



Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz

Tarcyla de Andrade Gomes¹; Salvana Priscylla Manso Costa¹; Giovanna Christinne Rocha de Medeiros¹; Cristovão Rodrigues da Silva¹; Magaly Andreza Marques de Lyra¹; Keyla Emanuelle Ramos da Silva²; Miracy Muniz de Albuquerque¹; Rosali Maria Ferreira da Silva¹; Pedro José Rolim Neto^{1,*}

¹ Universidade Federal de Pernambuco, (UFPE), Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Recife, PE, Brasil.

² Universidade Federal do Amazonas, (UFAM), Manaus, AM, Brasil.

RESUMO

O efavirenz (EFZ) é considerado um dos fármacos anti-HIV mais utilizados, porém, como a grande maioria dos antirretrovirais, é classificado como fármaco de classe II, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), por apresentar baixa solubilidade e alta permeabilidade. É bem conhecido que a solubilidade aquosa de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e, assim, se faz uma das mais importantes barreiras à eficácia do medicamento. Desta forma, o aumento, através de tecnologias farmacêuticas, da dissolução aquosa e, conseqüentemente, da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água é considerado como um dos mais desafiantes aspectos no desenvolvimento moderno de fármacos. Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento da literatura científica e discussão sobre as principais técnicas aplicadas no melhoramento da dissolução do EFZ, dentre elas: dispersões sólidas, complexos de inclusão, sistemas multicomponentes e sistemas particulados nos últimos 10 anos (2004 – 2014). Após levantamento bibliográfico, verificou-se maior número de publicações empregando a técnica de dispersões sólidas, provavelmente, porque a mesma é considerada uma técnica simples e de baixo custo. Desta forma, ficou claro que há grande interesse, por parte dos pesquisadores, de desenvolver métodos eficientes e econômicos que visam o melhoramento da dissolução aquosa deste fármaco e que o desenvolvimento de dispersões sólidas é, sem dúvida, uma solução interessante.

Palavras-chave: Efavirenz. Solubilidade. Dispersões Sólidas. Complexos de Inclusão. Sistemas Multicomponentes. Sistemas Particulados.

Autor correspondente: Pedro José Rolim-Neto, Universidade Federal de Pernambuco, (UFPE), Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Recife, PE, Brasil. E-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

INTRODUÇÃO

A solubilidade de fármacos tem sido amplamente discutida por pesquisadores, nos últimos anos, tanto na indústria quanto na academia (Vargas et al., 2012). Isto ocorre porque, atualmente, cerca de 70% dos novos candidatos a fármacos, bem como grande quantidade de fármacos já utilizados na terapêutica, sofrem com baixa solubilidade em água e subseqüentes problemas para alcançar níveis sanguíneos terapeuticamente relevantes. A grande maioria destes compostos pode ser classificada de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) em classes II e IV (Kawabata et al., 2011; Mooter et al., 2006; Taupitz et al., 2013).

O SCB está baseado nos resultados de um conjunto de modelos de absorção, que foram capazes de demonstrar que a absorção de fármacos por via oral é controlada principalmente pela sua solubilidade aquosa sob condições fisiológicas e permeabilidade intestinal, além de está relacionada com sua taxa de dissolução (Cristofolletti et al., 2013). Desta forma, subdivide os fármacos em quatro classes: alta solubilidade e alta permeabilidade (Classe I), baixa solubilidade e alta permeabilidade (Classe II), alta solubilidade e baixa permeabilidade (Classe III) e, baixa solubilidade e baixa permeabilidade (Classe IV) (Dezani et al., 2013).

Geralmente a biodisponibilidade de fármacos classe II é limitada pela taxa de dissolução, assim, o aumento desta taxa pode ser considerado um ponto chave para o incremento da biodisponibilidade desta classe de fármacos (Taupitz et al., 2013). Vários fatores interferem na taxa de dissolução, tais como: área de superfície, coeficiente de difusão, espessura da camada de difusão, concentração de saturação, quantidade de fármaco dissolvido e o volume do meio de dissolução. Desta forma, técnicas que interfiram com estes fatores são descritas na literatura para melhorar o desempenho da dissolução de fármacos classe II, tais como: modificação cristalina (polimorfos metaestáveis, formação de sal e co-cristal), redução do tamanho de partícula, formação de pró-droga,

amorfização, utilização de solubilizantes e surfactantes, uso de ciclodextrinas e polímeros isolados ou na forma de sistemas multicomponentes, dentre outras (Baird & Taylor, 2012; Kawabata et al., 2011).

Neste contexto, ao longo da última década as diretrizes para o tratamento do HIV têm recomendado um dos dois inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs) – efavirenz (EFZ) ou nevirapina como parte de uma terapia anti-retroviral de primeira linha. Recentemente, como parte do esforço para simplificar e otimizar o tratamento de primeira linha, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o efavirenz como o ITRNN da primeira linha como preferido, ou primeira escolha. Atualmente, evidências indicam que o efavirenz tem eficácia e tolerabilidade superior em comparação a nevirapina, bem como sugere um baixo risco de malformações congênitas associadas ao uso de EFZ durante o primeiro trimestre da gravidez. Isto levou a reduções substanciais no preço, e maior disponibilidade, como parte de combinações dose fixa uma vez por dia (WHO, 2012).

Todavia, o EFZ é pertencente à classe II, a sua baixa solubilidade aquosa, resulta em problemas de absorção no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, biodisponibilidade inadequada para sua ação terapêutica (Sathigari et al., 2009). Neste caso, o aumento da dose será necessário até que sua concentração sanguínea alcance níveis terapêuticos, favorecendo, desta forma, aumento da toxicidade e maior aparecimento de efeitos colaterais que podem levar a uma redução na adesão do paciente (Kawabata et al., 2011). Diante disto, este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento da literatura científica sobre as principais técnicas aplicadas no melhoramento da dissolução do EFZ, dentre elas: dispersões sólidas, complexos de inclusão, sistemas multicomponentes e sistemas particulados nos últimos 10 anos (2004 – 2014).

SISTEMAS BASEADOS NO MELHORAMENTO DA SOLUBILIDADE DO EFAVIRENZ

Enfocando o aumento da biodisponibilidade de fármacos classe II, um dos desafios mais relevantes no desenvolvimento de formulações seria incorporar tecnologias oriundas das ciências dos materiais e excipientes que se comportem como incrementadores de dissolução (Costa, 2011).

Atualmente, a tecnologia farmacêutica fornece muitas abordagens para melhoria da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis. Assim, incorporar uma matriz polimérica solúvel em água na formulação (Rudnic & Schwartz, 2000) é uma abordagem básica na pesquisa em tecnologia farmacêutica em termos de aumento da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água, bem como modificações físicas normalmente aumentam a área superficial, a solubilidade e/ou a molhabilidade de partículas de pó. Essas modificações físicas são focadas na redução do tamanho de partícula ou geração de estados amorfo (Vogt et al., 2008).

Trabalhos recentes foram publicados corroborando as ideias anteriormente citadas, empregando a utilização de tecnologias para melhoramento da solubilidade do EFZ.

Dispersões sólidas

O termo dispersão sólida (DS) refere-se a um produto sólido constituído por pelo menos dois componentes diferentes, em geral, uma matriz ou carreador e um fármaco hidrofóbico (Sharma & Jain, 2011). Em outros termos, as dispersões sólidas são sistemas que proporcionam um melhor desempenho de um fármaco hidrofóbico no meio de dissolução por funcionarem como uma barreira ou sistemas estabilizadores. Isso acontece porque o fármaco ou parte dele no estado amorfo - estado em que este apresenta maior solubilidade – estará presente disperso no carreador e, assim, este irá dificultar a junção das moléculas do fármaco e, conseqüentemente, sua cristalização por tempo suficiente para que grande quantidade do fármaco amorfo fique disponível para ser dissolvido no meio de dissolução (Medeiros, 2013).

O melhor desempenho de fármacos no meio de dissolução causado pela formação de DS está baseado na redução do tamanho de partícula do fármaco quase a nível molecular, proporcionando uma melhor molhabilidade e dispersibilidade pelo carreador e pela formação de uma estrutura amorfa do fármaco no carreador (Singh et al., 2010). As DS também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão, preparar formas farmacêuticas de liberação controlada, reduzir efeitos colaterais e mascarar sabores desagradáveis (Sharma & Jain, 2011).

Segundo Almeida (2009), as dispersões sólidas possuem várias vantagens, porém algumas se destacam mais. São elas: a distribuição homogênea e uniforme das pequenas quantidades de fármaco no estado sólido; a possibilidade de estabilizar fármacos instáveis; e o fato de poderem ser utilizadas para produzir formas de liberação prolongada do fármaco ou para aumentar sua taxa de dissolução.

Existem na literatura algumas desvantagens a respeito das dispersões sólidas, as quais podem variar de acordo com alguns aspectos como o modo de preparo e polímeros usados. Algumas possíveis desvantagens são: alterações durante o armazenamento de dispersões sólidas que contenham fármacos amorfos ou moleculares (podendo passar do estado amorfo para o cristalino); problemas de estabilidade; aumento da umidade que pode provocar a degradação do fármaco (stress mecânico); o fato da redução das partículas do fármaco poder levar à agregação e à aglomeração; possibilidade de decomposição durante a preparação (dependendo do método utilizado); e, por último, podem provocar problemas de formulação e problemas de transposição para escala industrial (interações entre o fármaco, o carreador e os outros excipientes usados na formulação das formas farmacêuticas e alterações nas propriedades físicas das formulações). Além disso, os polímeros podem sofrer alterações durante

o armazenamento, pois podem absorver umidade - o que prejudicará sua estabilidade - possibilitando a separação de fases na dispersão sólida e formação de cristais (Almeida, 2009).

Kolhe et al. (2013) investigaram a obtenção de DS através da técnica *hot melt extrusion* (HME) e utilizaram Copovidona como polímero e polietilenoglicol, óleo de rícino e monolaurato de sorbitano como plastificantes. DS com proporção fármaco:polímero de 1:1 foi formulada e caracterizada através das técnicas: solubilidade de saturação, o efeito da temperatura sobre a preparação dos sistemas, calorimetria exploratória diferencial (DSC), difração de raios-X (DRX), Infravermelho (IV), dissolução e estudos de permeabilidade *in vitro*. Os autores verificaram através dos dados de DRX e DSC, que o processo HME permitiu a desaparecimento dos picos de EFZ, que indicam a conversão completa da forma cristalina de EFZ para a forma amorfa. Estudos de dissolução e solubilidade também mostraram um aumento na taxa de liberação dos sistemas preparados por HME.

Chowdary & Enturi (2013) avaliaram o desempenho *in vivo* e a farmacocinética das DS de EFZ utilizando citrato e fosfato de amido, como polímeros. Observou-se um aumento de 9,90 e 9,14 vezes na taxa de absorção do fármaco ao utilizar a DS EFZ:citrato de amido (1:2) e a DS EFZ:fosfato de amido (1:2), respectivamente, quando comparado com o EFZ puro. As DS de EFZ com os dois novos amidos modificados (citrato de amido e fosfato de amido) exibiram taxas significativamente superiores de absorção e biodisponibilidade do EFZ, quando comparado ao EFZ sozinho na avaliação *in vivo*.

Koh et al. (2013) aumentaram a taxa de dissolução do EFZ utilizando sistemas de DS (binários e ternários). No sistema binário foram utilizadas três proporções em peso de fármaco: polímero diferentes (1:5, 1:10 e 1:15) de EFZ, PEG 8000 e/ou PVP K30. No sistema ternário, Tween 80 foi incorporado em todas as formulações de 1:10 por adição de 10% do peso total do fármaco para se obter a relação fármaco: polímero: surfactante 1:10:1,1. A dissolução de ambos os sistemas foi notavelmente melhorada em comparação ao EFZ sozinho. Uma relação ótima fármaco: polímero (1:10) foi identificada. Incorporação de Tween 80 nessas formulações 1:10 através do método de solvente mostrou melhoria na velocidade de dissolução. Resultados das caracterizações físico-químicas sugeriram que o EFZ existia na forma amorfa em todos os sistemas de DS fornecendo evidências do motivo da melhora na dissolução. Não foi observada diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) na dissolução entre os dois métodos aplicados (fusão e solvente). Ambos sistemas binários e ternários de dispersão sólida mostraram uma melhora significativa na taxa de dissolução do EFZ. Formulações com apenas PVP K-30 obtiveram melhor perfil de dissolução e uma proporção fármaco:polímero 1:10 foi considerada como uma relação ideal.

Kumar et al. (2012) formularam e caracterizaram DS de EFZ:Kollidon 30 nas proporções 1:1 e 1:2, utilizando

Neusilin como antiagregante. Estudos de dissolução indicaram que a formulação EFZ: Kollidon 30: Neusilin 1:2:2 apresentou uma dissolução significativamente superior ao fármaco puro e às misturas físicas. Estudos de DRX e de DSC mostraram que o fármaco estava na forma amorfa. A comparação da biodisponibilidade em estudos *in vivo* da formulação e do fármaco puro em ratos Wistar confirmou a quantidade mais elevada da concentração do fármaco no sangue indicando uma melhor absorção e biodisponibilidade sistêmica.

Sathigari et al. (2012) prepararam DS de EFZ, através da técnica HME, utilizando Eudragit EPO e Plasdone S-630 como polímeros. As misturas físicas entre o fármaco e o polímero foram preparadas em várias concentrações (1:1, 1:4 e 4:1), porém, através de investigação reológica foi demonstrado que a proporção 1:1 era a mais indicada para preparar as DS por diminuir suficientemente a viscosidade dos sistemas a fim de facilitar o fluxo do material fundido no processo de extrusão. Estudos de DRX e DSC confirmaram a existência do EFZ no estado amorfo nas DS. A taxa de dissolução do EFZ das DS foi substancialmente mais elevada do que a do fármaco na sua forma cristalina. Estudos de estabilidade indicaram que os sistemas permaneceram estáveis por 9 meses. Estudos de IV revelaram interações entre o EFZ e Plasdone S-630, sendo estas, particularmente, ligações de hidrogênio, o que reduziu a mobilidade molecular e impediu a cristalização durante o armazenamento. O estudo de IV das DS com Eudragit EPO não revelaram interações específicas, mas a estabilidade física da formulação pôde ser atribuída ao efeito antiplastificante do polímero sobre o fármaco.

Chowdary & Enturi (2011) prepararam, caracterizaram e avaliaram o fosfato de amido como um carreador em DS para aumentar a taxa de dissolução do EFZ. As DS foram preparadas pelo método do solvente empregando várias proporções (p/p) de fármaco: fosfato de amido, tais como 2:1 (DS-1), 1:1 (DS-2), 1:2 (DS-3), 1:3 (DS-4) e 1:9 (DS-5) e, em seguida, foram avaliadas quanto à taxa e eficiência de dissolução. Todas as DS preparadas se dissolveram rapidamente e maior quantidade de EFZ se dissolveu no meio de dissolução quando em comparação com o fármaco puro. Um aumento de 13,98 e 31,37 vezes na taxa de dissolução (K1) do EFZ foi observado para as DS-4 e DS-5, respectivamente. A eficiência de dissolução nos primeiros 30 minutos (ED30) também foi aumentada de 10,66%, no caso do EFZ puro, para 51,13% e 71,51%, no caso dessas DS. Comprimidos de EFZ (50 mg) foram preparados empregando o EFZ sozinho e suas DS-3 e DS-4 pelo método de granulação por via úmida e, em seguida, foram avaliados. Um aumento na K1 de 16,71 e 31,04 foi observado com as formulações de comprimidos que continham as DS-3 e DS-4, respectivamente, quando em comparação com os comprimidos simples.

Deshmukh et al. (2011) formularam e caracterizaram um comprimido de liberação imediata do EFZ utilizando Soluplus® como carreador em uma DS. A formulação proposta foi preparada através da técnica HME. Através de

estudos de solubilidade e dissolução a DS com proporções de fármaco e polímero 1:3 foi selecionada. O lote obtido foi caracterizado através da DSC, DRX (análise da cristalinidade), IV e estudo de dissolução *in vitro*. Não houve problemas de compatibilidade e a cristalinidade do fármaco foi reduzida no comprimido preparado, dados confirmados pelos estudos de DSC e DRX. O IV confirmou a presença de interações intermoleculares entre o Soluplus® e o EFZ. A taxa média de dissolução dos seis comprimidos de EFZ e da formulação comercializada em 45 minutos foi 72,77% e 69,37%, respectivamente, enquanto em 120 min elas foram 90,08% e 88,24%, respectivamente. Isso mostra que os perfis de dissolução da DS e da formulação comercializada eram comparáveis. Isto pode ser devido ao LSS que atua como surfactante, pois este estava presente no meio de dissolução. Os estudos de estabilidade foram realizados e, desta forma, verificou-se que comprimido com a DS apresentou-se estável por 30 dias.

Madhavi et al. (2011) prepararam DS de EFZ/PEG 6000 pelo método do solvente nas proporções 1:1 e 1:2 (p/p). O solvente utilizado foi acetona e o método de evaporação do solvente foi o rotaevaporador. Os resultados mostraram um alargamento do pico de fusão indicando a redução da cristalinidade do fármaco nas DS, bem como uma melhora na taxa de dissolução de 16% para 70% que foi relacionada com a melhora da molhagem do fármaco devido ao microambiente formado na superfície do fármaco após a dissolução do polímero.

Em 2011 foi depositada uma patente sob o nº 00007311 que relata a associação do fármaco antirretroviral EFZ e o polímero hidrofílico PVP K-30 e/ou seus derivados (PVP K-12, PVP K-15, PVP K-17, PVP K-25, PVP K-60, PVP K-90 e PVP K-120). É declarado no depósito de patente que as DS obtidas, quando comparadas com o fármaco isolado, acarretaram em uma maior velocidade de dissolução e/ou aumento do percentual de fármaco dissolvido em um meio de dissolução (maior biodisponibilidade).

Srinarong et al. (2010) investigaram a aplicabilidade do Inutec® SP1 como carreador para obtenção de DS com vários fármacos pouco solúveis em água, incluindo o EFZ, e compararam o seu comportamento com Inulina e PVP. As DS foram preparadas por *spray-dryer* utilizando quantidades de 20 e 30% (p/p) de fármaco e, como solvente, uma mistura de água e álcool tert-bútilico foi utilizada. A Microscopia eletrônica de varredura (MEV) mostrou que as amostras obtidas foram altamente porosas e apresentaram formato esférico. O DSC mostrou que os fármacos incorporados nos carreadores analisados encontravam-se totalmente ou parcialmente amorfos. Em estudos de dissolução, os comprimidos das DS obtidas com o Inutec® SP1 apresentaram melhor desempenho, pois cerca de 80% do fármaco dissolveu-se em menos de 30 minutos, seguidos por PVP e Inulina. Estudos de estabilidade foram realizados e verificou-se que os comprimidos foram estáveis durante 3 meses.

Yang et al. (2010) investigaram os fatores que regem a recristalização de DS e desenvolveram um modelo de cinética capaz de prever com precisão as suas estabilidades físicas. As DS de EFZ-PVP K29/32 preparadas por *spray-dryer* em diferentes proporções (13%, 14%, 15% e 17% de polímero) foram armazenadas à temperatura e umidade relativamente controladas e os estudos de sua cinética de recristalização realizada por DSC. O teor de polímero inibiu o processo de recristalização, aumentando a energia de ativação de cristalização e diminuindo a cristalinidade de equilíbrio. Desta forma, um pequeno aumento na quantidade de PVP resultou em melhorias de estabilidade da DS.

Alves (2014) produziu DS de EFZ com o polímero PVPK-30 nas proporções 1:1, 2:1 e 4:1 (fármaco: polímero) através dos métodos de malaxagem e do solvente, sendo que o método de secagem para este último foi o rotaevaporador. As dispersões foram analisadas por MEV, DSC, DRX, IV e ensaios de dissolução. No geral, as misturas físicas em todas as proporções apresentaram desempenho superior às DS e ao EFZ no estudo de dissolução, no que diz respeito à melhora da velocidade e da quantidade de fármaco dissolvido. Dentre as DS, a que apresentou melhor desempenho no estudo de dissolução foi o sistema obtido por malaxagem na proporção de 4:1 (fármaco: polímero). Verificou-se que para as dispersões sólidas rotaevaporadas quanto maior a quantidade de polímero no sistema, melhor o desempenho no estudo de dissolução. O contrário aconteceu para as DS obtidas por malaxagem. A análise de DRX do estudo confirma a presença do EFZ na forma cristalina para todas as DS obtidas com exceção das DS secadas por rotaevaporador nas proporções de 1:1 e 2:1. As análises de DSC e MEV também evidenciaram a presença do EFZ na forma amorfa nesses sistemas. A análise de IV mostrou que houve interação intermolecular entre o PVP K-30 e o EFZ nas DS, principalmente ligações de hidrogênio, o que não aconteceu para as misturas físicas. Esse estudo indicou que o fator limitante da dissolução do EFZ não é a solubilidade, uma vez que, a forma amorfa do EFZ não beneficiou sua dissolução. O autor sugeriu que para as dispersões sólidas o PVP K-30 funcionou como um aglutinante no meio de dissolução impedindo a liberação do fármaco e que o que contribuiu para o alto desempenho das misturas físicas foi o fato delas melhorarem a molhabilidade do EFZ no meio de dissolução. Um teste de estabilidade foi realizado com a DS obtida por malaxagem 4:1 e sua respectiva mistura física, analisando através de Termogravimetria (TG) e IV antes e depois de estocadas em câmara climática a 40°C e 75%UR. Nenhuma mudança foi verificada nas amostras através das técnicas analisadas após a estocagem.

Complexos de Inclusão

As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes que tem se expandido exponencialmente a cada década em aplicações farmacêuticas envolvendo solubilização (Sá-Barreto & Cunha-filho, 2008; Alves et al., 2012). As CDs são carboidratos cíclicos de origem

natural com estrutura espacial cônica apresentando cavidade hidrofóbica e exterior hidrofílico, o que conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas, proporcionando habilidades em formar complexos de inclusão no estado líquido ou sólido (Sá-Barreto & Cunha-filho, 2008; Soares-Sobrinho et al., 2012).

Na indústria farmacêutica, as CDs têm sido particularmente usadas devido às suas propriedades complexantes, principalmente por aumentar a dissolução dos fármacos pouco solúveis, sua biodisponibilidade e estabilidade, bem como diminuir a irritação gástrica, dérmica ou ocular causada por determinados fármacos, diminuir ou eliminar odores ou sabores desagradáveis, prevenir interações entre diferentes fármacos ou entre fármacos e excipientes (Guedes et al., 2008; Rasheed et al., 2008).

Complexos de inclusão envolvendo ciclodextrinas são considerados pela comunidade científica especializada como um dos sistemas de liberação controlada de alta eficiência, devido ao ajuste molecular entre o princípio ativo e as ciclodextrinas e vêm trazendo inúmeras vantagens no desenvolvimento de formulações de liberação controlada contendo anestésicos e outras drogas, no entanto sua aquisição é onerosa o que torna o produto mais caro também (Guedes et al., 2008).

A formação de complexo de inclusão entre o Efavirenz (EFZ) e derivados da β -ciclodextrina (β CD) foi estudada por Sathigari et al. (2009). Os complexos foram preparados com β -ciclodextrina (β CD), hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD) e metil β -ciclodextrina randomizada (RM β CD) através das técnicas de malaxagem e liofilização. O estudo de solubilidade de fases indicou a formação dos complexos na proporção molar de 1:1. As técnicas de DSC, DRX, e estudos de MEV confirmaram a formação de complexos de EFZ-HP β CD e RM β CD obtidos por liofilização, bem como a dissolução do EFZ foi substancialmente maior para estes complexos, atingindo 55% da concentração em 30 min e 180 min respectivamente.

Sistemas multicomponentes (ternários)

As DS são frequentemente utilizadas na obtenção de formas farmacêuticas sólidas, como por exemplo, em comprimidos convencionais, onde a dureza, o tempo de desintegração e taxa de dissolução são importantes atributos de estabilidade física (Leane et al., 2013). A complexação de fármacos com CDs também é utilizada para esse fim. (Ribeiro et al., 2005).

Frequentemente, a eficiência de complexação de CD é baixa e, conseqüentemente, uma quantidade significativa alta de CD é exigida, sendo neste sentido inviável para o uso nas formas farmacêuticas sólidas e líquidas do agente complexante (Vieira, 2011).

No entanto, a dissolução do fármaco na presença de CD pode ser dramaticamente melhorada pela adição

de um terceiro componente, um polímero hidrossolúvel, resultando na formação de um complexo multicomponente fármaco-CD-polímero (Ribeiro et al., 2003; Vieira, 2011).

Os polímeros são conhecidos por interagir com CD aumentando a disponibilidade de fármacos em soluções aquosas, no entanto o mecanismo pelo qual a eficiência de complexação das CD é aumentada na presença dos polímeros hidrossolúveis não está totalmente esclarecido (Valero et al., 2003; Vieira, 2011). Alguns autores sugerem um mecanismo por sinergismo onde a CD é considerada como agente complexante e o polímero como agente co-complexante (Loftsson & Friarinksdottir, 1998).

A utilização de DS tem sido o foco de muitos estudos, como já descrito acima, no entanto existem algumas situações que limitam seus benefícios, como já mencionado. Vale enfatizar que o principal problema com esta abordagem é que a forma amorfa é termodinamicamente instável (Hilden e Morris, 2004). Em certas DS, o fármaco amorfo tende a recristalizar em armazenamento. No entanto, tais DS amorfas instáveis podem tornar-se estáveis mediante a incorporação de um terceiro polímero (Al-Obaidi et al., 2011), também chamados de DS ternárias.

Os sistemas multicomponentes termodinamicamente são vantajosos devido à presença de fortes interações intermoleculares (ligações de hidrogênio, interações íon-íon e íon-dipolo) na estabilização do seu estado amorfo. A adição de outro polímero, CD ou excipientes funcionais (surfactantes, ácidos e bases orgânicas) na obtenção do sistema multicomponente pode também aumentar o desempenho das DS, tais como a taxa de dissolução e/ou processabilidade (Yushen et al., 2013).

Segundo Sakurai et al. (2012), incorporando dois polímeros diferentes aumenta tanto estabilidade física do ativo como a absorção oral de fármacos pouco solúveis em água com baixa temperatura de transição vítrea, em comparação com o uso de um polímero apenas.

Os parâmetros físico-químicos como solubilidade, energia da ligação de hidrogênio, LogP, pKa e a Tg da dispersão podem ser usados como fatores termodinâmicos e cinéticos para examinar as suas influências na miscibilidade e a estabilidade física dos sistemas amorfos (Telang et al., 2009).

Shankar e Chowdary (2013) avaliaram o aumento da taxa de solubilidade e dissolução do EFZ utilizando o sistema de multicomponentes, com a combinação da β CD juntamente com o copolímero Soluplus® e o polímero PVP K30, observando os principais efeitos individuais e combinados. A solubilidade do EFZ foi avaliada em 8 fluidos selecionados conforme o planejamento 23 fatorial e os CI e as DS foi preparados pelo método de malaxagem. O complexo do ativo com β CD mostrou um aumento de 2,14 vezes na solubilidade do EFZ, e a obtenção do sistema multicomponente da β CD com Soluplus® e PVP K30 foi significativamente maior as taxas de dissolução e eficiência de dissolução em relação à β CD sozinho. Com a CD apenas obteve uma solubilidade 2 vezes maior e, em combinação com Soluplus® e PVP K 30, verificou-se, respectivamente,

7,34 e 7,98 vezes de aumento na taxa de dissolução do EFZ. Os sistemas com Soluplus® e PVP K30 sozinhos também apresentaram melhorias na taxa de dissolução e de eficiência de dissolução do EFZ.

Chadha e Colaboradores (2012) descrevem o efeito do PVP na eficiência de complexação de CDs com o fármaco EFZ, pela determinação da entalpia gerada pela interação do EFZ com CDs na presença e na ausência de PVP. Na obtenção do sistema ternário 0,20% PVP foi adicionado a uma solução de EFZ e de CDs em água, a mistura foi então autoclavada a 120°C durante meia hora e posteriormente liofilizadas a -80°C. Nos resultados observou-se que os valores das constantes de estabilidade dos complexos de inclusão utilizando a M β CD, HP β CD e a β CD foram aumentados na presença do polímero PVP, destacando o maior aumento de solubilidade e taxa de dissolução para o EFZ no sistema multicomponente ternário com a M β CD. Os parâmetros termodinâmicos, também foi um indicativo da eficiência de complexação, sendo calculados por calorimetria, através da determinação da interação entalpia do EFZ com a CDs na presença e na ausência do PVP. Os valores das constantes de estabilidade aumentaram na ordem β -CD \ HP- β -CD \ M- β -CD e se elevaram na presença de PVP, o qual age facilitando a inclusão. A Entalpia molar determinada por calorimetria indicou interação mais forte para o sistema EFZ: M β CD-PVP (-12,20 kJ / mol), que apresentou maior solubilidade e taxa de dissolução.

Yogananda & Chowdary (2013) investigaram a melhoria da solubilidade, dissolução taxa e biodisponibilidade do EFZ pelo uso de CDs como a β CD e HP β CD no sistema multicomponente ternário com o surfactante solutol HS15. Os efeitos individuais das CDs (β CD e HP β CD) mostraram um maior realce na taxa e eficiência de dissolução do EFZ que o uso isolado do tensoativo solutol HS15. A ordem crescente de melhoria de dissolução observado com as CDs e o surfactante foi β CD > HP β CD > solutol HS15. Os autores evidenciaram também que a combinação do solutol HS15 com as CDs (tanto a β CD como a HP β CD) resultaram numa melhoria muito maior na taxa de solubilidade e de dissolução do EFZ do que eles sozinhos. O multicomponente β CD-solutol HS15 teve um maior aumento, sendo de 54,43 vezes na solubilidade e 5,95 vezes na taxa de dissolução. Na avaliação da farmacocinética e da biodisponibilidade no estudo *in vivo* foi verificado um aumento de 4,92 vezes na taxa de absorção e de 1,85 vezes na biodisponibilidade (AUC) quando comparado ao fármaco puro.

Na avaliação do incremento de solubilidade do EFZ no sistema multicomponente utilizando a CD HP β CD, o polímero PVP K30 e o surfactante Lauril Sulfato de Sódio (LSS) preparados pelo método de malaxagem na proporção 1:2 EFZ/ HP β CD com e sem PVP K30 e LSS a 2%, foram observados um aumento de 2,95 vezes pela HP β CD, 2,49 vezes pelo PVP K30 e 226,96 vezes pelo LSS na solubilidade do EFZ individualmente. Na associação do HP β CD com o PVP K30 e SLS deu um melhoramento

marcadamente maior na solubilidade do EFZ, sendo com o LSS de 4,05 e 387,63 vezes respectivamente. O tratamento estatístico indicou que os principais efeitos individuais de HP β CD, PVP K30 e LSS e os seus efeitos combinados no aumento da solubilidade, velocidade e eficiência de dissolução foram altamente significativas (P <0,01). HP β CD sozinho mostrou um aumento de 16,74 na taxa de dissolução do EFZ, em combinação com PVP K30 e LSS deu respectivamente 19,98 e 25,13 de aumento da taxa de dissolução (Chowdary & Naresh, 2011).

Chowdary & Devi (2012) avaliaram a possibilidade da formulação dos multicomponentes EFZ/ β CD/PVP K30 e EFZ/ HP β CD/PVP K30 em comprimidos, assim como avaliou a influências das CDs (β CD e HP β CD) e do polímero PVP K30 na taxa de dissolução dos comprimidos de EFZ. Os comprimidos foram obtidos pelos métodos de granulação úmida e compressão direta contendo 50mg de EFZ e os multicomponentes foram preparados por malaxagem. Na avaliação dos resultados, os comprimidos obtidos por compressão direta apresentaram melhores tempos de desintegração quando comparados ao método de granulação úmida, assim como as formulações utilizando β CD do que empregou a HP β CD. Mas na avaliação da taxa de dissolução, observou-se que ambos os métodos e ambas CDs associadas ao PVP K30 demonstraram um incremento de solubilidade aos comprimidos de EFZ comparado aos comprimidos com o ativo apenas ou utilizando o PVP sozinho.

Sistemas particulados (Micro/nano)

A nanotecnologia vem ganhando espaço globalmente na obtenção de novos sistemas carreadores para o melhoramento de biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade aquosa. O tamanho nanométrico destes sistemas veiculares permite passagem eficiente pelas barreiras biológicas, melhorando a tolerância do tecido, a absorção e o transporte celulares, permitindo, assim, o fornecimento eficaz dos agentes terapêuticos aos sítios alvo. No entanto dentre as vantagens estão o baixo rendimento e pouca estabilidade. (Gupta & Jain, 2010).

Madhusudhan et al. (2012) prepararam nanopartículas sólidas de lípidos de liberação controlada (SLN) com glicerilmonostearato (GMS), por método de emulsificação de solvente seguido de evaporação, um método simples, confiável e reproduzível. Foi observado um tamanho de partícula de 85,55 \pm 0,8 nm, o potencial zeta de -24,44 \pm (0,4) mV, eficiência de encapsulação de 92 \pm 9,7% e a microscopia confirmou a não esfericidade das nanopartículas. Estudos de compatibilidade foram realizados usando IV e DSC. Após a formação do SLN os espectros de IV mostraram os picos de GMS e EFZ não alterados indicando que não existe qualquer interação química entre eles. A curva DSC do EFZ não mostrou o pico de fusão indicando que o EFZ não está no estado cristalino, mas está em estado amorfo, fato confirmado também pela DRX. O estudo de dissolução *in vitro* mostrou um comportamento de liberação controlada. O fármaco foi

liberado cerca de 35,76% nas primeiras 2 horas, podendo estar relacionada a presença de EFZ livre e na superfície das nanopartículas e o prolongamento da concentração devido a uma distribuição homogênea do fármaco dentro da matriz de lipídios.

Chiappetta et al. (2010) encapsularam EFZ em micelas poliméricas de copolímeros, poli (óxido de etileno) e poli (óxido de propileno) (PEO-PPO) lineares e ramificados, são polímeros em blocos amplamente investigados e aprovados pelo Food Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA) para utilização em produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos. A escolha da concentração e dos polímeros foi baseada no peso molecular, equilíbrio hidrofílico-lipofílico e concentração micelar crítica. Desta maneira foi selecionado a concentração de 10% para os polímeros T1307(polixamina) e F127 (polixamer) para a obtenção dos sistemas micelares que promoveram a melhor solubilização do EFZ. Os autores demonstraram que a solubilidade aumentou de 4 µg/mL para mais de 20 mg/mL nos sistemas micelares. Estas melhorias representam até 5365 vezes maior solubilidade. As micelas apresentaram-se com tamanhos semelhantes cerca de 25nm e a microscopia confirmou a morfologia esférica.

Ainda em 2010, Chiappetta et al. realizaram uma N-metilação e N-alkilação destes polímeros com o objetivo de modificar a interação fármaco-polímero e com isso modular a liberação do fármaco. Os sistemas N-metilados mostraram um aumento na liberação do fármaco de 48% em 24h em comparação com o polímero puro (36%), representando um aumento na solubilidade aquosa do fármaco de 0,004 mg/mL a aproximadamente 30 mg/mL. Estes resultados sugerem um mecanismo de liberação imediata, pois uma vez incorporado grupos N-alkil à estrutura, favorece a desmontagem das micelas e enfraquece a interação fármaco/polímero, não comprometendo significativamente a capacidade de carga de fármaco.

Chiappetta et al. (2011) avaliaram a farmacocinética oral das micelas de EFZ já previamente obtidas pelo grupo em 2010. Os Estudos indicaram que o EFZ exibe uma farmacocinética não-linear. Este comportamento foi atribuído à saturação do metabolismo, o atraso do esvaziamento gástrico e a absorção prolongada que provoca o EFZ. Os resultados mostraram aumento significativo na taxa de absorção, por exemplo, os valores de Cmax aumentou de 687, 1789 e 2657 ng/mL, para o sistema oleoso de 1145, 2856 e 7056 ng/mL, para o EFZ micelar nas doses entre 20 e 80 mg/kg.

Dutta et al. (2006) desenvolveram e caracterizaram nanopartículas com superfície modificada (dendrímeros) a partir de polipropilenimina (PPI) conjugados com t-Boc-glicina (TPPI) e com manose para o direcionamento de EFZ para os monócitos e macrófagos. Verificou-se a eficácia de encapsulação de dendrímero conjugado manose de 47,4%, seguido pelo de PPI dendrímero (32,15%) e t-Boc-glicina conjugado dendrímero (23,1%). Os dendrímeros conseguiram prolongar a liberação do fármaco em até

144 horas (83%, no caso de t-Boc-glicina dendrímero conjugada e 91% em dendrímero conjugado manose). O aumento significativo na absorção celular de EFZ pelas células monócitos e macrófagos foi observado no caso de dendrímero conjugados de manose 12 vezes maior do que a do fármaco livre e 5,5 vezes mais elevadas do que a t-Boc-glicina conjugado PPI dendrímero. Curiosamente, a atividade hemolítica e citotóxica da PPI dendrímero foi muito elevado, enquanto que a citotoxicidade destes dendrímeros modificados na superfície com a t-Boc-glicina ou manose foram considerados insignificantes.

Costa et al. (2013) desenvolveram e caracterizaram sistemas coprocessados de EFZ com LSS e PVP K-30 em diferentes proporções para facilitar assim a molhagem e a dissolução. Os perfis de dissolução obtidos para dispersão com amostras LSS co-micronizados na proporção (1:0,25) provaram ser superiores aos dos co-micronizado de PVP. As melhorias podem ser explicadas pela hipótese de que a formação de uma camada hidrofílica na superfície do fármaco micronizado aumenta a molhabilidade do sistema formado, corroborado pelos resultados de caracterização indicando que não houve perda de cristalinidade e uma ausência de interação ao nível molecular.

ANÁLISE DOS DADOS

A figura 1 representa graficamente a análise dos artigos relacionados. Pode-se inferir que a técnica utilizada frequentemente para melhorar a solubilidade do fármaco é a dispersão sólida (12 artigos, representando 50% do total mais 1 depósito de patente), seguido pelas técnicas de sistemas particulados, multicomponente ou sistemas ternários e complexo de inclusão com CD respectivamente (25, 20 e 5%). Isto é provavelmente devido ao fato de que a formação da dispersão sólida é o método mais barato e mais simples. Quanto a quantidade de artigos envolvendo os sistemas particulados, pode ser explicada pelo fato de que uma grande quantidade de pesquisas tem sido feito na área de nanobiotecnologia, com o objetivo de alcançar uma maior biodisponibilidade do fármaco (Vargas et al., 2012).

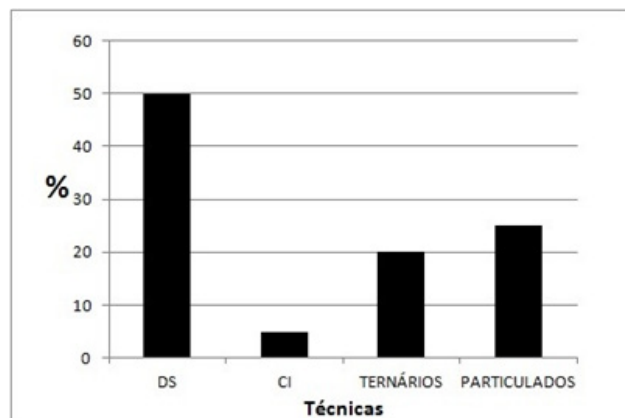


Figura 1- O gráfico de barras da distribuição percentual das diferentes técnicas utilizadas para melhorar a solubilidade do efavirenz.

Em teoria, qualquer metodologia pode ser usada para observar mudanças na solubilidade de fármacos, no entanto a escolha da melhor técnica irá depender das propriedades físico-químicas da substância ativa, do local de absorção do mesmo e da forma farmacêutica pretendida (Savjani et al., 2012). Contudo, é possível imaginar o motivo pelo qual o levantamento bibliográfico realizado nesse estudo apontou as dispersões sólidas como técnica mais explorada pelos pesquisadores que buscam melhorar a dissolução do EFZ. Primeiramente, podemos fazer isso analisando as desvantagens das outras técnicas discutidas aqui. Os complexos de inclusão, como já mencionado, podem apresentar, quando as CD são utilizadas, baixa eficiência de complexação, inviabilizando sua aplicação nas formas farmacêuticas sólidas e líquidas. Além disso, é sabido que as CD são caras. Os sistemas nanoparticulados, têm também algumas limitações, pois exigem equipamentos especializados e têm elevados custos de produção e um grande número de variáveis de processo (Singh et al., 2005). Os sistemas multicomponentes também, muitas vezes, não são boas opções por não obterem resultados superiores, em termos de dissolução, quando comparados com os resultados obtidos pelos sistemas binários, como exibido pelo estudo de Koh et al. (2013). Neste estudo, o sistema ternário com o PVP K-30 e o Tween 80 não obteve um desempenho melhor, no estudo de dissolução, do que o sistema binário com apenas PVP K-30. Além disso, deve-se considerar que ao se iniciar um estudo para melhorar a dissolução de um fármaco qualquer é interessante partir, se possível, de técnicas mais simples e, com certeza, trabalhar com um fármaco e mais uma substância é mais simples do que trabalhar com um fármaco e duas ou mais substâncias já que mais variáveis devem ser analisadas nesse último cenário. Por conseguinte, fica claro porque existe maior interesse por parte dos pesquisadores pela busca de sistemas de dispersões sólidas apropriados com o EFZ e isso é mostrado também pela preocupação desses estudos de exibir testes de estabilidade e realizar os estudos *in vivo*.

É importante ressaltar que os estudos envolvendo DS, aqui exibidos, apresentaram algumas limitações. Ao observar os estudos envolvendo DS, pôde-se perceber, por exemplo, que uma investigação adicional é necessária para estabelecer o polímero apropriado e o limite real da concentração do protótipo capaz de se manter estável numa solução sólida. Isso acontece porque nenhum dos estudos existentes, relatados neste trabalho, comparam uma ampla variedade de polímeros a fim de escolher o melhor. Além disso, pôde-se verificar que as proporções fármaco-polímero foram escolhidas de forma aleatória, ao invés de se aumentar gradualmente a concentração de fármaco para verificar até que concentração o polímero investigado será capaz de manter este na forma amorfa. Além disso, obter DS que incrementem a solubilidade de um fármaco também não é o bastante; é necessário assegurar que esta mantenha o fármaco na forma amorfa por tempo suficiente para garantir a estabilidade de seu futuro medicamento. Para isso, um estudo de estabilidade com as dispersões sólidas

é primordial. E, como visto neste trabalho, apenas poucos estudos envolvendo DS realizaram estudos de estabilidade e, mesmo assim, como já mencionado, esses estudos não analisaram a obtenção de dispersões sólidas com o EFZ e vários polímeros. Segundo Kolter et al (2010), obter um sistema como solução sólida é o ideal em termos de estabilidade e de desempenho em estudos de dissolução. No entanto, os artigos que abordaram DS, exibidos neste estudo, não procuraram classificar os sistemas por eles obtidos. Classificar os sistemas em solução sólida (sistema no qual o fármaco deve estar molecularmente dissolvido no polímero e constituir junto a ele uma única fase, ambos amorfos), suspensão cristalina (sistema constituído de duas fases: o fármaco cristalino e o polímero amorfo) e suspensão amorfa (sistema que também apresenta duas fases, pois o fármaco encontra-se na forma amorfa, mas não está molecularmente disperso na matriz do carreador, também amorfo) auxilia a entender se o polímero, proporção fármaco-polímero e método de obtenção utilizados conseguiram obter um sistema ideal. Por fim, ao invés de simplesmente tentar diversos polímeros aleatoriamente para verificar se com ele é possível obter um sistema de DS com o EFZ apropriado, sugerimos que se faça um estudo das características físico-químicas do EFZ e dos demais possíveis polímeros analisando aspectos como a temperatura de transição vítrea do polímero, o mecanismo de liberação do EFZ pretendido (liberação imediata, por exemplo), possíveis interações intermoleculares entre o EFZ e os polímeros e, por fim, estudar a miscibilidade entre o EFZ e os polímeros disponíveis. Outro parâmetro que foi pouco discutido nos artigos foi a dissolução do produto final, uma vez que existem vários fatores que podem influenciar o sucesso de um determinado método, como a combinação de excipiente e os parâmetros experimentais. Por fim, nos estudos de dissolução *in vitro* realizados pelos estudos, pôde-se verificar que geralmente um surfactante era adicionado no meio de dissolução, mas seria válido analisar a dissolução dos sistemas obtidos com EFZ sem a interferência de um surfactante uma vez que, algumas vezes, esses sistemas sozinhos já são capazes de favorecer a dissolução do fármaco.

Desta forma pode-se inferir que, a princípio, a técnica de dispersão sólida (sistemas binários) é a melhor que se aplica para o melhoramento da dissolução do efavirenz por ser mais simples e mais barata do que as outras técnicas aqui analisadas. Sendo assim, incentivamos os pesquisadores a explorar mais amplamente essa técnica, bem como, realizar estudos que superem as limitações dos estudos envolvendo dispersões sólidas e o EFZ aqui apresentadas. No entanto, se após intensa investigação dessa técnica com EFZ não se encontrar um sistema adequado em termos de eficácia e segurança, deve-se então partir para a tentativa das demais técnicas discutidas nesse trabalho. No tópico de DS desse trabalho também citamos algumas desvantagens das DS, mas, na verdade, elas enfatizam a necessidades de estudos aprofundados com o EFZ e DS, pois todas as desvantagens podem ser superadas se os pesquisadores ao trabalharem

com DS levarem em consideração as sugestões fornecidas no presente trabalho.

CONCLUSÃO

A seleção da tecnologia para melhorar a dissolução em meio aquoso do efavirenz é de primordial importância, visto que o mesmo faz parte da terapia antirretroviral de primeira linha, bem como é o ITRNN de primeira escolha, no entanto o efavirenz apresenta baixa solubilidade aquosa, o que resulta em problemas de absorção no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, biodisponibilidade inadequada para sua ação terapêutica.

Durante a análise dos resultados encontrados sobre o levantamento bibliográfico das técnicas utilizadas para a melhora da solubilidade do EFZ, os pesquisadores mostraram um grande interesse principalmente pela técnica de DS, representando 50% do total das publicações encontradas nos últimos 10 anos.

Porém, comparando os números de artigos mostrados nesta análise, observou-se que o interesse não é o mesmo no que diz respeito à avaliação dos resultados *in vivo* e além disso, é sempre necessário realizar a correlação *in vitro-in vivo*.

Com base nestes resultados, a DS parece ser uma técnica eficaz para melhorar o perfil de dissolução do EFZ, mas ainda se faz necessários estudos mais aprofundados a fim de obter um melhor embasamento.

Desta forma, as informações contidas neste trabalho são muito úteis para nortear as pesquisas a fim de encontrar soluções para os problemas de biodisponibilidade e evitar entraves durante o desenvolvimento de novas formulações.

ABSTRACT

Strategies used to improve the solubility of a class II antiretroviral drug: Efavirenz

Efavirenz (EFZ) is considered one of the most used anti-HIV drugs. However, like the others anti-retroviral drugs, it is classified as a class II drug, according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS), due to its low solubility and high permeability. It is well-known that the aqueous solubility of a drug is the prerequisite for its absorption and becomes one of the major barriers to the effectiveness of it. Thus, the improvement of the aqueous dissolution and, therefore, the bioavailability of drugs that are poorly soluble in water, is pursued by the pharmaceutical technology, once they are challenging aspects in the modern drug development. This paper aims, besides discussing, to perform a systematic review of the scientific literature regarding the main techniques applied in improving the dissolution of EFZ, including: solid dispersions, inclusion complexes, systems and multicomponent particulate systems; in the last 10 years (2004-2014). A greater number of publications using the technique of solid dispersions (SD) were

found, probably because it is considered a simple and inexpensive technique. Therefore it is clear that there is great interest from researchers to develop efficient and economical methods aimed at improving the aqueous dissolution of EFZ and that the development of SD is, with no doubt, an interesting solution.

Keywords: Efavirenz. Solubility. Solid dispersions. Inclusion Complexes. Multicomponent systems. Particulate systems.

REFERÊNCIAS

Almeida HEPPJ. Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno. [Dissertação] [Porto]: Universidade de Porto; 2009.

Al-Obaidia H, Ke P, Brocchini S, Buckton G. Characterization and stability of ternary solid dispersions with PVP and PHPMA. *Int J Pharm.* 2011;419: 20–7.

Alves LDS, Lyra MAM, Rolim LA, Presmich GMA, Rolim-Neto PJ. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012;33(1):17-25.

Alves LDS, Soares, MFLR, Figueiredo CBM, Vieira ACC, Fontes DAF, Silva E R, Soares Sobrinho JL, Rolim-Neto PJ. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. *Carb Polym.* 2014, 104; 166-174.

Baird JA, Taylor LS. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(5):396-421.

Barreto LCLS, Cunha-filho MSS. Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional. *Lat Am J Pharm.* 2008 May 26; 27(4):629-36.

Chadha R, Arora P, Bhandari S, Jain DVS. Effect of hydrophilic polymer on complexing efficiency of cyclodextrins towards efavirenz-characterization and thermodynamic parameters. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2012 Apr 22; 72:275–87.

Chiappetta DA, Alvarez-Lorenzo C, Rey-Rico A, Taboada P, Concheiro A, Sosnik A. N-alkylation of poloxamines modulates micellar assembly and encapsulation and release of the antiretroviral efavirenz. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010 Sep; 76(1):24–37.

Chiappetta DA, Hocht C, Taira C, Sosnik A. Efavirenz-loaded polymeric micelles for pediatric anti-HIV pharmacotherapy with significantly higher oral bioavailability. *Nanomed.* 2010 Jan; 5(1):11-23.

Chiappetta DA, Hocht C, Taira C, Sosnik A. Oral pharmacokinetics of the anti-HIV efavirenz encapsulated within polymeric micelles. *Biomaterials.* 2011 Mar; 32(9):2379-87.

- Chowdary KPR, Davi AG. Formulation development of efavirenz tablets employing cyclodextrin-PVP inclusion complexes. *Int J Pharm Res Dev.* 2012, 4(3).
- Chowdary KPR, Enturi V. Enhancement of Dissolution Rate and Formulation Development of Efavirenz Tablets Employing Starch Phosphate a New Modified Starch. *Int J Pharm Sci Drug Res.* 2011;3(2):80-3.
- Chowdary KPR, Enturi V. Preclinical Pharmacokinetic Evaluation of Efavirenz Solid Dispersions in Two New Modified Starches. *J App Pharm Sci.* 2013;3(4):89-S92.
- Chowdary KPR, Naresh A. A Factorial on the effects of HP β Cyclodextrin, PVP K30 and SLS on the solubility and dissolution rate of efavirenz. *Int J Appl Biol Pharm Technol.* 2011 Dec; 2(4):228-34.
- Costa MA, Seiceira RC, Rodrigues CR, Hoffmeister CRD, Cabral LM, Rocha HVA. Efavirenz Dissolution Enhancement I: Co-Micronization. *Pharmaceutics.* 2013;5:1-22.
- Costa MA. Desenvolvimento e avaliação de sistemas incrementadores de dissolução de Efavirenz. [Dissertação]. [Rio de Janeiro]: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2011.
- Cristofolletti R, Chiann C, Dressman JB, Storpirtis S. A comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: a cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies. *J Pharm Sci.* 2013;102(9):3136-44.
- Deshmukh V, Mulik S, Deshmukh T, Kasat K. Solubility Enhancement of Efavirenz Hydrochloride by Hot Melt Technique. *J Curr Pharm Res.* 2011;1(4):320-36.
- Dezani AB, Pereira TM, Caffaro AM, Reis JM, Serra CHR. Determination of lamivudine and zidovudine permeability using a different ex vivo method in Franz cells. *J Pharmacol Toxicol Method.* 2013;64(3):194-202.
- Dutta T, Agashe HB, Garg M, Balasubramanium P, Kabra M, Jain NK. Poly (propyleneimine) dendrimer based nanocontainers for targeting of efavirenz to human monocytes/macrophages *in vitro*. *J Drug Target.* 2007 Jan; 15(1):89-98.
- Guedes FL, Alves GMC, Santos FLA, Lima LF, Rolim LA, Rolim-Neto PJ. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. *Rev Bras Farm.* 2008; 89:220-5.
- Gupta U, Jain NK. Non-polymeric nano-carriers in HIV/AIDS drug delivery and targeting. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Mar; 18;62(4-5):478-90.
- Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm.* 2011;420:1-10.
- Koh PT, Chuah JN, Talekar M, Gorajana A, Garg S. Formulation development and dissolution rate enhancement of efavirenz by solid dispersion systems. *Indian J Pharm Sci.* 2013 May-Jun; 75(3):291-301.
- Kolhe S, Chaudhari P, More D. Dissolution Enhancement of Poorly Water Soluble Efavirenz by *Hot melt extrusion* Technique. *Int J Drug Dev & Res.* 2013 Apr-Jun; 5(2):368-81.
- Kumar K, Devi MA, Bhikshapathi DVRN. Formulation development and *in vivo* evaluation of efavirenz solid dispersions. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2012 Nov; 17(1):97-103.
- Leane MM, Sinclair W, Qian F, Haddadin R, Brown A, Tobyn M, Dennis AB. Formulation and process design for a solid dosage form containing a spraydried amorphous dispersion of ibipinabant. *Pharm Dev Technol.* 2013 Mar-Apr; 18:359-66.
- Loftsson T, Frikdriksdottir H. The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of β -cyclodextrin. *Int J Pharm.* 1998 Mar; 163(1-2):115-21.
- Madhavi BB, Kusum B, Chatanya CHK, Madhu MN, Harsha VS, Banji D. Dissolution enhancement of efavirenz by solid dispersion and PEGylation techniques. *Int J Pharm Invest,* 2011 Jan-Mar; 1(1):29-34.
- Madhusudhan G, Bhagavanth R, Venkatesham M, Veerabhadram G. Design and Evaluation of Efavirenz loaded Solid Lipid Nanoparticles to Improve the Oral Bioavailability. *Int J Pharm Pharm Sci Res.* 2012 Nov; 2(4):84-9.
- Medeiros GCR. Determinação espectrofotométrica do pKa e desenvolvimento de dispersões sólidas da nova entidade química LPSF/FZ4: um promissor agente esquistosomicida. [Dissertação]. [Recife]: Universidade Federal de Pernambuco; 2013.
- Mooter GV, Weuts I, Ridder T, Bleton N. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2006; 316:1-6.
- Rasheed A, Kumar CKA, Sravanthi VVNSS. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review. *Sci Pharm.* 2008 Nov; 76:567-98.
- Ribeiro LS, Carvalho RA, Ferreira DC, Veiga FJ. Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies. *Eur J Pharm Sci.* 2005 Jan; 24(1):1-13.
- Ribeiro LS, Ferreira DC, Veiga FJ. Physicochemical investigation of the effects of water-soluble polymers on vinpocetine complexation with β -cyclodextrin and its sulfobutyl ether derivative in solution and solid state. *Eur J Pharm Sci.* 2003 Nov; 20(3):253-66.
- Rudnic EM, Schwartz JD. *The Science and Practice of Pharmacy.* 20th ed. Lippincott Williams & Williams; 2000. Oral solid dosage forms:858-93.

- Sakurai A, Sakai T, Sako K, Maitani Y. Polymer combination increased both physical stability and oral absorption of solid dispersions containing a low glass transition temperature drug: physicochemical characterization and *in vivo* study. *Chem Pharm Bull*. 2012;60:459–64.
- Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JS. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics. 2012. DOI: 10.5402/2012/195727
- Sathigari S, Chadha G, Lee YHP, Wright N, Parsons DL, Rangari VK, Fasina O, Babu RJ. Physicochemical Characterization of Efavirenz–Cyclodextrin Inclusion Complexes. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2009 Jan; 10(1):81-7.
- Sathigari SK, Radhakrishnan VK, Davis VA, Parsons DL, Babu RJ. Amorphous-State Characterization of Efavirenz—Polymer Hot-Melt Extrusion Systems for Dissolution Enhancement. *J Pharm Sci*. 2012 Sep; 101(9):3456-64.
- Shankar KR, Chowdary KPR. A factorial study on enhancement of solubility and dissolution rate of efavirenz employing β -cyclodextrin, soluplus and PVPK30. *World J Pharm Sci*. 2013 Apr; 2(3):578-86.
- Sharma A, Jain CP. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *Int J Drug Deliv*. 2011;3:149-70.
- Singh B, Dahiya M, Saharan V, Ahuja N. Optimizing Drug Delivery Systems Using Systematic “Design of Experiments.” Part II: Retrospect and Prospects. *Ther Drug Carrier Syst*. 2005; 22(3):215–93.
- Singh MC, Sayyad A B, Sawant SD. Review on various techniques of solubility enhancement of poorly soluble drugs with special emphasis on solid dispersion. *J Pharm Res*. 2010, Oct; 3(10):2494-2501.
- Soares-Sobrinho JL, Santosa FLA, Lyra MAM, Alves LDS, Rolim LA, Lima AAN, Nunes LCC, Soares MFR, Rolim-Neto PJ, Torres-Labandeira JJ. Benzimidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers. *Carbohydr Polym*. 2012 Jun; 89:323–30.
- Srinarong P, Inen SHML, Visser MR, Hinrichs WLJ, Ketolainen J, Frijlink HW. Surface-Active Derivative of Inulin (Inutec R _ SP1) Is a Superior Carrier for Solid Dispersions with a High Drug Load. *J Pharm Sci*. 2011 Jan; 100(6):2333-42.
- Taupitz T, Dressman JB, Buchanan CM, Klein S. Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example: Itraconazole. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013; 83:378-87.
- Telang C, Mujumdar S, Mathew M. Improved physical stability of amorphous state through acid base interactions. *J Pharm Sci*. 2009 Jun; 98:2149–59.
- Valero M, Carrillo C, Rodríguez LJ. Ternary naproxen: β -cyclodextrin:polyethylene glycol complex formation. *Int J Pharm*. 2003 Oct 20; 265(1-2):141–9.
- Vargas MRW, Raffin FN, Moura TFAL. Strategies used for to improve aqueous solubility of simvastatin: a systematic review. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2012; 33(4):497-507.
- Vieira AAC. Obtenção e caracterização de complexo de inclusão e sistema multicomponentes no incremento da solubilidade do efavirenz na terapia anti-hiv. [dissertação]. [Recife]: Universidade Federal de Pernambuco, 2011.
- Vogt M, Kunath K, Dressman JB. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008 Feb; 68(2):283-8.
- WHO (World Health Organization). Technical update on treatment optimization: use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. *HIV/AIDS Programme*. 2012; 1-18.
- Yang J, Grey K, Doney J. An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions. *Int J Pharm*. 2010 Jan 15; 384:24–31.
- Yogananda R, Chowdary KPR. Enhancement of Solubility, Dissolution rate and Bioavailability of Efavirenz by Cyclodextrins and Solutol HS15 - A Factorial Study. *Int J Drug Dev & Res*. 2013 Jan-Mar; 5(1).
- Yushen G, Shalaev E, Smith S. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. *Tren Anal chem*. 2013, 49;137–44.

