

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS REITOR JOÃO DAVID FERREIRA LIMA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

DINA MOSTAFA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CARRAGENANA E DA GOMA ARÁBICA NA
MANUTENÇÃO DA SUPERSATURAÇÃO DO EFAVIRENZ**

Florianópolis
2020

DINA MOSTAFA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CARRAGENANA E DA GOMA ARÁBICA NA
MANUTENÇÃO DA SUPERSATURAÇÃO DO EFAVIRENZ**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer
Coorientadora: Dra. Giovana Carolina Bazzo

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Mostafa, Dina

Avaliação da eficácia da carragenana e da goma arábica na manutenção da supersaturação do efavirenz / Dina Mostafa ; orientador, Hellen Karine Stulzer, coorientador, Giovana Carolina Bazzo, 2020.

54 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Supersaturação. 3. Efavirenz. 4. Carragenana. 5. Goma arábica. I. Stulzer, Hellen Karine. II. Bazzo, Giovana Carolina. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, sobretudo aos meus pais Ayman e Salua, por tanto amor, apoio e cuidado. Vocês são meus maiores exemplos como pessoas e agradeço imensamente por acreditarem tanto em mim. O caminho que trilhei até agora foi inteiramente por vocês e graças a vocês.

A minha orientadora, professora Hellen, por ter me concedido a oportunidade de conhecer e me apaixonar pelo universo da pesquisa, pela paciência em me mostrar os frutos da resiliência e pela orientação dispensada desde a iniciação científica.

A minha coorientadora, Giovana. Faltam palavras para expressar a gratidão pelo carinho com que me acolheu, pelo imenso amor e paciência para ensinar. Aprendi contigo muita coisa que agora me marcam não só como pessoa, mas também como profissional.

Aos meus amigos e colegas de graduação por toda a ajuda, parceria, bares e risadas. Vocês foram muito importantes em atenuar todos os desafios encarados nos últimos cinco anos. Sei que trilharão carreiras brilhantes, e desde já me orgulho de vocês.

Aos meus amigos, da vida antes e fora da UFSC, que sempre me apoiaram, incentivaram e que continuam presentes mesmo depois de tanto tempo. Obrigada pela amizade de vocês.

Agradeço também aos amigos do Laboratório de Controle de Qualidade pelas ajudas e imensa parceria, pelas risadas, cafés, cucas e conselhos. A amizade e companheirismo de vocês foi fundamental para o desenvolvimento dos projetos. Agradeço especialmente aos professores Marcos Segatto e Simone Cardoso, que também contribuíram muito para minha formação profissional, mas principalmente pelo imenso incentivo quando precisei. Graças a vocês eu sou agora capaz de enfrentar o que era um dos meus maiores medos. Muito obrigada.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

(George Bernard Shaw)

RESUMO

O efavirenz é um fármaco pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica e compõe uma das principais associações preconizadas pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV-1. Assim, sua baixa solubilidade em água é o principal fator limitante para melhor biodisponibilidade oral deste fármaco. Diversas tecnologias vêm sendo estudadas com o intuito de promover aumento na solubilidade dos fármacos pertencentes à essa classe. Um exemplo é a composição de dispersões sólidas, onde o fármaco é disperso em um material hidrofílico, geralmente inerte, sendo os polímeros frequentemente utilizados nesta composição. A λ -carragenana e a goma arábica são polímeros aniônicos e de origem natural amplamente utilizados pela indústria farmacêutica, mas pouco explorados na composição de dispersões sólidas. Neste estudo, avaliou-se a capacidade desses polímeros em manter a supersaturação do efavirenz, a qual foi gerada pelo método de *solvent-shift*. Observou-se que nenhum desses polímeros foi capaz de prolongar a supersaturação do fármaco, provavelmente devido a ocorrência de interações entre as cargas dos polímeros (aniônicos) e do fármaco (ácido fraco) no estado líquido, uma vez que a ocorrência de interações no estado sólido foi descartada. No entanto, ainda que não tenham sido eficazes em prolongar a supersaturação, a adição desses polímeros foi capaz de promover melhora significativa na solubilidade do fármaco. Mesmo assim, é necessário investigar se a substituição destes polímeros por outros, de natureza catiônica, pode acarretar em melhor desempenho na manutenção da supersaturação e/ou promover aumento ainda mais expressivo na solubilidade do efavirenz.

Palavras-chave: Supersaturação. Efavirenz. Carragenana. Goma arábica.

ABSTRACT

Efavirenz is a drug that belongs to class II of the Biopharmaceutical Classification System and composes one of the main associations chosen by the Brazilian Ministry of Health to treat HIV type-1 infections. Thus, its low solubility in water is the major issue involved in achieving the greatest values to oral bioavailability. Many strategies is been used to promote higher solubility of drugs that belong to this class. Development of solid dispersions is one of these strategies, in which the drug is dispersed in a hydrophilic material, usually inert, and polymers are often chosen for this composition. Arabic gum and λ -carrageenan are anionic polymers commonly used by the pharmaceutical industry, but little explored in the composition of solid dispersions. In this study, the capacity of these polymers in maintaining a supersaturated solution of efavirenz, generated by the solvent-shift method, was evaluated. It was observed that none of these polymers were effective in extend the supersaturation of the drug, probably due to presence of interactions between the charges of these polymers (which are anionic) and the drug (a weak acid) on the liquid phase, once the occurrence of solid-state interaction was rejected. However, even that carrageenan and arabic gum were not able to maintain supersaturation state of the drug, the addition of these polymers was effective in promoting a significant increase in the solubility of this drug. Even so, it is necessary investigate if the replacement of these polymers by cationic polymers can lead to a better performance in prolonging the supersaturation or even promote a more expressive increases in efavirenz solubility.

Keywords: Supersaturation. Efavirenz. Carrageenan. Arabic gum.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	13
Figura 2 – Ciclo de vida do HIV.....	15
Figura 3 – Estrutura molecular do efavirenz.....	17
Figura 4 – Estrutura molecular das unidades monoméricas das carragenanas.....	20
Figura 5 – Estrutura molecular proposta para as unidades monoméricas da goma arábica.....	22
Figura 6 – Conceitos de <i>spring</i> e <i>parachute</i>	25
Figura 7 – Composição dos diferentes meios avaliados neste trabalho.....	30
Figura 8 – Fluxograma do ensaio de supersaturação.....	32
Figura 9 – Curva de DSC do efavirenz.....	34
Figura 10 – Padrão de DRX do efavirenz.....	35
Figura 11 – Espectro FTIR do efavirenz.....	36
Figura 12 – Curvas de DSC obtidas para misturas EFZ / polímeros.....	37
Figura 13.A – Espectro FTIR obtido para a mistura EFZ / KA.....	38
Figura 13.B – Espectro FTIR obtido para a mistura EFZ / KA.....	39
Figura 14.A – Espectro FTIR obtido para a mistura.....	39
Figura 14.B – Espectro FTIR obtido para a mistura.....	40
Figura 15 – Solubilidade do efavirenz nos diferentes meios.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de EFZ necessária para induzir uma solução supersaturada 300 vezes acima da solubilidade de equilíbrio	31
Tabela 2 – Resultados obtidos para a viscosidade dos meios contendo diferentes concentrações de goma arábica ou carragenana	43

LISTA DE ABREVIATURAS ESIGLAS

- AIDS** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- CLAE** – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- DMSO** – Dimetilsulfóxido
- DRX** – Difração de Raios-X
- DSC** – Calorimetria Exploratória Diferencial
- EFZ** – Efavirenz
- FTIR** – Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
- GA** – Goma arábica
- HCB** – Vírus da Hepatite B
- HCV** – Vírus da Hepatite C
- HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana
- IS** – Índice de Supersaturação
- ISA-USA** – *International Antiviral Society - USA*
- ITRN** – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
- ITRNN** – Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos
- KA** – λ -carragenana
- PCB** – *Programme Coordinating Board*
- PCDT** – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
- P-gP** – Glicoproteína-P
- SCB** – Sistema de Classificação Biofarmacêutica
- SRA** – Síndrome Retroviral Aguda
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- UNAIDS** – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	12
1.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA	13
1.3 TRATAMENTO DO HIV	15
1.3.1 Efavirenz	16
1.4 POLÍMEROS	19
1.4.1 Carragenanas	19
1.4.2 Goma arábica	21
1.5 SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO E SOLUBILIDADE APARENTE	23
1.6 SISTEMAS SUPERSATURADOS	23
2. OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO GERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. JUSTIFICATIVA	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 MATERIAIS	28
4.2 MÉTODOS	28
4.2.1 Caracterização do estado sólido e avaliação da ocorrência de interações	28
4.2.2 Quantificação do efavirenz por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	29
4.2.3 Determinação da solubilidade do fármaco cristalino	29
4.2.4 Estudos de supersaturação <i>in vitro</i>	30
4.2.5 Avaliação da viscosidade	32
4.2.6 Análise estatística	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33

5.1	CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO.....	33
5.1.1	Calorimetria Exploratória Diferencial	33
5.1.2	Difração de Raios-X	34
5.1.3	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier	35
5.2	AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE INTERAÇÕES NO ESTADO SÓLIDO	35
5.2.1	Calorimetria Exploratória Diferencial	35
5.2.2	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier	36
5.3	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DO EFAVIRENZ	39
5.4	AVALIAÇÃO DA SUPERSATURAÇÃO <i>IN VITRO</i>	41
5.5	DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE DOS MEIOS.....	42
6.	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

O efavirenz (EFZ) é um dos fármacos preconizados para o tratamento do vírus causador da imunodeficiência humana (HIV) no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). Esse fármaco pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, assim como outros antirretrovirais. Isso significa que a baixa solubilidade do EFZ é o fator limitante para sua biodisponibilidade oral (ARCA *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2019; PINTO, 2018).

As dispersões sólidas compõem uma das estratégias utilizadas para promoção da solubilidade de fármacos e consistem na associação entre a substância ativa amorfa e polímeros hidrofílicos (GOMES *et al.*, 2015). Os polímeros desempenham importante papel como inibidores da precipitação; assim, são adicionados com a finalidade de gerar e manter a supersaturação por um período maior de tempo (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; ILEVARE *et al.*, 2013; PINTO, 2018). A utilização de polímeros naturais tem sido priorizada devido à crescente demanda por tecnologias sustentáveis e por apresentarem boa biocompatibilidade e baixa toxicidade (GEORGE *et al.*, 2019).

As carragenanas e a goma arábica são polímeros de origem natural e sua aplicação na composição de dispersões sólidas ainda foi pouco explorada; assim, a proposta deste trabalho é avaliar o potencial desses polímeros em manter a condição de supersaturação do EFZ para que, em um trabalho futuro, possam ser empregados no preparo de dispersões sólidas contendo esse fármaco.

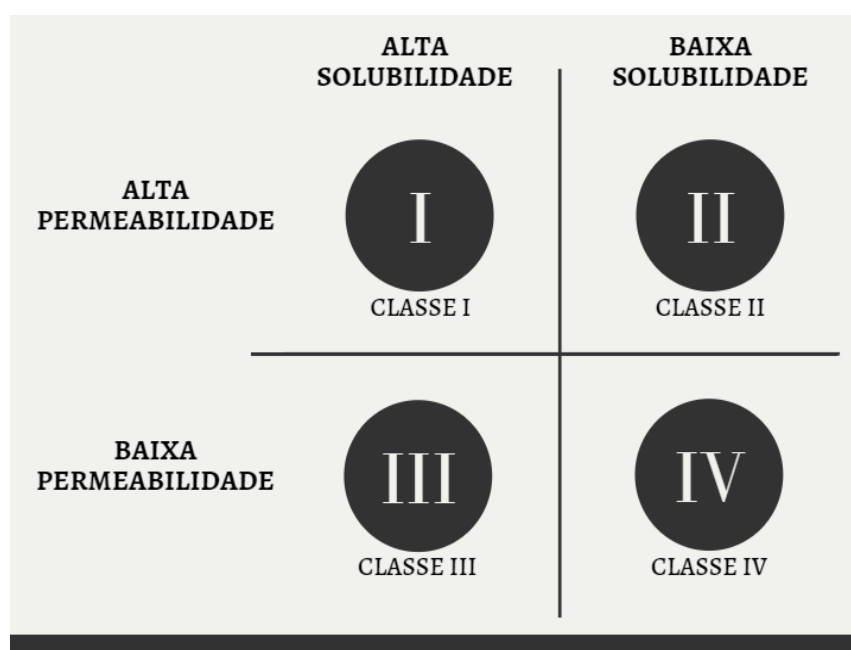
1.1 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

A via oral de administração de medicamentos é amplamente explorada por ser mais segura e confortável, além de oferecer menor custo em comparação às outras vias de administração. Esses fatores favorecem a adesão do paciente ao tratamento (EDUENG *et al.*, 2019; KRISHNAIAH, 2010; TAVARES *et al.*, 2016). A biodisponibilidade oral é definida como a concentração da substância ativa que atinge a circulação sanguínea após administração da dose pela via oral, podendo ser influenciada por fatores como a velocidade de dissolução e solubilidade do composto, pela capacidade de permear as barreiras biológicas ou ainda pela resistência ao

metabolismo hepático de primeira passagem; assim, a boa biodisponibilidade oral é fator essencial para que o medicamento seja eficaz quando administrado por essa via (ALMEIDA, 2009; GOMES *et al.*, 2015; PINTO, 2018; YE *et al.*, 2019).

O SCB (Figura 1), proposto por Amidon e colaboradores (1995), categoriza os fármacos de acordo com sua solubilidade em meio aquoso e pela capacidade de atravessar as barreiras biológicas, o que permite estimar a biodisponibilidade do fármaco (AMIDON *et al.*, 1995; SHARMA; JOSHI, 2007; YE *et al.*, 2019). A baixa solubilidade é o fator limitante para a absorção de fármacos SCB classe II, sendo que cerca de 40% daqueles disponíveis no mercado pertencem às classes II e IV do SCB. Quando se trata de novos candidatos a fármacos, devido ao avanço das metodologias *in silico*, esse percentual supera os 80% (FRANÇA *et al.* 2018, PINTO, 2018; YE *et al.*, 2019).

Figura 1 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

1.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O HIV é causado por um retrovírus pertencente à subfamília *Lentiviridae*, a qual agrupa vírus que possuem longos períodos de incubação, isto é, com longo intervalo de tempo entre a infecção e o surgimento da doença (FIOCRUZ, 2013; WANG; CLERCQ; LI, 2019). No entanto, ainda que leve cerca de dez anos para

manifestação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) na ausência de tratamento, o indivíduo pode apresentar sintomas típicos da Síndrome Retroviral Aguda (SRA), condição autolimitada que ocorre poucas semanas após a infecção. A sintomatologia é semelhante à de outras infecções virais e, por isso, frequentemente passa despercebida. Dentre as manifestações clínicas, destacam-se a cefaleia, astenia, faringite e mialgia. Eventualmente, também podem ser observadas febre alta, sudorese e linfadenomegalia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

A infecção pelo HIV pode ser causada por dois diferentes tipos do vírus. Tanto o HIV-1 quanto o HIV-2 podem levar à AIDS, mas diferem com relação ao curso clínico. O HIV-1, de maior prevalência global e endêmico no Brasil, apresenta período de latência mais curto e atinge maiores valores de carga viral, enquanto que o vírus HIV-2, mais prevalente na África Ocidental, é menos infeccioso e propicia maior contagem de células CD4⁺ em relação ao tipo 1. O HIV-2 apresenta resistência intrínseca aos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (FANDARUFF, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

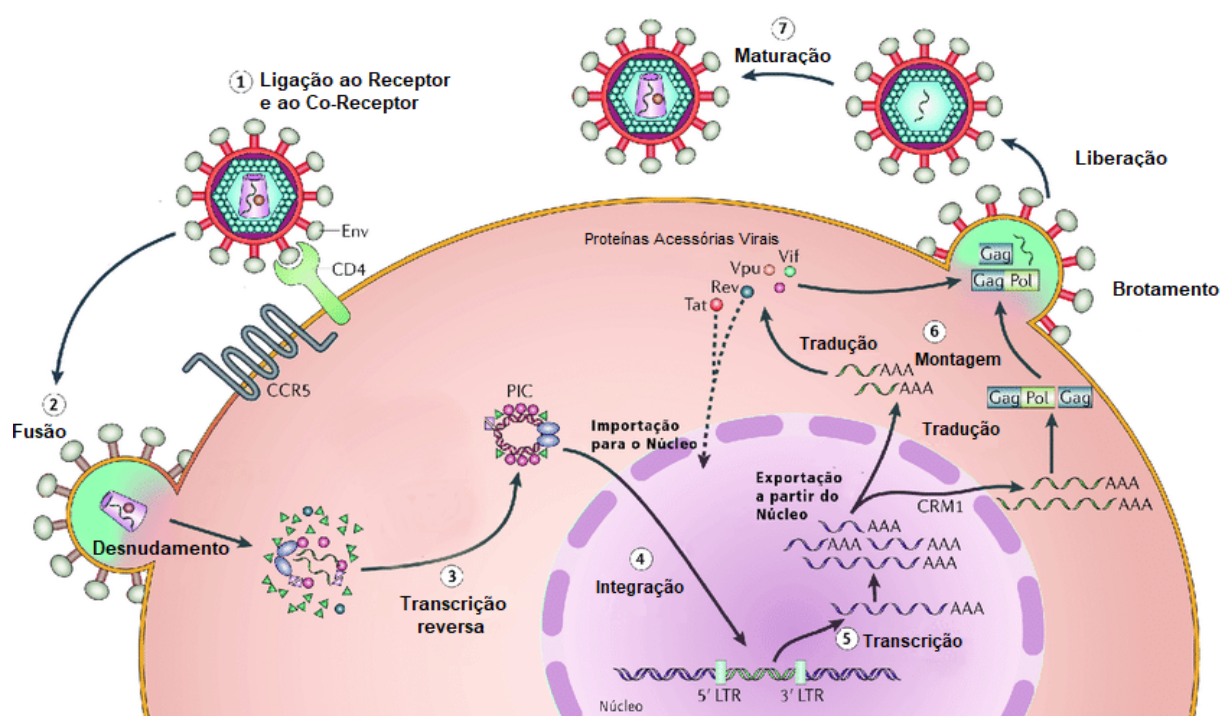
De acordo com dados recentes do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), existem cerca de 38 milhões de pessoas vivendo com o HIV no mundo, das quais 21% não tem conhecimento do seu estado sorológico. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que sejam 866 mil pessoas soropositivas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; UNAIDS, 2019). Ainda assim, os dados disponíveis no boletim epidemiológico publicado em 2018 apontam diminuição de 15,7% na taxa de detecção de AIDS no Brasil, o que pode ser parcialmente atribuído à implementação do programa “tratamento para todos” em dezembro de 2013 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

O ciclo de vida do vírus está ilustrado pela Figura 2. Inicialmente, a gp120, presente no envelope do HIV, acopla-se aos receptores de quimiocinas humanas CCR5 e CXCR4 presentes na superfície de células CD4⁺. Essa interação provoca alteração conformacional das proteínas, acarretando na fusão do vírus a membrana celular e na liberação das partículas virais no citoplasma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; PAU; GEORGE, 2014).

O material genético do vírus é composto por RNA, o qual é convertido a DNA por ação da enzima transcriptase reversa. O DNA sintetizado é então transportado para o núcleo da célula e inserido ao material genético do hospedeiro por ação da enzima integrase. Utilizando-se do aparato celular do hospedeiro, são produzidas

poliproteínas virais, que, por ação da enzima protease, são clivadas, formando novas partículas infecciosas (CHAIVICHACHARN *et al.*, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; PAU; GEORGE, 2014).

Figura 2 – Ciclo de vida do HIV



(1) Acoplamento do vírus ao receptor e correceptor. (2) Fusão das membranas celular e viral. (3) Ação da enzima transcriptase reversa, que converte o RNA a DNA viral. (4) DNA viral é integrado ao DNA hospedeiro por ação da enzima integrase. (5) Replicação viral, utilizando aparato celular do hospedeiro. (6) Montagem de partículas virais imaturas. (7) Maturação através da clivagem das proteínas pró-virais mediada pela enzima protease.

Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014

1.3 TRATAMENTO DO HIV

A adesão ao tratamento com fármacos antirretrovirais é a medida mais eficiente para evitar a evolução para a AIDS, visto ser capaz de suprimir a carga viral, estendendo o tempo de sobrevivência dos pacientes (BARLETT, 2002; DALWADI *et al.*, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; PENKALSKI *et al.*, 2017). Em dezembro de 2013, a *Programme Coordinating Board* (PCB), corpo governante da UNAIDS, estabeleceu a meta “90-90-90” com finalidade de ampliar o acesso ao tratamento do HIV. O objetivo era que até 2020, 90% das pessoas vivendo com o HIV fossem diagnosticadas; destas, 90% recebessem tratamento adequado, para que 90%

alcançassem a supressão da carga viral (UNAIDS, 2013). De acordo com relatório publicado em julho deste ano, é improvável que esse objetivo seja alcançado até dezembro. Isso porque, até agora, apenas 14 países conseguiram alcançar essa meta. Mesmo assim, esse programa resultou em avanços importantes na atenção à saúde de pacientes HIV positivos (NAÇÕES UNIDAS, 2020).

A recomendação da *International Antiviral Society – United States of America* (IAS-USA) é que qualquer pessoa inicie a terapia uma vez que o diagnóstico seja confirmado. Em algumas situações o início do tratamento é mais urgente, a fim de reduzir a mortalidade e/ou a transmissão vertical, como por exemplo nos casos de HIV positivo em gestantes, pacientes coinfectados pelos vírus das hepatites tipo C (HCV) ou B (HBV), quando houver tuberculose ativa, contagem de células CD4⁺ menor que 350/mm³ ou ainda pacientes com alto risco cardiovascular. Em outros casos, é necessário realizar genotipagem do vírus para melhor direcionamento do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Existem 6 categorias distintas de fármacos antirretrovirais, os quais atuam em diferentes etapas do ciclo de replicação viral: inibidores de entrada (ou antagonistas do CCR5), inibidores da fusão, inibidores da protease, inibidores da integrase, antagonistas da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; PAU; GEORGE, 2014). O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza, gratuitamente, um total de 21 medicamentos antirretrovirais, sendo ao menos um representante de cada categoria (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

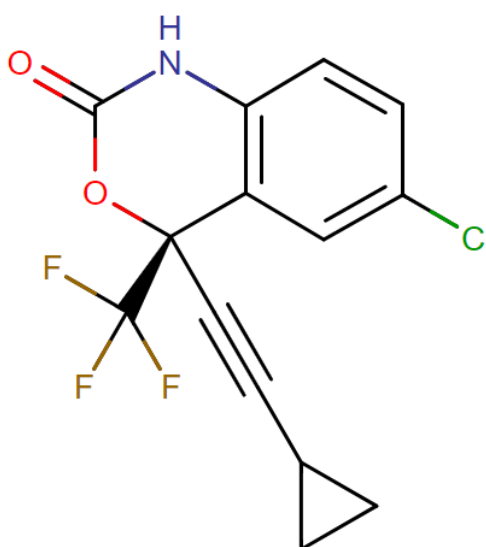
A escolha do tratamento é orientada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT), publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). A recomendação é associar três medicamentos antirretrovirais, sendo dois ITRN e um fármaco pertencente a outra classe. Entretanto, a necessidade de diversos medicamentos pode dificultar a adesão por portadores que não se sentem doentes (ARCA *et al.*, 2017; (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). Atualmente, a combinação lamivudina, tenofovir (fármacos ITRN) e efavirenz (ITRNN) é indicada para pacientes coinfectados pela tuberculose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

1.3.1 Efavirenz

O EFZ ((4S)-8-cloro-5-(2-ciclopropiletinil)-5-(trifluorometil)-4-oxa-2-azabiciclo [4.4.0] deca-7,9,11-trien-3-ona, Figura 3) é um ITRNN disponibilizado pelo SUS e atua como inibidor alostérico da enzima transcriptase reversa (HUANG *et al.*, 2019; MCDONAGH *et al.*, 2015; WANG; CLERCQ; LI, 2019; WARDHANA *et al.*, 2019). Assim como a maior parte dos fármacos antirretrovirais, apresenta problemas de solubilidade em meio aquoso, o que limita sua absorção pela via oral (ARCA *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2019). O EFZ apresenta massa molar de 315,67 g mol⁻¹, coeficiente de partição octanol/água equivalente a 4,6, área de superfície polar de 29,5 Å² e pKa igual à 10,2 (DALWADI *et al.*, 2018; PUBCHEM DATABASE, 2020c).

A literatura relata faixa de fusão entre 139 e 141 °C, embora cada polimorfo possa apresentar faixa de fusão característica (BEDOR, 2011; DALWADI *et al.*, 2018; PUBCHEM DATABASE, 2020c; WARDHANA *et al.*, 2019). De acordo com Wardhana e colaboradores (2019), foi relatado um total de 23 formas diferentes, incluindo amorfas (WARDHANA *et al.*, 2019). Destas, pelo menos cinco são formas sólidas anidras e unicomponentes do EFZ, sendo o polimorfo I (P2₁2₁2, a = 16,781 Å, b = 27,258 Å e c = 9,698 Å) o mais estável (FANDARUFF *et al.*, 2014; FANDARUFF, 2016; SARTORI, 2016).

Figura 3 – Estrutura molecular do efavirenz



Fonte: Adaptado de DRUGBANK DATABASE, 2020.

Esse fármaco pertence à classe II do SCB, ou seja, é pouco solúvel em meio aquoso, ainda que não apresente problemas de permeabilidade (ARCA *et al.*, 2017;

BAZZO *et al.*, 2019). Além disso, o EFZ apresenta elevado grau de ligação a proteínas plasmáticas (aproximadamente 99,8%) e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Desta forma, o fármaco pode ser encontrado no fluido cefalorraquidiano em concentrações equivalentes a 0,52% daquela encontrada no plasma, visto que apresenta uma baixa solubilidade aquosa e devido a baixa concentração de proteínas no líquido saudável (DALWADI *et al.*, 2018). Assim, a ocorrência de efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central pode ser consequência da ligação do fármaco às proteínas do tecido cerebral, mas tendem a desaparecer entre 2 e 4 semanas após o início do tratamento, provavelmente devido ao desenvolvimento de tolerância (DALWADI *et al.*, 2016; DALWADI *et al.*, 2018). Polimorfismos da CYP2B6, principal enzima envolvida no metabolismo do EFZ, estão fortemente relacionadas com a ocorrência de efeitos adversos (CHAIVICHACHARN *et al.*, 2020). Os efeitos no sistema nervoso central possivelmente colaboram para o uso do EFZ como droga de abuso em alguns países (DALWADI *et al.*, 2016; DALWADI *et al.*, 2018; DAVIS; STESLOW, 2014).

Diversos sistemas já foram desenvolvidos na tentativa de promover a melhoria na solubilidade e/ou na taxa de dissolução desse fármaco, tais como misturas eutéticas, formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas, nanopartículas, cocristais, dispersões sólidas, sistemas multicomponentes hidrofílicos, entre outros (BAZZO *et al.*, 2019; LAVRA, 2016; MARTINS, 2018; WARDHANA *et al.*, 2019).

O EFZ é comercializado na forma de comprimidos revestidos (600 mg), cápsulas (200 mg) ou ainda na forma de solução oral (30 mg/mL) (FANDARUFF, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). A posologia indicada consiste em dose única diária de 600 mg, sendo recomendado monitoramento terapêutico devido à janela terapêutica estreita. A literatura relata que concentrações plasmáticas inferiores a 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ estão relacionadas com falha virológica em cerca de 50% dos pacientes, enquanto que concentrações superiores a 4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ aumentam o risco do surgimento de efeitos adversos (BAZZO *et al.*, 2019; DALWADI *et al.*, 2018; LAVRA, 2016; MARZOLINI *et al.*, 2001). De acordo com Dalwadi e colaboradores (2018), em diversos estudos, mais da metade dos pacientes relatou a ocorrência de ao menos um sintoma relacionado ao sistema nervoso central, tais quais tontura, insônia, dificuldade de concentração e depressão (CRISTOFOLETTI *et al.*, 2013; DALWADI *et al.*, 2018; FARMANGUINHOS, 2016). A presença desses sintomas pode comprometer a adesão do paciente ao tratamento, prejudicar a eficácia terapêutica, além de

contribuir para o desenvolvimento de resistência ao medicamento (ARCA *et al.*, 2017; CRISTOFOLETTI *et al.*, 2013; DALWADI *et al.*, 2018; FIGUEIREDO *et al.*, 2001; POLEJACK; SEIDL, 2010; WANG; CLERCQ; LI, 2019).

Sugere-se que o EFZ seja absorvido principalmente no intestino, por meio de difusão passiva. Também foi observado que o fármaco não é efluxado pela glicoproteína-P (P-gP), assim, a principal limitação para sua absorção é sua baixa solubilidade em meio aquoso (CLERCQ; LI, 2019; CRISTOFOLETTI *et al.*, 2013).

1.4 POLÍMEROS

Tanto as carragenanas quanto a goma arábica são polímeros de origem natural. Estudos envolvendo o emprego de polímeros naturais têm-se destacado devido a necessidade de melhor utilizar os recursos naturais, além de apresentarem menor toxicidade e melhor biocompatibilidade em relação aos polímeros sintéticos (GEORGE *et al.*, 2019). De forma geral, os polímeros constituem o mais importante grupo de excipientes farmacêuticos e exercem variadas funções nas formulações, destacando-se sua aplicação no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada (VILLANOVA *et al.*, 2010; WASILEWSKA; WINNICKA, 2019). Polímeros hidrofílicos são amplamente utilizados no preparo de dispersões sólidas, acarretando em melhora da solubilidade e/ou velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis (GOMES *et al.*, 2015). Mesmo assim, a utilização da carragenana e da goma arábica com o intuito de promover aumento da biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis ainda foi pouco explorada (GUAN *et al.*, 2019; ARIOGLU-TUNCIL *et al.*, 2017).

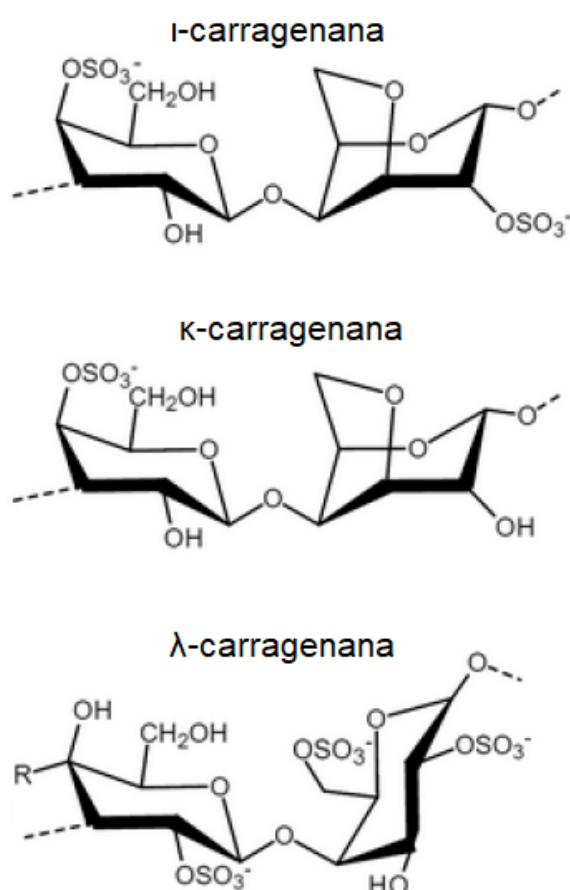
1.4.1 Carragenanas

As carragenanas são polissacarídeos aniônicos, derivados de algas rodofíceas, amplamente utilizados pelas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia devido suas propriedades espessantes e gelificantes (LIU *et al.*, 2019; KRAAN, 2012; ZIA *et al.*, 2016). Esses polímeros apresentam densidade de carga altamente eletronegativa devido à grande quantidade de grupamentos sulfatados (ANDRADE, 2016; LIU *et al.*, 2019). A literatura também relata que as carragenanas apresentam atividade antiviral e sugere que esses polímeros podem atuar de maneira

sinérgica às diferentes classes de antirretrovirais destinadas ao tratamento do HIV (BESEDNOVA *et al.*, 2019). Além disso, verificou-se que as carragenanas são capazes de retardar a recristalização em soluções supersaturadas e aumentar a estabilidade de sólidos amorfos (ARIOGLU-TUNCIL *et al.*, 2017).

Esses polímeros são divididos em ao menos dez diferentes famílias, sendo que as carragenanas dos tipos ι , κ e λ (Figura 4) compõe o grupo de maior valor econômico agregado (LIU *et al.*, 2019). As carragenanas diferem entre si quanto a quantidade e posição dos grupamentos sulfatos e, por isso, exibem comportamentos diferentes (DAVE; GOR, 2018; LIU *et al.*, 2019; SINGH, 2009).

Figura 4 – Estrutura molecular das unidades monoméricas das carragenanas



Fonte: adaptado de LIU e colaboradores (2019).

A κ -carragenana é um polímero fortemente gelificante, de massa molecular equivalente a $788,7 \text{ g mol}^{-1}$ (PUBCHEM, 2020a; SINGH, 2009). Cada dissacarídeo deste polímero possui um grupamento sulfato e 25% de sua massa é composta por

ésteres de sulfato. Já a ι -carragenana, embora seja um agente gelificante menos potente, produz géis mais flexíveis. Cerca de 32% de sua massa é constituída por ésteres de sulfato (LIU *et al.*, 2019; SINGH, 2009).

As carragenanas do tipo κ e ι apresentam alguma resistência à hidrólise em pH ácido, diferentemente da λ -carragenana (KA). A KA é um polímero não gelificante que possui massa molecular equivalente a $579,5 \text{ g mol}^{-1}$ (PUBCHEM DATABASE, 2020b; SINGH, 2009). Cada um de seus dissacarídeos possui três grupamentos sulfatos e cerca de 35% de sua massa é composta por ésteres sulfatados (KOO *et al.*, 2019; SINGH, 2009). Selecionou-se a KA para os testes iniciais porque soluções aquosas deste polímero produzem viscosidade menos intensa em comparação aos dois outros tipos (KOO *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2019).

A produção de géis é a principal aplicação das carragenanas na indústria farmacêutica, embora também sejam utilizadas em formas farmacêuticas sólidas, como suspensões, comprimidos e cápsulas, e desempenhem importante papel em sistemas de liberação modificada (LIU *et al.*, 2019; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; VON POSER, 2017). No entanto, poucos estudos avaliando o desempenho das carragenanas na composição de uma dispersão sólida foram encontrados. Dentre esses trabalhos, destaca-se o realizado por Arioglu-tuncil e colaboradores (2017), que constatou que a gelatina e a goma guar são mais eficazes do que a κ -carragenana na inibição da recristalização de cloridrato de tiamina amorfa (ARIOGLU-TUNCIL *et al.*, 2017).

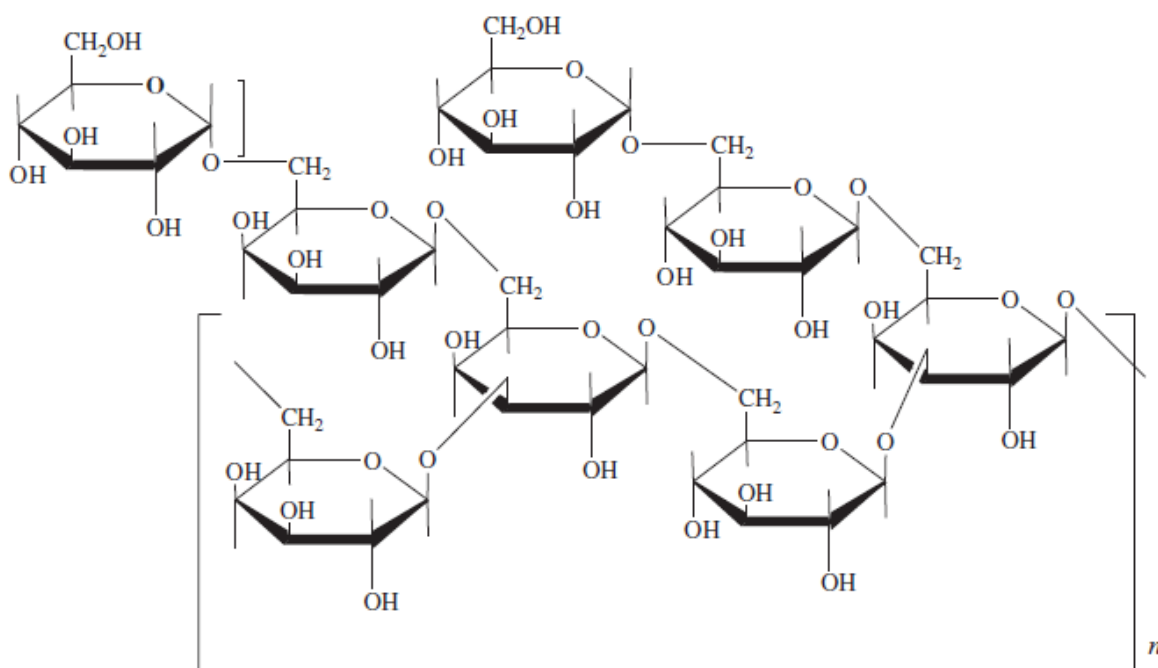
1.4.2 Goma arábica

A goma arábica (GA) é um polímero de natureza aniônica, hidrofílica e polissacarídica, composta por cadeias com alto peso molecular e altamente ramificadas, com estrutura bastante complexa (VON POSER, 2017). A estrutura molecular proposta para as unidades monoméricas da goma arábica está ilustrada pela Figura 5.

De acordo com Quintanilha (2015), na estrutura da GA estão presentes sais de cálcio, magnésio e potássio, além de cadeias polissacarídicas contendo arabinose, galactose, ramnose, ácidos urônicos e uma pequena fração glicoproteica. Esse polímero é produto de exsudação do tronco de espécies do gênero *Acacia* spp., nativa de ambientes tropicais e subtropicais (DAVE; GOR, 2018; QUINTANILHA, 2015; VON

POSER, 2017). De acordo com o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, a GA possui massa molecular de aproximadamente 240.000 e 580.000 g mol⁻¹ (KIBBE, 2009).

Figura 5 – Estrutura molecular proposta para as unidades monoméricas da goma arábica



Fonte: Adaptado de Dave e Gor (2018).

Soluções aquosas de GA a 5% (m/v) produz soluções com pH entre 4,5 – 5,0. No entanto, baixas concentrações do polímero não são capazes de produzir géis de alta viscosidade, sendo necessário incorporar ao menos 30% (m/v) de GA para atingir viscosidade equivalente a 100 cP à temperatura de 20 °C (KIBBE, 2009). Mesmo assim, é utilizada pela indústria farmacêutica como espessante, estabilizante e emulsificante (KIBBE, 2009; GUAN *et al.*, 2019). Também podem ser aplicadas na composição de nanocápsulas e em sistemas de liberação modificada (KIBBE, 2009; TAHERI; JAFARI, 2019). Além disso, foram encontrados poucos estudos que relatassem a eficiência da GA como agente inibidor do crescimento de cristal na composição de dispersões sólidas (GUAN *et al.*, 2019; WARREN *et al.*, 2010).

A GA não é digerida, mas fermentada pela microbiota do intestino grosso. A fermentação desse polímero produz principalmente ácido propiônico e outros ácidos graxos de cadeias curtas, os quais são absorvidos. Alguns estudos sugerem que a

GA exerce efeito antioxidante e nefroprotetor, e, por isso, é utilizada para o tratamento de nefropatias em algumas regiões (ALI *et al.*, 2009; NASIR, 2013; SINGH, 2009; TAHERI; JAFARI, 2019).

1.5 SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO E SOLUBILIDADE APARENTE

A solubilidade é um preceito termodinâmico que expressa a concentração de um soluto em solução a uma dada temperatura e pressão, de forma que exista um equilíbrio entre as duas fases que compõem o sistema: uma que contém a substância no estado sólido e outra composta pelo soluto solubilizado no solvente. Assim, a solubilidade termodinâmica (ou solubilidade de equilíbrio) representa a concentração de saturação de um soluto quando há equilíbrio, ainda que exista excesso de sólido (FRANÇA, 2016; MURDANDE *et al.*, 2010).

Por outro lado, a solubilidade aparente é um termo empregado para tratar da concentração máxima obtida durante um ensaio de dissolução, no qual se avalia a solubilidade do composto em função do tempo. Esse conceito é útil em experimentos que caracterizam formas metaestáveis, ou seja, quando ocorre uma transformação de fase durante o ensaio de solubilidade. Como o sistema é metaestável, há tendência de precipitação para a forma termodinamicamente mais estável. Por esse motivo, alguns autores chamam a solubilidade aparente de solubilidade cinética (HAN; LEE, 2016; MURDANDE *et al.*, 2010). Os valores obtidos para a solubilidade aparente dependem fortemente do tempo de experimento e do método utilizado; assim, não se espera que os resultados obtidos por meio de diferentes protocolos sejam reproduzíveis (SOU; BERGSTRÖM, 2018).

1.6 SISTEMAS SUPERSATURADOS

A permeação do fármaco através das barreiras biológicas ocorre principalmente por meio da difusão passiva, a qual depende do gradiente de concentração entre os dois lados das membranas. A primeira Lei de Fick (Equação 1) estabelece que o fluxo de um fármaco através da parede intestinal (J) depende da permeabilidade (P) da membrana para o fármaco em questão, bem como da concentração (C) deste no fluido gastrointestinal. Assim, como dito anteriormente, a baixa solubilidade termodinâmica de fármacos BCS classe II é a principal barreira para

a biodisponibilidade oral, visto que a concentração do fármaco no meio intestinal é diretamente proporcional ao seu fluxo através da membrana (AMIDON *et al.*, 1995; PINTO, 2018; YE *et al.*, 2019).

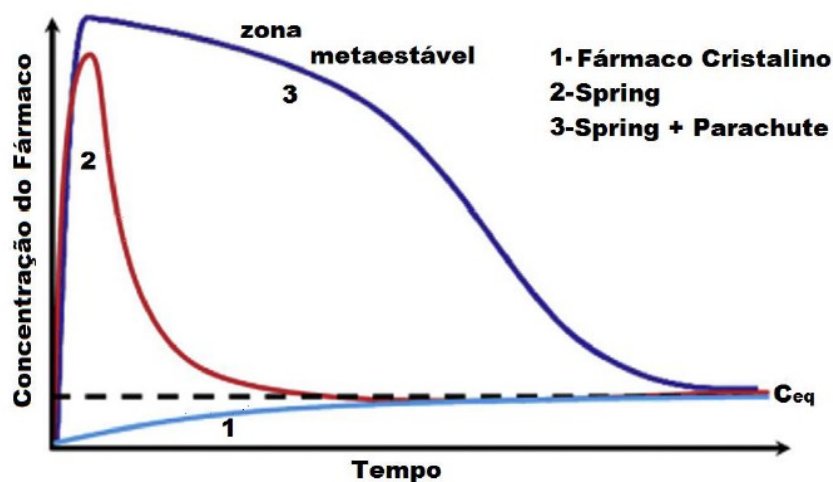
$$J = P \times C \quad (1)$$

Estratégias como a redução do tamanho de partícula, formação de cocristais, coamorfização e a composição de dispersões sólidas promovem a supersaturação nos fluidos gastrointestinais, acarretando em maior absorção do fármaco (GUAN *et al.*, 2019; PINTO, 2018). Entretanto, o estado supersaturado é temporário e instável devido ao alto potencial químico; assim, é necessário incorporar ao sistema componentes que evitem a precipitação da substância ativa, prolongando o tempo de supersaturação e favorecendo a biodisponibilidade oral (PINTO, 2018; HAN; LEE, 2016). Esses compostos, chamados inibidores de precipitação, retardam ou inibem os processos de nucleação e / ou de crescimento de cristais (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; ILEVARE *et al.*, 2013; PINTO, 2018). O estudo realizado por Guan e colaboradores (2019) propõe a associação de inibidores que atuem por mecanismos distintos a fim de obter efeito sinérgico (GUAN *et al.*, 2019).

O termo “*spring*” denomina a geração do estado supersaturado, por exemplo através de formas farmacêuticas de dissolução rápida ou por meio de soluções altamente concentradas. Quanto maior o *spring*, mais rapidamente ocorrerá a precipitação. Já o termo “*parachute*” denomina a sustentação do estado supersaturado por um período estendido de tempo, alcançada através da adição de inibidores de precipitação (BEVERNAGE *et al.*, 2013; FRANÇA *et al.*, 2018; HAN; LEE, 2016; PINTO *et al.*, 2018).

O grau de supersaturação é expresso na forma de índice de supersaturação (IS). O valor corresponde à razão entre a concentração de fármaco solubilizado em determinado tempo e sua solubilidade em equilíbrio (PINTO *et al.*, 2018; HAN; LEE, 2016). O estado de supersaturação é caracterizado por IS superior a 1. Já os termos “*spring*” e “*parachute*”, ilustrados pela figura 6, são utilizados para conceituar respectivamente a geração e a manutenção do estado supersaturado (GUAN *et al.*, 2019; HAN; LEE, 2016; PINTO, 2018).

Figura 6 – Conceitos de *spring* e *parachute*



Fonte: Adaptado de França (2016).

Os testes *in vitro* para avaliação de sistemas supersaturados são realizados em condição não-*sink* a fim de fornecer informações mais próximas ao comportamento *in vivo*, onde a absorção do fármaco é limitada por sua solubilidade (HAN; LEE, 2016; PINTO, 2018). Em condição *sink*, emprega-se volume de meio três vezes maior que o necessário para solubilização do fármaco, o que não possibilitaria avaliar adequadamente a geração da supersaturação ou a eficácia de um potencial inibidor de precipitação (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012; BEVERNAGE *et al.*, 2013; PINTO *et al.*, 2018).

Uma das técnicas utilizadas para geração da supersaturação *in vitro* é o método *solvent-shift*, no qual o fármaco é inicialmente solubilizado em um solvente orgânico miscível em água. Soluções estoque são preparadas e, com base no IS que se deseja atingir, adiciona-se um volume previamente calculado de solução ao meio de estudo. É importante destacar que a quantidade de fármaco na alíquota deve ser compatível com a dose usualmente administrada (GUAN *et al.*, 2019; PINTO *et al.*, 2018; SOU; BERGSTRÖM, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho da carragenana e da goma arábica na inibição da precipitação e na manutenção da supersaturação do EFZ em diferentes meios.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o efavirenz no estado sólido, através de calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-X (DRX);
- Avaliar a ocorrência de interações no estado sólido entre o EFZ e os polímeros através de DSC e FTIR;
- Avaliar o efeito da adição dos polímeros aos meios com diferentes valores de pH na solubilidade do efavirenz;
- Calcular o índice de supersaturação para cada um dos meios, preparados com diferentes concentrações de cada polímero;
- Avaliar o efeito dos polímeros na manutenção da condição de supersaturação (efeito *parachute*) e na inibição da precipitação do efavirenz;
- Investigar a relação entre a viscosidade do meio e a manutenção da supersaturação para cada polímero avaliado nesse estudo.

3. JUSTIFICATIVA

O efavirenz compõe uma das associações preconizadas pelo Ministério da Saúde para o tratamento do HIV. Entretanto, é frequentemente relatado o surgimento de eventos adversos associados ao uso desse fármaco, o que pode comprometer a adesão do paciente à terapia e, por consequência, minimizar ou anular a supressão da carga viral (CHAIVICHACHARN *et al.*, 2020; DALWADI *et al.*, 2018; FIGUEIREDO, 2001).

Uma maneira de diminuir a ocorrência desses sintomas é reduzir a dose administrada. A posologia do EFZ consiste na administração de uma única dose de 600 mg ao dia e, considerando que o EFZ pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, ou seja, apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, uma proposta que permitiria diminuir a dose sem prejudicar a eficácia terapêutica é aumentar a quantidade de fármaco solubilizado nos fluidos gastrointestinais (GUAN *et al.*, 2019; PINTO, 2018). As dispersões sólidas amorfas, compostas pela associação entre substâncias ativas e polímeros, constituem uma das ferramentas que podem ser utilizadas com essa finalidade porque, além de promoverem a supersaturação, o emprego de polímeros hidrofílicos desempenha importante papel na manutenção do estado supersaturado por maior período de tempo, favorecendo a biodisponibilidade pela via oral (BEVERNAGE *et al.*, 2013; GUAN *et al.*, 2019; MCGRAIG, 2002).

Tanto a KA quanto a GA são polímeros de origem natural amplamente utilizados pela indústria farmacêutica na composição de formulações de uso tópico, embora pouco exploradas na composição de dispersões sólidas. Desta forma, a proposta deste projeto é avaliar o desempenho desses polímeros como inibidores da precipitação, além de verificar a influência da viscosidade na manutenção da supersaturação. Assim, caso a KA ou a GA sejam eficientes em prolongar o estado supersaturado, poderão ser utilizadas no preparo de dispersões sólidas amorfas de efavirenz em um trabalho futuro.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

O EFZ foi doado pela Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda (São Paulo). A KA e a GA foram gentilmente cedidas pelo Prof. Dr. Pedro L. M. Barreto, do Laboratório de Reologia e Produtos Naturais (CCA/UFSC). A água ultrapura disponibilizada pelo laboratório foi obtida através de sistema Milli-Q®. Para uso em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), foi utilizado metanol grau HPLC.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Caracterização do estado sólido e avaliação da ocorrência de interações

4.2.1.1 *Calorimetria exploratória diferencial*

O perfil térmico do EFZ foi obtido através de calorímetro Shimadzu DSC-60 (Quioto, Japão) acoplado ao software TA-60, disponível no Laboratório de Controle de Qualidade do Departamento de Ciências Farmacêuticas desta Universidade. As amostras analisadas pesavam cerca de 2 mg e foram aquecidas em cadinhos de alumínio hermeticamente fechados. O comportamento das amostras foi analisado na faixa de temperatura entre 25 e 150 °C, com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e em atmosfera de nitrogênio.

Para avaliação de possíveis interações no estado sólido, misturas na proporção 1:1 (m/m) do EFZ com a GA ou com a KA foram preparadas e posteriormente analisadas.

4.2.1.2 *Difração de Raios-X*

O fármaco foi analisado por difratômetro de bancada (D2 Phaser, Bruker Corporation, Massachusetts, EUA) equipado com uma radiação de cobre K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) e com um detector de cintilação unidimensional LYNXEYE XE (Bruker Corporation, Massachusetts, EUA) durante a etapa de caracterização do estado

sólido. A análise foi realizada em parceria com o Departamento de Química desta Universidade.

4.2.1.3 *Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier*

Essa metodologia foi utilizada para caracterização dos compostos e também para avaliação da presença de interações no estado sólido entre o fármaco e os polímeros. A análise foi realizada em equipamento Perkin Elmer, modelo Frontier FT-NIR/MIR (Massachusetts, EUA), em faixa entre 4000 e 600 cm^{-1} , disponível no Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos do Departamento de Ciências Farmacêuticas.

4.2.2 Quantificação do efavirenz por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

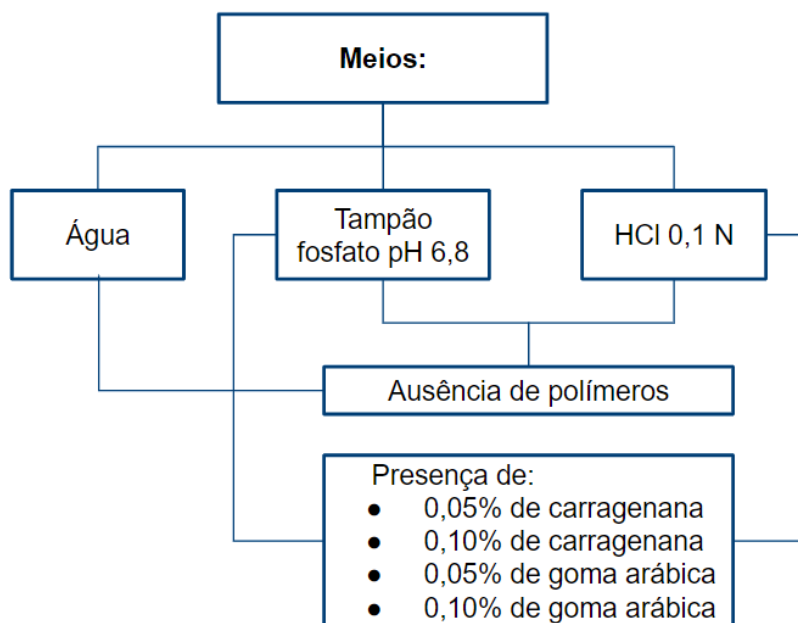
As quantificações por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em cromatógrafo Shimadzu (modelo LC-10A, Quioto, Japão) com detector UV/Vis para quantificação do efavirenz nos estudos de solubilidade e de supersaturação (itens 4.2.3 e 4.2.4). O método e as condições empregadas foram descritos por Bazzo e colaboradores (2019), e utiliza tampão acetato pH 5,4/metanol (30/70 v/v) como fase móvel, com fluxo de 1 mL min^{-1} , detecção em 260 nm e temperatura do forno de 30 °C. Utilizou-se coluna cromatográfica de fase reversa C18 (Kinetex®, 250 x 4,6 mm; 5 μm) e volume de injeção de amostra de 20 μL .

4.2.3 Determinação da solubilidade do fármaco cristalino

Adicionou-se excesso de efavirenz a frascos contendo os diferentes meios de estudo: tampão fosfato pH 6,8 e HCl 0,1 N, contendo 0,0, 0,05 ou 0,10% de KA ou GA, além de água (totalizando 11 meios de estudo, conforme ilustrado pela figura 7). Os frascos foram vedados e mantidos sob agitação de 240 rpm à 37 °C em Incubadora Shaker NT-715 (Nova Técnica, Brasil), durante 48 h. Alíquotas foram coletadas após 24h e 48h de incubação para quantificação do EFZ. As amostras foram centrifugadas durante 10 minutos; o sobrenadante foi diluído em fase móvel na proporção 1:1 (v/v)

e o teor de efavirenz foi determinado por CLAE (item 4.2.2). O teste foi realizado em triplicatas.

Figura 7 – Composição dos diferentes meios avaliados neste trabalho



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

4.2.4 Estudos de supersaturação *in vitro*

A supersaturação foi induzida pelo método de *solvent-shift*, aplicado por Pinto e colaboradores (2018) e França e colaboradores (2018), utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente.

Inicialmente, estipulou-se um IS de 300. O valor foi calculado considerando-se a ingestão de 250 mL de água para administração da dose usual do fármaco (600 mg). Nessa situação, caso houvesse a completa solubilização do EFZ, obter-se-ia uma solução com concentração equivalente a $2400 \mu\text{g mL}^{-1}$. A razão entre a concentração teórica ($2400 \mu\text{g mL}^{-1}$) e a solubilidade experimental do efavirenz em tampão pH 6,8 ($8,0 \pm 0,17 \mu\text{g mL}^{-1}$) equivale a 300.

A fim de calcular a quantidade de EFZ necessária para o preparo de soluções-estoque para geração de uma solução com IS de 300, foram utilizados os resultados para a solubilidade após 24h de ensaio (de acordo com o descrito no item 4.2.3), visto que o experimento não foi conduzido até o estabelecimento do equilíbrio.

Os resultados serão abordados com maior profundidade no item 5.3, mas serão apresentados na Tabela 1 para melhor entendimento dos cálculos.

Tabela 1 – Quantidade de EFZ necessária para induzir uma solução supersaturada 300 vezes acima da solubilidade de equilíbrio em 15,0 mL de cada meio de estudo

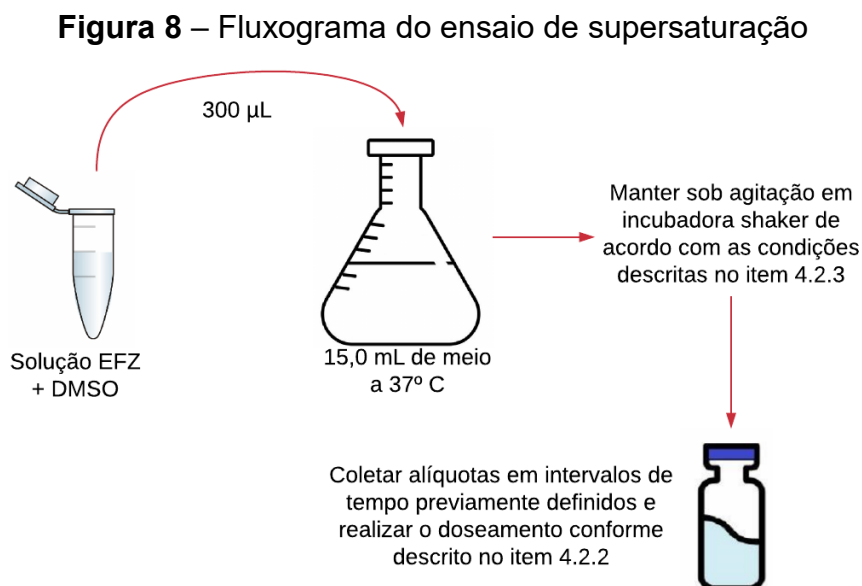
Meio de base	Polímero e concentração (%)	Solubilidade do EFZ no respectivo meio após 24h ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Quantidade de EFZ solubilizada em 300 μL de DMSO (mg)
HCl 0,1 N	KA 0,05	7,24 \pm 0,05	32,58
	KA 0,10	7,30 \pm 0,57	32,85
	GA 0,05	6,44 \pm 0,03	28,98
	GA 0,10	14,20 \pm 1,28	63,90
Tampão fosfato pH 6,8	KA 0,05	40,81 \pm 0,26	183,65
	KA 0,10	76,22 \pm 0,03	342,99
	GA 0,05	11,81 \pm 1,44	53,15
	GA 0,10	19,64 \pm 1,35	88,38

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Estabeleceu-se que 300 μL das soluções de EFZ em DMSO (soluções-estoque) seriam transferidos para 15,0 mL de cada um dos meios de estudo. Isso porque variar os volumes de solvente transferidos prejudicaria a discriminação das eventuais diferenças observadas. Definiu-se como 15,0 mL o volume de meio a fim de evitar grandes gastos de matéria-prima. Assim, para cada meio de estudo, foi preparada uma solução de EFZ de modo que 300 μL contivessem quantidade suficiente de fármaco para promover um IS equivalente a 300 em 15,0 mL do meio avaliado. A quantidade de fármaco a ser previamente solubilizada em DMSO é o produto da solubilidade de equilíbrio (neste caso, solubilidade após 24h) no respectivo meio de estudo, o volume do meio (15,0 mL) e o IS (300). Na figura 8 está ilustrado o procedimento para a realização do teste de supersaturação.

Dois frascos foram utilizados como branco: um contendo 15,0 mL de tampão fosfato e outro contendo o mesmo volume de HCl 0,1 N, ambos acrescidos de 300 μL de DMSO, sem adição de nenhum polímero. A utilização desses meios permite identificar eventuais influências do solvente sobre a solubilização do fármaco, que

poderiam ser erroneamente interpretadas como sendo provocadas pela presença dos polímeros.



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Dois frascos foram utilizados como branco: um contendo 15,0 mL de tampão fosfato e outro contendo o mesmo volume de HCl 0,1 N, ambos acrescidos de 300 µL de DMSO, sem adição de nenhum polímero. A utilização desses meios permite identificar eventuais influências do solvente sobre a solubilização do fármaco, que poderiam ser erroneamente interpretadas como sendo provocadas pela presença dos polímeros.

4.2.5 Avaliação da viscosidade

A medida da viscosidade dos diferentes meios foi realizada por viscosímetro rotacional do tipo Brookfield (LV DV-II Pró), a 37 °C, utilizando spindle SC 18 e rotação de 150 rpm.

4.2.6 Análise estatística

Utilizou-se análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey na comparação entre os valores médios para a solubilidade em cada meio. O nível de significância adotado foi de 0,05.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

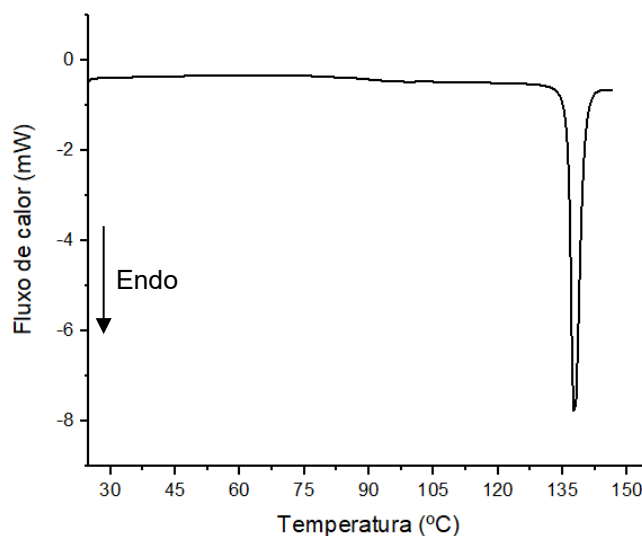
5.1 CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO

É essencial que seja realizada a caracterização no estado sólido na etapa de pré-formulação. Isso porque estruturas complexas tendem a cristalizar em diferentes formas polimórficas, as quais eventualmente apresentam diferenças com relação à estabilidade, solubilidade e / ou velocidade de dissolução. Todos esses fatores podem impactar na biodisponibilidade (BEDOR, 2011; MARCOS, 2019; WARDHANA *et al.*, 2019).

5.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial

A Figura 9 representa a curva DSC obtida para o efavirenz. A fusão do fármaco é evidenciada por um único evento, à temperatura de 137,55 °C e calor de fusão de 58,43 J/g. Esse resultado é compatível com o descrito pela literatura para o polimorfo I do efavirenz (BAZZO *et al.*, 2019; BEDOR, 2011). Além disso, evidenciou-se que a linha de base da curva DSC apresentou-se levemente curva no sentido exotérmico abaixo de 100 °C. Isso poderia caracterizar artefato experimental ou ainda ser indicativo de que a matéria prima apresenta baixa cristalinidade, por exemplo.

Figura 9 – Curva de DSC do efavirenz



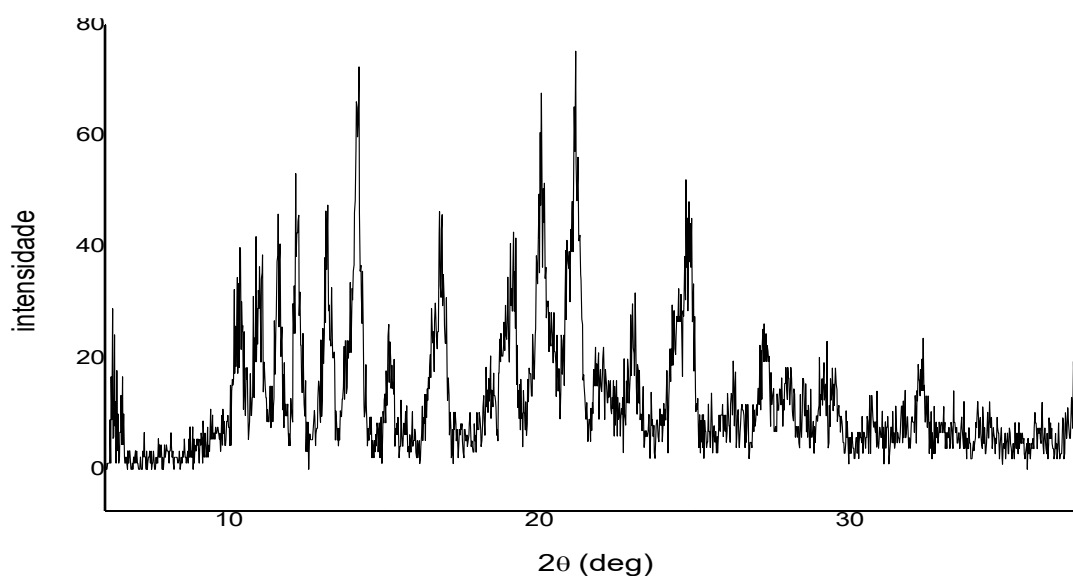
Fonte: Elaborado pela autora (2020).

5.1.2 Difração de Raios-X

A difração de raios X possibilita a obtenção de dados sobre a estrutura cristalina de uma substância no estado sólido, através da avaliação da intensidade da dispersão dos raios X que incidem sobre a amostra. É uma das técnicas mais adequadas para a identificação de polimorfos, uma vez que gera perfis de difração específicos para cada fase cristalina de um sólido (FANDARUFF, 2016; MARCOS, 2019; SARTORI, 2016).

O padrão de DRX da matéria-prima do fármaco (Figura 10) foi qualitativamente comparado com a literatura, o que possibilitou identificar que a fase majoritária presente corresponde ao polimorfo I. Adicionalmente, evidenciaram-se alguns picos distintos em relação aos picos característicos deste polimorfo e a amostra aparentou ser pouco cristalina. Embora estes dados precisem ser confirmados por análises mais detalhadas, a principal informação que o DRX traz para o presente trabalho é de que o EFZ utilizado nos experimentos se encontra predominantemente como polimorfo I, o qual é a forma mais estável e mais comumente encontrada no mercado (BAZZO *et al.*, 2019; BEDOR, 2011; SARTORI, 2016).

Figura 10 – Padrão de DRX do efavirenz

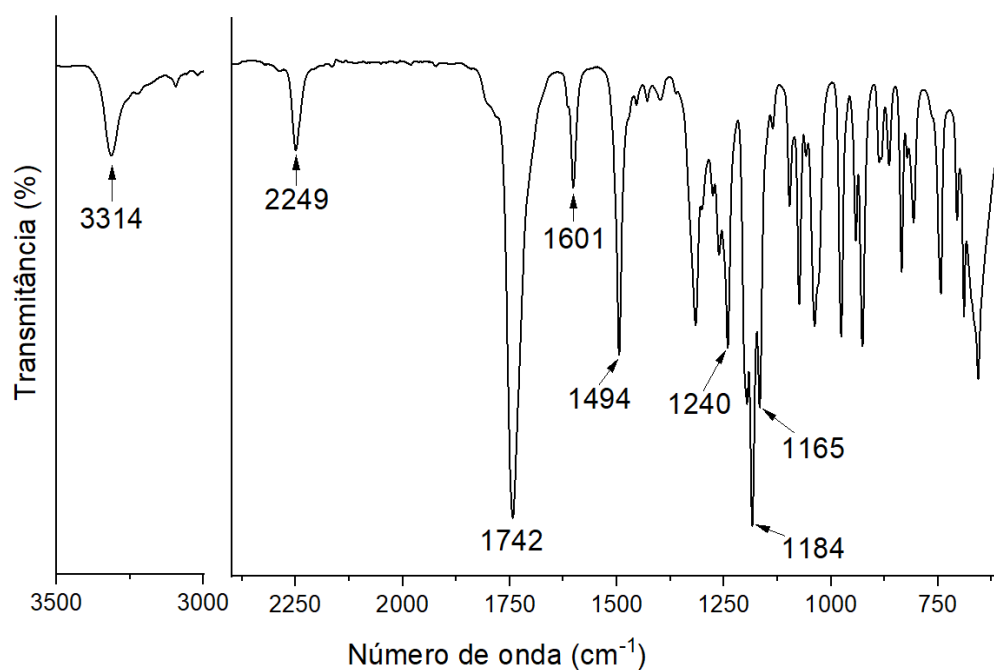


Fonte: Elaborado pela autora (2020).

5.1.3 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

No espectro ilustrado pela Figura 11 verificam-se bandas características do efavirenz, como as bandas provocadas pelos estiramentos do grupo NH (3314 cm^{-1}) e do grupamento alcino ($\text{C}\equiv\text{C}$, em 2249 cm^{-1}), pelas ligações $\text{C}=\text{O}$ (1742 cm^{-1}) e $\text{C}=\text{C}$ do anel benzeno (1601 e 1494 cm^{-1}) ou pelos estiramentos das ligações CN (1240 cm^{-1}), CF (1184 cm^{-1}) e CO (1165 cm^{-1}). O espectro é compatível com o relatado pela literatura para o fármaco (BAZZO *et al.*, 2019; GOMES *et al.*, 2013; WARDHANA *et al.*, 2019).

Figura 11 – Espectro FTIR do efavirenz



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

5.2 AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE INTERAÇÕES NO ESTADO SÓLIDO

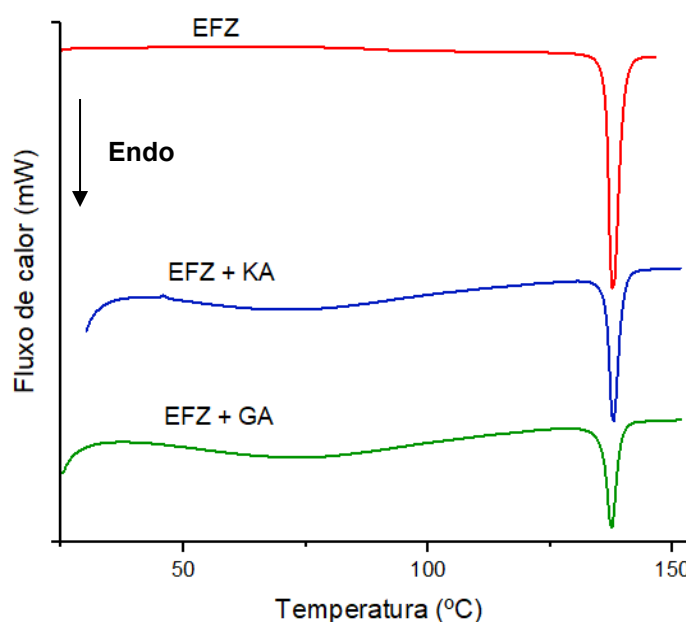
5.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial

Não foram obtidas curvas DSC para a KA e GA isoladas por se tratar de sólidos amorfos, cuja temperatura de transição vítrea é de difícil detecção; por isso, as curvas geradas para as misturas foram comparadas com a do fármaco puro

(ARIOGLU-TUNCIL *et al.*, 2017; KARAVAS *et al.*, 2014). A Figura 12 representa as curvas DSC obtidas para o EFZ e para as misturas fármaco/polímeros.

Na amostra EFZ/KA, foi constatada fusão em evento único, à temperatura de 137,96 °C e entalpia de fusão de 23,15 J/g. Para EFZ/GA, a fusão ocorreu em 137,56 °C com entalpia de fusão de 19,14 J/g. Em nenhum dos dois casos houve alteração significativa na temperatura de fusão em relação ao fármaco puro (137,55 °C). Portanto, pode-se dizer que o DSC não detectou a presença de significativa interações no estado sólido entre o EFZ e os polímeros avaliados. Entretanto, foi observada diferença entre as entalpias de fusão para o efavirenz isolado (58,43 J/g) em comparação às misturas. Este resultado pode ser explicado pela combinação de dois fatores: (i) a diminuição da proporção de fármaco nas amostras, e (ii) a ocorrência de eventos exotérmicos de decomposição do polímero concomitantes à fusão do fármaco. A hipótese (ii) poderá, no futuro, ser testada, utilizando-se a termogravimetria.

Figura 12– Curvas DSC obtidas para as misturas EFZ / polímeros



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

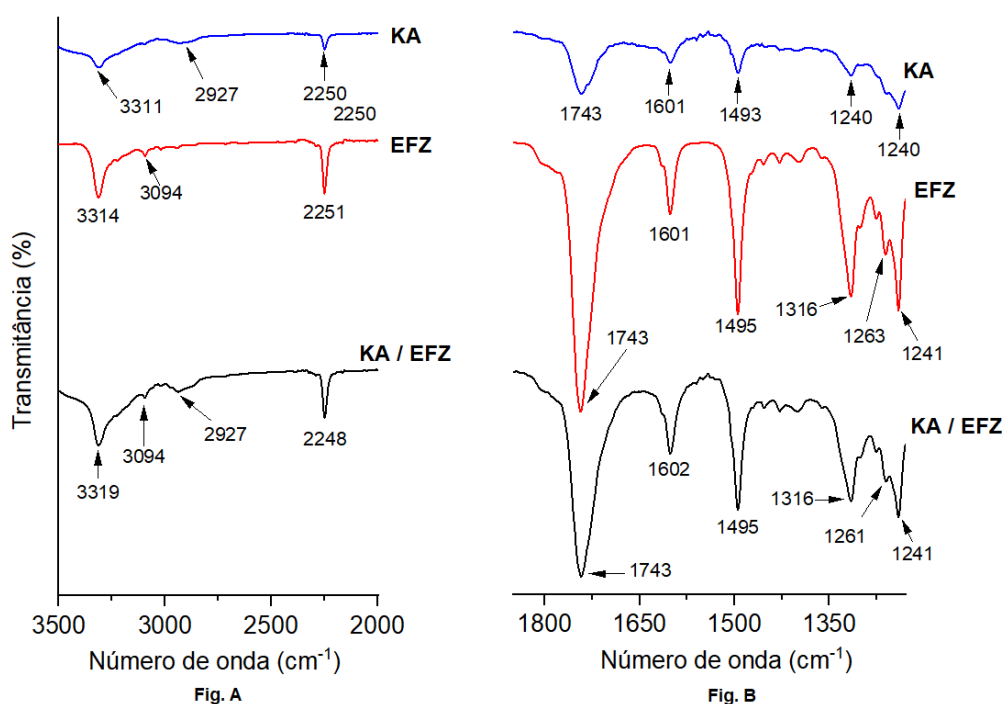
5.2.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

A análise por FTIR baseia-se no princípio de que interações intramoleculares e intermoleculares possuem frequências de vibração específicas. A amostra é capaz

de absorver energia quando submetida a radiação eletromagnética, desde que a frequência da radiação coincida com a vibração da ligação. A absorção de energia provoca aumento na amplitude dos momentos vibracionais, os quais são representados por bandas no espectro (MARCOS, 2019; PAVIA *et al.*, 2010).

Os espectros de infravermelho obtidos para cada um dos dois polímeros foram divididos em três partes para melhor permitir a visualização das bandas. Para a KA (Figuras 13.A e 13.B), observou-se a presença de picos em regiões compatíveis com o esperado para a λ -carragenana: grupamento OH (3311 cm^{-1}), ligação O=S=O (1240 cm^{-1}), S=O (1184 cm^{-1}), S=O do C₂ (1039 cm^{-1}) e da ligação C-O-S do C₂ da galactose (835 cm^{-1}) (ANDRADE, 2016). A presença de picos não relatados provavelmente é consequência da presença de impurezas na matéria-prima.

Figura 13.A – Espectro FTIR obtido para a mistura EFZ/KA



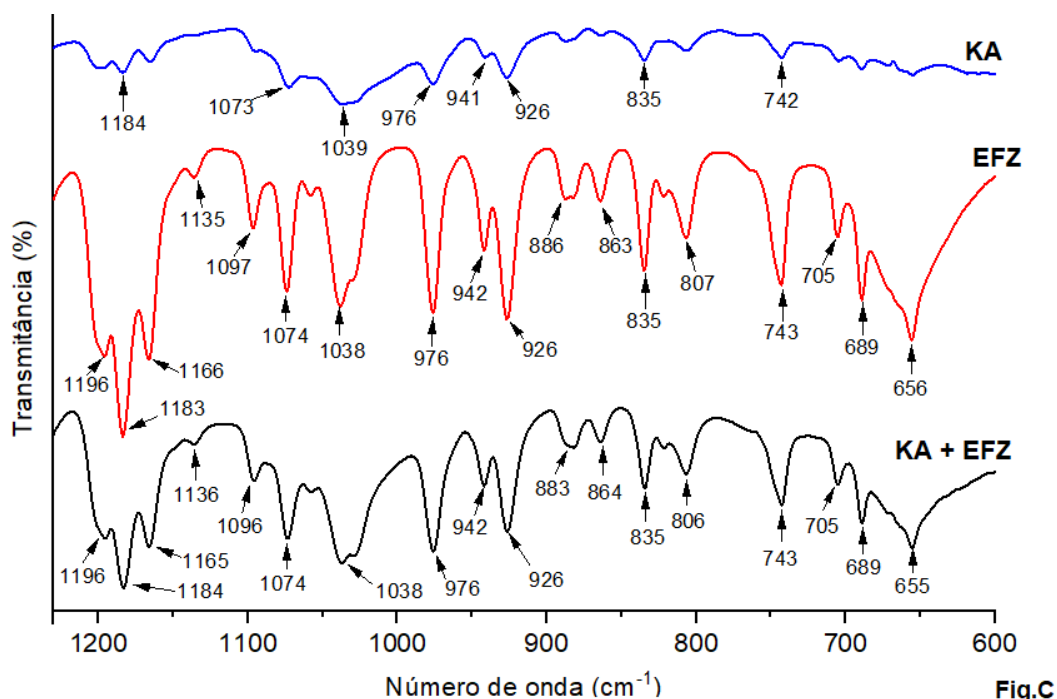
(A) Comprimentos de onda entre 3500 e 2000 cm^{-1} . (B) 1850 – 1230 cm^{-1} .

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Os grupos funcionais passíveis de sofrer interações de hidrogênio no efavirenz são o NH (3314 cm^{-1}), como doador, e os grupamentos C=O (1742 cm^{-1}) e –O– (1165 cm^{-1}), como aceptores (LAVRA, 2016). Para a KA, a literatura relata que a hidroxila e os grupamentos sulfônicos são as regiões suscetíveis a essas interações (KARAVAS *et al.*, 2014; PUBCHEM, 2020b). No entanto, o que se observa no espectro

da mistura é a simples sobreposição das bandas obtidas para o fármaco e o polímero, sem ocorrência de interações.

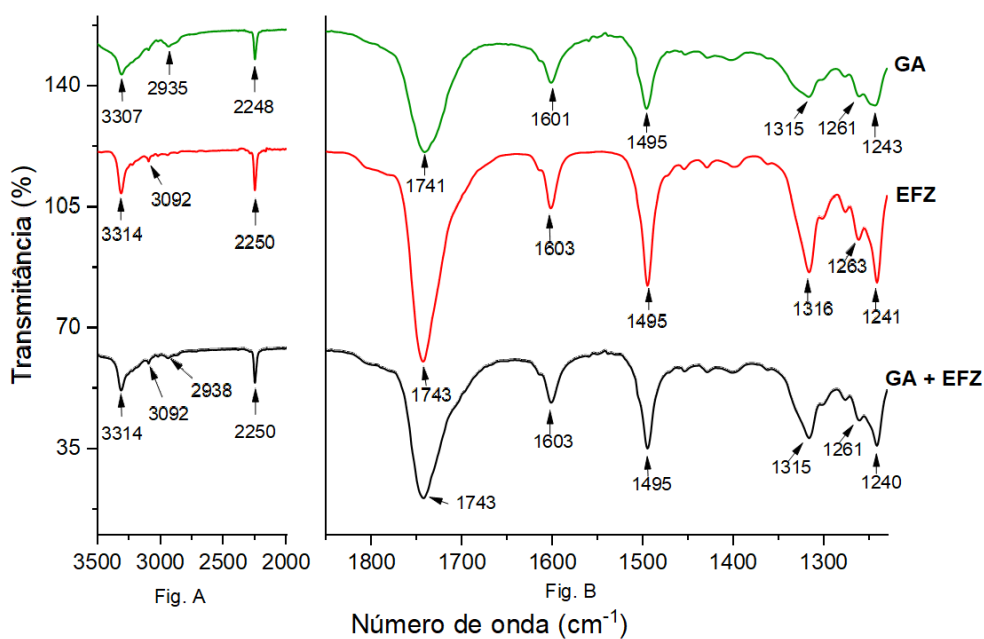
Figura 13.B – Espectro FTIR obtido para a mistura EFZ / KA



(C) Comprimentos de onda entre 1230 - 600 cm^{-1} .

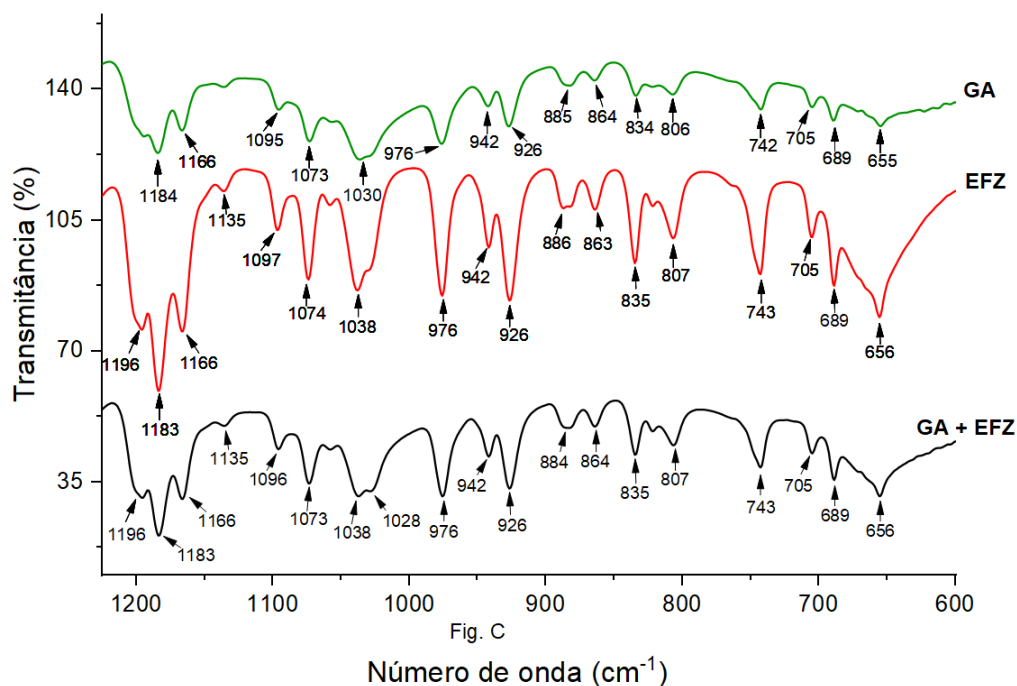
Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Figura 14.A– Espectro FTIR para a mistura EFZ / GA



(A) Comprimentos de onda entre 3500 e 2000 cm^{-1} . (B) 1850 – 1230 cm^{-1} .

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Figura 14.B – Espectro FTIR para a mistura EFZ / GA

(C) Comprimentos de onda entre 1230 - 600 cm^{-1}

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Para a goma arábica (Figuras 14.A e 14.B), observou-se bandas típicas relacionadas com a presença de hidroxila (3303 cm^{-1}), ligação C-H (2926 cm^{-1}), C=O (1600 cm^{-1}) e C-O (1400 cm^{-1}), conforme descrito na literatura (SINGH; SINGH, 2011). A presença de picos adicionais sugere a presença de impurezas na amostra, provavelmente resíduos relacionados ao processo de obtenção do polímero.

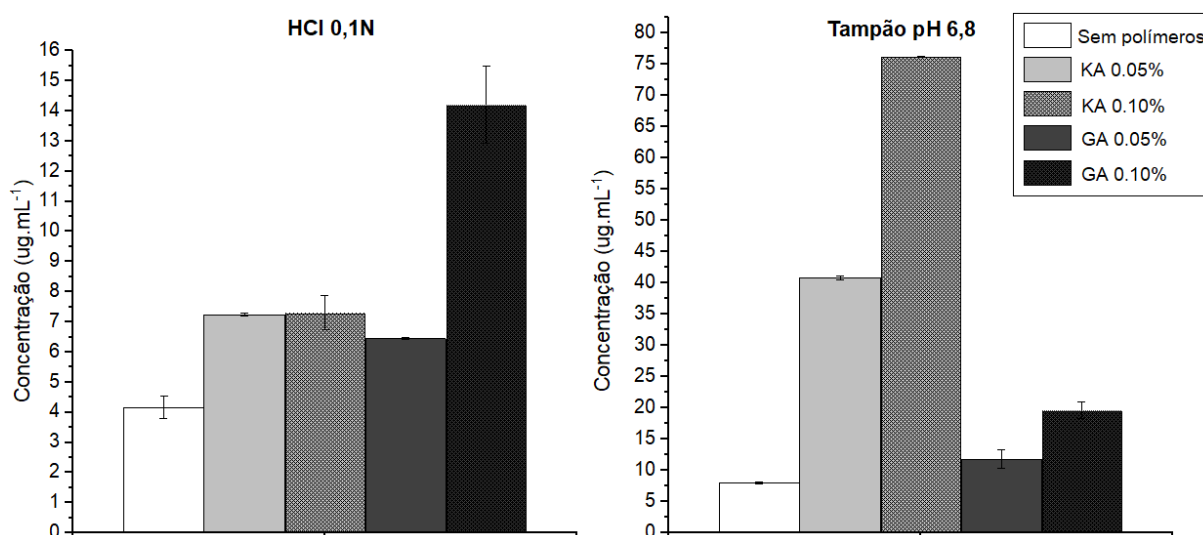
Os resultados observados foram semelhantes ao espectro obtido para a mistura EFZ/KA, onde as bandas evidenciadas são consequência da sobreposição dos espectros para os componentes individuais; assim, verifica-se a inexistência de interações entre o fármaco e os polímeros no estado sólido, evidenciadas através de FTIR.

5.3 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DO EFAVIRENZ

A solubilidade termodinâmica do efavirenz em água, determinada experimentalmente, foi de $5,72 \mu\text{g/mL}$ ($\pm 0,21 \mu\text{g/mL}$). A figura 15 ilustra a solubilidade do EFZ nos demais meios avaliados após 24h de incubação.

Como dito anteriormente, o efavirenz é um ácido fraco; assim, apresenta melhor solubilidade em tampão pH 6,8 ($8,0 \pm 0,17 \mu\text{g/mL}$) do que em HCl 0,1 N ($4,16 \pm 0,37 \mu\text{g/mL}$), visto que a formação de espécies ionizadas, as quais são mais solúveis em meio aquoso, é favorecida em meio alcalino (BAZZO *et al.*, 2019).

Figura 15 – Solubilidade do efavirenz nos diferentes meios



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

De forma semelhante, a adição de polímeros ao tampão provocou aumento mais expressivo na solubilidade do EFZ em comparação com o meio ácido. Em pH 6,8, observou-se que a KA promoveu a solubilização de maior quantidade de fármaco em relação a mesma concentração de GA (0,10% de KA solubilizou $76,22 \mu\text{g/mL}$ de EFZ, enquanto que a mesma concentração de GA acarretou na solubilização de $19,64 \mu\text{g/mL}$). No entanto, a adição de GA ao tampão somente promoveu aumento significativo na solubilidade do EFZ quando se adicionou 0,10% de polímero. Os resultados demonstraram que o aumento na concentração dos polímeros em tampão é diretamente proporcional à maior solubilidade do fármaco no meio.

Em meio ácido, a presença dos polímeros também provocou aumento na solubilidade do EFZ. No entanto, a adição de 0,10% de GA nesse meio gerou melhores resultados do que a mesma proporção de KA ($14,20 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $7,30 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente) e, embora o aumento na concentração de GA esteja relacionada com melhora na solubilidade do fármaco, o mesmo não foi observado

para a KA, onde a variação na concentração do polímero não acarretou em melhora significativa.

Esses resultados podem ser atribuídos ao comportamento dos polímeros. Tanto a KA quanto a GA são de natureza aniônica e, por isso, mais solúveis em meios alcalinos. A KA, no entanto, possui carga mais negativa do que a GA e é menos solúvel em meio ácido. A adição de polímeros hidrofílicos ao meio também pode acarretar em aumento na solubilidade aparente devido à melhora na molhabilidade e dispersibilidade, ou ainda devido a obtenção de um polimorfo mais solúvel (BAZZO *et al.*, 2019; GOMES *et al.*, 2015; HANG; LEE, 2016; WARDHANA *et al.*, 2019). No entanto, o mais provável é que existam interações de natureza dispersiva entre a porção hidrofóbica dos polímeros e o fármaco, visto que a presença de compostos hidrofílicos sem a existência de fortes interações entre os componentes geralmente favorece a solubilidade do componente menos solúvel. A mistura entre nicotinamida (composto hidrofílico) com o EFZ, por exemplo, promoveu melhora na solubilidade do fármaco, a qual foi dependente da concentração de nicotinamida na mistura, ou seja, a solubilidade do EFZ aumentou linearmente em função da concentração de nicotinamida (ZAINI *et al.*, 2015). Resultado semelhante foi observado por Bazzo e colaboradores (2019), onde sistemas de misturas eutéticas entre EFZ e fumarato de tenofovir desoproxila (um fármaco solúvel em água) resultaram no aumento da solubilidade do efavirenz (BAZZO *et al.*, 2019). Da mesma forma, a presença da carragenana e da goma arábica como polímeros hidrofílicos poderia estar favorecendo a solubilização do EFZ.

Em estudos envolvendo a solubilidade, a análise do precipitado pode fornecer informações que favoreçam a compreensão dos resultados (MURDANDE *et al.*, 2010; WARDHANA *et al.*, 2019). O fármaco precipitado pode ser coletado, seco e posteriormente analisado por DSC e DRX a fim de investigar a obtenção de outra forma polimórfica, por exemplo. Para o efavirenz, ainda que as diferenças relatadas para a solubilidade entre os diversos polimorfos sejam sutis, mesmo assim podem influenciar na biodisponibilidade oral do fármaco (WARDHANA *et al.*, 2019).

5.4 AVALIAÇÃO DA SUPERSATURAÇÃO *IN VITRO*

A adição das soluções de EFZ aos meios de estudo, pelo método descrito no item 4.2.4, acarretou em precipitação instantânea do fármaco. O teste foi repetido

diversas vezes, reduzindo o IS inicial (de 300) de maneira gradativa. Mesmo assim, houve precipitação imediata mesmo quando se adotou IS equivalente a 10, o que indica que nem a KA e nem a GA são capazes de gerar e de manter a supersaturação do EFZ.

Ainda que a dificuldade em manter a estabilidade de soluções supersaturadas de efavirenz já tenha sido descrita por Ilevbare e colaboradores (2013), que alcançaram um índice de supersaturação de apenas 1,2, esperava-se que a KA ou a GA apresentassem melhor performance. Uma das causas possíveis para a ocorrência de precipitação nos meios contendo estes polímeros é a presença de interações eletrostáticas repulsivas entre as cargas do fármaco (um ácido fraco) e os polímeros (de característica aniônica) quando ambos encontram-se em solução. Estas interações no estado líquido precisam ser confirmadas em estudos futuros. Entretanto, tal hipótese levanta o seguinte – e importante – questionamento: se a repulsão de cargas em solução pode ter prejudicado a supersaturação do EFZ, a existência de interações eletrostáticas atrativas entre fármaco e polímero seria, em contrapartida, benéfica para a manutenção da supersaturação?

Na tentativa de buscar maior entendimento sobre esta hipótese, realizou-se um teste preliminar onde o EFZ foi substituído por outro fármaco pouco solúvel em água, mas com características de base fraca. Os resultados foram considerados promissores pois não houve imediata precipitação do fármaco no meio, como ocorreu com o EFZ. Por isso, sugere-se que as cargas dos polímeros podem ter uma influência significativa sobre a inibição da precipitação do EFZ e seria interessante avaliar o desempenho de polímeros catiônicos em substituição à GA e à KA. Muito além da influência que este fenômeno pode ter sobre a supersaturação do EFZ em si, as hipóteses levantadas no presente trabalho poderiam ser extrapoladas a fim de explicar o comportamento de outros fármacos em sistemas poliméricos de natureza semelhante.

5.5 DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE DOS MEIOS

Determinou-se a viscosidade dos meios a fim de investigar sua influência na geração e manutenção da supersaturação. As carragenanas são muito eficazes em promover aumento na viscosidade do meio, ainda que em baixas concentrações (KOO *et al.*, 2019; PEREIRA, 2004). O aumento na viscosidade pode acarretar na melhor

estabilização do estado supersaturado porque dificulta a mobilidade molecular e, assim, retarda os processos de nucleação e de crescimento do cristal (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; PINTO, 2018).

Ainda que esse mecanismo não se aplique a este caso, o maior impacto da KA na viscosidade em comparação com a mesma concentração de GA sugere que o primeiro polímero pode apresentar melhor desempenho na manutenção da supersaturação de outros fármacos, especialmente daqueles que apresentam melhor solubilidade em meios alcalinos, onde a adição de KA teve maior impacto na viscosidade. A relação entre as concentrações dos polímeros e o efeito sobre a viscosidade está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados obtidos para a viscosidade dos meios contendo diferentes concentrações de goma arábica ou carragenana.

Meio de base	Polímero e concentração (%)	Viscosidade (cP)
HCl 0,1 N	Não contém	0,84
	KA 0,05	0,86
	KA 0,10	1,12
	GA 0,05	0,82
	GA 0,10	0,92
Tampão fosfato pH 6,8	Não contém	0,86
	KA 0,05	1,06
	KA 0,10	1,28
	GA 0,05	0,84
	GA 0,10	0,88

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho, verificou-se que a KA e a GA não foram capazes de gerar e de prolongar a supersaturação do EFZ, diferentemente do que era esperado. Isso provavelmente é consequência da presença de interações eletrostáticas repulsivas entre as cargas do fármaco (ácido fraco) e dos polímeros (aniônicos), já que a presença de interações no estado sólido foi descartada e porque, em testes preliminares, a substituição do EFZ por outro fármaco pouco solúvel em água, mas com características de base fraca, gerou resultados considerados promissores.

Tendo em vista a hipótese de que a supersaturação é prejudicada pela repulsão entre as cargas dos compostos, sugere-se avaliar o desempenho de polímeros catiônicos na manutenção da supersaturação do EFZ. No que tange a GA e a KA, seus desempenhos na manutenção da supersaturação do fármaco com características de base fraca permitem inferir que ambos os polímeros podem atuar como inibidores da precipitação para outros fármacos.

Embora essas afirmações tenham surgido a partir de resultados negativos em relação aos objetivos inicialmente propostos, as hipóteses levantadas no presente trabalho apontam para fundamentos físico-químicos que podem influenciar a manutenção da supersaturação ao inibir a nucleação de um material sólido. De fato, a literatura recente tem demonstrado que interações eletrostáticas direcionam os fenômenos de nucleação. Desta forma, as discussões apresentadas neste trabalho são promissoras para a predição da supersaturação em sistemas semelhantes aos estudados aqui.

Por fim, ainda que a KA e a GA não tenham sido eficazes em sustentar a supersaturação, observou-se que a adição destes polímeros acarretou em aumento na solubilidade do fármaco. Isso pode ter ocorrido devido ao caráter hidrofílico destes polímeros, ou ainda ser resultado da eventual obtenção de uma forma polimórfica mais solúvel. No entanto, é mais provável que o incremento na solubilização do EFZ seja consequência de interações dispersivas fracas entre as porções hidrofóbicas dos polímeros e o fármaco.

Apesar de fugir do escopo inicial deste trabalho, é interessante destacar o impacto que diferentes tipos de interações em solução podem ter ao promover a solubilização (por interações dispersivas e interações eletrostáticas de atração) ou a precipitação (através de interações eletrostáticas de repulsão) de um material. Para

colocar tais hipóteses em prova, recomenda-se a análise dos precipitados por DSC e DRX, o estudo de outros sistemas de supersaturação e também a verificação da ocorrência de interações entre os polímeros e o EFZ no estado líquido. O objetivo é fornecer maiores informações sobre os mecanismos envolvidos na melhora da solubilidade promovida pela incorporação de polímeros hidrofílicos aos meios.

REFERÊNCIAS

- ALI, Badreldin H.; ZIADA, Amal; BLUNDEN, Gerald. Biological effects of gum arabic: A review of some recent research. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 47, n. 1, p.1-8, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2008.07.001>.
- ALMEIDA, Hugo. **Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS - Classe II)**. 2009. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacotecnia Avançada, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.
- AMIDON, Gordon L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANDRADE, Renato Martins. **Carragenanas da alga marinha vermelha Solieriafiliformis: Caracterização estrutural e avaliação da atividade cicatrizante**. 2016. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.
- ARCA, HaleÇiğdem et al. Multidrug, Anti-HIV Amorphous Solid Dispersions: nature and mechanisms of impacts of drugs on each others solution concentrations. : Nature and Mechanisms of Impacts of Drugs on Each Other's Solution Concentrations. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], v. 14, n. 11, p. 3617-3627, 25 set. 2017. American Chemical Society (ACS).
- ARIOGLU-TUNCIL, Seda et al. Amorphization of thiamine chloride hydrochloride: A study of the crystallization inhibitor properties of different polymers in thiamine chloride hydrochloride amorphous solid dispersions. **Food research international**, v. 99, p. 363-374, 2017.
- AUGUSTIJNS, Patrick; BREWSTER, Marcus E.. Supersaturating Drug Delivery Systems: fast is not necessarily good enough. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 101, n. 1, p. 7-9, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22750>.
- BARTLETT, John A. Addressing the challenges of adherence. **Journal of acquired immune deficiency syndromes** (1999), v. 29, p. S2-10, 2002.
- BAZZO, Giovana Carolina et al. How tenofovirdisoproxil fumarate can impact on solubility and dissolution rate of efavirenz? **International Journal Of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 570, p.1-7, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118597>.
- BEDOR, Danilo Cesar Galindo. **Avaliação biofarmacotécnica do Efavirenz um fármaco classe II (SCB)**. 2011. 184 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - Pe, 2011.

BESEDNOVA, Natalya N. *et al.* Marine Algae Metabolites as Promising Therapeutics for the Prevention and Treatment of HIV/AIDS. **Metabolites**, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 87, 2 maio 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo9050087>.

BEVERNAGE, J. *et al.* Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 25–35, ago. 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos**. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.1.3.html>. Acesso em: 03 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018a. 416 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 27 nov 2018b. v. 49, n. 53.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento para o HIV**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em: 30 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil mais do que dobra o tempo de sobrevida de pessoas com aids**. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45465-brasil-mais-do-que-dobra-o-tempo-de-sobrevida-de-pessoas-com-aids>. Acesso em: 30 out 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Garantia de tratamento para todos reduz 16% casos e óbitos de aids no país: ampliação do acesso à testagem e redução do tempo entre o diagnóstico de aids e o início do tratamento são razões para a queda**. 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/garantia-de-tratamento-para-todos-reduz-16-casos-e-obitos-de-aids-no-pais>. Acesso em: 30 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. 75 p.

BRITAIN, H G. Thermodynamic vs. Kinetic Solubility: Knowing Which is Which. **American Pharmaceutical Review**, [s.l.], v. 17, n.p., abr. 2014. BRITAIN, 2014

BROUWERS, Joachim; BREWSTER, Marcus e; AUGUSTIJNS, Patrick. Supersaturating Drug Delivery Systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability? **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 98, n. 8, p. 2549-2572, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21650>.

CHAIVICHACHARN, Piyawat *et al.* Dosage Optimization of Efavirenz Based on a Population Pharmacokinetic – Pharmacogenetic Model of HIV-infected Patients in Thailand. **Clinical Therapeutics**, [s.l.], v. 4, n. 5, p. 100-112, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.04.013>.

COUTINHO, Maria Fernanda Cruz; O'DWYER, Gisele; FROSSARD, Vera. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/Aids atendidos na atenção primária. **Saúde em Debate**, [s.l.], v. 42, n. 116, p.148-161, jan. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104201811612>.

CRAIG, Duncan QM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 231, n. 2, p. 131-144, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00891-2)

CRISTOFOLETTI, Rodrigo *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Efavirenz. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 102, n. 2, p. 318-329, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.23380>.

DALWADI, Dhwani A. *et al.* Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs. **Pharmacological Reviews**, [s.l.], v. 70, n. 3, p. 684-711, 26 jun. 2018. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/pr.117.013706>.

DALWADI, Dhwani A. *et al.* Molecular mechanisms of serotonergic action of the HIV-1 antiretroviral efavirenz. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 110, p. 10-24, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.04.028>.

DAVE, Pragnesh N.; GOR, Ankur. Natural Polysaccharide-Based Hydrogels and Nanomaterials. **Handbook Of Nanomaterials For Industrial Applications**, [s.l.], p. 36-66, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-813351-4.00003-1>.

DAVIS, Glen P.; STESLOW, Kristen. HIV Medications as Drugs of Abuse. **Current Addiction Reports**, [s.l.], v. 1, n. 3, p. 214-219, 23 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-014-0022-y>.

DRUGBANK DATABASE: Efavirenz. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00625>. Acesso em 15/06/2020.

EDUENG, Khadijah *et al.* Supersaturation Potential of Amorphous Active Pharmaceutical Ingredients after Long-Term Storage. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 15, p. 2731, 27 jul. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24152731>.

EFAVIRENZ. Rio de Janeiro: Farmanguinhos, 2016. **Bula profissional de medicamento**. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/08/Efavirenz.pdf>. Acesso em: 31/10/2019.

FANALES-BELASIO, Emanuele *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali Dell'istituto Superiore di Sanità**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.5-14, mar. 2010. Editrice Kurtissrl. http://dx.doi.org/10.4415/ANN_10_01_02.

FANDARUFF, Cinira *et al.* Polymorphism of Anti-HIV Drug Efavirenz: investigations on thermodynamic and dissolution properties. **Crystal Growth & Design**, [s.l.], v. 14, n. 10, p. 4968-4975, 22 set. 2014. American Chemical Society (ACS).
<http://dx.doi.org/10.1021/cg500509c>.

FANDARUFF, Cinira. **Estudo da estrutura cristalina e propriedades de dissolução de fases sólidas de efavirenz e saquinavir, visando a biorrelevância e seu impacto no tratamento do HIV / AIDS**. 2016. 205 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

FIGUEIREDO, Rosely Moralez de *et al.* Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antiretrovirais: dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.50-55, 2001. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692001000400009>.

FRANÇA, Maria Terezinha. **PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS PELA TÉCNICA DE SPRAY DRYING UTILIZANDO O FÁRMACO MODELO CLORTALIDONA**. 2016. 165 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

FRANÇA, Maria Terezinha *et al.* Investigation of novel supersaturating drug delivery systems of chlorthalidone: The use of polymer-surfactant complex as an effective carrier in solid dispersions. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 111, p.142-152, jan. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.043>.

GEORGE, Archana; SHAH, Priyanka A.; SHRIVASTAV, Pranav S.. Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: A review. **International Journal Of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 561, p.244-264, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.011>.

GOMES, Elionai C. de L. *et al.* Chemical Interactions Study of Antiretroviral Drugs Efavirenz and Lamivudine Concerning the Development of Stable Fixed-Dose Combination Formulations for AIDS Treatment. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, Belo Horizonte, p. 573-579, 2013. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).
<http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20130071>.

GOMES, Tarcyla de Andrade *et al.* Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Recife, v. 36, n. 2, p. 239-249, jun. 2015.

GUAN, Jian *et al.* Synergetic effect of nucleation and crystal growth inhibitor on in vitro-in vivo performance of supersaturable lacidipine solid dispersion. **International Journal Of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 566, p.594-603, jul. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.010>.

HAN, Yi Rang; LEE, Ping I.. Effect of Extent of Supersaturation on the Evolution of Kinetic Solubility Profiles. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 206-220,

28 nov. 2016. American Chemical Society (ACS).
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00788>.

HUANG, Boshi *et al.* Exploiting the Tolerant Region I of the Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) Binding Pocket Discovery of Potent Diaryl pyrimidine-Typed HIV-1 NNRTIs against Wild-Type and E138K Mutant Virus with Significantly Improved Water Solubility and Favorable Safety Profiles. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 62, n. 4, p. 2083-2098, 5 fev. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01729>.

HUANG, Yanbin; DAI, Wei-guo. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.18-25, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>.

ILEVBARE, Grace A. et al. Impact of Polymers on Crystal Growth Rate of Structurally Diverse Compounds from Aqueous Solution. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 2381-2393, 2 maio 2013. American Chemical Society (ACS).
<http://dx.doi.org/10.1021/mp400029v>.

KARAVAS, Evangelos et al. Application of density functional theory in combination with FTIR and DSC to characterise polymer drug interactions for the preparation of sustained release formulations between fluvastatin and carrageenans. *International Journal Of Pharmaceutics*, [s.l.], v. 466, n. 1-2, p. 211-222, maio 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.049>.

KIBBE, A H. Acacia. In: ROWE, Raymond C; SHESKEY, Paul J; QUINN, Marian e. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. p. 1-3.

KOO, Charmaine K.w. et al. Impact of sodium caseinate, soy lecithin and carrageenan on functionality of oil-in-water emulsions. **Food Research International**, [s.l.], v. 123, p. 779-789, set. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2019.05.043>.

KRAAN, Stefan. Algal Polysaccharides, Novel Applications and Outlook. **Carbohydrates - Comprehensive Studies On Glycobiology And Glycotechnology**, [s.l.], p.489-532, 21 nov. 2012. In Tech.
<http://dx.doi.org/10.5772/51572>.

KRISHNAIAH, Yellela SR. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. **J Bioequiv Availab**, v. 2, n. 2, p. 28-36, 2010.

LAVRA, Zênia Maria Maciel. **Incremento da solubilidade e da cinética de dissolução do fármaco Efavirenz através da obtenção de misturas binárias amorfas com matrizes poliméricas**. 2016. 255 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

LIU, Zhiwei et al. Anti-Cancer Activity of Porphyrin and Carrageenan from Red Seaweeds. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 23, p. 4286, 25 nov. 2019. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules24234286>.

MARCOS, Tatyane Martins. **Avaliação do potencial de ácidos graxos em atuar como inibidores de precipitação em soluções supersaturadas do fármaco nimodipino**. 2019. 50 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
(MARCOS, 2019)

MARTINS, Evelin dos Santos. **Farmacocinética de efavirenz administrado na forma de micropartículas inorgânicas em coelhos**. 2018. 106 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2018.

MARZOLINI, Catia; TELENTI, Amalio; DECOSTERD, Laurent A.; GREUB, Gilbert; BIOLLAZ, Jérôme; BUCLIN, Thierry. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. **Aids**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 71-75, jan. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200101050-00011>.

MCDONAGH, Ellen M. *et al.* PharmGKB Summary: Efavirenz Pathway, Pharmacokinetics (PK). **Pharmacogenetics And Genomics**, [s.l.], v. 25, n. 7, p. 363-376, jul. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000145>.

MURDANDE, Sharad B. *et al.* Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: challenges in measurement. **Pharmaceutical Development And Technology**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 187-200, 30 abr. 2010. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.3109/10837451003774377>.

NAÇÕES UNIDAS (Brasil). **Relatório sobre AIDS mostra que metas para 2020 não serão cumpridas no mundo**. 2020. Disponível em:
<https://nacoesunidas.org/relatorio-sobre-aids-mostra-que-metas-para-2020-nao-serao-cumpridas-no-mundo/>. Acesso em: 19 jul. 2020.

NASIR, Omaima. Renal and Extrarenal Effects of Gum Arabic (Acacia Senegal) - What Can be Learned from Animal Experiments? **Kidney And Blood Pressure Research**, [s.l.], v. 37, n. 4-5, p.269-279, 2013. S. Karger AG.
<http://dx.doi.org/10.1159/000350152>.

PAU, Alice K.; GEORGE, Jomy M.. Antiretroviral Therapy. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [s.l.], v. 28, n. 3, p.371-402, set. 2014. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>

VASCONCELOS, Teofilo; SARMENTO, Bruno; COSTA, Paulo. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug discovery today**, v. 12, n. 23-24, p. 1068-1075, 2007.

PAVIA, Donald L. *et al.* Espectroscopia no Infravermelho. In: PAVIA, Donald L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**: tradução da 4ª edição norte-americana. Tradução da 4ª edição norte-americana. São Paulo: Cengage, 2010. p. 15-98. Revisão técnica de: Paulo Sergio Santos.

PENKALSKI, Melissa R.; FELICILDA-REYNALDO, Rhea Faye D.; PATTERSON, Kathryn. Antiviral medications, part 2: HIV antiretroviral therapy. **Medsurg Nursing**, v. 26, n. 5, p. 327-331, 2017.

PEREIRA, Leonel Carlos dos Reis Tomás. **Estudos em macroalgas carragenófitas (Gigartinales, Rhodophyceae) da costa portuguesa - aspectos ecológicos, bioquímicos e citológicos**. 2004. 325 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia, Departamento de Botânica, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2004.

PINTO, Juliana Munari Oliveira et al. New supersaturating drug delivery system as strategy to improve apparent solubility of candesartan cilexetil in biorelevant medium. **Pharmaceutical Development And Technology**, [s.l.], p.1-11, 25 out. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10837450.2019.1675171>

PINTO, Juliana Munari Oliveira. **Desenvolvimento de sistemas supersaturados de liberação de candesartana cilexetila e hidroclorotiazida na forma de dispersões sólidas amorfas**. 2018. 176 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.

POLEJACK, Larissa; SEIDL, Eliane Maria Fleury. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 1201-1208, 2010.

PUBCHEM DATABASE: Kappa-Carrageenan. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11966249>. Acesso em: 18jun2020a.

PUBCHEM DATABASE: Carrageenan Lambda. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91972149>. Acesso em: 08 jun2020b.

PUBCHEM DATABASE: Efavirenz. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/64139>. Acesso em: 08 jun2020c.

QUINTANILHA, Ronaldo Cestari. **A utilização da goma arábica como agente estabilizante de nanocompósitos de poli(anilina)**. 2015. 146 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

SAAG, Michael S. et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. **Jama**, [s.l.], v. 320, n. 4, p. 379-396, 24 jul. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.8431>.

SARTORI, Gabriela Julianelly. **Desenvolvimento de nanocristais de efavirenz para incremento do perfil de dissolução**. 2016. 159 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

SHARMA, D. K.; JOSHI, S. B.. Solubility enhancement strategies for poorly water-soluble drugs in solid dispersions: A review. **Asian Journal Of Pharmaceutics**, Mandsaur, v. 1, n. 1, p.9-19, jun. 2007.

SINGH, K K. Carrageenan. In: ROWE, Raymond C; SHESKEY, Paul J; QUINN, Marian e. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. p. 122-126

SINGH, Vandana; SINGH, Somit Kumar. Synthesis and characterization of gum acacia inspired silica hybrid xerogels for mercury(II) adsorption. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 445-451, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2011.01.001>.

SOU, Tomás; BERGSTRÖM, Christel A.s.. Automated assays for thermodynamic (equilibrium) solubility determination. **Drug Discovery Today: Technologies**, [s.l.], v. 27, p. 11-19, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.04.004>.

TAHERI, Afsaneh; JAFARI, Seid Mahdi. Gum-based nanocarriers for the protection and delivery of food bioactive compounds. **Advances In Colloid And Interface Science**, [s.l.], v. 269, p.277-295, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2019.04.009>

TAVARES, Noemia Urruth Leão *et al.* Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 1-11, 27 jan. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006150>.

UNAIDS. **90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS**. Genebra, Suíça. Disponível em: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2015/11/2015_11_20_UNAIDS_TRATAMENTO_META_PT_v4_GB.pdf. Acesso em: 31 out 2019.

UNAIDS. **Estatísticas**. [2019]. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 30 out. 2019.

UNAIDS. **HIV TREATMENT**. Disponível em: <https://www.unaid.org/en/topic/treatment>. Acesso em: 30/10/2019.

VILLANOVA, Janaina CO; ORÉFICE, Rodrigo L.; CUNHA, Armando S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VON POSER, Gilsane Lino. Polissacarídeos. In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. Cap. 13. p. 185-196.

WANG, Yali; CLERCQ, Erik de; LI, Guangdi. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [s.l.], v. 15, n. 10, p. 813-829, 3 out. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1673367>.

WARREN, Dallas B. et al. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: a mechanistic basis for utility. : A mechanistic basis for utility. **Journal Of Drug Targeting**, [s.l.], v. 18, n. 10, p. 704-

731, 26 out. 2010. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.3109/1061186x.2010.52565>

WASILEWSKA, Katarzyna; WINNICKA, Katarzyna. Ethylcellulose – A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. **Materials**, [s.l.], v. 12, n. 20, p. 1-21, 17 out. 2019. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/ma12203386>.

WARDHANA, Yoga Windhu *et al.* Polymorphic properties and dissolution profile of efavirenz due to solvents recrystallization. **Pakistan Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. 981-986, maio 2019.

YANG, J; GREY, K; DONEY, J. An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.384, n. 1-2, p.24-31, 2010.

YE, Jingyi *et al.* Comparisons of in vitro Fick's first law, lipolysis, and in vivo rat models for oral absorption on BCS II drugs in SNEDDS. **International Journal Of Nanomedicine**, [s.l.], v. 14, p. 5623-5636, jul. 2019. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s203911>.

ZAINI, Erizal *et al.* Preparation and Characterization of Binary Mixture of Efavirenz and Nicotinamide. **Oriental Journal Of Chemistry**, [s.l.], v. 31, n. 4, p. 2271-2276, 28 dez. 2015. Oriental Scientific Publishing Company.
<http://dx.doi.org/10.13005/ojc/310454>.

ZIA, Khalid Mahmood *et al.* A review on synthesis, properties and applications of natural polymer based carrageenan blends and composites. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 96, p.282-301, mar. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.11.095>.