Hidróxidos duplos lamelares como estratégia tecnológica para fármacos de baixa solubilidade

Poliana Cecilia Fratari Queiroz. Sanchez[1], Karynne Cristina de Souza[2], Jackson Antõnio Lamounier Camargos Resende[1]

[1]Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, Instituto de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de Mato Grosso, Barra do Garças-MT, Brasil
2 Faculdade de Ciências Agrárias, Biológicas, Sociais Aplicadas, Universidade do Estado de Mato Grosso, Nova Xavantina, MT, Brasil

*Autor correspondente: frataripoliana@gmail.com

Resumo:

A baixa solubilidade aquosa é um dos principais desafios enfrentados no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais, afetando diretamente a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica. Estima-se que cerca de 40% dos medicamentos comercializados, aproximadamente 90% dos fármacos recentemente descobertos apresentem baixa solubilidade. Nesse contexto, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) tornou-se uma ferramenta importante para o estudo da biodisponibilidade de fármacos com base em solubilidade e permeabilidade. Diversas estratégias têm sido empregadas para melhorar, incluindo cocristais, dispersão sólida, formação de sais e nanopartículas. A nanotecnologia é um campo voltado ao estudo de sistemas em escala nanométrica, na área farmacêutica os nanocarreadores vêm sendo explorados como veículos para fármacos no desenvolvimento de medicamentos inovadores. Essas formulações nanoestruturadas buscam superar limitações de biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade, além de possibilitar o controle da liberação e o direcionamento das moléculas ao sítio específico de ação e, assim, reduzem seus efeitos adversos. Entre tantas alternativas, os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) destacam-se como sistemas promissores devido à sua capacidade de intercalar moléculas bioativas, estabilizar formas amorfas e modular a liberação controlada. Suas propriedades estruturais e funcionais têm possibilitado avanços em diferentes campos de aplicação, incluindo meio ambiente, medicina, eletrônica e catálise. Este artigo de revisão discute a importância da solubilidade no desempenho farmacêutico, apresenta avanços relacionados às aplicações de HDL em farmacotecnologia e enfatiza seu potencial para melhorar a biodisponibilidade de fármacos de baixa solubilidade, ilustrando com exemplos práticos de formulações desenvolvidas e seus resultados na melhoria da solubilidade, estabilidade e perfil de liberação de fármacos relevantes.

Palavras chave: Hidróxido Duplo Lamelar; Solubilidade; Nanotecnologia; liberação controlada, Nanopartículas.

1. Introdução

A via oral é a mais utilizada para administração de fármacos em função da praticidade, baixo custo e adesão do paciente, sendo um grande desafio para a formulação de novos fármacos na indústria farmacêutica (WEBLER & ROSA, 2021). A absorção de fármacos como comprimidos está condicionada à capacidade desses medicamentos de se dissociarem adequadamente da formulação, solubilizarem-se em condições fisiológicas e atravessarem as barreiras do trato gastrointestinal (BRUM *et al*., 2012).

Contudo, mesmo após a desintegração da formulação, a eficácia do fármaco está condicionada a fatores como solubilidade aquosa, permeabilidade intestinal e velocidade de dissolução do fármaco, que determinam sua biodisponibilidade (CRISTOFOLETTI, *et al.*, 2013). Os estudos desses parâmetros possibilitam descrever os fármacos em quatro classes através do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). De acordo com ABOU-TALEB *et al.*, (2023) problemas relacionados à baixa solubilidade têm levado ao insucesso de inúmeros candidatos a medicamentos nos estágios de pré-formulação e desenvolvimento clínico, ocasionando perdas de tempo e recursos financeiros.

O desenvolvimento de fármacos caracterizados por baixa solubilidade e alta permeabilidade (classe II do SCB) tem representando um desafio para a farmacotecnologia (PONTES-NETO *et al.*, 2019). Diversas estratégias têm sido exploradas, incluindo a redução do tamanho de partícula, a formação de sais, a cocristalização, a dispersão sólida e o encapsulamento em nanopartículas (ABOU-TALEB *et al.*, 2023).

Na área farmacêutica, os nanocarreadores destacam-se como sistemas de liberação capazes de melhorar a biodisponibilidade, estabilidade e segurança de fármacos, e tem sido fundamental para o desenvolvimento de medicamentos inovadores com propriedades de liberação controlada e modulada dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) (MATOS *et al.*, 2015). A figura 1 apresenta os principais nanocarreadores desenvolvidos para entrega controlada e modulada de fármacos.

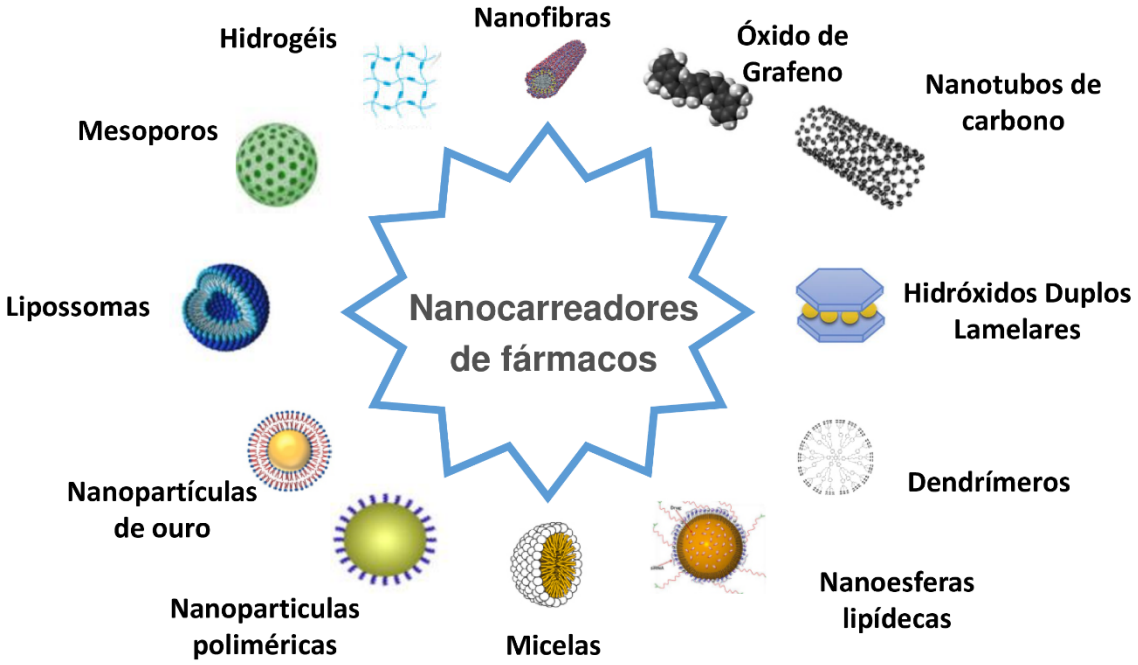

Figura 1 – Ilustração de nanocarreadores utilizados no desenvolvimento de medicamentos inovadores.
Fonte: autoria própria

2. Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

Em 1995, Gordon Amidon propôs uma classificação dos insumos farmacêuticos ativos a partir da categorização dos compostos de acordo com sua solubilidade e permeabilidade. Este sistema prevê o comportamento de um fármaco e sua dissolução (COSTA *et al.*, 2021). De acordo com COSTA *et al.*, (2021) o SCB é uma ferramenta aplicada no desenvolvimento de formas farmacêuticas para avaliar a biodisponibilidade dos fármacos.

Baseando em três parâmetros fundamentais que determinam a absorção em formas de liberação imediata, dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal, conforme apresentado na Figura 2. Consolidando-se como uma ferramenta para prever a biodisponibilidade de fármacos, sendo amplamente utilizado no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, tanto para medicamentos inovadores quanto para aqueles já existentes (WEBLER & ROSA, 2021).

Aproximadamente 75% dos fármacos administrados por via oral que estão sendo desenvolvidos têm solubilidade aquosa abaixo de 0,1 mg/mL. Sendo um desafio para os compostos das classes II e IV do SCB (Figura – 2). A classe II possui alta permeabilidade, mas baixa solubilidade, enquanto a classe IV apresenta limitações em ambas (GOMES *et al.*,

2015; STEGEMANN *et al.*, 2007). Para os IFAs da classe II, é recomendada a utilização de excipientes que promovam a dissolução, como diluentes, solúveis, agentes molhantes e desintegrantes para melhorar a biodisponibilidade do medicamento (FERREIRA, 2008).

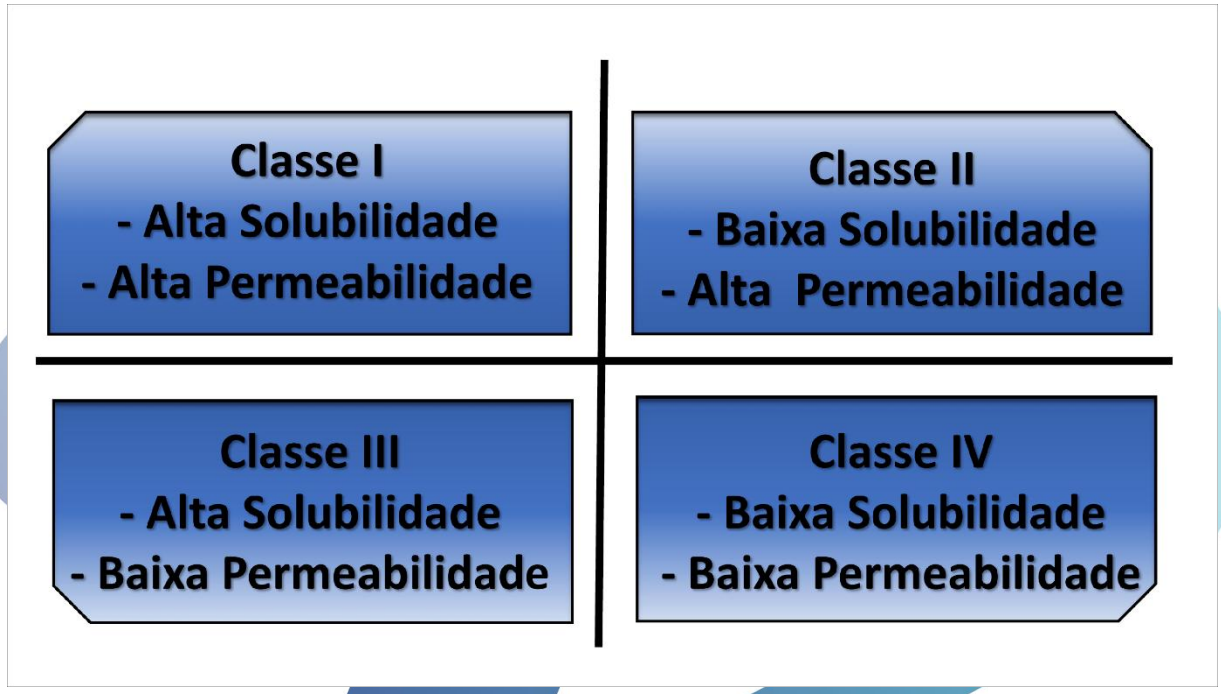

Figura 2: Sistema de Classificação Biofarmacêutica. **Fonte**: autoria própria

A classificação foi relacionada a um conjunto de modelos de absorção que foram capazes de mostrar que a absorção por via oral é controlada principalmente pela permeabilidade intestinal, solubilidade aquosa sob condições fisiológicas e pela taxa de dissolução (CRISTOFOLETTI *et al*. 2013).

Pensando em melhorar a solubilidade dos fármacos, o HDL tem atraído o interesse de pesquisadores em função de seu potencial, como possibilitar a modulação da cinética de liberação, além de apresentar propriedades estruturais para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, contribuindo para aumentar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica de diversos fármacos (ROJAS *et al*., 2014).

3. Estratégias para Aumento da Solubilidade

A solubilidade refere-se à quantidade da substância que se dissolve até que o equilíbrio seja estabelecido entre o fármaco em solução e a fração não dissolvida, sob condições específicas de temperatura (GOMES *et al.*, 2015). O processo envolve a

transferência das moléculas ou íons no estado sólido para a solução, sendo regulado pela interação entre as moléculas do fármaco e as do solvente. Para melhorar estas taxas de dissolução, tem sido utilizado inúmeras técnicas, que incluem dispersão sólida, encapsulamento de nanopartículas, redução do tamanho de partículas, formação de sal e cocristalização (ABOU-TALEB *et al.*, 2023).

Nanotecnologia como estratégia no setor farmacêutico

A Nanotecnologia constitui um campo da ciência voltado ao estudo, desenvolvimento e aplicação de sistemas, dispositivos e materiais organizados em escala nanométrica (APOLINÁRIO *et al.*, 2020). Estratégias como o uso de nanopartículas e agentes solubilizantes mostram-se promissoras para superar limitações de solubilidade e biodisponibilidade (DJABALLAH *et al.* 2017). De acordo com FRANTIESCOLI *et al.*, (2013) na formulação de sistemas nanotecnológicos, os materiais são escolhidos com base em propriedades como biodegradabilidade, biocompatibilidade, potencial de funcionalização superficial, além da capacidade de conjugação, complexação e encapsulamento.

Assim, pesquisas em materiais híbridos e nanossistemas têm crescido significativamente, envolvendo proteínas recombinantes, nanopartículas inorgânicas, carregadores virais e compostos catiônicos orgânicos, HDL se sobressaem como plataformas versáteis para liberação controlada (CRISTOFOLETTI *et al.*, 2013). Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) têm se destacado como promissores carreadores farmacêuticos, devido à sua biocompatibilidade, baixa toxicidade e capacidade de promover estabilização da forma amorfa de fármacos (ROJAS *et al.* 2014).

Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)

A área de materiais inorgânicos lamelares tem despertado crescente interesse em virtude da ampla variedade de compostos naturais e sintéticos disponíveis. Suas propriedades estruturais e funcionais têm possibilitado avanços em diferentes campos de aplicação, incluindo meio ambiente, medicina, eletrônica e catálise (TOMASO *et al.*, 2024).

São materiais inorgânicos constituídos por camadas de hidróxidos de cátions metálicos, nos quais ocorre substituição parcial de cátions divalentes (M^{2+}) por trivalentes (M^{3+}). O desequilíbrio de carga é compensado pela intercalação de ânions hidratados entre as camadas, formando uma estrutura bidimensional ordenada e flexível (DEL-ARCO *et al.*, 2010; CUNHA *et al.*, 2010).

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), de fórmula geral $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_{x}(OH)_2][A^{n-}]_{x/n}\cdot mH_2O$, destacam-se por sua biocompatibilidade, baixa toxicidade e boa eficiência de carregamento. Estudos demonstram que apresentam propriedades adequadas de liberação controlada, configurando-se como sistemas promissores para administração de fármacos (LIU *et al.*, 2017).

CUNHA *et al.*, (2010) destaca que a intercalação de HDL tem atraído grande interesse, devido às diversas aplicações desses materiais híbridos orgânico-inorgânicos, suas propriedades permitem seu uso de forma ampla. Tendo uma variedade de aplicações, como adsorventes, catalisadores, suportes de catalisadores, trocadores de íons, antiácidos, estabilizadores de polímeros, síntese de materiais cerâmicos avançados, além de aplicações na medicina (CREPALDI & VALIM, 1997).

Os cátions metálicos localizam-se nos centros de octaedros compartilhados, cujos vértices são ocupados por íons hidróxido. Esses octaedros se conectam entre si, formando folhas bidimensionais contínuas, conforme ilustrado na figura 3.

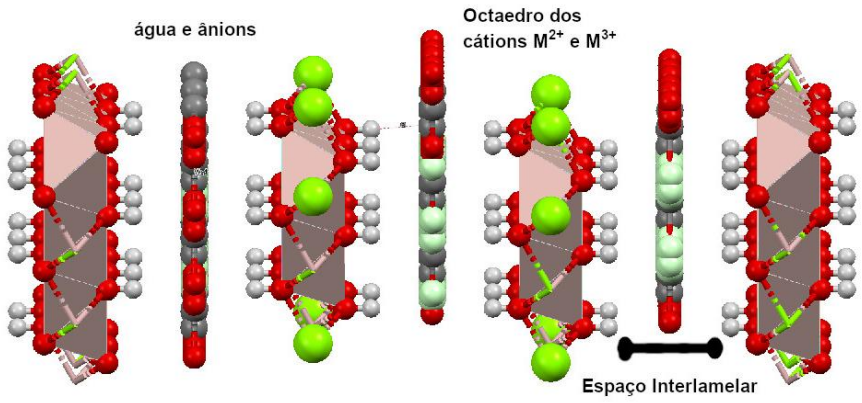

Figura 3 – Representação esquemática da estrutura dos HDL. **Fonte:** Autoria própria

Os sistemas de liberação modificada de fármacos têm sido amplamente explorados para garantir a administração controlada e contínua das doses terapêuticas, reduzindo efeitos colaterais e aumentando a eficácia clínica (DJABALLAH *et al.* , 2017).

Na área farmacêutica os HDLs destacam-se pela capacidade de intercalar fármacos no espaço interlamelar, promovendo sua estabilização na forma amorfa, o que resulta em maior solubilidade, melhor taxa de dissolução e incremento da eficácia terapêutica. Além

disso, apresentam baixa toxicidade e síntese facilitada, protegendo os princípios ativos e permitindo liberação controlada (PONTES-NETO *et al.*, 2019; DJABALLAH *et al.* , 2017).

Aplicação na Área Farmacêutica: Casos Práticos e Mecanismos Refinados

Os sistemas de liberação modificada de fármacos têm sido amplamente explorados para garantir a administração controlada e contínua das doses terapêuticas, reduzindo efeitos colaterais e aumentando a eficácia clínica (DJABALLAH *et al.*, 2017). Estratégias como nanopartículas e agentes solubilizantes podem ajudar a superar esses problemas melhorando a eficácia dos medicamentos (STEGEMANN *et al.*, 2007).

Os HDL apresentam a capacidade de incorporar ânions orgânicos, como fármacos, característica que os torna promissores para aplicações farmacêuticas. Além disso, sua estabilidade estrutural, elevada biocompatibilidade e alta capacidade de carga reforçam seu potencial como sistemas de liberação controlada de medicamentos (ROJAS *et al.*, 2014).

A capacidade dos HDL de estabilizar fármacos em sua forma amorfa é crucial para o aumento da solubilidade do composto farmacêutico. A singularidade do ambiente nano-confinado do HDL tem um impacto profundo na amorfização do fármaco e na inibição do crescimento de cristais. Uma vez intercalado, o fármaco é fisicamente segregado dentro das camadas do HDL, o que impede a formação da rede cristalina organizada e de longo alcance que caracteriza a fase sólida cristalina do fármaco puro. Este confinamento leva à estabilização do fármaco em um estado amorfo ou altamente desordenado, que, por sua natureza, possui uma energia livre maior e, consequentemente, uma solubilidade aparente superior (FERRAZ *et al.*, 2024; PANDLEY *et al.*, 2025).

Um excelente exemplo prático desses mecanismos é o estudo sobre a fenitoína (PHT), um fármaco de classe II do BCS com baixa solubilidade aquosa, intercalada em hidróxidos duplos lamelares de Mg-Al (MgAl-HDL) (BAKR *et al.*, 2024). Neste estudo foi observada a melhoria da solubilidade da fenitoína e esta foi atribuída à substituição do ânion nitrato (NO_3^-) presente no espaço interlamelar do HDL pelo grupo nitrato da fenitoína, o que levou à neutralização da carga da PHT e, consequentemente, a um aumento significativo em sua solubilidade. Quantitativamente, essa intercalação aumentou a solubilidade de saturação da PHT em 6,57 vezes em HCl 0,1N e em 10,5 vezes em tampão fosfato pH 6,8 a 25°C, em comparação com a PHT não processada. A técnica de difração de raios X corroborou com os resultados ao mostrar que houve intercalação com um aumento do espaçamento lamelar nas camadas do HDL após a incorporação da PHT. Os resultados deste trabalho fornecem evidências claras de como as interações específicas no nível molecular e o confinamento

dentro da estrutura lamelar dos HDL podem drasticamente otimizar a solubilidade e a estabilidade de fármacos de difícil manejo.

Outro caso interessante é o do uso de MgAl-HDL como carreador para Metotrexato (MTX), um agente quimioterápico (CHAKRABORTY *et al.*, 2012). Estudos mostraram que o nanohíbrido de HDL-MTX foi capaz de inibir 50% das células tumorais HCT-116 após 48 horas de incubação, um valor superior ao do MTX puro na mesma concentração. Este resultado demonstra não apenas a capacidade de carregamento do HDL, mas também a manutenção e até mesmo o aprimoramento da eficácia terapêutica do fármaco, possivelmente devido à liberação controlada e à melhor biodisponibilidade no local de ação.

Outro caso interessante é o estudo de hidrotalcita como carreador para ácido glicirrízico (GA), um composto com efeito hepatoprotetor (HERNANDEZ *et al.*, 2025). Formulações de GA em hidrotalcita (HT-T80-GA) foram desenvolvidas com características otimizadas, incluindo tamanho de partícula de 315 nm e um índice de polidispersão (PDI) de 0,18, indicando uma distribuição homogênea. O mais importante é que a formulação HT-T80-GA favoreceu a penetração do ácido glicirrízico em hepatócitos, resultando em uma redução na expressão de Caspase-3/7 em células hepáticas C-9 tratadas com peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o que sugere uma capacidade de inibir a apoptose. Essa descoberta é promissora, pois indica que a nanoformulação não só otimiza a entrega do fármaco, mas também melhora sua ação biológica em um contexto celular.

Conclusões

Os sistemas nanotecnológicos voltados para os medicamentos têm se consolidado como alternativa promissora no campo terapêutico, uma vez que oferecem maior eficiência clínica e conveniência para os pacientes, ao mesmo tempo em que representam para a indústria farmacêutica a possibilidade de ampliar suas pesquisas. Atualmente, inúmeros sistemas baseados em nanopartículas encontram-se em fases pré-clínicas e clínicas, o que confirma o elevado potencial dessa abordagem no cenário da saúde moderna. Entre os diversos nanocarreadores em estudo, os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) destacam-se por suas propriedades únicas: elevada biocompatibilidade, baixa toxicidade, versatilidade estrutural e capacidade de intercalação de espécies bioativas. Essas características permitem que os HDL sejam empregados como sistemas de liberação controlada, promovendo não apenas a estabilização de fármacos em sua forma amorfa — o que contribui para o aumento da solubilidade e da biodisponibilidade — e também o direcionamento seletivo das moléculas para sítios de ação específicos. Dessa forma, os HDL configuram-se como uma das

ferramentas mais relevantes da nanotecnologia aplicada à farmacologia, com potencial de impactar diretamente o desenvolvimento de medicamentos inovadores e o avanço da medicina personalizada.

ORCID dos autores:

Poliana C. Fratari Queiroz Sanchez (0009-0006-5176-1733), Karynne Cristina de Souza(0000-0001-8508-2778), Jackson Antõnio Lamounier Camargos Resende (0000-0002-5366-4156). O autor declara inexistência de conflitos de interesses.

Referências

Abou-Taleb, H. A.; Fathalla, Z.; Abdelkader, H.; Abdel-Aleem.; et at. Exploration of the Safety and Solubilization, Dissolution, Analgesic Effects of Common Basic Excipients on the NSAID Drug Ketoprofen. **Pharmaceutics,** 15(2);713, 2023.

Apolinárioa, A. C.; Salata, G.C.; Biancoa, A. F. R.; Fukumoria, C.; et al. Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais 'espaço lá embaixo'. **Quimica Nova**, 43(2); 212-225, 2020.

Bakr, R. A.; Kotta, S.; Aldawsari, H. M.; Ashri, L. Y.; et al. Improvement of solubility, dissolution, and bioavailability of phenytoin intercalated in MgAl layered double hydroxide. **Frontiers in Pharmacology,** 15; 1440361, 2024.

Brum, T. F.; Laporta, L. V.; Júnior, F. R P.; Gonçalves, C. A.; et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 33(3);373-378, 2012.

Chakraborty, M.; Dasgupta, S.; Sengupta, S.; Chakraborty, J.; et al. A facile synthetic strategy for Mg–Al layered double hydroxide material as nanocarrier for methotrexate. **Ceramics International**, 38(2); 941-949, 2012.

Costa, A. de S.; Silva, D. D. M.; Jesus, L. C.; Luiz, L. C.; et al. A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos. **Brazilian Journal of Health Review**, 4(4); 16659–16670, 2021.

Crepaldi, E. L.; Valim, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, 21(03); 300-311, 1998.

Cunha, R.R. V.; Ferreira, A. M. C.; Constantino, V. R. L.. Hidróxidos Duplos Lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, 33(1); 159-171, 2010.

Cristofoletti, R.; Chiann, C.; Dressman, J.B.; Storpirtis, S. Comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: a cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**,102(9); 3136-44, 2013.

Del-Arco, M.; Fernández, A.; Martín, C.; Rives, V. Solubility and release of fenbufen intercalated in Mg, Al and Mg, Al, Fe layered double hydroxides (HDL): The effect of Eudragits S 100 covering. **Jornal de Química do Estado Sólido**, 183; 3002– 3009, 2010.

Djaballah, R.; Bentouami, A.; et al. The use of Zn-Ti layered double hydroxide interlayer spacing property for low-loading drug and low-dose therapy. Synthesis, characterization and release kinetics study. **Journal of Alloys and Compounds**, 739; 559-56730, 2017.

Ferraz, L. R. M.; Silva, L. C. P. B; Melo, D. F; Silva, N. M.; Alves, L. P.; Barbosa, I. N. G.; Erhardt, M. C. C.; Veras, L. M. C.; Rolim, L. A.; Neto, P. J. R. Lamellar double hydroxides as pharmaceutical excipients: a compatibility study. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 149; 2857–2872, 2024.

Ferreira, A. O. **Guia prático da farmácia magistral.** 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

Frantiescoli A.; Dimer, Rossana B.; Friedrich, Ruy C. R. Beck e Sílvia S. Guterres. Impactos da Nanotecnologia na Saúde: produção de Medicamentos. **Química Nova,** 36(10); 1520-1526, 2013.

Gomes, T. A.; Costa, S. P. M.; Medeiros, G. C. R.; Silva, C. R.; et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. Revista de Ciências **Farmacêuticas Básica e Aplicada,** 36(2); 239-249, 2015.

Hernández, M.; · Lima, E.; Magaña, J. J.; Ganem Rondero, A. Glycyrrhizic Acid Formulated in Hydrotalcite Nanocarriers Intended to Act as a Hepatoprotective Agen. **The AAPS Journal**, 27 (1); 2, 2024.

Liu, J.; Zhao, Q.; Zhang, X. Structure and slow release property of chlorpyrifos/graphene oxide-ZnAl-layered double hydroxide composite. **Applied Clay Science**, 145 (1); 44-52, 2017.

Matos, B. N.; Oliveira, P. M.; Areda, C. A.; Marcílio, S. S. Cunha-Filho.; et at. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Brasília Médica,** 52(1);8-20, 2015.

Pandley, A.; Rath, G.; Chawala, R.; Goyal, A. K. A comprehensive review on liraglutide and novel nanocarrier based systems for the effective delivery of liraglutide. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology** 398:8241–8258, 2025.

Pontes-Neto, J. G.; Lyra, M. A. M.; Soares, M. F. L. R.; Chaves, L. L.; et al. Intercalation of olanzapine into CaAl and NiAl Layered Double Hydroxides for dissolution rate improvement: Synthesis, characterization and in vitro toxicity. **Jornal de Ciência e Tecnologia de Entrega de Medicamentos,** 52; 986-996, 2019.

Rojas, R.; Jimenez-Kairuz, AF.; Manzo, RH.; Giacomelli, CE. Release kinetics from HDL-drug hybrids: Effect of layers stacking and drug solubility and polarity. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 463; 37–43, 2014.

Stegemann, S.; Leveiller, F.; Franchi, D.; DE Jong, H.; et al. When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept. **European Journal of Pharmaceutical Sciences,** 31; 249–261, 2007.

Tomaso, L. P. S.; Bomfim, J. F.; Carvalho, N. M. F.; Senra, J. D.; et al. Hidróxidos duplos lamelares em processos catalíticos para a química fina, degradação de poluentes e geração de energia limpa. **Química Nova**, 48(1); 1-14, 2025

Webler, E. M.; Rosa, M. F. Pharmaceutical technology in the improvement of the solubility of pulmonar hypertension drugs. **Brazilian Journal of Development**, 7 (8);78293-78312 2021.

Xue Bi, H.Z.; Dou, Liguang. Layered double hydroxide-based nanocarriers for drug delivery. **Pharmaceutics,** 6 (2); 298-332, 2014.