

## ESTUDOS TÉRMICOS E DIFRATOMÉTRICOS DA AMORFICIDADE DO EFAVIRENZ EM PREPARAÇÕES COM AMIDO DE GENGIBRE, *Zingiber officinale*

Jackson Antonio Lamounier Camargos Resende<sup>1</sup>

Karynne Cristina de Souza<sup>2</sup>

Arturo Bismarck Linares Véliz<sup>3</sup>

Marcelo Augusto Moraes da Luz<sup>4</sup>

### Resumo:

O efavirenz (EFV) é um fármaco prescrito para o tratamento contra o vírus de imunodeficiência humana (HIV). Pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o que afeta sua taxa de absorção. O objetivo desta trabalho foi avaliar a incorporação do EFV na matriz gelatinosa de amido de gengibre (AG), *Zingiber officinale*. As amostras foram obtidas pelo método de evaporação do solvente. As propriedades de estado sólido das amostras foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração de raios X (XRD). Os espectros FTIR apresentaram bandas características atribuídas ao efavirenz, confirmando sua presença na matriz polimérica do amido. Os resultados por DSC mostraram o comportamento térmico do EFV identificado por um pico endotérmico em 142 °C. Os padrões de difração mostram que o uso de glicerina com amido pode estar atuando como um agente inibidor do crescimento de cristais de EFV. Estes resultados evidenciam que o EFV absorvido pode estar parcialmente presente na forma microcristalina e distribuído na matriz polimérica do amido. O estudo apresenta o potencial uso de amido de gengibre com glicerina como amorfizante para um novo sistema de entrega para medicamentos pouco solúveis em água.

### Palavras chave:

Efavirenz. Dispersão gelatinosa. Amido de gengibre. Amorfização.

## ESTUDIOS TÉRMICOS Y DIFRATOMÉTRICOS DE AMORFICIDAD DE EFAVIRENZ EN PREPARACIONES CON ALMIDÓN DE JENGIBRE, *Zingiber officinale*

### Resumen:

El Efavirenz (EFV) es un fármaco recetado para pacientes en tratamiento por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Pertenece a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que afecta su tasa de absorción. El objetivo de esta investigación fue evaluar la incorporación de EFV en la matriz gelatinosa del almidón de jengibre (AJ), *Zingiber officinale*. Las muestras se obtuvieron por el método de evaporación de solvente. Las

<sup>1</sup> Doutor em Química. Universidade Federal de Mato Grosso – ICET/CUA – Laboratório da Química do Estado Solido/LQES – Pontal do Araguaia (MT). E-mail: [jacksonresende@ufmt.br](mailto:jacksonresende@ufmt.br)

<sup>2</sup> Doutora em Química. Universidade Federal de Mato Grosso – ICET/CUA – LQES – Pontal do Araguaia (MT). E-mail: [karynnecsouza@yahoo.com.br](mailto:karynnecsouza@yahoo.com.br)

<sup>3</sup> Mestre em Ciência de Materiais. Universidade Federal de Mato Grosso – ICET/CUA – Laboratório da Química do Estado Solido/LQES – Pontal do Araguaia (MT).

<sup>4</sup> Químico. Universidade Federal de Mato Grosso – ICET/CUA – Laboratório da Química do Estado Solido/LQES – Pontal do Araguaia (MT).

propiedades de estado sólido de las muestras se caracterizaron por espectroscopia infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD). Los espectros de FTIR mostraron bandas características atribuidas al efavirenz, confirmando su presencia en la matriz polimérica de almidón. Los resultados de DSC mostraron el comportamiento térmico del EFV identificado por un pico endotérmico a 142 °C. Los patrones de difracción muestran que el uso de glicerina con almidón puede estar actuando como un agente inhibidor del crecimiento de cristales de EFV. Estos resultados muestran que el EFV absorbido puede estar parcialmente presente en forma microcristales y distribuido en la matriz polimérica del almidón. El estudio presenta el uso potencial de almidón de jengibre con glicerina como un amorfizador para un nuevo sistema de administración de medicamentos que son poco solubles en agua.

**Palabras clave:**

Efavirenz. Dispersión gelatinosa. Almidón de jengibre. Amorfización.

**THERMAL AND DIFRATOMETRIC STUDIES OF AMORFICITY IN PREPARATIONS OF EFAVIRENZ WITH GINGER STARCH, *Zingiber officinale***

**Abstract:**

Efavirenz (EFV) is a drug prescribed for treatment against the human immunodeficiency virus (HIV). EFV is described as a class II drug in the Biopharmaceutical Classification System (BCS), which affects its absorption rate. The objective of this work was to evaluate the incorporation of EFV in the gelatinous matrix of ginger starch (AG), *Zingiber officinale*. The samples were obtained by the solvent evaporation method. The solid state properties of the samples were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray diffraction (XRD). The FTIR spectra showed characteristic bands attributed to efavirenz, confirming its presence in the polymeric matrix of starch. The DSC results showed the thermal behavior of EFV identified by an endothermic peak at 142 °C. Diffraction patterns showed that the use of glycerin with starch could be acting as an inhibitor of the growth of EFV crystals. These results show that the absorbed EFV can be partially present in microcrystalline form and distributed in the polymeric matrix of starch. The study presents the potential use of ginger starch with glycerin as an amorphizer for a new delivery system for drugs that are poorly soluble in water.

**Keywords:**

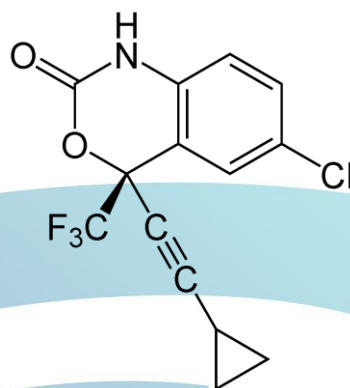
Efavirenz. Gelatinous dispersion. Ginger starch. Amorphization.

**Introdução**

A solubilização de fármacos poucos solúveis em água é um dos limitantes nas formulações farmacêuticas. Muitos compostos em desenvolvimento são compostos da classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, apresentam alta permeabilidade e baixa solubilidade (RAWLINSON *et al.*, 2007).

O efavirenz (EFV), Figura 1, é um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) da classe de inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV (RAVIKUMAR & SRIDHAR,

2009; VROUENRAETS *et al.*, 2007). É um dos fármacos mais eficaz contra a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em adultos e crianças (FANDARUFF *et al.*, 2014).



**Figura 1** - Estrutura química do fármaco efavirenz.

**Fonte:** Autores.

O fármaco é descrito como um sólido branco com um ponto de fusão de 138-142 °C e pKa de 10,2. Pertence à classe II de acordo com o SCB e apresenta uma solubilidade aquosa de 9,2 µg/mL, o que leva ao controle da solubilidade de dissolução das formas de dosagem (MARQUES *et al.*, 2017; CHADHA *et al.*, 2012). Devido à sua baixa taxa de solubilidade, é administrado entre doses de 200 a 600 mg por dia. O problema mais importante e comum associado à forma de dosagem oral é a baixa solubilidade aquosa do fármaco, não apenas no meio de dissolução, mas também no fluido gastrointestinal (LAWRENCE *et al.*, 2004). Essas características físico-químicas podem ser inerentes à estrutura química dos compostos do fármaco ou à taxa de dissolução no ambiente aquoso dos fluidos gastrointestinais, onde normalmente é a etapa limitante da taxa de absorção desses fármacos (MANKAR & RACH, 2018).

Como a dosagem oral é a via de administração desejada para a maioria dos fármacos e considerando que os comprimidos são a forma de dosagem mais usada, a dissolução do fármaco é um pré-requisito para absorção e eficácia clínica. Com uma baixa taxa de dissolução intrínseca de 0,037 mg/cm<sup>2</sup>/min, o EFV têm a dissolução como uma etapa limitante da taxa de absorção, indicando a importância de melhorar sua dissolução (ZAKERI-MILANI *et al.*, 2009).

A conversão da molécula em uma forma de sal mais solúvel, ou a identificação de formas polimórficas adequadas, são duas abordagens comuns para superar o problema da baixa solubilidade. No entanto, a manipulação do fármaco nem sempre é possível ou, se for bem-sucedida, não levará necessariamente a um produto com estabilidade suficiente para uso

comercial (SARFRAZ *et al.*, 2017). Uma técnica eficaz para melhorar as propriedades de dissolução e a biodisponibilidade dos fármacos em meio aquoso é sua inclusão em uma dispersão sólida. As dispersões sólidas são produzidas a partir de misturas de excipientes de fármacos, por co-cristalização de um solvente comum ou por exposição a temperaturas elevadas que facilitam a fusão simultânea e a mistura íntima dos componentes. Ambos os métodos resultam na dispersão do composto ativo na matriz transportadora (RAMOS *et al.*, 2019; CHAUDHARI, SONAWANE & DEORE, 2007).

Entre várias abordagens, a dispersão sólida mostrou resultados promissores para melhorar a solubilidade, molhabilidade, taxa de dissolução do fármaco e, posteriormente, sua biodisponibilidade. Muitos excipientes para comprimidos comumente utilizados, tais como celulose microcristalina, dióxido de silício, amido glicolato de sódio, amido de batata, croscarmelose, crospovidona, têm sido utilizados como veículos por meio de dispersão sólida (KIRAN *et al.*, 2009). A atração pelo uso de amido como excipiente farmacêutico em várias tecnologias e formulações de administração de medicamentos surge principalmente devido às suas propriedades físico-químicas e funcionais (ODEKU, 2013). Alguns atributos essenciais que tornam o amido nativo atraente para uso como excipiente farmacêutico incluem suas propriedades gelificantes e de viscosidade (BUILDERS *et al.*, 2016; TESTER, KARKALAS & QI, 2012).

O amido é oficialmente aceito por todas as principais agências reguladoras para uso em vários sistemas de administração de fármacos orais. Na última década, os pesquisadores prepararam com sucesso vários produtos de amido, como por exemplo, o preparo de amido modificado como excipiente principal para fármacos poucos solúveis, como a hidroclorotiazida e o piroxicam. Os autores dessa pesquisa observaram que o perfis de liberação *in vitro* dos fármacos apresentaram, após 45 minutos, liberação 80% maior do que o medicamento comercial (CHAUDHARI & DUGAR, 2017). Outro uso do amido é sua preparação como excipientes de amido anfótero que são usados para a liberação sustentada do medicamento. Esses tipos de amidos são capazes de controlar a liberação do medicamento como o cloridrato de metformina durante o trânsito ao longo do trato gastrointestinal por 8 horas (SAKEER ISPAS-SZABO & MATEESCU, 2017).

Das & Das (2019) prepararam um veículo para fármacos a base de microesferas de amido e o avaliaram a liberação de ibuprofeno *in vitro*. O amido de gengibre como material carregador de fármaco tem um grande potencial como veículo de dispersão sólida para fármacos orais pouco solúveis (WU *et al.*, 2011). Neste contexto, este trabalho foi realizado para explorar



o uso de géis de amido de gengibre na amorfização do fármaco efavirenz em sua estrutura polimérica como proposta para sistema de administração de fármacos pouco solúveis em água.

## Metodologia

## Materiais

A matéria prima do fármaco efavirenz se encontra sem impurezas e foi doada pelo laboratório FIOCRUZ-RJ, mas por motivos confidenciais, o fabricante não será relatado neste documento. O EFV tem uma massa molar de 315,67 g/mol, praticamente insolúvel em água e com uma faixa de fusão: 136 °C a 141 °C (BRASÍLIA, 2019). É um sólido branco em forma de pó a pureza garantida. A molécula de efavirenz tem a capacidade de desenvolver várias organizações em sua rede cristalina. A tabela 1 descreve as principais formas polimórficas do efavirenz.

**Tabela 1** - Características cristalinas dos polimorfos do efavirenz.

	Polimorfo	
	Polimorfo I	Polimorfo II
Temperatura	250 K	294 K
Sistema Cristalino	Ortorrômbica	Ortorrômbica
Grupo espacial	$P2_12_12$	$P2_12_12_1$
Parâmetro de rede (Å)	a = 16,781 b = 27,258 c = 9,682	a = 5,211 b = 15,754 c = 17,182
Volume de cela unitária (Å <sup>3</sup> )	V = 4436	V = 1411
Z	12	4

**Fonte:** Autores.

Para a preparação do veículo se utilizou amido de gengibre (*Zingiber officinale*) extraído a partir do processamento e da maceração das raízes em água. A suspensão aquosa foi filtrada e os demais compostos orgânicos foram retirados por dispersão da matriz em etanol (70%). Após seis horas da dispersão, o amido precipitou e as impurezas permaneceram em solução. O amido foi separado por filtração. O processo de purificação foi realizado até a obtenção de solução filtrada límpida e incolor e amido com coloração branca.

## Preparação das Amostras EFV:AG/GLY

As amostras EFV/AG foram obtidas pelo método de evaporação de solvente que consistiu em misturar o amido de gengibre, glicerina e o EFV (Efavirenz), em 10 mL de mistura etanol/água (70:30). A glicerina é usada para evitar o amido torne-se um termoplástico quebradiço. A suspensão obtida foi levada para o aquecimento a 95 °C com vigorosa agitação até a formação do gel. Após, o material obtido foi levado a estufa de secagem a 70 °C por 24 horas até total eliminação do solvente com obtenção de uma dispersão gelatinosa viscosa dos componentes. As sínteses dos compósitos I, II e III foram realizadas nas proporções de EFV/AG de 1:1, 1:2 e 1:4, respectivamente, conforme descrito na Tabela 2.

**Tabela 2** - Proporções de matéria sólida utilizada na preparação das formulações EFV/AG.

Amostras	Vol. Total Solução (mL)	Massa EFV (g)	Massa AG (g)	Glicerina (g)
I	10	0,200	0,200	0,100
II	10	0,100	0,200	0,100
III	10	0,050	0,200	0,100

Fonte: Autores.

## Caracterização das Amostras

Os materiais de partida e as amostras preparadas foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada por Fourier (FTIR) para identificar grupos funcionais, calorimetria diferencial de varredura (DSC) para estudar propriedades térmicas e difração de raios X (XRD) para avaliar características cristalinas e amorfas.

## Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Medidas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho foram feitas em espectrofotômetro FTIR da Perkin-Elmer, modelo Spectrometer 100 (CPMUA-UFMT), com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, na região compreendida entre 4000-600 cm<sup>-1</sup>. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente, utilizando-se acessório para a técnica de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge). Os dados foram analisados no programa Perkin Elmer Spectrum, versão 10.4.00.

## Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Para a análise das propriedades térmicas foi utilizado um calorímetro TGA/DSC marca Mettler Toledo, instalado no CPMUA/UFMT. O sistema foi calibrado seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante. As amostras foram colocadas em cadinhos de  $\alpha$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  (70  $\mu\text{L}$ ) com uma massa de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 20  $^\circ\text{C}/\text{min}$ , atmosfera de ar seco e com vazão de 60 mL/min e intervalo de temperatura de 30-250  $^\circ\text{C}$ . Para determinar o grau relativo de cristalinidade do efavirenz (% RDC)<sub>EFV</sub>, utilizou-se a equação 1 (LINARES-VELIZ *et al.*, 2019; MURA *et al.*, 2003)

$$(\%RDC)_{EFV} = \frac{\Delta_f H_{Form}}{\Delta_f H_{EFV} \times W} \times 100 \quad (1)$$

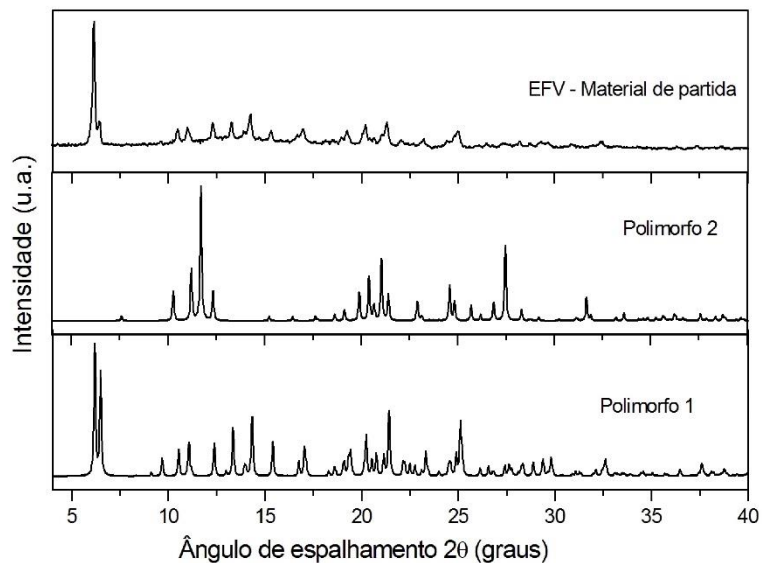
Onde  $\Delta_f H_{Form}$  é a entalpia de fusão das formulações preparadas,  $\Delta_f H_{EFV}$  é a entalpia de fusão do fármaco EFV 100% cristalino (60 J/g) e W é a fração de EFV em massa presente em cada uma das formulações.  $W = \text{g EFV} / (\text{g AG} + \text{g GLY})$ .

## Difração de raios X (XRD)

Os ensaios do XRD foram feitos no difratômetro de raios X, da marca BRUKER ADVANCE (LDRX-UFF), utilizando radiação  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ) e filtro de níquel. As análises foram realizadas em um intervalo angular de varredura em  $2\theta$  de 4-50 $^\circ$  utilizando detector LynXeye. A tensão e corrente utilizadas nos ensaios foram 40 kV e 30 mA.

## Resultados e Discussão

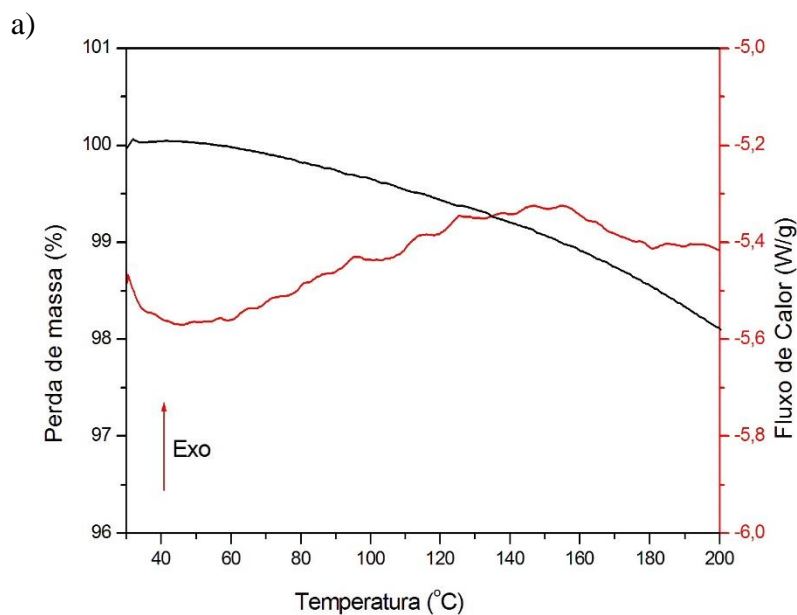
A figura 2 ilustra a comparação do padrão de difração do material de partida de EFV com padrões de difração simulados (Mercury) a partir das estruturas dos polimorfos. Pode-se verificar que o material de partida apresenta difratograma compatível a forma polimórfica I (FANDARUFF *et al.*, 2014).



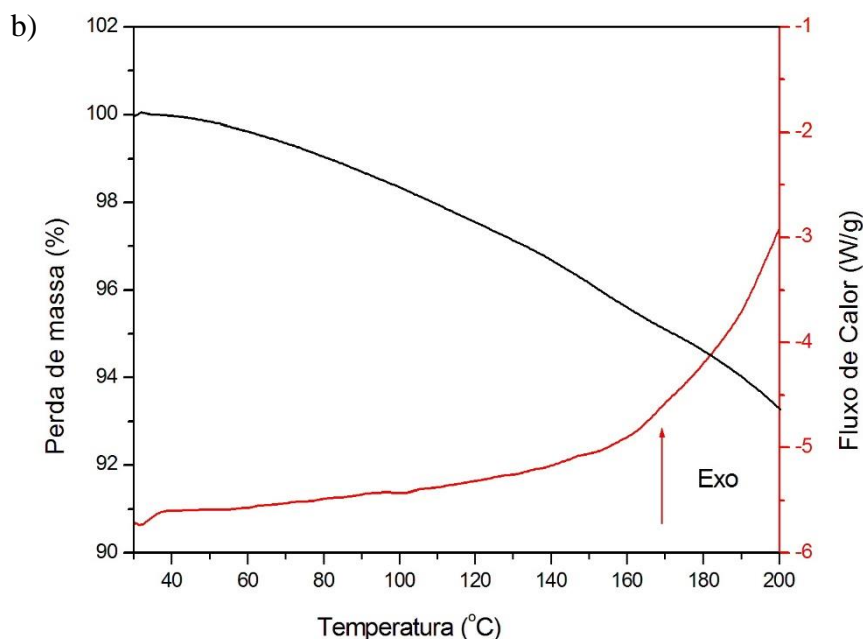
**Figura 2** - Padrão de difração de raios X do Efavirenz (material de partida) em comparação ao padrão dos polimorfos de EFV.

**Fonte:** Autores.

Na figura 3 se ilustra a curva TG/DSC do amido de gengibre com e sem glicerina. As curvas TGA ilustram a contínua perda de água até a temperatura analisada de 200 °C. A curva TGA da amostra com glicerina, como agente gelificante, apresentou maior perda de água que a amostra apenas com amido.



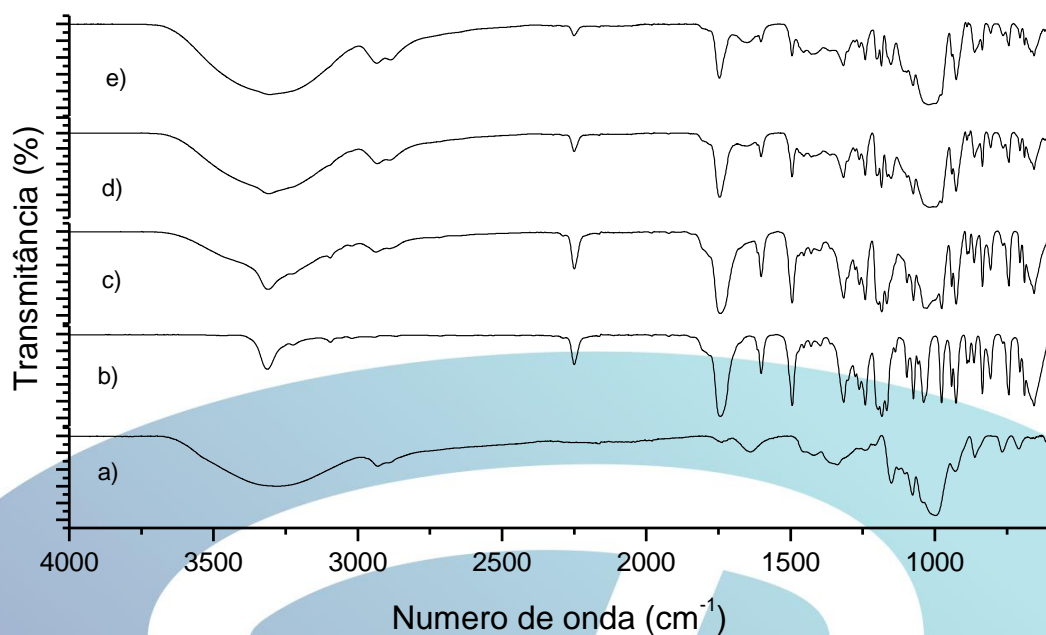




**Figura 3** - Curva TG/DSC: a) amido de gengibre sem glicerina, b) amido de gengibre com glicerina.  
**Fonte:** Autores.

A temperatura de gelatinização ( $T_p$ ) em 60 °C indica a estabilidade térmica da estrutura cristalina do amido, que depende da distribuição de tamanho do grânulo. A temperatura de gelatinização está intimamente relacionada à proporção da região cristalina e quanto maior a cristalinidade do amido, maior a temperatura de gelatinização. A segunda transição endotérmica que aparece a 200 °C pode ser devida à fusão de cristalitos de amilopectina (ATHAWALE & LELE, 2000).

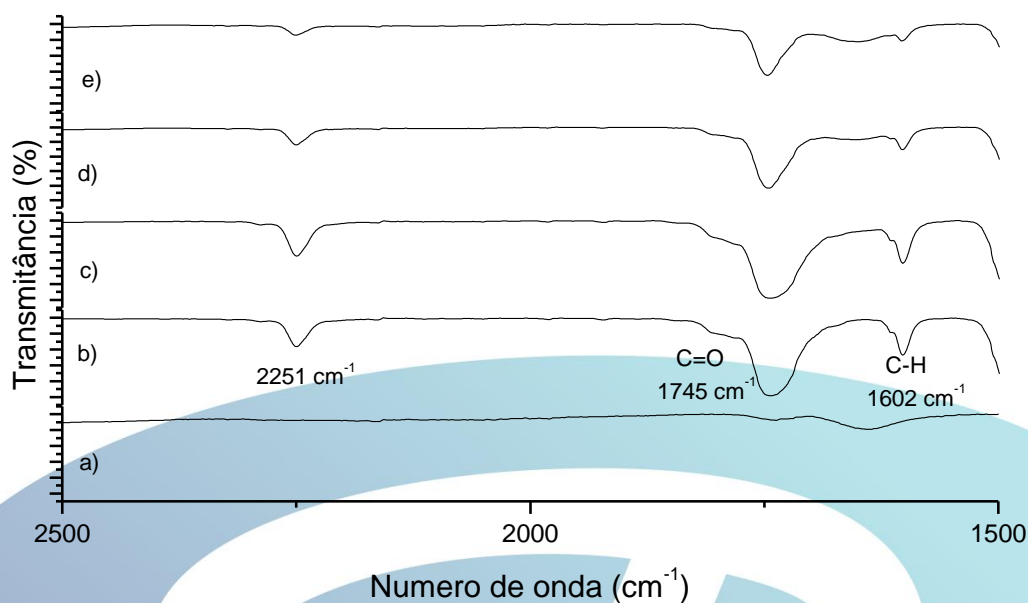
A espectroscopia vibracional na região do infravermelho tem sido amplamente utilizada para investigar interações entre fármacos e sistemas poliméricos no qual a droga se destina a ser amorfizada. A Figura 4 ilustra o espectro de infravermelho do AG onde são evidentes suas bandas características. As vibrações da ligação C-H ( $\nu_{C-C}$ : 800-1200  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{C-H}$ : 1300-1450  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C-H}$ : 2000-3400  $\text{cm}^{-1}$ ) estão presentes na estrutura de amido. Na faixa entre 900 e 1500  $\text{cm}^{-1}$  existem bandas que correspondem às vibrações das ligações C-O-C das unidades de anidroglicose (UAG) presentes nas moléculas de amilose e amilopectina, além de vibrações  $\nu_{CH_2-O}$ ,  $\nu_{CH_2}$  entre 1025-1150  $\text{cm}^{-1}$ , e  $\nu_{O-H}$  (1000-1475  $\text{cm}^{-1}$ ). Também se mostram os espectros de absorção na região de infravermelho das amostras preparadas e do EFV, os quais foram caracterizadas a fim de estudar as possíveis interações entre amido plastificado com a glicerina (AG/GLY) e o EFV.



**Figura 4** - Espectros vibracionais na região do infravermelho das formulações feitas com efavirenz e amido de gengibre plastificado a) AG, b) EFV, c) Compósito I - EFV/AG (1:1), d) Compósito II - EFV/AG (1:2), e) Compósito III - EFV/AG (1:4).

**Fonte:** Autores.

Na figura 5, os espectros vibracionais no infravermelho ilustram as bandas características atribuídas ao efavirenz: a  $2251\text{ cm}^{-1}$ , correspondente às vibrações de estiramentos da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$ , e a  $1745\text{ cm}^{-1}$ , (uma banda de maior intensidade), atribuída à vibração do grupo carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ). As bandas na região entre  $1263\text{ cm}^{-1}$  e  $1038\text{ cm}^{-1}$  são devidas à vibração do grupo  $\text{CF}_3$ . Isso indica a presença do efavirenz em associação à estrutura polimérica do amido. Não há novas bandas de absorção, o que é indicativo de que não ocorre formação ou degradação de ligações químicas entre os componentes utilizados.



**Figura 5** - Espectros vibracionais na região do infravermelho das formulações feitas com efavirenz e amido de gengibre plastificado na região compreendida entre 2500-1500  $\text{cm}^{-1}$ : a) AG, b) EFV, c) Compósito I, d) Compósito II e) Compósito III.

**Fonte:** Autores.

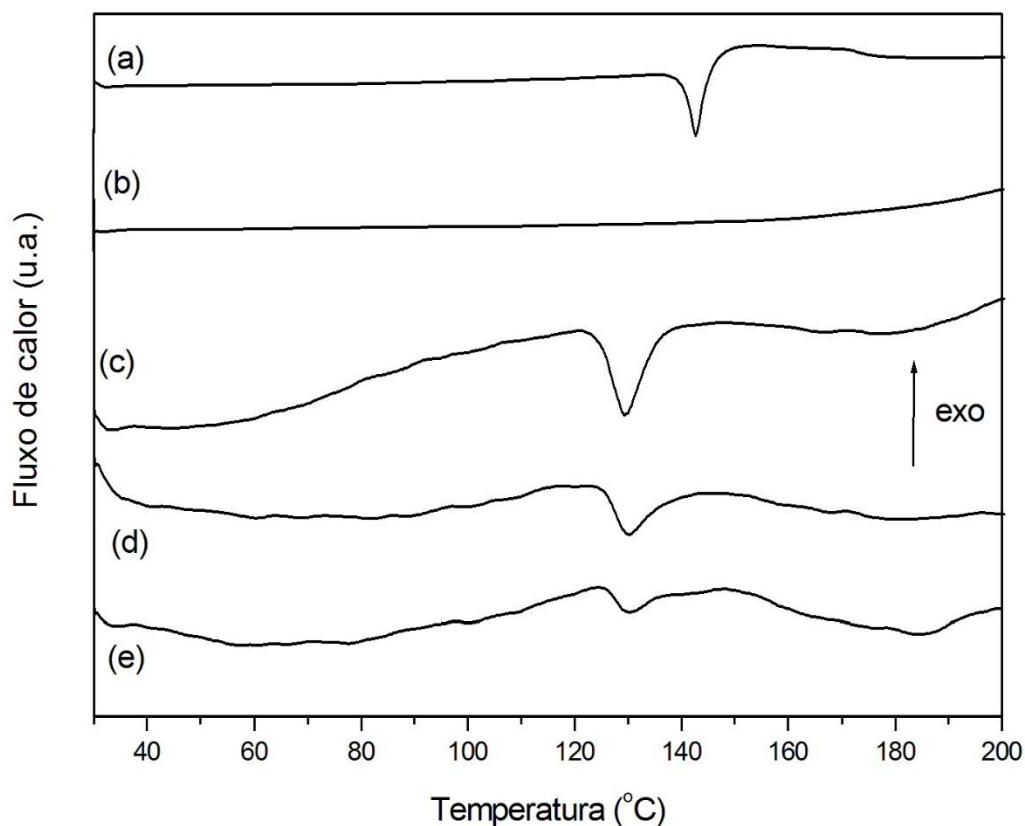
O comportamento térmico da mistura de Efavirenz e amido de gengibre (EFV/AG) foram investigados para estimar como as transições térmicas do efavirenz foram afetadas com a adição de amido. Na figura 6 e na Tabela 3 se apresentam as transições térmicas das formulações preparadas com amido gelificado com glicerina. As amostras controle preparadas sem glicerina não apresentaram mudanças significativas na temperatura de fusão do EFV (Figura S1 e Tabela S1 – material suplementar).

**Tabela 3** - Propriedades térmicas das formulações preparadas.

Amostra	$T_{f\ onset}$ °C	$T_f$ °C	$T_{f\ endset}$ °C	$\Delta_f H$ (J/g)	Drug <sub>RDC</sub> %
EFV	139,9	142,7	145,5	49	100
Compósito I	124,6	129,3	135,8	21	65
Compósito II	125,7	129,8	137,8	09	56
Compósito III	126,4	130,3	135,9	03	38

$T_{f\ onset}$ : temperatura de início,  $T_f$ : temperatura de pico de fusão,  $T_{f\ endset}$ : temperatura final,  $\Delta_f H$ : Entalpia de fusão, (%RDC): Porcentagem relativa do grau de cristalinidade do EFV.

**Fonte:** Autores.



**Figura 6** - Perfis DSC dos materiais de partida e das formulações preparadas: a) efavirenz (EFV), b) amido de gengibre (AG), c) Compósito I, d) Compósito II e) Compósito III.

**Fonte:** Autores.

O comportamento térmico do fármaco pode revelar uma ideia sobre sua cristalinidade. Comparando as propriedades térmicas do EFV puro com o das formulações preparadas, foi evidenciada uma diminuição no pico da temperatura de fusão do EFV em aproximadamente 10 °C em cada uma das amostras preparadas. Este efeito pode ser verificado com a  $T_{f\ onset}$  que tem uma diminuição drástica e indica onde começa a fusão dos menores cristalitos do EFV. A mudança do pico de fusão do EFV em direção a um valor mais baixo da temperatura pode indicar uma redução significativa na cristalinidade causada pela presença do gel de amido. Para verificar tal fato, foi calculado pela equação (1) o grau relativo de cristalinidade do efavirenz ( $\% RDC)_{EFV}$  nas formulações preparadas. Esta equação estima a relação entre o calor de fusão do medicamento calculado nas formulações e o calor de fusão do medicamento puro com a fração de EFV presente em cada amostra e é adequado para avaliar o poder de amorfização de amido no EFV. O grau relativo de cristalinidade do efavirenz ( $\% RDC)_{EFV}$  medido por DSC diminuiu com a simples mistura com amido de gengibre e glicerina. Valores de  $\Delta_f H$  mais baixos em relação ao EFV puro significa que seria necessário menos energia para iniciar a fusão dos

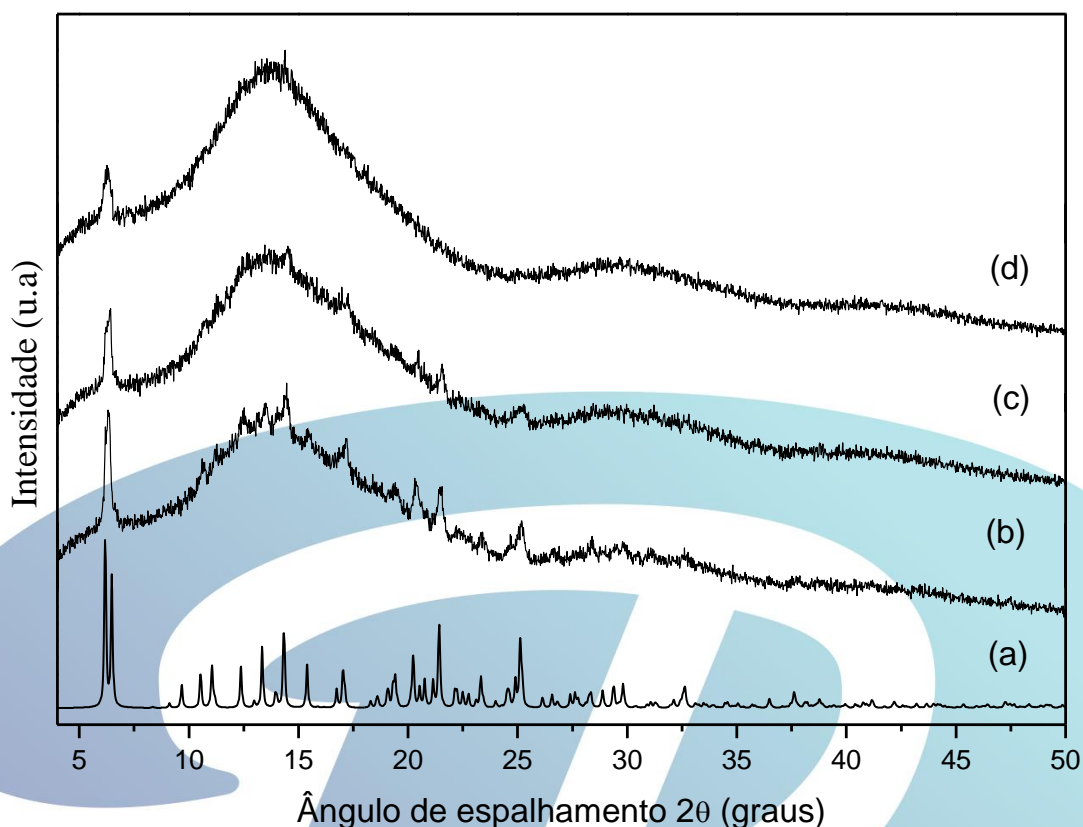
cristais de EFV. Isto sugere que a conversão para uma forma menos cristalina é pode ser facilitada pelo contato das partículas do fármaco e do amido. Essa diminuição na intensidade dos picos de fusão característica do EFV foi observada nas curvas DSC das amostras preparadas, como ilustrado na Figura 6.

As curvas térmicas do EFV são típicas de uma substância altamente cristalina; se caracterizam por um pico endotérmico muito agudo devido à fusão dos cristais de efavirenz a  $142,7\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\Delta_f H = 49\text{ J.g}^{-1}$ ). O efavirenz exibiu o pico endotérmico diferente em cada uma das amostras preparadas em relação ao ponto de fusão do fármaco puro. Foi observado um alargamento da curva endotérmica do fármaco, acompanhado pelo leve abaixamento de seu ponto de fusão e perda de cristalinidade (tabela 3). Além disso, as três curvas DSC mostram um pico endotérmico em torno de  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  devido à temperatura de gelatinização do amido. A gelatinização do amido é definida como uma transição que envolve a quebra da organização molecular dentro dos grânulos de amido após aquecimento.

As curvas TG (figuras S2-S4–material suplementar) mostram perda da água e decomposição com uma perda de massa com maior intensidade a  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Gomes e colaboradores (2013) reportaram que o processo de decomposição térmica do EFV ocorre em uma etapa de  $170\text{ a }267\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com uma perda de peso de  $91,8\%$ . Depois disso, há uma perda de peso de  $5\%$  devido ao processo de carbonização do fármaco.

A difração de raios X é um método útil para determinar a modificação do domínio cristalino do insumo farmacêutico ativo (IFA). Para identificar alterações na cristalinidade, uma análise de difração de raios X foi realizada em todas as amostras EFV/AG. Os padrões de difração são apresentados na Figura 7.





**Figura 7** - Padrões de difração do: a) EFV b) Compósito I - EFV/AG (1:1), c) Compósito II EFV/AG (1:2), d) Compósito III- EFV/AG (1:4).

**Fonte:** Autores.

O efavirenz possui a capacidade de apresentar mais de uma forma cristalina.<sup>5</sup> Verificou-se que as amostras apresentaram características cristalinas em seu padrão de difração correspondente à forma de polimorfo I. A diminuição da intensidade dos picos característicos de EFV foi observada nos padrões de difração das formulações. Isso confirma que a perda parcial da cristalinidade do EFV não é simplesmente causada durante o ciclo de aquecimento na análise térmica. Espera-se que polímeros como o amido com grandes cadeias reduzam a cristalinidade, restringindo a mobilidade do fármaco amorfo. No entanto, pode ser esperado algum grau de recristalização ao longo do tempo devido à natureza inerentemente instável da forma amorfa do fármaco.

## Conclusões

Este estudo demonstrou resultados interessantes na possível inibição do processo de cristalização do EFV por géis de amido. Observou-se a redução na cristalinidade do efavirenz

(EFV) em decorrência da sua incorporação na matriz polimérica do amido de gengibre, o que restringe a mobilidade do fármaco e impede sua cristalização. Tal resultado pode ter um potencial uso como um novo sistema para fármacos pouco solúveis em água, sendo aplicado como uma alternativa para incremento na solubilidade.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem aos auxílios fornecidos por FT Moraes e profa. EM Teixeira. Ao LEMAT/CUA/UFMT e ao LDRX-UFF pelo acesso às facilidades instrumentais para medidas de análises térmicas e difratométricas. Às agências CAPES e CNPq pelas bolsas e auxílios financeiros ao trabalho, em específico JALC Resende agradece ao CNPq pela bolsa de produtividade (311142/2017-6).

## **Referências**

ATHAWALE, V. D.; LELE, V. Syntheses and characterisation of graft copolymers of maize starch and methacrylonitrile. **Carbohydrate Polymers**, v. 41, n. 4, p. 407-416, 2000.

BRASÍLIA. 2019. **Farmacopéia da República Federativa do Brasil**. 6. ed. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 298/2019 e publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 14/08/2019.

BUILDERS, P. F.; ARHEWOH, M. I. Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery. **Starch-Stärke**, v. 68, n. 9-10, p. 864-873, 2016.

CHADHA, R.; ARORA, P.; SAINI, A.; SINGH JAIN, D. An insight into thermodynamic relationship between polymorphic forms of efavirenz. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 2, p. 234-251, 2012.

CHAUDHARI, P.; SONAWANE, R.; DEORE, P. Pelletization techniques: novel approach for drug delivery. **The Pharma Innovation Journal**, v. 6, n. 2, p. 03-10, 2007.

CHAUDHARI, S. P.; DUGAR, R. P. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 68-77, 2017.

DAS, S.; DAS, M. K. Synthesis and characterization of thiolated jackfruit seed starch as a colonic drug delivery carrier. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, v. 11, n. 3, p. 53-62, 2019.

FANDARUFF, C.; RAUBER, G. S.; ARAYA-SIBAJA, A. M.; PEREIRA, R. N.; DE CAMPOS, C. E. M.; ROCHA, H. V. A.; MONTE, G. A.; MALASPINA, T.; SILVA, M. A. S.; CUFFINI, S. L. Polymorphism of anti-HIV drug efavirenz: investigations on thermodynamic and dissolution properties. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 10, p. 4968-4975, 2014.

GOMES, E. C. de L.; MUSSEL, W. N.; RESENDE, J. M.; FIALHO, S. L.; BARBOSA, J.; YOSHIDA, M. I. Chemical interactions study of antiretroviral drugs efavirenz and lamivudine concerning the development of stable fixed-dose combination formulations for AIDS treatment. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 4, p. 573-579, 2013.

KIRAN, T.; SHASTRI, N.; RAMAKRISHNA, S.; SADANANDAM, M. Surface solid dispersion of glimepiride for enhancement of dissolution rate. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 3, p. 822-831, 2009.

LAWRENCE, X. Y.; CARLIN, A. S.; AMIDON, G. L.; HUSSAIN, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270, n. 1-2, p. 221-227, 2004.

LINARES-VELIZ, A. B.; JIMÉNEZ, J. C.; LÓPEZ, P.; DE GÁSCUE, B. R. Biodegradability study by FTIR and DSC of polymers films based on polypropylene and cassava starch. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 11, n. 2, p. 71-82, 2019.

MANKAR, S. D.; RACH, P. R. Solubility enhancement of poor water soluble drugs by solid dispersion: a review. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 8, n. 5, p. 44-49, 2018.

MARQUES, M. M.; REZENDE, C. A.; LIMA, G. C.; MARQUES, A. C.; PRADO, L. D.; LEAL, K. Z.; ROCHA, H. V. A.; FERREIRA, G. F.; RESENDE, J. A. L. C. New solid forms of efavirenz: synthesis, vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1137, n. 5, p. 476-484, 2017.

MURA, P.; MAESTRELLI, F.; CIRRI, M.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Differential scanning calorimetry as an analytical tool in the study of drug-cyclodextrin interactions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, n. 2, p. 635-646, 2003.

ODEKU, O. A. Potentials of tropical starches as pharmaceutical excipients: a review. **Starch/Stärke**, v. 65, n. 1-2, p. 89-106, 2013.

RAMOS, J. J. M.; PIEDADE, M. F. M.; DIOGO, H. P.; VICIOSA, M. T. Thermal behavior and slow relaxation dynamics in amorphous efavirenz: a study by DSC, XRPD, TSDC, and DRS. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 1254-1263, 2019.

RAVIKUMAR, K.; SRIDHAR, B. Molecular and crystal structure of efavirenz, a potent and specific inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase, and its monohydrate. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 515, n. 1, p. 190-198, 2009.

RAWLINSON, C. F.; WILLIAMS, A. C.; TIMMINS, P.; GRIMSEY, I. Polymer-mediated disruption of drug crystallinity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, n. 1, p. 42-48, 2007.

SAKEER, K.; ISPAS-SZABO, P.; MATEESCU, M. A. Self-stabilizing ampholytic starch excipients for sustained release of highly soluble drugs: the case study of metformin. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 7, p. 2658-2672, 2017.

SARFRAZ, R. M.; BASHIR, S.; MAHMOOD, A.; AHSAN, H.; RIAZ, H.; RAZA, H.; RASHID, Z.; RAZA, S. A.; ABRAR, M. A.; ABBAS, K.; YASMEEN, T.. Application of various polymers and polymers based techniques used to improve solubility of poorly water soluble drugs: a review. **Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research**, v. 74, n. 2, p. 347-356, 2017

TESTER, R. F.; KARKALAS, J.; QI, X. Starch-composition, fine structure and architecture. **Journal of Cereal Science**, v. 39, n. 2, p. 151-165, 2004.

VROUENRAETS, S. M.; WIT, F. W.; TONGEREN, J. V.; LANGE, J. M. Efavirenz: a review. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 8, n. 6, p. 851-871, 2007.

WU, C.; WANG, Z.; ZHI, Z.; JIANG, T.; ZHANG, J.; WANG, S. Development of biodegradable porous starch foam for improving oral delivery of poorly water soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1-2, p. 162-169, 2011.

ZAKERI-MILANI, P.; BARZEGAR-JALALI, M.; AZIMI, M.; VALIZADEH, H.. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 102-106, 2009.

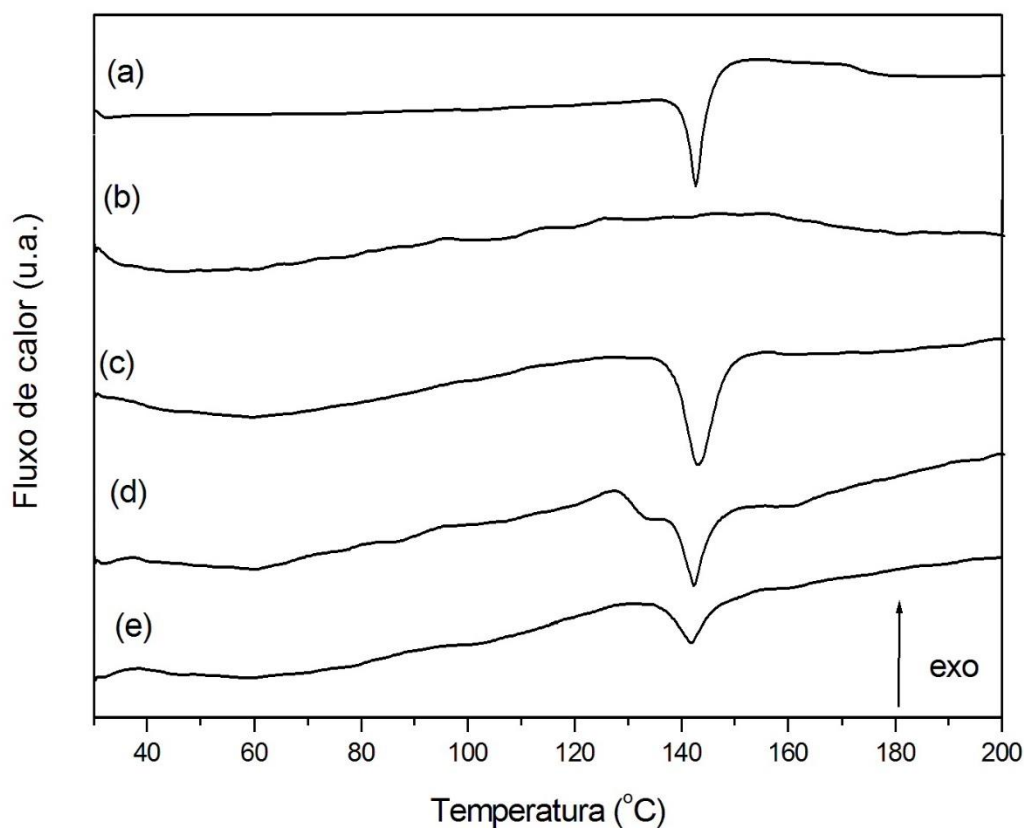
## Material Suplementar

**Tabela S1** - Propriedades térmicas das formulações preparadas com amido, sem uso de glicerina.

Amostra	$T_{f\ onset}$ °C	$T_f$ °C	$T_{f\ endset}$ °C	$\Delta_f H$ (J/g)
EFV:AG/GLY				
1:0	139,9	142,7	145,5	49
1:1	138,4	143,3	148,4	30
1:2	138,7	142,3	145,9	08
1:4	136,5	142,0	147,8	14

$T_{f\ onset}$ : temperatura de início,  $T_f$ : temperatura de pico de fusão,  $T_{f\ endset}$ : temperatura final,  $\Delta_f H$ : Entalpia de fusão, (%RDC): Porcentagem relativa do grau de cristalinidade do EFV.

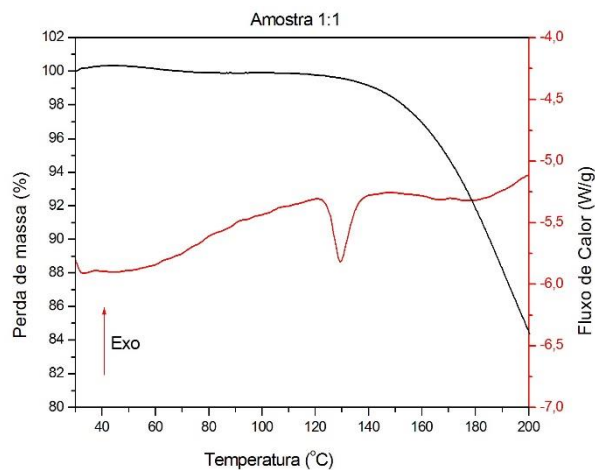
Fonte: Autores.



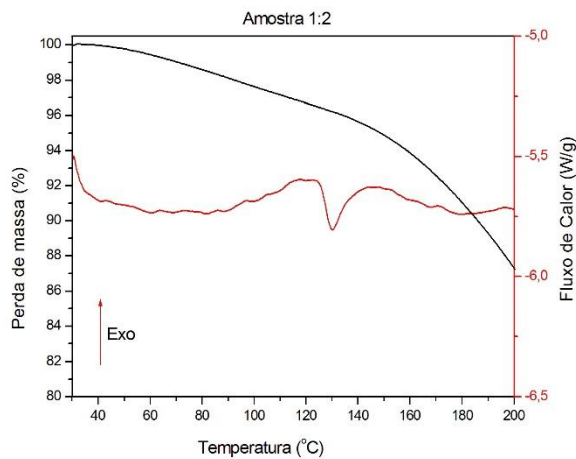
**Figura S1** - Perfis DSC dos materiais de partida e das formulações preparadas, sem uso de glicerina: a) efavirenz (EFV), b) amido de gengibre (AG), c) EFV/AG (1:1), d) EFV/AG (1:2) e EFV/AG (1:4).

Fonte: Autores.

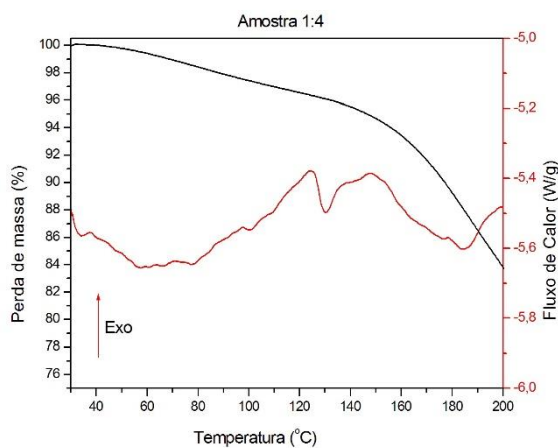




**Figura S2** - Curva TG/DSC do compósito I, preparada efavirenz/amido de gengibre e glicerina na proporção de 1:1.  
**Fonte:** Autores.



**Figura S3** - Curva TG/DSC do compósito II, preparada efavirenz/amido de gengibre e glicerina na proporção de 1:2.  
**Fonte:** Autores.



**Figura S4** - Curva TG/DSC do compósito I, preparada efavirenz/amido de gengibre e glicerina na proporção de 1:4.  
**Fonte:** Autores.