



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOSÉ LOURENÇO DE FREITAS NETO

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE E DESENVOLVIMENTO DE
COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVIES PEDIÁTRICOS À BASE DE
EFAVIRENZ

Recife
2018

JOSÉ LOURENÇO DE FREITAS NETO

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE E DESENVOLVIMENTO DE
COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVIES PEDIÁTRICOS À BASE DE
EFAVIRENZ**

Tese apresentada à Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Larissa Araújo Rolim

**Recife
2018**

Catálogo na Fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

F866a Freitas Neto, José Lourenço de.
Avaliação da estabilidade e desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis pediátricos à base de efavirenz / José Lourenço de Freitas Neto. – 2018.
127 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Pedro José Rolim Neto.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2018.

Inclui referências e anexos.

1. AIDS. 2. Efavirenz. 3. Comprimido. 4. Pediátrico. I. Rolim Neto, Pedro José (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2018-284)

JOSÉ LOURENÇO DE FREITAS NETO

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE E DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS
ORODISPERSÍVEIS PEDIÁTRICOS À BASE DE EFAVIRENZ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 28/02/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Pedro José Rolim Neto (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Alves de Lima (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Danilo Augusto Ferreira Fontes (Examinador Externo)
Faculdades Integradas da Vitória de Santo Antão

Prof^o. Dr. Leslie Raphael de Moura Ferraz (Examinador Externo)
Universidade Maurício de Nassau

AGRADECIMENTOS

Deus, por ter me dado muita saúde e força de vontade para que conseguisse vencer mais na etapa importante de minha vida profissional.

minha querida e amada esposa, **Stella Maria**, pela compreensão e por ter sempre me incentivado e apoiado durante a realização desta conquista. Amor, obrigado por tudo!

o meu filho, **Miguel Freitas**, pela fonte de inspiração para que sempre busque o melhor para minha família!

minha família, em especial a minha mãe, **Maria do Perpétuo**, ao meu pai, **José Carlos**, a minha irmã, **Aliny Freitas**, e a minha avó, **Helena Alves**, por todo amor e educação que me proporcionaram, além de sempre acreditarem no meu sucesso. Amo vocês!!!!

o meu grande mestre e orientador, o **Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto**, pelos ensinamentos repassados durante toda a pesquisa e por ter me disponibilizado para a realização dos trabalhos práticos, que foram essenciais para a concretização desta obra.

minha admirável co-orientadora, **Prof^a. Dr^a. Larissa Araújo Rolim**, por ter contribuído cientificamente para a realização desta pesquisa e sempre estar disposta a me ajudar quando necessário.

o Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos pela disponibilização de sua estrutura física e financeira, que foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

os pesquisadores e amigos **Matheus Ângelos, Danilo Fontes, Magaly Lira, Ilka Gomes, Indy, Camila Gomes, Paulo Dantas e Prof^a Rosalipelo** pelo grande apoio e companheirismo.

todos que compõem a família LTM, que direta ou indiretamente sempre me deram força durante as pesquisas.

o Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade concedida.

“Nós todos temos sonhos. Mas, para tornar os sonhos realidade, é preciso uma enorme quantidade de determinação, dedicação, autodisciplina e esforço”

Jesse Owens

RESUMO

Em países emergentes, cerca de 1000 a 1500 crianças são infectadas pelo vírus todos os dias e somente 10% tem acesso oportuno à medicação de qualidade. O número limitado de formulações pediátricas é o principal obstáculo para uma farmacoterapia adequada. Um dos fármacos de escolha utilizados no tratamento antirretroviral é o efavirenz (EFZ), que apesar de ter um excelente potencial terapêutico, apresenta limitações físico-químicas que comprometem a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, sua ação terapêutica. Uma das maneiras de minimizar estas barreiras físico-químicas é a complexação com ciclodextrinas (CD's). Dessa forma, este trabalho propôs uma formulação pediátrica à base de efavirenz complexado com ciclodextrinas, como alternativa terapêutica para pacientes pediátricos soropositivos. Para isso, foram realizados estudos de pré-formulação e de desenvolvimento farmacotécnico-industrial de comprimidos orodispersíveis. Inicialmente, foram obtidos complexos binários do EFZ e ciclodextrinas, utilizando diferentes tipos de CD's e métodos de secagem para selecionar o complexo que proporcionasse uma maior solubilidade, estabilidade e rendimento. Os complexos foram caracterizados por ensaio de solubilidade, calorimetria diferencial exploratório, termogravimetria, espectroscopia na região do infravermelho e difração de Raios-X. Posteriormente, foi avaliada estabilidade química do efavirenz frente a diferentes condições de estresse: hidrólise ácida, básica e térmica. Foi realizado o estudo de compatibilidade fármaco-excipientes, através das técnicas termoanalíticas e infravermelho. Na etapa de desenvolvimento farmacotécnico, foram produzidos 5 lotes de comprimidos orodispersíveis (COD) utilizando o planejamento fatorial 2^2 com três pontos centrais. Os COD's foram avaliados pelos efeitos das variáveis dependentes (manitol e crospovidona) sobre as variáveis independentes (dureza, friabilidade e desintegração). Os resultados da pré-formulação mostram que o melhor complexo foi o efavirenz: β CD, obtido por co-evaporação, pois apresentou um incremento na solubilidade do fármaco, bom rendimento (89%), com menor custo de produção. No estudo de compatibilidade, o efavirenz mostrou-se compatível com os excipientes da formulação: manitol, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco e crospovidona. Os resultados da avaliação estatística do desenvolvimento farmacotécnico proporcionou um entendimento da influência do manitol (dilúente) e da crospovidona (desintegrante) na dureza, friabilidade e desintegração dos comprimidos. Diante dos resultados apresentados, a formulação desenvolvida apresentou-se estável e com qualidade, podendo ser utilizada como alternativa terapêutica para pacientes pediátricos soropositivos.

Palavras-chave: AIDS. Efavirenz. Comprimido. Pediátrico.

ABSTRACT

In emerging countries, about 1000 to 1500 children are infected with the virus every day and only 10% have timely access to quality medication. The limited number of pediatric formulations is the main obstacle to adequate pharmacotherapy. One of the drugs of choice used in antiretroviral treatment is efavirenz (EFZ), which, despite having an excellent therapeutic potential, presents physico-chemical limitations that compromise its bioavailability and, consequently, its therapeutic action. One of the ways to minimize these physical-chemical barriers is the complexation with cyclodextrins (CD's). Thus, this work proposed a pediatric formulation based on efavirenz complexed with cyclodextrins, as a therapeutic alternative for seropositive pediatric patients. Preformulation studies and pharmacotechnical-industrial development of orodispersible tablets were carried out. Initially, binary complexes of EFZ and cyclodextrins were obtained using different types of CD's and drying methods to select the complex that would provide greater solubility, stability and yield. The complexes were characterized by solubility test, differential exploratory calorimetry, thermogravimetry, infrared spectroscopy and X-ray diffraction. Subsequently, chemical stability of efavirenz was evaluated against different stress conditions: acidic, basic and thermal hydrolysis. The drug-excipient compatibility study was performed through thermally and infrared techniques. In the pharmacotechnical development stage, 5 batches of orodispersible tablets (COD) were produced using factorial design 2^2 with three central points. The COD's were evaluated by the effects of the dependent variables (mannitol and crospovidone) on the independent variables (hardness, friability and disintegration). The results of the preformulation show that the best complex was efavirenz: β CD, obtained by co-evaporation, since it presented an increase in the solubility of the drug, good yield (89%), with lower production cost. In the compatibility study, efavirenz was compatible with the excipients of the formulation: mannitol, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, talc, and crospovidone. The results of the statistical evaluation of pharmacotechnical development provided an understanding of the influence of mannitol (diluent) and crospovidone (disintegrant) on the hardness, friability and disintegration of tablets. In view of the presented results, the developed formulation was stable and with quality, and can be used as a therapeutic alternative for seropositive pediatric patients.

Keywords: AIDS. Efavirenz. Tablet. Pediatric.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	Reflectância total atenuada
AAS	Ácido Acetil Salicílico
CD's	Ciclodextrinas
β CD	Beta-ciclodextrinas
M β CD	Metil-beta-ciclodextrinas
COD's	Comprimidos orodispersíveis
COE	Co-evaporação
CI	Complexo de inclusão
CO ₂	Dióxido de carbono
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DP	Desvio Padrão
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
DTA	Análise Térmica Diferencial
DRX	Difração de Raios-X
Ea	Energia de ativação
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
Endo	Endotérmico
FDA	Órgão Regulatório de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HCl	Ácido clorídrico
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
ICH	International Conference on Harmonisation
IP	Inibidores da Protease
IV-TF	Infravermelho com transformada de Fourier
ITRNN	Inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico de Pernambuco
LIOF	Liofilizado
MB	Mistura binária

MF	Mistura física
MβCD	Metil-β-ciclodextrina
NaOH	Hidróxido de Sódio
N ₂	Nitrogênio
PD	Produtos de degradação
ONU	Organização das Nações Unidas
ODF	Orodispersible Films
ODT	Orodispersible tablets
PM	Peso Molecular
SB	Sistema Binário
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SEC	Secagem por evaporação
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
TAR	Terapia Antirretroviral
TARVC	Terapia Antirretroviral Combinada
TG	Termogravimetria
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNAIDSAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
UV	Ultravioleta

SÍMBOLOS

A	Fator de frequência
%	Percentual
\pm	Mais ou menos, aproximadamente
\geq	Maior ou igual a
Δ	Delta ou Variação
ΔH	Variação da energia entálpica
ΔT	Variação de temperatura
®	Marca Registrada
°C	grau Celsius
cm^{-1}	por Centímetro
cm^2	Centímetro ao quadrado
E_a	Energia de Ativação
g/mol	Grama por quantidade de matéria
h	Horas
J	Joules
J/g	Joule por grama
K	Constante de velocidade
K	Kelvin
kJ	Kilo Joules
kJ/mol	Kilo Joules por mol
L	Litro
Ln	Logaritmo Neperiano
M	Molaridade
MM	Massa Molecular
mM	Micro Molar
MG	Miligrama
mg/mL	Miligrama por Mililitro
Min	Minutos
mL	Mililitro
mL/min	Mililitro por Minuto
Mol	Quantidade de matéria
N	Normalidade

Nm	Nanômetros
p/p	Peso/Peso
p/v	Peso/Volume
pH	Potencial Hidrogeniônico
pKa	Constante de dissociação ácida
Psi	Libra força por polegada quadrada
R	Constante dos gases
r^2	Coefficiente de correlação linear
T	Temperatura
T_{onset}	Temperatura inicial da reação
T_{pico}	Temperatura do pico
T_{endset}	Temperatura final da reação
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta Visível
v/v	Volume/Volume
A	Alfa
B	Beta
λ	Comprimento de onda
μg	Microgramas
$\mu\text{g/mL}$	Micrograma por Mililitro
μL	Microlitro
$\mu\text{L/mL}$	Microlitro por Mililitro
μm	Micrometro
μs	Microsegundo
°	Graus
Θ	Teta

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estrutura molecular plana do Efavirenz.....	28
Figura 2 -	Árvore de decisão para a identificação e quantificação dos produtos de degradação.....	33
Figura 3 -	Relação entre o perfil de degradação forçada, e perfil de degradação obtido no estudo de estabilidade de longa duração.....	36
Figura 4 -	Gráfico de Arrhenius da composição térmica do LPSF/FZ4.....	38
Figura 5 -	Equação de hidrólise do ácido acetilsalicílico em meio básico (NaOH).....	40
Figura 6 -	Publicações científicas de formulações orodispersíveis encontradas nos últimos 7 anos na base de dados Science Direct	46
Figura 7 -	Fluxograma da sistemática do projeto.....	49
Figura 8 -	Sequência de compressão da mistura (fármaco-excipiente) para o estudo de compatibilidade.....	58
Figura 9 -	Acondicionamento das misturas utilizadas no estudo de compatibilidade.....	59
Figura 10 -	Solubilidade em água ($\mu\text{g/mL}$) do EFZ, mistura física e sistemas binários.....	65
Figura 11 -	Curva DSC para o EFZ, βCD , mistura física (MF), co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).....	68
Figura 12 -	Curva DSC do EFZ, $\text{M}\beta\text{CD}$, mistura física (MF), co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).....	68
Figura 13 -	Curvas TG do EFZ, βCD , mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).....	70
Figura 14 -	Curvas TG do EFZ, $\text{M}\beta\text{CD}$, mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).....	72
Figura 15 -	Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, βCD , mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).....	74
Figura 16 -	Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, βCD ,	

	mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).....	76
Figura 17 -	Difração de Raios-X do EFZ, β CD, M β CD, mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC)	79
Figura 18 -	Percentual de perda de teor do EFZ.....	82
Figura 19 -	Esquema da reação de fotólise do grupo carbamato do EFZ.....	84
Figura 20 -	Esquema da reação de fotólise do grupo cloreto de arila do EFZ	84
Figura 21 -	Decaimento do EFZ na reação de fotólise em função do tempo	85
Figura 22 -	Fotólise do EFZ: Reação de segunda ordem	85
Figura 23 -	Cromatograma do EFZ após exposição a $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, por um período de 48h.....	86
Figura 24 -	Cromatograma do EFZ após exposição à $\text{HCl } 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ com e sem aquecimento, por um período de 48h.....	87
Figura 25 -	Cromatograma do EFZ após exposição à $\text{NaOH } 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ com e sem aquecimento, por um período de 48h.....	88
Figura 26 -	Proposição da rota degradativa do Efavirenz por hidrólise básica com a formação dos principais produtos de degradação: amino álcool e quinolona	89
Figura 27 -	Cinética de degradação básica do EFZ e de formação do produto de degradação (PD_2) em diferentes temperaturas.....	90
Figura 28 -	Hidrólise básica do EFZ e formação dos produtos de degradação: reações de ordem zero	91
Figura 29 -	Curvas DSC do efavirenz e dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50mL.min^{-1}). 93	93
Figura 30 -	Curvas DSC do efavirenz, amido pré-gelatinizado e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min^{-1}).....	95
Figura 31 -	Curvas DSC do efavirenz, celulose microcristalina e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min^{-1}).....	96
Figura 32 -	Curvas DSC do efavirenz, lactose monohidratada e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min^{-1}).....	97
Figura 33 -	Espectros de absorção na região do infravermelho para o efavirenz, lactose monohidratada e mistura binária.....	98

Figura 34 -	Curvas DSC do efavirenz, talco e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹).....	99
Figura 35 -	Curvas DSC do efavirenz, manitol e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹).....	100
Figura 36 -	Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, manitol e mistura binária.....	101
Figura 37 -	Curvas DSC do efavirenz, estearato de magnésio e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹).....	102
Figura 38 -	Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, estearato de magnésio e mistura binária.	103
Figura 39 -	Curvas DSC do efavirenz, crospovidona e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹).....	104
Figura 40 -	Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, crospovidona e mistura binária.	105
Figura 41 -	Superfície de resposta e gráficos de Paretos para avaliação das variáveis dependentes sobre a dureza dos COD's de efavirenz 50 mg..	109
Figura 42 -	Superfície de resposta e gráficos de Paretos para avaliação das variáveis dependentes sobre a friabilidade dos COD's de efavirenz 50 mg.....	111
Figura 43 -	Superfície de resposta e gráficos de Paretos para avaliação das variáveis dependentes sobre a desintegração dos COD's de efavirenz 50 mg.	113
Figura 44 -	Perfil de dissolução do efavirenz, mistura física e mistura binária.....	114
Figura 45 -	Perfil de dissolução do comprimido orodispersível (ODT).....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Apresentações do Stocrin [®] registrados na ANVISA.....	29
Tabela 2 -	Diretrizes do ICH relacionadas com o estudo de estabilidade farmacêutica	31
Tabela 3 -	Fármacos fotossensíveis que apresentam fotoestabilidade quando complexados com ciclodextrinas	44
Tabela 4 -	Condições cromatográficas para a determinação do EFZ em estudo de fotoestabilidade	55
Tabela 5 -	Condições estressantes para o Efavirenz	55
Tabela 6 -	Condições cromatográficas para a determinação do EFZ em estudos de estresse	56
Tabela 7 -	Lista das matérias-primas utilizadas no estudo de compatibilidade fármaco-excipiente.....	57
Tabela 8 -	Formulação dos comprimidos orodispersíveis à base de efavirenz.....	60
Tabela 9 -	Matriz do desenho experimental aplicada para avaliar a influência do desintegrante e diluente na dureza, friabilidade e desintegração.....	62
Tabela 10 -	Perdas de massa obtidas por TG do EFZ e sistemas binários com β CD .	71
Tabela 11 -	Perdas de massa obtidas por TG do EFZ e sistemas binários com M β CD	73
Tabela 12 -	Cristalinidade das amostras em relação à mistura física	80
Tabela 13 -	Teor de efavirenz incorporado nos sistemas binários obtidos por co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação.....	81
Tabela 14 -	Porcentagem de EFZ em relação ao tempo de exposição no estudo de fotodegradação em solução	83
Tabela 15 -	Porcentagem de EFZ em relação ao tempo, após exposição a 60 °C \pm 5 °C.....	86
Tabela 16 -	Porcentagem de EFZ em relação ao tempo, após exposição à NaOH 0,1 mol.L ⁻¹ sem aquecimento e com aquecimento	89
Tabela 17 -	Porcentagem de produto de degradação formado em relação ao tempo, sem aquecimento e com aquecimento.....	90
Tabela 18 -	Equações calculadas das cinéticas de degradação do EFZ e formação dos produtos de degradação, a partir das hidrólises básicas, e seus respectivos coeficientes de determinação linear	91

Tabela 19 -	Valores T_{onset} , T_{pico} e entalpia do evento de fusão do efavirenz obtidos nas curvas DSC do estudo de compatibilidade fármaco/excipientes	94
Tabela 20 -	Influência dos diluentes na formulação.	106
Tabela 21 -	<i>Screening</i> inicial do teste de desintegração do COD.....	106
Tabela 22 -	Planejamento fatorial 2^2 do COD de EFZ.....	107
Tabela 23 -	Testes físico-mecânicos e físico-químicos dos lotes experimentais.....	116

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Equação de <i>Arrhenius</i>	38
Equação 2 – Energia por comprimento de ondas.....	42
Equação 3 – Rendimento da complexação.....	51
Equação 4 – Análise quantitativa do efavirenz no complexo	52
Equação 5 – Equação do desenho experimental	61
Equação 6 – Cálculo de friabilidade	63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Grupos funcionais que apresentam fotorreatividade.....	43
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO GERAL	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	REFERENCIAL TEÓRICO	26
3.1	ANTIRETROVIRAIS	26
3.2	EFAVIRENZ	28
3.3	LEGISLAÇÃO APLICADA AO ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	30
3.4	TESTE DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	35
3.5	FATORES QUE INFLUENCIAM A DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS	37
3.5.1	Temperatura	37
3.5.2	Hidrólise	39
3.5.3	Oxidação	40
3.5.4	Fotólise	42
3.5.5	Proteção interna	44
3.5.6	Proteção externa	45
3.6	FORMULAÇÕES ORODISPERSÍVEIS	45
4	MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1	ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO.....	50
4.1.1	Obtenção dos sistemas sólidos binários de efavirenz-ciclodextrinas.....	50
4.1.2	Preparação por co-evaporação	50
4.1.3	Preparação por liofilização	51
4.1.4	Preparação pela secagem por evaporação	51
4.2	RENDIMENTO DO PROCESSO DE SECAGEM.....	51
4.3	ANÁLISE QUANTITATIVA DO EFAVIRENZ NO SISTEMA BINÁRIO.....	52
4.4	CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS BINÁRIOS.....	52
4.4.1	Ensaio de solubilidade	52

4.4.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	52
4.4.3	Termogravimetria (TG)	53
4.4.4	Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	53
4.4.5	Difração de Raios-X (DRX)	53
4.5	ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE DOS SISTEMAS BINÁRIOS.....	53
4.5.1	Ensaio de fotoestabilidade	53
4.5.2	Condições cromatográficas de quantificação	54
4.6	AVALIAÇÃO E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DO EFAVIRENZ EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ESTRESSE..	55
4.7	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE..	56
4.8	DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO	59
4.8.1	Desenho experimental	61
4.9	CONTROLE DE QUALIDADE.....	62
4.9.1	Peso médio	62
4.9.2	Dureza	62
4.9.3	Friabilidade	63
4.9.4	Tempo de desintegração	63
4.9.5	Teor	63
4.9.6	Dissolução <i>in vitro</i>	63
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	65
5.1	ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO.....	65
5.1.1	Ensaio de solubilidade	65
5.1.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	66
5.1.3	Termogravimetria (TG)	69
5.1.4	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	73
5.1.5	Difração de Raios-X (DRX)	78
5.2	ANÁLISE QUANTITATIVA DO EFAVIRENZ NO SISTEMA BINÁRIO E RENDIMENTO.....	81
5.3	ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE DOS SISTEMAS BINÁRIOS.....	81

5.3.1	Cinética de degradação fotolítica	84
5.4	AVALIAÇÃO E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DO EFAVIRENZ EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ESTRESSE (ÁCIDA, BÁSICA E TEMPERATURA).....	86
5.4.1	Temperatura	86
5.4.2	Hidrólise ácida	87
5.4.3	Hidrólise básica	88
5.4.4	Cinética de degradação em meio básico	90
5.5	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO E EXCIPIENTE.....	92
5.5.1	Efavirenz e amido pré-gelatinizado	94
5.5.2	Efavirenz e celulose microcristalina	95
5.5.3	Efavirenz e lactose monohidratada	96
5.5.4	Efavirenz e talco	98
5.5.5	Efavirenz e manitol	99
5.5.6	Efavirenz e estearato de magnésio	101
5.5.7	Efavirenz e crospovidona	103
5.6	DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO.....	105
5.6.1	Desenho experimental	106
5.6.2	Dureza	107
5.6.3	Friabilidade	109
5.6.4	Desintegração	111
5.6.5	Dissolução <i>in vitro</i>	113
5.7	CONTROLE DE QUALIDADE DAS FORMULAÇÕES.....	115
6	CONCLUSÃO	117
	REFERÊNCIAS	118
	ANEXO A - Artigo científica aceito pela revista <i>Carbohydrate Polymers</i>	128

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma doença pandêmica que tem como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV), um retrovírus pertencente à subfamília *Lentivirinae*. As consequências clínicas da infecção por esse vírus devem-se à sua capacidade de desarmar o sistema imune do hospedeiro, devido à depressão dos linfócitos que expressam, superficialmente, o antígeno CD4⁺ que, em conjunto com alterações qualitativas e quantitativas do sistema imune, leva à susceptibilidade do organismo às infecções oportunistas (LAURENCE, 2012).

De acordo com o relatório do Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS em números, 34,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo, o que a torna uma infecção mais mortal de nossos tempos. O número de crianças infectadas é cerca de 1,8 milhão. Apesar da redução da transmissão vertical da SIDA em crianças, aproximadamente 1000 a 1500 crianças são infectadas todos os dias em países emergentes e somente 10 % das crianças infectadas têm acesso oportuno a qualquer medicação. Sem tratamento, cerca de 30% a 50% dos pacientes pediátricos morrerão antes do primeiro e segundo aniversário, respectivamente (UNAIDS, 2017).

O número limitado de formulações pediátricas antirretrovirais aprovadas pelas agências reguladoras são os obstáculos mais significativos para uma farmacoterapia adequada e eficiente para este grupo de pacientes. Além disso, o compromisso global com o tratamento pediátrico continua sendo inadequado, tendo em vista que apenas 28% de todas as crianças abaixo de 15 anos que precisam de tratamento têm acesso aos antirretrovirais nos países de renda baixa e média (WHO, 2016; MSFACCESS, 2009).

O arsenal terapêutico antirretroviral é composto, atualmente, por 25 fármacos licenciados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico. Dentre os diversos fármacos disponíveis para terapia anti-HIV, destaca-se o Efavirenz, um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos (ITRNN), utilizado como terapia de primeira escolha em associação com dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), para tratamento em adultos e crianças acima de 3 anos (BRASIL, 2015a).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o efavirenz é um fármaco classe II (baixa solubilidade e permeabilidade elevada), que apresenta uma baixa absorção gastrointestinal, devido a sua solubilidade inadequada nos fluidos gastrointestinais, e uma alta permeabilidade. A solubilidade é um fator-chave para se determinar a taxa e

extensão da absorção de fármacos classe II. Dessa forma, a fraca solubilidade em água do EFZ contribui para a sua baixa e variável biodisponibilidade oral (SANTIGARI, 2009; CHIAPPETTA, 2010; JAMMULA, 2013; VERMA, 2014).

Assim, para minimizar as limitações físico-químicas de fármacos hidrofóbicos, vários métodos são descritos na literatura, como dispersões sólidas por congelamento, secagem por pulverização, complexos de inclusão, modificação molecular, nanopartículas poliméricas e lipídicas, micronização, formações de sais. Dentre as técnicas, a complexação com ciclodextrinas alcançou grande interesse dos pesquisadores, devido a sua capacidade de formar complexos de inclusão com moléculas alvo (fármacos hidrofóbicos) (ALVES, 2014; GOMES, 2015; VIEIRA, 2015).

A única formulação pediátrica disponível para pacientes soropositivos à base de efavirenz é uma solução de 30 mg/mL, com principal excipiente os triglicérides de cadeia média (TCM). No entanto, esta formulação apresenta uma biodisponibilidade oral inferior a 20% quando comparada com uma forma farmacêutica sólida. Estudos em modelo animal comprovaram que a administração dos TCM durante o primeiro mês produziu diarreia reversível e perda de peso. Dessa forma, o TCM não parece ser um ingrediente farmacêutico adequado para o tratamento crônico em crianças (CSAJKA, 2003; SELLERS, 2005).

O desenvolvimento de uma alternativa terapêutica é crucial para aumentar a sobrevivência de crianças soropositivas. No entanto, antes do desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica é essencial que certas propriedades físicas e químicas fundamentais do fármaco sejam elucidadas, pois estas informações são de extrema importância para o delineamento racional das etapas envolvidas no desenvolvimento de uma formulação. Dessa forma, os estudos de pré-formulação visam melhorar o entendimento do comportamento do fármaco e do medicamento final, objetivando o desenvolvimento de formulações mais eficazes e seguras (MAXIMILIANO, 2010; AULTON, 2016).

Além disso, é importante considerar que os estudos de degradação forçada são ferramentas úteis para um maior entendimento sobre a substância ativa (estabilidade intrínseca), podendo ser utilizado como parte do estudo de pré-formulação de medicamentos, pois, a partir de informações prévias sobre o comportamento químico do fármaco, pode-se escolher os excipientes, processos de fabricação e material de embalagem adequados (KAZAKEVICH, 2007; ALVES-SILVA, 2014).

As informações obtidas nos estudos de degradação forçada podem caracterizar as substâncias, classificando-as em termolábeis, hidrolisáveis, fotoinstáveis e oxidáveis em vários níveis. Dessa forma, será mais fácil proteger os fármacos, quando necessário,

escolhendo excipientes, processos de fabricação e material de embalagem mais adequados para cada caso (PANDEY; RATH; DWIVEDI, 2011).

Nos últimos anos, várias indústrias farmacêuticas vêm investindo no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas que se desintegram rapidamente na cavidade oral, para facilitar a administração de medicamentos e tornar seu uso mais conveniente. Estas formulações são chamadas de comprimidos orodispersíveis (COD), que devido a sua fácil utilização e conveniência, aumentam a aceitação e adesão do paciente ao tratamento, especialmente para alguns grupos de pacientes, como o pediátrico. Pesquisas mostram a capacidade dos COD em aumentar a biodisponibilidade de fármacos de baixa solubilidade aquosa, através do aumento da taxa de dissolução (AHMED, 2007; SHOUKRI, 2009).

Diante do exposto, o desenvolvimento de um comprimido orodispersível à base de EFV pode ser benéfico para o tratamento de pacientes pediátricos, tendo em vista os ótimos resultados na redução da carga viral de crianças com idade superior a 3 anos e a expansão pelo FDA para tratamento em crianças a partir de 3 meses de idade (LARRU, 2014).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a estabilidade química do EFV, melhorar suas propriedades físico-químicas através da obtenção de complexos de inclusão com ciclodextrinas e desenvolver um comprimido orodispersível pediátrico.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um comprimido orodispersível pediátrico à base de efavirenz e ciclodextrinas, como alternativa terapêutica para tratamento antirretroviral.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar e caracterizar através de técnicas físico-químicas os complexos binários efavirenz/ β -ciclodextrina e efavirenz/metil- β -ciclodextrina;
- Realizar o estudo de degradação do efavirenz em condições de hidrólise ácidas/ básicas e fotólise, a fim de verificar possíveis fatores que conduzem a degradação do fármaco;
- Realizar o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente com o lote escolhido do fármaco modelo;
- Realizar o desenvolvimento tecnológico das formulações contendo efavirenz complexado com ciclodextrinas;
- Avaliar as características físico-químicas e físico-mecânicas das formulações obtidas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ANTIRETROVIRAIS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma doença pandêmica que tem como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV), um retrovírus pertencente à subfamília *Lentivirinae*. As consequências clínicas da infecção por esse vírus devem-se à sua capacidade de desarmar o sistema imune do hospedeiro, devido à depressão dos linfócitos que expressam, superficialmente, o antígeno CD4⁺ que, em conjunto com alterações qualitativas e quantitativas do sistema imune, leva à susceptibilidade do organismo às infecções oportunistas (LAURENCE, 2012).

Desde o surgimento dos medicamentos antirretrovirais em 1996 que permitiu a combinação potente de fármacos, a terapia antirretroviral (TAR) alcançou enormes benefícios em termos de redução da morbidade/mortalidade, aumento na longevidade dos pacientes e diminuição na transmissão de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (GESIDA, 2014).

Nesse sentido, a ampliação do acesso ao tratamento do HIV é essencial para pôr fim à epidemia. Uma recente revisão demonstrou a eficácia da terapia antirretroviral na prevenção de novas infecções. Isso se deve ao seu duplo benefício: salvar a vida de pessoas que vivem com HIV e restringir a propagação do vírus, no qual a farmacoterapia é um dos pilares de uma resposta eficaz (KARIM, 2011.)

Nos últimos anos, a introdução da terapia antirretroviral de elevada potência (highly active antiretroviral therapy – HAART) implicou em grande avanço no tratamento terapêutico de pacientes portadores de HIV. A terapia passou de uma inefetiva monoterapia para a combinação com multifármacos capazes de suprir a replicação viral da maioria dos pacientes infectados (TOZZI, 2010).

Atualmente, existem milhões de pessoas em uso de terapia antirretroviral de alta potência para suprimir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A terapia de combinação antirretroviral prolonga a vida e impede a progressão da doença causada pelo HIV. A farmacoterapia da infecção pelo HIV está em expansão, com a obtenção de resultados bastante positivos, tais como, redução no número de infecções, aumento na sobrevivência do paciente e maior acesso a terapia antirretroviral (LAURENCE, 2012).

Desde a sua implementação, em 1997, até os dias atuais, o crescente acesso à terapia antirretroviral combinada (TARVC) reduziu os níveis de mortalidade global provocados pela AIDS. Pesquisas recentes demonstraram o benefício da utilização precoce da TARVC,

tornando-se necessária a ampliação do conhecimento dessa nova forma de tratamento na evolução clínica e sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV (UNAIDS, 2013).

A terapia combinada com três ou mais fármacos antirretrovirais, incluindo duas classes de fármacos diferentes, é o tratamento inicial recomendado para pacientes com infecção pelo HIV. A experiência acumulada ao longo da última década permite concluir que essa é a melhor estratégia para maximizar a supressão da replicação viral, preservar e/ou restaurar o sistema imune, retardar a progressão da doença e aumentar a sobrevida. Contudo, como a terapia antirretroviral não erradica o HIV, a escolha do esquema inicial deve considerar os seguintes aspectos: a eficácia, a durabilidade da supressão da replicação viral, o espectro de toxicidade, as barreiras à adesão e o potencial de limitações para os esquemas subsequentes (BAZIN, 2014).

No mundo, mais de 7 milhões de pessoas que precisam ter acesso ao tratamento antirretroviral são impedidas de alcançá-lo devido à pobreza, à falta de disponibilidade, à discriminação, à políticas de saúde ineficazes e à ignorância. Hoje, uma em cada três pessoas portadores de HIV não conhece seu status sorológico, perdendo a oportunidade de proteger a sua saúde e a de outras pessoas (UNAIDS, 2015).

A disponibilidade ampliada de medicamentos antirretrovirais e seu efeito benéfico em suprir a carga viral das pessoas vivendo com HIV estão contribuindo para a redução de novas infecções pelo vírus. No entanto, isso não é suficiente. Para acabar com a epidemia da AIDS até 2030, é urgentemente necessária a ampliação dos esforços de prevenção combinada focalizada.

Nesse sentido, a UNAIDS publicou o *Tratamento 2015* que visou acelerar o cumprimento da meta estabelecida pelos países membros da ONU de alcançar 15 milhões de pessoas em tratamento para a AIDS até o final do ano de 2015. Esse programa visa garantir que todas as pessoas, em todos os lugares, tenham a oportunidade de conhecer seu status para o HIV e que nenhuma pessoa elegível tenha acesso negado ao tratamento, independentemente de sua idade, localização ou status social, financeiro ou legal (UNAIDS, 2015).

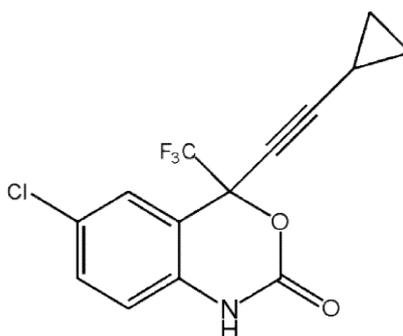
De acordo com o consenso brasileiro de tratamento de pacientes infectados com HIV, a opção terapêutica de escolha é a combinação de 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) e 1 inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN), sendo a escolha alternativa à utilização de 2 ITRN e 1 inibidores da protease (IP). Para ITRNs, a primeira escolha é a administração de zidovudina e lamivudina, em casos de intolerância à zidovudina, a alteração do esquema deve ser feita pela didanosina entérica ou pelo tenofovir. Quanto à escolha dos ITRNNs, o efavirenz continua sendo

preferencial à nevirapina, exceto em gestantes. Esta opção está fundamentada na sua elevada potência de supressão viral, na comprovada eficácia em longo prazo e no menor risco de efeitos adversos sérios (BRASIL, 2013).

3.2 EFAVIRENZ

O Efavirenz (EFZ) [(S) -6-cloro-4- (ciclopropiletinil) -1, 4-di-hidro-4- (trifluorometil) -2H-3, 1-benzoxazina-2-ona] é um fármaco pertence à classe de inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN), sendo de primeira escolha em diretrizes para o tratamento de HIV em adultos (Figura 1). Tem característica de um pó cristalino branco com propriedades lipofílicas (log água/octanol, coeficiente de partição de 5,4), com massa molecular de 315,68 g/mol e solubilidade aquosa de 9 µg/mL (MAURIN, 2002; BAHAL, 2003).

Figura 1- Estrutura molecular plana do Efavirenz.



Fonte: Autoria própria

Este fármaco tem uma baixa taxa de dissolução intrínseca de 0,037 mg/cm²/min, o que sugere problemas de absorção, com limitada taxa de dissolução. Isso porque fármacos com velocidade de dissolução intrínseca inferior a 0,1 mg/cm²/min, podem ter um fator limitante para a velocidade de absorção oral, como ocorre com o efavirenz (MAURIN, 2002; BAHAL, 2003).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o EFZ é um fármaco classe II (baixa solubilidade e permeabilidade elevada), que apresenta uma baixa absorção gastrointestinal, devido a sua solubilidade inadequada nos fluidos gastrointestinais, e uma alta permeabilidade. Além disso, a biodisponibilidade oral do fármaco é entre 40 e 45% (SATHIGARI, 2009; CHIAPPETTA, 2010).

Para fármacos fracamente solúveis em água, as propriedades do estado sólido, tais como, tamanho de partículas, estrutura do cristal e forma física podem influenciar suas

propriedades de dissolução e também suas propriedades de pó a granel, como densidade e fluidez. O efavirenz é um fármaco que possui baixa densidade e alto fluxo de resistência (VIANA, 2006). Assim, como o tamanho das partículas e a morfologia são parâmetros críticos no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas eficazes de uso oral, existe a necessidade de desenvolver um estado amorfo de EFV com o objetivo de aumentar a sua solubilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade oral (GAO, 2007).

Dessa forma, uma das maneiras de minimizar estas limitações físico-químicas apresentadas pelo EFV é a complexação com ciclodextrinas (CD's) e a obtenção de dispersões sólidas, com o objetivo de incrementar a solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, aumentar a eficácia clínica do medicamento. Além disso, as CD's são bastante eficientes em aumentar a estabilidade química dos fármacos, minimizando a degradação destes compostos quando submetidos a condições de estresse (fotólise, hidrólise ácida, básica e oxidação) (LOFTSSON, 1996; KARPINSKA, 2012; VIEIRA, 2015).

No Brasil, o efavirenz é comercializado em diversas apresentações farmacêuticas, conforme Tabela 1, na qual constam os medicamentos aprovados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso comercial no país (BRASIL, 2014).

Tabela 1 -Apresentações do Stocrin[®] registrados na ANVISA.

Concentração	Detentor	Forma Farmacêutica	Apresentações
200 mg	Merck Sharp & Dohme	Cápsula de gelatina dura	Frasco plástico c/ 90 unid
50 mg	Merck Sharp & Dohme	Cápsula de gelatina dura	Frasco plástico c/ 90 unid
300 mg	Merck Sharp & Dohme	Comprimido revestido	Frasco plástico c/ 30 unid
600 mg	Merck Sharp & Dohme	Comprimido revestido	Frasco plástico c/ 30 unid
30 mg/mL	Merck Sharp & Dohme	Solução Oral	Frasco de 180 mL

Fonte: Autoria própria.

Desde 2013, o Ministério da Saúde têm disponibilizado os medicamentos antirretrovirais de forma gratuita a todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS, independente do nível de CD4. O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos inclui o efavirenz, na classe dos inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN), como medicamentos de primeira escolha (BRASIL, 2015).

Em países industrializados, o HIV em crianças foi quase eliminado, no entanto, na África, as crianças ainda representam uma em cada seis em novos casos da infecção. O compromisso global com o tratamento pediátrico continua sendo inadequado, tendo em vista

que apenas 28% de todas as crianças abaixo de 15 anos que precisam de tratamento têm acesso aos antirretrovirais nos países de renda baixa e média (WHO, 2015).

Dessa forma, formulações à base de EFV estão sendo propostas como alternativa para o tratamento de pacientes pediátricos, tendo em vista os recentes resultados eficazes do uso pediátrico do efavirenz em associação com um ou dois ITRN. Em estudos clínicos, o EFV foi bem tolerado e levou a supressão do vírus na maioria das crianças com idade superior a 3 anos. Dessa forma, o FDA expandiu a indicação do EFV para crianças a partir de 3 meses de idade (LARRU, 2014).

3.3 LEGISLAÇÃO ATUAL APLICADA AO ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

A qualidade, segurança e eficácia são os atributos mais importantes dos produtos farmacêuticos. No entanto, considerando-se que os fármacos compreendem um amplo espectro de compostos, abrangendo desde pequenas moléculas naturais e sintéticas até macromoléculas derivadas biotecnologicamente, qualquer abordagem no sentido de controlar esses atributos deve ser ampla (MAGGIO, 2013).

Por seu papel fundamental na saúde pública, a indústria farmacêutica é altamente fiscalizada pelas agências regulatórias. Até o final da Segunda Guerra Mundial, a qualidade dos produtos farmacêuticos era determinada, principalmente, pela análise do conteúdo do seu princípio ativo. Desde então, com a evolução da instrumentação analítica, tem-se permitido a identificação de amostras cada vez mais complexas e a detecção de menor quantidade de qualquer tipo de substâncias contidas nelas (MAGGIO, 2013).

Nesse sentido, com o intuito de garantir a segurança da população que faz uso de medicamentos, leis e regulamentos cada vez mais rígidos tem sido aplicados às indústrias farmacêuticas pelas agências reguladoras de vários países, tais como, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA). Essas agências reguladoras compõem o *International Conference on Harmonisation* (ICH) - Comitê Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, que tem como objetivos normatizar e regulamentar o registro de fármacos para uso humano, protegendo a população de danos causados pela presença de impurezas em medicamentos (SINGH, 2012; BLESSY, 2014).

Os estudos de degradação forçada estão descritos em várias diretrizes internacionais. O ICH publicou um conjunto de diretrizes que foram discutidas, aprovadas e adotadas pelas autoridades reguladoras norte-americana, europeia e japonesa (ICH, 2014).

Em 1993, o ICH emitiu a orientação Q1A de estabilidade, com base no forte interesse industrial em harmonizar os requisitos para a comercialização internacional de produtos farmacêuticos. Após este período surgiram outras diretrizes que tratam de estabilidade de medicamentos (Tabela 2). Apesar destes esforços, as práticas para determinação de estabilidade não estão totalmente harmonizadas.

Tabela 2 - Diretrizes do ICH relacionadas com o estudo de estabilidade farmacêutica.

TIPO DE ESTUDO	NORMA	PROTOCOLO
Estabilidade	Q1A (R2)	Stability testing of new substances and products
	Q1B	Stability testing: Photostability testing of new substances and products
	Q1C	Stability testing for new dosage forms
	Q1D	Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products
	Q1E	Evaluation of stability data
Validação	Q2 (R1)	Validation of analytical procedures. Text and methodology
Impurezas	Q3A (R2)	Impurities testing in drug substances
	Q3B (R2)	Impurities in new drug products
	Q3C (R5)	Impurities: Guideline for residual solvents
	Q3D	Impurities: Guideline for metal impurities

Fonte: ICH

Dentre os guias existentes, destacam-se os guias ICH Q3B (R2), que aborda diretamente o assunto de degradação em medicamentos, e o ICH Q3A (R2) que aborda produtos de degradação em fármacos. Estes guias são complementados pelas normas Q1A, que trata do teste de estabilidade de novos fármacos e medicamentos; e Q1B, que aborda o teste de fotoestabilidade em novos fármacos e medicamentos (ICH, 1996; ICH, 2003; ICH, 2006 a; ICH, 2006 b).

Os guias Q3A (R2) e Q3B (R2), que tratam da avaliação de impurezas em fármacos e formas farmacêuticas, respectivamente, definem o termo “impurezas” como qualquer componente presente na forma farmacêutica ou fármaco que seja quimicamente distinto do princípio ativo ou de qualquer excipiente (no caso de formas farmacêuticas). Esses guias preconizam que a depender da quantidade do ativo a ser consumido em fármacos ou formas farmacêuticas, devem ser observados os limites para notificação, identificação e quantificação das impurezas presentes (ICH, 2006 a; ICH, 2006 b).

As impurezas orgânicas podem ocorrer durante o processo de fabricação e/ou armazenamento do medicamento/fármacos. Eles podem ser identificados ou não-identificado, volátil ou não-volátil e incluem: materiais de partida, subprodutos, intermediários de síntese e produtos de degradação (ICH, 2006 a; ICH, 2006 b) .

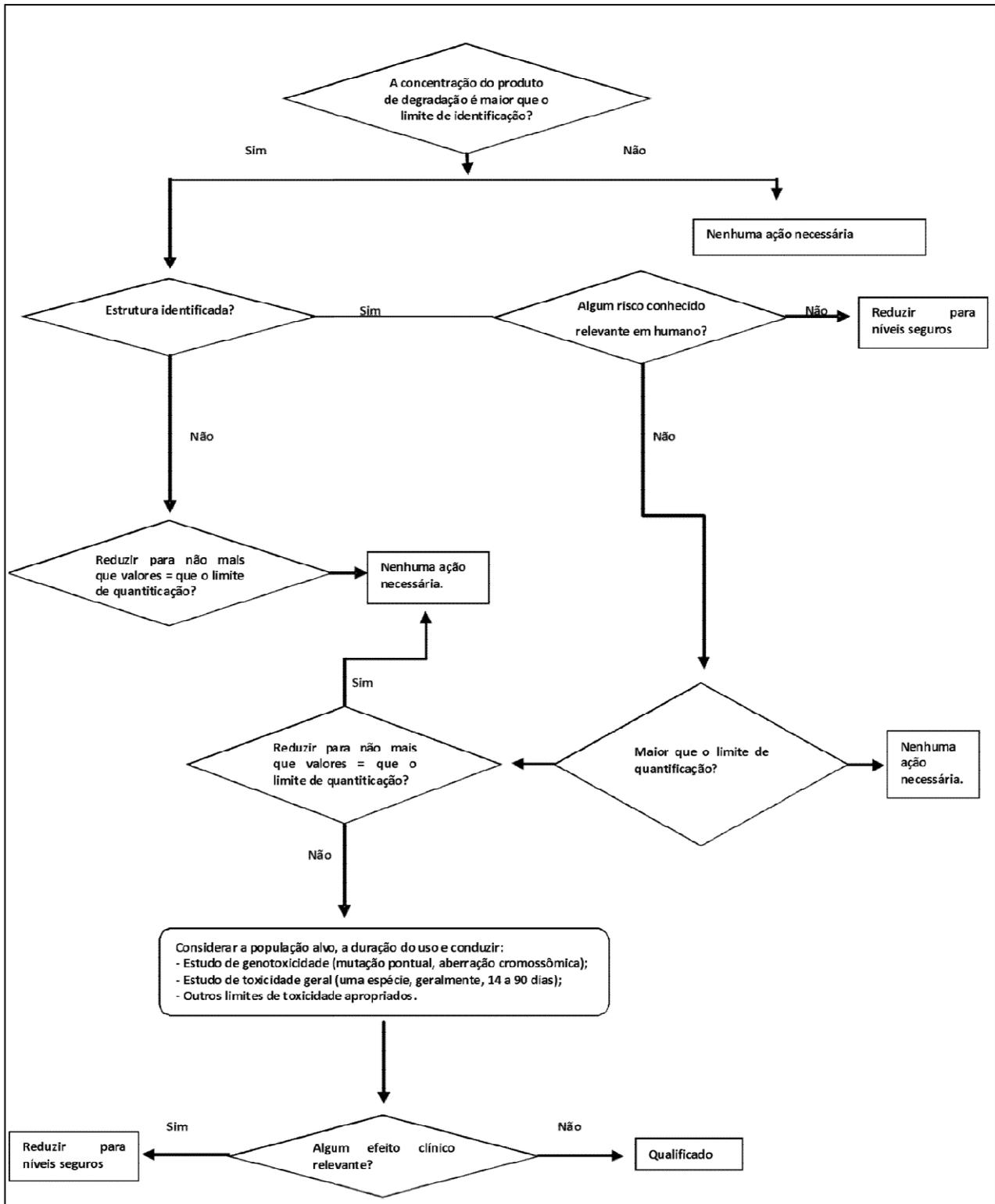
Ao analisar os guias do ponto de vista regulatório, algumas considerações em relação aos estudos de degradação forçada devem ser atendidas:

- Ao realizar os estudos de degradação é necessário identificar os possíveis produtos de degradação;
- As vias de degradação e estabilidade intrínseca do fármaco têm que ser elucidadas;
- O desenvolvimento do método indicativo de estabilidade tem que ser validado;
- Os estudos de stress são realizados usando-se apenas um lote do material;
- As condições dos estudos de degradação forçada são mais severas do que os testes de estabilidade acelerado, tais como, temperatura acima de 50°C; umidade relativa $\geq 75\%$; exposição do fármaco a excesso de luz; escala de pH alta e baixa e oxidação.
- Os produtos de degradação que não foram formados nos testes de estabilidade acelerado ou longa duração não precisam ser isolados ou ter sua estrutura química caracterizada.

Em relação aos produtos de degradação, não existe um padrão determinado para a realização dos estudos de estresse, pois a extensão da degradação obtida não é um parâmetro fixo e o ideal é que seja obtida uma degradação de extensão superior a 10% (BRASIL, 2015).

Para que seja determinado o perfil de um produto de degradação é necessário a avaliação de dados na literatura científica e, em muitas situações, a condução de estudos de segurança (quando o produto de degradação apresentar efeito farmacológico relevante). A norma do ICH preconiza que pode não ser necessário examinar especificamente alguns produtos de degradação quando for demonstrado que eles não são formados nos estudos de estabilidade acelerados e de longa duração. A Figura 2 mostra decisões a serem tomadas na existência de produtos de degradação em medicamentos (ICH, 2006).

Figura 2 -Árvore de decisão para a identificação e quantificação de produtos de degradação.



Fonte: ICH, 2006

Como consequência, assegurar o cumprimento regulamentar com respeito à integridade e ao teor do princípio ativo se tornou essencial, mas não suficiente. Os regulamentos atuais exigem a plena definição da pureza dos produtos farmacêuticos e a elaboração de testes exaustivos para avaliar a presença ou não de impurezas. Estas normas visam garantir que os efeitos farmacológicos e toxicológicos observados não são devidos às impurezas, e sim aos princípios ativos propostos (MAGGIO, 2013).

Em relação aos aspectos regulatórios, no Brasil, a ANVISA publicou em 2012 a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 45, na qual havia a exigência no relatório do estudo de estabilidade conter obrigatoriamente as informações sobre a quantificação de produtos de degradação e métodos analíticos correspondentes, ou a justificativa técnica para a não realização, porém sem um direcionamento de quais testes deveriam ser realizados. Nessa resolução, havia sido dada uma ênfase maior ao teste de degradação por fotoestabilidade, com o direcionamento dos procedimentos para a realização dos testes (BRASIL, 2012).

Posteriormente, com a publicação da resolução RDC nº 58 de 2013, a ANVISA estabeleceu os parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos, para elaboração dos perfis de degradação correspondentes e para notificação, identificação e quantificação de produtos de degradação em medicamentos ao longo do prazo de validade. Esta normativa se aplica, exclusivamente, aos medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares (BRASIL, 2013).

No entanto, desde a sua publicação, a ANVISA vinha recebendo diversos questionamentos sobre a RDC nº 58/2013. As indústrias alegavam que seriam necessários altos investimentos em equipamentos e mão de obra qualificada para o cumprimento da norma. Além disso, elas informavam que se os prazos para implantação da RDC não fossem alterados, não seria possível cumprir as exigências.

Em virtude disso, a ANVISA publicou em 2014, a Consulta Pública nº 68, para envio de sugestões e comentários necessários para a elaboração do “Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação”. Essa medida ocasionou uma revisão na RDC nº 58/2013 e alterou o prazo para a adequação dos medicamentos já registrados (BRASIL, 2014).

Dessa forma, recentemente, a RDC nº 58/2013 foi revogada pela RDC nº 53/2015, na qual atende a algumas propostas que surgiram ao longo das discussões da Consulta Pública nº 68. A nova norma atualiza e harmoniza as terminologias utilizadas, a fim de evitar a realização de testes desnecessários. Além disso, propõe novos prazos de adequação para os produtos já registrados (BRASIL, 2015).

Paralelamente, foi publicado o “Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos” com o objetivo de expor a opinião da Agência e demonstrar o melhor procedimento, rotina e métodos considerados adequados para o cumprimento da Resolução-RDC nº 53, de 4, de dezembro de 2015, que versa sobre a realização de estudos de degradação forçada e estudos de perfil de degradação, na identificação e qualificação de produtos de degradação (PD) (BRASIL, 2015).

3.4 TESTE DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

A estabilidade química de fármacos é um assunto de grande preocupação, pois afeta diretamente a segurança e eficácia de um medicamento. Os guias da *International Conference on Harmonisation* (ICH) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exigem a realização do teste de estabilidade para compreender como a qualidade de uma substância muda com o tempo sob a influência de vários fatores ambientais (ICH, 2003; BRASIL, 2012).

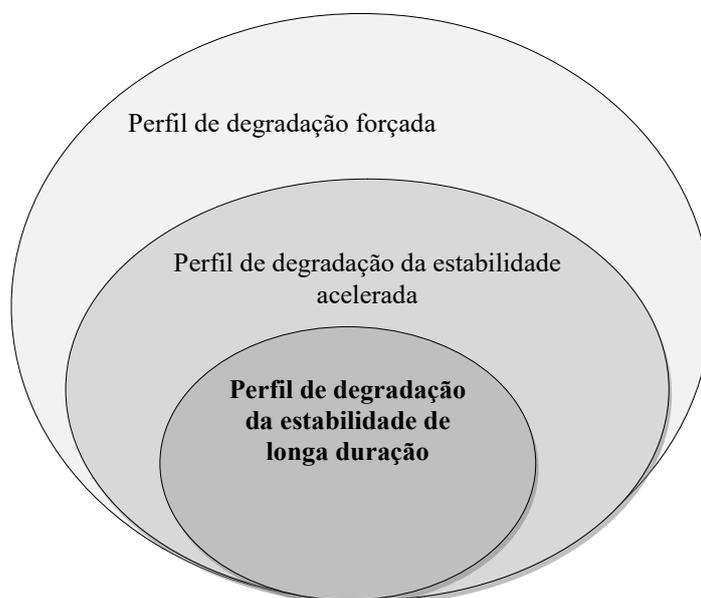
O conhecimento da estabilidade da molécula farmacêutica auxilia na seleção adequada da formulação, materiais de embalagem, bem como proporciona as condições de armazenamento adequadas e o tempo de prateleira, que são essenciais para o registro do produto. Este teste é de fundamental importância no estudo de pré-formulação, inclusive para o desenvolvimento de medicamentos genéricos ou similares (ICH, 2003).

Um dos principais objetivos dos estudos de degradação forçada é: estabelecer vias de degradação de fármacos ou medicamentos; diferenciar os produtos de degradação que estão relacionados com os fármacos, daqueles que são gerados nos excipientes; elucidar a estrutura dos produtos de degradação; determinar a estabilidade intrínseca do fármaco na formulação; elucidar os mecanismos de degradação, tais como hidrólise, oxidação, termólise ou fotólise do fármaco ou medicamento; compreender as propriedades químicas dos fármacos; gerar formulações mais estáveis; e resolver problemas relacionados com a estabilidade (BRUMMER, 2011).

Diante do exposto, observa-se que o estudo de degradação forçada é uma ferramenta útil para se obter um perfil de degradação durante o desenvolvimento do método indicativo de estabilidade. No entanto, como o perfil de degradação depende das condições a que se expõe o produto, o perfil obtido na degradação forçada não será igual ao obtido no estudo de estabilidade. Dessa forma, existe uma necessidade da realização de degradação forçada em diversas condições para gerar todos os PD que aparecerão nos estudos de estabilidade (BRASIL, 2015).

Vale ressaltar que o perfil de degradação forçada pode ser diferente do estudo de estabilidade de longa duração, tanto em termos qualitativos (compostos diferentes), quanto em termos quantitativos (concentrações diferentes), mas do ponto de vista qualitativo, o perfil de degradação no estudo de longa duração está contido no de degradação forçada. Os perfis de degradação obtidos no estudo de estabilidade acelerada e de longa duração também podem ser qualitativamente e quantitativamente diferentes (Figura 3).

Figura 3 - Relação entre o perfil de degradação forçada, e perfil de degradação obtido no estudo de estabilidade de longa duração.



Fonte: Adaptado do Guia para obtenção do perfil de degradação (BRASIL, 2015).

O estudo de degradação forçado é um processo que envolve a degradação de fármacos ou medicamentos em condições mais severas do que as realizadas no teste de estabilidade acelerada, gerando produtos de degradação que podem ser estudados para se determinar a estabilidade da molécula. As diretrizes do ICH afirmam que os testes de estresse destinam-se a identificar prováveis produtos de degradação, a estabilidade intrínseca da molécula e estabelece as vias de degradação, o que auxilia na validação de métodos indicativos de estabilidade (BLESSY, 2014).

O método indicativo de estabilidade para produtos de degradação é aquele capaz de detectar e quantificar todos os produtos de degradação relevantes presentes no estudo de estabilidade de longa duração. No entanto, não é possível desenvolver este método utilizando-se apenas amostras do fármaco ou medicamento no final do estudo de estabilidade de longa duração, porque em geral a degradação é pequena.

Por este motivo, é necessário causar deliberadamente a degradação em maior escala do fármaco ou medicamento, expondo-os a condições mais extremas que aquela praticada no estudo de estabilidade de longa duração. Assim, é necessário realizar o estudo de degradação forçada, também chamado de estudo de estresse.

3.5 FATORES QUE INFLUENCIAM A DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz. Além desses fatores, existem outros relacionados ao próprio produto, como, propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica, processo de fabricação, tipos e propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2012).

O objetivo dos testes de estabilidade é gerar evidências sobre como varia a qualidade de um fármaco ou medicamento em função do tempo sob a influência ambiental (temperatura, umidade e luz). Além disso, estes testes visam estabelecer o prazo de validade de um medicamento e recomendar as condições adequadas de armazenamento (SINKO, 2008).

Já o teste de degradação forçada auxilia na identificação dos possíveis produtos de degradação, que podem ajudar na elucidação das rotas de degradação, na definição da estabilidade intrínseca da molécula e, também, estimar em termos de estabilidade a força de previsão do procedimento analítico utilizado. Neste teste, os fármacos ou medicamentos são submetidos a condições mais severas do que as utilizadas em testes de estabilidade acelerado (SINKO, 2008).

Dessa forma, antes de considerar procedimentos que ajudam a prevenir a degradação dos fármacos e/ou medicamentos, devem-se analisar os vários fatores extrínsecos que aceleram os processos de decomposição, tais como, temperatura, hidrólises (ácida, básica e neutra), oxidação e fotólise.

3.5.1 Temperatura

A temperatura é um fator que influencia a velocidade das reações, portanto análises que empregam termodegradação são úteis para a avaliação da estabilidade térmica do fármaco. A velocidade das reações é proporcional ao número de colisões por unidade de tempo. Dessa forma, como os números de colisões aumentam com a temperatura, espera-se que a velocidade das reações também aumente (SINKO, 2008).

O aumento da temperatura, geralmente, causa um aumento significativo da velocidade de hidrólise dos fármacos em solução, o que gera um efeito bastante positivo para estudos de

estabilidade. Estudos mostram que as velocidades de muitas reações aumentam de duas a três vezes para cada 10 graus de aumento da temperatura. Embora esta indicação possa servir como uma estimativa razoável para algumas preparações, não é aplicável a generalidade dos casos. Isso porque algumas reações não são afetadas significativamente com o aumento da temperatura, enquanto outras apresentam alterações significativas. Dessa forma, é recomendado estabelecer um protocolo para o teste de estabilidade acelerada para cada fármaco ou medicamento, de forma a determinar o efeito da temperatura sobre as alterações químicas no produto (FLORENCE, 2011).

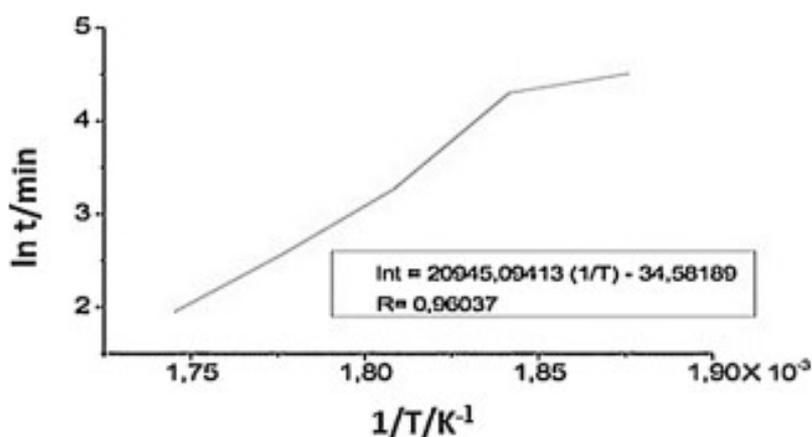
Um dos métodos que descreve o efeito da temperatura sobre a decomposição e permite calcular a velocidade de degradação do fármaco à temperatura ambiente a partir de medidas sob temperaturas altas é a Equação de *Arrhenius*:

$$\text{Log } K = \log A - \frac{Ea}{(2.303RT)} \quad (1)$$

Nesta equação, Ea é a energia de ativação, A é o fator de frequência que se assume ser independente da temperatura para uma dada reação, R é a constante dos gases e T é a temperatura em kelvin. Então, assumindo-se que a ordem da reação não se altera com a variação da temperatura, podemos extrapolar projeções de $\log k$ contra $1/T$ para qualquer temperatura desejada e, assim, determinar a velocidade de decomposição naquela temperatura (FLORENCE, 2011).

Aplicando-se o método de Arrhenius, foi possível determinar o prazo de validade do protótipo FZ4, uma entidade química com notória atividade farmacológica contra a esquistossomose (Figura 4).

Figura 4 - Gráfico de Arrhenius da decomposição térmica do LPSF/FZ4.



A regressão linear ($y = ax + b$) foi usada para obter a equação da reta para avaliar a validade do modelo cinético e medir a linearidade e o coeficiente de correlação (r). O valor da energia de ativação do FZ4 foi de $174,13 \text{ kJ.mol}^{-1}$, calculado a partir do produto de coeficiente angular da linha e a constante real dos gases de (R) de $8,314 \text{ K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ (MANSO-COSTA, 2013).

Ao analisar a equação de Arrhenius, pode-se determinar a estabilidade térmica do FZ4 ao extrapolar os resultados para temperatura ambiente (25°C). O resultado obtido prevê um tempo de estabilidade térmica de 132 (cento e trinta e dois) dias ou cerca de 04 (quatro) meses, para o decaimento de 10 % do teor do protótipo (MANSO-COSTA, 2013).

3.5.2 Hidrólise

Quando se avaliam os mecanismos de degradação de fármacos ou medicamentos, as reações de hidrólises são um dos principais agentes indutores. Diversos fármacos são considerados instáveis em meio aquoso, necessitando de diversas alterações durante a estocagem e sua pré-formulação, como a substituição de água por outros excipientes como polietilenoglicol. Para a avaliação da instabilidade sob a condição de hidrólise, também deve ser levado em consideração o pH do meio, pois íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo de degradação (ALSANTE, 2007).

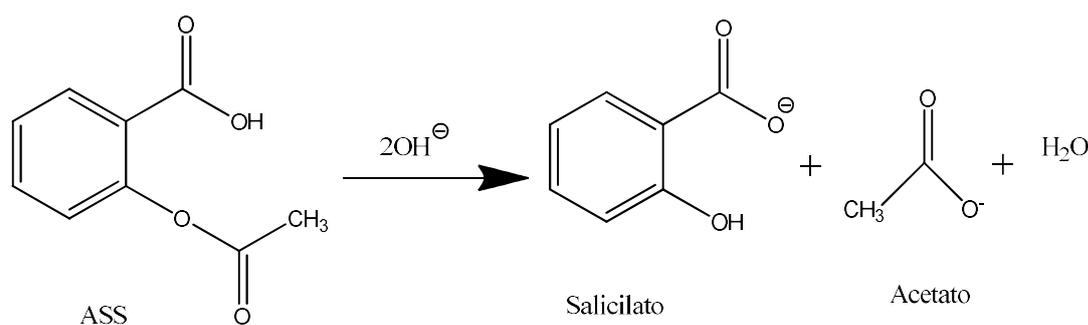
A hidrólise é um processo químico que envolve a decomposição de componentes químicos do fármaco por reações com água. Estudos hidrolíticos sob condições ácidas e básicas envolvem catálises de grupos funcionais ionizáveis presentes nas moléculas. Muitos fármacos que contêm grupos funcionais éster ou amida, sujeitos a reações de hidrólise em solução, tendem a degradar-se por cisão hidrolítica de uma ligação éster ou amida (BLESSY, 2014).

No caso de fármacos que sofrem hidrólise em solução ácida, deve ser avaliado o impacto na administração do medicamento como a mudança de pH no trato gastro-intestinal. Por outro lado, a hidrólise do fármaco em comprimidos, pode ser evitada com o auxílio da tecnologia farmacêutica, através da utilização de revestimento adequado à base de derivados de celulose, polimetacrilatos, álcool polivinílico, ou ainda, pela utilização de embalagens impermeáveis, ou pouco permeáveis. Já no caso das formas farmacêuticas líquidas, pode-se recorrer a solventes alternativos em substituição à água, como, polietilenoglicol, glicerina e etanol (PORTER, 2009).

Uma reação de hidrólise bastante conhecida é a do ácido acetilsalicílico (AAS), que é um éster fenílico substituído e pode sofrer hidrólise alcalina, originando o ácido salicílico

(produto de degradação) e o íon acetato (Figura 5). Por esse motivo, os comprimidos de ácido acetilsalicílico são desenvolvidos através do processo de dupla compressão ou compressão direta, pois evitam a etapa de molhagem presente na granulação via úmida.

Figura 5 - Equação de hidrólise do ácido acetilsalicílico em meio básico (NaOH).



Fonte: Adaptado de FERSHT, 1967.

Os testes de estresse ácido ou básico envolvem degradação forçada de fármacos por exposição a condições ácidas ou básicas que gerem produtos de degradação numa faixa desejável. A seleção do tipo e concentração do ácido ou base depende da estabilidade do fármaco nestas condições. Os agentes estressantes mais empregados são: soluções de ácido clorídrico ou ácido sulfúrico (0,1 – 1,0 M) para hidrólise ácida e hidróxido de sódio e hidróxido de potássio (0,1 – 1,0 M) para a básica.

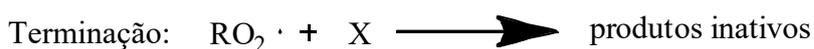
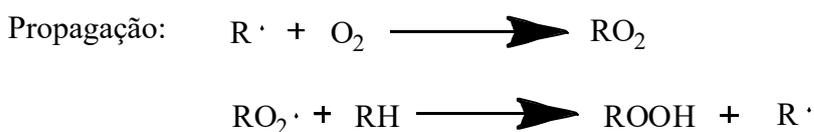
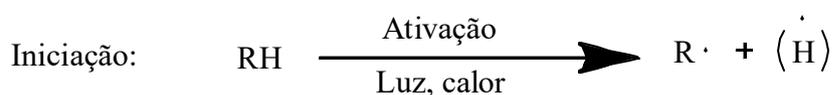
Para compostos que apresentam baixa solubilidade em água, pode-se usar co-solventes para dissolvê-los em HCl ou NaOH. A seleção do co-solvente é baseado na estrutura química do fármaco. Os estudos de estresse que envolvem hidrólise são normalmente iniciados a temperatura ambiente, no entanto, caso não seja evidenciado nenhum produto de degradação, a temperatura do teste pode ser elevada para a faixa de 50° - 70° C (BLESSY, 2014).

3.5.3 Oxidação

A decomposição por oxidação é uma das principais causas de instabilidade de fármacos, dentre os mais conhecidos e estudados têm-se os esteróides, antibióticos, vitaminas, óleos e gorduras. A oxidação envolve a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical. Muitas oxidações são reações em cadeia, que procedem lentamente sob a influência do oxigênio molecular. Tal processo de reação é referido como uma auto-oxidação (FLORENCE, 2011).

A auto-oxidação é a forma mais comum de decomposição oxidativa que ocorre nas preparações farmacêuticas. Esta reação produz radicais livres em reações que envolvem a

quebra de ligações covalentes de forma que cada átomo retém um dos elétrons da ligação original. Estes radicais são bastante insaturados retendo facilmente elétrons de outras substâncias, oxidando-as. A auto-oxidação de uma substância orgânica (RH) através de um processo em cadeia envolvendo radicais livres pode ser descrito abaixo:



Fonte: LACHMAN, 2015.

O peróxido de hidrogênio é um dos agentes estressantes mais utilizados na oxidação de substâncias medicamentosas em estudos de degradação forçada, mas outros agentes oxidantes, como íons metálicos, oxigênio e iniciadores de radical também podem ser utilizados. A seleção do tipo de agente oxidante, concentração e condições reacionais dependem das características do fármaco. É relatado que sujeitando as soluções para 0,1-3% de peróxido de hidrogênio a pH neutro e à temperatura ambiente durante sete dias ou até um máximo de 20% de degradação potencialmente poderia gerar produtos de degradação relevantes (ALSANTE, 2007).

A degradação oxidativa de substância medicamentosa envolve um mecanismo de transferência de elétrons para formar ânions reativas e cátions. Aminas, sulfuretos e os fenóis são susceptíveis à transferência de elétrons de oxidação para se obter N-óxidos, hidroxilamina, sulfonas e sulfóxido. O grupo funcional com hidrogênio lábil como o carbono benzílico, alílico de carbono, e de carbono terciário ou α posições em relação ao átomo de Hetro é susceptível à oxidação, para formar peróxidos hídricos, hidróxido ou cetona (BOCCARDI, 2005;GUPTA, 2013).

A estabilização de fármacos frente a condições oxidativas envolve a observação de um número de precauções durante a manipulação e estocagem. O oxigênio em recipientes farmacêuticos deve ser substituído por nitrogênio ou dióxido de carbono; assim como, o contato com íons de metais pesados (catalisam a oxidação) devem ser evitados e a estocagem, mantida a temperaturas reduzidas (FLORENCE, 2011).

3.5.4 Fotólise

A degradação de fármacos, como resultado da absorção de energia da radiação luminosa tem despertado cada vez mais a atenção devido à estrutura química complexa de muitos fármacos. As reações de degradação, tais como, reações de oxidação e redução, rearranjo de anéis, polimerização, podem ocorrer por exposição à luz para determinados comprimentos de onda, conforme a Equação 2:

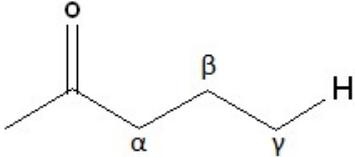
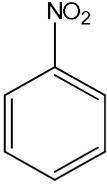
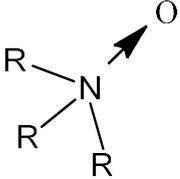
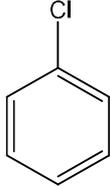
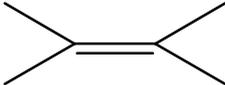
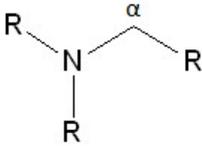
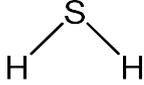
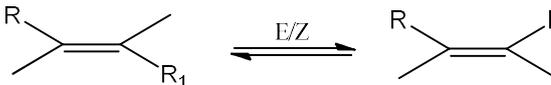
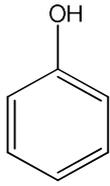
$$E = 2,859 \times 10^5 / \lambda_{kcal.mol^{-1}} \quad (2)$$

Ao analisar a equação observa-se que quanto menor o comprimento de onda (λ) da radiação, mais energia é absorvida por mol do reagente. Consequentemente, as radiações absorvidas nas regiões do ultravioleta e visível contribuem mais facilmente para o início das reações químicas do que aquelas absorvidas em comprimentos de onda maiores (LACHMANN, 2015).

As características intrínsecas de fotoestabilidade das substâncias ativas e/ou produtos farmacêuticos devem ser avaliados para demonstrar que a exposição à luz não resulta em alteração inaceitável. Assim, estudos de fotoestabilidade são realizados para gerar produtos de degradação primários de fármacos e/ou medicamentos após exposição a radiações ultravioleta (UV) ou condições fluorescentes. Algumas condições recomendadas para os testes de fotoestabilidade estão descritos nas diretrizes do ICH e ANVISA (ICH, 1996; BRASIL, 2012).

As amostras devem ser expostas a um mínimo de 1,2 milhões de lux/h e 200 Wh lux/m². O máximo de iluminação recomendado é de 6 milhões de lux/h. As condições de estresse pela exposição a luz podem induzir a foto oxidação por mecanismos de radical livre. Os principais grupos funcionais que apresentam sensibilidade à luz são apresentados no Quadro 1, os quais possuem alta probabilidade de sofrerem fotólise (BAERTSCHI, 2006).

Quadro 1 - Grupos funcionais que apresentam fotorreatividade

<p>Grupos Carbonilas</p> 	<p>Grupo Nitroaromáticos</p> 
<p>Função N-óxido</p> 	<p>Cloretos de arila</p> 
<p>Alcenos</p> 	<p>Ligações fracas C-H (posição benzílica ou α para N da amina)</p> 
<p>Sulfetos</p> 	<p>Polienos</p> 
<p>Dupla ligação e dupla ligação conjugada</p> 	<p>Fenol</p> 

Fonte: Autoria própria.

No Brasil, para a concessão e renovação do registro de medicamentos classificados como novos, genéricos e similares é necessária a realização do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo. Este ensaio tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significativas no produto (BRASIL, 2012).

Dessa forma, dependendo das alterações obtidas durante os estudos de fotoestabilidade, será necessário o emprego de rótulos ou embalagens especiais que devem ser

utilizados para evitar a exposição à luz, de maneira a assegurar a estabilidade do produto durante o prazo de validade estimado (BRASIL, 2012).

Para proteger os fármacos fotossensíveis existem várias estratégias, que podem ser adotadas em qualquer fase da produção de um medicamento. Essas medidas são divididas em duas categorias: a de proteção interna e de proteção externa.

3.5.5 Proteção interna

Considera-se proteção interna qualquer procedimento capaz de proteger o fármaco diretamente, conferindo-lhe a capacidade de resistir à fotólise independentemente de qualquer outra medida.

A proteção interna é representada, principalmente, pela utilização de ciclodextrinas, que são excipientes farmacêuticos obtidos a partir do amido. As ciclodextrinas são amidos enzimaticamente modificados muito utilizados na encapsulação de fármacos por inclusão molecular, o que possibilita a sua utilização como hospedeiro na formação de complexos de inclusão, permitindo a sua complexação com moléculas que tenham dimensões e polaridade compatíveis com sua cavidade (LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007).

As ciclodextrinas (CD) são bastante eficientes em promover a fotoproteção de fármacos sensíveis à luz. Existem vários estudos de fármacos fotossensíveis que quando encapsulados em ciclodextrinas se mostraram mais estáveis à ação da luz (Tabela 3).

Tabela 3 - Fármacos fotossensíveis que apresentaram fotoestabilidade quando complexados com ciclodextrinas

Fármaco	Ciclodextrina	Referência
Anlodipino	Metil- β -ciclodextrina	RAGNO et al., 2003
Fenilpropanoides	Hidroxi-propil- β -ciclodextrina	KFOURY et al., 2016
Ibuprofeno	Hidroxi-propil- β -ciclodextrina	GODWIN et al., 2006
Nicardipono	β -ciclodextrina/ Hidroxi-propil- γ -ciclodextrina	POMPONIO et al., 2004
Nifedipino	β -ciclodextrina	BAYOMI et al., 2002

Fonte: autoria própria.

A encapsulação do anlodipino com CD's é capaz de promover uma melhora significativa na fotoestabilidade do fármaco, principalmente, quando se utiliza a M β CD, a qual promove uma taxa de recuperação de 97% após nove horas de exposição à luz (RANGO, 2003).

Os efeitos da complexação dos fenilpropanoides com ciclodextrinas resultam em um aumento significativo na fotoestabilidade destes compostos, especialmente, quando

encapsulados com β -ciclodextrinas, o qual gereu um incremento de 44 vezes na estabilidade do fármaco. Apesar de reduzir a sua atividade antifúngica, a encapsulação dos fenilpropanoides ainda é vantajosa, tendo em vista que há uma melhora nas limitações físico-químicas do composto, tais como, a solubilidade e sensibilidade à luz (KFOURY, 2016).

O ibuprofeno quando administrado por via tópica e encapsulado com a hidroxipropil- β -ciclodextrina também apresenta uma melhora na sua fotoestabilidade. Os resultados mostram que o fármaco aplicado na pele tem uma taxa de recuperação maior quando complexado com ciclodextrinas, em comparação ao fármaco não-complexado (GODWIN, 2006).

Da mesma forma, o nicardipino apresentou uma melhora na fotoestabilidade quando complexado com β CD e HP γ CD. Além disso, consegue-se também proteger o nifedipino complexado com a β -ciclodextrina, utilizando o método de co-evaporação para obtenção dos complexos de inclusão (BAYOMI, 2002).

3.5.6 Proteção externa

No desenvolvimento farmacotécnico-industrial das formulações, é de vital importância conhecer as características de fotoestabilidade do fármaco para, se necessário, formular o produto com um revestimento protetor adequado. Para as suspensões ou soluções, é possível utilizar frascos de vidro âmbar, de modo a garantir a proteção frente à luz (FLORENCE, 2011).

A utilização de uma embalagem primária correta é capaz de proteger o fármaco da degradação pela luz, sem a necessidade de recorrer à operação de revestimento. Vale ressaltar que as embalagens com a parede mais espessa absorvem maior quantidade de luz devido a maior densidade óptica e, portanto, menor será a transmissão de luz. Paralelamente, as embalagens secundárias não são menos importantes, tendo em vista que oferece uma margem de segurança e proteção ao medicamento (ALVES, 2008; SILVA, 2009).

3.6 FORMULAÇÕES ORODISPERSÍVEIS

De acordo com a *United States Pharmacopeia (USP) 36th*, comprimidos orodispersíveis (COD's) são formas farmacêuticas sólidas, contendo princípios ativos, que desintegram-se rapidamente, em poucos segundos, quando colocados sobre a língua, sem necessidade de administração de água. Os COD's apresentam inúmeras vantagens sobre as formas farmacêuticas sólidas convencionais, como, fácil administração em pacientes

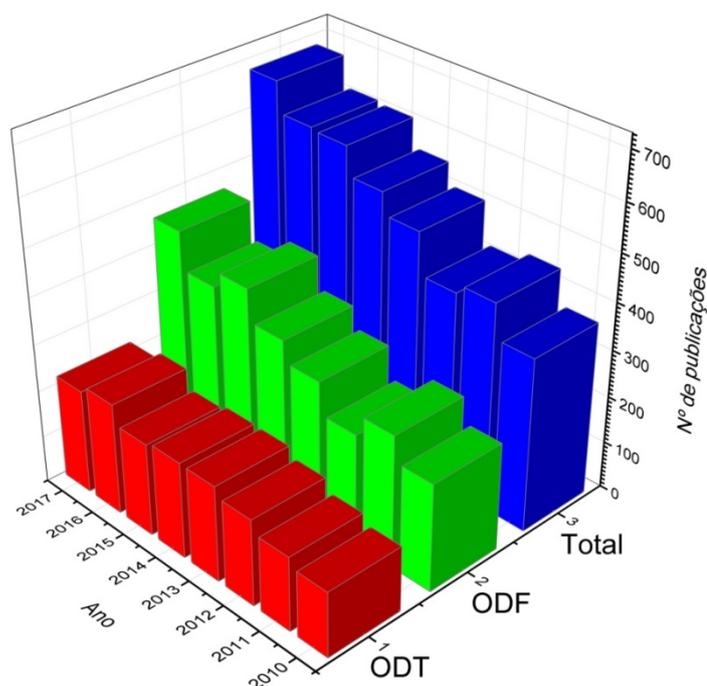
pediátricos, geriátricos, psiquiátricos, com disfagia, hospitalizados, e são preferíveis por muitos pacientes, devido à facilidade de deglutição (LEMOS, 2010; DESAI, 2018).

Os comprimidos e cápsulas são as formas farmacêuticas convencionais mais amplamente utilizados e aceitáveis no mundo. No entanto, apresentam algumas desvantagem para pacientes que apresentam dificuldade de deglutição, como no grupo de pacientes pediátricos. Em função disso, os COD's estão se tornando cada vez mais produzidos e utilizados nos últimos anos (PAWAR, 2014).

Diante disso, há um grande interesse dos centros de pesquisa e da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos produtos orodispersíveis, como pode ser observado o crescente número de publicações científicas em periódicos sobre formulações farmacêuticas nos últimos 07 (sete) anos (Figura 6).

Para a realização desta pesquisa, foi utilizada como ferramenta de busca à base de dados *Science Direct*, no período de 2010 a 2017, utilizando as seguintes palavras-chave: *orodispersible tablets* (ODT) e *orodispersible films* (ODF).

Figura 6 – Publicações científicas de formulações orodispersíveis encontradas nos últimos 7 anos na base de dados Science Direct.



ODT – *orodispersible tablets*; ODF – *orodispersible films*

Fonte: autoria própria

Alguns pesquisadores estão investigando a possibilidade dos COD's aumentarem a biodisponibilidade de fármacos poucos solúveis. Isso porque a rápida desintegração desses comprimidos na presença de saliva, acelera a cedência, a dissolução e a disponibilidade do fármaco no seu sítio de absorção (AHMED, 2007). Shoukri e colaboradores (2009) compararam a formulação de um COD liofilizado de nimesulida com um comprimido de referência desse fármaco e relataram o aumento de 62% na biodisponibilidade (SHOUKRI, 2009). Abdelbary e colaboradores (2009) também observaram incremento de 42% na biodisponibilidade da famotidina em relação ao comprimido de referência.

Um dos grandes desafios na produção desses comprimidos é a garantia de rápida desintegração na saliva, além de assegurar dureza e friabilidade adequadas, características tecnológicas imprescindíveis para a sequência do processo industrial. Adicionalmente, devido a sua estrutura porosa e a grande utilização de adjuvantes que absorvem água, como algumas desintegrantes e materiais de enchimento de carga hidrofílica, é de suma importância que estas formulações sejam protegidas de umidade (HAHM, 2008; AULTON, 2016).

As principais técnicas empregadas na produção de COD's são a liofilização e compressão, no entanto existem outras técnicas pouco aplicadas na produção industrial, que utilizam procedimentos de moldagem e extrusão (HUSSEINY, 2018; DESAI, 2016).

A técnica de liofilização é capaz de garantir a produção de comprimidos caracterizados por uma estrutura muito porosa, que garante a rápida penetração da saliva nos poros e a desintegração rápida do comprimido. Porém, estas formulações são muito friáveis e altamente sensíveis à umidade, apresentando uma força mecânica baixa, o que não permite a utilização de embalagens padrão, o que gera alto custo de produção (DAVE, 2017).

A tecnologia de moldagem e extrusão é um método eficiente de produção de COD's, os comprimidos apresentam boas propriedades de desintegração e sensação de frescor na boca, mas não são resistentes ao manuseio durante os processos de fabricação e embalagem. E assim como ocorre na liofilização, o custo de produção é elevado (JANI, 2015).

A compressão direta é a técnica mais simples e conveniente para a produção de comprimidos orodispersíveis, pois se trata de uma alternativa mais rápida e economicamente mais atrativa, tendo em vista que envolve apenas duas etapas no processo produtivo: a mistura dos constituintes (pós e/ou granulados) e a subsequente compressão. Além disso, requer o emprego de equipamentos convencionais e excipientes comumente utilizados na rotina industrial (SEGALE, 2007; MUÑOZ, 2014; DESAI, 2016).

Os adjuvantes empregados na produção de COD's por compressão devem auxiliar na rápida e completadesintegração da forma farmacêutica na cavidade bucal. Várias estratégias vêm sendo empregadas para assegurar uma boa dureza, friabilidade e porosidade adequadas, como métodos de granulação e empregos de adjuvantes de alta eficiência, como os aglutinantes com elevado poder de adesividade, superdesintegrantes (crospovidona, glicolato de amido sódico e croscarmelose) e materiais de enchimento e carga que apresentem efeitos complementares (HUSSEINY, 2018).

As propriedades ideais dos comprimidos orodispersíveis dependem de sua formulação e método de fabricação, no entanto há características que todos devem ter em comum, que é a capacidade de desintegração rápida e dispersão ou dissolução na saliva.

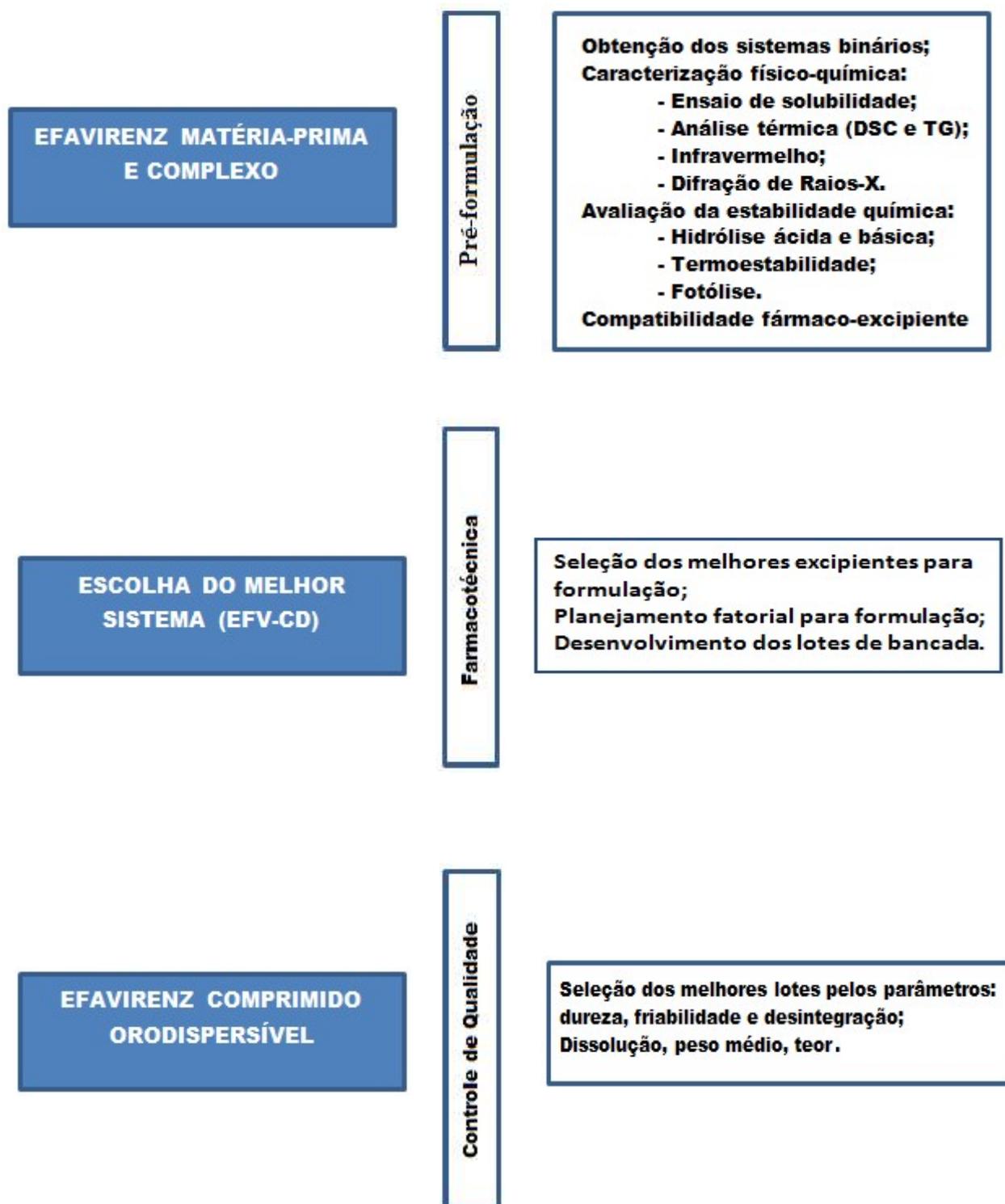
As características que diferenciam os COD's das formulações convencionais são (HIRANI, 2009; WAGH, 2010; PAHWA, 2010):

- Desintegrar-se ou dissolver na boca em poucos segundos, sem necessitar de nenhuma água para administração oral;
- Fornecer um sabor agradável na boca;
- Conseguir mascarar o sabor desagradável dos fármacos e excipientes;
- Deixar o mínimo ou nenhum resíduo na boca após a administração oral;
- Contar uma dureza adequada e baixa friabilidade.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A figura 7 apresenta um fluxograma contendo a sistemática deste projeto, dividindo-o em três partes:

Figura 7 - Fluxograma da sistemática do projeto.



Fonte: autoria própria.

A matéria-prima efavirenz (MM: 315,67 g/mol, lote 0378/11, pureza 98%), foi doada pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE[®]), fabricados pela Cristália[®] Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. As ciclodextrinas utilizadas foram: β -ciclodextrina (β CD, MM:1135 g/mol, ISP Technologies[®], L: 70P337) e 2-O-Metil- β -ciclodextrina (M β CD, MM: 1331 g/mol, TCI América[®], L: XBGID-FL).

Os excipientes farmacêuticos foram doados pelo laboratório IMEC: celulose microcristalina 102 (Blanver[®], L: 1743/05), lactose monohidratada 80 (Meggle[®], L: 0722) estearato de magnésio (Opção Fênix[®], L: 2009121200); amido pré-gelatinizado (Colorcon[®], L: IN524827); crospovidona (Opção Fênix[®], L:1023); talco (Magnesia[®], L: N-123691-0); manitol (Dinâmica[®], L: M7099)

Os solventes utilizados foram acetonitrila grau CLAE (Panreac[®], L: 457476), álcool etílico absoluto (Vetec[®], L: 1002744) e água ultrapurificada obtida pelo sistema de purificação Milli-Q Millipore. Os reagentes utilizados neste estudo foram hidróxido de sódio padrão analítico (P.A.) (Fmaia[®], L: 40963) e ácido clorídrico 32% P.A. (Dinâmica[®], L: 131337).

4.1 ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO

4.1.1 Obtenção dos sistemas sólidos binários de efavirenz-ciclodextrinas

Os sistemas binários EFZ: β CD e EFZ-M β CD foram obtidos utilizando-se quantidades equimolares do fármaco em relação às ciclodextrinas, por quatro métodos distintos: mistura física, co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação de solvente.

Foram obtidas as mesmas quantidades dos sistemas binários por mistura física para fins de comparação quanto ao processo de complexação.

O EFZ e as ciclodextrinas (β CD e M β CD) foram pesadas em quantidades estequiométricas de 1:1 (mol:mol). O método de diluição geométrica foi utilizado de forma a garantir a homogeneidade do produto, manipulado em almofariz de porcelana com o auxílio do pistilo, com posterior tamisação em malha 450 μ m para uniformização do tamanho de partículas. As misturas foram acondicionadas em frascos-ampola hermeticamente fechados e protegidos da luz.

4.1.2 Preparação por Co-evaporação

Quantidades equimolares de EFZ e das ciclodextrinas foram pesadas e solubilizadas em solução hidroalcoólica 1:1 (v/v) separadamente sob agitação mecânica. Após completa solubilização dos compostos, as soluções foram vertidas em um erlenmeyer e deixadas em agitação oscilante durante 24 h, antes de serem submetidas à evaporação sob pressão reduzida

(-800 ± 20 mbar) a uma temperatura de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ em evaporador rotativo (MARCONI, MA-120). Após a evaporação dos solventes, os produtos foram colocados em estufa com circulação de ar (EthikTechnology, 420/3D) à 60°C por 3 horas. Depois de secos, foram tamisados em malha de $450\ \mu\text{m}$ e acondicionados em frascos-ampola hermeticamente fechados e protegidos da luz.

4.1.3 Preparação por Liofilização

Quantidades equimolares de EFZ e das ciclodextrinas foram pesadas e solubilizadas em solução hidroalcoólica 1:1 (v/v) separadamente sob agitação mecânica. Após completa solubilização dos compostos, as soluções foram vertidas em um erlenmeyer e deixadas em agitação oscilante durante 24 h. Após este período, foi retirado o excesso de álcool etílico com o auxílio do evaporador rotativo. Posteriormente, a solução foi resfriada a uma temperatura de -92°C no ultrafreezer por um período de 24h. Este sólido foi liofilizado a uma temperatura de -58°C , pressão de $188\ \mu\text{Hg}$ e tempo de secagem de 56h. Os produtos formados foram acondicionados em frascos-ampola hermeticamente fechados e protegidos da luz.

4.1.4 Preparação pela secagem por evaporação

Da mesma forma que o processo de coevaporação, essa técnica parte de uma solução hidroalcoólica de fármaco e ciclodextrina adicionadas estequiometricamente. As soluções contendo o fármaco e a ciclodextrina foram vertidas em um becker de 100 mL e colocada em uma estufa de circulação de ar (EthikTechnology, 420/3D) a $60 \pm 5^\circ\text{C}$ por 48h sob pressão atmosférica para completa remoção do solvente. Os produtos formados foram tamisados em malha de $450\ \mu\text{m}$ e acondicionados em frascos-ampola hermeticamente fechados e protegidos da luz.

4.2 RENDIMENTO DO PROCESSO DE SECAGEM

O rendimento dos processos de secagem para obtenção das preparações sólidas foi calculado utilizando a Equação 3:

$$\text{Rendimento da complexação (\%)} = 100 \times \left(\frac{M_{\text{inicial}}}{M_{\text{final}}} \right) \quad (3)$$

Onde, M_{final} é a massa da preparação recuperada após o processo tecnológico e $M_{inicial}$ é a massa resultante da soma das massas de cada componente empregado na preparação. Para os sistemas binários essa massa corresponde à adição do efavirenz com a ciclodextrina.

4.3 ANÁLISE QUANTITATIVA DO EFAVIRENZ EM COMPLEXO DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS

A quantidade de massa do sistema binário equivalente a 5 mg de efavirenz foi dissolvida em acetonitrila no balão de 10 mL. Posteriormente, 1 mL desta solução foi diluída na proporção 1:10 para obtenção de concentração teórica de 50µg/mL. A solução foi analisada pelo método doseamento por UV-Visível descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). O ensaio foi realizado em triplicata, conforma equação 4:

$$EFV_{complexado} (\%) = 100 \times \frac{[EFV]_{experimental}}{[EFV]_{teórica}} \quad (4)$$

Onde, $[EFV]_{experimental}$ é a concentração determinada pelo método proposto neste estudo nas preparações sólidas e $[EFV]_{teórica}$ é a concentração teórica do EFV considerando a massa inicial do EFV.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS SÓLIDOS BINÁRIOS

4.4.1 Ensaio de Solubilidade

A solubilidade em água foi determinada adicionado excesso de EFZ (equivalente a 10 mg de fármaco) e sistemas binários em 10 mL de água em tubos de ensaio com tampa de borracha e mantidos sob agitação por 48 h, em um banho-maria agitador com movimentos recíproco - *dubnoff*, com velocidade de agitação de 150 rpm e temperatura de 37 °C. Após o período de agitação, as amostras, em triplicatas, foram diluídas na proporção de 1:10 e quantificadas através do espectrofotômetro Shimadzu® (UV-vis 1240), em cubeta de quartzo de 1,0 (caminho óptico) e λ de 247 nm.

4.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC dos compostos isolados e sistemas binários de EFZ:ciclodextrinas foram obtidas em calorímetro de varredura Shimadzu® interligado ao *software* Shimadzu® TA-60WS com atmosfera de nitrogênio (N₂) com um fluxo de 50 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, numa faixa de temperatura de 20 a 350°C. As amostras foram

colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas com massa de $2 \text{ mg} \pm 0,2$. Foi utilizado o padrão índio (pureza - 99,98%, P.F. – $156,65^\circ\text{C}$, Aldrich[®]) para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia.

4.4.3 Termogravimetria (TG)

As curvas TG dos compostos isolados e sistemas binários foram obtidas mediante a termobalança modelo DTG-60H Shimadzu[®], na faixa de temperatura entre 30 e 500°C , sob atmosfera dinâmica de N_2 , a um fluxo de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, numa razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, utilizando cadinho de platina e massa da amostra de $5 \text{ mg} \pm 0,2$. A termobalança foi previamente calibrada com uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado (Merck[®]) com pureza de 99.999%.

4.4.4 Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de absorção na região do infravermelho médio foi obtido utilizando o equipamento PerkinElmer[®] (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. A análise foi realizada com 16 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} na região compreendida entre 4000 a 650 cm^{-1} .

4.4.5 Difração de Raios-X (DRX)

Os padrões de difração de raios-X (DRX) dos compostos isolados e sistemas binários foram obtidos no difratômetro Shimadzu[®] (XRD-7000), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram analisadas no intervalo de ângulo de 3 - 50° a uma velocidade de digitalização de $0,02^\circ$ por segundo. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de amostra.

4.5 ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE DOS SISTEMAS BINÁRIOS

4.5.1 Ensaio de Fotoestabilidade

A fotoestabilidade do EFZ e dos sistemas binários foi avaliada preparando-se soluções, em triplicata, utilizando como solução diluente uma mistura de água ultrapurificada e acetonitrila grau HPLC (Panreac[®]) em uma proporção de 80:20 (v/v). A concentração final de EFZ foi de $50 \text{ }\mu\text{g/mL}$.

As amostras foram expostas numa câmara de fotoestabilidade modelo C242 (Nova Ética), que consiste na associação de lâmpadas UV e fluorescente com emissão de 30.000 lux

e 13,33 W/m² por hora. As fontes de luz da câmara correspondem à opção 2 do guia Q1B da *International Conference on Harmonisation* (ICH,1996) e foram adequadamente calibradas e qualificadas com padrão de quinina.

O estudo foi realizado a temperatura de 25°C e as amostras foram expostas a intervalos de 24 e 48h. As amostras foram separadas em dois grupos: um de referência protegido da luz com papel alumínio e o outro exposto à luz. Todas as soluções foram acondicionadas em frascos-ampola, fechados com tampa e lacre de alumínio.

Após a irradiação, o teor de EFZ remanescente foi avaliado empregando-se o método cromatográfico descrito a seguir.

4.5.2 Condições Cromatográficas de Quantificação

A quantificação do EFZ foi realizada em um cromatógrafo líquido de alta eficiência, modelo prominence (Shimadzu), com bomba binária de alta pressão LC-20AD, degaseificador DGU-20A₃, auto injetor SIL-20AC_{HT}, detector arranjo de diodos (PDA) SPD-M20A e software LC Solution[®] para o processamento dos dados.

Utilizou-se uma coluna Ascentis[®] C-18 de 5µm, 250 mm e 4.6 mm (tamanho de partícula, comprimento e diâmetro interno, respectivamente). As amostras foram filtradas em filtros de fluoreto de polivinidileno(PVDF) com 25 mm de diâmetro e 0,20 µm de poro. A fase móvel binária foi constituída de acetonitrila/água, utilizando-se o gradiente descrito na Tabela 4.

Tabela 4 - Condições cromatográficas iniciais para a determinação do EFZ em estudo de fotoestabilidade.

Tempo (min)	Solv. A (água purificada)	Solv. B (Acetonitrila)	Fluxo
0,01	50	50	1,0
3,00	50	50	1,0
4,50	30	70	1,5
5,00	25	75	1,5
10,00	25	75	1,5
11,00	50	50	1,0
14,00	Fim		

Fonte: autoria própria.

4.6 AVALIAÇÃO E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DO EFAVIRENZ EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ESTRESSE (ÁCIDA, BÁSICA E TEMPERATURA)

Para os estudos de degradação hidrolítica, foram preparadas soluções de EFZ (em solução aquosa a 50 µg/mL) à temperatura ambiente, com um sistema diluente de água ultrapurificada e acetonitrila grau HPLC (Panreac[®]) em uma proporção de 80:20 (v/v). As soluções de EFZ foram submetidas a diferentes agentes estressantes (Tabela 5).

Tabela 5 - Condições Estressantes para o Efavirenz.

	Condição	Agente Indutor
1	Hidrólise Ácida	HCl 0,1 mol.L ⁻¹
2	Hidrólise Ácida/ Temperatura	HCl 0,1 mol.L ⁻¹ a 40°C
3	Hidrólise Básica	NaOH 0,1 mol.L ⁻¹
4	Hidrólise Básica/Temperatura	NaOH 0,1 mol.L ⁻¹ a 40°C
5	Temperatura	60°C ± 5°C

Fonte: autoria própria.

As amostras foram acondicionadas em frascos-ampola devidamente tampados, protegidos da luz e reservados à temperatura ambiente por um período de 48h. Após este período, foram realizadas análises cromatográficas destas amostras. Para a condição de estresse de temperatura, a solução de EFZ vedada com tampa de borracha e lacre de alumínio foi aquecida em estufa de circulação de ar (EthikTechnology[®], 420/3D) a 60 ± 5°C por 48h sob pressão normal e, posteriormente, transferida para análise por CLAE. As leituras foram feitas em comprimento de onda de 252 nm e os ensaios foram realizados em triplicata.

Após cada ponto das condições de estresse, as soluções ácidas e básicas foram neutralizadas antes de serem analisadas por CLAE, ficando com os valores de pH entre 6 e 8. O doseamento das soluções estressantes foi realizado em um cromatógrafo líquido de alta eficiência, modelo prominence (Shimadzu[®]), com bomba binária de alta pressão LC-20AD, degaseificador DGU-20A₃, auto injetor SIL-20AC_{HT}, detector arranjo de diodos (PDA) SPD-M20A e software LC Solution[®] para o processamento dos dados.

Os parâmetros cromatográficos para a realização dos ensaios consiste na utilização de uma coluna Ascentis[®] C-18 de 5µm, 250 mm e 4.6 mm (tamanho de partícula, comprimento e diâmetro interno, respectivamente), fluxo da fase móvel 1 mL.min⁻¹, volume de injeção 20 µL, temperatura da coluna 30°C, comprimento de onda de detecção 252 nm e tempo de corrida 32 min. As amostras foram filtradas em filtros de fluoreto de polivinidileno (PVDF)

com 25 mm de diâmetro e 0,20 µm de poro. A fase móvel binária foi constituída de acetonitrila/água, utilizando-se o gradiente descrito abaixo:

Tabela 6 - Condições cromatográficas para a determinação do EFZ em estudos de estresse

Tempo (min)	Solv. A (água ultrapurificada)	Solv. B (Acetonitrila)
0,01	60	40
16,00	50	50
23,00	30	70
28,00	30	70
29,00	20	80
31,00	20	80
32,00	60	40
32,01	Fim	

Fonte: autoria própria.

A ordem para as cinéticas de hidrólise ácida e básica e termodegradação do EFZ em solução foram determinadas pelo percentual de fármaco residual em função do tempo (ordem zero), logaritmo neperiano (ln) do fármaco em função do tempo (primeira ordem) e inverso do percentual do fármaco em função do tempo (segunda ordem). Os coeficientes de regressão linear foram obtidos, sendo o coeficiente mais próximo da unidade, o indicador da ordem das degradações do fármaco (SINKO, 2008).

Os modelos cinéticos podem ser representado pelas seguintes equações:

$C = C_0 - k.t$	$t_{90\%} = (0,1 \times C_0) / k$	Ordem zero
$\ln C = \ln C_0 - k.t$	$T_{90\%} = 0,16/k$	Primeira ordem
$1/C = 1/C_0 + k.t$	$T_{90\%} = 1/ (9k \times C_0)$	Segunda ordem

Onde C_0 é a concentração dos reagentes no tempo zero, C é a concentração após n tempo t e k , a constante de reação.

4.7 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE

Este estudo teve como objetivo verificar as possíveis incompatibilidades, entre o fármaco efavirenz e os diferentes tipos de excipientes, todos de grau farmacêutico, utilizados nos lotes experimentais. A escolha dos diluentes, desintegrantes e lubrificantes foram feitas para o processo de compressão direta, com o auxílio do *HandBook of Pharmaceutical*

Excipients (ROWE, 2009). As matérias-primas escolhidas para a realização do estudo estão descritas na Tabela 7.

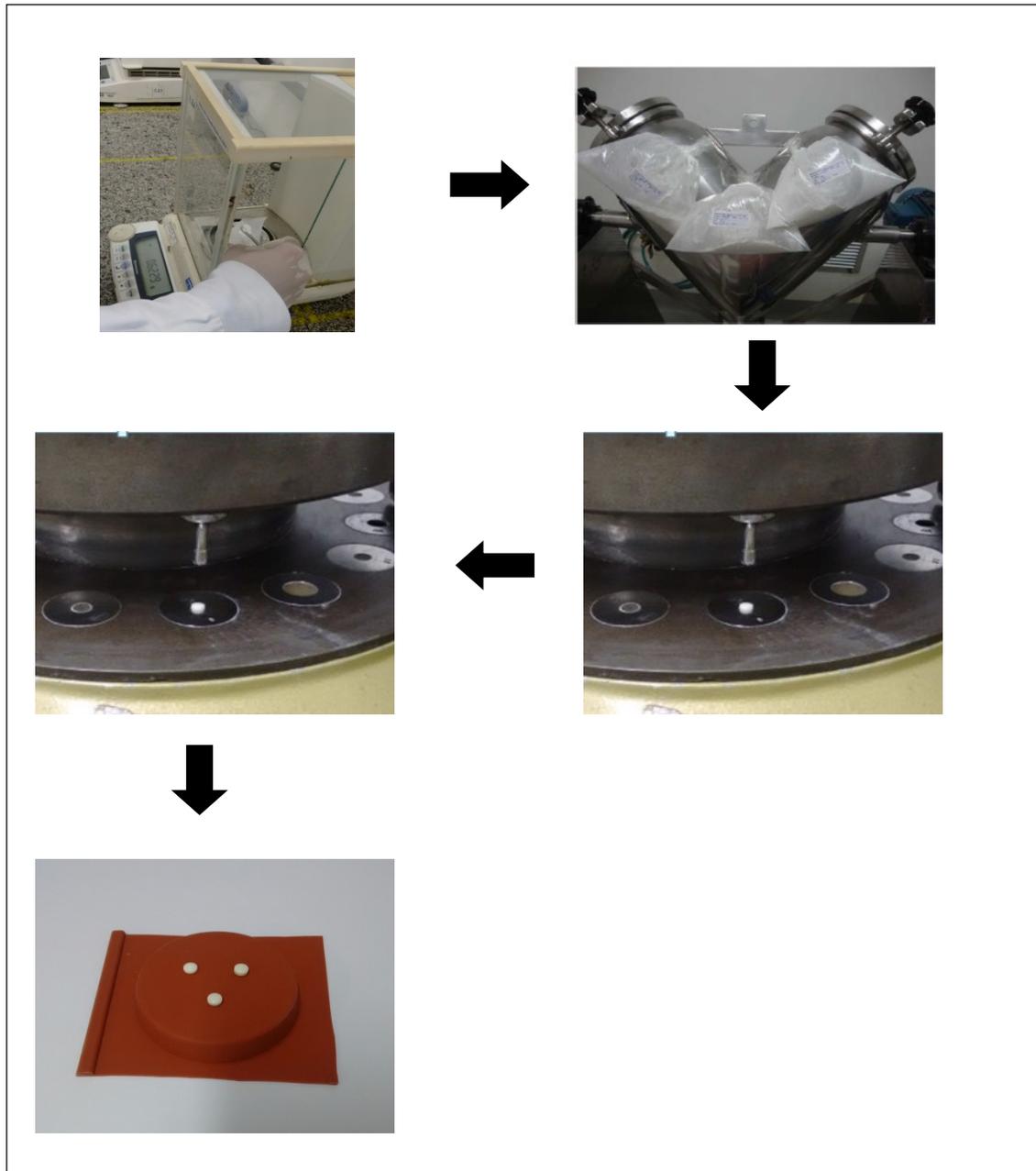
Tabela 7– Lista das matérias-primas utilizadas no estudo de compatibilidade fármaco-excipiente.

Insumos Farmacêuticos	Função	Lote	Fabricante
Efavirenz	Ativo	-	Cristália [®]
Crospovidona	Desintegrante	1023	ISP [®]
Amido pré-gelatinizado	Diluyente	IN542827	Colorcon do Brasil Ltda [®]
Lactose monohidratada	Diluyente	0722	Meggle [®]
Celulose microcristalina	Diluyente	1743105	Blanver Farmoquímica Ltda [®]
Manitol	Diluyente	M7099	Dinâmica [®]
Estearato de magnésio	Lubrificante	2009121200	Opção Fenix [®]
Talco	Lubrificante	N-123691-0	Magnesita [®]

Fonte: Autoria própria.

Foram realizadas misturas físicas na proporção de 1:1 (p:p) em massa de fármacos com seus respectivos excipientes. As misturas foram homogeneizadas em saco plástico através de movimentos similares aos do misturador em “V” por, aproximadamente, 3 minutos. Em seguida, as misturas foram submetidas ao processo de compressão, com auxílio da compressora rotativa MN-2, formando pequenas pastilhas com 7 mm de diâmetro, com o intuito de simular as reais condições de contato entre fármaco-excipiente (Figura 8).

Figura 8 – Sequência de compressão da mistura (fármaco-excipiente) para o estudo de compatibilidade.



Fonte: autoria própria.

Em seguida, as misturas obtidas foram armazenadas em frascos de vidro cobertos com papel-manteiga e expostos à temperatura ambiente por 30 dias a fim de verificar o aparecimento de incompatibilidades no decorrer do estudo (Figura 9).

Figura 9 – Acondicionamento das misturas utilizadas no estudo de compatibilidade.



Fonte: autoria própria.

Após 30 dias de contato direto, as misturas comprimidas foram maceradas com auxílio de pistilo em cadinho de porcelana e submetidas ao *screening* por DSC, a fim de verificar a ocorrência de interações ou mudanças no perfil térmico dos componentes. Em caso positivo, as análises foram complementadas por outra técnica como a FTIR. Com base nos resultados que não apresentaram interações, foram propostas as formulações farmacêuticas.

4.8 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO

Os comprimidos orodispersíveis à base de efavirenz foram preparados por compressão direta com auxílio de máquina rotativa (MN-2, Neuberger) munida de um punção circular bicôncavo com diâmetro 12 mm. A escolha dos excipientes foi realizada de acordo com os resultados obtidos nos ensaios de compatibilidade. O diluente foi selecionado em ensaio preliminar (celulose microcristalina, lactose monohidratada e amido pré-gelatinizado) e em seguida, foi realizado um planejamento quantitativo com 5 lotes de bancada (50g) para a escolha da melhor formulação (Tabela 8).

As formulações foram compostas por diferentes concentrações de desintegrantes (crospovidona) (10%, 15% e 20%; p/p) e de diluente (manitol) (12%, 13% e 14%; m/m). As proporções de efavirenz, estearato de magnésio e talco na formulação foram mantidas constantes em todos dos lotes avaliados, enquanto que a proporção de diluente foiqsp da formulação.

As diferentes formulações foram preparadas pela mistura do sistema binário, crospovidona e manitol no misturador em V por 20 minutos. Por fim, o estearato de magnésio

e o talco foram adicionados à mistura e a operação repetida por mais 10 minutos. O pó lubrificado foi comprimido numa compressora rotativa de 16 punções, utilizando um punção bicôncavo circular de 12 mm.

Tabela 8 - Formulação dos comprimidos orodispersíveis a base de efavirenz

Nº	Ingredientes	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	L ₆	L ₇
1	SB (correspondente a 50 mg de EFV)*	46,36%	46,36%	46,36%	46,36%	46,36%	46,36%	46,36%
2	Celulose Microcristalina	26,64%	28,64%	16,64%	18,64%	22,64%	22,64%	22,64%
3	Manitol	14,0%	12,0%	14,0%	12,0%	13,0%	13,0%	13,0%
4	Crospovidona	10,0%	10,0%	20,0%	20,0%	15,0%	15,0%	15,0%
5	Estearato de Magnésio	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
6	Talco	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Peso do Comprimido (mg)		500,0						
Peso Total do Lote (g)		50,0						

* SB (sistema binário – EFZ:βCD).

Fonte: autoria própria.

Foram preparados lotes com peso total de 50 g e os comprimidos formados foram analisados por testes físico-mecânicos e físico-químicos descritos adiante.

4.8.1 Desenho Experimental

Verificando-se que o desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis de efavirenz de 50mg por compressão direta é um grande desafio, optou-se por utilizar técnicas estatísticas para obter as formulações desejadas com o menor número de experimentos, a partir de subsídios de estudos preliminares. A fim de desenvolver formulações que atendessem às especificações farmacopeicas e avaliar a influência dos excipientes na formulação, utilizou-se do planejamento experimental da mistura com o auxílio do software STATISTICA 6.0 (Statsoft, EUA).

As influências dos componentes da formulação sobre as características dos comprimidos contendo os sistemas efavirenz:ciclodextrina foram avaliados através de desenho fatorial do tipo 2^2 adicionado de três pontos centrais. Para comparar o efeito das variáveis independentes (manitol e croscovidona) sobre as variáveis dependentes (dureza, friabilidade e desintegração), os valores naturais foram codificados (Tabela 9). Os resultados foram ajustados pelo método dos mínimos quadrados parciais (PLS) para um modelo matemático de segunda ordem (Equação 5). A análise estatística do modelo foi realizada através de ANOVA, coeficientes de correlação múltipla e estimativa da falta de ajuste.

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_{12} \cdot X_1 \cdot X_2 + b_{11} \cdot (X_1)^2 + b_{22} \cdot (X_2)^2 \quad (5)$$

Onde Y foi a resposta (dureza, friabilidade e tempo de desintegração), o X as variáveis e $b_0 \dots b_{22}$ foram os coeficientes de regressão.

Tabela 9 - Matriz experimental do desenho experimental aplicada para avaliar a influência do desintegrante e diluente na dureza, friabilidade e desintegração dos comprimidos de Efavirenz.

Experimento	Variáveis Codificadas		Variáveis Naturais	
	Crospovidona	Manitol	Crospovidona (mg)	Manitol (mg)
1	-1	+1	50	70
2	-1	-1	50	60
3	+1	+1	100	70
4	+1	-1	100	60
5	0	0	75	65
6	0	0	75	65
7	0	0	75	65

Fonte: autoria própria.

4.9 CONTROLE DE QUALIDADE

Os controles de qualidade físico-químicos dos lotes de bancadas desenvolvidos foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5^a ed. utilizando os seguintes equipamentos: balança analítica (Bioprecisa[®], FA2104N); desintegrador (Nova Ética[®], 301-AC); durômetro (Varian[®], VK200) espectrofotômetro Uv-visível (Shimadzu[®], UVmini-1240), friabilômetro (Press Test[®], FR100) e dissolutor (Varian[®], VK7010).

Para a caracterização dos comprimidos, foram avaliados com os seguintes parâmetros: peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, dissolução e teor.

4.9.1 Peso Médio

Este teste verifica se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Foram pesados 20 comprimidos sendo calculada a média de peso para cada lote experimental. O teste foi realizado na balança analítica Bioprecisa[®], modelo FA2104N, seguindo metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5^a edição (BRASIL, 2015).

4.9.2 Dureza

O teste determina a resistência do comprimido ao esmagamento. Foi realizado com 10 comprimidos de cada lote produzido, sendo calculada a dureza média. O teste foi realizado com o durômetro Varian[®], modelo VK200, seguindo metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). Antes de cada determinação foi eliminado qualquer resíduo superficial do aparelho. Os comprimidos testados obedeceram sempre na mesma orientação.

4.9.3 Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado em 10 comprimidos selecionados aleatoriamente utilizando um friabilômetro Press Test[®], modelo FR100. Os comprimidos foram pesados e introduzidos no aparelho. A velocidade de rotação foi de 25 rotações por minuto e o tempo total do teste foi de 4 minutos. Decorrido o tempo, foram removidos todos os resíduos de pós da superfície dos comprimidos e pesados novamente. A porcentagem de friabilidade foi calculada utilizando a equação (Equação 6) (BRASIL, 2010):

$$\% \text{ Friabilidade} = \frac{P1-P2}{P1} \times 100 \quad (6)$$

P1 – peso inicial dos comprimidos antes do teste; P2 – peso final dos comprimidos após o teste.

4.9.4 Tempo de desintegração

Colocar um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionar o disco a cada tubo e acionar o desintegrador Nova Ética[®], modelo: 301-AC, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, como líquido de imersão. O tempo (s) foi medido de acordo com os parâmetros da *United States Pharmacopeia 37th* edição, quando todos os comprimidos se desintegraram completamente (USP, 2014).

4.9.5 Teor

A determinação do teor de efavirenz nos comprimidos dos seis lotes pilotos foi realizada por espectrofotômetro de ultra-violeta da Shimadzu[®], modelo UV-mini 1240. O método empregado seguiu a Farmacopeia Brasileira 5^a edição (BRASIL, 2010).

4.9.6 Dissolução in vitro

O comportamento de dissolução do comprimido orodispersível contendo efavirenz e o sistema binário foi avaliado pelos perfis de dissolução *in vitro* realizados em dissolutor Varian[®], modelo VK 7010, de acordo as especificações da Farmacopeia Brasileira 5^a edição (BRASIL, 2010).

Os ensaios de dissolução ocorreram a uma velocidade de 100 rpm, com aparato 2 (pá), temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, utilizando 900 mL de água como meio de dissolução. Também foi realizado um estudo de dissolução com o efavirenz (EFZ), mistura física (MF) e co-evaporado (COE) do sistema binário (EFZ:βCD) em água purificada para serem utilizados como parâmetros comparativos de incremento de solubilidade do fármaco.

A quantidade da amostra foi o equivalente a 50 mg de efavirenz da matéria-prima, mantendo as condições *sink* do estudo. Alíquotas foram coletadas nos intervalos de 5, 15, 30, 45 e 60 minutos, filtradas em filtro de membrana 0,45 μm e devidamente diluídas em água para quantificação do teor dissolvido de efavirenz por espectroscopia no UV a 247 nm utilizando metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). Foi efetuada a reposição do meio de dissolução com o mesmo volume retirado em cada tempo.

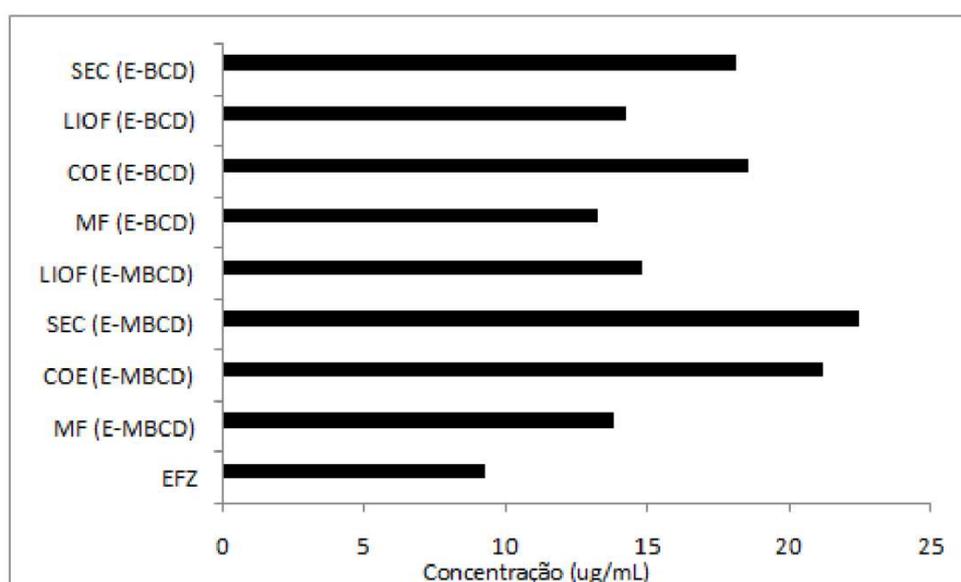
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO

5.1.1 Ensaio de Solubilidade

De acordo com os resultados do ensaio de solubilidade aquosa, representados na Figura 10, foi possível verificar o efeito positivo das ciclodextrina na solubilidade do fármaco, tanto na forma de mistura física, quanto na forma supostamente complexada.

Figura 10 - Solubilidade em água ($\mu\text{g/mL}$) do EFZ, mistura física e sistemas binários.



SEC – secagem por evaporação (efavirenz- β CD); LIOF – liofilização; COE – coevaporação; MF – Mistura física; E-BCD - efavirenz- β CD; E-MBCD - efavirenz-M β CD.

Fonte: Autoria própria

O incremento da solubilidade do EFZ foi dependente das ciclodextrina e dos métodos de secagem utilizados na obtenção dos sistemas binários. O melhor valor de solubilidade foi registrado com o sistema EFZ-M β CD (22,43 $\mu\text{g/mL}$), obtido pelo método de secagem por evaporação, o que representou um aumento de 2,4 vezes na solubilidade do efavirenz. Observa-se que as técnicas de co-evaporação também apresentou bons resultados com ambas as ciclodextrinas.

Nesse contexto, o aumento da solubilidade do EFZ se deve a encapsulação molecular do fármaco pelas ciclodextrinas. A presença de hidroxilas livres na parte externa das CD's confere a essas moléculas um caráter hidrofílico, permitindo a solubilização em meio aquoso de compostos (hóspede) de baixa solubilidade. Tal efeito pode justificar o aumento da solubilidade dos sistemas binários com a β CD e M β CD (GUEDES, 2008).

5.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A curva DSC obtida para o EFZ apresentou um pico endotérmico em aproximadamente 139,1°C correspondente ao ponto de fusão do fármaco. Esse pico é seguido por outro endotérmico com início em aproximadamente 186°C, que está associado à termodecomposição do fármaco (RADESCA, 1999).

Os resultados da curva DSC do EFZ quando comparados com os descritos na literatura, sugere que a matéria-prima em estudo encontra-se na forma cristalina mais termodinamicamente estável, forma 1. Isso porque na patente publicada (WO 99/6445) do EFZ, há cinco formas cristalinas distintas caracterizadas por DSC e difração de Raios-X. Para a forma I a faixa de fusão foi de 138° - 140°C, para as formas 2, 3, 4 e 5, a faixa foi de 116 – 119°C, 108° - 110°C, 95 - 100°C e 108° - 110°C, respectivamente (RADESCA, 1999).

As curvas DSC das ciclodextrinas isoladas β CD e M β CD apresentam fenômenos endotérmicos alargados em torno de 100°C e 300°C, referentes à perda de água da cavidade da ciclodextrina e termodecomposição do composto, respectivamente. Estes dados estão de acordo com os relatados na literatura (WANG, 2014).

O perfil térmico das misturas físicas para a β CD apresenta um somatório dos eventos encontrados nos termogramas dos compostos isolados, com um pico de fusão do efavirenz bem definido e picos referentes aos fenômenos de desidratação e decomposição das ciclodextrina, sugerindo que não há formação de complexos de inclusão estáveis nestes sistemas binários, uma vez que o fármaco manteve a sua cristalinidade original.

Já os eventos térmicos para a M β CD, observa-se que na mistura física houve um evento relacionado à perda de água da cavidade da CD e outro evento relacionado ponto de fusão do efavirenz, porém com um deslocamento para temperaturas mais baixas em comparação com a curva DSC do fármaco. Essa mudança pode sugerir uma interação provável entre o EFZ e a M β CD no estado sólido.

Nos eventos encontrados para o sistema binário obtido por co-evaporação com β CD, observa-se uma expressiva diminuição da intensidade energética desprendida no processo de fusão do efavirenz. Essa mudança pode sugerir uma redução do estado cristalino do EFZ, com possível formação do complexo de inclusão. Isso pode ser confirmado com o estudo de solubilidade, onde se observa um aumento significativo na solubilidade do fármaco, quando comparado com o fármaco isolado (Figura 11).

No produto obtido por liofilização com a β CD, houve o desaparecimento quase que completo do pico endotérmico referente à transição do estado sólido-líquido do efavirenz. Esse aparecimento discreto se deve provavelmente à presença de microcristais que

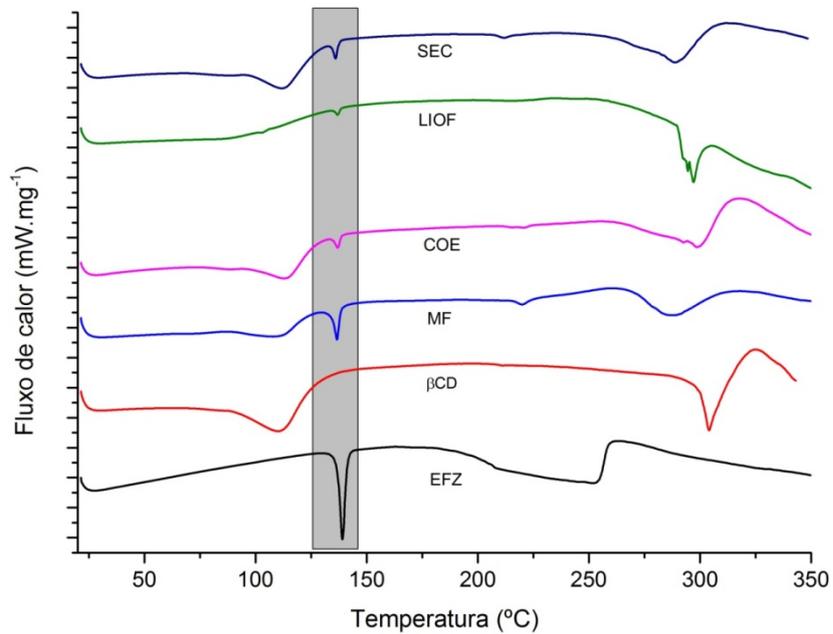
permaneceram em quantidades ínfimas. Ocorreram também alterações na intensidade do pico endotérmico característico da desidratação das ciclodextrinas, tendo em vista que a liofilização é um processo muito eficiente na remoção de água dos compostos, conforme os dados apresentados na termogravimetria.

Em relação aos sistemas binários obtidos pela secagem por evaporação, observa-se uma redução na intensidade do pico referente à faixa de fusão do efavirenz. Essa mudança sugere uma alteração no estado cristalino do fármaco, com possível formação do complexo de inclusão. A amorfização por DRX do sistema pode ser evidenciada no estudo de solubilidade, na qual se observa um aumento na solubilidade do composto quando comparado com a mistura física (GAO, 2007; CORDEIRO, 2017).

Os processos de secagem por co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação com a M β CD mostram picos endotérmicos em torno de 100 °C associados à perda de água da cavidade da ciclodextrina. Além disso, houve o desaparecimento total do ponto de fusão do efavirenz em torno de 138 °C. Estes dados sugerem a formação de complexos de inclusão através da interação do fármaco com a ciclodextrina (Figura 12).

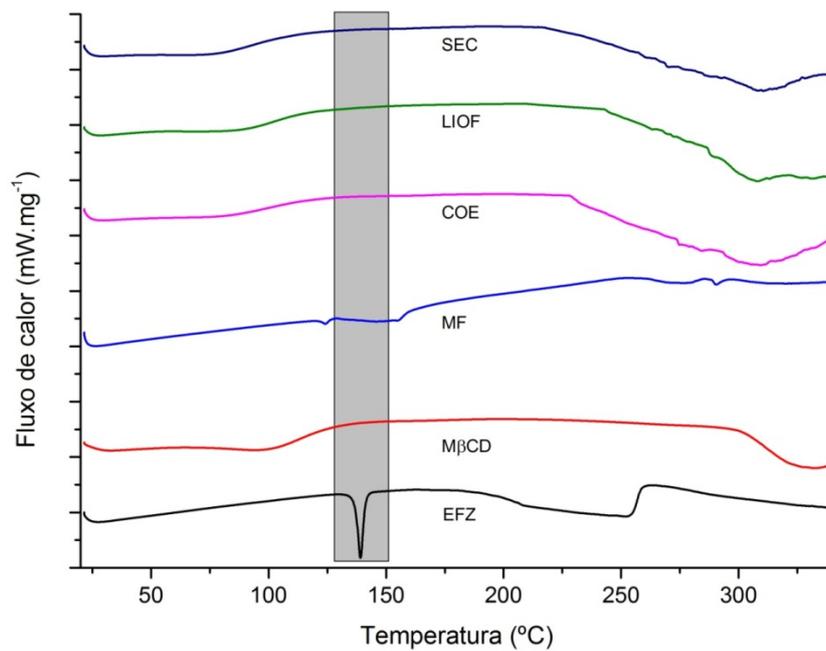
Os resultados obtidos sugerem a existência de fortes interações intermoleculares, envolvendo o efavirenz e as ciclodextrinas, caracterizando a provável formação de complexos de inclusão estáveis.

Figura 11 - Curvas DSC para o EFZ, β CD, mistura física (MF), co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).



Fonte: Autoria própria.

Figura 12 - Curvas DSC para o EFZ, M β CD, mistura física (MF), co-evaporado (COE), liofilizado (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).



Fonte: Autoria própria.

5.1.3 Termogravimetria

As curvas TG do EFZ, β CD, MF e sistemas binários são mostradas na Figura 13. A curva do EFZ apresenta um perfil de degradação com estabilidade até 186°C, seguida de uma perda de massa de 84,9%.

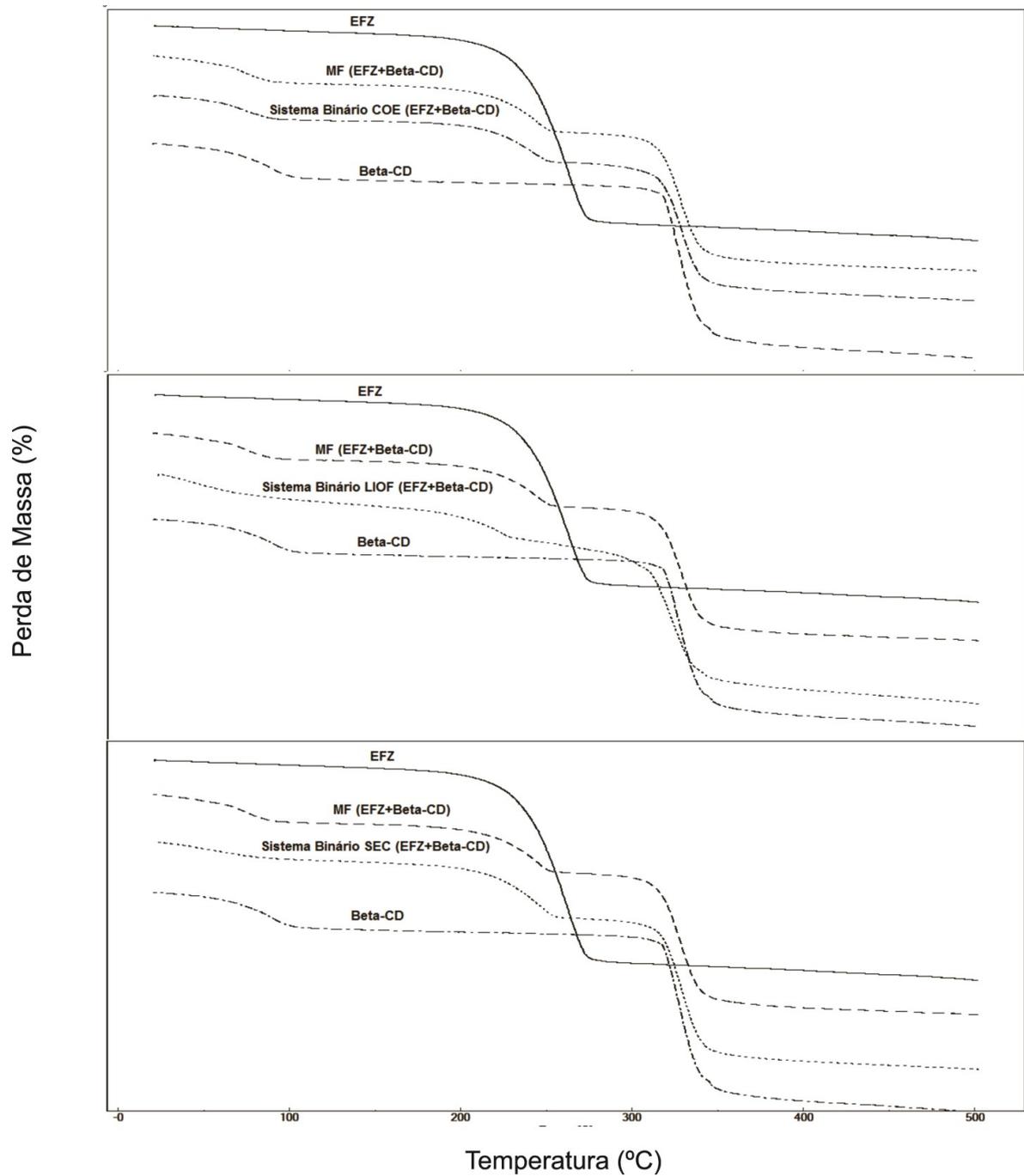
Já a curva TG da β CD apresentou dois eventos térmicos característicos. O primeiro, na faixa de 50 °C a 116 °C, com perda de massa de 14%, referente à perda de moléculas de água presentes na cavidade da β CD. O segundo, que ocorre na faixa de 300 °C – 358 °C, refere-se a completa decomposição térmica da ciclodextrina (ORGAVANYI, 2005).

O perfil de degradação da mistura física (MF) apresentou a soma dos dois eventos característicos da decomposição do EFZ e da β CD. O primeiro evento ocorre com uma perda de massa de 9,5% em cerca de 50 °C, relacionada com a perda de água da cavidade da ciclodextrina, a mesma observada na curva de β CD. O segundo evento com início de decomposição em 186°C refere-se à decomposição térmica do EFZ, com perda de massa de 20,4%. O último evento corresponde com decomposição térmica da β CD, com perda de 56% de massa na faixa de 300°C – 358°C (Tabela 10).

Ao analisar os perfis de decomposição térmica dos sistemas binários obtidos, observam-se comportamentos similares nos sistemas COE e SEC, quando comparados com a MF. No entanto, verifica-se uma menor perda de massa (4,3%) em cerca de 50°C no sistema de secagem por evaporação, mostrando-se que a técnica é mais eficiente para a remoção de água do sistema. A semelhança entre os perfis térmicos da MF com os sistemas COE e SEC é sugestivo de que haja interações entre as moléculas mesmo no estado sólido.

A curva TG do LIOF apresenta-se com três eventos térmicos, porém com comportamentos diferentes da MF. O primeiro evento que corresponde à evaporação das moléculas de água do sistema que apresenta-se com menor perda de massa de 4,6%. No segundo, houve uma antecipação na degradação do fármaco, com início em 171 °C e perda de massa de 14,5%. Isso mostra que a técnica de secagem por liofilização com β CD prejudicou a proteção do fármaco, pois antecipou o início da decomposição térmica. No último evento, que corresponde à decomposição da β CD, também houve uma antecipação da sua degradação, com início de decomposição em 283 °C.

Figura 13 - Curvas do EFZ, β CD, mistura física (MF), e sistemas binários obtidos por co-evaporação (COE), liofilização (LIOF) e secagem por evaporação (SEC), obtidos sob atmosfera de N₂ (50 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.



Fonte: Autoria própria

Tabela 10 - Perdas de massa obtidas por TG do EFZ e sistemas binários com β CD.

Amostra	Perda de Massa I %	Perda de Massa II %	Perda de Massa III %
EFZ	-	84,9	-
β CD	14	-	67,6
MF	9,2	19,8	56,5
COE	9,0	18,0	55,6
LIOF	4,6	14,5	61,3
SEC	4,3	23,0	59,8

EFZ – Efavirenz; β CD – Beta-ciclodextrina; MF – Mistura física; COE – Coevaporação; LIOF – Liofilização; SEC – Secagem por evaporação.

Fonte: autoria própria.

As curvas TG dos sistemas binários de EFZ com a metil-beta-ciclodextrina (M β CD) estão apresentadas na Figura 14. Ao analisar a curva TG da M β CD, observa-se que a amostra apresenta dois eventos térmicos característicos. O primeiro, na faixa de 40 a 105°C, com perda de massa de 6,2%, referente à perda de moléculas de água presentes na cavidade da M β CD. O segundo, que ocorre na faixa de 310 a 389°C, refere-se à completa decomposição térmica da ciclodextrina (RUDRANGI, 2015).

O perfil de degradação da mistura física (MF) do EFZ e M β CD apresentou três eventos térmicos. O primeiro está relacionado à evaporação de água presentes na cavidade da M β CD, com perda de massa de 5,3%. O segundo evento teve início em 236 °C, com perda de massa de 15,6%, correspondente a decomposição térmica do EFZ. O terceiro evento corresponde com decomposição térmica da M β CD, com perda de 60% de massa na faixa de 320 a 390°C (Tabela 11).

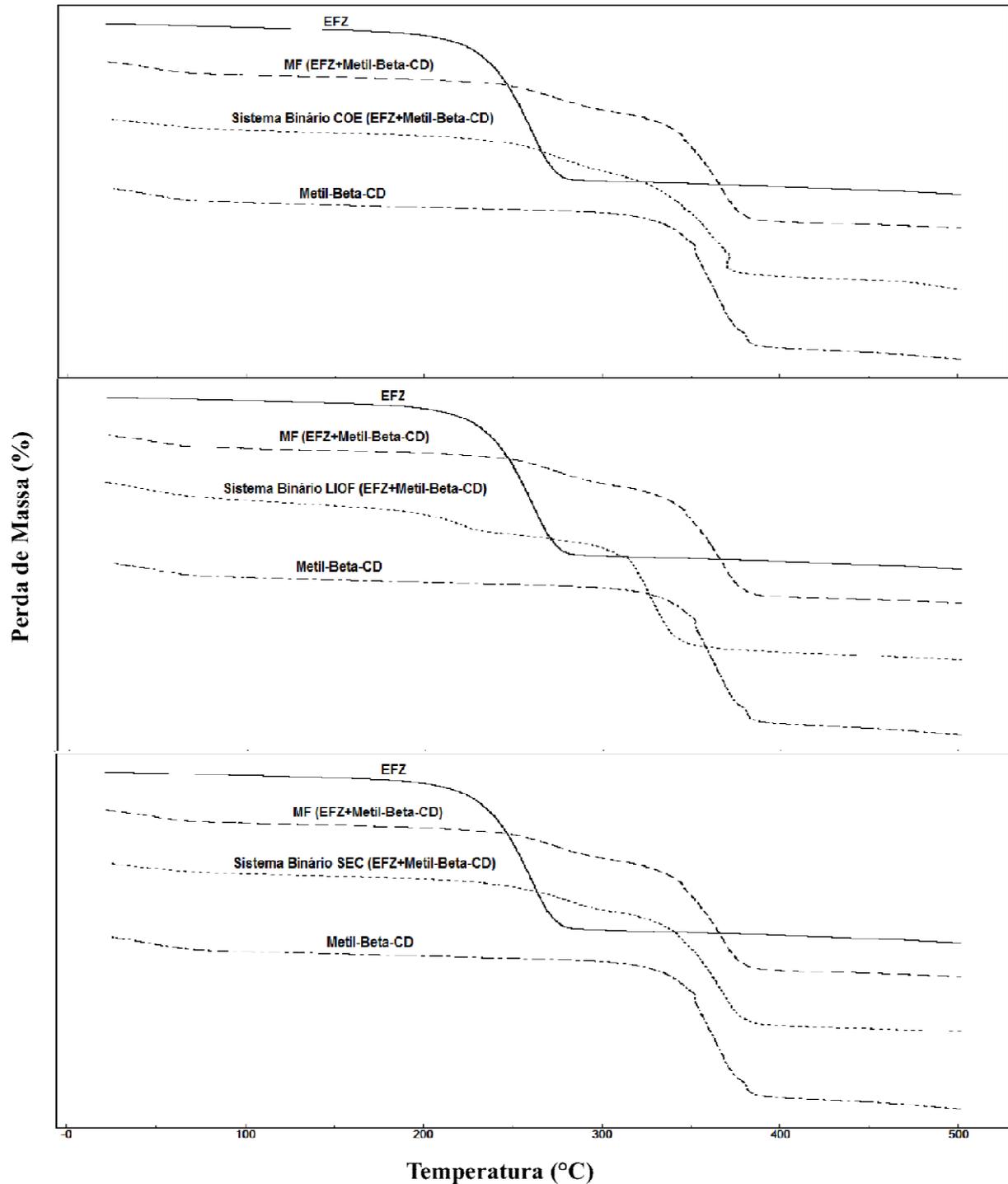
Ao comparar a degradação térmica do EFZ isolado com a MF, observa-se que este sistema binário proporcionou estabilidade térmica ao fármaco, pois o início de sua decomposição passou de 186°C para 236°C, com um retardo de 50°C na degradação do composto.

Ao analisar os perfis de decomposição térmica dos sistemas binários obtidos, observa-se comportamentos similares nos sistemas COE e SEC, quando comparados com a MF. No entanto, verifica-se uma menor perda de massa (4,3%) em cerca de 40°C no sistema de secagem por evaporação, mostrando-se que a técnica é mais eficiente para a remoção de água do sistema. A semelhança do que ocorreu com a MF, os sistemas COE e SEC também protegem termicamente o EFZ, com início de decomposição em 236°C.

A curva TG do sistema EFZ:M β CD secado por liofilização apresentou três eventos térmicos, porém com comportamentos diferentes da MF. O primeiro evento corresponde à

evaporação das moléculas de água do sistema que apresenta perda de massa de 4,6%. No segundo, a degradação térmica coincide com a do EFZ isolado (T186 °C), com perda de massa de 12,1 %, mostrando que o sistema não protege termicamente o fármaco.

Figura 14 - Curvas do EFZ, M β CD, mistura física (MF), e sistemas binários obtidos por co-evaporação (COE), liofilização (LIOF) e secagem por evaporação (SEC), obtidos sob atmosfera de N₂ (50 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.



Fonte: autoria própria.

Tabela 11 - Perdas de massa obtidas por TG do EFZ e sistemas binários com M β CD.

Amostra	Perda de Massa I %	Perda de Massa II %	Perda de Massa III %
M β CD	6,2	-	76,9
MF	5,3	15,6	60,0
COE	5,0	18,9	55,0
LIOF	4,6	12,1	57,8
SEC	4,3	16,4	64,9

EFZ – Efavirenz; β CD – Beta-ciclodextrina; MF – Mistura física; COE – Coevaporação; LIOF – Liofilização;
SEC – Secagem por evaporação.

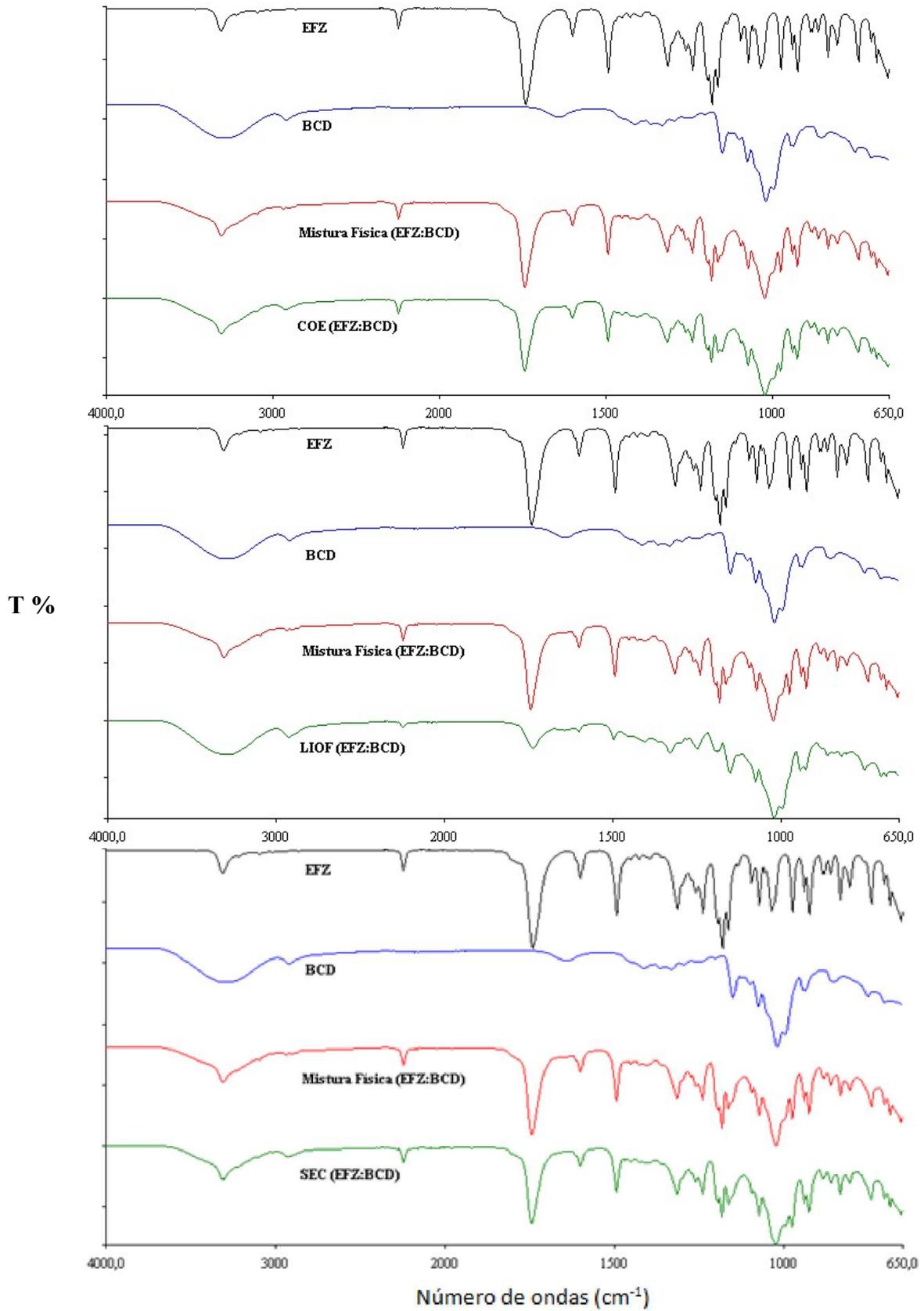
Fonte: autoria própria.

5.1.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A utilização da técnica de espectroscopia de FTIR permite não só evidenciar a formação de complexos de inclusão, como avaliar quais os grupos funcionais do fármaco ou da ciclodextrina estão envolvidos no processo de complexação no estado sólido. Os espectros de FTIR dos sistemas EFZ: β CD e EFZ:M β CD estão apresentados nas figuras 15 e 16, respectivamente.

Os espectros de infravermelho referentes ao efavirenz, β -ciclodextrina, mistura física e sistemas binários obtidos pelas diferentes técnicas de secagem estão apresentados na figura 15.

Figura 15 - Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, β CD, mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporação (COE), liofilização (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).



Fonte: Autoria própria.

No espectro de infravermelho do efavirenz as bandas referentes aos possíveis grupos doadores e aceptores de hidrogênio do EFZ podem ser observadas: deformação axial de N-H em $3313,99\text{ cm}^{-1}$, além dos picos em $1743,34\text{ cm}^{-1}$ e $1240,69\text{ cm}^{-1}$, 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. Adicionalmente, as seguintes bandas típicas também foram visualizadas: estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$ ($2249,72\text{ cm}^{-1}$), estiramento axial C-F ($1183,54\text{ cm}^{-1}$) e deformação angular de C-H em grupamentos cíclicos tensionados ($1494,72\text{ cm}^{-1}$), evidenciando a presença do radical ciclopropil na molécula do EFZ (ALVES, 2014).

O espectro de absorção da βCD apresentou uma banda larga com o máximo de absorção a cerca de 3341 cm^{-1} , devido as vibrações de alongamento dos diferentes grupos hidroxila (O-H) da molécula. A banda intensa em 1647 cm^{-1} foi relacionada com as vibrações dos grupos-OH. O espectro apresentou outras bandas, principalmente em 2926 cm^{-1} (vibrações de alongamento dos grupos CH e CH₂), e em 1154 , 1080 e 1027 cm^{-1} que foram atribuídas às vibrações do alongamento C-O, das ligações entre os grupos éter e hidroxila. Já a banda encontrada na região de $1000\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ foi relacionada às vibrações do esqueleto C-C presentes no anel de glicopiranosose (ABARCA, 2016).

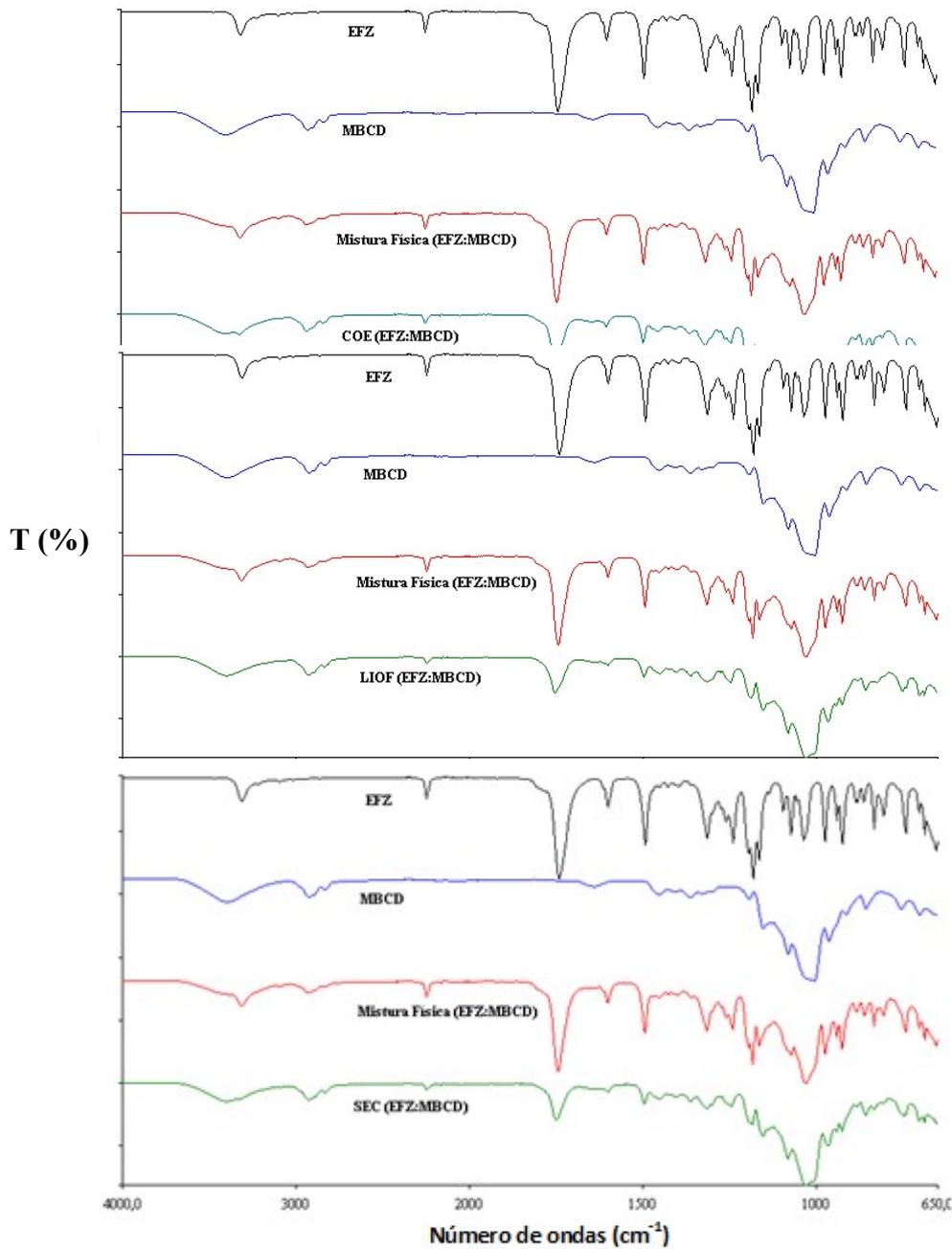
Os espectros FTIR das misturas físicas correspondem ao simples resultado da adição dos espectros do efavirenz e da respectiva ciclodextrina. A diminuição geral da intensidade das diferentes bandas características do efavirenz foi atribuída à presença de uma quantidade proporcionalmente inferior de fármaco nos sistemas binários, o que resulta na diluição nas respectivas ciclodextrinas.

Os resultados dos espectros referentes à mistura física (EFZ: βCD) mostraram que não houve interação no estado sólido, e os espectros referentes ao sistema binário obtido por co- evaporação e secagem por evaporação são muito semelhantes ao da MF, sugerindo-se que a técnica de infravermelho, neste caso, não foi a mais adequada para a confirmação da inclusão do fármaco na cavidade da ciclodextrina.

Comparando o espectro da mistura física (EFZ: βCD) com o sistema binário secado por liofilização, percebe-se o desaparecimento de uma banda característica do EFZ, observada em 3313 cm^{-1} , que correspondente a deformação axial de N-H da molécula, o que evidencia uma forte interação entre as moléculas. Além disso, observa-se uma diminuição na intensidade das bandas em 2250 , 1602 e 1495 cm^{-1} , indicando que o grupo carbamato do EFZ foi aprisionado na cavidade hidrofóbica da ciclodextrina. Este resultado corrobora com os estudos *in vitro*, que indicou performances superiores na solubilidade quando comparado com a mistura física.

Os espectros de infravermelho referentes ao efavirenz, M β CD, mistura física e sistemas binários obtidos pela técnica de co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação estão apresentados na Figura 16.

Figura 16 -Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, M β CD, mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporação (COE), liofilização (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).



Fonte: Autoria própria

O espectro de absorção da M β CD é muito semelhante ao da β CD, diferenciando-se apenas pela presença do grupo metoxila, que apresenta banda de absorção em 2820 cm⁻¹, atribuída ao estiramento C-H alifático do grupo metoxila (-OCH₃). Além dessas, observa-se uma banda larga com o máximo de absorção emcerca de 3402 cm⁻¹, devido as vibrações de alongamento dos grupos hidroxila (O-H) da molécula. A banda de média intensa em 1639 cm⁻¹ foi relacionada com as vibrações dos grupos-OH. O espectro apresentou outras bandas, principalmente em 2927 cm⁻¹ (vibrações de alongamento dos grupos CH e CH₂), e em 1154, 1082 e 1006 cm⁻¹ que foram atribuídas as vibrações do alongamento C-O, das ligações entre os grupos éter e hidroxila (DE FREITAS, 2012).

No espectro da mistura física (EFZ:M β CD) verificou-se uma redução na intensidade das bandas características do EFZ, no entanto, todas as bandas de absorção estão presentes, indicando uma interação fraca entre o fármaco e a ciclodextrina. No entanto, os resultados dos espectros referentes ao sistema binário obtido por co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação houve desaparecimento, deslocamento e redução da intensidade de bandas características, reforçando, a idéia da existência de interação entre as moléculas de EFZ e M β CD.

No sistema binário obtido por co-evaporação observa-se um deslocamento e uma redução na intensidade na banda de 3313 cm⁻¹, correspondente a deformação axial de N-H, o que justifica uma interação com a ciclodextrina. Além disso, observa-se uma redução na intensidade das bandas de 2249, 1748 e 1602 cm⁻¹, sugerindo-se que grupo carbamato da molécula do efavirenz foi aprisionado pela ciclodextrina, levando a uma maior resistência para as vibrações dos grupos funcionais.

Nos sistemas binários obtidos por LIOF e SEC, verificou-se o desaparecimento da banda de 3313 cm⁻¹, e as bandas restantes, 2249, 1742, 1602 e 1494 cm⁻¹, apresentaram uma redução muito significativa na sua intensidade. Este desaparecimento da banda correspondente ao grupo N-H pode dever-se à formação de ligações de hidrogênio entre o efavirenz e os grupos metilo/hidroxilo da M β CD. Tal fato indica a ocorrência de interações fortes nestes sistemas, com a conseqüente formação de complexos de inclusão entre o fármaco e a ciclodextrina, levando a uma restrição da vibração das respectivas ligações da molécula do fármaco por inclusão na cavidade da ciclodextrina, o que pode ser comprovado pela redução na magnitude das bandas.

5.1.5 Difração de Raios-X

A formação de complexos de inclusão no estado sólido está frequentemente associada ao aumento do grau de amorfização das substâncias envolvidas, que dependendo do método de obtenção pode ser monitorizada pela técnica de difração de Raios-X através da comparação dos difratogramas de um suposto complexo de inclusão com o de uma mistura física e compostos isolados. Nestes difratogramas poderá haver diferenças significativas nas posições e intensidades dos principais picos dos compostos, com possibilidade de desaparecimento de alguns dos picos de difração característicos.

O perfil difratográfico do EFZ põe em evidência o seu caráter cristalino, apresentando uma série de picos de difração de elevada intensidade e definição com pico principal de $6,16^\circ$ (2θ) e picos secundários em $14,34^\circ$, $17,08^\circ$, $20,3^\circ$, $21,36^\circ$ e $25,06^\circ$ (2θ). O difratograma da β CD revelou também o seu caráter cristalino, com picos de difração mais importantes em $7,31^\circ$, $10,39^\circ$, $12,39^\circ$, $14,59^\circ$, $17,91^\circ$, $21,84^\circ$ e $22,84^\circ$ (2θ). Por outro lado, um padrão completamente difuso foi obtido com a M β CD, indicando a natureza amorfa (Figura 17).

A comparação dos perfis de difração dos componentes isolados com suas misturas físicas demonstrou a inexistência de variações expressivas, com sobreposições dos difratogramas, indicando que não ocorreu a formação de uma nova estrutura.

O sistema binário obtido por co-evaporação com a β CD ostenta um caráter cristalino com padrões de difração muito semelhante ao da mistura física, sugerindo que não houve a formação de um composto não-cristalino. Porém, as intensidades do pico principal do efavirenz foram significativamente diminuídas, sugerindo uma perda parcial da cristalinidade do fármaco influenciada pelo processo de obtenção dos complexos.

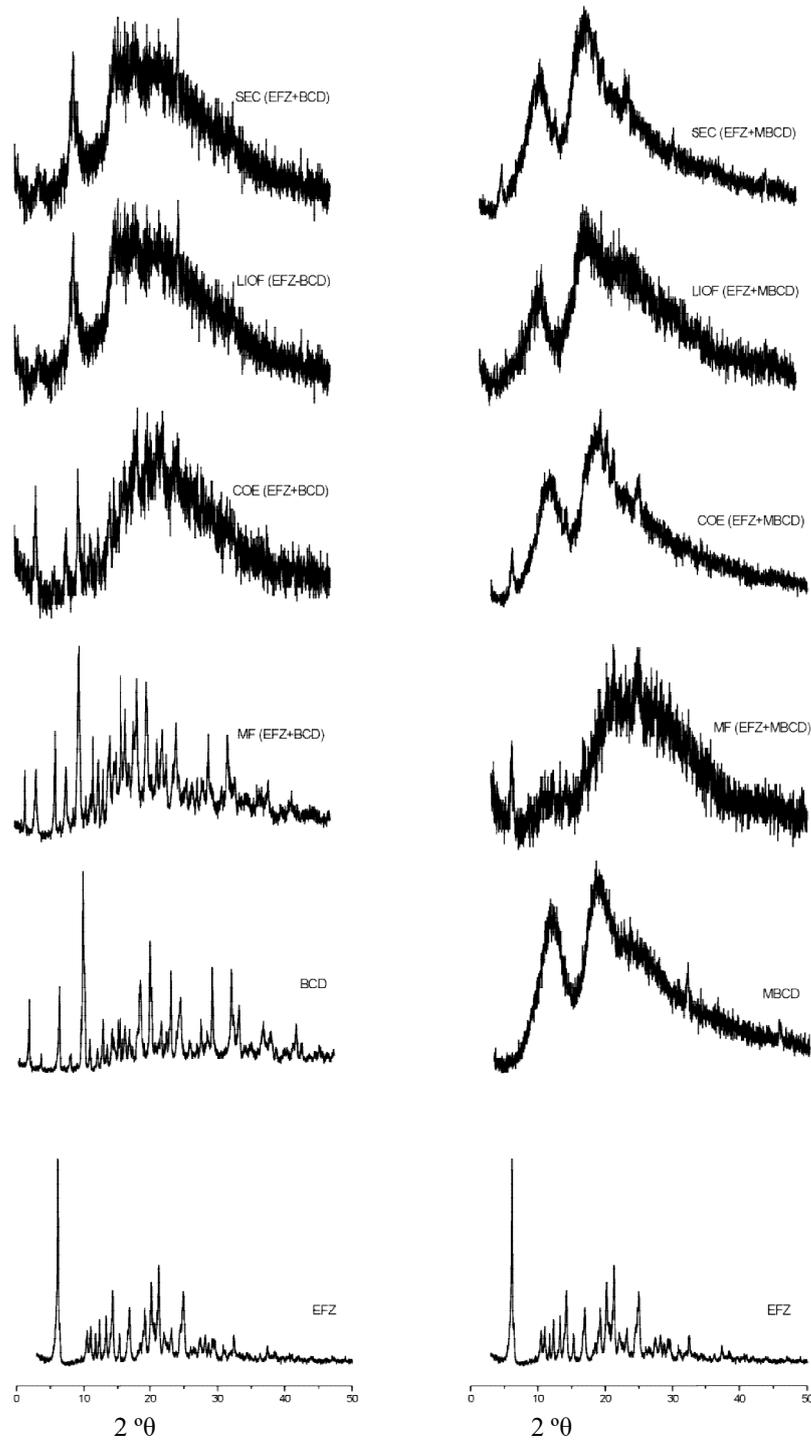
Nos casos dos produtos liofilizados e secados por estufa com a β CD observou-se uma perda expressiva de cristalinidade, com diminuições pronunciadas do pico principal e picos secundários do EFZ, chegando ao completo desaparecimento de alguns picos secundários, sugerindo a ocorrência de um fenômeno de desordem consequente da complexação.

Os produtos obtidos por co-evaporação e secagem com a M β CD apresentaram difratogramas com uma acentuada redução do pico principal do EFZ e desaparecimento completo dos picos secundários, indicando uma predominância de natureza não cristalina dos produtos formados.

No sistema binário obtido por liofilização (EFZ-MBCD), observa-se um padrão de difração totalmente difuso indicando a natureza não cristalina dos produtos formados. Desta forma, pode-se afirmar que houve a formação de complexos de inclusão estáveis devido às possíveis interações ocorridas entre o fármaco e as ciclodextrinas decorrentes do maior poder

de complexação do fármaco com as referidas ciclodextrinas.

Figura 17 - Difratoograma de Raios-X do EFZ, β CD, Mistura Física (MF) e sistemas binários obtidos por co-
evaporação (COE), liofilização (LIOF) e secagem por evaporação (SEC).



Fonte: Autoria própria

Os sistemas binários apresentam padrão de difração de material amorfo, entretanto com o emprego das diferentes técnicas de secagem há uma diferença no grau de cristalinidade como apresentado na Tabela 12. Esta variação está associada ao processo de secagem da mistura, o que contribui para o aumento do grau de amorfização do sistema, levando a uma maior solubilidade do fármaco, quando comparado isoladamente.

Observa-se que todas as técnicas reduziram a cristalinidade dos sistemas, exibindo valores do índice de cristalinidade menores do que os da mistura física. No entanto, a técnica de obtenção que apresentou a maior redução no estado cristalino foi a liofilização, seguida pela secagem por evaporação e por co-evaporação.

Para fármacos cristalinos com pouca solubilidade aquosa, a formação do complexo estabiliza o fármaco na fase amorfa, sendo que o alto estado energético da fase amorfa geralmente leva a um aumento significativo da solubilidade e, conseqüentemente, aumenta a biodisponibilidade do fármaco. Dessa forma, os resultados obtidos na difração de raios X evidenciam a formação do complexo, mas não são por si só conclusivos (KAUSHAL, 2004).

Tabela 12 - Cristalinidade das amostras em relação à mistura física

Amostras	Cristalinidade (%)
Efavirenz	53,94
β CD	72,72
M β CD	13,50
MF (EFZ- β CD)	47,38
COE (EFZ- β CD)	46,83
LIOF (EFZ- β CD)	26,82
SEC (EFZ- β CD)	29,70
MF (EFZ-M β CD)	26,78
COE (EFZ-M β CD)	22,62
LIOF (EFZ-M β CD)	14,60
SEC (EFZ-M β CD)	15,30

β CD – β -ciclodextrina; M β CD – Metil- β -ciclodextrina
MF – Mistura física; COE – Coevaporação;
LIOF – Liofilização; SEC – Secagem por evaporação.

Fonte: autoria própria.

5.2 ANÁLISE QUANTITATIVA DO EFAVIRENZNO SISTEMA BINÁRIO E RENDIMENTO

O teor do fármaco incorporado nos sistemas foi determinado utilizando-se a metodologia espectrofotométrica na região do UV-visível descrita na Farmacopeia Brasileira 5^a ed. para doseamento. A tabela 13 apresenta os dados relacionados ao doseamento dos diferentes sistemas.

Tabela 13 – Teor de efavirenz incorporado nos sistemas binários obtidos por co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação.

Sistemas	Rendimento da técnica(%)	[EFV] ($\mu\text{g/mL}$)		Teor (%)
		Teórica	Experimental	
EFV: β CD _{coe}	89,0	50	47,5	95,0
EFV: β CD _{liof}	72,9	50	37,4	74,9
EFV: β CD _{sec}	81,2	50	44,2	88,5
EFV:M β CD _{coe}	85,4	50	45,8	91,6
EFV:M β CD _{liof}	55,0	50	39,35	78,7
EFV:M β CD _{sec}	79,8	50	45,1	90,2

Fonte: autoria própria.

Para seleção do melhor método de secagem, foi realizado um levantamento dos custos de produção (rendimento, custo da ciclodextrina e tempo de secagem) e melhora nas propriedades físico-químicas do efavirenz. Dessa forma, para a produção dos 05 (cinco) lotes de bancadas foi escolhido o sistema de EFV: β CD secado por co-evaporação, pois foi o que apresentou os seguintes resultados:

- Maior rendimento quando comparada as outras técnicas de secagem;
- Menor custo e maior disponibilidade comercial, quando comparada com a M β CD;
- Tempo de secagem inferior, reduzindo os custos com energia e hora de produção;
- Os resultados dos ensaios de caracterização (solubilidade, análise térmica, infravermelho e difração de Raios-X) mostrou a eficiência do complexo de inclusão, aumentando a solubilidade do EFV, quando comparado com o fármaco isolado;

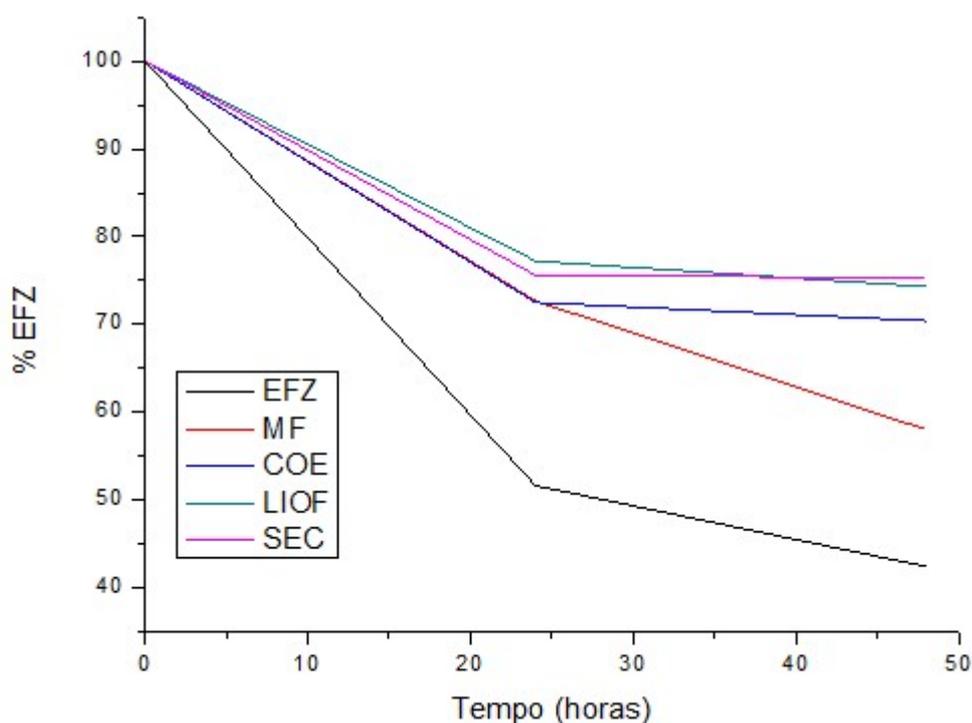
5.3 ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE DOS SISTEMAS BINÁRIOS

Para avaliar quantitativamente a fotoproteção dos diferentes métodos de secagem utilizados na obtenção dos sistemas binários (EFV- β CD), as amostras foram expostas as radiações UV e visível por um período de 48h e analisadas por CLAE-DAD. A quantificação

do EFZ foi realizada em função da concentração inicial do fármaco ($50\mu\text{g/ml}$) e expresso em porcentagem.

Quando comparados as áreas dos picos cromatográficos do EFZ, foram observadas diferenças significativas na fotoproteção desempenhada pelos diferentes métodos de secagem para obtenção dos sistemas binários. O método cromatográfico utilizado para a quantificação do fármaco após o estudo de fotólise e a pureza do pico cromatográfico foram adequados. A queda na área dos picos cromatográficos pode estar relacionada à sua degradação fotolítica, tendo em vista que a molécula de EFZ possui grupos funcionais passíveis de sofrerem fotólise (Figura 18).

Figura 18 - Percentual de perda de teor do EFZ.



Fonte: Autoria própria

Inicialmente, o estudo de degradação fotolítica buscou selecionar o melhor sistema binário capaz de proteger o EFZ da degradação fotolítica, avaliando-se o decaimento da área do pico do EFZ em função do tempo de exposição (10 a 30% de decaimento do EFZ). No método, não foi possível avaliar com confiabilidade analítica a produção de produtos de degradação, devido à co-eluição entre os produtos de degradação. No entanto, foi possível determinar a pureza do pico cromatográfico do EFZ no método desenvolvido, que se apresentou puro.

Ao analisar o gráfico, tanto a MF, quanto os sistemas binários, promoveram a fotoproteção do EFZ, promovendo a proteção dos grupos funcionais passíveis de ataque fotolítico, aumentando assim a sua fotoestabilidade.

A maior fotoproteção foi registrada com o sistema binário (SB) obtido pelo método de secagem por evaporação, conseguindo-se recuperar 75,29% do fármaco. A variação das áreas dos picos de EFZ, nos cromatogramas, frente à luz mostrou de maneira qualitativa que os métodos de secagem são indispensáveis para conferir uma maior fotoproteção ao fármaco (Tabela 14).

Tabela 14 - Porcentagem de EFZ em relação ao tempo de exposição no estudo de fotodegradação em solução.

t (h)	EFZ	Sistema Binário (EFZ+ β CD)			
		MF	COE	LIOF	SEC
0	100	100	100	100	100
24	51,62	72,66	74,49	77,19	75,6
48	42,42	58	72,4	74,28	75,29

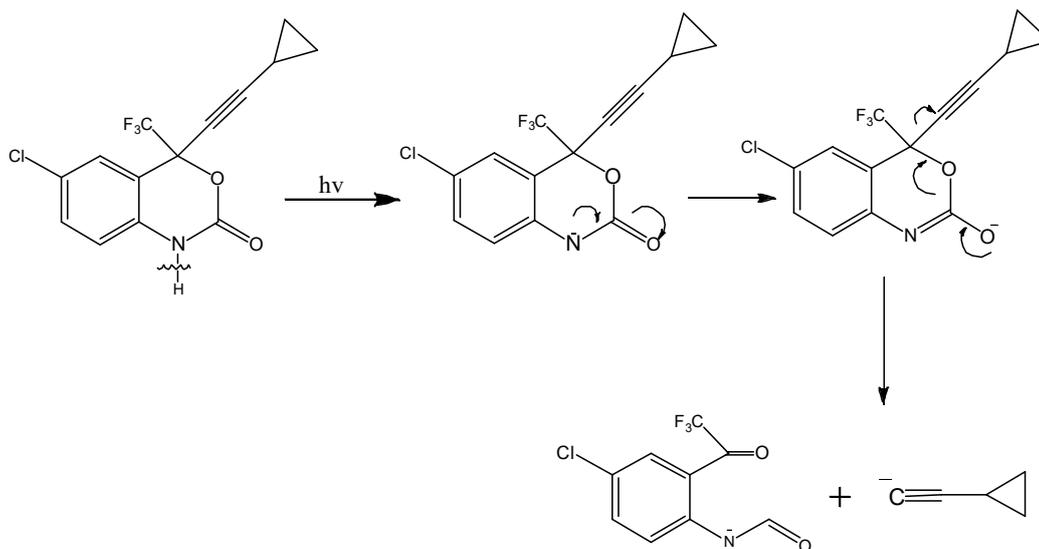
MF – Mistura física; COE – Co-evaporado; LIOF – Liofilizado;
SEC – Secagem por evaporação

Fonte: Autoria própria

É importante destacar a influência dos métodos de secagem para o estudo de fotoestabilidade do EFZ. Conforme demonstrado na tabela acima, as técnicas de secagem produzem efeitos de fotoproteção, no entanto sem diferença significativa. Dessa forma, levando-se em consideração os custos de produção, optou-se pela técnica de co-evaporação, para obtenção dos sistemas binários que irão compor a formulação.

Na fotólise, os possíveis mecanismos de fotodegradação envolvem a presença dos grupos carbamato e cloreto de arila presentes na molécula de EFZ, que são muito suscetíveis à reatividade fotoquímica. Sabe-se que a luz visível e UV são capazes de clivar o grupamento carbamato, que se comporta como grupo eletrofílico no estado excitado, promovendo a clivagem do anel (Figura 19).

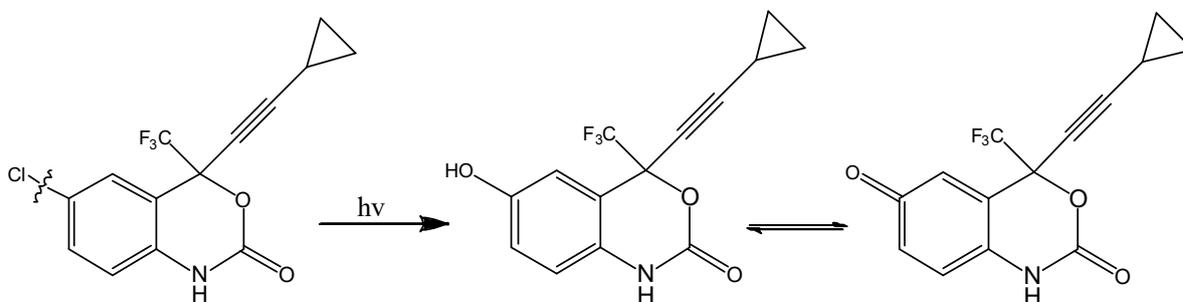
Figura 19 - Esquema da reação de fotólise do grupo carbamato do EFZ.



Fonte: Autoria própria.

Outro grupo funcional presente na molécula, suscetível a reações de fotólise é o cloreto de arila, que pode sofrer fotodesalogenação, com perda do substituinte cloro, como mostra a Figura 20.

Figura 20 -Esquema da reação de fotólise do grupo cloreto de arila do EFZ.

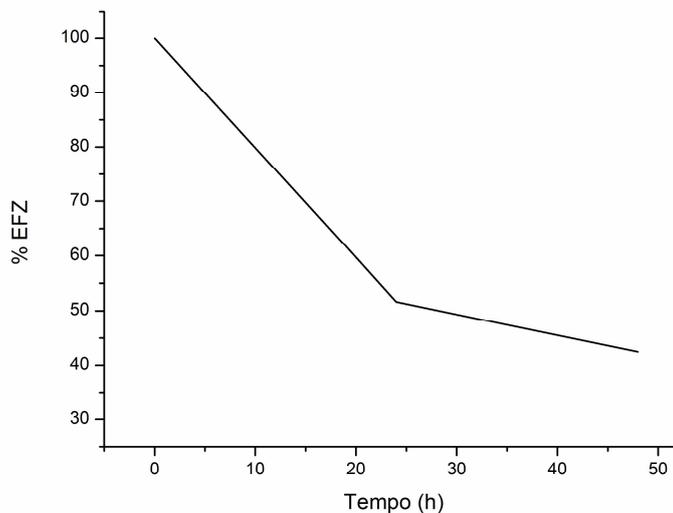


Fonte: Autoria própria

5.3.1 Cinética da Degradação Fotolítica

Após a exposição das soluções de EFZ a fotólise por um período de 48h, observou-se o decaimento das áreas do pico, o que possibilitou o cálculo cinético para as reações de fotólise (Figura 21).

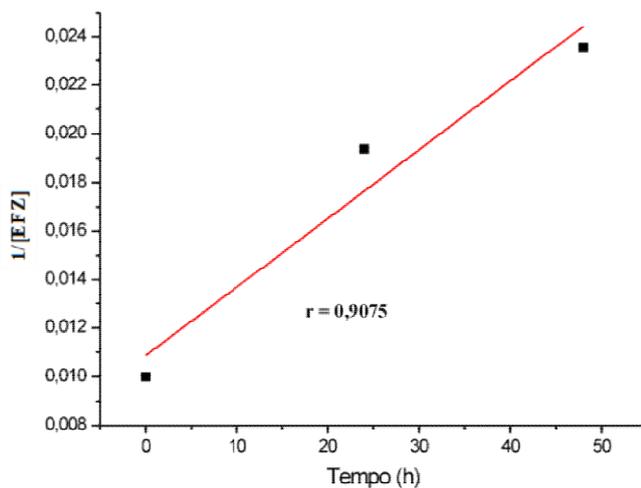
Figura 21 - Decaimento do EFZ na reação de fotólise em função do tempo.



Fonte: Autoria própria.

Os parâmetros cinéticos obtidos demonstraram que a fotólise da solução de EFZ, segue uma reação de segunda ordem (Figura 22), calculados de acordo com a seguinte equação: $1/C = 1/C_0 + k.t$ (cinética de segunda ordem), onde C_0 é a concentração inicial, C a concentração remanescente, k a constante de velocidade (s^{-1}) e t é o tempo (s).

Figura 22 - Fotólise do EFZ: Reação de segunda ordem



Fonte: Autoria própria

5.4 AVALIAÇÃO E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DO EFAVIRENZ EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ESTRESSE (ÁCIDA, BÁSICA E TEMPERATURA)

O método analítico desenvolvido foi capaz de detectar e quantificar seletivamente os picos cromatográficos correspondentes ao efavirenz frente ao surgimento de novos sinais oriundos de possíveis produtos de degradação que foram formados sob algumas condições de estresse. Mesmo em condições de estresse, os picos referentes ao fármaco continuaram se apresentando espectralmente puros.

5.4.1 Temperatura

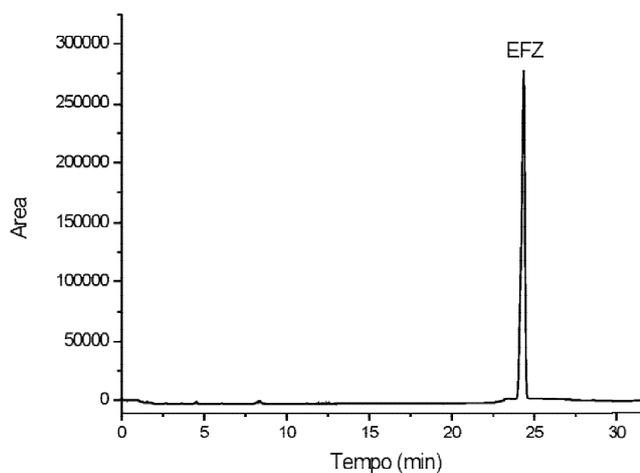
As soluções de EFZ (50 µg/mL), após serem submetidas a aquecimento ($60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) em estufa de circulação de ar, por 48 horas, não apresentaram degradação aparente, pois a área cromatográfica do pico não apresentou queda em relação ao tempo zero (Figura 23). O aumento pouco significativo que houve, ocorreu possivelmente pela evaporação do solvente (Tabela 15).

Tabela 15 - Porcentagem de EFZ em relação ao tempo, após exposição a $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

t (h)	EFZ (%)
0	100,0
6	100,7
18	101,9
24	102,0
36	103,9
48	104,6

Fonte: autoria própria.

Figura 23 - Cromatograma do EFZ após exposição a $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, por um período de 48h.



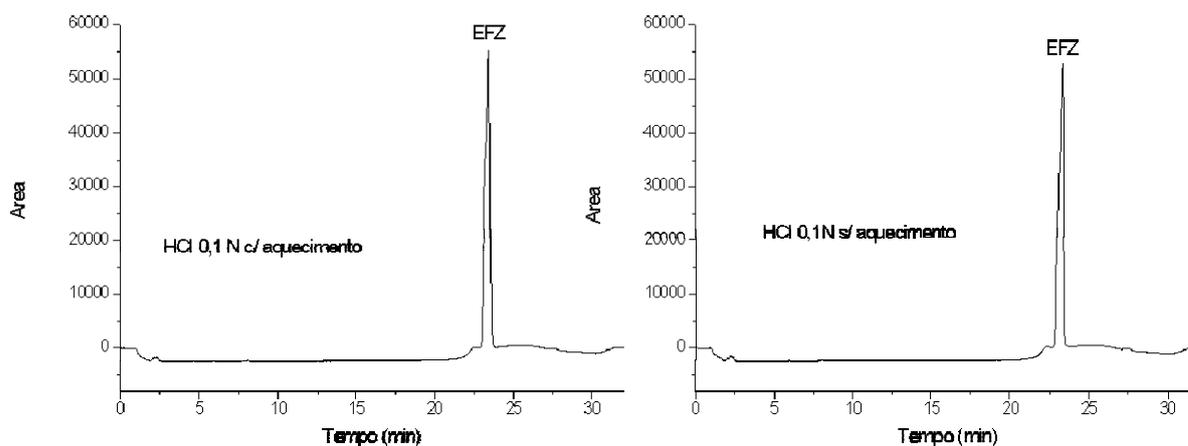
Fonte: Autoria própria.

Ao analisar o cromatograma, não é observada a presença de picos oriundos da formação de possíveis produtos de degradação. Diante das condições termolíticas e dos dados apresentados pelo cromatograma, pode-se inferir que a solução de EFZ é estável frente a estas condições de estresse.

5.4.2 Hidrólise Ácida

As soluções de EFZ (50 µg/mL) foram submetidas à hidrólise ácida HCl 0,1 N, por um período de 48 horas, e não apresentaram degradação aparente, pois a área cromatográfica do pico manteve-se constante em relação ao tempo zero. Dessa forma, as soluções foram submetidas a condições mais extremas, com aquecimento (40 °C ± 5 °C) em estufa de circulação de ar, por igual período. No entanto, apesar das condições mais agressivas, não houve decaimento estatisticamente significativo na amostra (Figura 24).

Figura 24 -Cromatograma do EFZ após exposição à HCl 0,1 mol.L⁻¹ com e sem aquecimento , por um período de 48h.



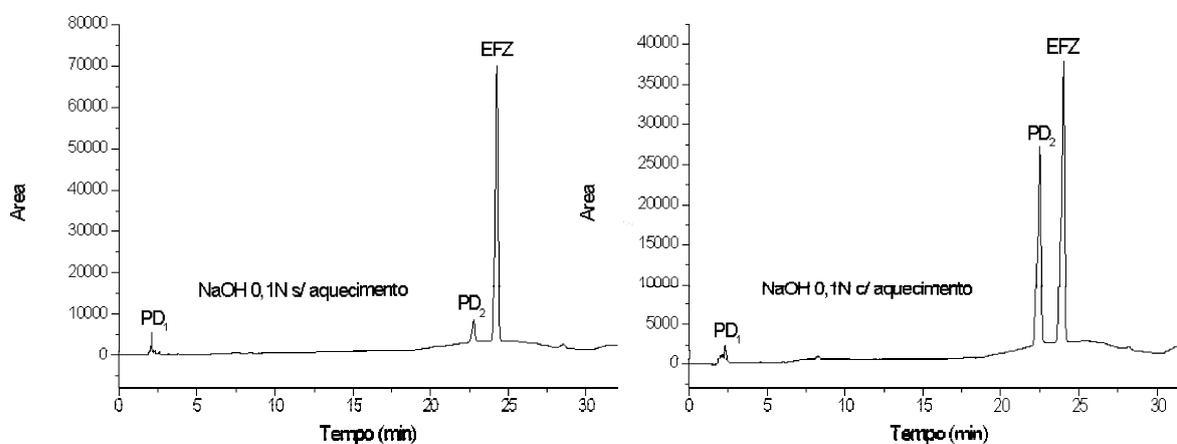
Fonte: Aatoria própria.

Dessa forma, observa-se que o EFZ é estável ao estresse hidrolítico de HCl a 0,1N na presença ou ausência de aquecimento a 40 °C, conforme cromatograma exposto acima, tendo em vista que não se observou uma queda significativa no teor ou formação de picos oriundos de possíveis produtos de degradação.

5.4.3 Hidrólise Básica

Na amostra de EFZ exposta a degradação por hidrólise básica, usando-se NaOH 0,1 mol.L⁻¹, como agente estressante, por um período de 48h, foram observados uma queda significativa no teor do EFZ e a formação de dois picos oriundos de possíveis produtos de degradação, com tempos de retenção em: produto de degradação 1 (PD₁), com T_R= 2,3 min e produto de degradação 2 (PD₂), com T_R= 23,0 min, como é possível observar no cromatograma abaixo (Figura 25).

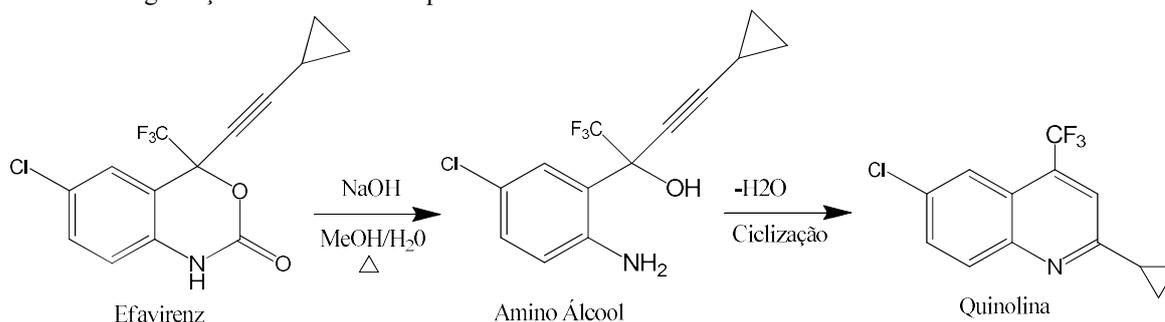
Figura 25 - Cromatograma do EFZ após exposição a NaOH 0,1 mol.L⁻¹ e NaOH 1,0 mol.L⁻¹, por um período de 48h.



Fonte: Autoria própria

Com base neste cromatograma, observa-se uma redução na área do pico referente ao ativo em 20,12% com o estresse sem aquecimento, o que resulta numa diminuição na concentração do ativo de 50ug.mL⁻¹ para 39,94ug.mL⁻¹. Isso pode ser atribuído a hidrólise básica do EFZ, já que os grupos carbamatos são susceptíveis a sofrerem ataque nucleofílico em água, e como a molécula de EFZ possui estes grupos funcionais, há uma grande chance deste fármaco sofrer hidrólise básica, produzindo dois produtos de degradação majoritariamente (Figura 26).

Figura 26 -Proposição da rota degradativa do Efavirenz por hidrólise básica com a formação dos principais produtos de degradação: amino álcool e quinolona.



Fonte: RIBEIRO, 2007.

Tendo-se observado a formação de possíveis produtos de degradação por hidrólise básica, propôs acelerar a degradação do EFZ associado ao aquecimento em estufa com circulação de ar a uma temperatura de 40°C, o que proporcionou uma queda ainda maior na decomposição do fármaco e, conseqüente, aumento na área dos produtos de degradação. Assim, observa-se que o percentual de degradação por hidrólise básica está diretamente relacionado com o aumento da temperatura, pois à medida que se aumenta a temperatura de exposição, a proporção da degradação do EFZ também aumenta (Tabela 16 e 17).

Tabela 16 - Porcentagem de EFZ em relação ao tempo, após exposição a NaOH 0,1 mol.L⁻¹ sem aquecimento e com aquecimento.

t (h)	EFZ (%)	
	s/ aquecimento	c/ aquecimento
0	100,0	100,0
4	95,36	99,20
6	94,79	95,78
24	92,71	78,63
48	79,88	58,72

Fonte: autoria própria.

Tabela 17– Porcentagem de produto de degradação formado em relação ao tempo, sem aquecimento e com aquecimento.

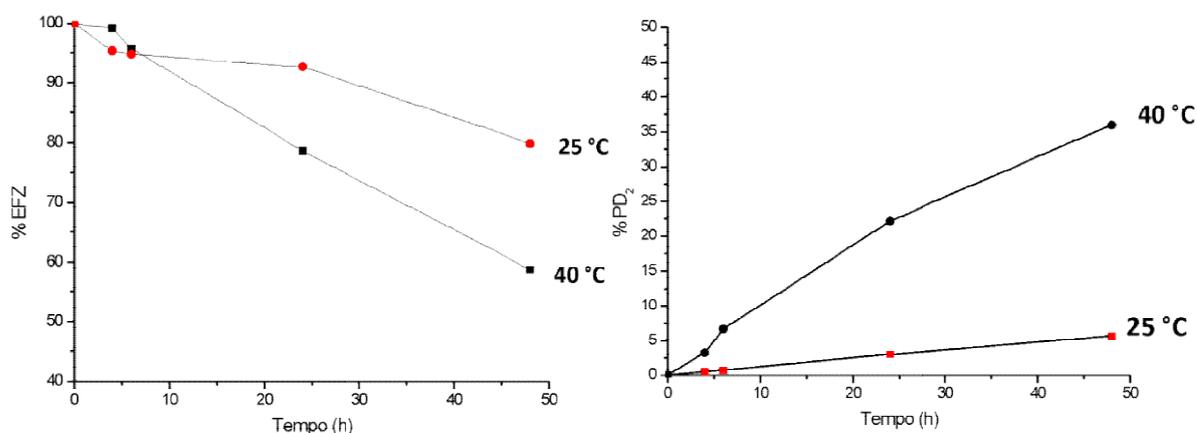
t (h)	PD ₂ (Quinolona) (área)	
	s/aquecimento	c/aquecimento
0	0	0
4	5453	32105
6	7796	64118
24	33182	206257
48	62306	368166

Fonte: autoria própria.

5.4.4 Cinética de Degradação em Meio Básico

Após a exposição das amostras à hidrólise básica (NaOH 0,1N) com e sem aquecimento por um período de 48h, observou-se o decaimento característico do EFZ e o aumento na área dos produtos de degradação formados, o que possibilitou o cálculo cinético para as reações de hidrólise (Figura 27).

Figura 27 - Cinética de degradação básica do EFZ e de formação do produtos de degradação (PD₂) em diferentes temperaturas.



Fonte: Autoria própria.

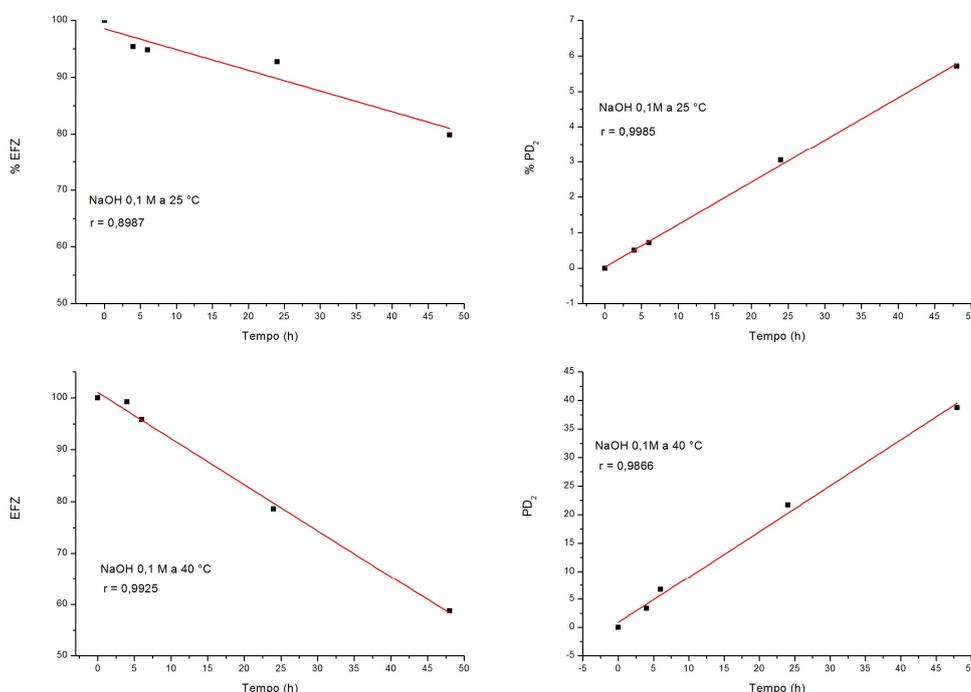
Como pode ser observado na figura 27, o aquecimento é uma variável relevante no estudo de degradação do EFZ, influenciando diretamente o teor de fármaco degradado. Pode-se constatar que a degradação é maior em temperaturas mais elevadas, mostrando a dependência direta da degradação com a temperatura. Com o aquecimento de 40 °C por um período de 48h, a degradação foi de 58%, enquanto que a hidrólise básica a temperatura ambiente foi inferior a 22%.

Os parâmetros cinéticos obtidos demonstraram que a decomposição hidrolítica do EFZ em meio básico com e sem aquecimento, e a formação dos produtos de degradação seguem uma reação de ordem zero (Figura 28), calculados com a seguinte equação: $C = C_0 - k.t$ (cinética de ordem zero), onde C_0 é a concentração inicial, C a concentração remanescente, k a constante de velocidade (s^{-1}) e t é o tempo (s). As equações das cinéticas de degradação e de formação dos PD estão descritas na tabela 18.

Tabela 18 - Equações calculadas das cinéticas de degradação do EFZ e formação dos produtos de degradação, a partir das hidrólises básicas, e seus respectivos coeficientes de determinação linear.

Hidrólises	Equações	R ²
EFZ - NaOH 0,1 N a 25°C	$Y = 98,53 - 0,3649 \cdot x$	0,8987
EFZ - NaOH 0,1 N a 40 °C	$Y = 101,06 - 0,8901 \cdot x$	0,9925
PD ₂ - NaOH 0,1 N a 25°C	$Y = 0,0306 + 0,1197 \cdot x$	0,9985
PD ₂ - NaOH 0,1 N a 40 °C	$Y = 1,2563 + 0,7541 \cdot x$	0,9866

Figura 28 - Hidrólise básica do EFZ e formação dos produtos de degradação: reações de ordem zero.



Fonte: autoria própria.

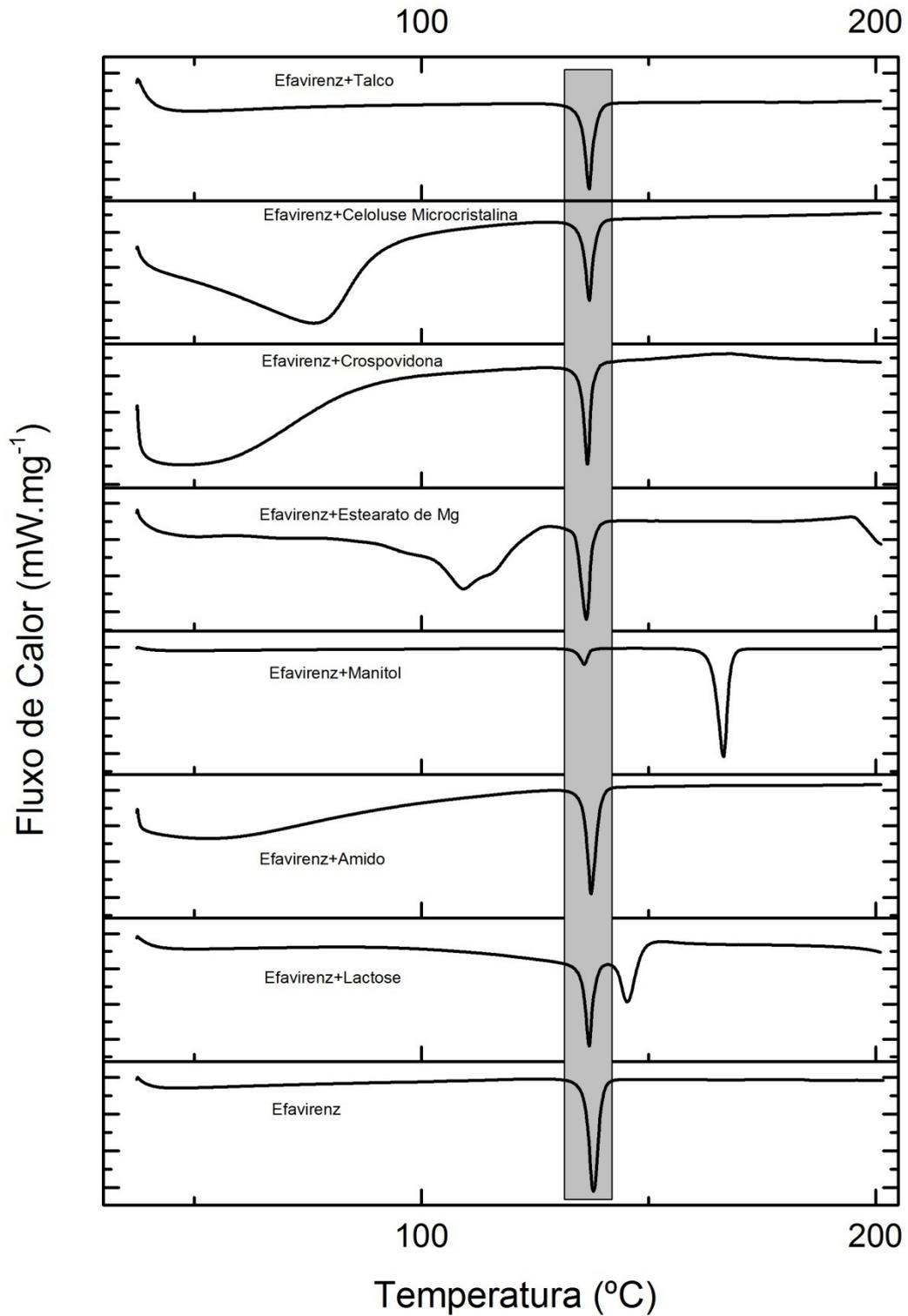
Ao analisar a Figura 28, observa-se que a decomposição do EFZ quando exposto ao agente estressante (NaOH 0,1N) ocorre a uma velocidade constante, sendo independente da concentração do NaOH. A formação do produto de degradação também seguiu uma reação de ordem zero, demonstrando que a formação destes compostos também independe da concentração do reagente.

Para avaliar o efeito da temperatura sobre a hidrólise básica, novos estudos foram realizados com a exposição da solução básica a 40 °C, fornecendo energia para transpor a energia de ativação da reação. Como esperado, após a exposição a condições mais estressantes, houve um aumento significativo na produção dos produtos de degradação, seguindo uma reação de ordem zero. Isso mostra que o aumento da temperatura catalisa a formação dos produtos, aumentando-se significativamente a velocidade de hidrólise básica do EFZ em solução.

5.5 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTE O EFAVIRENZ E EXCIPIENTES

A Figura 29 apresenta as curvas DSC obtidas para o efavirenz e suas respectivas misturas binárias. A área em destaque é a região onde ocorre os eventos térmicos do fármaco. Nos casos em que foi evidenciada a ocorrência de interações ou mudanças no perfil térmico dos componentes, foram realizadas análises complementares com a técnica de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

Figura 29—Curvas DSC do efavirenz e dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



Fonte: autoria própria.

A Tabela 19 apresenta os valores de temperaturas T_{onset} , T_{pico} e entalpia de fusão do efavirenz e suas misturas binárias. Nestas misturas, o valor esperado da entalpia de fusão seria de aproximadamente $19,45 \text{ J.g}^{-1}$, uma vez que a massa do fármaco está reduzida pela metade. O mesmo pode ser esperado para os eventos térmicos dos excipientes.

Tabela 19 –Valores T_{onset} , T_{pico} e entalpia do evento de fusão do efavirenz obtidos nas curvas DSC do estudo de compatibilidade fármaco/excipientes, misturas binárias 1:1.

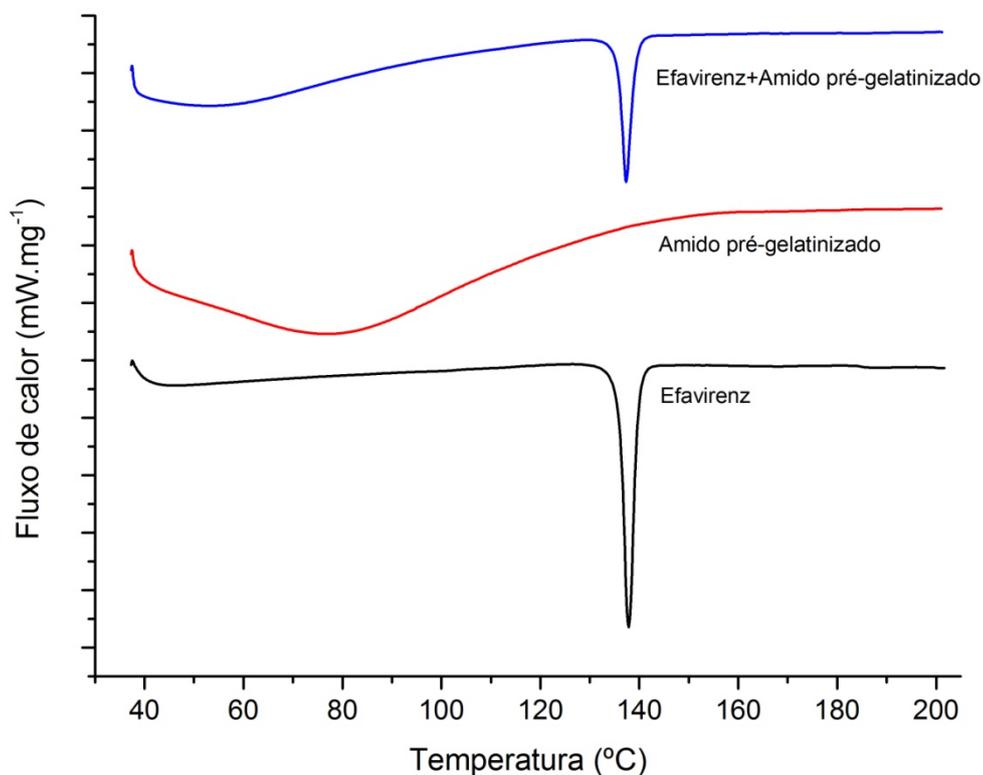
Amostra	T_{onset} DSC (°C)	T_{pico} DSC (°C)	Entalpia de fusão (J.g^{-1})
<i>Fármaco</i>			
<i>Efavirenz</i>	135,9	137,9	38,9
<i>Fármaco:excipiente (1:1)</i>			
<i>Amido pré-gelatinizado</i>	135,9	137,9	20,7
<i>Celulose microcristalina</i>	135,6	137,7	20,8
<i>Crospovidona</i>	135,6	137,3	6,73
<i>Estearato de magnésio</i>	134,2	136,8	16,3
<i>Lactose monohidratada</i>	135,8	137,4	16,7
<i>Manitol</i>	134,3	136,2	13,9
<i>Talco</i>	135,5	137,4	20,4

Fonte: autoria própria.

5.5.1 Efavirenz e amido pré-gelatinizado (AMD)

O amido pré-gelatinizado é utilizado em cápsulas e comprimidos como diluente, aglutinante e desintegrante (ROWE, 2009). A Figura 30 apresenta as curvas DSC do efavirenz, amido pré-gelatinizado e mistura binária entre eles. Na curva DSC da mistura (EFV+AMD) não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{onset} (135,9°C) e T_{pico} (137,9°C) do evento térmico de fusão do fármaco. O valor da entalpia ($\Delta H = 20,7 \text{ J.g}^{-1}$) encontrado para este mesmo evento na mistura apresentou-se reduzido pela metade, o que é justificado por se tratar de uma mistura cuja proporção é 1:1.

Figura 30 – Curvas DSC do efavirenz, amido pré-gelatinizado e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



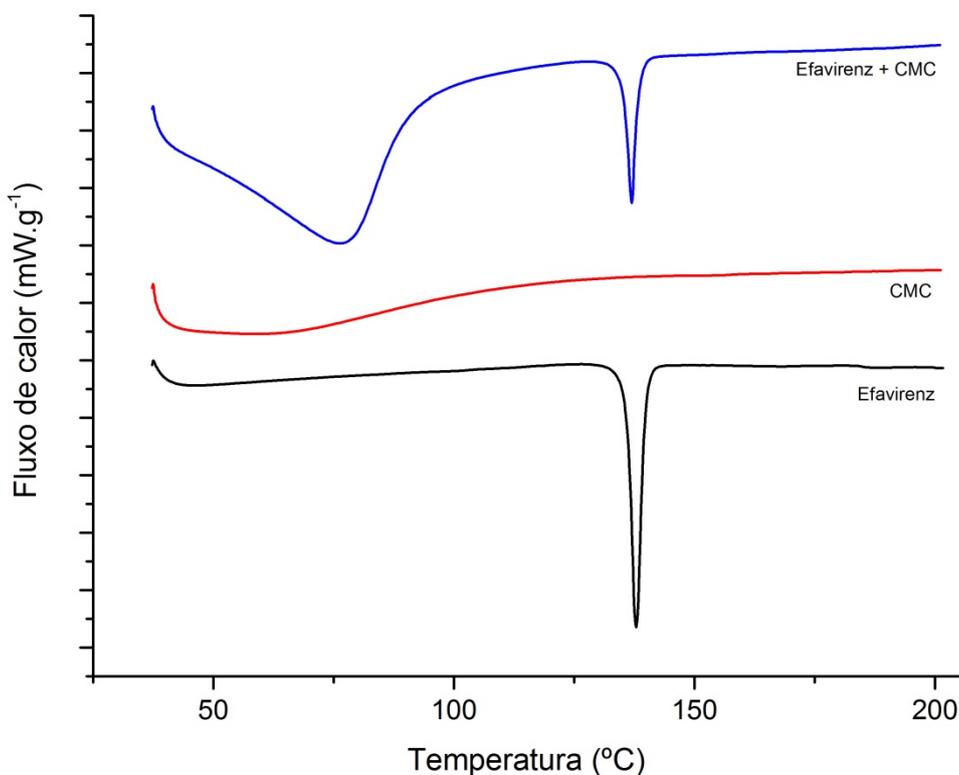
Fonte: autoria própria.

Como não houve incompatibilidade, o amido pré-gelatinizado foi utilizado no desenvolvimento dos lotes experimentais.

5.5.2 Efavirenz e celulose microcristalina (CMC)

A celulose microcristalina 102 é utilizada como aglutinante e diluente na formulação de comprimidos e cápsulas em processos de granulação via úmida ou compressão direta (ROWE, 2009). A Figura 31 apresenta as curvas DSC do efavirenz, celulose microcristalina e mistura binária entre eles. Na curva DSC da mistura (EFV+CMC) não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{onset} (135,58°C) e T_{pico} (137,71°C) do evento térmico de fusão do fármaco. O valor da entalpia ($\Delta H = 20,79 \text{ J.g}^{-1}$) encontrado para este mesmo evento na mistura apresentou-se reduzido pela metade, o que é justificado por se tratar de uma mistura cuja proporção é 1:1.

Figura 31 – Curvas DSC do efavirenz, celulose microcristalina e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



Fonte: autoria própria.

Quando se compara os parâmetros obtidos pela celulose isoladamente, observa-se que os eventos térmicos da mistura binária correspondem ao somatório dos eventos térmicos das substâncias isoladas.

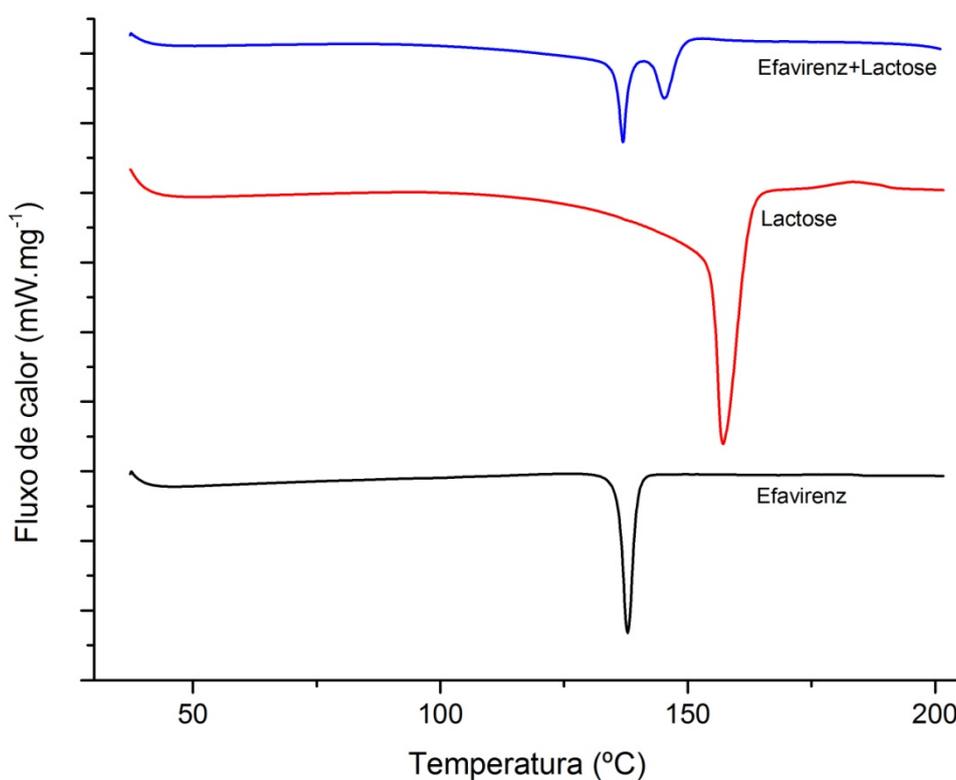
5.5.3 Efavirenz e lactose monohidratada (LAC)

A lactose é um dissacarídeo, utilizado como diluente, que geralmente é composto por 80-90% de α -lactose monohidratada e 10-20% de fase amorfa (ROWE, 2009). A Figura 32 apresenta as curvas DSC do efavirenz, lactose monohidratada e mistura binária entre eles.

Na curva DSC da mistura binária (EFV+LAC) não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{onset} (135,7°C), T_{pico} (137,4°C) e entalpia ($\Delta H=16,8 \text{ J.g}^{-1}$) do evento térmico de fusão do fármaco, no entanto observa-se que a etapa de desidratação da lactose T_{pico} (143,6°C) é antecipada. Esse resultado mostra um possível indicio de interação entre fármaco-excipientes.

Existem inúmeros relatos na literatura de incompatibilidade entre a lactose e princípios ativos farmacêuticos que contêm grupos amino (BHARATE, 2010). A lactose é um dissacarídeo redutor e pode reagir com fármacos pelo mecanismo de Maillard, no qual o grupamento amino do fármaco reage com a hidroxila do excipiente e sucede a eliminação de água.

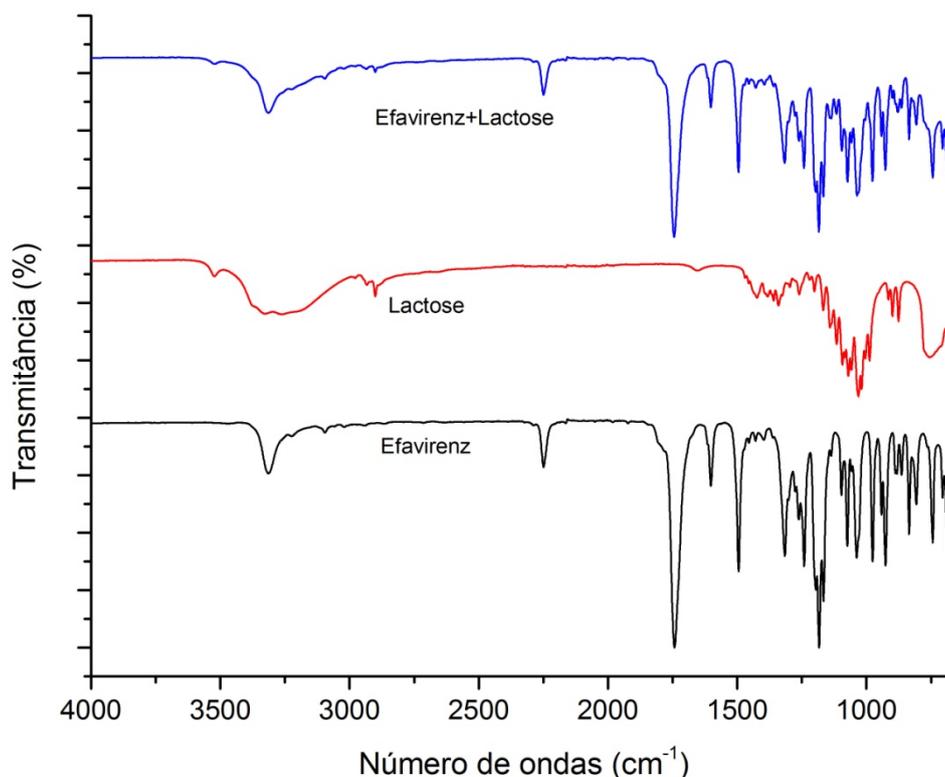
Figura 32 – Curvas DSC do efavirenz, lactose monohidratada e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



Fonte: autoria própria.

Diante dos resultados apresentados pelas curvas DSC, foram realizados ensaios complementares com FTIR para verificar a possível interação ou incompatibilização entre as substâncias (Figura 33).

Figura 33 - Espectros de absorção na região do infravermelho para o efavirenz, lactose monohidratada e mistura binária.



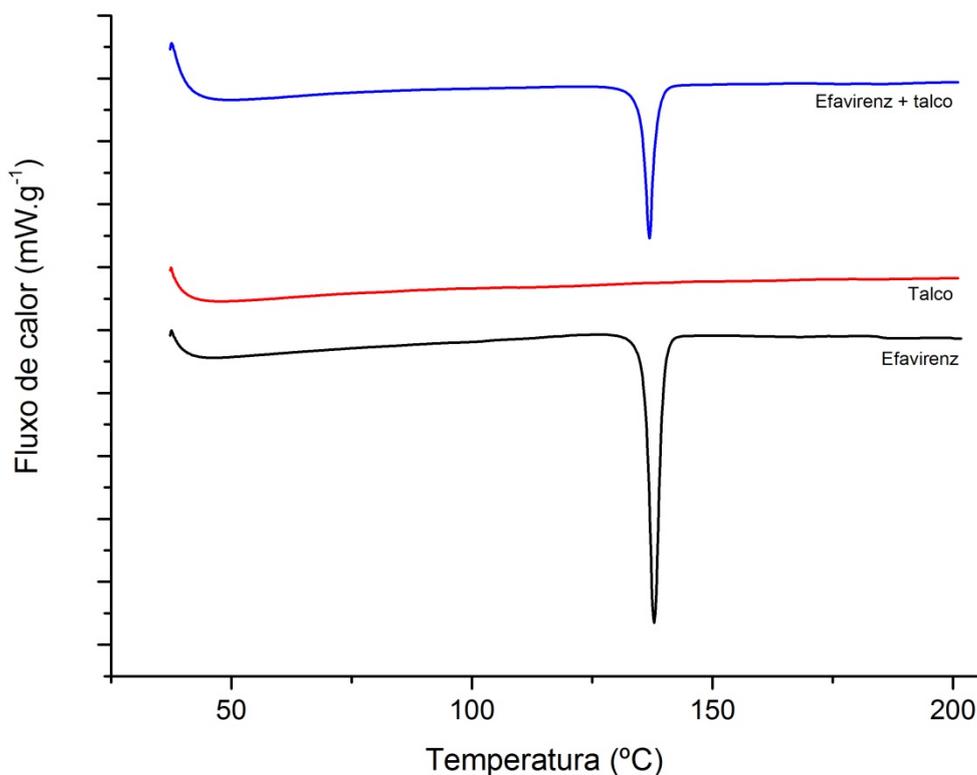
Fonte: autoria própria.

Através da análise dos dados obtidos na espectroscopia na região do infravermelho, não foram observados o deslocamento, nem o surgimento de bandas espectroscópicas, mostrando que não há incompatibilidades.

5.5.4 Efavirenz e talco (TAL)

O talco é muito utilizado como agente antiagregante, ligante, diluente e lubrificante de comprimidos (ROWE, 2009). A Figura 34 apresenta as curvas DSC do efavirenz, talco e mistura binária entre eles. Na curva DSC da mistura binária (EFZ+TAL), não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{onset} (135,5°C) e T_{pico} (137,4°C) correspondente à fusão do fármaco na mistura. O valor da entalpia de fusão ($\Delta H = 20,44 \text{ J.g}^{-1}$) corresponde a metade da entalpia do fármaco isolado, devido à diluição na mistura binária.

Figura 34 – Curvas DSC do efavirenz, talco e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



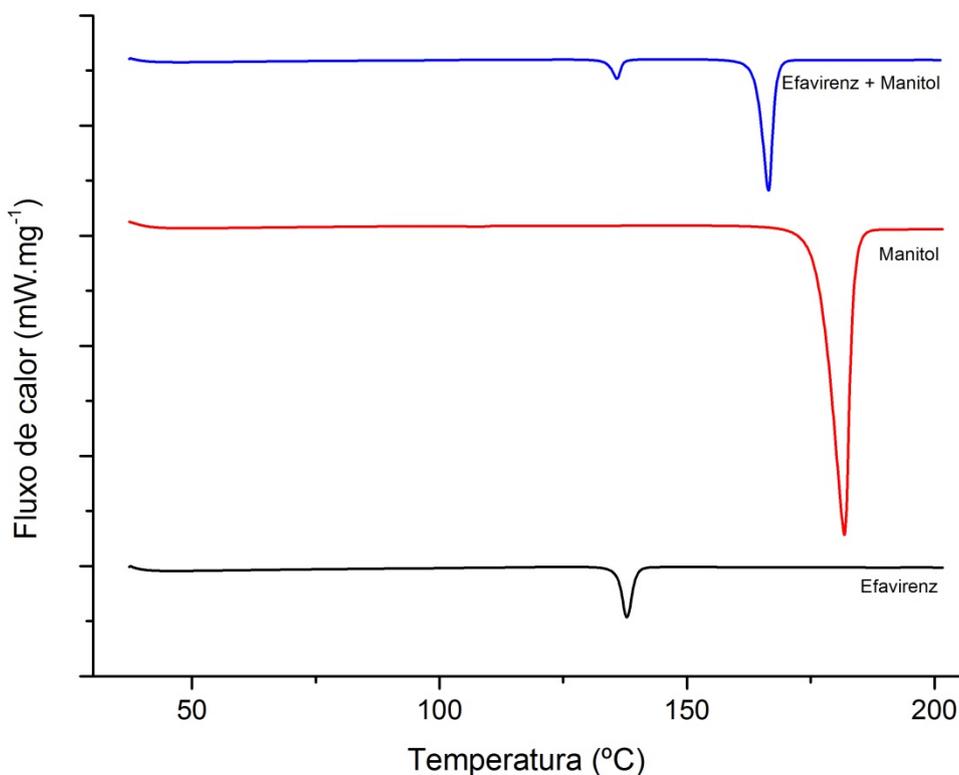
Fonte: autoria própria.

Da mesma forma que em outros estudos, que avaliaram o comportamento térmico deste excipiente em misturas binárias, não foi detectada a ocorrência de incompatibilidades com o fármaco (TITA, 2011).

5.5.5 Efavirenz e manitol (MAN)

O manitol é utilizado em formulações farmacêuticas como diluente na concentração de 10 a 90% (ROWE, 2009). A Figura 35 apresenta as curvas DSC do efavirenz, manitol e mistura binária entre eles. Na curva DSC da mistura binária foram encontrados valores de T_{onset} (134,3°C) e T_{pico} (136,2°C) abaixo do esperado. O valor encontrado para a entalpia de fusão do fármaco ($\Delta H = 13,9 \text{ J.g}^{-1}$) também se mostrou menor do que o valor esperado ($\Delta H = 19,5 \text{ J.g}^{-1}$).

Figura 35 – Curvas DSC do efavirenz, manitol e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



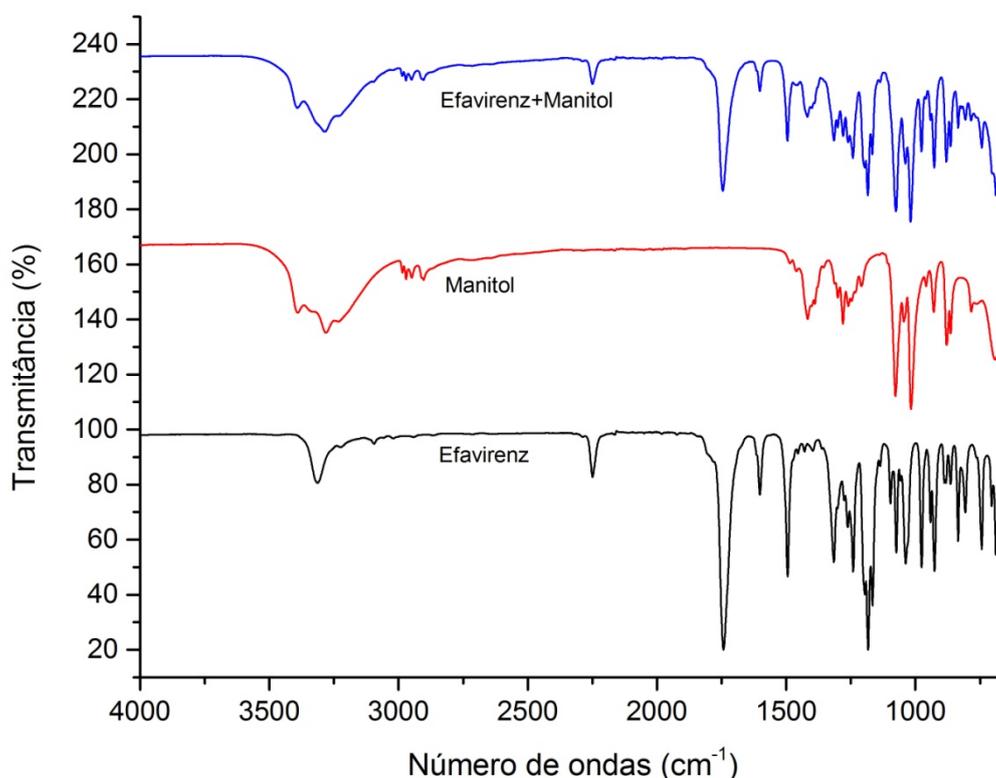
Fonte: autoria própria.

O mesmo comportamento térmico foi observado com o evento de fusão do manitol na mistura binária. O valor encontrado para o evento endotérmico T_{pico} (165,8°C) também se mostrou menor do que o esperado da entalpia de fusão da substância isolada (167,8°C). As mudanças observadas no perfil térmico do efavirenz nas curvas DSC, como o deslocamento do pico endotérmico de fusão dos compostos, fato demonstrado pelos valores de T_{pico} e entalpia, não mostram necessariamente a incompatibilidade do efavirenz com o manitol, mas demonstram a ocorrência de uma forte interação entre ambos em função do aquecimento.

De acordo com Bharate, as interações fármaco-excipiente do manitol vêm sendo atribuídas à cristalinização contínua deste excipiente em um sistema que inicialmente é parcialmente cristalino (BHARATE, 2010).

Dessa forma, foram realizados ensaios complementares com FTIR para verificar a possível interação ou incompatibilização entre as substâncias (Figura 36).

Figura 36 - Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, manitol e mistura binária.



Fonte: autoria própria.

Não foi possível observar deslocamentos de bandas, nem o surgimento de novas nos espectros na região do infravermelho para a mistura efavirenz/manitol. Dessa forma, como não houve incompatibilidade, o manitol foi utilizado na formulação como diluente.

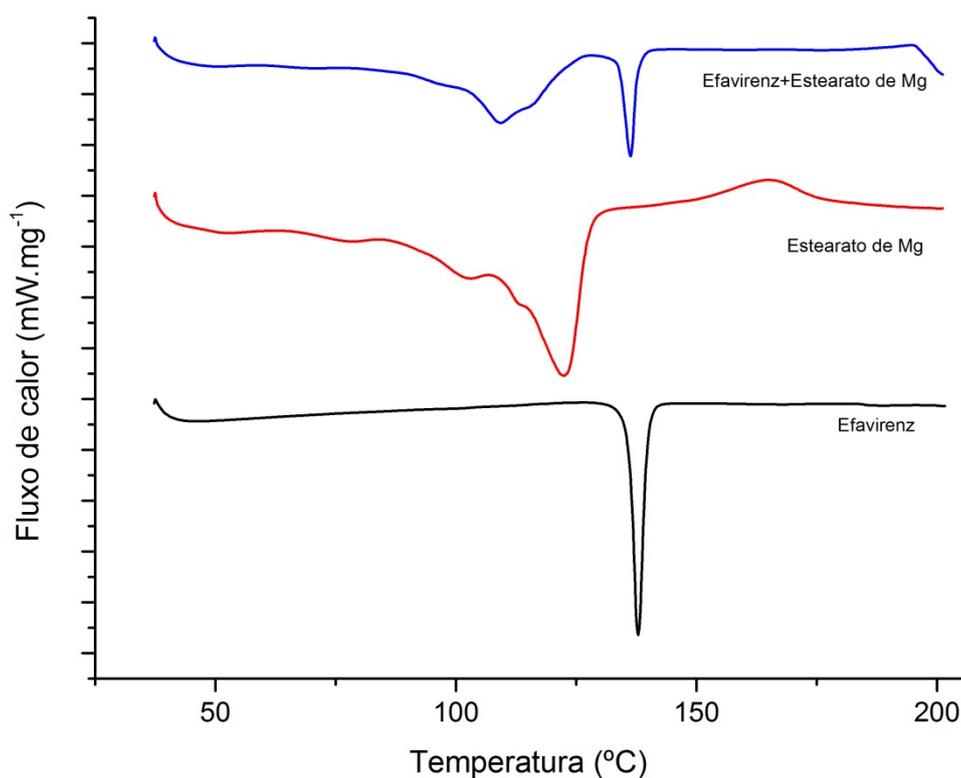
5.5.6 Efavirenz e estearato de magnésio (EST)

O estearato de magnésio é usado em formas farmacêuticas em baixas concentrações (0,25 a 5% p/p), e pode ser utilizado para retardar a dissolução em produtos de liberação controlada (ROWE, 2009). A Figura 37 apresenta as curvas DSC do efavirenz, estearato de magnésio e mistura binária entre eles. Na curva DSC da mistura binária, foram encontrados valores de T_{onset} (134,2°C) e T_{pico} (136,8°C) abaixo do esperado. O valor encontrado para a entalpia de fusão do fármaco ($\Delta H = 16,4 \text{ J.g}^{-1}$) também se mostrou menor do que o valor esperado ($\Delta H = 19,5 \text{ J.g}^{-1}$).

De acordo com Bharate, há uma numerosa série de incompatibilidades entre estearato de magnésio e substâncias farmacêuticas ativas. Uma das propostas de mecanismo de

interação diz respeito à presença de óxidos de magnésio como impurezas, que pode catalizar reações de degradação por criar um meio alcalino ao entrar em contato com umidade (BHARATE, 2010).

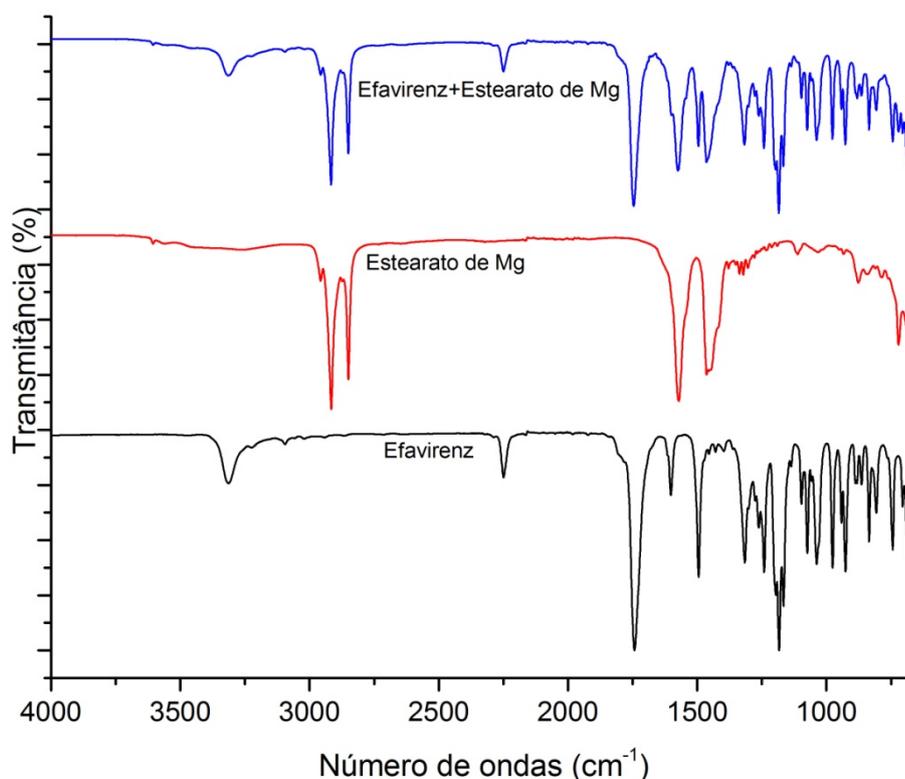
Figura 37 – Curvas DSC do efavirenz, estearato de magnésio e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).



Fonte: autoria própria.

Dessa forma, como os resultados por DSC sugerem que existe uma interação entre efavirenz e estearato de magnésio, exames complementares foram realizados por FTIR para confirmar a forte interação ou possível incompatibilidade (Figura 38).

Figura 38 - Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, estearato de magnésio e mistura binária.



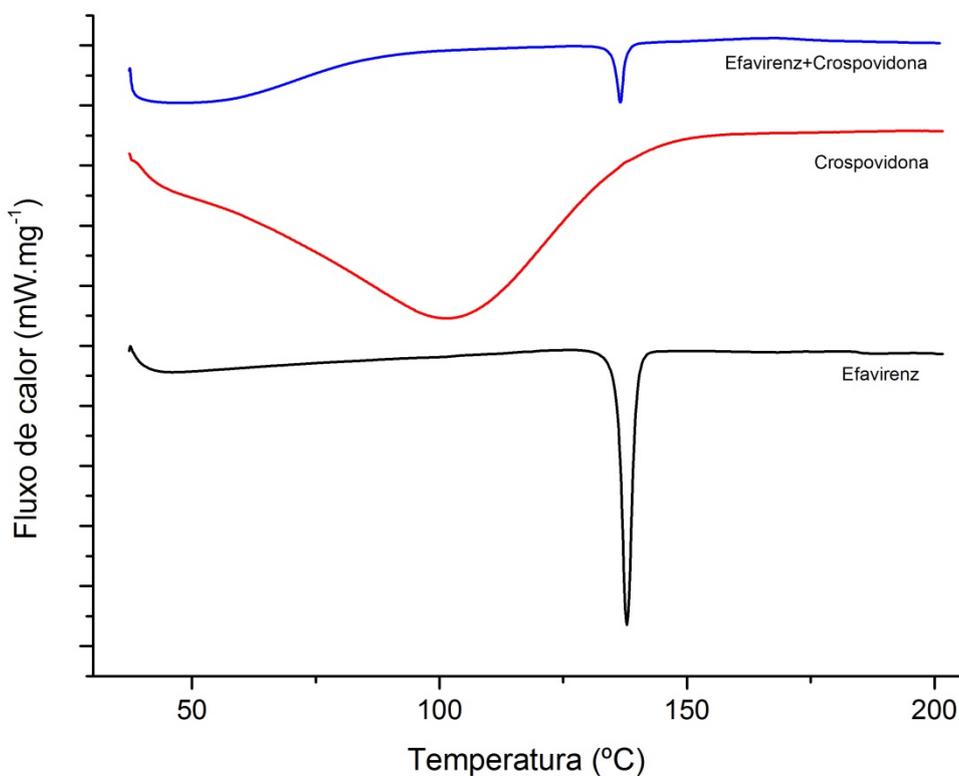
Fonte: autoria própria.

Os espectros na região do infravermelho foram registrados para a mistura binária efavirenz/estearato de magnésio, no entanto não foi possível observar deslocamentos de bandas, nem surgimento de novas, por isso não se considerou uma incompatibilidade.

5.5.7 Efavirenz e crospovidona (CRO)

A crospovidona é um polímero insolúvel sintético empregado como desintegrante para produção de comprimidos e cápsulas, e possui uma grande capacidade de hidratação e intumescimento (ROWE, 2009). A Figura 39 apresenta as curvas DSC do efavirenz, crospovidona e mistura binária entre eles. Na mistura binária fármaco-excipiente, a entalpia de fusão do efavirenz ($\Delta H = 6,7 \text{ J.g}^{-1}$) foi muito inferior ao valor esperado ($\Delta H = 19,5 \text{ J.g}^{-1}$), sem variações no T_{onset} ($135,6 \text{ }^\circ\text{C}$) e T_{pico} ($137,3 \text{ }^\circ\text{C}$).

Figura 39 – Curvas DSC do efavirenz, crospovidona e mistura binária, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50mL.min⁻¹).

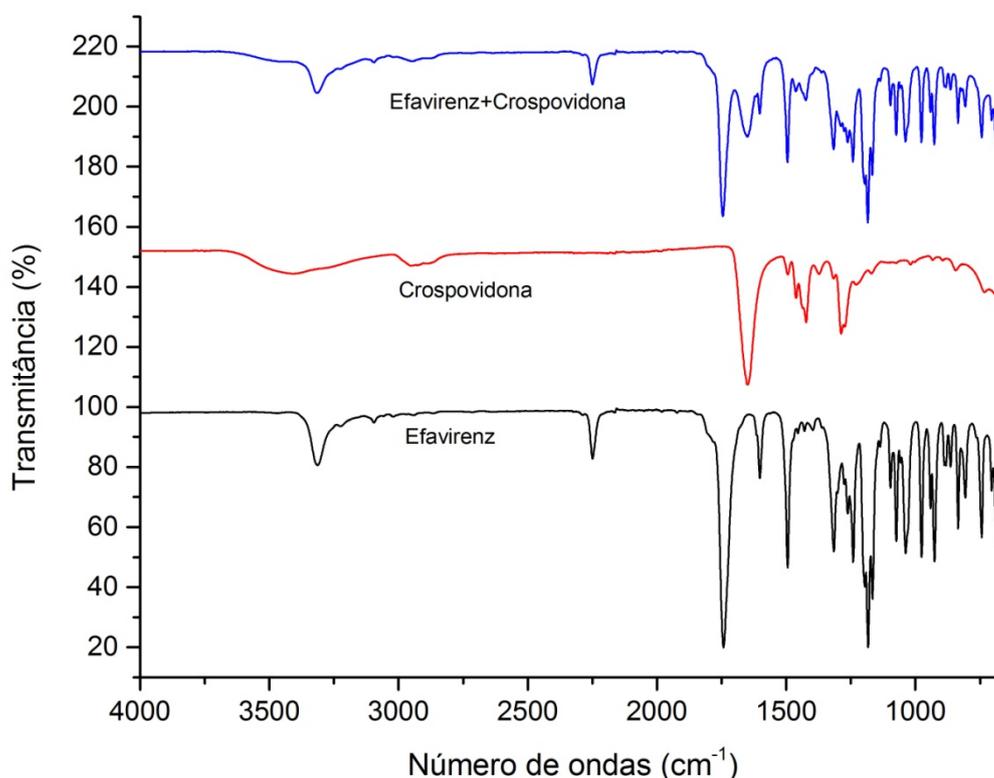


Fonte: autoria própria.

A discrepância entre os valores obtidos e os valores esperados na entalpia indica uma possível interação fármaco-excipientes influenciada pelo aumento da temperatura. A variação de calor deixou quase inexistente o pico de fusão do efavirenz. Uma das hipóteses é que após a fusão da crospovidona, pode ter ocorrido solubilização parcial do efavirenz, o que justificaria a diminuição da entalpia de fusão do fármaco.

Dessa forma, foram realizados ensaios complementares por FTIR para verificar a possível interação ou incompatibilidade entre as substâncias (Figura 40).

Figura 40 - Espectros de absorção na região do infravermelho para o EFZ, crospovidona e mistura binária.



Fonte: autoria própria.

Os espectros na região do infravermelho foram registrados para a mistura binária efavirenz/estearato de magnésio, no entanto não foi possível observar deslocamentos de bandas, nem o surgimento de novas.

A partir desses resultados é plausível afirmar que ocorrem interações entre efavirenz e crospovidona em temperaturas elevadas, mas não existem indícios de incompatibilidade fármaco-excipiente.

5.6 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO

Após a escolha do melhor sistema binário (EFZ:βCD) pelos resultados obtidos na caracterização físico-química e custo operacional, foram selecionados os excipientes farmacêuticos através do estudo de compatibilidade fármaco-excipiente, que irão compor a formulação.

Para avaliar a influência do diluente na desintegração do comprimido orodispersível, foi realizado um teste de *screening* inicial para selecionar o melhor diluente (amido pré-

gelatinizado, celulose microcristalina e lactose monohidratada). Foram preparados três lotes experimentais que diferenciavam quanto à presença do diluente na mesma concentração, conforme Tabela 20.

Tabela 20 – Influência dos diluentes na formulação.

Formulação	F₁	F₂	F₃
Sistema Binário (correspondente a 50 mg de EFV)	231,8	231,8	231,8
Celulose Microcristalina	83,2	-	-
Lactose Monohidratada	-	83,2	-
Amido pré-gelatinizado	-	-	83,2
Manitol	70,0	70,0	70,0
Crospovidona	100,0	100,0	100,0
Estearato de Magnésio	10,0	10,0	10,0
Talco	5,0	5,0	5,0
Peso total (mg)	500,0	500,0	500,0

Fonte: autoria própria.

A tabela 21 apresenta os resultados encontrados pelo *screening* inicial.

Tabela 21 – Resultados obtidos do *screening* inicial do teste de desintegração do COD.

Formulações	Desintegração (s)
F ₁	24,0 ±3
F ₂	134,0 ±4
F ₃	103,0 ±6

Fonte: autoria própria.

De acordo com os resultados do *screening* inicial, foi observado que a formulação F1 apresentou o menor tempo de desintegração. Dessa forma, a celulose microcristalina foi utilizada como diluente no desenvolvimento do planejamento quantitativo dos 05 (cinco) lotes experimentais.

5.6.1 Desenho experimental

Os resultados obtidos para a dureza, desintegração e friabilidade dos 05 (cinco) lotes preparados no estudo encontram-se na Tabela 22.

Tabela 22 - Planejamento fatorial 2² do comprimido orodispersível (COD) de EFZ.

Lote	Desintegrante	Diluyente	Dureza	Friabilidade	Desintegração
Experimental	(mg)	(mg)	(kgf)	(%)	(s)
1	-1,00000	-1,00000	2,52	0,39	15
2	1,00000	-1,00000	3,45	0,87	20
3	-1,00000	1,00000	3,85	0,37	36
4	1,00000	1,00000	3,37	0,40	21
5 (Ponto Central)	0,00000	0,00000	3,50	0,53	22
6	-1,00000	-1,00000	3,35	0,64	14
7	1,00000	-1,00000	3,20	1,00	17
8	-1,00000	1,00000	4,37	0,40	36
9	1,00000	1,00000	3,37	0,26	20
10 (Ponto Central)	0,00000	0,00000	3,10	0,38	20
11	-1,00000	-1,00000	3,20	0,27	15
12	1,00000	-1,00000	3,20	0,80	17
13	-1,00000	1,00000	4,20	0,45	36
14	1,00000	1,00000	3,40	0,26	20
15 (Ponto Central)	0,00000	0,00000	3,40	0,40	22

Fonte: autoria própria.

5.6.2 Dureza

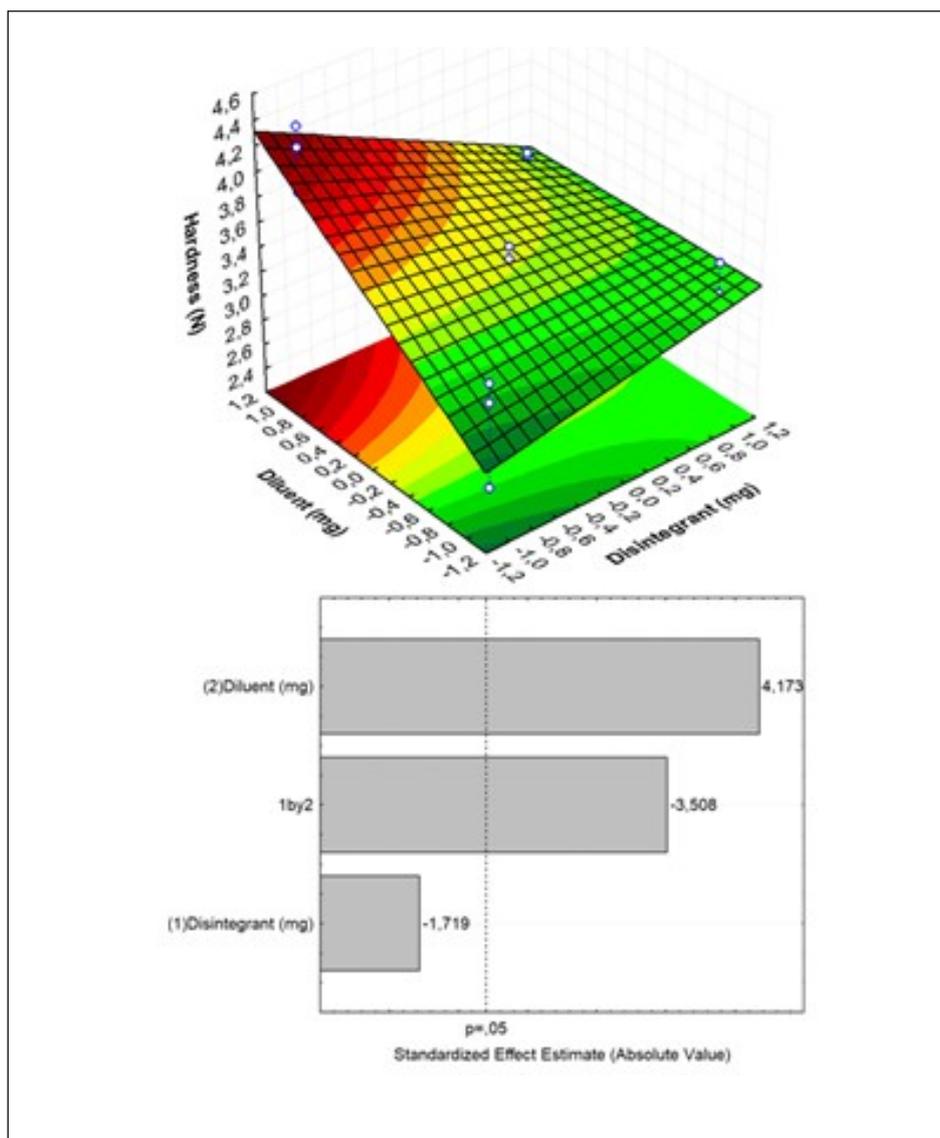
A dureza de um comprimido é uma indicação de sua resistência ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Os comprimidos devem ser capazes de resistir à ruptura provocadas por quedas ou fricção nas condições de armazenamento, manuseio e transporte, no entanto, comprimidos com elevada dureza podem apresentar problemas na desintegração ou dissolução (BRASIL, 2010; LEE, 2008; SAROHA, 2013).

Ao analisar o gráfico de superfície de resposta (Figura 41), verificou-se que um aumento de X1 (% de manitol), a um baixo nível de desintegrante (X2), levou a um aumento acentuado de Y1 (dureza) de 2,52 kgf para 4,37 kgf. Isso pode ser explicado porque o manitol forma ligações de hidrogênio entre os pós, aumentando-se a dureza dos comprimidos. Já com um nível alto de desintegrante não foi observado um aumento significativo, pois há uma redução no % de celulose microcristalina (CM) na formulação para que o peso final se

mantenha constante. A CM compactada tem a propriedade de formar fortes ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila presentes na molécula. Portanto, devido a sua natureza coesiva, uma redução do CM na formulação irá contribuir para a redução da dureza, pois este excipiente tem a propriedade de sofrer deformação plástica durante a compressão e estabelecer ligações interparticulares durante a consolidação, favorecendo a formação de comprimidos de alta dureza (THOORENS, 2014).

Diante do exposto, observa-se neste experimento que variações de X1 apresentam maior impacto na dureza de COD do que X2. O efeito positivo de X1 foi um fator determinante para Y1. Isso tornou possível a obtenção de comprimidos com resistência mecânica adequada sob pressão mínima. Além disso, de acordo com o gráfico de Pareto, observa-se que o manitol tem um efeito significativo positivo na dureza do comprimido. A interação entre os dois componentes apresentam um efeito negativo, provocando uma redução na força de esmagamento.

Figura 41 – Superfície de resposta e gráficos de Paretos para avaliação das variáveis dependentes sobre a dureza dos COD's de efavirenz 50 mg.



Fonte: autoria própria.

5.6.3 Friabilidade

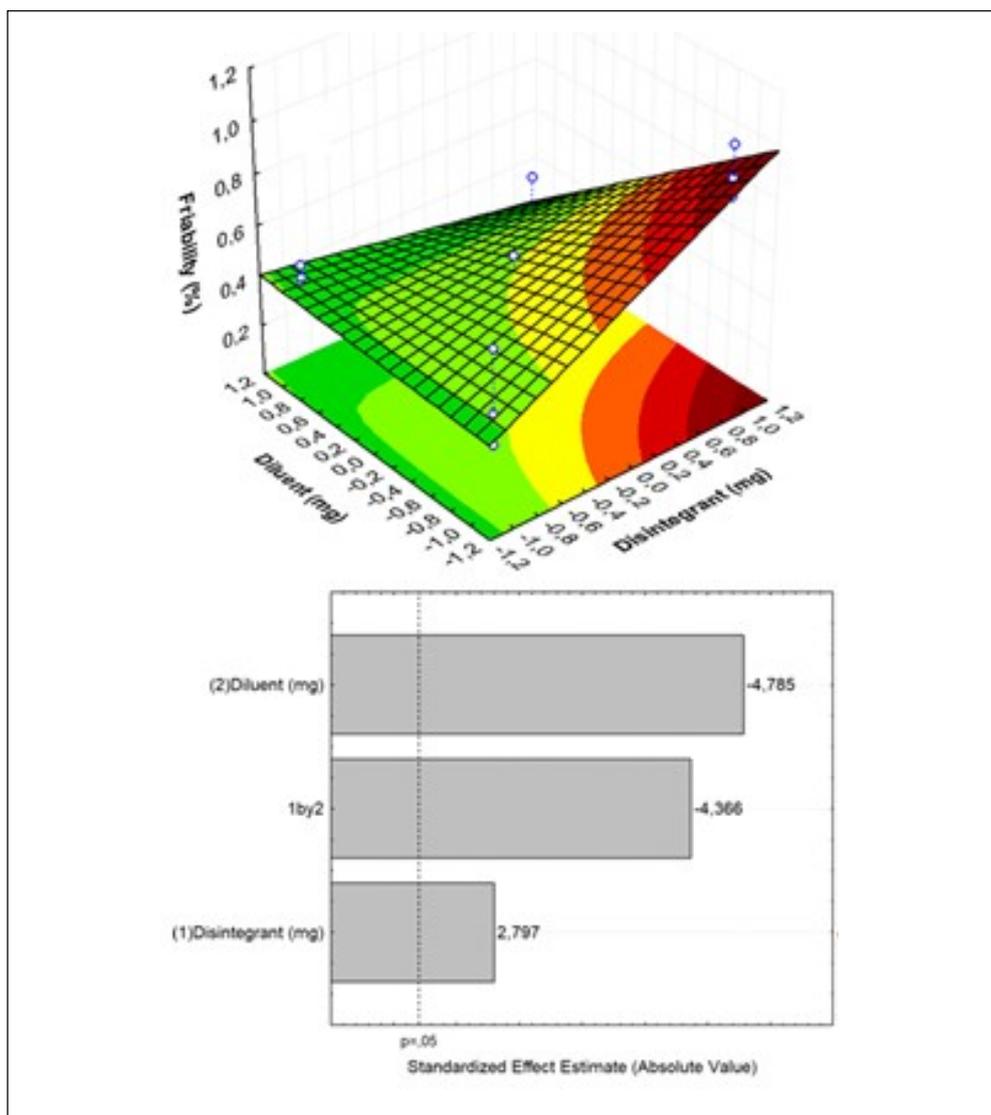
A friabilidade é a tendência de um comprimido perder massa devido à abrasão, fricção ou choque mecânico (SINKA, 2004). A alta friabilidade leva a inaceitáveis perdas no conteúdo do comprimido durante o processamento, armazenamento e manuseio. Além disso, pode haver perda do potencial terapêutico devido à administração de subdoses e danos aos comprimidos, gerando dúvidas nos pacientes quanto à qualidade do produto. De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª ed., os comprimidos passam no teste se apresentarem perda igual ou inferior a 1,5% de seu peso (BRASIL, 2010).

A variação de X1 com nível baixo de X2 não influencia diretamente a friabilidade, no entanto com um nível alto de X2, há uma redução na perda de massa, pois uma maior concentração de manitol irá reduzir a friabilidade devido as suas propriedades aglutinantes (Figura 42). Nas variações de X2 há uma alteração significativa na perda de massa das formulações. Verifica-se que com um aumento de X2, com nível baixo de X1, há um aumento acentuado de Y2 (friabilidade), pois estas variações provocam reduções nos percentuais de manitol, causando um aumento na perda de massa. De forma contrária, com um nível alto de X1, o aumento de X2 não aumenta a friabilidade, pois o manitol em maior proporção funciona como agente aglutinante tendo o poder de agregar substâncias.

Como foi observado no esmagamento, a concentração de manitol desempenha um papel importante no aumento da resistência mecânica do comprimido, reduzindo-se a perda de massa. Todas as formulações apresentaram comprimidos com friabilidade satisfatória, independente dos fatores dos níveis.

O gráfico de Pareto mostra que o manitol reduz a perda de massa dos comprimidos (efeito negativo) e a crospovidona, aumenta a friabilidade (efeito positivo). A interação entre os dois componentes apresenta um efeito negativo, provocando uma redução na perda de massa, o que é satisfatório para a formulação (Figura 42).

Figura 42 – Superfície de resposta e gráficos de Paretos para avaliação das variáveis dependentes sobre a friabilidade dos COD's de efavirenz 50 mg.



Fonte: autoria própria.

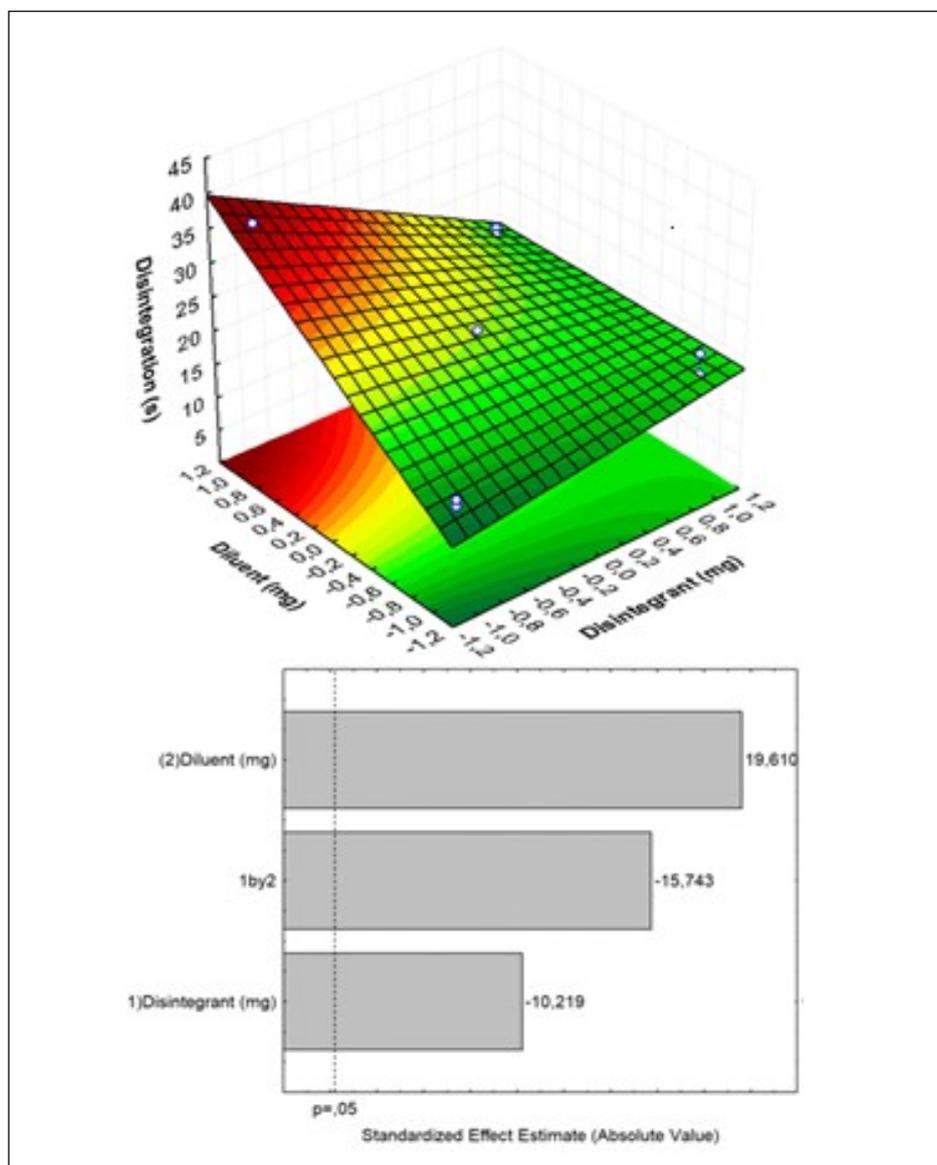
5.6.4 Desintegração

Os superdesintegrantes aceleram a desintegração dos comprimidos devido a sua capacidade de absorver uma grande quantidade de água quando expostos a um ambiente aquoso. O efeito combinado do inchaço e absorção de água resulta na quebra dos comprimidos e, portanto, desintegração (SHARMA, 2012; VIMAL, 2013). De acordo com a *United States Pharmacopeia* (USP, 2014) para um comprimido ser considerado orodispersíveis deverá desintegrar-se em até 45s. Dessa forma, todas as formulações propostas passaram no teste (Tabela 22).

A superfície de resposta mostra o efeito de X1 (% manitol) e X2 (% crospovidona) e suas interações Y3 (desintegração). Observa-se um aumento do tempo de desintegração proporcional ao incremento de X1 com um nível baixo de X2 (desintegrante). Tal fato pode ser atribuído ao aumento da dureza com o aumento no % de enchimento do manitol. Resultados semelhantes foram observados na literatura (SANOVA, 2013), no qual um aumento da resistência ao esmagamento prolongou o tempo de desintegração; isso ocorre, pois com o aumento da dureza haverá uma redução na penetração de líquidos na formulação, o que retardará o tempo de desintegração. O efeito não foi evidenciado com um nível alto de X2, variando-se pouco o tempo de desintegração, pois a maior concentração de desintegrante contrabalanceou o aumento da dureza provocada pelo manitol (Figura 43).

Além disso, o manitol apresentou efeito positivo na desintegração do comprimido e o desintegrante efeito negativo, reduzindo-se o tempo de desintegração. A interação entre os dois componentes contribuem para uma redução no tempo de desintegração, o que é ideal para comprimidos orodispersíveis.

Figura 43 – Superfície de resposta e gráficos de Paretos para avaliação das variáveis dependentes sobre a desintegração dos COD's de efavirenz 50 mg.

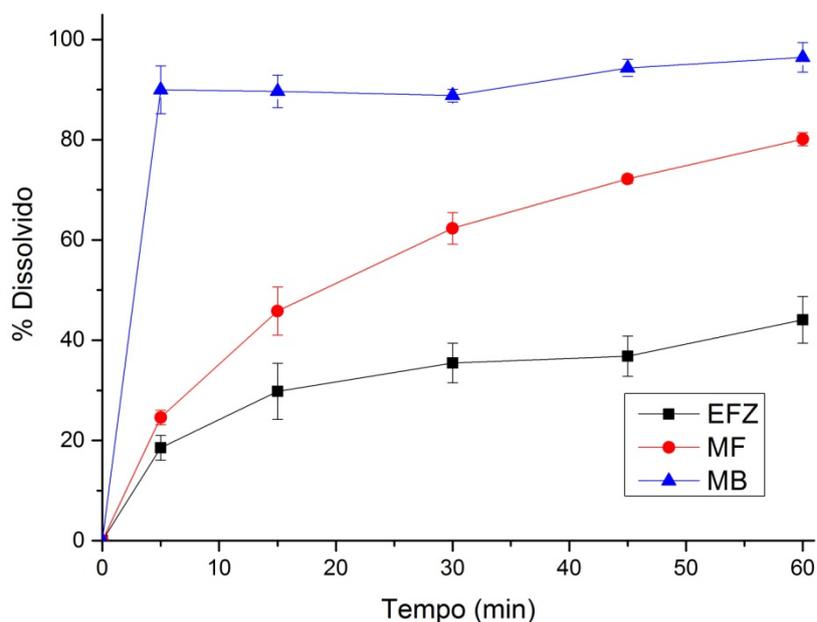


Fonte: autoria própria

5.6.5 Dissolução in vitro

Os perfis de dissolução do efavirenz e mistura binário EFZ: β CD em água purificada estão representados na Figura 44. Como pode ser observado não ocorreu a dissolução completa do efavirenz na forma de cristais, após o período total do ensaio. No entanto, a misturabinária obtida por pela técnica de co-evaporação com a β CD incrementou significativamente as propriedades de solubilidade e dissolução do fármaco.

Figura 44 - Perfil de dissolução do efavirenz (EFZ), mistura física (MF) e mistura binária (MB).

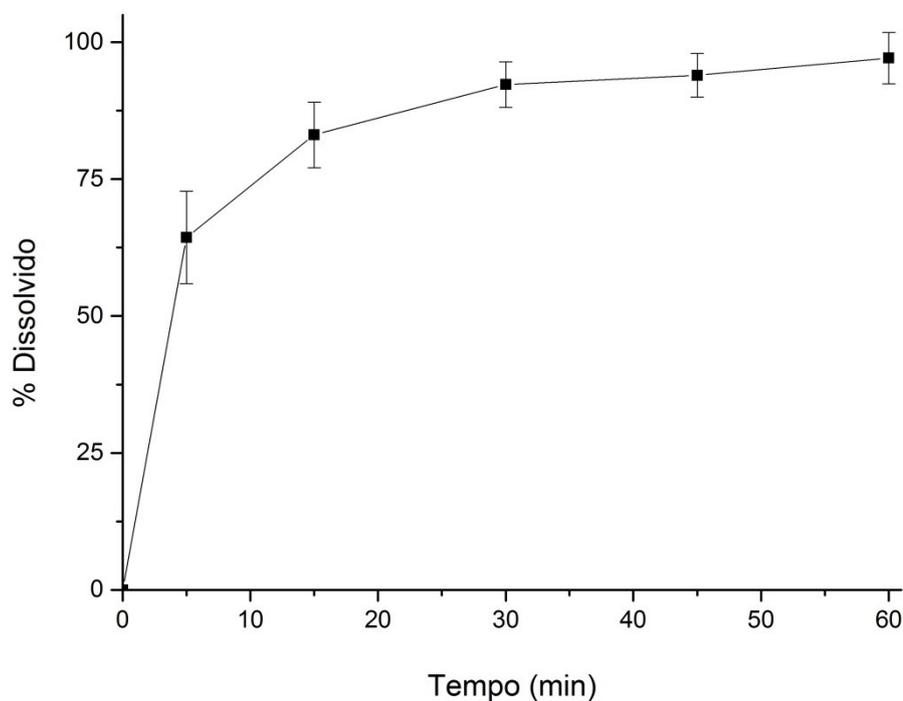


Fonte: autoria própria.

Este incremento no teor dissolvido de EFZ e na velocidade de dissolução podem ser atribuídos à redução da tensão interfacial entre o efavirenz e o meio de dissolução, promovida pela β CD. Outro aspecto que deve ser observado é a ação solubilizante local das ciclodextrinas, ao nível do microambiente da camada hidrodinâmica que se forma após a rápida dissolução das ciclodextrinas que ocorre na fase inicial do processo de dissolução provocando um aumento da solubilidade e/ou molhabilidade do efavirenz. A interação da molécula hóspede com os grupos exteriores das ciclodextrinas são fatores que influenciam bastante na dissolução das misturas físicas, devido ao atrito mecânico entre os compostos, favorecendo a solubilização, conforme já descrito na literatura (PAL, 2018). A soma destes fatores propiciou um incremento de dissolução dos produtos co-evaporados, com mais de $89 \pm 4,7\%$ de teor dissolvidos em 5 minutos para o sistema binário EFZ: β CD, contra os $18 \pm 2,48\%$ do fármaco isolado.

A Figura 45 mostra o perfil de dissolução da formulação (lote 5) com o aumento significativo da velocidade de dissolução do efavirenz, que pode ser atribuído à formulação orodispersível, à complexação com a β CD, à diminuição da tensão superficial devido às propriedades molhantes da β -ciclodextrina e a redução da cristalinidade do composto, obtido pela técnica de co-evaporação.

Figura 45 - Perfil de dissolução do comprimido orodispersível (ODT) – Lote 5.



Fonte: autoria própria.

Em menos de 15 minutos, o teor de fármaco dissolvido alcançou mais de 83%, podendo esta formulação ser considerada de liberação “*flash*” (instantânea) para fármacos de baixa solubilidade em água, que foi incrementada pela obtenção do sistema binário (STEPNIAK, 2017; PAL, 2018).

5.7 CONTROLE DE QUALIDADE DA FORMULAÇÃO

A Tabela 23 apresenta os valores dos testes físico-mecânicos e físico-químicos. Os resultados das análises de controle de qualidade aplicadas aos produtos desenvolvidos seguiram as recomendações gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª ed. e *United States Pharmacopeia* 37th edição (BRASIL, 2015; USP, 2014).

Tabela 23- Resultados obtidos dos testes físico-mecânicos e físico-químicos dos lotes experimentais.

Análise	Especificação	Lotes experimentais				
		L1	L2	L3	L4	L5
Peso Médio ^a	500mg ± 5,0% (525 - 475mg)	520±3,14	505,9±1,60	504,7±1,57	499,2±1,8	507,5±0,86
Dureza (N) ^a	Informativo	3,02±0,44	3,28±0,14	4,14±0,26	3,38±0,01	3,33±0,20
Friabilidade ^a	Máx. 1,5%	0,43±0,18	0,89±0,10	0,40±0,04	0,30±0,08	0,43±0,08
Desintegração ^b	Máx. 45 s	14'	18'	36'	20'	21'
Teor ^a	90-110%	96,8±4,7	97,5±2,8	96,0±2,3	95,8±3,8	101,5±2,4

^a Especificações de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

^b Especificações de acordo com a United States Pharmacopeia (USP) 37th edição.

Fonte: autoria própria.

Os resultados do peso médio dos dois lotes desenvolvidos encontram-se dentro das especificações farmacopeicas, conforme mostra a tabela 5, no entanto observa-se que o lote L1, encontra-se com uma variação de peso maior do que os demais. Sugere-se que seja devido ao manitol (diluente) que possui um fluxo pobre, o que prejudica o escoamento dos pós.

Os resultados dos tempos de desintegração foram comparados às especificações da *United States Pharmacopeia* (USP) 37th edição, que determina o tempo máximo de 45 s para comprimidos orodispersíveis (USP, 2014). Todos os lotes desenvolvidos no laboratório encontram-se dentro das especificações da Farmacopeia Americana, como mostra a Tabela 23.

O teor do EFZ foi calculado de acordo com o método da Farmacopeia Brasileira 5ª ed., e determinou que o lote 5 apresentou o melhor teor de fármaco. As análises foram realizadas segundo a equação da reta obtida ($y = 0,1026x + 0,0014$) com coeficiente de correlação linear = 0,9994.

Diante dos resultados apresentados, o lote 5 mostrou os melhores resultados, pois apresentou um bom tempo de desintegração com dureza satisfatória e o melhor teor dentre as formulações propostas.

6 CONCLUSÃO

Nos estudos de pré-formulação, foram obtidos complexos de inclusão por diferentes técnicas de secagem: co-evaporação, liofilização e secagem por evaporação, as quais foram caracterizadas por ensaios de solubilidade, análise térmica (DSC e TG), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e Raios-X. Os ensaios de difração de raios-X e calorimetria exploratória diferencial demonstraram que a redução da cristalinidade dos sistemas proporcionaram um incremento na solubilidade do fármaco.

Os estudos de degradação forçada do efavirenz mostraram que o fármaco é susceptível à degradação em solução alcalina e sob ação da luz, apresentando estabilidade em meio ácido e a temperaturas elevadas (60°C). Os complexos obtidos comprovaram aumentar a fotoproteção do fármaco quando complexado com β -ciclodextrinas. Dentre as técnicas de secagem, a escolhida para compor a formulação foi a co-evaporação, devido aos custos operacionais reduzidos e por apresentar incrementos de solubilidade e fotoestabilidade com pouca diferença significativa, quando comparado com as demais técnicas.

No estudo de compatibilidade fármaco-excipientes, as misturas binárias entre o EFZ com os adjuvantes (talco, celulose microcristalina e amido) não apresentaram quaisquer indícios de incompatibilidade. Já as misturas EFZ com manitol, estearato de magnésio, crospovidona e lactose monohidratada interagiram em altas temperaturas, no entanto, análises realizadas no FTIR não apresentaram nenhum deslocamento, nem surgimento de bandas significativas.

No desenvolvimento farmacotécnico, o tempo de desintegração, a dureza e a friabilidade dos comprimidos foram otimizados, controlando-se os componentes da formulação como o diluente (manitol, X1) e o superdesintegrante (crospovidona, X2), desenvolvendo uma formulação de qualidade. Neste estudo, observou-se que concentrações reduzidas de manitol diminuem a dureza e o tempo de desintegração das formulações. Já o uso do superdesintegrante foi positivo para a desintegração das formulações, tendo em vista que todas atenderam as especificações determinadas pela USP 37th.

Avaliando-se os parâmetros apresentados, pode-se concluir que a formulação que apresentou tempo de desintegração satisfatório, com boa friabilidade, dureza e teor foi o L5. Essa forma farmacêutica desenvolvida poderá representar uma grande contribuição para o Programa DST-AIDS, podendo ser utilizada futuramente como uma alternativa terapêutica para pacientes pediátricos soropositivos, após a realização de estudos farmacocinéticos e de estabilidade da forma farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- ABARCA, R.; RODRIGUEZ, F.J.; GUARDA, A.; GALOTTO, M.J.; BRUNA, J.E. Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. **Food Chemistry**, v. 196, p. 968-975, 2016.
- ABDELBARY, A.; ELSHAFFEEY, A.H.; ZIDAN, G. Comparative effects of different cellulosic-based directly compressed orodispersible tablets on oral bioavailability of famotidine. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, p. 799-806, 2009.
- AHMED, I.; ABOUL-EINIEN, M. In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, p. 58-68, 2007.
- ALMOND, L. M.; HOGGARD, P. G.; EDIRISINGHE, D.; KHOO, S. H.; BACK, D. J. Intracellular and Plasma Pharmacokinetics of Efavirenz in HIV-infected Individuals. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, n.4, p.738-44, 2005.
- ALSANTE, K.M.; ANDO, A.; BROWN, R. The role of degradant profiling in active pharmaceutical ingredients and drug products. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 1, p. 29-37, 2007.
- ALVES, R.M.V.; JAIME, S.B.M.; GONÇALVES, M.P.; SUZUKI, P.W. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, p. 169-180, 2008.
- ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. L. R.; FIGUEIREDO, C. B. M.; VIEIRA, A. C. C.; FONTES, D. A. F.; SILVA, E. R.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. **Carbohydrate Polymers**, v. 104, p. 166-174, 2014.
- ALVES-SILVA, I.; SÁ-BARRETO, L.C.L.; LIMA, E.M.; CUNHA-FILHO, M.S.S. Preformulation studies of itraconazole associated with benzimidazole and pharmaceutical excipients. **Thermochimica Acta**, v. 575, p. 29-33, 2014.
- AULTON, M.E. (2016) *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 4ªed Artemd, Porto Alegre.
- BAERTSCHI, S.W. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation* by Taylor & Francis Group, LLC, 496p, 2005.
- BAZIN, G.R.; GASPAR, M.C.S.; MENDES, C.C.; OLIVEIRA, C.P.; CARDOSO, C.A.A. Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 4, p. 687-702, 2014.
- BHARATE, S. S.; BHARATE, S. B.; BAJAJ, A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v.1, p. 3-26, 2010.

BAHAL, S.M.; ROMANSKY, J.M.; ALVAREZ, F.J. Medium chain triglycerides as vehicle for palatable oral liquids. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.8, p.111-115, 2003.

BRASIL. **Boletim epidemiológico AIDS-DST 2012**. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2012. 23 p. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2012>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2013.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 5ª ed.** v.1: Métodos Gerais, 524 p., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de DST e AIDS**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISF7202394PTBRIE.htm>>. Acesso em: 01 de Novembro de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para notificação, identificação e quantificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 58, de 20 de Dezembro de 2013. Estabelece parâmetros para notificação, identificação e quantificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia nº 4, versão 1, de e de dezembro de 2015. **Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e quantificação de produtos de degradação em medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b4a318804ade24a6a8d9e8a0b2a25178/Perfil+e+produtos+de+degrada%C3%A7%C3%A3o+em+medicamentos.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 18 de Janeiro de 2016.

BRUMMER, H. How to approach a forced degradation study. *Life Science*, v.31, p. 1-4, 2011. Disponível em: <http://www.sgs.es/~media/Global/Documents/Technical%20Documents/SGS-LSS-Forced%20Degradation-EN-11.pdf>. Acessado em: 20 de Junho de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, Brasília, DF, 227p., 2015.

BLESSY, M.; PATEL, R.D.; PRAJAPATI, P.N.; AGRAWAL, Y.K. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs – A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v.4, n.3, p. 159-165, 2014.

BOCCARDI, G. Oxidative susceptibility testing. *Pharmaceutical Stress Testing-Predicting Drug Degradation*, New York, in: S.N. Baertschi ed., 220 p., 2005.

BAERTSCHI, S.W.; THATCHER, S.R. Sample presentation for photo stability studies: problems and solutions. **Pharmaceutical Photoestability and Stabilization Technology**. New York, p. 445, 2006.

BAYOMI, M.A.; ABANUMAY, K.A.; AL-ANGARY, A.A. Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 243, p.107 – 117, 2002.

CARVALHO, I.; PUPO, M.T.; BORGES, A.D.L.; BERNARDES, L.S.C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, n.3, p.428-38, 2003.

CORDEIRO, M. S. F.; DA SILVA, C. M. B.; VIEIRA, A. C. Q.; NADVORNY, D.; NUNES, L. C.; DA SILVA-FILHO, E. C.; ROLIM-NETO, P. J.; VEIGA, F. B.; RIBEIRO, A. J.; DE LA ROCA SOARES, MÔNICA F.; SOARES-SOBRINHO, J. L. Biopolymers and pilocarpine interaction study for use in drug delivery systems (DDS). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, p. 1777-1785, 2017.

CSAJKA,C.; MARZOLINI,C.; FATTINGER, K.; DÉCOSTERD, L.A.; FELLAY, J.; TELENTI, A. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, v. 73, p.20-30, 2003. 20–30.

CHIAPPETTA, D.A.; ALVAREZ-LORENZO, C.; REY-RICO,A.; TABOADA, P. CONCHEIRO, A. Sosnik, N-alkylation of poloxamines modulates micellar assembly and encapsulation and release of the antiretroviral efavirenz, **European Journal Pharmaceutical Biopharmacy**, v. 76, p. 24–37, 2010.

DE FREITAS, M.R.; ROLIM, L.A.; ROCA-SOARES, M.F.L.; ROLIM-NETO, P.J.; ALBUQUERQUE, M.M.; SOARES-SOBRINHO, J.L. Inclusion complexo f methyl-B-cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system of schizophrenia. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p. 1095 – 1100, 2012.

DESAI, M.; PODDAR,A.; SAWANT, K. Formulation of cyclodextrin inclusion complex-based orally disintegrating tablet of eslicarbazepine acetate for improved oral bioavailability. **Materials Science and Engineering C**, v. 58, p. 826-834, 2016.

DAVE, V.; YADAV, R.B.; AHUJA, R.; YADAV, S. Formulation design and optimization of novel fast dissolving tablet of chlorpheniramine maleate by using lyophilization techniques. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**, v. 55, p. 31-39, 2017.

FERSHT, A.R.; KIRBY, A.J. The hydrolysis of aspirin. Intramolecular General Base Catalysis of Ester Hydrolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, p. 4857, 1967.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical principles of pharmacy** 5^a ed. 528 p. 2011.

GAO, J. Z.; HUSSAIN, M. A.; MOTHERAM, R.; GRAY, D. A. B.; BENEDEK, I. H.; FISKE, W. D.; DOLL, W. J.; SANDEFER, E. ; PAGE, R. C. ; DIGENIS, G. A. Investigation of human pharmacoscintigraphic behavior of two tablets and a capsule formulation of a high dose, poorly water soluble/highly permeable drug (efavirenz). **Journal Pharmaceutical Science**, v.96, p.2970–2977, 2007.

GESIDA, Panel de expertos. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre El Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 32, n. 7, p. 446.e1 – 446.e42, 2014.

GODWIN, D.A.; WILEY, C.J.; FELTON, L.A. Using cyclodextrin complexation to enhance secondary photoprotection of topically applied ibuprofen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 62, p. 85-93, 2006.

GOMES, T. A.; COSTA, S. P. M.; MEDEIROS, G. C. R.; SILVA, C. R.; LYRA, M. A. M.; SILVA, K. E. R.; ALBUQUERQUE, M. M.; SILVA, R.M.F.; ROLIM-NETO, P. J.. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, p. 239-249, 2015.

GUEDES, F.L.; ALVES, G.M.C.; SANTOS, F.L.A.; LIMA, L.F.; ROLIM, L.A.; ROLIM-NETO, P.J. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.89, n.3, p. 220-225, 2008.

GUPTA, A.; YADAV, J.S.; RAWAT, S. Method development and hydrolytic degradation study of doxofyline by RP HPLC and LC-MS/MS. **Asian Journal Pharmaceutical Analysis**, v.1, p. 14-18, 2013.

HIRANI JJ, RATHORD DA, VADALIA KR. Orally disintegrating tablets: A review. **Tropical Journal Pharmaceutics Research**, v.8, p.161-172, 2009.

HUSSEINY, R.A.; LILA, A.S.A.; ABDALLAH, M.H.; EL-GHAMRY, H.A. Fast disintegrating tablet of Valsartan for the treatment of pediatric hypertension: *In vitro* and *in vivo* evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 43, p.194-200, 2018.

ICH guidelines – **International Conference on Harmonisation**. Disponível em:<<http://www.ich.org/products/guidelines>>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q1A(R2) guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products (revision 2), **international Conference on Harmonization**. 2003. Disponível em:<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q1B guideline: Photostability Testing of New Drug Substances and Products (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 1996. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf>. Acessado em: 20 nov. 2015.

ICH Q1C guideline: Stability Testing for New Dosage Form (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 1996. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C_Guideline.pdf>. Acessado em: 20 nov. 2015.

ICH Q1D guideline: Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2002. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q1E guideline: Evaluation for Stability Data (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2003. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q2B guideline: Validation of Analytical Procedures: Methodology (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2005. [Internet]. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q3A(R2) guideline: Impurities in New Drug Substances (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2006 a. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q3B(R2) guideline: Impurities in New Drug Products (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2006 b. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q3C (R5) guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2011. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ICH Q3D guideline: Guideline for Elemental Impurities (revision 4), **International Conference on Harmonization**. 2014. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step4.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2015.

KAUSHAL, A.M. et al. Amorphous drug delivery system: molecular aspects, design and performance. **Critical Reviews Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 21, p. 133-193, 2004.

KARIM, S.A.S.; KARIM, Q.A. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in hiv control. **LANCET**, v. 378, p. E23–E25, 2011.

KARPINSKA, J.; SOKOL, A.; BERNATOWICZ, A.; SZULECKA, A.; KOTOWSKA, U. Studies on photodegradation of levomepromazine and olanzapine under simulated environmental conditions. **Photochemical & Photobiological Science**, v.11, p. 1575-1585, 2012.

KAZAKEVICH, Y.; LOBRUTTO, R. HPLC for pharmaceutical scientists. Hoboken: John Wiley & Sons, 2007, p.491-502.

KFOURY, M.; SAHRAOUI, A.L.H.; BOURDON, N.; LARUELLE, F.; FONTAINE, J.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Solubility, photostability and antifungal activity of phenylpropanoids encapsulated in cyclodextrin. **Food Chemistry**, v. 196, p. 518-525, 2016.

KOTZAGIONGIS, E.C.; MICHALES, S.; ANTONIADOU-VYZA, E. Improved photostability Indicating ion-pair chromatography method for pergolide analysis in tablets and in the presence of cyclodextrins. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, p. 1370-1375, 2007.

JAMMULA,S.; PATRA,C.N.; SWAIN, S. et al.Improvement in the dissolution rate and tableting properties of cefuroxime axetil by melt-granulated dispersion and surfasse adsorption.**Acta Pharmaceutical Sinica B**, v. 3, p. 113-122, 2013.

JANI, R.; PATEL, D.Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, p. 292-305, 2015.

LACHMANN, L.; LIEBERMAN, H.; KANING, J.L. **Teoria e Pprática na Indústria Farmacêutica 3ª ed.** Lisboa: Fundação Lacouste Gulbenkian, 899p., 2015.

LARRU, B.; EBY, J.; LOWENTHAL, E.D. Antiretroviral treatment in HIV-1 infected pediatric patients: focus on efavirenz. **Pediatric Health, medicine and therapeutics**, v. 5, p. 29-42, 2014.

LAURENCE, L.B. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2112 p., 2012.

LEE, B.J. Pharmaceutical preformulation: physicochemical properties of excipients and powders and tablet characterization.. In: Gad, S.C. (Ed.), **Pharmaceutical Manufacturing Handbook**. Production and Process (2008) John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, pp. 926–931.

LEMOS, H. Comprimidos orodispersíveis: aspectos tecnológicos. 2010. 36p. (graduação). Universidade federal do rio grande do sul, Porto Alegre.

LOFTOSSON, T.; BREWSTER, M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. Drug solubilization and stabilization. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 85, n.10, p. 1017-1025, 1996.

MAESTRELLIA, F.; MURAA, P.; CIRRIA, M.; MENNINIA, N.; GHELARDINIB, C.; MANNELLIB, L.D.C. Development and characterization of fast dissolving tablets of oxaprozin based on hybrid systems of the drug with cyclodextrins and nanoclays. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, p. 640-649, 2017.

MAGGIO, R.M.; VIGNADUZZO, S.E.; KAUFMAN, T.S. Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations. **Trends in analytical chemistry**, v. 49, p. 57-70, 2013.

MANSO-COSTA, S.P.; SILVA, K.E.R.; MEDEIROS, G.C.R.; ROLIM, L.A.; OLIVEIRA, J.F.; LIMA, M.C.A.; GALDINO, S.L.; PITTA, I. R.; ROLIM-NETO, P.J. Thermal behavior and compability analysis of the new chemical entity LPFS/FZ4. **Thermochemica Acta**, v. 562, p. 29-34, 2013.

MAURIN, M.B.; ROWE, S.M.; BLOM, K.; PIERCE, M.E. Kinetics and mechanism of hydrolysis of efavirenz. **Pharmaceutics Research**, v. 19, p. 517-522, 2002.

MSFACCESS - MÉDECINS SANS FRONTIÈRES, 2009, <http://www.msfacecess.org/main/hiv-aids/introductionto-hivaid/children-and-hivaid>

MUÑOZ, H; CASTAN, H.; CLARES, B.; RUIZ, M.A.. Obtaining fast dissolving disintegrating tablets with different doses of melatonin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 467, p. 84-89, 2014.

ORGOVÁNYI, J.; PÖPPL, L.; -OTTA, K. H.; LOVAS, G. A. Thermoanalytical method for studying the guest content in cyclodextrin inclusion complexes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.81, p.261–266, 2005.

PAHWA R, PIPLANI M, SHARMA PC, KAUSHIK D, NANDA S. Orally disintegrating tablets-Friendly to pediatrics and geriatrics. **Arch Appl Sci Res**. 2010; 2(2):35-48.

PAL, A.; GABA, R. ; SONI, S. Effect of presence of α -cyclodextrin and β -cyclodextrin on solution behavior of sulfathiazole at different temperatures: **Thermodynamic and spectroscopic studies**. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, v. 199, p. 102-113, 2018.

PANDEY, A.; RATH, B.; DWIVED, A.K. Pharmaceutical preformulation studies with special emphasis on excipients compatibility. **International Journal of Pharmacy and Technology**, v. 3, p. 1029-1048, 2011.

PATRICK, G.L. **An introduction to medicinal chemistry**. 2^a ed. New York: Oxford University Press, 2001.

PORTER, S.; SACKETT, G.; LIU, L. Development, optimization, and scale-up of process parameters. **Developing solid oral dosage forms**. Burlington: Academic Press, v. 33, p. 761-806, 2009.

POMPONIO, R.; GOTTI, R.; FIORI, J.; CAVRINI, V.; MURA, P.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F. Photostability studies on nicardipine-cyclodextrin complexes by capillary electrophoresis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 35, p. 267-275, 2004.

RADESCA, L. A.; MAURIN, M. B.; RABEL, S. R.; MOORE, J. R.; US pat. 6673372, 2004.

RIBEIRO, J.A.A.; CAMPOS, L.M.M.; 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**, v. 43, p.298-303, 2007.

RAGNO,G.; CIONE, E.; GAROFALO, A.; GENCHI, G.; IOELE, G.; RISOLI, A.; SPAGNOLETTA, A. Desing and monitoring of photostability systems for amlodipine dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 265, p. 125-132, 2003.

RADESCA, L.A.; MAURIN, M.B.; RABEL, S.R.; MOORE, J.R. Crystalline efavirenz. WO1999064405. 10 jun. 1999. 16 dez. 1999. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?jsessionid=EF85801FF8F061E62AE3AD1550A7B9E4.wapp1nC?docId=WO1999064405&recNum=87&office=&queryString=&prevFilter=%26fq%3DDCF_M%3A%22C07D%22%26fq%3DDP%3A1999&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=1571. Acessado em: 10 de janeiro de 2016.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUIN, M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipient. 6th edition. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

RUDRANGI, S.R.S.; TRIVEDI, V.; MITCHELL, J.C.; WICKS, S.R.; ALEXANDER, B.D. Preparation of olanzapine and methyl-B-cyclodextrin complexes using a single-step, organic solvent-free supercritical fluid process: Na approach to enhance the solubility and dissolution properties. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 494, p. 408-416, 2015.

SANOVA, S.; IWAOA, Y.; NOGUCHI, S.; KIMURA,S., ITAI, S. Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol. **International Journal Pharmaceutical**, v. 448, p.132-141, 2013

SAROHA,K.; KUMAR,G.;PAUL, Y.Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of amoxicillin trihydrate using synthetic superdisintegrants. **International Journal Pharmacy and. Biological Sciences**, v. 4, p. 254-262, 2013.

SATHIGARI, S.; CHADHA, G.; LEE, Y-H. P.; WRIGHT, N.; PARSONS, D. L.; RANGARI, V.K.; FASINA, O.; BAB, R.J. Physicochemical Characterization of Efavirenz-Cyclodextrin Inclusion Complexes. **American Association of Pharmaceutical Scientists - AAPS**, v.10, n.1, p. 81-87, 2009.

SELLERS,R.S.; ANTMAN,M.; PHILLIPS, J.; KHAN, K.N. Furst, Effects of Miglyol 812 on rats after 4 weeks of gavage as compared with methylcellulose/Tween 80. **Drug Chemical Toxicology**, v. 28, p.423-432, 2005.

SHAH, V. P. The role of dissolution testing in the regulation of pharmaceuticals: The FDA perspective. **Pharmaceutical Dissolution Test**, p.81–96, 2005.

SHARMA, D.; KUMAR,D.; SINGH,M.; SINGH, G.; RATHORE, M.S. Fast disintegrating tablets: a new era in novel drug delivery system and new market opportunities. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 2, p.74-86, 2012.

SHOUKRI, R.A.; AHMED, I.S.; SHAMMA, R.N. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, v. 73, p. 162-171, 2009.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; ROLIM-NETO, P.J. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, p. 1-8, 2009.

SINGH, R.; REHMAN, Z. Current trends in forced degradation study for pharmaceutical product development. **Journal Pharmaceutical Education Research**, v.3, n.1, p. 54-63, 2012.

SINKO, P.J. Martin - **Físico-farmácia e ciências farmacêuticas**. Editora Artmed. 5ª ed. 810 p. 2008.

SINKA,I.C.; BURCH, S.F.; TWEED, J.H.; CUNNINGHAM, J.C.Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical**,v. 271, p. 215-224, 2004.

STEPNIAK, A;BUCZKOWSKI, A.;ZAVODNIK, L.; BELICA-PACHA, S.;PALECZ, B. Study of the interaction of β -cyclodextrin with albendazole in aqueous solutions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 248, p.19-23, 2017.

TOZZI, V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. **Antiviral Research**, v. 85, n.1, p.190-200, 2010.

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/JC2434_WorldAIDSday_results_en.pdf. Acesso em: 10 de dezembro de 2012.

UNAIDS - Ending AIDS – Progress towards the 90-90-90 targets.**Joint United Nations Programme HIV/AIDS**.
[.http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf), 2017 (accessado em 21.07.17).

VERMA,U.; NAIK, J.B.; MOKALE,V.J. Preparation of freeze-dried solid dispersion poderusing mannitol to enhance solubility of lovastatin and development of sustained release tablet dosage form. **American Journal Pharmaceutics Science Nanotechnology**, v. 1, p.11-26, 2014.

VIANA, O. S.; ARAUJO, A. A. S.; SIMOES, R. A.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; MATOS, C. R. S.; GRANGEIRO-JUNIOR, S.; LIMA, C. M.; ROLIM-NETO, P. J.; Kinetic Analysis

of the Thermal Decomposition of Efavirenz and Compatibility Studies with Selected Excipients. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.27, n.2, p.211-6, 2008.

VIANA, O. D. S.; BENIGNO JUNIOR, J.; SILVA, R. M. F.; MORAIS DE MEDEIROS, F. P.; GRANGEIRO JUNIOR, S.; MUNIZ DE ALBUQUERQUE, M.; ROLIM NETO, P. J. Development of formulations and technology for obtaining of efavirenz coated tablets—anti-HIV therapy. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, p.505–511, 2006.

VIEIRA, A. C. C. ;FONTES, D. A. F. ; CHAVES, L. L. ; ALVES, L. D. S. ; FREITAS NETO, J. L. ;La Roca Soares, Monica Felts ; SOARES SOBRINHO, J. L. ;ROLIM, L. A. ; ROLIM-NETO, P. J. . Multicomponent systems with cyclodextrins and hydrophilic polymers for the delivery of Efavirenz. **Carbohydrate Polymers**, v. 130, p. 133-140, 2015.

VIMAL, V.; AARATHI, J.S.B. Superdisintegrants in fast disintegrating drug delivery systems: a brief review. **International Journal Pharmaceutical**, v. 3, p. 380-385, 2013.

VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Coimbra: Minerva Coimbra, 2006, 228p.

TITA, B et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal Pharmaceutics Biomed Anal**, v.56, n.2, 2011.

THOORENS, G.; KRIER,F.; LECLERCQB,B.; CARLINC,B.;EVRAD, B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—a review. **International Journal Pharmaceutical**, v. 473, p. 64-72, 2014.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 37th ed., Convention: Rockville, 2014.

VERMA, U.; NAIK, J. B.; PATIL, J. S.; YADAVA, S. K. Screening of process variables to enhance the solubility of famotidine with 2-HydroxyPropyl-β-Cyclodextrin& PVP K-30 by using Plackett– Burman design approach.**Materials Science Engineering. C**, v. 77, p. 282-292, 2017.

WAGH MA, DILIP KP, SALUNKHE KS, CHAVAN NV, DAGA VR. Techniques used in orally disintegrating drug delivery system. **Int J Drug Deliv**. 2010; 2:98-107. 12.

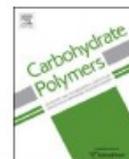
WANG, X.; LUO, Z.; XIAO, Z. Preparation, characterization, and thermal stability of β-cyclodextrin soybean lecithin inclusion complex. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, p. 1027-1032, 2014.

WHO, UNICEF and UNAIDS. **Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector**. Progress report 2010. Geneva, World Health Organization, 2010. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/2010progressreport/report/en/index.html>. Acesso em 09 dez. 2013).

WHO, Paediatric HIV and Treatment of Children Living with HIV, 2010, <http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html>. (accessed 21.07.16)

ANEXO A – Artigo científica aceito pela revista *Carbohydrate Polymers*

Carbohydrate Polymers 130 (2015) 133–140

Contents lists available at [ScienceDirect](#)**Carbohydrate Polymers**journal homepage: www.elsevier.com/locate/carbpol**Multicomponent systems with cyclodextrins and hydrophilic polymers for the delivery of Efavirenz**

Alexandre Couto Carneiro Vieira^{a,1}, Danilo Augusto Ferreira Fontes^a,
Luise Lopes Chaves^{a,1}, Lariza Darlene Santos Alves^a, José Lourenço de Freitas Neto^a,
Monica Felts de La Roca Soares^c, Jose L. Soares-Sobrinho^{c,*}, Larissa Araújo Rolim^{a,b},
Pedro José Rolim-Neto^a

^aLaboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal de Pernambuco, Rua Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50, 740-521 Recife, PE, Brazil

^bColegiado de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) Campus Petrolina I, Petrolina, PE, Brazil

^cNúcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos – NCQMC da Universidade Federal de Pernambuco, Rua Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50, 740-521 Recife, PE, Brazil