

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

KAYQUE ALMEIDA DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE NEVIRAPINA PARA O  
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

Recife

2020

KAYQUE ALMEIDA DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE NEVIRAPINA PARA O  
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Inovação Terapêutica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Felts de La Roca Soares

Recife  
2020

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Santos, Kayque Almeida dos  
Desenvolvimento de Dispersões Sólidas de Nevirapina para o  
tratamento do HIV pediátrico / Kayque Almeida dos Santos - 2020.  
74 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Mônica Felts de La Roca Soares  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.  
Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação  
Terapêutica. Recife, 2020.

Inclui referências.

1. Dispersão sólida amorfa 2. Nevirapina 3. Dissolução  
I. Soares, Mônica Felts de La Roca (Orientadora) II. Título

615.3

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2020-062

KAYQUE ALMEIDA DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE NEVIRAPINA PARA O  
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovado em:18/02/2020.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Felts de La Roca Soares  
Membro Interno e Orientador/UFPE/PPGIT

---

Prof. Dr.<sup>a</sup> Luíse Lopes Chaves  
Membro Externo/FPS

---

Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes  
Membro Externo/UFPI

Dedico este trabalho a todas as pequenas e inocentes vozes que nascem sem culpa e que são esquecidas pela maioria das pessoas. Para vocês, todo esforço do mundo vale a pena.

## **AGRADECIMENTOS**

Por toda a minha vida acreditei que havia um propósito e uma força maior que eu mesmo. Eu atribuo isso a Deus e é a Ele quem agradeço primeiro. O sonho que depositou em mim me tirou de minha zona de conforto e me fez me auto desafiar, colocando esse sonho acima do meu comodismo e inseguranças, dando-me coragem para suportar todas as coisas, inclusive as humilhações vividas. Com seu amor e amparo, consegui chegar até aqui e posso gritar a todos que tiverem ouvidos o quanto sou grato a Ele por ser minha Pedra de Socorro.

Agradeço aos meus pais, Sérgio Roberto e Vera Lúcia, por terem sonhado este sonho junto de mim, me incentivando e me apoiando em toda e qualquer decisão que tomei na nesta aventura. Este trabalho é de vocês a parti do momento que investiram e se sacrificaram desde o momento em que eu cheguei e comentei esse desejo que havia em meu coração. Minha gratidão será sempre eterna.

Aos meus irmãos, Kaio e Rita, que puderam partilhar dessa aventura comigo de longe, mas que na medida do possível, se fizeram presente dando o apoio e a coragem que eu precisava, tirando o fardo das minhas costas e ombros e aliviando minha mente após um longo e cansativo dia de experimento.

Agradeço a toda Comunidade Ebenézer e aos membros dela que me incentivaram. Mesmo com meu medo e insegurança em ter que ir para um lugar novo, souberam me ajudar na minha ansiedade e preocupação e em como gerenciar esses medos, me dando paz e tranquilidade. Pela paciência nos meus dias ruins e por aqueles que levaram meu legado com amor e carinho.

Agradeço aos meus orientadores, José Lamartine e Mônica Soares, que, com seus jeitos espontâneos e jovens, me revitalizavam e confirmavam todos os dias que minha decisão tinha sido bastante acertada. Eles estenderam suas mãos para mim e não desistiram, me dando estímulo e suporte em todas as vezes que precisei.

Aos meus colegas do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos, vulgo NCQMC, que animavam meus dias com suas conversas, brincadeiras e discussões, tornando meus dias mais iluminados e dinâmicos. Destes, gostaria de citar Antônia Carla, Taísa Passos, Thaisa Cardoso, Yuri Patriota, Lucas Danda e Igor pelo apoio e por todos os risos que tiraram de mim.

“O bem que você faz hoje muitas vezes é esquecido pelas pessoas amanhã. Faça-o assim mesmo”. **(CALCUTÁ, [s.d.])**

## RESUMO

A epidemia do vírus do HIV infectou diversas pessoas por todo o mundo e apesar dos esforços e sucessos feitos para melhorar o tratamento, o HIV pediátrico ainda é negligenciado pelas grandes indústrias. A Nevirapina é um fármaco antirretroviral utilizado no tratamento de crianças soropositivas e é um fármaco que possui baixa solubilidade aquosa. Dentre as tecnologias de incremento de solubilidade, as Dispersões Sólidas se destacam, ao estabilizar os fármacos em seus estados amorfo, conferindo a eles uma melhor estabilidade química. Sendo assim, este trabalho visou desenvolver dispersões sólidas de Nevirapina nas proporções de 10%, 15% e 20% fármaco:polímero. Foi realizado ensaios de caracterização do estado sólido, teste de solubilidade com a Nevirapina isolada para descobrir sua solubilidade em tampão pH 1,2 e 6,8 e o ensaio de dissolução em condições SINK e não-SINK. Os sistemas obtidos foram submetidos ainda aos estudos de fluxo/difusão em membrana artificial. As caracterizações do estado sólido indicaram não somente a presença do fármaco no seu estado amorfo, mas também interações entre o fármaco e o polímero, responsáveis pela estabilidade do fármaco em seu estado amorfo. O ensaio de solubilidade demonstrou uma maior solubilidade do fármaco em meio pH 1,2, possuindo uma solubilidade maior que em meio pH 6,8. Os estudos de dissolução mostraram o incremento de solubilidade e a geração e manutenção da supersaturação do fármaco. Na performance de difusão, todas as DSA's foram capazes de aumentar o fluxo de fármaco, com uma maior quantidade de fármaco permeado pela membrana. Com todos os resultados obtidos, este trabalho comprova que as dispersões sólidas de nevirapina são capazes de incrementar a solubilidade do fármaco em meios insolúveis, além de aumentar a taxa de fluxo do fármaco através de membranas e a boa performance das dispersões é resultado do fármaco em seu estado amorfo e estável nesse estado devido a presença do polímero e as interações entre eles.

Palavras-chave: Dispersão Sólida Amorfa. Nevirapina. Dissolução. Sistema de Liberação de Fármacos. Permeabilidade.

## ABSTRACT

The HIV epidemic has infected many people around the world and despite efforts and successes made to improve treatment, pediatric HIV is still neglected by major industries. Nevirapine is an antiretroviral drug used to treat HIV-positive children and is a drug that has low aqueous solubility. Among the technologies for increasing solubility, Solid Dispersions stand out, by stabilizing drugs in their amorphous states, giving them better chemical stability. Therefore, this work aimed to develop solid dispersions of Nevirapine in the proportions of 10%, 15% and 20% drug:polymer. Solid state characterization tests, solubility test and the dissolution test under SINK and non-SINK conditions were realized with the systems and nevirapine pure. The obtained systems were also submitted to flow/diffusion studies on an artificial membrane. The characterizations of the solid state indicated not only the presence of the drug in its amorphous state, but also interactions between the drug and the polymer, responsible for the stability of the drug in its amorphous state. The solubility test demonstrated a greater solubility of the drug in pH 1.2 medium, having a greater solubility than in pH 6.8 medium. Dissolution studies have shown increased solubility and the generation and maintenance of drug supersaturation. In the diffusion performance, all DSA's were able to increase the drug flow, with a greater amount of drug permeated by the membrane. With all the results obtained, this work proves that solid dispersions of nevirapine are capable of increasing the solubility of the drug in insoluble media, in addition to increasing the flow rate of the drug through membranes and the good performance of the dispersions is a result of the drug in its amorphous and stable state in that state due to the presence of the polymer and the interactions between them.

Keywords: Amorphous Solid Dispersion. Nevirapine. Dissolution. Drug Delivery System. Permeability

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Progressão da Infecção do HIV ao longo do tempo.....	20
Figura 2 - Estrutura molecular da Nevirapina.....	24
Figura 3 - Classes biofarmacêuticas .....	27
Figura 4 - Ilustração esquemática do arranjo atômico no (a) estado cristalino e no (b) estado amorfo .....	29
Figura 5 - Entalpia e volume de diferentes estados de fármacos em função da temperatura; Tg e Tf são, respectivamente, as temperaturas de transição vítrea e de ponto de fusão.....	30
Figura 6 - Modelo convencional de uma Dispersão Sólida. ....	33
Figura 7 - Composição e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas. CC: carreador cristalino; PA: polímero amorfo; PSF: polímero surfactante; PIA: polímero insolúvel em água; PE: polímero expansível; SF: surfactante.....	35
Figura 8 - Pirâmide energética das formas cristalinas, amorfas e das dispersões sólidas amorfas. $\mu$ é o potencial químico .....	37
Figura 9 - Conceito do “Salto e Paraquedas” para a manutenção da supersaturação. Cs = concentração de saturação do fármaco.....	39
Figura 10 - Espectros de infravermelho com transformada de Fourier entre 4000-650 cm-1 da NVP, PVP K30 e DS.....	47
Figura 11 - Curvas DSC da NVP, PVP K30 e Dispersões Sólidas.....	49
Figura 12 - Espectros de Difração de Raios-X do fármaco isolado (NVP), do polímero (PVP K30), e das dispersões sólidas nas proporções DS10%, DS15% e DS20%. ..	51
Figura 13 - Perfis de dissolução na condição sink em pH ácido (A) e básico (B) das dispersões sólidas amorfas DS10% (●), DS15% (▲), DS20% (▼) e NVP (■). .....	54
Figura 14 - Dissolução de NVP sob condição não-sink (SI = 0,1), liberado de dispersões sólidas amorfas dispersões sólidas amorfas DS10% (■), DS15% (●), DS20% (▲). A linha tracejada indica a Cs de NVP cristalina (101,26) determinada experimentalmente. Barras de erro representam o desvio padrão (n=3). .....	57
Figura 15 - Quantidade acumulada de nevirapina na célula de difusão de Franz equipado com uma membrana de diálise normalizada pela área de contato em função do tempo em minutos. Os símbolos representam aas dispersões sólidas	

amorphas 10% (●), 15% (▲) e 20% (▼) e a NVP isolada (■). Barras de erro representam o desvio padrão (n=4) .....59

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classes de ARV e seus respectivos medicamentos .....	22
Quadro 2 - Técnicas de incremento de solubilidade segundo o tipo de modificação	28
Quadro 3 - Proporções de componentes utilizados para a obtenção de 500 mg de dispersão sólida nas diferentes proporções .....	41
Quadro 4 - Solubilidade da nevirapina nos tampões de pH 1,2 e 6,8 .....	53
Quadro 5 - Fluxo de fármaco e o tempo de latência dos perfis de difusão da NVP e das dispersões sólidas .....	60

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
$C_{Max}$	Concentração Máxima
$C_s$	Concentração de Saturação
DNDi	Iniciativa Fármacos para Doenças Negligenciadas
DS	Dispersão Sólida
DSA	Dispersão Sólida Amorfa
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo a Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo a Nucleosídeo
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IVFT	Infravermelho com Transformada de Fourier
KDa	Quilo Dalton
LogP	Coeficiente de Partição
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PEG	Polietilenoglicol
PNH	Primata Não Humano
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP/VA64	Copovidona
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SI	Sink Index
TARV	Terapia Antirretroviral
Tg	Temperatura de Transição Vítreo
Tf	Temperatura de Fusão
UV-vis	Ultravioleta-visível
VIS	Vírus da Imunodeficiência Símia

## LISTA DE SÍMBOLOS

cel/ml	Célula por microlitro
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
cópias/μl	Cópias por microlitro
F <sub>cf</sub>	Força centrífuga relativa
g/mol	Gramma por mol
°C	Grau Celsius
K	Kelvin
l/kg	Litro por quilograma
®	Marca registrada
>	Maior que
<	Menor que
μg/cm	Micrograma por centímetro
μg/ml	Micrograma por mililitro
μl	Microlitro
μm	Micrômetro
mg	Miligrama
mg/m <sup>2</sup>	Miligrama por metro quadrado
mg/ml	Miligrama por mililitro
ml	Mililitro
nm	Nanômetro
p/p	Peso por peso
%	Porcentagem
pH	Potencial hidrogeniônico
rpm	Rotações por minuto
x/dia	Veza por dia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1	GERAL .....	18
2.2	ESPECÍFICOS .....	18
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>19</b>
3.1	HIV E A PEDIATRIA .....	19
<b>3.1.1</b>	<b>Considerações Gerais .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Terapia Antirretroviral (TARV) .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Nevirapina .....</b>	<b>23</b>
3.1.3.1	Química .....	23
3.1.3.2	Farmacodinâmica .....	24
3.1.3.2.1	<i>Efeitos Adversos .....</i>	<i>25</i>
3.1.3.3	Farmacocinética .....	25
3.1.3.4	Terapêutica .....	26
3.2	SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO E AS ESTRATÉGIAS DE LIBERAÇÃO PARA FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA ....	26
<b>3.2.1</b>	<b>Formas Amorfas .....</b>	<b>28</b>
3.2.1.1	Amorfização E O Incremento De Solubilidade .....	29
3.2.1.2	Instabilidade Molecular E A Recristalização .....	31
3.3	DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS .....	32
<b>3.3.1</b>	<b>Considerações Gerais .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Classificações Das Dispersões Sólidas .....</b>	<b>34</b>
3.3.2.1	Tipo De Carreador Utilizado .....	34
3.3.2.2	Número De Componente Empregados .....	35
3.3.2.3	Estrutura Das Dispersões Sólidas .....	35
<b>3.3.3</b>	<b>Matrix Polimérica E Sua Aplicação Nas DSA's .....</b>	<b>36</b>
3.3.3.1	Efeitos Dos Polímeros Nas Dispersões Sólidas .....	37

3.3.3.1.1	<i>Inibição Da Recristalização E A Abordagem “Salto E Paraquedas”</i> .....	37
3.3.3.1.2	<i>Antiplastificação</i> .....	39
3.3.3.1.3	<i>Interação Intermolecular E A Diminuição De Mobilidade</i> .....	40
<b>4</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>41</b>
4.1	MATERIAIS .....	41
4.2	OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS DE NEVIRAPINA .....	41
4.3	CARACTERIZAÇÕES .....	42
<b>4.3.1</b>	<b>Espectroscopia De Infravermelho Com Transformada De Fourier</b> .....	<b>42</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Calorimetria Exploratória Diferencial</b> .....	<b>42</b>
<b>4.3.3</b>	<b>Difração De Raios-X</b> .....	<b>42</b>
4.4	SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO DA NVP CRISTALINA .....	42
<b>4.5</b>	<b>Dissolução Sink</b> .....	<b>43</b>
<b>4.6</b>	<b>Dissolução Não-Sink</b> .....	<b>44</b>
<b>4.7</b>	<b>Estudos De Fluxo/Difusão</b> .....	<b>45</b>
<b>4.8</b>	<b>Análise Estatística E Representações Gráficas</b> .....	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>46</b>
5.1	CARACTERIZAÇÕES .....	46
<b>5.1.1</b>	<b>Espectroscopia De Infravermelho Com Transformada De Fourier</b> .....	<b>46</b>
<b>5.1.2</b>	<b>Calorimetria Exploratória Diferencial</b> .....	<b>48</b>
<b>5.1.3</b>	<b>Difração De Raios-X</b> .....	<b>51</b>
5.2	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO DA NEVIRAPINA .....	52
5.3	DISSOLUÇÃO SINK .....	53
5.4	DISSOLUÇÃO NÃO-SINK .....	55
5.5	ESTUDOS DE FLUXO/DIFUSÃO .....	58
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>62</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Apesar de diversos progressos desde 2000, a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua se alastrando, com mais de 37 milhões de pessoas infectadas pelos vírus a nível global no final de 2018. (UNAIDS, 2019). Apesar de ser pouco comentado, o HIV pediátrico tem sido uma preocupação visto que há quase 2 milhões de crianças que estão infectadas pelo HIV e que 90% delas adquiriram o vírus pelas suas mães, seja durante a gravidez, parto ou amamentação (DNDI, 2015; UNAIDS, 2019), levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a planejar uma abordagem para a prevenção de novas infecções em crianças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

A Iniciativa Fármacos para Doenças Negligenciadas (DNDi), classifica o HIV pediátrico como uma doença negligenciada, visto que as opções de tratamento são insuficientes, com pouco investimento para assegurar a segurança e eficácia de antirretrovirais para tratar crianças ou ainda para desenvolver formulações apropriadas a uma criança (DNDI, 2017).

Além disso, as disparidades econômicas e sociais influenciam no acesso ao tratamento e prevenção de crianças e adolescentes. Na ausência da terapia, acima de 50% de crianças infectadas pelo HIV avançam para a AIDS e morrem com 2 anos de idade (NEWELL et al., 2004). Contudo, cerca de 90% das crianças infectadas em países bem desenvolvidos conseguem alcançar os 10 anos de idade desde a introdução dos antirretrovirais, enquanto que apenas 28% das crianças infectadas de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento tinham o acesso, por isso que os maiores índices são da África Subsaariana (UNAIDS, 2016a).

Apesar disso, o acesso de pessoas a terapia de antirretroviral aumentou em larga escala com o tempo a nível global, saltando de menos de 1 milhão em 2000 para 18,2 milhões em junho de 2016 e, em 2015, a OMS revisou seus guias e recomendou o início do tratamento para todas as pessoas diagnosticadas com HIV inclusive para qualquer criança menor de 2 anos de idade, independentemente dos sintomas ou do estágio clínico da infecção (LALLEMANT et al., 2011; UNAIDS, 2016a, 2016b).

O regime mais comum no tratamento é uma combinação de dose fixa de estavudina, lamivudina e nevirapina (LALLEMANT et al., 2011). Porém, há inseguranças quanto a esse regime, como no caso da nevirapina (NVP) que é um fármaco classificado como classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) (AHIRE et al., 2010; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004), significando que ela apresenta baixa solubilidade aquosa, podendo comprometer a sua biodisponibilidade e requerendo doses elevadas para garantir a eficácia (KAWABATA et al., 2011; TAMBOSI et al., 2018).

Cada vez mais, problemas de solubilidade tem aparecido em novos fármacos, forçando a indústria em investir na melhoria de formulações de fármacos existentes no mercado na intenção de ganhar novos mercados. Assim, sistemas de liberação modificados, tais como nanopartículas, lipossomas e dispersões sólidas tem surgido na esperança de contornar os problemas inerentes à solubilidade aquosa dos fármacos (AHIRE et al., 2010).

Quanto a esses sistemas, as dispersões sólidas amorfas (DSA) têm ganhado grande espaço pela facilidade e simplicidade de preparo. Elas se caracterizam pela dispersão do fármaco de baixa solubilidade em um carreador, que geralmente é polimérico e hidrossolúvel. O principal motivo do incremento de solubilidade do fármaco neste sistema é a apresentação dele na sua forma amorfa que possui uma solubilidade aparente maior que a sua forma cristalina e a sua permanência nela graças ao carreador, que estabiliza o fármaco, inibindo o processo de recristalização e permitindo que ele se mantenha por mais tempo na forma amorfa (HE; HO, 2015).

Mantendo o olhar nos esforços do DNDi em buscar novas opções de tratamento do HIV pediátrico e melhorar a terapia antirretroviral em crianças, este trabalho propõe uma solução ao contornar um problema inerente a um fármaco utilizado na terapia pediátrica, que é a sua baixa solubilidade em meio aquoso, limitando a sua absorção e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Desenvolver dispersões sólidas de nevirapina em proporções diferentes de fármaco:polímero para o incremento de solubilidade do fármaco.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- I. Obter as dispersões sólidas de nevirapina através do processo de evaporação do solvente, utilizando diferentes proporções de fármaco: polímero;
- II. Caracterizar a Nevirapina e os sistemas obtidos por técnicas de caracterização, avaliando as interações físico-químicas dos componentes e confirmar a presença do fármaco no estado amorfo
- III. Realizar estudos de solubilidade do fármaco e verificar o incremento da taxa de dissolução;
- IV. Avaliar a cinética de recristalização do fármaco nas dispersões sólidas;
- V. Estudar o impacto da supersaturação na difusão do fármaco em membranas

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 HIV E A PEDIATRIA

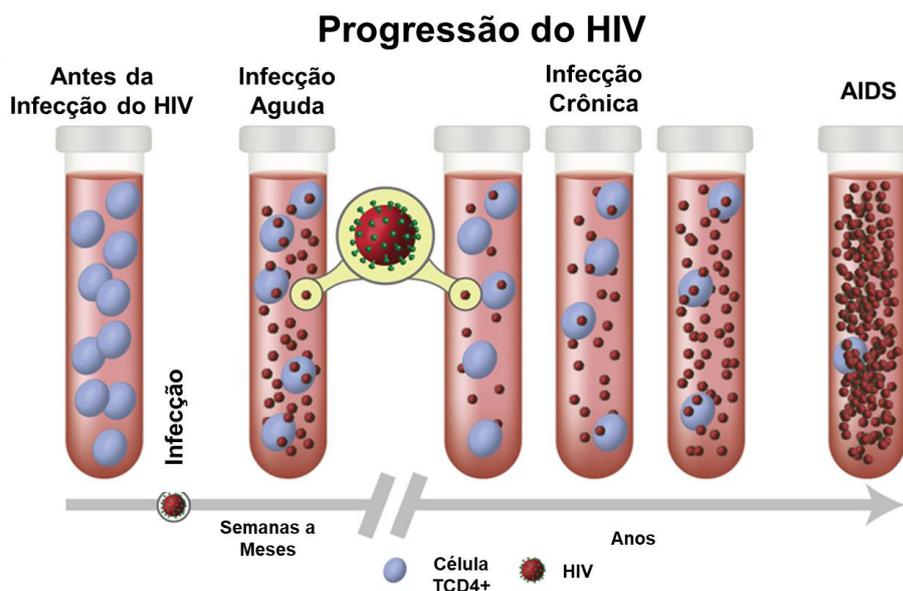
##### 3.1.1 Considerações Gerais

Descoberto na década de 80 como o agente etiológico AIDS, o HIV é um membro do gênero lentivírus, sendo parte da família *Retroviridae*. Esse vírus é categorizado em dois tipos, HIV-1 e o HIV-2, sendo que, embora a do tipo 1 seja o principal responsável pela epidemia global, ambos possuem rotas de transmissão similar e levam a AIDS (MOSS, 2013). A HIV-1 pode ainda ser subdividida em 4 tipos, M, N, O e P e exibe uma alta diversidade genética devido às suas altas taxas de recombinação e mutação (PEDRO; HENDERSON; AGOSTO, 2019).

Ambos os tipos de HIV estão relacionados à lentivirose de primatas não humanos (PNH), chamadas de vírus da imunodeficiência símia (VIS) e, portanto, resultam das transmissões entre espécies de VIS dos PNH africanos. A suspeita da origem símia do HIV se deu logo após a identificação do HIV-1 como causa da AIDS em 1983, quando o primeiro VIS foi isolado em macacos rhesus (*Macaca mulata*) com sintomas clínicos similares aos da AIDS (D'ARC et al., 2017).

Para que o vírus possa ser transmitido, a pessoa não infectada precisa entrar em contato com uma infectada através de seus fluidos corporais, como sangue, sêmen, fluido vaginal e o leite materno. Como a infecção pode ser transmitida com o vírus na forma livre (ativo) ou escondido dentro das células infectadas (latente), o HIV pode ser transmitido através da relação sexual, agulhas, transfusão sanguínea e mãe para filho (MIOTTI et al., 1999; MOSS, 2013; UNODC, 2010)

A infecção do HIV possui 4 estágios: infecção primária, estágio clinicamente assintomático, infecção sintomática e AIDS, sendo o segundo e terceiro estágios correspondendo à infecção crônica da doença. O primeiro estágio é também chamado por soroconversão, no qual há um alto nível de HIV-1 circulando pelo organismo, iniciando a infecção aguda, podendo ocorrer pequenas infecções oportunistas, como gripe e mononucleose, mas também febre, mialgia e diarreia (MELHUISH; LEWTHWAITE, 2018). O sistema imune começa a responder ao vírus gerando anticorpos e linfócitos citotóxicos. A Figura 1 resume as fases com a progressão da infecção ao longo do tempo.



**Figura 1** - Progressão da Infecção do HIV ao longo do tempo  
**Fonte** - AIDSinfo (2020)

Após o período inicial da soroconversão, a contagem de CD4<sup>+</sup> aumenta, caracterizando o estágio assintomático, onde a pessoa infectada tem níveis de HIV baixos no sangue, mas permanece infecciosa e os anticorpos do HIV são detectáveis no sangue, permitindo que os testes de anticorpo mostrem resultados positivos. Embora não apresente sintomas, algumas pessoas podem ter glândulas inchadas (MOSS, 2013).

No estágio sintomático, o sistema imune se torna cada vez mais danificado pela infecção, com o desenvolvimento de sintomas à medida que ele é deteriorado. Dano excessivo aos tecidos e nódulos linfáticos, mutação viral e destruição aumentada e redução da substituição de células T são as principais causas dessa situação (GROSSMAN et al., 2006). Como a contagem de células T CD4<sup>+</sup> é menor que 350 cel/ $\mu$ l e continua a diminuir, diversas doenças oportunistas começam a aparecer.

Doenças como pneumonia, diarreia, infecção ocular e meningite se tornam bastante comuns nesse estágio, causadas pela *Pneumocystis jiroveci* (ou *Pneumocystis carinii*), *Mycobacterium tuberculosis*, candidíase vaginal, *Streptococcus pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans* e *Microsporidium*, entre outros (O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013).

O último estágio é a AIDS, caracterizado por contagem de células CD4<sup>+</sup> menor de 200 cel/ $\mu$ l e um sistema imune fortemente debilitado, com uma alta quantidade de infecções oportunistas e até cânceres, tais como linfadenopatia, doença de Hodgkin. Neste estágio, há uma escassez aguda de conjuntos de T<sub>helper</sub>, imunidade mediada por células e várias funções de célula natural killer (MELHUIISH; LEWTHWAITE, 2018).

A diminuição do risco de infecção é simples, como o uso de camisinhas, não utilizar seringas já utilizadas, ser testado e conhecer o estado do HIV no parceiro, aconselhamento para gestantes, triagem do sangue e órgãos e profilaxia pré-exposição com antirretrovirais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A transmissão de mãe para filho é uma das maiores tragédias da epidemia do HIV, principalmente na África Subsaariana, onde 90% de novas infecção ocorrem. Contudo, com a expansão dos programas de prevenção da transmissão, as taxas têm caído para 40% devido a terapia de profilaxia antirretroviral (EVANS; JONES; PRENDERGAST, 2016).

Os riscos de transmissão se tornam baixos quando o HIV é detectado o mais cedo possível durante a gravidez ou até mesmo antes da mulher engravidar; o uso de antirretrovirais pela mulher durante a gravidez e parto e; quando o bebê nasce de uma mulher que recebeu os medicamentos para HIV durante 4 a 6 semanas após o nascimento e que não são amamentados (AIDSINFO, 2018).

As crianças infectadas desenvolvem os mesmos sintomas que os adultos, porém a progressão da doença se torna mais rápida e o ganho de altura e peso é abaixo da taxa normal. Diarreias e infecções do trato respiratório causam elevada morbidade e morte. A medida que a doença avança, infecções oportunistas, como a tuberculose, são comuns (DNDI, 2017).

### **3.1.2 Terapia Antirretroviral (TARV)**

O principal objetivo do tratamento é reduzir a carga viral do paciente a níveis indetectáveis, mantendo a saúde do paciente, prevenindo a progressão clínica da doença com baixa toxicidade, através da inibição da replicação viral e supressão da carga viral plasmática (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017a). O tratamento apenas terá sucesso quando os níveis virais estiverem indetectáveis, que geralmente é 50 cópias/ml, e quando ocorrer a supressão da replicação viral

permitindo a reconstituição do sistema imune (WILLIAMS, 2013). Os antirretrovirais (ARV) utilizados na TARV são listados segundo suas respectivas classes no Quadro 1.

**Quadro 1** - Classes de ARV e seus respectivos medicamentos

<b>INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>	<b>INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>
Lamivudina	Efavirenz
Abacavir	Nevirapina
Entricitabina	Etravirina
Tenofovir	Rilpivirina
Zidovudina	<b>INIBIDORES DA PROTEASE</b>
Didanosina	Atazanavir
Estavudina	Darunavir
<b>INIBIDOR DA INTEGRASE</b>	Lopinavir
Raltegravir	Fosamprenavir
<b>INIBIDORES DE ENTRADA</b>	Saquinavir
Enfurvitida	Tipranavir
Maraviroc	Ritonavir

Fonte: Brasil (2017a)

A TARV consiste de 3 fármacos ativos contra o HIV, geralmente consistindo de pelo menos 2 inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) e um fármaco de outra classe, como os inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeo (ITRNN) ou um inibidor de protease (TOUW, 2017). É importante que o tratamento seja com fármacos combinados, porque quando apenas um fármaco é administrado, o vírus se torna resistente a ele e o fármaco se torna ineficaz. Ao administrar dois ou mais antirretrovirais de uma vez só, as chances de resistência são reduzidas, tornando o tratamento mais efetivo em longo tempo, suprimindo a replicação viral e aumentando rapidamente a contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017b).

O tratamento de crianças com HIV possui desafios especiais, uma vez que a grande maioria delas adquire o vírus através da exposição perinatal. Os médicos devem estar cientes das diferenças específicas por idade nas contagens de

linfócitos CD4<sup>+</sup> ao lidar com o HIV/AIDS com esse tipo de paciente, além da aderência deles ao tratamento (MOSS, 2013).

Somado a isso, o crescimento e desenvolvimento contínuo de crianças e adolescentes afeta a TARV, sendo que a dose dos fármacos não é sempre baseada pela idade. Ao invés disso, o peso ou o estágio de desenvolvimento é geralmente usado para determinar a dose apropriada de um medicamento antirretroviral. A idade pode influenciar na forma farmacêutica do medicamento, como a administração de líquidos para crianças pequenas e formas sólidas para os maiores (AIDSINFO, 2018; DNDI, 2013).

Outros fatores pode tornar difícil a aderência para crianças com HIV, como o sabor indesejado, o regime complicado que inclui várias pílulas, uma programação ocupada que torna difícil tomar os medicamentos no horário todo dia, doença mental ou abuso de álcool ou droga e a falta de plano de saúde para cobrir o custo do tratamento (AIDSINFO, 2018; PENAZZATO et al., 2014).

Para recém-nascidos e crianças muito pequenas, a formulação indicada é a líquida. Contudo, os ARV com formulações líquidas são geralmente amargos e pouco tolerados, seus custos são quatro vezes maiores que o de comprimidos e o volume e o peso de vários frascos de medicamento líquido os tornam visíveis e difíceis de transportar e armazenar (GRAY; NIEBURG; DILLINGHAM, 2017).

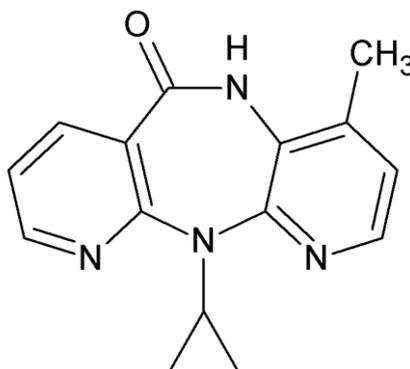
Apesar do HIV ser bastante estudado e possui vários novos produtos em desenvolvimento para adultos, para crianças há poucas opções principalmente para as mais pequenas. Nos países ricos, o mercado do HIV pediátrico quase que desapareceu devido a quase eliminação de novas infecções em infantes. Como resultado, há pouco incentivo para as empresas em desenvolver formulações para crianças. Do ponto de vista da P&D, crianças com HIV em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento são negligenciados, uma vez que não representam um mercado comercial viável (DNDI, 2013).

### **3.1.3 Nevirapina**

#### **3.1.3.1 Química**

A Nevirapina (NVP), ou segundo IUPAC 1-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona é o princípio ativo do medicamento comercial Viramune<sup>®</sup>, representado na fórmula estrutural na Figura 2. Ela possui

como fórmula molecular  $C_{15}H_{14}N_4O$ , com um peso molecular de 266,3 g/mol, sendo reportado 3 impurezas e um ponto de fusão de 247 a 249°C e LogP de 2,5 e altamente solúvel em  $pH < 3$  (SANGANWAR et al., 2010).



**Figura 2** - Estrutura molecular da Nevirapina  
**Fonte** - autoria própria

Esse fármaco se apresenta como um pó branco, ligeiramente solúvel em diclorometano e metanol e praticamente insolúvel em água (USP, 2014), sendo uma base orgânica fraca cujo ácido conjugado possui um  $pK_a=2,8$  (LOKAMATHA; KUMAR; RAO, 2011; PEREIRA et al., 2007).

A NVP é classificada como pertencente à classe II do SCB, possuindo baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade nas membranas plasmáticas (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

### 3.1.3.2 Farmacodinâmica

A NVP é um fármaco da classe das dipiridodiazepinonas pertencente à classe dos ITRNN. Devido a sua classificação dentro dos ATR, ela exerce um efeito virustático agindo como um inibidor específico e não competitivo da transcriptase reversa do HIV-1, reduzindo a mobilidade e flexibilidade do sítio ativo da enzima transcriptase reversa e impedindo que ocorra a formação da dupla hélice de DNA do vírus. (FINDLAY, 2007; HANNONGBUA; PRASITHICHOKEKUL; PUNGPO, 2001).

### 3.1.3.2.1 Efeitos Adversos

A NVP é o fármaco com maior potencial para causar uma hepatite clínica dentre a sua classe de medicamentos, levando a ocorrência de reações cutâneas severas e até erupções com risco de vida em 2% dos pacientes tratados clinicamente (FINDLAY, 2007). Foram descritas anormalidades psiquiátricas, tais como casos de delírio e psicose em tem pacientes que tomaram NVP entre 10 a 14 dias, sendo que os mesmos responderam a retirada da NVP (WISE; MISTRY; REID, 2002).

Tem sido reportado lipodistrofia em nove de 56 pacientes que fizeram TARV que continha a NVP, embora isso causa confusão sobre se esse efeito é de responsabilidade de algum fármaco específico ou da combinação medicamentosa (ALDEEN et al., 1999). Outros problemas foram relatados, como granulocitopenia (mais frequente em crianças), febre, sintomas prodrômicos, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, efeitos gastrointestinais e dores de cabeça (CATTELAN et al., 2001; FINDLAY, 2007; PILIERO; PURDY, 2001).

Outros estudos mostraram que 33 de 70 pacientes soropositivos que receberam NVP desenvolveram aumento nas atividades da aminotransferase, em que altas concentrações de NVP e infecção do vírus da Hepatite C foram precursores independentes de toxicidade hepática. Naqueles com hepatite C crônica, as concentrações de NVP acima de 6 µg/ml foram associados com um risco de 92% de toxicidade hepática (GONZALEZ DE REQUENA et al., 2002).

### 3.1.3.3 Farmacocinética

A NVP é administrada por via oral com picos de níveis sorológicos 4 horas após uma dose única de 200 mg, sendo que comida não afeta na extensão da absorção (CHEMICAL, 2013). Ela apresenta uma biodisponibilidade relativa seguindo a ordem a seguir: jejuno>íleo>cólon ascendente> cólon descendente. Isso se dá porque, embora ele seja absorvido por todo o trato gastrointestinal, sua taxa de absorção diminui a partir do jejuno (MACHA et al., 2009).

Possui um volume de distribuição de 1,21 l/Kg, com uma ligação plasmática de 60%, sendo metabolizada pelo fígado via hidroxilação e glucoridação. Sua eliminação se dá principalmente pelos rins, com menos de 5% indo como fármaco

não alterado e pequenas porções são também excretadas nas fezes (FINDLAY, 2007).

#### 3.1.3.4 Terapêutica

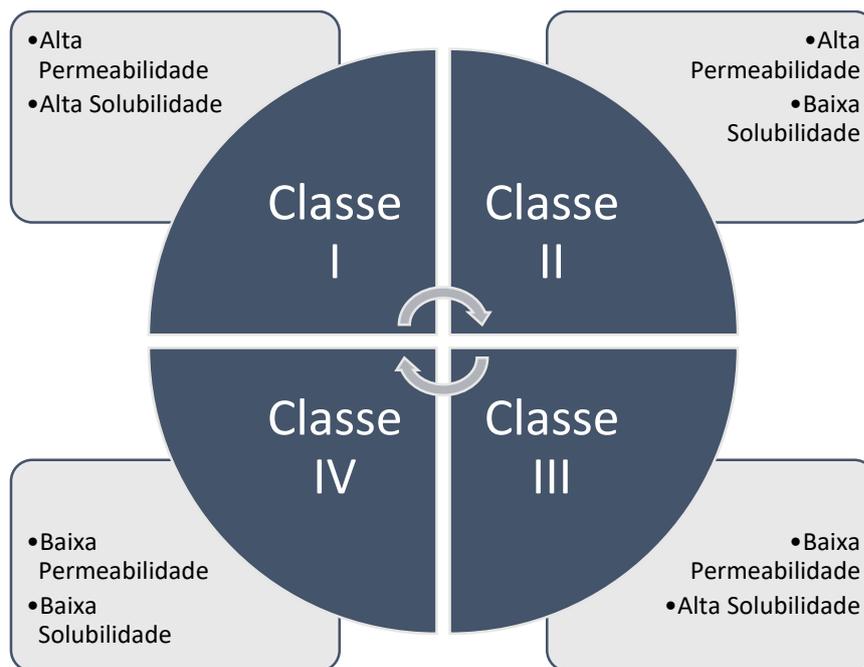
A NVP foi o primeiro fármaco antirretroviral da classe dos ITRNN a ser aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), com o nome comercial de Viramune®, nome também comercializado no Brasil em forma de comprimido simples de 200 mg ou na forma de suspensão de 10mg/ml (DE CLERCQ, 2009).

Devido a sua ação, a NVP é indicada para a prevenção de mãe para filho do HIV-1 em mulheres grávidas que não estão fazendo uso de TARV durante o trabalho de parto. Ela também é utilizada em combinação com outros antirretrovirais para o tratamento da infecção do HIV tanto em crianças, quanto em adultos, embora para estes últimos seu uso tem ficado ultrapassado nos últimos anos (BARDSLEY-ELLIOT; PERRY, 2000; FINDLAY, 2007).

No Brasil, ela é utilizada junto da Zidovudina por 4 semana em 3 doses por via oral em recém-nascidos expostos ao vírus. Ela ainda é utilizada em crianças de 14 dias a 8 anos com uma dose de 200 mg/m<sup>2</sup> 1x/dia por 14 dias, depois 200mg/m<sup>2</sup> 12/12 horas. Acima de 8 anos é usado na dose de 120-150mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 200mg 12/12 horas) e em adolescentes com dosagem de 200 mg por dia e após os 14 dias iniciais, 200mg 12/12 horas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017a)

## 3.2 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO E AS ESTRATÉGIAS DE LIBERAÇÃO PARA FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA

Proposto na década de 90 por AMIDON et al. (1995), o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) fornece uma base para as correlações *in vitro* - *in vivo* e estima a absorção de fármacos se baseando em duas propriedades, as quais são dissolução, pela solubilidade aquosa do fármaco, e permeabilidade intestinal, se tornando uma ferramenta científica para classificar fármacos. Através desses dois critérios, os fármacos são divididos em quatro classes distintas, conforme a Figura 3.



**Figura 3** - Classes biofarmacêuticas  
**Fonte** – Amidon (1995)

Cada classe biofarmacêutica possui uma limitação, como os de classe III que possuem a permeabilidade como um fator limitante para a absorção do fármaco. Contudo, os fármacos de classe II têm uma alta permeabilidade e uma baixa taxa de dissolução, devido à baixa solubilidade aquosa, sendo a dissolução *in vivo* o passo limitante da taxa, exceto quando a dose é muito alta. (AMIDON et al., 1995; CHAVDA; PATEL; ANAND, 2010).

Isso é um reflexo dos avanços na química farmacêutica que tem levado a uma vasta produção de novas moléculas com um grande potencial farmacológico, contudo a maioria delas possui uma baixa solubilidade em água, com uma estimativa de 60% das substâncias, que saem dos laboratórios farmacêuticos, sendo insolúveis em água (FAHR; LIU, 2007).

A baixa solubilidade aquosa de fármacos leva a graves consequências, como a baixa absorção, desafios de desenvolvimento levando ao aumento de custos de tempo e um incômodo transferido ao paciente, como a frequente administração de doses altas. Contudo, a principal desvantagem é a baixa biodisponibilidade do fármaco (EDWARD; LI, 2008).

Esse problema é bastante comum nos fármacos de classe II do SCB, que possuem, como principal problema, a liberação de fármaco da sua forma de dosagem e sua solubilidade no fluido gástrico, comprometendo sua absorção e, portanto, sua biodisponibilidade (KRISHNAIAH, 2010). Tendo em vista isso, a indústria farmacêutica tem investido em formulações melhoradas (KALEPU; NEKKANTI, 2015), para poder alcançar uma boa terapia e ganhar novos mercados econômicos.

Assim, foram desenvolvidos técnicas que podem ser categorizadas em modificações físicas ou químicas do fármaco, ou ainda em métodos diversos, como indica o Quadro 2.

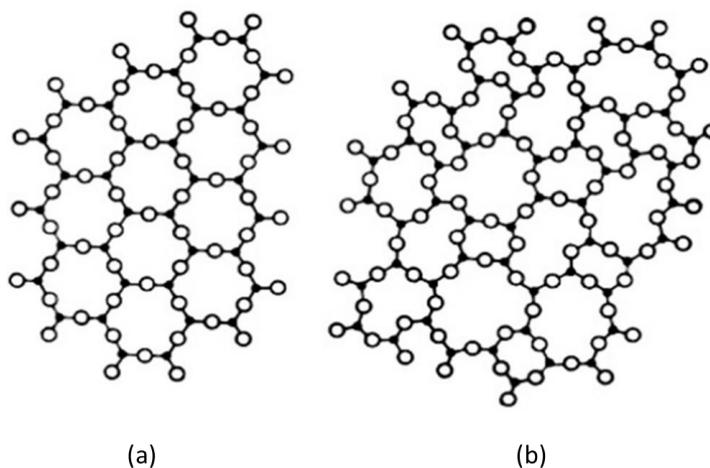
**Quadro 2** - Técnicas de incremento de solubilidade segundo o tipo de modificação

TIPO DE MODIFICAÇÃO		TÉCNICA DE INCREMENTO DE SOLUBILIDADE
Modificações Físicas	Redução do tamanho da partícula	Nanosuspensão; Micronização
	Modificação da conformação do cristal	Polimorfos; Formas Amorfos; Cocristais
	Dispersão do fármaco em carreadores	Misturas eutéticas; Dispersões Sólidas
	Complexação	Ciclodextrinas
Modificações Químicas		Mudança de pH; uso de tampão; formação de sais
Métodos diversos		Uso de surfactantes; Solubilizantes; Co-Solventes

Fonte - Savjani; Gajjar; Savjani (2012)

### 3.2.1 Formas Amorfos

Materiais amorfos não possuem uma estrutura cristalina da qual a maioria dos fármacos se apresentam, onde os átomos se comportam de forma ordenada. O arranjo regular da molécula é resultado da distribuição por longas distâncias de um arranjo atômico que se repete, caracterizando um cristal. Os materiais amorfos, também chamados de vítreos, não possuem o arranjo atômico periódico típico dos cristais (ÇELIKBILEK; ERSUNDU; AYDIN, 2012; MÁLEK; SHÁNELOVÁ, 2013). A Figura 4 ilustra a diferença nos arranjos das duas formas sólidas.



**Figura 4** - Ilustração esquemática do arranjo atômico no (a) estado cristalino e no (b) estado amorfo  
**Fonte** - Çelikbilek; Ersundu; Aydin, (2012)

### 3.2.1.1 Amorfização e o Incremento de Solubilidade

A forma cristalina estável dos fármacos apresenta um enorme problema de solubilização devido à grande energia cristalina presente no seu interior, conferindo uma vantagem de alta pureza e estabilidade física e química, mesmo que a energia de cristal seja uma grande barreira para uma boa dissolução das moléculas do fármaco (MOOTER, 2012).

Ao mudar essa conformação estrutural do estado sólido, apresentando uma estrutura desordenada da molécula em comparação com a forma cristalina, as características do fármaco se alteram para uma melhor solubilidade, mesmo apresentando um excesso de energias, como entalpia, entropia e energia livre, que conferem uma maior solubilidade aquosa aparente, taxa de dissolução e instabilidade química que as levam de volta para o estado cristalino (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016; YU, 2001).

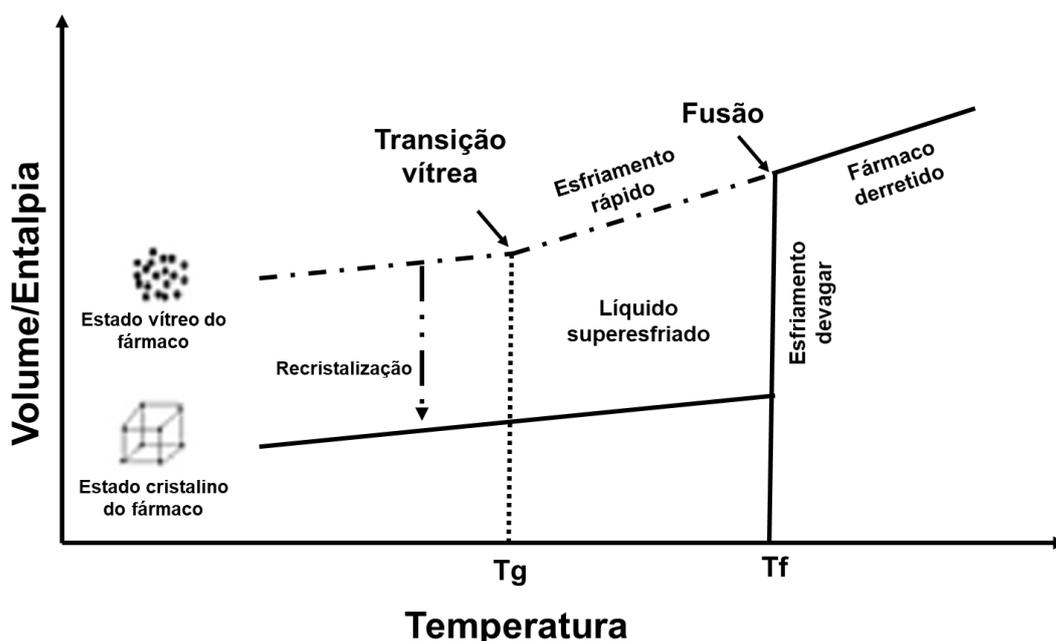
Quando um fármaco cristalino é aquecido, ele atinge sua temperatura em que se funde, que é a temperatura de fusão ( $T_f$ ) e desordenando os átomos. Ao resfriar esse fármaco de forma devagar, a molécula terá tempo para reorganizar seus átomos para um sistema ordenado novamente, a medida que saem para um ponto estável na estrutura cristalina (KAWAKAMI; PIKAL, 2005), regenerando a estrutura cristalina que outrora tinha.

Contudo, se esse processo for realizado de forma rápida ao invés de resfriar de forma lenta, então o fármaco alcança um estado líquido superesfriado, no qual

não passa por uma recristalização e tem uma temperatura mais baixa que sua  $T_f$ , estando em equilíbrio com o fármaco fundido (GRAESER et al., 2010).

Se permanecer o esfriamento, o sistema mantém o equilíbrio até alcançar a temperatura de transição vítrea (do inglês, *Glass transition temperature*,  $T_g$ ) e, ao ultrapassa-la, entra em um estado de não equilíbrio, também chamado de estado líquido superesfriado ou estado borracha de baixa viscosidade, e se converte em um estado vítreo “congelado” do fármaco (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

Nesse estado, o material não possui uma estrutura cristalina, tendo uma ordem de curto alcance. Esta transição que ocorre é necessária, visto que este estado superesfriado possui uma entropia maior que os cristais, pois se este possuírem uma entropia maior, a entropia total do sistema seria negativa antes de atingir ao zero absoluto, violando a terceira lei da termodinâmica, no qual afirma que a entropia de um cristal perfeito a 0 K é zero (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016; CROWLEY; ZOGRAFI, 2001).



**Figura 5** - Entalpia e volume de diferentes estados de fármacos em função da temperatura;  $T_g$  e  $T_f$  são, respectivamente, as temperaturas de transição vítrea e de ponto de fusão; o diagrama não está em escala

**Fonte** - BAGHEL et al. (2016)

Portanto, o fármaco no estado amorfo, possui maiores entalpia, entropia, energia livre e volume quando comparado com sua forma cristalina, o que responde

pela sua maior solubilidade aparente, visto que a transição vítrea é caracterizada pela alteração da capacidade de calor e das outras propriedades termodinâmicas citadas acima.

O estado amorfo é também caracterizado por uma zona metaestável, na qual a energia livre é muito maior que a da forma cristalina, explicando o incremento da solubilidade, assim como a supersaturação gerada no sistema, mas também promovendo a recristalização (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016), melhor discutida no próximo tópico. Contudo, para melhor entender a diferença de solubilidade entre os dois estados do fármaco, a equação é levada em consideração:

$$\frac{\sigma^{amorfo}}{\sigma^{cristalino}} = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (1)$$

Onde a razão  $\sigma^{amorfo}/\sigma^{cristalino}$  relaciona a solubilidade das duas formas sólidas,  $\Delta G$  é a diferença de energia livre entre as duas formas, R é a constante universal dos gases e, por fim, T é a temperatura em Kelvin (ALONZO et al., 2010). Contudo, na equação de Hoffman (Equação 2), observa-se que a diferença de energia livre é calculada da seguinte maneira:

$$\Delta G = \frac{\Delta H_f \times \Delta T \times T}{T_f^2} \quad (2)$$

Nesta equação, temos  $\Delta H_f$  como a entalpia de fusão, T é a temperatura,  $T_f$  é a temperatura de fusão e  $\Delta T$  é  $T_f - T$ . Tendo essas informações e sabendo que a energia livre da forma amorfa maior que a da forma cristalina, a solubilidade do fármaco no estado amorfo se torna também maior que a da forma cristalina (HANCOCK; PARKS, 2000).

### 3.2.1.2 Instabilidade Molecular e a Recristalização

Apesar da melhora de solubilidade aparente, as formas amorfas possuem excesso de energias livres que as tornam moléculas instáveis e tendência à

recristalização. Este fenômeno possui dois processos que ocorrem de forma simultânea, que são a nucleação e o crescimento cristalino (JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009).

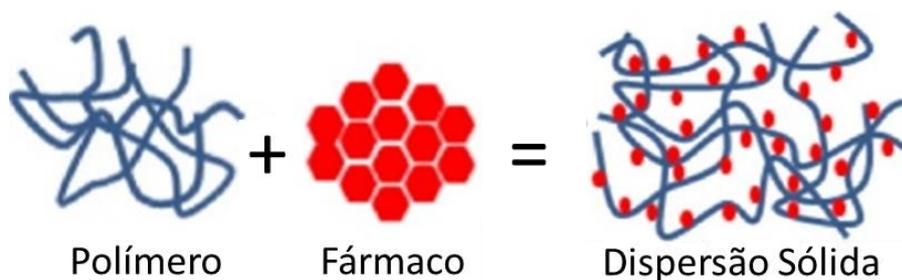
A nucleação pode ocorrer de forma espontânea ou ser induzida artificialmente, seja sem o envolvimento de uma substância estranha àquele sistema no interior dele, sendo chamada assim de “nucleação primária ou homogênea”, ou com o contato do sistema com uma substância estranha a ele que age como um lugar de nucleação preferido, sendo este processo chamado de “nucleação secundária ou heterogênea”. Qualquer um dos dois diferentes processos de nucleação resulta na geração de um novo núcleo de cristal, seja ele isolado ou na presença de cristais já existentes.(ÇELIKBILEK; ERSUNDU; AYDIN, 2012)

O crescimento cristalino é o segundo processo de recristalização que ocorre de forma simultânea ao primeiro e se define como o aumento no tamanho dos cristais para dimensões macroscópicas à medida que o soluto é depositado a partir da solução. Este mecanismo geralmente é quem determina a distribuição do tamanho final do cristal (KALB, 2009). Para evitar a recristalização e a perda do incremento de solubilidade aquosa, as Dispersões Sólidas se tornam uma estratégia para estabilizar a molécula e manter o fármaco no seu estado amorfo.

### 3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

#### 3.3.1 Considerações Gerais

Propostas inicialmente por Sekiguchi e Obi nos anos de 1960, que investigavam a geração e performance de dissolução de um carreador solúvel em água e da sulfonamida fundidos euteticamente (SEKIGUCHI; OBI, 1961), as dispersões sólidas amorfas (DSA's) são uma técnica farmacêutica que aumenta a dissolução, absorção e eficácia terapêutica de fármacos de baixa solubilidade em água, se referindo a um grupo de produtos sólidos que consiste na dispersão de um ou mais componentes ativos em um carreador ou matriz inerte no estado sólido, conforme demonstrado na figura 6 (CHIOU; RIEGELMAN, 1971; SAVJANI; GAJJAR; SAVJANI, 2012).



**Figura 6** - Modelo convencional de uma Dispersão Sólida.

Fonte - WANG et al., (2017)

Podem ser citadas diversas vantagens desse tipo de liberação, como as seguintes:

- a) *Tamanho de partículas reduzido*: a preparação das DSA's acaba resultando na diminuição do tamanho das partículas do fármaco, o que leva a uma maior área superficial e alcançando uma alta taxa de dissolução (SAFFOON et al., 2011).
- b) *Partículas com uma melhor capacidade de "molhar"*: é sugerido que a forma que as partículas se apresentam ao meio de dissolução pode reduzir a agregação, visto que as mesmas já estão fisicamente separadas. Além disso, muitos dos carreadores aplicados já possuem propriedades de molhabilidade. Assim, há uma aglomeração de partículas reduzidas e uma maior área superficial (SAFFOON et al., 2011; SHARMA; JAIN, 2011).
- c) *Partículas com uma maior porosidade*: as partículas nas DSA's possuem um alto grau de porosidade, que permite um melhor contato delas com o meio de dissolução. Esse aumento da porosidade depende das propriedades do carreador empregado, visto que os polímeros lineares produzem partículas maiores e mais porosas (ARUNACHALAM et al., 2010).
- d) *Fármacos no estado amorfo*: os fármacos no estado cristalino possuem uma enorme energia que precisa ser rompida durante o processo de dissolução. Quando amorfas, não há energia necessária para este processo (DAS et al., 2012; SHARMA; JAIN, 2011).

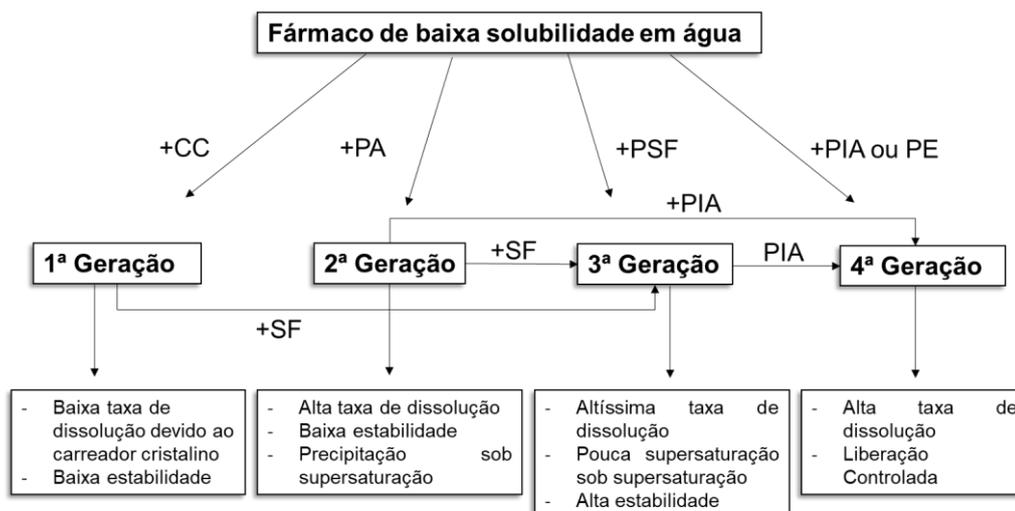
### 3.3.2 Classificação das Dispersões Sólidas

As Dispersões Sólidas (DS) possuem diversos tipos de classificações, seja pelo tipo de carreador utilizado, número de componentes e estrutura das dispersões (SHAHI et al., 2017).

#### 3.3.2.1 Tipo de carreador utilizado

Com base no tipo do carreador, as propriedades das DS's podem ser diferentes umas das outras. Sendo assim, existem quatro tipos de DS ilustrados na figura.

- a) **Primeira Geração:** São utilizados carreadores cristalinos e são formuladas misturas eutéticas de micro cristais de fármacos.
- b) **Segunda Geração:** Se caracteriza por uma fase única homogênea e é utilizado um carreador amorfo, sendo mais comum utilizado, um do tipo polimérico.
- c) **Terceira Geração:** É usado um carreador amorfo junto de um surfactante ou um auto emulsificante.
- d) **Quarta Geração:** São o tipo de DS mais recente e também conhecida como Dispersões Sólidas de Liberação Controlada. Nesta geração, o fármaco é disperso em um polímero que confere um incremento de solubilidade e um outro que é insolúvel e que controla a liberação do fármaco.



**Figura 7** - Composição e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas. CC: carreador cristalino; PA: polímero amorfo; PSF: polímero surfactante; PIA: polímero insolúvel em água; PE: polímero expansível; SF: surfactante.

Fonte - VO; PARK; LEE, (2013)

### 3.3.2.2 Número de componentes empregados

As DS's são sub classificadas em dispersões sólidas binárias, quando apenas dois componentes são envolvidos na formulação do sistema, e ternárias quando 3 componentes são utilizados.

### 3.3.2.3 Estrutura das DS's

A estrutura das DS's é baseada na distribuição das moléculas na matriz do carreador; sendo assim, as dispersões sólidas podem ser classificadas ainda em 3 tipos:

- Sistemas eutéticos:** misturas de 2 compostos em uma razão específica e tem um ponto de fusão que é mais baixo que o ponto de fusão dos componentes individuais. Os dois componentes são miscíveis no estado líquido ou fundido e num dado ponto eutético, os dois formam uma verdadeira mistura e qualquer desvio dele leva algum dos componentes a cristalizar (ARGADE; MAGAR; SAUDAGAR, 2013).
- Soluções sólidas:** são formadas quando um soluto é incorporado dentro da estrutura cristalina do solvente. São quatro os subtipos de dispersões aqui

classificadas (SHAHI et al., 2017). Primeiro com base na solubilidade do soluto na estrutura cristalina:

- *Contínuo*: miscibilidade dos componentes em todas as proporções, devido à forte ligação entre os dois componentes que é maior que a própria ligação entre as moléculas individuais (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

- *Descontínuo*: a solubilidade sólida deste sistema somente existe em composições específicas da mistura e não sobre toda a faixa de composição

E ainda podem ser subclassificadas de acordo com a distribuição das moléculas do soluto no solvente (MEENAKSHI; KHAN, 2017):

- *Soluções Sólidas substitucionais*: a molécula de soluto substitui uma molécula de solvente.

- *Soluções Sólidas intersticiais*: molécula de soluto está presente nos interstícios do soluto.

c) **Soluções sólidas amorfas**: são sistemas de fase única onde o carreador é amorfo e o soluto está molecularmente disperso de forma aleatória nos carreadores amorfos. Estes sistemas também podem ser chamados de soluções vítreas ou suspensões vítreas, este último caso seja formado uma fase amorfa separada, caracterizada por uma fase amorfa rica em fármaco (JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009). Devido a sua maior estabilidade, elas caracterizam a maioria das DS's, sendo também conhecidas por Dispersões Sólidas Amorfas (DSA's).

d) **Dispersões cristalinas microfinas**: são dispersões cristalinas de fármacos na matriz do carreador e são formadas quando o fármaco precipita no estado amorfo no carreador cristalino, apresentando duas fases (SRIDHAR et al., 2013).

### 3.3.3 Matriz Polimérica e sua aplicação nas DSA's

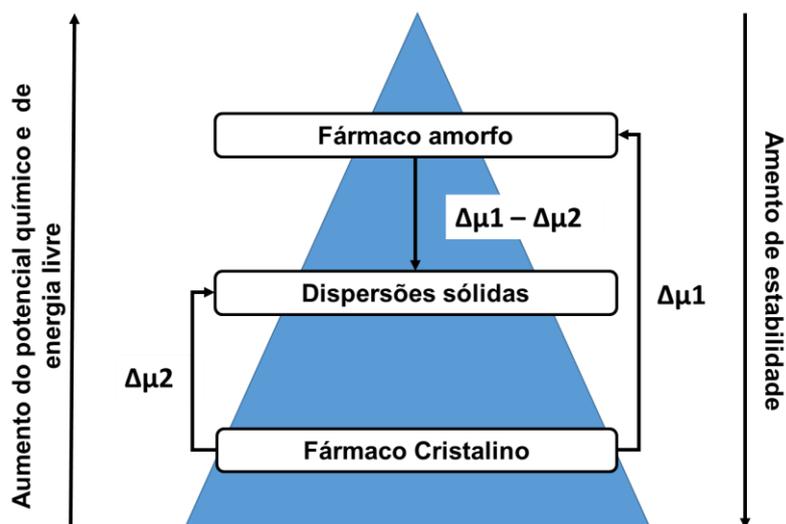
Os polímeros são compostos por unidades estruturais que se repetem chamadas de monômeros. Estas unidades são ligadas umas às outras, caracterizando a estrutura do polímero. Como os monômeros estão ligados uns aos outros formando a estrutura convencional do polímero, as propriedades tanto físicas quanto mecânicas acabam sendo determinadas por essa cadeia molecular, seja a

natureza química dos monômeros, o peso molecular e a estrutura macromolecular formado pelas unidades (LOFTSSON; HREINSDÓTTIR; MÁSSON, 2005).

Dentre as diversas funções, pode ser destacado o uso dos polímeros para formar sistemas que modulam a liberação do fármaco auxiliando na dissolução e na estabilidade. Para formulações orais, o uso de sistemas matriciais poliméricos possui diversas vantagens, como a versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais (LOPES, 2005).

### 3.3.3.1 Efeitos dos polímeros nas DS

Os polímeros possuem uma estrutura malhada com estruturas de três dimensões complexas com numeras ligações intercadeias e intracadeias que permite a incorporação dos fármacos amorfos neles, diminuindo a mobilidade molecular e o potencial químico dos mesmos, como ilustrado na figura 8, evitando o processo da recristalização e preservando tanto a estabilidade quanto a solubilidade melhorada que o estado amorfo do fármaco propõe (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).



**Figura 8** - Pirâmide energética das formas cristalinas, amorfas e das dispersões sólidas amorfas.  $\mu$  é o potencial químico

**Fonte** – Baghel et al. 2016

#### 3.3.3.1.1 Inibição da recristalização e a abordagem “Salto e Paraquedas”

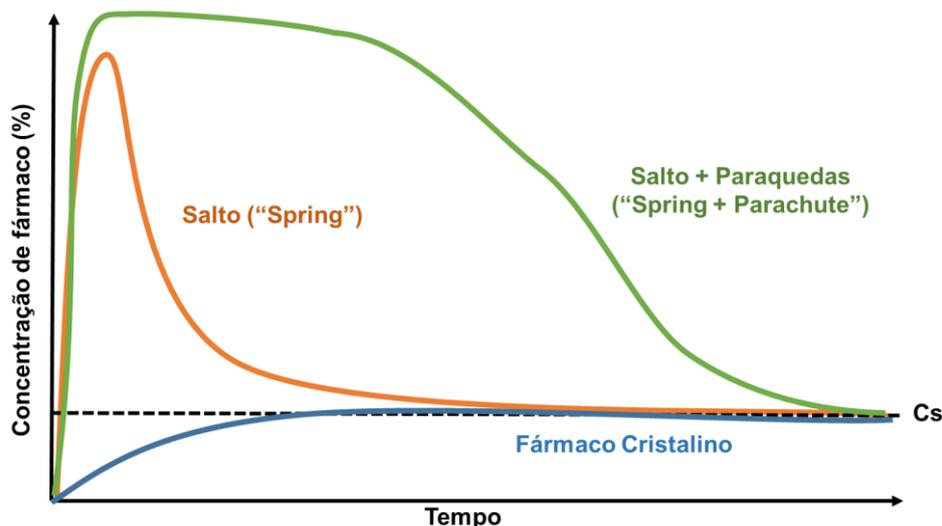
O polímero retarda o processo da nucleação ao aumentar a viscosidade do sistema, que pode alterar a frequência do transporte atômico e molecular na

superfície dos núcleos (TIAN; JONES; ANDREWS, 2015). Os polímeros ainda possuem uma entropia configuracional devido às suas estruturas grandes, complexas e flexíveis, altos pesos moleculares e habilidade em existir em diferentes conformações conferindo às DSA's menores chances de recristalização, ao diminuir a energia livre do sistema como a Figura 8 ilustra.

Somando a essas características, as DSA's se comportam tal como uma mola comprimida, “saltando” para um estado supersaturado quando submetidas a um meio de dissolução devido à enorme energia potencial armazenada no estado amorfo do fármaco que é liberada, levando as moléculas do fármaco a precipitarem e conferindo ao sistema uma maior solubilidade aparente, que é descrita como um equilíbrio aparente entre o fármaco na solução e um sólido cuja estrutura não está no estado mais estável (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009). As concentrações elevadas dos fármacos terão períodos de tempos suficientes e mantidos para permitirem a uma absorção significativa (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; GUZMÁN et al., 2007).

Contudo, a supersaturação é termodinamicamente instável, sendo a força motriz para a nucleação e crescimento de cristais, promovendo a recristalização do fármaco e logo a alta concentração diminui drasticamente, revertendo o incremento de solubilidade que a forma amorfa proporciona. Desta maneira, a formulação precisa de um “paraquedas”, cuja função determinados polímeros podem exercer, para impedir a solubilidade de retornar muito rápido para a concentração de equilíbrio cristalina, mantendo as concentrações do fármaco elevadas durante sua permanência no trato gastrointestinal até ele alcançar sua dose máxima absorvível (BROUGH; WILLIAMS III, 2013). Esse conceito “Salto e Paraquedas”, também conhecido por “*Spring and Parachute*” é ilustrado na Figura 9.

Pensando assim, quando a DSA entra em contato com o meio, há um salto referente ao repentino aumento de concentração do fármaco e essa concentração vai se mantendo e diminuindo aos poucos, como se fosse com a ajuda de um para quedas, no qual, o fármaco vai se mantendo na forma amorfa por mais tempo, graças à ajuda do carreador polimérico, retardando o processo da recristalização (BROUGH; WILLIAMS III, 2013; BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; HAN; LEE, 2017).



**Figura 9** - Conceito do “Salto e Paraquedas” para a manutenção da supersaturação. Cs = concentração de saturação do fármaco.

Fonte - BAGHEL et al. (2016)

### 3.3.3.1.2 Antiplastificação

Esse efeito é definido como a redução da plasticidade ou da dureza de um material, sendo um fenômeno que leva a um aumento na  $T_g$  de um material, elevando a energia livre necessária pelo fármaco amorfo para se converter ao seu estado cristalino (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016). A temperatura de transição vítrea,  $T_g$ , de um polímero se relaciona diretamente com a energia coerciva e densidade de empacotamento. Quando dois materiais são misturados, como no caso das DSA's, e possuem  $T_g$ 's diferentes, a  $T_g$  da mistura está entre a dos dois componentes individuais, podendo ser calculado pela equação de Gordon-Taylor:

$$T_g = \frac{W_1 T_{g1} + K_G W_2 T_{g2}}{W_1 + K_G W_2} \quad (3)$$

No qual  $T_g$ ,  $T_{g1}$  e  $T_{g2}$  são as temperaturas de transição vítrea da DSA, fármaco amorfo e polímero respectivamente;  $W_1$  e  $W_2$  são o peso do fármaco e polímero respectivamente e  $K_G$  é uma constante que depende da interação que o fármaco e o polímero tiverem (WLODARSKI et al., 2015).

Assim, os polímeros, por terem uma alta  $T_g$  em relação ao fármaco, ela eleva a  $T_g$  da DSA, elevando a estabilidade cinética dos fármacos amorfos e promovendo

o efeito antiplastificante, como demonstrado por SATHIGARI et al. (2012), que relatou tal efeito numa DS contendo Plasdone S-630.

#### *3.3.3.1.3 Interação Intermolecular e a diminuição de mobilidade*

Dentro do sistema, as moléculas do fármaco e do polímero podem interagir entre si conferindo uma maior estabilidade ao sistema, uma vez que isso pode restringir a mobilidade molecular do fármaco. Ligações fracas, como as forças de van der Waals, pontes de hidrogênio e forças eletrostáticas (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016) podem, além da estabilidade termodinâmica, resultar em uma estabilidade independente da Tg.

Para que ocorra a primeira etapa da nucleação, é preciso que as moléculas do fármaco tenham certa mobilidade para que ocorra a nucleação. Essa mobilidade acaba por determinar a estabilidade física das DSA. Os polímeros, quando usados como excipientes nestes sistemas, podem dificultar esse processo, ao diminuir a mobilidade das moléculas do fármaco amorfo, uma vez que servem como uma barreira que tais moléculas precisam passar (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

A restrição da mobilidade ainda ocorre devido às interações entre fármaco e polímero, como foi demonstrado por MISTRY et al. (2015) que avaliou tal comportamento em dispersões de cetoconazol, concluindo que essas interações podem reduzir o potencial da cristalização e atrasar o tempo do início dela.

## 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 4.1 MATERIAIS

Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) foi doada pela Indústria de Medicamentos Custódia Ltda<sup>®</sup> (IMEC). Nevirapina foi adquirida de Farmanguinhos (Rio de Janeiro, Brasil). Todos os outros reagentes e solventes foram comprados e usados assim que recebidos.

### 4.2 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS DE NEVIRAPINA

As DSA's contendo Nevirapina foram preparadas pelo método de evaporação de solvente, utilizando o polímero PVP K30 como carreador polimérico. A escolha do polímero se deu pela sua boa solubilidade aquosa e intumescimento. As proporções de fármaco foram 10, 15 e 20% (p/p) e estabelecidas como seguras para garantir o estado amorfo do fármaco. Etanol foi usado como solvente para obter as DSA's, visto que ambos os componentes das dispersões são solúveis nele.

Primeiro, uma quantidade de polímero do polímero foi dissolvida no solvente por 5 minutos em um sonicador e a NVP foi adicionada assim que o polímero foi completamente dissolvido. As quantidades de cada componente para a produção das dispersões estão no Quadro 4. As soluções ficaram por 80 minutos sob ação de sonicador para a dissolução do fármaco no solvente. Após a completa solubilização do fármaco, as soluções foram colocadas em formas siliconadas não aderentes e levadas para estufa, para remoção do solvente a 60 °C.

Os filmes foram retirados das fôrmas após 3 horas e deixados em temperatura ambiente (25 °C) para remoção de solvente residual por 24 horas. Os filmes resultantes foram pulverizados em um grau de porcelana com a adição de pequenas quantidades de nitrogênio líquido e o pó passou por um tamiz, padronizando o tamanho para menos de 150 µm.

**Quadro 3** - Proporções de componentes utilizados para a obtenção de 500 mg de dispersão sólida nas diferentes proporções

NVP %	NVP (mg)	PVP K30 (mg)	Solvente (ml)
10	50	450	20
15	75	425	40
20	100	400	80

Fonte - Dados da pesquisa

### 4.3 CARACTERIZAÇÕES

#### 4.3.1 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (IVFT)

Os espectros de infravermelho na região média com transformada de Fourier de NVP, PVP, DS 10%, DS 15% e DS 20% foram obtidos utilizando o equipamento PerkinElmer® (modelo 400) com dispositivo de reflexão total atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco.

As amostras analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR, com o auxílio de uma espátula, tendo uma análise de “branco” efetuada entre cada ensaio, com a célula higienizada por acetona. O resultado foi obtido no modo de transmitância pela média de 16 varreduras por espectro, obtidas de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$  na resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas em calorímetro de varredura Shimadzu®, modelo DSC-50, interligado ao software Shimadzu® TA-60WS com atmosfera de nitrogênio (50 ml/min) na faixa de temperatura de 25–300 °C. O ensaio foi feito com a NVP, PVP K30 e com as três DSA's e as amostras foram colocadas em porta amostra de alumínio hermeticamente fechados com massa de 2,00 mg ( $\pm 0.1$  mg) de amostra. Foi utilizado índio metálico com pureza de 99,9% para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia.

#### 4.3.3 Difração de raios-X (DRX)

Análises de difração de raios-X foram realizadas com a NVP, PVP K30 e as DSA's, em um difratômetro Siemens X-Ray Diffractometer D-500, equipado com um ânodo de cobre. O intervalo de ângulo  $2\theta$  de 5-70° com uma velocidade de digitalização de 0,02°  $2\theta/s$ . preparados em suportes de vidro com uma fina camada de material do pó sem solvente.

### 4.4 SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO DA NVP CRISTALINA ( $C_s$ )

Para poder calcular a dose de fármaco usada para cada teste de dissolução na condição não-sink, é necessário determinar a solubilidade de equilíbrio cristalina

do fármaco em questão. Para isso, a  $C_s$  foi estudada em meios de diferentes pH, 1,2 e 6,8. Frascos de Erlenmeyers contendo 10 ml de tampão em cada pH foram saturados com uma quantidade em excesso de NVP cristalina e mantidas a 25 °C e agitadas a 150 rpm em uma incubadora orbital (Ethik Technology, São Paulo, BR) por 3 dias.

Amostras foram centrifugadas a 14000 rpm por 5 minutos e uma amostra foi removida e diluída com o respectivo tampão para quantificação em espectrofotômetro Varian Cary 50 UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA). As absorbâncias foram obtidas a 314 nm para as amostras submetidas nos dois meios ácidos e 281 nm para a amostra do meio de pH 6,8, usando uma cubeta de micro quartzo (10 mm de caminho óptico, volume interno de 600  $\mu$ L).

Os dados gerados foram submetidos a uma curva analítica de NVP construída no intervalo de 2 a 30  $\mu$ g/ml e usando tampão cloreto pH 1,2 e tampão fosfato pH 6,8 como solventes. Os experimentos foram conduzidos em triplicata.

#### 4.5 DISSOLUÇÃO SINK

Para avaliar o incremento de solubilidade do fármaco, as DSA's obtidas foram submetidas ao teste de dissolução na condição sink em dois pH diferentes, 1,2 e 6,8. A dissolução ocorreu em um equipamento VanKel VK-7040. Foi utilizado um volume de meio de 250 ml e uma quantidade equivalente a 20 mg de NVP, para todos os sistemas obtidos. Os tempos de coleta foram 3, 5, 7, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. O número de rotações por minutos foi de 75 rpm e a temperatura do meio foi de 37,5 °C.

As amostras coletadas foram submetidas a centrifugação a 2200 rcf durante 5 minutos. Uma alíquota da amostra centrifugada foi cuidadosamente diluída com seu respectivo meio afim de ser quantificada. A quantificação das amostras se deu em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 314 nm para as dissoluções em meio ácido e 282 nm para as do meio básico, usando uma microcubeta de quartzo (10 mm de caminho óptico, 600  $\mu$ L/ml e comparadas a uma curva analítica respectiva ao meio construída no intervalo de 2 a 30  $\mu$ g/ml. Experimentos foram realizados em triplicata.

#### 4.6 DISSOLUÇÃO NÃO-SINK

Para verificar a performance das DSA's em relação à recristalização da NVP e a solubilidade cinética dela, foi realizado outro estudo de dissolução, porém na condição não-sink, em um dissolutor Erweka DT-60 (Erweka, Heusenstamm, DE) com pás adaptadas para uma cuba de dissolução reduzida conforme demonstrado por Danda et al. (2019).

A quantidade de fármaco a ser utilizado no estudo foi definida com base no cálculo do *Sink Index* (SI), que é um índice adimensional utilizado para caracterizar o grau de saturação da condição não-sink, utilizando a concentração de saturação no meio simulado estudado. A equação do SI é representada na equação 7 abaixo:

$$SI = \frac{C_s \times V}{Dose} \quad (4)$$

Considerando isso, o SI escolhido foi de 0,1 e, considerando a  $C_s$  obtida no ensaio de solubilidade e o volume de 25 ml de meio de dissolução, a dose de fármaco foi de 25,31 mg de NVP, sendo que para cada um dos 3 sistemas, foi pesado uma quantidade equivalente a essa quantidade de fármaco. A temperatura do banho foi mantida a 37°C e a velocidade de rotação das pás escolhida foi de 150 rpm.

Para ser gerado o perfil de dissolução, foram coletadas alíquotas nos seguintes tempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 e 240 minutos. Como a quantidade de volume total retirado durante o teste não pode exceder 10% do volume da cuba de dissolução, foram coletadas 250 µL/ml para cada ponto de coleta e as alíquotas foram centrifugadas a uma velocidade de 3100 rpm durante 5 minutos.

Uma alíquota de 60 µL foi coletada após a centrifugação e diluída com seu meio para leitura em espectrofotômetro no comprimento de onda de 282 nm, usando uma microcubeta de quartzo (10 mm de caminho óptico, 600 µL/ml e comparadas a uma curva analítica construída no intervalo de 2 a 30 µg/ml. Experimentos foram realizados em triplicata.

#### 4.7 ESTUDOS DE FLUXO/DIFUSÃO

Para observar a influência da supersaturação na difusão do fármaco através de membranas e no fluxo dele por elas, os estudos de fluxo/difusão foram conduzidos de acordo com os experimentos adaptados por (LAKSHMAN et al., 2020) através de uma célula de difusão do tipo Franz.

Foram preparadas soluções supersaturadas de NVP e das DSA's, obedecendo as concentrações máximas ( $C_{Max}$ ) respectivas obtidas no estudo de dissolução não-sink. Foram colocadas 3 ml dessas soluções no compartimento doador da célula e foram submetidas ao equipamento para atravessar uma membrana de diálise de celulose (Spectrum Laboratories, Inc., CA, USA), com um limite de peso molecular de 14 kDa e uma área superficial de 1,77 cm<sup>2</sup>.

O compartimento receptor foi preenchido com 6,5 ml de Solução de Sais Balanceada de Hanks, para manter a biorrelevância dos experimentos de fluxo e foi mantido sobre agitação constante. As amostras foram coletadas em 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos para a construção do gráfico e foram analisadas em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 282 nm, usando uma microcubeta de quartzo (10 mm de caminho óptico, 600 µL/ml) e comparadas a uma curva analítica construída no intervalo de 2 a 30 µg/ml. Experimentos foram realizados em triplicata.

O cálculo de fluxo é feito através da regressão linear e corresponde à inclinação dos pontos experimentais a partir do tempo em que ocorre o equilíbrio de difusão, ou seja, no tempo em que ocorre a taxa constante de difusão do fármaco. Enquanto que o tempo de latência é calculado pela extrapolação da reta de regressão linear até o eixo do tempo.

#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS

Os resultados foram expressos com médias ± desvio padrão em pelo menos três medições consecutivas, utilizando o Excel e o OriginPro 9.0 como programas para efeito de cálculos e realização de gráficos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 CARACTERIZAÇÕES

#### 5.1.1 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

A técnica foi utilizada para analisar as possíveis interações físico-química que possam ocorrer entre os dois componentes dos sistemas, sendo necessário que tais interações intermoleculares ocorram para a estabilização da forma amorfa do fármaco e garantir uma boa performance do sistema. A Figura 10 mostra os espectros de absorção do infravermelho do fármaco, do polímero e dos três sistemas obtidos.

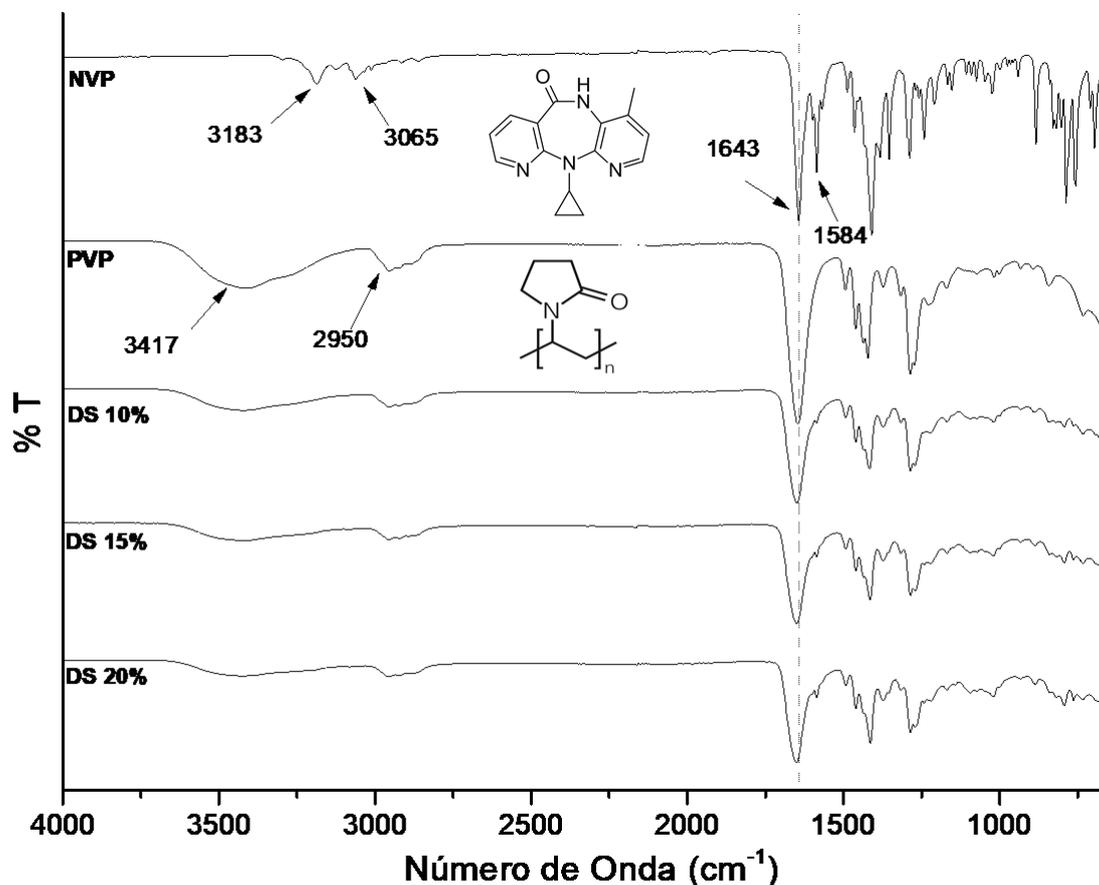
A NVP se cristaliza em uma estrutura centrossimétrica monocíclica, com quatro moléculas por unidade de célula, mas com uma molécula independente com quatro multiplicidade, adotando uma conformação borboleta, conforme Mui et al. (1992) determinaram. Sua estrutura é caracterizada por uma função amida em um anel de sete membros, adotando uma conformação planar, havendo também um substituinte ciclopropil (AYALA et al., 2007; MUI et al., 1992).

Esses grupos estão representados no espectro da NVP, ao observar o aparecimento de bandas em  $3183\text{ cm}^{-1}$  e  $1643\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos nodos vibracionais do estiramento N-H e C=O respectivamente do grupo da amida. O espectro também evidencia bandas em  $3119\text{ cm}^{-1}$  que corresponde à ligação C-H do substituinte ciclopropil e em  $1584\text{ cm}^{-1}$  que caracteriza as vibrações tesoura do grupo metila  $-\text{CH}_3$ . Esses dados estão de acordo com os estudos, como o de Ahire et al. (2010).

O espectro do PVP evidencia uma banda em  $3417\text{ cm}^{-1}$  que se deve a ligação O-H. Tal ligação ocorre devido a higroscopicidade do polímero, absorvendo umidade do ambiente. Ele também mostra bandas características do estiramento C-H em  $2950\text{ cm}^{-1}$  e  $2879\text{ cm}^{-1}$  e C=O em  $1465\text{ cm}^{-1}$ .

Ao analisar os sistemas, observa-se uma alteração de bandas nos três sistemas. A banda do estiramento N-H em  $3183\text{ cm}^{-1}$  da NVP não é mostrada nos espectros dos sistemas e há um desvio e alargamento na banda do estiramento C=O em  $1643\text{ cm}^{-1}$  para a esquerda e uma diminuição da intensidade do sinal. Não é evidenciado a banda característica das vibrações tesoura do grupo metila da NVP

nas dispersões. Contudo, percebe-se que a medida em que se aumenta a concentração de fármaco, a banda surge e se torna mais intensa.



**Figura 10** - Espectros de infravermelho com transformada de Fourier entre 4000-650  $\text{cm}^{-1}$  da NVP, PVP K30 e DS's

**Fonte** – Dados da pesquisa

Os deslocamentos de banda e omissões das bandas características do fármaco, evidenciam uma interação entre ele e o polímero, caracterizando as interações que ocorrem em uma DSA (SHAH et al., 2014). A NVP possui um grupamento amida que pode ter interações com a carbonila do polímero por pontes de hidrogênio, o que explica alterações nos picos das bandas dos espectros nos sistemas.

Contudo, outra possível interação entre os componentes se dá com o grupo metil piridina da NVP com a carbonila do PVP, o que explica a redução da intensidade da banda característica dessa porção do fármaco. Esse grupo é importante para a manutenção da estrutura cristalina do fármaco, sendo uma das

porções responsáveis pelas ligações entre as moléculas do fármaco para formar a rede cristalina (AYALA et al., 2007).

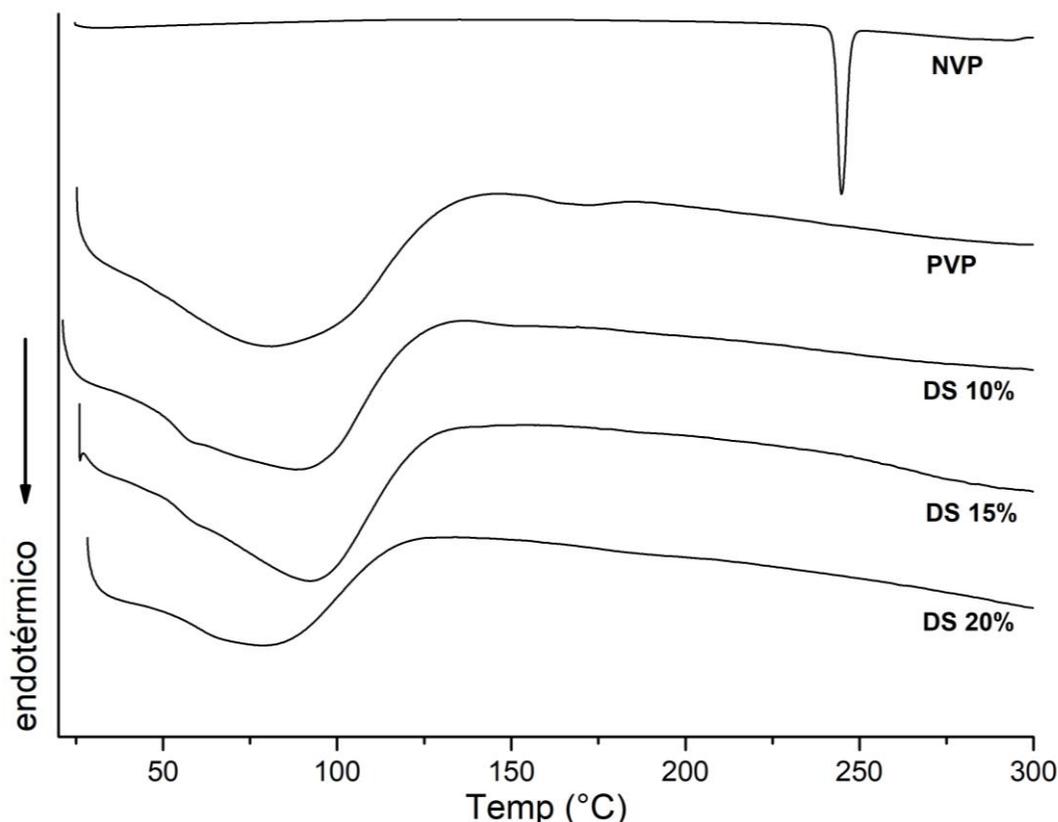
A progressão da evidência do pico característico desse grupo a medida em que se aumenta a concentração de fármaco na DS, sugere uma diminuição da miscibilidade entre os dois componentes proporcional ao aumento da concentração de fármaco.

Apesar disso, houve interações o suficiente entre os dois componentes, como os espectros mostram, sugerindo que o fármaco possa estar estável em seu estado amorfo devido às interações com o polímero, uma vez que eles são utilizados como estabilizadores físicos da forma amorfa do fármaco, reduzindo sua mobilidade molecular e a força motriz termodinâmica para a cristalização e aumenta a barreira energética para a cristalização, além de interromper o reconhecimento molecular necessário para a cristalização do fármaco através de tais interações (BHUGRA; PIKAL, 2008; RUMONDOR et al., 2009).

### **5.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial**

Sendo uma técnica térmica, a DSC é usada para determinar o número de fases amorfas presentes nos sistemas, indicando se os diferentes componentes estão misturados em nível molecular, caracterizando uma fase única amorfa pela presença de uma só Tg. Dessa maneira, esse procedimento foi realizado para avaliar a miscibilidade entre os componentes do sistema através do uso do calor.

A Figura 11 mostra as curvas de DSC da NVP, PVP e das DSA's 10%, 15% e 20%. A curva da NVP aponta um pico endotérmico em 244 °C que corresponde ao pico de fusão, com uma banda que se inicia em 240 °C. Esse pico indica a natureza cristalina do fármaco (AHIRE et al., 2010). Enquanto que na curva do PVP, observamos uma faixa indicando um pico endotérmico em 81 °C que se refere ao processo de desidratação. Como o polímero usado é bastante higroscópico (WYPYCH, 2012), ele tende a absorver umidade do ambiente e o aumento da temperatura no teste indicou a perda de umidade do material. Em 159 °C, há um desvio na linha de base, devido a uma alteração na capacidade calorífica do polímero, indicando a Tg do polímero.



**Figura 11** - Curvas DSC da NVP, PVP K30 e Dispersões Sólidas

**Fonte** – Dados da pesquisa

As curvas das DSA's não indicaram nenhum pico característico do fármaco, sobretudo o correspondente ao evento de fusão, indicando ainda um pico de desidratação em cada um deles. Isso provavelmente se deve ao polímero e sua capacidade de absorção de humidade. Isso corrobora com os resultados do IVTF, onde foi evidenciado picos característicos de estiramento O-H nas curvas do polímero e das DSA's.

A ausência de pico característico do fármaco sugere que o fármaco está disperso molecularmente em seu estado amorfo. Isso corrobora com o trabalho de Silva (2016), que desenvolveu dispersões sólidas de tamoxifeno e percebeu que o pico de fusão do fármaco sumiu nas curvas dos sistemas obtidos, evidenciando que ele estava em seu estado amorfo e confirmou isso com as análises de difração por raios-X.

Na DS 10% foi encontrado uma alteração da linha de base em 144 °C, que provavelmente mostra a Tg desse sistema. Essa temperatura foi desviada para a esquerda em comparação com a curva do polímero isolado, mostrando que houve interação entre os componentes.

A Tg é uma propriedade física de materiais amorfos e geralmente é usada para indicar sua estabilidade física, sendo um para o estado amorfo está na estabilidade do sistema, sendo que as propriedades físicas dos materiais acima e abaixo da Tg são diferentes e refletem a estabilidade física do material (ALHALAWEH et al., 2015).

É relatado que o processo de cristalização está relacionado à mobilidade molecular, que aumenta em altas temperaturas. Assim, a mobilidade se torna muito maior acima da Tg. Isso explica o porquê de os materiais terem uma tendência a cristalizar quando estão acima dessa temperatura. Os polímeros possuem o efeito em que levam ao aumento na Tg de um material que aumenta a energia livre requerida pelo fármaco amorfo para se converter na sua forma cristalina (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

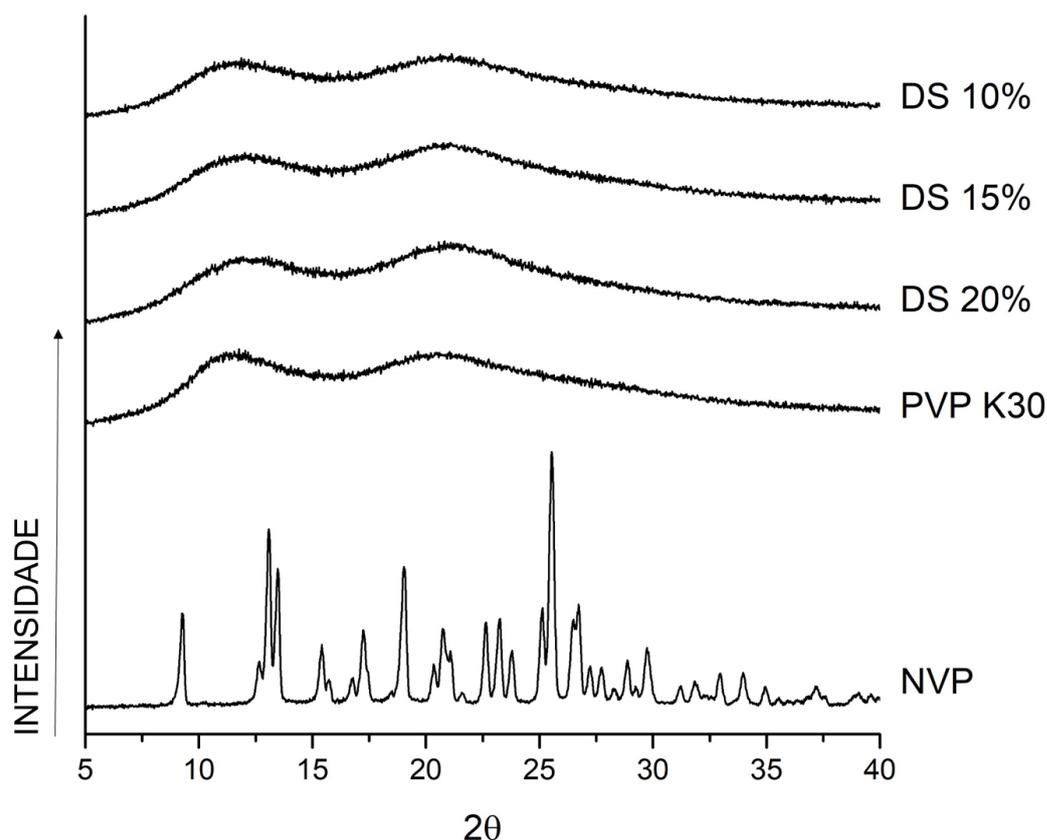
Quando dois materiais que possuem diferentes Tg's são misturados juntos, a Tg final da mistura estará entre as Tg's dos dois componentes. Desta maneira, ao misturar um fármaco amorfo de baixo Tg com um polímero de alta Tg, a DSA terá uma Tg intermediária dos dois componentes (PENZEL; RIEGER; SCHNEIDER, 1997). Isso corrobora com este trabalho, onde a Tg da DS 10% está menor que a do polímero isolado.

Contudo, não foi observado Tg nos demais sistemas, muito provavelmente pela sobreposição da faixa de desidratação, uma vez que a Tg desses sistemas diminuiu mais ainda em relação ao do PVP. A variação da concentração de fármaco influencia na Tg. Isso corrobora com os estudos de Rumondor et al. (2009) que avaliou a miscibilidade do cetoconazol com o PVP e percebeu que a medida que aumentava a quantidade de fármaco, menor era Tg do sistema obtido.

Com esses resultados, pode-se sugerir que as três DS's puderam manter a NVP em seu estado amorfo, comprovado pela ausência do pico de fusão característico da NVP cristalina, corroborando os resultados obtidos no espectro do infravermelho.

### 5.1.3 Difração de Raios-X

Os difratogramas obtidos na análise estão ilustrados na Figura 12. A NVP apresenta picos distintos de intensidade relativa em 9,28, 13,08, 13,48, 19,02 e 25,54 em  $2\theta$ , além de outros picos menores, caracterizando a sua estrutura cristalina, conforme os resultados de Chadha et al. (2010).



**Figura 12** - Espectros de Difração de Raios-X do fármaco isolado (NVP), do polímero (PVP K30), e das dispersões sólidas nas proporções DS10%, DS15% e DS20%.

**Fonte** – Dados da pesquisa

O PVP é um polímero amorfo e que devido a isso, ele não apresenta planos de difração e, conseqüentemente, ausência de picos aparentes. Quanto às DSA's, não é observado qualquer pico característico da estrutura cristalina do fármaco, comprovando a presença amorfa da NVP na matriz polimérica, não sendo observado nenhuma diferença entre os três sistemas.

A ausência de diferenças entre os sistemas mostra que apesar de haver uma diferença nos espectros de infravermelho dos sistemas obtidos, pode-se concluir

que as interações foram o suficiente para o fármaco se manter estável em todos eles.

Para que as DSA's tenham uma boa performance in vitro, elas precisam manter o fármaco em seu estado amorfo e o DRX é uma técnica que garante a ausência de cristalinidade em tais sistemas, prevendo as vantagens que as DS's apresentam, como o incremento de solubilidade amorfa.

Para isso, o fármaco e o polímero precisam estar interagindo entre si, a fim de que o fármaco se estabilize em seu estado amorfo. Sendo assim, isso corrobora com os demais resultados de IVTF e DSC, onde foi observado interações intermoleculares entre os dois componentes dos sistemas obtidos.

## 5.2 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO DA NEVIRAPINA

A solubilidade de equilíbrio é conceituada como a quantidade limite em que um fármaco pode ser dissolvido de forma completa sob condições de temperatura, pressão e solvente pré-determinadas. A solubilidade da NVP nos diferentes tampões está mostrada no Quadro 4.

A  $C_s$  da NVP foi determinada em dois tampões de pH diferentes, 1,2 e 6,8 na finalidade de descobrir o meio em que o fármaco é menos solúvel em água. A figura exibe a mudança de concentração ao alterar o pH do meio em que o fármaco ficou exposto. A NVP é uma base orgânica fraca cujo ácido conjugado tem um pKa de 2,8, variando sua solubilidade. Isso explica a grande diferença de concentração da NVP em dois tampões diferentes, sendo mais solúvel em um pH mais ácido (pH=1,2), mostrando uma  $C_s$  de 3069,811  $\mu\text{g/ml}$ , tendo uma queda de mais de 30 vezes ao submeter o fármaco em um tampão mais alcalino, demonstrando uma  $C_s$  de 101,64  $\mu\text{g/ml}$ .

**Quadro 4** - Solubilidade da nevirapina nos tampões de pH 1,2 e 6,8

Amostras	Solubilidade ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	pH	
	1,2	6,8
1	3010,50	108,74
2	3212,69	96,58
3	2986,23	99,61
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	3069,81 $\pm$ 124,33	101,64 $\pm$ 6,33

Fonte – Dados da pesquisa

Visto que a ionização dos fármacos em solução é dependente do pH e o próprio pKa da NVP ser de 2,5, ela se assume como uma base fraca. Devido a esse fator, a concentração do fármaco se torna maior quando em solução de pH mais ácido. Como pH é aumentado, o teor da ionização é reduzido e assim a concentração do fármaco diminui quando o pH é aumentado. A transferência de prótons para os quatro aceitadores de hidrogênio no anel central da molécula pode ser a razão para o incremento de solubilidade quando o pH é menor.

O principal objetivo deste teste foi descobrir qual meio o fármaco era menos solúvel e descobrir qual é a sua concentração de saturação cristalina para os ensaios de dissolução na condição não-sink serem realizados, considerando a equação do Sink Index, na qual a  $C_s$  é necessária. Devido a isso, o meio de dissolução escolhido foi o do pH 6,8 e a condição não-sink foi realizada nesta condição.

### 5.3 DISSOLUÇÃO SINK

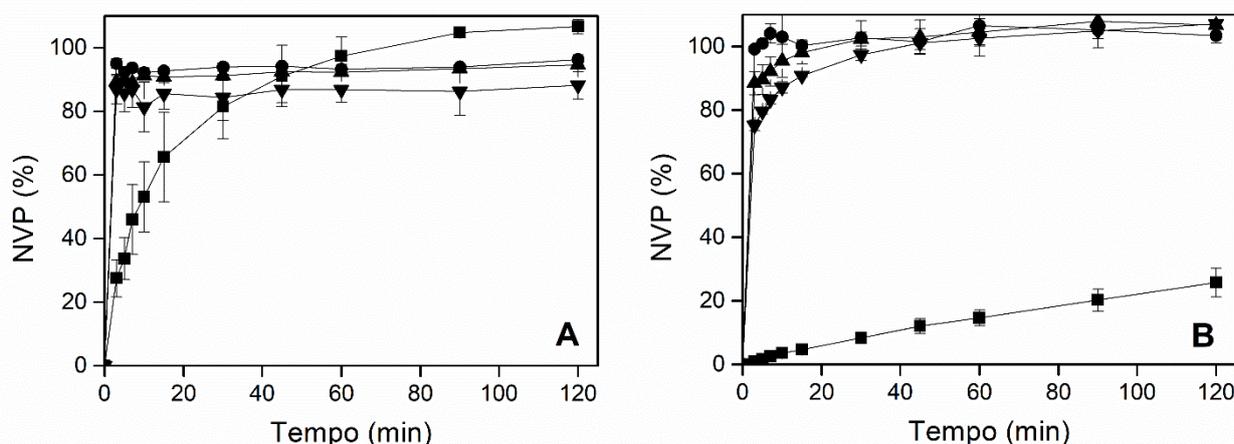
Os perfis de dissolução da NVP isolada e das suas dispersões sólidas são mostrados na Figura 13. Ao analisar estes dados, percebe-se que os perfis de dissolução indicam um comportamento diferente da NVP isolada quando comparada com as DSA's.

Ao observar a dissolução no meio ácido, observa-se que no final do teste, todas as liberações conseguiram alcançar o total de liberação. Contudo, as DSA's conseguiram liberar seu total logo nos primeiros dez minutos de experimento, enquanto que o fármaco isolado apenas conseguiu chegar a esse limite com uma

hora de experimento, isso se deve ao fato da presença do fármaco no seu estado amorfo, corroborando com os resultados das caracterizações.

Embora não existam diferenças estatísticas significativas entre os três sistemas de liberação, percebe-se que o sistema que contém 10% de NVP conseguiu liberar mais rápido em relação aos outros dois sistemas, seguido pelo sistema de 15% e por último o de 20%, como está na Figura 13 (a).

A dissolução no meio básico se comportou de forma diferente em relação à ácida, sendo que neste meio, a NVP é menos solúvel como visto no estudo de solubilidade. Sendo assim, o fármaco isolado não conseguiu atingir o 100% de dissolução no final do experimento, diferente das DSA's que conseguiram atingir o limite em menos de sessenta minutos. Contudo, ao considerar a proporção de fármaco:polímero, foi percebido uma relação com a velocidade de liberação, em que quanto mais polímero, mais rápido foi a liberação do fármaco, como observado na Figura 13 (b).



**Figura 13** - Perfis de dissolução na condição sink em pH ácido (A) e básico (B) das dispersões sólidas amorfas DS10% (●), DS15% (▲), DS20% (▼) e NVP (■).

**Fonte** – Dados da pesquisa

O PVP é um polímero hidrossolúvel que, junto do hidroxipropil metil celulose (HPMC), tem sido largamente utilizado para manter a supersaturação de fármacos (GROHGANZ et al., 2014). Uma investigação da Furosemida e de suas dispersões sólidas com o PVP K30 foi realizada para avaliar se essa tecnologia melhoraria a dissolução e permeação do fármaco em questão. O teste foi realizado em tampão pH 6,8 e os resultados indicam uma melhora na taxa de dissolução não somente nas

DSA's, mas com as misturas físicas também em relação ao fármaco isolado (MEENAKSHI; KHAN, 2017).

Devido à presença do polímero, a liberação do fármaco se torna muito rápida em um meio aquoso. Isso se deve a capacidade do polímero de intumescer e relaxar, exercendo um efeito na cinética de liberação do fármaco que está disperso na matriz polimérica (PUNČOCHOVÁ et al., 2016). O meio de dissolução penetra dentro da matriz polimérica, resultando na dissolução do polímero (LOPES et al., 2005). Com a constante agitação do meio, a sistema erode, colaborando ainda mais no aumento da taxa de liberação do fármaco logo nos primeiros tempos até alcançar o limite de saturação.

É relatado que a velocidade de liberação dos fármacos incorporados é limitada ao transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica, o intumescimento do polímero com formação de uma camada de gel, difusão do fármaco pela camada de polímero intumescido e a erosão do polímero intumescido (RANGA RAO; DEVI, 1988). No caso do PVP, que é um polímero hidrofílico, a matriz polimérica absorve a água do meio quando nele é submetida através dos poros do sistema e, após essa hidratação, o fármaco que está na superfície já é liberado e ocorre o intumescimento das cadeias poliméricas. A medida que água vai penetrando, mais as partículas sofrem erosão, separando as cadeias poliméricas e alargando os espaços para ocorrer a difusão do fármaco, até que as cadeias se separem completamente e desintegrando todo o sistema (LOPES et al., 2005).

Percebeu-se também que ao aumentar a proporção de polímero em relação ao fármaco, a liberação do fármaco se tornou mais lenta, assim como ocorreu com os estudos de Kumar et al. (2008). Isso se dá principalmente pela grande solubilidade do PVP no meio de dissolução e à medida que a quantidade de polímero se torna menor, a taxa de liberação se torna mais lenta também (AHIRE et al., 2010).

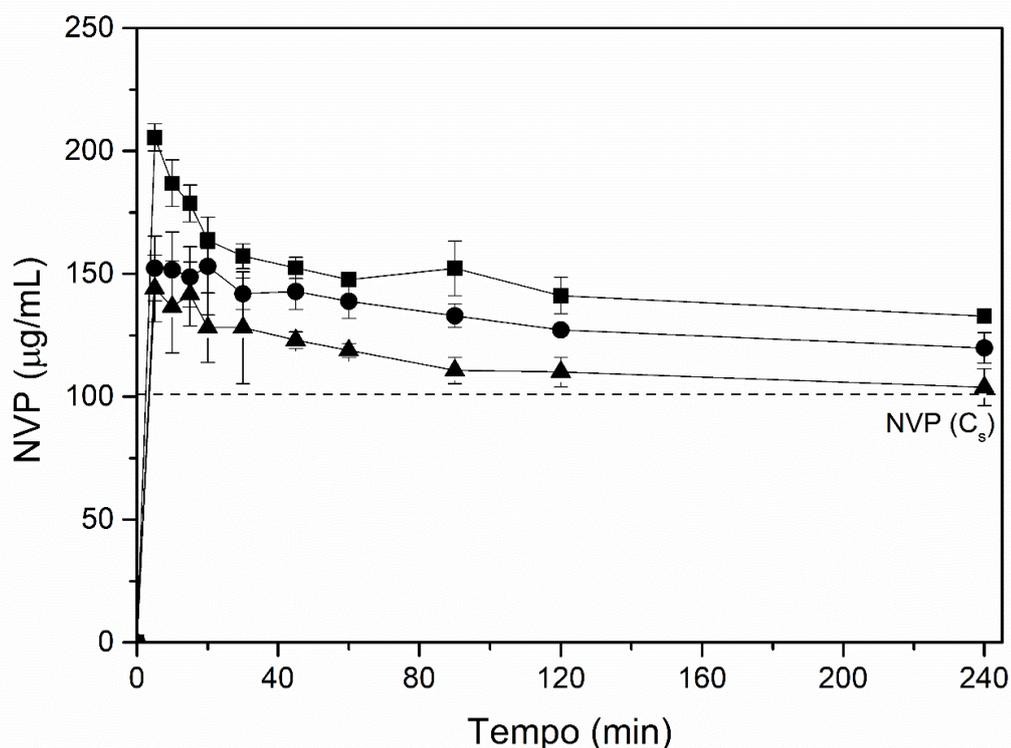
#### 5.4 DISSOLUÇÃO NÃO-SINK

Fármacos de baixa solubilidade aquosa geram uma concentração de supersaturação quando estão em sua forma amorfa. Essa concentração é muito maior que a concentração de equilíbrio de suas contrapartes cristalinas, mantendo

um nível elevado e continuado da supersaturação do fármaco, permitindo que ele esteja melhor disponível para absorção (SUN; LEE, 2013).

Contudo, elevadas concentrações de fármaco promovem a recristalização do fármaco, sendo que a primeira etapa da recristalização, a nucleação, ocorre quando a concentração está acima da saturação, sendo que esse processo se torna espontâneo quando a concentração alcança uma “supersaturação crítica” (SUN; LEE, 2013, 2015b). Por isso, é importante não somente avaliar o incremento de solubilidade e da taxa de dissolução na condição sink, mas verificar a perda da solubilidade que decorre pelo processo de recristalização provocado pelas condições supersaturadas em uma condição não-sink.

Sendo assim, os experimentos de dissolução sob condição não-sink foram realizados, comparando os perfis de dissolução de NVP em cada sistema, na premissa de observar diferenças entre os sistemas analisados. Como o fármaco possui uma menor solubilidade em meio básico, verificado na determinação de solubilidade do fármaco e na dissolução sink, foi escolhido o tampão pH 6,8 como meio de dissolução para poder avaliar a capacidade dos sistemas de gerar uma supersaturação e a velocidade de recristalização. Os perfis de dissolução estão representados na Figura 14.



**Figura 14** - Dissolução de NVP sob condição não-sink ( $SI = 0,1$ ), liberado de dispersões sólidas amorfas DS10% (■), DS15% (●), DS20% (▲). A linha tracejada indica a  $C_s$  de NVP cristalina (101,26) determinada experimentalmente. Barras de erro representam o desvio padrão ( $n=3$ ).

**Fonte** – Dados da pesquisa

Todos os três sistemas analisados conseguiram ultrapassar a concentração de saturação do fármaco cristalino ( $101,648 \mu\text{g/ml}$ ) representada pela linha tracejada no gráfico, devido a sua presença no estado amorfo corroborando com os resultados das caracterizações. As DSA's tiveram  $C_{\text{Max}}$  na dissolução que variavam de 205,45 para a DS 10% a 144,04  $\mu\text{g/ml}$  para a DS 20%, sendo que todas puderam apresentar altas taxas de dissolução de NVP, graças ao PVP K30 e seu mecanismo de liberação auxiliado pela sua dissolução e solubilidade no meio.

Isso corrobora com um estudo conduzido por Danda et al. (2019) que realizaram dissoluções sob condições não-sink para avaliar a habilidade de obter sistemas e suas combinações para gerar e manter soluções supersaturadas de posaconazol. Eles perceberam que a DAS obtida de apenas PVP/VA64, um polímero hidrofílico, foi a que alcançou a maior  $C_{\text{Max}}$ , seguida pelas dispersões de combinações entre o PVP e um outro polímero de baixa solubilidade, sendo que as

que possuíam uma proporção maior de PVP em relação ao outro polímero mais se aproximaram do perfil da dispersão de apenas PVP/VA 64.

A alta taxa de dissolução provocada pelo polímero pode ser explicada também ao seu rápido intumescimento, como discutido na dissolução em condição sink. Como o PVP tem uma alta capacidade de intumescimento, ele permite que ocorra uma solvatação em velocidade mais rápida, liberando mais fármaco em pouco tempo (KNOPP et al., 2016).

Ao analisar os três sistemas, a dispersão que continha 10% de fármaco e, conseqüentemente, mais polímero foi a que conseguiu liberar mais fármaco em comparação com os demais. Isso se deve a capacidade que um polímero hidrofílico tem em causar um “salto” de concentração do fármaco e como a DS 10% possui mais polímero, o salto será maior em relação aos demais, como afirma Danda et al. (2019).

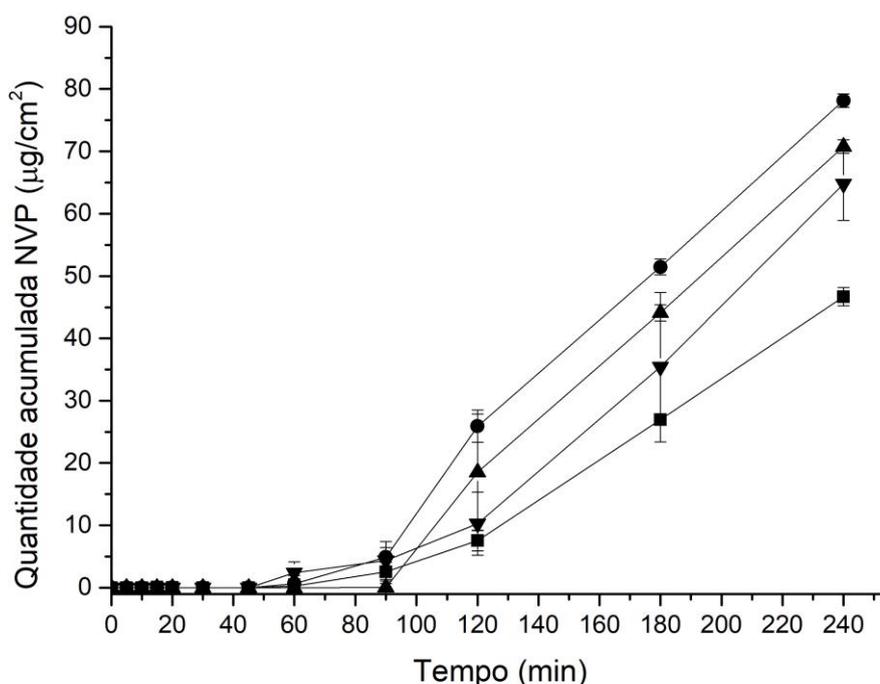
Contudo, como esse sistema causou uma maior supersaturação em relação aos outros, ele também teve uma queda brusca de concentração, provocado pela recristalização do fármaco como consequência do aumento da instabilidade molecular promovida pela supersaturação e, provavelmente, excedendo o limite metaestável da supersaturação. Enquanto que os demais sistemas conseguiram manter a supersaturação por mais tempo, com pouca perda de concentração, devido a influência do polímero (SUN; LEE, 2015a).

Considerando que a  $C_{Max}$  pode ser considerada como um fator crítico da supersaturação, onde o fármaco excede o limite metaestável da supersaturação e causando a recristalização, é justificável que o sistema que contém mais PVP tende a recristalizar mais rápido, além de possuir mais dificuldade em manter a supersaturação em relação aos outros dois sistemas, corroborando com os estudos de Edueng et al. (2017).

## 5.5 ESTUDOS DE FLUXO/DIFUSÃO

A Figura 15 revela os perfis de difusão do fármaco isolado e os três sistemas dispersos em função do tempo, com as massas médias de NVP encontradas em cada tempo de coleta, normalizadas pela área de contato. Verificou-se que os três sistemas dispersos tinham uma quantidade cumulativa permeada mais alta que a

nevirapina pura, sendo que quanto mais polímero tinha o sistema, mais fármaco foi permeado pela membrana.



**Figura 15** - Quantidade acumulada de nevirapina na célula de difusão de Franz equipado com uma membrana de diálise normalizada pela área de contato em função do tempo em minutos. Os símbolos representam as dispersões sólidas amorfas 10% (●), 15% (▲) e 20% (▼) e a NVP isolada (■). Barras de erro representam o desvio padrão (n=4).

**Fonte** – Dados da pesquisa

É possível observar que após um certo tempo representado pelo tempo de latência, o perfil de difusão permaneceu linear com o tempo. O tempo de latência (*“lag time”*) é definido como o tempo necessário para o sistema entrar em equilíbrio. No entanto, é perceptível que 10% do DS não apenas liberou uma quantidade maior de NVP, mas também teve o menor tempo de atraso, mostrado no quadro 5. É importante que quanto menor o tempo de atraso, mais rápido será o estabelecimento do equilíbrio de difusão e atingir uma taxa constante de liberação do fármaco.

No Quadro 5, estão contidos os valores de fluxo do fármaco para cada sistema trabalhado e o tempo de latência dos perfis de difusão. O fluxo é calculado pela regressão linear e corresponde à inclinação dos pontos experimentais a partir

do tempo de 90 minutos, sendo o ponto médio em que o equilíbrio de difusão já estaria alcançado. O tempo de latência é conhecido pela extrapolação da reta de regressão linear até o eixo do tempo no gráfico.

**Quadro 5** - Fluxo de fármaco e o tempo de latência dos perfis de difusão da NVP e das dispersões sólidas

	<b>NVP</b>	<b>SD 10%</b>	<b>SD 15%</b>	<b>SD 20%</b>
<b>Fluxo (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}</math>)</b>	0,3263	0,4353	0,4353	0,4542
<b>Tempo de latência (min)</b>	98	60	75	100

Fonte – Dados da pesquisa

É relatado que o fluxo máximo atingível depende do grau de dispersão molecular da droga no meio (TRASI; TAYLOR, 2015). Como o medicamento em dispersões sólidas é mais solúvel no meio, logo ele se torna mais disperso no meio. Isso leva a um gradiente mais acentuado entre os compartimentos doador e receptor, e quanto maior a concentração do medicamento no meio, maior a permeação do medicamento (FRANK et al., 2012; LAKSHMAN et al., 2020).

Por isso é observado diferença na quantidade acumulada entre os sistemas, onde a DS 10% possui uma quantidade maior, seguido pela dispersão de 15% e 20%, respectivamente. Isso corrobora com os dados de dissolução em que a DS 10% liberou mais fármaco na condição não sink e manteve os níveis mais altos em relação aos demais. Miller et al. (2012) afirma que o incremento de solubilidade aparente dos fármacos leva a uma supersaturação que por sua vez eleva o fluxo do fármaco na membrana, levando a uma maximização da fração de dose absorvida pelo organismo.

Assim, a quantidade de polímero influencia a quantidade de droga, corroborando os demais resultados de dissolução e caracterização, nos quais quanto mais polímero existe no sistema, mais estável a droga estava em seu estado amorfo, preservando o aumento da solubilidade e a taxa de difusão.

## 6 CONCLUSÃO

As Dispersões Sólidas Amórfas desenvolvidas conseguiram incrementar a solubilidade da Nevirapina, efeito esse observado nos ensaios de dissolução nos meios de pH diferentes, com destaque para o incremento no meio de pH 6,8 onde a NVP pura possui baixa solubilidade. As dispersões conseguiram liberar quase todo o seu conteúdo já nos primeiros minutos, enquanto que a dissolução da nevirapina pura precisou de quase uma hora no meio ácido, enquanto que no meio básico ela não alcançou o total de liberação até a finalização do ensaio.

A performance das dispersões sólidas na dissolução não sink mostrou que elas foram capazes de promover a supersaturação e de mantê-la, retardando a recristalização. Porém, a DS 10%, promoveu um maior pico de concentração máxima e, conseqüentemente, recristalizou mais rápido em relação às demais, provavelmente devido ao fato de ter ultrapassado a zona metaestável de saturação, provocando a recristalização do fármaco.

A supersaturação dos sistemas também gerou impactos na permeação do fármaco através de membranas com um fluxo maior que o da nevirapina pura. Isso se deu à maior difusão do fármaco pelo meio, visto o incremento de sua solubilidade aparente, levando a uma grande diferença de concentração entre os dois meios, provocando um gradiente alto entre eles.

Sua performance no incremento de solubilidade e seus impactos na permeação em membranas se deve a presença do fármaco em seu estado amorfo e sua permanência neste estado devido a presença do polímero, que pôde interagir com o fármaco, como as técnicas de caracterização puderam atestar.

## 7 PERSPECTIVAS

Visando os objetivos da ONU e da DNDi em melhorar o tratamento antirretroviral pediátrico, é necessário o desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação pediátrica apropriada, como comprimidos dispersíveis, utilizando as Dispersões Sólidas obtidas neste trabalho, uma vez que os resultados da performance in vitro na dissolução e permeação mostrados aqui foram promissores, assegurando as DSA's ainda como vantajosas para a área da tecnologia farmacêutica.

## REFERÊNCIAS

AHIRE, B. R. et al. Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drug by Solid Dispersion Techniques. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 3, p. 2007–2015, 2010.

AIDSINFO. **HIV and Children and Adolescents**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/25/82/hiv-and-children-and-adolescents>>. Acesso em: 3 jan. 2020.

ALDEEN, T. et al. Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies. **AIDS**, v. 13, n. 7, p. 865–867, 1999.

ALHALAWEH, A. et al. Physical stability of drugs after storage above and below the glass transition temperature: Relationship to glass-forming ability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, n. 1, p. 312–317, 2015.

ALONZO, D. E. et al. Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems during Dissolution. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 4, p. 608–618, 12 abr. 2010.

AMIDON, G. 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.

ARGADE, P. S.; MAGAR, D. D.; SAUDAGAR, R. B. Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique for poorly water soluble Drugs. **Journal of Advanced Pharmacy Education & Research**, v. 3, n. 4, p. 427–439, 2013.

ARUNACHALAM, A. et al. Solid Dispersions: A Review. **Current Pharmaceutic Research**, v. 1, p. 82–90, 2010.

AYALA, A. P. et al. Vibrational spectra and quantum mechanical calculations of antiretroviral drugs: Nevirapine. **Journal of Molecular Structure**, v. 828, n. 1–3, p. 201–210, 2007.

BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid

Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527–2544, 2016.

BARDSLEY-ELLIOT, A.; PERRY, C. M. Nevirapine: A review of its use in the prevention and treatment of Paediatric HIV infection. **Pediatric Drugs**, v. 2, p. 373–407, 2000.

BHUGRA, C.; PIKAL, M. J. Role of thermodynamic, molecular, and kinetic factors in crystallization from the amorphous state. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 1329–1349, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes** Brasília Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, Brasília, , 2017a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 1. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, Brasília, 2017b.

BROUGH, C.; WILLIAMS III, R. O. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 157–166, 2013.

BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. **Supersaturating drug delivery systems: The answer to solubility-limited oral bioavailability?** **Journal of Pharmaceutical Sciences** John Wiley and Sons Inc., , 2009.

CATTELAN, A. M. et al. Toxic epidermal necrolysis induced by nevirapine therapy: description of two cases and review of the literature. **Journal of Infection**, v. 43, p. 246–249, 2001.

ÇELIKBILEK, M.; ERSUNDU, A. E.; AYDIN, S. Crystallization Kinetics of Amorphous Materials. In: **Advances in Crystallization Processes**. [s.l.] InTech, 2012. p. 127–162.

CHADHA, R. et al. Solvated Crystalline Forms of Nevirapine: Thermoanalytical and Spectroscopic Studies. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1328–1339, 2010.

CHAVDA, H.; PATEL, C.; ANAND, I. Biopharmaceutics Classification System. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 62, 2010.

CHEMICAL, C. **Product Information - Nevirapine**, 2013.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281–1302, 1 set. 1971.

CROWLEY, K. J.; ZOGRAFI, G. The use of thermal methods for predicting glass-former fragility. **Thermochimica Acta**, v. 380, n. 2, p. 79–93, 14 dez. 2001.

D'ARC, M. et al. Origin and Emergence of HIV/AIDS. In: TIBAYRENC, M. (Ed.). **Genetics and Evolution of Infectious Diseases**. 2. ed. Cambridge: Elsevier, 2017. p. 689–710.

DANDA, L. J. DE A. et al. Combining amorphous solid dispersions for improved kinetic solubility of posaconazole simultaneously released from soluble PVP/VA64 and an insoluble ammonio methacrylate copolymer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 133, p. 79–85, 15 maio 2019.

DAS, S. K. et al. Solid Dispersions: An Approach to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. **International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology**, v. 1, n. 1, p. 37–46, 2012.

DE CLERCQ, E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, n. 4, p. 307–320, 2009.

DNDI. **Urgent Need to Develop and Deliver Antiretroviral Treatment**

**Formulations for Infants and Children with HIV/AIDS.** Disponível em: <[https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2014/03/DNDi\\_HIV\\_brochure\\_November\\_2013.pdf](https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2014/03/DNDi_HIV_brochure_November_2013.pdf)>. Acesso em: 25 dez. 2019.

DNDI. **PAEDIATRIC HIV.** Disponível em: <<https://www.dndi.org/diseases-projects/paediatric-hiv/>>. Acesso em: 17 dez. 2019.

DNDI. **ABOUT PAEDIATRIC HIV.** Disponível em: <<https://www.dndi.org/diseases-projects/paediatric-hiv/>>. Acesso em: 6 nov. 2017.

EDUENG, K. et al. Mechanism-based selection of stabilization strategy for amorphous formulations: Insights into crystallization pathways. **Journal of Controlled Release**, v. 256, n. January, p. 193–202, 2017.

EDWARD, K. H.; LI, D. Solubility. In: KEMS, E.; DI, L. (Eds.). . **Drug-Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods, from ADME to Toxicity Optimization**. 1. ed. Burlington: Elsevier, 2008. p. 56–85.

EVANS, C.; JONES, C. E.; PRENDERGAST, A. J. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. **Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 16, 2016.

FAHR, A.; LIU, X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 4, n. 4, p. 403–416, 2007.

FINDLAY, V. J. Nevirapine. **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference**, p. 1–4, 1 jan. 2007.

FRANK, K. J. et al. Amorphous solid dispersion enhances permeation of poorly soluble ABT-102: True supersaturation vs. apparent solubility enhancement. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 437, n. 1–2, p. 288–293, 1 nov. 2012.

GONZALEZ DE REQUENA, D. et al. Liver toxicity caused by nevirapine. **AIDS**, v. 16, n. 2, p. 290–291, 2002.

GRAESER, K. et al. The Role of Configurational Entropy in Amorphous

Systems. **Pharmaceutics**, v. 2, p. 224–244, 2010.

GRAY, M. E.; NIEBURG, P.; DILLINGHAM, R. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care: A Concise Review of Evidence-Based Practice. **Pediatric Clinics of North America**, v. 64, p. 879–891, 2017.

GROHGANZ, H. et al. Refining stability and dissolution rate of amorphous drug formulations. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 6, p. 977–989, 2014.

GROSSMAN, Z. et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. **Nature Medicine**, v. 12, n. 3, p. 289–295, 6 mar. 2006.

GUZMÁN, H. R. et al. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations. **The Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 1, p. 2686–2702, 2007.

HAN, Y. R.; LEE, P. I. Effect of Extent of Supersaturation on the Evolution of Kinetic Solubility Profiles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 206–220, 3 jan. 2017.

HANCOCK, B. C.; PARKS, M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? **Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 4, p. 397–404, 2000.

HANNONGBUA, S.; PRASITHICHOKEKUL, S.; PUNGPO, P. Conformational analysis of nevirapina, a non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, based on quantum mechanical calculations. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 15, n. 11, p. 997–1004, 2001.

HE, Y.; HO, C. Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 10, p. 3237–3258, 2015.

JANSSENS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, n. 12, p. 1571–1586,

1 dez. 2009.

KALB, J. A. Crystalization Kinetics. In: RAOUX, S.; WUTTIG, M. (Eds.). . **Phase Change Materials: Science and Applications**. New York: Springer, 2009. p. 125–148.

KALEPU, S.; NEKKANTI, V. Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 442–453, 2015.

KAWABATA, Y. et al. **Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications** *International Journal of Pharmaceutics* Elsevier B.V., , 25 nov. 2011.

KAWAKAMI, K.; PIKAL, M. Calorimetric Investigation of the Structural Relaxation of Amorphous Materials: Evaluation Validity of the Methodologies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, p. 948–965, 2005.

KNOPP, M. M. et al. Effect of polymer type and drug dose on the in vitro and in vivo behavior of amorphous solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 105, p. 106–114, 2016.

KRISHNAIAH, Y. S. . Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. **Journal of Bioequivalence & Bioavailability**, v. 02, n. 02, p. 1–5, 30 mar. 2010.

KUMAR, N. et al. Development, characterization and solubility study of solid dispersion of terbinafine hydrochloride by solvent evaporation method. **Asian Journal of Pharmaceutics**, p. 154–158, 2008.

LAKSHMAN, D. et al. Investigation of drug-polymer miscibility, biorelevant dissolution, and bioavailability improvement of Dolutegravir-polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 142, p. 105–137, 15 jan. 2020.

LALLEMANT, M. et al. Pediatric HIV — A Neglected Disease? **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 7, p. 1–3, 2011.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47–60, 3 jul. 2000.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of Orally Administered Drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines According to the Biopharmaceutics Classification System. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265–278, 2004.

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 302, n. 1, p. 18–28, 2005.

LOKAMATHA, K. M.; KUMAR, S. M. S.; RAO, N. R. Enhancement of solubility and dissolution rate of nevirapine by solid dispersion technique using dextran: preparation and in vitro evaluation. **International Journal of Pharmaceutical Research & Development**, v. 2, p. 1–8, 2011.

LOPES, C. M. et al. Formas Farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.

MACHA, S. et al. Assessment of Nevirapine Bioavailability from Targeted Sites in the Human Gastrointestinal Tract. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 49, n. 12, p. 1417–1425, 2009.

MÁLEK, J.; SHÁNELOVÁ, J. Crystallization Kinetics in Amorphous and Glassy Materials. In: SESTÁK, J.; SIMON, P. (Eds.). **Thermal Analysis of Micro, nano-an Non-Crystalline Materials**. [s.l.] Springer, Dordrecht, 2013. v. 9p. 291–324.

MEENAKSHI; KHAN, A. D. Formulation and Evaluation of Solid Dispersion of Furosemide in Poly vinyl Pyrrolidone K 30. **International Journal of ChemTech Research**, v. 10, n. 4, p. 160–171, 2017.

MELHUIISH, A.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine**, v. 46, n. 6, p. 356–361, 2018.

MILLER, J. M. et al. A win-win solution in oral delivery of lipophilic drugs: Supersaturation via amorphous solid dispersions increases apparent solubility without sacrifice of intestinal membrane permeability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, n. 7, p. 2009–2016, 2012.

MIOTTI, P. G. et al. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. **JAMA**, v. 282, n. 8, p. 744–9, 25 ago. 1999.

MISTRY, P. et al. Role of the Strength of Drug Polymer Interactions on the Molecular Mobility and Crystallization Inhibition in Cetoconazole Solid Dispersion. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, p. 3339–3350, 2015.

MOOTER, G. The use of amorphous solid dispersions: a formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. **Drug Discovery Today Technology**, v. 9, n. 1, p. 79–85, 2012.

MOSS, J. A. HIV/AIDS Review. **Radiologic Technology**, v. 84, n. 3, p. 247–270, 2013.

MUI, P. W. et al. Crystal structure of nevirapine, a non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase, and computational alignment with a structurally diverse inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 201–202, jan. 1992.

NEWELL, M. L. et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. **Lancet**, v. 364, n. 9441, p. 1236–1243, 2004.

O'COFAIGH, E.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine**, v. 41, n. 8, p. 411–416, 2013.

PEDRO, K. D.; HENDERSON, A. J.; AGOSTO, L. M. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir. **Virus Research**, v. 265, p. 115–121, 2019.

PENAZZATO, M. et al. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 5, 2014.

PENZEL, E.; RIEGER, J.; SCHNEIDER, H. The glass transition temperature of random copolymers: 1. Experimental data and the Gordon-Taylor equation. **Polymer**, v. 38, p. 325–327, 1997.

PEREIRA, B. G. et al. Pseudopolymorphs and intrinsic dissolution of nevirapine. **Crystal Growth and Design**, v. 7, n. 10, p. 2016–2023, out. 2007.

PILIERO, P. J.; PURDY, B. Nevirapine-induced hepatitis: a case series and review of the literature. **AIDS Reads**, v. 11, p. 379–382, 2001.

PUNČOCHOVÁ, K. et al. Non-invasive insight into the release mechanisms of a poorly soluble drug from amorphous solid dispersions by confocal Raman microscopy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 101, p. 119–125, 1 abr. 2016.

RANGA RAO, K. V; DEVI, K. P. Swelling controlled release systems: recent development and application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 48, n. 1–3, p. 1–13, 1988.

RUMONDOR, A. C. F. et al. Evaluation of drug-polymer miscibility in amorphous solid dispersion systems. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 11, p. 2523–2534, 2009.

SAFFOON, N. et al. Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, n. 7, p. 13–20, 2011.

SANGANWAR, G. P. et al. Simultaneous production and co-mixing of microparticles of nevirapine with excipients by supercritical antisolvent method for dissolution enhancement. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 1–3, p. 164–174, 2010.

SATHIGARI, S. K. et al. Amorphous-State Characterization of Efavirenz—

Polymer Hot-Melt Extrusion Systems for Dissolution Enhancement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3456–3464, set. 2012.

SAVJANI, K. T.; GAJJAR, A. K.; SAVJANI, J. K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceutics**, v. 2012, p. 1–10, 2012.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixtures. I.A. comparison of the behaviour of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 1, p. 866–872, 1961.

SHAH, N. et al. **Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice**. New York: Springer, 2014.

SHAHI, S. R. et al. A Review on Formulation Aspects of Solid Dispersions. **European journal of Pharmaceutical and Medical Research**, v. 4, n. 12, p. 148–160, 2017.

SHARMA, A.; JAIN, C. P. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. **International Journal of Drug Delivery**, v. 3, n. 2, p. 149–170, 10 maio 2011.

SRIDHAR, I. et al. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of poorly Water Soluble Drug. **Journal of Scientific and Innovative Research**, v. 2, n. 3, p. 685–694, 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Evolution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: The Effect of Rate of Supersaturation Generation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 11, p. 4330–4346, 4 nov. 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. **Journal of Controlled Release**, v. 211, p. 85–93, 2015a.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Evolution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: Nonlinear Rate of Supersaturation Generation Regulated by Matrix

Diffusion. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 1203–1215, 6 abr. 2015b.

TAMBOSI, G. et al. Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology. **Revista Materia**, v. 23, n. 4, 2018.

TIAN, Y.; JONES, D. S.; ANDREWS, G. P. An investigation into the role of polymeric carriers on crystal growth within amorphous solid dispersion systems. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 1180–1192, 2015.

TRASI, N. S.; TAYLOR, L. S. Thermodynamics of Highly Supersaturated Aqueous Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs—Impact of a Second Drug on the Solution Phase Behavior and Implications for Combination Products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 8, p. 2583–2593, 2015.

UNAIDS. **AIDS By the Numbers**. [s.l: s.n.].

UNAIDS. **Children and HIV - Fact sheet**, 2016b.

UNAIDS. **Estatísticas - UNAIDS Brasil**. Disponível em: <<https://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 2 mar. 2020.

UNODC. **Facts about Drug Use and the Spread of HIV HIV among Drug Users-Why Is It So Important?** Disponível em: <[www.unodc.org](http://www.unodc.org)>. Acesso em: 26 jun. 2019.

USP. **United States Pharmacopeia**. 37. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Conventional, 2014.

VO, C. L. N.; PARK, C.; LEE, B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 PART B, p. 799–813, 2013.

WANG, B. et al. Evaluate the ability of PVP to inhibit crystallization of amorphous solid dispersions by density functional theory and experimental verify. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 45–52, 2017.

WILLIAMS, I. G. Treatment Strategies for HIV Infection. **Medicine**, v. 41, n. 8, p. 470–473, 2013.

WISE, M. E.; MISTRY, K.; REID, S. Drug points: neuropsychiatric complications of nevirapine treatment. **British Medical Journal**, v. 324, n. 7342, p. 879, 2002.

WLODARSKI, K. et al. Physical stability of solid dispersions with respect to thermodynamic solubility of tadalafil in PVP-VA. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 237–246, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **PMTCT strategic vision 2010-2015 preventing mother-to-child transmission of HIV to reach to the UNGASS and millennium development goals**. Disponível em: <[http://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic\\_vision/en/](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic_vision/en/)>. Acesso em: 6 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Progress Report 2016, prevent HIV, test and treat all**. [s.l: s.n.].

WYPYCH, G. PVP poly(N-vinyl pyrrolidone). In: **Handbook of Polymers**. [s.l.] Elsevier, 2012. p. 628–630.

YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 27–42, 2001.