

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

MATHEUS ALVES ANGELOS

**OBTENÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES COMO CARREADORES  
DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE SECAGEM POR SPRAY-DRYING**

Recife

2018

MATHEUS ALVES ANGELOS

**OBTENÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES COMO CARREADORES  
DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE SECAGEM POR SPRAY-DRYING**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Inovação Terapêutica.

**Área de concentração:** Tecnologia Farmacêutica

**Orientador:** Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Recife

2018

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Angelos, Matheus Alves

Obtenção de hidróxidos duplos lamelares como carreadores de fármacos através de secagem por spray-drying / Matheus Alves Angelos - 2018.

80 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Pedro José Rolim Neto

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica. Recife, 2018.

Inclui referências e anexos.

1. Fármacos 2. Hidróxidos duplos lamelares 3. Carreador  
I. Rolim Neto, Pedro José (orient.) II. Título

615.19

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-210

MATHEUS ALVES ANGELOS

**OBTENÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES COMO CARREADORES  
DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE SECAGEM POR SPRAY-DRYING**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 07/12/2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Dr. Marcelo Montenegro Rabello (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Danilo Augusto Ferreira Fontes (Examinador Externo)

Faculdades Integradas da Vitória de Santo Antão

## AGRADECIMENTOS

Àqueles que são minha base e que me dão todo o suporte para que os meus sonhos, que eu sei que também são os sonhos deles, se realizem. Muito obrigado, meus pais e minha irmã, vocês são tudo para mim. Eu não seria ninguém sem o apoio, a dedicação e a paciência de vocês. A vocês, o meu amor eterno!

Àqueles que são responsáveis diretamente para a realização desse projeto, em especial ao Professor Pedro Rolim, por me dar a oportunidade de completar 6,5 anos de LTM, um período de muito aprendizado na minha vida, tanto a nível pessoal quanto profissional. No LTM fiz amigos, estudei, aprendi, contribuí, compartilhei, saí, voltei, ri, chorei, enfim, VIVI. Obrigado por tudo, Professor!

Outras pessoas contribuíram muito também para a realização desse trabalho, toda a equipe HDL (Danilo, Cindy, Taysa, Camila, Lidy, Emerson, entre outros) e meu amigo Danda, que não faz parte do grupo LTM mas está sempre disposto a ajudar o próximo. Valeu, máquina!

Aos parceiros do grupo LTM que proporcionaram a realização desse trabalho, principalmente pelas análises feitas no CETENE e no DQF da UFPE.

Aos professores e funcionários do PPGIT pelo conhecimento transmitido e a atenção de sempre com os alunos. Muito obrigado por ter feito parte desse programa que só cresce!

À UFPE e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas por terem sido minha casa nesta década. Tenho muito orgulho de dizer que minha formação foi aqui!

Aos colegas de laboratório que fizeram dessa empreitada uma caminhada mais suave com as piadas, os açais, as saídas eventuais, as confraternizações e todo o resto que só conhece quem é aluno do LTM. Muito obrigado!

Por fim, a minha parceira de vida Juliana, ao resto da minha família e aos meus amigos que são essenciais para que nossa mente se mantenha sã e que os nossos sonhos pessoais e profissionais possam se realizar. Amo vocês!

## RESUMO

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) têm se destacado na literatura científica nas últimas duas décadas como mais uma opção de carreadores de substâncias biologicamente ativas. Suas vantagens incluem a modulação da liberação e absorção de fármacos, inclusive a nível celular, baixa toxicidade, aumento de estabilidade físico-química, facilidade de obtenção, entre outras. Mas não só excipientes funcionais são usados como estratégias para melhoramento da biodisponibilidade de fármacos. Na academia e na indústria, transformações físicas dos materiais sólidos são rotineiras com o intuito de se obter partículas mais interessantes e, dentre as técnicas usadas, podem ser citadas a micronização, a extrusão, a amorfização e a secagem por spray-drying. Com destaque no presente trabalho e nas publicações nas áreas biomédica e farmacêutica relacionadas a *Drug Delivery*, a secagem por spray-drying favorece a obtenção de materiais padronizados e de alta funcionalidade, incrementando a solubilidade de fármacos de classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica. É com o intuito de unir o melhor das duas estratégias que esse trabalho foi desenhado, objetivando a obtenção de HDLs pela secagem por spray-drying e sua utilização como carreador para fármacos pouco solúveis, sendo, neste trabalho, a Indometacina (IDM). Os sistemas binários CaAl-HDL:IDM foram obtidos de duas formas, por coprecipitação em meio básico e secagem em spray-dryer e por secagem direta em spray-dryer. Foi evidenciado que os sistemas obtidos pela coprecipitação não possuíam a IDM intercalada, mas, sim, os seus produtos de degradação por hidrólise alcalina, o 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato e o 4-clorobenzoato, dados que discordam da literatura investigada. Por sua vez, os sistemas obtidos por secagem direta não apresentaram intercalação da IDM nas lamelas do CaAl-HDL, ocorrendo ainda uma transição polimórfica de parte do fármaco durante o processo de secagem, como sugerida pelos espectros de infravermelho. Ademais, os rendimentos obtidos e a quantidade de fármaco no produto final foram considerados baixos em relação às proporções teóricas, porém, quando comparado a outros sistemas de liberação a proporção 1:1 apresentou um *drug loading* considerável de 27%. Na análise térmica, foi possível evidenciar um aumento de estabilidade térmica da IDM no sistema binário 1:1, tendo seu pico de fusão sido deslocado para 173°C com menor percentual de massa perdida na curva TG. Através da microscopia eletrônica de varredura, pode-se observar que o HDL seco por spray-dryer apresenta partículas menores que não tendem a formar agregados e os sistemas binários aparentam ter superfície porosa. No estudo de dissolução, foi possível observar um aumento

na taxa de dissolução da IDM no sistema binário quando comparado à IDM isolada. Contudo, devido ao meio de dissolução, não foi possível avaliar se o sistema incrementou a solubilidade da IDM. Como perspectivas do trabalho, projeta-se fazer outras caracterizações que possam agregar conhecimento acerca das características físicas dos materiais, tentar por outras técnicas a incorporação da IDM ao HDL e realizar novos estudos de dissolução para evidenciar o comportamento do carreador em diferentes meios e condições.

Palavras-chave: Carreador. Hidróxidos duplos lamelares. Spray-drying. Indometacina.

## ABSTRACT

Layered Double Hydroxides (LDH) have been highlighted in scientific literature in the last two decades as another option of carriers for biologically active substances. Its advantages include the modulation of the release and absorption of drugs, even at a cellular level, low toxicity, increase of physical-chemical stability and ease of obtaining, among others. However, not only functional excipients are used as strategies for improving the bioavailability of drugs. In the academy and industry, physical transformations of solid materials are routine in order to obtain more interesting particles, and among the techniques used, micronization, extrusion, amorphization, and spray-drying can be cited. With emphasis on the present work and publications in the biomedical and pharmaceutical areas related to Drug Delivery, spray-drying promotes the obtaining of standardized and high functional materials, increasing the solubility of class II drugs in the Biopharmaceutical Classification System. It is with the goal of uniting the best of the two these two strategies that this work was designed, with the objective of obtaining Layered Double Hydroxides by spray-drying and its use as carrier for poorly water soluble drugs, being, in this present work, Indomethacin (IDM). The CaAl-LDH:IDM binary systems were obtained in two ways, by coprecipitation in basic medium and spray-drying and by direct drying in a spray-dryer. It was evidenced that the systems obtained by coprecipitation did not have the intercalated IDM, but rather their degradation products by alkaline hydrolysis, 5-methoxy-2-methylindole-3-acetate and 4-chlorobenzoate, data that disagree with the literature investigated. On the other hand, the systems obtained by direct drying did not present intercalation of the IDM in the CaAl-LDH lamellae, and a polymorphic transition of part of the drug during the drying process may have happened, as suggested by the infrared spectra. In addition, the yields obtained and the amount of drug in the final product were considered low in relation to the theoretical proportions, however, when compared to other release systems, the ratio 1: 1 presented a considerable drug loading of 27%. In thermal analysis, it was possible to show an increase in the thermal stability of the IDM in the 1: 1 binary system, with its melting peak being moved to 173°C with a lower percentage of mass loss in the TG curve. By scanning electron microscopy, it can be seen that spray-dried LDH has smaller particles that do not tend to form aggregates and the binary systems appear to have a porous surface. In the dissolution study, it was possible to observe an increase in the dissolution rate of the IDM in the binary system when compared to the isolated IDM. However, due to the dissolution medium, it was not

possible to assess whether the system increased the solubility of the IDM. As a perspective of the work, it is planned to make other characterizations that can add knowledge about the physical characteristics of the materials, try other techniques to incorporate the IDM to the HDL and perform new dissolution studies to evidence the behavior of the carrier in different media and conditions.

Keywords: Carrier. Layered Double Hydroxides. Indomethacin. Spray-drying.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Absorbância
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ATR	Reflectância total atenuada
CaAl-HDL	Hidróxidos duplos lamelares de Cálcio e Alumínio
CHN	Análise elementar
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COX	Cicloxigenase
d <sup>2</sup> A	Segunda derivada das absorbâncias
DR-X	Difração de raios x
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
HCl	Ácido Clorídrico
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
Mg(OH) <sub>2</sub>	Hidróxido de magnésio
HDL	Hidroxidos Duplos Lamelares
IDM	Indometacina
IV	Infravermelho
pH	Potencial Hidrogeniônico
PGs	Prostaglandinas
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica

siRNA	RNA interferente pequeno
TG	Termogravimetria
UV/VIS	Ultravioleta visível

## LISTA DE SÍMBOLOS

mg	Miligramas
cm	Centímetros
nm	nanômetros
$M^{2+}$	Cátion divalente
$M^{3+}$	Cátion trivalente
$OH^-$	Hidroxila
$A^{n-}$	Ânion de compensação
Å	Angstrom
%	Porcentagem
M	Molar
$\mu g$	Microgramas
mL	Mililitros
min	Minutos
$\theta$	Teta
J	Joule
$\Delta H$	Variação de entalpia
$^{\circ}C$	Graus Celsius
Cu	Cobre
h	Horas
$x$	fração molar
$v$	Estiramento ou deformação axial
rpm	Rotação por minuto

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1	OBJETIVOS .....	17
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>19</b>
2.1	HIDRÓXIDOS DUPLO LAMELARES: UMA VISÃO GERAL.....	19
2.2	HIDRÓXIDOS DUPLO LAMELARES COMO CARREADORES DE SUBSTÂNCIAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS .....	23
2.3	SPRAY-DRYING E <i>DRUG DELIVERY</i> .....	26
2.4	INDOMETACINA .....	29
<b>3</b>	<b>MÉTODO .....</b>	<b>32</b>
3.1	FÁRMACO E REAGENTES .....	32
3.2	MATERIAIS OBTIDOS NO ESTUDO E SUAS NOMENCLATURAS .....	32
3.3	SÍNTESE DO CAAL-HDL (CAAL-HDL) .....	32
<b>3.3.1</b>	<b>Coprecipitação e secagem por estufa .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Coprecipitação e Secagem por Spray-Drying .....</b>	<b>33</b>
3.4	OBTENÇÃO DOS SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD .....	33
3.5	CURVA DE CALIBRAÇÃO DA INDOMETACINA .....	34
3.6	DOSEAMENTO DOS SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD .....	34

3.7	CARACTERIZAÇÃO DO CAAL-HDL, IDM E SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD .....	35
3.7.1	<b>Difração de raios-X (DR-X) .....</b>	<b>35</b>
3.7.2	<b>Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) .....</b>	<b>35</b>
3.7.3	<b>Termogravimetria (TG) .....</b>	<b>35</b>
3.7.4	<b>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....</b>	<b>35</b>
3.7.5	<b>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....</b>	<b>36</b>
3.7.6	<b>Ensaio de Dissolução .....</b>	<b>36</b>
4	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
4.1	CURVA DE CALIBRAÇÃO DA INDOMETACINA .....	37
4.2	DOSEAMENTO DOS SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD.....	38
4.2.1	<b>Doseamento dos sistemas binários HDL:IDM .....</b>	<b>38</b>
4.2.2	<b>Doseamento dos sistemas binários HDL:IDM SD .....</b>	<b>40</b>
4.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DR-X) .....	41
4.4	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) .....	46
4.5	TERMOGRAVIMETRIA (TG) .....	50
4.6	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) .....	53
4.7	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA .....	54
4.8	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO .....	58
5	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>60</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>62</b>

<b>ANEXO A – PARTICIPAÇÃO EM SEMINÁRIO (CROMATOGRAFIA: HPLC, LC/MS/MS E PREPARAÇÃO DE AMOSTRA) .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO B – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (APLICAÇÃO DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES NO CARREAMENTO DE FÁRMACOS) .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO C – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (<i>IN VITRO</i> RELEASE STUDY OF DRUG DELIVERY SYSTEM COMPOSED OF ANTIRRETROVIRAL DRUG ZIDOVUDINE AND LAYERED DOUBLE HYDROXIDE) .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO D – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS A BASE DE EFAVIRENZ E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICAMENTO ANTIRRETROVIRAL) .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO E – PARTICIPAÇÃO EM OFICINA (INOVAÇÃO FARMACÊUTICA E PROPRIEDADE INTELECTUAL).....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO F – PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSO (11TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES).....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO G – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (CHARACTERIZATION OF COMPLEX COMPOSED OF CAAL LAYERED DOUBLE HYDROXIDE AND</b>	

<b>ANTHELMINTIC DRUG PRAZIQUANTEL) .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO H – PARTICIPAÇÃO EM COMISSÃO ORGANIZADORA DE EVENTO CIENTÍFICO (5º ENCONTRO BRASILEIRO PARA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA) .....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO H – PARTICIPAÇÃO EM COMISSÃO ORGANIZADORA DE EVENTO CIENTÍFICO (4º JORNADA PERNAMBUCANA DE ECONOMIA DA SAÚDE) .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO J – PARTICIPAÇÃO EM COMISSÃO ORGANIZADORA DE EVENTO CIENTÍFICO (3º WORKSHOP INOVAPE) .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO K – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (LAYERED DOUBLE HYDROXIDES AS PROMOTERS OF SUSTAINED RELEASE OF DRUGS: A BIBLIOGRAPHIC SURVEY) .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO L – ARTIGO (SHISTOSOMIASIS: DRUG USED AND TREATMENT STRATEGIES) ACEITO NA REVISTA ACTA TROPICA (QUALIS: B1) .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO M – ARTIGO (DRYING PROCESSES EMPLOYED IN EXTRACTS OF MEDICINAL PLANTS) ACEITO NA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACY (QUALIS: B5) .....</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Um medicamento é composto do princípio ativo e de substâncias que dão corpo ao produto final, conhecidas como excipientes. Estes, por sua vez, são compostos que podem ter origem animal, vegetal ou mineral e possuem as mais diversas funcionalidades e aplicabilidades na produção de um medicamento, desde dar corpo a uma formulação, como no caso dos diluentes usados nos comprimidos, até promover estabilidade a uma emulsão, como no caso dos surfactantes, passando por tantas outras aplicações (CHAUDHARI; PATIL, 2012; TYAGI et al., 2017).

O conceito de excipientes era de um conjunto de substâncias inertes, usadas na maioria das vezes como veículo ou como um meio de dar corpo a formulação, porém, o conceito atual transcendeu o antigo, uma vez que excipientes não mais são apenas componentes inertes da formulação que em nada influenciam seu desempenho, segurança, qualidade e eficácia (IRWIN et al., 2016). Excipientes funcionais têm sido extensamente estudados devido a sua capacidade de oferecer estabilidade a um fármaco, promover aumento na biodisponibilidade do mesmo e modular a liberação de princípios ativos a partir de diversas formas farmacêuticas, entre outras aplicações (PESSANHA et al., 2012).

Ciclodextrinas, polímeros usados em dispersões sólidas e carreadores lipídicos são alguns dos excipientes funcionais extensamente estudados que podem oferecer tais aprimoramentos aos medicamentos (CHALLA et al., 2005; DHIRENDRA et al., 2009; MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000). Contudo, há uma nova classe de materiais que têm sido usados na área biomédica e farmacêutica com grande potencial de aplicações práticas, os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) (RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014).

Formados preferencialmente da união de cátions di e trivalentes com hidróxidos, os HDL formam bicamadas carregadas positivamente com ânions que circulam livremente em seu interior balanceando as cargas positivas. Esses materiais tornaram-se uma excelente alternativa para o carregamento de fármacos aniônicos que podem ser intercalados no interior de suas lamelas, adquirindo maior estabilidade, proporcionando incremento de solubilidade e modulando sua liberação, não só a nível de liberação no trato gastrointestinal, mas também a nível de absorção celular (CUNHA et al., 2010). Estudos sugerem que os HDL podem promover essas melhorias mesmo com fármacos não aniônicos, com a obtenção de complexos onde o fármaco esteja adsorvido à sua superfície (FONTES, 2016; TIMÓTEO, 2018).

Além do uso de excipientes funcionais, outras técnicas de cunho físico são usadas como estratégias para se melhorar a biodisponibilidade de fármacos, como a micronização e a amorfização de materiais, por exemplo (ROLIM-NETO et al., 2015). Uma outra técnica que é usada para mudar as características físicas de um material farmacêutico é a secagem por spray-drying, com a obtenção de materiais padronizados e de área superficial geralmente maior que seus materiais de origem, promovendo incremento de solubilidade para substâncias pouco solúveis, como os fármacos de classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (SOLLOHUB; CAL, 2010).

A Indometacina (IDM), fármaco classe II no SCB que é usado como modelo para estudos de liberação e avaliação de desempenho de carreadores, foi escolhida para esse estudo devido às suas características físico-químicas, sendo capaz de formar ânions em solução alcalina, o que, em teoria, seria ideal para a intercalação do fármaco às lamelas do HDL.

É com o intuito de aliar o melhor das duas estratégias supracitadas que esse trabalho é desenvolvido, tendo como objetivo a obtenção de HDL através da secagem por spray-drying e sua utilização e avaliação como carreador de um fármaco classe II, potencialmente promovendo aumento de estabilidade, incremento de solubilidade e/ou modulação da sua liberação.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Obtenção de compostos híbridos entre o Hidróxido Duplo Lamelar de cálcio e alumínio (CaAl-HDL) e a Indometacina (IDM) por spray-drying a fim de avaliar o desempenho dos sistemas obtidos quanto à promoção de solubilidade, modificação de liberação do fármaco e estabilidade.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Otimizar metodologias de obtenção do CaAl-HDL com secagem por spray-drying;
- Realizar caracterizações dos materiais sintetizados;
- Desenvolver a síntese do complexo CaAl-HDL:Indometacina pelo método de coprecipitação;

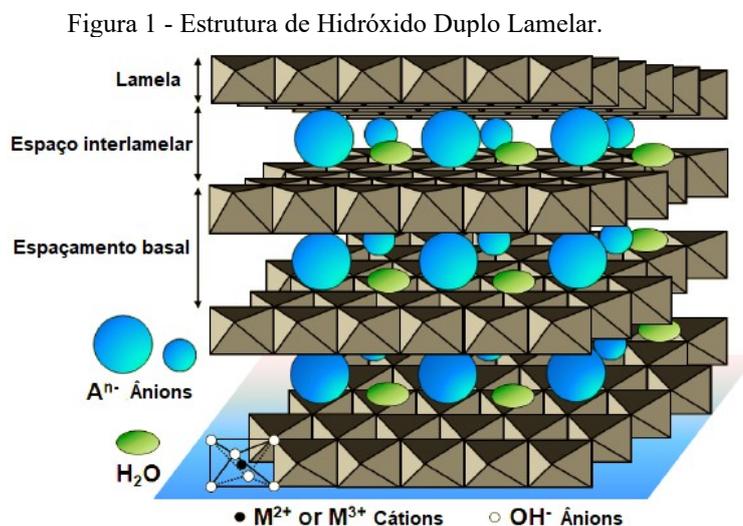
- Realizar caracterizações da associação CaAl-HDL:Indometacina;
- Avaliar a liberação e incremento de solubilidade da Indometacina por meio de estudos de dissolução.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HIDRÓXIDOS DUPLO LAMELARES: UMA VISÃO GERAL

Argilas aniônicas foi o primeiro termo a ser utilizado para descrever esse tipo de material lamelar que é estudado desde o começo do século XX (CREPALDI; VALIM, 1998). O termo é e foi utilizado para descrever os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), termo mais atual e difundido, que engloba os compostos com presença de dois cátions metálicos na lamela, possuindo origem natural ou sintética, contendo no domínio interlamelar espécies aniônicas. Outro termo encontrado na literatura é o de: “compostos do tipo hidrotalcita”. Sendo a hidrotalcita uma versão natural, descoberta na Suécia em 1842, que possui íons carbonato intercalados em lamelas dos cátions de magnésio e alumínio (CREPALDI; VALIM, 1998; RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014).

Estruturalmente os HDL se parecem com a brucita ( $Mg(OH)_2$ ), com cátions no centro de octaedros compartilhados que possuem hidroxilas como vértices e compartilham arestas formando infinitas camadas bidimensionais. A diferença crucial é que os HDL são formados por dois cátions de cargas diferentes, geralmente um bivalente e um trivalente, fazendo com que as lamelas sejam positivamente carregadas, diferentemente da brucita, que apresenta lamelas neutras. As lamelas positivamente carregadas são então equilibradas por ânions interlamelares, inorgânicos e/ou orgânicos, e moléculas de água como mostrado na figura 1 (BI; ZHANG; DOU, 2014; CREPALDI; VALIM, 1998; GOH; LIM; DONG, 2008).



Fonte: Adaptada de BI; ZHANG; DOU, 2014.

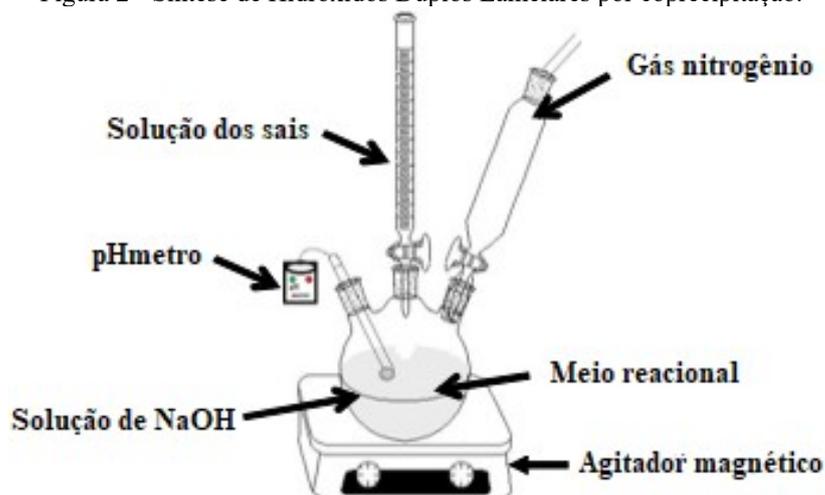
Para os HDL de cátions bi e trivalentes a fórmula molecular pode ser colocada da seguinte forma:  $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2][A^{n-}]_{x/n} \cdot zH_2O$ , onde cátions como  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Co^{3+}$  e  $Fe^{3+}$ , entre outros, substituem  $M^{2+}$  e  $M^{3+}$ ,  $A^{n-}$  é o ânion responsável por compensar a carga positiva da lamela, podendo ser inorgânico como  $CO_3^{2-}$ ,  $NO_3^-$  e  $Cl^-$  ou orgânico como ácidos carboxílicos e fármacos, e  $x$  é a fração molar de  $M^{3+}$  (BI; ZHANG; DOU, 2014; CREPALDI; VALIM, 1998).

Em relação aos ânions, vale ressaltar a importância de sua razão tamanho/carga, uma vez que ânions grandes com carga baixa têm dificuldade em equilibrar as cargas positivas das lamelas (CREPALDI; VALIM, 1998; RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014).

Os cátions usados para a síntese de HDL precisam obedecer alguns preceitos básicos para que hidróxidos duplos sejam formados, caso contrário, apenas hidróxidos simples resultarão da síntese. Os seus números de coordenação em seus hidróxidos devem ser o mesmo, seus raios iônicos devem ser próximos, geralmente variando entre 0,5 e 0,74 Å, as energias reticulares de seus hidróxidos, isto é, a energia necessária para dissociar completamente um mol de composto iônico sólido nos seus íons em estado gasoso, devem ser próximas e deve-se ainda evitar a ocorrência de reações de oxirredução que ocorrem entre alguns metais (CREPALDI; VALIM, 1998).

Entre os métodos de obtenção de HDL, três são os mais comuns: o método por coprecipitação, por troca iônica e o de reconstrução. A coprecipitação (figura 2) é o método mais simples e ocorre quando soluções aquosas dos cátions  $M^{2+}$  e  $M^{3+}$  contendo o ânion a ser intercalado são usadas como precursores, sendo precipitados em solução alcalina de pH controlado sob agitação, seguido por um período de envelhecimento para obtenção de materiais mais cristalinos. A troca iônica faz uso geralmente de HDL previamente produzidos pelo método de coprecipitação, onde estes são agitados em uma solução contendo em excesso o ânion a ser intercalado, promovendo a troca iônica. Ânions menores e de carga única, como  $NO_3^-$  e  $Cl^-$ , são mais propensos a serem substituídos que os de carga maiores, como o fosfato, devido à força com que os ânions mais carregados negativamente se ligam à lamela. O método de reconstrução ocorre devido à propriedade de efeito memória dos HDL, que são calcinados em temperaturas de aproximadamente 500°C, resultando em uma mistura de óxidos metálicos que recuperam a estrutura do HDL prévio e incorporam um novo ânion interlamelar caso entrem em contato com uma solução aquosa contendo o novo ânion (CREPALDI; VALIM, 1998; GOH; LIM; DONG, 2008; RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014).

Figura 2 - Síntese de Hidróxidos Duplos Lamelares por coprecipitação.



Fonte: Adaptada de SAHA et al., 2017.

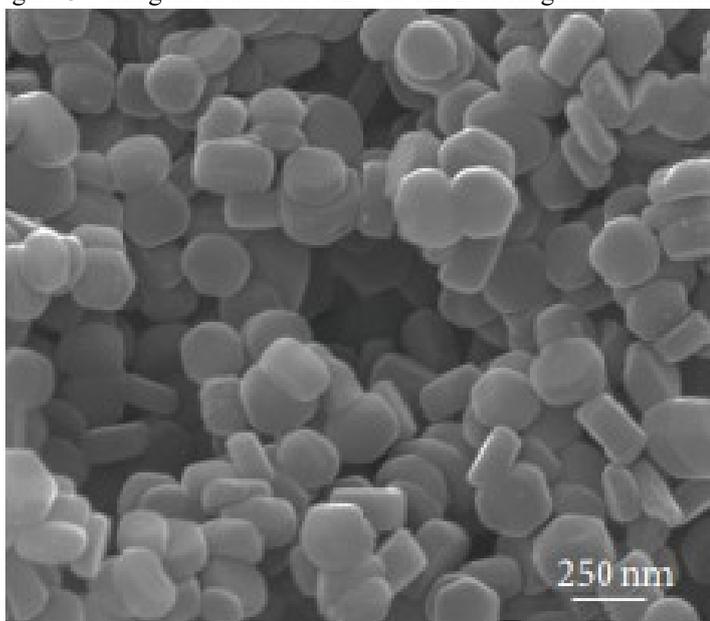
A fim de caracterizar os HDL produzidos pelos métodos citados anteriormente, uma ampla gama de técnicas analíticas tem sido usada com grande êxito. Entre as mais comuns e úteis se encontram a difração de raios-x (DR-X), a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), a espectroscopia Raman, a termogravimetria (TG), a calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise elementar (CHN), análise de área superficial e volume de poros e a microscopia eletrônica de varredura (MEV) (CUNHA et al., 2010; GOH; LIM; DONG, 2008; KANEZAKI, 1998).

Entre as técnicas espectroscópicas, a DR-X é especialmente útil para a avaliação da cristalinidade do material obtido a partir da presença e do perfil dos picos de difração característicos que os HDL possuem em comparação com os seus precursores. Além do mais, o espaçamento basal pode ser calculado de acordo com a lei de Bragg, permitindo verificar a intercalação de uma nova espécie aniônica (CHAKRABORTY et al., 2011; SAHA et al., 2017). A FTIR é outra técnica muito usada devido a sua capacidade de analisar as vibrações que envolvem a estrutura octaédrica das unidades lamelares, grupos hidroxilas e ânions interlamelares. As bandas mais características são as de estiramento das ligações de hidrogênio dos grupos OH das lamelas ( $3500\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ ) e a de deformação angular das moléculas de água interlamelares ( $1600\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$ ). Para ânions mais comuns, bandas em  $1350\text{--}1380\text{ (}\nu_3\text{)}$ ,  $850\text{--}880\text{ (}\nu_2\text{)}$  e  $670\text{--}690\text{ (}\nu_4\text{)}\text{ cm}^{-1}$  sugerem a presença de  $\text{CO}_3^{2-}$ . Para o  $\text{NO}_3^-$ ,  $\sim 1380\text{ (}\nu_3\text{)}$ ,  $\sim 830\text{ (}\nu_2\text{)}$  e  $720\text{--}750\text{ cm}^{-1}\text{ (}\nu_4\text{)}$ . A espectroscopia Raman é uma técnica complementar a FTIR e, por muitas vezes, acaba sendo utilizada em conjunto a esta (GOH; LIM; DONG, 2008).

As análises térmicas são usadas para se avaliar a estabilidade térmica dos HDL e determinar sua composição química, como na determinação da perda de massa de água dos HDL feita por TG. A CHN, por sua vez, é extremamente útil na determinação da composição química de HDL que apresentam ânions orgânicos interlamelares, como fármacos, por exemplo (NEWMAN; JONES, 1998; REZVANI; SARKARAT, 2012).

Com a MEV, a análise de área superficial e volume de poros é possível avaliar o formato, o tamanho das partículas dos HDL, bem como a sua capacidade de adsorção a outros materiais (HULLUKERE et al., 2017), como descrito em Kim et al. (2014) (Fig. 3), que obteve partículas uniformes de MgAl-HDL com tamanho de partícula lateral e espessura de  $233 \pm 12$  e  $100 \pm 16$  nm, respectivamente.

Figura 3 – Imagem obtida em MEV do HDL de magnésio e alumínio.



Fonte: Kim et al., 2014.

Os HDL apresentam algumas características altamente desejáveis para diferentes campos de pesquisa como a capacidade de troca iônica, intercalação de espécies aniônicas, alta área superficial e estabilidade térmica que são responsáveis por diversos dos usos reportados na literatura para esses materiais (BUFFET et al., 2015; CUNHA et al., 2010; GOH; LIM; DONG, 2008; XU et al., 2011). Entre as aplicações dos HDL, pode-se destacar as áreas de catálise, polimerização, remoção de contaminantes do meio-ambiente e sistemas de liberação de fármacos, esta última sendo detalhada no tópico a seguir (BUFFET et al., 2015; CUNHA et al., 2010; GOH; LIM; DONG, 2008; XU et al., 2011).

## 2.2 HIDRÓXIDOS DUPLO LAMELARES COMO CARREADORES DE SUBSTÂNCIAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS

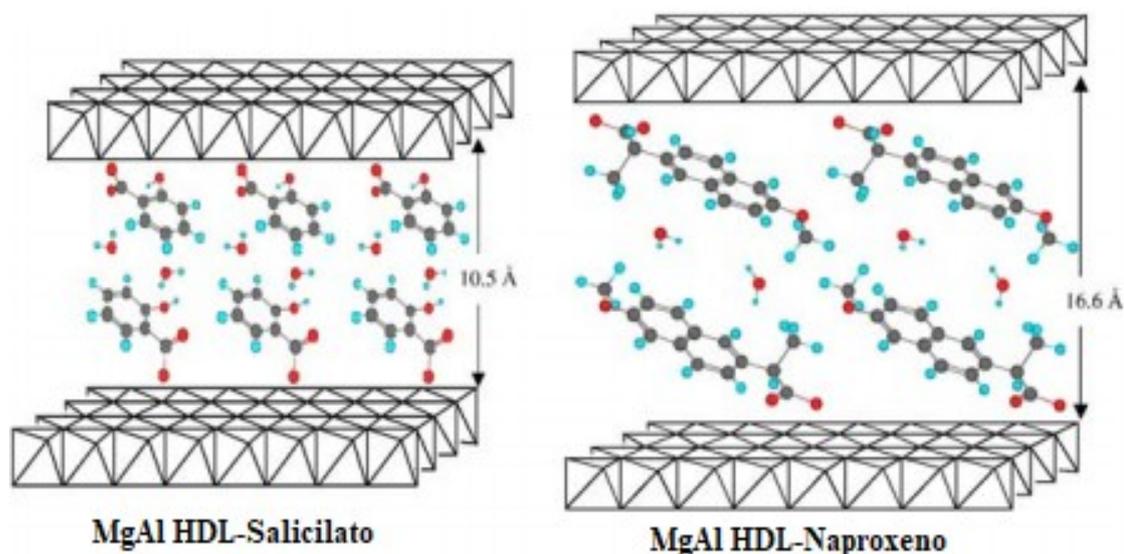
Recentemente, tem havido um grande desenvolvimento de sistemas híbridos bioinorgânicos que buscam carrear substâncias bioativas de maneira mais inteligente e segura (LIU et al., 2016; MISHRA; DASH; PANDEY, 2018; RAMASAMY et al., 2017). Tais sistemas híbridos visam minimizar efeitos adversos, que usualmente são ligados a atividades de fármacos em locais diferentes do seu local de ação pretendido, facilitar a administração através do desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e resolver problemas tecnológicos que alguns fármacos apresentam, como baixa solubilidade aquosa, entre outros usos (KESHARWANI et al., 2018; LIU et al., 2016; MISHRA; DASH; PANDEY, 2018; RAMASAMY et al., 2017; ZYLBERBERG; MATOSEVIC, 2016).

Dentre os excipientes inteligentes que compõem esses sistemas híbridos, os Hidróxidos Duplos Lamelares têm se destacado nos últimos anos na área de *drug delivery* (BI; ZHANG; DOU, 2014; RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014; RODRIGUES et al., 2013; ZHANG et al., 2014). Os HDL atendem a necessidade de produção de excipientes inteligentes de baixo custo e fácil síntese, apresentam alta versatilidade estrutural e funcional, que provêm principalmente dos diferentes métodos de síntese facilmente manipuláveis, e têm baixa toxicidade, sendo inclusive usados como antiácido (BI; ZHANG; DOU, 2014; PETERSON et al., 1993). A estrutura dos HDL com lamelas carregadas positivamente favorece a intercalação de substâncias bioativas que apresentam espécies aniônicas, como é o caso de anti-inflamatórios não esteroidais, fármacos antitumorais, fármacos usados em doenças cardiovasculares, antibióticos, vitaminas, peptídeos e nucleotídeos, entre outros (RIVES, DEL ARCO; MARTÍN, 2014; ZHANG et al., 2014).

Del arco et al. (2004) prepararam HDL de magnésio e alumínio com salicilato e naproxeno como fármacos a serem intercalados através dos métodos de coprecipitação e reconstrução. Pela caracterização dos complexos fármaco:HDL obtidos, foi possível determinar o aumento do espaçamento basal de 11.5 Å para 15.5 Å para o salicilato e 16.6 Å para o naproxeno, confirmando a intercalação dos fármacos. Porém, o tamanho das dimensões dos fármacos é consideravelmente menor que os valores experimentais obtidos para o tamanho das lamelas, sugerindo a formação de uma bicamada onde as moléculas dos

fármacos encontram-se inclinadas com os grupos carboxilas direcionados às lamelas como mostrado na figura 4.

Figura 4 - Possível orientação dos fármacos salicilato e naproxeno entre as lamelas do MgAl-HDL.

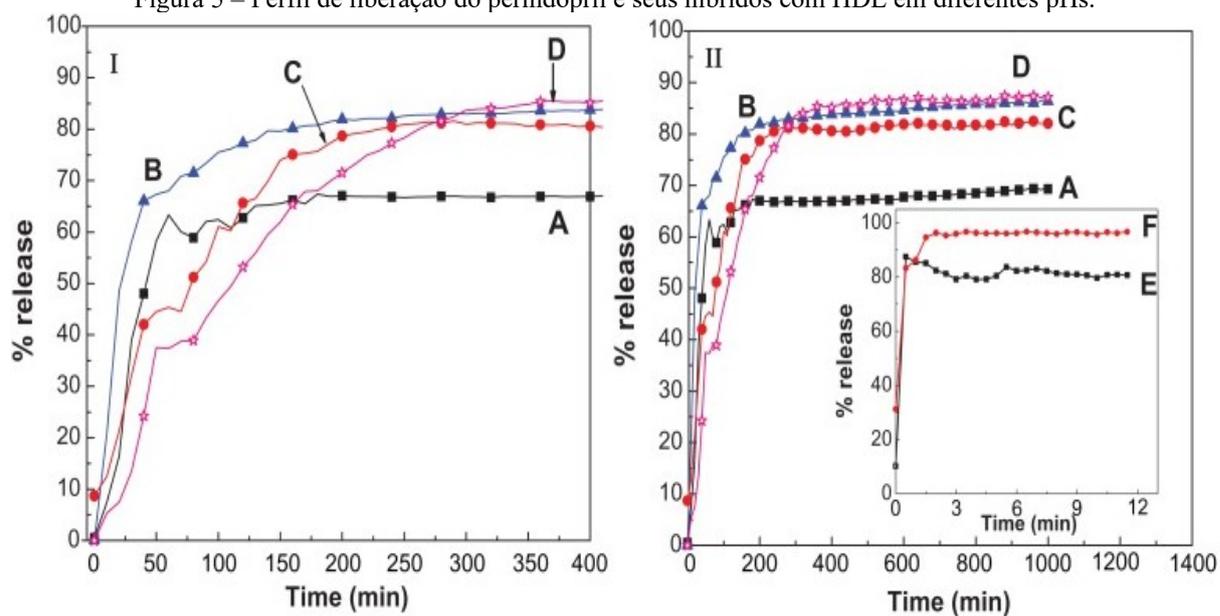


Fonte: Adaptada de DEL ARCO et al., 2004.

Ali et al. (2012) obtiveram compostos híbridos entre o inibidor da enzima conversora de angiotensina Perindopril e o HDL dos nitratos de zinco e alumínio através dos métodos de coprecipitação e troca iônica. O desempenho dos híbridos foi avaliado e comparado com a mistura física dos seus componentes em um estudo de liberação controlada em dois meios de dissolução, tampões fosfatos em pH 4,8 e 7,4 (figura 5).

Ficou constatado a liberação prolongada do perindopril nas amostras complexadas com o HDL, sendo que em um primeiro momento no pH 4,8 houve uma liberação em massa de ânions perindopril devido ao “burst effect” (liberação imediata) e a liberação de ânions adsorvidos às lamelas do hidróxido. Posteriormente, as lamelas do HDL foram destruídas no pH ácido e os ânions intercalados foram liberados em solução, fazendo com que a liberação em pH ácido fosse mais rápida que a liberação em pH básico, que ocorre principalmente pela troca iônica. Ao atingir o equilíbrio, o máximo de liberação das amostras foi de 87% e 83% após 1000 min em pH 4,8 e 7,4, respectivamente. A liberação dos complexos perindopril:HDL contrasta com a liberação da mistura física de maneira muito clara, onde em 12 min 87% e 97% de liberação foram atingidos em pH 7,4 e 4,8, respectivamente (ALI et al., 2012).

Figura 5 – Perfil de liberação do perindopril e seus híbridos com HDL em diferentes pHs.



(I) Híbrido por troca iônica em pH 7.4 (A) e pH 4.8 (B), e coprecipitado em pH 7.4 (C) e pH 4.8 (D) até 400 minutos, (II) perfil de liberação de perindopril até 1260 minutos. Misturas físicas em pH 7,4 (E) e 4,8 (F). Fonte: ALI et al., 2012.

Choi, Oh e Choy (2008) intercalaram os antineoplásicos 5-fluorouracil e metotrexato no HDL de magnésio e alumínio através do método de coprecipitação, confirmando a intercalação pela técnica de difração de raios-X. Os híbridos sintetizados foram então submetidos a avaliações de eficácia frente a variadas linhagens de células cancerígenas, como células de câncer de pulmão humano, osteosarcoma e hepatoma. Ambos demonstraram uma inibição superior na proliferação das células cancerígenas quando comparados às drogas isoladas, levando a morte celular dependente da concentração do fármaco. Além do mais, o híbrido metotrexato:HDL mostrou atividade superior à doxorrubicina, um dos antineoplásicos mais efetivos em relação a várias linhagens de câncer.

Os mecanismos de absorção celular pelos quais os híbridos fármacos:HDL são geralmente mais eficazes que os fármacos isolados foram sumarizados por Choi e Choy (2011). O principal mecanismo identificado para a absorção celular dos HDL é a endocitose dependente de energia mediada por claritina, o mecanismo de internalização mais comum em células mamíferas, responsável pela absorção de vários nutrientes essenciais à sobrevivência celular, desempenhando um papel importante na internalização de complexos de receptores de membrana, transportadores de metais, moléculas de adesão e os receptores de sinalização, citocinas, neurotransmissores, patógenos, antígenos e lipoproteínas (CHOI; CHOY, 2011; FERREIRA et al., 2014). Também ficou constatado através de experimentos com citometria de fluxo e bloqueios específicos de mecanismos de absorção celular que o tamanho da

partícula do HDL é determinante na sua absorção e retenção no interior da célula, sendo que partículas na faixa de 50 – 200 nm apresentam o tamanho ideal para serem absorvidas pela via endocítica mediada por claritina e as entre 100 – 200 nm são retidas com mais facilidade no interior celular. Tal via ainda é responsável pelo desvio da absorção de metotrexato em células cancerígenas, superando mecanismos de resistência ao fármaco que, quando isolado, é absorvido principalmente por sistemas transportadores de folato, suscetíveis a mecanismos de resistência (CHOI; CHOY, 2011).

Os ácidos nucleicos são outro grupo de moléculas bioativas que vem sendo incorporados aos HDL para modulação de sua liberação. A administração direta dessas moléculas usualmente é ineficiente, devido a complicações como baixa biodisponibilidade e degradação enzimática (LADEWIG; XU; LU, 2009). Por possuírem cargas negativas nos grupos fosfatos, são capazes de serem intercalados nas lamelas de HDL, apesar de que o tamanho do ácido nucleico pode limitar esse processo, sendo que moléculas acima de 1000 pares de base apresentam dificuldade na intercalação (ZHANG et al., 2014). Os ácidos nucleicos mais comumente usados são oligonucleotídeos antisense e siRNA (RNA interferente pequeno), que são relativamente pequenos e lineares (LADEWIG; XU; LU, 2009). Acredita-se que, além de protegê-los contra degradação, a transfecção de ácidos nucleicos mediada por HDL permite a liberação imediata no citoplasma próxima ao núcleo celular, facilitando a expressão gênica pretendida (ZHANG et al., 2014).

Como explanado e exemplificado nos parágrafos acima, os estudos de compostos híbridos entre HDL e substâncias bioativas têm se destacado na área biomédica e farmacêutica com grande potencial de uso clínico nos mais diversos tipos de enfermidades.

### 2.3 SPRAY-DRYING E *DRUG DELIVERY*

Micropartículas são usadas nas mais variadas formas farmacêuticas, como cápsulas, comprimidos, aerossóis e até no desenvolvimento de semissólidos. Há um tempo atrás, tais partículas eram vistas como meros carreadores, sem grande importância além de ter tamanho e densidade adequados para a produção do medicamento. Porém, com o desenvolvimento de novas estratégias de *drug delivery* e o surgimento de novas exigências de agências regulatórias e da indústria farmacêutica referentes à estabilidade e padronização, o estudo das micropartículas adquiriu nova importância na modulação da liberação e na estabilidade de

fármacos, bem como no direcionamento do fármaco a um sítio biológico específico (VEHRING, 2008).

Dentre os métodos passíveis de controlar o desenvolvimento de micropartículas, a técnica de spray-drying se destaca por oferecer um controle preciso do tamanho e do formato de partícula (BROADHEAD; RHODES; ROUAN, 1992; SOLLOHUB; CAL, 2010), o que tem atraído o interesse dos pesquisadores na área de *drug delivery* nos últimos anos, como pode ser mostrado na figura abaixo (figura 6).

Figura 6 – Tendência das publicações sobre spray-drying, drug delivery e fármacos pouco solúveis.



Fonte: DAVIS; WALKER, 2018.

O procedimento de secagem por spray-drying é uma forma comum de preparar micropartículas de forma e tamanho padronizados. O método envolve a atomização de uma solução coloidal ou suspensão de sólidos em um aerossol seguido por um processo de secagem, em que o solvente inicialmente presente na solução ou suspensão é gradualmente evaporado das gotas atomizadas. Esse processo normalmente ocorre em quatro etapas: atomização da suspensão ou solução, contato do spray de gotículas com o ar quente, secagem das gotículas e separação das partículas do gás de secagem (BROADHEAD; RHODES; ROUAN, 1992; PATEL; PATEL; SUTHAR, 2009). A maneira como o solvente deixa as gotículas e as partículas sólidas são está ilustrada abaixo na figura 7.

Figura 7 – Formação de partícula por secagem em spray-dyer.

### Aspersão do produto



Fonte: adaptado de CAO et al., 2000.

Existem vários modelos de spray-dryers e, em cada um deles, numerosas variáveis podem ser controladas a fim de se obter uma partícula de tamanho e formato desejados. O design do equipamento, a temperatura de entrada e saída, a velocidade de alimentação do sistema, as peculiaridades da amostra, como a quantidade de sólidos, viscosidade, tensão superficial e volatilidade do solvente, são algumas das variáveis que podem ser manipuladas (BROADHEAD; RHODES; ROUAN, 1992; PATEL; PATEL; SUTHAR, 2009).

Na secagem por spray-drying, a morfologia esférica da gotícula produzida no spray pode ser retida na partícula final ou as partículas podem aglomerar-se para formar agregados específicos de nanopartículas, devido às forças capilares (WANG et al., 2008). As partículas produzidas por spray-drying normalmente possuem melhores características que as de origem, como, por exemplo, melhor fluidez e compactabilidade, baixa higroscopicidade e aumento de solubilidade (MANU et al., 2011).

Ogawa et al. (2018) avaliou a performance de liberação *in vitro* de amostras de dispersões sólidas obtidas por spray-drying e por extrusão a quente entre o fármaco indometacina e um copolímero enxertado de polivinil caprolactama-polivinil acetato-polietilenoglicol (Soluplus®), além do uso de manitol em algumas dispersões. Todas as

amostras obtidas por spray-drying mostraram ter incremento de solubilidade em relação ao fármaco isolado em água destilada e uma delas chegou a ter mais que 30% de liberação, enquanto amostras obtidas por extrusão a quente tiveram uma liberação de pouco mais de 20%. No mesmo estudo, concluiu-se que, através de um estudo de estabilidade, as partículas secas por spray-drying mantiveram seu formato estável por dois meses, conservando o estado amorfo da indometacina por até duas semanas.

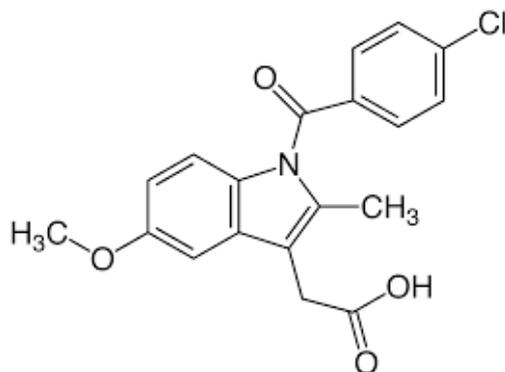
Vogt et al. (2007) avaliaram a performance de dissolução *in vitro* de amostras de fenofibrato, um fármaco pouco solúvel usado no tratamento da hipercolesterolemia, obtidas por micronização, co-moagem e spray-drying junto a excipientes como lactose e PVP. As amostras obtidas por co-moagem e spray-drying apresentaram incremento de solubilidade quando comparadas às misturas físicas do fármaco com os mesmos excipientes. Porém, a amostra seca por spray-drying foi a única a produzir um estado de supersaturação inicial, onde até 60% do fármaco dissolveu-se, muito provavelmente em decorrência da obtenção do fármaco em estado amorfo e partículas de dimensões menores quando comparadas aos outros métodos.

Em suma, a secagem por spray-drying se apresenta como uma técnica muito útil e solidificada, tanto na academia quanto na indústria farmacêutica, para a obtenção de partículas padronizadas contendo substâncias biologicamente ativas e excipientes que apresentem melhor biodisponibilidade, sendo escolhida como método de secagem a ser usado no presente estudo.

## 2.4 INDOMETACINA

Quimicamente a indometacina recebe o nome de ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético] (figura 8) (BRASIL, 2010). Trata-se de um derivado indol metilado do ácido acético, que pertence à classe farmacológica dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (ARANDA et al., 2017)

Figura 8 – Estrutura química da indometacina



Fonte: Autoria própria.

Esse fármaco foi introduzido em 1963 pela Merck Sharp & Dohme, com a indicação para o tratamento da artrite reumatoide moderada e grave, osteoartrite e artrite gotosa aguda. (CHAHADE; GIORG; SZAJUBOK, 2008; KAMBUROVA; MITAROVA; RADEVA, 2017).

A fórmula molecular da indometacina (IDM) se constitui em  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ , possuindo massa molecular de 357,79g. Trata-se de um sólido cristalino branco ou amarelo, apresentando a faixa de temperatura de fusão entre  $158^{\circ}C$  e  $162^{\circ}C$  (BRASIL, 2010), possuindo pelo menos cinco diferentes formas polimórficas, sendo a forma gama ( $\gamma$ ), ou a forma I, a mais termodinamicamente estável (DUBBINI, et al. 2014; SURWASE et al., 2013).

O mecanismo farmacológico de ação da IDM está na inibição não seletiva da cicloxigenase (COX), com consequente inibição da biossíntese das prostaglandinas (PGs). Essa ação confere a indometacina propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas, analgésicas, além de possuir uma atividade vasoconstrictora e depressora a biossíntese de mucopolissacarídeos (GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2012).

Por não ser seletiva, a indometacina bloqueia tanto a atividade da COX-1, que é expressa de maneira constitutiva nos tecidos, quanto a COX-2 cuja a atividade é induzida por células inflamatórias e citocinas. As PGs produzidas pela COX-1 possuem efeitos fisiológicos importantes como proteção da mucosa gástrica, vasodilatação, hipotensão, aumento do fluxo sanguíneo renal e contração e relaxamento da musculatura brônquica. Os efeitos adversos da indometacina estão intimamente associados com a inibição da COX-1 constitutiva, provocando lesões gástricas, cefaleia frontal, vertigem e insuficiência renal. (ARANDA et al., 2017; GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2012; PRUSAKIEWICZ et al., 2004).

Essa alta toxicidade da indometacina limita o seu uso na clínica, que ainda conta com uma alta taxa de intolerância em seu uso. Contudo, quando bem tolerado a indometacina é

mais potente eficaz que o ácido acetilsalicílico. Em 1985, o FDA aprovou o uso da indometacina para o fechamento do canal arterial persistente em lactentes prematuros com sucesso em mais de 70% dos tratados, entretanto seu uso está limitado em toxicidade renal nos neonatos (PACIFICI, 2016). Na pesquisa, a indometacina vem sendo utilizada para induzir injúria gástrica em modelos animais para testar a atividade anti-inflamatória e antioxidante de diferentes compostos (EL-ASHMAWY et al., 2016; PINEDA-PEÑA et al., 2018)

A IDM é uma droga ácida hidrofóbica praticamente insolúvel em água, sendo classificado no sistema de classificação biofarmacêutica como fármaco de classe II, tendo sua absorção, e portando sua biodisponibilidade limitada pela sua solubilidade e por sua taxa de dissolução, afetando sua eficácia clínica (RAMA et al., 2006). Entretanto, a tecnologia farmacêutica vem tentando solucionar esse impasse de várias maneiras: modificações físicas através da obtenção de formas sólidas amorfas da indometacina para incremento da sua solubilidade de saturação (COLOMBO et al., 2018); modificações químicas pela associação da indometacina a ciclodextrinas (RUDRANGI, et al. 2015), ou com polímeros biodegradáveis (DALMORO, et al. 2018); e outros métodos, como o emprego da nanotecnologia para nanoencapsulação com polissacarídeos para liberação controlada do insumo farmacêutico ativo (KAMBUROVA; MITAROVA; RADEVA, 2017), ou pelo emprego da tecnologia da cocristalização da indometacina com polímeros de açúcar para otimização da biodisponibilidade do fármaco (JUNG et al., 2010). A inovação do emprego dessas metodologias objetivam a tentativa de melhorar a performance *in vivo* da indometacina a partir de uma formulação farmacêutica.

A indometacina foi escolhida para esse estudo por ser um fármaco modelo insolúvel em água para avaliação de sistemas de liberação modificada de fármacos (NIWA et al., 1993; SALÚSTIO et al., 2009).

### 3 MÉTODO

#### 3.1 FÁRMACO E REAGENTES

Nitrato de Alumínio nonahidratado 99% (Sigma-Aldrich®), Nitrato de Cálcio tetrahidratado  $\geq 99.0\%$  (Sigma-Aldrich®), Hidróxido de Sódio (Sigma-Aldrich®) e Indometacina (Valdequímica®).

#### 3.2 MATERIAIS OBTIDOS NO ESTUDO E SUAS NOMENCLATURAS

O presente estudo tomou rumos diferentes à medida que o projeto foi desenvolvido com relação aos métodos de síntese devido aos problemas encontrados para a incorporação do fármaco às lamelas do CaAl-HDL.

À princípio, todos os métodos de obtenção do HDL se baseiam no processo de coprecipitação. Porém, outros HDLs e/ou complexos com fármacos podem ser obtidos por outros métodos a partir de HDLs coprecipitados previamente, como é o caso nos métodos de troca iônica e reconstrução. Após o método de formação do HDL e/ou do complexo serem determinados, a próxima etapa é secagem do material suspenso que pode se dar por estufa, liofilização e spray-drying, por exemplo.

No presente estudo, todas as sínteses do CaAl-HDL aconteceram por coprecipitação e a secagem se deu por estufa e spray-drying, sendo respectivamente denominados CaAl-HDL e CaAl-HDL SD.

A primeira tentativa de se obter um sistema binário foi pela inserção da IDM ao meio de síntese por coprecipitação, usando a secagem por estufa. Essa amostra será chamada de HDL:IDM.

A segunda tentativa de se obter um sistema binário foi pela ressuspensão do CaAl-HDL previamente obtido e da IDM em água para posterior secagem em spray-drying. Essa amostra será chamada de HDL:IDM SD.

#### 3.3 SÍNTESE DO CAAL-HDL (CAAL-HDL)

##### 3.3.1 Coprecipitação e secagem por estufa

Para a obtenção do CaAl-HDL, foi realizado uma adaptação do método proposto por Shafiei e colaboradores (2013). O CaAl-HDL foi sintetizado a partir da adição de 100 mL de uma solução contendo 0,050M de Nitrato de Alumínio nonahidratado (Sigma-Aldrich®) e 0,085M de Nitrato de Cálcio Tetrahidratado (Sigma-Aldrich®), sobre uma solução de hidróxido de sódio P.A. 0,5M (Sigma-Aldrich®) pH 10, a uma razão de 1 mL/min, sob agitação constante, a 25°C e atmosfera de nitrogênio. Ao final da adição da base, atingiu-se um pH de  $10 \pm 0,5$ . A suspensão foi mantida sob agitação por 14 horas, e posteriormente foi filtrada em papel de filtro quantitativo faixa preta (Unifil®), o precipitado ressuspendido em 150 mL de água para lavagem do material, novamente filtrado.

A secagem foi realizada em estufa de recirculação a 50°C durante 4 horas. Após a secagem, o material foi pulverizado em almofariz e pistilo, e acondicionado em dessecador para futuras análises.

Toda água utilizada no processo foi ultra-purificada pelo sistema Milli-Q Millipore (Milli-Q System®, MA, EUA) e sonicada por 10 minutos (sonicador Limp Sonic®) para eliminação de CO<sub>2</sub>.

### **3.3.2 Coprecipitação e secagem por spray-drying**

Para a obtenção do CaAl-HDL, foi realizado uma adaptação do método proposto por Shafiei e colaboradores (2013). O CaAl-HDL foi sintetizado a partir da adição de 100 mL de uma solução contendo 0,050M Nitrato de Alumínio nonahidratado (Sigma-Aldrich®) 0,085M de Nitrato de Cálcio Tetrahidratado (Sigma-Aldrich®), sobre uma solução de hidróxido de sódio P.A. 0,5M (Sigma-Aldrich®) pH 10, a uma razão de 1mL/min, sob agitação constante, a 25°C e atmosfera de nitrogênio. Ao final da adição da base, atingiu-se um pH de  $10 \pm 0,5$ . A suspensão foi mantida sob agitação por 14 horas, e posteriormente foi filtrada em papel de filtro quantitativo faixa preta (Unifil®), o precipitado ressuspendido em 150 mL de água para lavagem do material, novamente filtrado.

Após a última filtragem, o material foi ressuspendido em 150 mL de água antes de ser seco em spray-dryer BÜCHI B-290 a uma temperatura de 180°C e fluxo de 5 mL/min sob ar atmosférico comprimido.

### **3.4 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD**

Para o sistema binário HDL:IDM, foi usada a mesma metodologia descrita previamente, usando as mesmas técnicas e parâmetros de secagem, tendo como única diferença a adição do fármaco à solução de hidróxido de sódio em três proporções molares diferentes de HDL:IDM (1,5:1; 2:1; 3:1), tanto para secagem em estufa, quanto para secagem em spray-dryer.

Para o sistema binário HDL:IDM SD, o HDL preparado pela secagem em estufa foi ressuspenso em água com a IDM em proporções molares definidas (1:1, 2:1 e 4:1) para posterior secagem em spray-dryer BÜCHI B-290 a uma temperatura de 180°C e fluxo de 5 mL/min sob ar atmosférico comprimido.

A massa molecular do CaAl-HDL considerada para os cálculos foi experimentalmente determinada por Fontes (2016) em trabalho prévio do grupo, chegando a fórmula molecular e massa molar de  $\text{Ca}_{2,16}\text{Al}_{1,1}(\text{OH})_{4,5}(\text{NO}_3)(\text{CO}_3)_{0,255}\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  e 314,94g, respectivamente.

### 3.5 CURVA DE CALIBRAÇÃO DA INDOMETACINA

Uma curva de calibração da IDM foi preparada em triplicata no intervalo de 10, 15, 25, 30 e 40  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e varreduras destas soluções padrão foram obtidas entre 900 - 190 nm a uma velocidade de 100 nm/min. A segunda derivada das absorbâncias ( $d^2A$ ) foi obtida em 319 nm e, em seguida, os dados foram estudados em um modelo linear por regressão de mínimos quadrados ordinários.

### 3.6 DOSEAMENTO DOS SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD

O doseamento da IDM seguiu a metodologia de Mendieta et al. (2012), onde quantidades conhecidas dos complexos foram dissolvidas em uma solução de HCl 1M, sob agitação magnética constante por duas horas, posteriormente diluídas em tampão fosfato (pH = 7,4) para leitura em espectrofotômetro Shimadzu® UV 1240 PC com varredura de comprimento de onda ( $\lambda$ ) no intervalo de 900 a 190 nm e retirada da segunda derivada.

A segunda derivada foi usada para corrigir o efeito de espalhamento da luz proporcionado pelo HDL, uma alternativa menos dispendiosa em relação a métodos analíticos sensíveis como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (TIMÓTEO, 2018).

### 3.7 CARACTERIZAÇÃO DO CAAL-HDL, IDM E SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD

#### 3.7.1 Difração de raios-X (DR-X)

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

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

Onde: n é a ordem de reflexão do pico (n=1),  $\lambda$  é o comprimento de onda da radiação de raios-X, d corresponde ao espaçamento basal em angstroms e  $\theta$  é o ângulo de Bragg.

#### 3.7.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

As amostras foram analisadas utilizando espectrômetro IV PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. Os espectros de IV foram obtidos utilizando uma média de 10 varreduras e resolução de  $4 \text{ cm}^{-1}$  em número de onda na faixa de 400 a  $4000 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 3.7.3 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG foram realizadas por meio de termobalança (Shimadzu® TA-60WS), com atmosfera de nitrogênio de fluxo  $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , sendo a massa da amostra de  $3 \pm 0,5 \text{ mg}$  para a IDM, CaAl-HDL e sistemas binários HDL:IDM SD (1:1, 2:1 e 4:1), acondicionados em cadinho de platina e analisados na faixa de temperatura de 30 a  $600 \text{ }^\circ\text{C}$  com razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ . Foi feita uma prévia calibração da termobalança utilizando um cadinho de platina vazio.

#### 3.7.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas utilizando calorímetro (Shimadzu® DSC-60 interligado ao software Shimadzu® TA-60WS), sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 100 mL.min<sup>-1</sup> e razão de aquecimento de 10°C.min<sup>-1</sup>, na faixa de temperatura 30 a 250°C. As amostras foram acondicionadas em porta-amostra de alumina hermeticamente fechada com massa de cerca de 2 ± 0,5 mg para a IDM, CaAl-HDL, sistemas binários HDL:IDM SD (1:1, 2:1 e 4:1).

### **3.7.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

Para análises morfológica do material foi utilizado microscópio eletrônico de varredura MIRA3 TESCAN®. As amostras foram dispostas em fitas de carbono e metalizadas para posterior análise.

### **3.7.6 Ensaio de dissolução**

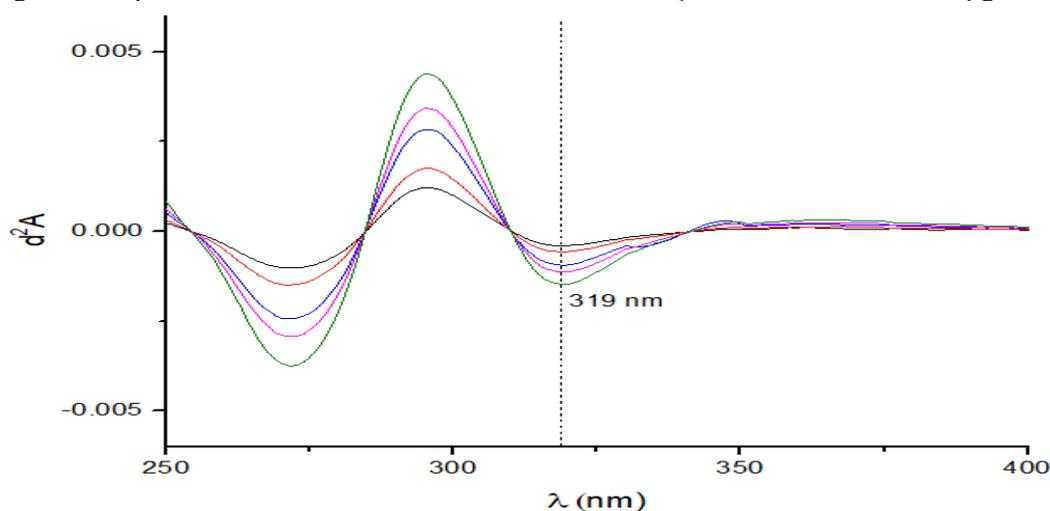
O estudo do perfil de dissolução dos sistemas binários HDL:IDM SD (1:1 e 2:1) e da IDM foram realizados em condições *sink* em dissolutor Varian® modelo VK 7010, meio de dissolução tampão fosfato pH 7,4 usado para cápsulas de indometacina na Farmacopeia Brasileira quinta edição (BRASIL, 2010), aparato 2 de dissolução (pás), rotação de 50 rpm, a 37 ± 0,5°C, com retirada de alíquotas de 5 mL (5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 e 120 min) e reposição do meio de dissolução, filtragem em papel de filtro qualitativo (Unifil®) e varredura do filtrado em espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu® modelo Mini1240 (velocidade baixa, comprimentos de onda entre 1000-190 nm).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CURVA DE CALIBRAÇÃO DA INDOMETACINA

A segunda derivada das absorvâncias ( $d^2A$ ) da IDM foi obtida através do cálculo diferencial de segunda ordem, tomando como fonte os dados das varreduras de cada leitura das concentrações padrão de IDM (figura 9). A linha tracejada indica o comprimento de onda ( $\lambda$ ) de 319 nm onde os valores de  $d^2A$  foram retirados para regressão e construção da curva de calibração da IDM.

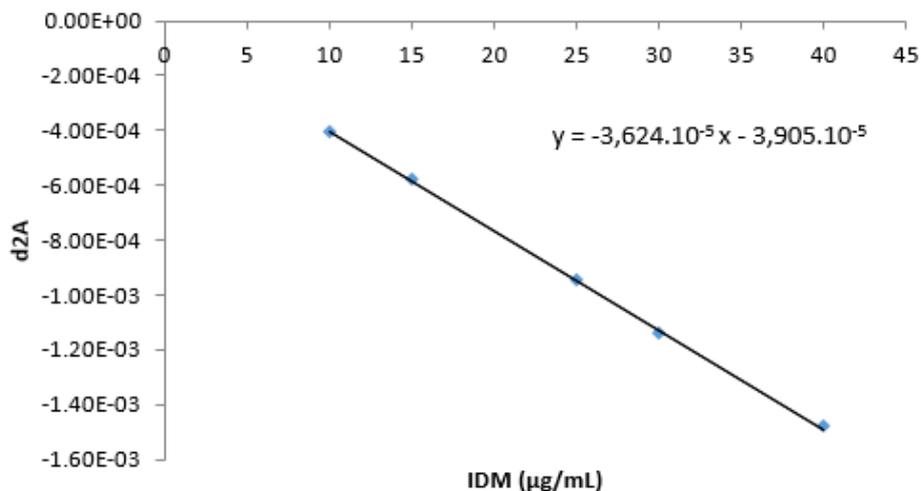
Figura 9 – Espectro derivativado da Indometacina em concentrações crescentes de 10 – 40  $\mu\text{g/mL}$ .



Fonte: Autoria própria

A Figura 10 representa o gráfico de dispersão dos dados, no qual observa-se que o modelo linear é apropriado para relacionar a concentração de IDM (eixo x) e  $d^2A$  (eixo y), onde o  $R^2$  foi igual a 0,999567.

Figura 10 – Gráfico de dispersão dos dados da regressão de concentração da IDM e  $d^2A$ .



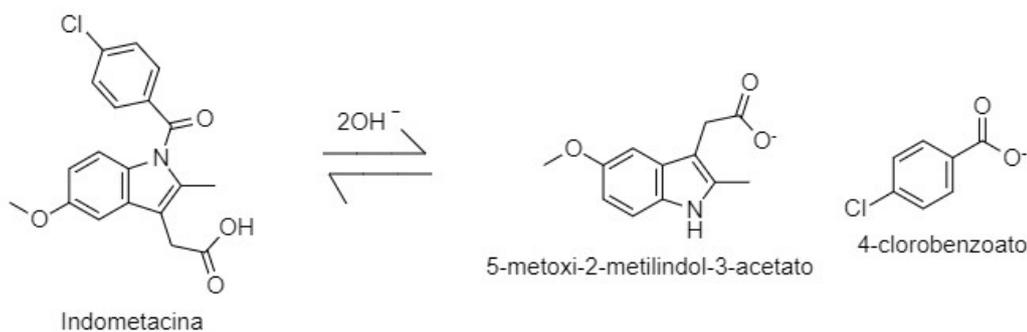
## 4.2 DOSEAMENTO DOS SISTEMAS BINÁRIOS HDL:IDM E HDL:IDM SD

### 4.2.1 Doseamento dos sistemas binários HDL:IDM

Outros autores tentaram a incorporação da indometacina ao HDL de magnésio e alumínio por diferentes métodos de síntese, como troca iônica, coprecipitação e reconstrução (DEL ARCO et al., 2004; MENDIETA et al., 2012; MENDIETA et al., 2016). O que todos esses métodos apresentam em comum é o uso de uma solução alcalina (pH entre 8 e 10) em algum momento da síntese que favoreça a troca iônica dos ânions interlamelares pelo ânion da IDM que perde um próton do seu grupo ácido carboxílico em meio alcalino.

Inicialmente, o presente trabalho seguiu as metodologias dos artigos supracitados uma vez constatado que a intercalação da IDM no HDL se mostrava possível. Porém, com o desenvolvimento do trabalho, o doseamento da indometacina segundo Mendieta et al. (2012), uma pesquisa mais robusta da literatura e a obtenção da segunda derivada da varredura UV, foi possível observar que o complexo obtido na síntese direta por coprecipitação continha um dos produtos de degradação da IDM e não o próprio fármaco. Segundo Archontaki (1995), a IDM é praticamente insolúvel em água, a menos que esteja em um meio alcalino, onde sofre hidrólise gerando os compostos 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato e 4-clorobenzoato (figura 11).

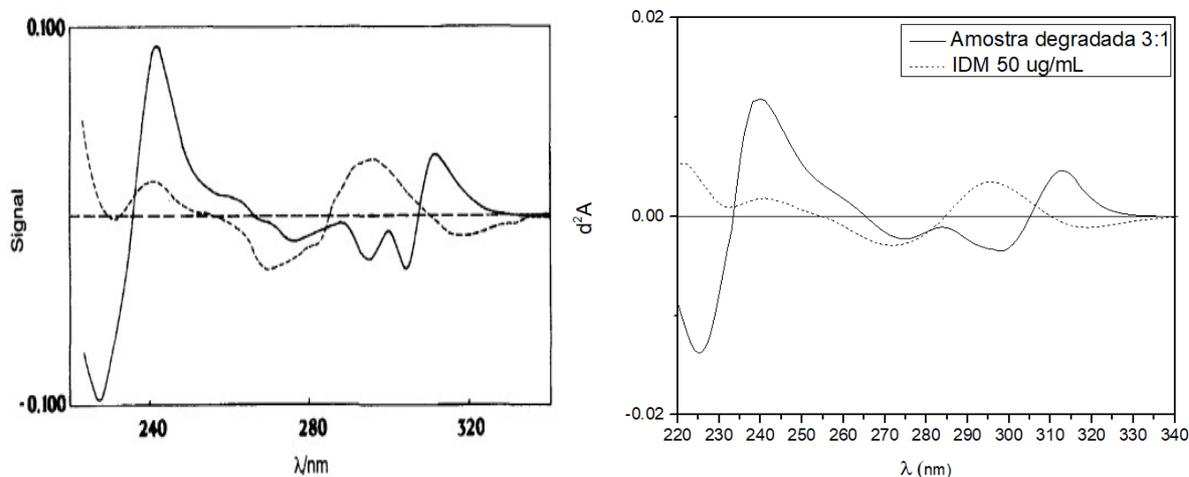
Figura 11 - Degradação da Indometacina por hidrólise alcalina gerando dois produtos de degradação, o 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato e o 4-clorobenzoato.



Fonte: Autorial própria.

Com a obtenção da segunda derivada das amostras coprecipitadas, foi possível compará-las ao estudo de Archontaki (1995), que também obteve o espectro da segunda derivada da IDM e de seu principal produto de degradação, o 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato. Como pode-se observar no espectro à direita, em nada se assemelha a curva da IDM à curva do seu produto de degradação, sendo facilmente diferenciáveis por essa técnica (figura 12).

Figura 12 – Espectros da segunda derivada da IDM e de seu produto de degradação.



À esquerda encontra-se o espectro da segunda derivada da IDM (linha tracejada) e do seu principal produto de degradação (linha cheia), o 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato. Fonte: ARCHONTAKI (1995). À direita encontra-se o espectro da segunda derivada do sistema binário HDL:IDM (3:1) e da IDM, evidenciando a presença do produto de degradação na amostra. Fonte: Autorial própria.

A fim de avaliar a estabilidade da IDM em diferentes pHs (2, 7,4 e 9) por 2h a 37°C, Kougioumtzoglou et al (2015) desenvolveram um método por cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta (CLAE - UV) para determinação da IDM junto ao seu produto de degradação, 4-clorobenzoato. A IDM mostrou-se estável nas condições do estudo

para os pHs de 2,0 e 7,4, contudo, houve uma queda simbólica da área do pico de concentração da IDM nos primeiros 30 min da análise em pH 9,0, apresentando apenas 4,6% da área inicial, e 0,3% após as 2h da análise.

Os tempos para a síntese de complexos entre HDL e fármacos por troca iônica ou coprecipitação variam entre algumas horas até períodos superiores a 24h, o que torna improvável manter a IDM estável em pHs alcalinos, geralmente superiores a 8, por esse período de tempo. Conclui-se, dessa forma, pelos dados obtidos no doseamento e pela literatura apresentada, que a obtenção de um complexo HDL:IDM em meio alcalino é inviável, apesar de outros autores demonstrarem o contrário (DEL ARCO et al., 2004; MENDIETA et al., 2012; MENDIETA et al., 2016).

#### 4.2.2 Doseamento dos sistemas binários HDL:IDM SD

Uma vez solúveis ou não totalmente solúveis no meio, os HDL promovem um espalhamento na radiação UV-Vis que desloca a curva de absorbância de fármacos para cima, não partindo do ponto zero no eixo y, acarretando em resultados de concentrações não fidedignas do fármaco (TIMÓTEO, 2018).

Para a correção deste problema no tratamento dos dados do doseamento, fez-se uso da espectrofotometria de derivadas, uma alternativa menos dispendiosa em relação a métodos analíticos sensíveis como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (TIMÓTEO, 2018).

Com base nos dados de concentrações obtidos através da curva analítica proposta, pôde-se dosear o percentual de IDM que, de fato, estava contido nos sistemas binários. Tomando por base as concentrações teóricas do fármaco, a partir do que foi inserido no ato da obtenção dos sistemas binários, os resultados obtidos podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 - Doseamento da IDM nos sistemas binários HDL:IDM SD por espectrofotometria UV-Vis.

AMOSTRA	CONCENTRAÇÃO TEÓRICA ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	CONCENTRAÇÃO CALCULADA ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	% DE IDM NOS SISTEMAS
SISTEMA 1:1	28	15,23	27,20
SISTEMA 2:1	17,33	6,99	13,44
SISTEMA 4:1	12	3	5,01

Fonte: Dados de pesquisa

As porcentagens teóricas de IDM nos sistemas são de 50% (1:1), 33,33% (2:1) e 20% (4:1). Dessa forma, nota-se que a metodologia utilizada para a obtenção dos sistemas binários não se mostrou de alto rendimento, uma vez que as concentrações finais de IDM foram significativamente inferiores em relação ao que foi inserido no ato da produção. Entretanto, o sistema 1:1 apresenta uma quantidade de fármaco (*drug loading*) elevada quando comparada a outros sistemas fármaco:carreador. A quantidade de fármaco perdido certamente está atrelada ao movimento de agitação do recipiente que contém a amostra durante a secagem, onde parte do material fica acumulado nas laterais do mesmo. Outro fator que contribui é a perda de material na torre de secagem do spray-dryer, não sendo possível que todo material seco chegue ao coletor final da amostra. Abaixo segue a tabela 2 com os rendimentos em termos de recuperação de massa dos sistemas secos em spray-dryer.

Tabela 2 – Rendimento das amostras dos sistemas HDL:IDM SD.

	RENDIMENTO DE MASSA RECUPERADA (%)
SISTEMA 1:1	57,5
SISTEMA 2:1	49,8
SISTEMA 4:1	60

Fonte: Dados de pesquisa

Apesar da grande perda de material na secagem, deve ser registrado que as massas secas não passaram de algumas gramas de material ressuspendido. Em um processo industrial ou semi-industrial, onde a massa de partida é maior, o material perdido inicialmente satura as paredes e frestas do equipamento e todo o resto é secado, certamente reduzindo as perdas e aumentando o rendimento do processo.

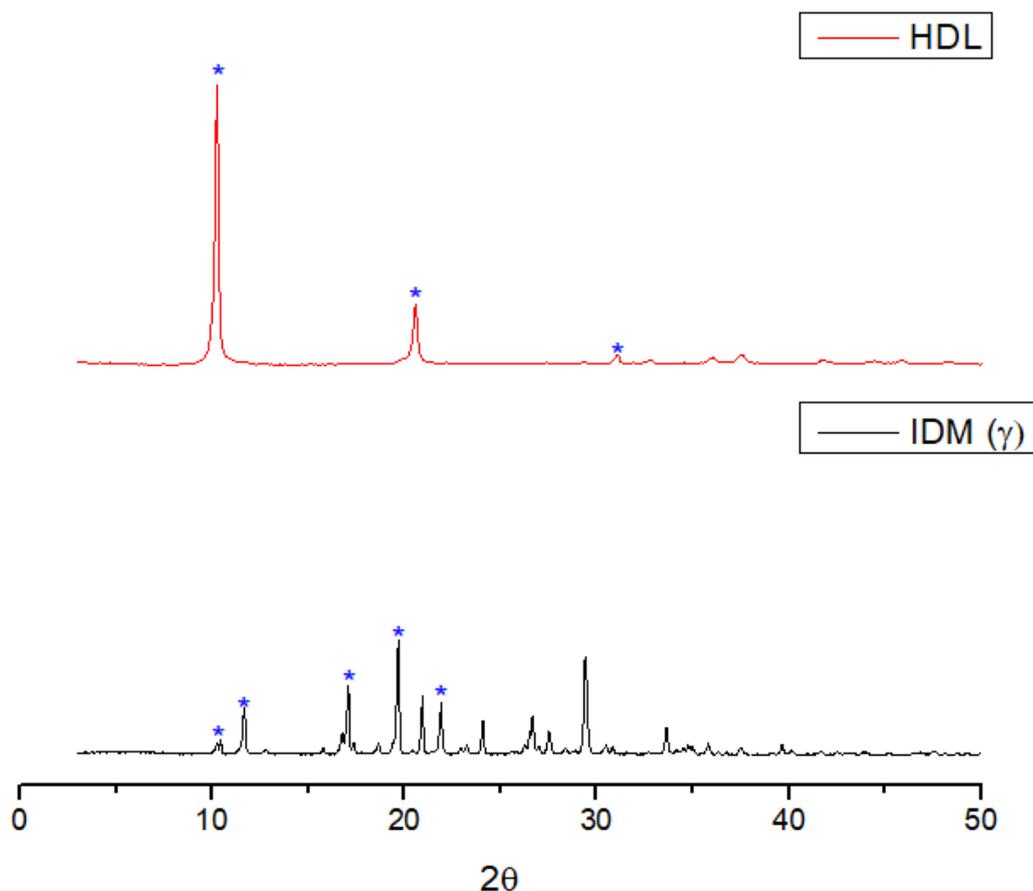
#### 4.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DR-X)

A amostra de CaAl-HDL apresentou picos característicos do composto lamelar previamente publicados por outros autores, condizendo assim com a estrutura do HDL pretendido (FONTES, 2016; SHAFIEI et al, 2013). Os três picos característicos encontram-se nos ângulos ( $2\theta$ )  $10,2^\circ$ ,  $20,6^\circ$  e  $31,1^\circ$ , destacados na figura 13. O cálculo do espaçamento

basal (lamela mais espaço interlamelar) através da fórmula de Bragg forneceu o valor de 8,59 Å.

A indometacina apresenta pelo menos cinco polimorfos ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\zeta$  e  $\eta$ ), que são estruturas cristalinas diferentes para um mesmo composto químico (SURWASE et al, 2013). Dentre os cinco, o polimorfo  $\gamma$  (gama) é o mais estável e comumente encontrado. A técnica de DR-X, por analisar precisamente os arranjos cristalinos, torna-se padrão ouro na identificação e diferenciação de cristais polimorfos e é constantemente usada na indústria e academia com essa finalidade (GIRON, 2002). Na análise da matéria-prima em questão, ficou constatado, através dos picos característicos destacados na figura 13 (10,2°, 11,8°, 17,0°, 19,9° e 21,9°), que esta se tratava do polimorfo  $\gamma$  (SURWASE et al, 2013).

Figura 13 – Difratomogramas do CaAl-HDL e da IDM.

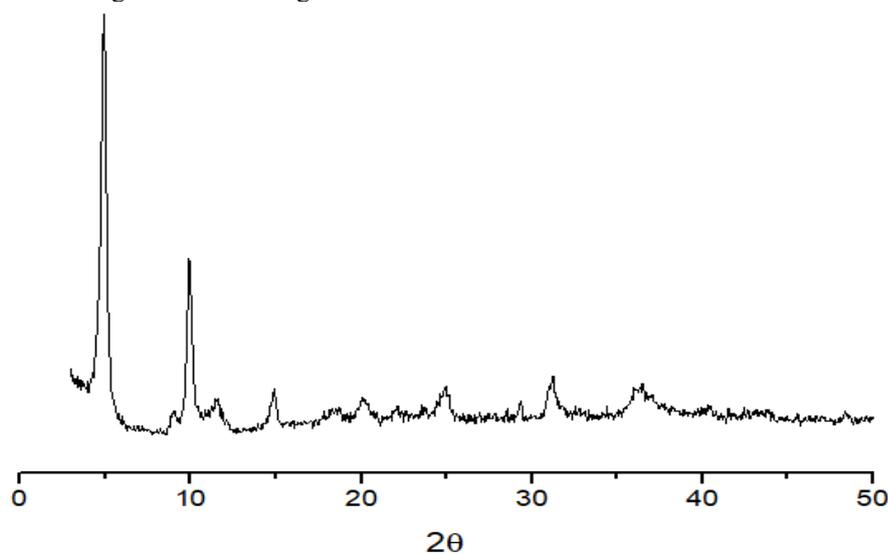


Fonte: Autoria própria.

Através do uso da fórmula de Bragg, foi possível calcular o espaçamento basal ( $d$ ) do suposto complexo obtido nos sistema HDL:IDM com valor de 17,94 Å, o que confirma a incorporação de uma substância às lamelas do HDL (figura 14), já que o valor obtido para o

HDL isolado foi de 8,59 Å (FONTES, 2016). Como o espaçamento basal corresponde ao tamanho da lamela mais o espaço interlamelar, para obtenção do último basta subtrair o tamanho da lamela (4,8 Å, segundo Plank et al., 2006) do espaçamento basal, chegando ao valor de 13,14 Å para o espaço interlamelar.

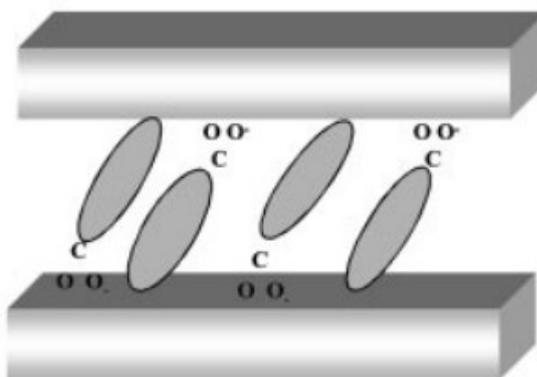
Figura 14 – Difratoograma de raios-x do sistema binário HDL:IDM.



Fonte: Autoria própria.

Com os valores obtidos previamente, torna-se possível estimar qual ou quais moléculas encontram-se dentro da lamela e em quais disposições espaciais elas estão distribuídas. Partindo-se do princípio que a IDM foi intercalada sem sofrer alteração alguma, foram usadas as dimensões da IDM de 7,5 Å de largura e 14,2 Å de comprimento (DEL ARCO et al, 2004). Como o seu comprimento supera o tamanho do espaço interlamelar, descarta-se o posicionamento perpendicular do fármaco em relação à lamela. Fica sugerido, assim como descrito por Del Arco et al (2004), que às moléculas do fármaco encontram-se levemente inclinadas em relação às lamelas formando uma monocamada onde os grupamentos carboxila desprotonados se alternam para equilibrar as cargas positivas das duas lamelas (figura 15).

Figura 15 – Possível disposição dos ânions da IDM entre as lamelas do MgAl-HDL



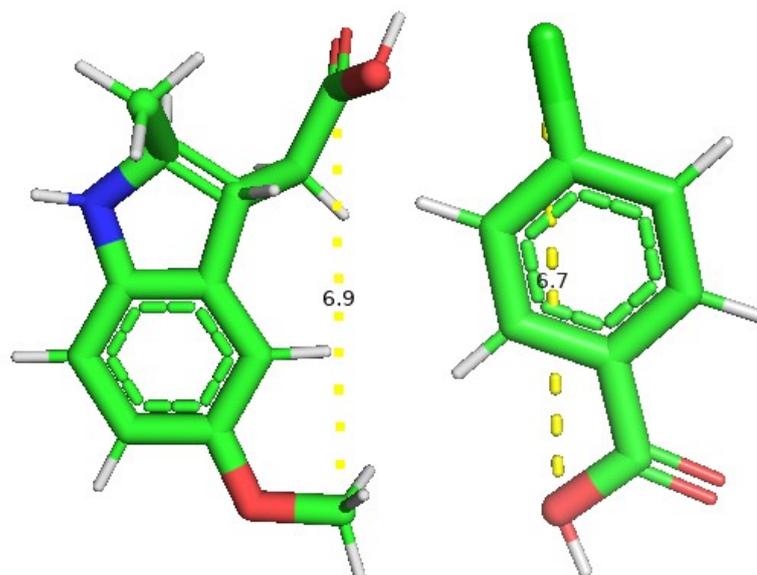
Fonte: adaptada de Del Arco et al. (2004).

Contudo, como explanado nas seções anteriores e sugerido pelos dados obtidos na espectrofotometria UV-Vis, o que encontra-se intercalado às lamelas do HDL devem ser os produtos de hidrólise alcalina da IDM, o 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato e o 4-clorobenzoato. Ambos apresentam carga negativa de um grupo carboxila desprotonado e tamanho relativamente pequeno, o que sugere serem passíveis de intercalação.

As dimensões dos produtos de degradação foram calculadas com o auxílio do software PyMol versão 2.2.0 (Schrodinger LLC<sup>®</sup>), como mostrado na figura 16. Chegando-se aos valores aproximados de 6,9 Å e 6,7 Å de comprimento para o 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato e o 4-clorobenzoato, respectivamente. Os dois compostos apresentam tamanhos muito inferiores ao tamanho do espaço interlamelar obtido experimentalmente, porém, quando somados, alcançam um valor de 13,6 Å, sendo possível sugerir a formação de uma bicamada levemente inclinada em relação às lamelas, composta da combinação dos dois produtos de degradação ou de duplas do mesmo composto com seus grupos carboxila desprotonados voltados às lamelas (figura 17). Outra maneira possível seria a formação de uma bicada completamente perpendicular em relação às lamelas com variação do tamanho do 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato, uma vez que suas ligações mais externas podem rotacionar, assumindo conformações de menor comprimento.

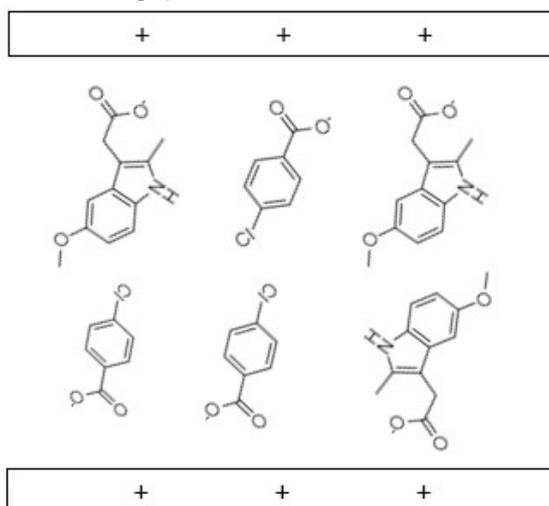
Comparando as sugestões de disposição da IDM e de seus produtos de degradação no espaço interlamelar do CaAl-HDL, fica claro que os valores obtidos experimentalmente pela difração de raios-X são passíveis de mais de uma interpretação, sendo necessária outra técnica para compreender o que podia ser efetivamente intercalado no HDL, como a espectroscopia UV-Vis, usada neste estudo.

Figura 16. Imagens produzidas pelo software PyMol (versão 2.2.0) dos produtos de degradação 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato (à esquerda) e 4-clorobenzoato (à direita).



Fonte: Autoria própria.

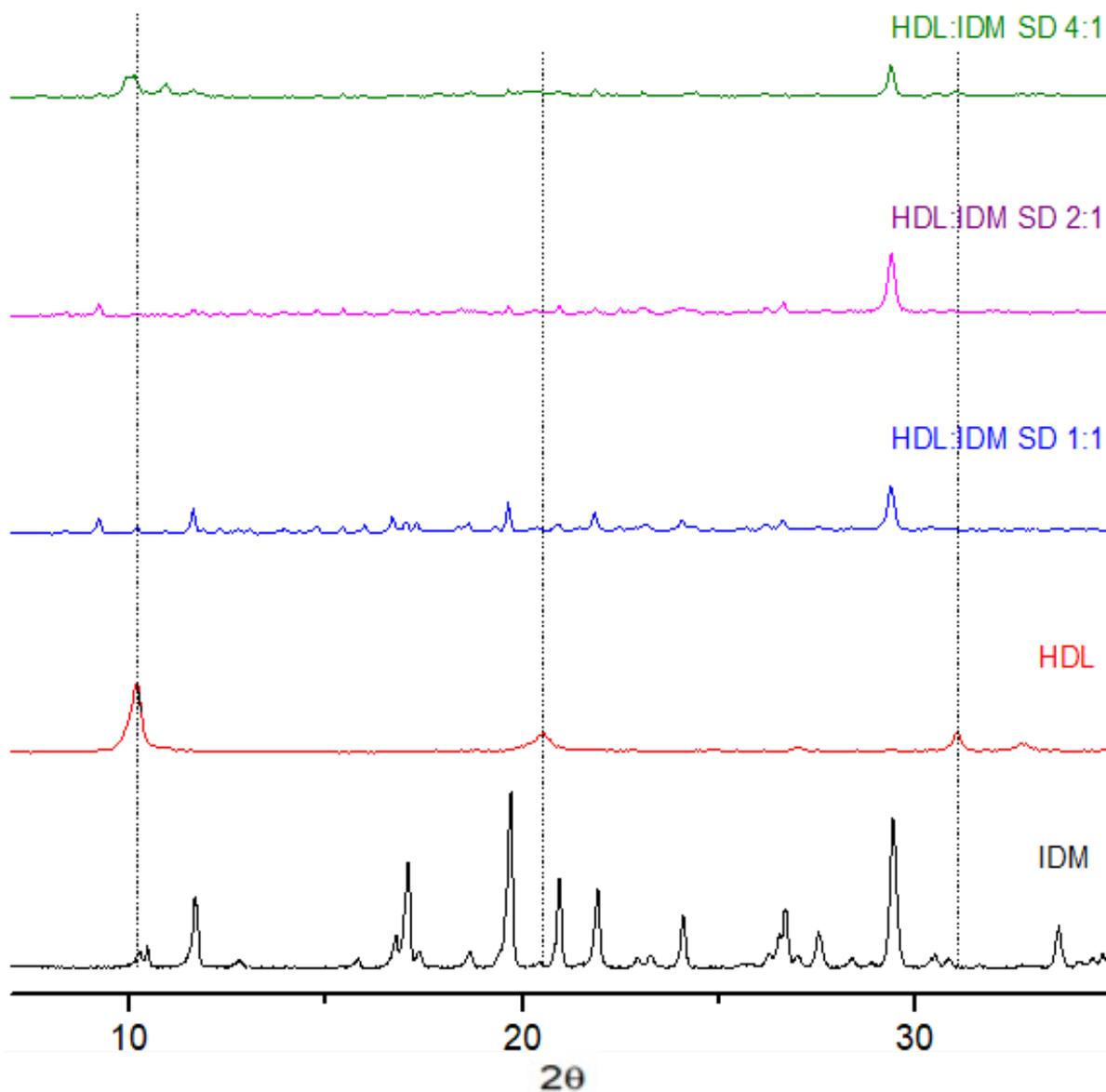
Figura 17. Possível disposição dos produtos de degradação 5-metoxi-2-metilindol-3-acetato e 4-clorobenzoato no espaço interlamelar do CaAl-HDL.



Fonte: Autoria própria.

Em relação aos sistemas binários HDL:IDM SD, os difratogramas encontram-se abaixo na figura 18. Pode-se observar que os sistemas binários não apresentam os picos característicos do CaAl-HDL, não sendo possível afirmar que a estrutura inicial do HDL foi mantida e nem de que a IDM se intercalou entre as lamelas do CaAl-HDL, o que faz sentido, uma vez que não houve uso de meio básico entre o HDL e a IDM para proporcionar a intercalação do fármaco às lamelas. Porém, alguns picos referentes ao fármaco são encontrados nos sistemas binários, principalmente no sistema 1:1, onde a proporção de IDM é maior, evidenciando sua presença em caráter cristalino.

Figura 18. Difratomogramas dos sistemas binários HDL:IDM SD (1:1, 2:1 e 4:1).

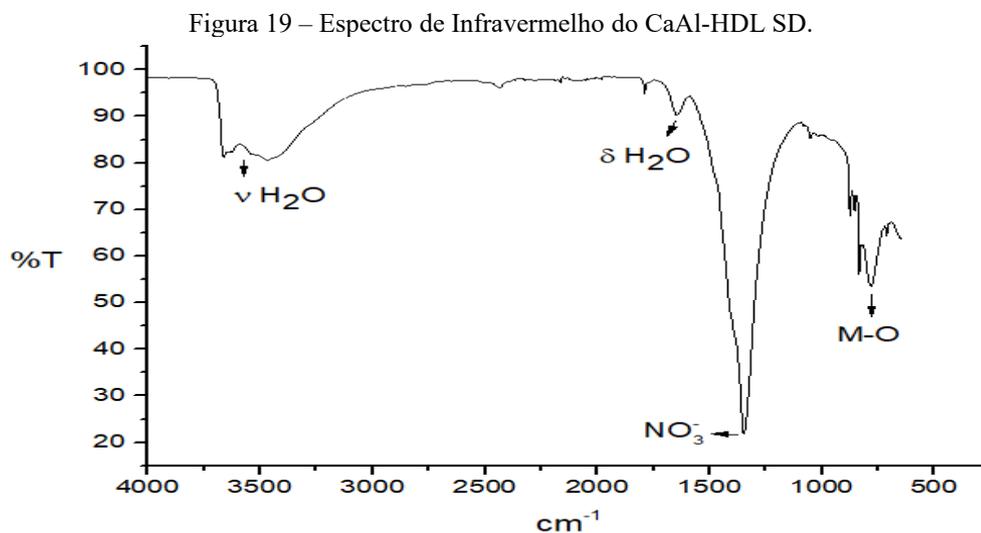


Fonte: Autoria própria.

#### 4.4 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

O espectro de absorção no infravermelho do CaAl-HDL seco em spray-dryer encontra-se na figura 19 e, de acordo com Shafiei et al. (2013) e Fontes (2016), as bandas são correspondentes ao carreador CaAl-HDL. Em 3694 e 3082  $\text{cm}^{-1}$ , verificou-se uma banda larga correspondente à deformação axial de O-H das hidroxilas e da água interlamelar. Em 1643  $\text{cm}^{-1}$  tem-se uma banda mais fraca, característica da deformação angular de moléculas de água interlamelar. Em 1350  $\text{cm}^{-1}$ , evidencia-se banda referente à presença de ânions nitrato. As

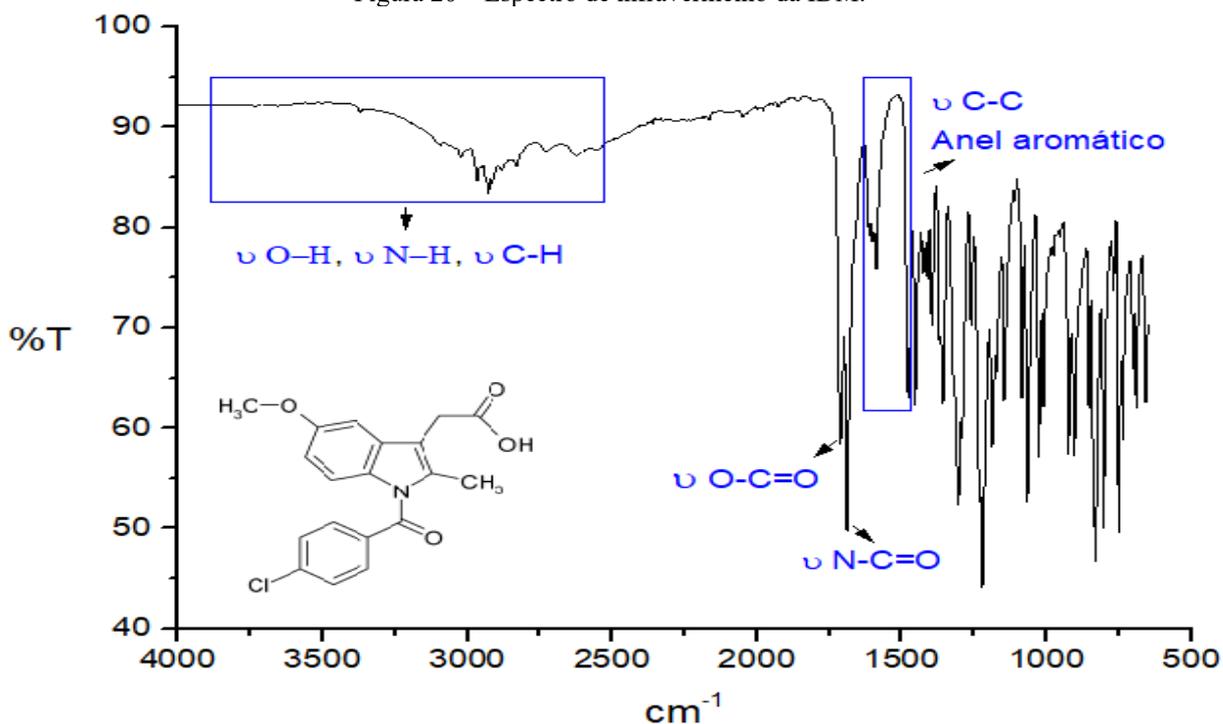
bandas abaixo de  $1050\text{ cm}^{-1}$  são resultantes de deformações axiais entre metais e oxigênio, o que pode ser atribuído à ligação do alumínio às hidroxilas.



Apesar de ser uma tarefa difícil fazer atribuições a cada uma das bandas do espectro, alguma delas servem como referências para a identificação do fármaco e de qual polimorfo se tem em mãos. O espectro de infravermelho da IDM encontra-se na figura 20 com as atribuições feitas no parágrafo abaixo.

A banda em  $1714\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao estiramento C=O do grupamento carboxila, enquanto que o estiramento C=O do grupamento amida é encontrado em  $1692\text{ cm}^{-1}$ . Tais bandas servem para diferenciar o polimorfo  $\gamma$  (gama) dos demais, uma vez que os arranjos dos cristais são diferentes e as ligações de hidrogênio que esses grupos carboxila fazem interferem nas posições das bandas do espectro. O polimorfo  $\gamma$  é o mais estável de todos mas pode ser convertido ao polimorfo  $\alpha$  (alfa), metaestável, que apresenta a banda referente ao estiramento C=O da carboxila um pouco mais à esquerda no espectro, em  $1735\text{ cm}^{-1}$ . As bandas de altos valores de número de onda (entre  $4000$  e  $2500\text{ cm}^{-1}$ ) correspondem aos estiramentos O-H, N-H e C-H e as bandas entre  $1625$ – $1575$  e  $1479\text{ cm}^{-1}$  se devem aos estiramentos C-C dos anéis aromáticos. Além destas, a banda referente ao estiramento C-Cl fica abaixo de  $740\text{ cm}^{-1}$  e a banda fraca referente aos anéis substituídos encontra-se próximo a  $2000\text{ cm}^{-1}$  (SURWASE et al., 2013).

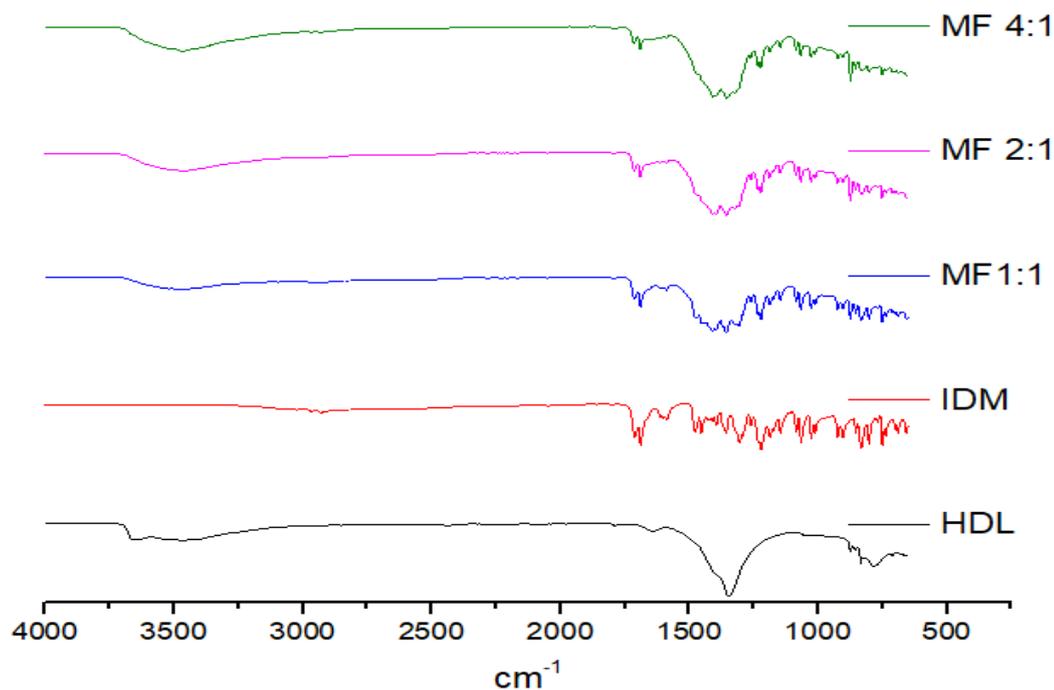
Figura 20 – Espectro de infravermelho da IDM.



Fonte: Autoria própria.

Em relação aos espectros das misturas físicas da IDM e do CaAl-HDL (figura 21), fica evidente que há apenas uma sobreposição de bandas dos dois compostos isolados, sendo possível perceber a diminuição de intensidade das bandas referentes aos grupos  $\text{C=O}$  da IDM (1714 e 1692  $\text{cm}^{-1}$ ) e aumento de intensidade referentes às hidroxilas do CaAl-HDL (3000 a 3600  $\text{cm}^{-1}$ ) à medida que a proporção HDL:IDM aumenta.

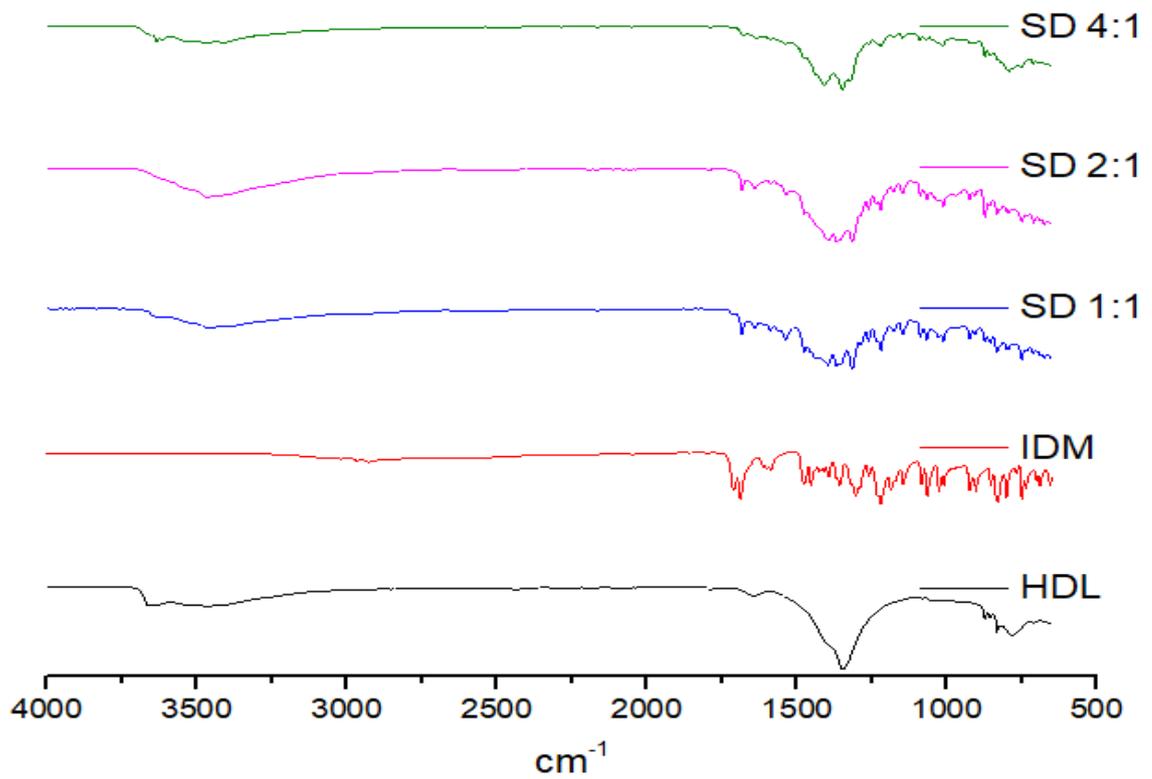
Figura 21 – Espectros de infravermelho do CaAl-HDL, IDM e misturas físicas (MF) em diferentes proporções (HDL:IDM).



Fonte: Autoria própria.

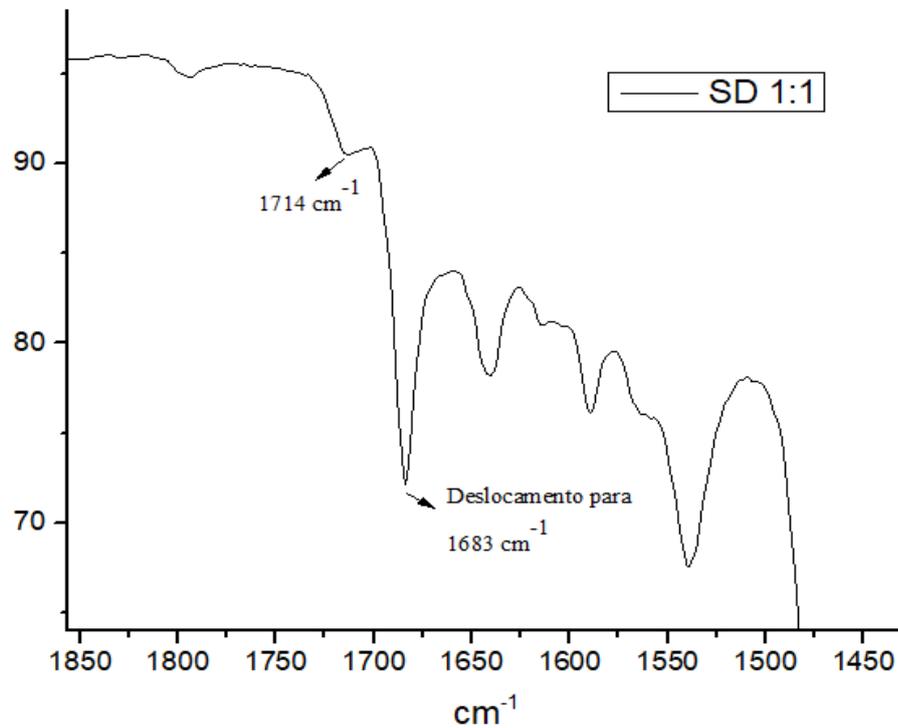
Na análise dos espectros obtidos das amostras secas por spray-drying (figura 22) é possível verificar um padrão parecido com os das misturas físicas, de sobreposição das bandas, uma vez que não houve nenhum tipo de complexação ou amorfização dos compostos. Porém, analisando as bandas características do fármaco em detalhe (figura 23), nota-se que houve um deslocamento da banda referente ao grupamento C=O da amida de 1692 para 1683  $\text{cm}^{-1}$  e a manutenção da banda referente ao grupamento C=O do ácido carboxílico em 1714  $\text{cm}^{-1}$ . Uma possível explicação para o acontecimento seria a formação do polimorfo metaestável  $\alpha$  (alfa), que possui uma banda característica em 1680  $\text{cm}^{-1}$  segundo Surwase et al. (2013), a partir de uma parcela do polimorfo  $\gamma$  (gama), visto que a temperatura de secagem usada (180°C) é superior à temperatura de fusão do fármaco (159°C), que, recristalizando muito rápido, formaria uma mistura entre a forma estável e a metaestável. Caso a presença do polimorfo seja confirmada este interferirá nos ensaios de dissolução sendo que é mais solúvel que o polimorfo  $\gamma$  (gama).

Figura 22 – Espectros de infravermelho do CaAl-HDL, IDM e sistemas binários HDL:IDM SD.



Fonte: Autoria própria.

Figura 23 – Espectros de infravermelho da amostra HDL:IDM SD (1:1) em foco na região 1850-1450  $\text{cm}^{-1}$ .

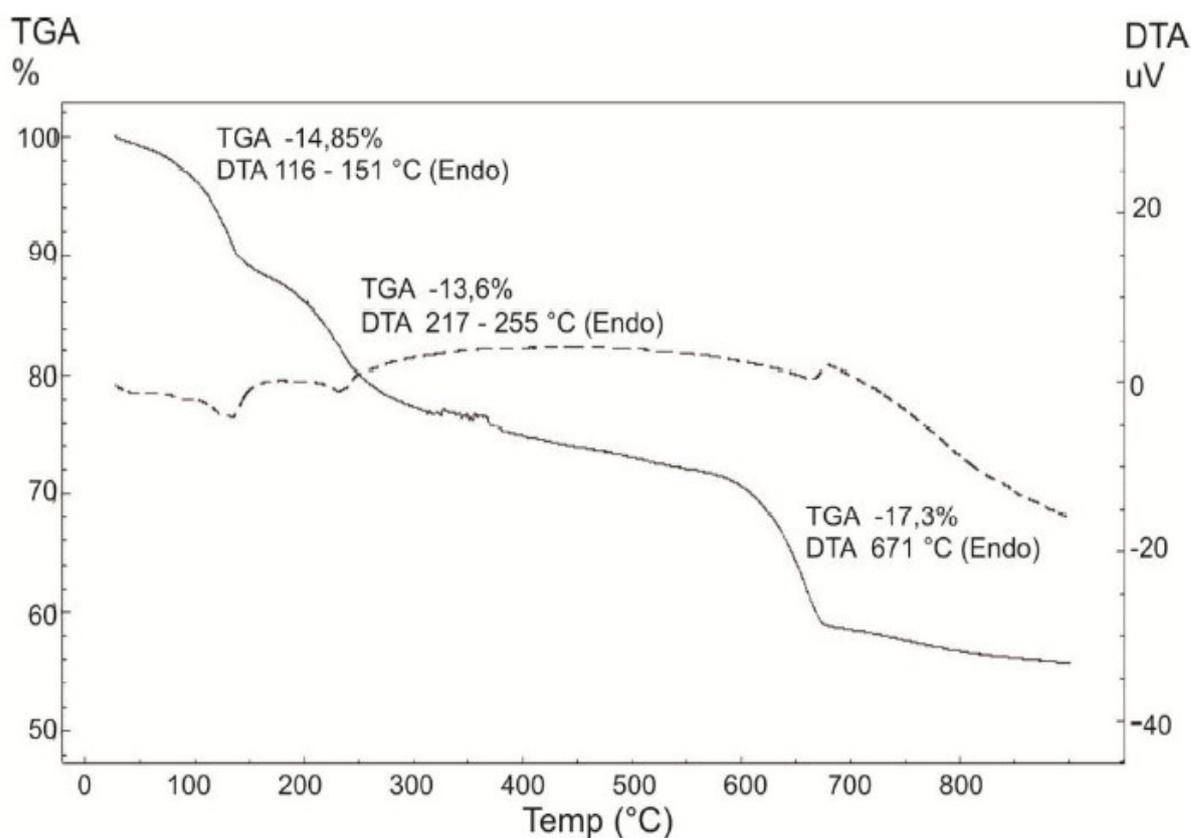


Fonte: Autoria própria.

#### 4.5 TERMOGRAVIMETRIA (TG)

A curva TG/DTA mostrada abaixo (figura 24) foi retirada de trabalho prévio do grupo realizado por Fontes (2016). A primeira etapa de decomposição na curva corresponde à perda de água interlamelar e de moléculas de água que possivelmente se encontram adsorvidos na superfície do material. Essa faixa inicia-se na temperatura ambiente até 152 °C e corresponde a uma perda de massa de 14,85%; com evento endotérmico, presente na curva DTA na faixa de 116-151°C, com pico em 134,5 °C. A segunda etapa de decomposição ocorreu entre 153 - 259 °C, com perda de massa de 13,6%, estando relacionada à decomposição parcial das hidroxilas presentes nas lamelas e redução do nitrato em nitrito; com evento endotérmico na faixa de 217 °C a 255 °C, tendo seu pico em 232,5 °C. A terceira etapa da curva TG/DTA, de 260 - 697 °C, está relacionada com a decomposição do nitrito e com a desidroxilação residual, com perda de massa de 17,3%, apresentando pico endotérmico em 671 °C na curva DTA.

Figura 24 – Curva TG/DTA do CaAl-HDL.



Fonte: FONTES, 2016.

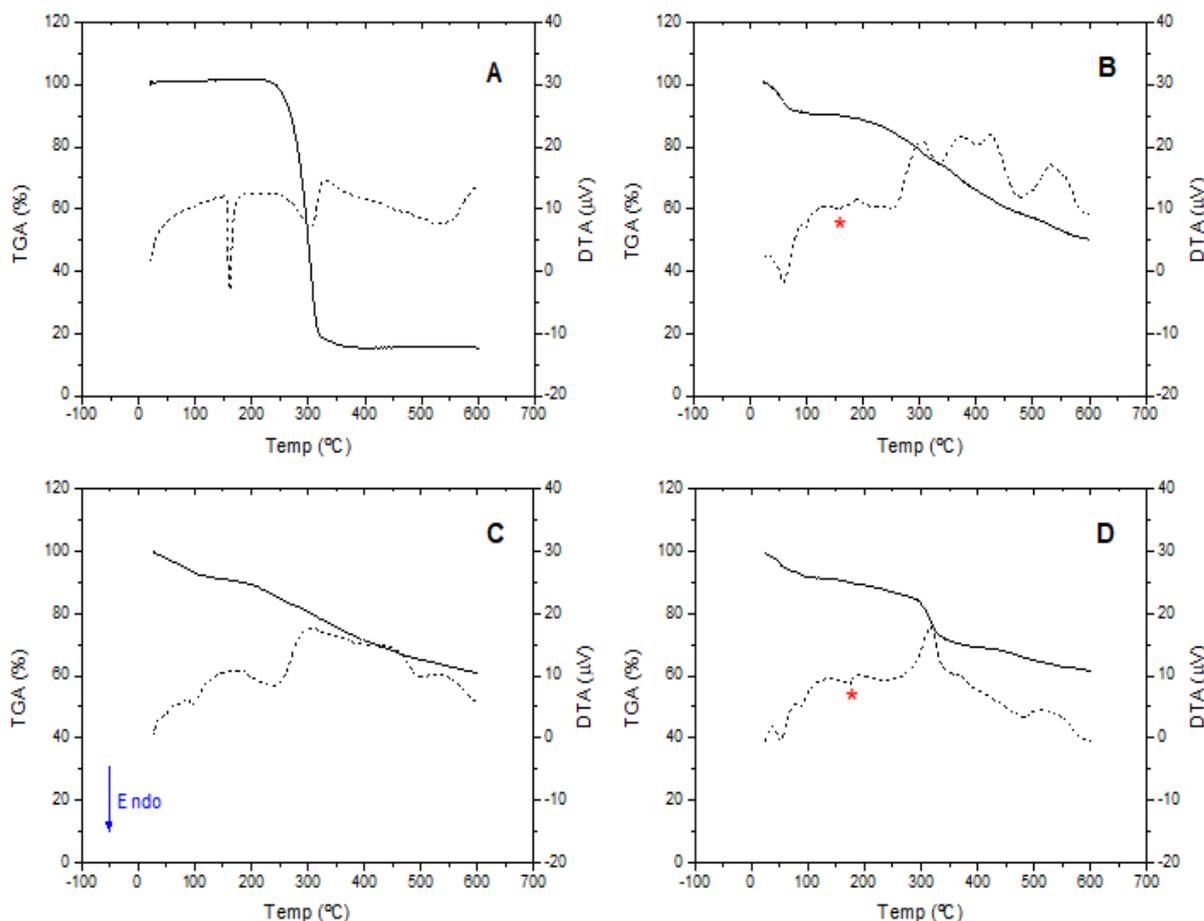
Na figura 25 abaixo, encontram-se as curvas TG/DTA da IDM e dos sistemas binários HDL:IDM SD. Na curva A, a IDM degrada-se em uma única etapa que acontece entre 240-

328 °C, com pico em 306 °C, de acordo com o TGA, e com perda de massa de aproximadamente 82%, valores aproximados aos de Tita et al. (2009). Ainda é possível observar um evento endotérmico no DTA que corresponde à fusão do polimorfo  $\gamma$  (gama) da IDM, entre 153-172 °C com pico em 160 °C. Com esses dados, fica claro que as temperaturas usadas nos métodos de secagem são seguras para a obtenção dos sistemas binários sem que ocorra a decomposição térmica do fármaco.

Nas curvas B, C e D, que correspondem às proporções 2:1, 4:1 e 1:1, respectivamente, é possível observar um evento endotérmico acompanhado de perda de massa de 10% correspondente à água adsorvida até a faixa de 110-120°C. Nas curvas B e D, que apresentam uma quantidade maior de IDM, é possível verificar um pico endotérmico no DTA, que deve corresponder ao ponto de fusão do fármaco, antecipado na proporção 2:1 para 157°C e aumentado na proporção 1:1 para 173°C. O estudo de Tita et al. (2009) confirma que a IDM na presença de excipientes que compõem um comprimido de IDM tem o seu ponto de fusão aumentado, o que indica que os excipientes, e também possivelmente o CaAl-HDL neste estudo, promovem um aumento na estabilidade térmica do fármaco. Para a proporção de 4:1 (C), não foi possível observar um pico característico de fusão do fármaco, talvez pela baixa concentração de IDM os únicos eventos que se destacam são referentes ao HDL com uma perda contínua de massa até os 600°C.

A proporção de 1:1 foi a única onde é possível observar um etapa de queda brusca de massa (14% de massa) acompanhada de um pico exotérmico no DTA, também presente nos experimentos de Tita et al. (2009), correspondente à degradação térmica da IDM entre 285-340°C, o que mais uma vez indica que o CaAl-HDL promoveu aumento de estabilidade térmica à IDM.

Figura 25 – Curvas TG/DTA da IDM (A), HDL:IDM SD 2:1 (B), HDL:IDM SD 4:1 (C) e HDL:IDM SD 1:1 (D).

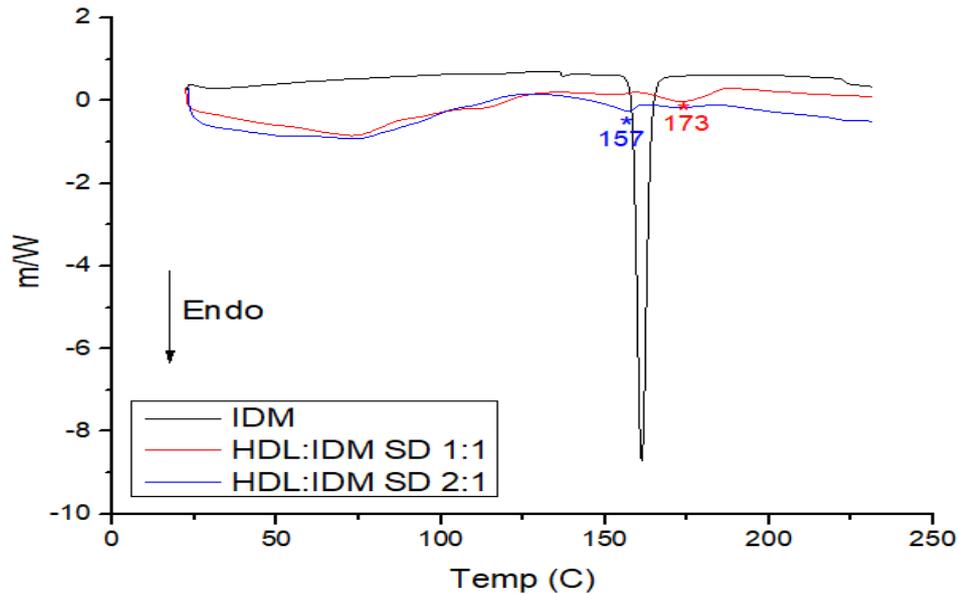


Fonte: Autoria própria.

#### 4.6 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Assim como nas análises por DTA, foi possível identificar a matéria-prima usada como sendo o polímero  $\gamma$  (gama) da IDM, com pico endotérmico correspondente ao processo de fusão em 161°C (figura 26). Os sistemas binários HDL:IDM SD que apresentaram picos de fusão no DTA também mostraram os mesmos nas mesmas temperaturas no DSC, corroborando o resultado de que o CaAl-HDL confere aumento na estabilidade térmica do fármaco na proporção 1:1 pelo método de obtenção utilizado. Já para a proporção 2:1, uma possível explicação para a antecipação do pico de fusão da IDM é de que a quantidade de fármaco no sistema é menor e portanto o fármaco estaria mais propenso a se transformar em um polímero metaestável, que apresenta um pico de fusão menor, devido à temperatura de secagem na torre do spray-dryer.

Figura 26 – Curvas DSC da IDM, HDL:IDM SD 1:1 e HDL:IDM SD 2:1.

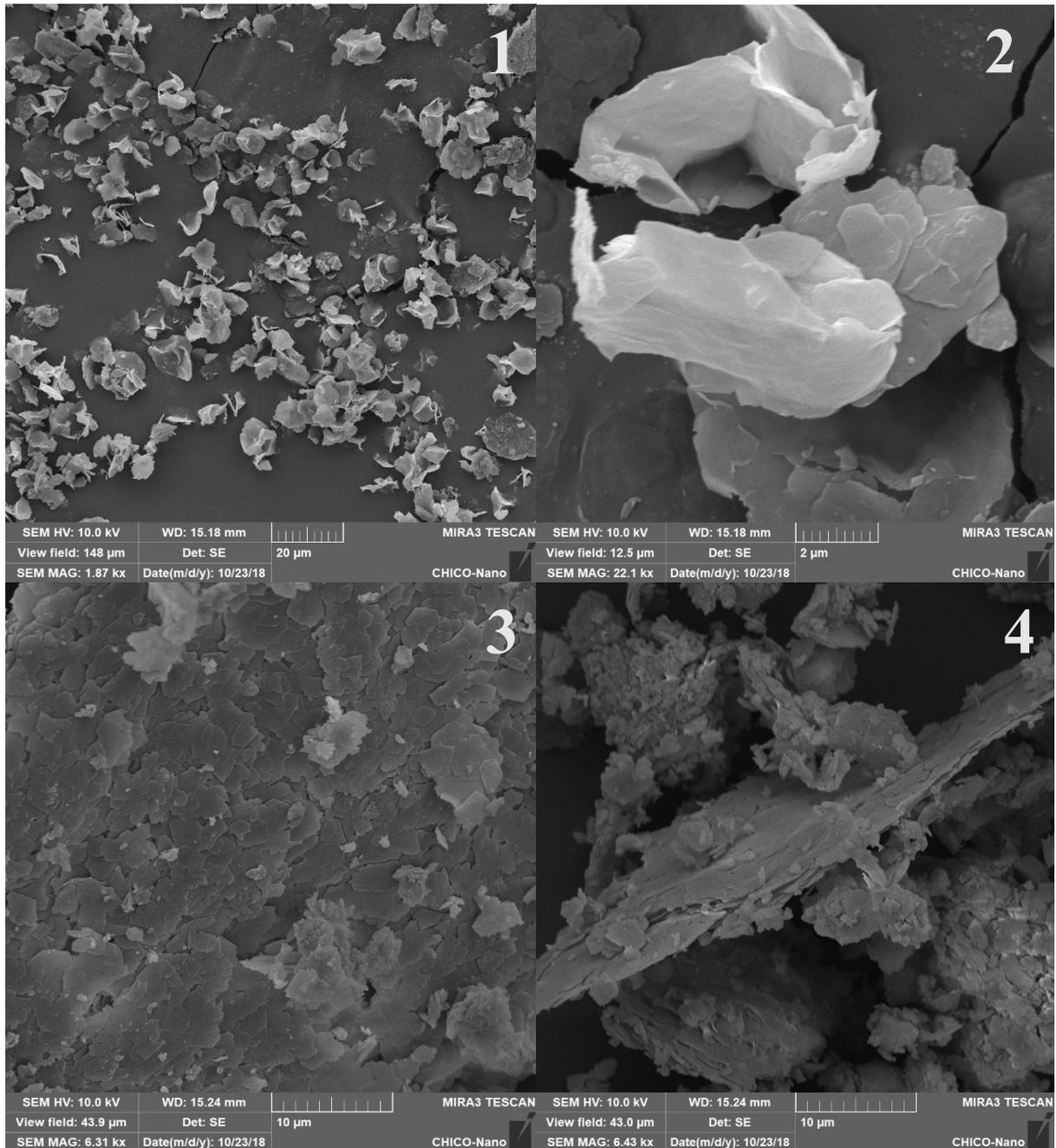


Fonte: Autoria própria.

#### 4.7 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é uma das técnicas mais usadas para a determinação de características físicas de materiais sólidos, sendo possível determinar a distribuição de tamanho das partículas, bem como o seu formato e a formação ou não de agregados. Na figura 27, pode-se observar a influência da técnica de secagem por spray-drying no tamanho e formato de materiais sólidos. O CaAl-HDL seco em estufa apresenta estruturas em lâminas que se sobrepõem, descritos na literatura como *sheets*, formando agregados que ultrapassam os 50  $\mu\text{m}$ . Por outro lado, as partículas de CaAl-HDL obtidas em secagem por spray-drying apresentam partículas menores (5-15  $\mu\text{m}$ ), apesar de terem formato irregular, e com menor tendência em formar agregados, o que em teoria aumenta a área superficial do material e melhora o desempenho do carreador em estudos de liberação.

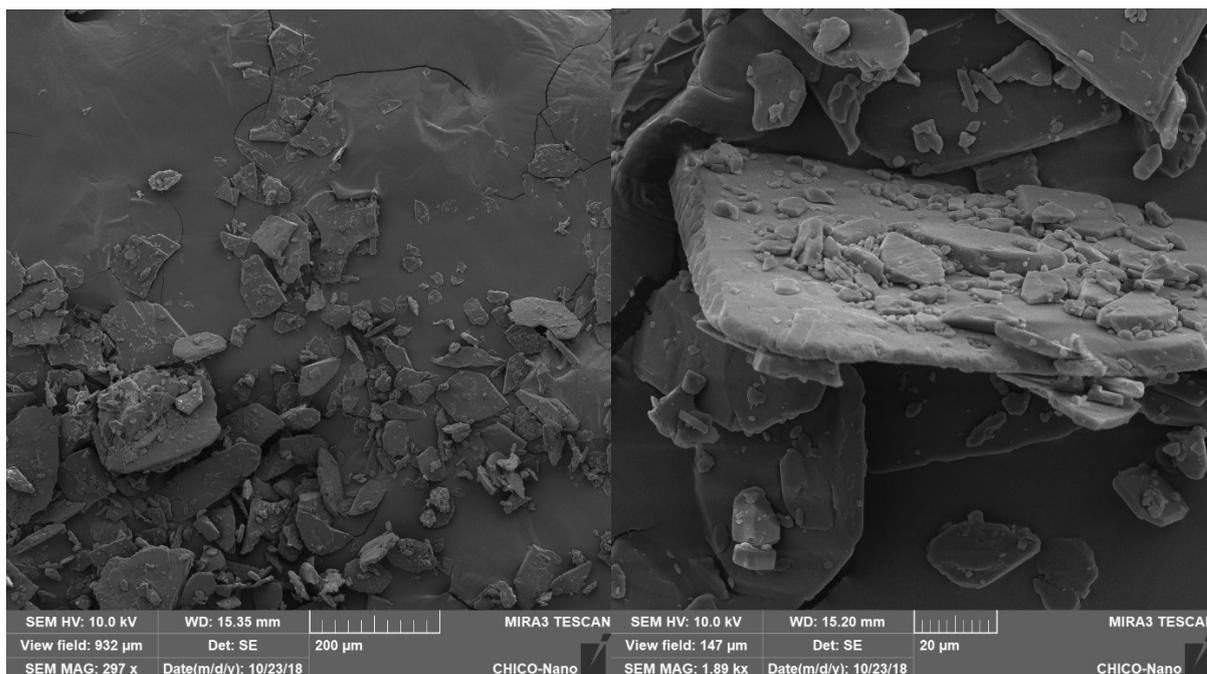
Figura 27 – MEV do CaAl-HDL coprecipitado e seco por spray-dryer (1 e 2) e estufa (3 e 4).



Fonte: Autoria própria.

A IDM usada no estudo apresentou tamanho muito irregular com partículas que variam de 10 a 200  $\mu\text{m}$  nas suas dimensões (Figura 28). O formato dos cristais se assemelha um pouco ao do CaAl-HDL seco em estufa, porém de maior espessura, não formando os *sheets*

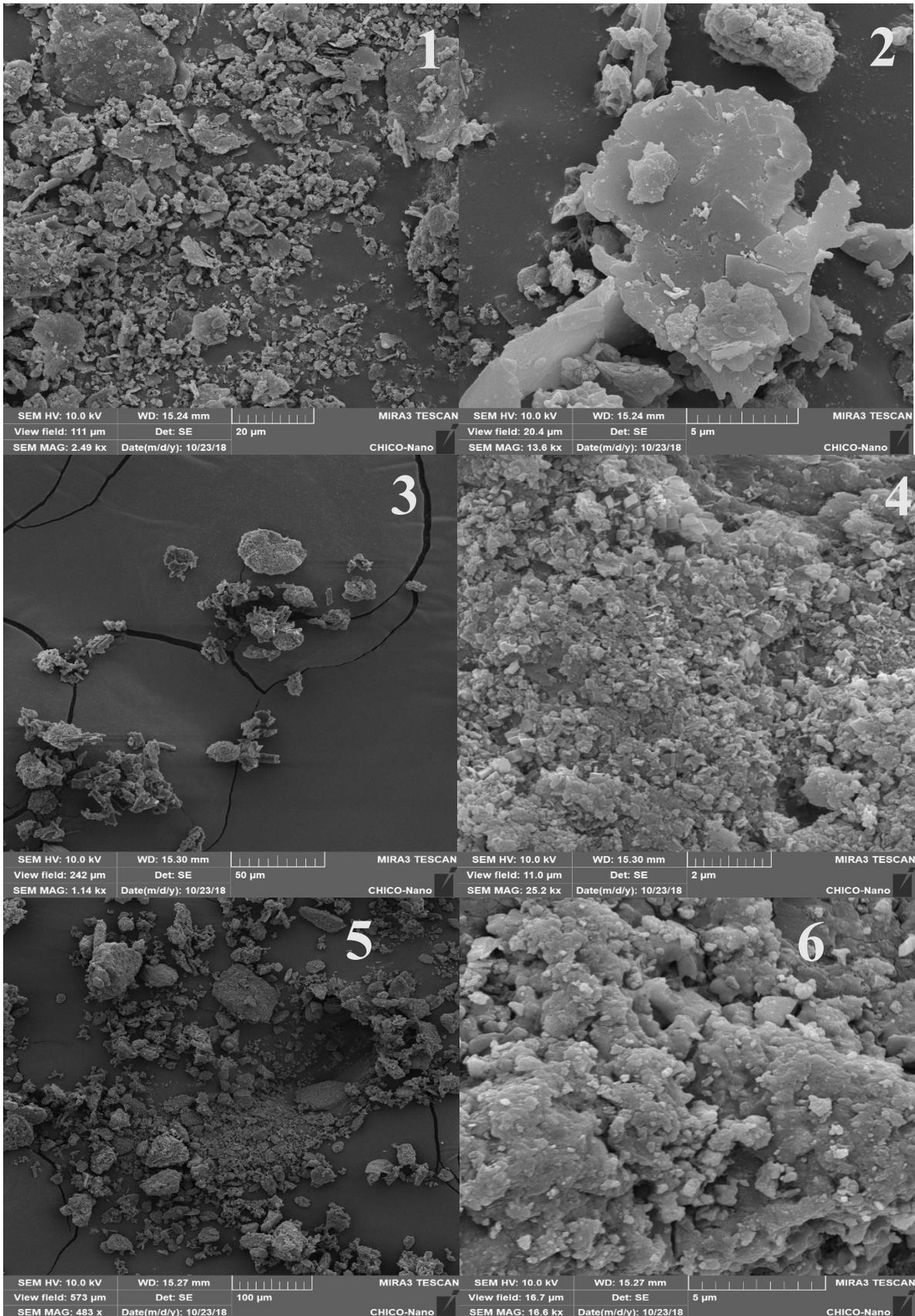
Figura 28 – MEV da IDM



Fonte: Autoria própria.

Com relação aos sistemas binários HDL:IDM SD, era esperado uma mistura física íntima entre os materiais, uma vez que o método de preparo envolvia apenas a ressuspensão do HDL e da IDM para posterior secagem por spray-drying, sem um meio propício que favorece a intercalação do fármaco às lamelas. Na figura 29, pode-se observar que as amostras formaram agregados de partículas de tamanho e formato não uniformes, mas que ficaram entre os valores do CaAl-HDL seco por spray-dryer (figura 27) e a IDM isolada. Além disso, com aumento acima de 13.000 vezes, pode-se observar que a superfície dos aglomerados (quadro 5 e 6 da figura 29) se apresentam mais porosas em relação às partículas da IDM, sugerindo um aumento de área superficial que deve ser confirmado por uma outra técnica, com a análise de área superficial e volume de poros (BET).

Figura 29 – MEV dos sistemas binários HDL:IDM SD nas proporções de 4:1 (1 e 2), 2:1 (3 e 4) e 1:1 (5 e 6).



Fonte: Autoria própria.

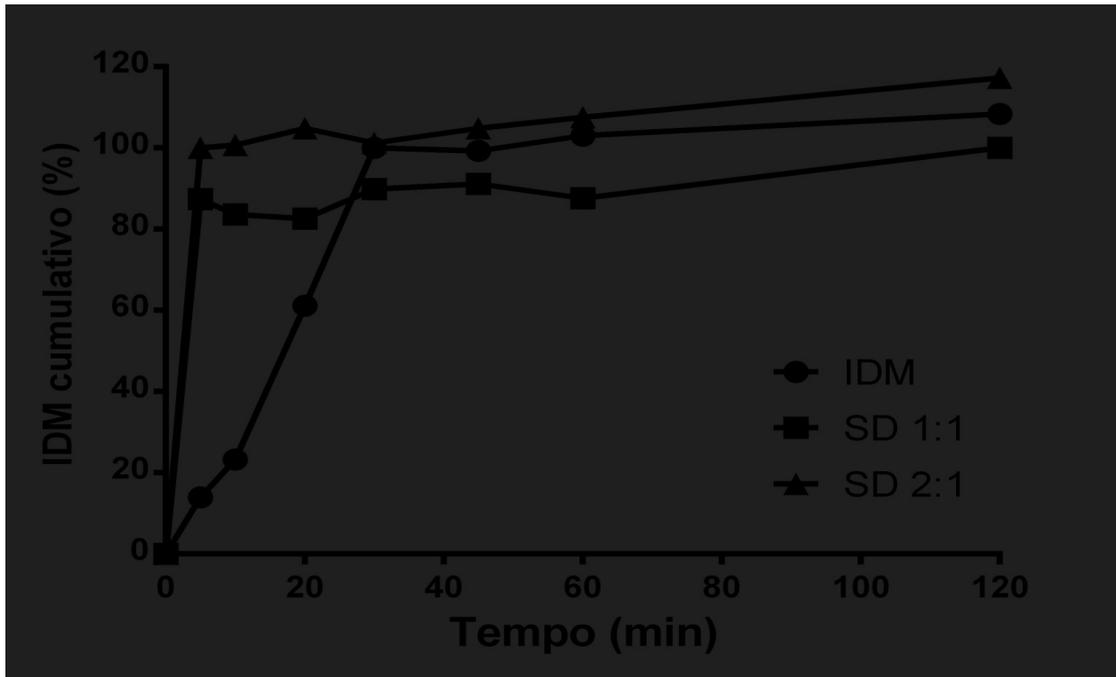
#### 4.8 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Através dos perfis de dissolução (figura 30) é possível observar que as três amostras apresentam igual solubilidade, chegando a dissolver 100% da amostra, não sendo possível avaliar se houve ou não incremento de solubilidade nesse meio de dissolução por parte do CaAl-HDL. Isso se deve à escolha pelo uso do tampão fosfato pH 7,4, recomendado pelo Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) e usado também por Mendieta et al. (2016), onde o fármaco, que é um ácido fraco, pode se dissolver com mais facilidade. Novos estudos com outros meios de dissolução, de preferência simulando o pH estomacal, devem ser realizados para uma melhor avaliação do sistema no que tange o incremento de solubilidade.

Contudo, o meio em questão é ideal para uma perfeita dissolução em condições *sink*, onde o fármaco é capaz de se solubilizar completamente, independentemente da presença de um adjuvante farmacêutico. Isso tornou o experimento ideal para avaliar a taxa de dissolução do sistema, sendo observado que os sistemas binários proporcionaram uma dissolução mais rápida, atingindo quase 100% de dissolução já nos primeiros 5 min, enquanto que os mesmos valores na IDM isolada só apareceram aos 30 min. Esses resultados eram esperados uma vez que ficou constatado pelo MEV que os sistemas binários possuem partículas menores que as da IDM isolada e são mais porosas, de maior área superficial, permitindo a entrada do meio de dissolução com mais facilidade, aumentando, assim, a taxa de dissolução.

Ainda em relação aos sistemas, é possível observar que o sistema HDL:IDM SD (2:1) apresentou taxa de dissolução superior quando comparado com a proporção 1:1. Uma possível explicação para o ocorrido vem da constatação pela curva DSC de que o pico de fusão do fármaco foi antecipado para 157°C, indicativo da presença de uma nova forma cristalina metaestável da IDM que apresenta maior solubilidade.

Figura 30 – Perfis de Dissolução da IDM e sistemas binários HDL:IDM SD (1:1 e 2:1)



Fonte: Autoria própria.

## 5 CONCLUSÃO

- A secagem do carreador por spray-drying foi realizada com êxito, obtendo um novo material para ser caracterizado quanto ao seu tamanho e formato.
- Através das caracterizações por DR-X, FTIR e análise térmica, evidenciou-se que a matéria-prima Indometacina usada no estudo tratava-se do polimorfo  $\gamma$  (gama).
- A tentativa de se obter complexos onde o fármaco estaria intercalado às lamelas do CaAl-HDL não obtiveram sucesso, uma vez que ficou comprovado, tanto pelos dados dessa pesquisa, quanto pela literatura, que a Indometacina é facilmente e rapidamente degradada em meio alcalino por hidrólise, gerando dois produtos de degradação, identificados no doseamento.
- Sistemas binários na forma de misturas físicas íntimas foram obtidas com sucesso através da secagem direta por spray-drying do CaAl-HDL e da IDM em diferentes proporções HDL:IDM (4:1, 2:1, 1:1).
- O rendimento das secagens dos sistemas binários em spray-dryer em relação a massa de sólidos iniciais foi considerado baixo (média de 55,7%). Porém, aumentando-se a massa de partida o rendimento pode ser maior.
- O percentual de Indometacina nas amostras HDL:IDM SD em relação ao percentual teórico das proporções (4:1, 2:1, 1:1) foi considerado baixo, apesar de que a proporção 1:1 apresentou um valor de 27%, considerado alto para *drug loading* de carreadores.
- A caracterização por FTIR permite sugerir que uma parcela do fármaco fundiu e se recristalizou em uma forma polimórfica diferente, que, de acordo com a literatura, pode ser a forma  $\alpha$  (alfa).
- Através das análises térmicas, foi possível observar que o sistema HDL:IDM SD 1:1 apresentou estabilidade térmica superior ao fármaco isolado, com ponto de fusão maior, menor perda de massa e temperatura de degradação deslocada para a direita do termograma.
- A microscopia eletrônica de varredura confirmou o esperado para a secagem do CaAl-HDL com a obtenção de partículas mais uniformes e menores que quando secas em estufa. Para os sistemas, por serem grosseiramente uma mistura física íntima, o tamanho dos aglomerados de partícula ficou entre o da IDM e o do CaAl-HDL. Porém, com uma superfície mais porosa.

- Através do estudo de dissolução foi possível observar um aumento na taxa de dissolução da IDM no sistema binário quando comparado à IDM isolada. Contudo, devido ao meio de dissolução, não foi possível avaliar se o sistema incrementou a solubilidade da IDM.

## REFERÊNCIAS

- ALI, S. H. H. A. et al. Controlled release and angiotensin-converting enzyme inhibition properties of an antihypertensive drug based on a perindopril erbumine-layered double hydroxide nanocomposite. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 2129–2141, 2012.
- ARANDA, J. V. et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Newborns and Infants. **Pediatric Clinics of North America**, v. 64, p. 1327–1340, 2017.
- ARCHONTAKI, H. A. Kinetic Study on the Degradation of Indomethacin in Alkaline Aqueous Solutions by Derivative Ultraviolet Spectrophotometry. **Analyst**, v. 120, p. 2627-2634, 1995.
- BI, X.; ZHANG, H.; DOU, L. Layered Double Hydroxide-Based Nanocarriers for Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 6, n. 2, p. 298-332, 2014.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância, **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed., 2010.
- BROADHEAD, J.; ROUAN, S. K. E.; RHODES, C. T. The spray drying of pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 11-12, p. 1169-1206, 1992.
- BUFFET, J. C. et al. Ethylene polymerisation using solid catalysts based on layered double hydroxides. **Polymer Chemistry**, v. 6, p. 2493–2503, 2015.
- CAO, X. Q. et al. Spray-drying of ceramics for plasma-spray coating. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 20, n. 14–15, p. 2433-2439, 2000.
- CHAHADE, W. H.; GIORGI, R. D. N.; SZAJUBOK, J. C. M. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. 166-174, 2008.
- CHAKRABORTY, M. et al. Methotrexate intercalated ZnAl-layered double hydroxide. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 184, n. 9, p. 2439-2445, 2011.
- CHALLA, R. et al. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 2, p. E329–E357, 2005.
- CHAUDHARI, S. P.; PATIL, P. S. Pharmaceutical Excipients: A review. **International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 21-34, 2012.
- CHOI, S.; CHOY J. Layered double hydroxide nanoparticles as target-specific delivery carriers: uptake mechanism and toxicity. **Nanomedicine**, v. 6, n. 5, p. 803–814, 2011.
- CHOI, S.; OH, J.; CHOY, J. Anticancer drug-layered hydroxide nanohybrids as potent cancer chemotherapy agents. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 69, p. 1528–1532, 2008.
- COLOMBO, M. et al. Influence of pH and method of crystallization on the solid physical form of indomethacin. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 473, p. 536–544, 2018.

CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos Duplos Lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova (online)**, v. 21, n. 3, p. 300-311, 1998.

CUNHA, V. R. R. et al. Hidróxidos Duplos Lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n. 1, 2010.

DAVIS, M.; WALKER, G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 269, n. 10, p. 110-127, 2018.

DALMORO, A. et al. Polymer-lipid hybrid nanoparticles as enhanced indomethacin delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 121, p. 16-28, 2018.

DEL ARCO, M. et al. Synthesis and characterization of layered double hydroxides (LDH) intercalated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). **Journal of Solid State Chemistry**, v. 177, p. 3954-3962, 2004.

DHIRENDRA, K. et al. Solid dispersions: a review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 234-246, 2009.

DUBBINI, A. et al. Influence of pH and method of crystallization on the solid physical form of indomethacin. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 473, p. 536-544, 2014.

EL-ASHMAWY, N. E. et al. Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. **Nutrition**, n. 32, p. 849-854, 2016.

FERREIRA, L. A. B. et al. Endocytosis and intracellular trafficking of nanomaterials. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 3, n. 2, p. 143-154, 2014.

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

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.

GROSSER, T.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A. Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos; Farmacoterapia da gota. **As Bases Farmacológicas da Terapêuticas de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2012. cap. 34, p. 959-1004.

GOH, K.H.; LIM, T.T.; DONG, Z. Application of layered double hydroxides for removal of oxyanions: A review. **Water Research**, v. 42, n. 6-7, p. 1343-1368, 2008.

HULLUKERE et al. Surface-Area Enhanced Dealuminated Layered Double Hydroxides for Adsorption of Organic Compounds. **Chemistry Select**, v. 2, n. 6, p. 2077-2083, 2017.

IRWIN, J. J. et al. A Molecular Basis for Innovation in Drug Excipients. **Precision Medicine**, v. 101, n. 3, p. 320-323, 2017.

JUNG, M. et al. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. **Pharmaceutical Society of Great Britain**, n. 62, p. 1560-1568, 2010.

KAMBUROVA, K.; MITAROVA, K.; RADEVA, T. Polysaccharide-based nanocapsules for controlled release of indomethacin. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, n. 519, p. 199–204, 2017.

KANEZAKI, E. Thermal behavior of the hydrotalcite-like layered structure of Mg and Al-layered double hydroxides with interlayer carbonate by means of in situ powder HTXRD and DTA/TG. **Solid State Ionics**, v. 106, n. 3-4, p. 279-284, 1998.

KESHARWANI, P. et al. Dendrimer nanohybrid carrier systems: an expanding horizon for targeted drug and gene delivery. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 2, p. 300-314, 2018.

KIM, T. H. et al. Anticancer Drug-Incorporated Layered Double Hydroxide Nanohybrids and Their Enhanced Anticancer Therapeutic Efficacy in Combination Cancer Treatment. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 11, 2014.

KOUGIOUMTZOGLU, A. et al. Evaluation of the stability of indomethacin substance under a model of physiological conditions, using modified and validated RP-HPLC method. **Pharmacia**, v. 62, n. 2, p. 10-17, 2015.

LADEWIG, K.; XU, Z. P.; LU, G. Q. M. Layered double hydroxide nanoparticles in gene and drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 9, p. 907-922, 2009.

LIU, D. et al. The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. **Theranostics**, v. 6, n. 9, p. 1306–1323, 2016.

MANU, S. J. et al. Spray Drying in Pharmaceutical Industry: A Review. **Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology**, v. 4, n. 2, p. 74-79, 2011.

MENDIETA, S. et al. Intercalation of anti-inflammatory drugs Sodium Indomethacin into nanocomposites of Mg-Al. Structural characterization. **Procedia Materials Science**, v. 1, 580-587, 2012.

MENDIETA, S. N. et al. Layered double hydroxides-indomethacin nanohybrids: intercalation, pH influence, stability and release properties. **World Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 3, p. 276-288, 2016.

MISHRA, G.; DASH, B.; PANDEY, S. Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials. **Applied Clay Science**, v. 153, p. 172-186, 2018.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161-177, 2000.

NEWMAN, S. P.; JONES, W. Synthesis, characterization and applications of layered double hydroxides containing organic guests. **New Journal of Chemistry**, n. 2, p. 105-115, 1998.

NIWA, T. et al. Preparations of biodegradable nanospheres of water-soluble and insoluble drugs with D,L-lactide/glycolide copolymer by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method, and the drug release behavior. **Journal of Controlled Release**, v. 25, n. 1–2, p. 89-98, 1993.

OGAWA, N. et al. Improvement in the water solubility of drugs with a solid dispersion system by spray drying and hot-melt extrusion with using the amphiphilic polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer and D-mannitol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, p. 205–214, 2018.

PACIFICI, G. M. Ibuprofen and indomethacin for the closure of the patent ductus arteriosus. **Medical Express**, v. 3, n. 3, p. 1-6, 2016.

PATEL, R. P.; PATEL, M. P.; SUTHAR, A. M. Spray Drying Technology: an overview. **Indian Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 10, p. 44-47, 2009.

PESSANHA, A. F. V. et al. Influence of functional excipients on the performance of drugs in dosage forms. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, p. 136-145, 2012.

PETERSON, C. L. et al. Characterization of antacid compounds containing both aluminum and magnesium. I. Crystalline powders. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 7, p. 998, 1993.

PINEDA-PEÑA, E. A. et al. Participation of the anti-inflammatory and antioxidative activity of docosahexaenoic acid on indomethacin-induced gastric injury model. **European Journal of Pharmacology**, v. 818, p. 585–592, 2018.

PLANK, J. et al. Novel organo-mineral phases obtained by intercalation of maleic anhydride–allyl ether copolymers into layered calcium aluminum hydrates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, n. 15, p. 4901-4908, 2006.

PRUSAKIEWICZ, J. J. et al. Molecular Basis of the Time-Dependent Inhibition of Cyclooxygenases by Indomethacin. **Biochemistry**, n. 43, p. 15439-15445, 2004.

RAMA, A. C. R. et al. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 1, 2006.

RAMASAMY, T. et al. Smart chemistry-based nanosized drug delivery systems for systemic applications: A comprehensive review. **Journal of Controlled Release**, v. 258, p. 226-253, 2017.

REZVANI, Z.; SARKARAT, M. Synthesis and Characterization of Magnetic Composites: Intercalation of Naproxen into Mg-Al Layered Double Hydroxides Coated on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. **Journal of Inorganic and General Chemistry**, v. 638, n. 5, p. 874–880, 2012.

- RIVES, V.; DEL ARCO, M.; MARTÍN, C. Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: A review. **Applied Clay Science**, v. 88–89, p. 239-269, 2014.
- RODRIGUES, L. A. S. et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, n. 1, p. 642-651, 2013.
- ROLIM-NETO, P. J. et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2, p. 239-249, 2015.
- RUDRANGI, S. R. S. et al. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of indomethacin and methyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 479, p. 381–390, 2015.
- SAHA, S. et al. Magnesium, zinc and calcium aluminium layered double hydroxide-drug nanohybrids: A comprehensive study. **Applied Clay Science**, v. 135, p. 493-509, 2017.
- SALÚSTIO, P. J. et al. The influence of the preparation methods on the inclusion of model drugs in a  $\beta$ -cyclodextrin cavity. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 377-386, 2009.
- SHAFIEL, S. S. et al. Synthesis and characterization of nanocrystalline Ca–Al layered double hydroxide  $\{[Ca_2Al(OH)_6]NO_3 \cdot nH_2O\}$ : in vitro study. **Advances in Applied Ceramics**, v. 112, n. 1, p. 59-65, 2013.
- SOLLOHUB, K; CAL, K. Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 2, p. 587-97, 2010.
- SURWASE, S. A. et al. Indomethacin: New Polymorphs of an Old Drug. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, p. 4472-4480, 2013.
- TIMÓTEO, T. R. R. Estudo de pré-formulação e caracterização do praziquantel (pzq) e do sistema pzq em hidróxidos duplos lamelares. 2018. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Pernambuco, 2018.
- TITA, B. et al. Thermal Behaviour of Indomethacin - Active Substance and Tablets. Kinetic study under non-isothermal conditions. **Revista de Chimie**, v. 60, n. 11, 1210-15, 2009.
- TYAGI, S. et al. An exhaustive statistic on current pharmaceutical excipients: a review. **Innovat International Journal of Medical & Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 6, p. 1-12, 2017.
- VEHRING, R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 5, p. 999-1022, 2008.

VOGT, M.; KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n. 2, p. 283-288, 2008.

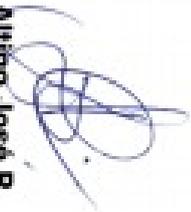
WANG, Y. et al. Preparation of Layered Double Hydroxide Microspheres by Spray Drying. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 47, p. 5746–5750, 2008.

XU, Z. P. et al. Catalytic applications of layered double hydroxides and derivatives. **Applied Clay Science**, v. 53, n. 2, p. 139-150, 2011.

ZHANG, K. et al. Potential for Layered Double Hydroxides-Based, Innovative Drug Delivery Systems. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 5, p. 7409-7428, 2014.

ZYLBERBERG, C.; MATOSEVIC, S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. **Drug Delivery**, v. 23, n. 9, p. 3319-3329, 2016.

ANEXO A – PARTICIPAÇÃO EM SEMINÁRIO (CROMATOGRAFIA: HPLC,  
LC/MS/MS E PREPARAÇÃO DE AMOSTRA).

	
<h1>CERTIFICADO</h1>	
<p>A Allcrom certifica que</p> <h2>Matheus Alves Angelos</h2> <p>participou do</p>	
<p><b>Seminário Técnico de Cromatografia: HPLC, LC/MS/MS E PREPARAÇÃO DE AMOSTRA</b></p>	
<p>com duração de 8 horas. Recife, 18 de Outubro de 2017.</p>	
 <p><b>Sylvain Tranchand</b> Especialista em Cromatografia</p>	 <p><b>Altino José P.</b> Diretor Técnico - Allcrom</p>
<p><small>Código do certificado: 181017_00</small></p>	

**ANEXO B - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (APLICAÇÃO DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES NO CARREAMENTO DE FÁRMACOS).**



**ANEXO C – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (IN VITRO RELEASE STUDY OF DRUG DELIVERY SYSTEM COMPOSED OF ANTIRETROVIRAL DRUG ZIDOVUDINE AND LAYERED DOUBLE HYDROXIDE).**



**CERTIFICATE**

**19 - 21 September 2017**

We certify that the work, titled **IN VITRO RELEASE STUDY OF DRUG DELIVERY SYSTEM COMPOSED OF ANTIRETROVIRAL DRUG ZIDOVUDINE AND LAYERED DOUBLE HYDROXIDE** authored by **Aguilera, C.S.B., Fontes, D.A.F., Silva, E.O., Silva, L.C.P.B.B., Timoteo, T.R.R., Melo, C.G., Angelos, M.A., Souza, A.L.M.D., Rodrigues, J.F.B., Rollim-Neto, P.J.** was presented in the **POSTER** category during the event "VIII International Symposium on Diagnostics and Therapeutics (SINATER), III International Symposium on Rare Diseases (RDIs) and XI LIKA Scientific Journey" (SigProj No. 270372.1384.121666.02052017), promoted by Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil, on 19th – 21th September 2017 (20 hours).

  
José Luis de Lima Faria  
Director of LIKA - UFPE  
Coordinator of SINATER, RDIs and  
LIKA Scientific Journey - Recife, Brazil

  
James O'Brien  
Professor of Immunology, College London  
Coordinator of SINATER, RDIs and  
LIKA Scientific Journey - London, England

**Organizations:**

 Universidade Federal de Pernambuco

 LIKA  
Laboratory of Immunopathology Keizo Asami

 UCL  
University College London

**Support:**

 analitica

 HEBRON

 MOTORS

 Biogen

 HEBRON

 MOTORS

 HEBRON

 MOTORS

ANEXO D - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS A BASE DE EFAVIRENZ E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICAMENTO ANTIRRETROVIRAL).

**4º EBIT**  
ENCONTRO BRASILEIRO PARA  
INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

**CERTIFICADO**

Realização:  
**UFPE**

ISG  
Instituto  
Suelly Galvão

**PPGfT**  
Programa de Pós-graduação em Farmácia

APOIO

C.A.B.I.S.

F.A.C.E.P.E.

CRF-PE

Inct-IF

SECRETARIA DE  
CIÊNCIA, TECNOLOGIA  
E INOVAÇÃO

MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

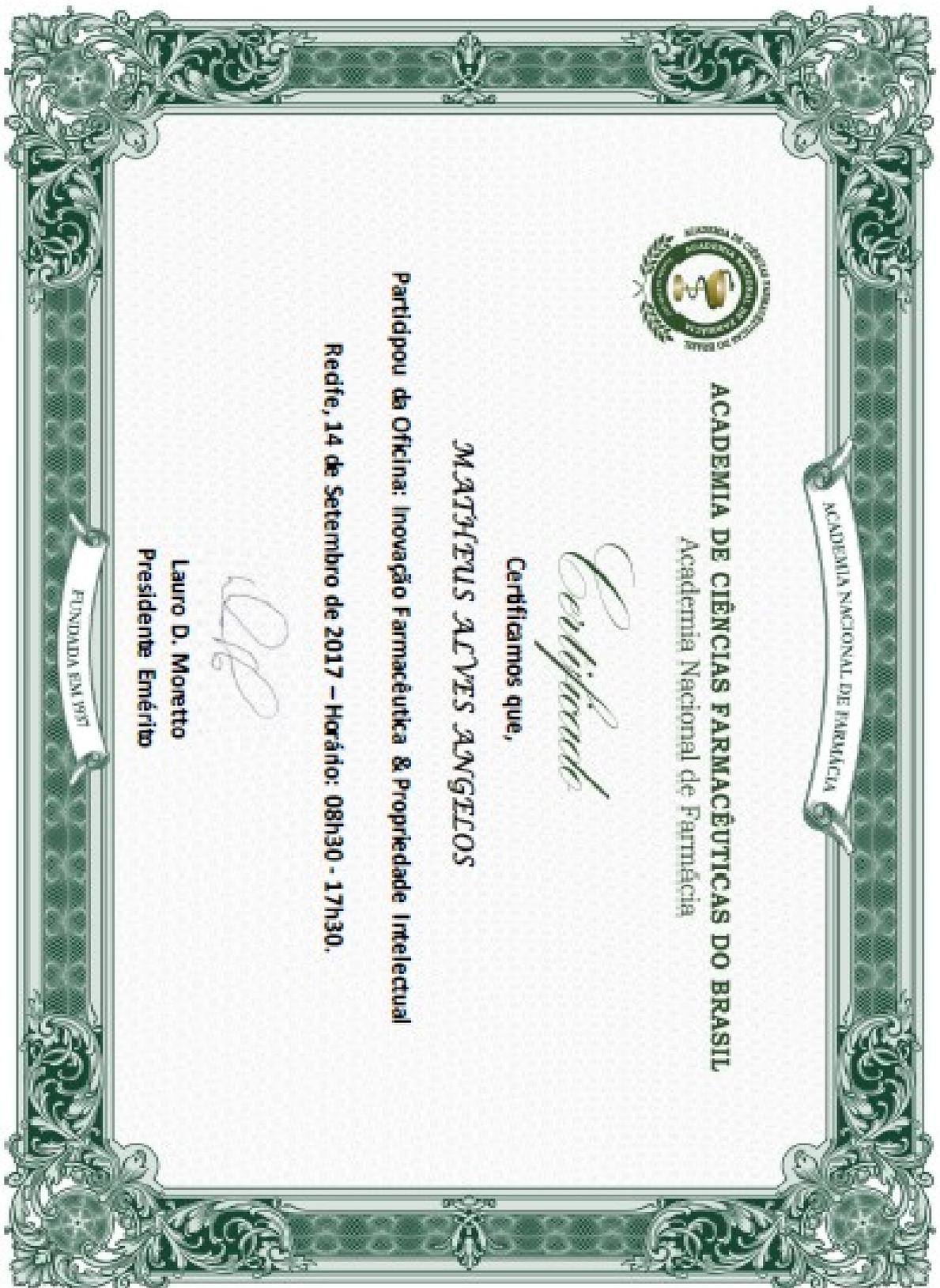
Conselho  
Federal de  
Farmácia

Jaboatão dos Guararapes, 19 de Novembro de 2016.

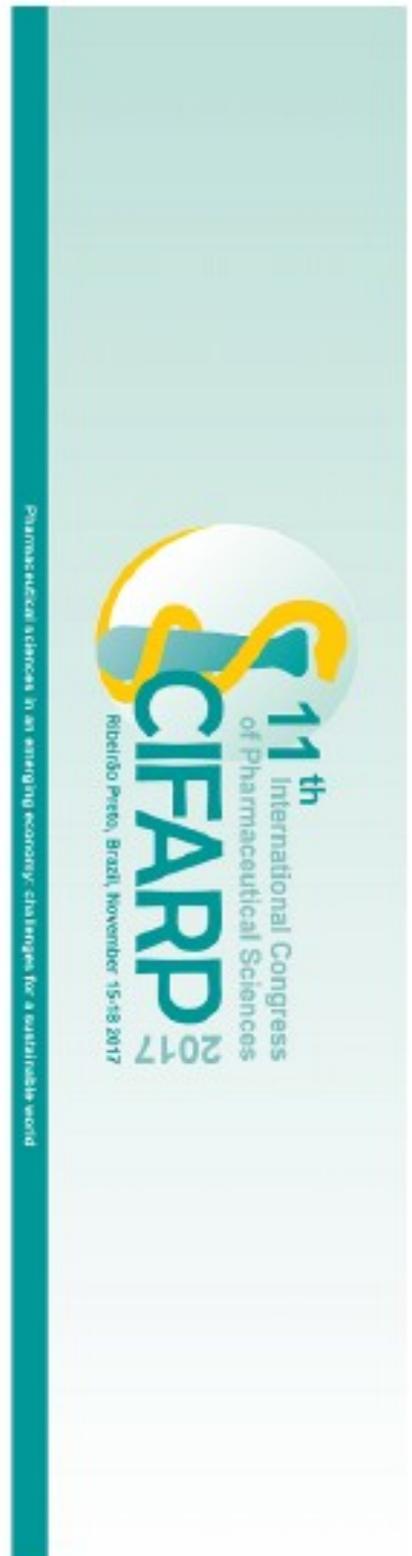
*Maira G. R. Pitta*  
Presidente

Certificamos que M.A.M. LYRA, D.A.F. FONTES, L.C.P.B.B. SILVA, C.G. MELO, L.P. SIQUEIRA, T.R.R. TIMOTEQ, M.A. ANGELOS, C.S.B. AGUILERA, G.C.R.M. SCHVER, L.A. ROUM, J.L. SOARES-SOBRINHO, S. ALVES-JÚNIOR, P.J. ROUM-NETO apresentaram o trabalho intitulado **OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS A BASE DE EFAVIRENZ E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICAMENTO ANTIRRETROVIRAL** na modalidade pôster, no 4º Encontro Brasileiro para Inovação.

ANEXO E – PARTICIPAÇÃO EM OFICINA (INOVAÇÃO FARMACÊUTICA E PROPRIEDADE INTELECTUAL).



**ANEXO F – PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSO (11TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES).**



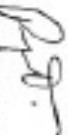
We certify that

**MATHEUS ALVES ANGELOS**

attended the

**11th International Congress of Pharmaceutical Sciences**  
held on November 15-18, 2017

Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, November 18th, 2017.

  
Priscylla D'Amely Marcallo Caspari  
Scientific Committee



  
Maria Vitoria Lippes Badra Bentley  
DEAN - FCFRP - USP

**ANEXO G - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (CHARACTERIZATION OF COMPLEX COMPOSED OF CAAL LAYERED DOUBLE HYDROXIDE AND ANTHELMINTIC DRUG PRAZIQUANTEL).**



Pharmaceutical sciences in an emerging economy: challenges for a sustainable world

We certify that the **Abstract** entitled

**"CHARACTERIZATION OF COMPLEX COMPOSED OF CAAL LAYERED DOUBLE HYDROXIDE AND ANTHELMINTIC DRUG PRAZIQUANTEL",**

authored by " ANGELOS, M. A. 1 SIQUEIRA, L. P. 1 MELO, C. G. 1 TIMOTEO, T. R. R. 1 FONTES, D. A. F. 1 AGUILERA, C. S. B. 1 SILVA, L. C. P. B. B. 1 ROLIM, L. A. 2 SIL VA, R. M. F. 1 ROLIM-NETO, P. J. 1 ",  
 was presented in the Poster Presentation  
 at the 11th International Congress of Pharmaceutical Sciences,  
 held on November 15-18, 2017.

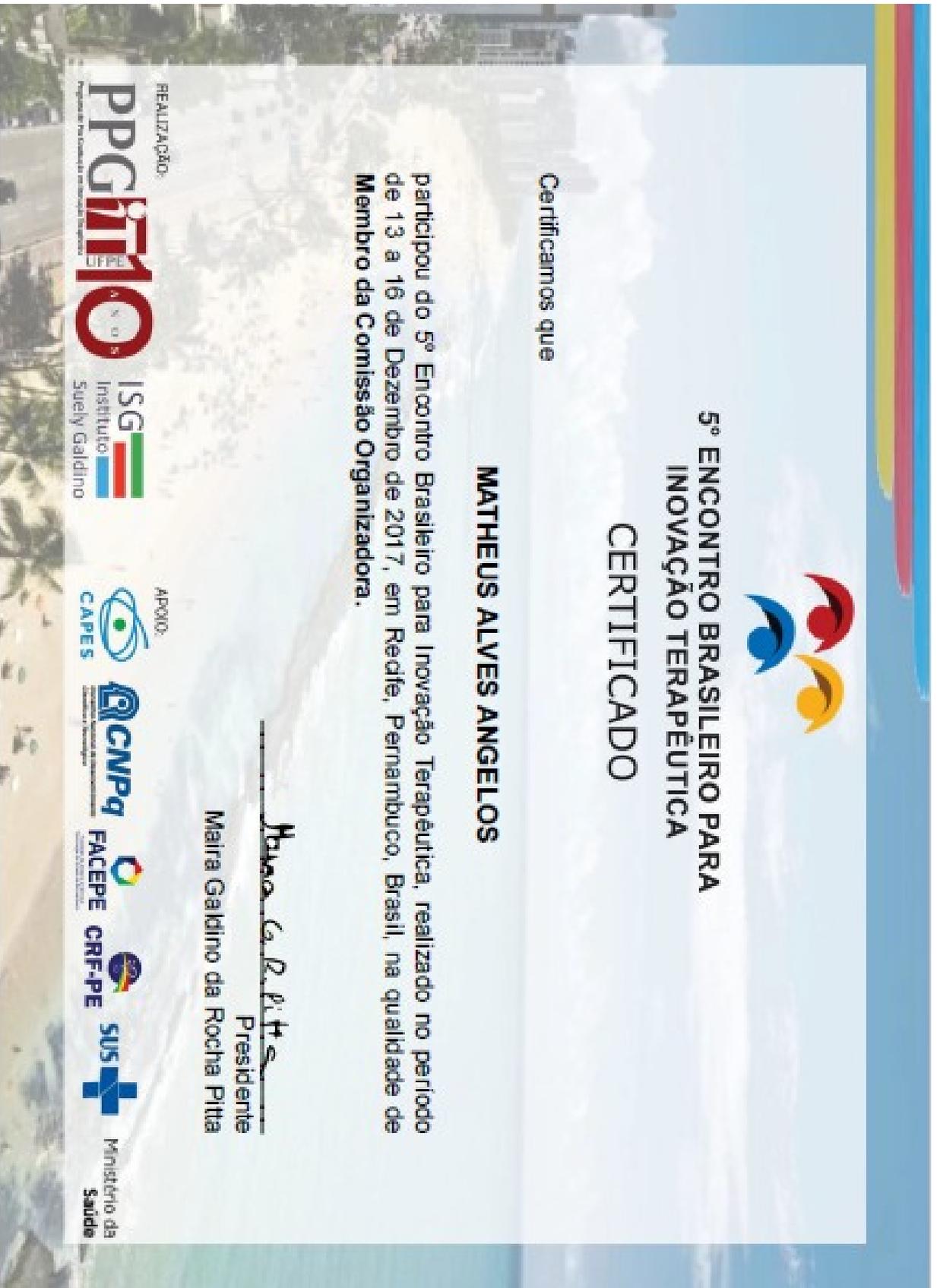
Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, November 18th, 2017.

  
 Priscyla Dagnely Marcatto Gaspari  
 Scientific Committee

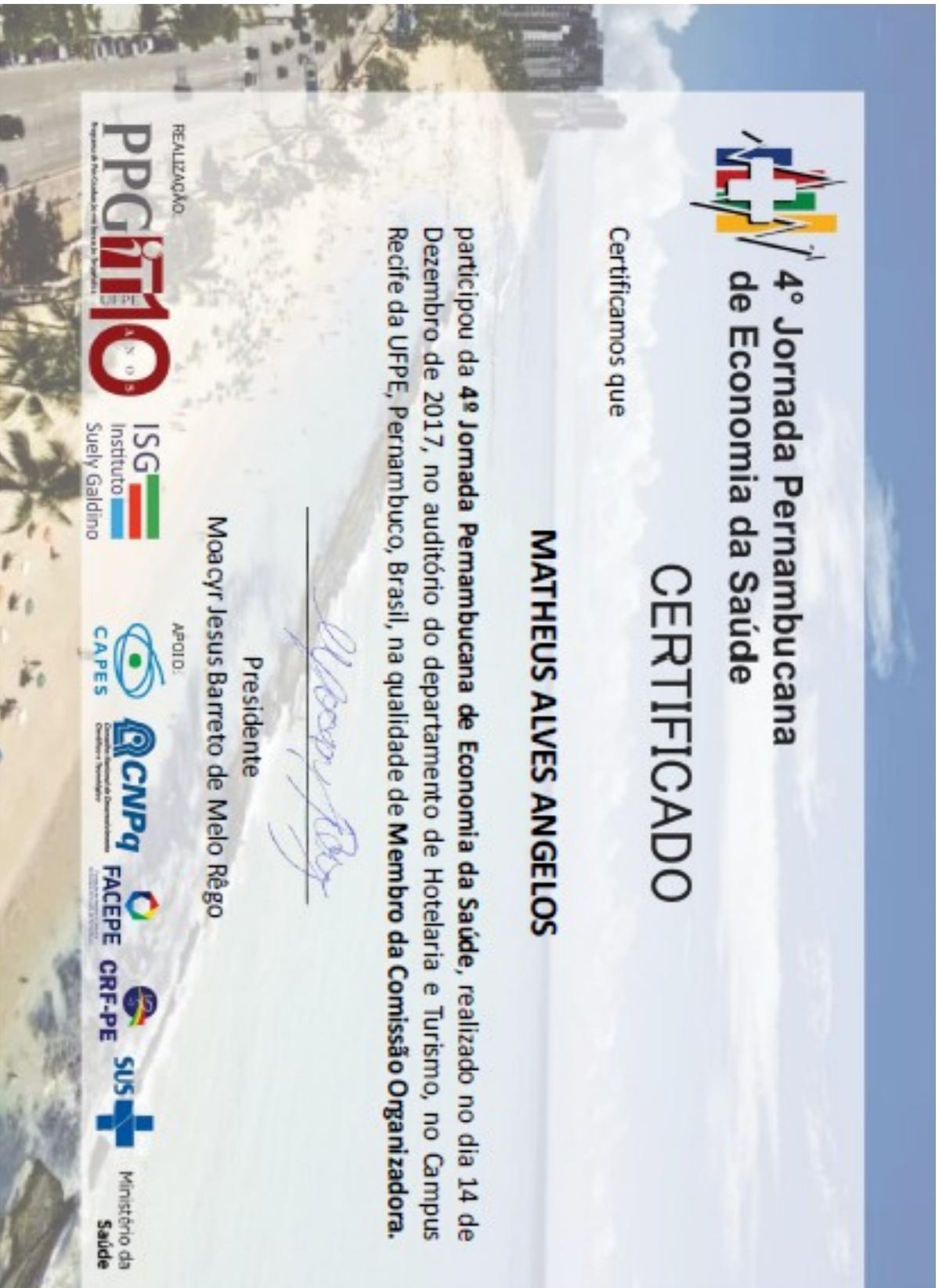


  
 Maria Vitória Lopes Badur Bentley  
 DEAN - FCFRP - USP

**ANEXO H – PARTICIPAÇÃO EM COMISSÃO ORGANIZADORA DE EVENTO CIENTÍFICO (5º ENCONTRO BRASILEIRO PARA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA).**



**ANEXO I - PARTICIPAÇÃO EM COMISSÃO ORGANIZADORA DE EVENTO CIENTÍFICO (4º JORNADA PERNAMBUCANA DE ECONOMIA DA SAÚDE).**



ANEXO J - PARTICIPAÇÃO EM COMISSÃO ORGANIZADORA DE EVENTO CIENTÍFICO (3º WORKSHOP INOVAPE).



**ANEXO K – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO (LAYERED DOUBLE HYDROXIDES AS PROMOTERS OF SUSTAINED RELEASE OF DRUGS: A BIBLIOGRAPHIC SURVEY).**

**CERTIFICATE**

We certify that the work **LAYERED DOUBLE HYDROXIDES AS PROMOTERS OF SUSTAINED RELEASE OF DRUGS: A BIBLIOGRAPHIC SURVEY**, authorship of **ANDRÉ LUIZ MOREIRA DOMINGUES DE SOUSA, ADRIANA EUN HE KOO YUN, LAYSA CREUSA PAES BARRETO BARROS SILVA, CINDY SIQUEIRA BRITTO AGUILERA, JAMILLY FERNANDA BRITO RODRIGUES, CAMILA GOMES DE MELO, MATHIEUS ALVES ANGELOS, EMERSON DE OLIVEIRA SILVA, ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA, PEDRO JOSÉ ROLIM NETO**, was presented as **POSTER PRESENTATION** at the IV Congress of the Brazilian Association of Pharmaceutical Sciences - Biological Drugs: From Technology to Pharmaceutical Care, held in São Paulo (SP), Brazil, from September 6 to 8, 2018.

  
 Maria José Soares Mendes Gramani  
 President Congress

  
 Tereza Dalila Costa  
 President ABCF



**ABCDF - 2018**  
 BRAZILIAN ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL SCIENCES  
*Biological Drugs: from Technologies to Pharmaceutical Care*  
**September 06 to 08, 2018**  
 CENTRO NACIONAL DE EXIBIÇÃO, SÃO PAULO, SP



**ANEXO L - ARTIGO (SHISTOSOMIASIS: DRUG USED AND TREATMENT STRATEGIES) ACEITO NA REVISTA ACTA TROPICA (QUALIS: B1).**



Acta Tropica  
Volume 176, December 2017, Pages 179-187



## Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies

Lidiany da Paixão Siqueira <sup>a</sup>, Danilo Augusto Ferreira Fontes <sup>a</sup>, Cindy Siqueira Britto Aguilera <sup>a</sup>, Taysa Renata Ribeiro Timóteo <sup>a</sup>, Matheus Alves Ângelos <sup>a</sup>, Laysa Creusa Paes Barreto Barros Silva <sup>a</sup>, Camila Gomes de Melo <sup>a</sup>, Larissa Araújo Rolim <sup>b</sup>, Rosali Maria Ferreira da Silva <sup>a</sup>, Pedro José Rolim Neto <sup>a</sup>  

 [Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.08.002>

[Get rights and content](#)

### Highlights

- Public politics must be more effective for the **endemic** control of schistosomiasis.
- The number of drugs used to treat NTDs is very small, because that the investment in R&D for such diseases is inadequate.
- Currently, some pharmaceutical companies have R&D units with major university centers focusing on **the neglected diseases**.

**ANEXO M - ARTIGO (DRYING PROCESSES EMPLOYED IN EXTRACTS OF MEDICINAL PLANTS) ACEITO NA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACY (QUALIS: B5).**

---

*ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW*

**Drying processes employed in extracts of medicinal plants**

Rosali Maria Ferreira da Silva<sup>1\*</sup>, Thays Cristiane Barbosa de Lucena Gomes<sup>1</sup>, Magali Andreza Marques de Lyra<sup>1</sup>, Caio Cesar Andrade Rodrigues da Silva<sup>1</sup>, Talita Atanazio Rosa<sup>1</sup>, Matheus Alves Ângelos<sup>1</sup>, Camila Luiz Gomes<sup>1</sup> & Pedro José Rolim Neto<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratory of Medication Technology, Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

**ABSTRACT**

The drying of medicinal extracts is considered a technologically viable process for the large-scale production due to the improvement of physical, chemical and microbiological stability and the ease of standardization of active ingredients. Among the drying techniques used in the preparation of dry extracts, there are the nebulization, spouted bed, lyophilization and rotary evaporation. The choice of the drying process is made by analyzing the potential of different equipments in drying the materials present in liquid form, in this case, solutions of herbal extracts, to provide a high quality product with a relatively modest investment. This review aims at providing insights about the advantages and drawbacks of each technique, as well as demonstrate their different suitabilities.

**Keywords:** Drying, Medicinal plants, Herbal medicine.