animada e por dividirem comigo os momentos mais angustiantes do processo, em especial ao amigo Arídio Júnior, por tornar meus dias no laboratório mais sorridentes, agradeço à vida por esse grande “encontro”.

Agradeço à Viviane Lione por disponibilizar gentilmente um pouco do seu tempo para fazer as fotomicrografias das minhas amostras, Thiago Honório, Thiago Garcia, Luíza e Jaqueline pelas análises de DRX, Gabrielle, Marina e Túlio pela ajuda em vários momentos críticos e Lilian, que durante algum tempo foi minha estagiária e me ajudou em tudo.

Agradeço aos amigos do LTF – Farmanguinhos pelo apoio de sempre. Em especial, Daniel Lacerda, que, como chefe do setor, e, principalmente, amigo, abriu as portas do laboratório e permitiu que grande parte das análises fosse realizada em Farmanguinhos.

Agradeço aos amigos do LEES – Farmanguinhos pelo auxílio na análise térmica dos materiais, Altivo, por permitir a utilização dos equipamentos e, em especial, ao amigo Rafael Seiceira, que realizou as análises e ajudou na compreensão dos resultados com a boa vontade e bom humor de sempre, e para quem agora estou devendo muitos choppes, os quais faço questão de pagar.

Agradeço aos amigos do LabCQ – UFRJ. À professora Valéria Pereira por permitir a utilização de equipamentos, e a todos do laboratório com os quais venho construindo uma grande amizade, Mariazinha, Eliane, Alice, Gisele, Vinícius, Eduardo, meu “companheiro de fármaco”, Juliana e Gleice, ex-LabCQ, mas eternas “subsolenses”.

Agradeço à amiga Bianca Aloise pelo esforço e ajuda na fase final.

Agradeço ao grande amigo Thiago Bandini por dividir seu conhecimento, pelo apoio, boa vontade e disponibilidade de sempre.

Agradeço à Cristiane Hoffmeister pela “ajuda técnica”, pelo computador, pelas revisões de texto e principalmente pela amizade, uma grata surpresa no meio do caminho.

Agradeço aos professores da banca de acompanhamento, Valéria Pereira e Carla Holandino, pelas dicas imprescindíveis e broncas necessárias.

Agradeço aos professores da banca examinadora por aceitarem o convite em meio a tantos compromissos.

Agradeço à CAPES pelo indispensável apoio financeiro.

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram nesse processo, citadas aqui ou não, algumas mais de perto, outras nem tanto, porém todas com a sua devida importância e parcela de contribuição. Obrigada a todos, essa vitória é nossa!

RESUMO

COSTA, MAÍRA ASSIS DA. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas incrementadores de dissolução de efavirenz**. Rio de Janeiro, 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), comumente referida como HIV/AIDS, constituem uma das mais sérias doenças infecciosas, sendo grande desafio para a saúde pública. Apesar de nenhum tratamento corrente erradicar a infecção, o tratamento antirretroviral é a melhor opção para a supressão viral e tem transformado o curso da doença. O efavirenz é um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa, que apresenta baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade. Para melhorar a solubilidade e a dissolução, alterações podem ser feitas na formulação do medicamento, sem partir para modificações moleculares, muito mais complexas. Sendo assim, sistemas alternativos que o tornem mais solúvel são essenciais para uma biodisponibilidade satisfatória. O objetivo do trabalho foi desenvolver e caracterizar sistemas com efavirenz capazes de melhorar sua dissolução, os quais foram coprocessados com lauril sulfato de sódio (LSS) e polivinilpirrolidona K-30 (PVP), excipientes classicamente utilizados na indústria farmacêutica. As técnicas utilizadas foram a comicronização e o *spray drying* (SD). Na comicronização foram testadas as proporções 1:0,25, 1:0,50 e 1:1 e na técnica de SD as proporções 1:0,10, 1:0,25 e 1:0,50. Os coprocessados obtidos foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de infravermelho (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), termomicroscopia (HSM), difração de raios-X (DRX) e dissolução por dispersão. A partir da caracterização não foi possível comprovar interações fármaco-dispersante nem amorfização em decorrência dos processamentos, porém os resultados da dissolução por dispersão demonstraram melhoria significativa dos perfis de todos os coprocessados em relação ao fármaco não processado e às misturas físicas correspondentes. Os perfis de dissolução por dispersão obtidos para as amostras comicronizadas com LSS mostraram-se superiores aos das comicronizadas com PVP. No caso do SD, os perfis obtidos para os sistemas coprocessados com PVP mostraram resultados superiores. Pode-se atribuir a melhoria do perfil de dissolução por dispersão à hipótese da formação de uma camada hidrofílica na superfície do fármaco que aumentaria a molhabilidade do sistema formado, pois os resultados da caracterização não indicaram perda de cristalinidade nem interações a nível molecular, porém mais testes devem ser realizados. Foi possível preparar sistemas incrementadores de dissolução de efavirenz com ambos os carreadores. Todas as proporções testadas, em ambas as técnicas, mostraram perfis de dissolução por dispersão superiores ao do fármaco não processado. O melhor resultado da comicronização foi obtido com a proporção EFA:LSS (1:0,25) e o do processamento por SD foi obtido com a proporção EFA:PVP (1:0,10).

ABSTRACT

COSTA, MAÍRA ASSIS DA. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas incrementadores de dissolução de efavirenz.** Rio de Janeiro, 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

Infection with human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), commonly referred to as HIV/AIDS, constitute the most serious infectious diseases, with major public health challenge. Although no current treatment to eradicate infection, antiretroviral treatment is the best option for viral suppression and has transformed the course of the disease. Efavirenz is a non-nucleoside inhibitor of reverse transcriptase, which has low aqueous solubility and high permeability. To improve the solubility and dissolution, and changes can be made in the formulation of the drug, molecular changes without going to much more complex. Thus, alternative systems that make it more soluble are essential to a satisfactory bioavailability. The objective was to develop and characterize systems with efavirenz able to improve its dissolution, which were coprocessed with sodium lauryl sulfate (SLS) and polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP), classically used excipients in the pharmaceutical industry. The techniques used were cogrinding and spray drying (SD). The proportions tested in cogrinding were 1:0,25, 1:0,50 and 1:1 and SD technique the proportions were 1:0,10, 1:0,25 and 1:0,50. Coprocessors were characterized by scanning electron microscopy (SEM), infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), hot stage microscopy (HSM), X-ray diffraction (XRD) and dissolution dispersion. From the characterization was not possible to prove dispersant-drug interactions due to amorphization from the processing, the results of the dissolution but the dispersion profiles demonstrated significant improvement of all coprocessor in relation to the unprocessed drug and corresponding physical mixtures. The dissolution dispersion profiles obtained for the SLS cogrinding samples proved to be superior to those of cogrinding with PVP. In the case of SD, the profiles obtained for the coprocessor systems with PVP showed superior results. One can attribute the improvement of dissolution profile by spreading the hypothesis of the formation of a hydrophilic layer on the surface of the drug would increase the wettability of the system formed, because the results of the characterization indicated no loss of crystallinity or interactions at the molecular level, but more tests should be performed. It was possible to prepare systems enhancers dissolution of efavirenz with both carriers. All ratios tested, both techniques showed dissolution profiles for the superior dispersion of the drug is not processed. The best result was obtained with cogrinding the proportion EFA:LSS (1: 0,25) and the SD was obtained by processing with the proportion EFA:PVP (1: 0,10).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Etapas de replicação do HIV (alvos dos fármacos anti-HIV): A – HIV, B – Ligação à célula do corpo, C – Transcrição reversa, D – Integração, E – Síntese de proteína e translação, F – Replicação, G – Maturação e liberação	25
Figura 2	Estrutura química 2D (fórmula estrutural plana) e 3D do efavirenz.	31
Figura 3	Micronizador Zelus Ultra Jet 50 e esquema de funcionamento de um micronizador.	39
Figura 4	Secador por nebulização mini “ <i>spray dryer</i> ” modelo MSD 1.0 e esquema de funcionamento do equipamento.	42
Figura 5	Varredura obtida para efavirenz.	57
Figura 6	Fotomicrografias do efavirenz não processado (a), efavirenz micronizado (b), LSS não processado (c) e PVP não processado (d).	58
Figura 7	Fotomicrografias das misturas comicronizadas EFA:LSS (1:0,25) (a), (1:0,50) (c) e (1:1) (e); e EFA:PVP (1:0,25) (b), (1:0,50) (d) e (1:1) (f).	59
Figura 8	Fotomicrografias das misturas coprocessadas por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,10) (a), (1:0,25) (c) e (1:0,50) (e); e EFA:PVP (1:0,10) (b), (1:0,25) (d) e (1:0,50) (f).	60
Figura 9	Espectro FTIR do efavirenz não processado (a) em comparação ao espectro contido na literatura (b).	64
Figura 10	Espectro FTIR do efavirenz não processado em comparação ao Efavirenz micronizado.	65
Figura 11	Espectro FTIR do LSS não processado em comparação ao LSS micronizado (a) e espectro FTIR do PVP não processado em comparação ao PVP micronizado (b).	66
Figura 12	Espectro FTIR do LSS não processado em comparação ao LSS processado por <i>spray drying</i> (a) e espectro FT-IR do PVP não processado em comparação ao PVP processado por <i>spray drying</i> (b).	67
Figura 13	Espectro FTIR do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:LSS na proporção (1:0,25).	67
Figura 14	Espectro FTIR do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:LSS na proporção (1:0,50).	69

Figura 15	Espectro FTIR do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:LSS na proporção (1:1).	69
Figura 16	Espectro FTIR do efavirenz e LSS não processados e micronizados e das misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	70
Figura 17	Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:PVP na proporção (1:0,25).	71
Figura 18	Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:PVP na proporção (1:0,50).	71
Figura 19	Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:PVP na proporção (1:1).	72
Figura 20	Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados e das misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	72
Figura 21	Espectro FTIR do efavirenz não processado, LSS não processado e processado por <i>spray drying</i> , mistura física e mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS na proporção (1:0,10).	73
Figura 22	Espectro FTIR do efavirenz não processado, LSS não processado e processado por <i>spray drying</i> , mistura física e mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS na proporção (1:0,25).	74
Figura 23	Espectro FTIR do efavirenz não processado, LSS não processado e processado por <i>spray drying</i> , mistura física e mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS na proporção (1:0,50).	74
Figura 24	Espectro FTIR do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por <i>spray drying</i> , em comparação aos das misturas coprocessadas por <i>spray drying</i> EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	75
Figura 25	Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por <i>spray drying</i> , mistura física e mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:PVP na proporção (1:0,10).	76
Figura 26	Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por <i>spray drying</i> , mistura física e mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:PVP na proporção (1:0,25).	76

Figura 27	Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por <i>spray drying</i> , mistura física e mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:PVP na proporção (1:0,50).	77
Figura 28	Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por <i>spray drying</i> , em comparação aos das misturas EFA:PVP coprocessadas por <i>spray drying</i> nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	77
Figura 29	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado, efavirenz micronizado, LSS não processado e PVP não processado.	79
Figura 30	Curvas de DSC referentes à análise do LSS: não processado, micronizado e processado por <i>spray drying</i> .	80
Figura 31	Curvas de DSC referentes à análise do PVP: não processado, micronizado e processado por <i>spray drying</i> .	80
Figura 32	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,25).	81
Figura 33	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,50).	82
Figura 34	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:1).	82
Figura 35	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação às misturas comicronizadas nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	83
Figura 36	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,25).	84
Figura 37	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,50).	85
Figura 38	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:1).	85
Figura 39	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação às misturas comicronizadas nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	86
Figura 40	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por <i>spray drying</i> na proporção (1:0,10).	87

Figura 41	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por <i>spray drying</i> na proporção (1:0,25).	87
Figura 42	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por <i>spray drying</i> na proporção (1:0,50).	88
Figura 43	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS não processados em comparação às misturas EFA:LSS coprocessadas por <i>spray drying</i> nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	89
Figura 44	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por <i>spray drying</i> na proporção (1:0,10).	90
Figura 45	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por <i>spray drying</i> na proporção (1:0,25).	90
Figura 46	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por <i>spray drying</i> na proporção (1:0,50).	91
Figura 47	Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP não processados em comparação às misturas processadas por <i>spray drying</i> nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	92
Figura 48	Curva de TGA da mistura comicronizada EFA:LSS na proporção (1:0,25) em comparação à curva de DSC.	93
Figura 49	Curva de TGA da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS na proporção (1:0,25) em comparação à curva de DSC.	94
Figura 50	HSM do comicronizado EFA:LSS (1:0,25).	95
Figura 51	HSM do comicronizado EFA:LSS (1:0,50).	95
Figura 52	HSM do comicronizado EFA:LSS (1:1).	96
Figura 53	HSM do comicronizado EFA:PVP (1:0,25).	96
Figura 54	HSM do comicronizado EFA:PVP (1:0,50).	97
Figura 55	HSM do comicronizado EFA:PVP (1:1).	97
Figura 56	HSM do processado por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,10).	98

Figura 57	HSM do processado por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,25).	99
Figura 58	HSM do processado por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,50).	99
Figura 59	HSM do processado por <i>spray drying</i> EFA:PVP (1:0,10).	100
Figura 60	HSM do processado por <i>spray drying</i> EFA:PVP (1:0,25).	100
Figura 61	HSM do processado por <i>spray drying</i> EFA:PVP (1:0,50).	101
Figura 62	Padrão de difração de raios-X descrito na literatura para o efavirenz (a) e o obtido para o efavirenz não processado (b).	103
Figura 63	Padrões de difração de raios-X do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação aos das misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	104
Figura 64	Padrões de difração de raios-X do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação aos das misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	105
Figura 65	Padrões de difração de raios-X do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por <i>spray drying</i> , em comparação aos das misturas coprocessadas por <i>spray drying</i> EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	106
Figura 66	Padrões de difração de raios-X do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por <i>spray drying</i> , em comparação aos das misturas coprocessadas por <i>spray drying</i> EFA:PVP nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	107
Figura 67	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:LSS (1:0,25).	111
Figura 68	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:LSS (1:0,50).	111
Figura 69	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:LSS (1:1).	112
Figura 70	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação ao efavirenz micronizado e às misturas comicronizadas nas proporções EFA:LSS (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	113

Figura 71	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:PVP (1:0,25).	114
Figura 72	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:PVP (1:0,50).	114
Figura 73	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:PVP (1:1).	115
Figura 74	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação ao efavirenz micronizado e às misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	115
Figura 75	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação ao efavirenz micronizado e às misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).	117
Figura 76	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,10).	118
Figura 77	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,25).	119
Figura 78	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:LSS (1:0,50).	119
Figura 79	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas coprocessadas por <i>spray drying</i> EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	120
Figura 80	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:PVP (1:0,10).	121
Figura 81	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:PVP (1:0,25).	121

Figura 82	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5 % (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por <i>spray drying</i> EFA:PVP (1:0,50).	122
Figura 83	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas coprocessadas por <i>spray drying</i> EFA:PVP nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).	122
Figura 84	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas EFA:LSS processadas por comicronização e <i>spray drying</i> na proporção (1:0,25).	124
Figura 85	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas EFA:LSS processadas por comicronização e <i>spray drying</i> na proporção (1:0,50).	124
Figura 86	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação às misturas EFA:PVP processadas por comicronização e <i>spray drying</i> na proporção (1:0,25).	125
Figura 87	Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação às misturas EFA:PVP processadas por comicronização e <i>spray drying</i> na proporção (1:0,50).	125

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Dados da UNAIDS sobre a AIDS no mundo em 2009.	26
Quadro 2	Classes de medicamentos antirretrovirais.	28
Quadro 3	Sistema de Classificação Biofarmacêutica.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros de análise da dissolução por dispersão.	56
Tabela 2	Valores de tamanho de partícula médio, medidos de forma direta, para as misturas comicronizadas e coprocessadas por <i>spray drying</i> .	61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AUC	Área sob a curva
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
C_{máx}	Concentração máxima
C_{mín}	Concentração mínima
DRX	Difratometria de raios-X
DPR	Desvio padrão relativo
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
EFA	Efavirenz
F1	Fator de diferença
F2	Fator de semelhança
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HSM	Termomicroscopia
LFCS	Sistema de Classificação de Formulações Lipídicas
LSS	Lauril sulfato de sódio
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
NNRTIs	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
PEG	Polietilenoglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP K-30	Polivinilpirrolidona K-30

RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SD	<i>Spray Drying</i>
TGA	Análise termogravimétrica
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 HIV/AIDS	24
1.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	28
1.3 EFAVIRENZ	30
1.4 SÓLIDOS ORAIS – CONSIDERAÇÕES GERAIS	33
1.5 INCREMENTO DE DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS	37
1.5.1 Moagem/Micronização	38
1.5.2 Dispersões Sólidas	40
1.5.3 <i>Spray Drying</i>	41
1.5.4 Outros Sistemas	43
1.5.4.1 Inclusão em ciclodextrinas	43
1.5.4.2 Micelas poliméricas	44
1.5.4.3 Nanosuspensões	45
1.5.4.4 Formulações lipídicas	46
1.6 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE EFAVIRENZ	47
2 JUSTIFICATIVA	49
3 OBJETIVOS	51
3.1 OBJETIVO GERAL	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
4 MATERIAL E MÉTODOS	52
4.1 MATERIAL	52
4.1.1 Reagentes e matérias-primas	52
4.1.2 Equipamentos e acessórios	52
4.2 MÉTODOS	53
4.2.1 PREPARAÇÃO DOS COPROCESSADOS	53
4.2.1.1 Comicronização	53
4.2.1.2 <i>Spray Drying</i>	53

4.2.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COPROCESSADOS	54
4.2.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	54
4.2.2.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	54
4.2.2.3 Análise Térmica	55
4.2.2.3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	55
4.2.2.3.2 Análise Termogravimétrica (TGA)	55
4.2.2.3.3 Termomicroscopia (HSM)	55
4.2.2.4 Difractometria de Raios-X (DRX)	55
4.2.2.5 Dissolução por Dispersão	56
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	57
5.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	62
5.3 Análise Térmica	78
5.3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	78
5.3.2 Análise termogravimétrica (TGA)	93
5.3.3 Termomicroscopia (HSM)	94
5.4 Difração de Raios-X (DRX)	102
5.5 Dissolução por Dispersão	109
6 CONCLUSÃO	128
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	129
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
APÊNDICE A - VALORES DE F2 CALCULADOS PARA TODAS AS FORMULAÇÕES	141

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIV/AIDS

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH¹) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA²), comumente referido como HIV/AIDS, constituem uma das mais sérias doenças infecciosas, sendo grande desafio para a saúde pública em nível mundial (OJEWOLE *et al.*, 2008).

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) leva à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Esta doença destrói o sistema imunológico deixando o paciente vulnerável a uma série de infecções oportunistas fatais, desordens neurológicas e neoplasias malignas incomuns (Centers for Disease Control, 1987).

Existem atualmente dois tipos identificados de HIV: HIV-1 e HIV-2. Os dois causam a doença em humanos. A infecção por HIV-2 é mais prevalente na África Ocidental e leva mais tempo para desenvolver imunodeficiência a partir da infecção (CHINEN; SHEARER, 2007), já a infecção por HIV-1 é a mais comum globalmente (LUCAS, 2001).

A infecção por HIV resulta principalmente da integração do genoma viral dentro da célula hospedeira com a finalidade de replicação celular (Figura 1). A imunopatogenicidade do HIV/AIDS tem sido amplamente documentada, desde o momento da infecção até o estágio final da doença. Esse estágio final pode ser caracterizado pelo espectro de doenças, incluindo infecções oportunistas, demência e câncer. Sem tratamento a infecção por HIV-1 é praticamente fatal em 5 a 10 anos (OJEWOLE *et al.*, 2008).

O HIV-1 é transmitido via fluidos corporais contendo HIV-1 ou linfócitos CD4⁺ infectados, incluindo soro, fluido seminal, secreções vaginais, líquido amniótico e leite materno. Mecanismos e comportamentos que permitam a exposição a essas secreções corporais infecciosas podem permitir a transmissão do HIV. Geralmente, estes incluem formas de atividade sexual desprotegida e transfusões de sangue ou produtos sanguíneos. E, ainda, mulheres que estão infectadas com HIV podem transmitir o vírus ao feto ou bebê durante o período perinatal (BRENNAN; PORCHE, 1997).

¹ O termo em Inglês é HIV, da expressão *Human Immunoacquired Virus*, o qual será utilizado ao longo do texto pelo caráter de amplo uso que o mesmo já adquiriu.

² Em Inglês, a doença é conhecida como AIDS, sigla para *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, o qual, da mesma forma, também já está inserido no cotidiano comum e será, por isso, utilizado livremente ao longo do texto.

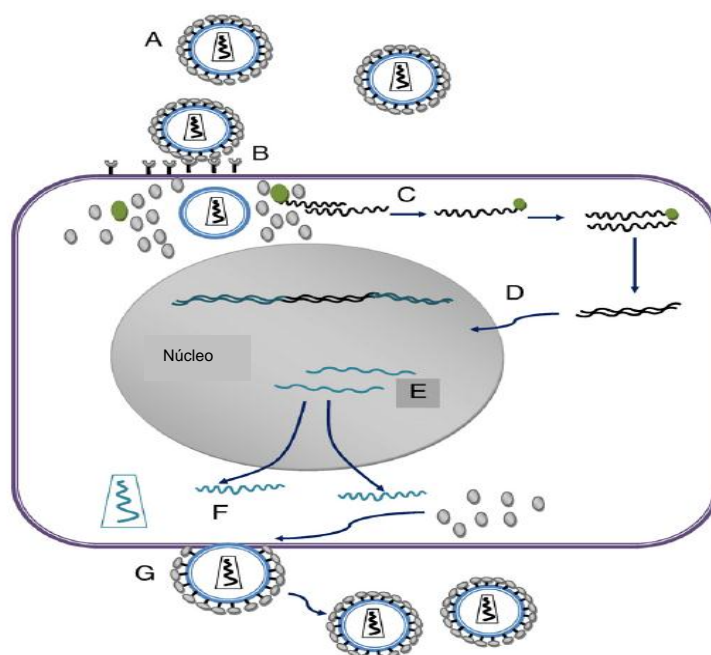


Figura 1 - Etapas de replicação do HIV (alvos dos fármacos anti-HIV): A – HIV, B – Ligação à célula do corpo, C – Transcrição reversa, D – Integração, E – Síntese de proteína e translação, F – Replicação, G – Maturação e liberação (adaptada de GUPTA; JAIN, 2010).

Dados da UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS) sobre a AIDS no mundo mostram que desde o início da epidemia mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e quase 30 milhões de pessoas morreram de causas relacionadas ao vírus (UNAIDS – PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2011b).

Em 2009, em média 33,3 milhões de pessoas viviam com HIV, em comparação aos 26,2 milhões em 1999. Ainda em relação a esse mesmo ano, houve 2,6 milhões de novas infecções pelo HIV, representando uma redução em comparação com as 3,1 milhões de novas infecções em 1999 e houve ainda 1,8 milhões de óbitos relacionados à AIDS, sendo inferior aos 2,1 milhões em 2004 (UNAIDS – PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2011b). O Quadro 1 apresenta dados mundiais obtidos pela UNAIDS para a doença em 2009.

Quadro 1 - Dados da UNAIDS sobre a AIDS no mundo em 2009

(UNAIDS – PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2011b)

	Pessoas vivendo com HIV	Novas Infecções por HIV em 2009	Óbitos relacionados à aids em 2009	Prevalência de HIV em adultos (%)
África Subsaariana	22,5 milhões [20,9 milhões – 24,2 milhões]	1,8 milhões [1,6 milhões – 2,0 [milhões]	1,3 milhões [1,1 milhões – 1,5 milhões]	5,0% [4,7% – 5,2%]
Sul e Sudeste da Ásia	4,1 milhões [3,7 milhões – 4,6 milhões]	270 000 [240 000 – 320 000]	260 000 [230 000 – 300 000]	0,3% [0,3% – 0,3%]
Ásia Oriental	770 000 [560 000 – 1,0 milhões]	82 000 [48 000 – 140 000]	36 000 [25 000 – 50 000]	<0,1% [0,1% – 0,1%]
América Central e do Sul	1,4 milhões [1,2 milhões – 1,6 milhões]	92 000 [70 000 – 120 000]	58 000 [43 000 – 70 000]	0,5% [0,4% – 0,6%]
América do Norte	1,5 milhões [1,2 milhões – 2,0 milhões]	70 000 [44 000 – 130 000]	26 000 [22 000 – 44 000]	0,5% [0,4% – 0,7%]
Europa Ocidental e Central	820 000 [720 000 – 910 000]	31 000 [23 000 – 40 000]	8500 [6800 – 19 000]	0,2% [0,2% – 0,2%]
Leste Europeu e Ásia Central	1,4 milhões [1,3 milhões – 1,6 milhões]	130 000 [110 000 – 160 000]	76 000 [60 000 – 95 000]	0,8% [0,7% – 0,9%]
Caribe	240 000 [220 000 – 270 000]	17 000 [13 000 – 21 000]	12 000 [8500 – 15 000]	1,0% [0,9% – 1,1%]
Oriente Médio e África Setentrional	460 000 [400 000 – 530 000]	75 000 [61 000 – 92 000]	24 000 [20 000 – 27 000]	0,2% [0,2% – 0,3%]
Oceania	57 000 [50 000 – 64 000]	4500 [3400 – 6000]	1400 [<1000 – 2400]	0,3% [0,2% – 0,3%]
TOTAL	33,3 milhões [31,4 milhões – 35,3 milhões]	2,6 milhões [2,3 milhões – 2,8 milhões]	1,8 milhões [1,6 milhões – 2,1 milhões]	0,8% [0,7% -0,8%]

O relatório da UNAIDS divulgado em novembro de 2010 mostra que a epidemia da AIDS está começando a mudar de rumo, com uma diminuição no número de pessoas recém-infectadas pelo HIV e uma redução no número de óbitos relacionados à AIDS. Juntos, esses dois fatores estão contribuindo para a estabilização do número total de pessoas vivendo com HIV no mundo (UNAIDS – PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2011c). Citando especificamente a América Central e a América do Sul, a epidemia mudou pouco nos últimos anos, permanecendo relativamente estável. Estima-se que 92.000 [70.000–120.000] pessoas na região tenham sido infectadas pelo HIV no ano de 2009, em comparação aos 99.000 [85.000–120.000] de 2001 e, ainda, os óbitos relacionados à AIDS na região chegaram a 58.000 [43.000–70.000] em 2009, em comparação aos 53.000 [44.000–65.000] de 2001. Um terço de todas as pessoas vivendo com HIV nessa região mora no Brasil, onde esforços precoces e continuados de prevenção e tratamento do HIV conseguiram conter a epidemia (UNAIDS – PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2011a).

O Brasil apresenta uma taxa de prevalência estabilizada em 0,6% desde o ano 2000. Aproximadamente 630 mil pessoas vivem com HIV e, segundo parâmetros internacionalmente adotados, o Brasil apresenta uma epidemia concentrada. Em média, cerca de 30 mil novos casos de AIDS são identificados a cada ano, com números

crecentes entre mulheres e pessoas maiores de 50 anos. Observa-se uma redução de novos casos por transmissão vertical (da mãe para o bebê) em quase 50% nos últimos dois anos: 581 casos em 2004, 507 em 2005 e 320 em 2006. Esta tendência de queda vem sendo observada desde a introdução da terapia antirretroviral (ONUSIDA-BRASIL, 2011).

A estabilização da taxa média nacional de prevalência está associada a mudanças de comportamento, práticas e atitudes da população frente ao HIV. Ressalta-se também as políticas e ações específicas estabelecidas para populações mais vulneráveis ou que enfrentam situações que geram dificuldades no acesso aos serviços, e as campanhas de informação, educação e comunicação (ONUSIDA-BRASIL, 2011).

Dados do Boletim Epidemiológico AIDS 2010 reforçam tendência de queda na incidência de casos de AIDS em crianças menores de cinco anos. O resultado confirma a eficácia da política de redução da transmissão vertical do HIV. Mas, em relação aos jovens, pesquisa inédita aponta que, embora eles tenham elevado conhecimento sobre prevenção da AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis, há tendência de crescimento do HIV. Atento a essa realidade, o governo brasileiro tem desenvolvido e fortalecido diversas ações de prevenção, como a distribuição de preservativos pelo SUS e a ampliação do diagnóstico do HIV/AIDS – que é uma medida de prevenção, já que as pessoas que conhecem a sua sorologia podem tratar-se para evitar novas infecções (BRASIL, 2011).

Quanto às perspectivas futuras para a epidemia no Brasil, com base nas taxas de incidência do ano 2004 a 2005 e no crescimento da população, estima-se 220.730 casos novos de HIV até o ano 2011, sendo que entre 1980 e 2007 um total de 473.273 casos de AIDS foram notificados no Brasil. Considerando a estabilização da taxa de prevalência de HIV/AIDS, a redução da mortalidade e o crescimento da expectativa de vida, serviços de saúde tem que ser planejados para oferecer um cuidado integral para esta parte da população, tomando em conta as redes de serviço já existentes. O crescimento da taxa de incidência no Norte, Nordeste e Centro Oeste também significa um novo desafio para o combate ao HIV/AIDS no país (ONUSIDA-BRASIL, 2011).

Apesar de nenhum tratamento corrente erradicar a infecção por HIV, a terapia antirretroviral é a melhor opção para a supressão viral e tem transformado o curso da doença. Antes do desenvolvimento da terapia antirretroviral altamente ativa, a expectativa média de vida era de 12 anos, mas agora, pelo menos no mundo desenvolvido, para muitos pacientes com infecção por HIV, esta é considerada uma doença crônica gerenciável (REID; MCGRATH, 2007).

1.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Os pacientes com infecção pelo HIV são tratados com uma crescente gama de fármacos específicos contra infecções oportunistas, malignidades e contra a replicação do HIV. Inicialmente, no final dos anos 1980, a monoterapia com zidovudina era a única terapia antirretroviral disponível (LUCAS, 2001).

Os medicamentos antirretrovirais surgiram nessa época para impedir a multiplicação do vírus no organismo. Eles não destroem o vírus causador da AIDS, mas ajudam a evitar o enfraquecimento do sistema imunológico. Por isso, seu uso é fundamental para aumentar o tempo e a qualidade de vida do paciente (BRASIL, 2011).

A terapia anti-HIV específica é recomendada quando o paciente desenvolve a doença definida como AIDS: contagem de células T CD4⁺ inferior a 350 células/mm³ ou carga viral de HIV superior a 100.000 cópias/mL (CHINEN; SHEARER, 2007).

O Brasil foi um dos primeiros países a adotar políticas de saúde significativas para a melhoria do atendimento dos portadores do HIV/AIDS. Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente o coquetel antiAIDS para todos que necessitam do tratamento. Segundo dados do Ministério da Saúde, cerca de 200 mil pessoas recebem regularmente os medicamentos para tratar a doença. Atualmente, existem 19 medicamentos divididos em cinco tipos, indicados no Quadro 2 (BRASIL, 2011).

Quadro 2 – Classes de medicamentos antirretrovirais (adaptado de BRASIL, 2011)

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS		
Classe	Mecanismo de ação	Medicamentos
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA criada pelo vírus. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.	Zidovudina, Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e Tenofovir
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.	Efavirenz, Nevirapina e Etravirina

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS (continuação)		
Classe	Mecanismo de ação	Medicamentos
Inibidores de Protease	Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.	Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir
Inibidores de fusão	Impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.	Enfuvirtida
Inibidores da Integrase	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	Raltegravir

Como resultado dessa política de saúde, observa-se, no país, uma redução significativa da mortalidade e do número de internações por doenças oportunistas. Assim, o governo brasileiro poupa com internações e investe na produção local de medicamentos, fato que torna viável e eficiente o acesso ao tratamento antirretroviral a todos que precisam.

A conduta médica na infecção pelo HIV tem visto avanços nos últimos 15 anos (KUYPER *et al.*, 2011). Os inibidores de protease e os análogos não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, quando utilizados como parte da combinação do regime de medicamentos, podem suprimir a replicação viral, com a consequente reposição da contagem de células CD4⁺. Múltiplos ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia virológica e imunológica das combinações de fármacos antirretrovirais altamente ativos, pela medida da carga do RNA do HIV no plasma e pela contagem dessas células CD4⁺ (PALELLA *et al.*, 1998).

Há uma ativa pesquisa de novos agentes que podem inibir outros mecanismos do ciclo de replicação viral que incluem, por exemplo, os inibidores de maturação da partícula viral. A combinação de 3 medicamentos anti-HIV sinérgicos a partir de duas classes diferentes é conhecida como terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Protocolos HAART têm sido eficazes na redução da viremia e restauração da contagem normal de células T, com drástica redução da mortalidade e do número de infecções. No entanto,

como não erradicam o HIV precisam ser administrados continuamente (CHINEN; SHEARER, 2007).

A escolha de um esquema antirretroviral inicial é uma das decisões mais importantes enfrentadas pelos clínicos. Várias combinações de antirretrovirais tem-se demonstrado suficientemente potentes para atingir uma supressão viral na maioria dos pacientes tratados. mais importantes enfrentadas pelos clínicos. No entanto, manter a eficácia depende de outros fatores, tais como a durabilidade da supressão antiviral, a tolerância, o risco de toxicidade a longo prazo e a conveniência para o paciente (ECHEVERRÍA *et al.*, 2010).

É relevante entender também as correlações existentes entre a qualidade de vida dos pacientes e a adesão à HAART. Embora a relação entre esses dois fatores ainda não tenha sido extensamente estudada, sabe-se que a adesão à HAART melhora os resultados clínicos, controla o avanço da doença e diminui a taxa de mortalidade (CHIOU *et al.*, 2006). Em contrapartida a esses benefícios, os efeitos colaterais da HAART (fadiga, náuseas, vômitos, diarreia e lipodistrofia) contribuem para a descontinuidade da medicação, resultando em aumento da carga viral no sangue e diminuição da contagem dos linfócitos T CD4⁺. Isso pode aumentar a resistência do HIV aos medicamentos, resultando em uma falha no tratamento, infecções oportunistas e desperdício de investimento (GEOCZE *et al.*, 2010).

A adesão ao regime de tratamento é fundamental para uma terapia anti-HIV bem sucedida, e a pesquisa mostrou que a supressão duradoura do HIV requer taxas de adesão consistentes de mais de 90%. No entanto, apenas 25% dos pacientes atingem taxas de adesão de 80% ou mais (LUCAS, 2001).

Embora a terapia antirretroviral tenha contribuído significativamente para a melhora do paciente e gerenciamento da doença, sua utilização atualmente está associada com várias desvantagens e inconvenientes para o paciente. Os graves efeitos colaterais associados podem ser atribuídos às subseqüentes altas doses, essenciais para se alcançar um efeito terapêutico, devido às concentrações inadequadas do fármaco no local da ação, e/ou à baixa biodisponibilidade de vários fármacos antirretrovirais. Esses fármacos também apresentam problemas físico-químicos, tal como baixa solubilidade, que podem levar a dificuldades de formulação e biodisponibilidade (OJEWOLE *et al.*, 2008).

1.3 EFAVIRENZ

O efavirenz, ou (4S)-6-cloro-4-(2-ciclopropiletinil)-4-(trifluorometil)-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxan-2-ona (Figura), é um inibidor não-nucleosídico da transcriptase reversa (NNRTI – *non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitor*), usado especificamente no

tratamento do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) (Quadro 2) (MAHAPATRA *et al.*, 2010 e RIBEIRO *et al.*, 2007).

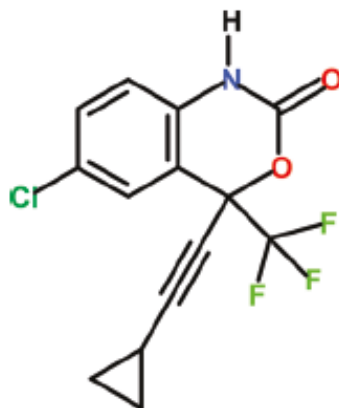


Figura 2 - Estrutura química do efavirenz (MAHAPATRA *et al.*, 2010).

É um sólido lipofílico cristalino com uma solubilidade aquosa de 0,9 µg/mL e com uma baixa taxa de dissolução intrínseca de 0,037 mg/cm²/min (MADHAVI *et al.*, 2011), cuja massa molar é 315,68 g/mol e fórmula molecular é C₉H₁₅ClF₃NO₂. Sua estrutura pode ser considerada relativamente simples, embora bastante funcionalizada. A síntese do Efavirenz envolve várias etapas consecutivas, tendo sido concluída no Departamento de Pesquisa de Processos dos laboratórios de pesquisa da Merck em Rahway, Nova Jersey, EUA, que a publicou em 1998 (BARREIRO, 2011).

O efavirenz apresenta polimorfismo, porém não há muitas informações estruturais disponíveis sobre as suas várias formas polimórficas, embora tais formas tenham sido patenteadas. De acordo com a patente da DuPont (WO 99/64405), cinco diferentes formas polimórficas (formas 1, 2, 3, 4 e 5) foram confirmadas. Esta patente informou que a forma 1 é a mais termodinamicamente estável, apresentando o maior ponto de fusão, cerca de 138-140°C, podendo as quatro outras formas serem convertidas na forma 1. Devido à sua maior estabilidade, esta é a forma comumente utilizada para formulação de medicamentos (MAHAPATRA *et al.*, 2010).

O efavirenz é metabolizado principalmente pelo CYP2B6 e, em menor grau, pelo CYP3A4 (SOYINKA; ONYEJI, 2010). Outros compostos que são substratos do CYP3A4 podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com o mesmo. A exposição ao efavirenz pode ainda ser alterada quando este é administrado com medicamentos ou alimentos que afetem a atividade do CYP3A4 (AGÊNCIA EUROPÉIA DE MEDICAMENTOS, 2011).

Estudos farmacocinéticos mostraram que: a) em pacientes infectados pelo HIV 1, a concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$), a concentração mínima ($C_{m\acute{i}n}$) e a área sob a curva (AUC) médias em estado de equilíbrio do efavirenz foram lineares com doses diárias de 200 mg, 400 mg e 600 mg; b) este liga-se intensamente (aproximadamente 99,5-99,75%) às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina, em uma proporção aproximadamente 3 vezes maior do que a fração não ligada às proteínas (livre) no plasma; e c) que tem meia-vida terminal relativamente longa, de 52 a 76 horas após doses únicas e de 40 a 55 horas após doses múltiplas. Aproximadamente 14-34 % de uma dose de efavirenz marcado radioativamente foi recuperada na urina e menos de 1 % da dose foi excretada na urina como fármaco inalterado (AGÊNCIA EUROPÉIA DE MEDICAMENTOS, 2011).

O efavirenz é usado para administração por via oral no tratamento de infecções por HIV, em combinação com inibidores de protease ou inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (MISHRA *et al.*, 2010). Os efeitos adversos normalmente descritos em triagens clínicas são os distúrbios do sistema nervoso central (tonturas, perturbações do sono, insônia), que aparecem em 8 – 40 % dos pacientes e levam à interrupção do tratamento em 2 – 11 % dos casos. A administração da medicação antes de dormir aumenta a tolerabilidade. São relatados também erupção cutânea, hiperlipidemia e, raramente, elevação dos testes de função hepática (PÉREZ-MOLINA, 2002).

Não pode ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo ou alcalóides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) uma vez que a inibição dos respectivos metabolismos pode levar a acontecimentos graves, com risco de vida, por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória (AGÊNCIA EUROPÉIA DE MEDICAMENTOS, 2011).

O efavirenz não é eficaz contra o HIV tipo 2, porque o “bolso” da transcriptase reversa desse tipo de HIV tem uma estrutura diferente, que confere resistência intrínseca à classe de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do vírus HIV tipo 1 (NNRTIs). Os NNRTIs, como o efavirenz, tem recebido recentemente grande atenção (MISHRA *et al.*, 2010).

Em associação com dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, é considerado um dos esquemas antirretrovirais de primeira linha para pacientes ainda sem nenhum tratamento. Sua eficácia virológica é comparável ou até melhor que a dos esquemas baseados em inibidores de protease. Esta estratégia terapêutica tem algumas vantagens sobre esses regimes baseados em inibidores de protease, como a diminuição da quantidade de comprimidos, melhor tolerância, menos

efeitos colaterais e menos interações, que melhoram a adesão ao tratamento (PÉREZ-MOLINA, 2002).

O efavirenz não pode ser utilizado em monoterapia para tratar o HIV nem deve ser adicionado isoladamente a um regime mal sucedido. Tal como com todos os outros inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs), quando o efavirenz é administrado em monoterapia emergem rapidamente vírus resistentes. Além disso, não é recomendada a coadministração de efavirenz com o comprimido de associação fixa que contém efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (AGÊNCIA EUROPÉIA DE MEDICAMENTOS, 2011).

A posologia recomendada para adultos, em combinação com um inibidor de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) é de 600 mg, por via oral, uma vez ao dia. O comprimido de efavirenz não é apropriado para crianças com peso inferior a 40 kg e deve ser administrado apenas a crianças capazes de degluti-lo com segurança. O efavirenz não foi adequadamente estudado em crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 13 kg e não foram encontrados relatos na literatura científica que evidenciem a dose máxima permitida (FARMANGUINHOS, 2011).

O medicamento formulado com efavirenz é comercializado sob os nomes Stocrin e Sustiva, dependendo do país. O primeiro é fabricado pela Merck Sharp & Dohme, nas seguintes apresentações: cápsulas de 200 mg, comprimidos revestidos de 600 mg e solução oral 30 mg/mL (frascos de 180mL acompanhados de seringa) (MSD-BRAZIL, 2009). Já o Sustiva é produzido pela Bristol-Myers Squibb sendo comercializado na forma de cápsulas de 50 e 200 mg e comprimidos revestidos de 600 mg (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2009).

O efavirenz está protegido pela patente PI1100250, vigente até 2012. Entretanto, em maio de 2007, o governo brasileiro decretou a licença compulsória dessa patente, possibilitando, com isso, a produção local desse fármaco e da formulação correspondente. Atualmente, os laboratórios públicos Farmanguinhos (FIOCRUZ) e Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) estão encarregados da produção do medicamento efavirenz, cujo fármaco é produzido pelas empresas Nortec Química, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA e Globe Química. O efavirenz é, ainda, objeto de outros pedidos de patente que reivindicam processos de obtenção desse fármaco, composições contendo o mesmo e seus usos (BRASIL, 2010).

1.4 SÓLIDOS ORAIS – CONSIDERAÇÕES GERAIS

A via oral é a mais frequentemente utilizada na administração de fármacos. Formas farmacêuticas orais são normalmente planejadas para obter um efeito sistêmico decorrente da absorção do fármaco por vários epitélios e mucosas do trato gastrointestinal. A via oral apresenta como desvantagem o início relativamente lento do efeito, as possibilidades de absorção irregular e a degradação de certos fármacos pelas enzimas e secreções do trato gastrointestinal. Contudo, em comparação com outras vias de administração, a via oral representa o meio mais simples, conveniente e seguro de administrar um fármaco (AULTON, 2005).

As formas farmacêuticas orais mais utilizadas são comprimidos, cápsulas, pós para ressuspensão, suspensões, soluções e, em menor grau, emulsões (AULTON, 2005). Dentre os medicamentos administrados por via oral, as formas farmacêuticas sólidas, sobretudo os comprimidos, são as mais empregadas na terapêutica, pois permitem administração de uma dose única e exata do fármaco, além de apresentarem alta produtividade e custos de fabricação relativamente baixos (LAMOLHA; SERRA, 2007). Além disso, as dificuldades de estabilidade surgem menos frequentemente com formas farmacêuticas sólidas do que com preparações líquidas; por isso, muitos novos fármacos primeiro chegam ao mercado como comprimidos ou cápsulas. Estima-se que estas constituem as formas farmacêuticas dispensadas em 70 % dos casos pela comunidade farmacêutica, sendo os comprimidos dispensados com frequência duas vezes maior do que as cápsulas (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Para se ter um efeito terapêutico eficaz, todo fármaco, independentemente da via de administração, deve ter uma solubilidade em água, mesmo que limitada (AULTON, 2005). A solubilidade em água é uma característica desejável em uma molécula, pois facilita a entrega e subsequente interação com o alvo farmacológico (HILL; YOUNG, 2010). Em formas farmacêuticas sólidas, isso quer dizer que o fármaco, primeiramente, deverá estar dissolvido para conseguir ultrapassar a membrana biológica do trato gastrointestinal, significando que processos como desintegração e dissolução devem ocorrer a partir da administração do comprimido (LIRA, 2004).

A eficácia clínica de um medicamento após a sua administração por via oral pode ser afetada por diversos fatores: inerentes ao fármaco; inerentes à forma farmacêutica (nomeadamente a sua composição, que influencia o perfil de liberação); fisiológicos (metabolização no trato gastrointestinal ou formação de complexos não-absorvíveis, eficiência do transporte através da parede do trato gastrointestinal na direção apical para basal, metabolização e/ou eliminação durante o seu trajeto para a circulação sanguínea

sistêmica); outros fatores externos como a alimentação do paciente e a administração concomitante de outros medicamentos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). O medicamento produzido deve ser estável, eficaz, atrativo, fácil de administrar e seguro (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A biodisponibilidade do fármaco é uma característica fundamental na eficácia terapêutica (BARDONNET *et al.*, 2006) e muitos fatores podem influenciar a biodisponibilidade oral de fármacos. Dentre os fatores físico-químicos característicos do próprio fármaco pode-se citar: lipofilicidade, solubilidade aquosa, pKa, tamanho molecular, arranjo tridimensional, ligação de hidrogênio, polaridade, estabilidade química e tamanho de partícula; além dos fatores fisiológicos, que também exercem influência, superfície de absorção, tempo de trânsito gastrointestinal, pH do lúmen, enzimas, estado alimentado ou jejum, doença, fluxo de água e sais biliares (UNGELL, 1997).

Através da correlação da dissolução *in vitro* com a biodisponibilidade *in vivo* e reconhecendo que a dissolução do fármaco e a sua permeabilidade gastrointestinal são os parâmetros fundamentais que controlam a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, Amidon e colaboradores (1995) propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) dos fármacos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). O BCS é uma ferramenta científica para classificar os fármacos com base em sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2011). Esta classificação é uma chave importante para prever o comportamento *in vivo* de um fármaco formulado, levando-se em conta o ensaio de dissolução *in vitro* do mesmo, sendo também decisivo no desenvolvimento de metodologias para os testes de dissolução (AMIDON *et al.*, 1995). O Quadro 3 apresenta esquematicamente as classes estipuladas por esse sistema de classificação.

Quadro 3 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica (baseada em Amidon *et al.*, 1995)

		Permeabilidade	
		Alta	Baixa
Solubilidade	Alta	Classe I	Classe III
	Baixa	Classe II	Classe IV

Um fármaco é considerado altamente solúvel quando a dose mais elevada é solúvel em menos de 250 mL de água em uma faixa de pH de 1 a 7,5; é considerado altamente permeável quando o grau de absorção em humanos é determinado a ser maior que 90% da dose administrada, com base no balanço de massa ou em comparação com uma dose intravenosa de referência; e considera-se que um medicamento está se dissolvendo rapidamente quando mais que 85 % da quantidade rotulada de fármaco dissolve-se dentro de 30 minutos, utilizando-se aparatos USP I ou II (cesta ou pá), em um volume menor ou igual a 900 mL de soluções tampão (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2011).

Os compostos que pertencem à classe I devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também, ser rapidamente transportados através da parede do trato gastrointestinal. Para os fármacos de classe II, pelo contrário, a taxa de dissolução do fármaco é certamente o principal fator limitante da sua absorção oral. Para esses fármacos deve ser possível, portanto, estabelecer forte correlação entre os resultados dos ensaios de dissolução e a taxa de absorção *in vivo* (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Os fármacos de classe II são o principal alvo de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas na dissolução e não na permeabilidade em termos de administração via oral de medicamentos. Alterações podem ser feitas na formulação do medicamento para melhorar esta solubilidade, sem partir para modificações moleculares (LIRA, 2004), muito mais complexas.

A grande maioria das novas moléculas tem por finalidade ser incorporadas em formas farmacêuticas sólidas orais que lhes permitam uma dissolução e absorção reprodutíveis e adequadas à obtenção das concentrações plasmáticas necessárias para que se alcance o efeito terapêutico pretendido. No entanto, muitas destas novas moléculas são pouco solúveis em água, apresentando uma baixa absorção após administração oral. Atualmente, apenas 8 % dos novos fármacos possuem igualmente elevada solubilidade e permeabilidade. Estima-se ainda que dos fármacos atualmente desenvolvidos, cerca de 40% tenham baixa solubilidade em água (KOCBEK *et al.*, 2006). Sendo assim, um dos maiores desafios que a indústria farmacêutica se depara hoje, consiste em desenvolver estratégias para melhorar a solubilidade destes fármacos em água, melhorando assim a sua biodisponibilidade (ALMEIDA, 2009).

O fato de que o efavirenz pertence à classe II do BCS, ou seja, apresenta baixa solubilidade em água e alta permeabilidade, somado ao fato de que os fármacos com uma taxa de dissolução intrínseca menor que $0,1 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$ têm a dissolução como uma etapa limitante na absorção, sugerem a importância do incremento de dissolução para o efavirenz (MADHAVI *et al.*, 2011). Sendo assim, sistemas alternativos que o tornem mais solúvel são essenciais para uma biodisponibilidade satisfatória.

1.5 INCREMENTO DE DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS

Atualmente, a tecnologia farmacêutica fornece muitas abordagens para melhoria da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis.

Considerando a equação de Noyes-Whitney, pode-se considerar que as principais possibilidades para melhoria da dissolução são (LEUNER e DRESSMAN, 2000; SETHIA e SQUILLANTE, 2004):

- Aumento da área superficial pela redução do tamanho de partícula do composto sólido.
- Otimização das propriedades de molhagem da superfície do composto.
- Diminuição da espessura da camada limitante (*boundary layer thickness*).
- Manutenção das condições *sink*³ para dissolução.
- Melhoria da solubilidade aparente do fármaco sob condições fisiológicas relevantes.

Destas possibilidades, alterações na hidrodinâmica são difíceis de se conseguir *in vivo* e a manutenção das condições *sink* irá depender do quão permeável ao composto é a mucosa gastrointestinal assim como da composição e do volume dos fluidos luminiais. Embora alguns esforços tenham sido empenhados para aumento na permeabilidade da mucosa gastrointestinal pelo uso de excipientes apropriados, os resultados até o momento não têm sido particularmente encorajadores (GANEM-QUINTANAR *et al.*, 1997).

Dando enfoque ao aumento da biodisponibilidade de fármacos classe II, um dos desafios mais relevantes no desenvolvimento de formulações seria incorporar tecnologias oriundas das ciências dos materiais e excipientes que se comportem como incrementadores de dissolução. Assim, maximizar a estrutura porosa de uma matriz polimérica solúvel em água ou incorporar superdesintegrantes na formulação (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000) são abordagens básicas na pesquisa em tecnologia farmacêutica em termos de aumento da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água.

Modificações físicas normalmente aumentam a área superficial, a solubilidade e/ou a molhabilidade de partículas de pó e são, portanto, focadas na redução do tamanho de partícula ou geração de estados amorfos (VOGT; KUNATH; DRESSMAN, 2008).

³Condição *sink*: O volume de solvente no sistema deve ser, pelo menos, três vezes maior que a quantidade necessária para uma solução saturada (HANSON; GRAY, 2004).

1.5.1 MOAGEM / MICRONIZAÇÃO

Poucos materiais usados na produção de medicamentos existem com o tamanho de partícula adequado, motivo pelo qual a redução do tamanho das partículas ocorre em determinado ponto da produção de uma forma farmacêutica.

A moagem é uma operação mecânica de redução do tamanho das partículas dos sólidos. A área de superfície por unidade de massa, conhecida como superfície específica, aumenta com a diminuição do tamanho de partícula, afetando a eficácia terapêutica dos compostos medicamentosos que possuem baixa solubilidade nos líquidos orgânicos, pelo aumento da área de contato entre o sólido e o líquido dissolvente. Por exemplo, foi demonstrado um aumento da ação antisséptica da pomada de calomelanos quando o tamanho das partículas do fármaco foi reduzido. As propriedades de um sólido determinam a sua capacidade para resistir à redução de tamanho. As especificações de um produto determinam a escolha do tipo de moinho e a natureza física do material determina o processo de moagem. A moagem pode alterar a estrutura cristalina e provocar alterações químicas em alguns materiais (PARROTT, 2001).

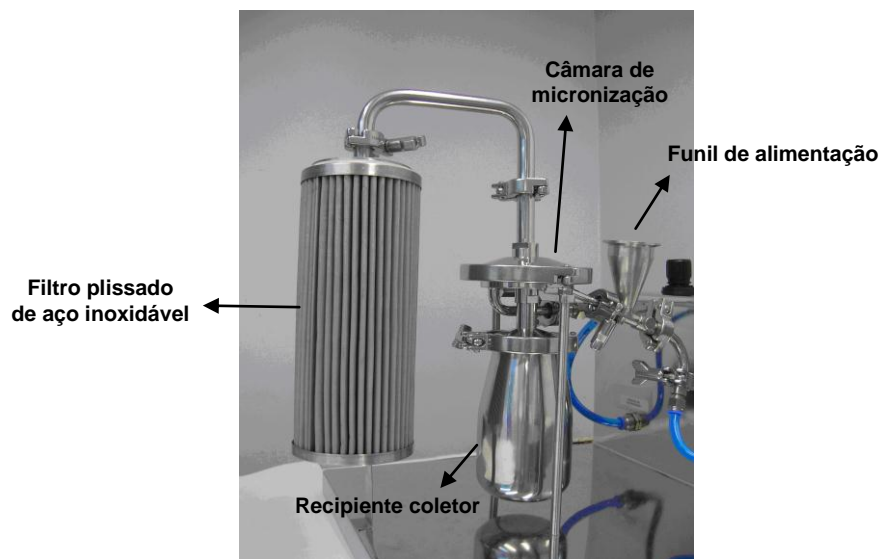
A redução do tamanho de partícula pode ser alcançada por micronização, que é feita através de técnicas de moagem (ALMEIDA, 2009). A micronização refere-se à redução do pó para tamanhos de partícula de cerca de 10 μm ou menos.

Esse processo rápido e relativamente eficiente emprega uma usina de energia de fluidos que reduz o tamanho das partículas por impacto e atrito com uma corrente de ar de alta velocidade. A micronização ocorre de imediato devido às colisões em alta velocidade entre as partículas em suspensão dentro do fluxo de ar (OMELCZUK; WANG; POPE, 1997). No micronizador, o material é suspenso e transportado a alta velocidade, em uma corrente de ar ou vapor, o qual passa por aspersores a pressões da ordem das 100 a 150 libras por polegada quadrada (psi). A turbulência violenta do ar, ou do vapor, reduz o tamanho das partículas, sobretudo devido ao atrito entre elas, mas também com as paredes do equipamento. O ar é normalmente usado, pois a maioria dos produtos farmacêuticos apresenta um ponto de fusão baixo ou é termolábil (PARROTT, 2001).

Na Figura 3 é apresentado o micronizador utilizado neste trabalho e o esquema de funcionamento desse tipo de equipamento. O micronizador é alimentado perto do fundo (A) e à medida que o ar comprimido passa através dos aspersores (B), o material é atirado para fora contra a parede da câmara de micronização (C), bem como outras partículas existentes na câmara. O ar move-se a velocidade elevada em uma trajetória elíptica carregando partículas finas que atravessam a saída sendo descarregadas (D) para dentro de um ciclone separador sendo então recolhidas em um coletor. As partículas maiores são levadas pela

força centrífuga para a periferia onde são expostas à ação de atrito. A concepção do micronizador faz com que haja separação das partículas no interior do equipamento, sendo as partículas mais finas e leves descarregadas enquanto que as partículas mais pesadas e maiores, sob o efeito da força centrífuga, ficam retidas até serem reduzidas a um tamanho menor. Os micronizadores reduzem as partículas a tamanhos de 1 a 20 μm (PARROTT, 2001).

(a)



(b)

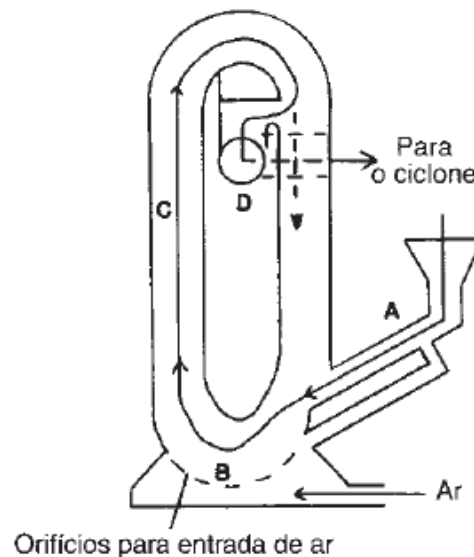


Figura 3 – Micronizador Zelus Ultra Jet 50 (a) e esquema de funcionamento de um micronizador (b) (ver texto para explicação das referências A a D) (adaptado de PARROTT, 2001).

Esse processo é usado para maximizar a área superficial das partículas, a fim de melhorar a taxa de dissolução e a biodisponibilidade de um fármaco pouco solúvel em água. Apesar da micronização oferecer esta vantagem, pode ocasionar problemas de processamento da formulação, por causa da baixa densidade e das propriedades de fluxo ruins do pó obtido, em comparação aos pós moídos de forma convencional (OMELCZUK; WANG; POPE, 1997).

Muitos estudos fazem uso desta técnica para incremento de dissolução e melhoria de biodisponibilidade. Nokhodchi e colaboradores (2009), entretanto, propuseram seu uso para a formulação de sistemas de liberação sustentada. Eles realizaram comoagem de teofilina com estearato de magnésio em moinho de bolas, demonstrando o efeito do processo na liberação do princípio ativo.

1.5.2 DISPERSÕES SÓLIDAS

O termo dispersão sólida é definido por Chiou e Riegelman (1971) como a dispersão de um ou mais princípios ativos (fármacos) em um carreador inerte no estado sólido, preparado pelos métodos do cossolvente, fusão ou variante de ambos. Alguns autores chamam as dispersões sólidas de coprecipitados. Vários carreadores foram propostos para este tipo de abordagem, mas os mais utilizados são os polímeros hidrossolúveis como polietilenoglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e seus derivados com ligações cruzadas (LEUNER e DRESSMAN, 2000). São geralmente formadas por uma solução fármaco/excipiente, por evaporação do solvente ou a partir de uma fusão fármaco/excipiente homogênea, por extrusão (SHANBHAG *et al.*, 2008).

Estes sistemas em formas farmacêuticas têm sido considerados como sistemas pelos quais a liberação *in vivo* do fármaco é maior em relação à forma farmacêutica convencional, com implicações concomitantes para a liberação *in vivo* (CRAIG *et al.*, 2002). As dispersões sólidas tem sido amplamente utilizadas para melhorar a taxa de dissolução, solubilidade e absorção oral de fármacos pouco solúveis em água. Em trabalhos anteriores, o tamanho de partícula dos fármacos foi reduzido, a molhabilidade e a dispersibilidade foram aumentadas e, portanto, a dissolução foi significativamente melhorada (EL-BADRY; FETIH; FATHY, 2009).

Existem diferentes tipos de sistemas de dispersão sólida, classificados com base no estado físico do fármaco e do carreador no sistema. Pode ser uma solução sólida amorfa ou cristalina, uma dispersão de partículas do fármaco amorfo ou cristalino em uma matriz

carreadora amorfa ou cristalina, ou uma combinação de solução e dispersão de sólidos (CHEN *et al.*, 2004).

Os fatores pelos quais o fármaco teria sua solubilidade aumentada através de dispersões sólidas seriam (LIRA, 2004):

- Aumento da solubilidade se a maioria das partículas do fármaco estiver sob a forma de cristais extremamente pequenos.
- Possível efeito solubilizador do carreador no fármaco na camada de difusão do sistema, pois o carreador solubiliza-se imediatamente no meio aquoso, deixando o fármaco em contato com a água por mais tempo.
- A ausência de agregados. Os pós micronizados possuem tendência a agregação, o que constitui a principal desvantagem destes.
- Aumento da molhabilidade do fármaco.
- Cristalização do fármaco (precipitação) em uma forma polimórfica metaestável ou ainda amorfa na matriz carreadora, fenômeno este ligado ao uso de polímeros hidrossolúveis que possam formar ligações de hidrogênio com o fármaco.

As dispersões sólidas tem sido objeto de investigação por várias décadas como um meio para melhorar a biodisponibilidade de compostos Classe II do BCS (SHANBHAG *et al.*, 2008).

1.5.3 SPRAY DRYING

O termo *spray drying* significa secagem por aspersão ou por nebulização. É um processo de secagem utilizado em diversas indústrias de processamento e, da mesma forma que já abordado anteriormente, é um termo de uso comum entre profissionais da área técnico-científica e será, por conta disso, aqui também usado em Inglês pois não prejudica a compreensão do texto.

É um processo de fabricação amplamente utilizado que usa a fase aerossol para obtenção de partículas secas. A tecnologia tem sido aplicada em muitas áreas, incluindo os alimentos, os produtos farmacêuticos, cerâmicas, polímeros e na indústria química (VEHRING; FOSS; LECHUGA-BALLESTEROS, 2007). Na indústria farmacêutica é comumente usado para várias substâncias, como antibióticos, vitaminas, vacinas, enzimas, plasma, substitutos do plasma e excipientes, bem como para a preparação de microcápsulas e formulações de liberação modificada (MILLQVIST-FUREBY; MALMSTEN; BERGENSTAHL, 1999).

A técnica de *spray drying* é comumente usada industrialmente porque os pós obtidos satisfazem os mais elevados padrões de qualidade com relação a distribuição granulométrica, homogeneidade e forma. Pela modificação da operação de secagem, é possível controlar as propriedades das partículas obtidas para direcionar a melhoria da biodisponibilidade do fármaco (SAHOO *et al.*, 2010). Essas partículas devem ser capazes de estabilizar o ingrediente farmacêutico ativo e dar estabilidade física para a forma farmacêutica durante o armazenamento. Elas devem ter propriedades adequadas de fluxo e dispersibilidade (VEHRING; FOSS; LECHUGA-BALLESTEROS, 2007).

Sua eficácia está baseada no princípio do aumento da área de contato entre o material a ser seco e o agente dessecante, ou seja, o ar quente. Como este princípio atua na secagem por nebulização pode ser entendido considerando-se uma esfera como a forma que o material toma quando é atomizado por um bico de “*spray*”. Naturalmente, apenas a área de contato não é suficiente para assegurar boa secagem, fazendo-se necessário fornecer a energia para vaporização e também suficiente ar dessecante para absorver toda a umidade (LABMAQ DO BRASIL, 2008). A Figura 4 apresenta a estrutura básica de funcionamento de um sistema de *spray drying*.

(a)



(b)

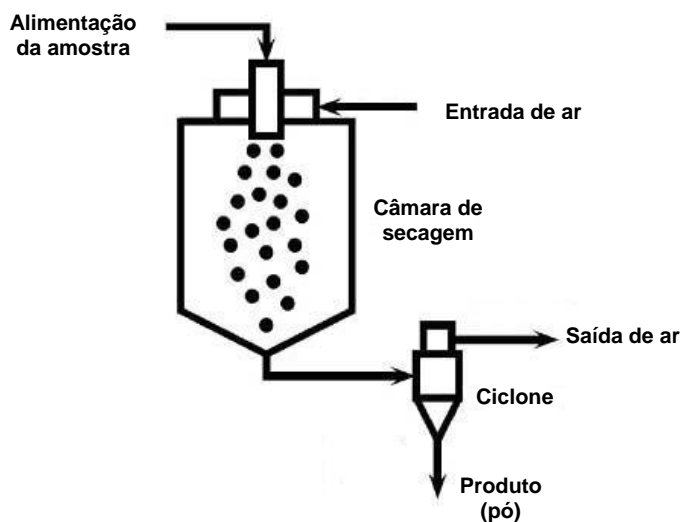


Figura 4 – Secador por nebulização mini “*spray dryer*” modelo MSD 1.0 (a) (LABMAQ DO BRASIL, 2011) e esquema de funcionamento do equipamento (b) (adaptação de CHEC RESEARCH CENTER, 2011).

1.5.4 OUTROS SISTEMAS

1.5.4.1 INCLUSÃO EM CICLODEXTRINAS

Os complexos de ciclodextrinas representam sistemas muito importantes para a tecnologia farmacêutica (CASTRO *et al.*, 2010). As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos compostos de pelo menos seis unidades de D(+)-glucopiranosose ligadas por ligações α -(1-4). Tem estruturas bastante rígidas, estabilizadas por ligações de hidrogênio, sem livre rotação nas ligações α -(1-4), formando assim moléculas em formato de cone. Essas moléculas possuem uma superfície externa hidrofílica (todos os grupos hidroxila do anel estão localizados no exterior do cone) e um interior hidrofóbico (existem esqueletos de carbono com átomos de hidrogênio e pontes de oxigênio no interior da cavidade). Os pares de elétrons não ligados das ligações de oxigênio são voltados para dentro da cavidade gerando uma alta densidade eletrônica (CAL; CENTKOWSKA, 2007).

A α -, β - e γ -ciclodextrina são as ciclodextrinas naturais mais comuns. Por causa de seus diferentes diâmetros de cavidade interna, cada ciclodextrina apresenta um diferente grau de encapsulação molecular. Elas têm sido utilizadas para a modificação de propriedades físicas, químicas e biológicas de moléculas. No âmbito da indústria

farmacêutica, as ciclodextrinas têm sido reconhecidas como potentes candidatas a superar propriedades indesejáveis de determinados fármacos através da formação de complexos de inclusão (UEKAMA; HIRAYAMA, 2008).

Recentemente, uma série de novas formas de dosagem tem sido desenvolvida como sistemas de liberação de fármacos. Para a concepção de tais formas avançadas, vários tipos de derivados de ciclodextrinas têm sido preparados para ampliar as propriedades físico-químicas e a capacidade de inclusão das ciclodextrinas naturais como novos carreadores de fármacos (UEKAMA; HIRAYAMA, 2008).

Ciclodextrinas hidrofílicas tem sido propostas como moduladores da taxa de liberação de fármacos a partir de sistemas baseados em diferentes tipos de polímeros. Têm sido utilizadas por afetar as propriedades de transporte do fármaco uma vez incorporado em plataformas poliméricas como hidrogéis, géis e matrizes hidrofílicas erosíveis, bem como microsferas biodegradáveis (MIRO *et al.*, 2009).

Miro *et al.* (2009) utilizaram ciclodextrinas para modular a taxa de liberação do diclofenaco incorporado em matrizes hidrofílicas para administração oral. Makhlof *et al.* (2008) alcançaram resultados positivos na obtenção de nanocristais de indometacina com melhor taxa de dissolução que o pó comercial utilizando as ciclodextrinas como estabilizadores da preparação. Mais recentemente, Miyamoto *et al.* (2011) utilizaram-nas para complexação do ácido arúndico, um novo agente para doenças neurodegenerativas, obtendo melhorias significativas nas propriedades físico-químicas do fármaco, como solubilidade em água e o sabor amargo e irritante.

1.5.4.2 MICELAS POLIMÉRICAS

A baixa permeabilidade do fármaco através da mucosa gastrointestinal e/ou a baixa solubilidade em água são fatores de importância central, que limitam a absorção do fármaco e contribuem para diminuir sua biodisponibilidade. As micelas poliméricas, que formam as macromoléculas anfifílicas, podem atuar como veículos para a liberação oral desses fármacos (GAUCHER *et al.*, 2010).

Micelas poliméricas são conjuntos de macromoléculas formados a partir de copolímeros em bloco ou enxertos de copolímeros que possuem um núcleo esférico interno e uma camada externa. Fármacos hidrofóbicos são fisicamente incorporados aos núcleos internos das micelas poliméricas por ligações hidrofóbicas. Devido às suas vantagens, tais como tamanho muito pequeno na faixa de 10 – 100 nm e a alta estabilidade estrutural, carreadores de micelas poliméricas têm sido ativamente aplicados no direcionamento de

fármacos, encontrando sucesso particularmente na vetorização de tumores (HARADA *et al.*, 2011).

Vários sistemas desse tipo estão sendo investigados como meios para melhorar a administração oral de fármacos hidrofóbicos. Resultados satisfatórios foram encontrados para a anfotericina B (CHOI *et al.*, 2008), ciclosporina A (FRANCIS *et al.*, 2003), sagopilona (RICHTER *et al.*, 2010), fármacos antineoplásicos (SHIN *et al.*, 2009) e também para o efavirenz (CHIAPPETTA *et al.*, 2010 e 2011).

As micelas poliméricas estão entre as mais versáteis ferramentas da nanotecnologia para aumentar a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água classificados dentro da classe II do BCS (CHIAPPETTA *et al.*, 2011).

1.5.4.3 NANOSSUSPENSÕES

Nanossuspensões são dispersões líquidas que consistem de nanopartículas sólidas do fármaco estabilizadas por polímeros e/ou surfactantes (SINGARE *et al.*, 2010). Nanossuspensões em veículos aquosos e não aquosos podem ser produzidas pelos processos *bottom-up*, por exemplo, precipitação, ou *top-down*, por exemplo, moagem úmida (DOLENC *et al.*, 2009). A tecnologia *bottom-up* envolve a dissolução do fármaco em um solvente que é então adicionado a um não-solvente para precipitar os cristais. A abordagem do *top-down* depende do atrito mecânico para processar partículas cristalinas grandes em nanopartículas, incluindo as tecnologias de homogeneizadores de alta pressão em água e em meios não aquosos e a combinação de precipitação e homogeneização de alta pressão (SINGARE *et al.*, 2010).

Este tipo de formulação tem sido aplicado com sucesso para resolução de problemas de formulação de fármacos pouco solúveis em água (DOLENC *et al.*, 2009). Kayser *et al.* (2003) formularam nanossuspensão de anfotericina B para administração oral encontrando resultados positivos *in vivo*. Gao *et al.* (2011) usaram a tecnologia de nanossuspensão para preparar formulação de quercetina estável quimicamente, tendo alcançado significativa melhoria na taxa de dissolução com as técnicas testadas. Nanossuspensões de celecoxibe também foram formuladas com diferentes estabilizadores e os resultados de dissolução e de força de compressão para os comprimidos preparados posteriormente foram muito melhores que os obtidos para o fármaco micronizado (DOLENC *et al.*, 2009).

1.5.4.4 FORMULAÇÕES LIPÍDICAS

Nos últimos anos, uma das abordagens mais populares para melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água tem sido o uso de sistemas de liberação baseados em lipídeos, incluindo soluções/suspensões oleosas, emulsões ou sistemas de liberação auto-microemulsificantes (HAN *et al.*, 2009). Lipossomas, microesferas, nanopartículas sólido-lipídicas e cubossomas também são exemplos desses sistemas, que se vem tornando populares como carreadores de fármacos pela habilidade de ultrapassar algumas das barreiras químicas e físicas mais resistentes associadas com a absorção de fármacos (PRABHU; ORTEGA; MA, 2005).

Formulações orais baseadas em lipídeos têm sido vendidas por mais de duas décadas e compreendem cerca de 2 a 4% dos medicamentos comercialmente disponíveis em mercados como o do Reino Unido, Estados Unidos e Japão (HAUSS, 2007). O sucesso desses sistemas deve-se à seleção de um veículo apropriado e a um planejamento racional de liberação (HAN *et al.*, 2009). Uma grande variedade de triglicerídeos, glicerídeos parciais, ésteres semi-sintéticos oleosos e ésteres surfactantes semi-sintéticos não-iônicos estão disponíveis como excipientes (POUTON; PORTER, 2008).

Essas formulações são classificadas em quatro diferentes tipos de acordo com o Sistema de Classificação de Formulações Lipídicas (LFCS) (POUTON; PORTER, 2008).

Há evidências na literatura de que os sistemas baseados em lipídeos têm sido utilizados com sucesso para melhorar a biodisponibilidade de moléculas classe II. Os mecanismos propostos para essa melhoria incluem aumento da molhabilidade de sólidos hidrofóbicos resultando em melhoria na dissolução, aumento da taxa de dissolução dentro do ambiente aquoso a partir de gotículas oleosas de alta área superficial, promoção da absorção por vias lipídicas intrínsecas, aumento da atividade termodinâmica pela supersaturação do ambiente aquoso do trato gastrointestinal e redução do tamanho de partícula a um tamanho molecular, levando a solução sólida com o carreador (PRABHU; ORTEGA; MA, 2005).

Foram citados apenas alguns exemplos de sistemas de incremento de dissolução de fármacos dentro de um vasto universo de possibilidades oferecido pela tecnologia farmacêutica. No presente estudo, o efavirenz, um composto lipofílico e pouco solúvel em água, foi introduzido juntamente com carreadores hidrofílicos em sistemas de incremento de dissolução preparados pelas técnicas de micronização e *spray drying*. O próximo item visa apresentar algumas das tentativas já mencionadas na literatura referentes a sistemas de liberação modificada de efavirenz.

1.6 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE EFAVIRENZ

Poucos estudos têm sido relatados na literatura voltados para formulações diferenciadas de efavirenz. E, dentre eles, a maioria ainda não foca exatamente no conceito de incremento de dissolução. Abaixo são relatados alguns dos artigos encontrados na literatura com este enfoque.

Destache *et al.* (2009) prepararam nanopartículas de ritonavir, lopinavir e efavirenz pela técnica de homogeneização água-óleo-água (A-O-A). Foram utilizados como polímeros PLGA (poli(ácido lático-co-glicólico)), PVA (poli(álcool vinílico)) e Poloxamer-127 (um copolímero em bloco à base de óxido de etileno e óxido de propileno). Os resultados mostraram que foi possível obter nanopartículas contendo os três princípios ativos e demonstram que o sistema obtido é uma boa alternativa para a administração intravenosa no caso de pacientes não aderentes ao tratamento. Além disso, o sistema prolongou a liberação dos ativos para 28 dias, tendo as partículas penetrado os macrófagos sem causar toxicidade a tais células. Este trabalho, entretanto, além de não ser específico quanto ao efavirenz, uma vez que estão envolvidos outros princípios ativos, também não dá enfoque ao perfil de dissolução obtido.

Yang, Grey e Doney (2010) prepararam formulações de efavirenz disperso em PVP (poli(vinilpirrolidona)) através de secagem por aspersão (*spray drying*) de uma solução metanólica, formando, na verdade, soluções sólidas, nas quais o fármaco encontrava-se amorfizado na matriz polimérica. Foi realizado um estudo de estabilidade para validação de um novo modelo preditivo para estabilidade de recristalização desse tipo de sistema. Demonstrou-se que, dentre três fatores estudados (umidade, temperatura e concentração do polímero), a concentração de dispersante (PVP no caso em questão) foi aquele que maior influência exerceu. No caso de temperatura e umidade, a porcentagem final de fármaco recristalizado era a mesma, independente dessas constantes. Comprovou-se, entretanto, uma correlação direta entre a quantidade de polímero presente no sistema e a porcentagem de recristalização de efavirenz. Não houve, todavia, nenhuma avaliação do perfil de dissolução do sistema formado. Além disso, sistemas amorfizados, como o próprio trabalho busca avaliar, são inerentemente instáveis, podendo acarretar diminuição da dissolução ao longo do tempo, contrariamente a eventuais resultados iniciais positivos.

Madhavi e colaboradores (2011) preparam dispersões sólidas à base de PEG, sendo que houve um incremento significativo de dissolução. Os resultados, entretanto, não foram mais positivos, pois a porcentagem final dissolvida não atingiu 100%, sendo 72,9% o maior valor já em 100 minutos de dissolução. Os autores atribuem os resultados à amorfização do fármaco, mas não há dados comprobatórios para esta hipótese. Como já discutido

anteriormente, fármacos amorfos podem recristalizar e os resultados ao longo da estabilidade podem reduzir significativamente.

Chadha e colaboradores (2011) prepararam complexos efavirenz:ciclodextrinas para posterior incorporação em uma matriz no intuito de melhorar a dissolução e também mascarar o sabor do ativo. Foram avaliados diferentes métodos para preparo dos complexos e também diversas matrizes (PVP, Tween 80, HPMC, PEG e poloxâmero) para adição dos mesmos. Mostrou-se que a solubilidade de efavirenz em PVP foi superior a todas as outras, corroborando a escolha dos excipientes utilizados neste projeto de dissertação.

De todos os trabalhos disponíveis, o nível de comprovação de benefício em termos de dissolução não é claramente exposto. Alguns dos trabalhos também não são industrialmente viáveis, sendo que a presença de solventes orgânicos é sugerida (CHADHA *et al.*, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de coprocessados é atraente em termos tecnológicos devido à facilidade de processamento e à possibilidade de aumento da biodisponibilidade do fármaco. A veiculação de efavirenz nesses sistemas apresenta-se como uma boa estratégia para o tratamento da AIDS, podendo o incremento de dissolução acarretar diminuição de dosagem com manutenção dos efeitos clínicos e terapêuticos e, conseqüentemente, diminuição de efeitos colaterais.

Além disso, não existem muitos estudos na literatura sobre tentativas de incremento de dissolução de efavirenz, como discutido anteriormente. Dentre os estudos disponíveis, não há relatos de estudos completos, com formulação, caracterização e avaliação biológica das formulações. Há ainda possíveis contestações sobre a viabilidade industrial dos sistemas propostos. Algumas patentes foram publicadas focando nas alterações polimórficas do ativo, mas não há comprovação clara de melhoria de dissolução.

Novas formulações à base de efavirenz podem ser de grande motivação para a indústria farmacêutica, particularmente no caso brasileiro após a publicação do licenciamento compulsório do medicamento em 2007.

Dois tecnologias são propostas no presente trabalho: comicronização e dispersão/secagem por *spray-drying*.

A micronização é o processo que está sendo utilizado comercialmente para fornecimento de efavirenz pelas farmoquímicas brasileiras, como pó micronizado. É um processo dominado do ponto de vista tecnológico, contando com a vantagem de ser realizado a seco e ter escalonamento industrial. Jain e colaboradores (2008) já haviam demonstrado o efetivo impacto da comicronização na redução do tamanho de partícula de fármacos pobremente solúveis. Este trabalho demonstrou o impacto da comicronização frente à micronização do fármaco puro. Os autores ainda relataram que a micronização de fármacos de baixa solubilidade sozinhos pode gerar superfícies hidrofóbicas e pobremente molháveis. Os excipientes utilizados na comicronização aderem-se à superfície do fármaco, facilitando a molhabilidade e dissolução do mesmo. Este trabalho, juntamente com tantos outros já mencionados, embasa a proposta desta dissertação em relação à comicronização.

Além disso, Zimmermann e colaboradores (2009) relataram a influência da adsorção de excipientes na dissolução de sistemas particulados. Segundo os autores, agentes anfífilos, como os surfactantes, podem adsorver suas partes hidrofóbicas nas superfícies do fármaco e interagir com o meio de dissolução através da parte hidrofílica de suas cadeias. Esta configuração reduziria o ângulo de contato com o meio de dissolução e, enfim, aumentaria a dissolução.

Por tudo isso, o PVP e o LSS foram os excipientes propostos para uso nessa dissertação.

A secagem por aspersão é outra tecnologia utilizada para coprocessamento de fármacos, sendo que, na grande maioria dos casos mencionados na literatura, o solvente utilizado para preparo da amostra é orgânico, até porque os trabalhos são realizados com a solubilização do fármaco previamente à secagem. A proposta em tela visa o processamento utilizando água como solvente, uma vez que o uso industrial de solventes orgânicos é cada vez mais contra-indicado por diversos fatores (risco de explosão, potenciais problemas ocupacionais e também resíduos no produto que sejam tóxicos para aplicação humana). A água, por sua vez, é atóxica, não-inflamável e de menor custo. As amostras preparadas com solubilização geram, muitas vezes, sistemas amorfos, os quais são instáveis e tendem a recristalizar. O uso de água não tende a gerar este tipo de sistema, mais uma vez podendo aumentar a molhabilidade e dissolução do fármaco, sem acarretar problemas de estabilidade. A tecnologia de *spray drying* também é de amplo uso industrial, inclusive na área farmacêutica, tanto para o preparo de princípios ativos quanto de excipientes.

Ambos os sistemas, portanto, apresentam inúmeras vantagens, com o potencial de incremento de dissolução acoplado à viabilidade industrial.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar sistemas coprocessados de efavirenz com lauril sulfato de sódio (LSS) e poli(vinilpirrolidona) K-30 (PVP) para incremento de sua propriedade de dissolução.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos dessa dissertação foram:

- Processar efavirenz por meio de comicronização e secagem por aspensão (*spray drying*) para incremento de dissolução do insumo farmacêutico ativo.
- Avaliar as propriedades físico-químicas dos sistemas formados em relação a: cristalinidade, morfologia e tamanho de partícula.
- Avaliar as propriedades de dissolução por meio de dissolução por dispersão.
- Comparar os resultados dos insumos produzidos pelas diferentes técnicas e pelos diferentes dispersantes buscando uma alternativa industrialmente viável para processamento do fármaco.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Reagentes e matérias-primas

- Efavirenz (por questões éticas, não serão aqui detalhadas informações sobre fabricante ou lote deste insumo)
- PVP K-30 (Jlaozuo Meida Fine Chemicals – L. 20070803)
- Lauril sulfato de sódio (Vetec – L. 1101696)
- Acetonitrila (TEDIA – Grau HPLC – L. 1101491)

4.1.2 Equipamentos e acessórios

- Balança analítica *APX 200* – Denver Instrument
- Balança de precisão *BG 2000* - Gehaka
- Agitador magnético
- Placa de agitação magnética (IKA® C-MAG HS 7)
- Micronizador Zellus – Modelo Ultra Jet 50
- Secador por nebulização *Mini “Spray Dryer”* Modelo MSD 1.0 – LABMAQ do Brasil
- Dissolutor Distek 6100 Series
- Seringas descartáveis de 10mL
- Membrana filtrante 0,45 µm MILLIPORE
- Micropipeta (eppendorf *Research* – 1000 µL)
- Ultra Turrax (Ika® T18 basic)
- Espectrofômetro UV *Genesys 10uv Scanning* – Thermo Scientific
- Prensa Hidráulica (PHS 15t SCHULZ)
- Infravermelho (*Prestige FTIR 8000* Shimadzu)
- Difrátômetro de raios-X (*Modelo Miniflex* Rigaku)
- Calorímetro Exploratório Diferencial (DSC modelo 822° Mettler Toledo)
- Analisador Termogravimétrico (TGA/SDTA modelo 851° Mettler Toledo)
- Microscópio eletrônico de varredura - Zeiss EM 906

4.2 MÉTODOS

4.2.1 PREPARAÇÃO DOS COPROCESSADOS

4.2.1.1 COMICRONIZAÇÃO

Neste método, fármaco e carreador foram misturados manualmente em saco plástico nas devidas proporções e a mistura passou pelo processo de micronização. Os carreadores utilizados foram o lauril sulfato de sódio (LSS) ou a poli(vinilpirrolidona) K-30 (PVP) e, ainda, o fármaco e os carreadores não processados também foram micronizados para efeitos de comparação.

As proporções EFA:LSS testadas foram (1:1), (1:0,50), (1:0,25) e (1:0,10), e as proporções EFA:PVP foram (1:1), (1:0,50) e (1:0,25). Pressões de processo em torno de 4,0 Kgf/cm² e de arraste em torno de 6,0 Kgf/cm² foram ajustadas no equipamento para a micronização das amostras.

4.2.1.2 SPRAY DRYING

Neste método, o carreador (LSS ou PVP) foi dissolvido em água e o fármaco foi disperso nessa solução, sob agitação magnética. O sistema foi, então, homogeneizado em Ultra Turrax por aproximadamente 30 minutos e logo após submetido à técnica de *spray drying*. Durante a secagem, o sistema foi mantido sob agitação para evitar a deposição do fármaco. As proporções fármaco:carreador testadas foram (1:0,50), (1:0,25) e (1:0,10); utilizando-se 30 g de fármaco na formulação e considerando-se que a mesma deveria ter 20% de sólidos no total. No caso do *spray drying* esperava-se resultados de melhoria de dissolução do Efavirenz em menores proporções de carreador hidrossolúvel, pois o fármaco estaria disperso em uma solução desse carreador e o equipamento possibilita a obtenção de partículas esféricas, o que, teoricamente, facilitaria o processo de dissolução pela maior área superficial da partícula formada.

As temperaturas de entrada e saída do ar utilizadas no processo foram de 110 ± 5°C e 60 ± 5°C, respectivamente, a vazão da amostra foi de 0,40 L/h e o bico de aspersão usado

foi o de 1,2 mm. Formulações apenas com os carreadores, sem o fármaco, também foram processadas pelo mesmo método para efeitos de comparação.

4.2.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COPROCESSADOS

4.2.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para realização da MEV seguiu-se o método da análise direta do material. Para isso, os diferentes compostos analisados foram espalhados sobre fita de carbono fixada em suportes para microscopia. Foi realizada então a etapa de recobrimento da amostra com ouro sob vácuo e em atmosfera de argônio, e foi feita então a observação no microscópio eletrônico de varredura (modelo Zeiss EM 906).

4.2.2.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

As análises foram conduzidas em espectrofotômetro *Prestige FTIR 8000* Shimadzu aplicando a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e as posições das bandas nos espectros foram apresentadas em número de ondas (ν) cuja unidade é o centímetro inverso (cm^{-1}) e as intensidades das bandas estão expressas como transmitância (T). Foram pesados aproximadamente 3 mg de amostra, que foi misturada com brometo de potássio previamente seco a 105°C por 3 horas, em uma proporção de 10%. A mistura foi compactada em prensa hidráulica sob 10 T de pressão por 1 minuto e a pastilha obtida foi utilizada para leitura no equipamento.

4.2.2.3 Análise Térmica

4.2.2.3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises foram realizadas em um calorímetro exploratório diferencial (DSC) modelo 822^e da Mettler Toledo. As amostras foram pesadas e encapsuladas em cadinhos

de alumínio com tampa de alumínio furada. As curvas de DSC foram obtidas a uma taxa de aquecimento de 10°C/min, em uma faixa de temperatura de 25°C a 250°C.

4.2.2.3.2 Análise Termogravimétrica (TGA)

As análises foram realizadas em um analisador termogravimétrico (TGA) modelo 851^e da Mettler Toledo. Cerca de 10 mg das amostras foram pesados e encapsulados em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio furada. As curvas de TGA foram obtidas a uma taxa de aquecimento de 10°C/min, em uma faixa de temperatura de 25°C a 300°C.

4.2.2.3.3 Termomicroscopia (HSM)

As análises foram realizadas utilizando-se um célula de aquecimento modelo FP 82 e um controlador de temperatura modelo SP 90, ambos da Mettler Toledo, acoplados a um microscópio Olympus modelo BX 50. As imagens foram obtidas a uma taxa de aquecimento de 10°C/min, em uma faixa de temperatura de 30°C a 200°C.

4.2.2.4 Difratometria de Raios-X (DRX)

O difratômetro de raios-X trabalhou com uma diferença de potencial no tubo de 30 kV e corrente elétrica de 15 mA. A varredura foi realizada na faixa 2 θ de 2° a 40°, com velocidade de goniômetro de 0,05°/seg. A radiação utilizada foi de CuK α com comprimento de onda no valor de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

4.2.2.5 Dissolução por Dispersão

Nesta técnica analítica, o pó da amostra em quantidade equivalente a 600 mg de fármaco, dosagem utilizada nas formulações presentes no mercado, foi inserido na cuba, mantendo-se o meio em agitação, 50 rpm, utilizando-se aparato pá (tipo 2 – USP), como

corriqueiramente utilizado para a dissolução de formas farmacêuticas sólidas. O volume de meio de dissolução utilizado foi de 900 mL e o mesmo foi mantido a $37,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$, sendo composto de solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 0,5 %. As coletas foram realizadas em 5, 10, 15, 30 e 45 minutos, sendo as alíquotas filtradas em filtros de $0,45 \mu\text{m}$. Tais alíquotas foram de 10 mL e tiveram que ser diluídas para leitura no espectrofotômetro UV a 248 nm, comprimento de onda mais adequado verificado através de varredura (Figura 5). Não foi feita reposição do meio de dissolução. A curva de calibração linear do efavirenz, realizada com o próprio fármaco, foi feita com sete pontos com concentrações entre 0,04 e 0,24 mg/mL. Foi necessário diluir o fármaco em acetonitrila na preparação da solução-mãe. Posteriormente, na preparação das diluições, o volume dos balões volumétricos foi completado com meio de dissolução. A leitura das diluições foi realizada em espectrofotômetro UV a 248 nm. Na Tabela 1 estão relacionados os parâmetros da análise. Os cálculos de porcentagem de fármaco dissolvida foram realizados de maneira cumulativa ao longo do tempo.

Tabela 1 - Parâmetros de análise da dissolução por dispersão

Parâmetro	Especificação
Meio de dissolução	Solução aquosa de LSS a 0,5%
Volume de meio	900 mL
Temperatura	$37^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ\text{C}$
Volume da alíquota	10 mL
Aparato	Pá (aparato 2 – USP)
Rotação	50 rpm
Reposição de meio	Não

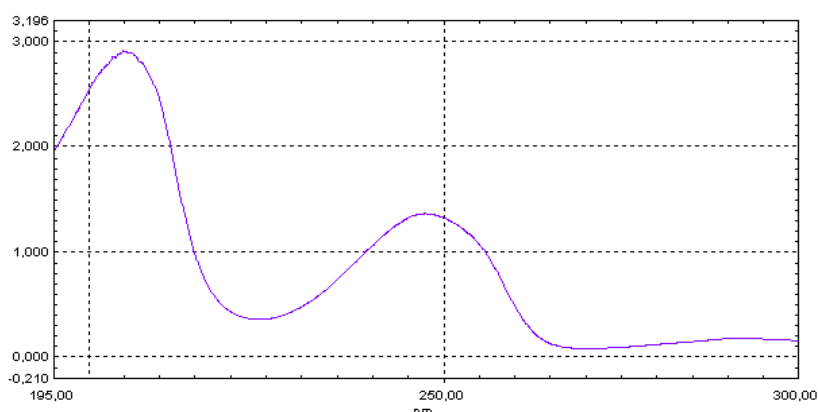


Figura 1 – Varredura obtida para efavirenz em espectrofotômetro UV a 248 nm.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Esta análise foi realizada para que se pudesse avaliar a morfologia das partículas obtidas em cada método de preparação das amostras, comicronização e *spray drying*, com cada carreador testado, LSS ou PVP, nas diferentes proporções, em comparação ao efavirenz e aos carreadores não processados.

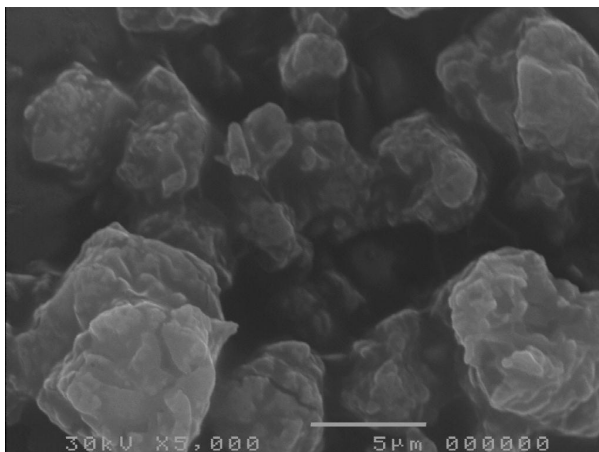
Técnicas baseadas em microscopia fornecem uma poderosa ferramenta para caracterização de tamanho e distribuição de tamanho de partícula e morfologia. Quando comparadas a outras técnicas de análise de tamanho, uma vantagem significativa reside na capacidade de determinar a forma das partículas, além de fazer uma medição direta do tamanho (outras técnicas fazem uso de modelos indiretos de medida). Microscópios eletrônicos de varredura permitem o exame dos detalhes de maior ampliação e resolução e são, portanto, adequados para partículas na faixa de tamanho de cerca de 0,1 a 1000 μm , dependendo do limite inferior da qualidade do instrumento utilizado (JILLAVENKATESA *et al.*, 2001).

A Figura 6 apresenta as fotomicrográficas de efavirenz, não processado e micronizado, e do LSS e PVP não processados. Pode-se observar a diferença da morfologia dos dois dispersantes utilizados e o menor tamanho de partícula do fármaco micronizado em relação ao não processado. Fazendo-se uma medição direta, o tamanho de partícula do fármaco não processado fica em torno de 5,9 μm e do fármaco micronizado em torno de 3,0 μm , tendo ocorrido uma diminuição

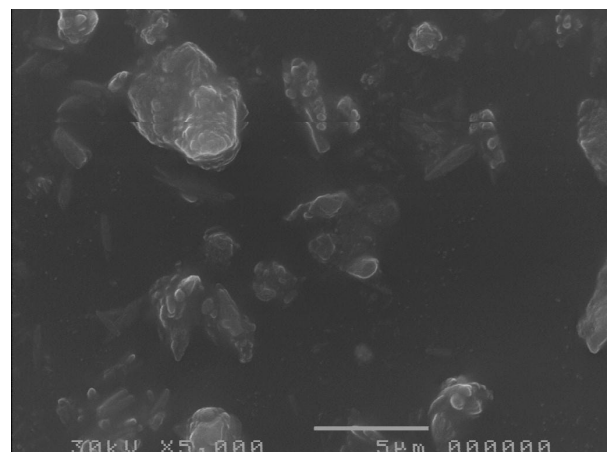
significativa a partir do processamento, praticamente pela metade, entretanto, em termos práticos, esta diminuição de tamanho pode não ser relevante para o processamento ou a dissolução do material. Os tamanhos medidos para o LSS e o PVP não processados são de aproximadamente 5,0 μm e 36,3 μm , respectivamente. A

Figura 7 apresenta as fotomicrografias das misturas comicronizadas e a Figura 8 as das misturas coprocessadas por *spray drying*.

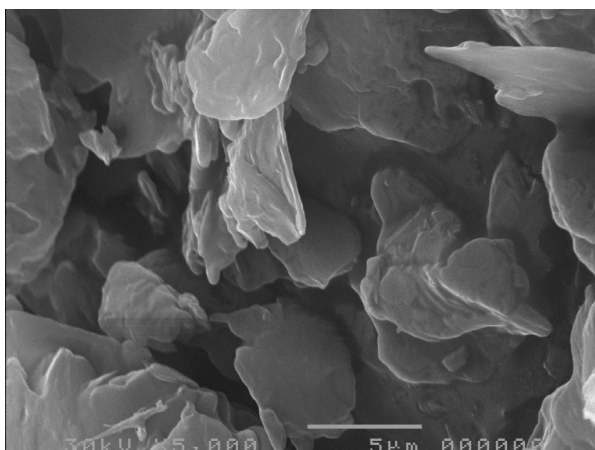
(a)



(b)



(c)



(d)

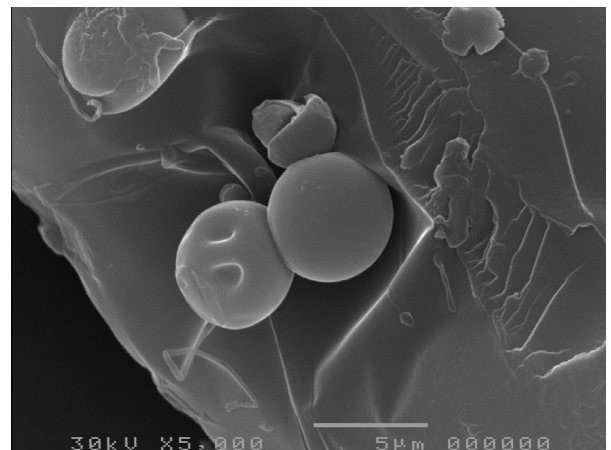


Figura 6 – Fotomicrografias do efavirenz não processado (a), efavirenz micronizado (b), LSS não processado (c) e PVP não processado (d).

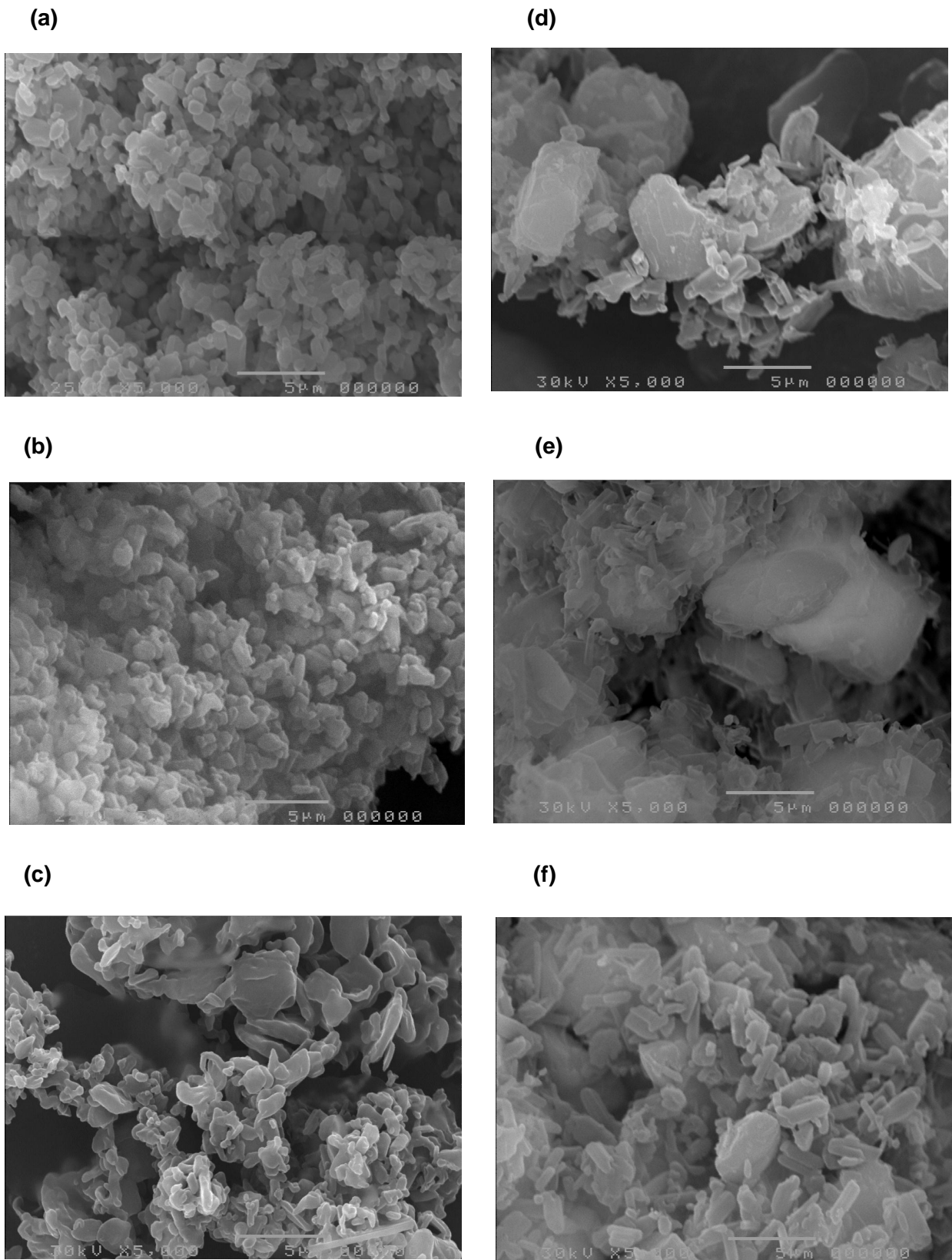


Figura 7 – Fotomicrografias das misturas comicronizadas EFA:LSS (1:0,25) (a), (1:0,50) (b) e (1:1) (c); e EFA:PVP (1:0,25) (d), (1:0,50) (e) e (1:1) (f).

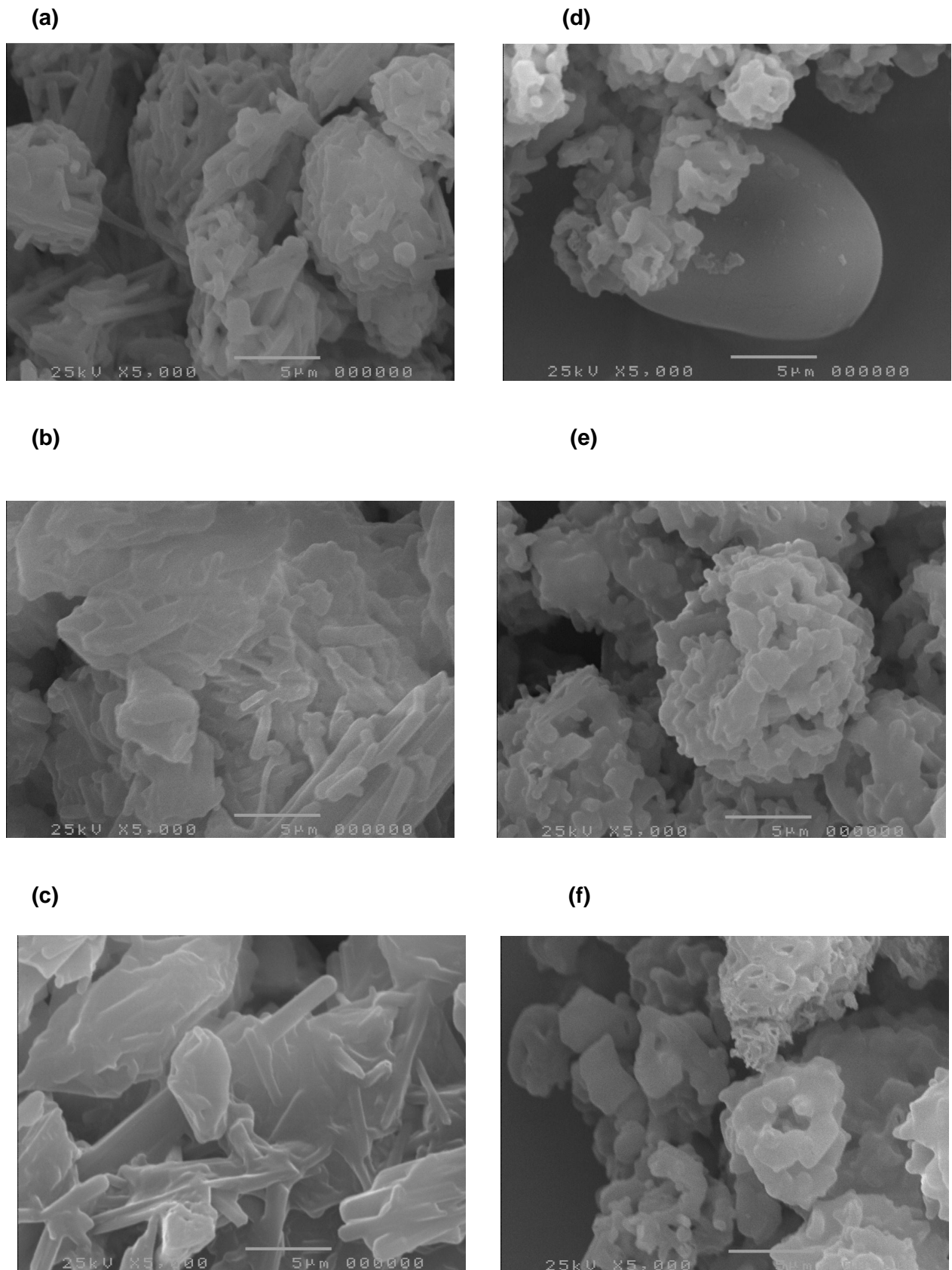


Figura 8 – Fotomicrografias das misturas coprocessadas por *spray drying* EFA:LSS (1:0,10) (a), (1:0,25) (b) e (1:0,50) (c); e EFA:PVP (1:0,10) (d), (1:0,25) (e) e (1:0,50) (f).

Nas fotomicrografias dos coprocessados não podem ser observadas, de maneira geral, regiões distintas de fármaco e carreador, apresentando-se sistemas homogêneos.

A partir das fotomicrografias dos sistemas obtidos por comicronização (Figura 7) pode-se observar que os coprocessados EFA:LSS apresentam maior homogeneidade no que diz respeito ao tamanho e à morfologia das partículas em comparação aos coprocessados EFA:PVP, apresentando também partículas de menor tamanho quando foi feita a medida direta. Levando-se em consideração as proporções fármaco:carreador testadas nesta técnica, quanto menor a quantidade de carreador na mistura comicronizada, maior o tamanho de partícula medido, sendo a diferença entre as misturas EFA:LSS menor que a existente entre as misturas EFA:PVP, isso pode ser devido ao tamanho de partícula muito maior do PVP não processado em relação ao LSS não processado. Os valores de tamanho de partícula médio, medidos de forma direta, para as misturas comicronizadas estão listados na Tabela 2.

A Figura 8 apresenta as fotomicrografias dos coprocessados obtidos pela técnica de *spray drying*, sendo que, neste caso, as partículas são mais homogêneas e menores para os sistemas coprocessados com efavirenz e PVP. Com a utilização desta técnica de preparo das amostras, o tamanho de partícula foi maior quanto maior a quantidade de carreador na proporção da mistura coprocessada. Os valores de tamanho de partícula médio, medidos de forma direta, para as misturas coprocessadas por *spray drying* também estão listados na Tabela 2. Comparando-se as proporções de cada carreador nas misturas coprocessadas, com o fármaco e o PVP foram obtidas partículas menores que as misturas coprocessadas com o fármaco e o LSS.

Tabela 2 - Valores de tamanho de partícula médio, medidos de forma direta, para as misturas comicronizadas e coprocessadas por *spray drying*.

Comicronização		Spray Drying	
EFA:LSS (1:0,25)	1,9 µm	EFA:LSS (1:0,10)	7,3 µm
EFA:LSS (1:0,50)	1,7 µm	EFA:LSS (1:0,25)	10,3 µm
EFA:LSS (1:1)	1,5 µm	EFA:LSS (1:0,50)	22,5 µm
EFA:PVP (1:0,25)	6,1 µm	EFA:PVP (1:0,10)	4,7 µm
EFA:PVP (1:0,50)	4,7 µm	EFA:PVP (1:0,25)	9,3 µm
EFA:PVP (1:1)	2,5 µm	EFA:PVP (1:0,50)	8,7 µm

Sendo assim, se apenas o tamanho de partícula fosse considerado, poderiam ser esperados melhores resultados de perfil de dissolução por dispersão das misturas EFA:LSS na comicronização e das EFA:PVP no processamento por *spray drying*. Porém, podem ser também observadas diferenças na morfologia das partículas quando uma ou outra técnica foi utilizada para obtenção dos coprocessados, e este fato também poderá influenciar no perfil de dissolução, dentre outros fatores. As fotomicrografias dos sistemas obtidos pela técnica de *spray drying* (Figura 8) mostram que essas partículas são, de maneira geral, esféricas, especialmente as coprocessadas com o PVP.

Quando o LSS foi utilizado como carreador, as misturas comicronizadas resultaram em partículas menores e mais homogêneas em forma e tamanho que as misturas coprocessadas por *spray drying*, esperando-se então melhores perfis de dissolução por dispersão para as amostras comicronizadas. Já no caso do PVP como carreador, são esperados melhores resultados na dissolução para as amostras coprocessadas por *spray drying*, pois as informações a respeito do tamanho de partícula não foram conclusivas para comparação das técnicas, e quanto à morfologia as misturas coprocessadas por *spray drying* apresentaram-se mais homogêneas que as comicronizadas.

As informações a respeito do tamanho de partícula são de grande importância para avaliar a melhoria de dissolução dos sistemas em relação ao fármaco não processado, porém, outros parâmetros são relevantes e devem também avaliados, como por exemplo, alterações no padrão de cristalinidade do fármaco e aumento da molhabilidade a partir do processamento. Sendo assim, outras técnicas foram realizadas para avaliar diferentes parâmetros.

5.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho é um método de análise que fornece informações quanto aos grupos funcionais que podem estar presentes na estrutura molecular das substâncias (RIBEIRO; SOUZA, 2006). As análises de FTIR foram feitas para confirmar se haveria mudanças estruturais em nível molecular em decorrência do coprocessamento do efavirenz com os carreadores, LSS e PVP.

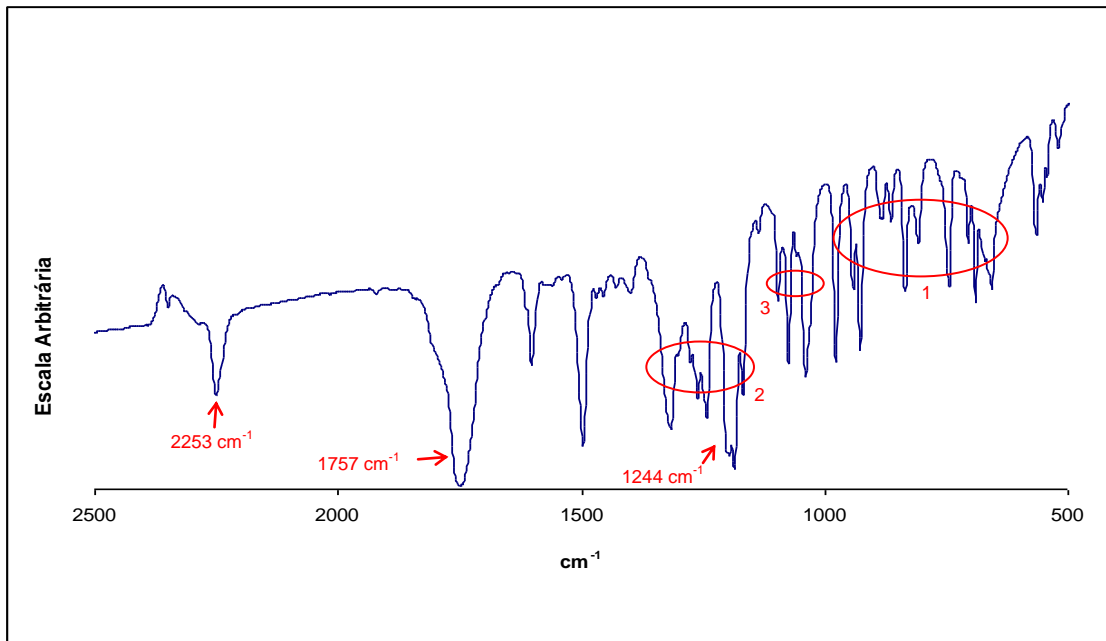
As duas áreas mais importantes para o exame preliminar dos espectros são as regiões de 4000 a 1300 cm^{-1} e de 900 a 650 cm^{-1} . A região de mais alta frequência é a região onde ocorrem as absorções que correspondem aos grupos funcionais, como OH, NH e C=O. A ausência de bandas fortes na região de 900 a 650 cm^{-1} indica geralmente que a estrutura em questão não contém anéis aromáticos e heteroaromáticos, que produzem

bandas intensas nessa região originadas nas deformações fora do plano de C – H e dos anéis, que podem ser correlacionadas com o modo de substituição do anel aromático (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006). As amostras foram analisadas na faixa de 2500 a 500 cm^{-1} , onde se encontram os mais importantes picos para avaliação do efavirenz.

Shown *et al.* (2010) mostram o espectro do efavirenz (Figura 9 - b) com uma ligação tripla exocíclica típica em 2260 cm^{-1} , além dos picos em 1753 cm^{-1} e 1242 cm^{-1} , característicos da função carbamato presente na estrutura do fármaco e que seriam referentes à deformação axial da ligação C=O e C(C=O)-O, respectivamente (DOLPHIN; WICK, 1977). Essa deformação axial da ligação dupla carbono-oxigênio origina uma banda que não varia muito de posição, tem intensidade apreciável e é relativamente livre de interferências, sendo uma das bandas de reconhecimento mais fácil do espectro (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006). De acordo com a estrutura química do fármaco é possível analisar o espectro obtido. Podem ser observadas bandas intensas na região de 900 a 650 cm^{-1} , indicadas pela região 1 na Figura 9 (a), que correspondem ao anel aromático presente na estrutura do efavirenz (Figura 2). Essas bandas referem-se à deformação angular de ligação C-H fora do plano. Bandas também nessa região (900 a 800 cm^{-1}) referem-se ao padrão de substituição 1,2,4 do anel aromático. O grupo CF_3 absorve fortemente na região de 1350 a 1120 cm^{-1} , indicada na Figura 9 (a) como região 2 e os cloro-benzenos absorvem entre 1096 e 1089 cm^{-1} , região 3 na Figura 9 (a) (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

Foram encontrados no espectro do fármaco não processado picos característicos similares ao espectro contido na literatura (Figura 9 – b), sendo as principais bandas encontradas em 2253, 1757 e 1242 cm^{-1} .

(a)



(b)

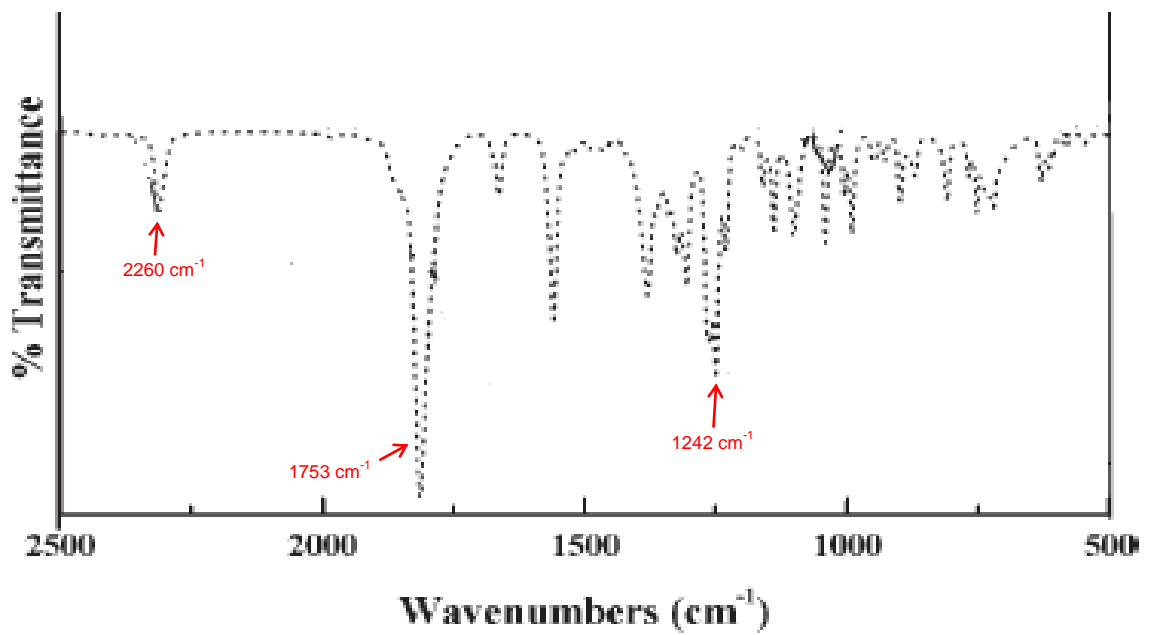


Figura 9 – Espectro FTIR do efavirenz não processado (a) em comparação ao espectro contido na literatura (b) (adaptado de Shown *et al.*, 2010).

Os mesmos picos destacados no espectro do efavirenz não processado podem ser observados no espectro do efavirenz micronizado, não tendo ocorrido deslocamentos nem alargamentos, sendo então a micronização um processo que não interfere na estrutura do fármaco em nível molecular e estrutural (Figura 10).

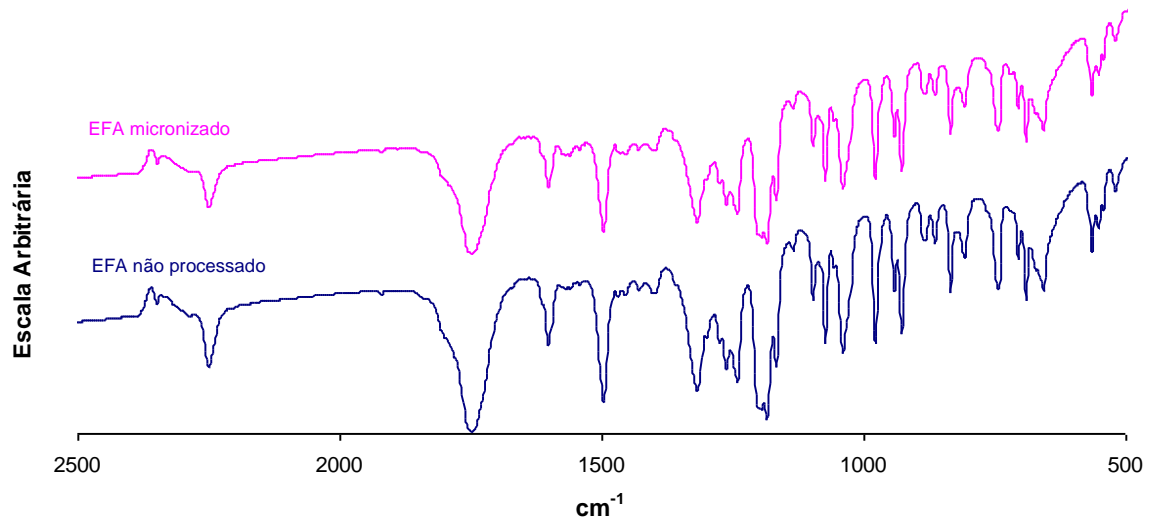
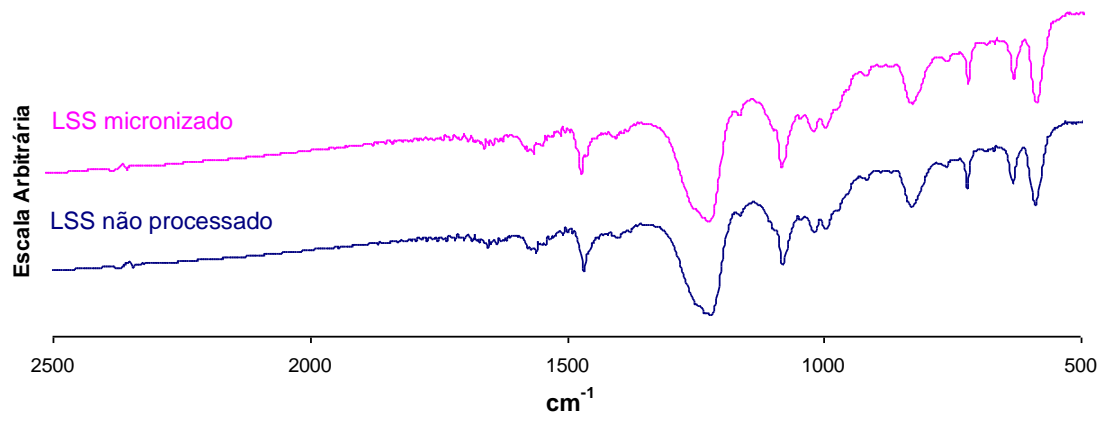


Figura 10 – Espectro FTIR do efavirenz não processado em comparação ao efavirenz micronizado.

Os carreadores, LSS e PVP, processados, separadamente, na ausência do fármaco, tem seus espectros FTIR comparados aos dos carreadores não processados nas figuras 11 e 12 para a micronização e *spray drying*, respectivamente.

(a)



(b)

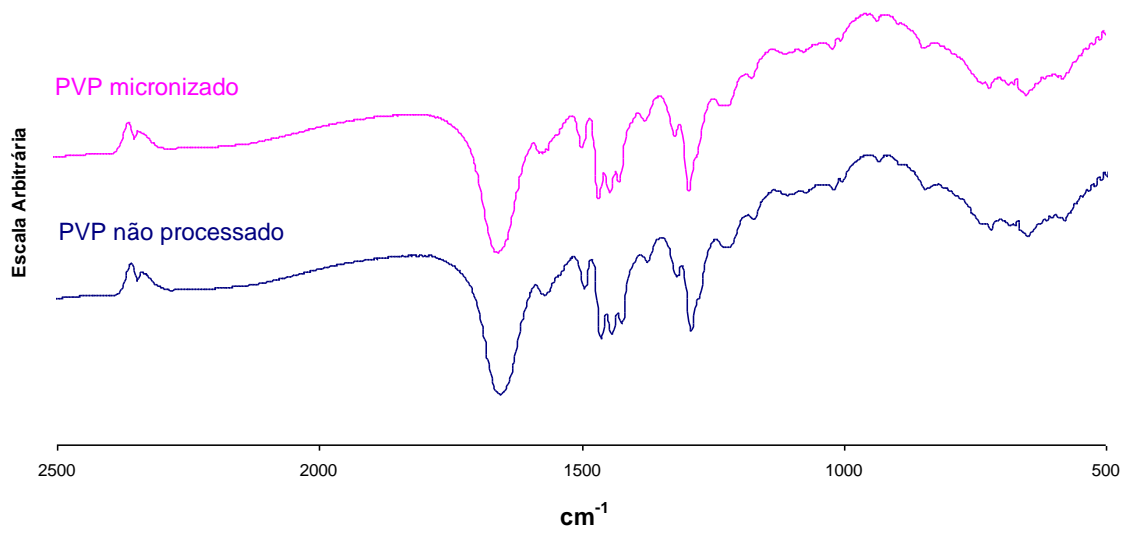


Figura 11 – Espectro FTIR do LSS não processado em comparação ao LSS micronizado (a) e espectro FTIR do PVP não processado em comparação ao PVP micronizado (b).

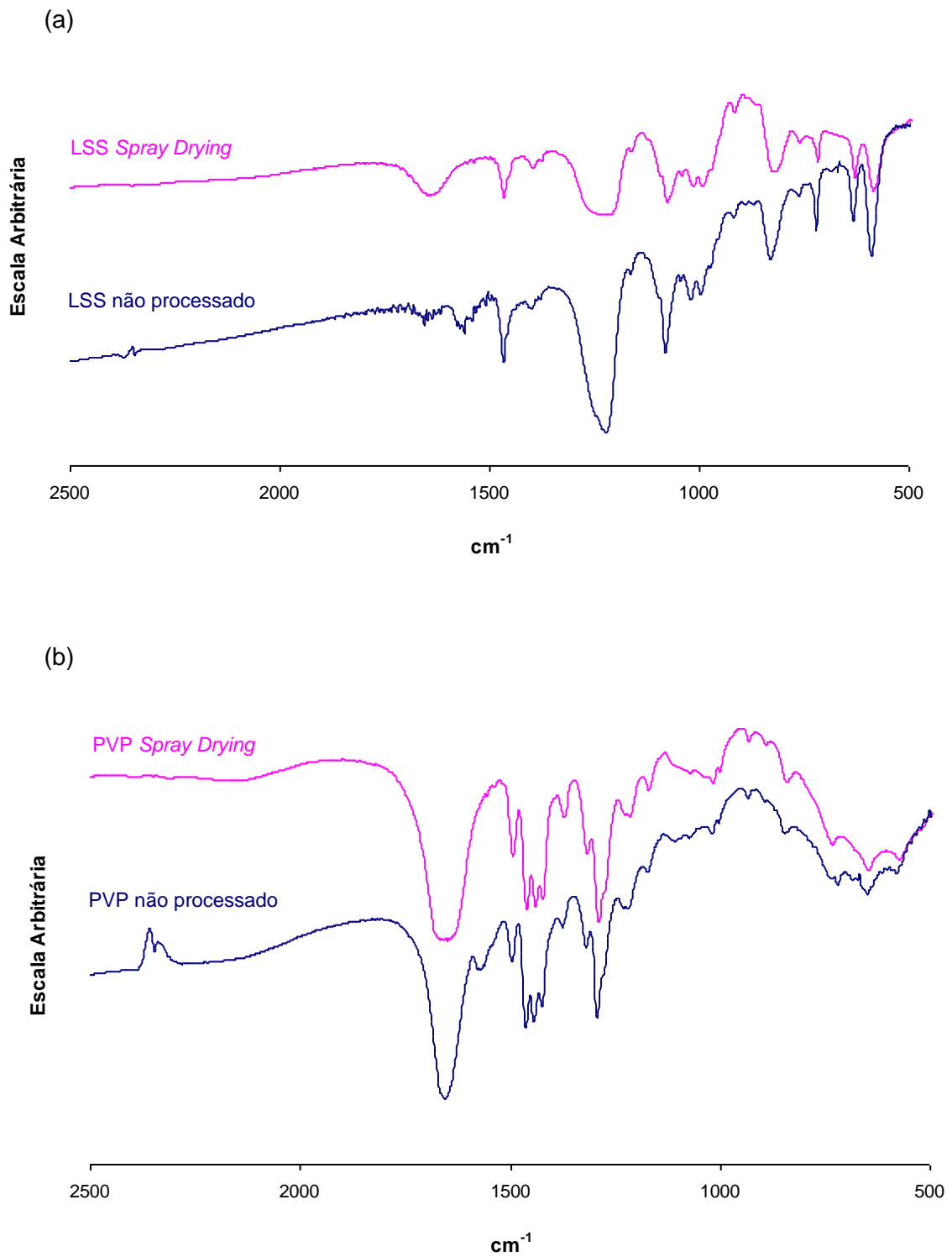


Figura 12 – Espectro FTIR do LSS não processado em comparação ao LSS processado por *spray drying* (a) e espectro FTIR do PVP não processado em comparação ao PVP processado por *spray drying* (b).

Tanto para a comiconização quanto para a técnica de *spray drying*, não são observados alargamentos nem deslocamentos dos picos após o processamento dos carreadores, assim como observado com o fármaco.

Os espectros FTIR dos coprocessados EFA:LSS, nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1), em comparação aos do fármaco não processado e micronizado, aos do LSS não processado e micronizado e aos das misturas físicas correspondentes são apresentados nas figuras 13, 14 e 15, respectivamente. Os espectros dos sistemas EFA:LSS obtidos por comiconização mostram semelhança com os espectros obtidos para as misturas físicas correspondentes, não tendo sido observadas alterações das bandas, demonstrando que não houve interferências em nível molecular quando o efavirenz foi comiconizado com este carreador em todas as proporções testadas. Podem ser observadas apenas as bandas características de cada componente das misturas analisadas.

Comparando-se os espectros das três proporções testadas, também não foram encontradas diferenças significativas, como demonstrado na Figura 16. Podem ser observadas apenas pequenas diferenças na intensidade das bandas, porém estas diferenças estão relacionadas com a concentração dos componentes na mistura.

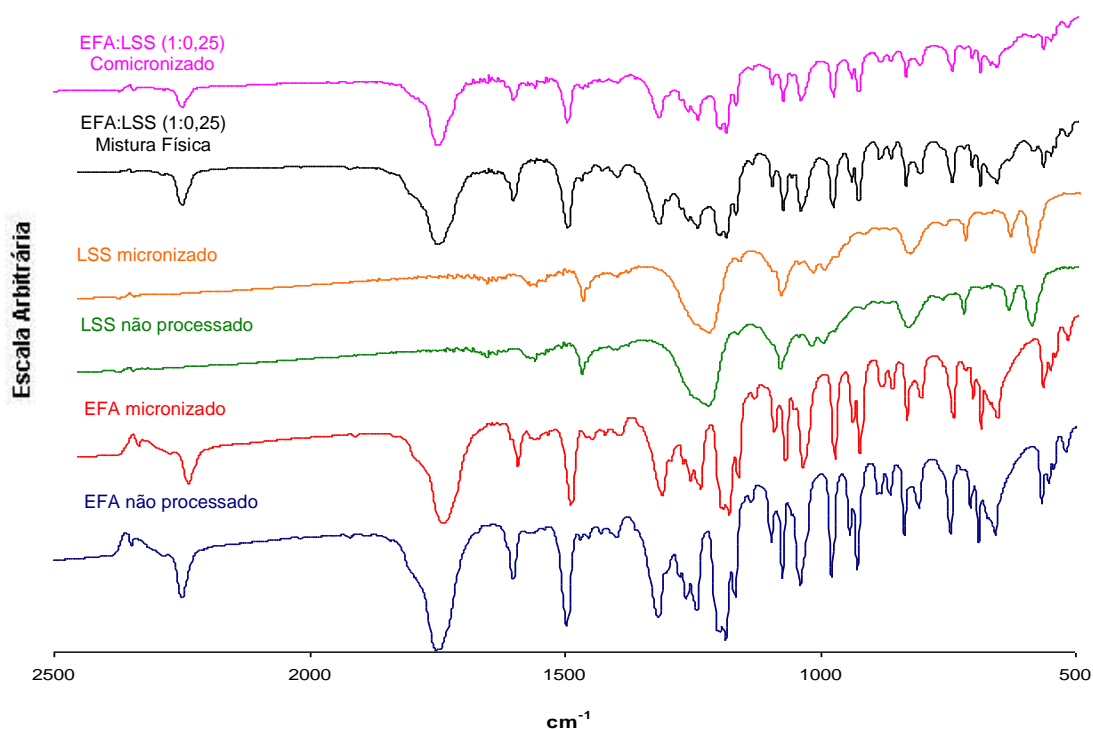


Figura 13 – Espectro FTIR do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, mistura física e mistura comiconizada EFA:LSS na proporção (1:0,25).

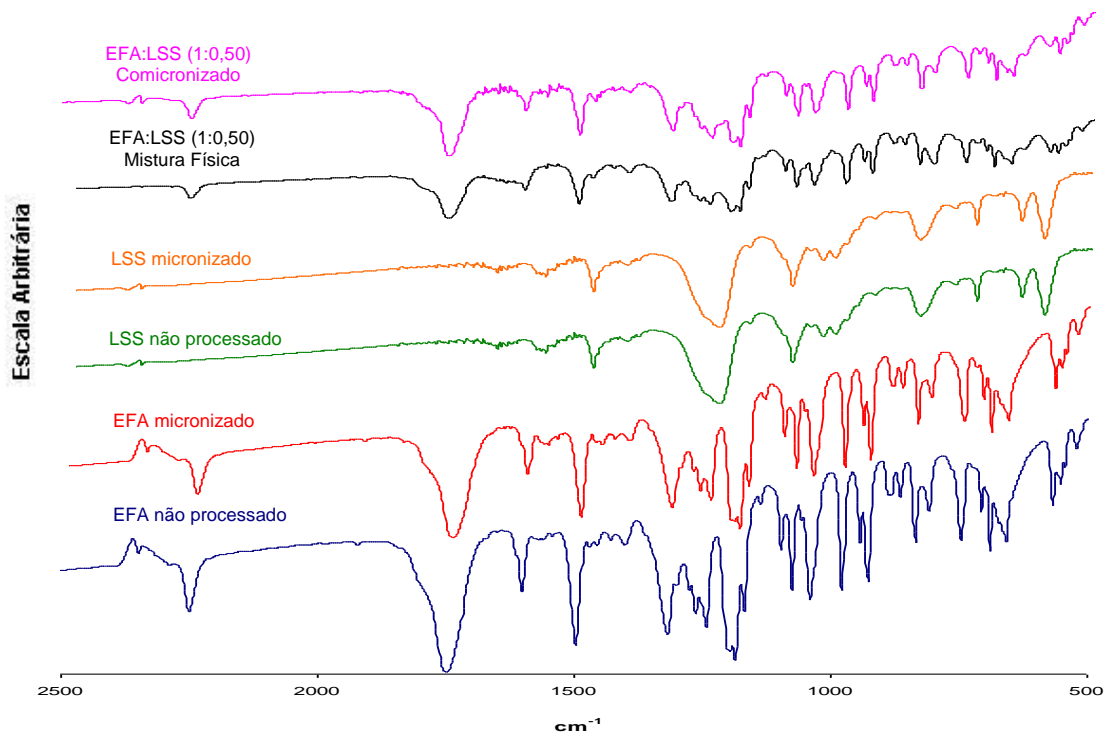


Figura 14 – Espectro FTIR do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, mistura física e mistura comiconizada EFA:LSS na proporção (1:0,50).

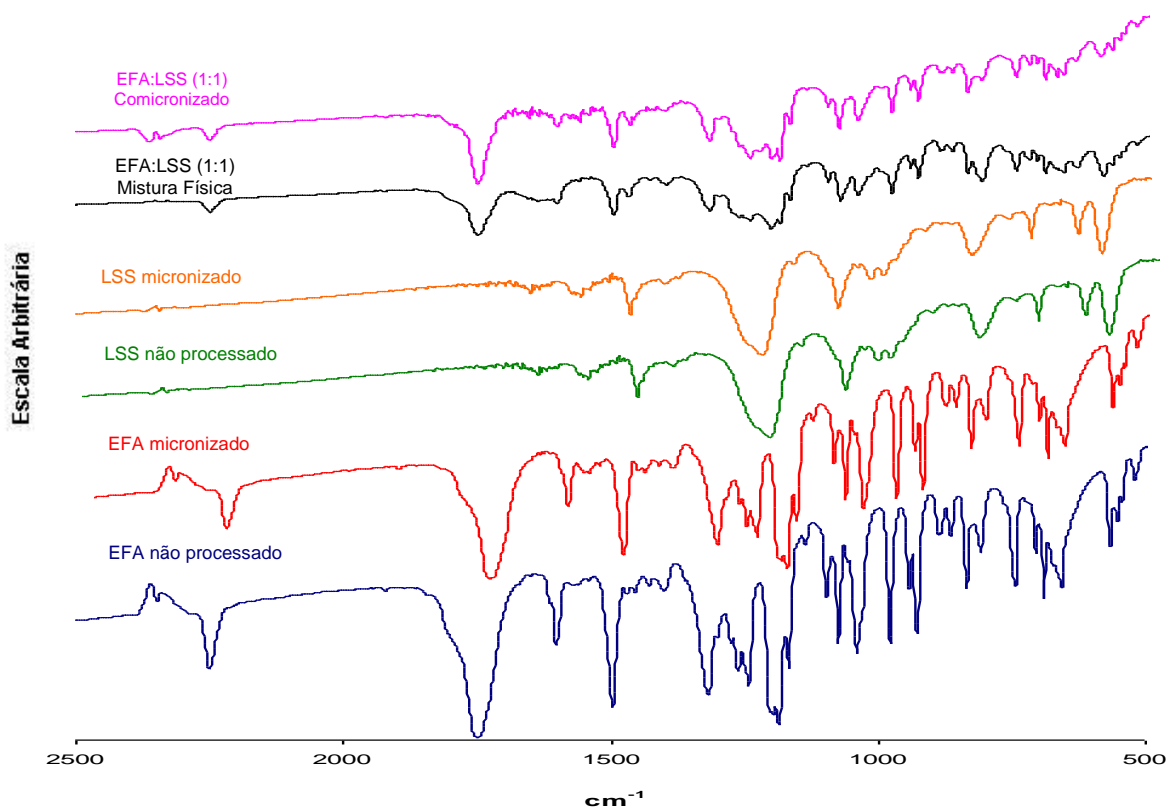


Figura 15 – Espectro FTIR do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, mistura física e mistura comiconizada EFA:LSS na proporção (1:1).

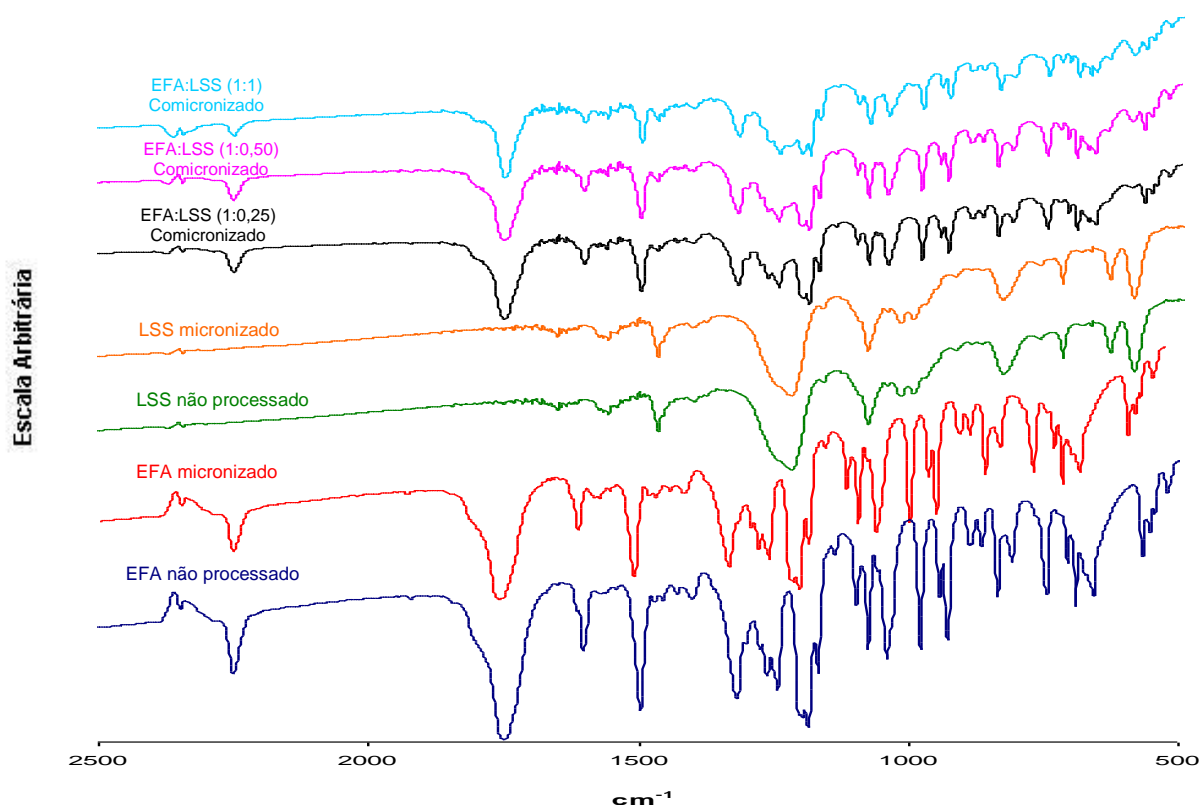


Figura 16 – Espectro FTIR do efavirenz e LSS não processados e micronizados e das misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

Os espectros dos sistemas comicronizados EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1), são apresentados nas figuras 17, 18 e 19, respectivamente, em comparação ao fármaco e ao carreador não processados e micronizados. Assim como nos sistemas EFA:LSS, os sistemas comicronizados EFA:PVP também apresentaram bandas em regiões semelhantes aos das misturas físicas correspondentes. Podem ser observadas apenas as bandas características de cada componente das misturas analisadas, não havendo indicação de interações em nível molecular ou estrutural, apesar de o PVP possuir o grupo carbonila, que tem sido freqüentemente relatado como um receptor de ligação de hidrogênio (TAJBER; CORRIGAN; HEALY, 2005) e o efavirenz oferecer a possibilidade de ser o doador pela presença do grupo N-H em sua estrutura.

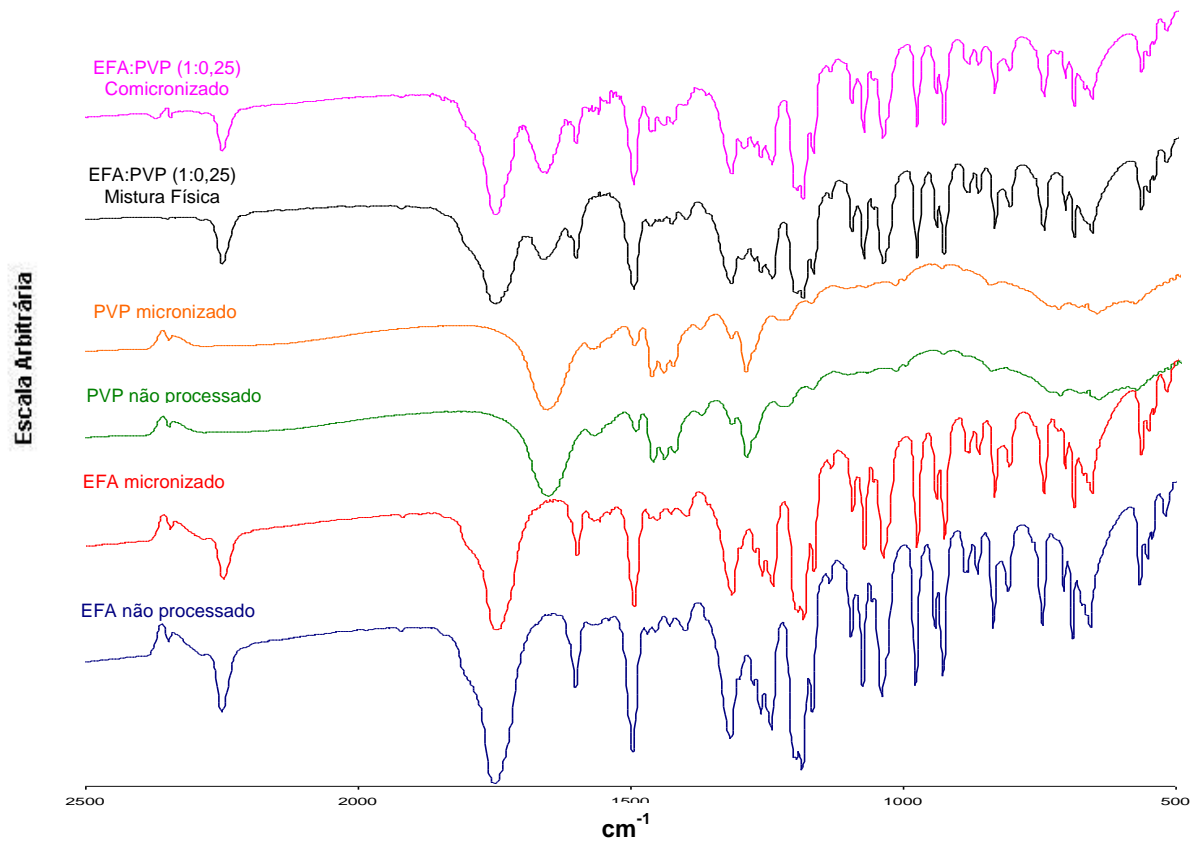


Figura 17 – Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, mistura física e mistura comiconizada EFA:PVP na proporção (1:0,25).

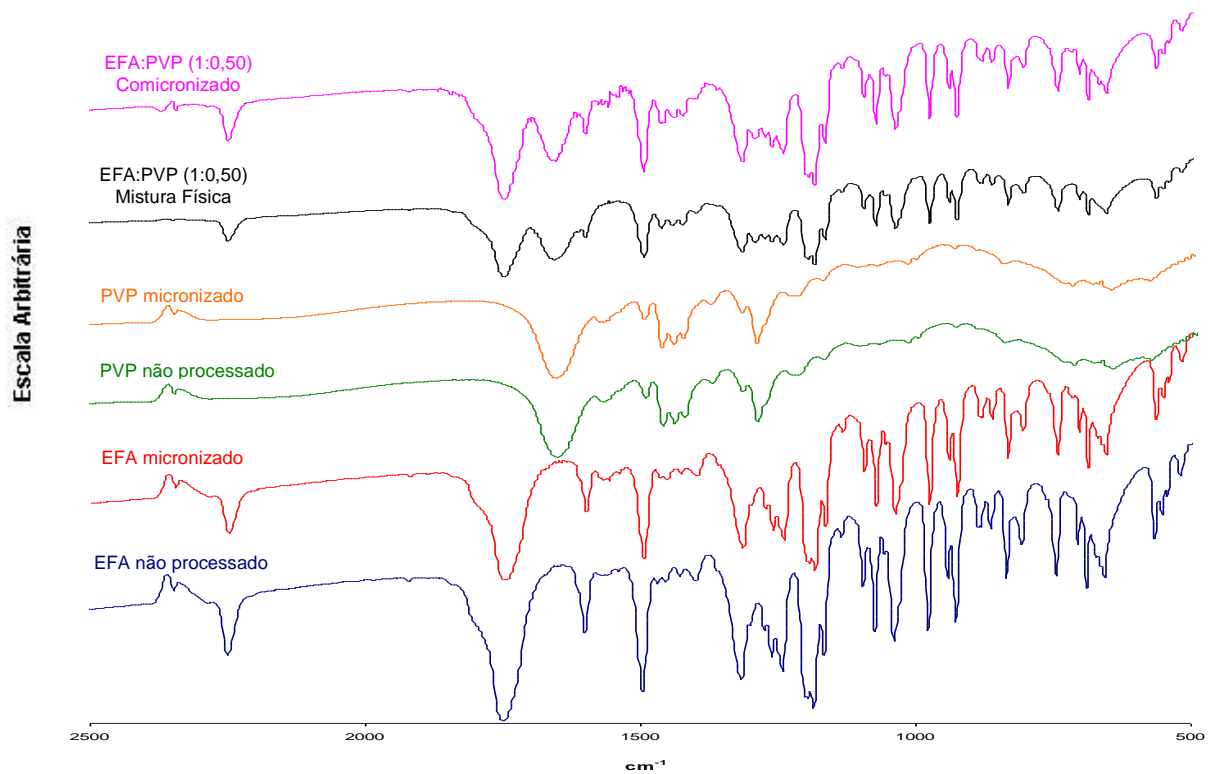


Figura 18 – Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, mistura física e mistura comiconizada EFA:PVP na proporção (1:0,50).

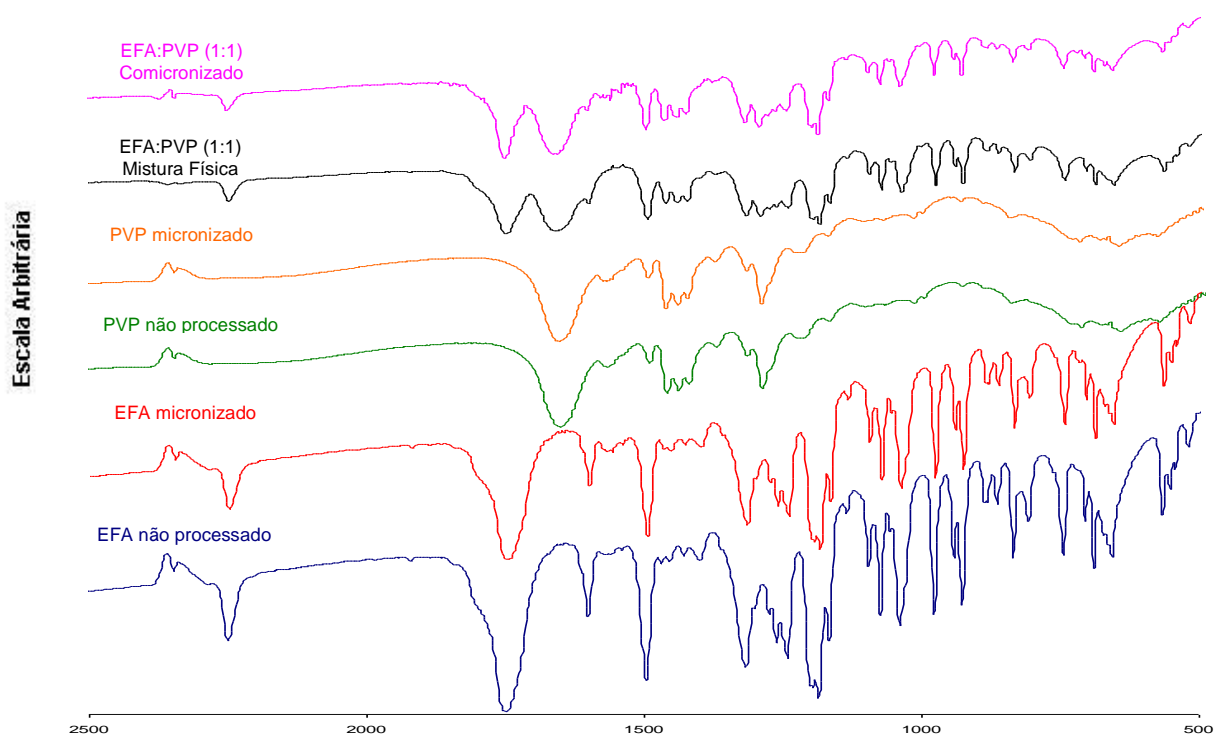


Figura 19 – Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, mistura física e mistura comicronizada EFA:PVP na proporção (1:1).

Os espectros das três proporções EFA:PVP testadas na comicronização são apresentados na Figura 20, em comparação ao efavirenz e ao PVP, não processados e micronizados. Assim como para as misturas comicronizadas EFA:LSS, só podem ser observadas pequenas diferenças na intensidade das bandas.

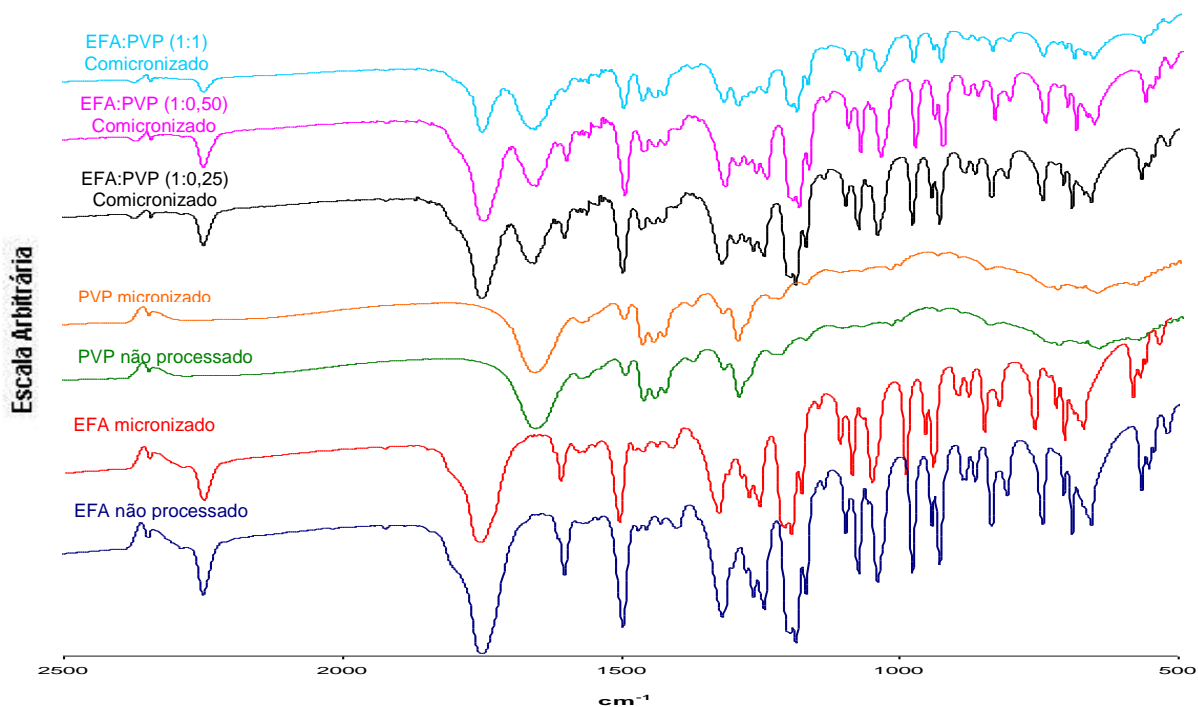


Figura 20 – Espectro FTIR do efavirenz e PVP, não processados e micronizados e das misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

Os sistemas obtidos por *spray drying* também apresentaram semelhança com os espectros obtidos para as misturas físicas correspondentes, sem deslocamentos nem alargamentos de picos, não tendo sido também observados esses indicativos de alterações em nível molecular a partir desta técnica, com os diferentes carreadores, em todas as proporções testadas. Os espectros dos coprocessados por *spray drying* EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50) em comparação ao do efavirenz não processado, ao do LSS não processado e processado por *spray drying* e aos das misturas físicas correspondentes são apresentados nas figuras 21, 22 e 23, respectivamente. Nesse caso, diferentemente da comicronização, não foi possível obter o insumo processado sozinho, pois a dispersão de efavirenz em água não possibilita a secagem por aspensão. Para a proporção (1:0,10) são observadas principalmente as bandas características do fármaco, por causa da pequena concentração do carreador na mistura. Com o aumento da proporção de LSS na mistura, já é possível visualizar melhor seus picos característicos nos espectros das misturas.

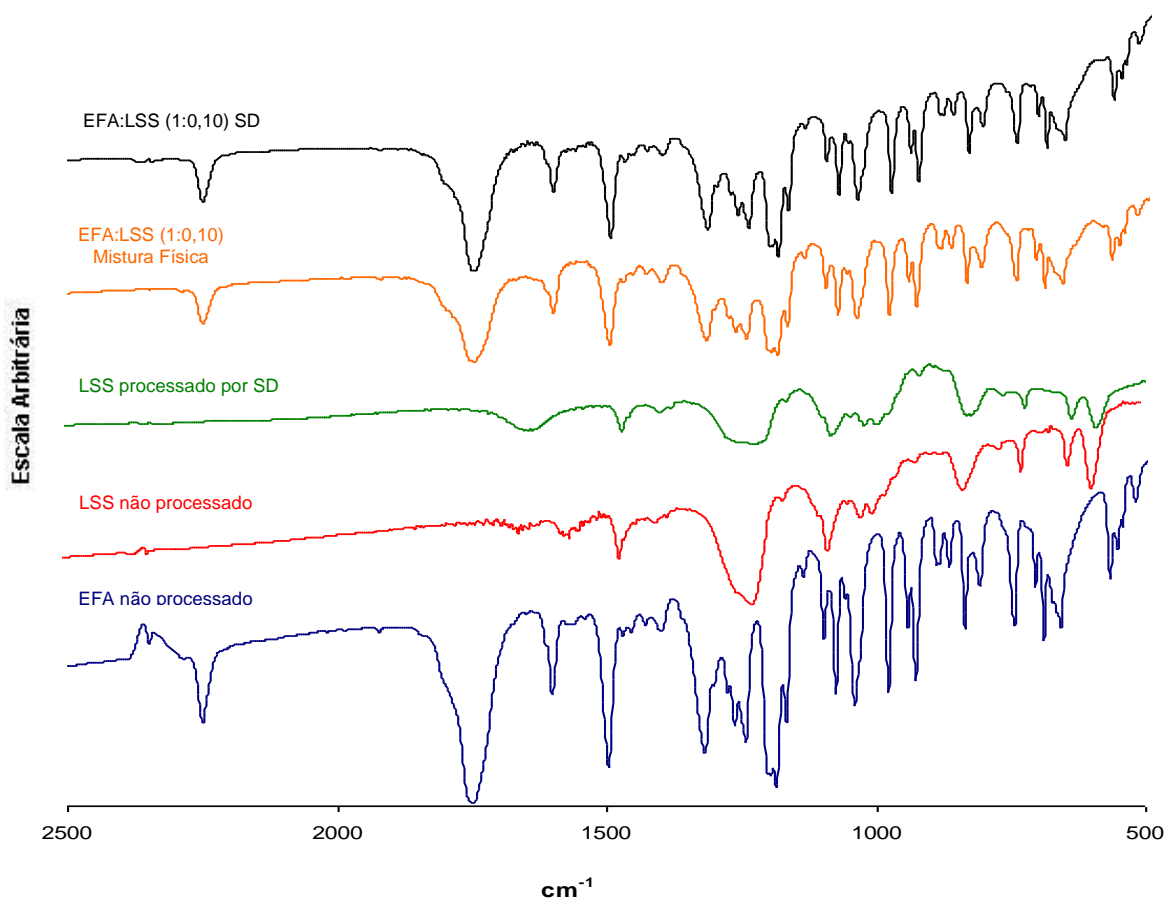


Figura 21 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, LSS não processado e processado por *spray drying*, mistura física e mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS na proporção (1:0,10).

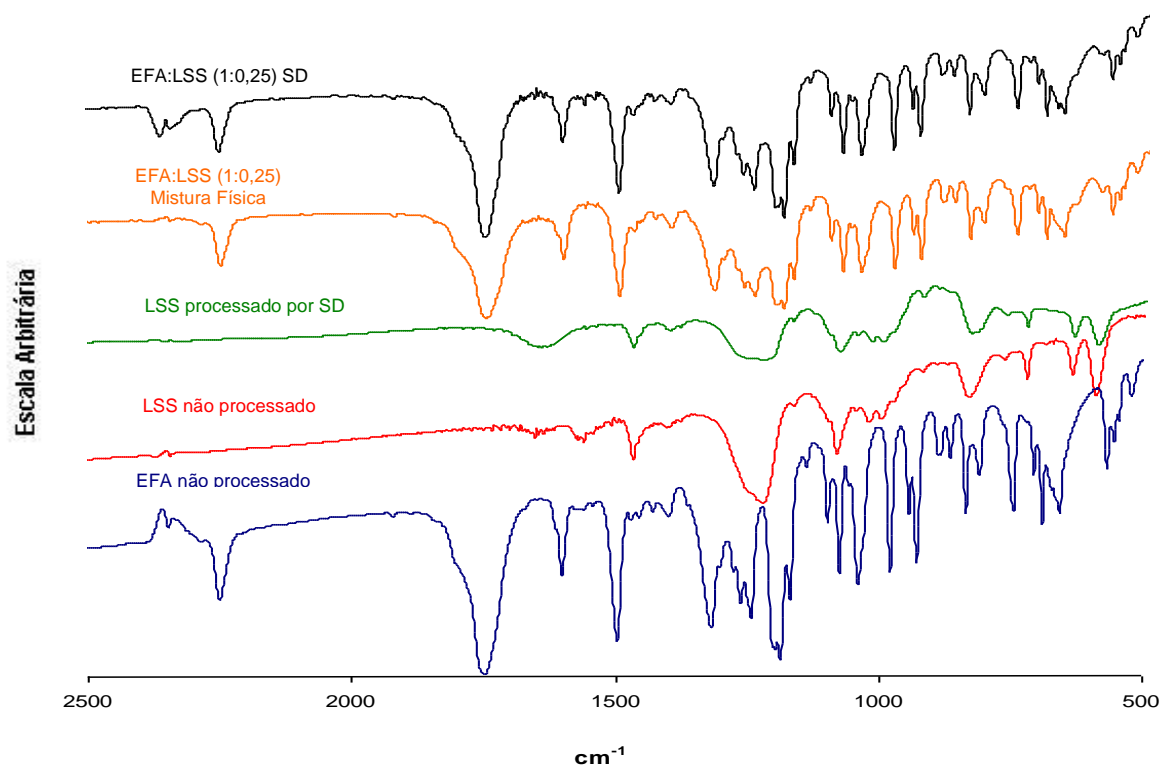


Figura 22 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, LSS não processado e processado por *spray drying*, mistura física e mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS na proporção (1:0,25).

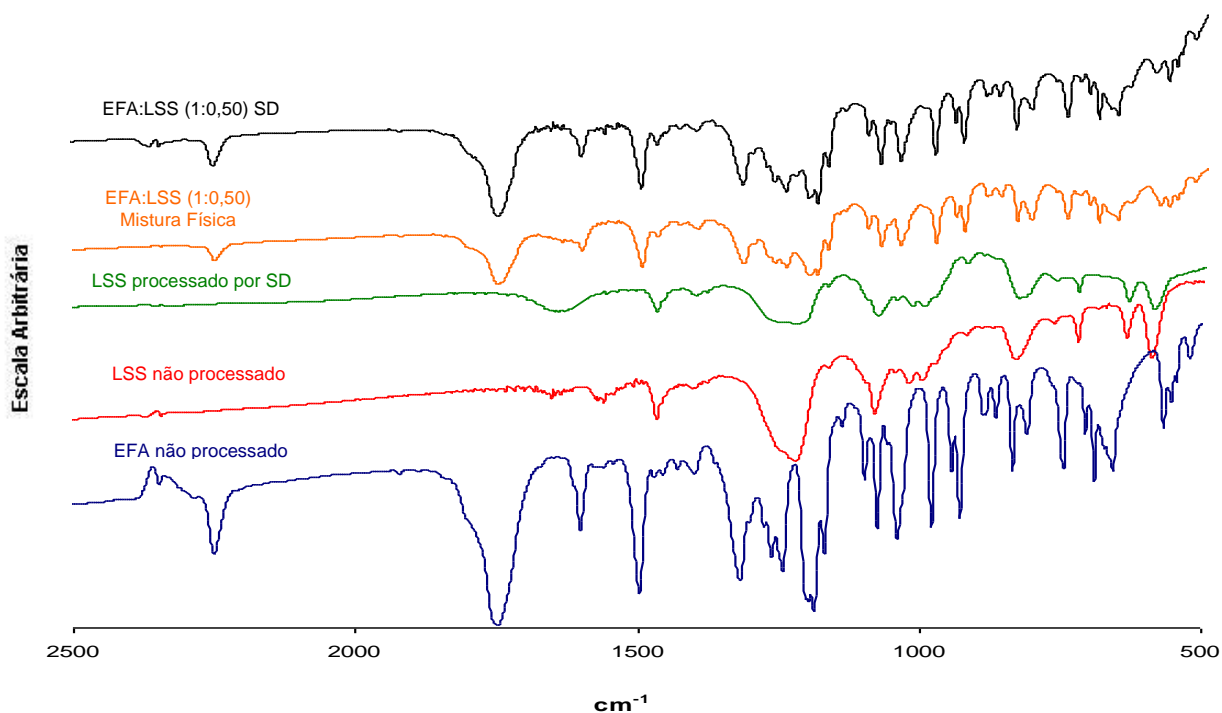


Figura 23 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, LSS não processado e processado por *spray drying*, mistura física e mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS na proporção (1:0,50).

As três proporções EFA:LSS testadas na técnica de *spray drying* tem seus espectros representados na Figura , em comparação aos espectros do efavirenz não processado e do LSS não processado e seco por aspersão, sendo possível observar a semelhança entre eles, assim como ocorre na comicronização.

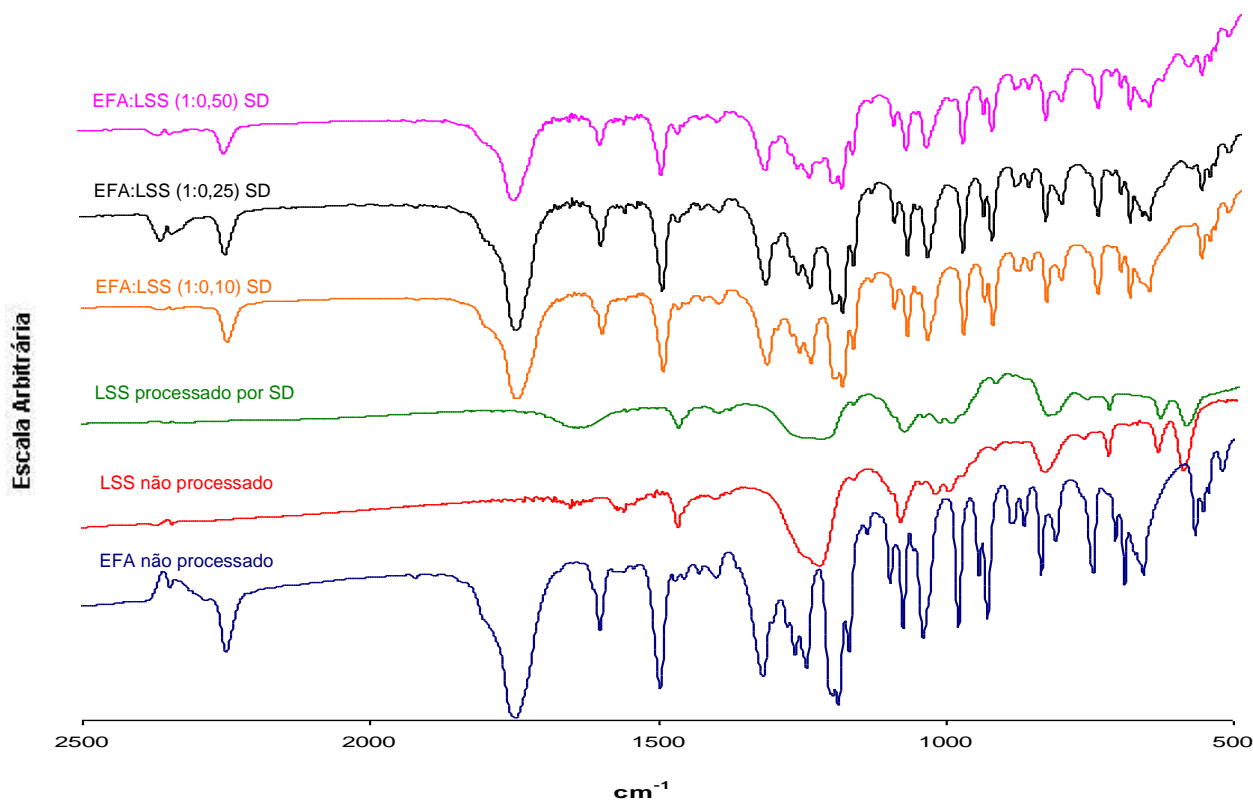


Figura 24 – Espectro FTIR do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por *spray drying*, em comparação aos das misturas coprocessadas por *spray drying* EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

Os espectros dos coprocessados por *spray drying* EFA:PVP, nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50), também em comparação ao do fármaco não processado, ao carreador não processado e processado por *spray drying* e aos das misturas físicas são apresentados nas figuras 25, 26 e 27, respectivamente. O espectro de cada uma das proporções também apresentou semelhança com os espectros obtidos para as misturas físicas correspondentes, não sendo possível também confirmar alguma interação em nível molecular, assim como na comicronização.

A Figura 28 apresenta o comparativo dos espectros das proporções EFA:PVP testadas e também em relação ao fármaco não processado e ao carreador não processado e processado por *spray drying*, onde pode ser observada a semelhança entre os espectros e nestes apenas as bandas características de cada componente da mistura.

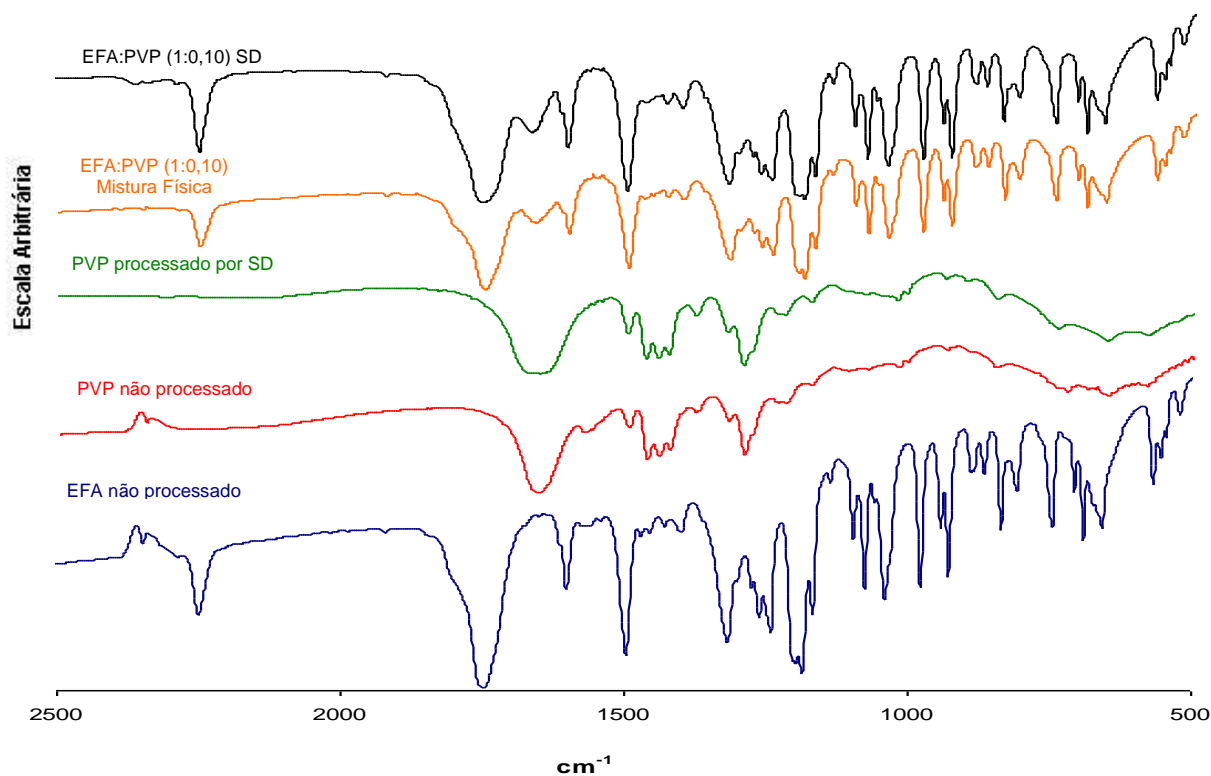


Figura 25 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por *spray drying*, mistura física e mistura coprocessada por *spray drying* EFA:PVP na proporção (1:0,10).

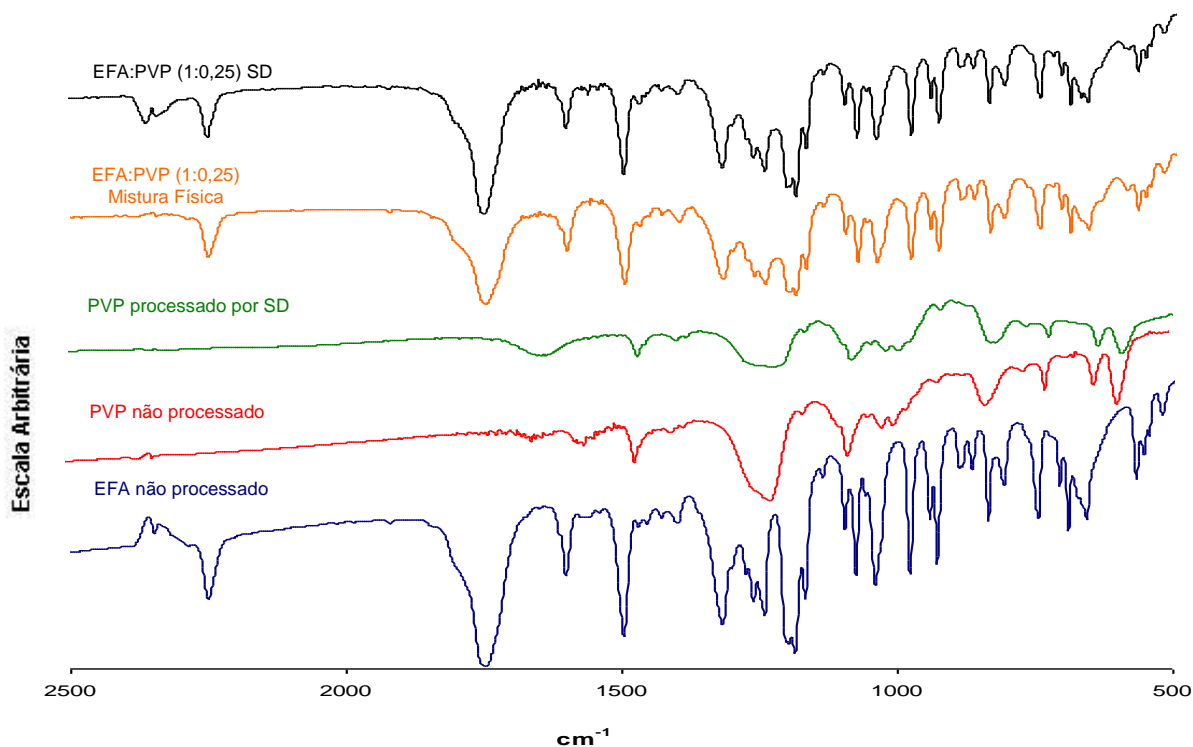


Figura 26 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por *spray drying*, mistura física e mistura coprocessada por *spray drying* EFA:PVP na proporção (1:0,25).

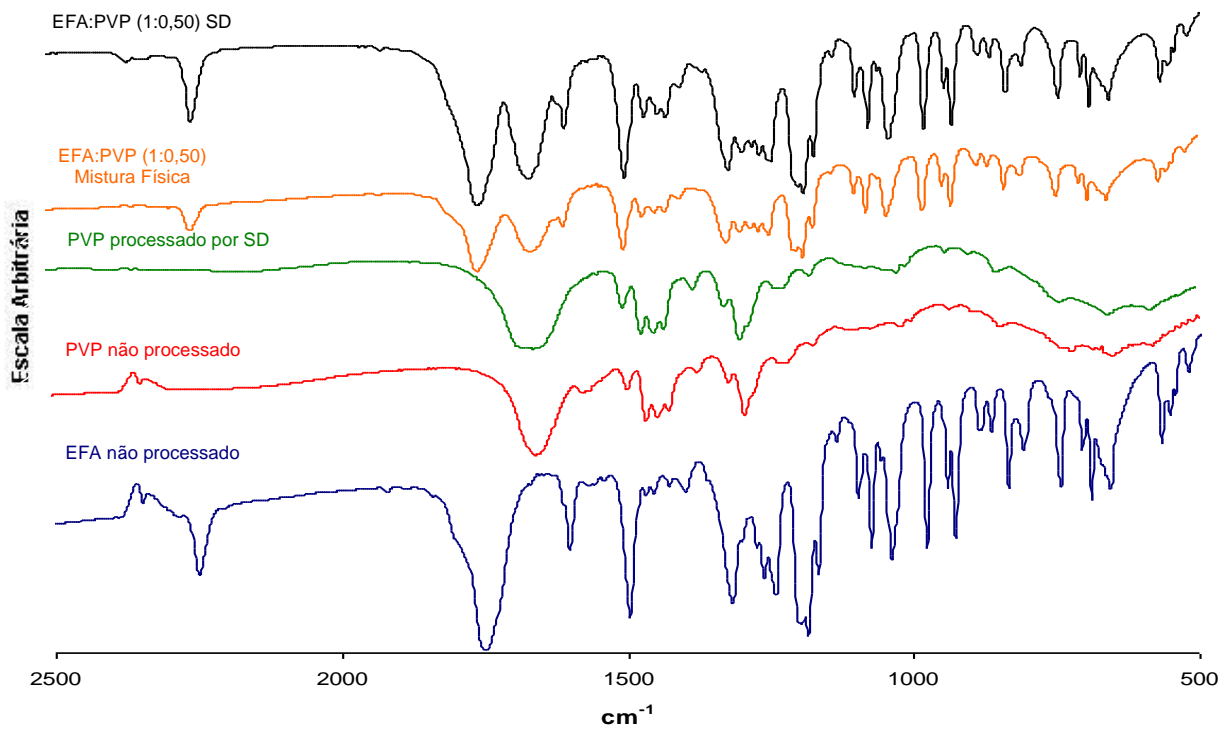


Figura 27 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por *spray drying*, mistura física e mistura coprocessada por *spray drying* EFA:PVP na proporção (1:0,50).

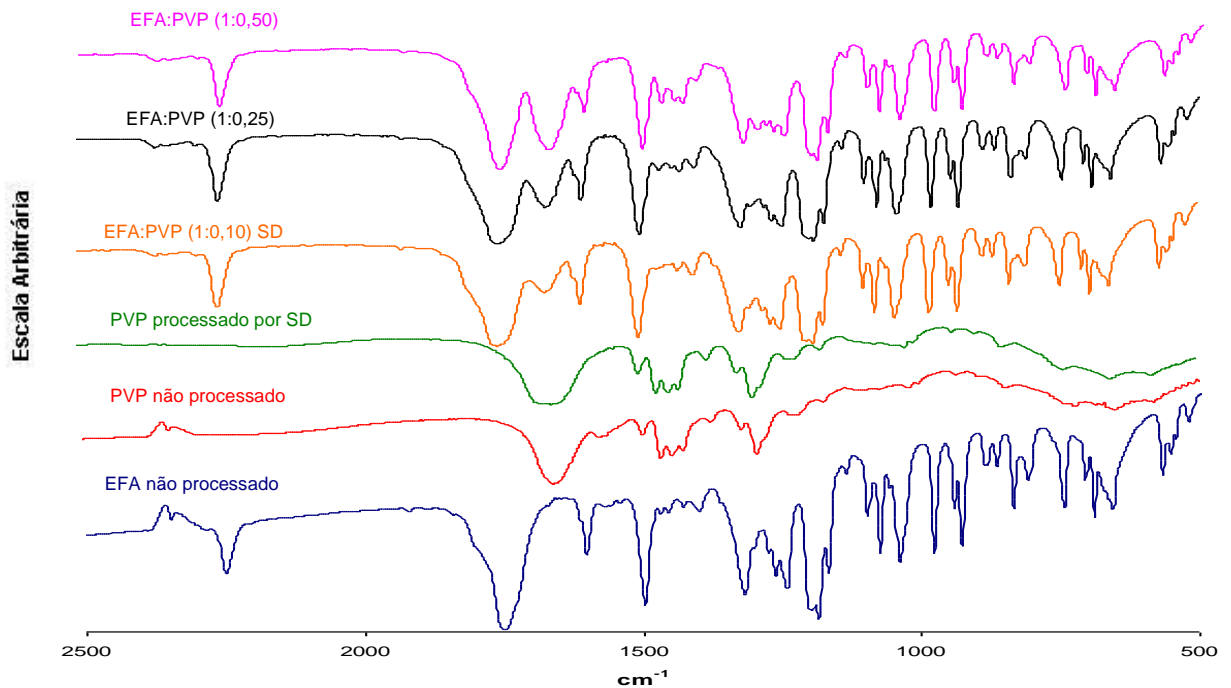


Figura 28 – Espectro FTIR do efavirenz não processado, PVP não processado e processado por *spray drying*, em comparação aos das misturas EFA:PVP coprocessadas por *spray drying* nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

Os espectros no infravermelho possuem uma característica única, principalmente na região que se estende cerca de 1200 a 700 cm^{-1} . Pequenas diferenças na estrutura e na constituição de uma molécula resultam em mudanças significativas na distribuição das bandas de absorção nessa região do espectro. Em conseqüência, uma semelhança estreita entre dois espectros nessa região constitui-se em forte evidência da identidade dos compostos que produziram os espectros (HARRIS, 2008).

Podem ocorrer ligações de hidrogênio em qualquer sistema contendo um grupo doador de próton e um aceptor de próton (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006), o que poderia ser o caso do efavirenz com os carreadores testados, LSS e PVP. A formação de ligações hidrogênio altera a constante de força de ambos os grupos e, assim, as freqüências de deformação axial e angular são alteradas. As bandas de deformação axial de x-H deslocam-se para maiores comprimentos de onda, usualmente com aumento de intensidade e alargamento da banda (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

As misturas coprocessadas, tanto com LSS quanto com PVP, nos dois tipos de processamento realizados, mostraram espectros FTIR similares entre si, apresentando apenas as bandas características dos componentes da formulação, sem deslocamentos que indicariam algum tipo de interação entre eles em nível molecular como, por exemplo, ligações hidrogênio. Os espectros dos coprocessados assemelham-se aos das misturas físicas correspondentes, como pôde ser observado. Trabalhos anteriores com micronização (BARZEGAR-JALALI *et al.*, 2010; AL-HAMIDI *et al.*, 2010) também encontraram resultados similares, onde não pôde ser observado deslocamento nem alargamento de bandas no espectro, indicando que não houve interação em nível molecular entre fármaco e carreador por conta do processamento.

5.3 Análise Térmica

5.3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

É o método de análise térmica mais amplamente utilizado no campo farmacêutico. Envolve a aplicação de um aquecimento da amostra e a medida subsequente da temperatura e da energia associadas com uma série de eventos térmicos, incluindo fusão, cristalização, transição vítrea e reações de decomposição (CRAIG; READING, 2007).

Esta técnica foi utilizada para que se pudesse avaliar a possível amorfização ou degradação do fármaco quando incorporado nos sistemas propostos.

A Figura 29 apresenta as curvas de DSC dos insumos utilizados, as quais revelam que o efavirenz não processado exibe pico endotérmico com início na temperatura em torno de 137°C. Este resultado encontrado para o fármaco apresenta-se similar ao da literatura, onde valores entre 135,27°C – 139,79°C são atribuídos para o pico do efavirenz referente ao fenômeno de fusão (MADHAVI, 2011). O pico encontrado para o fármaco micronizado foi praticamente idêntico ao do fármaco não processado, indicando manutenção do padrão de cristalinidade após a micronização do efavirenz na ausência de carreadores hidrofílicos. Na curva obtida para o LSS é possível visualizar um primeiro evento, provavelmente referente à perda de água, e um segundo evento que seria referente à fusão do mesmo. O PVP não apresenta nenhum evento de transição em virtude de sua natureza amorfa.

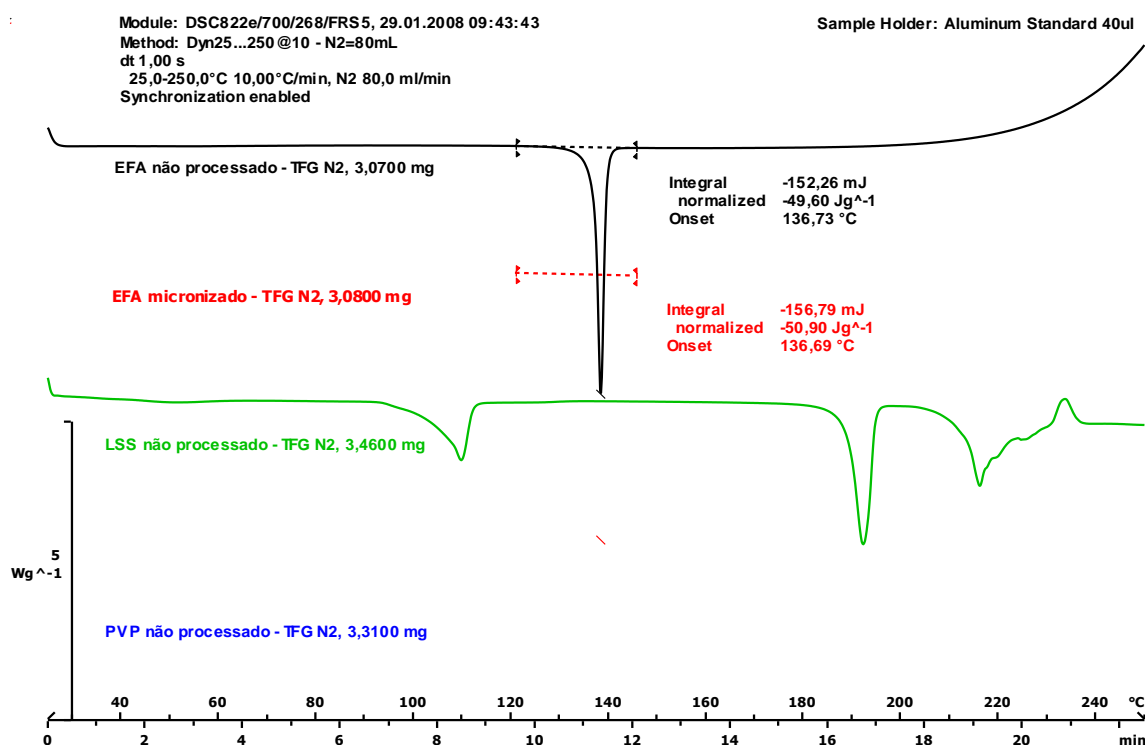


Figura 29 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado, efavirenz micronizado, LSS não processado e PVP não processado.

Os carreadores micronizados e processados por *spray drying* na ausência de efavirenz também foram analisados e suas curvas de DSC estão demonstradas nas figuras 30 e 31, em comparação aos carreadores não processados, para LSS e PVP, respectivamente.

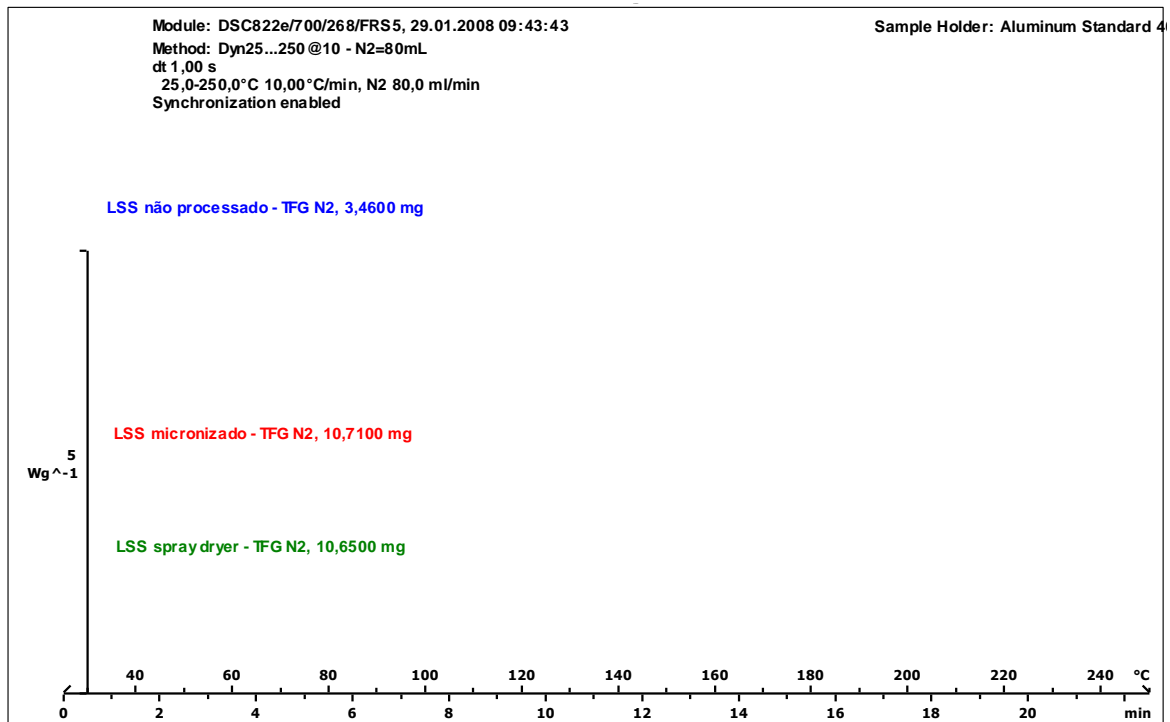


Figura 30 – Curvas de DSC referentes à análise do LSS: não processado, micronizado e processado por *spray drying*.

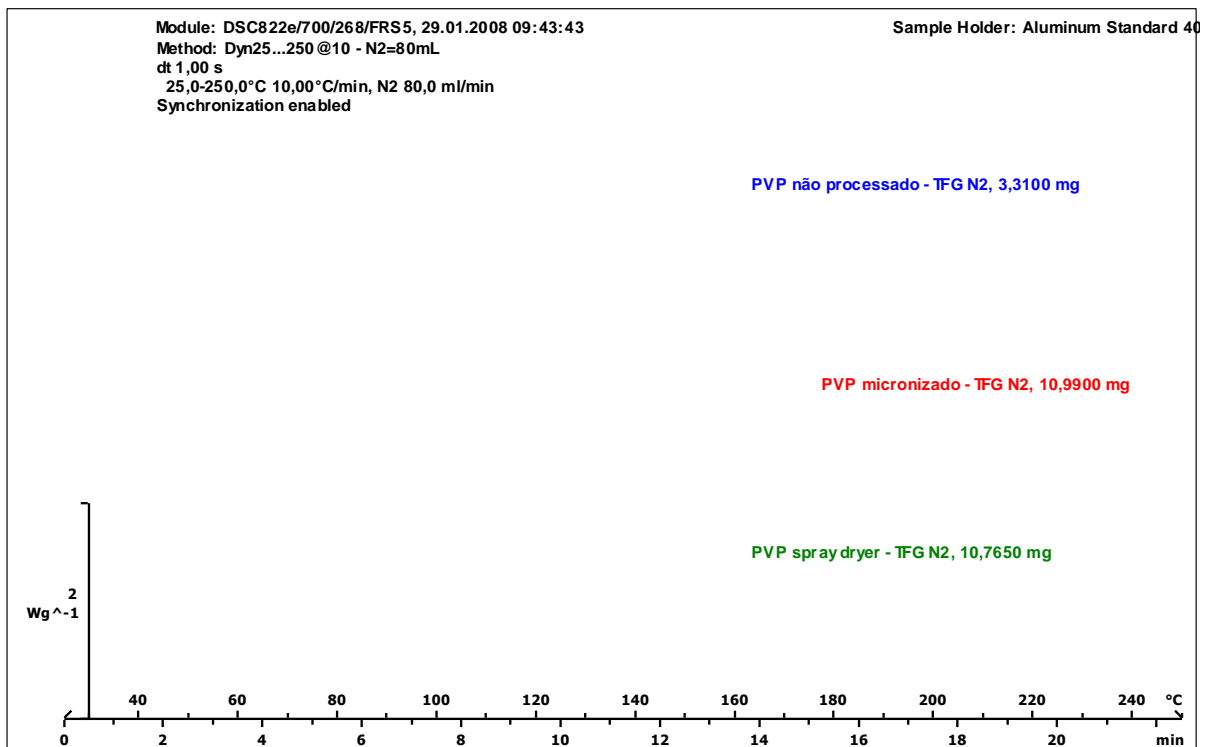


Figura 31 – Curvas de DSC referentes à análise do PVP: não processado, micronizado e processado por *spray drying*.

Pode-se observar que a diminuição do tamanho de partícula do LSS gerada pela micronização resultou em uma perda de água mais rápida, sendo que o pico referente a esse fenômeno está deslocado para temperatura menor em relação ao do LSS não processado. Já para o PVP, a micronização gerou uma perda de água mais lenta. O processamento por *spray drying* não resultou em alterações significativas para os dois carreadores.

As figuras 32, 33 e 34 apresentam as curvas de DSC do efavirenz e do LSS, não processados e micronizados, em comparação aos resultados obtidos para as misturas físicas e comicronizadas EFA:LSS, nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1), respectivamente. As curvas das misturas físicas apresentam perfis diferentes das curvas das misturas comicronizadas, não sendo possível identificar claramente os picos, sendo provavelmente o primeiro evento (a) visualizado referente à fusão do LSS e o segundo (b), à fusão do efavirenz, pois os mesmos ficam mais ou menos evidentes de acordo com a concentração dos componentes na mistura física. É possível visualizar nas curvas das misturas comicronizadas (Figura 35) o que seria o pico referente à perda de água do LSS (1), o pico deslocado referente à fusão do LSS (2) e o pico, também deslocado, referente à fusão do efavirenz (3).

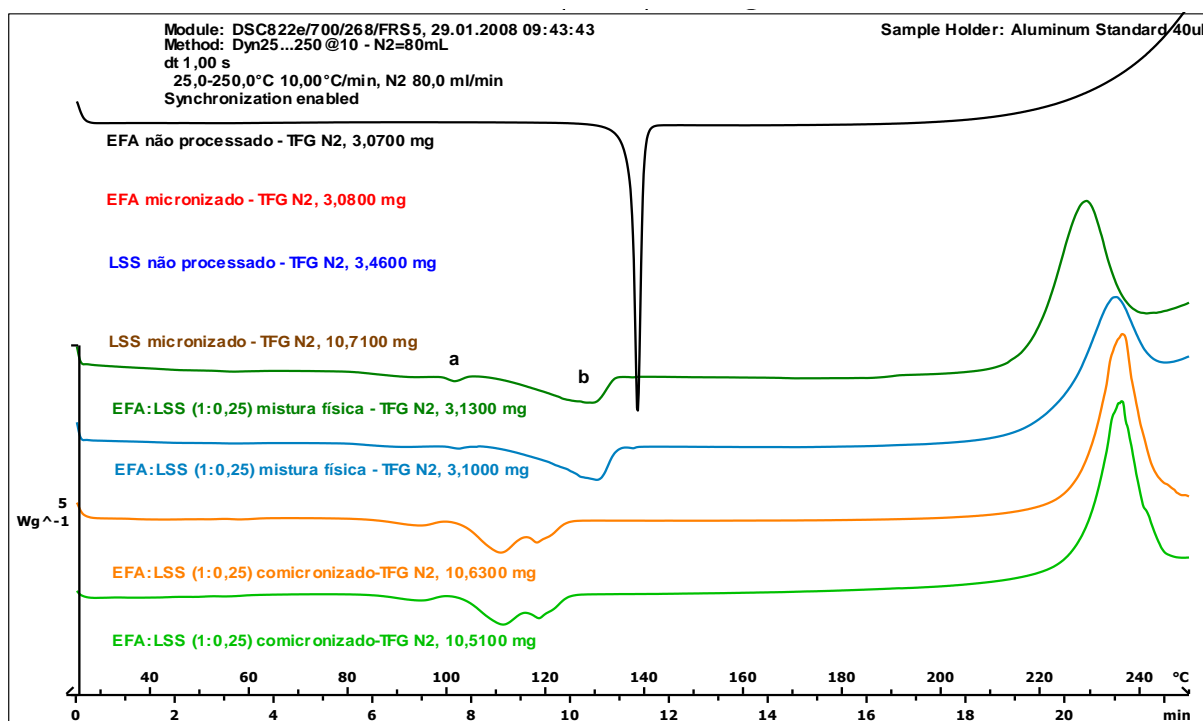


Figura 32 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,25).

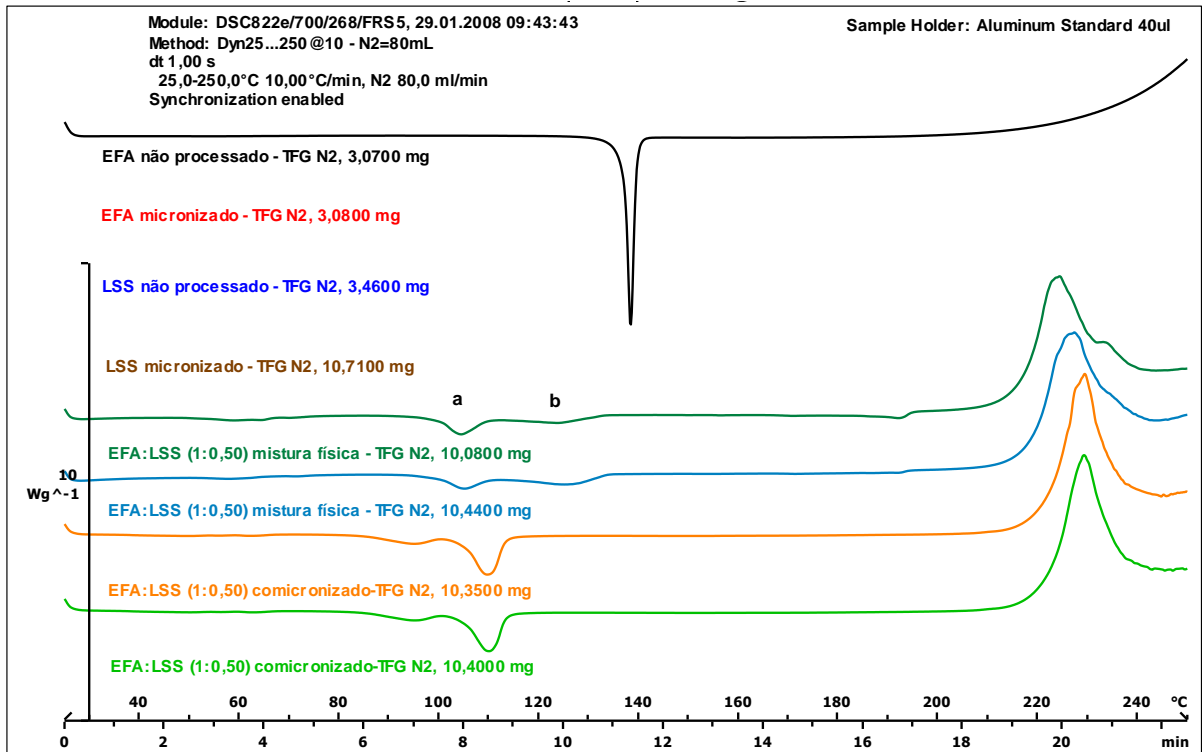


Figura 33 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,50).

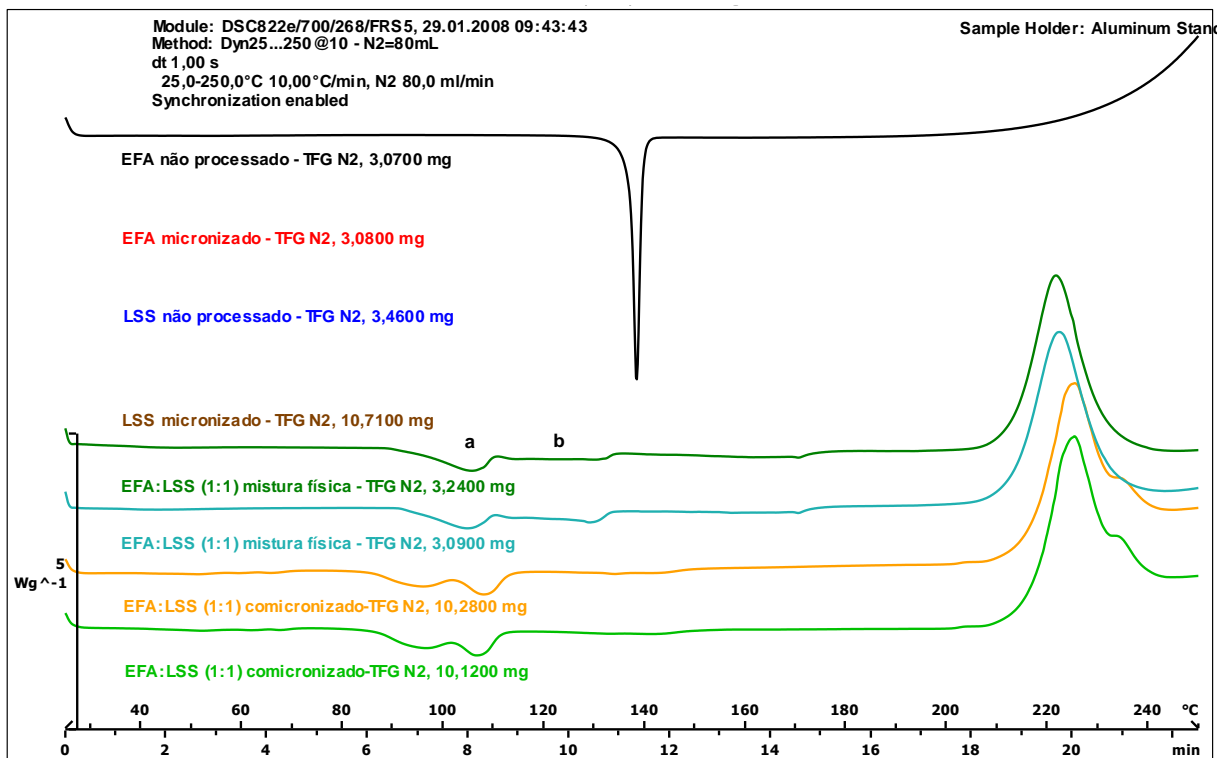


Figura 34 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:1).

A Figura 35 apresenta as curvas de DSC das misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1) em comparação ao efavirenz e ao LSS, não processados e micronizados.

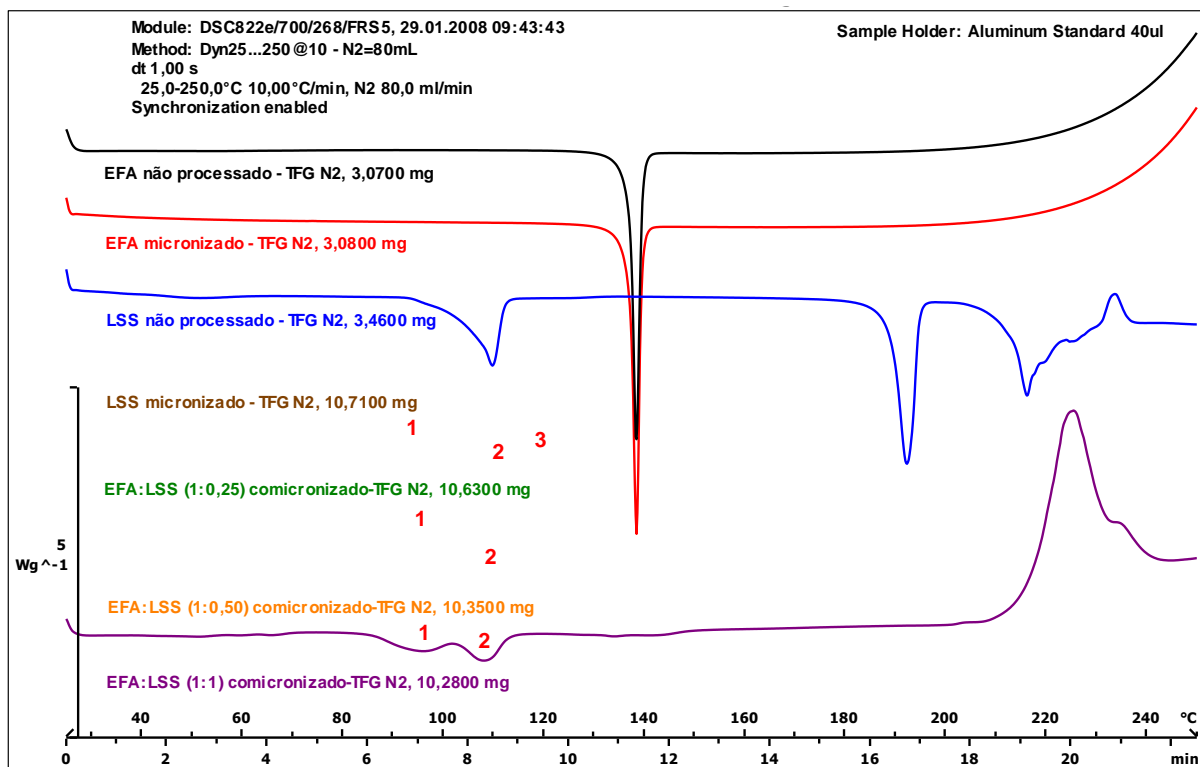


Figura 35 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação às misturas comicronizadas nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

Os picos referentes aos fenômenos ocorridos com o LSS, indicados na Figura 35 por 1 e 2, aumentam com o aumento do mesmo na proporção da mistura. O pico da proporção (1:0,50) apresenta-se menor que o da proporção (1:1), provavelmente em função da homogeneidade da amostra. O pico referente à fusão do efavirenz, indicado como 3 na mesma figura, fica menos evidente com a diminuição do fármaco na proporção da mistura. Esses resultados podem indicar algum tipo de interação ocasionada pela comicronização entre os componentes da mistura.

Utilizando-se a comicronização com o PVP como carreador, ocorre praticamente o desaparecimento do pico referente à fusão do efavirenz em todas as proporções testadas. Nas curvas obtidas para as misturas físicas, diferentemente do que é observado para as misturas comicronizadas, é visto claramente que esse pico diminui com a diminuição da proporção de fármaco na mistura e é possível visualizar também a perda de água do PVP. As curvas de DSC do efavirenz e do PVP, não processados e micronizados, são

apresentadas em comparação às curvas obtidas para as misturas físicas e comicronizadas nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1), nas figuras 37 e 38, respectivamente. A Figura 39 mostra a diferença das curvas de DSC das três proporções EFA:PVP testadas na comicronização, sendo possível observar a acentuação da curva indicativa de PVP com o aumento da proporção deste na mistura, indicado pela seta, sendo esta curva referente à perda de água do polímero e, em todas as proporções, o desaparecimento do pico referente ao fármaco, o que pode indicar algum tipo de interação entre os componentes da mistura ocasionada pelo coprocessamento. Neste caso, vê-se uma diferença significativa em relação ao resultado observado com o LSS.

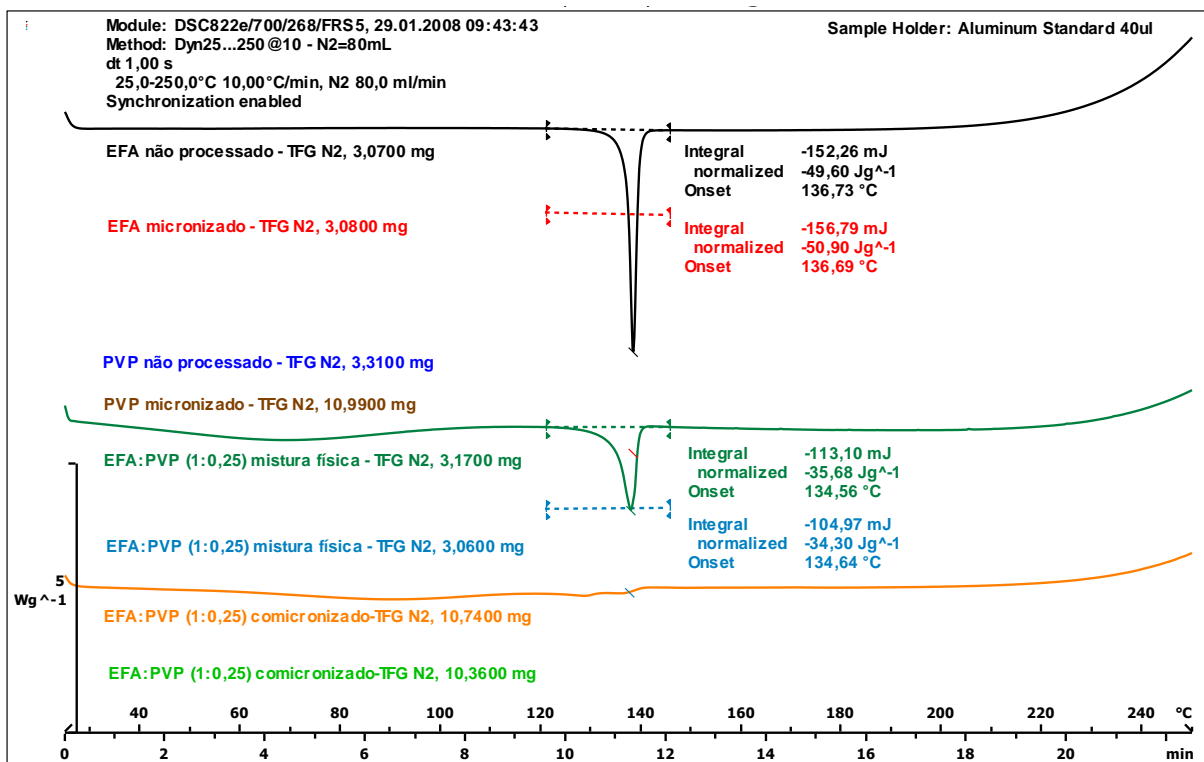


Figura 36 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,25).

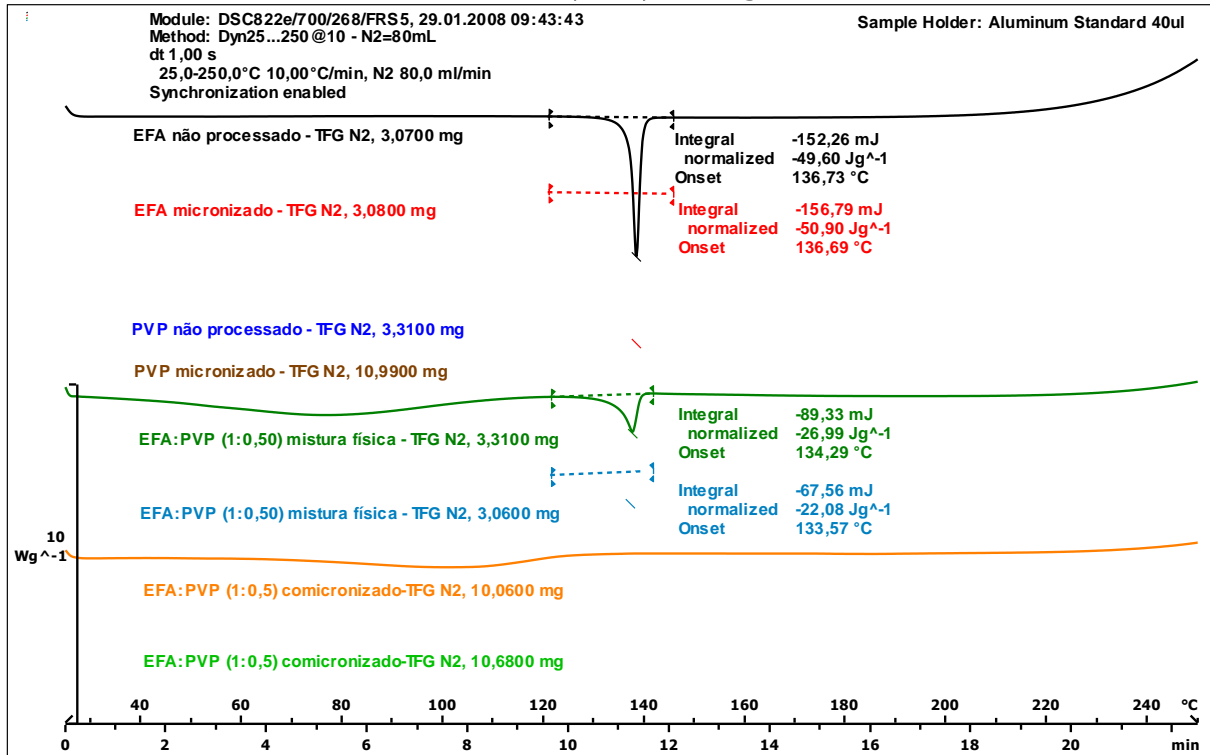


Figura 37 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:0,50).

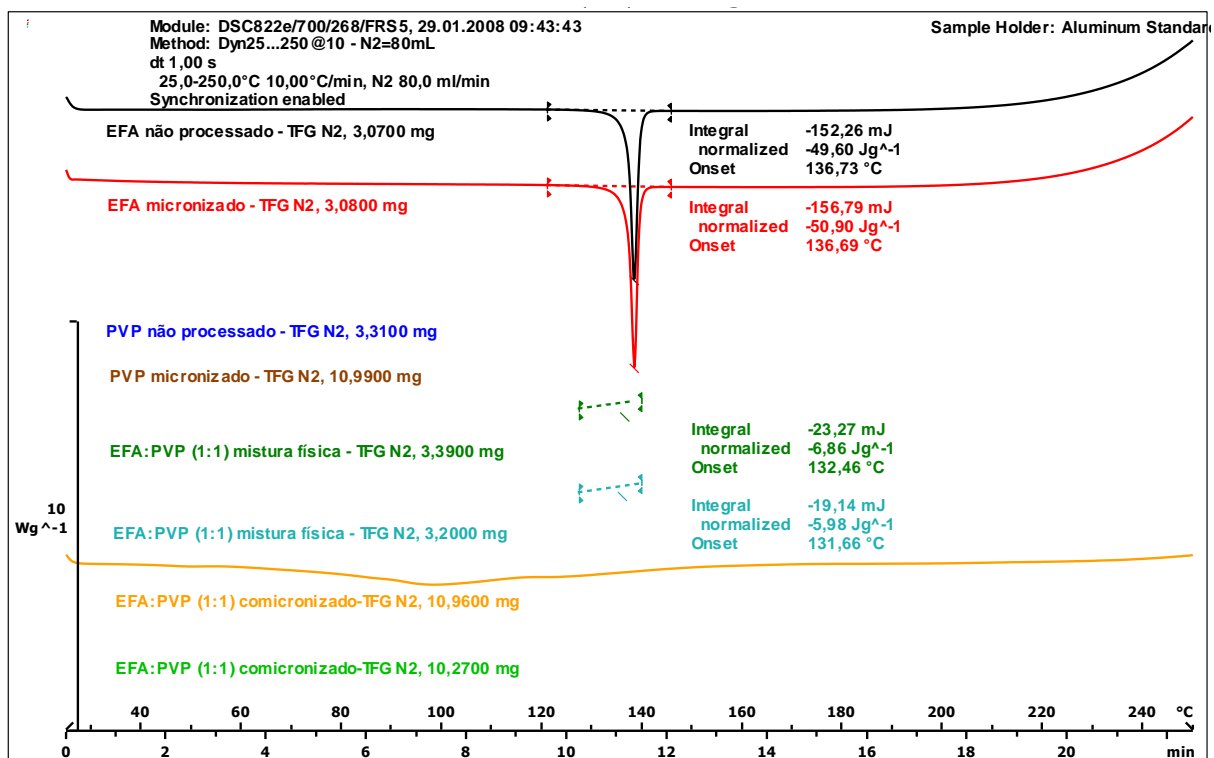


Figura 38 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação à mistura física e mistura comicronizada na proporção (1:1).

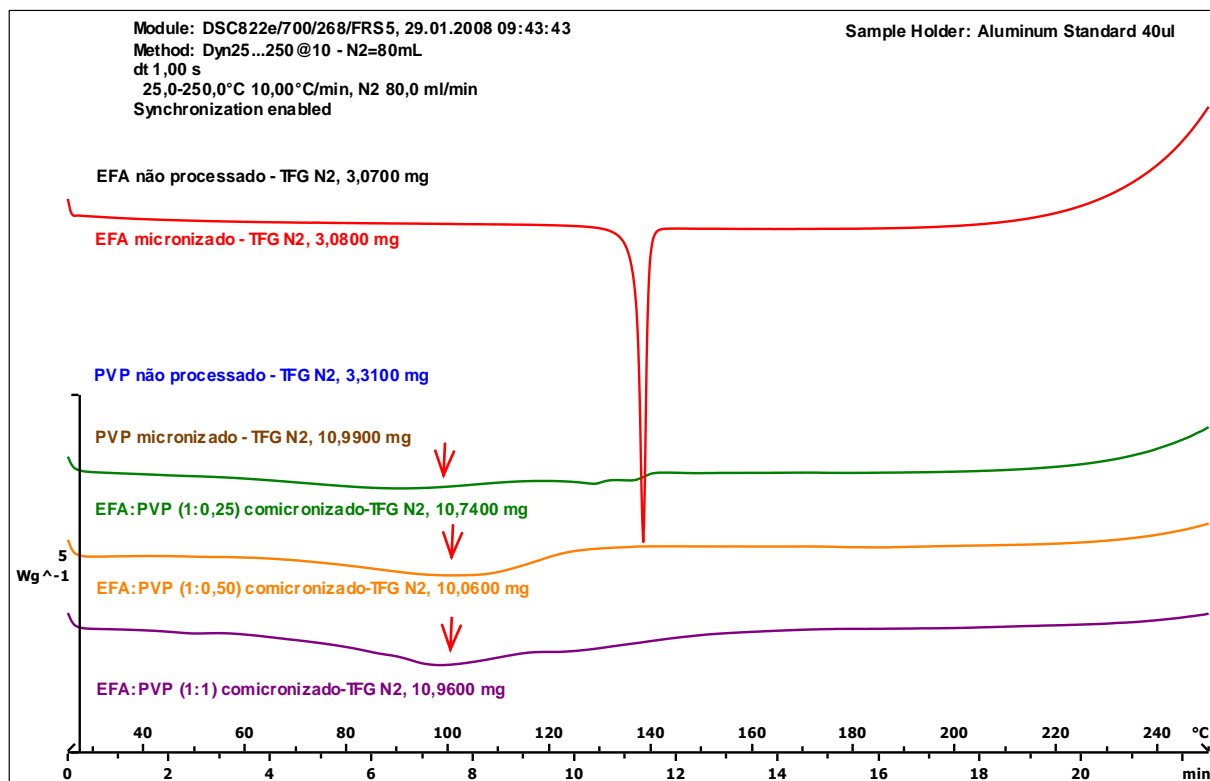


Figura 39 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação às misturas comicronizadas nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

As figuras 40, 41 e 42 apresentam as curvas de DSC dos sistemas EFA:LSS coprocessados por *spray drying* nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50), respectivamente, em comparação ao efavirenz não processado e ao LSS não processado e processado por SD na ausência do fármaco. Pode ser observado, assim como ocorreu para a comicronização, um significativo deslocamento e diminuição proporcional à concentração na mistura do pico referente à fusão do efavirenz, evento este indicado nas figuras citadas anteriormente como (b) para as misturas físicas. O pico (a) seria referente à fusão do LSS, pois fica mais evidente à medida que o mesmo tem sua proporção aumentada nessas misturas. Podem ser destacados pontos nas curvas dos coprocessados que seriam referentes aos picos diminuídos e deslocados da perda de água e fusão do LSS e da fusão do efavirenz, em diferentes intensidades em cada proporção testada.

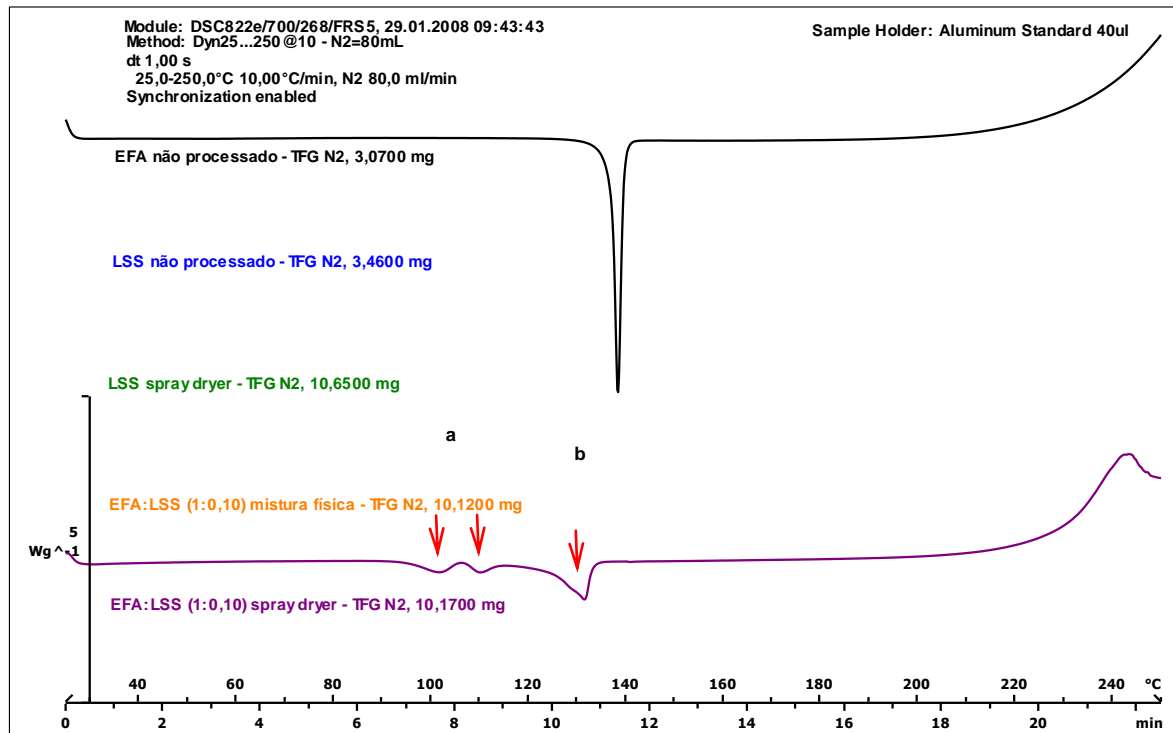


Figura 40 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por *spray drying* na proporção (1:0,10).

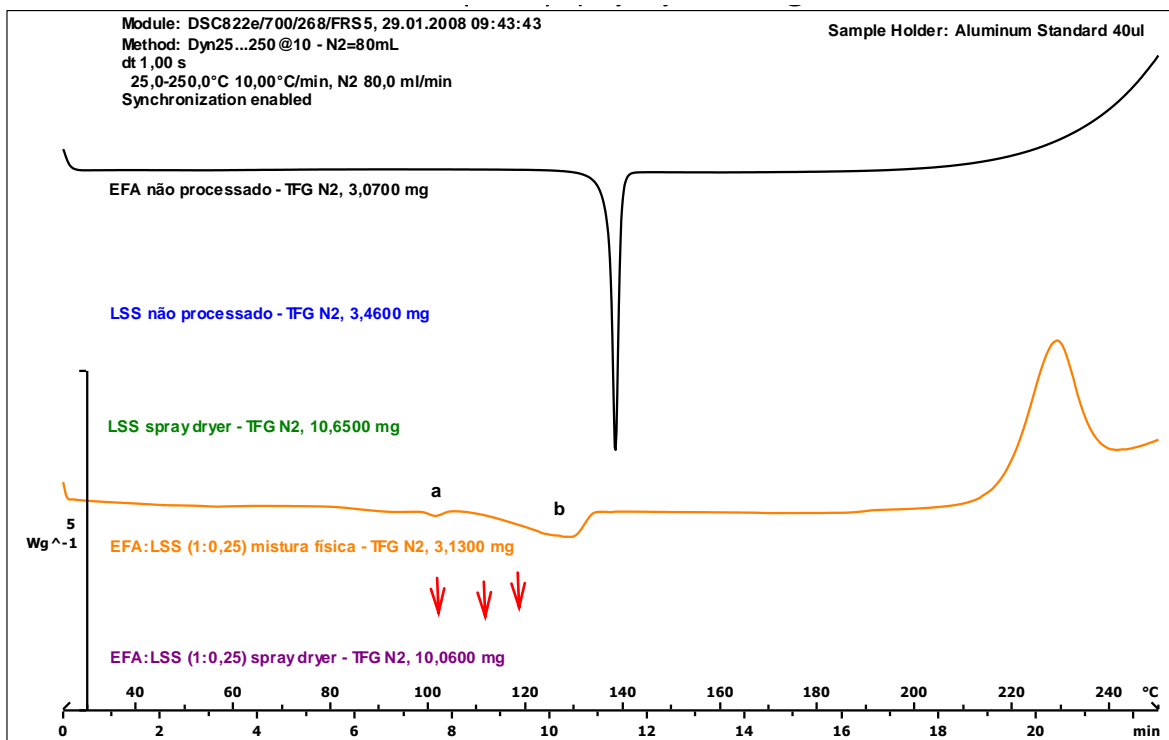


Figura 41 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por *spray drying* na proporção (1:0,25).

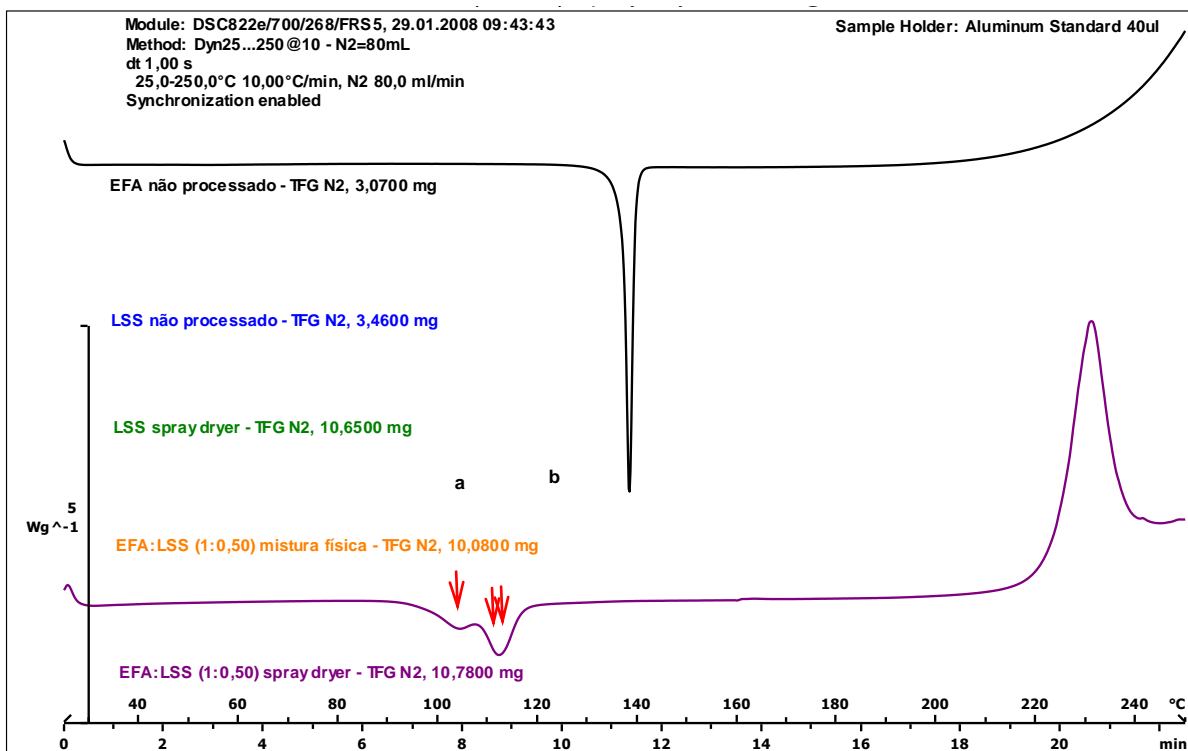


Figura 42 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por *spray drying* na proporção (1:0,50).

A Figura 43 apresenta o comparativo das curvas de DSC das proporções testadas para o processamento por *spray drying* das misturas EFA:LSS, também em comparação ao efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por SD.

Com uma maior proporção de fármaco na mistura é possível visualizar melhor o pico referente à fusão do mesmo (3) e com o aumento da proporção de carreador esse pico fica gradativamente menos evidente. O pico que seria referente à perda de água do LSS (1) é visto nas três proporções e o pico 2 seria referente à fusão do LSS, deslocado.

Os perfis das amostras processadas nas proporções 1:0,25 e 1:0,50 são muito parecidos àqueles obtidos para tais proporções no caso da comicronização, indicando que, do ponto de vista de cristalinidade, as amostras são similares.

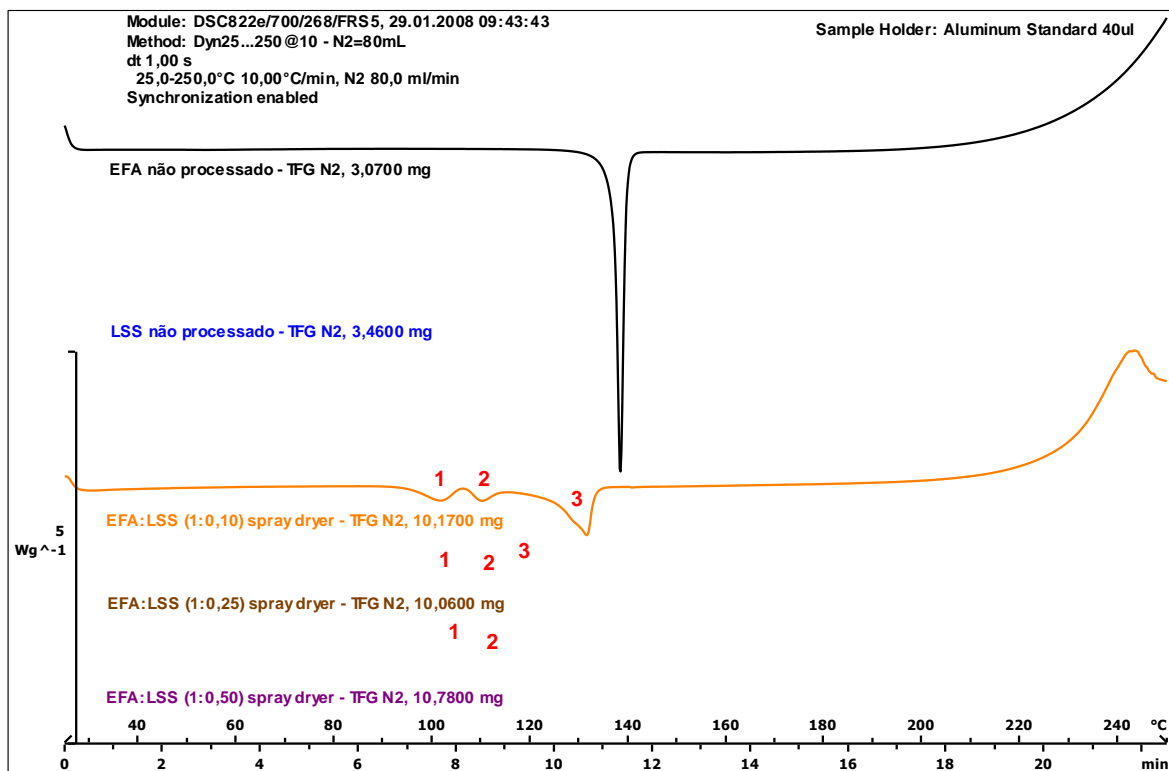


Figura 43 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e LSS não processados em comparação às misturas EFA:LSS coprocessadas por *spray drying* nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

As figuras 44, 45 e 46 apresentam as curvas de DSC dos sistemas EFA:PVP coprocessados por *spray drying*, em comparação ao fármaco não processado e ao polímero, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, e às misturas físicas correspondentes, nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50), respectivamente.

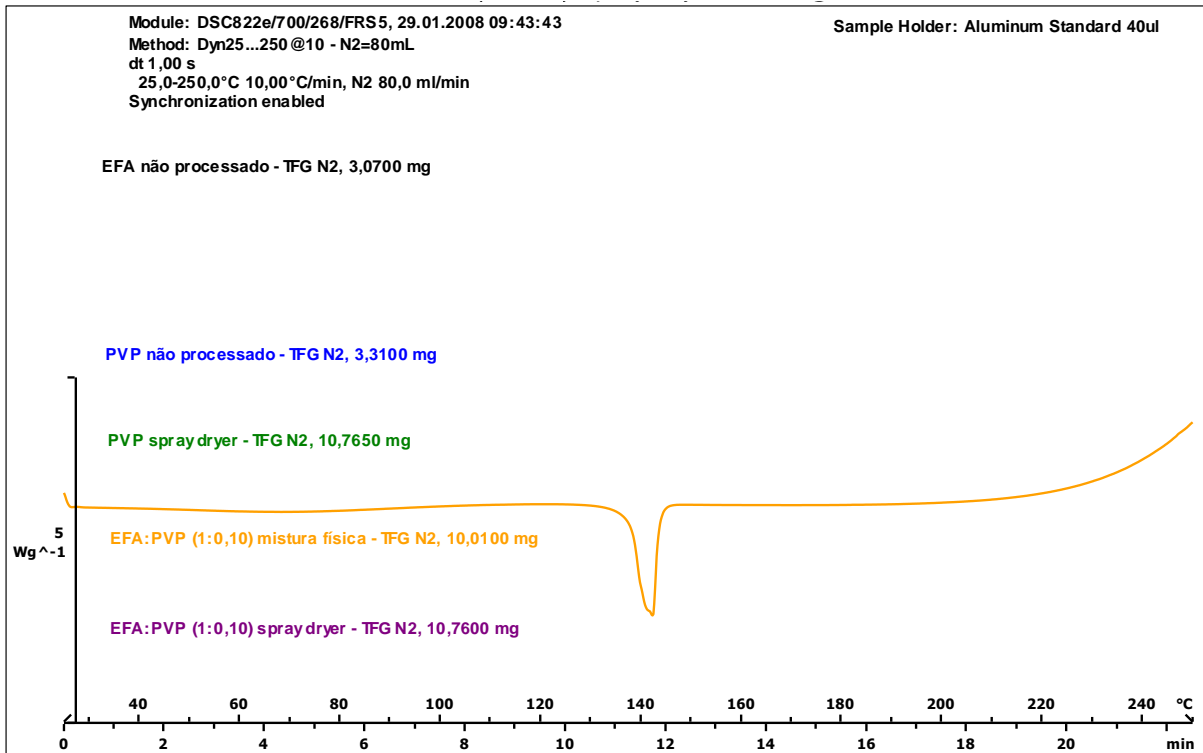


Figura 44 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por *spray drying* na proporção (1:0,10).

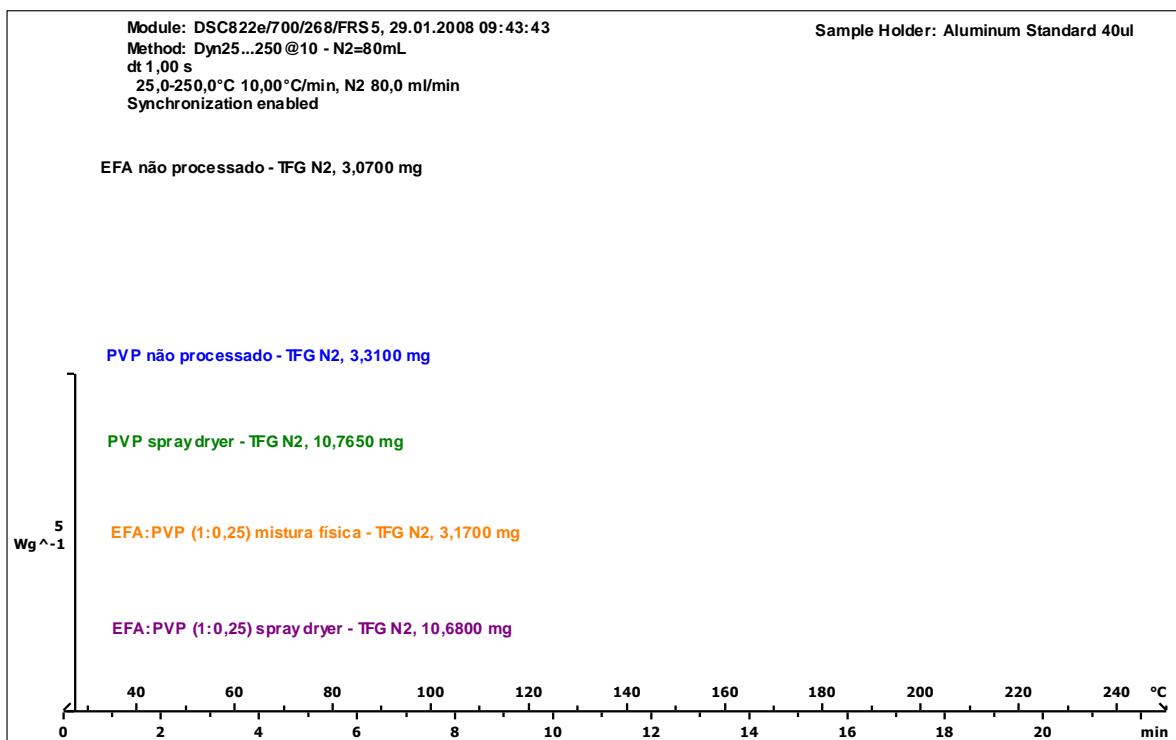


Figura 45 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por *spray drying* na proporção (1:0,25).

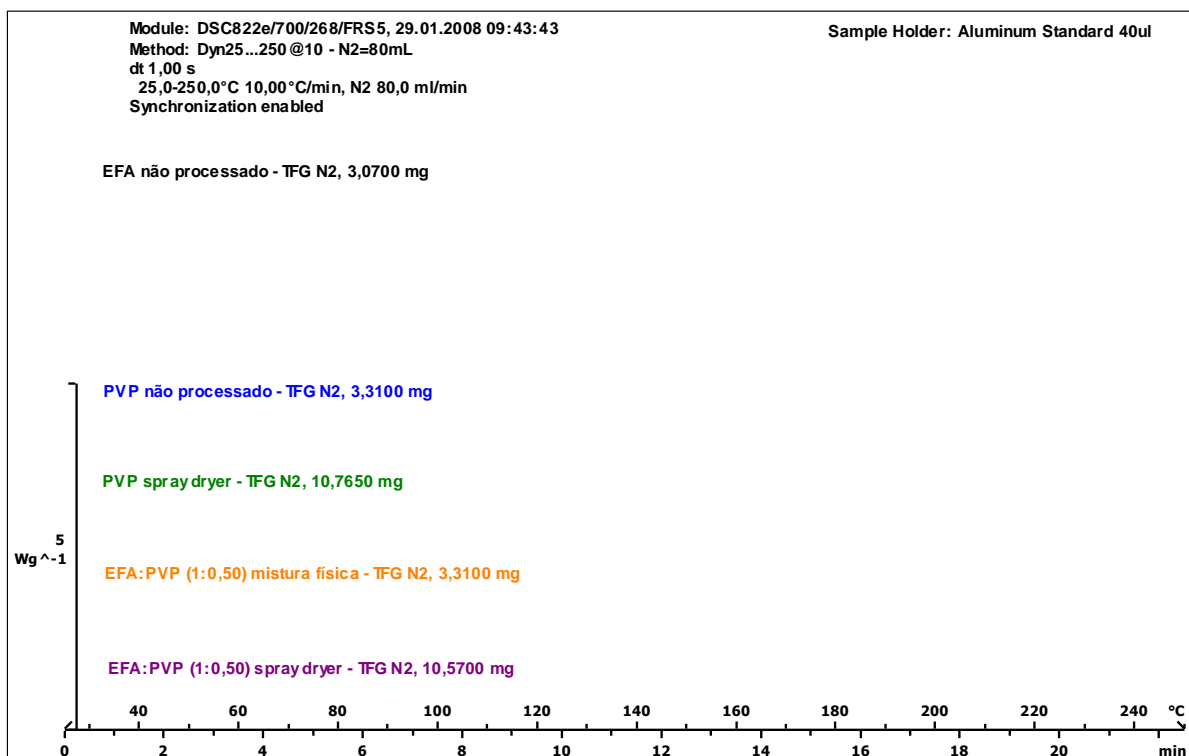


Figura 46 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por SD na ausência de fármaco, em comparação à mistura física e mistura processada por *spray drying* na proporção (1:0,50).

É possível observar a diferença no perfil das curvas das misturas físicas e coprocessadas por *spray drying*. As misturas físicas apresentam o pico característico da fusão do efavirenz bastante evidente, sendo este tanto menor quanto menor a proporção do mesmo na mistura. Para as misturas coprocessadas, as proporções (1:0,10) e (1:0,25) apresentam esse mesmo pico, porém com intensidade muito menor e no caso da proporção (1:0,50) não é possível visualizar tal pico, ou seja, assim como na comicronização, o pico referente ao fármaco diminui com o aumento da proporção de carreador, não sendo possível visualizá-lo na maior das proporções. Diferentemente do observado na comicronização, entretanto, não se trata nesse caso apenas de influência da concentração do polímero, uma vez que as misturas físicas não apresentam alterações. Quanto a este tipo de preparo, todavia, é possível notar a influência da proporção de excipiente pois apenas com (1:0,50) foi possível observar uma alteração mais significativa no material processado.

A Figura 47 mostra as curvas de DSC das misturas EFA:PVP coprocessadas por *spray drying*, comparando-as entre si e também em comparação ao fármaco e ao carreador não processados.

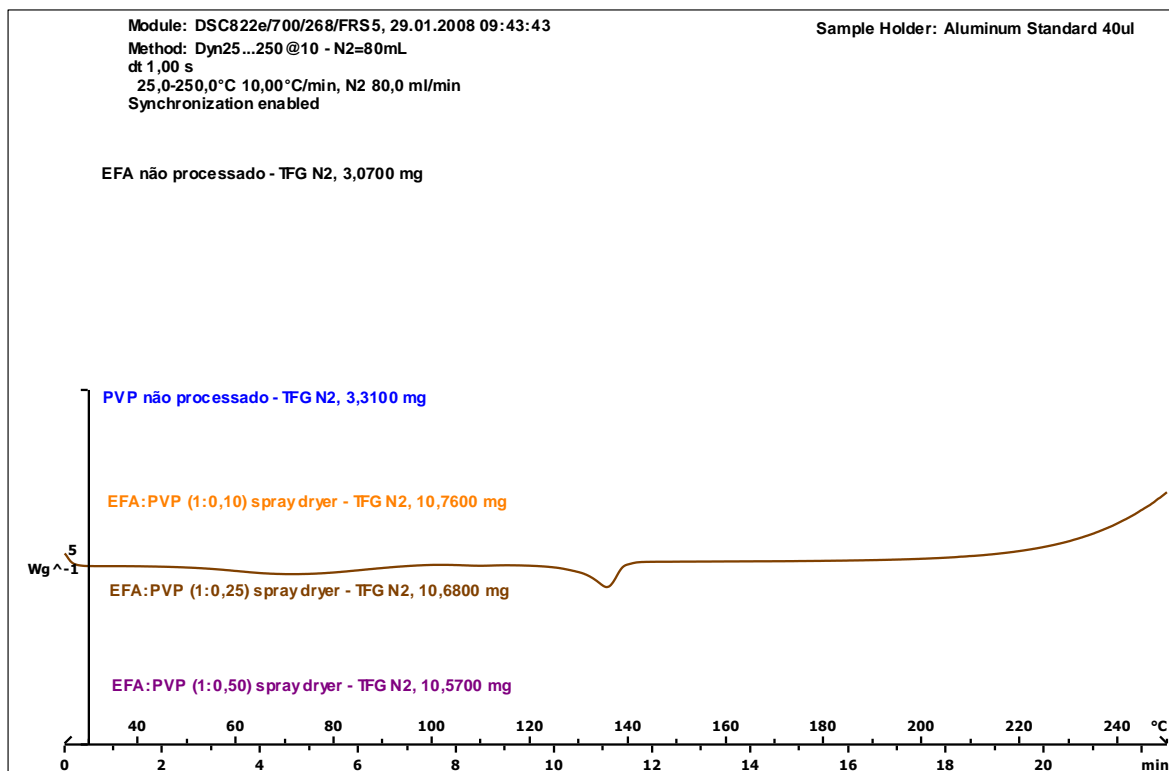


Figura 47 – Curvas de DSC referentes à análise do efavirenz e PVP não processados em comparação às misturas processadas por *spray drying* nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

Avaliando-se as curvas de DSC obtidas para as misturas EFA:LSS e EFA:PVP, em diferentes proporções, nas duas técnicas de processamento utilizadas, é possível que exista algum tipo de interação entre o fármaco e os carreadores durante o aquecimento da amostra que é feito na análise, pois são visualizadas alterações nos picos em relação ao fármaco não processado. Essa possível interação aconteceria a partir de temperaturas em torno de 80°C. Dentre as possibilidades, pode estar ocorrendo uma amorfização parcial dos sistemas analisados, ou seja, parte do fármaco perde cristalinidade sob as condições de análise, o que pode ser confirmado ou refutado por análise de difração de raios-X, ou o carreador está interagindo, possivelmente solubilizando o efavirenz com o aquecimento necessário para a realização da análise, ou o sistema está sendo degradado na temperatura de análise, o que só poderia ser confirmado através da realização de um estudo de estabilidade sob condições específicas.

5.3.2 Análise Termogravimétrica (TGA)

Esta análise descreve o método experimental através do qual as mudanças na massa em função de variações na temperatura são usadas para detectar e medir processos químicos e, menos frequentemente, físicos que ocorrem no aquecimento de uma amostra sob investigação. Nas ciências farmacêuticas, o uso dessa técnica pode ser extenso, mas é indiscutivelmente restrito, sendo que a maioria dos estudos usa o método para medir a faixa de temperatura em que ocorre desidratação/dessolvatação e a quantidade de água/solvente perdida a partir de um fármaco sólido ou sistemas excipientes (GALWEY; CRAIG, 2007). A TGA fornece uma ferramenta potencialmente muito útil, especialmente quando executada em conjunto com o DSC (CRAIG; GALWEY, 2007).

Apenas a proporção (1:0,25) da mistura EFA:LSS foi analisada, tanto a comicronizada quanto a coprocessada por SD, pois havia necessidade apenas de confirmar a perda de água do LSS, por causa do aparecimento de pico característico nas análises de DSC. As figuras 48 e 49 apresentam as curvas de TGA para a amostra comicronizada e coprocessada por SD, respectivamente.

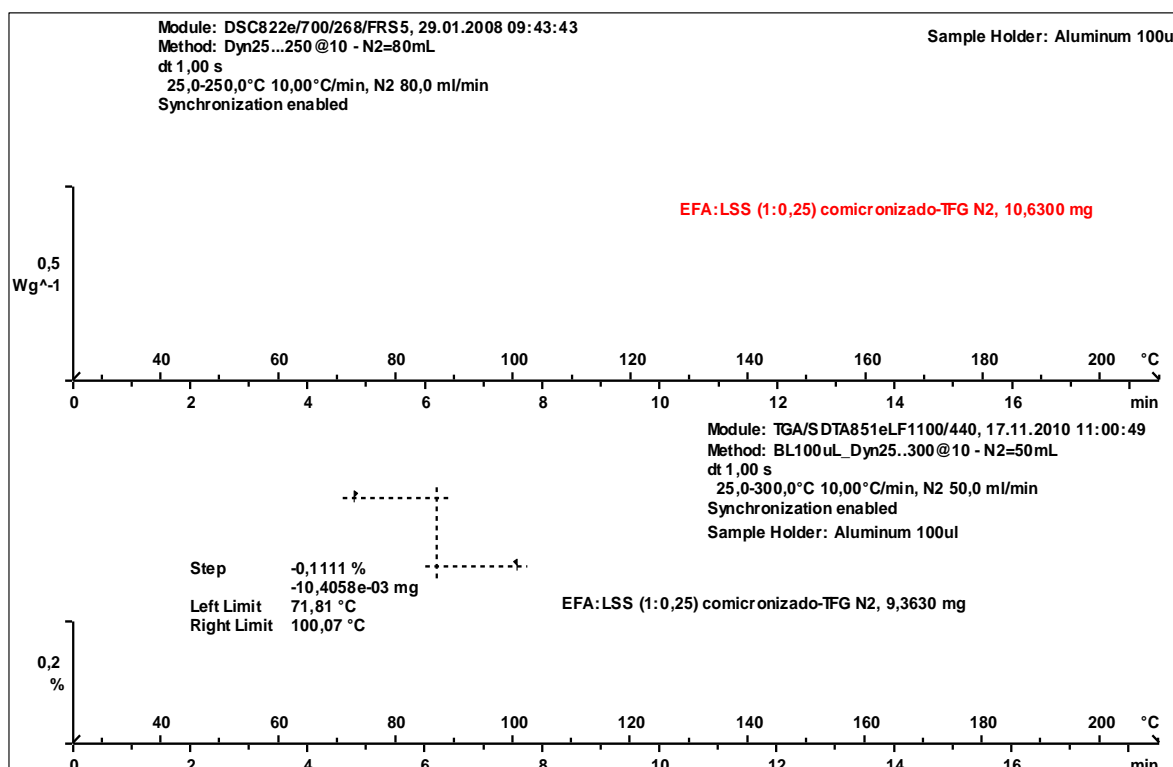


Figura 48 – Curva de TGA da mistura comicronizada EFA:LSS na proporção (1:0,25) em comparação à curva de DSC.

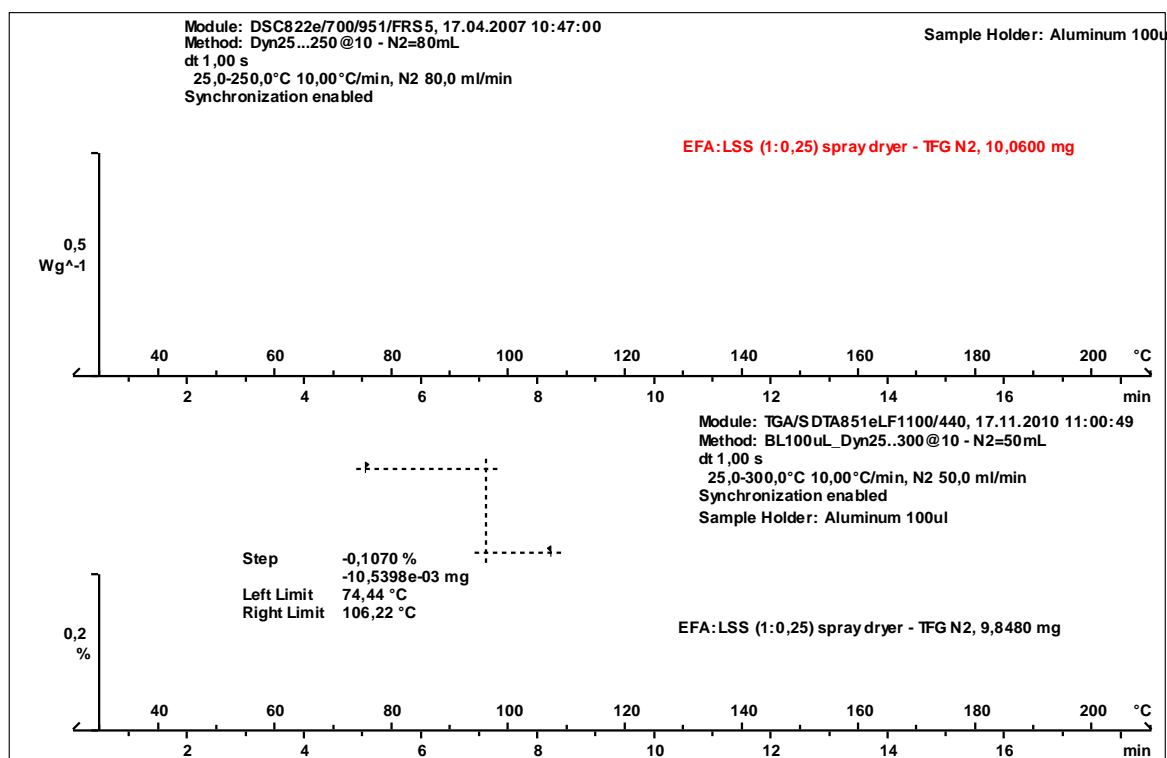


Figura 49 – Curva de TGA da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS na proporção (1:0,25) em comparação à curva de DSC.

Em ambos os casos, é possível observar que o primeiro pico endotérmico no DSC corresponde à perda de massa notada na curva de TGA. Isto significa que tal pico está relacionado à perda de solvente (água) da amostra, não tendo relação com parâmetros cristalinos do material. Nas duas amostras, a quantidade de água incorporada é muito pequena. As duas endotermas seguintes são, portanto, relacionadas a transições estruturais do material preparado, indicando uma possível interação entre o efavirenz e os insumos utilizados, fato este já discutido previamente.

5.3.3 Termomicroscopia (HSM)

É uma técnica termoanalítica na qual uma propriedade óptica da amostra é monitorada contra o tempo ou a temperatura, enquanto a temperatura da amostra, em uma atmosfera específica, é programada. As informações coletadas durante a análise visual são extremamente valiosas na confirmação das propriedades físicas dos materiais. A taxa de aquecimento utilizada para o experimento DSC também deve ser usada para a HSM, o que

permite a comparação direta dos dados coletados por DSC e TGA. Esse ensaio gera dados confirmatórios de todas as transições de interesse (VITEZ; NEWMAN, 2007).

As figuras 50, 51 e 52 apresentam os resultados das amostras comicronizadas EFA:LSS (1:0,25), (1:0,50) e (1:1), respectivamente. As figuras 53, 54 e 55, por sua vez, apresentam os resultados, na mesma sequência, das amostras comicronizadas com PVP.

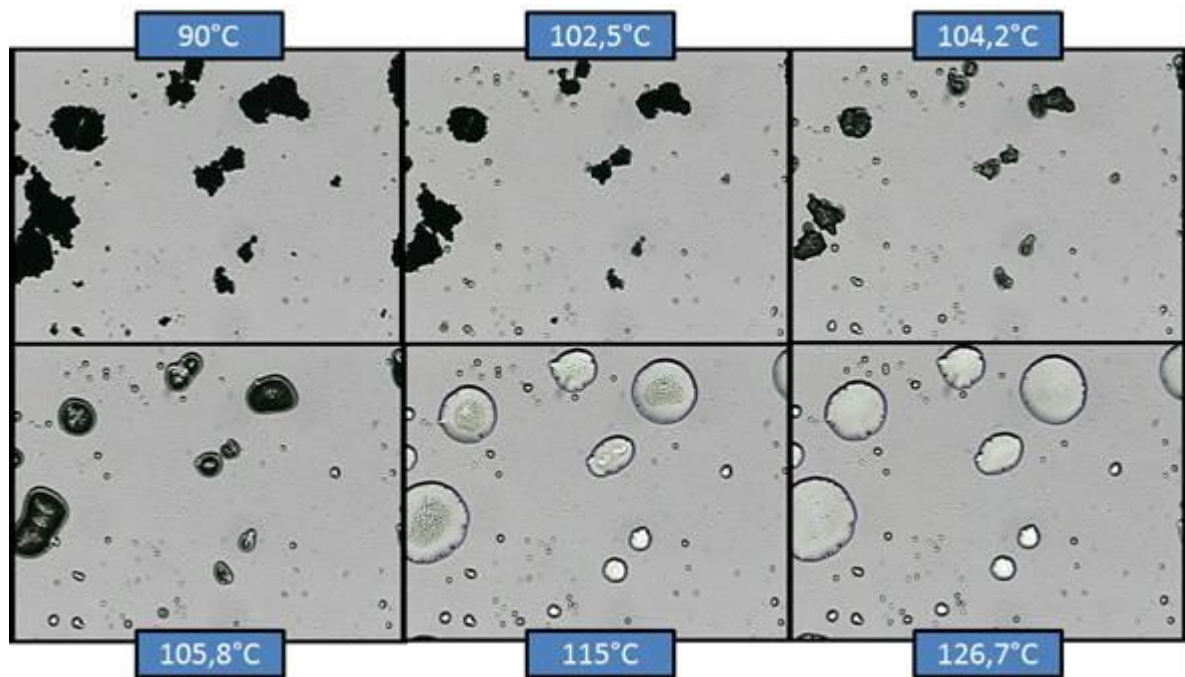


Figura 50 - HSM do comicronizado EFA:LSS (1:0,25).

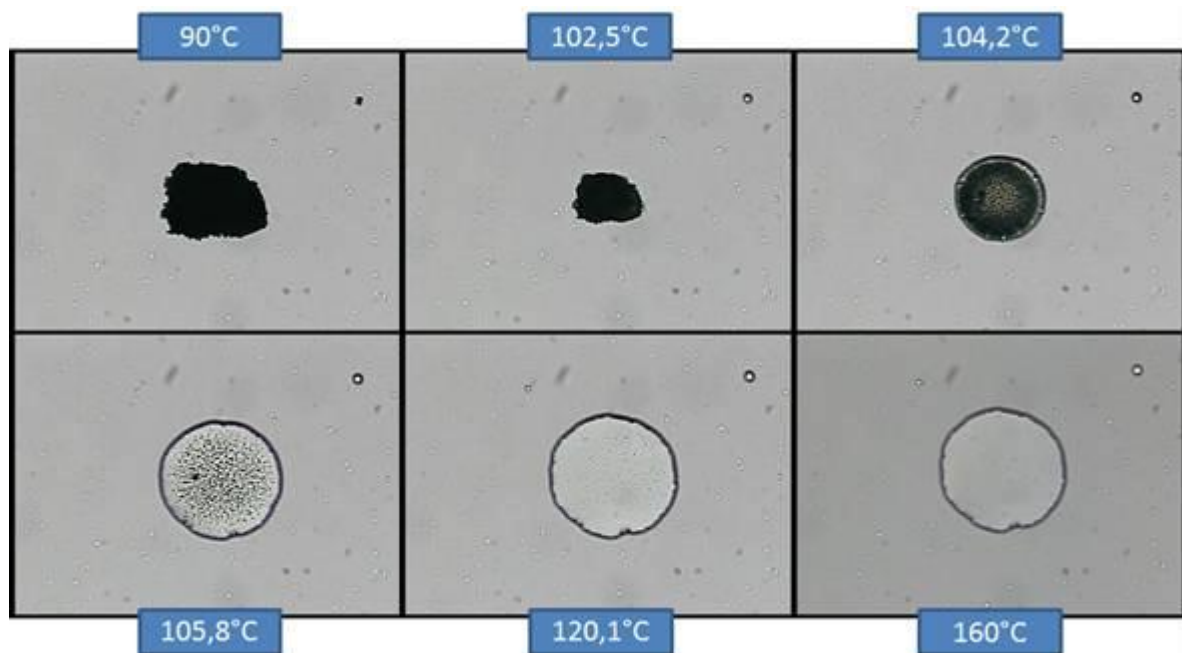


Figura 51 - HSM do comicronizado EFA:LSS (1:0,50).

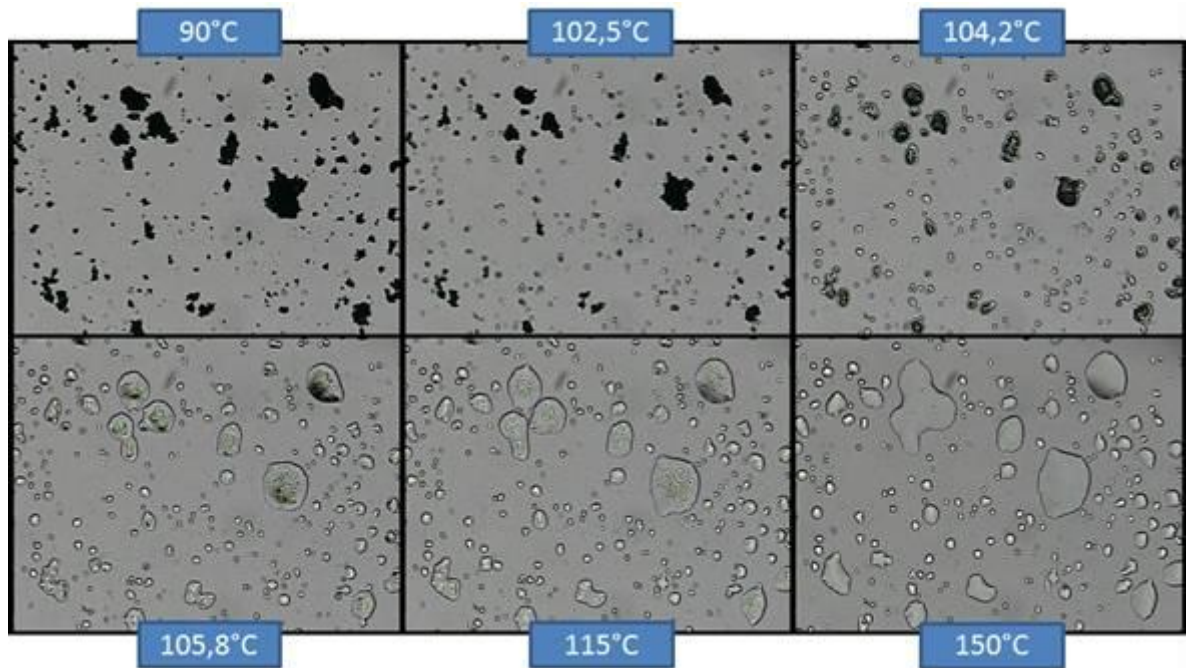


Figura 52 - HSM do comicronizado EFA:LSS (1:1).

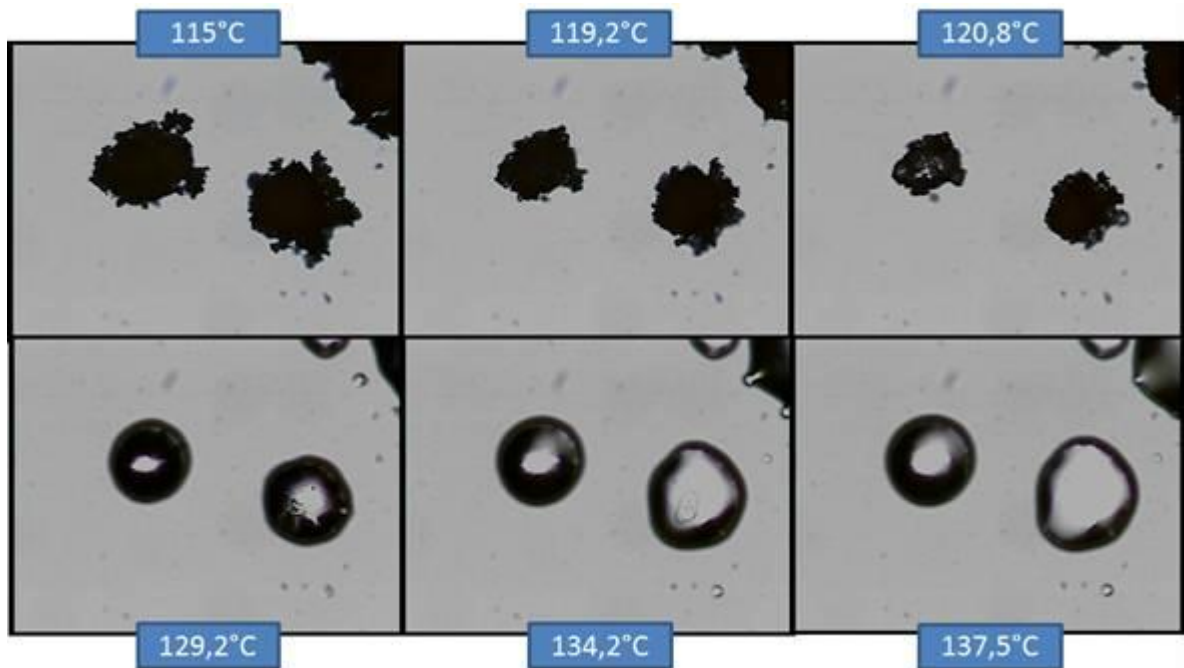


Figura 53 - HSM do comicronizado EFA:PVP (1:0,25).

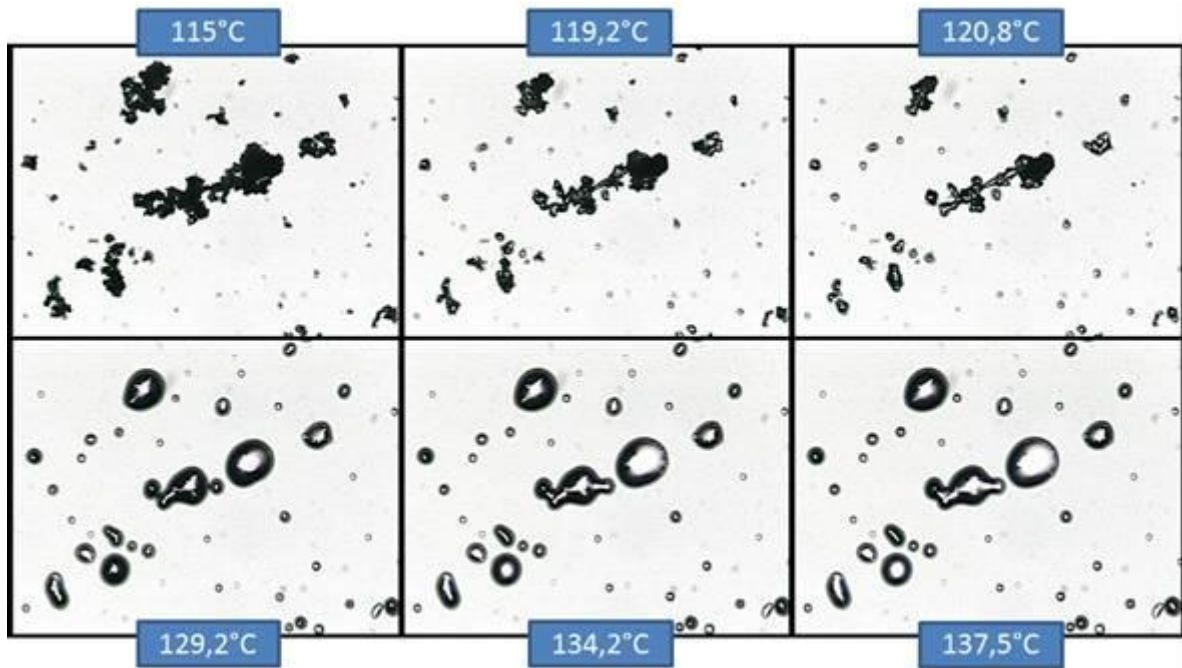


Figura 54 - HSM do comicronizado EFA:PVP (1:0,50).

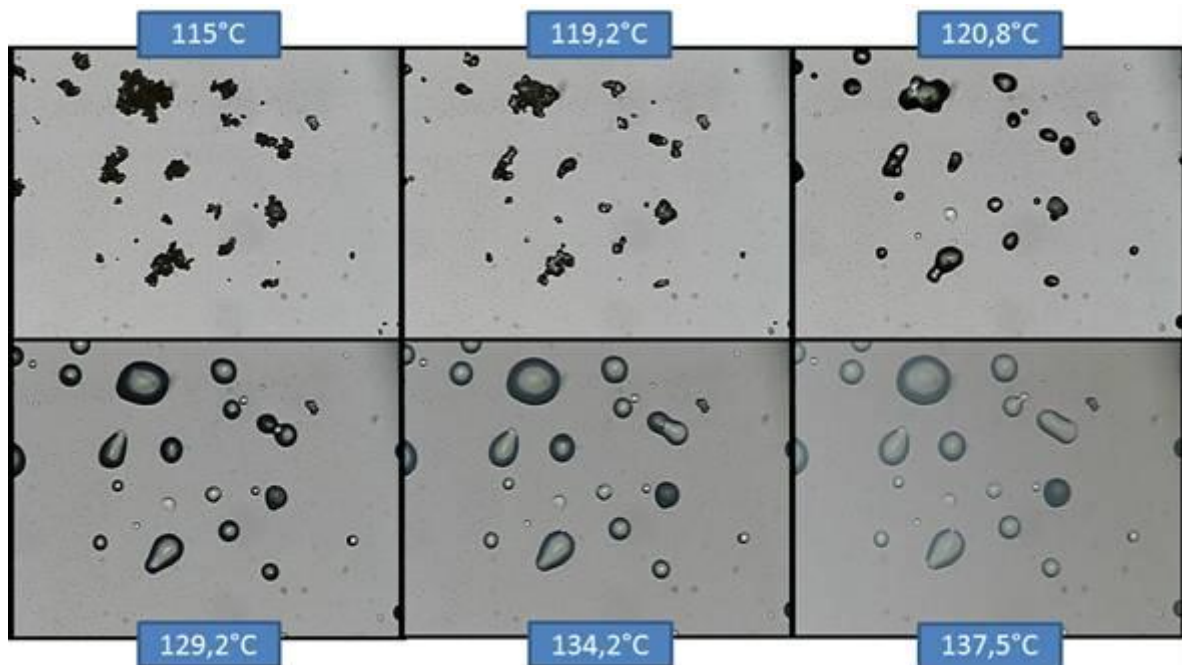


Figura 55 - HSM do comicronizado EFA:PVP (1:1).

No caso das amostras comicronizadas com LSS, não foi possível observar a saída de água detectada pela TGA uma vez que a porcentagem desse solvente na amostra é muito pequena. Foi possível, entretanto, observar a fusão do lauril sulfato de sódio e a formação de uma solução deste excipiente contendo os microcristais de efavirenz em seu interior. Com a continuação do aquecimento, foi possível observar a fusão do efavirenz. As temperaturas em que tais eventos foram visualizados são compatíveis com as transições observadas nas análises de DSC. Os perfis visualizados são muito similares para as três proporções testadas. A sequência de transições confirma as hipóteses previamente aventadas para os eventos de DSC.

No caso das amostras comicronizadas com PVP, os perfis das três proporções também é muito similar, não sendo possível identificar qualquer influência da concentração de PVP nos resultados. Diferentemente do caso do LSS, pode-se observar uma fusão do efavirenz concomitantemente à solubilização do PVP, sendo que este dissolve os cristais de EFA antes mesmo de sua completa fusão. Este perfil corrobora com o observado nas curvas de DSC, onde não é possível observar o pico referente à fusão do efavirenz.

As figuras 56, 57 e 58 apresentam as microscopias de placa aquecida para as amostras preparadas por *spray drying* com lauril sulfato de sódio nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50), respectivamente. As figuras 59, 60 e 61, apresentam, na mesma ordem, os resultados para as amostras coprocessadas com PVP.

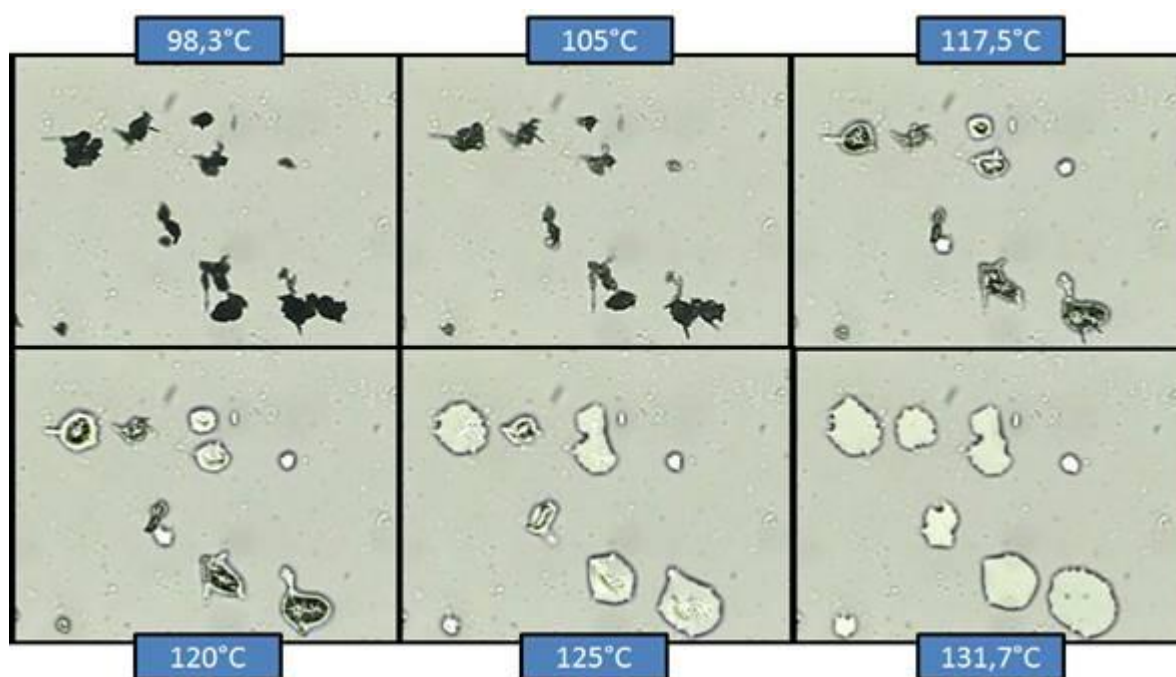


Figura 56 - HSM do processado por *spray drying* EFA:LSS (1:0,10).

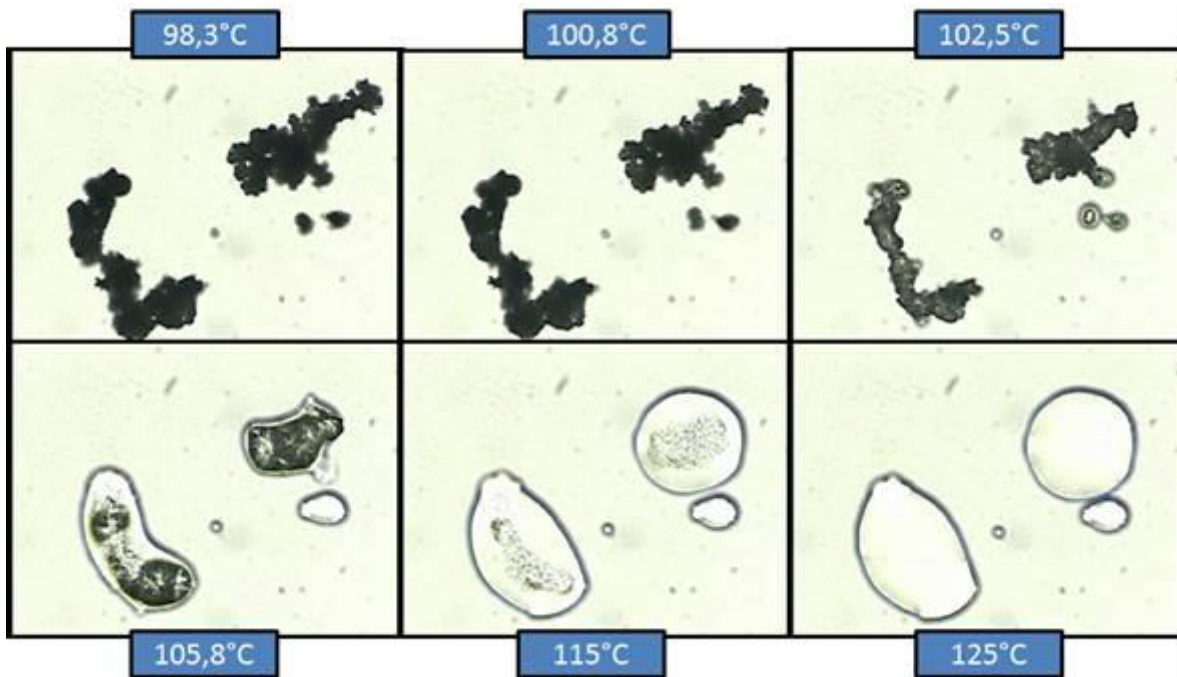


Figura 57 - HSM do processado por *spray drying* EFA:LSS (1:0,25).

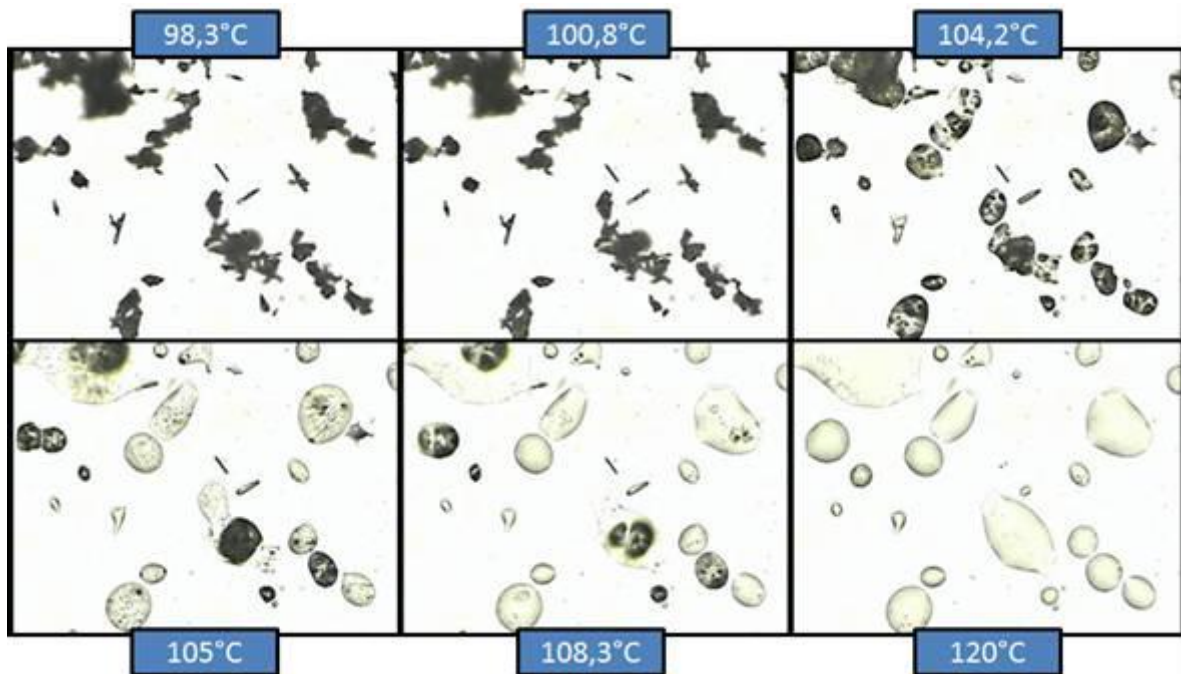


Figura 58 - HSM do processado por *spray drying* EFA:LSS (1:0,50).

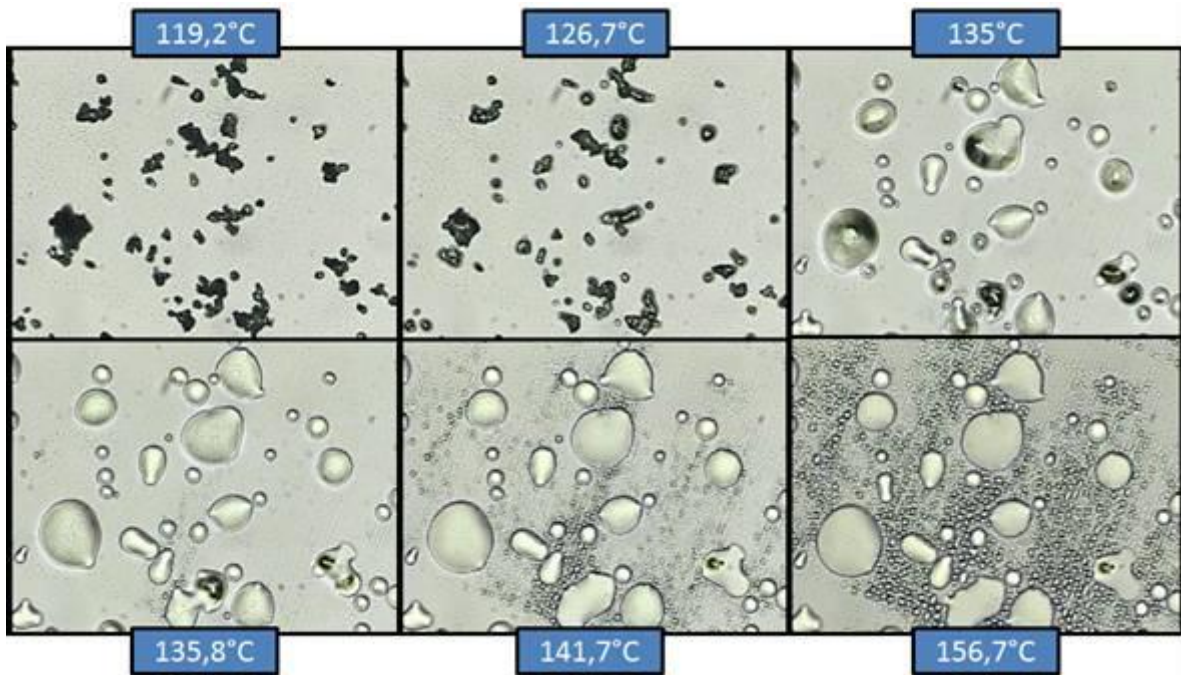


Figura 59 - HSM do processado por *spray drying* EFA:PVP (1:0,10).

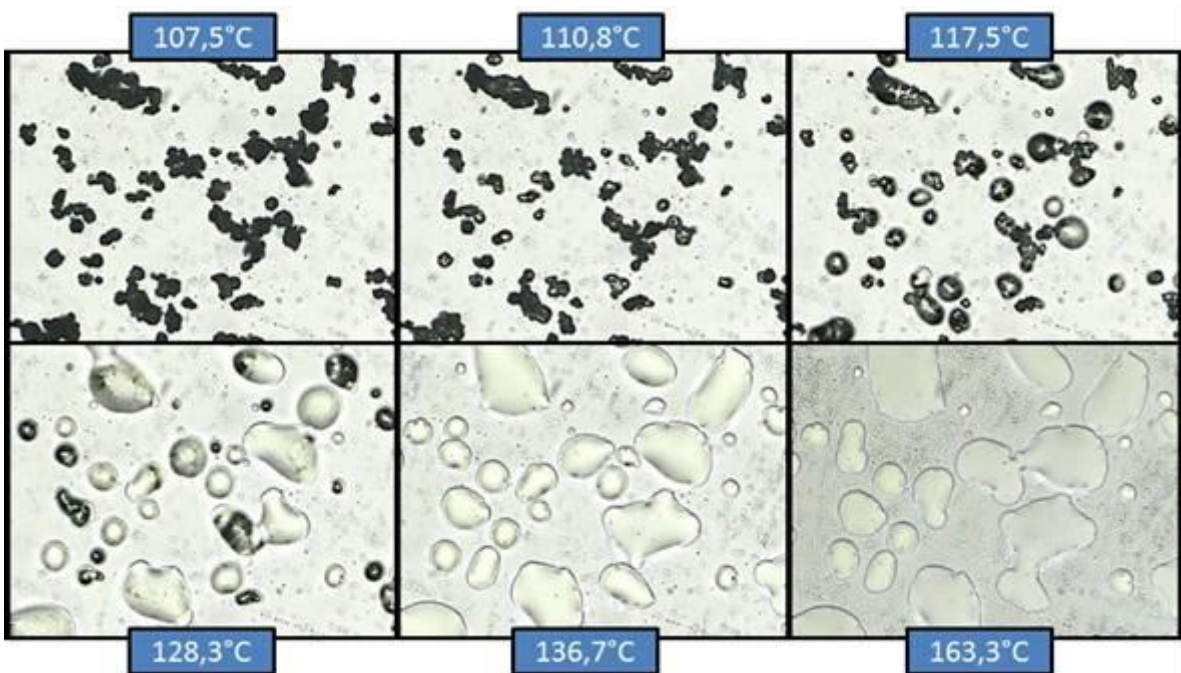


Figura 60 - HSM do processado por *spray drying* EFA:PVP (1:0,25).

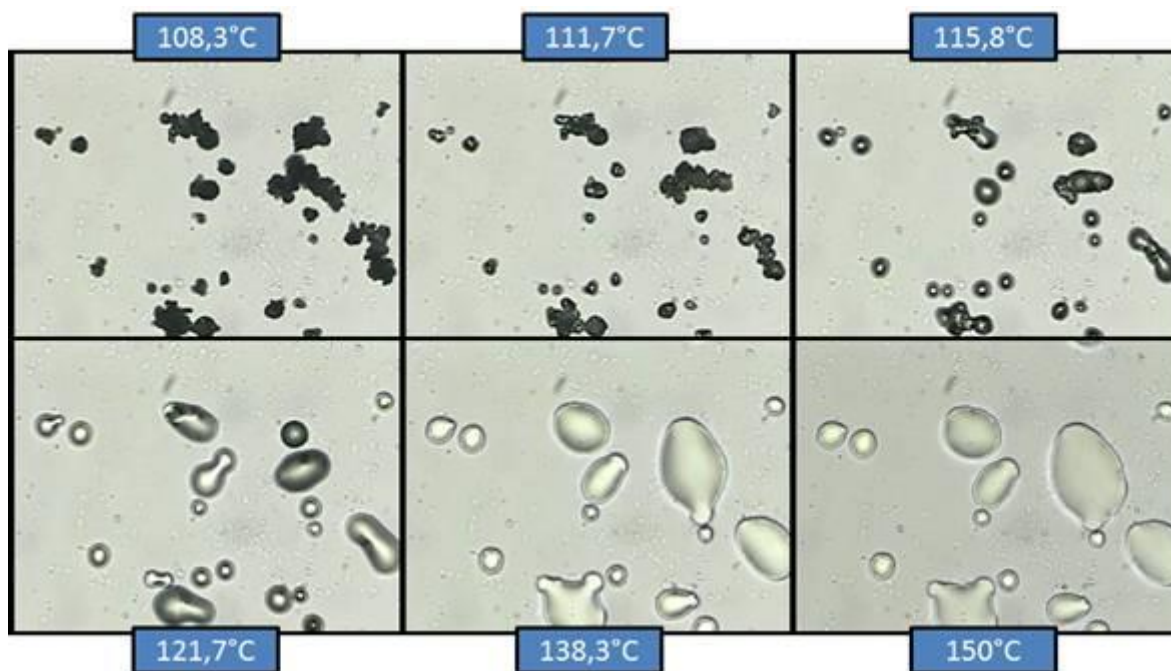


Figura 61 - HSM do processado por *spray drying* EFA:PVP (1:0,50).

O perfil observado para as amostras preparadas com lauril sulfato de sódio via *spray drying* é muito similar ao observado para aquelas comicronizadas. A proporção (1:0,10), não avaliada na comicronização, apresenta um pico de fusão de efavirenz (Figura 40) levemente superior ao das outras proporções (Figuras 41 e 42), o que é possível observar também na Figura 56, onde se vê alguns poucos cristais residuais de efavirenz mesmo a temperaturas mais altas. Isto, provavelmente, é devido à menor proporção de lauril sulfato de sódio na mistura. Nas outras proporções, (1:0,25) e (1:0,50), os perfis são muito similares aos observados para os materiais comicronizados, com a fusão do lauril sulfato de sódio e a posterior fusão do efavirenz.

No caso das amostras de *spray drying* com PVP, foi possível notar uma certa diferença em relação às aquelas comicronizadas. Pela microscopia eletrônica de varredura, já havia sido observada uma maior falta de homogeneidade entre as partículas de PVP e efavirenz em relação ao material comicronizado. Isto, principalmente para os materiais preparados com menor proporção de PVP, torna o poder de desuniformidade ainda mais claro. Isto pode ainda ser observado pelos resultados de DSC (Figura 47), onde se vê endotermas de fusão referentes ao efavirenz para as proporções (1:0,10) e (1:0,25), as quais não são suficientes para gerar o perfil de solubilização verificado para as amostras comicronizadas. Este mesmo padrão pode ser confirmado pelos resultados de HSM em que microcristais de efavirenz podem ser identificados no interior das micelas solubilizadas de

PVP. Para a proporção (1:0,50), todavia, o perfil observado segue o mesmo padrão identificado para as amostras comicronizadas.

Assim, a microscopia de placa aquecida demonstra ser uma ferramenta bastante útil na elucidação dos resultados de DSC, permitindo a observação visual do comportamento térmico das amostras. Esta ferramenta analítica tem sido muito utilizada no estudo e caracterização cristalina de fármacos, mas não se encontrou na literatura consultada seu uso para avaliação de sistemas comicronizados ou coprocessados por *spray drying*. No presente estudo, ela contribuiu significativamente para a comparação das amostras, corroborando as hipóteses emitidas na avaliação dos dados advindos da análise por DSC.

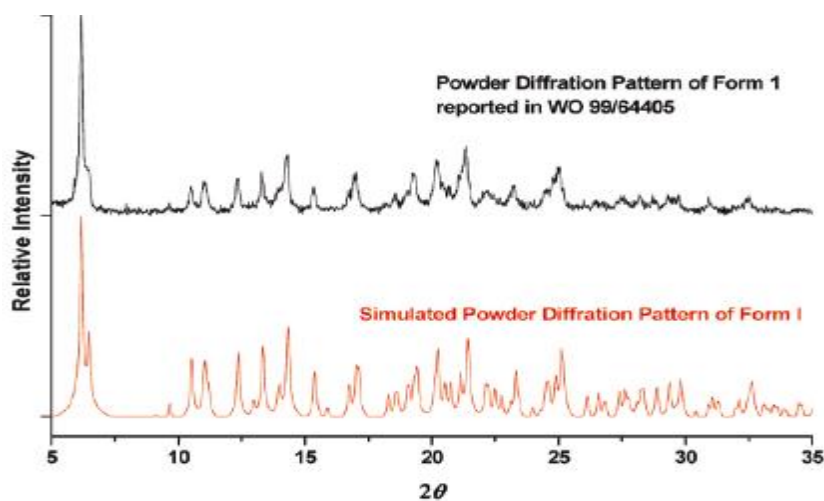
5.4 Difração de Raios-X (DRX)

A difração de raios-X, sem dúvida, representa o mais poderoso método para a caracterização de materiais cristalinos. A técnica de DRX tornou-se extremamente importante uma vez que representa o método mais fácil e rápido para se obter informações fundamentais sobre a estrutura de uma substância cristalina em sua forma normalmente obtida. Como a maioria dos fármacos são obtidos na forma de pó cristalino, o padrão dessas substâncias é frequentemente utilizado como uma impressão digital facilmente obtida para determinação de seu perfil estrutural (BRITTAİN, 2003). Em 1986, Ranter (1986) já demonstrava a importância da aplicação desta técnica na análise de fármacos para conhecimento da estrutura cristalina dos mesmos.

Sendo o padrão de cristalinidade da substância uma importante característica que pode influenciar a solubilidade, os padrões de difração de raios-X obtidos para o efavirenz e os carreadores não processados, processados na ausência de fármaco e para os sistemas coprocessados são mostrados nas figuras 63 a 66.

O padrão de difração do fármaco não processado mostrou-se similar ao presente na literatura (MAHAPATRA *et al.*, 2010) (Figura 62). Os mesmos picos estão presentes no padrão de difração do efavirenz micronizado e de todos os coprocessados, apresentando os principais nos ângulos de difração (2θ) em torno de $6,20^\circ$, $20,20^\circ$, $21,35^\circ$ e $25,00^\circ$.

(a)



(b)

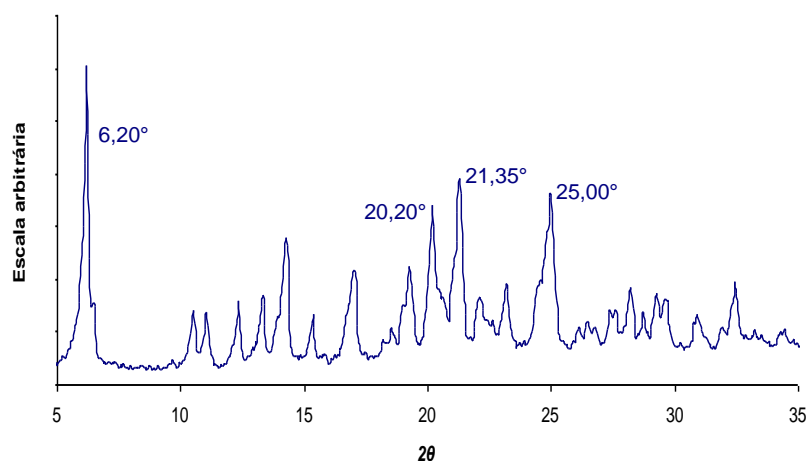


Figura 62 – Padrão de difração de raios-X descrito na literatura para o efavirenz (a) (adaptado de MAHAPATRA, 2010) e o obtido para o efavirenz não processado (b).

A intensidade do pico é afetada pelo tamanho do cristal e pela cristalinidade (GIBSON, 2001). Seria então esperado que a intensidade dos picos dos padrões de difração do fármaco micronizado e dos coprocessados fosse menor que a do fármaco puro ou que houvesse algum deslocamento de pico, pela diminuição do tamanho de partícula e/ou amorfização do sistema.

Nas figuras 63 e 64 podem ser observados os padrões de difração de raios-X obtidos para as misturas comicronizadas com LSS e PVP, respectivamente, em comparação ao fármaco e ao carreador, não processados e micronizados. As figuras 65 e 66 apresentam o mesmo esquema para as misturas coprocessadas por *spray drying*. Os principais picos

encontrados para o efavirenz não processado, $6,20^\circ$, $20,20^\circ$, $21,35^\circ$ e $25,00^\circ$, também podem ser visualizados nos padrões de difração das misturas coprocessadas por ambas as técnicas. Juntamente com esses picos podem ser vistos os principais picos obtidos para o LSS, $6,85^\circ$, $20,55^\circ$ e $21,90^\circ$, e o PVP não apresenta picos na análise de difração de raios-X por causa de sua natureza amorfa.

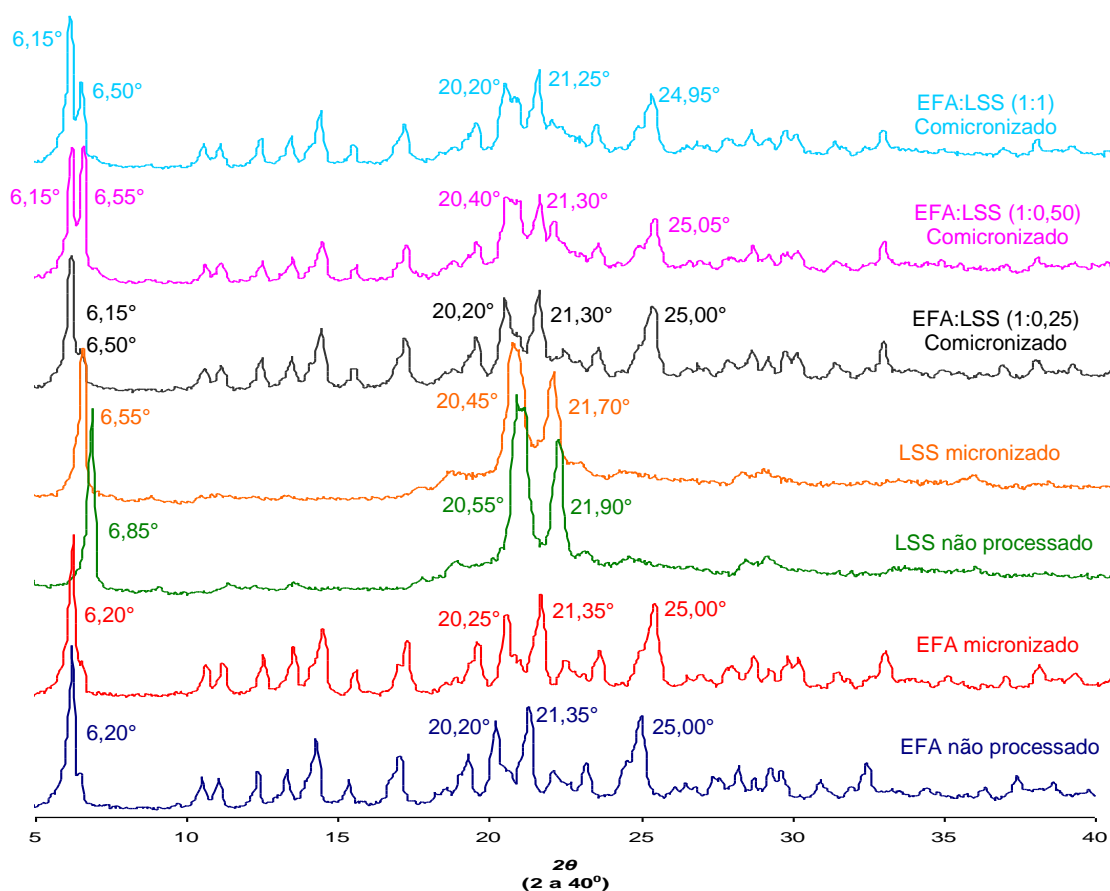


Figura 63 – Padrões de difração de raios-X do efavirenz e LSS, não processados e micronizados, em comparação aos das misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

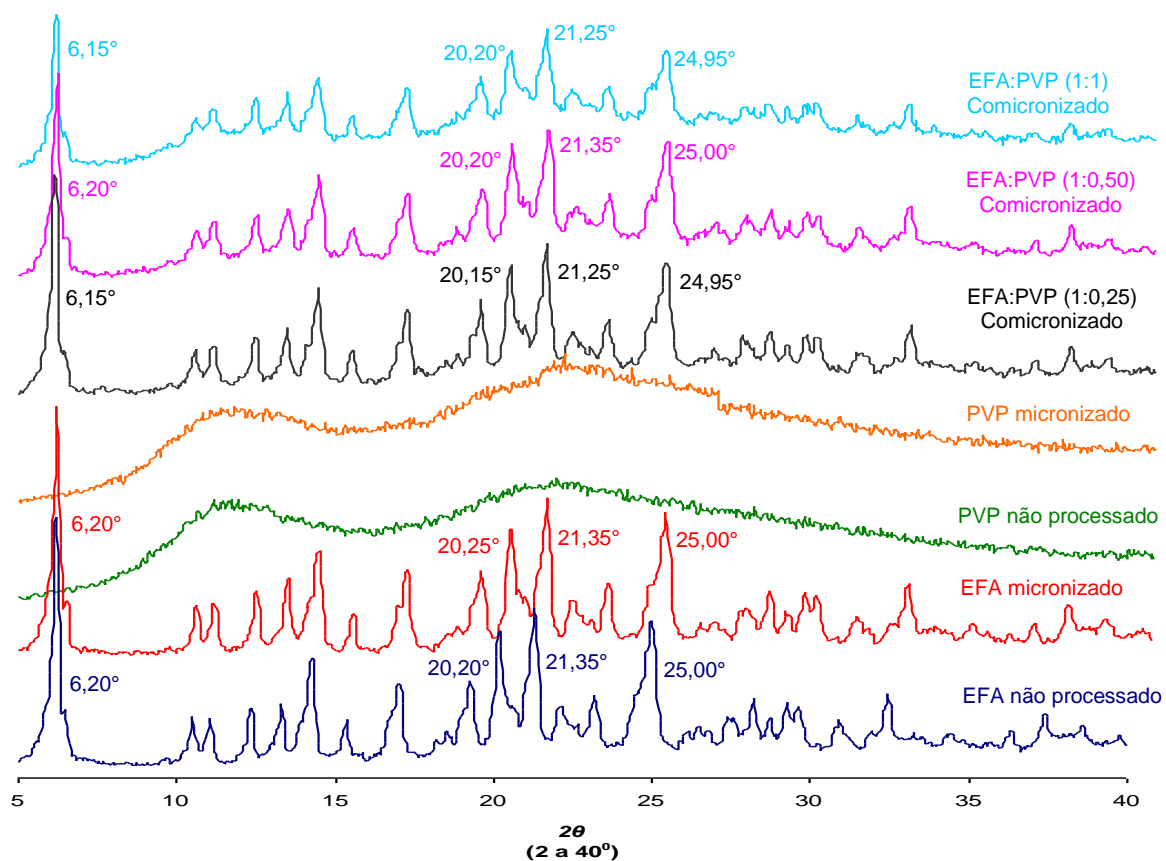


Figura 64 – Padrões de difração de raios-X do efavirenz e PVP, não processados e micronizados, em comparação aos das misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

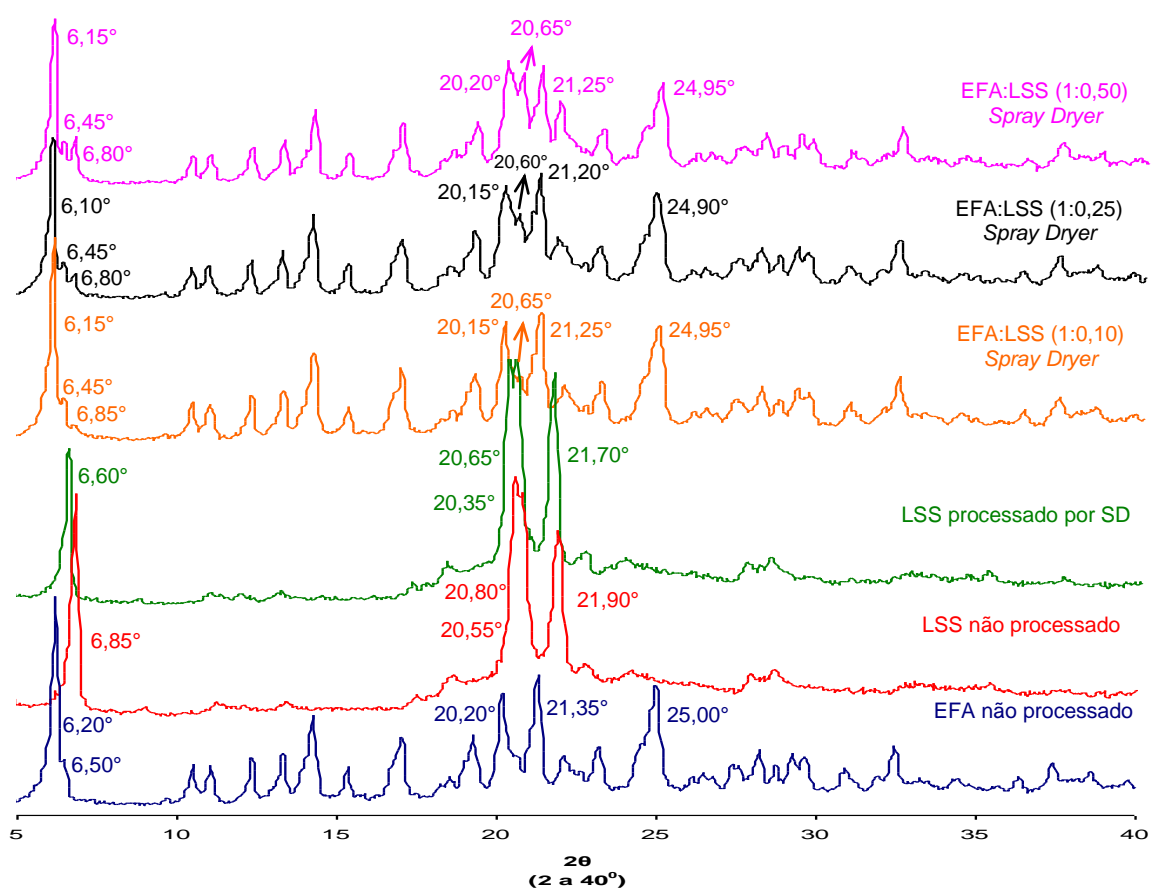


Figura 65 – Padrões de difração de raios-X do efavirenz não processado e LSS, não processado e processado por *spray drying*, em comparação aos das misturas coprocessadas por *spray drying* EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

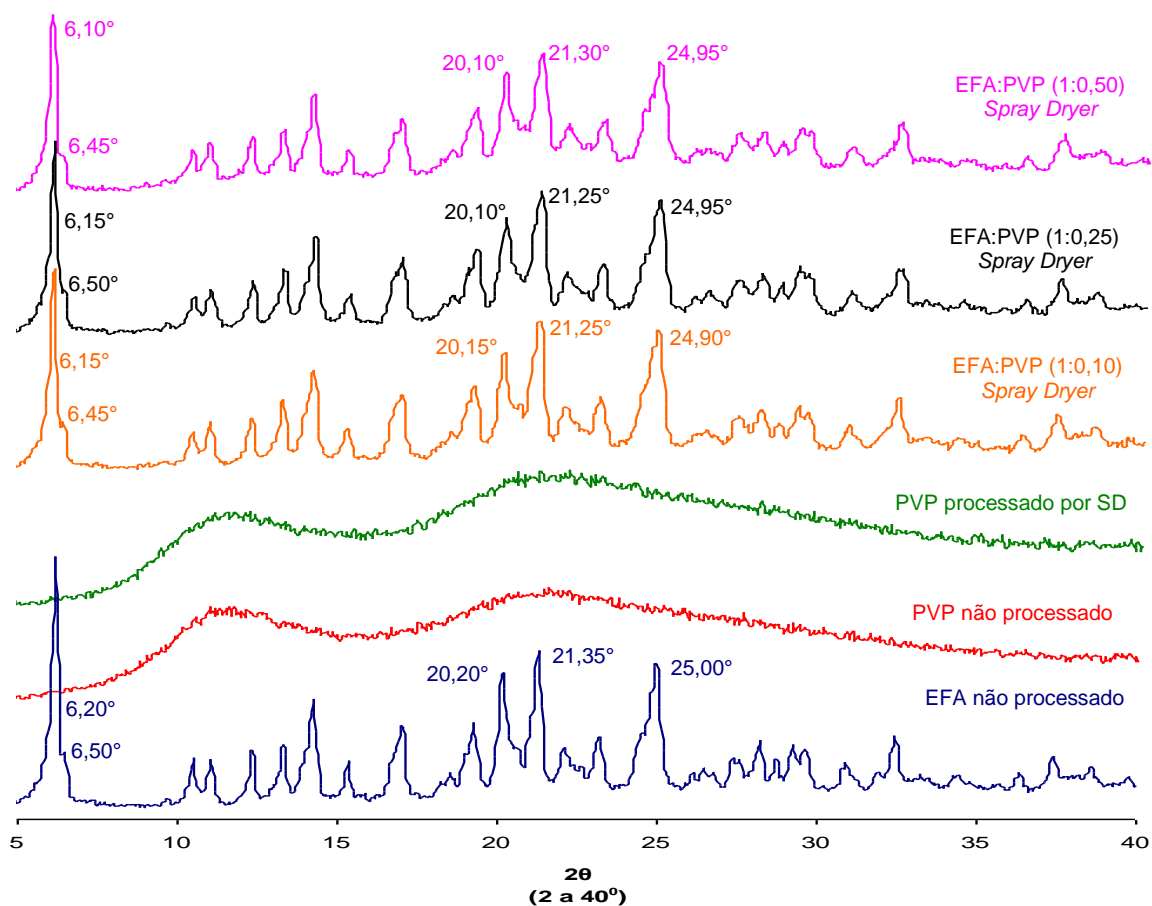


Figura 66 – Padrões de difração de raios-X do efavirenz não processado e PVP, não processado e processado por *spray drying*, em comparação aos das misturas coprocessadas por *spray drying* EFA:PVP nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

Nos padrões de difração de raios-X das misturas coprocessadas podem ser identificados apenas os picos característicos de cada componente da mistura, não sendo observadas alterações significativas de intensidade dos picos e/ou nos valores de ângulo 2θ em relação aos valores do efavirenz e dos carreadores não processados, nas duas técnicas testadas e em todas as proporções. Isso indica a manutenção do padrão de cristalinidade das substâncias, o que não confirmaria uma amorfização suposta pelos resultados encontrados na análise térmica. Porém, tal fenômeno pode estar acontecendo apenas na temperatura de análise do DSC, não ocorrendo amorfização à temperatura ambiente e/ou em decorrência do processo de obtenção dos sistemas, comicronização ou *spray drying*. A presença dos picos característicos do fármaco e dos carreadores nos padrões de difração de raios-X das misturas coprocessadas também indica que não ocorreu degradação dos componentes da mistura como resultado do processamento, pois quando esta ocorre os picos não ficam evidentes na análise. Sendo assim, a hipótese de degradação levantada por causa da diminuição e desaparecimento de picos nos resultados de DSC também não se confirmaria, porém análises mais detalhadas são necessárias, especialmente a análise de teor da misturas coprocessadas.

Resultados anteriores de pesquisas com fenofibrato (VOGT, KUNATH E DRESSMAN, 2008), glibuzol (OTSUKA; OFUSA; MATSUDA, 1998), carbamazepina (AL-HAMIDI *et al.*, 2010) e EMD 57033 (VOGT *et al.*, 2008), que utilizaram a micronização, também mostraram a manutenção do padrão de cristalinidade das substâncias após o processamento, assim como o efavirenz no presente estudo.

Diferentemente, em estudos anteriores que usaram a técnica de *spray drying* para formular sistemas de melhoria de dissolução de fármacos, foi observada perda de cristalinidade das substâncias nos resultados da análise de difração de raios-X; como nos estudos com diuréticos tiazídicos (TAJBER; CORRIGAN; HEALY, 2005), flurbiprofeno (UCHIYAMA *et al.*, 2010) e itraconazol (JANSSENS; HUMBEECK; MOOTER, 2008). Porém, essas formulações foram preparadas em meios não aquosos, uma vez que a intenção dos processos aventados é facilitar um futuro escalonamento industrial e, nesse caso, a escolha do sistema aquoso tem por base a menor toxicidade, o menor risco de explosão e também questões ocupacionais e ambientais. Além disso, o tipo de equipamento disponível não permitiria que se trabalhasse com solventes orgânicos sem risco de explosão, pelo funcionamento sem condição inerte. Com a utilização de solventes orgânicos é possível preparar soluções dos fármacos pouco solúveis em água, o que pode ter influenciado a cristalinidade dos produtos obtidos (amorfo). Ao contrário, como efavirenz foi disperso em um sistema aquoso (água + carreador), o fármaco não estava solubilizado, pois foi processado em equipamento que não trabalha em condição inerte, dificultando-se assim a geração de estado amorfo.

Esta escolha teve ainda por base a intenção de evitar a amorfização do fármaco, a qual pode trazer benefícios imediatos em termos de dissolução, mas acarreta um risco para o insumo durante a estabilidade, o qual poderia recrystalizar e, assim, resultar em uma dissolução inferior àquela obtida quando da análise pós-processamento do material (STECKEL *et al.*, 2003 e BRODKA-PFEIFFER *et al.*, 2003).

Processos de comicronização raramente são descritos na literatura comparativamente a pesquisas que utilizam *spray drying* e liofilização, por exemplo, e muitas vezes são empregadas grandes quantidades de polímeros solúveis em água como agentes dispersores. A melhoria da dissolução de fármacos pouco solúveis em água por comoagem com surfactantes, tais como o lauril sulfato de sódio, também foi pesquisada (OTSUKA; OFUSA; MATSUDA, 1998), porém, estados amorfos dos fármacos foram gerados. Embora a conversão para o estado amorfo possa melhorar sensivelmente características de solubilidade e dissolução, esse estado pode reverter-se para um estado de energia mais baixa, tipicamente formas cristalinas, durante o armazenamento. Infelizmente, o prazo de tais conversões não é fácil de prever. Uma formulação que oferece um fármaco com uma rápida dissolução, mas com este na forma cristalina, representaria, portanto, uma forma de dosagem sólida ideal para administração por via oral (VOGT *et al.*, 2008).

No presente trabalho, a princípio, não se observa amorfização do fármaco, ainda assim havendo incremento da dissolução, como verificado adiante. Jagadish e colaboradores (2010) já haviam demonstrado incremento de dissolução e de biodisponibilidade sem que houvesse amorfização do fármaco, apenas pelo aumento da molhabilidade das partículas.

5.5 Dissolução por Dispersão

Tanto o PVP quanto o LSS são excipientes classicamente utilizados na indústria farmacêutica, estando presentes em uma grande variedade de formulações. O PVP K-30 é usado como agente aglutinante na granulação úmida e também como solubilizador em formulações orais e parenterais. Uma melhor dissolução de fármacos pouco solúveis a partir de formas de dosagem sólidas que fazem uso dos mesmos tem sido demonstrada. O LSS é um surfactante aniônico que tem ação detergente e atua ainda como agente molhante em uma ampla gama de formulações farmacêuticas não parenterais e cosméticas (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Principalmente o PVP-K30 tem sido utilizado na formulação de dispersões sólidas e outros sistemas de incremento de dissolução de fármacos pouco solúveis. Em trabalhos

anteriores dispersões sólidas de flunarizina (MARÍN; MARGARIT; SALCEDO, 2002), carbamazepina (SETHIA; SQUILLANTE, 2004) e felodipina (KARAVAS *et al.*, 2007) apresentaram maior solubilidade em relação ao fármaco não processado e às misturas físicas correspondentes. Resultados similares também foram encontrados por Vogt, Kunath e Dressman (2008) na comicronização de fenofibrato com PVP e LSS.

O método de dissolução por dispersão já foi relatado algumas vezes na literatura, como por Bahl *et al.* (2008) e Villiers *et al.* (1996). A 5ª edição da Farmacopéia Brasileira preconiza a utilização de solução aquosa de LSS a 1% como meio de dissolução para comprimidos de efavirenz, e a USP (2009) LSS a 2%. Porém, concentrações maiores que 0,5% de LSS em solução aquosa mostraram-se não discriminativas para o teste de dissolução por dispersão da matéria-prima em avaliações anteriores (resultados não apresentados).

Os perfis de dissolução por dispersão do fármaco micronizado, das misturas físicas e das misturas coprocessadas, tanto por comicronização quanto por *spray drying*, foram avaliados em comparação ao do efavirenz não processado. Essa comparação foi feita através do Método Modelo Independente Simples, que é aquele que emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2). Baseando-se na resolução RDC N°. 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo, os perfis de dissolução comparativos são avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (F2), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas dos perfis e somente deve ser calculado quando as condições do ensaio de dissolução forem exatamente as mesmas. O cálculo deste fator é feito utilizando-se a seguinte fórmula:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} ,$$

onde n é o número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2, Rt é o valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o referênci ou comparador e Tt é o valor de porcentagem dissolvida da amostra em teste ou formulação alterada, no tempo t . O valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 e 100. Os valores calculados para a comparação de todas as formulações estão demonstrados no APÊNDICE A.

Os perfis de dissolução por dispersão das misturas comicronizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1) são mostrados nas figuras 67, 68 e 69, respectivamente, cada um em comparação ao do fármaco não processado, ao do fármaco

micronizado e ao da mistura física correspondente. Foram encontrados baixos valores para desvio padrão relativo, sendo em todos os pontos inferiores a $\pm 3,65\%$.

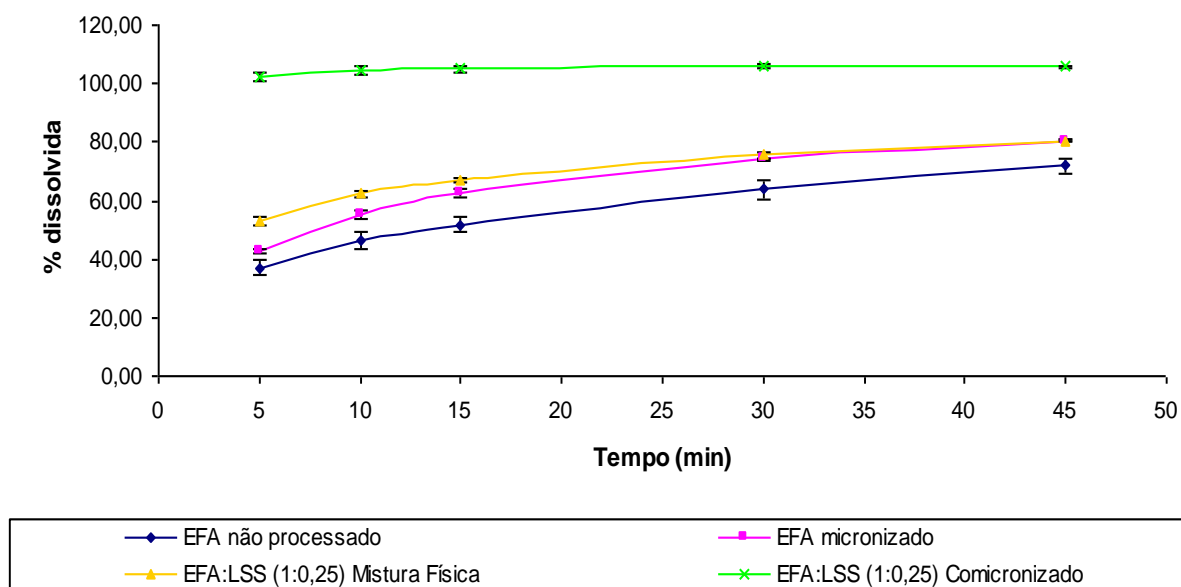


Figura 67 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comiconizada EFA:LSS (1:0,25).

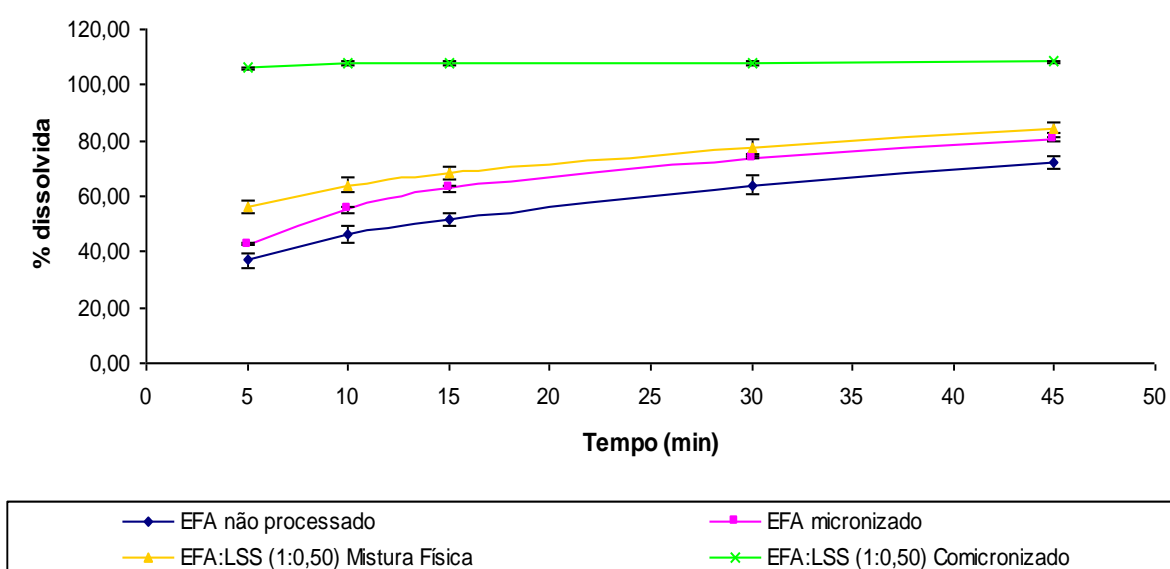


Figura 68 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comiconizada EFA:LSS (1:0,50).

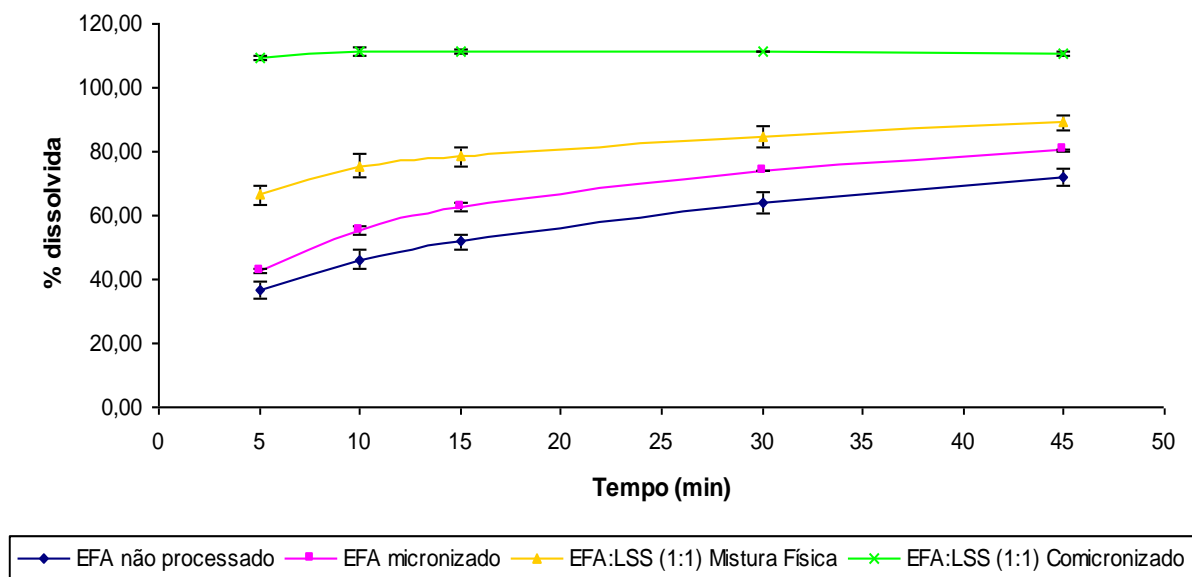


Figura 69 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:LSS (1:1).

As misturas EFA:LSS comicronizadas apresentaram perfis de dissolução por dispersão superiores, quando comparadas ao efavirenz não processado, ao efavirenz micronizado e às misturas físicas correspondentes, em todas as proporções. A partir do cálculo do fator de semelhança (F2) é possível considerar os perfis das misturas comicronizadas significativamente diferentes do perfil do fármaco não processado, em todas as proporções testadas, pois $F2 = 14,25$ para a proporção (1:0,25), $F2 = 13,07$ para a proporção (1:0,50) e $F2 = 11,87$ para a proporção (1:1). As misturas comicronizadas EFA:LSS também se mostraram significativamente diferentes das misturas físicas correspondentes. De acordo com o mesmo cálculo, as três proporções mostraram perfis de dissolução por dispersão equivalentes entre si (Figura 70), não sendo então necessárias proporções EFA:LSS maiores que (1:0,25) para que a dissolução total seja alcançada.

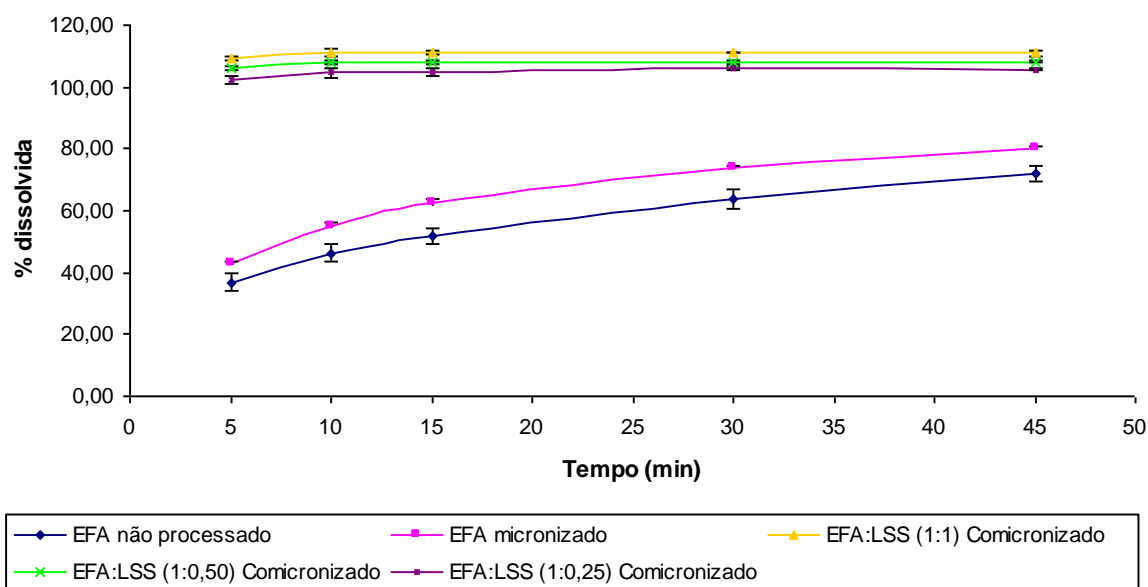


Figura 70 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação ao efavirenz micronizado e às misturas comicronizadas nas proporções EFA:LSS (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

As misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1) tem seus perfis de dissolução por dispersão mostrados nas figuras 71, 72 e 73, respectivamente, cada um em comparação ao do fármaco não processado, ao do fármaco micronizado e aos das misturas físicas correspondentes. Também foram encontrados valores satisfatórios para desvio padrão relativo, sendo em todos os pontos inferiores a $\pm 3,50\%$. As misturas comicronizadas EFA:PVP, assim como as EFA:LSS, mostraram perfis de dissolução por dispersão significativamente diferentes do fármaco não processado e das misturas físicas, em todas as proporções. Os valores de F2 para as proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1) em relação ao efavirenz não processado foram 23,68, 24,64 e 26,94, respectivamente, ou seja, todos os valores foram inferiores a 50, o valor mínimo estabelecido para semelhança. Deve-se ressaltar, entretanto, que esses valores de F2 devem-se especialmente à diferenças observadas nos pontos iniciais de dissolução, onde foi possível observar uma dissolução mais rápida, pois os valores finais não demonstraram incremento tão significativo, contrariamente ao que foi observado no caso das amostras comicronizadas com LSS.

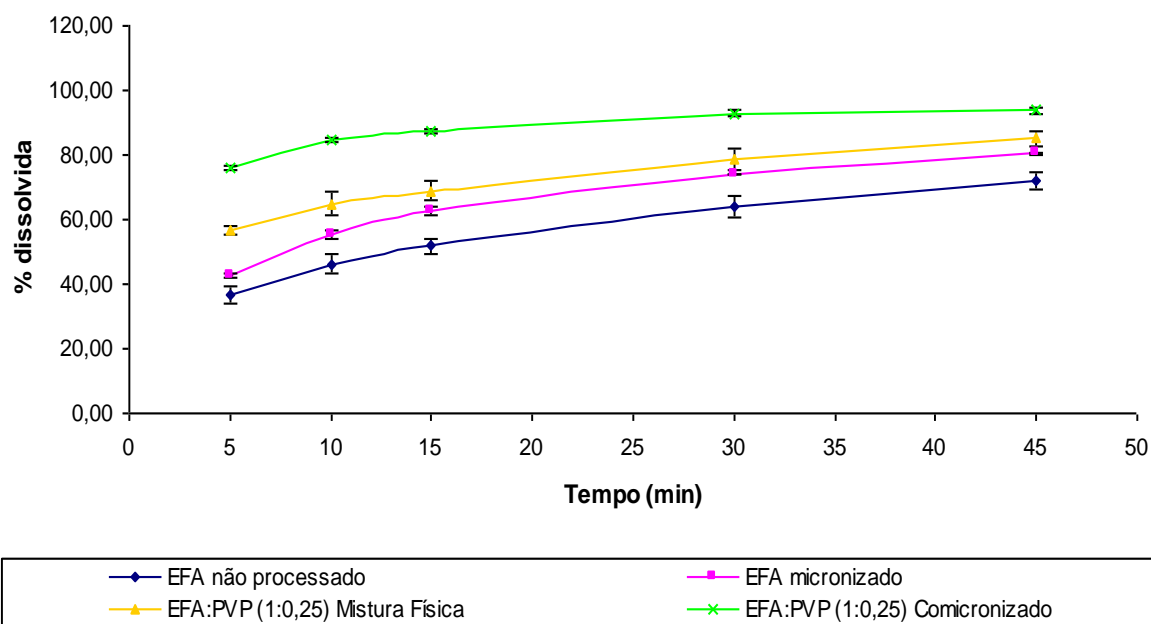


Figura 71 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comiconizada EFA:PVP (1:0,25).

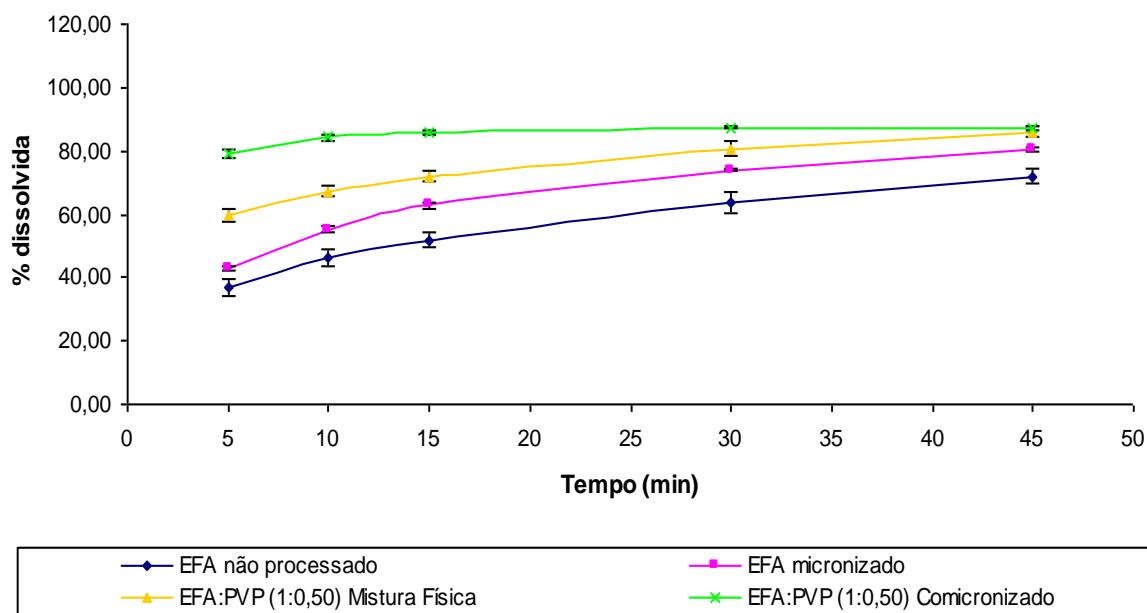


Figura 72 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comiconizada EFA:PVP (1:0,50).

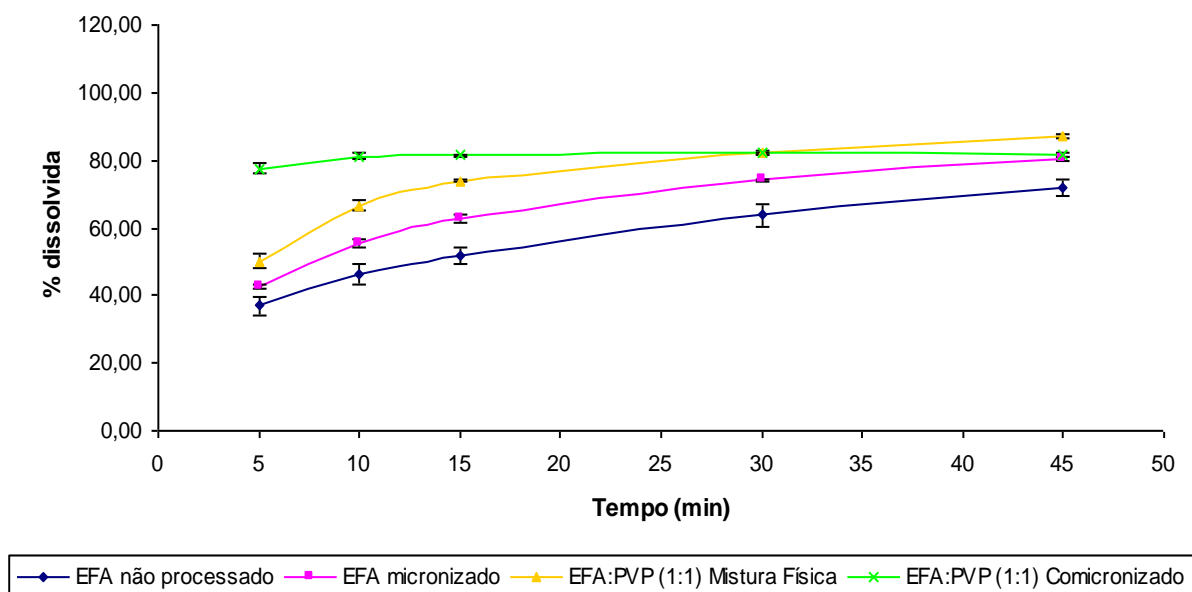


Figura 73 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação ao do efavirenz micronizado e aos da mistura física e comicronizada EFA:PVP (1:1).

Figura A Figura 74 apresenta os perfis de dissolução por dispersão das misturas EFA:PVP comicronizadas em comparação ao do efavirenz não processado e micronizado. De acordo com o cálculo do fator de semelhança (F2), as três proporções testadas mostraram perfis de dissolução por dispersão equivalentes entre si.

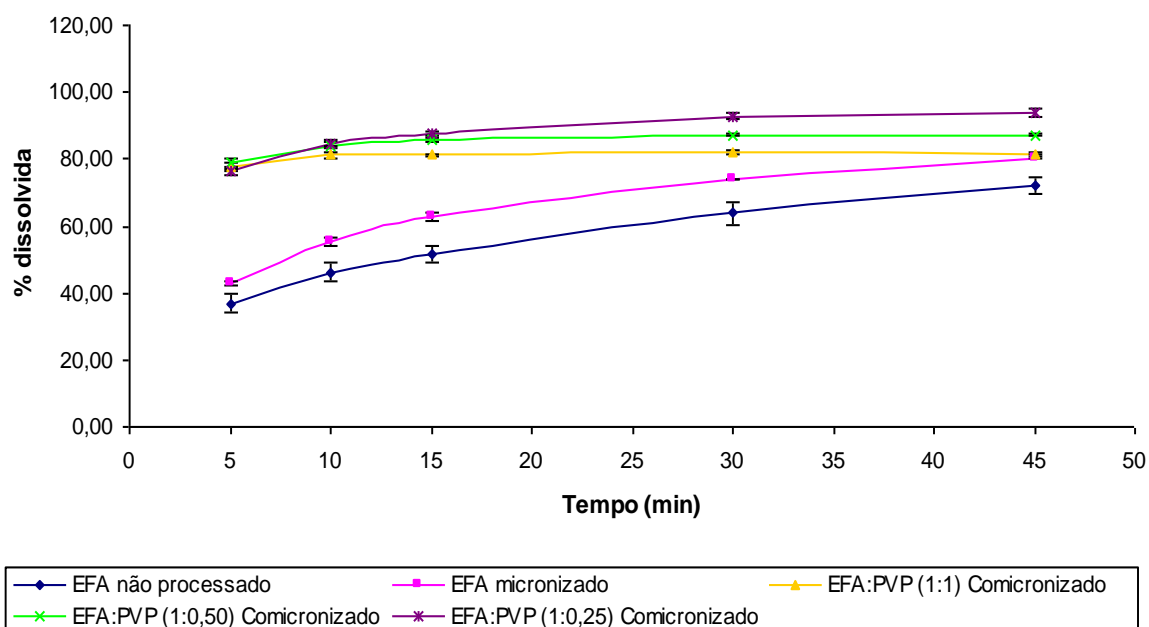


Figura 74 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação ao efavirenz micronizado e às misturas comicronizadas EFA:PVP nas proporções (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

Métodos de redução do tamanho de partícula têm sido extensivamente utilizados, pois o aumento da área superficial pode melhorar a taxa de dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de materiais farmacêuticos (AL-HAMIDI *et al.*, 2010). Porém, não se pode afirmar que a melhoria obtida para o perfil de dissolução por dispersão com as misturas comicronizadas, tanto com LSS quanto com PVP, deve-se somente à diminuição do tamanho de partícula, apesar de a análise por microscopia eletrônica de varredura mostrar alterações nesse sentido após o coprocessamento (Figuras 7 e 8). Assim como nos resultados encontrados por Vogt, Kunath e Dressman (2008), pode-se levantar a hipótese da formação de uma camada hidrofílica na superfície do fármaco que aumenta a molhabilidade do sistema formado, fazendo com que a mistura comicronizada dissolva mais rapidamente.

Os resultados da dissolução por dispersão das misturas comicronizadas com PVP mostraram-se inferiores em relação às comicronizadas com LSS. Segundo o cálculo do fator de semelhança (F2), todos os perfis obtidos para as misturas comicronizadas com LSS podem ser considerados diferentes dos perfis das misturas comicronizadas com PVP, ou seja, os valores encontrados não estão na faixa entre 50 e 100 estabelecida na resolução. Polímeros de uma forma geral, incluindo o PVP, são conhecidos por serem capazes de envolver os finos cristais do fármaco, dificultando sua recristalização em solução, reduzindo a área de superfície para a cristalização sobre as partículas de fármaco; porém, isso também pode dificultar a dissolução, formando uma barreira à penetração das moléculas de água (VOGT; KUNATH; DRESSMAN, 2008). Observa-se nos perfis obtidos para as misturas comicronizadas EFA:PVP, principalmente no tempo de 45 minutos, que há uma leve redução da dissolução final com o aumento da concentração de PVP nos sistemas. E, ainda, também através da MEV pode-se observar uma maior homogeneidade das partículas das misturas comicronizadas com LSS em relação às comicronizadas com PVP (Figura 7), fato este que pode influenciar a molhabilidade e, conseqüentemente, a taxa de dissolução dos sistemas.

Com o objetivo de atingir a menor proporção possível de carreador na formulação, após os bons resultados obtidos na dissolução por dispersão das formulações comicronizadas, especialmente com LSS, uma proporção ainda menor EFA:LSS foi testada, a (1:0,10). O perfil de dissolução por dispersão obtido (Figura 75) foi inferior ao de todas as outras proporções e considerado significativamente diferente pelo cálculo de F2. Este perfil, porém, mostrou-se superior ao do fármaco não processado e ao do fármaco micronizado, sendo considerado diferente desses perfis pelo cálculo do fator de semelhança. A pequena proporção de carreador na mistura pode ter dificultado a formação da camada hidrofílica na superfície do fármaco. De qualquer forma, mesmo uma pequena quantidade de carreador sendo comicronizada com o efavirenz foi capaz de proporcionar significativa melhoria no

perfil de dissolução por dispersão do mesmo, ressaltando-se assim a importância do processamento por comiconização. Além disso, os resultados de dissolução das misturas comiconizadas foram muito superiores aos obtidos para as misturas físicas, o que corrobora para a valorização do processamento estudado.

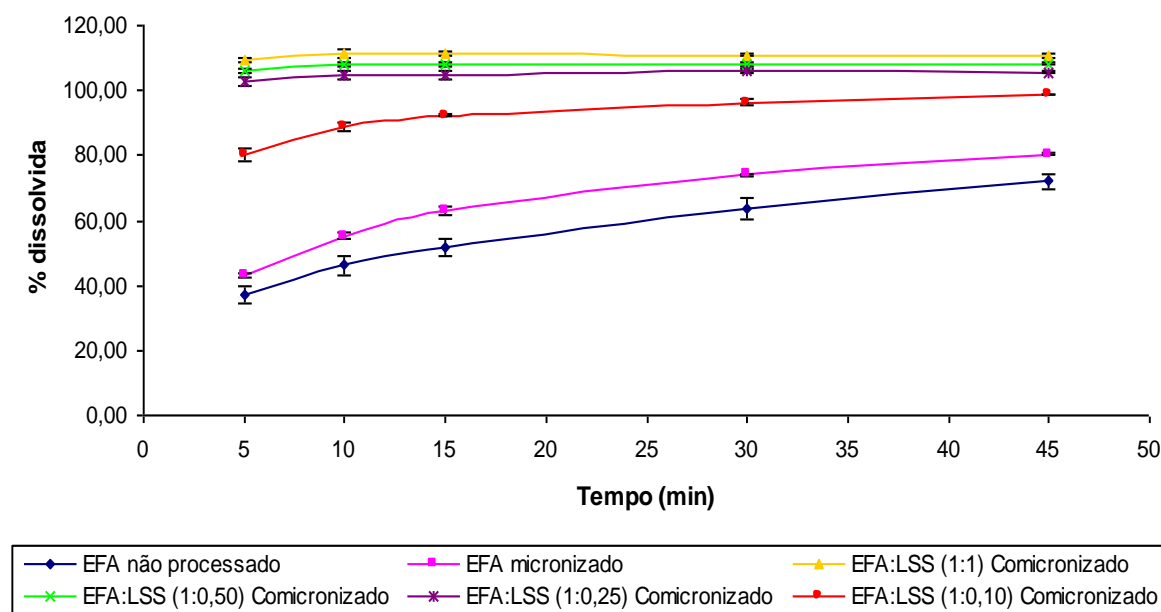


Figura 75 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação ao efavirenz micronizado e às misturas comiconizadas EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25), (1:0,50) e (1:1).

O segundo método utilizado para o coprocessamento do efavirenz com os carreadores hidrofílicos foi o *spray drying*. Os resultados obtidos mostraram melhoria do perfil de dissolução por dispersão em todas as proporções, tanto nas amostras coprocessadas com LSS (Figuras 76 a 79) quanto nas coprocessadas com PVP (Figuras 80 a 83), em relação ao fármaco não processado e às misturas físicas correspondentes, assim como na comiconização. Sendo o sistema processado um sistema aquoso, tornou-se inviável tecnicamente o processamento do fármaco sem nenhum carreador, por conta de sua baixa solubilidade em água, que poderia levar ao entupimento das pistolas de aspersão pela não formação de uma dispersão ou suspensão estável, por isso não foi possível a comparação com o fármaco processado separadamente, na ausência de carreador. Resultados de incremento de dissolução com sistemas obtidos a partir da técnica de *spray drying* já haviam sido encontrados para curcumina (PARADKAR *et al.*, 2004), artemisinina

(SAHOO *et al.*, 2010) e flurbiprofeno (UCHIYAMA *et al.*, 2010), por exemplo, tendo sido também o PVP o polímero utilizado nesses trabalhos.

Diferentemente da comicronização, as proporções testadas para esta técnica foram (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50). Era esperado que o processamento diferenciado em *spray dryer*, com o fármaco disperso em uma solução de carreador hidrofílico e com a obtenção de partículas mais esféricas, apresentasse resultados satisfatórios para os perfis de dissolução por dispersão com uma proporção fármaco:carreador menor que a utilizada na comicronização, um processo realizado totalmente por via seca e no qual não há previsão de morfologia de partícula. Sendo assim, trabalhou-se com a proporção fármaco:carreador (1:0,10) no lugar da proporção (1:1).

As figuras 76, 77 e 78, apresentam os perfis de dissolução por dispersão das misturas EFA:LSS coprocessadas por *spray drying* nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50), respectivamente, em comparação ao efavirenz não processado e às misturas físicas correspondentes. Os valores encontrados para desvio padrão relativo não ultrapassaram $\pm 4,22\%$.

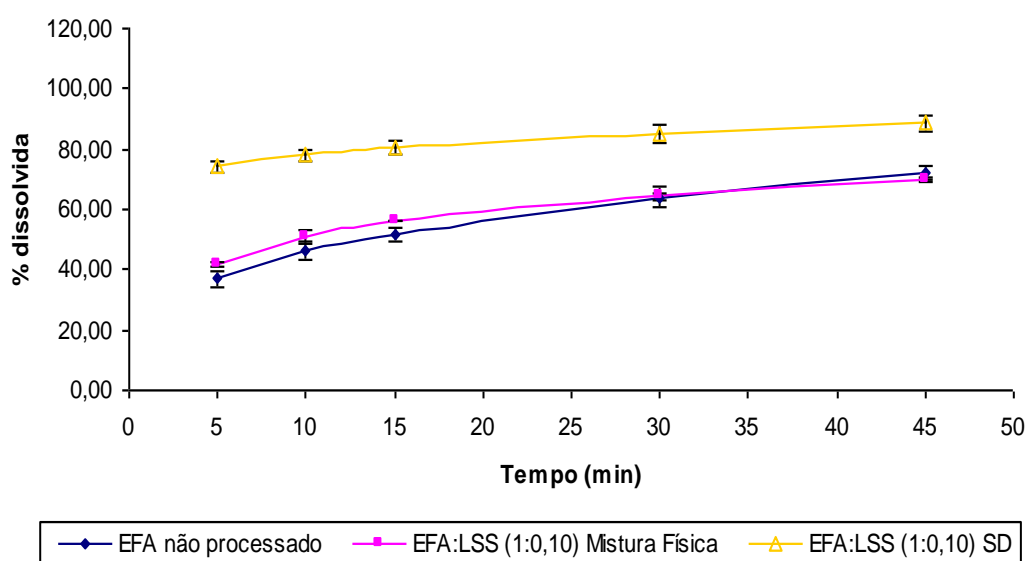


Figura 76 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS (1:0,10).

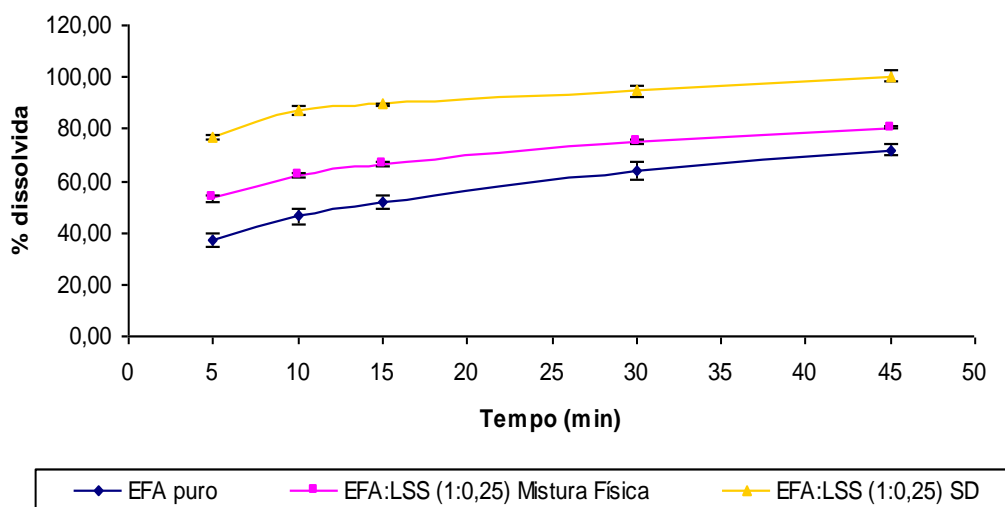


Figura 77 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS (1:0,25).

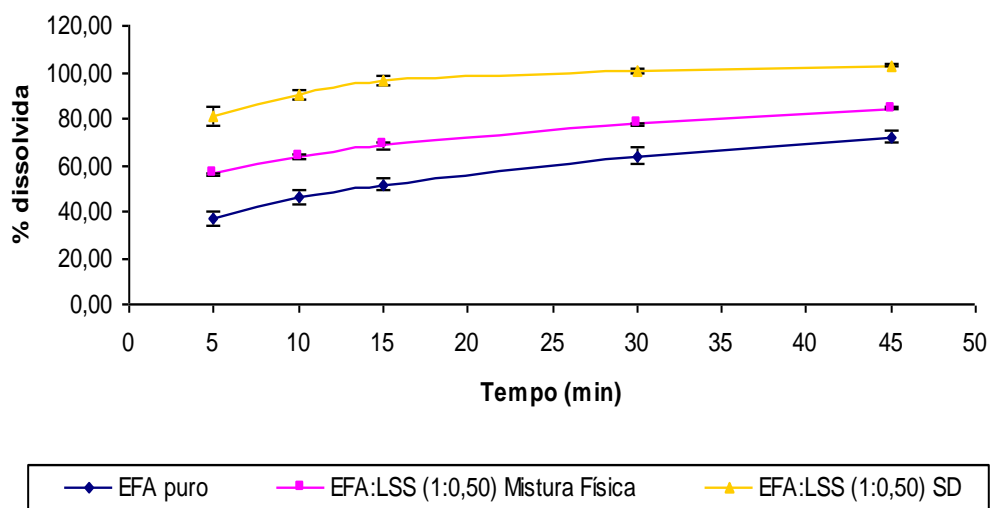


Figura 78 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:LSS (1:0,50).

De acordo com o cálculo do fator de semelhança (F2), as misturas EFA:LSS coprocessadas por *spray drying* mostraram perfis de dissolução por dispersão significativamente diferentes dos perfis do efavirenz não processado e das misturas físicas correspondentes, para todas as proporções.

A Figura 79 mostra a comparação dos perfis de dissolução por dispersão das proporções EFA:LSS testadas no coprocessamento por *spray drying*. A mistura coprocessada na proporção intermediária (1:0,25) mostrou perfil de dissolução por dispersão semelhante aos das duas outras proporções testadas. As misturas EFA:LSS nas proporções (1:0,10) e (1:0,50) coprocessadas por *spray drying* não mostraram perfis de dissolução por dispersão semelhantes entre si.

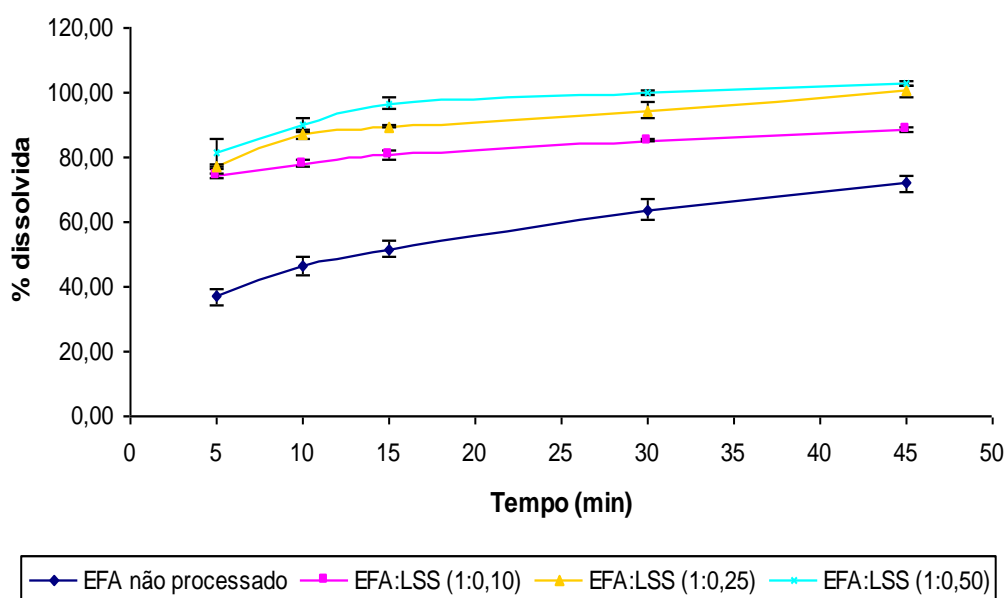


Figura 79 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação aos das misturas coprocessadas por *spray drying* EFA:LSS nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

As figuras 80, 81 e 82 mostram os perfis de dissolução por dispersão do efavirenz coprocessado por *spray drying* com o PVP, nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:1), respectivamente, também em comparação ao fármaco não processado e às misturas físicas correspondentes. Os valores de desvio padrão relativo obtidos foram inferiores a $\pm 1,92\%$. A Figura 83 apresenta a comparação dos perfis dessas três proporções em relação ao fármaco não processado.

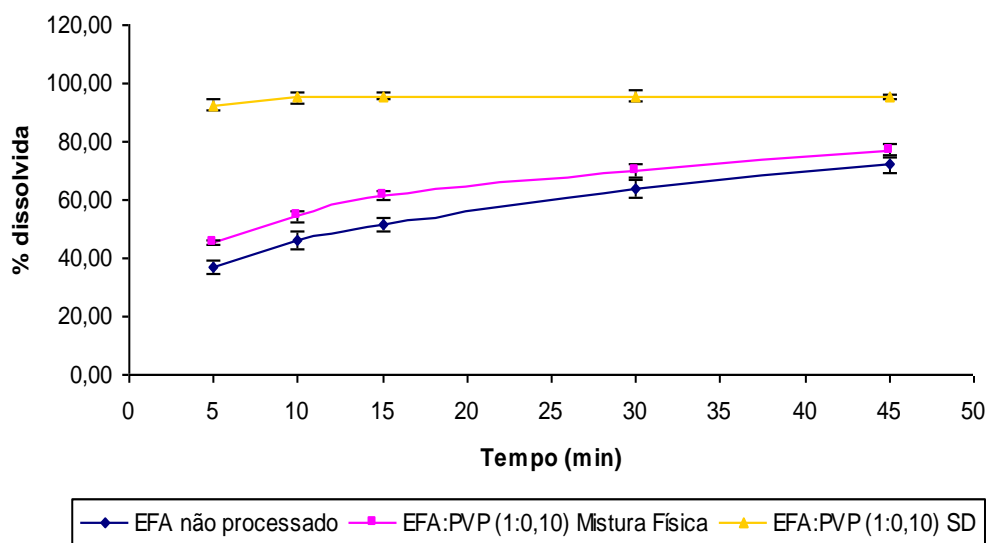


Figura 80 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:PVP (1:0,10).

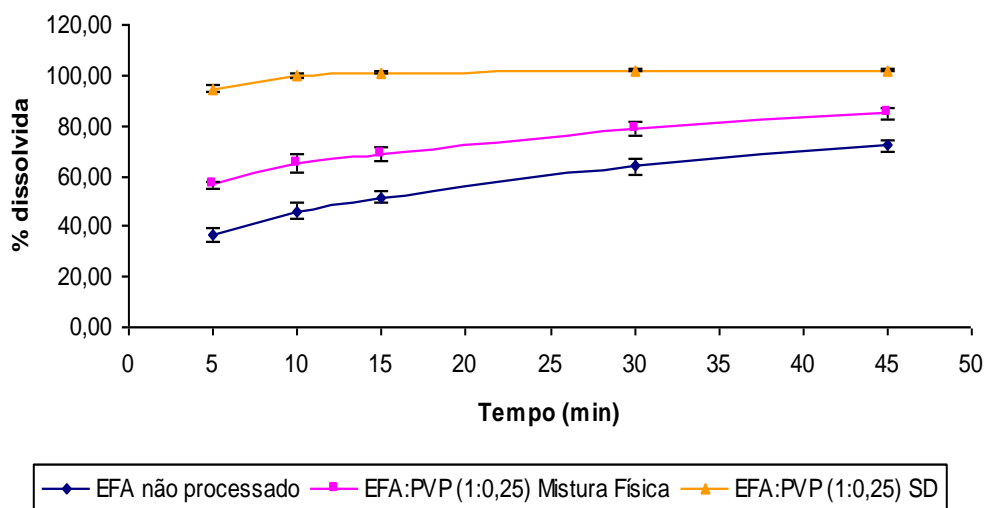


Figura 81 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, \pm DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:PVP (1:0,25).

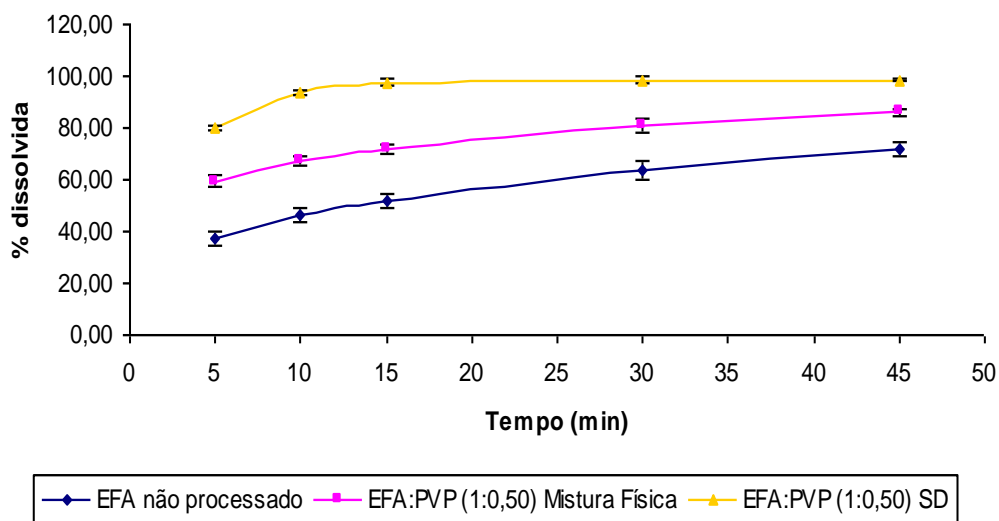


Figura 82 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos perfis da mistura física e da mistura coprocessada por *spray drying* EFA:PVP (1:0,50).

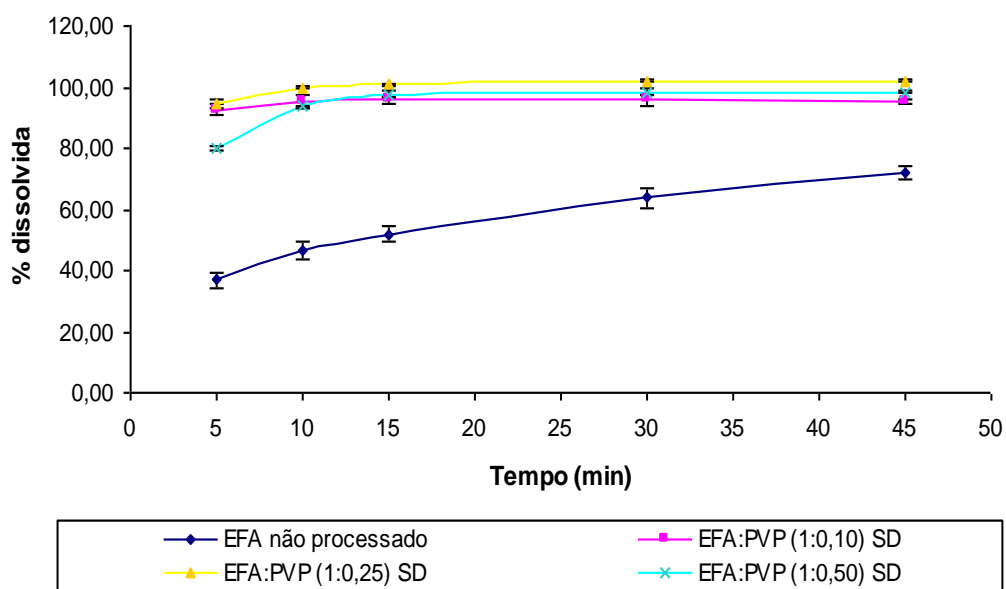


Figura 83 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas coprocessadas por *spray drying* EFA:PVP nas proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

Os perfis de dissolução por dispersão de todas as formulações preparadas com PVP por *spray drying* também não se mostraram semelhantes ao do efavirenz não processado e ao das misturas físicas correspondentes, como ocorreu com as formulações preparadas com LSS por este método, considerando-se os valores obtidos no cálculo do fator de semelhança (F2). Seguindo ainda esse cálculo, as três proporções testadas possuem perfis de dissolução por dispersão semelhantes entre si, diferentemente do observado para os sistemas coprocessados com LSS pelo mesmo método.

Ao contrário do que aconteceu na comicronização, onde nenhum dos perfis de dissolução por dispersão das misturas coprocessadas EFA:LSS foi semelhante aos das misturas coprocessadas EFA:PVP, na técnica de *spray drying* alguns perfis foram considerados semelhantes calculando-se o fator F2. A mistura EFA:LSS (1:0,50) coprocessada por *spray drying* mostrou-se com perfil de dissolução por dispersão semelhante aos das três proporções EFA:PVP coprocessadas pela mesma técnica, calculando-se valores iguais a 58,06, 55,50 e 76,67, respectivamente para as proporções (1:0,10), (1:0,25) e (1:0,50).

Comparando-se as formulações coprocessadas com LSS, nas mesmas proporções, em cada uma das técnicas de obtenção dos coprocessados, os perfis de dissolução por dispersão encontrados para a comicronização mostraram-se superiores frente aos obtidos para o *spray drying* (Figuras 84 e 85). No caso das formulações coprocessadas com PVP ocorreu o contrário, os perfis de dissolução por dispersão das formulações obtidas por *spray drying* mostraram-se superiores quando comparados aos da comicronização, nas mesmas proporções (Figuras 86 e 87). Os valores de F2 calculados demonstraram não existir semelhança entre esses perfis de dissolução por dispersão, para cada agente dispersante, em todas as proporções comparadas. A microscopia eletrônica de varredura confirma esses resultados, tendo sido constatado que as amostras processadas com LSS por comicronização mostraram morfologia mais homogênea e menor tamanho de partícula que as processadas por *spray drying*. Já no caso dos sistemas coprocessados com PVP, os coprocessados por *spray drying* apresentaram-se com morfologia mais homogênea que as amostras comicronizadas.

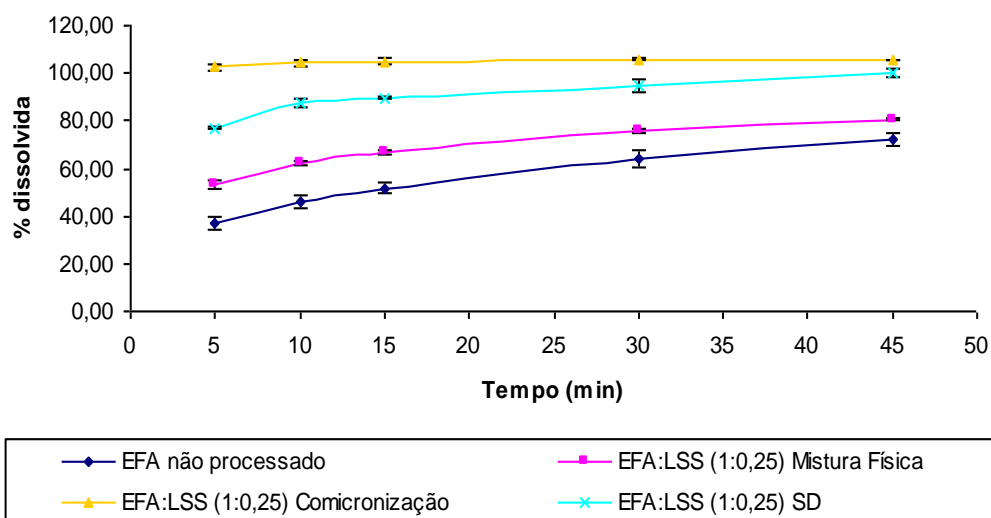


Figura 84 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas EFA:LSS processadas por comitronização e *spray drying* na proporção (1:0,25).

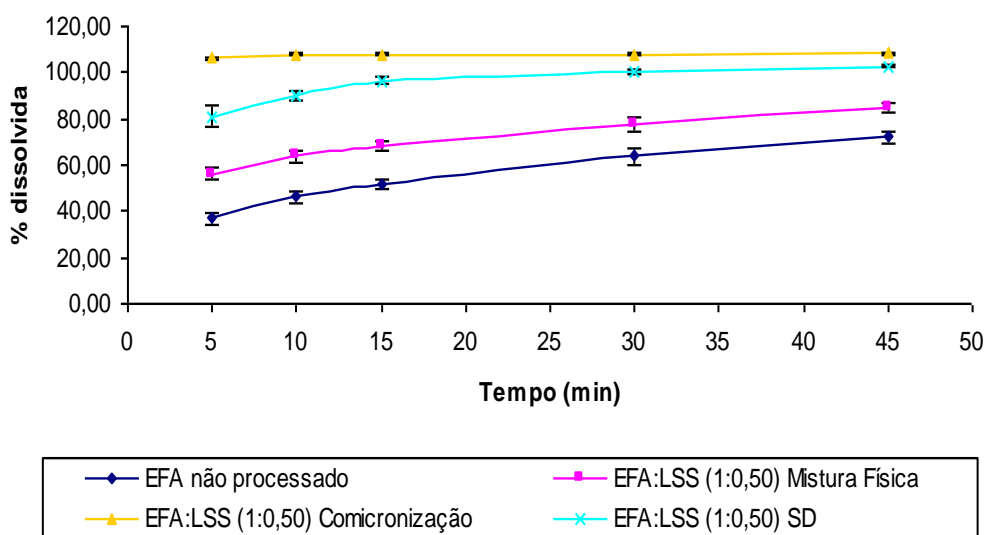


Figura 85 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação aos das misturas EFA:LSS processadas por comitronização e *spray drying* na proporção (1:0,50).

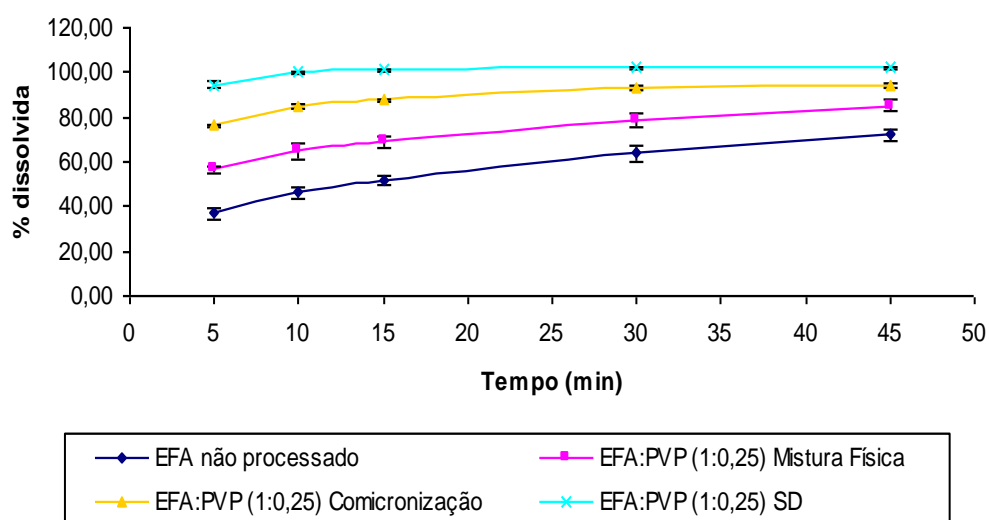


Figura 86 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação às misturas EFA:PVP processadas por comitronização e *spray drying* na proporção (1:0,25).

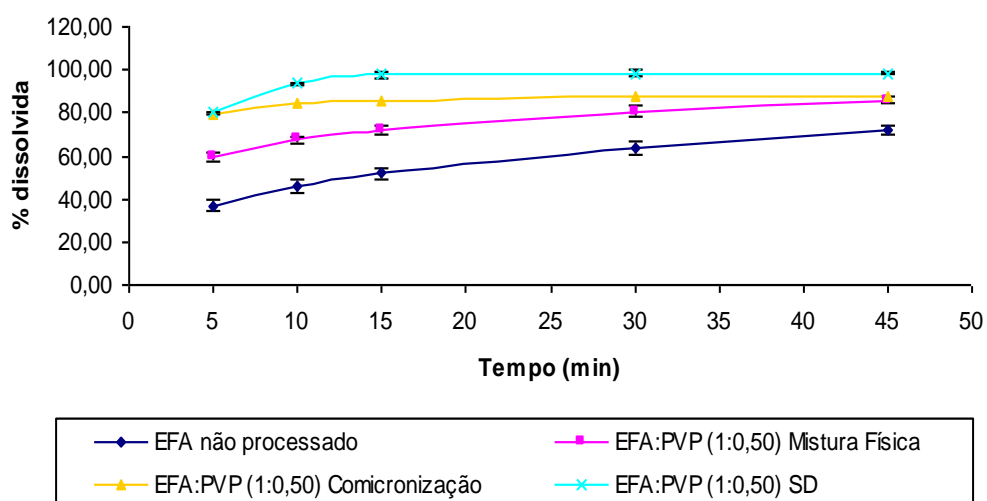


Figura 87 – Perfil de dissolução por dispersão de 600 mg de efavirenz em LSS 0,5% (n=3, ± DPR) em comparação às misturas EFA:PVP processadas por comitronização e *spray drying* na proporção (1:0,50).

De acordo com os resultados obtidos pode-se dizer que ambas as técnicas mostraram-se eficientes para processamento do efavirenz em sistemas com melhores perfis de dissolução por dispersão que o fármaco não processado. Tanto a comicronização quanto o *spray drying* podem, potencialmente, levar o fármaco a uma melhor biodisponibilidade a partir dos sistemas formados, como encontrado por Vogt, Kunath e Dressman (2008) para o fenofibrato, por exemplo. Segundo Mooter *et al.* (1998) a perda de cristalinidade, o aumento da molhabilidade e a redução do tamanho de partícula são considerados fatores predominantes para explicar o mecanismo do aumento da taxa de dissolução. Entretanto, Barzegar-Jalali *et al.* (2010), além desses fatores, propõe o efeito de solubilização do carreador, a não agregação de cristais do fármaco, a dissolução do fármaco no suporte hidrofílico e a combinação dos mecanismos mencionados.

A manutenção do padrão de cristalinidade confirmada nas análises de DRX, desvencilham a melhoria da taxa de dissolução obtida à uma possível amorfização do fármaco. A possibilidade de interações em nível molecular e estrutural também está descartada por conta da semelhança dos espectros de infravermelho obtidos para as misturas coprocessadas e as misturas físicas, em todas as amostras testadas, e não foram observados deslocamentos nem alargamentos de bandas, que são considerados indicativos dessas interações.

A redução do tamanho de partícula foi observada em alguns casos através da MEV, o que pode ter influenciado o aumento da taxa de dissolução de alguns coprocessados, especialmente as misturas comicronizadas com LSS, que foram as que alcançaram melhores perfis de dissolução e para as quais foram encontrados os menores valores de tamanho de partícula. O aumento da molhabilidade, o efeito de solubilização do carreador, a dissolução do fármaco no suporte hidrofílico e/ou a combinação desses mecanismos também são hipóteses consideradas para tentar explicar a melhoria de perfil de dissolução por dispersão obtida a partir dos coprocessamentos, porém testes adicionais são necessários.

6 CONCLUSÃO

O projeto proposto para esta dissertação apresentava claramente um desafio tecnológico: incremento de dissolução do Efavirenz. Para consecução desse objetivo, foram propostos sistemas aglomerados à base de comicronização e secagem por aspersão, ambos utilizando lauril sulfato de sódio e polivinilpirrolidona como agentes de dispersão.

Foi possível preparar sistemas incrementadores de dissolução de efavirenz com ambos os carreadores.

Todas as proporções testadas, em ambas a técnicas, mostraram perfis de dissolução por dispersão superiores ao do fármaco não processado.

Tanto a comicronização quanto a técnica de *spray drying* não alteraram o padrão de cristalinidade do fármaco, alcançando-se resultados de melhoria significativa de perfil de dissolução do Efavirenz sem a formação de estado amorfo, quer poderia vir a ser prejudicial a longo prazo por questões relacionadas à estabilidade do material.

O LSS mostrou-se como melhor carreador hidrofílico na comicronização, enquanto para o *spray drying* melhores resultados foram obtidos com o PVP. O melhor resultado da comicronização foi obtido com a proporção EFA:LSS (1:0,25) e o da técnica de *spray drying* foi o da proporção EFA:PVP (1:0,10), pois essas proporções alcançaram perfis de dissolução por dispersão estatisticamente diferentes do perfil do fármaco não processado e das misturas físicas correspondentes. Nestes casos, os perfis foram semelhantes aos das outras proporções, porém, com uma menor quantidade de carreador hidrofílico na mistura, aumenta-se a viabilidade de inclusão desses sistemas em formulações sólidas para administração por via oral.

A comicronização apresentou, de forma geral, resultados superiores para os perfis de dissolução por dispersão que os encontrados para a técnica de *spray drying*. Este processamento conta ainda com maior rendimento e não faz uso de solventes, tornando-o mais favorável para aplicação industrial. Assim, conclui-se que, de todos os sistemas propostos, a composição efavirenz:lauril sulfato de sódio (1:0,25) comicronizada foi a que apresentou melhores resultados e é aquela eleita para posteriores avaliações.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente trabalho mostra-se muito promissor em termos de aplicação industrial. As técnicas propostas comprovaram-se viáveis quanto ao potencial de incremento de dissolução de Efavirenz, sendo que a micronização já é um processo atualmente utilizado para preparar o insumo comercialmente disponível. Isto facilitaria substancialmente a implementação de um sistema por comiconização, pois os equipamentos em escala de bancada e industrial já estão disponíveis e a técnica já é dominada por empresas terceirizadoras no mercado.

Para tanto, todavia, alguns testes ainda são necessários. O primeiro deles diz respeito à avaliação de processabilidade do material gerado, caracterizando suas propriedades de fluidez e compressibilidade/compactabilidade. Além disso, testes de formulação devem ser conduzidos, buscando a obtenção de um comprimido final com propriedades biofarmacêuticas adequadas. Adicionalmente, a estabilidade do insumo e da formulação com ele obtida deve ser caracterizada através de um estudo de estabilidade acelerada e de longa duração. Finalmente, a biodisponibilidade da formulação deve ser realizada, buscando comprovar o benefício *in vivo* do incremento de dissolução obtido no insumo.

Pode-se ainda realizar outros testes de caracterização, particularmente espectroscopia de ressonância magnética nuclear e Raman, além de testes de porosidade, no intuito de aprofundar o conhecimento sobre as propriedades do insumo formado e sua correlação com os resultados de lio- e biodisponibilidade.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA EUROPÉIA DE MEDICAMENTOS. **ANEXO I - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: SUSTIVA**. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu>>. Acesso em: 18 jun. 2011.

ALLEN JR.; LOYD, V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.

ALMEIDA H. **Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II)**. 2009. 114 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacotecnia Avançada, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal, 2009.

AL-HAMIDI, H.; EDWARDS A. A.; MOHAMMAD M. A.; NOKHODCHI A. **Glucosamine HCl as a new carrier for improved dissolution behaviour: Effect of grinding**. Colloids And Surfaces B: Biointerfaces, 81, p.96-109, 2010.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS H.; SHAH V. P.; CRISON, J. R. **A Theoretical Basis of a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability**. Pharmaceutical Research, 3 (12), p.413-420, 1995.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

BAHL, D.; BOGNER, R. H. **Amorphization Alone Does Not Account for the Enhancement of Solubility of Drug Co-ground with Silicate: The Case of Indomethacin**. AAPS Pharmscitech, 1 (9), p.146-153, 2008.

BARDONNET, P.L.; FAIVRE, V.; PUGH, W.J.; PIFFARETTI, J.C., FALSON, F. **Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori***. Journal Of Controlled Release, 111, p. 11-18, 2006.

BARREIRO, E.J. **Sobre a rota de síntese do efavirenz**. Disponível em: <www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/especialista/efavirenz.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BARZEGAR-JALALI, M.; VALIZADEH, H.; SHADBAD, M. S.; ADIBKIA, K., MOHAMMADI, G.; FARAHANI, A.; ARASH, Z.; NOKHODCHI, A. **Cogrounding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide)**. Powder Technology, 197, p.150-158, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Panamericana da Saúde. **Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos**

priorizados pelo Ministério da Saúde: Avaliação do status de patenteamento dos fármacos antirretrovirais Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e de produtos relacionados. Brasília – DF: Editora MS, 2010. 34 p. (B). Textos Básicos de Saúde.

_____. **AIDS em números: Aids no Brasil.** Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acesso em: 15 mar. 2011.

_____. **Resolução RDC Nº. 31, de 11 de agosto de 2010.** Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário da República Federativa do Brasil, Brasília, 12 de agosto de 2010.

BRENNAN, C.; PORCHE, D. J. **HIV immunopathogenesis.** Journal Of The Association Of Nurses In Aids Care, 4,(8), p.7-22, 1997.

BRISTOL-MYERS SQUIBB. **SUSTIVA®: Efavirenz.** Disponível em: <<http://www.bms.com>>. Acesso em: 09 set. 2009.

BRITTAIN, H. G. **X-Ray Diffraction of Pharmaceutical Materials.** In: BRITTAIN H. G. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Milfard, USA: Elsevier, 2003. Vol. 30, p. 271-319.

BRODKA-PFEIFFER, K.; LANGGUTH, P.; GRAB, P.; HÄUSLER, H. **Influence of mechanical activation on the physical stability of salbutamol sulphate.** European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 56, p.393-400, 2003.

CHADHA, R.; ARORA, P.; BHANDARI, S.; JAIN, D. V. S. **Effect of hydrophilic polymer on complexing efficiency of cyclodextrins towards efavirenz-characterization and thermodynamic parameters.** Journal Of Inclusion Phenomena And Macrocyclic Chemistry, DOI 101007/10847-011-9972-z, p.1-13, 2011.

CAL, K.; CENTKOWSKA, K. **Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects.** European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 68, p. 467-478, 2007.

CASTRO, A. D.; SILVA, N. P. JR.; CURY, B. S.F; EVANGELISTA, R. C.; FREITAS, L. A.P.; GREMIÃO, M. P. D. **A new approach to the granulation of β -cyclodextrin inclusion complexes.** Chemical Engineering Journal, 164, p. 316-321, 2010.

Centers for Disease Control, 1987. **Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings.** MMWR 36 (Supl 2S).

CHEC Research Centre. **Chemical product and process design:** Research . Disponível em: <<http://www.chec.kt.dtu.dk/Researc>>. Acesso em: 19 jun. 2011.

CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; NEILLY, J.; MARSH, K.; MAWHINNEY, D.; SANZGIRI Y.D. **Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68**. International Journal Of Pharmaceutics, 286, p. 69-80, 2004.

CHIAPPETTA, D. A.; HOCHT, C.; TAIRA, C.; SOSNIK, A. **Oral pharmacokinetics of the anti-HIV efavirenz encapsulated within polymeric micelles**. Biomaterials, 32, p. 2379-2387, 2011.

CHIAPPETTA, D. A.; HOCHT, C.; TAIRA, C.; SOSNIK, A. **Efavirenz-Loaded Polymeric Micelles for Pediatric Anti-HIV Pharmacotherapy with significantly higher oral bioavailability**. Nanomedicine, 5 (1), p. 11-23, 2010.

CHINEN, JAVIER, SHEARER, WILLIAM T. **Secondary immunodeficiencies, including HIV infection**. Journal Of Allergy And Clinical Immunology, p. S388-S392, 2007.

CHIOU, W.L.; RIEGELMAN, S. **Pharmaceutical Applications of Solid Dispersions**. Journal of Pharmaceutical Sciences. 60 (9), p. 1281-1302, 1971.

CHIOU, P.; KUO, B. I.; LEE, M.; CHEN, Y.; CHUANG, P.; LIN, L. **A programme of symptom management for improving quality of life and drug adherence in AIDS/HIV patients**. Journal Of Advanced Nursing, p. 169-179, 2006.

CHOI, K.; BANG, J.; KIM P.; KIM C.; SONG C. **Amphotericin B-incorporated polymeric micelles composed of poly(d,l-lactide-co-glycolide)/dextran graft copolymer**. International Journal Of Pharmaceutics, 355, p. 224-230, 2008.

CRAIG, D. Q.M. **The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers**. International Journal Of Pharmaceutics, 231, p. 131-144, 2002.

CRAIG D. Q. M. **Pharmaceutical Applications of DSC**. In: CRAIG D. Q. M., READING M. (Ed.). **THERMAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICALS**. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007. p. 53-100.

CRAIG, D. Q. M.; GALWEY, A. K. **Thermogravimetric Analysis: Pharmaceutical Applications**. In: CRAIG D. Q. M.; READING M. (Ed.). **THERMAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICALS**. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007. p. 193-220.

DESTACHE, C. J.; BELGUM, T.; CHRISTENSEN, K.; SHIBATA, A.; SHARMA, A.; DASH, A. **Combination antiretroviral drugs in PLGA nanoparticle for HIV-1**. BMC Infectious Diseases, 9 (9), 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/198>>. Acesso em: 19 jul. 2011.

DOLENC, A.; KRISTL, J.; BAUMGARTNER, S.; PLANINSEK, O. **Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets**. International Journal Of Pharmaceutics, 376, p. 204-212, 2009.

DOLPHIN, D.; WICK, A. **Tabulation of Infrared Spectral Data**. Nova York: John Wiley & Sons, 1977. 549 p.

ECHEVERRÍA, P.; NEGREDO, E.; CAROSI, G.; GÁLVEZ, J.; GÓMEZ, J.L.; OCAMPO, A.; PORTILLA, J.; PRIETO, A.; LÓPEZ, J.C.; RUBIO, R.; MARIÑO, A.; PEDROL, E.; VILADÉS, C.; ARCO, A.; MORENO, A.; BRAVO, I.; LÓPEZ-BLAZQUEZ, R.; PÉREZ-ALVAREZ, N., CLOTET B. **Similar antiviral efficacy and tolerability between efavirenz and lopinavir/ritonavir, administered with abacavir/lamivudine (Kivexa®), in antiretroviral-naïve patients: A 48-week, multicentre, randomized study (Lake Study)**. *Antiviral Research*, 85, p.403-408, 2010.

EL-BADRY, M.; FETIH, G.; FATHY, M. **Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000**. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 17, p. 217-225, 2009.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, 5ª edição, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 852p.

FARMANGUINHOS - FIOCRUZ. **Efavirenz**: dizeres da bula. Disponível em: <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos_old/>. Acesso em: 18 jun. 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Center For Drug Evaluation And Research (CDER). **Guidance for Industry**: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Publicação em ago.2000. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>>. Acesso em: 18 jun. 2011.

FRANCIS, M. F.; LAVOIE, L.; WINNIK, F. M.; LEROUX, J. **Solubilization of cyclosporin A in dextran-g-polyethyleneglycolalkyl ether polymeric micelles**. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 56, p. 337-346, 2003.

GALWEY, A. K.; CRAIG, D. Q.M. **Thermogravimetric Analysis: Basic Principles**. In: CRAIG, Duncan Q. M.; READING, Mike (Ed.). **THERMAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICALS**. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007. p. 139-192.

GANEM-QUINTANAR, A.; KALIA, Y.N.; FALSON-RIEG, F.; BURI, P. **Mechanisms of oral permeation enhancement**. *International Journal Of Pharmaceutics*, 2 (156), p.127-142, 1997.

GAO, L.; LIU, G.; WANG, X.; LIU, F.; XU, Y.; MA, J. **Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology**. *International Journal Of Pharmaceutics*, 404, p. 231-237, 2011.

GAUCHER, G. ; SATTURWAR, P. ; JONES, M. ; FURTOS, A. ; LEROUX, J. **Polymeric micelles for oral drug delivery**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 76, p. 147-158, 2010.

GEOCZE, L.; MUCCI, S.; MARCO, M. A. DE; NOGUEIRA-MARTINS, L. A.; CITERO V. DE A. **Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti-retroviral de pacientes portadores de HIV**. Revista de Saúde Pública, v. 4, n. 44, p.743-749, 2010.

GIBSON, M. G. **Pharmaceutical Preformulation and Formulation - A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form**. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2001. 608 p.

GUPTA, U.; JAIN, N. K. **Non-polymeric nano-carriers in HIV/AIDS drug delivery and targeting**. Advanced Drug Delivery Reviews, 62, p. 478-490, 2010.

HAN, S.; YAO, T.; ZHANG, X.; GAN, L.; ZHU, C.; YU, H.; GAN, Y. **Lipid-based formulations to enhance oral bioavailability of the poorly water-soluble drug anethol trithione: Effects of lipid composition and formulation**. International Journal Of Pharmaceutics, 379, p.18-24, 2009.

HANSON, R.; GRAY, V. **Handbook of Dissolution Testing. Chapter 2 - Theoretical Considerations**. 3. ed. Hockessin, Delaware: Dissolution Technologies, 2004. 199 p.

HARADA, Y.; YAMAMOTO, T.; SAKAI, M.; SAIKI, T.; KAWANO, K.; MAITANI, Y.; YOKOYAMA, M. **Effects of organic solvents on drug incorporation into polymeric carriers and morphological analyses of drug-incorporated polymeric micelles**. International Journal Of Pharmaceutics, 404, p. 271-280, 2011.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 7. LTC, 2008. 886 p.

HAUSS, D. J. **Oral lipid-based formulations**. Advanced Drug Delivery Reviews, 59, p.667-676, 2007.

HILL, A. P.; YOUNG, R. J. **Getting physical in drug discovery: acontemporary perspective on solubility and hydrophobicity**. Drug Discovery Today, 15/16 (15), p. 648-655, 2010.

JAGADISH, B.; YELCHURI, R.; K. Bindu; TANGI H.; MAROJU S.; RAO V. Uh. **Enhanced Dissolution and Bioavailability of Raloxifene Hydrochloride by Co-grinding with Different Superdisintegrants**. Chem. Pharm. Bull., 58 (3), p.293-300, 2010.

JAIN, R. A.; BRITO, L.; STRAUB. J. A.; TESSIER, T.; BERNSTEIN, H. **Effect of powder processing on performance of fenofibrate formulations**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 2 (69), p.727-734, 2008.

JANSSENS, S.; HUMBEECK, J. V.; MOOTER, G. V. D. **Evaluation of the formulation of solid dispersions by co-spray drying itraconazole with Inutec SP1, a polymeric surfactant, in combination with PVPVA 64.** *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, n. 70, p.500-505, 2008.

JILLAVENKATESA, A.; DAPKUNAS, S. J.; LUM, L. H. (Ed.). **Particle Size Characterization: Recommended Practice Guide.** 960-1 USA: National Institute Of Standards And Technology, 2001.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.; BIKIARIS, D. **Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions.** *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, n. 66, p.334-337, 2007.

KAYSER, O.; OLBRICH, C.; YARDLEY, V.; KIDERLEN, A.F.; CROFT, S.L. **Formulation of amphotericin B as nanosuspension for oral administration.** *International Journal Of Pharmaceutics*, 254, p. 73-75, 2003.

KOCBEK, P.; BAUMGARTNER, S.; KRISTL, J. **Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs.** *International Journal Of Pharmaceutics*, n. 312, p.179-186, 2006.

KUYPER, L.; MILLOY, M.-J.; MARSHALL, B. D.L.; ZHANG, R.; KERR, T.; MONTANER, J. S.G.; WOOD, E. **Does initiation of HIV antiretroviral therapy influence patterns of syringe lending among injection drug users?.** *Addictive Behaviors*, 36, p.560-563, 2011.

LABMAQ do Brasil. **Manual de Operação: Secador por Nebulização Mini "Spray Dryer" Modelo MSD 1.0.** Ribeirão Preto, SP: Labmaq do Brasil Ltda., 2008.

LABMAQ DO BRASIL. **Spray Dryer MSD 1.0.** Disponível em: <<http://www.labmaqdobrasil.com.br>>. Acesso em: 21 jun. 2011.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. DOS R. **Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 3 (43), p.435-446, 2007.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. **Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, p. 47-60, 2000.

LIRA, L. M. **Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta.** 2004. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, UFRJ, Rio de Janeiro, 2004.

LUCAS, S. **Update on the pathology of AIDS**. Intensive And Critical Care Nursing, 17, p.155-166, 2001.

MADHAVI, B. B.; KUSUM, B.; CHATANYA, CH. K.; MADHU, M. N.; HARSHA V. S.; BANJI D. **Dissolution enhancement of efavirenz by solid dispersion and PEGylation techniques**. International Journal Of Pharmaceutical Investigation, 1 (1), p. 29-34, 2011.

MAHAPATRA, S.; THAKUR, T. S.; JOSEPH, S.; VARUGHESE, S.; DESIRAJU, G. R. **New Solid State Forms of the Anti-HIV Drug Efavirenz. Conformational Flexibility and High Z. Crystal Growth & Design**, 7 (10), p. 3191-3202, 2010.

MAKHLOF, A.; MIYAZAKI, Y.; TOZUKA, Y.; TAKEUCHI, H. **Cyclodextrins as stabilizers for the preparation of drug nanocrystals by the emulsion solvent diffusion method**. International Journal Of Pharmaceutics, 357, p. 280-285, 2008.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. **A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 4 (38), p.375-399, 2002.

MARÍN, M. T.; MARGARIT, M. V.; SALCEDO, G. E. **Characterization and solubility study of solid dispersions of flunarizine and polyvinylpyrrolidone**. Il Farmaco, Granada, Spain, n. 57, p.723-727, 2002.

MILLQVIST-FUREBY, A.; MALMSTEN, M.; BERGENSTAHL, B. **Spray-drying of trypsin — surface characterisation and activity preservation**. International Journal Of Pharmaceutics, 188, p. 243-253, 1999.

MIRO, A.; RONDINONE, A.; NAPPI, A.; UNGARO, F.; QUAGLIA, F.; ROTONDA, M. I. LA. **Modulation of release rate and barrier transport of Diclofenac incorporated in hydrophilic matrices: Role of cyclodextrins and implications in oral drug delivery**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 72, p. 76-82, 2009.

MISHRA S., CHATURVEDI D., SRIVASTAVA A., TANDON P., AYALA A.P., SIESLER H.W. **Quantum chemical and experimental studies on the structure and vibrational spectra of efavirenz**. Vibrational Spectroscopy, 53, p. 112-116, 2010.

MIYAMOTO, Y.; NAKAHARA, M.; MOTOYAMA, K.; ISHIGURO, T.; ODA, Y.; YAMANOI, T.; OKAMOTO, I.; YAGI, A.; NISHIMURA, H.; HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K.; ARIMA, H. **Improvement of some physicochemical properties of arundic acid, (R)-(-)-2-propyloctanonic acid, by complexation with hydrophilic cyclodextrins**. Int.J.Pharm.(2011), doi:10.1016/j.ijpharm.2011.04.022.

MOOTER, G. V. D.; AUGUSTIJNS, P.; BLATON, N.; KINGET, R. **Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30**. International Journal Of Pharmaceutics, p. 67-80, 1998.

MSD-BRAZIL. **STOCRIN®: Efavirenz**. Disponível em: <<http://www.msd-brazil.com>>. Acesso em: 09 set. 2009.

NOKHODCHI, A.; OKWUDARUE, O. N.; VALIZADEH, H.; MOMIN, M. N. **Cogrinding as a Tool to Produce Sustained Release Behavior for Theophylline Particles Containing Magnesium Stearate**. AAPS Pharmscitech, 4 (10), p.1243-1251, 2009.

OJEWOLE, E.; MACKRAJ, I.; NAIDOO, P.; GOVENDER, T. **Exploring the use of novel drug delivery systems for antiretroviral drugs**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 70, p. 697-710, 2008.

OMELCZUK, M. O.; WANG, C.; POPE, D. G. **Influence of micronization on the compaction properties of an investigational drug using tableting index analysis**. European Journal Of Pharmaceutics And Biophannaceutics, 43, p. 95-100, 1997.

ONUSIDA-BRASIL (Org.). **Epidemia de VHI nos países de língua oficial portuguesa: Situação atual e perspectivas futuras rumo ao acesso universal à prevenção, tratamento e cuidados**. Disponível em: <www.unaids.org>. Acesso em: 17 jun. 2011.

OTSUKA, M.; OFUSA, T.; MATSUDA, Y. **Dissolution improvement of water-insoluble glybuzole by co-grinding and co-melting with surfactants and their physicochemical properties**. Colloids And Surfaces B: Biointerfaces, 10, p.217-226, 1998.

PALELLA, F.J.; DELANEY, K. M.; MOORMAN, A. C.; LOVELESS, M. O.; FUHRER, J.; SATTEN, G. A.; ASCHMAN, D. J.; HOLMBERG, S. D. **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection**. The New England Journal, 13 (338), p. 853-860, 1998.

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, 271, p.281-286, 2004.

PARROTT, E. L. **Operações Unitárias em Farmácia – Moagem**. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN H. A., KANIG J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. Cap. 2, p. 35-81.

PÉREZ-MOLINA, J. A. **Safety and Tolerance of Efavirenz in Different Antiretroviral Regimens: Results from a National Multicenter Prospective Study in 1,033 HIV-Infected Patients**. HIV Clinical Trials, (4), p.279-286, 2002.

POUTON, C. W.; PORTER, C. J. H. **Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies**. Advanced Drug Delivery Reviews, 60, p.625-637, 2008.

PRABHU, S.; ORTEGA, M.; MA, C. **Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro dissolution and permeability characteristics of a poorly water-soluble model drug, piroxicam.** International Journal Of Pharmaceutics, 301, p.209-216, 2005.

RANTER, C. J. DE. **Applications of X-ray diffractometric techniques in the analysis of drugs.** Journal Of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 6 (4), p.747-754, 1986.

REID, S.; MCGRATH, L. **HIV/AIDS.** Sleep Medicine Clinics, 2, p.51-58, 2007.

RIBEIRO, C. M. R.; SOUZA, N. A. de. **Esquema Geral para Elucidação de Substâncias Orgânicas Usando Métodos Espectroscópico e Espectrométrico.** Química Nova, 4 (30), p.1026-1031, 2006.

RICHTER, A.; OLBRICH, C.; KRAUSE, M.; KISSEL, T. **Solubilization of Sagopilone, a poorly water-soluble anticancer drug, using polymeric micelles for parenteral delivery.** International Journal Of Pharmaceutics, 389, p. 244-253, 2010.

RIBEIRO, Carlos Magno R.; SOUZA, Nelson Ângelo de. **Esquema Geral para Elucidação de Substâncias Orgânicas Usando Métodos Espectroscópico e Espectrométrico.** Química. Nova, v. 30, n. 4, p.1026-1031, 2006.

RIBEIRO, J. A. DE A.; CAMPOS, L. M. M. DE; ALVES, R. J.; LAGES, G. P.; PIANETTI, G. A. **Efavirenz related compounds preparation by hydrolysis procedure: Setting reference standards for chromatographic purity analysis.** Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis, 43, p. 298-303, 2007.

RUDNIC, E.M.; SCHWARTZ, J.D. **Oral solid dosage forms,** In: Remington: **The Science and Practice of Pharmacy.** 20 ed. Lippincott Williams & Williams, p. 858-893, 2000.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 6. ed. Grayslake, USA And Washington, USA: Pharmaceutical Press And The American Pharmacists Association, 2009.

SAHOO, N. G.; KAKRAN, M.; LI, L.; JUDEH, Z. **Fabrication of composite microparticles of artemisinin for dissolution enhancement.** Powder Technology, 203, p. 277-287, 2010.

SETHIA, S.; SQUILLANTE E. **Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods.** International Journal Of Pharmaceutics, 272, p. 1-10, 2004.

SHANBHAG, A.; RABEL, S.; NAUKA, E., CASADEVALL, G.; SHIVANAND, P.; EICHENBAUM, G.; MANSKY, P. **Method for screening of solid dispersion formulations of low-solubility compounds—Miniaturization and automation of solvent casting and dissolution testing.** International Journal Of Pharmaceutics, 351, p. 209-218, 2008.

SHIN, H.; ALANI, A. W.G.; RAO, D. A.; ROCKICH, N. C.; KWON, G. S. **Multi-drug loaded polymeric micelles for simultaneous delivery of poorly soluble anticancer drugs**. *Journal Of Controlled Release*, 140, p. 294-300, 2009.

SHOWN, I.; BANERJEE, S.; RAMCHANDRAN, A.V.; GECKELER, KURT E.; MURTHY, C. N. **Synthesis of Cyclodextrin and Sugar-Based Oligomers for the Efavirenz Drug Delivery**. *Wiley Inter Science*, 287, p.51-59, 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2006.

SINGARE, D. S.; MARELLA, S.; GOWTHAMRAJAN, K.; KULKARNI, G. T.; VOOTURI, R.; RAO, P. S. **Optimization of formulation and process variable of nanosuspension: An industrial perspective**. *International Journal of Pharmaceutics*, 402, p. 213-220, 2010.

SOYINKA, J. O.; ONYEJI, C. O. **Alteration of pharmacokinetics of proguanil in healthy volunteers following concurrent administration of efavirenz**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 39 (4), p. 213-218, 2010.

STECKEL, H.; STECKEL, H.; RASENACK, N.; VILLAX, P.; MÜLLER, B. W. **In vitro characterization of jetmilled and in-situ-micronized fluticasone-17-propionate**. *International Journal of Pharmaceutics*, 258, p.65-75, 2003.

TAJBER, L.; CORRIGAN, O. I.; HEALY, A. M. **Physicochemical evaluation of PVP–thiazide diuretic interactions in co-spray-dried composites—analysis of glass transition composition relationships**. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 24, p.553-563, 2005.

UCHIYAMA, H.; TOZUKA, Y.; IMONO, M.; TAKEUCHI, H. **Improvement of dissolution and absorption properties of poorly water-soluble drug by preparing spray-dried powders with α -glucosyl hesperidin**. *International Journal Of Pharmaceutics*, 392, p.101-106, 2010.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F. **Improvement of Drug Properties by Cyclodextrins**. In: WERMUTH, Camille Georges. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 3. ed. USA: Elsevier, 2008. Cap. 40, p. 813-840.

UNAIDS - PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS. **RELATÓRIO GLOBAL SOBRE A EPIDEMIA DE AIDS 2010: BOLETIM INFORMATIVO**. Disponível em: <www.unaids.org>. Acesso em: 17 jun. 2011. (a)
UNAIDS - PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS. **RELATÓRIO MUNDIAL DA EPIDEMIA DE AIDS 2010: BOLETIM INFORMATIVO**. Disponível em: <www.unaids.org>. Acesso em: 17 jun. 2011. (b)

UNAIDS – PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2011. **PRESS RELEASE**. Disponível em: <www.unaids.org>. Acesso em: 17 jun. 2011. (c)

UNGELL, A. **In Vitro Absorption Studies and Their Relevance to Absorption from the GI Tract**. Drug Development and Industrial Pharmacy, 23 (9), p. 879-892, 1997.

USP. **Efavirenz Tablets**. USP's Pending Monographs Guideline. Disponível em: <<http://www.usp.org/standards/pending/>>. Acesso em: 19 jul. 2011.

VEHRING, R.; FOSS, W. R.; LECHUGA-BALLESTEROS, D. **Particle formation in spray drying**. Journal Of Aerosol Science, 38, p. 728-746, 2007.

VILLIERS, M. M. DE. **Influence of agglomeration of cohesive particles on the dissolution behaviour of furosemide powder**. International Journal Of Pharmaceutics, 136, p.175-179, 1996.

VITEZ, I. M.; NEWMAN, A. W. **Thermal Microscopy**. In: CRAIG, D. Q. M.; READING, M. (Ed.). **THERMAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICALS**. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007. p. 139-192.

VOGT, M.; KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. **Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 68, p. 283-288, 2008.

VOGT, M.; VERTZONI M.; KUNATH K.; REPPAS C.; DRESSMAN J. B. **Cogrinding enhances the oral bioavailability of EMD 57033, a poorly water soluble drug, in dogs**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 68, p.338-345, 2008.

YANG, J.; GREY, K.; DONEY, J. **An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions**. International Journal Of Pharmaceutics, 384, p.24-31, 2010.

ZIMMERMANN, A.; MILLQVIST-FUREBY A.; ELEMA M. R.; HANSEN T.; MÜLLERTZ A.; HOVGAARD L. **Adsorption of pharmaceutical excipients onto microcrystals of siramesine hydrochloride: Effects on physicochemical properties**. European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 71, p.109-116, 2009.

APÊDICE A - VALORES DE F2 CALCULADOS PARA TODAS AS FORMULAÇÕES

COMICRONIZAÇÃO					
	EFA micronizado				
EFA não processado	51,98				
	EFA:LSS (1:0,25)	EFA:LSS (1:0,50)	EFA:LSS (1:1)	EFA:LSS (1:0,10)	
EFA não processado	14,25	13,07	11,87	21,19	
	EFA:PVP (1:0,25)	EFA:PVP (1:0,50)	EFA:PVP (1:1)		
EFA não processado	23,68	24,64	26,94		
	EFA:LSS (1:0,50)	EFA:LSS (1:1)			
EFA:LSS (1:0,25)	75,49	60,59			
	EFA não processado	EFA micronizado	EFA:LSS (1:0,25)	EFA:LSS (1:0,50)	EFA:LSS (1:1)
EFA:LSS (1:0,10)	21,19	26,82	41,85	37,97	34,49
	EFA:PVP (1:0,50)	EFA:PVP (1:1)			
EFA:PVP (1:0,25)	68,48	54,73			
	EFA:LSS (1:0,25) MF		EFA:LSS (1:0,50) MF		EFA:LSS (1:1) MF
EFA:LSS (1:0,25)	20,96	EFA:LSS (1:0,50)	20,62	EFA:LSS (1:1)	24,23
	EFA:PVP (1:0,25) MF		EFA:PVP (1:0,50) MF		EFA:PVP (1:1) MF
EFA:PVP (1:0,25)	38,70	EFA:PVP (1:0,50)	43,53	EFA:PVP (1:1)	41,95
	EFA:PVP (1:0,25)	EFA:PVP (1:0,50)	EFA:PVP (1:1)		
EFA:LSS (1:0,25)	36,71	34,81	30,98		
EFA:LSS (1:0,50)	33,54	31,89	28,53		
EFA:LSS (1:1)	30,62	29,11	26,13		

**APÊDICE A - VALORES DE F2 CALCULADOS PARA TODAS AS FORMULAÇÕES
(CONTINUAÇÃO)**

SPRAY DRYING					
	EFA:LSS (1:0,10)	EFA:LSS (1:0,25)	EFA:LSS (1:0,50)		
EFA não processado	27,53	22,20	19,65		
	EFA:PVP (1:0,10)	EFA:PVP (1:0,25)	EFA:PVP (1:0,50)		
EFA não processado	18,60	16,44	19,77		
	EFA:LSS (1:0,25)	EFA:LSS (1:0,50)			EFA:LSS (1:0,50)
EFA:LSS (1:0,10)	52,26	43,79		EFA:LSS (1:0,25)	65,54
	EFA:PVP (1:0,25)	EFA:PVP (1:0,50)			
EFA:PVP (1:0,10)	63,62	60,38			
	EFA:LSS (1:0,10) MF		EFA:LSS (1:0,25) MF		EFA:LSS (1:0,50) MF
EFA:LSS (1:0,10)	30,00	EFA:LSS (1:0,25)	32,64	EFA:LSS (1:0,50)	30,65
	EFA:PVP (1:0,10) MF		EFA:PVP (1:0,25) MF		EFA:PVP (1:0,50) MF
EFA:PVP (1:0,10)	22,97	EFA:PVP (1:0,25)	26,06	EFA:PVP (1:0,50)	33,74
	EFA:PVP (1:0,10)	EFA:PVP (1:0,25)	EFA:PVP (1:0,50)		
EFA:LSS (1:0,10)	42,13	36,19	44,33		
EFA:LSS (1:0,25)	52,97	46,92	63,89		
EFA:LSS (1:0,50)	58,06	55,50	76,67		

**APÊDICE A - VALORES DE F2 CALCULADOS PARA TODAS AS FORMULAÇÕES
(CONTINUAÇÃO)**

COMICRONIZAÇÃO x SPRAY DRYING					
	EFA:LSS (1:0,25) SD			EFA:LSS (1:0,50) SD	
EFA:LSS (1:0,25) Comicro	39,17		EFA:LSS (1:0,50) Comicro	40,89	
	EFA:PVP (1:0,25) SD			EFA:PVP (1:0,50) SD	
EFA:PVP (1:0,25) Comicro	43,64		EFA:PVP (1:0,50) Comicro	50,38	
	EFA:LSS (1:0,25) Comicro				
EFA:PVP (1:0,10) SD	50,32				