

ESTUDO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DO EFAVIRENZ EM SISTEMAS MULTICOMPONENTES

Cristovão Rodrigues da Silva¹ ; Pedro José Rolim Neto²

¹Estudante do Curso de Farmácia – CCS – UFPE; E-mail: cristovao_19@hotmail.com

²Docente/pesquisador do Depto de Ciências Farmacêuticas – CCS – UFPE; E-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

Sumário: O objetivo deste trabalho foi obter sistemas binários de efavirenz (EFZ) e Beta-ciclodextrinas (β CD) utilizando o método de secagem por co-evaporação, com o propósito de aumentar a solubilidade aquosa do fármaco e proporcionar a sua fotoproteção. Inicialmente, foi realizada a caracterização físico-química do fármaco e dos sistemas binários, com o auxílio de diferentes técnicas analíticas, como, Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Termogravimetria (TG), infravermelho (IV) e estudo de solubilidade. Após esta etapa, foi realizado o estudo de fotoestabilidade do EFZ em solução aquosa, com o objetivo de avaliar a estabilidade do fármaco isolado e complexado com a β CD. Os resultados obtidos no estudo de caracterização comprovaram as características de baixa solubilidade aquosa e elevado grau de pureza do EFZ. Já com os sistemas binários, pode-se observar um aumento na solubilidade do fármaco. Em relação aos resultados da fotoestabilidade pode-se observar que o EFZ após 48h de exposição à luz sofre fotólise em 58% do ser teor. No entanto, quando complexado com ciclodextrinas a degradação é reduzida para 30%. Diante do exposto, por ser uma técnica simples e de baixo custo, tal tecnologia pode ser aplicada ao desenvolvimento farmacotécnico industrial, permitindo a obtenção de formas farmacêuticas seguras, eficazes e de qualidade.

Palavras-chave: Efavirenz; ciclodextrina; sistema binário; solubilidade; fotoestabilidade.

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) continua sendo um dos principais problemas de saúde pública mundial. Em levantamento realizado nos últimos 30 anos, constatou-se que já houve mais de 60 milhões de pessoas infectadas e 20 milhões de mortes por infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Desse total, dois terços da população infectada residem em países localizados na África Subsariana, onde o acesso à terapia antirretroviral é bastante limitado (NEVES, 2010; PINNA; KAKALOU; ROSENBERG, 2012). A *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) que combina pelo menos três medicamentos anti-retrovirais, é considerada um dos avanços mais significativos na área, já que garantiu uma grande redução nos índices de mortalidade, além de aumentar a qualidade e a expectativa de vida dos indivíduos infectados. Seus efeitos benéficos são indiscutíveis, porém vários fatores comprometem seu sucesso, como por exemplo, as limitações de algumas propriedades físico-químicas da grande maioria dos fármacos, dentre eles, o Efavirenz (EFZ) (NEVES, 2010; SHARMA; GARG, 2010). O EFZ, pertencente à classe dos Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNs), é considerado um dos fármacos anti-retrovirais mais utilizados. Apesar de seu excelente potencial terapêutico, este fármaco apresenta propriedades físico-químicas que limita a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Sua deficiente solubilidade em fluidos aquosos dificulta a incorporação em formas farmacêuticas orais. Dessa forma, foi obtido um sistema binário, secado por co-evaporação, com o EFZ e a β CD na intenção de

alcançar um incremento na solubilização deste fármaco e conferir uma maior estabilidade química ao composto (MADHAVI, 2011). Além disso, a molécula de efavirenz apresenta em sua estrutura molecular grupos funcionais, como, carboxila, duplas ligações e halógenos no anel benzênico, que são capazes de reagirem com a radiação luminosa e gerar degradação da molécula. Dessa forma, uma das alternativas usadas para minimizar os problemas relacionados às propriedades físico-químicas de fármacos é a obtenção de sistemas multicomponentes, dentre eles, a complexação de fármacos com ciclodextrinas (CD's) (AGUIAR, 2014). Além de proporcionar um incremento na solubilidade de fármacos de baixa solubilidade, as CD's são bastante eficientes em promover aumento da estabilidade de compostos ativos sensíveis à luz (VENTURINI, 2011; AGUIAR, 2014). O objetivo deste trabalho foi obter e caracterizar o sistema binário (EFZ+ β CD) obtido pela técnica de co-evaporação, e avaliar o incremento da solubilidade e estabilidade química do complexo frente ao fármaco isolado, quando submetidos ao estudo de fotodegradação em solução aquosa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para obtenção do sistema binário, quantidades equimolares de EFZ e das ciclodextrinas foram pesadas e solubilizadas separadamente sob agitação mecânica. O fármaco e a ciclodextrina foram solubilizadas em solução hidroalcoólica 1:1 (v/v). Após completa solubilização dos compostos, as soluções foram vertidas e deixadas em agitação oscilante durante 24 h, antes de serem submetidas à evaporação sob pressão reduzida (-800 ± 20 mbar) a uma temperatura de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ em evaporador rotativo (MARCONI, MA-120). Após a evaporação dos solventes, os produtos foram colocados em estufa com circulação de ar (420/3D, EthikTechnology) à 60°C por 3 horas. Depois de secos, foram tamisados em malha de $450 \mu\text{m}$ e acondicionados em frascos de penicilina hermeticamente fechados e protegidos da luz.

Já a mistura física foi obtida pesando-se quantidades estequiométricas de 1:1 (mol:mol) de EFZ e β -CD. O método de diluição geométrica foi utilizado de forma a garantir a homogeneidade do produto, manipulado em almofariz de porcelana com o auxílio do pistilo, com posterior tamisação em malha $450\mu\text{m}$ para uniformização do tamanho de partículas.

O teste de solubilidade em água foi determinada adicionando-se excesso de EFZ e sistemas binários em 10 mL de água em tubos de ensaio com tampa de borracha e mantidos sob agitação por 48h, em um banho maria agitador. Após o período de agitação, as amostras foram diluídas na proporção de 1:10 e quantificadas através do espectrofotômetro.

Na etapa de caracterização do EFZ e sistemas binários foram utilizadas as técnicas de Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Termogravimetria (TG) e Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV).

No estudo de fotoestabilidade do EFZ isolado e sistemas binários foram preparadas soluções, em triplicata, utilizando-se como solução diluente uma mistura de água purificada Milli-Q e acetonitrila grau HPLC em uma proporção de 80:20 (v/v). O estudo foi realizado em uma câmara de fotoestabilidade modelo C242 (Nova Ética) a uma temperatura de 25°C e as amostras foram expostas a intervalos de 24h e 48h. As amostras foram separadas em dois grupos: um de referência protegido da luz com papel alumínio e o outro exposto à luz. Após a irradiação, o teor de EFZ remanescente isolado e nos sistemas binários, foi avaliado empregando-se o método cromatográfico.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nos resultados do ensaio de solubilidade aquosa foi possível verificar o efeito positivo das β CD no que tange o incremento de solubilidade do fármaco, tanto na forma de mistura física, quanto na forma supostamente complexada. O incremento observado na solubilidade do EFZ foi dependente da β -ciclodextrina e do método de secagem utilizados na obtenção do sistema binário. O aumento da solubilidade promovido pela complexação com as Ciclodextrinas (CD's) frente ao fármaco hóspede ocorre devido à presença de hidroxilas livres na parte externa das CD's, conferindo a essas moléculas, um caráter hidrofílico, permitindo a dissolução em meio aquoso de compostos de baixa solubilidade (BRITO, 2004).

Nos resultados da análise térmica, o perfil da mistura física mostra a soma dos eventos observados no EFZ e na β CD. O pico endotérmico em torno de 100 °C corresponde à perda de água da ciclodextrina, já o outro evento 186 °C corresponde à fusão do EFZ. Os eventos entre 290 e 300 °C correspondem à decomposição da β CD. Ao analisar a curva DSC do sistema binário obtido pela técnica de co-evaporação, pode-se observar uma redução significativa na intensidade do pico de fusão do EFZ. Essa mudança pode sugerir a redução do estado cristalino do EFZ, com possível formação do complexo de inclusão.

Ao analisar a curva termogravimétrica (TG) da mistura física (MF) observa-se a soma dos três eventos característicos da decomposição do EFZ e da β CD. Paralelamente, no perfil de decomposição do sistema binário obtido por co-evaporação também observa-se comportamentos similares quando comparados com a MF. A semelhança entre os perfis térmicos da MF com o sistema binário é sugestivo de que haja interações entre as moléculas mesmo no estado sólido.

Os resultados da análise no IV referentes à mistura física (EFZ+ β CD) e sistema binário obtido por co-evaporação, se mostraram muito semelhantes entre si, ambos demonstrando apenas sobreposição dos espectros do EFZ e β CD isolados, sugerindo-se que a técnica de infravermelho, neste caso, não foi a técnica mais adequada para a confirmação da formação do complexo de inclusão.

No estudo de fotoestabilidade, quando comparados às áreas dos picos cromatográficos do EFZ, foram observadas diferenças significativas na fotoproteção desempenhada pela MF e pelo sistema binário. Os resultados demonstraram nitidamente um considerável decaimento fotolítico do teor do EFZ isolado, quando comparado à MF e ao sistema binário. A MF demonstrou um menor decaimento fotolítico em relação ao EFZ, mostrando que o EFZ foi protegido pela simples mistura física com a β CD. No entanto, o sistema binário (EFZ: β CD) obtido pelo método de co-evaporação proporcionou maior fotoproteção frente ao fármaco isolado. Possivelmente, tanto a MF, quanto o sistema binário através de sua inclusão do fármaco em sua cavidade hidrofóbica, promovem a proteção dos grupos funcionais passíveis de ataque fotolítico presentes na estrutura química do EFZ, aumentando sua fotoestabilidade.

Como esperado, o percentual de EFZ remanescente após 48h de exposição, foi maior no COE 70,4%, o qual foi maior do que na MF 58%, que por sua vez, foi maior do que o EFZ isolado 42,42%. O estudo de fotodegradação demonstrou que o EFZ se decompõe em solução, quando exposto à luz, pois há um decaimento no teor do fármaco após 48h de exposição na câmara de fotoestabilidade. Nesse caso, os possíveis mecanismos de fotodegradação envolvem a presença dos grupos carbamato e cloreto de arila presentes na molécula de EFZ, bastante suscetíveis à reatividade fotoquímica.

CONCLUSÕES

O sistema binário (EFZ+ β CD) foi preparado em proporções equimolares pela técnica de co-evaporação (COE). Após a caracterização físico-química, os resultados dos ensaios de solubilidade, infravermelho e análise térmica permitiram concluir que esta técnica foi eficiente em incrementar a solubilidade do fármaco e promover a sua fotoproteção.

O aumento da solubilidade do EFZ pode ser atribuído aos fenômenos de inclusão e ao processo de amorfização parcial promovido pela secagem por co-evaporação. Já em relação à fotoproteção, a técnica de COE mostrou-se bastante favorável, tendo em vista que houve uma melhora significativa na fotoestabilidade do efavirenz. Isso porque após 48h de exposição à irradiação luminosa, a taxa de recuperação do EFZ foi de 70,4% contra 42,4% do fármaco isolado.

Diante do exposto, por ser uma técnica simples e de baixo custo, tal tecnologia pode ser aplicada ao desenvolvimento farmacotécnico industrial, permitindo a obtenção de formas farmacêuticas seguras, eficazes e de qualidade.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e a CAPES/CNPq pela oportunidade e auxílio.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, U. N. et al. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de croton zehntneri com b-ciclodextrina. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 50-55, 2014.

BRITO, M. A. F. O.; JUNIOR, C. S. N.; SANTOS, H. F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. **Química Nova**. v. 6, p. 882-888, 2004.

MADHAVI, B. B. et al. Dissolution enhancement of efavirenz by solid dispersion and PEGylation techniques. **International Journal Pharmaceutical Investigation**, v. 1, n. 1, p. 29-34, 2011.

NEVES, J. et al. Nanotechnology-based systems for the treatment and prevention of HIV/AIDS. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 4-5, p. 458-477, 2010.

PINNA, G.; KAKALOU, E.; ROSENBERG, T. 2012. Access to Affordable Highly Active Anti – Retroviral Therapy (HAART) for HIV / AIDS Patients. Where Do We Stand? **Hospital Chronicles, Athens**, v. 7, n. 3, p. 133-142.

SHARMA, P.; GARG, S. Pure drug and polymer based nanotechnologies for the solubility and dissolution rate of efavirenz employing β -cyclodextrin, soluplus and PVPK30. **World Journal Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 3, p. 578-586, 2010.

VENTURINI, C. G. et al. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, v. 31, n. 2, 2008.