

Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir

Influence of excipients on the flow properties and dissolution of compounding capsules of acyclovir

Karina L. Romano¹; Kamila C. Silva²; Whocely V. de Castro^{2,3}; Ana J. P. S. Gomes^{1,2*}

1. Programa de Pós-Graduação em Cosmetologia e Manipulação Farmacêutica – Farmácia Magistral, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

2. Curso de Farmácia, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

***Autor de correspondência:** Ana Julia Pereira Santinho Gomes. ORCID: 0000-0003-4563-2194

Laboratório de Desenvolvimento Farmacotécnico (Sala 103-E). Campus Centro-Oeste, Universidade Federal de São João del-Rei

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, nº 400, Chanadour, 35501-296, Divinópolis, MG, Brasil

Telefone: 55 37988452410. E-mail: ajpsant@ufsj.edu.br

Recebido: 15/08/2020; Aceito: 12/02/2021

Citar: Romano, K.L.; Silva, K.C.; Castro, W.V.; Gomes, A.J.P.S. Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 34-50, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.1-4>

RESUMO

O aciclovir (ACV) é usado no tratamento de doenças infecciosas causadas pelo vírus do herpes. Sua elevada coesividade dificulta o encapsulamento e compromete a qualidade final do produto manipulado. O objetivo deste trabalho foi selecionar excipientes capazes de melhorar as propriedades de fluxo do ACV em relação à preparação de cápsulas manipuladas contendo 400 mg do insumo farmacêutico ativo (IFA) e garantir a taxa de dissolução preconizada. Oito misturas de excipientes (A – H) constituídas distintamente por dióxido de silício coloidal (DSC), amidoglicolato de sódio, talco farmacêutico, hidroxipropil celulose e celulose microcristalina (MCC) foram avaliadas quanto à fluxibilidade, onde quatro delas (A, B, C e E) foram selecionadas para compor as formulações de cápsulas por exibirem os menores valores referentes ao Fator de Hausner e ao índice de Carr. O doseamento do ACV exibiu teor de pureza de 99,3%. Embora todas as formulações tenham sido aprovadas nos critérios de determinação de peso, somente as cápsulas contendo ACV e mistura E (DSC:MCC) alcançaram a taxa de dissolução especificada. Isto indica que a associação de tais excipientes proporcionou porosidade apropriada às partículas de ACV através da redução da coesão interparticular, fato que favoreceu a penetração de água na mistura pulveréa empacotada. Por fim, sugere-se que a produção de cápsulas manipuladas contendo ACV 400 mg seja realizada usando invólucros de tamanho N°00 com aproximadamente 190 mg de DSC e MCC (2,5:97,5) a fim de auxiliar o escoamento do fármaco, proporcionar uniformidade de peso adequada e alcançar a taxa de dissolução desejada com o intuito de promover uma terapia antiviral efetiva.

Palavras-chave: Aciclovir; herpes vírus; excipientes; propriedades de pós; dissolução; farmácia magistral

ABSTRACT

Acyclovir (ACV) is used to treat infectious diseases caused by the herpes virus. Its high cohesiveness makes encapsulation difficult and compromises the final quality of the compounded product. The aim of this work was to select excipients capable of improving the flow properties of ACV in relation to the preparation of compounded capsules with 400 mg of the active pharmaceutical ingredient (API) and to guarantee the recommended dissolution rate. Eight blends of excipients (A – H) distinctly composed of colloidal silicon dioxide (DSC), sodium starch glycolate, purified talc, hydroxypropyl cellulose and microcrystalline cellulose (MCC) were evaluated for flowability, where four of them (A, B, C and E) were selected to compose the capsule formulations because they exhibit the lowest values referring to the Hausner Factor and the Carr index. The ACV assay showed purity content of 99.3%. Although all formulations have approved the weight determination criteria, only capsules containing ACV and E blend (DSC:MCC) achieved the specified dissolution rate. This indicates that the association of such excipients provided appropriate porosity to the ACV particles through the reduction of interparticulate cohesion, a fact that favored the penetration of water in the packaged powder blend. Finally, it is suggested that the production of compounded capsules containing ACV 400 mg be carried out employing capsule shells of size N°00 with approximately 190 mg of DSC and MCC (2.5:97.5) in order to aid the flow of the API, provide adequate weight uniformity and achieve the desired dissolution rate to promote an effective antiviral therapy.

Keywords: Acyclovir; herpes virus; excipients; powder properties; dissolution; compounding pharmacies.

INTRODUÇÃO

O aciclovir (ACV) é um fármaco antiviral amplamente utilizado no tratamento e profilaxia de doenças infecciosas, iniciais ou recorrentes, que incluem herpes genital e orofacial, catapora e ceratite herpética provocadas pelo vírus do herpes simplex (PAUL *et al.*, 2013; SHIN *et al.*, 2019). É indicado também para o tratamento agudo de herpes zoster (HZ), amplamente incidente em indivíduos com idade acima de 50 anos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou que fazem uso de medicamentos imunossupressores ou quimioterápicos (SAGUIL *et al.*, 2017; KOSHY *et al.*, 2018; USAMI *et al.*, 2016).

A meia-vida curta do ACV, de aproximadamente 2,5 horas, requer a administração frequente de elevadas doses para obtenção de eficácia terapêutica. Isto porque sua absorção oral ocorre por um mecanismo de difusão passiva lento, variável e incompleto, exibindo concentrações plasmáticas em $2,0 \pm 0,5$ horas com biodisponibilidade média compreendida

entre 20 a 26,7% em humanos. Além disto, após a administração de múltiplas doses, concentrações de equilíbrio (*steady-state*) são alcançadas entre 1 e 2 dias (SHIN *et al.*, 2019; ARNAL *et al.*, 2008).

No caso específico do tratamento do HZ preconiza-se a dose oral de 800 mg de ACV cinco vezes ao dia por um período de 7 a 10 dias (GARCÍA-GONZÁLEZ, ROSAS-CARRASCO, 2017). Este protocolo terapêutico pode reduzir a extensão e a severidade da fase aguda da doença, desde que adotado logo no início do surgimento dos primeiros sinais de rash cutâneo, caracterizado por manchas avermelhadas precedidas por febre, dor e coceira (HOSHI *et al.*, 2017; KOSHY *et al.*, 2018).

Entretanto, os custos relacionados à farmacoterapia oral usando antivirais como o ACV impactam em um ônus socioeconômico significativo para o paciente (USAMI *et al.*, 2016; FAN *et al.*, 2018). Isto pode contribuir para a não conclusão do

tratamento e favorecer casos de resistência ao fármaco comprometendo ainda mais a qualidade de vida do indivíduo (PIRET, BOIVIN, 2016; CORAZZA *et al.*, 2015), que poderá sofrer com dores agudas, neuralgia pós-herpética e complicações visuais, neurológicas ou viscerais (SAGUIL *et al.*, 2017).

Como alternativa, tratamentos utilizando formulações preparadas em farmácias de manipulação possuem um menor custo além de possibilitar a individualização das doses dependendo das condições fisiopatológicas do paciente (CORAZZA *et al.*, 2015; DUMOFF, 2018; SILVA *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, estudos sobre qualidade, segurança e eficácia de medicamentos manipulados têm embasado discussões a respeito do desempenho biofarmacêutico e farmacoterapêutico destes produtos (CORAZZA *et al.*, 2015; SCHELLEKENS *et al.*, 2017). É essencial a todo estabelecimento magistral assegurar a qualidade de seu portfólio de produtos de modo a garantir a eficácia terapêutica e minimizar os riscos para o paciente (SILVA *et al.*, 2018; NEUMANN *et al.*, 2017).

Neste contexto, a preparação de cápsulas magistrais contendo ACV é um desafio devido a restrições de escoamento em função da elevada coesividade do pó. Desta forma, os diferentes adjuvantes farmacêuticos utilizados nestas formulações devem ser cuidadosamente selecionados de modo a proporcionar uma boa fluidez do material e a garantir o desempenho biofarmacotécnico esperado (AULTON, TAYLOR, 2016).

A importância dos adjuvantes farmacêuticos na composição de medicamentos tem sido destacada, pois favorecem o procedimento de preparação, conferem o volume desejado e ampliam a estabilidade da formulação (NARANG *et al.*, 2017;

DARJI *et al.*, 2018). Assim, agentes ativadores de fluxo, desintegrantes, molhantes, diluentes, entre outros, exercem papéis fundamentais na otimização da biodisponibilidade oral de fármacos (HOAG, 2017).

Com base no exposto, este trabalho teve como objetivo selecionar excipientes capazes de melhorar as propriedades de fluxo do ACV em relação à preparação de cápsulas manipuladas contendo 400 mg do fármaco e de garantir a taxa de dissolução preconizada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

O aciclovir (ACV) lote 17D20-B050-017724 (Pharma Nostra, Anápolis, GO, Brasil) com teor de água igual a 4,9% foi utilizado neste estudo. O amidoglicolato de sódio (AGS) lote ASG01/12112 foi adquirido da empresa Henrifarma (São Paulo, SP, Brasil). A celulose microcristalina (MCC) lote 150310-S foi obtida da empresa da Impex (Novo Hamburgo, RS, Brasil). O dióxido de silício coloidal (DSC) lote 800888 foi obtido da Genix (Anápolis, GO, Brasil). A cápsula gelatinosa dura N°00 incolor lote 16C22-B047-003684 foi comprada da SM Empreendimentos Farmacêuticos (Embu das Artes, SP, Brasil). A hidroxipropil celulose (HPC) lote 176586 foi adquirida da Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, DE, EUA). O talco grau farmacêutico (TF) lote 1501040185 foi obtido da Pharma Nostra (Anápolis, GO, Brasil). O ácido acético glacial 99,7%, padrão analítico (P.A.), lote 28781-B foi adquirido da Alphatec (Curitiba, PR, Brasil). O ácido clorídrico 37%, P.A., lote 20621 foi obtido da Neon (Suzano, SP, Brasil). O ácido perclórico 70%, P.A., lote 0804022 foi obtido da Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil). As soluções de ácido clorídrico 0,1 mol/L e de ácido perclórico 0,1 mol/L SV foram preparadas de acordo com a Farmacopeia Brasileira – FB 6 (BRASIL, 2019a).

A água purificada foi proveniente do sistema por osmose reversa Gehaka® modelo OS10LXE (São Paulo, SP, Brasil). Os comprimidos genéricos contendo 400 mg de ACV lote BR100158 (Merck® S.A., Rio de Janeiro, RJ, Brasil) com prazo de validade de junho de 2020 foram adquiridos de drogaria localizada na cidade de Divinópolis, MG.

Doseamento do aciclovir

A determinação do teor do ACV no insumo farmacêutico ativo (IFA) foi feita por titulação em meio não aquoso conforme descrito na FB 6 (BRASIL, 2019b). Em resumo, dissolveram-se 150 mg da amostra em 60 mL de ácido acético glacial, titulou-se com ácido perclórico 0,1 M SV com fator de correção igual a 1,153896 (BRASIL, 2019a) e determinou-se o ponto final potenciométricamente utilizando um medidor de pH microprocessado Tecnopon® modelo MPA-210 (Piracicaba, SP, Brasil) configurado para medição em milivolts (mV) e equipado com eletrodo de cloreto de prata. O experimento foi realizado em triplicata, efetuando-se adicionalmente um ensaio em branco para aplicação das correções necessárias. Os dados obtidos foram plotados usando o Microsoft® Excel versão 2016, a partir dos quais foram aplicados os cálculos para obtenção da segunda derivada e determinação precisa do volume gasto de titulante em mililitros.

Composição dos excipientes

Foram preparadas oito (08) misturas constituídas por excipientes em diferentes porcentagens, em massa/massa, dos seguintes adjuvantes: dióxido de silício coloidal (DSC) como ativador de fluxo, amidoglicolato de sódio (AGS) como desintegrante, talco grau farmacêutico (TF) como deslizante e dois polímeros derivados de celulose, hidroxipropil celulose (HPC) e celulose microcristalina (MCC), como diluentes comumente disponíveis em

farmácias magistrais (Tabela 1). Por se tratarem de excipientes preparados para uso posterior, foram empregadas concentrações acima das usuais (ROWE *et al.*, 2012), com subseqüentes diluições ao serem homogeneizados com o fármaco dando origem ao preenchimento das cápsulas.

Tabela 1 – Composição percentual das misturas de excipientes propostas para a preparação de cápsulas contendo aciclovir.

Mistura pulvêrea	Substância adjuvante (% m/m)				
	DSC	AGS	TF	HPC	MCC
A	2,5	-	-	97,5	-
B	2,5	18,0	-	79,5	-
C	2,5	-	20,0	77,5	-
D	2,5	18,0	20,0	59,5	-
E	2,5	-	-	-	97,5
F	2,5	18,0	-	-	79,5
G	2,5	-	20,0	-	77,5
H	2,5	18,0	20,0	-	59,5

Legenda: DSC = dióxido de silício coloidal; AGS = amidoglicolato de sódio; TF = talco farmacêutico; HPC = hidroxipropil celulose; MCC = celulose microcristalina.

Foram pesados, individualmente, os componentes em balança analítica modelo FA2004C (Jugo®, Shangai, China). Procedeu-se à homogeneização dos pós com auxílio de gral e pistilo aplicando-se o método de diluição progressiva até obtenção de uma mistura aleatória (AULTON, TAYLOR, 2016). Em seguida, acondicionaram-se os excipientes individualmente em recipientes de polietileno de alta densidade (PEAD) opacos, que após identificação foram armazenados em temperatura ambiente (15 – 30 °C).

Determinação das propriedades de fluxo

Foram realizadas as determinações das propriedades de fluxo (n=10) do fármaco e das misturas pulveréas (vide Tabela 1), sendo elas: densidade das partículas (bruta e batida), fator

de Hausner (FH) e Índice de Carr (IC) conforme descrito por Amidon *et al.* (2017). Ressalta-se que a densidade bruta corresponde ao material escoado livremente e a densidade batida corresponde ao material submetido a um empacotamento menos poroso (AULTON, TAYLOR, 2016).

Quatro dentre as oito misturas de excipientes (50%) foram selecionadas considerando as propriedades de fluxo mais favoráveis ao escoamento do ACV nas cápsulas independentes do tipo de diluente usado. Dentre as características desejáveis priorizaram-se os valores de FH entre 1,19 – 1,25 e de IC entre 16 – 20% referentes à pós com fluxo apreciável, seguindo para valores de FH entre 1,26 – 1,34 e de IC entre 21 – 25% alusivos à pós com fluxo aceitável. Já valores de FH e de IC acima dos intervalos mencionados correspondem à classificação de pós com fluxo restrito a péssimo conforme a escala de fluxibilidade do item <1174> *Powder Flow* (USP 42, 2019).

Preparação das cápsulas

As cápsulas foram preparadas de acordo com o método de preenchimento volumétrico (SOUZA *et al.*, 2009) usando encapsuladora manual A00 Tepron® (São Paulo, SP, Brasil). Prepararam-se lotes de trinta unidades, em duplicata, constituídos por cápsulas N°00 contendo massa equivalente a 400 mg de ACV e cada um dos excipientes selecionados (misturas A, B, C e E). Denominaram-se as formulações como: A1, A2, B1, B2, C1, C2, E1 e E2.

A dose de 400 mg de ACV foi corrigida para 423,34 mg aplicando-se os seguintes fatores de correção: 1,007 (= 100/99,3) e 1,051 (= 100/100-4,9). A seguir, o Quadro 1 traz os cálculos usados para determinação do tamanho da cápsula por preenchimento volumétrico baseados na quantidade e nas propriedades de fluxo do ACV considerando o valor de 0,72 g/cm³ para a densidade batida obtida conforme descrito acima.

Quadro 1 – Determinação do tamanho da cápsula por preenchimento volumétrico com base na quantidade e nas propriedades de fluxo do aciclovir (ACV).

Volume (V) a ser ocupado por ACV	Tamanho da cápsula (capacidade volumétrica)	Conteúdo interno
$V \text{ (cm}^3\text{)} = \frac{\text{massa corrigida (g)}}{\text{densidade batida (g/cm}^3\text{)}}$ $V = \frac{0,42334^*}{0,72} = 0,59 \text{ cm}^3$	N° 00 (0,95 cm ³)	62% ACV 38% excipientes

*Equivalente a 400 mg de aciclovir.

Adicionalmente, prepararam-se cápsulas contendo massa equivalente a 400 mg de ACV sem excipientes (ACV puro). Em seguida, acondicionaram-se os lotes individualmente em recipientes de PEAD opacos acompanhados de sachê de sílica gel dessecante, que após identificação foram armazenados em temperatura ambiente (15 – 30 °C).

Determinação de peso

O teste de determinação de peso de cada lote de cápsulas duras obtidas pelo processo magistral (Formulações A1, A2, B1, B2, C1, C2, E1, E2 e ACV puro) foi realizado conforme descrito no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira – FNFB 2 (BRASIL, 2012). Em resumo, foram pesadas,

individualmente, 10 cápsulas manipuladas e, em seguida, determinado o peso médio. Nenhuma unidade testada pode apresentar desvio fora dos limites de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, além disso, o desvio padrão relativo (DPR) não deve ser superior a 4%. Para a determinação da variação do conteúdo teórico foram pesadas 20 cápsulas vazias e determinado o respectivo peso médio. Em seguida, o peso teórico foi determinado somando-se o peso médio das cápsulas vazias com aqueles correspondentes aos excipientes e ao ACV. Finalmente, a variação teórica de conteúdo das cápsulas foi estimada determinando a quantidade teórica mínima de pó e a quantidade teórica máxima de pó, de acordo com os extremos de pesos obtidos na pesagem das cápsulas. As quantidades teóricas, mínima e máxima, calculadas de conteúdo das cápsulas deverão estar contidas no intervalo de 90 a 110%.

Em paralelo, procedeu-se ao teste determinação de peso referente aos comprimidos de ACV ($n=20$) aplicando-se $\pm 5\%$ como limites de variação conforme descrito na FB 6 (BRASIL, 2019a).

Ensaio de dissolução

O teste de dissolução foi realizado em um dissolutor UDT-812GS, (Logan Instruments Corp., Somerset, NJ, EUA). Para a dissolução das cápsulas de ACV utilizou-se o aparato 1 (cestas) na velocidade de 100 rpm (USP 42, 2019); ao passo que para os comprimidos empregou-se o aparato 2 (pás) na velocidade de 50 rpm (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019). Em ambos os casos, utilizaram-se 900 mL de ácido clorídrico 0,1 mol/L, pH 1,0, mantidos à $37,0 \pm 0,5$ °C como meio de dissolução.

Primeiramente, determinou-se a taxa de dissolução ($n=6$) após 45 minutos das cápsulas provenientes das formulações A, B, C e E. Em seguida, realizou-se o perfil de dissolução ($n=12$) dos comprimidos de

ACV (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019) e das cápsulas das formulações E e ACV puro (USP 42, 2019). Neste caso, coletaram-se alíquotas de 5,0 mL após 10, 20, 30, 45 e 90 minutos do início do teste. O mesmo volume de meio foi repostado de modo a manter as condições *sink*. Após filtração em papel de filtro qualitativo, a quantidade de ACV dissolvida no meio de dissolução foi determinada por espectroscopia de absorção no ultravioleta (255 nm) usando um espectrofotômetro Nova Instruments®, modelo UV-Vis 1600 (Piracicaba, SP, Brasil). Curvas analíticas (4, 10, 15, 20 e 25 $\mu\text{g/mL}$) foram preparadas em triplicata usando HCl 0,1 mol/L como solvente, o qual também foi utilizado como branco (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019).

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando GraphPad Prism® v.5.0 (GraphPad Software Inc., CA, EUA) aplicando-se o teste t não pareado e considerando-se $p < 0,05$ como nível de significância.

Comparação do custo para o tratamento do HZ

Foi investigado o custo do tratamento oral do HZ considerando a aquisição de 90 unidades de ACV 400 mg (= 2 x 400 mg cinco vezes ao dia por nove dias) devido à apresentação do medicamento industrializado conter trinta comprimidos na embalagem.

Foram investigados os custos do medicamento genérico produzido por dois laboratórios farmacêuticos (G1 e G2). Em seguida, compararam-se os custos encontrados em relação ao medicamento manipulado na forma de cápsulas duras produzidas por estabelecimentos magistrais amostrados por conveniência e situados em diferentes cidades, como segue: Conselheiro Lafaiete-MG, Divinópolis-MG, Sete Lagoas-MG, Franca-SP, Bauru-SP e Ribeirão Preto-SP.

A pesquisa de preço, em R\$, foi realizada em outubro de 2019. Para este levantamento, consultaram-se dez (10) farmácias de manipulação e equivalentemente dez drogarias.

RESULTADOS

De acordo com as curvas de titulação (Figura 1A-C) pode-se verificar que o volume gasto de titulante foi de 5,4511 mL e que, após a aplicação do fator de correção do titulante, esse volume foi corrigido para 6,2900 mL. Cada mililitro de titulante corresponde a 22,52 mg de aciclovir (C₈H₁₁N₅O₃) (BRASIL, 2019b), deste modo, a massa calculada de ACV no IFA utilizado no estudo foi de 141,6508 mg. Considerando a tomada de amostra de 150 mg e a porcentagem de água igual a 4,9% (7,35 mg em 150 mg do IFA), o teor de ACV encontrado foi de 99,3% = $(141,6508 \times 100) / (150 - 7,35)$.

Os resultados referentes às propriedades de fluxo do ACV e das misturas de excipientes previamente preparadas são apresentados na Tabela 2. Pode-se verificar a necessidade de melhorar a fluidez do ACV em vista de sua elevada coesividade (FH=1,64) considerando que valores de FH superiores a 1,33 correspondem a pós com dificuldade de escoamento (AULTON, TAYLOR, 2016).

Comparando-se as propriedades de fluxo das misturas de excipientes A (DSC+HPC) versus E (DSC+MCC), B (DSC+AGS+HPC) versus F (DSC+AGS+MCC), C (DSC+TF+HPC) versus G (DSC+TF+MCC) e D (DSC+AGS+TF+HPC) versus H (DSC+AGS+TF+MCC), verificou-se que os pós contendo o polímero MCC (E, F, G e H) exibiram valores de FH e IC mais elevados, sugerindo que as misturas pulveréas contendo o polímero HPC (A, B, C, e D) poderiam ser mais favoráveis ao escoamento do fármaco em questão (Tabela 2).

Tabela 2 – Propriedades de fluxo do aciclovir e das misturas de excipientes (A – H) propostos para encapsulamento.

Pó	Parâmetros analisados			
	Densidade bruta (g/cm ³)	Densidade batida (g/cm ³)	FH (-)	IC (%)
Aciclovir	0,44	0,72	1,64	39
Mistura A	0,47	0,57	1,21	17
Mistura B	0,47	0,60	1,28	22
Mistura C	0,48	0,62	1,29	23
Mistura D	0,45	0,61	1,35	26
Mistura E	0,43	0,54	1,26	20
Mistura F	0,41	0,56	1,37	27
Mistura G	0,42	0,55	1,31	24
Mistura H	0,43	0,59	1,37	27

Dados expressos como média aritmética dos valores obtidos (n=10).

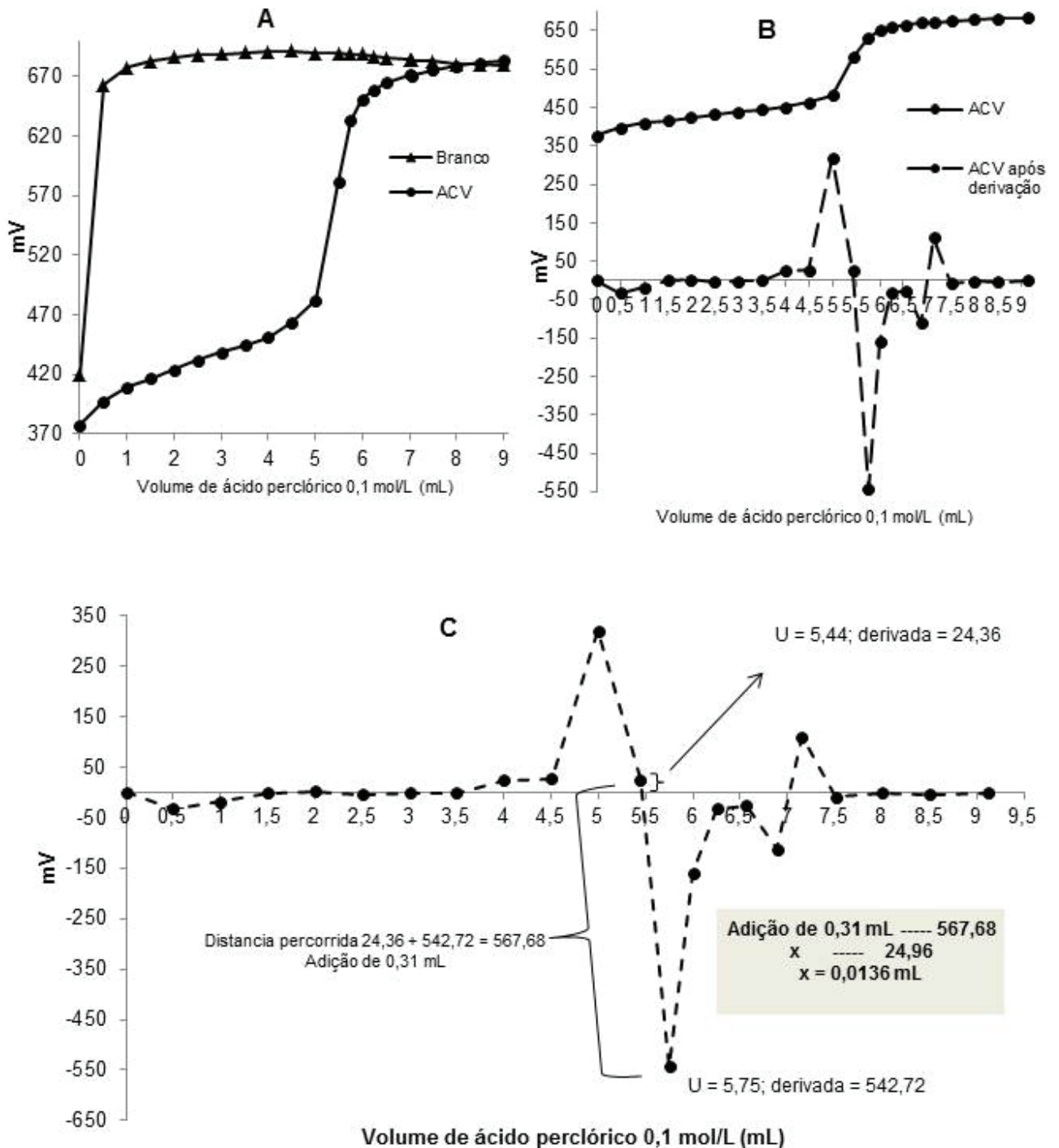


Figura 1 – Curva de titulação do aciclovir (ACV) em meio não aquoso, sendo A: Volume gasto de titulante (HClO₄ 0,1 mol/L); B: Aplicação da segunda derivada para determinação da quantidade de ACV em mg; C: Cálculos do volume gasto de titulante a partir da segunda derivada.

Os excipientes constituídos por DSC e polímeros derivados de celulose, neste caso HPC e MCC, sendo respectivamente as misturas A (DSC+HPC) e E (DSC+MCC), apresentaram os menores valores de FH e IC em relação às demais associações (Tabela 2). Isto indica que a presença de AGS ou de TF, nas concentrações empregadas, poderia dificultar o encapsulamento do aciclovir, principalmente quando estes excipientes encontravam-se associados como no caso das misturas D (DSC+AGS+TF+HPC) e H (DSC+AGS+TF+MCC).

Os cálculos para determinação do tamanho da cápsula a ser usada baseado nas propriedades de fluxo e na dose corrigida de ACV (Quadro 1) também foram realizados empregando-se a cápsula N°0 (0,68 cm³). Neste caso, o conteúdo interno seria de 87% de ACV e 13% de excipientes. Tais valores sugerem que o escoamento do material pulveroso não seria melhorado suficientemente para garantir fluidez adequada dos pós durante o processo de preenchimento da cápsula devido a elevada coesividade do ACV (OSORIO, MUZZIO, 2013). Desta maneira, o preenchimento de cápsulas N°00 foi assertivo (Quadro 1) e a quantidade dos excipientes selecionados foi determinada, em g, a partir das respectivas densidades batidas (Tabela 2) multiplicadas pelo volume disponível da cápsula, ou seja, 38% x 0,95 cm³ = 0,36 cm³.

Após a preparação das cápsulas, realizou-se a determinação de peso referente a cada lote bem como do medicamento genérico. Todas as formulações apresentaram resultados satisfatórios (Tabela 3).

A Figura 2 mostra a taxa de dissolução do ACV após 45 minutos a partir de cápsulas manipuladas utilizando-se os excipientes selecionados (mistura de pós A, B, C e E) com base nas propriedades de fluxo mais favoráveis (Tabela 2). Nota-se que embora

todos os lotes tenham sido aprovados no critério físico relacionado ao peso (Tabela 3), apenas os lotes contendo a mistura E (DSC+MCC) exibiram porcentagem de fármaco dissolvido acima do valor de tolerância preconizado (Q = 75% + 5%) (USP 42, 2019).

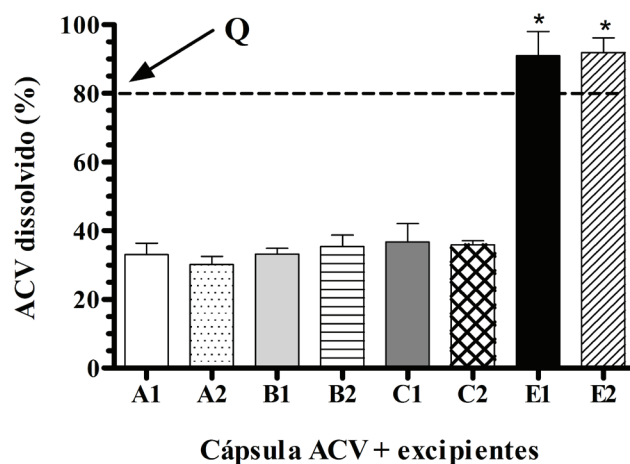


Figura 2 – Taxa de dissolução (n=6) do aciclovir (ACV) após 45 minutos em HCl 0,1 mol/L a partir de cápsulas preparadas com diferentes misturas de excipientes, sendo A (DSC+HPC), B (DSC+AGS+HPC), C (DSC+TF+HPC) e E (DSC+MCC). Tolerância (Q) de 75% + 5% (USP 42, 2019). *p<0,001 em relação às demais formulações.

Os perfis de dissolução do ACV a partir de diferentes formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são apresentados na Figura 3. Os comprimidos de ACV apresentaram percentual de dissolução de aproximadamente 100% após 10 minutos (Figura 3A). Por outro lado, a Figura 3B mostra que as cápsulas de ACV preparadas com os excipientes DSC e MCC (formulação E) exibiram % de fármaco dissolvido significativamente maior (p<0,001) em relação às cápsulas contendo apenas o IFA (ACV puro), as quais não alcançaram o valor de tolerância (Q) preconizado para esta forma farmacêutica (USP 42, 2019). Tais resultados evidenciam o efeito e a importância dos excipientes no comportamento biofarmacêutico do ACV.

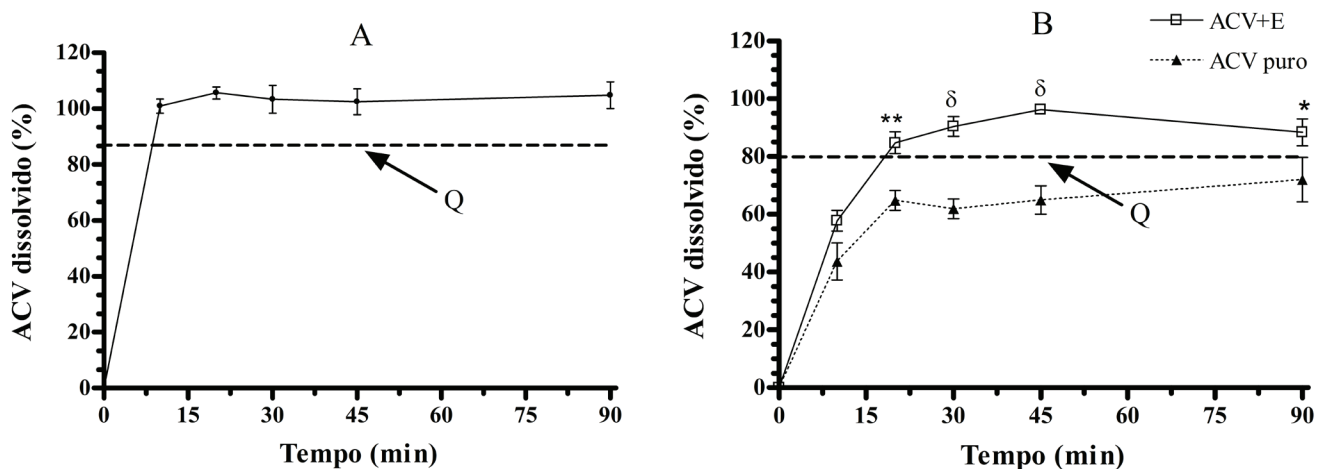


Figura 3 – Perfil de dissolução (n=12) do aciclovir (ACV) a partir de diferentes formas farmacêuticas sólidas orais, sendo A: Comprimidos genéricos submetidos à rotação de 50 rpm usando pás, tolerância (Q) após 45 minutos de 80% + 5% (BRASIL 2019b; USP 42, 2019); B: Cápsulas manipuladas contendo a mistura de excipientes E (DSC+MCC como “ACV+E”) e cápsulas manipuladas sem excipientes (ACV puro), submetidas à rotação de 100 rpm usando cestas, Q após 45 minutos de 75% + 5% (USP 42, 2019). *p<0,05; **p<0,01; δp<0,001.

Tabela 3 – Valores encontrados na determinação de peso de formas farmacêuticas sólidas orais contendo aciclovir.

Amostra	Critérios analisados			
	Peso (mg)	Limite de variação (mg)	DPR (%)	VCT (%)
Comprimidos (n=20)	546,46 ± 4,23	519,13 – 573,78	0,77	*
Formulações de cápsulas				
A1	731,59 ± 9,60	676,72 – 786,46	1,31	96,36 – 102,84
A2	732,08 ± 10,66	677,17 – 786,97	1,46	97,41 – 103,35
B1	755,69 ± 11,62	699,01 – 812,37	1,54	96,88 – 102,36
B2	756,28 ± 13,22	699,56 – 813,00	1,75	95,82 – 102,83
C1	762,06 ± 11,47	704,90 – 819,21	1,50	96,80 – 102,81
C2	760,48 ± 20,85	703,44 – 817,52	2,74	91,51 – 103,08
E1	730,90 ± 8,46	676,08 – 785,72	1,16	97,91 – 103,09
E2	730,73 ± 12,19	675,92 – 785,53	1,67	95,34 – 102,87
ACV puro	520,48 ± 11,12	481,44 – 559,52	2,14	94,64 – 103,94

Legenda: DPR = desvio padrão relativo, VCT = variação do conteúdo teórico mínimo e máximo. Resultados de peso (mg) foram expressos como a média aritmética dos valores (n=10) e desvio padrão (± DP). *Não se aplica.

Por fim, a pesquisa de preços para o tratamento do HZ revelou que a aquisição de 90 comprimidos de medicamentos genéricos contendo 400 mg de ACV produzidos por dois laboratórios (G1 e G2) apresentou a seguinte variação de preço (n=10): R\$ 232,28 ± 94,10 (G1) e R\$ 215,04 ± 108,90 (G2). No mesmo período, o custo do tratamento utilizando 90 cápsulas contendo 400 mg de ACV produzidas por farmácias magistrais foi cerca de 40% menor (R\$ 140,36 ± 20,00; n=10).

DISCUSSÃO

As formas farmacêuticas preparadas na farmácia de manipulação devem apresentar qualidade suficiente para garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente (ALLEN *et al.*, 2020). Estes elementos exigem a implementação de práticas de controle de qualidade durante todo o processo de produção, o que envolve as etapas desde a aquisição dos insumos farmacêuticos até a obtenção do produto final (SILVA *et al.*, 2018).

O ACV usado no presente trabalho exibiu teor de pureza de 99,3% (Figura 1). Este valor está de acordo com os limites especificados nos compêndios oficiais descritos entre 98,0% e 101,0% de C₈H₁₁N₅O₃ em relação à substância anidra (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019).

Além da pureza química, os excipientes e fármacos utilizados no preparo de FFSO devem ser caracterizados em termos de suas propriedades físicas como densidade e características de escoamento. Tais propriedades são essenciais para a escolha dos excipientes e das proporções a serem utilizadas na formulação, bem como, na determinação dos pesos teóricos das substâncias adjuvantes e fármacos (SUNKARA, CAPECE, 2018).

No caso específico da fórmula estudada neste trabalho, o ACV constitui o principal ingrediente

utilizado, representando cerca de 62% do volume total da cápsula (Quadro 1). Devido a seu baixo fluxo de escoamento (Tabela 2) é fundamental o emprego de adjuvantes capazes de proporcionar uma adequada fluidez à mistura de pós a fim de garantir uma homogeneidade de peso e uniformidade de dose em cada unidade farmacêutica.

Sabe-se, contudo que a escolha dos excipientes e suas concentrações desempenham um papel fundamental em relação ao processo biofarmacêutico de FFSO de liberação imediata, tais como comprimidos e cápsulas (KUBBINGA *et al.*, 2014), que contam com poucos excipientes destinados à compressão direta, fato que pode ser atribuído às propriedades de fluxo de pós utilizados com esta finalidade (GULSUN *et al.*, 2017). Analogamente, o preenchimento de cápsulas duras deve ser realizado utilizando misturas de fármaco e excipientes que também apresentem bom escoamento (OSORIO, MUZZIO, 2013; FAULHAMMER *et al.*, 2020), onde a MCC destaca-se por exibir tal característica em função de sua estrutura granular (GULSUN *et al.*, 2017).

A lactose, por sua vez, é um diluente hidrofílico amplamente empregado em FFSO por auxiliar a dissolução de fármacos com baixa solubilidade e devido ao seu bom escoamento (KUBBINGA *et al.*, 2014; FAULHAMMER *et al.*, 2020). Entretanto, resultados de análise térmica e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa revelaram que a mistura física deste excipiente com ACV leva a formação da reação de Maillard e degradação química do fármaco (BHARATE *et al.*, 2010).

No presente trabalho, as misturas pulveréas denominadas A (DSC+HPC), B (DSC+AGS+HPC), C (DSC+TF+HPC) e E (DSC+MCC) correspondem a 50% dos excipientes propostos e apresentaram os menores valores de FH e IC (Tabela 2) em

conformidade com os intervalos sugeridos para garantir um adequado escoamento de pós (HOAG, 2017; USP 42, 2019), sendo, portanto, selecionadas para compor as cápsulas de ACV submetidas à dissolução. No entanto, nota-se que apenas a mistura E apresenta MCC como diluente, ao passo que as demais contam com HPC.

Esses polímeros foram estudados em formulações de comprimidos de desintegração oral preparadas com diferentes proporções de MCC e HPC (1:9 e 1:4). Ambas as misturas foram avaliadas quanto às propriedades de fluxo como indicativos de boa compressibilidade. Os autores relataram valores de FH e IC mais baixos para a formulação contendo mais HPC (1:9) em relação à formulação contendo menos HPC (1:4) evidenciando que o escoamento dos pós pode ser influenciado favoravelmente quanto maior a concentração de HPC, mencionada no estudo entre 5 e 25% (GULSUN *et al.*, 2017).

A propósito, Oliveira *et al.* (2013) produziram FFSO constituídas por extrato seco de soja, um fármaco de elevada coesividade (FH=1,75). No referido trabalho, vários excipientes, dentre eles DSC, lactose, fosfato dicálcico, dodecil sulfato de sódio (SDS), croscarmelose sódica (CROS) e crospovidona, foram propostos a fim de melhorar as características de fluxo do material pulveroso. Após tal avaliação concluíram que a presença de SDS e CROS resultou em melhor fluxibilidade.

Outra estratégia para melhorar o escoamento de pós envolve a adição de agentes deslizantes, como por exemplo, o TF geralmente usado de 1 – 10% (SUNKARA, CAPECE, 2018; HOAG, 2017; ROWE *et al.*, 2012). No presente trabalho, as misturas C (DSC+TF+HPC), D (DSC+AGS+TF+HPC), G (DSC+TF+MCC) e H (DSC+AGS+TF+MCC) apresentavam 20% de TF com o propósito de alcançar a concentração final de 7,6% após

homogeneização com ACV e assim reduzir as forças coesivas das partículas destinadas ao encapsulamento (FLORENCE, ATTWOOD, 2016). Contudo, a concentração utilizada deste insumo na mistura D (DSC+AGS+TF+HPC) e na mistura H (DSC+AGS+TF+MCC) conferiu valores de FH e IC referentes à pós com fluxo restrito (Tabela 2), cujas características mostraram-se prejudicadas pela presença de AGS, provavelmente, devido a um excesso de partículas finas, fato que pode aumentar o atrito entre os pós e resultar no comportamento encontrado (AULTON, TAYLOR, 2016).

Todas as formulações (Tabela 3) cumpriram com os critérios de aprovação para o teste de determinação de peso para cápsulas obtidas pelo processo magistral (BRASIL, 2012). Isto se deve, provavelmente, à seleção de excipientes com melhor fluidez para homogeneização com ACV bem como do tamanho da cápsula utilizada (Nº00) constituída por ~62% ACV e ~38% excipientes. É imprescindível mencionar que as características de escoamento dos pós têm impacto na uniformidade de peso do produto obtido e que a melhoria da fluidez pode ser atribuída à redução da coesão interparticular (OSORIO, MUZZIO, 2013; KUNNATH *et al.*, 2018; SUNKARA, CAPECE, 2018). Em paralelo, os comprimidos de ACV do medicamento genérico também cumpriram os requisitos do teste da FB 6 (BRASIL, 2019a).

Estudos anteriores demonstraram que mais de 30% dos lotes de cápsulas manipuladas submetidos a testes de controle de qualidade apresentaram resultados insatisfatórios em relação aos critérios de peso, demonstrando que este é um parâmetro crítico de produção (CORAZZA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018). Destaca-se, portanto novamente a importância da avaliação das propriedades de fluxo de escoamento dos pós durante o desenvolvimento farmacotécnico de sólidos orais (OSORIO, MUZZIO, 2013; SUNKARA, CAPECE, 2018).

Em adição, o ACV é considerado um fármaco de classe 3 de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, sua absorção é limitada pela permeabilidade intestinal (REDDY *et al.*, 2017). Entretanto, excipientes normalmente utilizados em formas farmacêuticas de uso oral têm potencial de modular a biodisponibilidade de fármacos desta classe, pois podem afetar a permeabilidade e a motilidade intestinal, a estabilidade, o metabolismo e a dissolução (ZARMPPI *et al.*, 2017).

Um estudo in vivo envolvendo o efeito de quatorze excipientes sobre o desempenho de cápsulas contendo ACV demonstrou que, em elevadas proporções, doze destes insumos (amido de milho, SDS, AGS, DSC, CROS, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico, amido pré-gelatinizado, lactose, crospovidona e ácido esteárico) não influenciaram na absorção oral do fármaco nas quantidades estudadas. Contudo, a MCC e a hidroxipropil metilcelulose (HPMC) foram capazes de reduzir a biodisponibilidade oral devido à concentração empregada (VAITHIANATHAN *et al.*, 2016). O comprometimento das características biofarmacêuticas do ACV em função do tipo e proporção dos excipientes utilizados na formulação pode resultar em falha terapêutica e aumento de risco de resistência ao vírus.

Em FFSO, vários recursos podem ser adotados para melhorar a dissolução de fármacos com baixa solubilidade compreendendo desde a incorporação de excipientes funcionais a técnicas como preparação de dispersões sólidas e micronização de partículas. Exemplos de excipientes que podem aumentar a solubilidade de um IFA e, conseqüentemente, a taxa de dissolução incluem ciclodextrinas, desintegrantes, corretivos de pH, polímeros naturais, tensoativos, lipídeos e açúcares (BHARATE *et al.*, 2010).

Desintegrantes como a crospovidona, a CROS e o AGS são empregados com a finalidade de aumentar a pressão hidrostática e promover a desintegração de FFSO (ROJAS *et al.*, 2012), sendo o último usualmente utilizado de 4 – 8% (ROWE *et al.*, 2012).

No presente trabalho, as misturas B (DSC+AGS+HPC), D (DSC+AGS+TF+HPC), F (DSC+AGS+MCC) e H (DSC+AGS+TF+MCC) apresentavam 18% de AGS com o propósito de alcançar a concentração final de 6,8% após homogeneização com ACV e assim auxiliar na desintegração do material encapsulado. Destas, apenas a mistura B apresentou características de escoamento apropriadas sendo selecionada para o encapsulamento.

Não obstante a isto, a taxa de dissolução encontrada para a formulação B foi de aproximadamente 40% (Figura 2), assim como nas demais formulações (A e C) em que a HPC foi adicionada. Compreende-se que embora este polímero possa melhorar as características de escoamento de misturas pulveréas (GULSUN *et al.*, 2017), sua presença comprometeu a taxa de dissolução do ACV a partir das cápsulas estudadas no presente trabalho. Este fato pode ser justificado pela formação de uma barreira viscosa ao redor das partículas do fármaco após exposição ao fluido gastrointestinal, neste caso o HCl 0,1 mol/L usado como meio de dissolução (USP 42, 2019) e, conseqüentemente, interferir na % dissolvida do fármaco para o meio de absorção (THOMPSON, DAVIDOW, 2013).

Somente as cápsulas contendo ACV e mistura E (DSC+MCC) alcançaram a taxa de dissolução preconizada (Figura 2). Nesta formulação específica, a quantidade pesada da mistura de excipientes foi de 194,4 mg, sendo constituída por 2,5% m/m de DSC e 97,5% m/m de MCC (Tabela 1), a qual corresponde às concentrações efetivas de 0,95% de DSC e 37,05% de MCC após homogeneização com

ACV por unidade farmacêutica.

O DSC é um agente adsorvente e ativador de fluxo capaz de aderir às partículas modificando as características de superfície e levando à diminuição da coesão interparticular (SUNKARA, CAPECE, 2018). Deste modo, associado à MCC, um diluente insolúvel (ROWE *et al.*, 2012), proporcionaram porosidade apropriada às partículas de ACV e favoreceram a penetração de água na mistura pulveréa empacotada, promovendo, portanto a dissolução apropriada do fármaco no meio de dissolução especificado na literatura conforme observado na Figura 2 e na Figura 3B (USP 42, 2019; ZARMPI *et al.*, 2017).

Sabe-se que o medicamento genérico utilizado neste estudo contém na formulação MCC, AGS, povidona, estearato de magnésio e óxido de ferro vermelho, que correspondem respectivamente as categorias funcionais de diluente, desintegrante, aglutinante (por via úmida), lubrificante e corante (ROWE *et al.*, 2012). Esta forma farmacêutica, por sua vez, exibiu 100% de ACV dissolvido em 10 minutos evidenciando que a sua composição favoreceu rapidamente a desintegração do material compactado (Figura 3A).

Os resultados da Figura 2 e da Figura 3B demonstraram a influência dos excipientes na velocidade e extensão da dissolução de cápsulas manipuladas de ACV, bem como, a importância da realização de estudos de pré-formulação visando a melhoria nas propriedades de fluxo deste fármaco.

Por fim, os dados relacionados ao custo do tratamento do HZ a partir da aquisição de cápsulas manipuladas de ACV demonstraram que esta é uma opção viável ao paciente, ratificando a necessidade de estudos que contemplem discussões acerca dos desafios técnicos sobre

pós com fluxo restrito aliado ao cumprimento da dissolução como requisito farmacopeico.

CONCLUSÃO

Sugere-se que o processo de produção magistral de cápsulas de ACV 400 mg seja realizado utilizando invólucros de tamanho N°00 (0,95 cm³) preenchidos uniformemente com aproximadamente 190 mg de uma mistura de excipientes preparada previamente com DSC e MCC (2,5:97,5) a fim de auxiliar o escoamento do fármaco, promover uniformidade de peso apropriada e dissolução conforme preconizado na literatura com o intuito de promover uma terapia antiviral efetiva. Recomenda-se fortemente que sejam realizados mais estudos neste sentido, visto que alterações nas concentrações dos excipientes podem impactar em características de fluxo diferenciadas e na % de ACV dissolvido.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Professor Frank Pereira de Andrade (UFSJ) pela colaboração na realização dos cálculos da segunda derivada; à Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UFSJ através do Programa Institucional de Iniciação Científica modalidade PIIC/UFSJ N° 17734 e ao apoio técnico da Farmácia Renato Sérgio de Faria Ltda; a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento parcial do projeto - Código: 001.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ALLEN, W.C.; GREESON, N.M.; MIXON, W. Safety standards in pharmaceutical compounding, Part 3: Fire safety. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 24, n. 6, p. 451-458, 2020.

AMIDON, G.E.; MEYER, P.J.; MUDIE, D.M. Particle, powder, and compact characterization. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; YU, L.; MANTRI, R.V. (eds.). **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice**. 2ª ed. Cambridge: Academic Press, 2017. p.271-293.

ARNAL, J.; GONZALEZ-ALVAREZ, I.; BERMEJO, M.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 12, p. 5061-5073, 2008. doi: 10.1002/jps.21392.

AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M.G. **Aulton: Delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BHARATE, S.S.; BHARATE, S.B.; BAJAJ, A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v. 1, n. 3, p. 3-26, 2010.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Volume I. 6ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Volume II. 6ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b.

BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2ª ed. rev. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012.

CORAZZA, F.G.; MARKMAN, B.E.O.; ROSA, P.C.P. Physicochemical quality evaluation of amoxicillin capsules produced in compounding pharmacies at Diadema, São Paulo, Brazil. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 5, n. 12, p. 29-34, 2015. doi: 10.7324/JAPS.2015.501205.

DARJI, M.A.; LALGE, R.M.; MARATHE, S.P.; MULAY, T.D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A. et al. Excipient stability in oral solid dosage forms: A review. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 1, p. 12-26, 2018. doi: 10.1208/s12249-017-0864-4.

DUMOFF, A. Food and Drug Administration restrictions on drug compounding: Needed medications are going to disappear: A call for intervention. **Integrative medicine (Encinitas, Calif.)**, v. 17, n. 3, p. 22-28, 2018.

FAN, S.; STOJANOVIC, D.; MALVANKAR-MEHTA, M.S.; HUTNIK, C. Treatment of herpes zoster ophthalmicus: a systematic review and **Canadian cost-comparison**. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 53, n. 2, p. 117-123, 2018. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.08.005.

FAULHAMMER, E.; KRUISZ, J.; SCHEIBELHOFER, O.; REHRL, J.; WITSCHNIGG, A.; KHINAST, J.G. Filling of lactose-based formulations in a tamping-pin capsule filler. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 46, n. 5, p. 775-787, 2020. doi: 10.1080/03639045.2020.1753063.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical principles of pharmacy: In manufacture, formulation and clinical use**. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press, 2016.

GARCÍA-GONZÁLEZ, A.I.; ROSAS-CARRASCO, O. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: particularities in prevention, diagnosis, and treatment. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 153, n. 1, p. 92-101, 2017.

GULSUN, T.; OZTURK, N.; KAYNAK, M.S.; VURAL, I.; SAHIN, S. Preparation and evaluation of furosemide containing orally disintegrating tablets by direct compression. **Pharmazie**, v. 72, n. 7, p. 389-394, 2017. doi: 10.1691/ph.2017.6149.

HOAG, S.W. Capsules dosage form: Formulation and manufacturing considerations. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; YU, L.; MANTRI, R.V. (eds.). **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice**. 2ª ed. Cambridge: Academic Press, 2017. p.723-747.

HOSHI, S.L.; KONDO, M.; OKUBO, I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. **Vaccine**, v. 35, n. 24, p. 3264-3271, 2017. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.046.

KOSHY, E.; MENGTING, L.; KUMAR, H.; JIANBO, W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 84, n. 3, p. 251-262, 2018. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1021_16.

KUBBINGA, M.; MOGHANI, L.; LANGGUTH, P. Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical**

Sciences, v. 61, n. 1, p. 27-31, 2014. doi: 10.1016/j.ejps.2014.03.008.

KUNNATH, K.; HUANG, Z.; CHEN, L.; ZHENG, K.; DAVÉ, R. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 543, n. 1-2, p. 288-299, 2018. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.002.

NARANG, A.S.; MANTRI, R.V.; RAGHAVAN, K.S. Excipient compatibility and functionality. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; YU, L.; MANTRI, R.V. (eds.). **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice**. 2^a ed. Cambridge: Academic Press, 2017. p.151-176.

NEUMANN, U.; BURAU, D.; SPIELMANN, S.; WHITAKER, M.J.; ROSS, R.J.; KLOFT, C. et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *European Journal of Endocrinology*, v. 177, n. 2, p. 239-242, 2017. doi: 10.1530/EJE-17-0248.

OLIVEIRA, S.R.; TAVEIRA, S.F.; MARRETO, R.N.; VALADARES, M.C.; DINIZ, D.G.A.; LIMA, E.M. Preparation and characterization of solid oral dosage forms containing soy isoflavones. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 23, n. 1, p. 175-182, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000007>.

OSORIO, J.G.; MUZZIO F.J. Effects of powder flow properties on capsule filling weight uniformity. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 39, n. 9, p. 1464-1475, 2013. doi: 10.3109/03639045.2012.728227.

PAUL, S.; KUMAR, A.; YEDURKAR, P.; SAWANT, K. Design and development of multiple emulsion for enhancement of oral bioavailability of acyclovir. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 39, n. 11, p. 1809-1817, 2013. doi: 10.3109/03639045.2012.738682.

PIRET, J.; BOIVIN, G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 29, n. 6, p. 654-662, 2016. doi: 10.1097/QCO.0000000000000288.

REDDY, N.H.; PATNALA, S.; KANFER, I. Investigation of biowaivers for immediate release formulations

containing BCS III drugs, acyclovir, atenolol, and ciprofloxacin hydrochloride, using dissolution testing. *AAPS PharmSciTech*, v. 18, n. 2, p. 424-431, 2017. doi: 10.1208/s12249-016-0520-4.

ROJAS, J.; GUISAO, S.; RUGE, V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. *AAPS PharmSciTech*, v. 13, n. 4, p. 1054-1062, 2012. doi: 10.1208/s12249-012-9835-y.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S.C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 7^a ed. London: Pharmaceutical Press, 2012.

SAGUIL, A.; KANE, S.; MERCADO, M.; LAUTERS, R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. *American Family Physician*, v. 96, n. 10, p. 656-663, 2017.

SCHELLEKENS, H.; ALDOSARI, M.; TALSMA, H.; MASTROBATTISTA, E. Making individualized drugs a reality. *Nature Biotechnology*, v. 35, n. 6, p. 507-513, 2017. doi: 10.1038/nbt.3888.

SHIN, S.; KIM, T.H.; JEONG, S.W.; CHUNG, S.E.; LEE, D.Y.; KIM, D.H. et al. Development of a gastroretentive delivery system for acyclovir by 3D printing technology and its in vivo pharmacokinetic evaluation in Beagle dogs. *PLOS ONE*, v. 14, n. 5, p. 1-17, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0216875.

SILVA, C.M.L.; LIMA, B.S.; CRUZ, E.S.; MATOS, I.G.; ANDRADE, V.M.; CARVALHO, Y.M.B.G. et al. Evaluation of the quality of losartan potassic capsules manipulated in Lagarto-SE. *Scientia Plena*, v. 14, n. 7, p. 1-8, 2018. doi: 10.14808/sci.plena.2018.074501

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S. Development of specific excipient for compounded nifedipine capsules. Part I. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 30, n. 3, p. 257-261, 2009.

SUNKARA, D.; CAPECE, M. Influence of material properties on the effectiveness of glidants used to improve the flowability of cohesive pharmaceutical powders. *AAPS PharmSciTech*, v. 19, n. 4, p. 1920-1930, 2018. doi: 10.1208/s12249-018-1006-3.

THOMPSON, J.E.; DAVIDOW, L.W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

USAMI, E.; KIMURA, M.; IWAI, M.; TERAMACHI, H.; YOSHIMURA, T. Prophylactic efficacy against herpes zoster and costs difference between acyclovir and valaciclovir in hematological patients. **In Vivo**, v. 30, n. 5, p. 701-705, 2016.

USP 42: **The United States Pharmacopeia**; NF 37: **The National Formulary**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2019.

VAITHIANATHAN, S.; HAIDAR, S.H.; ZHANG, X.; JIANG, W.; AVON, C.; DOWLING, T.C. et al. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceutics classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 105, n. 2, p. 996-1005, 2016. doi: 10.1002/jps.24643.

ZARMP, P.; FLANAGAN, T.; MEEHAN, E.; MANN, J.; FOTAKI, N. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 111, p. 1-15, 2017. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.004.