

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

YANKA MACHADO DE PAULA SANTOS

**AVALIAÇÃO DO EMPREGO DE NANOTECNOLOGIA À FORMULAÇÕES DE
USO ORAL DE ACICLOVIR**

**GOIÂNIA - GO
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Yanka Machado de Paula Santos

Título do trabalho: AVALIAÇÃO DO EMPREGO DE NANOTECNOLOGIA À FORMULAÇÕES DE USO ORAL DE ACICLOVIR

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Guimarães Almeida Diniz, Professor do Magistério Superior**, em 13/02/2023, às 15:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Yanka Machado De Paula Santos, Discente**, em 14/02/2023, às 09:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3464814** e o código CRC **17D17991**.

YANKA MACHADO DE PAULA SANTOS

**AVALIAÇÃO DO EMPREGO DE NANOTECNOLOGIA À FORMULAÇÕES DE
USO ORAL DE ACICLOVIR**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Goiás, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof^a. Dr. Danielle
Guimarães Almeida Diniz.

Goiânia - GO
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Yanka Machado de Paula
AVALIAÇÃO DO EMPREGO DE NANOTECNOLOGIA À
FORMULAÇÕES DE USO ORAL DE ACICLOVIR [manuscrito] / Yanka
Machado de Paula Santos. - 2023.
21 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Danielle Guimarães Almeida Diniz.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,
2023.

Bibliografia.
Inclui tabelas.

1. Aciclovir. 2. Nanotecnologia. 3. Biodisponibilidade oral. 4.
Solubilidade. I. Diniz, Danielle Guimarães Almeida, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) 09 dia(s) do mês de fevereiro do ano de 2023 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado " AVALIAÇÃO DO EMPREGO DE NANOTECNOLOGIA À FORMULAÇÕES DE USO ORAL DE ACICLOVIR", de autoria de Yanka Machado de Paula Santos, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Profa. Dra. Danielle Guimarães Almeida Diniz (Farmácia/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva (Farmácia/UFG) e o Farmacêutico Me. Henrique Pascoa (Farmácia/UFG). Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,5 tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Guimarães Almeida Diniz, Professor do Magistério Superior**, em 09/02/2023, às 15:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 09/02/2023, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Pascoa, Técnico**, em 09/02/2023, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3464799** e o código CRC **827D4B31**.

Dedico esse trabalho à minha família.
Pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Rosângela e Eduardo, irmãos Duarte e Heitor, pelo companheirismo e apoio durante toda minha trajetória de vida pessoal e profissional.

Agradeço à minha orientadora, Professora Danielle Guimarães Almeida Diniz, pelas orientações, conselhos, confiança e por toda a contribuição na minha vida acadêmica.

Agradeço também à Beatriz, Júlio e Marx, e todos os colegas da querida turma 100 da faculdade de Farmácia, por proporcionar as boas lembranças que carregarei da minha vida acadêmica.

Por fim, agradeço aos docentes da Faculdade de Farmácia pela imensa contribuição e compromisso com a minha formação.

RESUMO

O Aciclovir é um antiviral da classe dos análogos de nucleosídeos, que possui ação seletiva contra o vírus do Herpes Simplex tipo 1 e 2 (HSV 1 e HSV2) e contra o vírus da Varicela-Zoster (VZV), sendo escolhido como padrão ouro para tratamento dessas patologias. O fármaco é utilizado para tratamento do herpes primário reduzindo a duração dos sintomas, porém sua baixa absorção oral resultante da baixa solubilidade e permeabilidade implica no uso frequentes de altas doses, o que aumenta as chances de efeitos adversos e reduz a adesão ao tratamento. Devido as potenciais características dos sistemas nanométricos, essa abordagem vem sendo estudada como estratégia para entrega, melhora da solubilidade e liberação sustentada do Aciclovir. Frente a isso, este trabalho teve como objetivo avaliar a utilização de nanotecnologia como estratégia para melhoramento da biodisponibilidade oral do fármaco Aciclovir, por meio de levantamento bibliográfico. Foi encontrado um número limitado de trabalhos quando se trata da melhora da biodisponibilidade oral, porém os sistemas nanométricos relatados demonstraram serem promissores, tais como o uso de nanopartículas poliméricas, polímeros mucoadesivos, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões e a associação de técnicas diferentes como o uso de nanocristais. Portanto, a nanotecnologia demonstrou resultados que podem auxiliar no oferecimento um tratamento mais efetivo para o uso oral de aciclovir.

Palavras-chave: Aciclovir; nanotecnologia; biodisponibilidade oral; solubilidade.

ABSTRACT

Acyclovir is an antiviral from the class of nucleoside analogues, which has selective action against Herpes Simplex virus types 1 and 2 (HSV 1 and HSV2) and against Varicella-Zoster virus (VZV), being chosen as the gold standard for treatment of these pathologies. Is used to treat primary herpes by reducing the duration of symptoms, but its low oral absorption resulting from low solubility and permeability implies the frequent use of high doses, which increases the chances of adverse effects and reduces adherence to treatment. Due to the potential characteristics of nanometric systems, this approach has been studied as a strategy for delivering, improving solubility and sustained release of Acyclovir. In view of this, this work aimed to evaluate the use of nanotechnology as a strategy to improve the oral bioavailability of the drug Acyclovir, through a bibliographic survey. A limited number of works were found when it comes to improving oral bioavailability, but the reported nanometric systems proved to be promising, such as the use of polymeric nanoparticles, mucoadhesive polymers, solid lipid nanoparticles, nanoemulsions and the association of different techniques such as the use of nanocrystals. Therefore, nanotechnology has demonstrated results that can help to offer a more effective treatment for the oral use of acyclovir.

Keywords: Aciclovir; nanotechnology; oral bioavailability; solubility.

SUMÁRIO

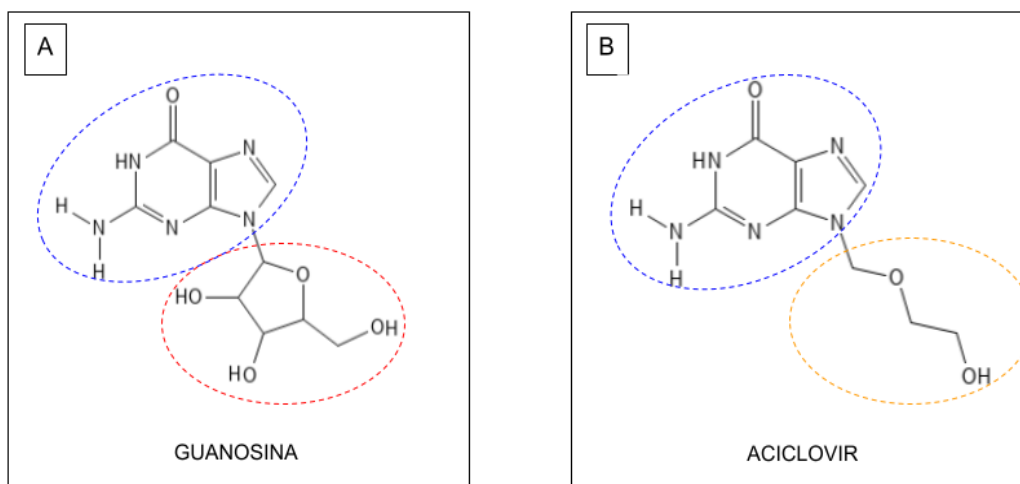
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos específicos	13
3. METODOLOGIA	13
4. PARÂMETROS BIOFARMACÊUTICOS DO ACICLOVIR	14
5. VANTAGENS DA NANOTECNOLOGIA NA ENTREGA DE FÁRMACOS	15
5.1 Sistemas nanocarreadores para entrega do Aciclovir	16
6. CONCLUSÃO	19
7. REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

Aprovado em 1982 pelo FDA (Food and Drug Administration), o aciclovir é um fármaco antiviral pertencente à classe dos análogos de nucleosídeos, sendo um derivado sintético acíclico da guanosina, que possui ação seletiva contra o vírus do Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), tipo 2 (HSV-2) e contra o vírus da varicela-zoster (VZV). Foi o primeiro fármaco a ser utilizado de maneira eficaz nessas patologias e é o protótipo da classe que engloba o penciclovir e ganciclovir (KONDEL et al, 2019; HASSAN et al, 2016; ACOSTA, FLEXNER, 2012).

Sua estrutura química (Figura 1) se semelha ao nucleosídeo guanosina, que possui a base nitrogenada guanina ligada a uma pentose, anel de 5 membros, que foi aberto ou rompido para formar a estrutura do fármaco (SOUSA, 2021).

Figura 1: Estrutura do nucleosídeo Guanosina e do fármaco Aciclovir

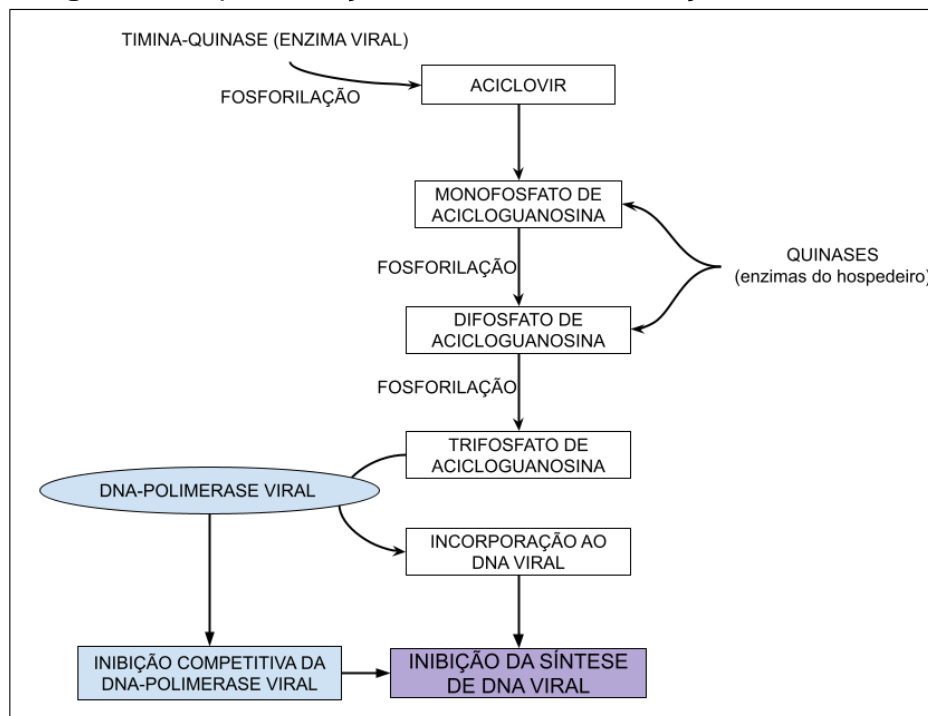


FONTE: Próprio Autor (PubChem)

Na Figura 1 a Guanosina está apresentada por (A) e em azul: estrutura da base heterocíclica guanina, uma purina que consiste em um anel de pirimidina e imidazol fundidos, substituído com amina primária e carbonila; em vermelho: uma pentose, anel de 5 carbonos ligados à guanosina pelo nitrogênio N-9. A Estrutura do aciclovir foi apresentada em (B), onde manteve-se o anel de pirimidina e imidazol e seus substituintes; em amarelo observa-se a abertura do anel da pentose e perda da 3'-hidroxila na cadeia lateral, formando o grupo funcional alifático (OUELLETTE, RAWNC, 2018; HASSAN et al, 2016; ACOSTA., FLEXNER, 2012).

O Aciclovir possui ação seletiva no bloqueio da síntese do DNA viral, agindo como inibidor da DNA-polimerase viral. O fármaco passa por fosforilação intracelular através da ação da timidina-quinase específica do vírus, formando o monofosfato de acicloguanosina (Figura 2), que conseqüentemente, se acumula apenas nas células infectadas, onde é convertido em difosfato e trifosfato, por enzimas quinases do hospedeiro. O composto final, o trifosfato de acicloguanosina (acyclo-GTP), tem maior afinidade pela DNA-polimerase viral, se ligando irreversivelmente a ela e é então incorporado ao DNA viral. Uma vez que o acyclo-GTP não possui a hidroxila na posição 3, não é possível incorporar novos nucleotídeos na fita (HASSAN et al, 2016), interrompendo assim a formação da cadeia de peptídeos, inibindo a síntese do DNA viral, ou seja, inibição da replicação viral (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014).

Figura 2: Representação do mecanismo de ação do Aciclovir



FONTE: Próprio Autor

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o Aciclovir é um fármaco de classe IV, ou seja, possui baixa solubilidade e permeabilidade (GUO et al, 2020), resultando na baixa biodisponibilidade do fármaco. Para melhorar a biodisponibilidade de fármacos de baixa solubilidade e permeabilidade, o uso de nanotecnologia se mostra promissor, tendo em vista a capacidade do sistema

nanométrico de ser utilizado como reservatório para liberação controlada, melhorar o perfil de solubilidade entre outros. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar o levantamento bibliográfico acerca do uso da nanotecnologia como estratégia para melhorar a biodisponibilidade oral do Aciclovir.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi realizar o levantamento bibliográfico da utilização de nanotecnologia como estratégia para melhora da biodisponibilidade oral do Aciclovir.

2.1 Objetivos específicos

- Descrição das características físico-químicas do fármaco e suas limitações para administração por via oral.
- Levantamento bibliográfico de pesquisas direcionadas ao uso de nanotecnologia para desenvolvimento de formulações de uso oral de Aciclovir.
- Descrição dos sistemas nanométricos empregados no aumento da biodisponibilidade oral do aciclovir, que foram encontrados durante o levantamento bibliográfico.

3. METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando as bases de dados virtuais Periódicos CAPES, *Science Direct* e Google Acadêmico, com o uso dos seguintes descritores: “acyclovir” and “oral bioavailability”; “acyclovir” and “nanotechnology”; “acyclovir” and “oral bioavailability” and “nanotechnology”. Optou-se pela utilização de descritores em inglês para a obtenção de maiores resultados. Como critério de busca, foram incluídos artigos de revisão e artigos de pesquisa experimental publicados no período de 2006 a 2022.

Após a busca e levantamento, foi realizada a seleção dos artigos que seriam utilizados como fonte de informação, excluindo aqueles que não abordavam

diretamente o uso de nanotecnologia em formulações de uso oral, artigos não direcionados ao Aciclovir ou que apenas citavam nanotecnologia e não discutiam sobre o tema. Depois da seleção das referências, os textos foram analisados e organizados com base em informações como, autor, ano de publicação, metodologia abordada e resultados obtidos, a fim de otimizar a análise dos mesmos. Ressalta-se ainda que foram utilizados capítulos de livros como material de apoio para interpretação das informações.

4. PARÂMETROS BIOFARMACÊUTICOS DO ACICLOVIR

O Aciclovir está disponível nas formas de comprimido, solução injetável, creme dermatológico e pomada oftálmica (ANVISA, 2023). Embora sua biodisponibilidade oral de cerca de 10 a 20% seja considerada baixa (CHEN et al, 2019), ainda é utilizado no tratamento do herpes primário, reduzindo a duração dos sintomas e o tempo de cicatrização, além do uso prolongado auxiliar no tratamento de recidivas frequentes e na redução da transmissão (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014).

Uma vez que a solubilidade em água influencia diretamente na absorção de fármacos e na resposta farmacológica (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013), a baixa solubilidade aquosa do Aciclovir, é um fator limitante para a sua biodisponibilidade. Foi encontrada certa discordância entre alguns trabalhos, em relação à classificação do fármaco no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), sendo citado como classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) e como classe IV (baixa solubilidade e permeabilidade) (GUO et al, 2020; MADGULKAR et al, 2016; MOHAMOOD et al, 2020). De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, o aciclovir é um fármaco pouco solúvel em água, o que corrobora com o trabalho de GUO et al (2020), onde foi encontrada uma solubilidade em água pura a 37°C de 2.14 ± 0.37 mg/mL, considerada baixa pelos autores, e também com o banco de dados de moléculas *PubChem*, que trás uma solubilidade em água à 25°C de 1,41 mg/ml, portanto o Aciclovir é melhor classificado como Classe IV do SCB.

A absorção de fármacos por via oral pode ser limitada por diversas barreiras fisiológicas, como a retenção na camada de água estacionária do intestino ou na membrana intestinal, atividades enzimáticas, diferenças de pH e mecanismos de

transporte (GUO et al, 2020; AGRAWAL et al, 2014). No entanto, os principais fatores citados como contribuintes para a baixa biodisponibilidade oral do Aciclovir é a sua baixa absorção pela via oral resultante da baixa solubilidade em água e seu curto tempo de meia vida, de cerca de três horas, onde o *clearance* renal é responsável pela maior parte da eliminação do fármaco. Tal característica implica principalmente no uso frequente de altas doses de Aciclovir, como o uso de 200 mg até 5 vezes ao dia durante 10 dias, ou de 400mg, o que pode aumentar a ocorrência de efeitos adversos, diminuindo a adesão ao tratamento (KATZUNG, 2014; HASSAN et al, 2016). Frente a isso, técnicas e métodos de entrega e de liberação sustentada para o Aciclovir vêm sendo estudadas, com o objetivo de aumentar a sua biodisponibilidade, o que reduziria o número de doses necessárias e a ocorrência de efeitos adversos (HASSAN et al, 2016).

Um dos sistemas mais pesquisados nos dias de hoje para entrega de fármacos, são baseados no uso de nanotecnologia como estratégia para buscar o aumento da permeabilidade do fármaco, tanto pela possibilidade de direcionamento do fármaco como pelo alcance de um perfil de liberação sustentada e entrega de fármacos poucos solúveis (GUO et al, 2020; AGRAWAL et al, 2014).

5. VANTAGENS DA NANOTECNOLOGIA NA ENTREGA DE FÁRMACOS

Cerca de 75% dos novos fármacos possuem baixa solubilidade e permeabilidade (GUO et al 2020) e mais de 60% dos medicamentos disponíveis no mercado são de administração oral (AGRAWAL et al, 2014), o que leva à necessidade de desenvolvimento e aplicação de técnicas que melhorem este perfil, e a nanotecnologia é citada como estratégia para aumento da solubilidade e permeabilidade intestinal de fármacos (GUO et al, 2020; MADGULKAR et al, 2016). O trabalho realizado por Shah *et al* (2021), indica algumas das vantagens da nanotecnologia para transporte e liberação de fármacos antivirais, que vão desde a proteção contra a degradação gastrointestinal e o metabolismo de primeira passagem, até a ação como reservatório para o fármaco, que pode reduzir as chances de resistência viral. Outras vantagens dos sistemas nanométricos é o transporte de fármacos pouco solúveis em água, maior estabilidade físico-química, direcionamento para locais específicos do trato gastrointestinal, entrega intracelular

e transcelular de moléculas grandes, perfil plasmático de liberação sustentada e proteção contra degradação enzimática (AGRAWAL et al, 2014).

Para que os sistemas nanométricos obtenham maior desempenho, devem apresentar características como serem capazes de encapsular a concentração necessária do fármaco, poder ser colocado na forma farmacêutica mais adequada para a via de administração pretendida, proteger o fármaco durante o tempo de armazenamento necessário e possibilitar a liberação do princípio ativo no local desejado. As propriedades das nanopartículas podem ser utilizadas para a modulação dessas características, como: a natureza dos componentes das nanopartículas, onde a polaridade pode determinar o tipo de fármaco a ser encapsulado e a composição da matriz determina o local de liberação; o tamanho das nanopartículas (entre 1 a 1000 nm) fornecem características específicas ao sistema, como uma maior área superficial, o que aumenta a resistência à atração gravitacional e maior penetração nas barreiras biológicas, além de influenciar na capacidade de carga da nanopartícula, também chamado de *loading capacity* (DELSHADI et al, 2021; MAHAJAN et al, 2022).

5.1 Sistemas Nanocarreadores para entrega do Aciclovir

Há trabalhos descritos na literatura relacionando o aumento da biodisponibilidade tópica do aciclovir quando em nanocarreadores (ABD-ELSALAM; IBRAHIM et al, 2021). Entretanto um número limitado pode ser observado quando se trata da melhora da biodisponibilidade oral. Nanopartículas poliméricas são conhecidos sistemas coloidais de entrega de fármacos, Mohamood et al (2020) estudou nanopartículas poliméricas híbridas para melhorar a liberação do Aciclovir. A nanopartícula foi desenvolvida para a automontagem de quitosana e lecitina, formando um invólucro encapsulando o aciclovir, seguido de peguilação, formando nanopartículas com tamanho de $187,7 \pm 3,75$ nm, e $83,81 \pm 1,93\%$ de eficiência de encapsulação do fármaco (EE %), com estabilidade de até 60 dias. Chen et al (2019) utilizou o Aciclovir como modelo de teste para avaliação da permeabilidade de nanopartículas poliméricas feitas de quitosana modificada. Com experimentos usando modelo de saco intestinal e testes *in vivo*, observaram uma melhora da permeabilidade em comparação com o fármaco puro e maior tempo de retenção do

fármaco no corpo, o que pode aumentar o tempo de meia vida. Kothule et al (2010) observou em seu trabalho que o aumento da razão entre fármaco e polímero aumentou também a retenção do fármaco na nanopartícula, assim como o aumento da concentração de polímero reduziu a liberação do fármaco. Nanopartículas de Eudragite RLPO carregadas com aciclovir também mostraram propriedade de liberação sustentada de fármacos por um período de 24 horas. A eficiência de encapsulação do fármaco foi relatada como cerca de 53% a 79% (GANDH et al, 2017)

Polímeros mucoadesivos também são explorados como forma de aumentar o tempo de contato entre o princípio ativo e o local de absorção, no caso do Aciclovir, as regiões do trato gastrointestinal superior, até o duodeno e o jejuno (JAIN et al, 2015). A mucoadesão pode ser obtida com polímeros contendo grupos de tiol (-SH) chamados de tiômeros, como resultado da formação de ligação covalente entre grupos tiol e as glicoproteínas da mucosa. Nanopartículas do polissacarídeo xiloglucana purificado da semente de tamarindo em pó e tioladas demonstraram alta mucoadesão no intestino de ratos e conseqüentemente aumentaram a permeação do Aciclovir (MADGULKAR et al, 2016).

Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) também tem sido uma abordagem utilizada, principalmente por vantagens como a utilização de lipídios biodegradáveis e não aplicação de solventes orgânicos. Kondel et al (2019) desenvolveu um sistema de SLN para de liberação sustentada de Aciclovir por via oral, por meio do ajuste de volumes das fases aquosa/oleosa e do surfactante e agitação, obteve nanopartículas de $131 \pm 41.41\text{nm}$, que demonstrou liberação prolongada do fármaco por até 7 dias. Assim como SLN estruturadas com Compritol 88 ATO e Tween 80, que além de exibir perfil de liberação prolongada em testes farmacocinéticos *in vivo*, demonstraram ter estabilidade estimada em pelo menos 3 meses e aumentaram a biodisponibilidade oral do Aciclovir em até 5 vezes comparada à suspensão comercial (HASSAN et al, 2021).

Nanoemulsões para administração oral de aciclovir também demonstraram melhorar a sua biodisponibilidade em teste com ratos, onde as gotículas produzidas variaram entre 20 nm e 40 nm , apresentando maior tempo de circulação sanguínea quando comparada com a solução do fármaco. Além disso, observou-se que a quantidade e o tipo de surfactante e fase oleosa utilizados do desenvolvimento de sistemas emulsificantes, influenciam nas características finais de liberação

sustentada da formulação (GHOSH et al, 2006; HASSAN e al 2016; PATEL, SAWANT, 2007).

Outro fator relevante é a associação de técnicas, como foi feito no trabalho realizado por Guo et al (2020), que realizaram a síntese do Glutarato de Aciclovir, um pró-fármaco, a partir do qual produziram sistema manométrico que chamaram de nanocristais por cristalização, para transporte mediado pelo transportador intestinal monocarboxilato tipo 1 (MCT 1), e obtiveram melhora da solubilidade do fármaco em água, além de maior permeabilidade do Glutarato de Aciclovir quando comparado com a solução comercial do fármaco, proporcional aos valores de solubilidade, mostrando a influência da solubilidade no transporte transcelular do fármaco. Alguns trabalhos envolvendo nanotecnologia para liberação oral de Aciclovir estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1: Aplicação de nanotecnologia para liberação oral de Aciclovir

FORMULAÇÃO	COMPOSIÇÃO	REFERÊNCIA
Nanopartícula Polimérica PEGuilada	Phospholipon® 90G (lecitina), Quitosana e Polietilenoglicol (PEG)	Mahmood et al, 2020
Nanopartícula Polimérica	N,N,N-trimetil-O-octadecil quitosana (TMSC)	Chen et al, 2019
	Quitosana	Kothule et al, 2010
	Xiloglucano tiolado	Madgulkar et al, 2016
Nanopartícula Lipídica Sólida	Lecitina de soja (Phospholipon 90H), Dibeanato de gliceril (Compritol 888 ATO), Ácido esteárico e Polissorbato 80 (Tween 80)	Kondel et al, 2019
	Dibeanato de gliceril (Compritol 88) e Polissorbato 80 (Tween 80)	Hasssan et al, 2021
Microemulsão	Labrasol (caprylocaproil macrogol-8-glycerides), Plurol Oleique (polyglyceryl-6-dioleate) e Labrafac (triglicéridos de cadeia média)	Ghosh et al, 2006
Sistema automicroemulsionante	Polissorbato 60 (Tween 60), Glicerol e Óleo de girassol	Patel et al, 2007
Pró-fármaco em sistema de nanocristais.	Hidroxiopropil metil celulose E5, N-dimetilformamida e Malononitrila	Guo et al 2020

Fonte: Próprio Autor.

6. CONCLUSÃO

Considerado um fármaco de primeira escolha para o tratamento do Herpes, o desenvolvimento de formulações para aumento da biodisponibilidade oral do Aciclovir, significa melhorar o regime terapêutico e oferecer um tratamento mais efetivo. Nesse sentido, os estudos que abordam a nanotecnologia como estratégia para melhora da biodisponibilidade oral do fármaco, e em sua maioria, direcionam-se ao aumento da solubilidade e permeabilidade, parâmetros importantes que limitam absorção do fármaco no trato gastrointestinal, e obtiveram resultados positivos com o aumento da solubilidade aquosa e da permeabilidade por diferentes técnicas. Além disso, os estudos demonstraram a capacidade dos sistemas manométricos de liberação controlada do fármaco, o que também beneficiaria um esquema terapêutico mais efetivo com a redução da frequência de doses necessárias.

7. REFERÊNCIAS

BD-ELSALAM, Wessam H; IBRAHIM, Reem R. Span 80/TPGS modified lipid-coated chitosan nanocomplexes of acyclovir as a topical delivery system for viral skin infections. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 609, nov. 2021.

AGRAWAL, Udit *et al.* Is nanotechnology a boon for oral drug delivery? **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 10, p. 1530 – 1546, out. 2014.

ALLEN, Loyd V., POPOVICH, Nicholas G., ANSEL, Howard C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. **Artmed**. 9° ed. Porto Alegre, 2013.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>. Acesso em: 21/02/2023.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, vol. 1**. 6° Ed., 2019.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, vol. 2**. 6° Ed., 2019.

CHEN, Hang *et al.* The effect of amphiphilic N,N,N-trimethyl-O-octadecyl chitosan on the oral bioavailability of acyclovir. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 51, p. 244-254, jun. 2019.

COSTA, Edward P; FLEXNER, Charles. Agentes Antivirais (não retrovirais). In: BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12° ed, 2012.

DELSHADI, Rana *et al.* Development of nanoparticle-delivery systems for antiviral agents: A review. **Journal of Controlled Release**, v. 331, p. 30 – 40, jan. 2021.

GANDHI, Sandhi; SOUGATA, Jana; SEM, Kalyan K. In-vitro release of acyclovir loaded Eudragit RLPO® nanoparticles for sustained drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 67, p. 478 – 482, jun. 2014.

GHOSH, Pradip K. *et al.* Design and development of microemulsion drug delivery system of acyclovir for improvement of oral bioavailability. **AAPS PharmSciTech**, v. 7, n. 3, p. 77, 2006.

GUO, Meichen *et al.* A novel cascade strategy using a nanonized targeted prodrug for enhanced oral delivery efficiency. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 587, set. 2020.

HASSAN *et al.* Antiviral Nanodelivery Systems: Current Trends in Acyclovir Administration. **Journal of Nanomaterials**. jul. 2016.

HASSAN, Haniza *et al.* Central Composite Design for Formulation and Optimization of Solid Lipid Nanoparticles to Enhance Oral Bioavailability of Acyclovir. **Molecules**, v. 26, set. 2021.

JAIN, Ankit *et al.* Engineered nanosponges as versatile biodegradable carriers: An insight. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, June. 2020.

KONDEL, Ritika *et al.* Effect of Acyclovir Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Herpes Simplex Virus (HSV) Infection in an Animal Model. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v. 7, p 389 – 403, ago. 2019

KOTHULE, Kishore U. *et al.* Development and Characterization of Chitosan Nanoparticles and Improvement of Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Acyclovir. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 3, p. 1241 – 1245, 2010.

MADGULKAR, Ashwini; BHALEKAR, Mangesh R.; DIKPATI, Amrita A. Improving oral bioavailability of acyclovir using nanoparticulates of thiolated xyloglucan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 89, p. 689 – 699, ago. 2016;

Mahmood, Syed *et al.* PEGylated Lipid Polymeric Nanoparticle–Encapsulated Acyclovir for *In Vitro* Controlled Release and *Ex Vivo* Gut Sac Permeation. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 285, out. 2020.

OUELLETTE, Robert J; RAWN, J. David. Organic chemistry: structure, mechanism, synthesis. **Elsevier Inc.** p. 973 – 1000. 2018.

PATEL, Deepa; SAWANT, Krutika K. Oral bioavailability enhancement of acyclovir by self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 12, p. 1318–1326, 2007.

SHAH, Saurabh *et al.* Nanomedicine based approaches for combating viral infections. **Journal of Controlled Release**, v. 338, p.80-104, out. 2021.

SOUSA, André L. M. D. **Desenvolvimento e otimização de sistemas multiparticulados (pellets) contendo fármaco aciclovir**. 66 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2021.