

ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE ACICLOVIR EMPREGANDO NANOMATERIAIS CERÂMICO DO TIPO PSEUDOBOEMITA

Jéssica Maiara Leme Sousa (IC) e Prof. Dr. Antônio Hortência Munhoz Junior (Orientador)

Apoio: PIBIC CNPq

RESUMO

Estudos mostram que nanomateriais cerâmicos estão sendo utilizados para a liberação controlada de fármacos. Esse sistema é chamado de Drug Delivery System que tem como objetivo administrar medicamentos, tendo como referência a abordagem, formulação e tecnologia, para transportar um composto farmacêutico no corpo durante um tempo desejada, com base em nanomateriais, para alcançar, com segurança, o efeito terapêutico apropriado, mantendo a concentração favorável e a velocidade de liberação. O intuito deste trabalho é compreender a liberação controlada do aciclovir utilizando nanomateriais cerâmicos, do tipo pseudoboemita, sendo obtida por precipitação e polimerização inorgânica, avaliando entre as sínteses a mais adequada a ser aplicada para a liberação do fármaco, sendo determinado por absorção e dessorção, realizado pela técnica de Espectrofotometria UV-Vis, e verificando a eficiência da utilização do nanomaterial. Seriam praticados ensaios “*in vivo*” para a certificação do efeito da adição da pseudoboemita com o fármaco, se foi ou não acessível para melhorar o medicamento e por consequência manter a sua naturalidade. Podendo concluir que o uso da pseudoboemita foi fundamental para a liberação controlada do fármaco, em relação ao tempo, e verificar nos ensaios “*in vivo*” que a concentração do fármaco aciclovir apresentou-se menor com a pseudoboemita. Os resultados foram obtidos através de artigos mais recentes.

Palavras-chave: Aciclovir, Pseudoboemita, Sistema de Liberação de Fármaco (SLF), Nanomateriais Cerâmicos.

ABSTRACT

Studies show that ceramic nanomaterials are used for the controlled drug control. This system is called the Drug Delivery System, which aims to administer medications, using the approach as a reference, to consume a pharmaceutical compound in the body for a desired time, based on nanomaterials, to safely achieve the appropriate therapeutic effect, maintaining the favorable concentration and speed of release. The intuition of this work is to understand the controlled release of acyclovir using ceramic nanomaterials, of the pseudoboemite type, obtaining by inorganic gain and polymerization, evaluating among the syntheses the most suitable to be applied for the release of the drug, being by and by desorption, performed by UV-Vis Spectrophotometry, and verifying the efficiency of the use of the nanomaterial. “*In vivo*”

tests would be carried out to certify the effect of adding pseudoboemite with the drug, whether or not it was accessible to improve the medication and consequently maintain its naturalness. It can be concluded that the use of pseudoboemite was fundamental for the controlled release of the drug, in relation to time, and it was verified in the “*in vivo*” trials that the concentration of the acyclovir drug was lower with a pseudoboemite. The results obtained through more recent articles.

Keywords: Acyclovir, Pseudoboehmite, Drug Delivery System (DDS), Ceramic Nanomaterials

1. INTRODUÇÃO

O aciclovir, denominado 9-[(2-hidro-xietoxi)metil]-9H-guarina, é um fármaco análogo nucleosídeo sintético com atividade antiviral “*in vitro*” e “*in vivo*”, agindo como um inibidor seletivo de replicação viral. É classificado como um dos agentes antivirais mais eficaz e seletivo contra os vírus da família herpesvírus, incluindo vírus Herpes Simplex (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella Zoster* (VVZ); vírus *Epstein Barr* (VEB), *Citomegalovirus* (CMV) e Herpesvírus Humano 6 (HHV-6). O uso deste medicamento pode ser tanto tratado na pele como na mucosa. Sua solubilidade é relativamente baixa e pode desencadear quadro de insuficiência renal aguda (IRA) após doses elevadas ou preparações endovenosas rápidas.

O Drug Delivery System (DDS) ou Sistema de Liberação de Fármaco (SLF) é um sistema de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentando a concentração plasmática e controlando a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos. Desta forma, alterações cíclicas na concentração são eliminadas e a disponibilidade biológica do fármaco é aumentada. Também, é possível a redução de toxicidade, supressão de reações adversas e diminuição do número de doses administradas, diariamente. Além de apresentar a liberação modificada do fármaco, a fabricação dos SLF's, requer, muitas vezes, o emprego de equipamentos, processos e componentes específicos. Neste trabalho experimental utilizou-se pseudoboemita, um oxihidróxido de alumínio para liberação de aciclovir. Os dados mostram que o aciclovir foi incorporado a pseudoboemita e, provavelmente, está ligado a grupos hidroxila da superfície da cerâmica.

A administração de um medicamento com a concentração do fármaco inadequada pode causar falhas terapêutica, e uma alta dosagem poderá gerar intoxicação, de modo que comprometa com a saúde do paciente. Desta forma, é de extrema importância que o medicamento siga todos os regulamentos de qualidade, durante e após o processo de produção, até o término do seu prazo de validade (SANTOS, M. C. *et al.*, 2016).

A eliminação deste medicamento (aciclovir) ocorre por filtração tubular (quando o sangue passa pelo rim, e a excreção ocorre quando a urina é eliminada do corpo, através da micção). Como o aciclovir é, relativamente, insolúvel na urina, a rápida injeção intravenosa pode contribuir para a precipitação intratubular de cristais do medicamento (PACHEDO, L. R. *et al.*, 2005).

Existem indicadores de que a deposição destes cristais é a principal causa responsável pelo desenvolvimento da insuficiência renal aguda (IRA). O aciclovir pode, também, induzir a

redução da taxa de filtração glomerular. Essa redução teria como interior alguns fenômenos hemodinâmicos, tais como o aumento na resistência vascular (PACHEDO, L. R. *et al.*, 2005).

Segundo algumas pesquisas teóricas, pacientes com IRA apresentam melhora após suspensão ou diminuição do fármaco, bem após a hidratação adequada do medicamento. Em alguns casos, pode haver indicação de hemodiálise, uma vez que realiza este procedimento pode remover eficientemente o aciclovir da circulação, principalmente, quando há associação com neurotoxicidade (PACHEDO, L. R. *et al.*, 2005).

Além disso, o aciclovir pode provocar lesões tubulares levando a poliúria e hipofosfatemia. E em casos mais raros, a nefrite túbulo-intersticial aguda e a necrose tubular aguda poderiam, também, ser as causas da insuficiência renal (PACHEDO LR *et al.*, 2005).

O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrintestinal. É provável que não ocorram efeitos tóxicos se uma dose de até 20g de aciclovir for tomada em uma única ocasião. (ACHÉ Laboratório Farmacêutico S.A.).

1.1 JUSTIFICATIVA

É importante ressaltar que, devido à excreção renal do aciclovir, a dose deve ser corrigida quando há insuficiência renal prévia para evitar, especialmente, a presença de neurotoxicidade.

Segundo Novicks (2009), Munhoz Júnior *et al.* (2010) e Martins *et al.* (2012), evidenciaram através da análise “*in vitro*”, que a pseudoboemita obtida pelo processo sol-gel é viável como sistema de liberação controlada do fármaco Aciclovir. Para isso, Sousa (2013) demonstrou que esse material utilizado não é tóxico realizando em ensaios “*in vivo*”. Sendo assim, que é importante dar continuidade aos estudos de liberação controlada do aciclovir utilizando a pseudoboemita.

1.2 OBJETIVO

Estudar a liberação controlada do aciclovir utilizando nanomateriais cerâmicos.

1.2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar o sistema pseudoboemita aciclovir para verificar a viabilidade da adsorção do fármaco no gel cerâmico para a liberação controlada do sistema.

Utilizar a pseudoboemita para veicular, adequadamente, a liberação do aciclovir.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Segundo o Glossário das Denominações Comuns Brasileiras (ANVISA), os excipientes são substâncias que, em concentração presentes em algumas formas farmacêuticas, apresentam inocuidade química, microbiológica e ausência de atividade farmacológica. Para Novickis (2010), suas funções são de otimizar a estabilidade do fármaco, favorecendo a biodisponibilidade (liberação do fármaco e farmacocinética) e fornecer a melhor consistência para facilitar na manufatura dos produtores farmacêuticos.

Segundo Aulton (2008), as vias de administração podem ser classificadas em via oral, retal, parenteral (subcutânea, intramuscular e intravenosa), tópica e respiratória. A via oral é a mais popular, por ser uma via natural, e conveniente, porque a produção de suas formas farmacêuticas é relativamente fácil. Além disso, essas formas não precisam ser esterilizadas, são compactas e podem ser reproduzidas em grandes quantidades (AULTON, 2008; FLORENCE; ATTWOOD, 2003; SANT *et al.*, 2012).

A absorção do fármaco é definida como uma série de processos pelos quais uma substância química externa de um ser vivo penetra em seu organismo sem lesão traumática, atravessando as diversas membranas biológicas, como epitélio gastrointestinal, endotélio vascular e membranas citoplasmáticas, até alcançar a corrente sanguínea (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008; SPINOSA; GÓRNIK; PALERMA-NETO, 2008).

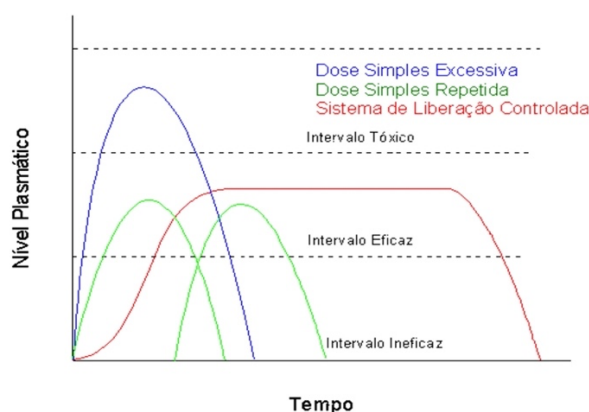
O sistema de liberação controlada vem sendo utilizado com diversos medicamento, para uma grande série de tratamentos de doenças, a modificações e evoluções das tradicionais pílulas aos sofisticados sistemas de liberação controlada. E quando utilizados em medicina, oferece algumas vantagens (LANGER, 1990; TERENCE, 2002):

- Maior eficácia terapêutica com a liberação progressiva e controlada de fármaco, a partir da degradação da matriz;

- Controle de liberação do agente ativo, diminuindo a toxicidade e aumentando o tempo de permanência na circulação;
- Direcionamento do agente ativo a sítios específicos;
- Natureza dos veículos variáveis sem ocorrência de instabilidade e decomposição do fármaco;
- Conveniente por necessitar de menor número de doses;
- Economia, no caso de medicamento de alto custo;
- Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

A Figura 1, demonstra que há necessidade de controlar a liberação do fármaco para manter a concentração plasmática do agente ativo fora dos níveis tóxicos e ineficazes (TERENCE, 2002).

Figura 1. Sistema de doses simples, repetida e excessiva e sistema de liberação controlada ideal.



Fonte - TERENCE, 2002

A curva representada no centro do gráfico da Figura 1, demonstra a liberação controlada do agente ativo, que permanece em uma concentração eficaz durante um período maior, de maneira controlada e constante. Isso se refere como cinética de liberação de ordem zero.

Os medicamentos são caracterizados por apresentarem liberação imediata do fármaco. São considerados na terapêutica, sendo disponíveis, comercialmente, há vários anos. Do ponto de vista tecnológico, são de fácil preparação, uma vez que sua produção é bem estabelecida, não requerendo componentes e equipamentos sofisticados (VILLANOVA, J.C.O. *et al.*, 2009).

A nanotecnologia farmacêutica é a área que está diretamente envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistema terapêuticos em escala micro ou

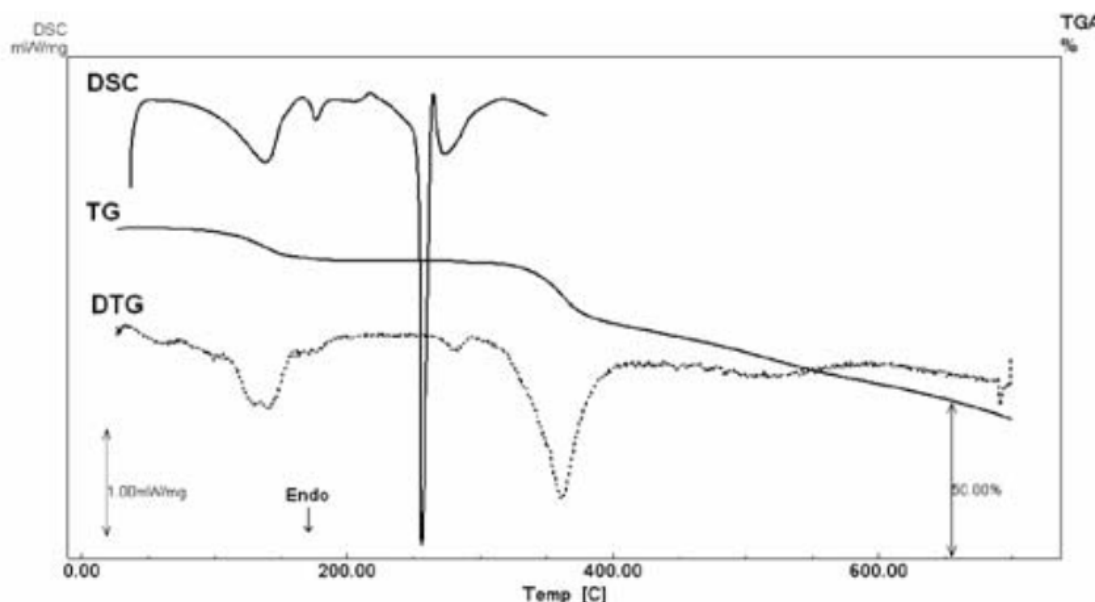
nanométricas. Com o propósito de diferenciar e controlar a liberação de fármacos em sítios de ação específicos, essa área tem sido um grande foco de pesquisas nas últimas décadas (SAHOO; LABHASETWAR, 2003; LAMPRECHT *et al.*, 2001; CHERIAN, RANA, JANA, 2000; BRIGGER; MUNHOZ *et al.*, 2006; NOVICKIS, 2009; MALLIPEDDI, ROHAN., 2010; MUNHOZ JR., *et al.*, 2010).

A eficácia dessa liberação, para diferentes alvos no organismo, está diretamente relacionada com o tamanho das partículas, ou seja, é o tamanho dos carregadores que permite a penetração nas células e liberação intracelular do fármaco sem ocorrer risco de degradação extracelular (DESAI, 1997; MALLIPEDDI; ROHAN., 2010).

O aciclovir é um antiviral. Quando administrado por via oral é parcialmente absorvido no trato gastrointestinal, apenas 20% da dose é absorvida e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1-2 horas, sendo necessário sua aplicação, normalmente, em duas vezes ao dia (STULZER *et al.*, 2007). Além disso, o medicamento pode apresentar neuro e nefro toxicidade por mecanismos, totalmente, não esclarecidos.

As curvas termoanalíticas do Aciclovir são mostradas na Figura 2.

Figura 2. Curvas DSC e TG/DTG de Aciclovir



Fonte - BARBOZA, F.; VECCHIA, D. D. *et al.*, 2009

No qual a curva da Calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi obtida em uma célula DSC-60 (Shimadzu) utilizando cadinhos de alumínio com cerca de 2mg de amostras, sob uma atmosfera dinâmica de N₂. A faixa de temperatura foi de 25 a 500°C, com taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹. Uma panela de alumínio vazia foi usada como referência. A célula DSC foi calibrada com índio (P. F. = 156,6°C; $\Delta H_{fusão} = -28,54 \text{ J/g}$) e zinco (P.F = 419,6°C).

Além disso, a curva de DSC do Aciclovir mostra de início uma reação endotérmica, entre 245 e 265°C ($\Delta H_{fusão} = -135,4 \text{ J/g}$), com temperatura de fusão de 243,36°C, o que está de acordo com os dados da literatura. E as curvas TG/DTG mostram 20,9% de perda de massa, entre 303 e 390°C devido a decomposição da amostra.

A pseudoboemita consiste em uma cerâmica sintética avançada com características de composição, morfologia, granulometria desejadas. O processo sol-gel é um processo de obtenção desse material nanoparticulado (MUNHOZ JR. et al., 2006; MOROZ et al., 2006; MUNHOZ JR. et al., 2010).

Além disso, a pseudoboemita é um excipiente modificador da liberação de fármaco, que controla a liberação do fármaco, como modificador do meio físico de liberação e solubilização do fármaco em direção à absorção pelo organismo por via enteral (NOVICKS, 2009; MUNHOZ JR. et al., 2010).

Esse material nanoparticulado possui uma estrutura similar a boemita (MUNHOZ JR. et al., 2006). A diferença entre essas duas estruturas envolve características relacionadas ao tamanho de suas células unitárias. A célula unitária da pseudoboemita é maior do que a célula unitária da boemita. Essa diferença ocorre devido a incorporação de maior quantidade de água na estrutura da pseudoboemita (KLOPROGGE et al., 2006).

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

Para a realização da amostra foi necessário a utilização dos reagentes listados, abaixo:

- Solução aquosa de Nitrato de Alumínio ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$);
- Solução aquosa de Hidróxido de Amônio (NH_4OH);
- Aciclovir;
- Água Destilada.

3.2 MÉTODOS

Com o auxílio de um papel pesagem, em uma balança analítica, pesar as quantidades estequiométricas de nitrato de alumínio ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) e hidróxido de amônio para a obtenção de 8g de pseudoboemita.

Com cuidado e auxílio de uma pipeta, gotear a Solução precursor do nitrato de alumínio na solução de hidróxido de amônio, observando e monitorando a amostra com papel indicador para que a solução amostra esteja em meio básico. Em metade da amostra do gel, adicionar 500mg de aciclovir para adsorção e ao término, utilizar o funil de Buchner acoplado a uma Bomba a Vácuo para filtrar as amostras separadamente, e obter o gel. Monitorar e lavar, com água destilada, até pH estar próximo de 7,0.

Após a filtração, o produto será lavado com água destilada e para em seguida ser congelado e liofilizado no equipamento Terroni modelo LS3000. Esta será caracterizada através de diferentes métodos de análise: Análise de Difração de Raio-X (DRX), espectroscopia de absorção na região do infravermelho, Termogravimétrica (TGA) e Análise térmica diferencial.

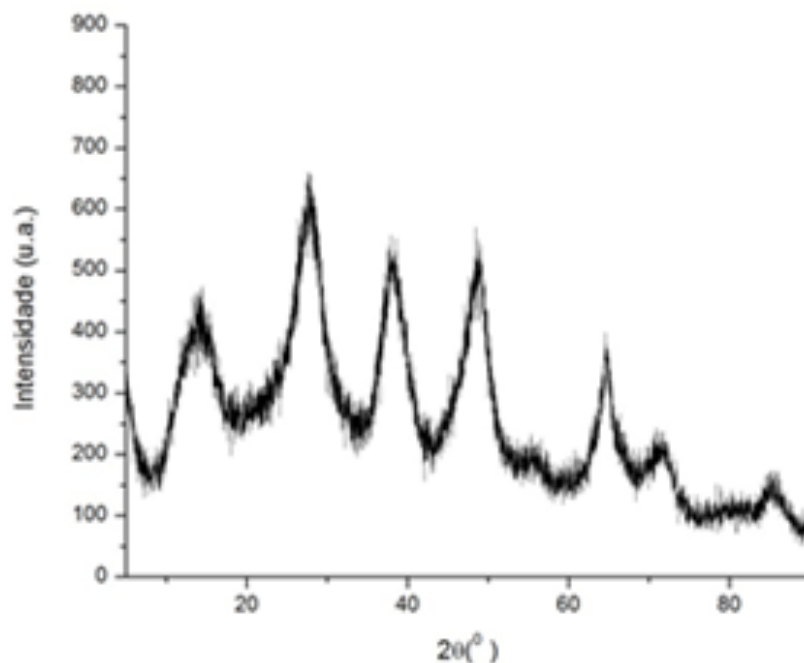
A análise de difração de raios X foi realizada com um pó Rigaku MultiFlex Difrátômetro com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$) sob condições operacionais em tensão de 40KV e corrente de 20mA. O ângulo de varredura (2θ) variou de zero a 90°C .

A DTA e TG foram realizadas usando um equipamento Netzsch, modelo STA 449F3-Jupiter. Uma quantidade de 0,013g da amostra foi colocada em cadinho de alumina aberto e as medições de DTA e TG foram realizadas simultaneamente. As amostras foram aquecidas da temperatura ambiente até 130°C a uma razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ usando um fluxo de nitrogênio de 60mL min^{-1} .

Os espectros de infravermelho foram obtidos na região espectral de $500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ para amostras dispersas em peletes de KBr em uma proporção de 1:300 utilizando um equipamento Shimadzu IRAffinity-1 FTIR. A potência óptica máxima deste equipamento é de 0,1mW.

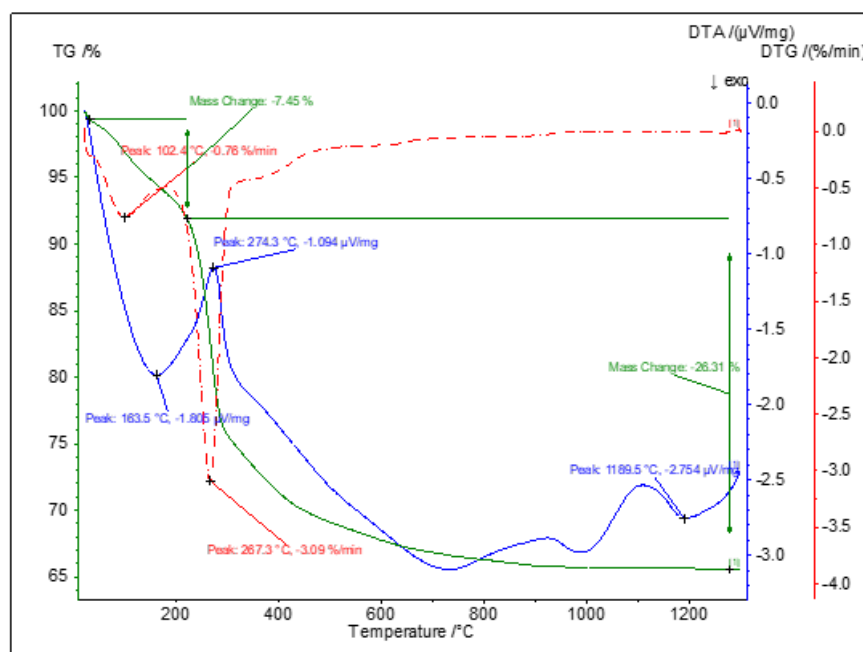
4. RESULTADO E DISCUSSÃO

O resultado da Análise de Difração de Raio-X é apresentado na Figura 3, que é mostrado somente uma fase presente na amostra, sendo da pseudoboemita. O resultado de difração de raios-x mostra que a amostra apresenta a curva de difração característica da pseudoboemita.

Figura 3. Análise de Difração de Raio-X da Pseudoboemita

Fonte – Autor

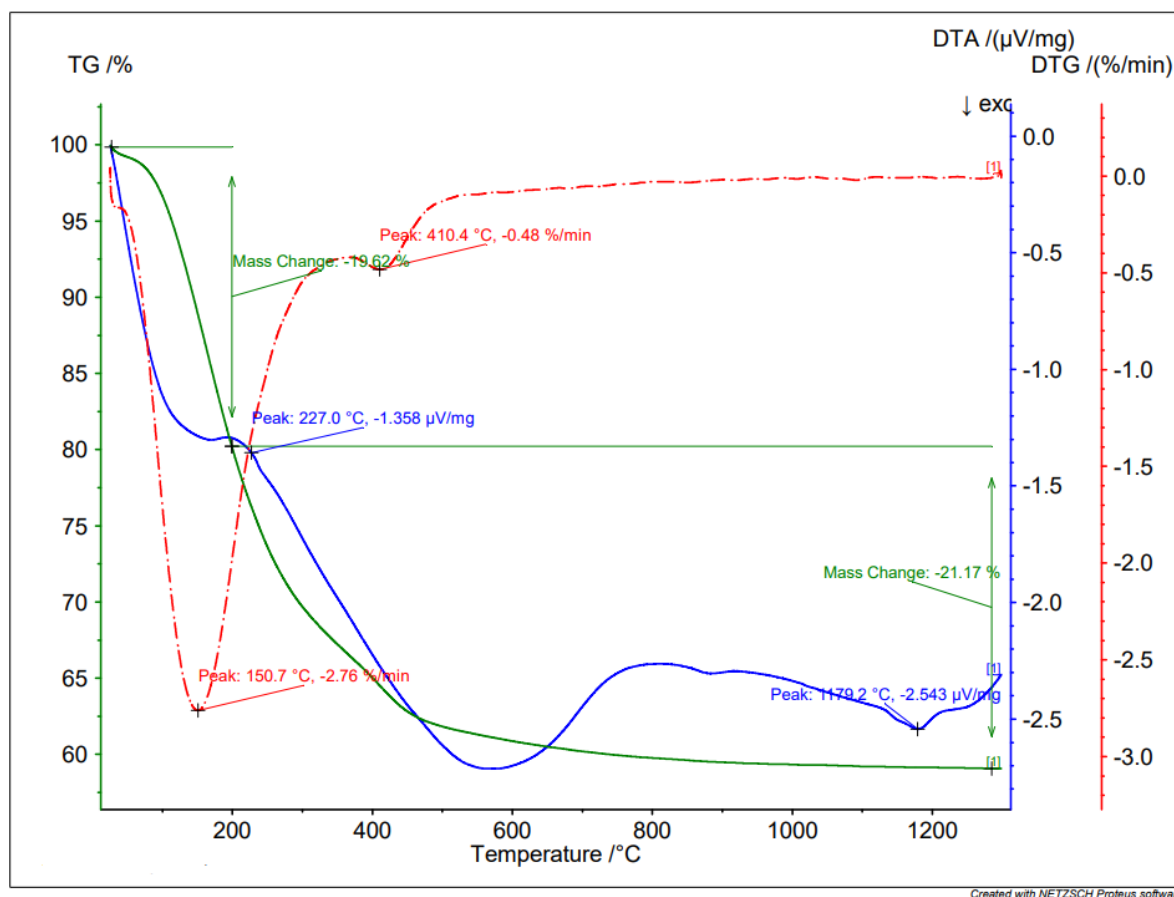
Outro método utilizado para análise foram as análises térmicas, Termogravimétrica – TG, e análise térmica diferencial. A Figura 4 apresenta as análises térmicas, DTA e TG, da pseudoboemita e a Figura 5 mostra as análises térmicas da pseudoboemita contendo aciclovir.

Figura 4. Análise Termogravimétrica (TG) e DTA da Pseudoboemita

Fonte – Autor

Na derivada da TG (DTG), curva pontilhada vermelha, observa-se a perda de massa associada a perda de água a 102,4°C. Na DTA, curva azul, observa-se um pico endotérmico a 274,3°C associado a transformação da pseudoboemita em gamma-alumina, com a correspondente perda de massa na TG curva verde. Na DTA a 1189,5°C observa-se a transformação final da alumina em alpha-alumina.

Figura 5. Análise Termogravimétrica (TG) e DTA da Pseudoboemita contendo Aciclovir.



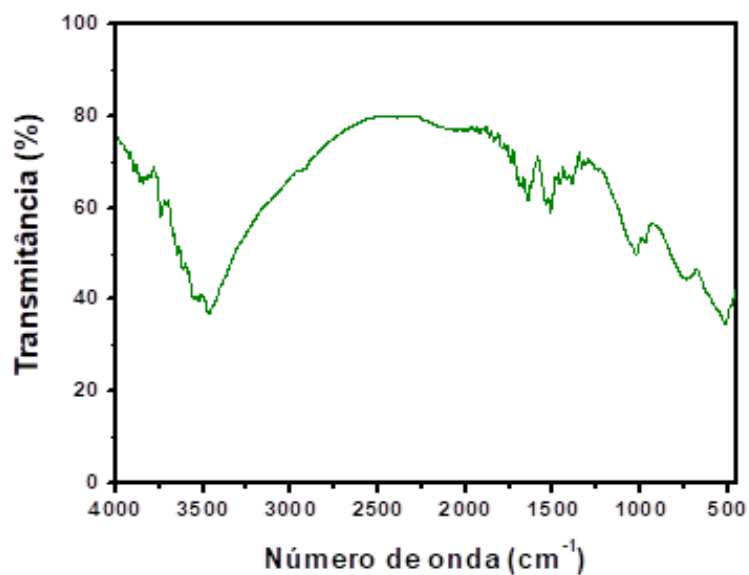
Fonte – Autor

Analisando a DTG, da Figura 5, observa-se que a perda de massa associada a água não está presente. Considerando que a água não está presente, os grupos hidroxilas responsáveis pela adsorção das moléculas de água muito provavelmente adsorveram as moléculas de aciclovir. A 227°C na DTA, curva azul, observa-se o pico devido a transformação da pseudoboemita em gamma-alumina e a 1179,2°C observa-se a transformação da alumina na sua estrutura mais estável, a alpha-alumina.

A fusão do aciclovir não foi observada devido a pequena quantidade de aciclovir presente na amostra. A perda de massa devido a decomposição do aciclovir se sobrepôs a perda de massa devido a transformação da pseudoboemita em gamma-alumina.

O resultado do Espectrofotometria UV-Vis foi observado na amostra de pseudoboemita pura que os picos característicos da mesma estão presentes.

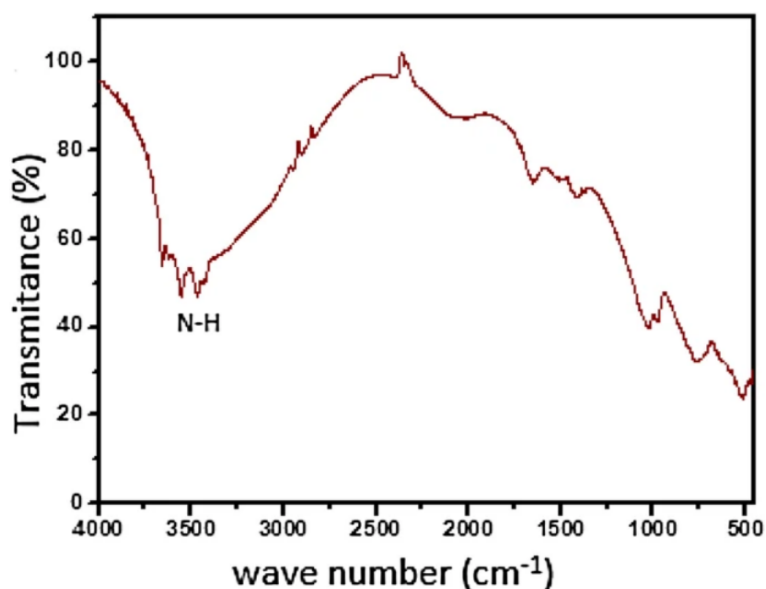
Figura 6. Espectrofotometria UV-Vis da Pseudoboemita Pura



Fonte – Autor

E por fim, o resultado da Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) da Pseudoboemita contendo Aciclovir mostra que as bandas entre 3438 e 3516 cm^{-1} referem-se à deformação simétrica e assimétrica do N-H presente no aciclovir, apresentado na Figura 7.

Figura 7. FTIR da Pseudoboemita contendo Aciclovir.



Fonte – Autor

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sintetizou-se pseudoboemita de pureza elevada. Os dados de difração de raios-x mostram a presença somente de picos associados a estrutura da pseudoboemita.

Promoveu-se a adsorção de aciclovir no gel de pseudoboemita. Comparando as análises térmicas das amostras de pseudoboemita pura e de pseudoboemita contendo aciclovir há fortes indícios de que o aciclovir foi adsorvido pela pseudoboemita. E os dados de FTIR evidenciam a presença de aciclovir na amostra de pseudoboemita

Agradecimentos:

Agradecemos a Universidade Presbiteriana Mackenzie pela disponibilização dos laboratórios e equipamentos para a realização da pesquisa, e ao CNPq pela concessão da bolsa.

REFERÊNCIAS

- ACHÉ. **ACHÉ Laboratório Farmacêuticos S. A.** Bula do Aciclovir comprimido 200 mg.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas Farmacêuticas**. 2º edição. Rio Grande do Sul: Ed. Artmed, 2008.
- BARBOZA, F.; VECCHIA, D. D. *et al.* **Differential Scanning Calorimetry as a screening technique in compatibility studies of acyclovir extended release formulations**. vol. 43, n. 6, 2009.
- CHERIAN, A. K.; RANA, A. C.; JAIN, S. K. **Self-assembled carbohydrate stabilized ceramic nanoparticles for the parenteral delivery of insulin**. *Drug Delivery Ind Pharm*, 26:459-63, 2000.
- DESAI, M. P. **Gastrointestinal uptake os blidegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependente**. *Pharm. Res.* 14, 1997.
- FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físicos-químicos em farmácia**. São Paulo: Edusp, 2003.
- KLOPPOGGE, J. T. *et al.* **XPS study os the major minerals in bauxile: gibbsite, bayrite and (pseudo-)boehmite**, v. 296, 2006.
- LAMPRECHT, A.; UBRICH, N.; YAMAMOTO, H.; SCHAFER, U.; TAKEUCHI, H.; MAINCENTE, P.; KAWASHIMA, Y.; LEHIR, C. **Biodegradable nanoparticles for targeted drug delivery in treatment of inflammatory bowel disease**. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299, n. 2, 2001.
- LANGER, R. **New methods of Drug Delivery Science**, v. 249, Setembro 1990.
- MALLIPEDDI, R.; ROHAN, L. C. **Progress in antiretroviral drug delivery using nanotechnology**. *Internacional Journal of Nanomedicine*, 2010.
- MARTINS, J. S.; MARTINS, M. V. S.; RIBEIRO, R. R.; MIRANDA, L. F.; SOUZA, A. M. T.; MUNHOZ JR., A. H. **Nanossistema de pseudoboemita para liberação controlada de GlucantimeR: estudo in vitro**. In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE ÓRGÃO ARTIFICIAIS E BIOMATERIAIS, 2012, Natal, RN. Anais COLAOB, 2012, p. 18.
- MOROZ, E. M. *et al.* **Local structure os pseudoboehmita**. *React. Kinet. Catal. Lett.*, v. 87, 2006.
- MUNHOZ JR., A. H. *et al.* **Estudos da síntese de alumina pelo processo sol-gel utilizando um planejamento experimental fatorial 2n**. In: 17º CBECIMat – Congresso Brasileiro de engenharia e Ciências dos Materiais, 2006. Anais Eletrônicos do 17º CBECIMat, 15 e a 19 de novembro de 2006 – Foz do Iguaçu, PR, 2006.
- MUNHOZ JR, A. H.; NOVICKIS, R. W.; FALDINI, S. B.; RIBEIRO, R. R.; MAEDA, C. Y.; MIRANDA, L. F. **Deselopment of pseudoboehmites for nanosystems to release acyclovir**. *Advances in Science and Technology*, v. 76, 2010.
- NOVICKIS, R. W. **Desenvolvimento de Cerâmica fina do tipo pseudoboemita para a síntese de nanosistemas para Liberação de Moléculas com aplicações farmacêuticas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais), Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2009.
- OGA, S; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Ed. Atheneu Editora, 2008.
- PACHEDO, L. R.; TAVARES, H. M. E.; NETO, M. M. *et al.* *Revista Associação Medicinal Brasileira*. **Insuficiência Renal Aguda Associada ao uso de Aciclovir Endovenoso**. 2005, p. 275-278.
- SAHOO, S. K.; LABHASETWAR, V. **Nanotech approaches to drug delivery and imaging**. *Research Focus*, v. 8, n. 24, Dezembro 2003.
- SANTOS, M. C.; CARNEIRO, W. J. *Eclética Química*. **Estudo comparativo in vitro e avaliação da qualidade físico-química do antirretriviral aciclovir comprimidos obtidos via internet**. v. 41, 2016.

- SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada á Medicina Veterinária**. Barueri, Ed. Manole, 2008.
- SANT, S. et al. Microfabrication Technologies for oral drug delivery. *Advanc. Drug Delivery Ver.*, 2012.
- STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P.; SILVA, M. A. S. *et al.* **Desenvolvimento, Avaliação e Caracterização Físico Química de Micropartículas Constituídas de Aciclovir/Quitossana Desenvolvidas pela Técnica de *Spray-drying***. Setembro 2007.
- TERECE, M. C. **Obtenção de um sistema de liberação controlada de drogas do PVAL irradiado com radiações gama**. Tese (Doutorado em Ciências na área de Tecnologia Nuclear-Aplicações), IPEN/USP – SP, 2002.
- VILLANOVA, J. C. O. *et al.* **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros**. 2009.