



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CINDY SIQUEIRA BRITTO AGUILERA

**DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO
BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E
POLÍMERO HIDROFÓBICO**

Recife

2020

CINDY SIQUEIRA BRITTO AGUILERA

**DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO
BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E
POLÍMERO HIDROFÓBICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Coorientadora: Profa. Dra. Larissa Araújo Rolim

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

A283d Aguilera, Cindy Siqueira Britto.
Desenvolvimento de forma farmacêutica para liberação bifásica do aciclovir utilizando hidróxido duplo lamelar e polímero hidrofóbico / Cindy Siqueira Britto Aguilera. – 2020.
94 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Pedro José Rolim Neto.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.
Inclui referências.

1. Aciclovir. 2. Herpes simples. 3. Vetorização de fármacos. I. Rolim Neto, Pedro José (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2021-188)

CINDY SIQUEIRA BRITTO AGUILERA

“DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO”

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Aprovada em: 04/09/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Danilo Augusto Ferreira Fontes (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Leslie Raphael de Moura Ferraz (Examinador Externo)
Universidade Maurício de Nassau

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me cobrir de bênçãos diárias e me conceder saúde e força sempre.

A toda minha família, por torcer e vibrar sempre com minhas conquistas, em especial, aos meus pais, Cássia e Omar, por lutarem sempre por minha educação e juntamente com Juju e Nati, me ensinarem o que é o amor.

A todos meus amigos, por estarem sempre comigo, eu tenho muita sorte! Nessa ocasião, quero agradecer e nomear duas amigas da minha rotina na universidade, Laysa e Adriana, obrigada por diariamente me apoiarem, me ouvirem e aconselharem sempre com tanto amor.

Ao meu Orientador Professor Pedro Rolim, por me dar a oportunidade e o suporte para o desenvolvimento desse trabalho, além de todos os dias me ensinar coisas que vou levar durante toda a vida. Ver o amor com que ele faz ciência, me inspira a querer fazer algo com tanto amor assim.

À família LTM, por deixar todos os meus dias mais felizes, com todas as conversas, brincadeiras e conhecimento compartilhado.

A todos os integrantes da Equipe HDL, em especial aos queridos, Laysa, Adriana e Danda, pois eles impulsionaram sempre esse trabalho, seja experimentalmente ou nas nossas discussões sobre o tema, esse trabalho é nosso.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite de participar deste momento especial, Prof^a. Dra. Rosali Silva, Prof^a. Dra. Elba Lúcia, Prof. Dr. Danilo Fontes e Prof. Dr. Leslie Ferraz.

Por fim, agradeço à **FACEPE**, pelo financiamento ofertado para a execução deste projeto. E ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências farmacêuticas**, pelos últimos 6 anos de formação.

RESUMO

O aciclovir (ACV) é o fármaco de escolha para o tratamento da Herpes simples. no entanto, apresenta limitações como baixa disponibilidade e meia-vida plasmática curta, sendo necessária a administração de várias doses diárias, aumentando a incidência de efeitos adversos e reduzindo a adesão dos pacientes ao tratamento. Como alternativa, têm-se buscado a utilização de sistemas capazes de modular a liberação do fármaco, de maneira gradual. Merecendo destaque os sistemas bifásicos, que se destinam à liberação do fármaco em diferentes etapas, uma imediata e a outra para a manutenção do efeito terapêutico. Os hidróxidos duplos lamelares (HDLs) vêm recebendo grande atenção no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, devido à capacidade que esse material apresenta, de intercalar na sua região interlamelar, ou adsorver em sua vasta área superficial, substâncias biologicamente ativas. A utilização de polímeros também vem sendo amplamente pensada quando se trata de carregamento de fármacos. Aliado a esses excipientes inteligentes estão os sistemas multiparticulados, como os *pellets* e grânulos, possibilitando diferentes tipos de liberação em uma única forma farmacêutica final. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver forma farmacêutica de liberação bifásica do ACV a partir de HDL e polímero hidrofóbico. Para isso, foi realizado, a síntese de HDL, e obtenção de sistemas HDL:ACV nas proporções 1:2; 1:1; 2:1 pelas técnicas de *spray-drying* e liofilização. Posteriormente, foram obtidos *pellets* a partir do sistema com melhor comportamento na modulação da dissolução, utilizando juntamente polímero etilcelulose no revestimento dos *pellets* a partir do leito fluidizado. A fim de obter também partículas de liberação imediata para serem adicionadas na formulação de liberação bifásica, foram obtidos grânulos com diferentes agentes desintegrantes. Foram realizados estudos de dissolução *in vitro* de todos os sistemas HDL:ACV e formas farmacêuticas obtidas. Dentre os vários resultados obtidos, destaca-se que o sistema 2:1, obtido por *spray-drying*, apresentou liberação de ACV de 85% após 90 minutos, enquanto o ACV puro apresenta essa taxa de liberação nos primeiros 15 minutos. Na obtenção dos *pellets*, os revestidos com etilcelulose a 5% otimizaram a liberação prolongada do ACV, atingindo cerca de 80 % de liberação em aproximadamente 21 horas. A junção de *pellets* revestidos a 5% com liberação prolongada e grânulos contendo croscarmelose para liberação imediata possibilitou o desenvolvimento de cápsulas com liberação bifásica do ACV, com taxas de liberação mais estável e modulada, visando possível melhora na biodisponibilidade e no esquema posológico do ACV.

Palavras-chave: aciclovir; herpes simples; vetorização de fármacos.

ABSTRACT

Acyclovir (ACV) is the first-choice drug for treating Herpes simplex. However, it has limitations such as low bioavailability and short plasma half-life, requiring the administration of several daily doses, which increases the incidence of adverse effects and reduces patient's compliance to treatment. As an alternative, the investigation of drug delivery systems capable of modulating the drug release gradually has been sought. Worthy of note are the biphasic systems, which are designed to release the drug in distinct steps, one immediately and the other to maintain the therapeutic concentration. Layered double hydroxides (LDH) have received great attention in the development of drug delivery systems, due to the ability of this material to intercalate biologically active substances in its interlamellar region, or to adsorb in its vast surface area. The use of polymers has also been widely considered when it comes to carrying drugs. Allied to these intelligent excipients are multiparticulate systems, such as pellets and granules, enabling different types of release in a single final dosage form. The present work aimed to develop a pharmaceutical form for biphasic release of ACV from HDL and a hydrophobic polymer. LDH was synthesized and LDH:acyclovir systems were obtained in 1:2; 1:1 and 2:1 proportions, respectively, by spray-drying and freeze-drying techniques. Later, pellets were obtained from the system with better release profiles, using ethylcellulose polymer for the coating of the pellets from the fluidized bed. Immediate release particles were obtained and added in the biphasic release formulation, where granules with different disintegrating agents were previously prepared. In vitro dissolution studies were carried with LDH:ACV systems alone and the final pharmaceutical dosage forms. Among the various results obtained, it was noteworthy that the 2:1 LDH:ACV system obtained by spray-drying showed 85% ACV release after 90 minutes, while pure ACV showed the same release in the first 15 minutes. Pellets coated with 5% ethylcellulose further prolonged ACV release, reaching 80% release in approximately 21 hours. The combination of 5% coated pellets with prolonged release and granules containing croscarmellose for immediate release enabled the development of capsules with biphasic ACV release, with more stable and modulated release rates, aiming at possible improvement in the bioavailability and in the ACV dosage schedule.

Keywords: acyclovir; herpes simplex; drug delivery system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática de um HSV.	17
Figura 2- Esquema representativo do mecanismo de ação do aciclovir.....	20
Figura 3- Estrutura molecular do ACV.	22
Figura 4- Ionização da molécula de ACV em diferentes pH.....	23
Figura 5- Representação esquemática da estrutura do HDL	24
Figura 6- Solubilidade aparente do Febufeno a partir de eFb, em comparação com Febufeno e mistura física (Fb+C) a pH 1.2, 4.5, e 6.8.....	27
Figura 7- Solubilidade aparente do FLUR, MgAl-Cl-HDL/FLUR e mistura física entre MgAl-Cl-HDL e FLUR.	28
Figura 8- Esquematização de equipamento spray-drier.	31
Figura 9- Tecnologias utilizadas na obtenção de sistemas multiparticulados	36
Figura 10- A) apresentação dos multiparticulados; B) diferentes associações de multiparticulados em cápsulas.	37
Figura 11- Tipos de aspersores: (a) top spray, (b) tangencial spray e (c) botton spray.....	42
Figura 12- Fluxograma geral para obtenção do HDL MgAl-Cl-HDL.	45
Figura 13- Aspectos macroscópicos dos materiais: A) HDL-SD; B) HDL-LIO.	52
Figura 14- Difrátogramas de HDL obtidos por spray-drying e liofilização.....	53
Figura 15- Espectros de infravermelho do MgAl-Cl-HDL obtidos por liofilização e spray-drying.....	54
Figura 16 - Curvas TG do HDL-SD e HDL-LIO.	55
Figura 17- a) Gráfico de tamanho de partícula por granulometria a laser do HDL-SD, b) HDL-LIO	56
Figura 18 - Micrografias: A) e B) HDL-SD; C) e D) HDL-LIO.....	58
Figura 19- Extensão da solubilidade do ACV.....	59
Figura 20- Difrátograma do ACV	61
Figura 21- Espectro de infravermelho do MgAl-Cl-HDL e do Aciclovir.....	61
Figura 22- Curvas TG do ACV	62
Figura 23- Gráfico de tamanho de partícula por granulometria a laser do ACV.	63
Figura 24- Curva média do ensaio de linearidade.	64
Figura 25- Espectro de infravermelho dos sistemas, A) Spray-drying e B) liofilização.....	65
Figura 26- Difrátograma do HDL, ACV e sistemas HDL:ACV obtidos por spray-drying.....	66
Figura 27- Difrátograma do HDL, ACV e sistemas HDL:ACV obtidos por liofilização.....	67

Figura 28- Curvas TG sistemas obtidos por spray-drying.....	68
Figura 29- Curvas TG sistemas obtidos por liofilização.	69
Figura 30- Micrografias: A) e B) HDL:ACV obtido por Spray-drying; C) HDL:ACV obtido por liofilização.	70
Figura 31- Perfis de liberação do ACV isolado e dos sistemas: A) liofilização B) spray-drying.....	72
Figura 32- Pellets sem revestimento (A), pellets com revestimento polimérico de etilcelulose (B) e grânulos com croscarmelose.	73
Figura 33- Perfil de liberação do ACV em <i>pellets</i> não-revestidos no pH 1,2.	74
Figura 34- Perfil de liberação do ACV dos <i>pellets</i> não-revestidos no pH 6,8.	75
Figura 35 - Perfis de liberação do ACV nos <i>pellets</i> revestidos com 2,5%, 5% e 10% de EC, em pH 1,2.....	75
Figura 36- Perfis de liberação do ACV nos <i>pellets</i> revestido com 2,5%, 5% e 10% de EC, em pH 6,8.	76
Figura 37- Perfis de liberação do ACV nos grânulos contendo croscarmelose, HDL e sem agente desintegrante, em pH 1,2.....	78
Figura 38- Forma farmacêutica cápsula contendo multiparticulados de liberação bifásica.....	79
Figura 39- Perfis de liberação do ACV no sistema bifásico contendo grânulos e pellets em pH 1,2.	79
Figura 40- Perfis de liberação do ACV no sistema bifásico contendo grânulos e <i>pellets</i> em pH 6,8.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Combinações de cátions divalentes com cátions trivalentes que produzem HDL ...	25
Tabela 2- Reagentes utilizados na pesquisa	44
Tabela 3- Formulação dos grânulos.....	48
Tabela 4- Perfil térmico das curvas de TG do HDL-SD e HDL-LIO	55
Tabela 5- Solubilidade do ACV em diferentes meios.	59
Tabela 6- Doseamento do ACV nos sistemas com HDL por espectrofotometria.	64
Tabela 7- Perfil térmico das curvas de TG do HDL-SD, ACV e Sistemas SD.....	69
Tabela 8- Perfil térmico das curvas de TG do HDL-LIO, ACV e Sistemas LIO.....	70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Cloreto de Alumínio Hexahidratado
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Cloreto de Magnésio Hexahidratado
ACV	Aciclovir
CMV	Citomegalovirus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRX	Difração de Raios X
DTA	Análise Térmica Diferencial
HCl	Ácido Clorídrico
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar
HDLs	Hidróxidos Duplos Lamelares
HSV	Virus Herpes Simplex
IV	Infravermelho
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MgAl-Cl-HDL	Hidróxido Duplo Lamelar de Magnésio e Alumínio com cloreto
RNA	Ácido Ribonucleico
TG	Termogravimetria
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UV	Ultravioleta
H_2O	Água
NaOH	Hidróxido de Sódio
HDL-SD	Hidróxido Duplo Lamelar seco por técnica de <i>Spray-drying</i>
HDL-LIO	Hidróxido Duplo Lamelar seco por técnica de Liofilização
SD	<i>Spray-drying</i>
LIO	Liofilização
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
TGI	Trato Gastrointestinal
AUC	Área sob a Curva
Log P	Coefficiente de Partição
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
URF	Umidade Residual Final
DTG	Derivada da Curva Termogravimétrica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mg	Miligrama
μL	Microlitros
®	Marca Registrada
g	Gramma
θ	Teta
°C	Graus Celsius
$\mu\text{g/mL}$	Micrograma por mililitro
mL	Mililitros
pH	Potencial hidrogeniônico
M	Molar
Å	Ângstrom
Al	Alumínio
Mg	Magnésio
Cl	Cloro
Cl ⁻	Cloreto
μm	Micrômetros
h	Horas
N	Nitrogênio
H	Hidrogênio
Ca	Cálcio
C	Carbono
Nm	Nanômetros
mg/mL	Miligramas por mililitros
Λ	Comprimento de onda
Rpm	Rotações por minuto
μHg	Micrômetros de Mercúrio
Mm	Milímetros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	HERPES SIMPLES	17
2.2	ACICLOVIR 19	
2.2.1	Aciclovir no tratamento da herpes simples	19
2.2.2	Propriedades da molécula de ACV	21
2.3	HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES	23
2.3.1	Aplicação de hidróxidos duplos lamelares na área farmacêutica	25
2.3.2	Promotor de solubilidade	26
2.3.3	Liberação de substâncias biologicamente ativas	28
2.4	TÉCNICAS DE SECAGEM NA OBTENÇÃO DE SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS	31
2.4.1	Spray-drying	31
2.4.2	Liofilização	33
2.5	LIBERAÇÃO BIFÁSICA DE FÁRMACOS	35
2.5.1	Sistemas multiparticulados	36
2.5.2	Pellets	38
2.5.3	Grânulos	40
2.5.4	Revestimento de sistemas multiparticulados	41
3	MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1	MATERIAL	44
3.2	MÉTODOS	44
3.2.1	Obtenção da matriz de MgAl-Cl-HDL por diferentes técnicas de secagem	44
3.2.2	Obtenção dos sistemas MgAl-Cl-HDL com o ACV	46
3.2.3	Obtenção de pellets utilizando sistema HDL:ACV	46
3.2.4	Obtenção de grânulos	47

3.2.5	Caracterização do ACV, HDL, sistemas HDL:ACV.....	48
3.2.6	Obtenção dos sistemas bifásicos	49
3.2.7	Concentração de saturação do fármaco cristalino	50
3.2.8	Estudo de Dissolução in vitro	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1	OBTENÇÃO DA MATRIZ DE MGAL-CL-HDL POR DIFERENTES TECNICAS DE SECAGEM.....	52
4.1.1	Difratometria de Raios-x.....	53
4.1.2	Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier.....	54
4.1.3	Análise termogravimétrica	55
4.1.4	Tamanho de partículas por granulometria a laser	56
4.1.5	Microscopia eletrônica de varredura.....	57
4.2	CARACTERIZAÇÃO DO ACV	59
4.2.1	Concentração de saturação do fármaco cristalino	59
4.2.2	Difratometria de Raios-X.....	61
4.2.3	Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier.....	61
4.2.4	Análise termogravimétrica	62
4.2.5	Tamanho de partículas por granulometria a laser	63
4.3	OBTENÇÃO DOS SISTEMAS MGAL-CL-HDL COM O ACV	63
4.3.1	Determinação da concentração de ACV nos sistemas.....	63
4.3.2	Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier.....	65
4.3.3	Difratometria de Raios-X.....	66
4.3.4	Análise termogravimétrica	68
4.3.5	Microscopia eletrônica de varredura.....	70
4.3.6	Estudo de dissolução dos sistemas HDL:ACV	71
4.4	OBTENÇÃO DOS GRANULOS E PELLETS	73
4.4.1	Estudo de dissolução dos pellets e grânulos	74
4.5	OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA BIFÁSICA	78
4.5.1	Estudo de dissolução da forma farmacêutica bifásica	79
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
5.1	PERSPECTIVAS	82
	REFERÊNCIAS	83

1 INTRODUÇÃO

Os vírus Herpes Simplex Vírus (HSV) tipo 1 e tipo 2 são agentes infecciosos humanos que afetam cerca de 60-95 % da população adulta mundial (CHAYAVICHITSILP et al., 2009). O HSV tipo 1 (HSV-1) é tipicamente transmitido de maneira não sexual durante a infância, e provoca lesões principalmente na mucosa bucal e orofaringe; enquanto o HSV tipo 2 (HSV-2) é quase sempre transmitido sexualmente e provoca lesões genitais. A infecção por esses vírus pode causar complicações como cegueira, encefalite, meningite e herpes neonatal (BRADLEY et al., 2014).

O Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) frequentemente utilizado para o tratamento de HSV é o aciclovir (ACV), um nucleosídeo sintético análogo da purina, que além de ser ativo contra o HSV, também tem atividade contra o Varicella Zoster Vírus (VVZ), vírus Epstein Barr (VEB) e Citomegalovirus (CMV). No entanto, o ACV possui baixa biodisponibilidade quando administrado pela via oral, cerca de 15-30%, devido a sua má absorção gastrointestinal, e uma meia-vida plasmática curta, de aproximadamente 3 horas, fazendo necessária a administração de doses elevadas, 5 a 6 vezes ao dia (SUSANTAKUMAR; GAUR; SHARMA, 2011). Esse esquema terapêutico é acompanhado por efeitos adversos tais como náusea, diarreia e dores de cabeça, além da diminuição da adesão ao tratamento pelos pacientes (PEDOTTI et al., 2015).

Como alternativa para tal inconveniente, têm-se buscado cada vez mais a utilização de sistemas capazes de modular a liberação do fármaco de maneira gradual, proporcionando diminuição da frequência de administração, menor flutuação na concentração plasmática do fármaco, menores efeitos colaterais e maior adesão ao tratamento (VILLANOVA et al., 2010). Dentre os tipos de liberação modificada existentes no âmbito farmacêutico, merece destaque o sistema bifásico, o qual se destina à liberação do fármaco em diferentes etapas, sendo uma de ação imediata e a outra para a manutenção do efeito terapêutico por um período, resultando em quebra dos longos efeitos posológicos e eliminando a administração repetida do fármaco (JHA et al., 2011).

Para a obtenção de um sistema de liberação específico, muitas vezes se faz necessária a utilização de excipientes inteligentes. Nesse contexto, os hidróxidos duplos lamelares (HDLs) vêm sendo utilizados pela capacidade que esses sólidos lamelares inorgânicos apresentam de intercalar ou adsorver em sua superfície substâncias biologicamente ativas (ALI et al., 2012), podendo obter um incremento de sua solubilidade, quando se tratar de substâncias hidrofóbicas

ou ser submetido a um processo de liberação sustentada, a partir da matriz do HDL (ALI et al., 2012; DEL-ARCO et al., 2010). Polímeros também podem ser utilizados na obtenção desses sistemas de liberação modificadas, devido às variedades de características físico-químicas desses excipientes, como matriz hidrofílica e hidrofóbica (NOBUSA, 2010).

Sistemas multiparticulados, também contribuem no desenvolvimento de formas farmacêuticas com liberação bifásica, uma vez que podem ser constituídas, por minicomprimidos, *pellets*, ou grânulos, em cápsulas, bicamadas ou multicamadas em comprimidos e materiais de preenchimento diferentes, com perfis de liberação distintos, combinando liberação rápida e lenta em um único medicamento (GULLAPALLI et al., 2017).

A obtenção tecnológica de um sistema multicomponente com um perfil de liberação bifásica para o fármaco ACV promove uma cinética de liberação modulada eficiente e que pode fornecer subsídios para o desenvolvimento de um medicamento capaz de facilitar o esquema terapêutico, incrementar a biodisponibilidade do fármaco e aumentar a adesão do tratamento pelos pacientes.

1.1 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são apresentados abaixo, subdivididos em objetivo geral e objetivos específicos.

1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver forma farmacêutica de liberação bifásica do fármaco antiviral aciclovir a partir de hidróxido duplo lamelar e polímero hidrofóbico.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar HDL a partir dos íons metálicos Mg^{2+} e Al^{3+} ;
- Avaliar a influência da secagem por liofilização e por *spray-drying* na obtenção de HDL;
- Obter sistemas HDL:ACV utilizando as técnicas de liofilização e *spray-drying*;

- Realizar caracterizações físico-químicas do ACV, HDL e dos sistemas obtidos através de diferentes técnicas analíticas;
- Formular grânulos e pellets contendo sistema HDL:ACV e polímero hidrofóbico;
- Obter cápsulas de ACV em sistema bifásico de liberação.
- Avaliar o perfil de dissolução do sistema HDL:ACV, grânulos, *pellets* e da forma farmacêutica bifásica, obtidos.

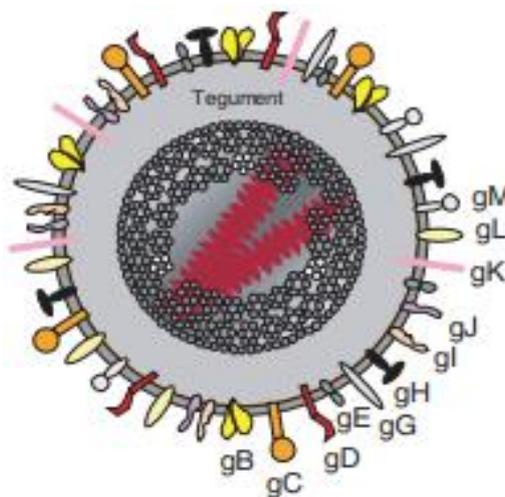
2 REFERENCIAL TEÓRICO

As bases que constituíram a fundamentação teórica estão sumarizadas a seguir na forma de um levantamento bibliográfico.

2.1 HERPES SIMPLES

Herpes simples é uma enfermidade viral, incurável, promovida pelo HSV (Figura 1), que contém uma relevante prevalência em países de diferentes continentes e um potencial de disseminação elevado, cujo quadro sintomatológico se manifesta em regiões como a pele, membranas mucosas, cérebro, região oro labial, genital e anorretal, e a partir das consequências físicas, podem ser acarretadas complicações na rotina dos indivíduos infectados (NADELMAN; NEWCOMER, 2000; KLEYMANN, 2003).

Figura 1-Representação esquemática de um HSV.



Fonte: KLEYMANN, 2003

O contágio pode ocorrer facilmente, o que está atrelado à capacidade de latência do vírus (NADELMAN; NEWCOMER, 2000). O processo infeccioso é iniciado a partir da infecção primária ou inicial, cuja propagação é resultado do contato interpessoal, através da exposição à pele ou regiões mucosas lesionadas, saliva e gotículas respiratórias de pessoas contaminadas,

que podem apresentar um quadro sintomático ou assintomático (NADELMAN; NEWCOMER, 2000; KLEYMANN, 2003; BEAUMAN, 2005; CHAYAVICHITSILP et al., 2009).

O HSV é subdividido em dois perfis antigênicos, o vírus humano tipo 1 (HSV 1) e o vírus humano tipo 2 (HSV 2) (ALONSO et al., 2012). O HSV 1 ocasiona eventos infecciosos que contém uma incidência crescente a partir do aumento gradual da idade (SMITH; ROBINSON, 2002). Caracterizado por promover quadros que apresentam uma baixa severidade, podendo chegar a um estado assintomático (ALONSO et al., 2012). Algumas manifestações como lesões na região labial e fácil em crianças imunodeficientes, quadros de encefalite herpética e queratoconjuntivite, podem surgir (ALONSO et al., 2012; GELLER et al., 2012).

O sorotipo HSV 2 é o principal agente causador de quadros herpéticos que acometem as regiões anorretal e genital. Sendo um fator predisponente para tal afecção, a presença de um histórico de doenças sexualmente transmissíveis (KLEYMANN, 2003; CLEMENS; FARHAT, 2010). Herpes genital é uma doença que pode ser adquirida através do contato com áreas lesionadas de pessoas contaminadas, ou, a partir de relações sexuais. E contém uma taxa elevada de reincidência por ano, cuja prevalência é de 10 a 60% na população mundial (WALD et al., 2000; BEAUMAN, 2005; GUPTA; WARREN; WALD, 2007). Tal patogenia pode acarretar complicações congênitas em mulheres grávidas, desencadeando desordens e uma taxa de morbimortalidade neonatal elevada (GARDELLA; HANDSFIELD; WHITLEY, 2008; CARVALHO; ANCHIETA; ROMANELLI, 2014).

O HSV 1 prevalece na população global com um percentual de 60 a 80%, entretanto essa porcentagem é distribuída segundo diferentes fatores, como o status socioeconômico, sendo 70 a 80% correspondente às pessoas mais carentes e 40 a 60% àquelas que apresentam melhores condições; a idade, que em países desenvolvidos a prevalência é de 20% aos cinco anos, e de 40 a 60% entre 20 e 40 anos, e no Brasil, de 1 a 4 anos é de 36% e acima de 45 anos é de 94,6%; e a etnia, que demonstra que 35% dos afetados são afro americanos e 18% são caucasianos americanos (WHITLEY; ROIZMAN, 2001; SMITH; ROBINSON, 2002; BENTLEY; BARANKIN; GUENTHER, 2003; COWAN et al., 2003; CUNNINGHAM et al., 2006; FATAHZADEH; SCHWARTZ, 2007; GELLER et al., 2012).

As taxas percentuais de ocorrências infecciosas por HSV 2 podem ser mensuradas a partir de parâmetros como a etnia, o sexo e a faixa etária, sendo observado que há uma maior prevalência em povos da África subsaariana e em regiões do continente central e sul americano. E que no Brasil, tais manifestações ocorrem mais na região norte do país e atingem indivíduos

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

que se encontram na adolescência e na fase adulto-jovem. Assim como em outros países, onde os níveis se elevam de 20 a 40% com a idade, tendo como público alvo as mulheres, que normalmente são mais afetadas do que o sexo masculino (KESSON, 2001; WHITLEY; ROIZMAN, 2001; SMITH; ROBINSON, 2002; CHAYAVICHITSILP et al., 2009; CLEMENS; FARHAT, 2010).

Diferentes técnicas podem ser utilizadas para a detecção do vírus herpes simples e, conseqüentemente, para fechar um diagnóstico. Considerando as diferenças e peculiaridades de cada método, que incluem sensibilidade, especificidade e o seu custo (GELLER et al., 2012). Ensaio como sorologia, cultura viral, *swab* com estudo citológico ou método de Tzanck, e Proteína C Reativa (PCR) representam os testes que podem ser realizados, de acordo com o quadro sintomatológico do indivíduo, das manifestações apresentadas e das condições ofertadas pelo laboratório de análises, em questão (GELLER et al., 2012).

2.2 ACICLOVIR

Diante das manifestações clínicas incômodas e indesejáveis ocasionadas pelo herpes simples, o tratamento com o ACV tornou-se uma terapêutica de escolha devido a atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra o vírus, apresentando um mecanismo de ação triplo que é bastante seletivo.

2.2.1 Aciclovir no tratamento da herpes simples

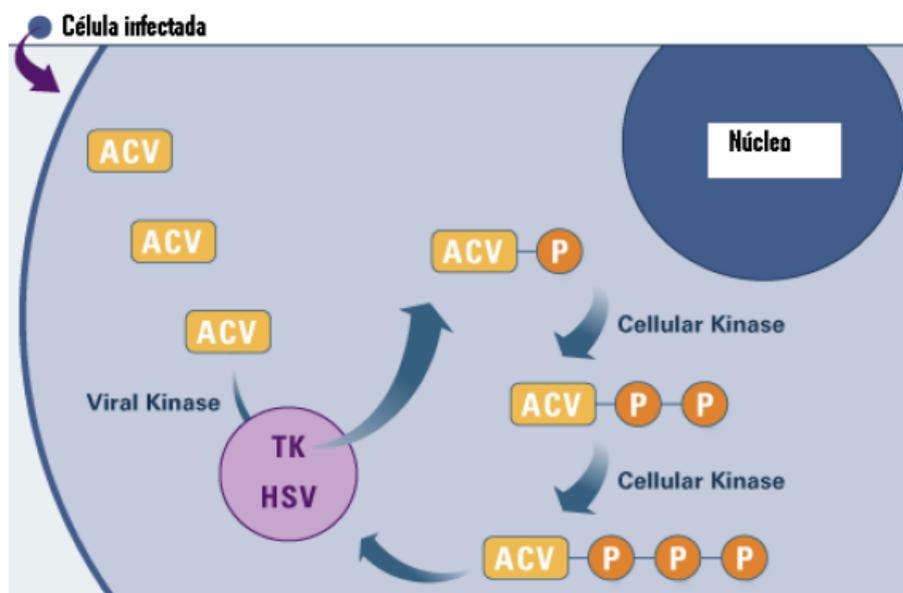
O aciclovir (ACV) (2-Amino-1,9-diidro-9-[(2-hidroxietoxi)metil]-6H-purin-6-ona), é um análogo do nucleosídeo guanosina, e é identificado como um pó cristalino, cuja coloração varia de branco para quase branco (STULZER, 2008; BRASIL, 2010a). O espectro de ação do fármaco abrange infecções promovidas pelo HSV e varicela zoster, de forma mais específica, apresentando uma baixa sensibilidade para o vírus Epstein-Barr, e um efeito reduzido contra o citomegalovírus (RANG et al., 2003). O ACV promove uma terapia mais eficiente em pacientes infectados com o vírus herpes simples, visto que sua sensibilidade é maior do que quando comparado com o vírus varicela zoster (RANG et al., 2003).

Os agentes antivirais, não-retrovirais, podem estabelecer mecanismos que bloqueiam a entrada do vírus na célula hospedeira. Assim como desencadear reações intracelulares, a partir

do processo de inibição enzimática, cuja atividade da enzima DNA polimerase, vital para a manutenção da estrutura viral, é comprometida (RANG et al., 2003).

O mecanismo de ação do fármaco ACV (Figura 2), consiste na inibição do processo de replicação viral (KESSON, 2001). A partir da enzima viral, timidinaquinase, que apresenta uma maior efetividade quando comparada a enzima celular, o ACV é convertido em monofosfato e por seguinte, em trifosfato de ACV, que é incorporado ao genoma viral e também age inibindo a enzima DNA polimerase do vírus, devido sua afinidade, que é cerca de trinta vezes maior em relação à enzima DNA polimerase celular. O que explica a atuação seletiva do fármaco sob o vírus (KESSON, 2001; RANG et al., 2003).

Figura 2- Esquema representativo do mecanismo de ação do ACV.



Fonte: STULZER, 2008

O esquema terapêutico com o ACV para o tratamento de infecções ocasionadas pelo HSV-1 e HSV-2 na pele e nas mucosas é feito através da administração de comprimidos associados ou não ao uso de formas farmacêuticas tópicas como cremes. Pode-se observar que as formulações mais comuns disponíveis no mercado contêm 200 mg e 400 mg do insumo ativo. O ACV é comumente utilizado como a forma de ácido livre em formas de dosagem sólidas, enquanto o sal de sódio é usado em formas de dosagem parentais.

O tratamento deve ser inicializado o mais cedo possível, de preferência logo após o início da infecção, na fase prodrômica ou logo assim que surgir os primeiros sinais e sintomas. Em adultos, deve ser realizada a administração de um comprimido de ACV 200 mg, cinco vezes ao dia, possuindo intervalos de aproximadamente 4 horas. Esse esquema, deve ser realizado AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

durante 5 dias, mas em casos de infecções iniciais sérias, esse período deve ser estendido. Indivíduos imunocomprometidos, como portadores de HIV/AIDS, transplantados ou pacientes com distúrbios da absorção intestinal, devem ser administrados comprimidos de 400 mg ou, pode-se considerar, em casos mais sérios, a administração intravenosa do fármaco (VAZZOLLER et al., 2016).

A administração oral do quimioterápico ACV é caracterizada por uma baixa absorção gastrointestinal, que equivale a vinte por cento do fármaco ministrado, condição que está atrelada à solubilidade aquosa, permeabilidade, e a presença de estruturas polimórficas, fatores que influenciam o parâmetro de biodisponibilidade, que é considerado baixo (RANG et al., 2003; ARNAL et al., 2008; SANKAR; JAIN, 2013; KAROLEWICZ et al., 2016).

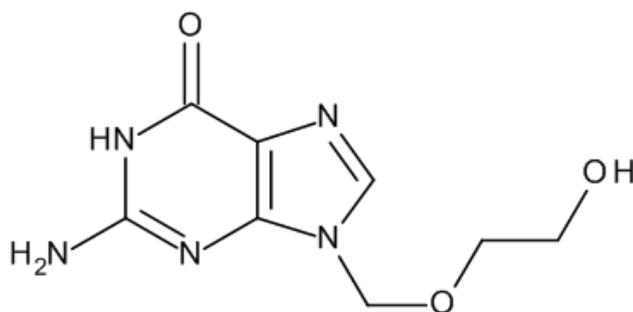
O fármaco alcança a concentração máxima dentro do prazo de uma a duas horas, porém para manutenção do efeito terapêutico é necessário realizar o equivalente a cinco administrações durante o dia, o que ocorre devido a meia vida plasmática de 2,5 a 3,3 horas, que é considerado baixo (RANG et al., 2003; SANKAR; JAIN, 2013). Tal periodicidade é um fator favorável ao surgimento de efeitos colaterais como dor de cabeça, náuseas, desconfortos abdominais com evacuações constantes e quadros de encefalopatia. Além de reduzir a eficácia do tratamento, a partir da seleção de cepas resistentes ao vírus (RANG et al., 2003; SANKAR; JAIN, 2013; KAROLEWICZ et al., 2016).

Devido à importância clínica do ACV, que pode ser demonstrada a partir do número crescente de pesquisas que vêm sendo realizadas, com o intuito de desenvolver novas formulações e formas de quantificação, diferentes abordagens são desenvolvidas objetivando driblar e melhorar as propriedades do fármaco que são terapêuticamente desvantajosas, como sua biodisponibilidade, a partir do incremento de solubilidade, e a frequência de administração, através de sistemas que prolongam a liberação e sua permanência no organismo (BARBOZA et al., 2010; SANKAR; JAIN, 2013).

2.2.2 Propriedades da molécula de ACV

O ACV apresenta fórmula molecular $C_8H_{11}N_5O_3$. Sua nomenclatura pela IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) é 2-amino 1,9 -dihidro-9-[(2-hidroxietoxi)metil]-6H-purina-6-ona (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura molecular do ACV.



Fonte: <https://www.selleckchem.com>

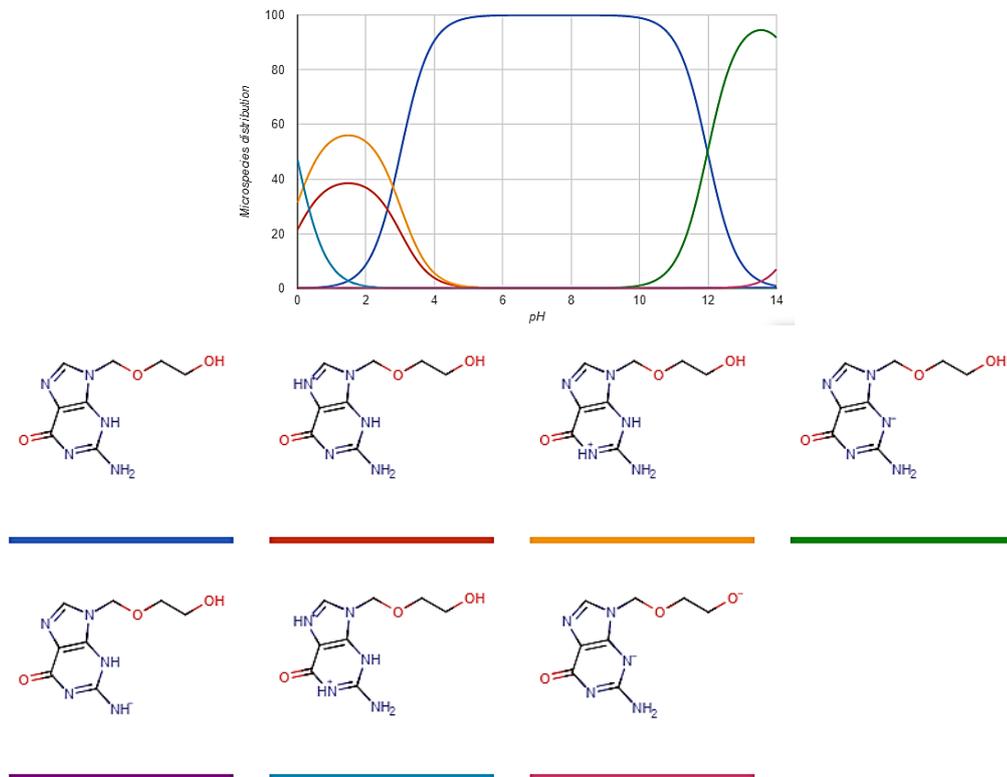
Apresenta-se como um pó cristalino branco, que funde em 256,5°C e possui absorção máxima na região do ultravioleta em $\lambda = 254$ nm com existência de um ombro inclinado em torno de $\lambda = 274$ nm. O fármaco também apresenta coeficiente de partição (log P) em n-octanol a 25 °C de -1,59.

Em diferentes Farmacopeias incluindo a Farmacopeia Brasileira (2010), o fármaco é ligeiramente solúvel em água, apresentando valores de solubilidade que variam de 1,2 a 1,6 mg/mL a temperatura ambiente. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos e, facilmente solúvel em dimetilsulfóxido e muito pouco solúvel em etanol.

O ACV é uma molécula hidrofílica e anfótera, com duas constante de ionização: 9,2 (básica) e 2,2 (ácida), assim, dependendo do pH da dispersão que o ativo se encontra, ele pode agir como ácido ou base fraca. Na figura 4 pode-se observar a distribuição em percentagem de microespécies de ACV (ionização) em diferentes valores de pH. A acidez do composto é proveniente da protonação do oxigênio ligado ao N1 do anel pirimidínico, enquanto suas propriedades básicas estão em função do N9 do anel imidazólico (RHEIN, 2013).

No geral, os IFAs (Insumos Farmacêuticos Ativo) podem existir em várias formas sólidas, tais como polimorfos e formas amorfas de composto puro, hidratos, solvatos, sais e cocristais. A flexibilidade conformacional e a ligação de hidrogênio são consideradas fatores que influenciam a habilidade de uma molécula em formar polimorfos (WANG et al., 2017). O ACV, por possuir capacidade de existir em múltiplas redes de pontes de hidrogênio e por sua cadeia lateral ser flexível, demonstra fatores importantes da existência das múltiplas formas sólidas. Essas diferentes formas podem exibir diferentes propriedades, como solubilidade, estabilidade química e física, e biodisponibilidade.

Figura 4 - Ionização da molécula de ACV em diferentes pH.



Fonte: chemicalize.org (2019)

Lutker e colaboradores (2011) demonstraram que o ACV exibe, no mínimo, duas formas anidras estáveis sob condições ambientais, duas formas que não existem sob condições ambientais e dois hidratos. E estudos anteriores produziram a estrutura cristalina da forma comercial, um hidrato de ACV/água 3:2 (BIRNBAUM et al., 1984).

Em relação a estabilidade do ACV, Rhein (2013) realizou estudo de degradação forçada em ambiente ácido, alcalino, neutro, oxidativo, térmico, úmido e na presença de luz. Em ambiente ácido (HCl 0,5M), após 12 dias em temperatura ambiente, foi observado decaimento de 30% do teor do fármaco com formação de produto de degradação; em ambiente alcalino (NaOH 1M), úmido e na presença de luz não foi observado diminuição do teor do ACV, mostrando-se estável após 14 dias em temperatura ambiente.

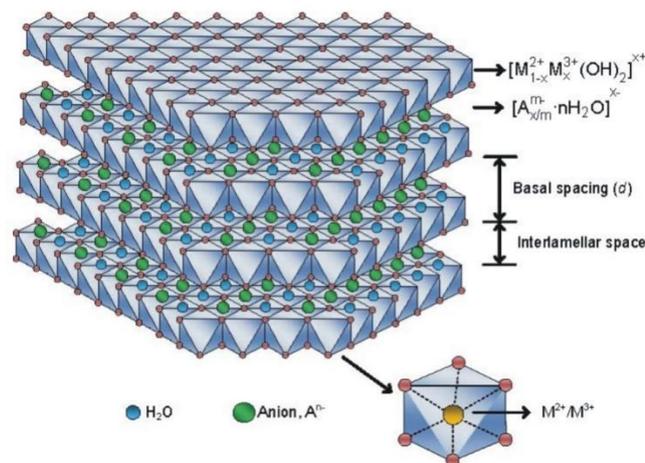
2.3 HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES

Os HDL possuem uma formulação genérica do tipo $[M^{+2}_{1-x}M^{+3}_x(OH)_2]^{x+}(A^{m-})_{x/m}.nH_2O$, onde M^{+3} e M^{+2} representam cátions metálicos tri e divalentes, respectivamente, passíveis de ocuparem sítios octaédricos (Figura 5); e A^{m-} representa um ânion de compensação e X AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

representando a razão molar. Nesses compostos, o cátion trivalente substitui isomorficamente um cátion divalente da estrutura do hidróxido, criando cargas residuais que são compensadas com a intercalação de ânions hidratados (SUAREZ et al., 2004; CONCEIÇÃO et al., 2007;).

Os diferentes octaedros compartilham lados para formar uma camada plana e infinita (WYPYCH, ARÍZAGA, 2005). As camadas são empilhadas umas sobre as outras, formando multicamadas que são mantidas unidas através de interações do tipo ligações de hidrogênio (WYPYCH et al., 2008). Estas lamelas para serem estabilizadas necessitam da presença de ânions de compensação interlamelares para manter a eletroneutralidade (IIIÁIK, et al., 2008). Nesse caso além das ligações de hidrogênio, existem principalmente atrações eletrostáticas entre as lamelas e os ânions de compensação interlamelares (ZHU, et al., 2008).

Figura 5- Representação esquemática da estrutura do HDL



Fonte: TRONTO et al., 2013

Várias combinações entre cátions di e trivalentes são utilizadas para a síntese de HDL, por diferentes autores variando também os métodos de síntese. Os cátions metálicos utilizados para estas sínteses de HDL devem possuir coordenação octaédrica e raio iônico na faixa de 0,50 – 0,74 Å, para que ocorra a formação da estrutura, semelhante á hidrotalcita natural, a brucita. (SUAREZ et al., 2004; CONCEIÇÃO et al., 2007).

A partir da fórmula geral, podem-se prever diversas combinações de cátions que podem formar HDL (Tabela 1), sendo de extrema importância associar cátions com valores de raio iônico próximos. (LIU, et al., 2006; SUN, et al., 2008).

Tabela 1- Combinações de cátions divalentes com cátions trivalentes que produzem HDL

M²⁺	Mg	Ni	Zn	Cu	Co	Mn	Fe	Ca
M³⁺								
Al	X	X	X	X	X	X	X	X
Fe	X	X					X	
Cr	X	X	X	X				
Co		X			X			
Mn						X		
Ni		X						
Sc	X							
Ga							X	

Fonte: LIU et al., 2006; SUN, et al., 2008.

Na preparação do HDL, um fator de grande importância é a capacidade de estabilização da estrutura lamelar pelo ânion interlamelar. Quanto maior a capacidade de estabilização mais facilmente o HDL se formará. Não existem limitações para a intercalação de inúmeras espécies de natureza aniônica que podem compensar as cargas positivas geradas pela substituição dos cátions das lamelas. Como exemplo destes ânions, têm-se os haletos (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), os oxo-ânions (CO_3^{2-} , NO_3^- , SO_4^{2-} , Cr_4^{2-}), ânions complexos ($[Fe(CN)_6]^{4-}$, $[NiCl_4]^{2-}$), polioxo-metalatos ($V_{10}O_{28}^{6-}$, $Mo_7O_{24}^{6-}$), ânions orgânicos (carboxilatos, oxálico, succinico, porfirinas) etc (CONCEIÇÃO et al., 2007). As reações de intercalação são, usualmente, reversíveis e são também transformações pseudomórficas, uma vez que a integridade da estrutura cristalina “hospedeira” é mantida. (COELHO et al., 2007).

2.3.1 Aplicação de hidróxidos duplos lamelares na área farmacêutica

Os HDL são sólidos lamelares inorgânicos utilizados nas ciências química e farmacêutica como catalisadores (BRITO *et al.*, 2009), agentes adsorventes (PSHINKO, 2013), estabilizadores de fármacos e polímeros (MAI, YU, 2006; LEROUX et al., 2004), moduladores

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

de liberação de substâncias biologicamente ativas (AMBROGI et al., 2001; YANG, 2003; GUNAWAN et al., 2008) entre outras. Um dos principais métodos de interação entre moléculas orgânicas e os HDL, é através da troca de iônica, onde íons interlamelares do HDL são trocados por moléculas captadas do ambiente. Esse fenômeno é denominado intercalação, e pode ser utilizado com diferentes finalidades, entre elas deionização de água, processos biológicos e enzimáticos, despoluição de afluentes, operações farmacêuticas, entre outras (TONGLAIROUM et al., 2014). Outras formas importantes de interação dos HDL com substâncias orgânicas são através de pontes de hidrogênio e atração eletrostática, exercidas pelas hidroxilas presentes na superfície do material (TAKAHASHI et al., 1991).

As propriedades dos HDL podem ser combinadas com as propriedades do composto intercalado, resultando em um híbrido no qual a estabilidade térmica, química, fotoquímica entre outras, podem ser substancialmente elevadas comparadas às do composto livre (ALI et al., 2012a; ZHAO et al., 2015). Em adição, o material intercalado pode ser submetido a um processo de liberação sustentada, a partir da matriz do HDL; ou obter um incremento de sua solubilidade, quando se tratar de substâncias hidrofóbicas (ALI et al., 2012a; DEL-ARCO et al., 2010).

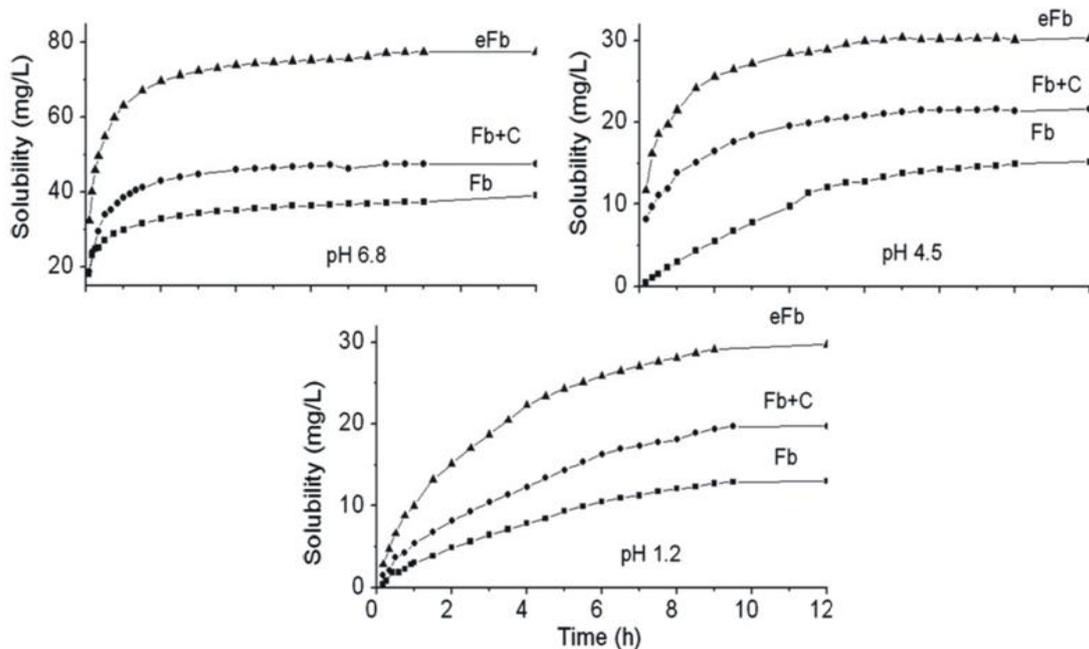
Essas propriedades permitem que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontado como promissor para uso como suporte para o armazenamento e a liberação sustentada da substância intercalada, que pode ser fármacos, reguladores de crescimento vegetal, porfirinas para uso em terapia fotodinâmica, aminoácidos, vitaminas, herbicidas, ou mesmo a molécula de DNA em procedimentos de terapia gênica (CUNHA, 2010).

2.3.2 Promotor de solubilidade

O aumento da solubilidade aquosa de fármacos, pouco solúveis em meio aquoso, é um dos fatores importantes para a melhoria da absorção e a obtenção de uma biodisponibilidade oral adequada (JAGDALE *et al.*, 2012).

Del-Arco e colaboradores (2010) estudaram o incremento da solubilidade do anti-inflamatório não-esteroidal fenbufeno (Fb) quando intercalado, por troca iônica, com MgAl-CI-HDL (eFb) e quando sujeito a uma mistura física com MagAl-CO₂-HDL (Fb+C) (figura 6). O estudo foi realizado em três condições de pH diferentes (1.2, 4.5 e 6.8).

Figura 6-Solubilidade aparente do Febufeno a partir de eFb, em comparação com Febufeno e mistura física (Fb+C) a pH 1.2, 4.5, e 6.8

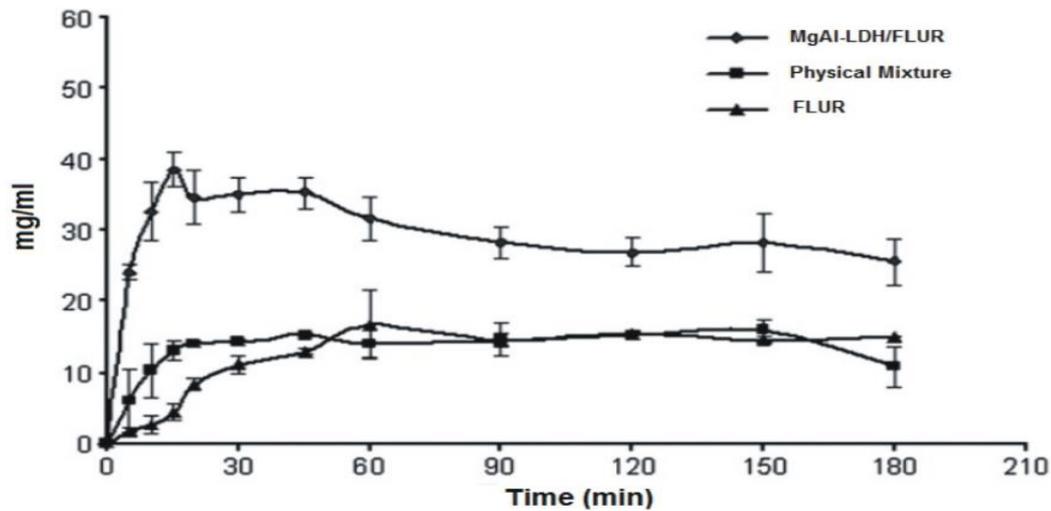


Fonte: Del-Arco et al., 2010.

A intercalação do Fb na matriz MgAl-Cl-HDL resultou num aumento da solubilidade de 128%, 99% e 98% a um pH de 1,2, 4,5, e 6,8, respectivamente. A mistura física Fb+C aumentou a solubilidade em 51%, 62%, e 21% a um pH de 1,2, 4,5, e 6,8, respectivamente. Os resultados, independentemente do valor de pH, mostraram que a presença do HDL aumenta a solubilidade do fármaco, quando comparado à solubilidade do mesmo puro.

Perioli e colaboradores (2011) intercalaram o anti-inflamatório flurbiprofeno (FLUR) em MgAl-Cl-HDL, a fim de observar a ação da intercalação sobre a solubilidade do fármaco num meio gástrico (pH 1,2), como visto na figura 7. O FLUR possui baixa solubilidade aquosa, e é pertencente à classe II do sistema de classificação biofarmacêutico. O mesmo, ao ser intercalado em MgAl-Cl-HDL apresentou um aumento expressivo de solubilidade em meio aquoso. Após 15 minutos de teste, a concentração de fármaco livre no meio de dissolução foi de 4,46 mg/L, enquanto a concentração do FLUR intercalado em MgAl-Cl-HDL foi de 38,51 mg/L. Este incremento de solubilidade foi atribuído à perda de cristalinidade do fármaco quando associada ao MgAl-Cl-HDL, fazendo com que esse material amorfo obtivesse uma maior solubilidade que o mesmo na forma cristalina (figura 7).

Figura 7--Solubilidade aparente do FLUR, MgAl-CI-HDL/FLUR e mistura física entre MgAl-CI-HDL e FLUR.



Fonte: Perioli et al., 2011.

2.3.3 Liberação de substâncias biologicamente ativas

Os HDLs apresentam propriedades promissoras para serem utilizados como carreadores de fármacos, pois possuem baixa toxicidade, alta biocompatibilidade, alta capacidade de inserção de espécies iônicas, extensa área superficial disponível para adsorção, podem promover aumento da estabilidade das espécies inseridas e promoção de sua liberação prolongada (CUNHA et al., 2010).

Esses materiais são capazes de incorporar espécies negativas na região interlamelar de modo a neutralizar as cargas positivas das lamelas, através do mecanismo de troca iônica com o ânion interlamelar; além da capacidade de adsorção de materiais não iônicos e carregados positivamente, através de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio formadas através das hidroxilas presentes na sua porção superficial (TAKASHI et al., 1991).

Uma das principais aplicações do HDL no campo farmacêutico é como matriz de liberação de fármacos. O material intercalado poderá sofrer um processo de liberação sustentada, decorrente da dissolução da matriz lamelar em função do ataque ácido ou de uma reação de troca iônica. Sendo os HDL compostos básicos, estes se dissolvem rapidamente a baixos valores de pH, mas a sua dissolução reduz-se consideravelmente para valores de pH mais elevados, permitindo a liberação lenta dos fármacos (WEI, et al., 2004; AMBROGI et al., 2002).

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

Quando o sistema composto por HDL e o fármaco intercalado, encontra-se rodeado por ambiente intestinal a pH 6,8-7,5, a estruturação lamelar onde está presente a substância ativa aniônica, anteriormente imobilizada, funciona como matriz de liberação, onde acontece troca iônica entre o produto intercalado e os íons fosfatos, os hidróxidos, carbonatos presentes no meio intestinal (COSTANTINO et al., 2008).

Os sistemas de liberação controlada de fármacos permitem aplicações relevantes para medicamentos com baixa meia-vida e terapêutica crônica, permitem que uma dosagem efetiva permaneça na corrente sanguínea por um intervalo de tempo maior (GUNAWAN & XU, 2008), esta estratégia, de fato, pode permitir a redução das administrações diárias, além dos efeitos colaterais, aumento a adesão do paciente ao tratamento (COSTANTINO et al., 2008).

Ali e colaboradores (2012a), utilizaram o fármaco cetirizina, para estudos de intercalação e liberação em Zn-Al-HDL e Mg-Al-HDL. As proporções de fármaco intercalado foram de 0,57/1 e 0,61/1 (fármaco/HDL) para o Zn-Al-HDL e Mg-Al-HDL respectivamente. No estudo de liberação, foi observado que o Mg-Al-HDL foi a matriz que proporcionou uma melhor taxa de liberação do fármaco, assim como um melhor perfil de liberação sustentada em relação ao Zn-Al-HDL. Sob meio de dissolução simulando as condições do intestino delgado, com pH 7,4; as misturas físicas realizadas com a cetirizina e o Mg-Al-HDL, liberaram todo o fármaco em torno de 5 minutos.

A taxa de liberação a partir do Mg-Al-HDL apresentou-se mais controlada que a do Zn-Al-HDL, obtendo uma liberação de 96,3% em 2980 min, frente a 95,6% em 600 minutos para o Zn-Al-HDL a pH 7,4. Este tempo bastante elevado para liberação da cetirizina a partir da matriz do Mg-Al-HDL, deve-se ao fato que a densidade de carga do Mg-Al-HDL é maior que a do Zn-Al-HDL; fazendo com que o fármaco permaneça mais fortemente ligado às suas lamelas (ALI et al., 2012a).

Barahuie e colaboradores (2014) desenvolveram sistemas de Zn-Al-HDL e o fármaco anticancerígeno ácido clorogênico (CA), através de duas metodologias diferentes, troca iônica nomeado e coprecipitação, obtendo os sistemas nomeados de CZAE e CZAC, respectivamente.

Os perfis de liberação do fármaco através de CZAE, CZAC e a mistura física de CA com HDL, foram avaliadas em soluções a pH 7,4 e 4,8. A mistura física não apresentou quaisquer efeito de liberação prolongada nos meios testados, o CA puro foi libertado rapidamente e completamente aos 91 e 158 minutos em pH 4,8 e 7,4, respectivamente.

Os sistemas CZAE e CZAC apresentaram liberação mais lenta do fármaco em pH 7,4, quando comparado com a mistura física e fármaco puro, o que indica que ambos os sistemas

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

foram capazes de promover a liberação prolongada do fármaco. Este efeito pode ocorrer devido à atração eletrostática entre os ânions do CA e as lamelas do HDL. Os perfis de liberação do CA intercalados no HDL, em pH 4,8, apresentaram uma liberação rápida dentro do primeiro 240 min (69% e a liberação de 64% para CZAE e CZAC, respectivamente) que podem ser explicados devido à dissolução parcial das lamelas do Zn-Al-HDL, em meio ácido.

Xia e colaboradores (2008) obtiveram sistemas de liberação prolongada dos fármacos anti-hipertensivos, enalapril, lisinopril, captopril e Ramipril, através da intercalação dessas substâncias em HDL. Os perfis de liberação dos fármacos isolados e dos sistemas obtidos foram avaliados em pH 4,25 e 7,45. Todos os fármacos quando avaliados isoladamente foram liberados rapidamente, mais de 75% a partir dos 12 minutos.

No entanto, todos os anti-hipertensivos intercalados em HDL apresentaram uma liberação gradual, em ambos os meios avaliados. No meio ácido, a primeira alíquota revelou uma grande quantidade do princípio ativo, o qual o autor relacionou ao efeito de rebentamento, que ocorre devido à liberação dos ânions do fármaco adsorvido na superfície do HDL, subsequentemente, com o ataque ácido, há uma desestruturação das lamelas e os fármacos anti-hipertensivos intercalados são libertados. A destruição das camadas aumenta o pH da solução, devido à liberação de grupos hidroxilo a partir das camadas. Posteriormente, o aumento nos valores de pH faz com que comece a ocorrer uma sustentação na liberação, atingindo a liberação total dos fármacos em até 92 minutos.

Em pH 7,45 a liberação dos fármacos também foi muito rápida durante os primeiros 7 min, com a liberação primeiramente dos princípios ativos adsorvidos na superfície do HDL. No entanto, posteriormente a liberação tornou-se mais lenta e sustentada em comparação com a que ocorreu em pH 4,25, com liberação total em até 232, 232, 172 e 192 min para os sistemas formados entre o HDL e enalapril, lisinopril, captopril e ramipril respectivamente.

Bonina e colaboradores (2008), ao compararem os diferentes sistemas obtidos entre o fármaco diclofenaco e HDL, observou que o HDL após tratamento térmico à 500°C promoveu maior adsorção do fármaco, possivelmente pelo tamanho de poros elevado, como também evidenciou que a solução etanólica sem a presença de água utilizada durante a incorporação favorece a adsorção, possivelmente porque em solução aquosa, a presença de ânions OH⁻ competem com ânion diclofenaco no processo de adsorção.

No mesmo estudo, também foram realizados testes de permeação utilizando células de Franz, e o sistema obtido através do HDL sem tratamento térmico, apesar de sua

adsorção menos elevada, se mostrou mais eficiente e com melhor perfil de permeação, sendo mais adequado para a formulação tópica pretendida.

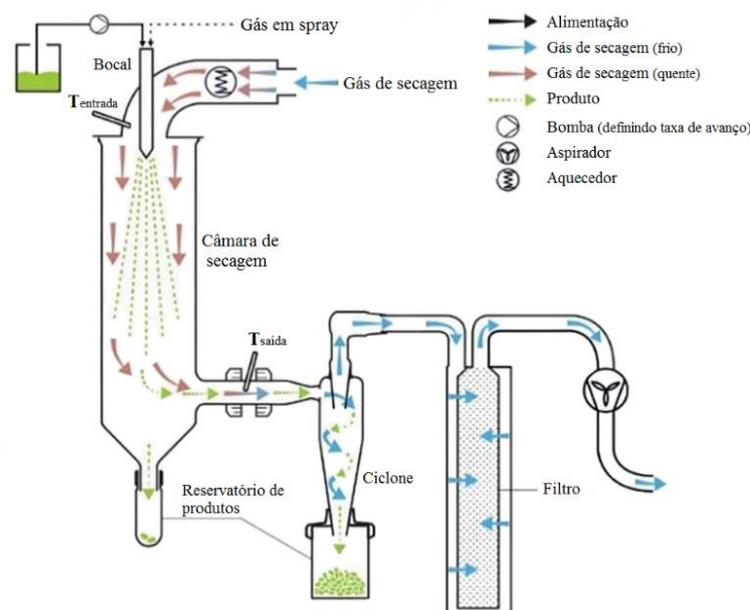
2.4 TÉCNICAS DE SECAGEM NA OBTENÇÃO DE SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS

A operação de secagem é uma das mais antigas e comuns no meio industrial, ao mesmo tempo em que é complexa, uma vez que envolve a simultânea transferência de calor e massa. Ao longo dos anos, certas tecnologias deixaram de ter objetivo único de secagem e passaram a ser requeridas devido as mudanças que provocavam nos materiais, alterando morfologia, densidade, tamanho das partículas entre outras propriedades físicas (ALTAMIMI et al., 2017; POOZESH et al., 2019).

2.4.1 *Spray-drying*

Spray-drying é um processo que consiste na secagem por pulverização de uma solução, suspensão ou emulsão em um pó seco, sendo altamente empregada pelas indústrias de alimento, medicamento e química (SCHUCK et al., 2016). O processo de secagem basicamente envolve quatro etapas (Figura 8) aquecimento do gás de secagem; 2) geração de gotículas; 3) secagem das gotículas e (4) coleta de partículas (ARPAGAUS et al., 2017).

Figura 8- Esquematização de equipamento *spray-drier*.



Fonte: ARPAGAUS et al., 2017 (adaptado)

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

O equipamento permite uma rápida evaporação do solvente e, desta forma, a temperatura das gotículas pode ser mantida abaixo da temperatura do ar de secagem, justificando a sua segurança para materiais sensíveis ao calor (OLIVEIRA, PETROVICK, 2010).

Inicialmente a alimentação líquida é atomizada em um bocal. A redução no tamanho das gotículas leva a um grande aumento na área da superfície. Na câmara de secagem, o solvente nas gotículas pulverizadas é rapidamente removido pelo fluxo contínuo de um gás de secagem quente. As partículas secas são formadas e separadas da corrente de gás e são coletadas em um recipiente de coleta (ARPAGAUS et al., 2017).

Em nível de indústria farmacêutica, a secagem por pulverização oferece relevantes vantagens quando comparadas a outras técnicas, entre elas: qualidade consistente do pó, ao longo de todo o processo de secagem; processamento contínuo controlável; ampla gama de projetos de secadores para aplicações e capacidades específicas; adequado para vários tipos de matérias-primas, incluindo emulsões, pastas entre outros; uma técnica de baixo custo, escalonável e consistente para a formulação de fármacos de moléculas pequenas para a modulação da liberação; economia significativa de tempo/custo no processamento quando comparadas à liofilização (ZIAEE et al., 2019).

A utilização da técnica de *spray-drying* também permite a obtenção de partículas com forma e tamanho padronizados, por meio de ajustes nas variáveis dos equipamentos; apresenta rapidez e bom rendimento, visto que as gotículas formadas conferem grande área superficial para que ocorram transferências de calor e massa; rápida dissolução dos materiais também justificada pela área superficial dos produtos (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010; ZHANG, 2008).

Há poucos estudos na literatura descrevendo tentativas de obtenção de microesferas de HDL por secagem por atomização. Julklang e colaboradores (2017) estudaram os efeitos da taxa de fluxo de ar, temperatura do ar de secagem, e taxa de distribuição de tamanho, morfologia e área superficial específica de aglomerados de HDL fabricados por *spray*. Os estudos demonstraram que microesferas menores foram obtidas com maior vazão de ar de pulverização.

Ao longo dos anos, diversos estudos têm mostrado a técnica como operação atrativa na indústria farmacêutica, visando o aprisionamento de fármacos sensíveis, isolando-os fisicamente do ambiente, conferindo proteção contra a luz, oxigênio, água e até mesmo de outro constituinte de uma formulação (ZIAEE et al., 2019). Também é possível realizar a microencapsulação de moléculas bioativas, visando a modulação da liberação de fármacos

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

através do uso de polímeros específicos. Esta técnica permite também a obtenção de sistemas amorfos, o que é interessante do ponto de vista de produtos farmacêuticos, pois apresentam melhores propriedades de solubilidade, dissolução e compressão. Todavia, uma desvantagem de materiais de natureza amorfa é a sua instabilidade termodinâmica (ALVES, SANTANA, 2004).

2.4.2 Liofilização

A secagem por liofilização é uma técnica conhecida e utilizada na ciência e tecnologia por cerca de 90 anos para secagem de alimentos e produtos farmacêuticos. A palavra liofilização foi derivado da palavra "lyophile", proveniente do grego que significa "gosta do solvente" (o solvente é água na maioria dos casos), descrevendo a grande capacidade do produto seco de se reidratar novamente (HUA et al., 2010).

A técnica de liofilização é constituída pelos seguintes processos: Preparação ou pré-tratamento da amostra; resfriamento e solidificação do material; secagem por sublimação (secagem primária); secagem por dessorção (secagem secundária); condicionamento de embalagem e armazenamento.

A etapa de preparação ou pré-tratamento é necessária para certos materiais devido a características específicas, onde é preciso a adição de alguns aditivos, antes da secagem por congelamento, a fim de manter sua atividade e obter boa qualidade dos produtos finais. Esses aditivos são usados para estabilizar a preparação ou por razões terapêuticas, que podem ser classificados por suas funções como lioprotetor, emulsionante, agente de volume, antioxidante, agente tampão e outros.

O processo de resfriamento deve ser suficiente não apenas para congelar a água livre no material para formar gelo cristalino, mas também deve solidificar o outro constituinte do material, para formar um sólido não cristalino (sólido vítreo). Assim, o material solidificado após o resfriamento perfeito, irá conter sólido cristalino e sólido de estrutura de reticulação não cristalina. Essa etapa de resfriamento e solidificação é extremamente importante, onde a temperatura final e a temperatura de solidificação completa, deve ser menor do que a temperatura eutética ou a temperatura de transição vítrea.

Na etapa da secagem primária, é eliminada cerca de 90% da água gerando um produto com cerca de 10% de umidade, à água é removida por sublimação que ocorre sob vácuo e com a adição de calor. A água presente dentro do material pode ser classificada em água livre

(*freezable*) ou em água ligada, tendo a primeira a possibilidade de ser congelada, enquanto a segunda não. Geralmente, pensa-se que a água ligada é adsorvida pelo material (HUA, LIU & ZHANG, 2010).

Com a passagem das moléculas do estado sólido para o gasoso, a temperatura do material congelado cai devido à consumação significativa do calor latente pelo processo de sublimação. Devido a isso, é preciso ofertar mais calor ao material, podendo ser por condução, convecção ou radiação. É possível observar o fim da secagem primária pelo aumento da temperatura do material em um valor próximo ao ambiente ou visualmente pelo desaparecimento da interface entre a camada seca e a congelada (ORDÓÑEZ, 2005).

Posteriormente, á secagem primária, na superfície da estrutura porosa e dentro dos grupos polares do material, ainda existe água adsorvida não congelada. Na dessorção, segunda etapa da secagem, é requerida maior temperatura e quantidade suficiente de calor para a remoção da água adsorvida. Nessa etapa, a temperatura é mais alta para que a água não congelada, e que está ligada, absorva o calor da dessorção e se torne água livre para que mais facilmente seja sublimada. No decorrer do processo de dessorção, a temperatura de aquecimento do material T_{w2} deve ser inferior à temperatura máxima permitida T_{max2} . A temperatura máxima T_{max2} é decidida pela natureza material (HUA, LIU & ZHANG, 2010).

O calor necessário para a realização da secagem secundária é calculado pela soma do calor de dessorção e calor de evaporação, valor final chamada de "calor de dessorção". Ao final do processo é preciso atingir o valor de umidade residual final (URF) ideal, um valor muito alto ou muito baixo de URF irá implicar na qualidade do material. Valor muito alto não torna muito propício o armazenamento do produto em longo prazo e um valor muito baixo prejudica o material ativo. Comumente o valor da URF inferior a 5% é o mais recomendado (HUA, LIU & ZHANG, 2010; ORDÓÑEZ, 2005).

Há diversos modelos de equipamentos de liofilização e para diferentes aplicações. Essencialmente, o liofilizador consiste em quatro partes: uma câmara de secagem, um condensador, uma bomba de vácuo e um compressor. A câmara de secagem é a parte do equipamento destinada a receber o material a ser seco. Ela é construída para suportar as pressões e temperaturas do processo. Essa parte do equipamento está conectada diretamente ao condensador e este à bomba de vácuo (SADIKOGLU et al., 2006).

O condensador trabalha sob temperaturas abaixo de -40°C . A superfície do condensador deve ser mantida a uma temperatura em que a pressão de vapor do gelo esteja abaixo da pressão total da câmara. Quanto maior for o gradiente de temperatura entre o produto e o condensador, AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

maior será a velocidade de secagem. O calor deve ser fornecido ao material através do aquecimento das placas por um fluido circulante ou por resistência elétrica. A razão de remoção da umidade depende da taxa de fornecimento de calor ao produto. Portanto, depende da condutividade térmica do material bem como da sua espessura (SADIKOGLU et al., 2006).

2.5 LIBERAÇÃO BIFÁSICA DE FÁRMACOS

Em um regime terapêutico ideal, o fármaco deve atingir rapidamente o local de ação e sua liberação se manter constante durante o tratamento desejado. Alguns fármacos apresentam meia vida plasmática longa, necessitando de apenas uma administração diária para manter os níveis plasmáticos apropriados. No entanto, alguns fármacos com a meia-vida plasmática curta e baixa biodisponibilidade podem necessitar de várias tomadas diárias, podendo ocasionar variações séricas do fármaco nos intervalos que antecedem a próxima administração (ALLEN JUNIOR et al., 2013).

As formas farmacêuticas convencionais são conhecidas por proporcionar uma liberação imediata do fármaco, com pouco ou nenhum controle sobre a taxa de liberação, causando oscilações no nível do fármaco no organismo, podendo assim, atingir níveis inferiores a concentração mínima eficaz, ou exceder a concentração mínima tóxica, resultando em efeitos secundários indesejáveis, ou diminuição dos benefícios terapêuticos pretendidos. A fim de alcançar e manter as concentrações plasmáticas terapêuticamente eficazes e seguras é necessário evitar variações significativas nos níveis plasmáticos dos fármacos (RODRIGUES et al., 2013).

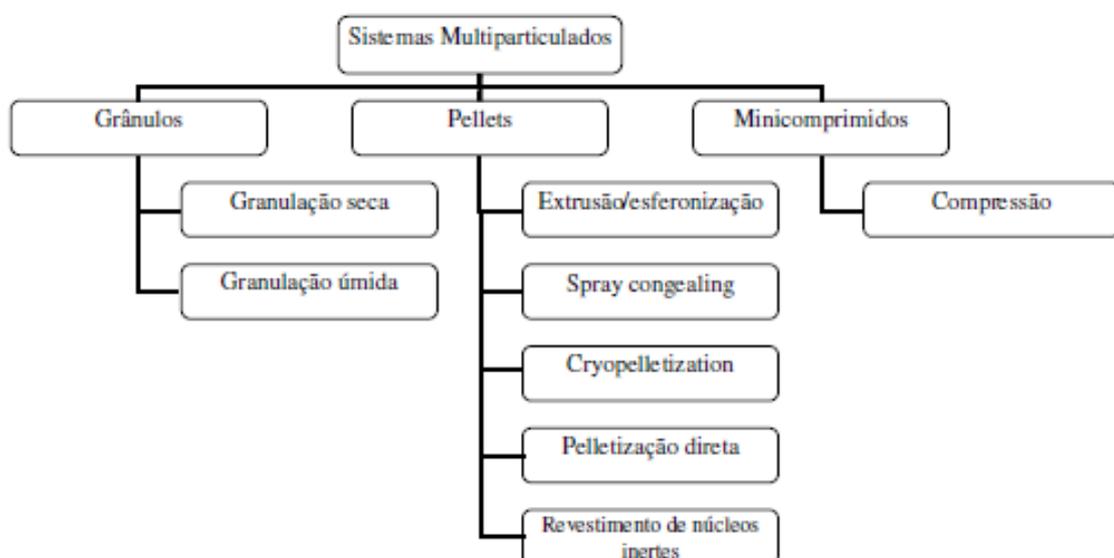
As formulações com liberação bifásica são alternativas para driblar as limitações existentes em formulações de liberação convencional imediata como também as das formulações prolongadas, que apesar das vantagens terapêuticas, apresentam um período de latência até alcançar o nível plasmático adequado. Essas formas farmacêuticas de liberação bifásica são projetadas para liberar um medicamento em duas taxas diferentes ou em dois períodos diferentes (lento/rápido). Um sistema de liberação rápida/lenta fornece uma rápida liberação inicial do medicamento, seguida por uma taxa constante de liberação durante um período definido. Esse tipo de sistema é usado principalmente quando o alívio máximo precisa ser alcançado rapidamente e é seguido por uma fase de liberação sustentada para evitar a administração repetida (LOPES, et al., 2007; JHA et al., 2011; SUNIL, 2012).

Para a obtenção de um sistema de liberação bifásico são necessários excipientes funcionais específicos na obtenção de cada tipo de liberação. Nas partículas de liberação rápida do fármaco podem ser utilizados superdesintegrantes e intensificadores de dissolução, como croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona e polissacarídeos de soja (CONCEIÇÃO et al., 2020). Enquanto para a fração de liberação prolongada muitas vezes se faz necessária a utilização de revestimentos a base de polímeros, sendo comum nestes casos a mistura de polímeros com características e propriedades diferentes de solubilidade, como por exemplo a associação dos derivados celulósicos Hiproxipropilmetilcelulose (HPMC), de alta solubilidade em água, e Etilcelulose (EC) de característica insolúvel (MARTINS, 2015).

2.5.1 Sistemas multiparticulados

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são formulações sólidas, administradas por via oral, onde podem constituir sistemas monolíticos ou multiparticulados. Nos sistemas monolíticos o fármaco se encontra numa única unidade a ser administrada, como um comprimido ou uma cápsula, enquanto no sistema multiparticulado o fármaco estará dividido em subunidades funcionais que serão administradas simultaneamente (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Figura 9- Tecnologias utilizadas na obtenção de sistemas multiparticulados



Fonte: Zerbini & Ferraz, 2011

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

Os sistemas multiparticulados contêm o fármaco subdividido em unidades funcionais obtidos por diferentes tecnologias (figura 9), podem ser *pellets*, grânulos ou minicomprimidos, para que sejam considerados multiparticulados é necessário que possuam o tamanho de até 5mm. Os sistemas podem ser veiculados numa cápsula, em sachês ou ainda serem comprimidos. (ZERBINI&FERRAZ, 2011).

Essas unidades funcionais oferecem diversas vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas quando comparados aos sistemas monolíticos, apresentando ainda benefícios terapêuticos para os pacientes. Em relação aos aspectos farmacológicos há uma distribuição mais uniforme pelo trato gastrointestinal (TGI) e consequentemente reduzem o risco de irritação local da mucosa do TGI pelos fármacos irritantes. Também apresentam menor risco de *dose dumping*, ou seja, a probabilidade da liberação acidental do fármaco em função de um defeito no revestimento é reduzida, pois o fármaco encontra-se dividido em diversas unidades e a falha em uma delas não é tão significativa quando comparada ao sistema como um todo (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Figura 10- A) apresentação dos multiparticulados; B) diferentes associações de multiparticulados em cápsulas.



Fonte: Zerbini & Ferraz, 2011

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

Em relação aos aspectos tecnológicos, nos sistemas multiparticulados, a distribuição uniforme de seus componentes proporciona boas propriedades de fluxo e escoamento, o que facilita o processo industrial e possibilita a obtenção de um revestimento mais homogêneo quando estes são utilizados, possibilita a junção de fármacos incompatíveis em uma única forma farmacêutica, sem que os mesmos entrem em contato direto, permite a incorporação de fármacos com diferentes cinéticas de liberação em uma mesma forma farmacêutica, obtidas pela utilização de diferentes tipos e quantidades de polímeros na etapa de revestimento, como demonstrado na figura 10 (GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

2.5.2 *Pellets*

Pellets são microgrânulos esféricos originados da aglomeração de pós finos. No caso de medicamentos, esses *pellets* contêm um ativo. O ativo pode estar no núcleo do pellet ou esse pellet pode ter um núcleo inerte com o ativo depositado em sua superfície (ALBANEZ, 2012). Os *pellets* apresentam excelentes propriedades de fluxo devido à forma esférica, superfície lisa, estreita faixa de distribuição de tamanho e facilidade no processo de revestimento (NAVES, 2014).

O processo de produção de *pellets*, denominado peletização, consiste na aglomeração de pós finos de substância ativa e excipientes em pequenas unidades esféricas, assim denominadas *pellets*. Estas unidades esféricas diferenciam-se do produto obtido no processo de granulação clássica não apenas no que diz respeito ao processo pelo qual são produzidas, mas também pelas características físicas apresentadas (SANTOS et al., 2004).

Uma das técnicas mais utilizadas no processo de obtenção de *pellets* é a extrusão-esferonização devido a sua robustez, facilidade de operação e alto rendimento. Esta técnica consiste em um processo que envolve uma sequência básica de quatro operações: (i) molhagem dos pós da formulação; (ii) modelagem da massa úmida para uma forma cilíndrica; (iii) fragmentação dos cilindros e modelagem destes a um formato esférico; (iv) eliminação do líquido de molhagem. Essas etapas consistem, respectivamente, nas operações chamadas de malaxagem, extrusão, esferonização e secagem. Entretanto, podem ser incorporados outros

passos ao processo com a finalidade de agregar características adicionais aos *pellets* (GAO et al., 2013).

A malaxagem é a primeira operação unitária no processo de peletização por extrusão e esferonização e consiste no preparo da massa umidificada para a extrusão. A malaxagem é precedida pela mistura dos pós secos de substância ativa e excipientes. Uma vez obtida a mistura homogênea dos pós, segue-se a adição do líquido de granulação e obtenção da massa umidificada. A malaxagem torna-se necessária para produzir massa para compactação por extrusão pelo aumento do tamanho das partículas, diminuição da quantidade de pós em suspensão, melhorando, assim, o fluxo durante o processo (SANTOS et al., 2004). A extrusão é a fase do ciclo de peletização por extrusão e esferonização, em que a massa umidificada sofre compactação, sendo modelada sob a forma de cilindros de aspecto semelhante a “espaguete” de diâmetro uniforme.

Em sua utilização no ramo farmacêutico, podem ser ressaltadas suas vantagens para obtenção de incrementos tecnológicos e terapêuticos, funcionando como ótimas opções para aplicação de recobrimentos funcionais, permitem a elaboração de medicamentos uni ou multicomponentes com diferentes padrões de liberação, melhora na biodisponibilidade e diminuição de efeitos adversos (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016). é um processo que irá transformar um material, o extrudado, em partículas com o formato esférico (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016). De acordo com Rowe (1985), o mecanismo de formação das esferas se dá através de diferentes estágios, com a quebra do extrudado, seguido por uma deformação plástica e transferência de massa entre os grânulos.

Durante o processo de obtenção dos *pellets*, é necessária a utilização de agentes esferonizantes, tais como celulose microcristalina (CMC). Além disso, a utilização de agentes agregantes, desintegrantes e outros excipientes também se faz necessária (SHAH et al., 2017).

A utilização de CMC na obtenção de *pellets* consiste em um processo bastante difundido nos meios de produção uma vez que este material confere, de maneira adequada, propriedades reológicas, coesão e plasticidade a fim de produzir partículas esféricas, resistentes, de baixa friabilidade, superfície uniforme e alta densidade. No entanto, a utilização de CMC apresenta algumas desvantagens como liberação tardia de fármacos que apresentam baixa solubilidade em meio aquoso, incompatibilidade química com outros componentes da formulação, adsorção do fármaco nas fibras de CMC, entre outros (DUKIC-OTT et al., 2009).

Dois modelos sugerem o comportamento da CMC como adjuvante de extrusão-esferonização, modelo esponja e modelo de gel de cristal. O modelo “esponja” sugere alta capacidade de absorção/adsorção de água pela CMC de modo similar à uma esponja e, durante o processo de extrusão, a aplicação de forças mecânicas expelle a água das estruturas internas, assumindo função de lubrificante dos sistemas. Após extrusão, os materiais obtidos apresentam-se secos e frágeis, facilitando o processo de esferonização (FIELDEN et al., 1992; EK e NEWTON, 1998).

O modelo de gel de cristal sugere que, na presença de água, a CMC é clivada em subunidades menores e em cristais de tamanho coloidal durante granulação e extrusão. Os cristais e partículas porosas formam uma rede de gel coesiva e imobilizam o líquido de molhagem (KLEINEBUDE e KNOP, 2007; KLEINEBUDE, 1997).

Os *pellets* manufaturados na indústria possuem um tamanho entre 500 e 1500 µm, e comumente preenchem cápsulas de gelatina dura, podendo também ser compactados na forma de comprimidos (ZARONI, 2006; ZERBINI & FERRAZ, 2011).

2.5.3 Grânulos

Os grânulos são preparações que resultam da transformação de partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência e porosidade variadas. Em comparação a uma simples mistura de pós, o granulado apresenta algumas vantagens como: melhor facilidade de escoamento, melhor conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas, maior reprodutibilidade em medições volumétricas e maior compressibilidade e resistência mecânica (COUTO et al., 2000).

Os grânulos são preparados pelos métodos seco e úmido. O método seco consiste na agregação das partículas de pós sob alta pressão através da compactação em rolos ou em máquinas de comprimir. O método úmido basicamente consiste na molhagem do pó ou mistura de pós e então a massa úmida resultante passa por uma malha para produção de grânulos do tamanho desejado. Esse método elimina a tendência de segregação das partículas da substância ativa e as baixas propriedades de fluxo dos pós durante o processo. Esta vantagem torna-se importante, uma vez que grande parte dos excipientes, que estão disponíveis no mercado, não apresenta características de compressão direta, não podendo ser aplicado o processo de compressão direta. Na granulação por via úmida, o líquido de umedecimento mais usado é a

água, bem como outros solventes orgânicos voláteis (etanol), isolados ou contendo substâncias aglutinantes (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000).

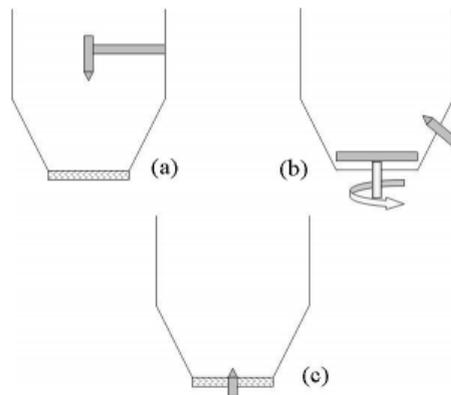
A escolha do método mais adequado para a granulação dependerá de fatores relacionados à natureza química e física dos IFA's e dos demais excipientes a serem utilizados na preparação. Bar e colaboradores (2017) relataram que durante o processo de granulação por via úmida, o naproxeno ao entrar em contato com a água e exposto a variação da temperatura e ao estresse mecânico, resultou em formação de diferentes hidratos. Este estudo mostrou que uma granulação de leiteo fluidizado projetada modificada não proporcionou a produção de hidratos ao usar diferentes conteúdos de água após a pulverização e no final com os grânulos acabados.

Os grânulos podem representar um produto intermediário decisivo na elaboração de formas farmacêuticas sólidas. Para liberação imediata, os comprimidos contendo grânulos da matriz com um polímero solúvel em água são preferidos porque os comprimidos são mais fáceis de manusear e as múltiplas unidades de liberação do medicamento dos grânulos da matriz diminuem as influências do ambiente fisiológico no medicamento (ASADA et al., 2018).

2.5.4 Revestimento de sistemas multiparticulados

Um dos benefícios tecnológicos dos sistemas multiparticulados é justamente a viabilidade de revestimento (O'DONNELL, 1997; HOGAN et al., 2001; ENSSLIN et al., 2009), uma vez que possibilita, além da modulação da liberação, aumento da estabilidade de fármacos instáveis. Ressalte-se, também, que a identificação da forma farmacêutica em questão pode ser favorecida com a circunstancial coloração de suas subunidades. A liberação de fármacos pode se dar de diversas formas em virtude do tipo de material e espessura, porquanto influenciam na velocidade de penetração dos fluídos biológicos com o objetivo de dissolução do fármaco (GANDHI, KAUL, PANCHAGNULA, 1999; FERRARI, 2011). O processo de revestimento nas indústrias agrícolas, químicas e farmacêuticas se deu através de equipamentos adequados e com o passar dos anos a modernização da aparelhagem tornou esse processo cada vez mais eficiente, dando origem, inclusive, a variados tipos de leitoso fluidizados, e aqui cite-se os leitoso fluidizados top-spray, bottom-spray e tangencial-spray (figura 11) (OLSEN, 1989; CHAUHAN; YADAV, 2011).

Figura 11- Tipos de aspersores: (a) top spray, (b) tangencial spray e (c) bottom spray.



Fonte: PETROVICK, 2006

Tido como o processo mais eficaz no que tange ao revestimento de partículas pequenas, tendo em vista a baixa tendência à aglomeração, altas taxas de aspersão e ar de secagem, dentre outras, quando comparado ao revestimento por drageadeiras convencionais, o revestimento em leito fluidizado proporciona a obtenção de um revestimento mais rápido e uniforme pela aspersão e secagem da solução/suspensão sendo executada concomitantemente. Destarte, o revestimento em leito fluidizado reside na atomização do líquido de revestimento sobre as partículas (pós, grânulos, esferas, *pellets*) mantidas em suspensão por uma coluna de ar (MARTINS, 2015).

A popularização do leito fluidizado para o revestimento de sistemas multiparticulados se deu a partir dos anos 1960 com os minicomprimidos ou *pellets*. O sistema em *bottom spray* transformou-se no mais empregado neste tipo de forma farmacêutica em se tratando do revestimento por solução/suspensão de revestimento, tendo o processo Wurster e o Diskjet® como alguns dos equipamentos designados para este tipo de leito fluidizado (MARTINS, 2015).

No caso da liberação modificada, o revestimento serve como uma barreira ao transporte do sólido, ou seja, o fármaco que antes seria dissolvido rapidamente após a ingestão, agora será recoberto por um polímero que forma um filme dificultando o transporte dessa massa, modificando a liberação do fármaco no organismo (SOUZA, 2013).

Revestimento de *pellets* tem diversas aplicações na indústria farmacêutica, desde fins estéticos até terapêuticos. Um bom revestimento de multiparticulados deve exibir uma

cobertura uniforme e superfície lisa. Quando há formação de bolhas, descamação, rachaduras e áreas não revestidas, geralmente, resultarão em uma exposição precipitada do material ao meio externo. No caso de *pellets* revestidos para liberação prolongada, o fármaco será liberado de forma mais rápida do que o esperado (XU et al, 2015).

A suspensão polimérica é composta por um polímero, um corante e um solvente. Geralmente os polímeros utilizados para liberação prolongada são os que intumescem ou que são insolúveis em água. Polímeros derivados de celulose, como a etilcelulose, a hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC) e a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) são os mais utilizados como revestimentos ou matrizes em formas farmacêuticas orais (NAVES, 2014).

A etilcelulose (EC) é um polímero insolúvel em água, mas solúvel em muitos solventes orgânicos; é estável; inerte; sua película fina exibe boa flexibilidade e resistência mecânica em uma ampla faixa de temperatura; e embora a EC seja insolúvel em água, pode absorver água que tem sido largamente aplicado em formas farmacêuticas orais de liberação prolongada e/ou sítio-específica Este polímero pode ser utilizado como revestimento e em sistemas matriciais (MURTAZA, 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

A seguir, estão descritos todo o material e metodologias empregados para o desenvolvimento deste estudo.

3.1 MATERIAL

O insumo farmacêutico ativo ACV foi doado pela Cristália[®], apresentando teor de 99,98% (lote 34146/2017). A tabela 2 lista os reagentes utilizados durante toda a pesquisa, com suas respectivas fórmulas químicas, procedências e grau de pureza.

Tabela 2- Reagentes utilizados na pesquisa

Reagente	Fórmula Química	Procedência	Pureza
Cloreto de Alumínio hexahidratado	AlCl ₃ .6H ₂ O	Sigma-Aldrich [®]	99%
Cloreto de Magnésio hexahidratado	MgCl ₂ .6H ₂ O	Sigma-Aldrich [®]	≥ 99%
Hidróxido de Sódio	NaOH	Sigma-Aldrich [®]	≥ 98%
Ácido Clorídrico	HCl	Isofar [®] / Alphatec [®]	37%
Álcool Isopropílico	C ₃ H ₈ O	Vetec [®]	>95%
Fosfato de potássio monobásico	KH ₂ PO ₄	Alphatec [®]	98%
Cloreto de Potássio	KCl	Química Moderna [®]	99-100,5%
Celulose Microcristalina	-	Agilent Technologies [®]	-
Lactose	-	Agilent Technologies [®]	-
Etilcelulose	-	DOW [®]	98-99%
Glicerina	C ₃ H ₅ (OH) ₃	Fmaia [®]	>95%
Amarelo de Tartrazina	-	-	-

Fonte: Autoria própria

3.2 MÉTODOS

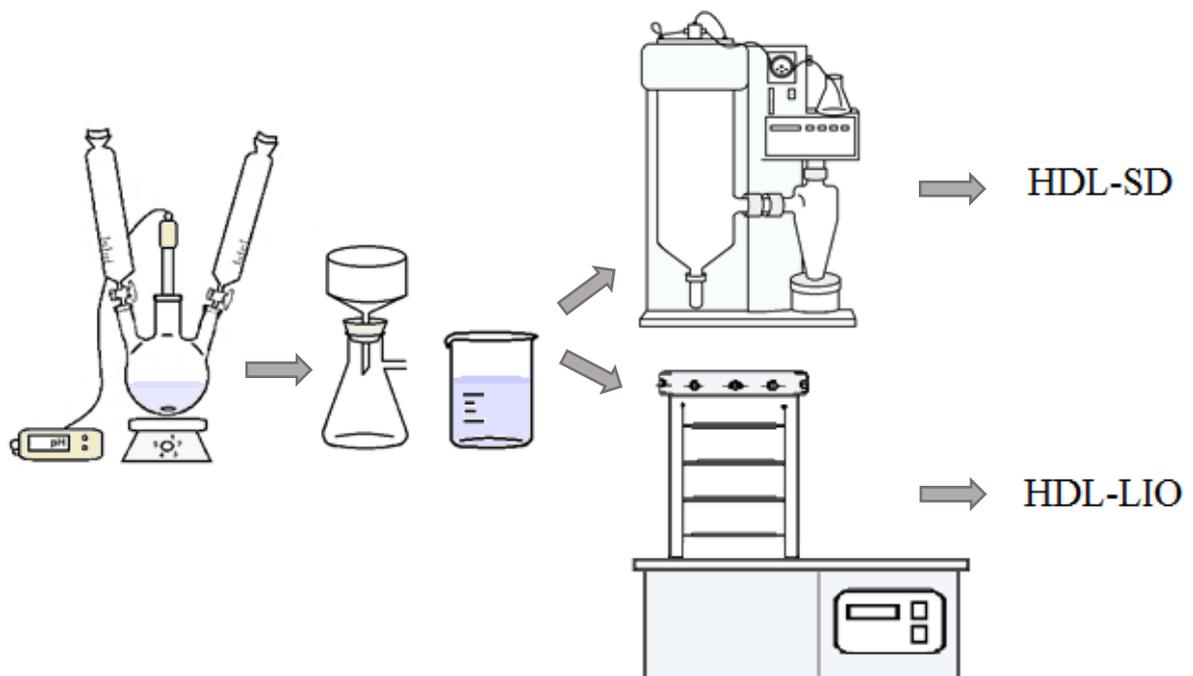
3.2.1 Obtenção da matriz de MgAl-Cl-HDL por diferentes técnicas de secagem

A síntese foi realizada através do método por co-precipitação a pH constante como descrito por Rojas (2015). A obtenção do MgAl-Cl-HDL consistiu na adição de soluções de 0,2M de cloreto de magnésio e 0,1M de cloreto de alumínio sobre uma solução de hidróxido de

sódio a1 M, com pH igual a 10 e fluxo de gotejamento de 1mL/min, com agitação constante a 25 °C e atmosfera de nitrogênio. Após término do gotejamento da solução de sais, a suspensão obtida foi mantida sob agitação por mais 1 hora e, em seguida, foi filtrada e ressuspensa em água ultrapura (Mili-Q System®, MA, EUA) que foi anteriormente sonicada por 10 minutos (sonicador Limp Sonic®- LS-3D-2-X) para eliminação de CO₂, esse procedimento de lavagem foi repetido duas vezes. O material obtido foi submetido a diferentes técnicas de secagem: *Spray-drying* e liofilizador (Figura 12).

- *Spray-drying*: foi utilizado o equipamento Mini Spray Dryer B-290 (BÜCHI®), aplicando os seguintes parâmetros: 170°C para temperatura de entrada, 110°C para temperatura de saída, fluxo de ar e amostra de 10mL/min.
- Liofilização: as suspensões foram congeladas e submetidas à secagem no liofilizador (LiofilizadorL101 Liotop®), nesse equipamento as condições utilizadas foram: temperatura inicial de -55°C, pressão de 35 µHg e 96 horas de permanência no equipamento.

Figura 12- Fluxograma geral para obtenção do HDL MgAl-Cl-HDL.



Fonte: Autoria própria

3.2.2 Obtenção dos sistemas MgAl-CI-HDL com o ACV

Inicialmente, os materiais foram pesados nas proporções molares de sistema HDL:ACV (1:2; 1:1 e 2:1) e pulverizados em gral e pistilo. Em seguida, a mistura foi adicionada gradativamente a erlenmeyer contendo 350 mL de água ultrapura. Este sistema foi mantido sob agitação durante 1 hora para obtenção de uma suspensão, que foi posteriormente submetida à secagem de acordo com a seção 3.2.1. Os sistemas HDL:ACV, 1:2; 1:1; 2:1 foram nomeados respectivamente de SD1, SD 2, SD3, para os sistemas obtidos por *spray-drying* e de LIO1, LIO2, LIO3, os sistemas obtidos por liofilização.

3.2.2.1 Determinação da concentração de ACV nos sistemas e multiparticulados obtidos

Para determinar o conteúdo de ACV nos sistemas obtidos seguiu-se a metodologia desenvolvida e validada anteriormente pelo grupo de pesquisa descrita em SILVA (2019). Para isso foram pesados 20 mg do sistema a ser doseado e, em seguida, dissolvidos em uma solução HCl 0,1 M utilizando um balão volumétrico de 100 mL. Após completa dissolução, uma alíquota de 1 mL foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL, e o volume foi completado com a mesma solução ácida. A solução final foi lida em espectrofotômetro Shimadzu® UV 1240 PC, e a varredura foi obtida no intervalo de 200–600 nm, utilizando a solução HCl 0,1 M, para ajuste do zero. As absorbâncias foram coletadas na região de 254 nm e foram comparadas com uma curva analítica de ACV no intervalo de 1, 2,5, 5, 7,5, 10 e 12,5 µg/mL. Os experimentos foram realizados em triplicata.

3.2.3 Obtenção de *pellets* utilizando sistema HDL:ACV

A partir do sistema mais eficiente na modulação da taxa de liberação do ACV foram produzidos *pellets* pelo método de extrusão e esferonização, sendo realizadas adaptações metodológicas dos trabalhos de Nasiri e colaboradores (2016).

Inicialmente, a massa úmida a ser extrudada foi preparada utilizando 61,11% de celulose microcristalina (CMC), 10% de lactose (LAC), 20% de etilcelulose (EC) e quantidade adjacente de sistema HDL:ACV. A massa de excipientes associada ao fármaco foi projetada para totalizar 100 g antes do processamento.

Os insumos ainda secos foram misturados manualmente para melhor homogeneização do fármaco e foram submetidos ao processo de molhagem, sendo utilizados 75 mL de água

ultrapura. A adição do fluido de molhagem foi sendo realizada gradativamente, até que fosse obtido um material mais coeso, com aspecto ideal para ser extrudado. A massa obtida foi transferida para um extrusor (Zelus, modelo EX-130) com malha de tamanho de 1,2 mm. Em seguida, o material foi submetido ao processo de esferonização (Zelus - Modelo ES-230), onde foram empregados os parâmetros de 700 rpm e 5 minutos de permanência sob rotação. As esferas obtidas foram secas em estufa de circulação de ar, a 60°C, durante aproximadamente 1 hora.

Um segundo lote de *pellets* foi produzido sob as mesmas condições descritas anteriormente e revestido com filme polimérico, com o objetivo de obter uma maior modulação da liberação do fármaco. Após a realização do ensaio de granulometria, foi escolhida uma faixa de tamanho dos *pellets* para ser utilizada como núcleos de revestimento. Para isso, uma solução de revestimento foi preparada utilizando EC em três diferentes concentrações (2,5%, 5% e 10%), glicerina (1%), amarelo de tartrazina (0,5%), álcool isopropílico (90 mL) e água ultrapura (quantidade suficiente para 100 mL). O revestimento foi realizado no equipamento mini leito fluidizado (LabMaq – MLF100), empregando os parâmetros de 1,4m³/min para o soprador, taxa de aquecimento de 40°C, 50% de vibração e taxa de pulverização de 2,5mL/min.

3.2.4 Obtenção de grânulos

Foram desenvolvidas três formulações na forma farmacêutica grânulos, uma com o agente desintegrante croscarmelose, a fim de otimizar a liberação imediata e outra com HDL no lugar do agente desintegrante, a fim de avaliar a capacidade desse excipiente inteligente de modular a liberação do fármaco também em mistura física e grânulos sem excipientes inteligentes a título de comparação, nomeados grânulos 1, grânulos 2 e grânulos 3, respectivamente. A massa úmida a ser extrudada foi preparada utilizando 20% de CMC, 20% de polivinilpirrolidona (PVP K-30), 20% do ACV e 40% de excipiente inteligente, HDL ou croscarmelose sódica. Nos grânulos 3, foi aumentado o percentual do diluente CMC para 60%. Na tabela 3 estão descritos os componentes na formulação para uma massa final de 25 gramas.

Após as pesagens dos pós foi feita a homogeneização dos mesmos e a água purificada foi adicionada aos poucos até alcançar uma massa mais coesa, com aspecto ideal para ser extrudado. A massa obtida foi transferida para um extrusora (Zelus, modelo EX-130) com malha de tamanho de 1,2 mm e ao final secos em estufa a 60°C.

Tabela 3- Formulação dos grânulos

	Grânulos 1 (%)	Grânulos 2 (%)	Grânulos 3 (%)
CMC	20,00	20,00	60,00
PVP K30	20,00	20,00	20,00
HDL	-	40,00	-
Croscarmelose sódica	40,00	-	-
ACV	20,00	20,00	20,00

Legenda: CMC – carboximetilcelulose; PVP – polivinilpirrolidona ; HDL – Hidróxidoduplólamelar;

ACV – aciclovir

Fonte: Dados da pesquisa

3.2.5 Caracterização do ACV, HDL, sistemas HDL:ACV

As técnicas para caracterização, descritas a seguir, foram utilizadas para avaliar as propriedades físico-químicas dos insumos isolados e dos sistemas obtidos.

3.2.4.1 Espectroscopia de absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As amostras foram analisadas utilizando espectrômetro IV PerkinElmer[®] (Spectrum 400), com dispositivo de Reflectância Total Atenuada (ATR) e cristal de selênio. Os espectros de IV foram obtidos utilizando uma média de 16 varreduras e resolução de 4 cm⁻¹ em comprimento de onda na faixa de 400 a 4000 cm⁻¹.

3.2.4.2 Difratometria de raios-X (DR-X)

As difrações de Raios-X das amostras foram analisadas utilizando o equipamento Shimadzu modelo XRD-700, com radiação CuK α (1,5418 Å), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram preparadas em suportes de vidro, com fina camada do material pulverizado, e analisadas no intervalo de 5<2 θ <50°, a uma velocidade de 0,01°/s. O cálculo do espaçamento basal do composto lamelar foi obtido através da lei de Bragg:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

onde: n é a ordem de reflexão do pico (n=1), λ é o comprimento de onda da radiação de raios-X, d é a distância basal em ângstrons e θ é o ângulo de Bragg.

3.2.4.3 Análise Termogravimétrica (TG)

As curvas de TG foram realizadas por meio de termobalança (Shimadzu® TA-60WS), com atmosfera de nitrogênio de 100 mL.min⁻¹, sendo a massa da amostra de 5±0,5 mg para o ACV, HDL e sistemas HDL:ACV, acondicionados em cadinho de platina e analisados na faixa de temperatura de 30 a 600 °C com razão de aquecimento 10 °C.min⁻¹ e com prévia calibração da termobalança, utilizando um cadinho de platina vazio.

3.2.4.4 Análise de tamanho de partícula

Os tamanhos de partícula de MgAl-CI-HDL, ACV e sistemas foram determinados através do equipamento Microtac® S3500. As amostras foram dispersas em acetona e agitadas no banho ultrassônico Unique. Mod USC-1400^a, com potência ultrassônica 135 watts, durante 3 minutos, antes de serem analisadas em quintuplicata. Esse equipamento emprega um sistema de três lasers operando em conjunto com um arranjo de fotodetectores que varre ângulos de espalhamento unificado da luz do inglês, *Unified Scatter Technique* (UST). Desta forma, a técnica utilizada se baseia no espalhamento, que a luz aplicada sofre, ao entrar em contato com matérias particuladas de diferentes tamanhos.

3.2.4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para análises morfológicas do material, foi utilizado microscópio eletrônico de varredura ambiental FEI, Quanta® 200 FEG. As amostras foram dispostas sobre *stubs* em fita adesiva dupla de carbono e revestida com ouro (Bal-Tec SCD 050 Sputter Coater). Após a metalização, os pós foram examinados com ampliação de 450 ×, 5000 ×, 2000 × e 40000 ×.

3.2.6 Obtenção dos sistemas bifásicos

A partir dos perfis de dissolução *in vitro* dos *pellets* e grânulos, foi escolhido um multiparticulado de cada para a obtenção da forma farmacêutica cápsula com liberação bifásica, para posterior teste de desempenho da cápsula, obtendo uma cápsula com 40 mg de ACV, distribuídos entre grânulos de liberação imediata e *pellets* de liberação prolongada.

3.2.7 Concentração de saturação do fármaco cristalino

Foi avaliada a solubilidade de equilíbrio do ACV em água ultrapurificada e, em condições experimentais, próximas às do trato intestinal (tampão ácido com pH 1,2 e tampão fosfato com pH 6,8).

Em triplicata, excesso do fármaco foi adicionado às soluções. As suspensões foram agitadas a 150 rpm e mantidas à temperatura $37,0 \pm 1^\circ\text{C}$, por 7 dias, na incubadora Shaker 5L 222 – Solab, para estabelecimento do equilíbrio das amostras. Posteriormente, foram filtradas através de filtro de membrana de $0,45\mu\text{m}$ e as soluções remanescentes foram adequadamente diluídas e analisadas por espectrofotômetro Shimadzu - UV mini 1240, em 254 nm.

3.2.8 Estudo de Dissolução *in vitro*

Para a realização do estudo de liberação, foram pesadas amostras dos sistemas HDL: ACV obtidos equivalente a 40 mg de ACV para cada amostra. Utilizou-se equipamento dissolutor Varian[®] modelo VK 7010, aparato 2 (pás) na velocidade de 75 rpm, o meio de dissolução foi tampão fosfato pH 6,8 (450 mL), e temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Durante o ensaio, alíquotas de 3 mL foram coletadas no intervalo de 5 minutos a 3 horas, centrifugadas e o sobrenadante analisado em espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu[®](Mini1240). As leituras de absorvância no comprimento de 254nm foram utilizadas para determinação da concentração de ACV liberado.

Para a dissolução dos grânulos, *pellets* e forma farmacêutica final (cápsula) foi empregada a mesma metodologia para determinação do perfil de liberação do ACV nos sistemas HDL:ACV. Uma massa equivalente a 40 mg do fármaco foi pesada dos multiparticulados e a cápsula também continha 40mg. Desta forma, procedeu-se com o estudo de dissolução em triplicata dos materiais supracitados, com posterior determinação da concentração de fármaco, filtração dos conteúdos e utilização de curva analítica para quantificação.

No entanto, o que variou entre essas amostras foi o meio de dissolução em que foram avaliados e o tempo de duração dos testes. Os grânulos, por ~~ser~~ visarem liberação imediata inicial no estômago, foram testados apenas em tampão ácido (pH 1,2) com coletas até 2 horas de teste, enquanto os *pellets* e a cápsula, que visavam uma dissolução mais prolongada foram

testadas em tampão ácido (pH 1,2), mas também em tampão fosfato (pH 6,8) simulando o pH intestinal, com amostras coletadas durante 24 horas de experimento.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, foram descritos os resultados e discussão acerca dos dados obtidos na síntese de MgAl-CI-HDL, obtenção dos sistemas à base de ACV e HDL (por *spray-drying* e liofilização), sistemas multiparticulados e forma farmacêutica final obtida.

4.1 OBTENÇÃO DA MATRIZ DE MgAl-CI-HDL POR DIFERENTES TÉCNICAS DE SECAGEM

As sínteses por co-precipitação de MgAl-CI-HDL ocorreram a um pH constante no valor de pH 10, estando dentro da faixa de formação desse material descrita entre pH 10 e 13,2, segundo Seron e Delorme (2008). As diferentes técnicas de secagem proporcionaram obtenção de pós com aspectos macroscópicos distintos, tanto para o HDL isolado (Figura 13), quanto para os sistemas obtidos nas diferentes proporções do IFA, o que acarreta em propriedades reológicas diferentes, principalmente para os materiais obtidos por liofilização, que demonstraram elevada higroscopicidade.

Figura 13 - Aspectos macroscópicos dos materiais: A) HDL-SD; B) HDL-LIO.

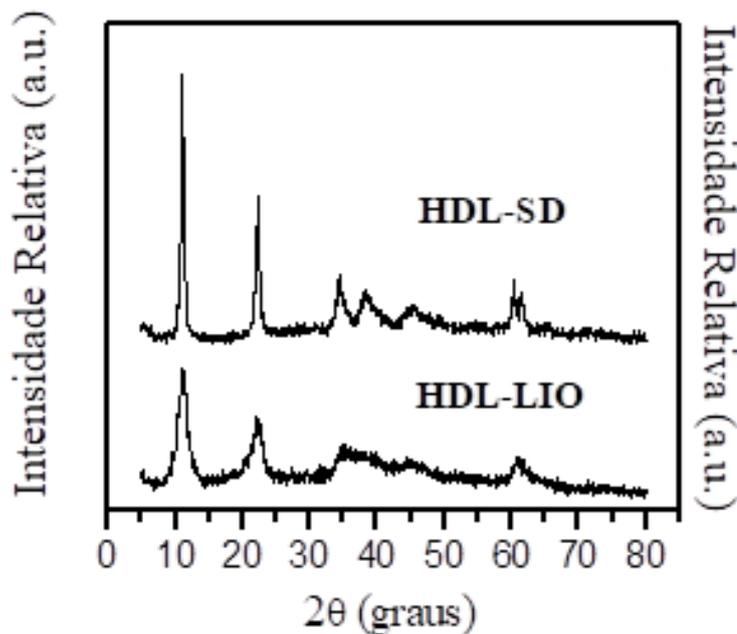


Fonte: Autoria própria

4.1.1 Difractometria de Raios-x

HDL-SD e HDL-LIO (Figura 14) exibiram um forte pico de reflexão no plano basal (003) a $2\theta = 11,06^\circ$, e outros picos com baixas intensidades nos outros planos (006), (012), (015), (018), (110) e (113). Os picos são característicos de materiais do tipo hidrotalcita, com simetria romboédrica (KOMARALA et al., 2018; CHOI et al, 2016). A formação de materiais bem cristalizados é evidenciada pelos dois picos intensos em 2θ , correspondentes aos planos (003) e (006) (TIAN et al., 2015). Para ambos materiais, o espaço interlamelar calculado a partir da equação de Bragg ($n = 2d \cdot \text{sen}$) foi de $7,99 \text{ \AA}$, que pode ser atribuído à intercalação de íons cloreto entre as lamelas inorgânicas (FORANO et al., 2013).

Figura 14 – Difratomogramas de HDL obtidos por *spray-drying* e liofilização.



Fonte: Autoria própria

No difratograma do HDL-LIO, é possível observar que os picos estão menos intensos e mais largos quando comparados com os materiais obtidos por *spray-drying*. Este fenômeno pode ser um indicativo de obtenção de sólidos amorfos e/ou nanométricos (MORIYAMA et al., 2016). A redução da cristalinidade também pode estar relacionada com as condições de desidratação inerentes ao processo de secagem e síntese (TIAN et al., 2015).

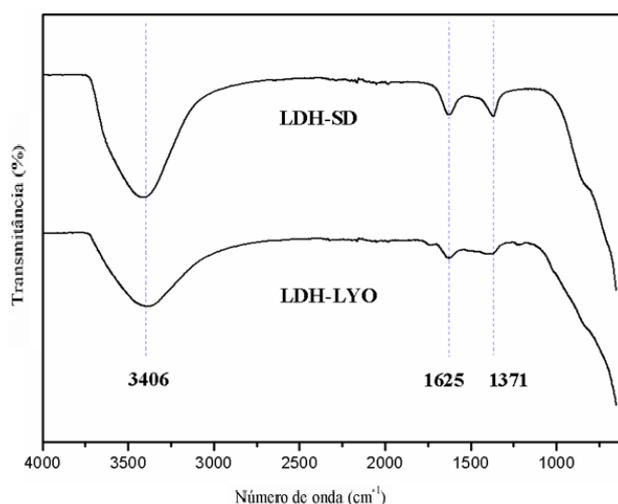
4.1.2 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

O espectro de absorção no infravermelho dos HDL-SD e HDL-LIO apresentaram bandas características do composto (Figura 15), comprovando que os dados de sua identificação espectroscópica são similares aos já citados na literatura (FONTES, 2016).

Os diferentes métodos de secagem, apesar de produzirem materiais com aspectos visuais distintos, não provocaram nenhum efeito sobre a composição estrutural dos grupos funcionais. Em 3100-36700 cm^{-1} , foi evidenciado uma banda larga correspondente à deformação axial de O-H derivadas das hidroxilas do HDL e da água interlamelar, apresentando menor intensidade no HDL-LIO, fato justificado pelo menor percentual de umidade residual que a técnica de liofilização deixa na amostra, e assim pode contribuir no aumento da estabilidade dos materiais (FONTE et al., 2016).

Em 1626 cm^{-1} evidenciou-se uma banda pequena e com fraca intensidade característica da deformação angular de moléculas de água interlamelar. Em 1367 cm^{-1} , evidenciou pequena banda referente à vibrações correspondente a íons carbonato, oriundo do ar atmosférico residual, durante o processo de síntese do MgAl-Cl-HDL. Não foi possível observar bandas referentes às ligações metálicas (Al-Cl e Mg-Cl) nos espectros HDL-SD e HDL-LIO, que normalmente aparecem entre 625-400 cm^{-1} .

Figura 15 - Espectros de infravermelho do MgAl-Cl-HDL obtidos por liofilização e spray-drying

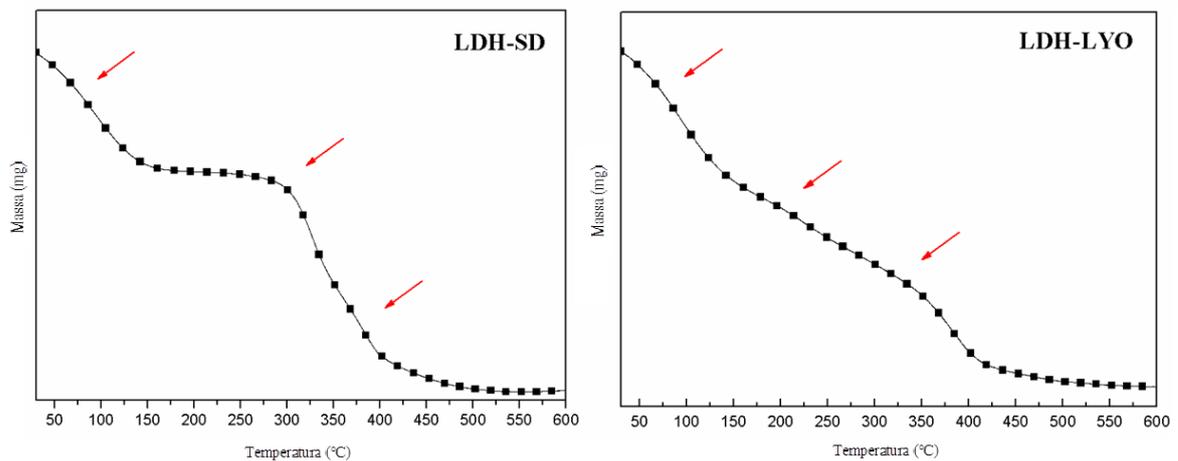


Fonte: Autoria própria

4.1.3 Análise termogravimétrica

Através da análise termogravimétrica, foi possível observar três eventos (representados pelas setas vermelhas): perda de água adsorvida na superfície da argila, perda de água interlamelar e decomposição / desidroxilação do HDL com remoção do ânion cloreto. Para o HDL-SD, foi possível observar os três eventos térmicos de maneira mais definitiva, enquanto o HDL-LIO, após o primeiro evento térmico, apresentou decaimento lento e de baixa resolução, característico da alta perda de água entre camadas que diminuiu a estabilidade da estrutura, causando antecipação da temperatura de desidroxilação do HDL (figura 16).

Figura 16 - Curvas TG do HDL-SD e HDL-LIO.



Fonte: dados da pesquisa

Tabela 4- Perfil térmico das curvas de TG do HDL-SD e HDL-LIO

Material	Perda de água adsorvida		Perda de água interlamelar		HDL Desidroxilação		
	Faixa de temperatura(°C)	Perda de massa (%)	Faixa de temperatura(°C)	Perda de massa (%)	Faixa de temperatura (°C)	Perda de massa (%)	DTG pico (°C)
HDL-SD	56-139	14.34	310-344	13.88	380-406	9.62	388
HDL-LIO	47-120	15.37	199-235	5.06	345-402	11.04	374

Fonte: dados da pesquisa

Os diferentes materiais apresentaram porcentagens semelhantes de água adsorvida. A porcentagem de água presente no interior da camada reflete a capacidade real de desidratação das técnicas e condições estudadas.

O HDL-SD apresentou maior umidade residual mesmo quando submetido à alta temperatura de secagem, devido ao rápido contato do material com o ar quente.

A liofilização, apesar de poder deixar o material com um teor de umidade muito baixo, foi capaz de causar aparência de poros, à medida que os cristais de água sublimavam durante o processo, aumentando a higroscopicidade do material, o que facilitava a reidratação quando exposto à umidade atmosférica.

4.1.4 Tamanho de partículas por granulometria a laser

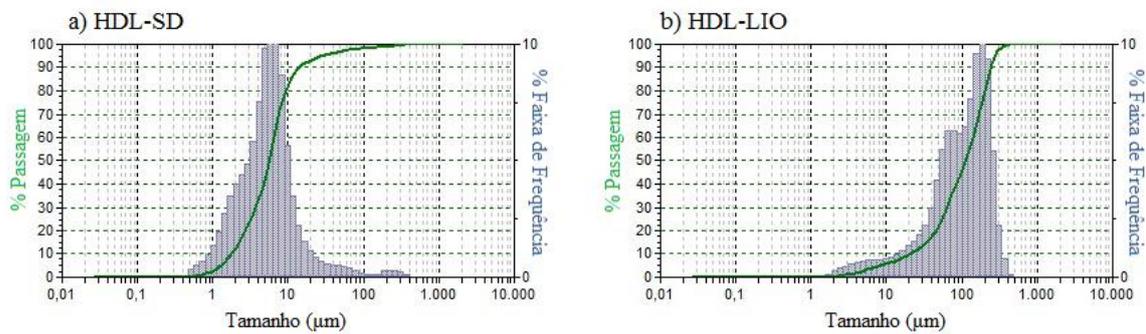
As medidas de tamanho de partícula é uma das análises de caracterizações estruturais que fornecem importantes parâmetros de um material isolado ou de associações a outros materiais (TIMÓTEO, 2018). Essa medida pode influenciar em muitos aspectos de uma preparação, tanto em relação à fabricação quanto à qualidade e desempenho do produto final, interferindo na distribuição, homogeneidade, estabilidade e fluidez de formulações (PAGANO et al., 2018).

Outro ponto relevante é que o tamanho de partícula está relacionado ao condicionamento da taxa de liberação e cinética do medicamento devido à capacidade de molhabilidade e dispersibilidade das partículas do fármaco (GOMES et al., 2015).

Para análise de tamanho de partícula e área de superfície específica e tamanho de poro (figura 17), os cristais de HDL-SD tinham um tamanho variando de 1 a 27 μm , com um tamanho médio de partícula de 11 μm (equivalente a mais de 90% da fração analisados), com SBET = 19,65 m^2 / mL de área superficial e poros com tamanhos em torno de 61,53 \AA .

Os cristais de HDL-LIO tinham um tamanho variando de 20 a 274 μm , com um tamanho médio de 124 μm . Embora as partículas secas, por pulverização, tenham um tamanho de partícula menor que as liofilizadas, o HDL-LIO apresentou maiores valores de área superficial (SBET = 21,89 m^2 / mL) e tamanhos de poros (114,64 \AA), devido à característica inerente à liofilização, que produz poros maiores durante a secagem. Esses dados corroboram com estudos desenvolvidos por Seville e colaboradores (2002), que indicou que o tamanho de partícula de materiais submetidos à liofilização era maior, em comparação com o tamanho de partícula de materiais secos por nebulização.

Figura 17- a) Gráfico de tamanho de partícula por granulometria a laser do HDL-SD, b) HDL-LIO



Fonte: Autoria própria.

O valor do tamanho médio das partículas foi dez vezes inferior ao encontrado por Aguilera (2016), que secou o material em estufa e utilizou técnica adicional de pulverização, através de gral e pistilo para uniformização das partículas, demonstrando que a técnica de secagem por nebulização é eficiente para a obtenção de micropartículas de distribuição de tamanho relativamente estreita, por meio da alteração de parâmetros do equipamento (ASPARGUS et al., 2018).

4.1.5 Microscopia eletrônica de varredura

Os efeitos causados na morfologia dos pós por diferentes métodos de secagem foram observados a partir de micrografias demonstradas na figura 18. Estudos demonstraram que mudanças em parâmetros da síntese como pH e a utilização de diferentes metodologias de secagem são responsáveis pela alteração nas características morfológicas dos hidróxidos duplos lamelares (SAHA et al., 2017; ASPARGUS et al., 2018; GU et al., 2018).

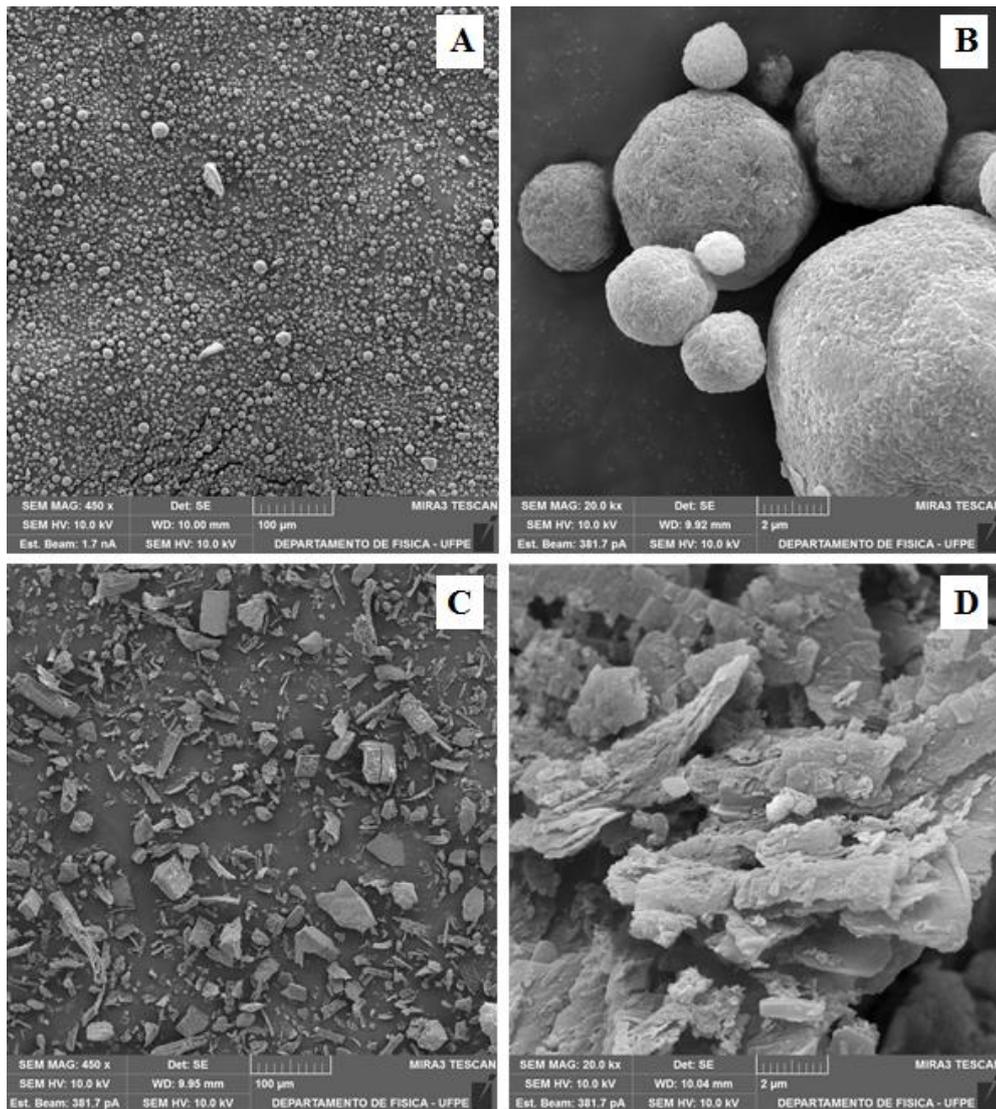
Através das fotomicrografias do HDL-SD, é possível observar um sólido de morfologia esférica, de superfície predominantemente rugosa, com aspecto denso, estando em conformidade aos obtidos por Julklang e colaboradores (2017). Nandiyanto & okuyama (2011) sugerem que partículas esféricas possuem maior estabilidade estrutural, como demonstrado no ensaio de análise térmica do HDL-SD e, que o aspecto denso das partículas é devido ao caráter inorgânico dos materiais.

A utilização de temperaturas mais altas (170°C/110°C), mesma aplicada na metodologia deste trabalho) durante o processo também é responsável pela manutenção de uma morfologia

esférica, visto que temperaturas mais baixas são responsáveis pela perda da forma devido ao fenômeno de “encolhimento” (ALMILLA-BELTRÁN et al., 2005).

A presença de rugosidades na superfície do HDL pode ser justificada pela deposição de partículas individuais de HDL devido às diferenças de cargas entre elas, unindo-as por forças de London ou ligações de hidrogênio (PREVOT et al., 2011).

Figura 18 - Micrografias: A) e B) HDL-SD; C) e D) HDL-LIO



Fonte: dados da pesquisa

As fotomicrografias do HDL-LIO demonstram a formação de sólidos de morfologias e tamanhos irregulares, com superfície rugosa. Na liofilização, a taxa de resfriamento é capaz de influenciar o tamanho e formato dos cristais de gelo em formação e dos poros. Com isto, o método de resfriamento pode favorecer a formação irregular dos materiais secos (VASS et al.,

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

2019). Moriyama e colaboradores (2016) utilizou a técnica de liofilização na secagem de HDL, obtendo materiais de aspecto irregular, não homogêneo e com densidade menor. O aumento do volume do pó foi justificado pela aglomeração de partículas, facilitando operações unitárias como mistura e moagem.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO ACV

As caracterizações do fármaco ACV estão dispostas nas seções abaixo como também o teste de concentração de saturação do fármaco cristalino.

4.2.1 Concentração de saturação do fármaco cristalino

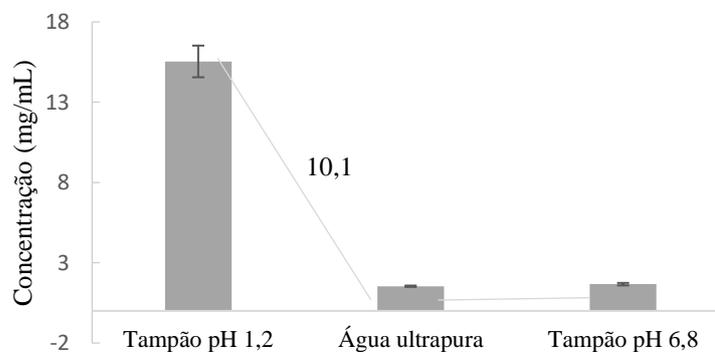
A avaliação da solubilidade de um composto é de extrema importância para a caracterização do fármaco, sendo fundamental, por exemplo, nos estudos de tecnologia farmacêutica que visam o melhoramento de algumas propriedades e, no desenvolvimento biofarmacotécnico de formulações.

Tabela 5- Solubilidade do ACV em diferentes meios.

Meio	Solubilidade ACV (mg/mL \pm DPR)
Tampão ácido pH 1,2	15,54 \pm 0,98
Água ultrapurificada	1,53 \pm 0,04
Tampão fosfato pH 6,8	1,66 \pm 0,07

Fonte: Dados da pesquisa

Figura 19- Extensão da solubilidade do ACV.



Fonte: Dados da pesquisa

Experimentalmente, o ACV cristalino apresentou uma solubilidade aquosa relevante, cerca de $1,53 \pm 0,04$ mg/mL (Tabela 5). No meio ácido observou-se que esse valor aumentou em aproximadamente dez vezes (Figura 19), isso pode ser justificado pelo caráter anfótero da molécula, que apresenta dois grupos ionizáveis, um pKa básico (9,3) referente a desprotonação do anel imidazólico e um pKa ácido (2,3) referente ao oxigênio ligado ao anel pirimídico.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) o ACV é considerado ligeiramente solúvel em água e, alguns dados da literatura mostram solubilidade variável. Através de estudos de solubilidade de alto rendimento, Obata e colaboradores (2004) enquadraram o ACV pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como classe IV, apresentando baixa solubilidade e baixa permeabilidade. E outros estudos, como o Vaithianathan e colaboradores (2016), mostram o mesmo fármaco como SCB classe III, alta solubilidade e baixa permeabilidade.

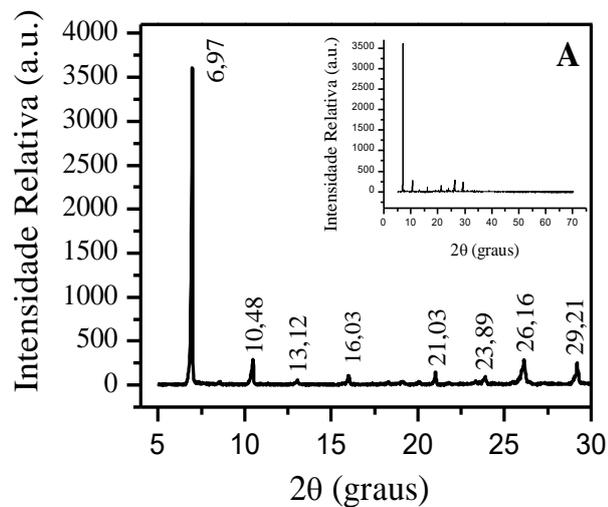
Diante das controvérsias apresentadas, Arnal e colaboradores (2008) revisaram a solubilidade de ACV nas formas farmacêuticas sólidas orais disponíveis no mercado (200mg, 400mg e 800mg). Foi observado que as divergências na classificação estão relacionadas com a concentração apresentada, onde medicamentos com dosagens de 200mg a 400mg são pertencentes à classe III enquanto os de 800mg são da classe IV, o mesmo acontece com o Ganciclovir. Isso pode gerar alterações na biodisponibilidade e está relacionado mais à saturação de absorção do que com a solubilidade do fármaco (Butler & Dressman, 2010).

O ACV por possuir a capacidade de formar uma rede intermolecular devido as ligações de hidrogênio formadas e possuir cadeia lateral flexível, apresenta formas polimórficas que exibem diferentes propriedades físico-químicas, incluindo ponto de fusão e solubilidade. Lutker e colaboradores (2011) em estudo, caracterizaram as 6 formas polimórficas do ACV e demonstraram que fatores como solventes e temperatura de cristalização são as principais formas de alterar um polimorfo em outro. Esse estudo foi essencial para os posteriores estudos de tecnologia farmacêutica e pré-formulação, pois alterações nas características do cristal interferem na biodisponibilidade e na estabilidade química e física do fármaco e geram importantes implicações importantes na preparação da forma farmacêutica, podendo afetar, por exemplo, a formação dos comprimidos pelas mudanças nas propriedades de fluxo e de compressão (ANSEL, POPOVICH & ALLEN, 2000).

4.2.2 Difractometria de Raios-X

A natureza cristalina do ACV pode ser evidenciada através de seus planos característicos (Figura 20), com intensidades características ao polimorfo V desse insumo. Que se encontram em 2θ em $6,97^\circ$, $10,48^\circ$, $13,12^\circ$, $16,03^\circ$, $21,03^\circ$, $23,89^\circ$, $26,16^\circ$ e $29,21^\circ$, confirmando as características cristalinas do ativo (LUTKER et al, 2010).

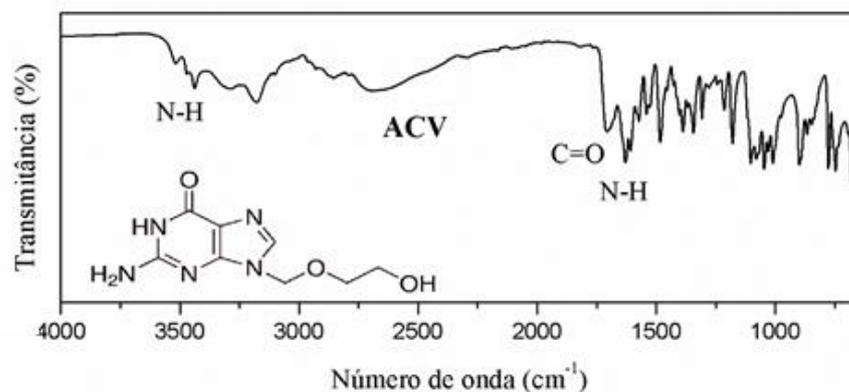
Figura 20 – Difractograma do ACV



Fonte: Autoria própria

4.2.3 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

Figura 21 - Espectro de infravermelho do MgAl-CI-HDL e do ACV.



Fonte: Autoria própria

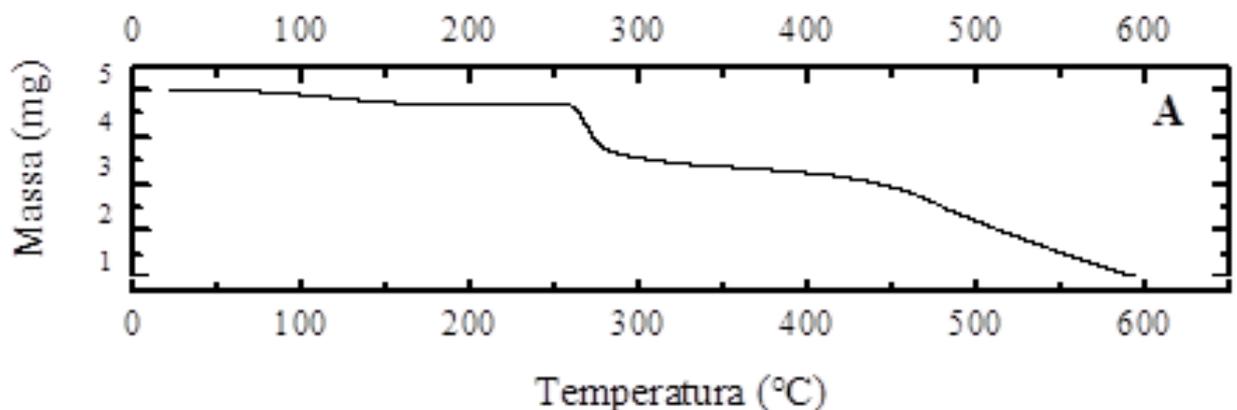
A espectroscopia de infravermelho examina diferenças na influência da forma de estado sólido no nível molecular decorrente de alterações nas interações intramoleculares e intermoleculares. O ACV apresenta formas polimórficas I, II e V (anidras e hidratos) devido a sua capacidade de existir em múltiplas redes de ligação de hidrogênio, além de possuir uma cadeia lateral flexível. A principal região do espectro de infravermelho que apresenta diferenças entre as formas polimórficas é de 1600 a 1200 cm^{-1} (ZEPON; KANIS, 2013).

4.2.4 Análise termogravimétrica

A Termogravimetria (TG) tem sido amplamente utilizada nas ciências farmacêuticas para caracterização de insumos, avaliação de pureza, compatibilidade de formulação farmacêutica, identificação de polimorfismo, estabilidade e avaliação da degradação térmica de fármacos frente a matrizes complexas (FERRAZ, 2017; OLIVEIRA et al., 2011).

A curva do TG do ACV (Figura 22) evidenciou um evento discreto com perda de massa de 5,23 % entre 91-154 °C, referente ao teor de água presente na amostra. A decomposição térmica do fármaco isolado foi observada em dois eventos, o primeiro ocorreu na faixa entre 262-276 °C ($DTG_{pico}=266,77$ °C) com perda de massa de 24,27 %, onde há inicialmente formação da guanina, e o segundo evento ocorreu entre 450-496 °C com decaimento de massa de 31,58%. Esses dados estão de acordo com resultados relatados por Stulzer e colaboradores (2007).

Figura 22 - Curvas TG do ACV

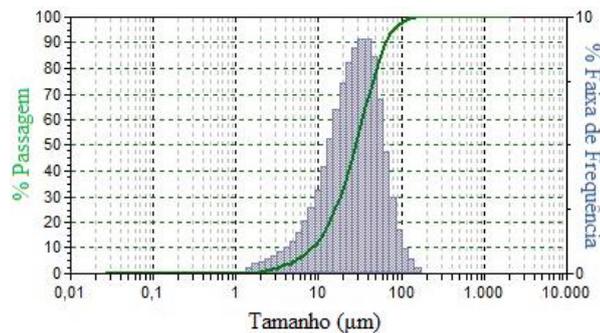


Fonte: dados da pesquisa

4.2.5 Tamanho de partículas por granulometria a laser

O gráfico da distribuição granulométrica de ACV isolado, representado na figura 23, apresentou tamanhos de partículas variando entre 8 e 79 μm , com tamanho médio de partícula de 33,5 μm , representado por pouco mais de 90% da fração da amostra utilizada.

Figura 23 - Gráfico de tamanho de partícula por granulometria a laser do ACV.



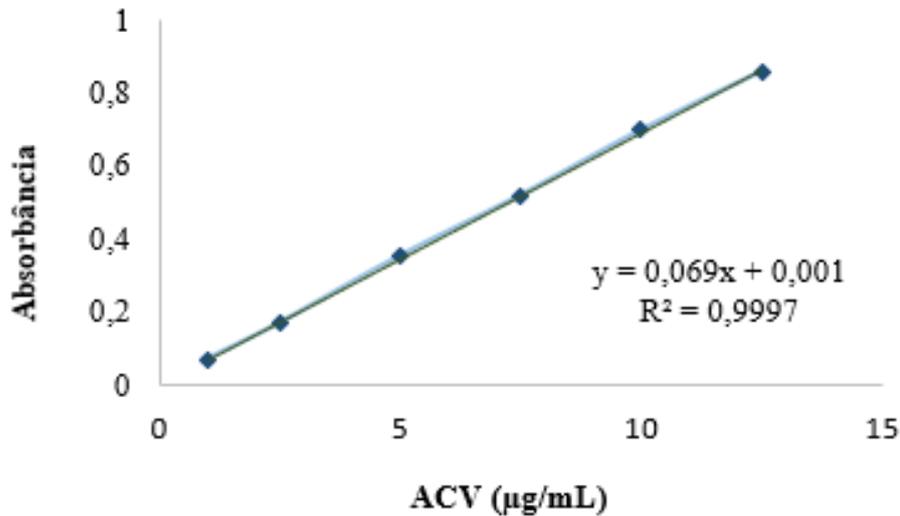
Fonte: dados da pesquisa

4.3 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS MgAl-CI-HDL COM O ACV

4.3.1 Determinação da concentração de ACV nos sistemas

Foi obtida a média das três curvas analíticas e os pontos das mesmas foram plotados em um único gráfico como mostra a figura 24. Assim, foi possível determinar o valor do coeficiente de correlação $r = 0,999849$ e o coeficiente de determinação $r^2 = 0,9997$.

Figura 24- Curva média do ensaio de linearidade.



Fonte: Dados da pesquisa

Com base nos dados de concentrações obtidos através de curva analítica, pôde-se dosear o percentual do fármaco contido nos sistemas (Tabela 6).

Tabela 6- Doseamento do ACV nos sistemas com HDL por espectrofotometria.

AMOSTRA	% DE ACV NOS SISTEMAS
SD1	62,50
SD2	42,32
SD3	25,70
LIO1	70,18
LIO2	54,96
LIO3	35,94

Fonte: dados da pesquisa.

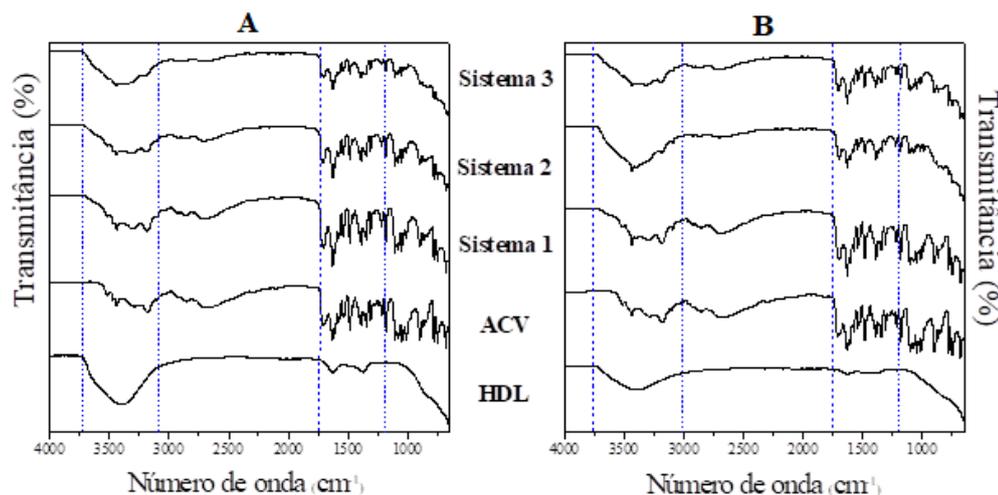
O doseamento revelou que os sistemas HDL:ACV obtidos por *spray-drying* apresentaram um percentual do fármaco inferior ao valor encontrado nos sistemas obtidos por liofilização em todas as proporções estudadas. Esse fato pode ser justificado devido à perda do material no momento da aspersão na forma de névoa de gotículas até a câmara de secagem, onde foi observado retenção dos sistemas na torre de coleta. De modo geral, o rendimento dos sistemas obtidos por essa técnica estava dentro do esperado (SOSNIK; SEREMETA, 2015).

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

Os sistemas HDL:ACV obtidos pela técnica de liofilização mostraram menor percentagem de perda do material, visto que o mesmo, durante todo o processo fica retido em recipiente. Todos os sistemas obtiveram percentagem de fármaco maior que a concentração teórica, indicativo ao processo de sublimação que remove de forma mais eficiente a água interlamelar, resultando na perda da massa de HDL presente nos sistemas. Apesar de ser uma técnica que utiliza de temperaturas muito baixas e que muitas vezes causa danos devido ao estresse físico nas partículas, que podem desestabilizar os sistemas e acarretar na perda de suas propriedades, foi observado através do doseamento juntamente com as caracterizações, que isso não ocorreu nos sistemas testados não necessitando adicionar agentes crioprotetores (MORAIS, 2013).

4.3.2 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

Figura 25- Espectro de infravermelho dos sistemas, A) Spray-drying e B) liofilização.



Fonte: Dados da pesquisa

Nos espectros dos sistemas SD e LIO (figura 25), foram observadas alterações de intensidade e sobreposição de bandas características de HDL e ACV. As bandas do grupamento O-H das hidroxilas e da água interlamelar, observadas entre 3000-3700 cm^{-1} , diminuíram de intensidade nos sistemas obtidos, evento observado de maneira proporcional à quantidade de fármaco no sistema.

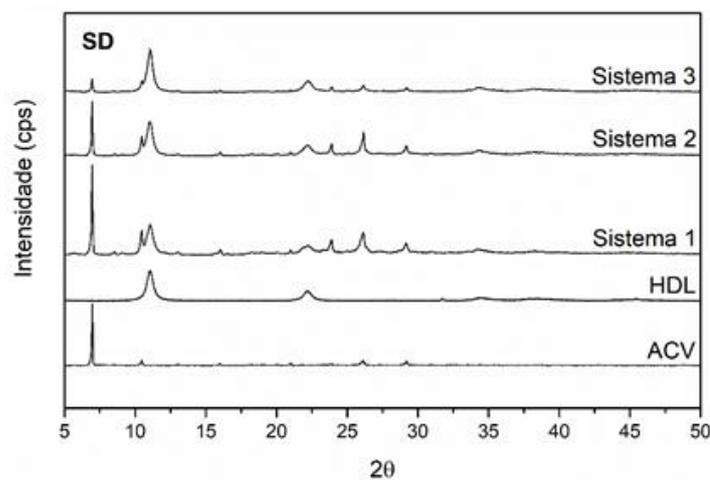
Nas regiões entre 1600-1200 cm^{-1} , principais regiões vibracionais do ACV, também apresentaram decaimento na intensidade das bandas, sendo mais observadas nos sistemas SD.

Este evento pode ser justificado devido à aplicação das técnicas de secagem, que demonstrou doseamento de IFA inferior nesses sistemas, quando comparado ao processo por liofilização. Também não foram evidenciados surgimento de novas bandas e nem deslocamentos nas regiões 1709 e 1629 cm^{-1} , que são relativos à deformação do grupamento amida do fármaco, que seria principal sítio de interação química com outros materiais.

Nos estudos de Stulzer e colaboradores (2007), os espectros na região do infravermelho também indicaram que não ocorreram interações entre o ACV e quitosana, porém a presença do polímero foi capaz de modificar a liberação do fármaco e contribuir para aumentar a solubilidade do fármaco.

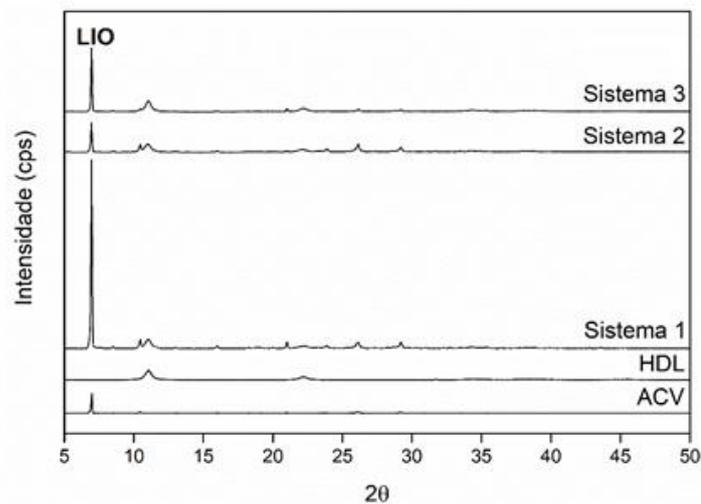
4.3.3 Difratometria de Raios-X

Figura 26- Difratograma do HDL, ACV e sistemas HDL:ACV obtidos por spray-drying.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 27- Difratoograma do HDL, ACV e sistemas HDL:ACV obtidos por liofilização



Fonte: Dados da pesquisa

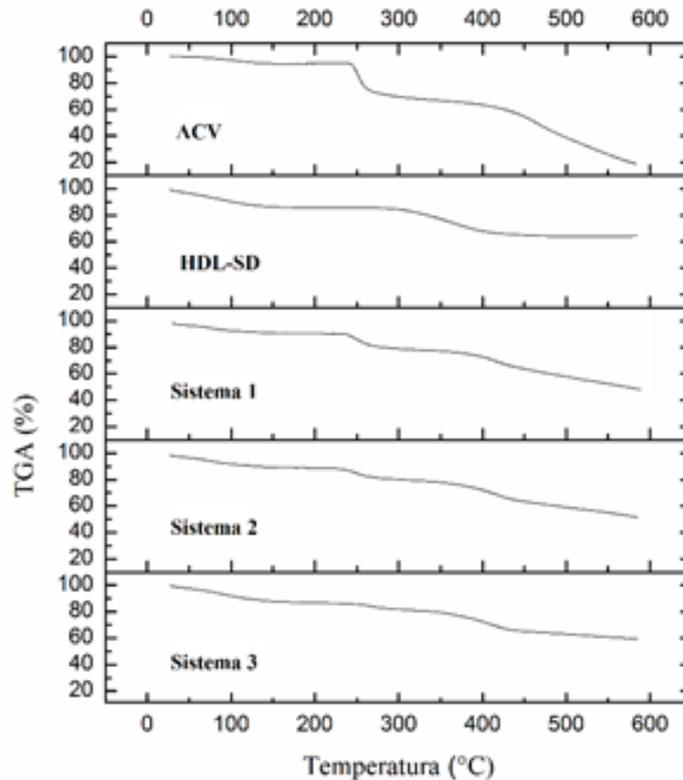
Os principais planos cristalinos referente ao fármaco ($2\theta = 6,97^\circ$) e ao HDL ($2\theta = 11,26^\circ$) foram identificados em todos os sistemas (figura 26 e 27), com redução mais significativa na intensidade dos picos relacionados ao ACV observados em SD 3, embora o LIO 3 tenha a mesma quantidade de ACV introduzido durante as etapas de preparação. Seu fenômeno indica que a secagem por *spray* foi mais eficiente na redução da cristalina ACV, podendo estar relacionada à melhor interação com a estrutura HDL (VARGA et al., 2016). O perfil difratométrico dos sistemas LIO é diferente dos observados nos sistemas SD e sugere que a liofilização pode não ter favorecido interações, capazes de gerar ou manter uma desorganização na estrutura cristalina da droga dentro dos sistemas.

O fenômeno de intercalação normalmente se reflete em uma variação na posição do pico de maior reflexão do HDL, dessa forma não foram observadas evidências de intercalação nos sistemas obtidos por ambas as técnicas, uma vez que o espaçamento basal, calculado a partir da equação de Bragg do HDL não sofreu nenhuma variação significativa nos sistemas. Neste caso, as alterações relativas de intensidade observadas nos difratogramas podem representar a adsorção da droga na superfície LDH., fato que pode ocorrer devido à capacidade que o carreador HDL tem de adsorver materiais não ionizados e carregados positivamente, através de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio, formadas através das hidroxilas presentes em sua superfície (TAKAHASHI et al., 1991).

4.3.4 Análise termogravimétrica

As curvas dos sistemas SD estão dispostas na figura 28.

Figura 28 - Curvas TG sistemas obtidos por spray-drying.



Fonte: dados da pesquisa

Foram observados picos de fusão do fármaco nos sistema 1 ($DTG_{pico}=259,27\text{ }^{\circ}\text{C}$) e sistema 2 ($DTG_{pico}=264,87\text{ }^{\circ}\text{C}$), evidenciando antecipação do evento para o sistema 1 com decaimento de 12,57 %, maior porcentagem de perda de massa entre os sistemas devido à maior presença de fármaco (Tabela 7). Para esses sistemas também foram observados eventos provenientes do HDL, localizados em torno de 400 °C, com perda de massa 17,68 e 16,16 %, respectivamente.

Foi possível observar nos sistemas obtidos por *spray-drying*, que a diminuição da porcentagem de perda de massa, relativos à degradação do ACV, foi inversamente proporcional a quantidade de HDL presente nas amostras.

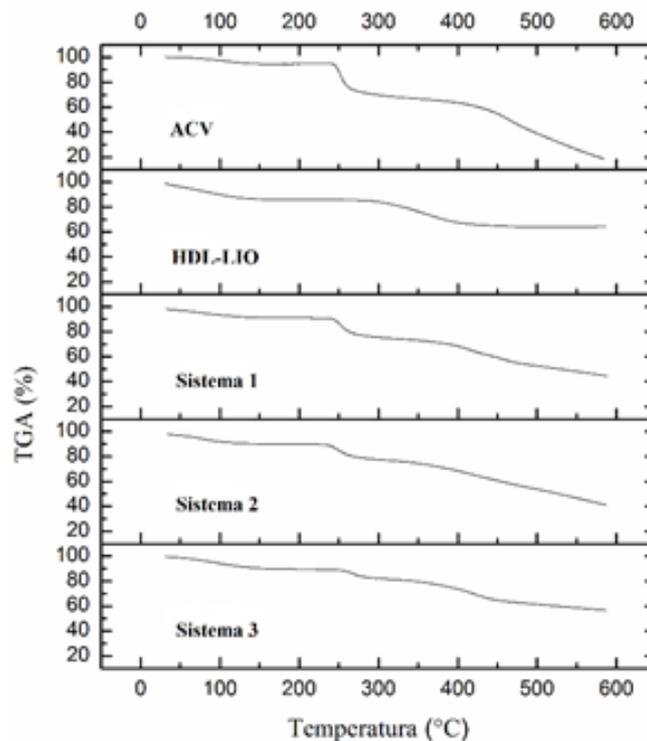
Tabela 7- Perfil térmico das curvas de TG do HDL-SD, ACV e Sistemas SD.

Material	Perda de Água		Degradação do ACV			Degradação do HDL	
	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)	DTG _{pico} (°C)	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)
HDL-SD	56-139	16,81	-	-	-	380-406	9,62
ACV	91-154	5,23	262-276	24,27	266,77	-	-
SD 1	82-112	6,86	256-276	12,57	259,27	406-440	17,68
SD 2	76-107	5,26	256-276	7,74	264,84	409-448	16,16
SD 3	59-115	11,43	258-273	4,65	263,40	373-428	15,51

Fonte: dados da pesquisa

As curvas dos sistemas LIO estão dispostas na figura 29. O evento de desidroxilação do HDL-LIO (345-402 °C) foi antecipado quando comparado ao HDL-SD (380-406 °C), fato justificado pela menor porcentagem de água interlamelar, o que reduz a estabilidade e manutenção da estrutura das lamelas. Devido a isso, o HDL nos sistemas não foi capaz de retardar o evento de degradação do fármaco, não promovendo melhora da estabilidade térmica, mesmo nas maiores proporções do carreador.

Figura 29 - Curvas TG sistemas obtidos por liofilização.



Fonte: Autoria própria

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

Tabela 8- Perfil térmico das curvas de TG do HDL-LIO, ACV e Sistemas LIO.

Material	Perda de água		Degradação do ACV			Degradação do HDL	
	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)	DTG _{pico} (°C)	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)
HDL-LIO	48-120	14,34	-	-	-	345-402	11,04
ACV	91-154	5,23	262-276	24,27	266,77	-	-
LIO 1	72-130	6,7	263-278	14,11	266,99	409-472	16,63
LIO 2	83-108	5,08	253-276	11,22	265,15	398-461	17,40
LIO 3	84-109	8,04	258-277	6,37	266,31	384-442	16,37

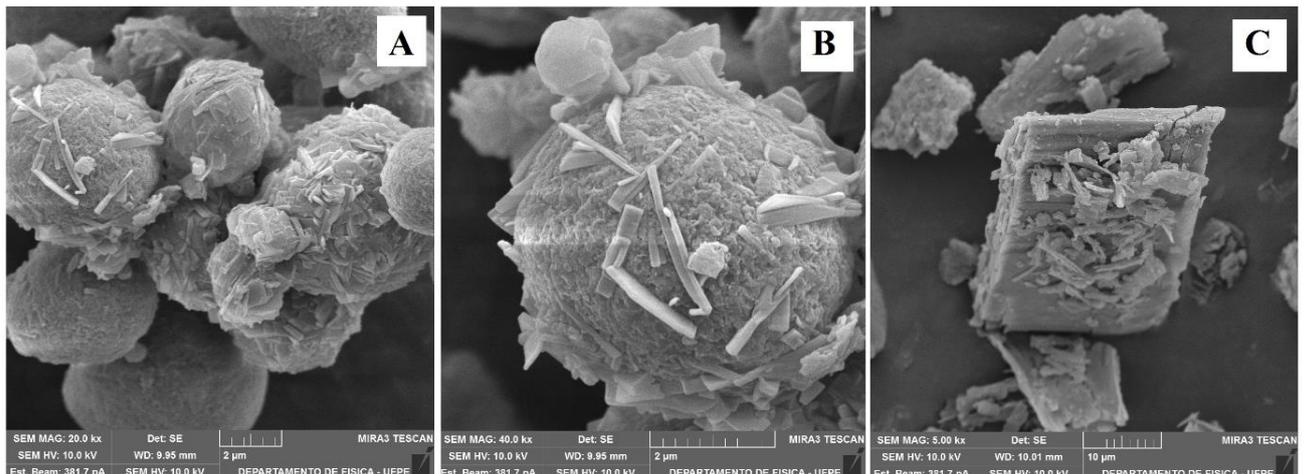
Fonte: dados da pesquisa

4.3.5 Microscopia eletrônica de varredura

A fim de avaliar a morfologia e verificar indícios de interação entre a argila e o fármaco, foram obtidas micrografias em diferentes aumentos para o sistema SD3 e LIO3 (figura 30).

As imagens também mostram que os sistemas SD foram capazes de alcançar e manter a forma esférica agrupada.

Figura 30 - Micrografias: A) e B) HDL:ACV obtido por Spray-drying; C) HDL:ACV obtido por liofilização.



Fonte: dados da pesquisa

No sistema obtido por *spray-drying*, foi possível observar a manutenção da morfologia esférica com superfície rugosa agrupadas, o que pode afetar a liberação de drogas, dificultando a difusão de drogas do núcleo, enquanto o LIO3 apresenta a forma irregular e mais áspera proporcionada pela liofilização.

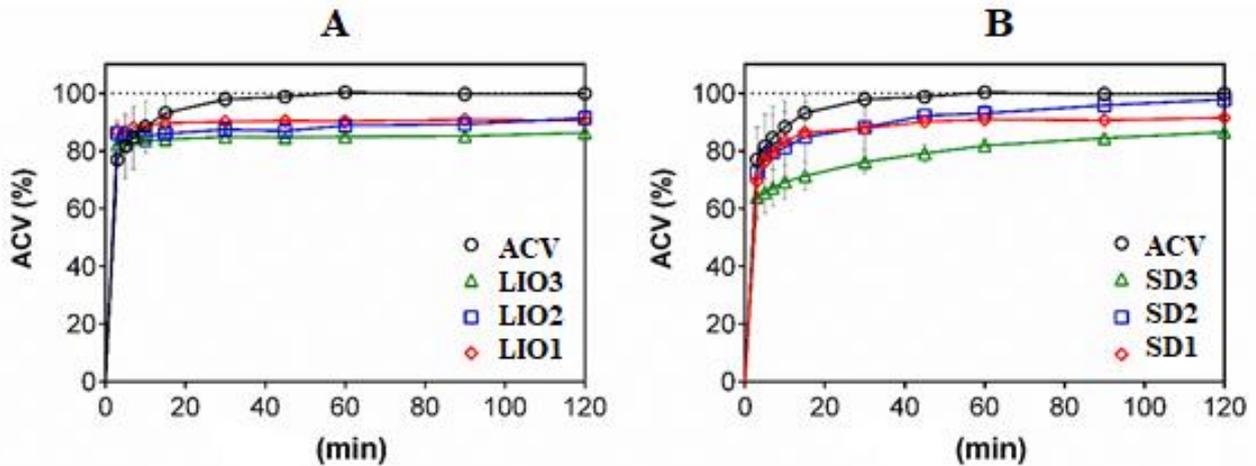
4.3.6 Estudo de dissolução dos sistemas HDL:ACV

Os estudos de dissolução são uma importante ferramenta de controle de qualidade nas várias etapas dos processos de desenvolvimento de fármacos. Estes estudos são realizados geralmente em condições sink, que preconiza a utilização de um volume do meio de dissolução com no mínimo três vezes o necessário para formar uma solução saturada do fármaco (TOMASI, 2013). Neste trabalho, foram utilizadas amostras que apresentavam quantidades equivalentes a 40mg de ACV, nos estudos de dissolução, significando que, se completamente dissolvido num volume de 450 mL apresentariam concentrações abaixo do ponto de saturação, estabelecendo, desta forma, a condição sink.

A Figura 31 exhibe a comparação dos perfis de dissolução do ACV puro e do mesmo nos sistemas obtidos a partir da técnica de *spray-drying* e liofilização. Nos primeiros 15 minutos da dissolução, o fármaco puro atingiu cerca de 90% de dissolução como já citado anteriormente, enquanto nos sistemas obtidos por *spray-drying* (figura 31B) variaram entre 68% e 80% de liberação, sendo o sistema 3 o que apresentou menor liberação inicial. Mais adiante em 45 minutos o mesmo atingiu 75% de liberação, enquanto os demais sistemas SD alcançaram entre 85 e 90% de dissolução e mantiveram-se assim até o final do teste, o SD 3 atingiu os 85% de liberação apenas após 90 minutos.

Todos os sistemas preparados através de liofilização (figura 31A) apresentaram uma liberação rápida, bastante próxima ao do fármaco isolado, enquanto os sistemas SD (figura 31B) foram capazes de modificar o perfil de liberação do IFA de forma com que não ocorresse de maneira imediata. A modulação da liberação do ACV nesses sistemas é um indicio do favorecimento da técnica de *spray-drying* sobre a adsorção do ACV na superfície do HDL, esse resultado pode ser correlacionado às imagens obtidas no MEV onde é possível ver a vasta área esférica e rugosa onde o fármaco aparece adsorvido, como também no DRX onde as intensidades dos picos referentes ao fármaco apareceram reduzidas nesses sistemas SD.

Figura 31- Perfis de liberação do ACV isolado e dos sistemas: A) liofilização B) spray-drying.



Fonte: Dados da pesquisa.

Nos sistemas obtidos através das duas técnicas a liberação do IFA não atingiu 100%, esse comportamento pode estar relacionado ao equilíbrio químico alcançado, característico da reação de troca entre os íons que interagem com o HDL e com o meio de dissolução, este fenômeno também é observado por Allou e colaboradores (2019) quando avaliou liberação de Norfloxacino na mesma argila estudada.

Além da capacidade de incorporar espécies negativas na região interlamelar através de troca iônica, os HDL podem adsorver materiais não ionizados e carregados positivamente, através de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio formadas através das hidroxilas presentes na sua porção superficial (TAKASHI, YAMAGUCHI, 1991), essa característica pode explicar a adsorção do ACV na superfície do HDL, uma vez que esse fármaco é uma molécula anfótera. Desta forma mesmo não havendo intercalação nas lamelas do HDL, as interações formadas entre o ACV e a superfície do material no fenômeno de adsorção foram capazes de modular a liberação nos sistemas SD.

Pressupõe-se que a adsorção do ACV na superfície do HDL tenha acontecido através de interações mais fortes no sistema 3 que possuía maior proporção de HDL, enquanto para os outros sistemas obtidos, a adsorção ocorreu de maneira mais fraca, liberando de maneira menos lenta o fármaco no meio de dissolução.

A modulação da liberação não foi observada nos sistemas LIO. Esse fato pode ser explicado pela redução através da técnica de liofilização das moléculas de água no material, quando comparado com os sistemas obtidos por *spray-drying*, como evidenciado anteriormente

nas análises termogravimétricas. Essa redução no número das hidroxilas na superfície do HDL, possivelmente, desfavoreceu a adsorção do ACV, fazendo com que os sistemas LIO não fossem capazes de liberar o fármaco de maneira modificada.

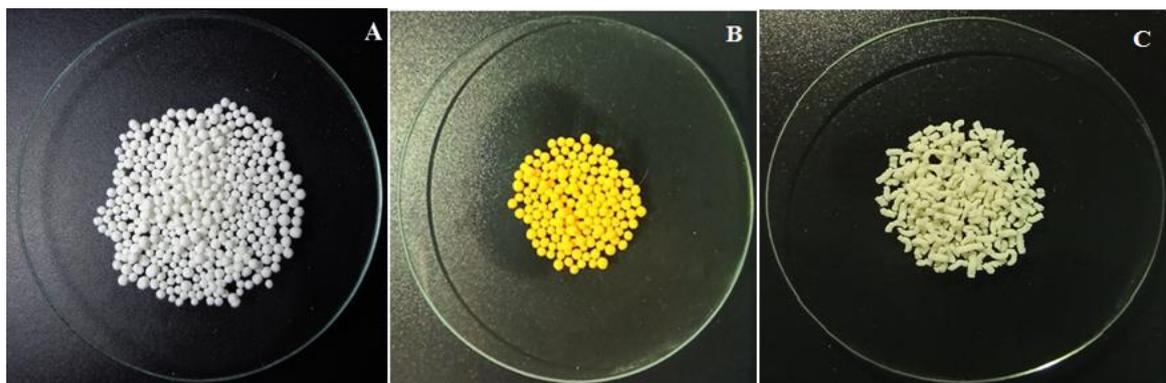
Além da baixa adsorção do ACV nos sistemas LIO, a rápida dissolução do IFA nesses sistemas pode também ter sido favorecida pelo fato de o produto liofilizado ser facilmente reidratado, pois poros microscópicos são formados como resultado dos cristais de gelo que sublimam durante o processo, por onde a solução tampão usada no teste penetra rapidamente no pó, solubilizando de forma rápida o fármaco (ASSEGEHEGN et al., 2019).

4.4 OBTENÇÃO DOS GRANULOS E *PELLETS*

O sistema 3 obtido por *spray-drying* foi selecionado para ser incorporado em matriz de *pellets* contendo 20% de EC, testando também posteriormente, revestimento dessa forma farmacêutica com mesmo polímero nas concentrações de 2,5%, 5% e 10%.

A seleção de um sistema obtido por determinada técnica para produção dos *pellets* foi realizada em decorrência de posterior teste de *performance*. Os grânulos e *pellets*, sem revestimento e com revestimento, foram produzidos com êxito, apresentando visualmente distribuição uniforme do tamanho das partículas e do filme polimérico de revestimento (figura 32).

Figura 32-Pellets sem revestimento (A), pellets com revestimento polimérico de etilcelulose (B) e grânulos com croscarmelose.



Fonte: Autoria própria

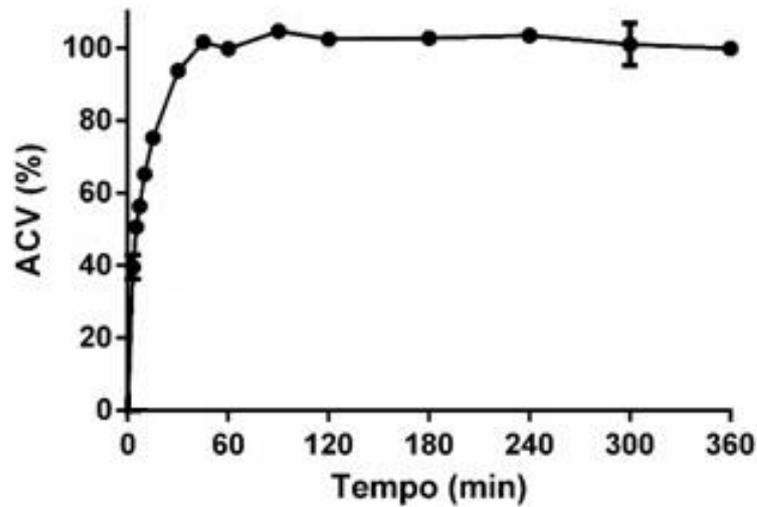
Os *pellets* foram escolhidos como veículos devido à considerável atenção que vêm recebendo para a liberação controlada de fármacos, pois, além de gerar facilidade no processo de revestimento dos núcleos devido ao seu formato esférico e textura superficial, podem ser

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

associados em uma mesma unidade medicamentosa com distintos perfis de liberação (ALBANEZ, 2012; ALBERTINI et al., 2017).

4.4.1 Estudo de dissolução dos pellets e grânulos

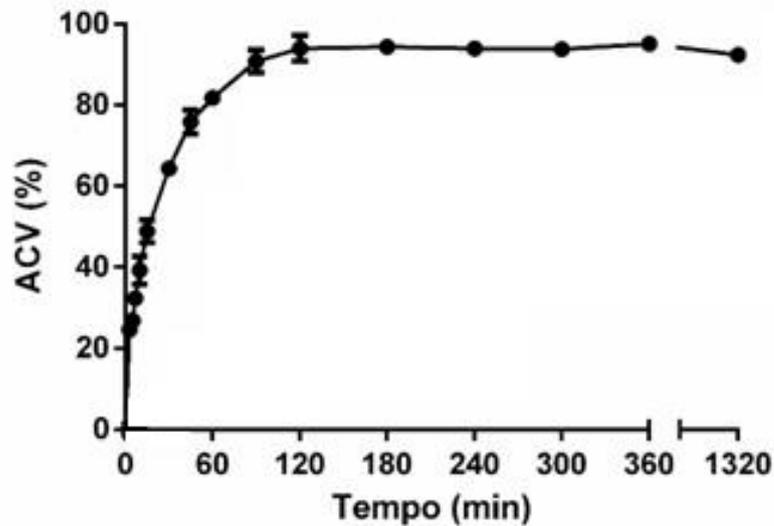
Figura 33 - Perfil de liberação do ACV em pellets não-revestidos no pH 1,2.



Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 33 ilustra os perfis de dissolução do ACV em pH 1,2, inserido a partir do sistema 3 obtido por *spray-drying*, em formulação de *pellets* sem revestimento polimérico. Nesse pH ácido, ocorre destruição das lamelas do HDL e assim o fármaco adsorvido é liberado rapidamente da superfície desse material. Pode-se observar que a inserção desse sistema na formulação sem revestimento já foi capaz de promover uma modulação na dissolução do fármaco, devido a uma possível proteção das lamelas de HDL através da utilização do polímero EC como excipiente na produção dos *pellets*.

Figura 34 - Perfil de liberação do ACV dos *pellets* não-revestidos no pH 6,8.



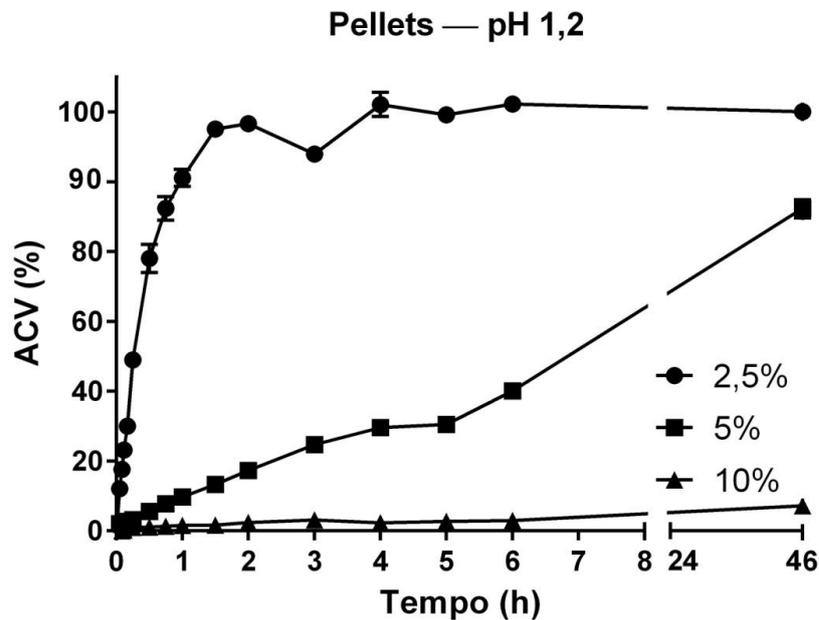
Fonte: Dados da pesquisa.

Quando analisada a dissolução do IFA em pH 6,8 (Figura 34), é possível observar que a formulação de *pellets* não revestidos com EC, mesmo possuindo na formulação da matriz concentração de 20% desse polímero, não otimizou a liberação em comparação ao sistema 3 SD sozinho (ver em sessão 4.3.6, figura 31), atingindo 80 % de liberação em aproximadamente 1 hora, semelhante ao sistema 3, no mesmo meio de ensaio. Essa similaridade das taxas de dissolução, sugere que o polímero e excipientes incorporados na formulação colaboram mais na proteção do HDL no pH ácido do que na modulação da liberação do fármaco.

Na figura 35, quando observado o perfil de liberação do ACV nos *pellets* agora revestidos com EC, percebe-se um aumento significativo no tempo de dissolução em horas, quando comparado com os *pellets* sem revestimento polimérico. Esse fato é justificado pela formação de filme insolúvel na superfície do *pellets*.

Quando comparadas as diferentes concentrações de EC na solução de revestimento, pode-se observar que, na menor concentração de EC (2,5%), em aproximadamente 2 horas de teste, o fármaco alcançou cerca de 100% de liberação, capacidade de modulação já superior a dos *pellets* sem revestimento.

Figura 35 - Perfis de liberação do ACV nos *pellets* revestidos com 2,5%, 5% e 10% de EC, em pH 1,2.



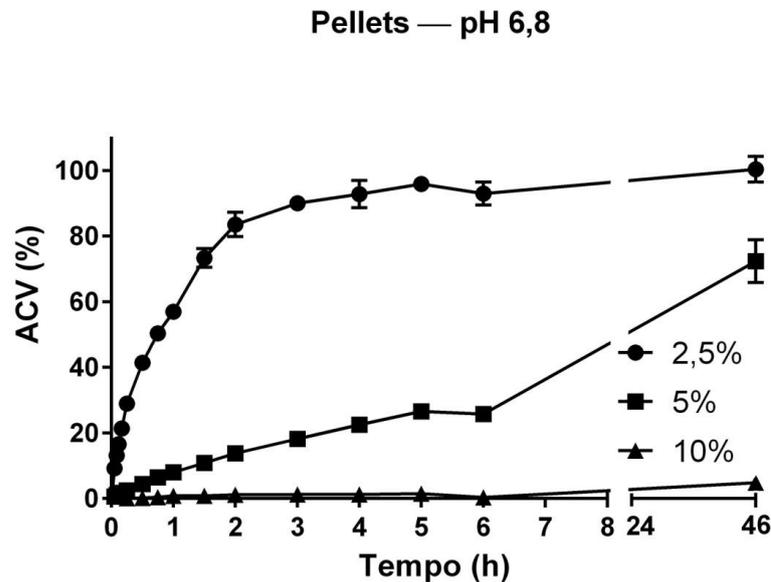
Fonte: Dados da pesquisa.

Quando aumentada a concentração polimérica na solução de revestimento para 5% e 10%, observa-se um aumento significativo da modulação da liberação, com liberação prolongada do fármaco. Os *pellets* com 5% de revestimento, alcançaram liberação superior a 80% apenas após 20 horas de dissolução. Nos *pellets* revestidos com 10% de EC, a liberação foi ainda mais prolongada, com concentrações muito baixas de ACV no meio de dissolução durante as 46 horas de teste, sempre abaixo de 20%.

Esse resultado demonstra que o uso da EC foi eficaz como agente de revestimento, visto que este polímero forma um filme emaranhado de moléculas insolúveis ao longo da superfície do *pellet*, resultando em uma diminuição no transporte do IFA, através da camada polimérica (NASIRI et al., 2016).

Na figura 36, estão representadas os perfis de liberação do ACV nos *pellets* revestidos no pH 6,8, apresentando tempos de dissolução superiores aos encontrados no pH 1,2. Na formulação com 2,5% de HC, em 2 horas alcançou cerca de 80%, valor inferior ao observado no pH 1,2 (~100%). Na concentração 5%, em 24 horas, atingiu cerca de 60% enquanto no pH 1,2 (~80%), já para a proporção 10%, a liberação foi ainda mais lenta chegando em resultados abaixo de 10% durante todo o teste.

Figura 36- Perfis de liberação do ACV nos *pellets* revestido com 2,5%, 5% e 10% de EC, em pH 6,8.



Fonte: Dados da pesquisa.

A liberação muito inferior dos mesmos *pellets* em pH básico pode ser justificada pela ação sinérgica do polímero e do HDL, uma vez que o último permanece intacto nesse pH, como excipiente inteligente, dessa forma mantendo o IFA adsorvido e liberando-o prolongadamente da formulação, ao mesmo tempo que a difusão pela malha polimérica também ocorre lentamente.

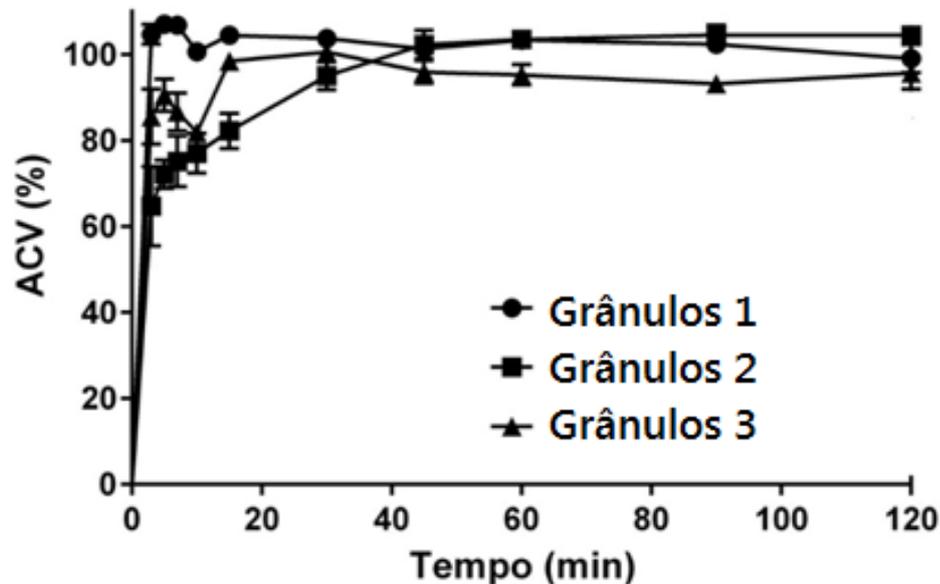
Quando analisado comparativamente o perfil de dissolução dos *pellets* revestidos nas diferentes proporções observa-se resultados mais interessantes na formulação revestida com 5% de polímero, uma vez que é compatível com os perfis desejados na obtenção de uma liberação prolongada, sendo a formulação de escolha para compor o sistema bifásico pretendido.

A proporção 10%, por mais que tenha apresentado uma liberação ainda mais modulada, não é viável para uso em medicamentos por via oral, uma vez que o tempo necessário para a liberação de parte significativa do ACV da formulação é muito maior do que o tempo de permanência da formulação no sistema gastrointestinal.

Quando se trata das dissoluções dos grânulos obtidos, na figura 37, podemos observar que o ACV foi liberado rapidamente dos grânulos 1 e 3. Os grânulos que continham

croscarmelose na formulação apresentaram dissolução do ACV de aproximadamente 100% nos primeiros 10 minutos, enquanto os grânulos 3 só atingiram a dissolução total do fármaco próximo a 20 minutos de dissolução.

Figura 37 - Perfis de liberação do ACV nos grânulos contendo croscarmelose, HDL e sem agente desintegrante, em pH 1,2.



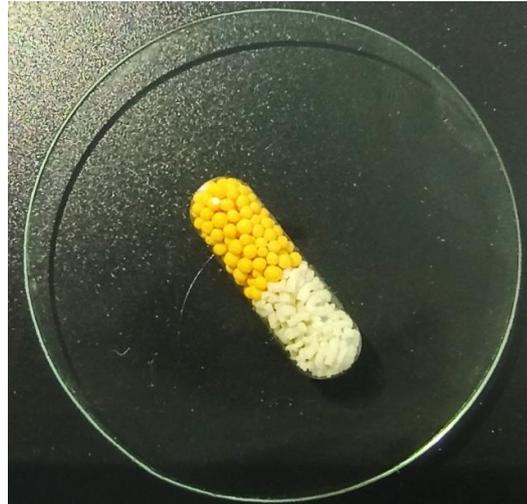
Fonte: dados da pesquisa.

A diminuição da taxa de dissolução do ACV nos grânulos 2, contendo HDL, até mesmo quando comparado aos grânulos 3, sugerem que a desestruturação das lamelas do HDL não ocorre de maneira imediata no pH ácido. Dessa forma, mesmo em misturas físicas, dependendo das características físico-químicas do fármaco, o HDL faz uma discreta modulação do fármaco na sua matriz.

4.5 OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA BIFÁSICA

Para compor o preenchimento da forma farmacêutica cápsulas (figura 38), com liberação bifásica, foram selecionados os grânulos 1 de liberação rápida, contendo croscarmelose, e adicionados à cápsula juntamente com os *pellests* 5% de EC para liberação prolongada. A fim de obter uma liberação mais constante e duradoura desde o momento da administração, diminuindo reações adversas e número de tomadas diárias.

Figura 38 - Forma farmacêutica cápsula contendo multiparticulados de liberação bifásica

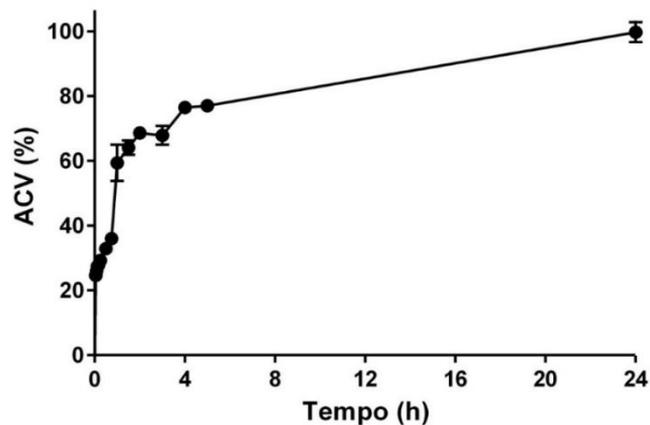


Fonte: Autoria própria

4.5.1 Estudo de dissolução da forma farmacêutica bifásica

A dissolução do fármaco no pH 1,2 (figura 39) do sistema bifásico demonstra uma liberação significativa logo nos primeiros minutos, cerca de 30%.

Figura 39 - Perfis de liberação do ACV no sistema bifásico contendo grânulos e *pellets* em pH 1,2.

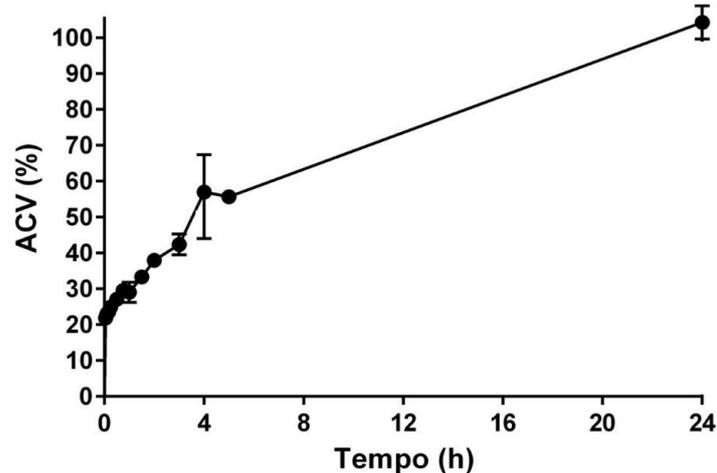


Fonte: dados da pesquisa.

Esse perfil de liberação ocorre devido aos grânulos 1, conterem croscarmelose e permitirem a largagem do ACV de forma imediata, tendo um perfil mais rápido quando comparado aos *pellets* 5% revestidos que apresentam essa taxa de liberação apenas após 4 horas

de teste. A liberação continua e, apenas em 24 horas, o sistema atinge 100% de liberação, perfil parecido com o obtido por Sarah (2010) com o fármaco cloridrato de propranolol.

Figura 40 - Perfis de liberação do ACV no sistema bifásico contendo grânulos e *pellets* em pH 6,8.



Fonte: dados da pesquisa.

A dissolução do sistema bifásico no pH 6,8 (figura 40) demonstra um perfil mais sustentado. Em 2 horas, o fármaco atinge cerca de 25% enquanto no pH 1,2 liberou cerca de 40%. Isso demonstra a capacidade sinérgica do EC e HDL na liberação controlada do ACV já que o HDL se mantém intacto nesse pH. Em 8 horas de teste, há uma liberação de 60% do fármaco que aumenta gradativamente até atingir o 100% em apenas 24 horas.

O perfil de liberação demonstra a possibilidade da formulação de um sistema bifásico, perfil bastante similar com o encontrado por Ishida e colaboradores (2008) com a pseudoefedrina, onde o ACV através da liberação imediata permite o rápido início da atividade terapêutica e, em seguida, inicia a liberação prolongada, com o propósito de que haja uma manutenção da concentração do fármaco no organismo evitando, dessa forma, a administração repetida. Esses resultados evidenciam que novos sistemas bifásicos podem ser projetados para produzir perfis estáveis de liberação de medicamentos combinando diferentes tipos ou quantidades de multiparticulados em uma forma de dosagem.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A obtenção de MgAl-Cl-HDL através das técnicas de *spray-drying* e liofilização para otimização dos processos de obtenção foi realizada com êxito. Essas técnicas mantiveram a propriedade estrutural do material, sendo o processo de *spray-drying* capaz de gerar micropartículas esféricas mais estáveis e com tamanho mais padronizado.
- As técnicas de caracterização aplicadas evidenciaram a obtenção bem sucedida de sistemas HDL:ACV, em diferentes proporções molares. A técnica de *spray-drying* apresentou-se mais promissora em favorecer interações entre o carreador e o fármaco, com objetivo de uma modificação na liberação.
- O sistema 3 obtido por *spray-drying* foi o sistema de escolha para o desenvolvimento de *pellets*, uma vez que modulou a liberação de fármaco de forma mais efetiva. Apresentou liberação de ACV de 85% após 90 minutos, enquanto, que o fármaco isolado apresentou liberação de 90% nos primeiros 15 minutos;
- Na obtenção dos *pellets*, os revestidos com etilcelulose a 5% otimizaram a liberação prolongada do ACV, atingindo cerca de 80 % de liberação em aproximadamente 21 horas. Esses resultados foram decorrentes da combinação entre o sistema 3, onde o fármaco está adsorvido na matriz de HDL e a capacidade de modulação da liberação do polímero etilcelulose utilizado no revestimento.
- Os grânulos com croscarmelose otimizaram a liberação imediata do ACV enquanto os grânulos contendo HDL promoveram uma discreta modulação da liberação do fármaco, no entanto, bastante inferior aos sistemas obtidos por SD.
- A obtenção de forma farmacêutica cápsulas através da junção de *pellets* revestidos a 5% com liberação prolongada e grânulos contendo croscarmelose para liberação imediata possibilitou a obtenção de taxas de liberação do ACV mais estáveis e moduladas.

5.1 PERSPECTIVAS

- Obter diferentes sistemas bifásicos variando a concentração do fármaco nos sistemas multiparticulados e com diferentes tipos de revestimentos poliméricos;
- Desenvolver sistemas multiparticulados, como microcomprimidos, como nova forma farmacêutica para incorporação no sistema bifásico;
- Realizar estudo de estabilidade acelerada e longa duração;
- Realizar estudos de cinéticas de dissolução;
- Realizar estudos *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- ALBANEZ, R. **Recobrimento gastrorresistente de Pellets de diclofenaco de sódio em leite Fluidizado tipo Wurster**. 2012. 159 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.
- ALBERS, A. P. F.; MELCHIADES, F. G.; MACHADO, R.; BALDO, J. B.; BOSCHI, A. O. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v. 48, n. 305, p. 34-37, 2002.
- ALBERTINI, B.; BERTONI, S.; MELEGARI, C.; DOLCI, L. S.; PASSERINI, N. A novel approach for dry powder coating of pellets with Ethylcellulose. Part I: Evaluation of film formulation and process set up. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 516, n. 1–2, p. 380-391, 2017
- ALI, S.H.; AL-QUBAISI, M.; HUSSEIN, M.Z.; ISMAIL, M.; ZAINAL, Z.; HAKIM, M.N. In Vitro Inhibition of Histamine Release Behavior of Cetirizine Intercalated in to Zn/Al- and Mg/Al-Layered Double Hydroxides. **International Journal of Molecular Science**.v.13, n.5, p. 5899-5916, 2012a.
- ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 716 p. 2013.
- ALLOU, N. B.; SAIKIA, J.; BORDOLOIC, P.; YADAVC, A.; MINTU PALB, M.; GOSWAMEE, R. L. Layered double hydroxide and microwave assisted functionalized carbono based nanocomposites as controlled release vehicle for antibiotics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 243–253, 2019.
- ALMILLA-BETRÁN, L.; CHANONA-PÉREZ, J. J.; JIMENÉZ-APARICIO, A. R.; GUTIÉRREZ-LOPEZ, G. F. Description of morphological changes in particles along spray drying. **Journal of Food Engineering**, v. 67, p. 179-184, 2005.
- ALONSO, M. C. et al. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con herpes simpleenCienfuegosClinicalandepidemiologicalcharacterizationofpatientswith Herpes Simplex in Cienfuegos. **Medisur**, v. 10, n. 04, p. 290-294, 2012.
- ALTAMIMI, M. A.; NEAU, S. H. Investigation of the in vitro performance difference of drug-Soluplus® and drug-PEG 6000 dispersions when prepared using spray drying or lyophilization. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 3, p. 419-439, 2017.
- ALVES, G. P.; SANTANA, M. H. A. Phospholipid dry powders produced by spray drying processing: structural, thermodynamic and physical properties. **Powder Technology**, v. 145, n. 2, p. 139-148, 2004.
- ALVES, L. D. S. et al. Desenvolvimento de método analítico para quantificação do efavirenz por espectrofotometria. **Química Nova**, v. 33, n. 09, p. 1967-1972, 2010.
- AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; PERIOLI, L.; TIRALTI, M.C. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents, II: up take of diclofenac for a controlled release formulation. **AAPS Pharm Sci Tech.**v.3, n.3, p.77-82, 2002.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G; ALLEN Jr., L.V. **Farmácia: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.** 6.ed. São Paulo: Premier, 2000.

ARNAL, J., GONZALEZ-ALVAREZ, I., BERMEJO, M., AMIDON, G. L., JUNGINGER, H. E., KOPP, S., & BARENDTS, D. M. (2008). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n 12, p. 5061-5073, 2008.

ARPAGAUS, Cordin et al. Nanocapsules formation by nano spray drying. In: **Nanoencapsulation technologies for the food and nutraceutical industries.** Academic Press. p. 346-401, 2017.

ASADA, T. et al. Formulation of a poorly water-soluble drug in sustained-release hollow granules with a high viscosity water-soluble polymer using a fluidized bed rotor granulator. **International journal of pharmaceutics**, v. 541, n. 1-2, p. 246-252, 2018

ASPARGUS, C.; COLLENBERG, A.; RÜTTI, D.; ASSADPOUR, E.; JAFARI, S. M. Nano Spray Drying for encapsulation of pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 546, p. 194-214, 2018.

ASSEGEHEGN, G.; BRITO-DE LA FUENTE, B.; FRANCO, J. M.; GALLEGOS, C. The Importance of Understanding the Freezing Step and Its Impact on Freeze-Drying Process Performance. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1-18, 2019.

BÄR, D. et al. Improving the drug release of Naproxen Sodium tablets by preparing granules and tablets with a preferred mixing ratio of hydrates. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 121, p. 90-96, 2017.

BARAHUIE, F.; HUSSEIN, M.Z.; FAKURAZI, S.; ZAINAL, Z. Development of Drug Delivery Systems Based on Layered Hydroxides for Nanomedicine. **International Journal Molecular Sciences.**v.15, p.7750-7786, 2014.

BARBOZA, F. M. et al. Desenvolvimento e validação de um método de um método analítico simples e rápido por espectroscopia UV para quantificação de aciclovir em matrizes hidrofílicas de liberação prolongada. **Química Nova**, v. 33, n. 03, p. 747-749, 2010.

BEAUMAN, J. G. Herpes genital: uma revisão. **America an Academy Of Family Physicians**, v. 72, p. 1527-1541, 2005.

BENTLEY, J. M.; BARANKIN, B.; GUENTHER, L.C. A Review of Common Pediatric Lip Lesions: Herpes Simplex/Recurrent Herpes Labialis, Impetigo, Mucocelas, and Hemangiomas. **Clinical Pediatrics**, v. 42, p. 475-482, 2003.

BIRNBAUM, G. I.; CYGLER, M.; SHUGAR, D. Conformational features of acyclonucleosides—structure of acyclovir, an antiherpes agent. **Can J Chem**, v. 62, n. 12 p. 2646–2652, 1984.

BONINA, F. P.; GIANOSSO, M. L.; MEDICI, L.; PUGLIA, C.; SUMMA, V.; TATEO, F. Diclofenac-hydrotalcite: In vitro and in vivo release experiments. **Applied Clay Science**. v.41, p.165–171, 2008.

BRADLEY, H.; MARKOWITZ, L.E.; GIBSON, T.; MCQUILLAN, G.M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2-United States, 1999–2010. **J. Infect. Dis.** v. 209, p. 325–333, 2014.

BRASIL. RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília. DOU de 25/07/2017.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5 ed., Brasília: ANVISA, 2010a.

BRITO, A.; BORGES, M.E.; GARIN, M.; HERNANDEZ, A. Biodiesel Production from Waste Oil Using Mg-Al Layered Double Hydroxide Catalysts. **Energy & Fuels**. v.23, p.2952–2958, 2009.

BUTLER, J. M.; DRESSMAN, J. B. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 12, p. 4940-4954, 2010.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.; PINTO, J.F.; COSTA, P.C. Compressed matrix core tablet as a quick/slow dual-component delivery system containing ibuprofen, **AAPS PharmSciTech** 8 (3) E195–E202, <https://doi.org/10.1208/pt0803076>. 2007.

CARVALHO, A. L.; ANCHIETA, L. M.; ROMANELLI, R. M. C. Infecções congênitas por herpes-vírus. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 02, p. 223-232, 2014.

CHAUHAN, J.P.; YADAV, P.P. **Study of Scale up parameters of Fluidized bed Coating**. 2011.

CHAYAVICHITSILP, P. et al. Herpes simplex. **Pediatrics in review**, v. 30, p. 119–129, 2009.

CLEMENS, S. A. C.; FARHAT, C. K. Soroprevalência de anticorpos contra vírus herpes simples 1-2 no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 04, p. 726-734, 2010.

COELHO, A. C. V.; SANTOS, P. S. Argilas especiais: argilas quimicamente modificadas – uma revisão. **Química Nova**. v.30, n.5, p.1282-1294, 2007.
compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents — I. Intercalation and in vitro release of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v.220, p.23–32, 2001.

CONCEIÇÃO, J.; ADEOYE, O.; MARQUES, H.C.; CONCHEIRO, A.; ALVAREZ-LORENZO, C. LOBO, J.M.S. Carbamazepine bilayer tablets combining hydrophilic and AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

hydrophobic cyclodextrins as a quick/slow biphasic release system **Journal of Drug Delivery Science and Technology** v. 57, 2020.

CONCEIÇÃO, L.; PERGHER, S. B. C.; MORO, C. C.; OLIVEIRA, L. C. A. Compósitos magnéticos baseados em hidrotalcitas para a remoção de contaminantes aniônicos em água. **Química Nova**. v.30, n.5, p.1077-1081, 2007.

COSTANTINO, U.; AMBROGI, V.; NOCCHETTI, M.; PERIOLI, L. Hydrotalcite-like compounds: Versatile layered hosts of molecular anions with biological activity. **Microporous and Mesoporous Materials**. v.107, p.149–160, 2008.

COUTO, A. G.; GONZALEZ-ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de farmácia**. Porto Alegre, RS. Vol. 16, n. 1 (jan./jun. 2000), p. 13-20, 2000.

COWAN, F. M. et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. **Sexually Transmitted Infections**, v. 79, p. 286–290, 2003.

CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**.v.33, n.1, p.159-171, 2010.

CUNNINGHAM, A. L. et al. The Cycle of Human Herpes Simplex Virus Infection: Virus Transport and Immune Control. **The Journal of Infectious Diseases**, v.194, n. 01, p.11-17, 2006.

DEL-ARCO, M.; FERNÁNDEZ, A.; MARTÍN, C.; RIVES, V. Solubility and release of fenbufen intercalated in Mg, Al and Mg, Al, Fe layered double hydroxides (LDH): The effect of Eudragits S 100 covering. **Journal of Solid State Chemistry**, v.183, p.3002–3009, 2010.

DUKIĆ-OTT, A. et al. Production of pellets via extrusion–spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 71, n. 1, p. 38-46, 2009.

EK, R.; NEWTON, J.M. Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization, **Pharm. Res.**, 15, 507–509, 1998.

ENSSLIN, S., MOLL, K.P., METZ, H., OTZ, M., MÄDER, K., 2009. Modulating pH-independent release from coated pellets: effect of coating composition on solubilization processes and drug release. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 72, 111–118.

FATAHZADEH, M.; SCHWARTZ, R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, p. 737–763, 2007.

FERRARI, P. C. **Sistemas multiparticulados revestidos para liberação colônica de Metronidazol**. Tese (Doutorado) Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”.

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2011.

FIELDEN, K. E.; NEWTON, J. M.; ROWE, R. C. A comparison of the extrusion and spheronomization behaviour of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder. **International journal of pharmaceutics**, v. 81, n. 2-3, p. 225-233, 1992.

FONTES, D. A. F. **Síntese e aplicação de hidróxidos duplos lamelares: adjuvantes funcionais para incremento de solubilidade e sistemas de liberação de fármacos**. 145 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Pernambuco, 2016.

GANDHI, R., KAUL, C. L., & PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronomization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharmaceutical science & technology today**, 2(4), 160-170, 1999.

GAO, Y. et al. A protocol for the classification of wet mass in extrusion–spheronomization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 996-1005, 2013.

GARDELLA, C.; HANDSFIELD, H.; WHITLEY, R. Neonatal Herpes—The Forgotten Perinatal Infection. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 35, n. 01, p. 22–24, 2008.

GELLER, M. et al. Herpes Simples: Atualização Clínica, Epidemiológica e Terapêutica. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 24, n. 04, p. 260-266, 2012.

GOMES, T. A. et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v. 36, n. 2, p. 239-249, 2015.

GU, P.; ZHANG, S.; LI, X.; WANG, X.; WEN, T.; JEHAN, R.; ALSAEDI, A.; HAYAT, T.; WANG, X. Recent advances in layered double hydroxide-based nanomaterials for the removal of radionuclides from aqueous solution. **Environmental Pollution**, v. 240, p. 493-505, 2018.

GULLAPALLI, R.P.; MAZZITELLI, C.L., Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms, **J. Pharm. Sci.** 106 (6) 1453–1465, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>. 2017.

GUNAWAN, P.; XU, R. Direct Control of Drug Release Behavior from Layered Double Hydroxides through Particle Interactions. **Journal of pharmaceutical Sciences**. v.97, n.10, p.4367-78, 2008.

GUPTA, R.; WARREN, T.; WALD, A. Genital Herpes. **The Lancet**, v. 370, p. 2127–2137, 2007.

HOGAN, S. A. et al. Emulsification and microencapsulation properties of sodium caseinate/carbohydrate blends. **International Dairy Journal**, v. 11, n. 3, p. 137-144, 2001.
HUA, T.; LIU, B.; ZHANG, H. Freeze-drying of pharmaceutical and food products. Elsevier, 2010.

AGUILERA, C.S.B. DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDROXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO, 2020.

IIIK, A.; VUILLERMOZ, C.; COMMEREUC, S.; TAVIOT-GUE'HO, C.; VERNEY, V.; LEROUX, F. Reactive and functionalized LDH fillers for polymer. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**.v.69, p.1362-1366, 2008.

ISHIDA, M., ABE, K., HASHIZUME, M., & KAWAMURA, M. (2008). A novel approach to sustained pseudoephedrine release: Differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. **International journal of pharmaceutics**, v. 359, n. 1-2, p. 46-52.

JAGDALE, S.C.; JADHAVI, V.N.; CHABUKSWAR, A.R.; KUCHEKAR, B.S. Solubility enhancement, physicochemical characterization and formulation of fast-dissolving tablet of nifedipine-betacyclodextrin complexes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**.v.48, n.1, p.131-145, 2012.

JHA, M. K.; RAHMAN, M. H.; RAHMAN, M. M. Biphasic oral solid drug delivery system: A review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n.5, p. 1108-1115, 2011.

JULKLANG, W.; WANGRIYA, A.; GOLMAN, B. Fabrication of layered double hydroxide microspheres by spray drying of nanoparticles: Effects of process conditions. **Materials Letters**, v. 209, p. 429-432, 2017.

KESSON, A. M. Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. **Pediatric Drugs**, v. 3, n. 02, p. 81-90, 2001.

Kleinebudde, P. The Crystallite-Gel-Model for Microcrystalline Cellulose in Wet-Granulation, Extrusion, and Spheronization. **Pharm Res**, v.14, pag. 804–809. <https://doi.org/10.1023/A:1012166809583>. 1997.

KLEINEBUDDE, P.; KNOP, K. Direct pelletization of pharmaceutical pellets in fluid-bed processes. In: **Handbook of Powder Technology**. Elsevier Science BV, p. 779-811, 2007.

KLEYMANN, G. Novel agents and strategies to treat herpes simplex virus infections. **Expert Opinion Investigational Drugs**, v. 12, n. 02, p.165-183, 2003.

LEROUX, F.; BESSE, J.P.; WYPYCH, F.; SATYANARAYANA, K.G. Layered Double Hydroxide/Polymer Nanocomposites. In: WYPYCH, F. **Clay Surfaces: Fundamentals and Applications**. London: Elsevier. p.553, 2004.

LIU, Z.; MA, R.; OSADA, M.; IYI, N.; EBINA, Y.; TAKADA, K.; SASAKI, T.; Synthesis, Anion Exchange, and Delamination of Co–Al Layered Double Hydroxide: Assembly of the Exfoliated Nanosheet/Polyanion Composite Films and Magneto–Optical Studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, p.4872-4880, 2006.

LUTKER, K. M.; QUIÑONES, R.; XU, J.; RAMAMOORTHY, A.; MATZGER, A. J. Polymorphs and Hydrates of Acyclovir. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 3, p. 949-963, 2011.

MAI, Y-W, YU, Z-Z. **Polymer Nanocomposites**. 1.ed. New York: CRC press LLC. p.594, 2006.

MARTINS, S. M. et al. **Desenvolvimento e otimização de péletes de liberação bifásica mediante delineamento experimental**. 2015.

MORAIS, A. R. V. **Desenvolvimento de microemulsões liofilizadas como um potencial sistema de liberação de fármacos usando planejamento experimental fatorial**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

MORIYAMA, S.; SASAKI, K.; HIRAJIMA, T. Effect of freeze drying on characteristics of Mg-Al layered double hydroxides and bimetallic oxide synthesis and implications for fluoride sorption. **Applied Clay Science**, v. 132-133, p. 460-467, 2016.

MULEY, S.; NANDGUDE, T.; PODDAR, S. Extrusion–spheronization a promising pelletization technique: In-depth review. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, n. 6, p. 684-699, 2016.

MURTAZA, G. Ethylcellulose microparticles: a review. **Acta Pol Pharm**, v. 69, n. 1, p. 11-22, 2012.

NADELMAN, C. M.; NEWCOMER, V. D. Herpes Simplex Virus Infections. **Postgraduate Medicine**, v. 107, n. 03, p. 189-200, 2000.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKUYAMA, K. Progress in developing *spray-drying* methods for the production of controlled morphology: From the nanometer to submicrometer size ranges. **Advanced Powder Technology**, v. 22, p. 1-19, 2011.

NASIRI, M. I.; YOUSUF, R. I.; SHOAIB, M. H.; FAYYAZ, M.; QAZI, F.; AHMED, K. Investigation on release of highly water soluble drug from matrixcoated pellets prepared by extrusion–spheronization technique. **J. Coat. Technol. Res.**, v. 13, n. 2, p. 333–344, 2016.

NAVES, L. N. **Desenvolvimento de pellets e comprimidos matriciais de etilcelulose para liberação cólon-específica de fármacos**. 2014. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

NOBUSA, A. L. **Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada**. (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo), 2010.

OBATA, K., SUGANO, K., MACHIDA, M., & ASO, Y. Biopharmaceutics classification by high throughput solubility assay and PAMPA. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 30, n 2, p.181-185, 2004.

O'DONNELL, P. B.; MCGINITY, J. W. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. **Advanced drug delivery reviews**, v. 28, n. 1, p. 25-42, 1997.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Quím. Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Spray drying of plant extracts: basic remarks and application. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 641-650, 2010.

OLSEN, K. W. Fluid bed equipment. **Pharmaceutical Pelletization Technology**; Ghebre-Sellassie, I., Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York, v. 37, p. 39-69, 1989.

ORDÓÑEZ, J. A. **Tecnologia de alimentos: Componentes dos alimentos e processos**. Porto Alegre: Artmed, v. 1, 2005. 294p.

PAGANO, C.; MARMOTTINI, F.; NOCCHETTI, M.; RAMELLA, D.; PERIOLI, L. Effects of different milling techniques on the layered double hydroxides final properties. **Applied Clay Science**, v. 151, p. 124–133, 2018.

PEDOTTI, S. et al. Synthesis and physico-chemical characterization of a α -cyclodextrin conjugate for sustained release of Acyclovir. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 159–167, 2015.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; DI NAUTA, L.; NOCCHETTI, M.; ROSSI, C. Effects of hydrotalcite-like nanostructured compounds on biopharmaceutical properties and release of BCS class II drugs: The case of flurbiprofen. **Appl. Clay Sci.** v.51, p.407–413, mar. 2011.

PETROVICK, G. F. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por spray drying de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC Asteraceae (marcela)**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**.v.43, n.4, p. 491-502, 2007.

POOZESH, S.; BILGILI, E. Scale-up of pharmaceutical spray drying using scale-up rules: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 562, p. 271-2921,2019.

PREVOT, V.; SZCZEPANIAK, C.; JABER, M. Aerosol-assisted self-assembly of hybrid layered double hydroxide particles into spherical architectures. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 356, p. 566-572, 2011.

PSHINKO, G. N. Layered Double Hydroxides as Effective Adsorbents for U (VI) and Toxic Heavy Metals Removal from Aqueous Media. **J. Chem.** v.2013, p. 1- 9, Article ID 347178, 2013.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Londres: Elsevier, 2003. 914 p.

RHEIN, B. T. R. **Desenvolvimento e validação de um método indicativo de estabilidade para o antiviral aciclovir**. Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo (USP). São Paulo (SP), p. 142. 2013.

ROWE, R. C. Spheronization: a novel pill-making process? **Pharm. Int.** May 119-123, 1985.

SADIKOGLU, H.; OZDEMIR, M.; SEKER, M. Freeze-drying of pharmaceutical products: Research and development needs. **Drying Technology**, v. 24, n. 7, p. 849-861, 2006.

SANKAR, R.; JAIN, S. Approaches For Enhancing The Bioavailability Of Acyclovir: A Critical Review. **International Journal Of Pharma BioSciences**, v. 04, n. 04, p. 623– 634, 2013.

SANTOS, H.; VEIGA, F.; PINA, M. E.; SOUSA, J.J. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum pellets of different compositions. **Eur. J. Pharm. Sci.** 21, 271–281, 2004.

SARAH MOHERDAUI MARTINS. **DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DE PÉLETES DE LIBERAÇÃO BIFÁSICA MEDIANTE DELINEAMENTO EXPERIMENTAL**. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2015.

SERON, A.; DELORME F. Synthesis of layered double hydroxides (LDHs) with varying pH: A valuable contribution to the study of Mg/Al LDH formation mechanism. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 69, p. 1088–1090, 2008.

SEVILLE, P. C.; KELLAWAY, I. W.; BIRCHALL, J. C. Preparation of dry powder dispersions for non-viral gene delivery by freeze-drying and *spray-drying*. **The Journal of Gene Medicine**, v. 4, p. 428-437, 2002.

SHAH, N.; MEHTA, T.; GOHEL, M. Formulation and optimization of multiparticulate drug delivery system approach for high drug loading. **Aaps Pharmscitech**, v. 18, n. 6, p. 2157-2167, 2017

SMITH, J. S.; ROBINSON, J. Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1: A Global Review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 01, p. 3-28, 2002.

SOSNIK, A.; SEREMETA, K. P. Advantages and challenges of the *spray-drying* technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 223, p. 40-54, 2015.

SOUZA, L. F. G. **Desenvolvimento e recobrimento polimérico de microgrânulos contendo nifedipino visando a um perfil de liberação controlada**. 157 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, SP. 2013.

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P.; SILVA, M. A. S.; LARANJEIRA, M. C. M. **Desenvolvimento, Avaliação e Caracterização Físico Química de Micropartículas**
AGUILERA, C.S.B. **DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA PARA LIBERAÇÃO BIFÁSICA DO ACICLOVIR UTILIZANDO HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR E POLÍMERO HIDROFÓBICO**, 2020.

Constituídas de Aciclovir/Quitosana Desenvolvidas pela Técnica de *Spray-drying*. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 26, n. 6, p.866-71, 2007.

STULZER, K. S. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas microparticulados de liberação modificada a base de quitosana contendo o antiviral aciclovir**.2008. 268p. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

SUN, Y.; ZHOU, Y.; YE, X.; CHEM, J.; WANG, Z. Fabrication and infrared emissivity study of hybrid materials based on immobilization of collagen on to exfoliated LDH. **Mater. Lett.** v.62, p.2943-2946, 2008.

SUNIL, S. A. et al . Design and evaluation of lornoxicam bilayered tablets for biphasic release. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo , v. 48, n. 4, p. 609-619.

SUSANTAKUMAR, P.; GAUR, A.; SHARMA, P. Comparative pharmacokinetics,safety and tolerability evaluation of acyclovir IR 800 mg tablet in healthy Indianadult volunteers under fasting and non-fasting conditions. **Journal of Bioequivalence & Availability**, v. 03, p. 128–138, 2011.

TAKAHASHI, T.; YAMAGUCHI, M. Host-Guest Interaction swelling clay minerals and poorly water-soluble drugs. 1: Complex formation between a swelling clay ineral and griseofulvin. **Journal of Inclusion Phenomena and Molecular recognition in Chemistry**. v.10, p.283-297, 1991.

TIAN, D.Y. et al. Synthesis of methotrexatum intercalated layered double hydroxides by different methods: Biodegradation process and bioassay explore. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 87-98, 2015.

TIMÓTEO, T. R. R. **Estudo de pré-formulação e caracterização de forma farmacêutica líquida pediátrica com praziquantel (PZQ) utilizando o sistema de hidróxido duplo lamelar**. 2018. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, 2018.

TONGLAIROUM, P. et al. Lysozyme-immobilizedelectrospun PAMA/PVA and PSSA-MA/PVA ion-exchangenanofiber for woundhealing. **Pharmaceutica lDevelopmentand Technology**,v. 20, n. 08, p. 1-8, 2014.

VAITHIANATHAN, S. et al. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceutics classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, n. 2, p. 996-1005, 2016.

VARGA, G.; KUKOVECZ, A.; KÓNYA, Z.; KORECZ, L.; MURÁTH, S.; CSENDES, Z.; PEINTLER, G.; CARLSON, S.; SIPOS, P.; PÁLINKÓ, I. Mn(II)–amino acid complexes intercalated in CaAl-layered double hydroxide – Well-characterized, highly efficient, recyclable oxidation catalysts. **Journal of Catalysis**.v.335, p.125–134, 2016.

VASS, P.; DÉMUTH, B.; HIRSCH, E.; NAGY, B.; ANDERSEN, S. K.; VIGH, T.; VERRECK, G.; CSONTOS, I.; NAGY, Z. K.; MAROSI, G. Drying technology strategies for

colon-targeted oral delivery of biopharmaceuticals. **Journal of Controlled Release**, v. 296, p. 162-178, 2019.

VAZZOLLER, R. M. S.; FERNANDES, R. D.; SENA, R. M. M.; SENNA, A. M. TRATAMENTO DO HERPES SIMPLES POR MEIO DA LASERTERAPIA – RELATO DE CASOS **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.9, n.1, Pub.7, Fevereiro 2016.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Pharmaceutical applications of polymers. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WALD, A. et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. **The New England Journal Medicine**, v. 342, p. 844-850, 2000.

WANG, L.; ZHAO, Y.; ZHANG, Z.; WANG, J.; WANG, Q.; ZHENG, Z.; DENG, Z.; ZHANG, H. Polymorphs of acyclovir-maleic acid salt and their reversible phase transition. **Journal of Molecular Structure**, v. 1127, n. 5, p. 247-251, 2017.

WEI, M.; SHI, S.; WANG, J.; LI, Y.; DUAN, X. Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD. **Journal of Solid State Chemistry**.v.177, p.2534–2541, 2004.

WEI, M.; SHI, S.X.; WANG, J.; LI, Y.; DUAN, X. Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD. **J. Solid State Chem**,v. 177, p. 2534–2541, 2014.

WHITLEY, R. J.; ROIZMAN, B. Herpes simplex virus infections. **The Lancet**, v. 357, p. 1513-1518, 2001.

WYPYCH, F.; ARÍZAGA G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; Synthetic layered materials/polymer nanocomposites. **Polym. Nanocomposite Res. Advances**.v.1, p.94-143, 2008.

WYPYCH, F.; ARIZAGA, G. G. C. Intercalation and functionalization of brucite with carboxylic acids. **Quim. Nova**.v.28, n.1, p.24-29, 2005.

XIA, S-J.; NI, Z-M.; XU, Q.; HU, B-S.; HU, J. Layered double hydroxides as supports for intercalation and sustained release of anti-hypertensive drugs. **Journal of Solid State Chemistry**, v.181, p.2610– 2619, 2008.

XU, M.; LIEW, C. V.; HENG, P. W. S. Evaluation of the coat quality of sustained release pellets by individual pellet dissolution methodology. **International journal of pharmaceuticals**, v. 478, n. 1, p. 318-327, 2015.

YANG, J. H.; LEE, S. Y.; HAN, Y. S.; PARK, K. C.; CHOY, J. H. Efficient Transdermal Penetration and Improved Stability of L-Ascorbic Acid Encapsulated in an Inorganic Nanocapsule. **Bull. Korean Chem. Soc.** v.24, n.4, p.499 - 503, 2003.

