



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS- PPGCF

AMANDA DAMASCENO LEÃO

**SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS
DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DE SOLUBILIDADE E
COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS**

Recife
2016

AMANDA DAMASCENO LEÃO

**SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS
DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DE SOLUBILIDADE E
COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS**

Dissertação submetida ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Produção e controle de medicamentos

Orientador: Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

Recife

2016

Catálogo na fonte Bibliotecária:
Mônica Uchôa, CRB4-1010

L437s Leão, Amanda Damasceno.

Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para incremento de solubilidade e coadministração de micronutrientes funcionais / Amanda Damasceno Leão. – 2016.

110 f.: il.; tab.; 30 cm

Orientador: José Lamartine Soares Sobrinho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós - Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2016.

Inclui referências .

1. Hipoglicemiantes. 2. Argila. 3. Liberação de fármacos. I. Soares Sobrinho, José Lamartine (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2016-245)

AMANDA DAMASCENO LEÃO

**Sistemas Híbridos de Glibenclamida e Hidróxidos Duplos Lamelares para
Incremento de Solubilidade e Coadministração de Micronutrientes Funcionais**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em:03/03/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Leandro de Moura França (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Mônica Felts de La Roca Soares(Examinadora Externa)

Universidade Federal de Pernambuco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITORA

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof^a. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

*Aos meus pais,
meus primeiros mestres e tia zeneide (in memóriam).*

AGRADECIMENTOS

A **Deus** pela graça da vida, pelas inúmeras bênçãos, oportunidades e pessoas que Ele colocou em minha vida. Em cada etapa senti sua presença guiando meus passos.

Aos meus pais, **Círia** e **Vital** por todo amor, cuidado e orações a mim destinados, tenho certeza que fui imensamente privilegiada por tê-los comigo.

Ao meu irmão, **Vinícius**, pelo amor, proteção e companheirismo.

À tia **Irenilda** e tio **Alexandre** que acolheram-me em Recife durante toda essa caminhada e me envolveram em um lar cheio de amor, felicidade e generosidade.

Aos meus queridos primos, **Alexandra, Andrea, Erich, Larissa e Thaís**, agradeço pelo afeto, cuidado e paciência. Agradeço à **Maria** pelo cuidado e alegria de sua presença.

A todos os meus familiares que direta ou indiretamente me ajudaram a chegar até aqui.

Ao meu orientador, prof. **Dr. José Lamartine Soares Sobrinho** pelos ensinamentos, apoio e confiança.

A professora **Dr^a. Mônica Felts de La Roca Soares** pelos ensinamentos e por contribuir com o trabalho compondo a banca.

A todos os meus companheiros do laboratório do Núcleo de controle de qualidade de fármacos, medicamentos e correlatos – **NCQMC Janira, Ana Carolina, Anna Cristina, Thaísa, João, Hannah, Édson, Maria Luiza, David, Lucas Danda, Camila Figueiredo, Amanda Quintas, Amanda Silva e Camila Barros**, pelos ensinamentos diários e contribuições com meu crescimento pessoal.

A professora **Dr^a. Vera Regina Leopoldo Constantino**, professora do Instituto de Química da USP, pela orientação nas sínteses do material e pelas valiosas contribuições à pesquisa.

Aos pós-doutorandos **Vanessa Roberta Rodrigues Cunha e Vaeudo Valdomiro de Oliveira** colaboradores da prof^a. Vera, pelas grandiosas contribuições nas sínteses e caracterização do material e na pesquisa como um todo. Aos colegas do laboratório de sólidos lamelares do IQ-USP, coordenado pela prof^a. Vera, Rafael, Marianna, Carol, Amanda, Victor e Vanessinha obrigada pelo acolhimento, contribuições na pesquisa e disponibilidade.

Aos técnicos do IQ-USP, **Ricardo** e **Cida** pela ajuda com as análises e pelos ensinamentos.

Aos meus amigos-irmãos, **Izak** e **Dayanne** os quais eu sei que emocionalmente carregaram comigo o peso deste trabalho. Izak, meu amigo desde o tempo da graduação na UFPB, pessoa com a qual eu posso contar em todas as situações e sempre teve palavras e atitudes de incentivo. Dayanne (tico), dividimos bons e maus momentos, dúvidas, incertezas, laboratório, orientador, apartamento... tenho muita admiração e respeito por você, agradeço muito a Deus por vocês estarem comigo nessa caminhada.

À **Adriana**, uma amiga que ganhei ao longo desta caminhada, fundamental no período em que fiquei em São Paulo, obrigada pelo acolhimento em sua casa, pelo apoio, incentivo e cuidado. Mais uma vez agradeço a **Vaeudo**, pois além da contribuição científica foi também um amigo, que me ajudou com palavras de incentivo e conselhos. Vocês foram meus “cuidadores” em Sampa, obrigada.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos pelas palavras de ânimo e incentivo e a todos as pessoas que contribuíram de alguma forma com este trabalho.

“Você vê enormes montanhas se estendendo ao longe e começa a se perguntar como chegará ao topo, você me conta que está preocupado com os penhascos à diante, mas não sabe o que acontecerá hoje muito menos amanhã. A estrada pode fazer uma curva repentina e afastá-lo das montanhas. Pode haver uma subida menos íngreme que você não consegue vê de onde está. Se o levar pelos penhascos, vou lhe dar todas as condições para que resista a cansativa escalada. Vou até mesmo lançar meus anjos sobre você, para protegê-lo em todos os seus caminhos. Mantenha-se atento a sua jornada deleitando-se com a minha presença. Ande

orientado pela fé, não pelo que vê, confiando em mim para lhe abrir os caminhos antes mesmo que você passe por eles.”

Salmos18:29, salmos91:11-12;2 coríntios 5:7

RESUMO

LEÃO, A.D. SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DA SOLUBILIDADE E COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS. 2016. 110f. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Hidróxidos duplos lamelares são materiais inorgânicos, estruturados bidimensionalmente, dotados de carga elétrica e com capacidade de interagir e carrear moléculas orgânicas. Proporcionam aumento de solubilidade, estabilidade e alteração na liberação da molécula intercalada ou adsorvida. A presente dissertação objetivou o aumento da taxa de dissolução aquosa do hipoglicemiante glibenclamida utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo II, para tanto realizou-se a adsorção do fármaco em HDLs do tipo $Mg_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$ e $Zn_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$. Os sistemas foram obtidos através de síntese por co-precipitação e caracterizados pelas técnicas: análise elementar; difratometria de raios X; espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e calorimetria exploratória diferencial (TGA-DSC) acoplada à espectrometria de massa (MS). O percentual de glibenclamida nos sistemas segundo a análise elementar foi de 25,23% para $Mg_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$ e de 26,85% para $Zn_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$, observou-se retardamento de 130°C na decomposição do fármaco em $Zn_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$ e alteração na estrutura cristalina em ambos os sistemas. Para a avaliação das alterações do perfil de dissolução, os sistemas foram submetidos ao teste de dissolução usando meio ácido com pH 1,2 e meio básico com pH 7,3, no qual, foi observado o aumento de 500% na taxa de dissolução da glibenclamida no HDL $Mg_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$ e de 300% na taxa de dissolução de $Zn_2Al(OH)_8(Cl).nH_2O$ em meio básico. Assim, pode-se concluir que os novos sistemas obtidos apresentaram aumento significativo da taxa de dissolução da glibenclamida podendo portanto, ser considerados como promissores para aplicações tecnológicas futuras.

Palavras-chave: Hipoglicemiantes. Argila. Liberação de fármacos.

ABSTRACT

LEÃO, A.D. SISTEMAS HÍBRIDOS DE GLIBENCLAMIDA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DA SOLUBILIDADE E COADMINISTRAÇÃO DE MICRONUTRIENTES FUNCIONAIS. 2016. 110f. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

HDLs are inorganic materials, two-dimensionally structured, equipped with electric charge and the ability to interact and carries organic molecules. Provide increased solubility, stability and change in the release of the intercalated or adsorbed molecule. This work aimed to increase the aqueous solubility of hypoglycemic glibenclamide, used in the treatment of diabetes mellitus type II, for both held the adsorption of the drug in the HDLs type $\text{Mg}_2\text{Al}(\text{OH})_8(\text{Cl}).\text{nH}_2\text{O}$ and $\text{Zn}_2\text{Al}(\text{OH})_8(\text{Cl}).\text{nH}_2\text{O}$. The systems were obtained through synthesis by co-precipitation and characterized by the techniques: elemental analysis; X-ray diffraction; scanning electron microscopy (SEM); in the infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM) and differential scanning calorimetry (DSC-TGA) coupled with mass spectrometry (MS). The loading of the glibenclamide in the systems according to the elemental analysis was 25.23% for $\text{Mg}_2\text{Al}(\text{OH})_8(\text{Cl}).\text{nH}_2\text{O}$ and 26.85% for $\text{Zn}_2\text{Al}(\text{OH})_8\text{Cl}.\text{nH}_2\text{O}$, the retardation was observed 130° C the decomposition of the drug in $\text{Zn}_2\text{Al}(\text{OH})_8(\text{Cl}).\text{nH}_2\text{O}$ and also to change the crystalline structure of both systems. For the evaluation of the change of the dissolution profile systems were subjected to the dissolution test using pH 1.2 with acidic and basic medium at pH 7.3, which showed an increase of 100% in the solubility of glibenclamide in LDH $\text{Mg}_2\text{Al}(\text{OH})_8(\text{Cl}).\text{nH}_2\text{O}$ and 60% $\text{Zn}_2\text{Al}(\text{OH})_8(\text{Cl}).\text{nH}_2\text{O}$. Thus, one may conclude that the obtained new systems have provided substantial increase of the solubility of glibenclamide and can therefore be considered promising for future technological applications.

Keywords: Hypoglycemic. Clay. Drug release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Esquema das oscilações na concentração plasmática de fármacos com baixa solubilidade.....	26
Figura 2- Desenho esquemático da estrutura de um HDL.....	28
Figura 3- Representação da seqüencial da capacidade de estabilização das lamelas.....	30
Figura 4- Ânions determinando o espaço interlamelar em HDLs.	31
Figura 5- Esquema de moléculas adsorvidas em lamelas de HDL.....	32
Figura 6-Desenho esquemático da desestruturação de um HDL em seus íons formadores.	34
Figura 7. Distribuição de diabéticos em 2013 e projeção global para 2035, segundo o IDF. ...	38
Figura 8-Fluxograma do tratamento medicamentoso do DM II de acordo com recomendações do ministério da saúde.	41
Figura 9. Núcleos das sulfonamidas(a) e das sulfoniluréias(b) os hidrogênios foram omitidos para maior clareza.....	43
Figura 10. Estrutura em traço da glibenclamida.....	47
Figura 11. Impurezas contidas na matéria-prima glibenclamida.....	49
Figura 12. Estrutura da glibenclamida com destaque para algumas regiões do fármaco.	56
Figura 13- Teste de solubilidade da glibenclamida com diferentes solventes.	63
Figura 14- Solubilização da glibenclamida em metanol.	64
Figura 15- Esquema dos aparatos utilizados para as sínteses dos HDLs.	65
Figura 16 . Isoforma I da glibenclamida encontrada em valores de $\text{pH} < 2$	70
Figura 17- Isoforma II da glibenclamida na faixa de $6,2 < \text{pH} < 9,4$	71
Figura 18. Isoforma III da glibenclamida encontrada em valores de $\text{pH} > 11$	71
Figura 19- Distribuição das isoformas da glibenclamida de acordo com o pH.....	71
Figura 20-Estrutura da glibenclamida calculada através do Gaussian 09.	72
Figura 21- Proposta de arranjo da glibenclamida entre as lamelas do HDL na forma de bicamada, em (a) estimativa feita no Software Chemdraw com a minimização da molécula., em (b) seu desenho esquemático.	72
Figura 22. Proposta de arranjo da glibenclamida entre as lamelas do HDL na forma de bicamada, em (a) estimativa feita no Software Chemdraw com a minimização da molécula., em (b) seu desenho esquemático.	73
Figura 24-Representação da influência dos solventes orgânicos na protonação de fármacos.	74
Figura 25- Difratoograma de raio X glibenclamida.	75

Figura 26-Difratograma de raio X do HDLs Zn ₂ Al-Cl, Mg ₂ Al-Cl, Zn ₂ Al-Cl-GLIB e Mg ₂ Al-Cl-GLIB.....	76
Figura 27. Em (a) representação espacial da glibenclamida obtida pelo software Gaussian 09 em comparação com o cloreto.	79
Figura 28- Difratogramas comparativos dos sistemas Mg ₂ Al-Cl, Mg ₂ Al-GLIB e glibenclamida.	80
Figura 29-Difratogramas comparativos dos sistemas Zn ₂ Al-Cl-GLIB, Zn ₂ Al-Cl e da glibenclamida.	80
Figura 30-Difratogramas comparativos da glibenclamida, MF Zn ₂ Al-Cl + GLIB, Mg ₂ Al-Cl-GLIB, Zn ₂ Al-Cl-GLIB e Mg ₂ Al-Cl-GLIB.....	
Figura 31. Micrografias de Mg ₂ Al-Cl	82
Figura 32. Micrografia de Mg ₂ Al-Cl-GLIB	82
Figura 33. Micrografias de Zn ₂ Al-Cl	82
Figura 34. Micrografias de Zn ₂ Al-Cl-GLIB.....	82
Figura 35-Espectro vibracional na região do IV com transformada de fourrier(FT-IR) da GLIB.	83
Figura 36-Espectros vibracionais dos HDLs Zn ₂ Al-Cl, Mg ₂ Al-Cl-GLIB, Zn ₂ Al-Cl-GLIB, Mg ₂ Al-Cl e glibenclamida.	84
Figura 37-Tautomerismo entre as formas ceto(a) e enol(b) da glibenclamida.....	87
Figura 38-Gráfico da TGA-DTG-DSC da glibenclamida.	88
Figura 39-Espectro de massas da glibenclamida até 1000°C.....	88
Figura 40 -Valores de DTG,DSC,TGA para em Zn ₂ Al-Cl-GLIB, Mg ₂ Al-Cl-GLIB, em Zn ₂ Al-Cl e Mg ₂ Al-Cl.	89
Figura 41-Espectros de massas e TGA para e Zn ₂ Al-Cl- GLIB até 1000°C.....	90
Figura 43-Difratogramas comparativos entre a estrutura cristalina I da glibenclamida e o Zn ₂ Al-Cl-GLIB.....	91
Figura 44- Espectros de massas e TGA para e Zn ₂ Al-Cl- GLIB até 1000°C.....	92
Figura 45- Gráfico comparativo das dissoluções de Mg ₂ Al-Cl-GLIB,Zn ₂ Al-Cl-GLIB,glibenclamida, IFA, mistura física(MF) de Mg ₂ Al-Cl + GLIB e mistura física(MF) de Zn ₂ Al-Cl + GLIB utilizando-se solução de HCl com pH=1,2.....	93
Figura 46- Gráfico comparativo das dissoluções de Mg ₂ Al-Cl-GLIB,Zn ₂ Al-Cl-GLIB,glibenclamida, IFA,mistura física(MF) de Mg ₂ Al-Cl + GLIB e mistura física(MF) de Zn ₂ Al-Cl + GLIB utilizando-se em tampão fosfato pH=7,3(n=3).....	94
Figura 47-Comparação do % de glibenclamida liberada em meio ácido e básico(n=3).	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Determinação de solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB).....	26
Tabela 2-Combinação de cátions divalentes com trivalentes que geram HDL.	29
Tabela 3- Distribuição mundial percentual de diabéticos em 2013 e projeção para 2035.	39
Tabela 4. Estrutura das sulfonilurêias de primeira e segunda geração.	44
Tabela 5- Medicamentos de uso oral disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento do diabetes.	46
Tabela 6. Características físico-químicas da glibenclamida.	48
Tabela 7. Estruturas polimórficas e pseudopolimórficas da glibenclamida com seus respectivos solventes, formas cristalinas e parâmetros de cela.	50
Tabela 8-Relação de artigos publicados entre 1984-2015 com metodologias estratégicas para melhorar a solubilidade da glibenclamida.	52
Tabela 9-Reagentes empregados na síntese dos HDLs e tampões.	61
Tabela 10-Reagentes e solventes usados no ensaio de dissolução.	61
Tabela 11-Condições experimentais utilizadas para a síntese de $[Mg_2Al(OH)_6](Cl) \cdot nH_2O$ -GLIB e $[Mg_2Al(OH)_6](Cl) \cdot nH_2O$	65
Tabela 12- Condições experimentais utilizadas para a síntese de $[Zn_2Al(OH)_6](Cl) \cdot nH_2O$ – GLIB e $[Zn_2Al(OH)_6](Cl) \cdot nH_2O$	66
Tabela 13- Parâmetros utilizados no ensaio de dissolução.	68
Tabela 14- tabela com padrões cristalinos para isoforma I da glibenclamida.....	75
Tabela 15- Distâncias interplanares (dhkl) e 2θ para HDLs Zn_2Al-Cl , Mg_2Al-Cl , $Mg_2Al-Cl-GLIB$ e $Zn_2Al-Cl-GLIB$ obtidos através de difratometria de raio X.	77
Tabela 16-Valores estimados para os parâmetros a e c para os HDLs Zn_2Al-Cl , Mg_2Al-Cl , $Mg_2Al-Cl-GLIB$ e $Zn_2Al-Cl-GLIB$	78
Tabela 17.- Valores característicos encontrados para glibenclamida e os valores reportados na literatura no FT-IR.....	84
Tabela 18-Valores característicos para glibenclamida (glib) no FT-IR e seus deslocamentos em $Zn_2Al-Cl-GLIB$ e $Mg_2Al-Cl-GLIB$	86
Tabela 20-Valores comparativos do %mg de glibenclamida dissolvida nos sistemas após 180min nos dois meios.	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>DRX</i>	<i>Difratometria de raio X</i>
<i>HDL</i>	<i>Hidróxidos duplos lamelares</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and drug administration</i>
<i>SCB</i>	<i>Sistema de classificação biofarmacêutica</i>
<i>FTIR</i>	<i>Espectrofotometria na região do infravermelho com transformada de fourrier</i>
<i>DM</i>	<i>Diabetes mellitus</i>
<i>IAA</i>	<i>Ácido indol-3- acético</i>
<i>pH</i>	<i>Potencial hidrogeniônico</i>
<i>DS</i>	<i>Dispersão sólida</i>
<i>SUS</i>	<i>Sistema único de saúde</i>
<i>IDF</i>	<i>Federação internacional de diabetes</i>
<i>SUR</i>	<i>Receptor de sulfoniluréias</i>
<i>Uv-vis</i>	<i>Ultravioleta visível</i>
<i>ATP</i>	<i>Trifosfato de adenosina</i>
<i>DMF</i>	<i>Dimetilformamida</i>
<i>GLIB</i>	<i>Glibenclamida</i>
<i>MetOH</i>	<i>Metanol</i>
<i>ICH</i>	<i>conferência internacional de harmonização</i>
<i>DTG</i>	<i>Termogravimetria diferencial</i>

<i>OMS</i>	<i>Organização mundial da saúde</i>
<i>PF</i>	<i>Ponto de fusão</i>
<i>TGA</i>	<i>Análise termogravimétrica diferencial</i>
<i>MEV</i>	<i>Microscopia eletrônica de varredura</i>
<i>CHN</i>	<i>Carbono, hidrogênio e nitrogênio</i>
<i>GLIB</i>	<i>Glibenclamida</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

<i>ug</i>	<i>Microgramas</i>
<i>mL</i>	<i>Mililitros</i>
<i>cm</i>	<i>Centímetro</i>
<i>λ</i>	<i>Comprimento de onda</i>
<i>Å</i>	<i>Angstron</i>
<i>θ</i>	<i>Teta</i>
<i>Mg</i>	<i>Miligramma</i>
<i>MHz</i>	<i>Mega hertz</i>
<i>GHz</i>	<i>Giga hertz</i>
<i>Zn</i>	<i>Zinco</i>
<i>Cl</i>	<i>Cloro</i>
<i>Mg</i>	<i>Magnásio</i>
<i>Al</i>	<i>Alumínio</i>
<i>Cr</i>	<i>Cromo</i>
<i>H</i>	<i>Hidrogênio</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 OBJETIVO GERAL	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	25
3.1 Solubilidade de Fármacos	25
3.2 Hidróxidos Duplos Lamelares	28
3.2.1 Estrutura e Propriedades.....	28
3.2.3 Biocompatibilidade	34
3.2.4 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares	35
3.2.5. Coprecipitação ou Método do Sal-Base	35
3.2.6. Método do Sal-Óxido	36
3.2.7. Síntese Hidrotérmica	36
3.2.8 Síntese com Micro-ondas	36
3.2.9 Substituição do Ânion Interlamelar por Calcinação ou Troca Iônica	36
3.2.10 Tratamento Hidrotérmico Pós-síntese	37
3.3. Diabetes Mellitus	37
3.3.1 Tratamento da Diabetes Melitus tipo II.....	39
3.3.2 A classe das Sulfonilurétrias.....	42
Fonte: autoria própria, baseado em MAITI; MUKHERJEE; DATTA(2014)	45
3.3.3 Tratamento do DM II e o Sistema Único de Saúde (SUS).....	45
3.4 Glibenclamida.....	47
3.4.1 Aspectos Físico-Químicos da Glibenclamida	47
3.4.2 Estruturas Polimórficas	49
3.4.3 O problema de Solubilidade da Glibenclamida.....	50

3.4.4	Considerações Farmacológicas	54
3.4.5	O receptor de sulfoniluréias (SUR)	54
3.4.6	Farmacodinâmica	55
3.4.8	Farmacocinética	56
4	JUSTIFICATIVA	58
5	MATERIAIS E MÉTODOS	61
5.1	Estudo Computacional: comportamento da glibenclamida em diferentes valores c' pH	62
5.2	Programas usados para o desenho de estruturas	62
5.4	Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares	64
5.4.1	Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares Mg ₂ Al-Cl-GLIB e Mg ₂ Al-Cl	64
5.4.2	Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares Zn ₂ Al-Cl-GLIB e Zn ₂ Al-Cl	66
5.4.3	Preparo das misturas físicas	66
5.5	Métodos de Caracterização	67
5.5.1	Difratometria de Raio X	67
5.5.2	Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN)	67
5.5.3	Espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	67
5.5.4	Análise térmica	67
5.5.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	67
5.6	Ensaio de dissolução	67
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
6.1	Estudo Computacional: comportamento da glibenclamida em diferentes valores de pH	70
6.2	Teste de Solubilidade da Glibenclamida	74
6.3	Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN)	75
6.4	Difratometria de Raio X	75
6.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	82
6.6	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	83
6.8	Dissolução	93
7	CONCLUSÕES	98
8	PERSPECTIVAS	99
	REFERÊNCIAS	100

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios da indústria farmacêutica atualmente consiste em desenvolver estratégias para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, (DURAN, 2010) fármacos pouco solúveis são os que apresentam maiores problemas de biodisponibilidade por apresentarem dissolução limitada ou variável quando comparados aos fármacos de maior solubilidade, desta forma, formulações convencionais podem gerar flutuações na sua concentração plasmática levando a uma concentração fora da necessária para a ação terapêutica. (GUAN et al., 2014)

A glibenclamida, um dos hipoglicemiantes orais mais utilizados no Brasil e no mundo para o tratamento do diabetes mellitus tipo II apresenta grande problema de solubilidade em meios aquosos resultando em taxa de dissolução variável e dependente da formulação. As oscilações glicêmicas resultantes de seu problema de solubilidade ocasionam graves problemas ao paciente diabético, como risco de hipoglicemia e complicações que geram perda de qualidade de vida para os pacientes.

A tecnologia associada à modificação da taxa de dissolução de fármacos a partir de preparações farmacêuticas mostra-se estratégica para tais substâncias, algumas abordagens são largamente utilizadas como por exemplo, formação de sais, uso de surfactantes, complexação com ciclodextrinas, dispersões sólidas (DS)(BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016) e associação com argilominerais.(ROJAS et al., 2014)

Nas últimas décadas, os Hidróxidos duplos lamelares (HDLs) têm merecido um interesse crescente por conta de suas aplicações como carreadores inorgânicos de espécies bioativas. Constituem uma vasta família de sólidos lamelares pertencentes a família das argilas aniônicas capazes de incrementar solubilidade, alterar a cinética de liberação e proteger termicamente as espécies com as quais estão interagindo.(RODRIGUES et al., 2013)

Por suas propriedades, são considerados um dos materiais inorgânicos mais promissores para o armazenamento e liberação sustentada das substâncias intercaladas. (ROJAS

et al., 2015)(CUNHA et al., 2010) Desde as primeiras publicações sobre a intercalação de espécies de interesse farmacológico, observa-se o aumento no número de trabalhos publicados com estes materiais, como também o depósito de patentes pelos grupos de Choy, Rives e Ambroggi que trabalham na síntese e caracterização de HDLs há vários anos.

Desta forma, a presente dissertação de mestrado propõem-se a associação inédita entre glibenclamida e Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) buscando sanar o problema de baixa solubilidade aquosa deste fármaco e consequentemente o problema do descontrole glicêmico e hipoglicemia, objetivando assim, a melhora no seguimento terapêutico do paciente diabético.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar sistemas inéditos de HDL-glibenclamida para promover o aumento na taxa de dissolução aquosa do fármaco.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Realizar estudo de solubilidade da glibenclamida em solventes orgânicos e inorgânicos;
- II. Realizar estudo computacional para encontrar as isoformas da glibenclamida na faixa de pH 0 a 14.
- III. Sintetizar os HDLs do tipo Mg_2Al -Cl-GLIB e Zn_2Al -Cl-GLIB através do método de coprecipitação buscando o aumento na taxa de dissolução aquosa do fármaco;
- IV. Produzir misturas físicas contendo os componentes usados na síntese para avaliar a influência do método de coprecipitação;
- V. Caracterizar estruturalmente, espectroscopicamente, termicamente e morfológicamente os novos sistemas obtidos e misturas físicas;
- VI. Quantificar o percentual de glibenclamida nos sistemas por análise elementar de Carbono, Hidrogênio e Oxigênio (CHN)
- VII. Produzir sistemas que possibilitem a coadministração dos micronutrientes funcionais magnésio e zinco para o tratamento do diabetes mellitus tipo II;
- VIII. Avaliar o perfil de dissolução dos HDLs obtidos em meios ácido (pH 1,2) e básico (pH 7,2) e das misturas físicas e avaliar o aumento na taxa de dissolução para o fármaco.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Solubilidade de Fármacos

A ação terapêutica dos fármacos depende, essencialmente, da sua concentração no local de ação, para as formas farmacêuticas sólidas administradas oralmente os processos de desintegração e dissolução são etapas determinantes na quantidade de fármaco que atinge a corrente sanguínea. Se a velocidade de dissolução for menor que a de absorção, a dissolução torna-se então a etapa crítica, a qual pode comprometer fortemente a biodisponibilidade do medicamento no organismo. (MALTAIS; VARGAS; DIPAOLO, 2015)

As características físico-químicas dos fármacos, principalmente sua solubilidade em líquidos biológicos e a permeabilidade influem substancialmente na sua concentração terapêutica. A Solubilidade corresponde à quantidade máxima que uma substância pode dissolver-se em um solvente à determinada temperatura e está diretamente relacionada com sua estrutura molecular, especialmente com a polaridade das ligações, tendo em vista que o processo de solubilização envolve a quebra de ligações intermoleculares no soluto, separação das moléculas de solvente e a interação entre o solvente e a molécula de soluto. (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016)

No entanto, alguns outros fatores também determinam a fração de fármaco que estará disponível para exercer a ação farmacológica, aspectos fisiológicos como degradação no meio estomacal, metabolismo no lúmen e parede intestinal, além do metabolismo hepático são etapas que contribuem na redução da quantidade biodisponível de fármaco. (GUAN et al., 2014)

Como a solubilidade e a permeabilidade são os principais fatores que controlam a extensão e velocidade de absorção dos fármacos são portanto usados como parâmetros para enquadrá-los no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) conforme demonstrado na tabela 1. O SCB é parte integrante das *guidelines* da *Food and Drug Administration* (FDA) e

divide os fármacos em classes de acordo com sua solubilidade aquosa e permeabilidade gastrointestinal buscando correlacionar o comportamento farmacocinético *in vivo* a partir das medições *in vitro* destes parâmetros. (AMIDON et al.,1995)

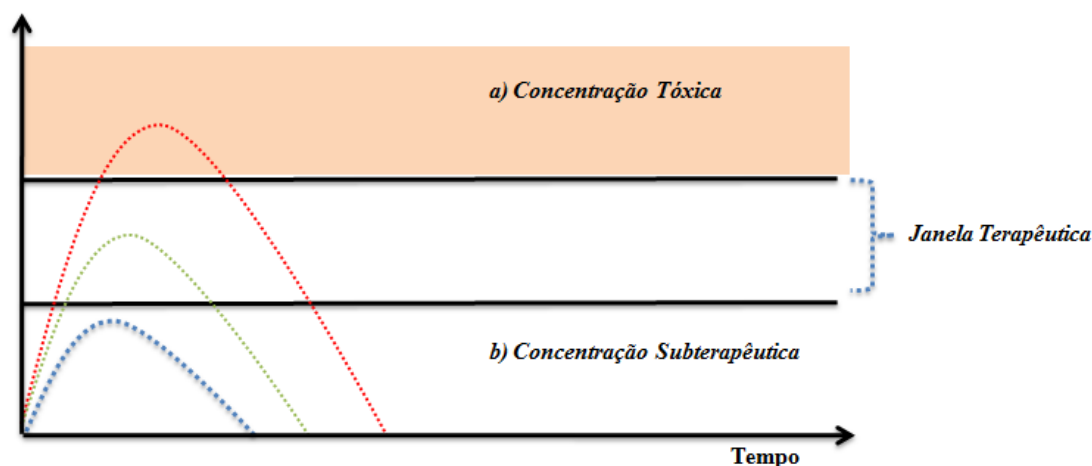
Tabela 1- Determinação de solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Classe do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB)	Característica
Classe I	Alta solubilidade e alta permeabilidade
Classe II	Baixa solubilidade e alta permeabilidade
Classe III	Alta solubilidade e baixa permeabilidade
Classe IV	Baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Fonte: Autoria própria.

Fármacos pouco solúveis, como os pertencentes às classes II e IV, são os que apresentam maiores problemas de biodisponibilidade por apresentarem dissolução limitada, variável ou imprevisível quando comparado aos fármacos de maior solubilidade. Desta forma, formulações convencionais para essas classes de fármacos podem gerar flutuações na sua concentração plasmática como ilustrado na figura 1. As variações na concentração podem levar a níveis plasmáticos fora da faixa terapêutica (janela terapêutica) ocasionando baixa eficácia do medicamento, como demonstrado em (a) ou risco de toxicidade (b), na figura 1. (AMIDON et al., 1995)

Figura 1-Esquema das oscilações na concentração plasmática de fármacos com baixa solubilidade.



Fonte: Autoria própria.

Como a grande maioria das novas moléculas tem por finalidade ser incorporada em formas farmacêuticas sólidas orais, um dos maiores desafios da indústria farmacêutica atualmente consiste em desenvolver estratégias para melhorar a solubilidade destes fármacos em meios aquosos, buscando uma dissolução e absorção reprodutíveis e adequadas melhorando sua biodisponibilidade.(LAITINEN et al., 2013)

Atualmente a tecnologia farmacêutica fornece estratégias para melhorar a taxa de dissolução de fármacos com baixa solubilidade. Algumas das abordagens largamente utilizadas são: modificação na estrutura cristalina, alteração no tamanho de partícula, formação de sais, uso de surfactantes, obtenção de pró-fármacos, complexação com ciclodextrinas (FUKAMI et al., 2006), dispersões sólidas (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016) e associação com argilominerais.

No entanto algumas desvantagens importantes podem ser observadas nessas estratégias, a complexação com ciclodextrinas, por exemplo é um processo de alto custo, cuja eficácia nem sempre compensa o gasto financeiro.(FUKAMI et al., 2006) O desenvolvimento de pró-fármacos mostra-se um processo complexo e dispendioso, necessitando estudos profundos relacionados aos processos metabólicos pelos quais a molécula irá passar, enquanto processos de redução do tamanho de partícula como a micronização podem levar à instabilidade da formulação, promovendo formação de aglomerados.

No caso do uso de polímeros em dispersões sólidas, alguns sistemas apresentam instabilidade e tornam-se sujeitos às transições cristalinas acarretando problemas de estabilidade e solubilidade do produto farmacêutico (SAWANT; NAIK, 2013). Dependendo do método de obtenção utilizado, os polímeros podem sofrer decomposição durante a preparação dos sistemas, além de alterações durante o armazenamento, como absorção de umidade,

levando a separação de fases da dispersão e formação de cristais.(BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016)

Os materiais inorgânicos, como os argilominerais, vêm recebendo atenção considerável nas últimas décadas em decorrência da capacidade de adsorção de substâncias em sua superfície e troca de seus íons formadores por outros materiais carregados.(VISERAS et al., 2010) Na literatura encontram-se vários trabalhos relatando melhora na solubilidade de vários fármacos, como sertralina, itraconazol, ciclosporina e carvedilol , devido a mudança de sua estrutura cristalina para uma forma amorfa.(NUNES et al., 2007)

Ainda dentro deste grupo, os hidróxidos duplos lamelares, também denominados de argilas aniônicas, são alvo de muitas pesquisas relacionadas à sua capacidade de melhorar a solubilidade de fármacos, além de proporcionar alteração em sua cinética de liberação.

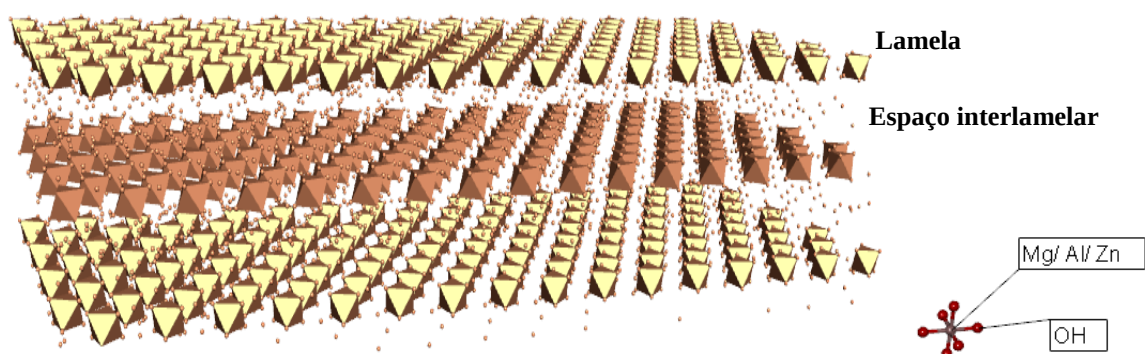
3.2 Hidróxidos Duplos Lamelares

3.2.1 Estrutura e Propriedades

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) são materiais inorgânicos formados pelo empilhamento de camadas mistas de hidróxidos de cátions di e trivalentes com ânions hidratados nos espaços interlamelares. Apresentam estrutura semelhante à brucita, um mineral de fórmula mínima $Mg(OH)_2$ na qual os cátions magnésio estão localizados no centro de octaedros e os ânions hidroxila estão nos vértices formando um material desprovido de carga. A presença de cátions trivalentes nos HDLs gera um excesso de carga positiva nas lamelas, as quais para serem estabilizadas necessitam da presença de ânions para manter a eletroneutralidade. (NANGOI et al., 2015),(PAIKARAY et al., 2014),(ROJAS et al., 2014)

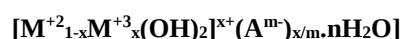
Os octaedros compartilham suas arestas para formar camadas planas, as quais são empilhadas sucessivamente formando multicamadas mantidas unidas através de ligações de hidrogênio. O empilhamento pode ocorrer em simetrias diferentes, resultando em celas unitárias romboédrica ou hexagonal. (XU; BRATERMAN, 2010), (MENG et al., 2015)

Figura 2- Desenho esquemático da estrutura de um HDL.



Fonte: autoria própria

Os HDLs podem ser encontrados na natureza em depósitos salinos e metamórficos como a hidrotalcita, um HDL natural formado pelos cátions Mg^{2+} , Al^{3+} e com ânion carbonato intercalado, ou podem ser obtidos através de rotas sintéticas utilizando uma variada composição química, proporção e métodos de obtenção, resultando em materiais com alta pureza.(CUNHA et al., 2010), apresentam fórmula genérica do tipo (OZGUMUS, 2013):



Em que M^{+3} e M^{+2} representam respectivamente cátions metálicos tri e divalentes passíveis de ocuparem sítios octaédricos, A^{m-} representa um ânion de compensação e x representando a razão molar. A partir da fórmula geral, podem ser previstas combinações variadas de cátions para compor os HDLs, a associação de cátions com coordenação octaédrica é preferida devido à maior capacidade de estabilização, embora cátions com coordenação tetraédrica também possam ser usados, os valores de raio iônico devem estar próximos a faixa de 0,50 – 0,74 Å para que ocorra a formação da estrutura semelhante à argila natural, a brucita. (LIU et al., 2006), (SUN et. al., 2008), (GAO et al., 2014)

Na sua formação, podem ser utilizados mais de um cátion divalente e/ou trivalente o que proporciona maior variação em sua composição originando sistemas multicomponentes. (MENDOZA-DAMIÁN et al., 2016) Na tabela 2 podem ser observadas as combinações já reportadas na literatura:

Tabela 2-Combinação de cátions divalentes com trivalentes que geram HDL.

Cátions	Al^{+3}	Fe^{+3}	Cr^{+3}	Co^{+3}	Mn^{+3}	Ni^{+3}	Sc^{+3}	Ga^{+3}	Ti^{+3}
Mg^{+2}	X	X	X				X		
Ni^{+2}	X	X	X	X		X			
Zn^{+2}	X		X						

Cu⁺²	X		X						
Co⁺²	X			X					X
Mn⁺²	X							X	
Fe⁺²	X	X							
Ca⁺²	X								
Li⁺²	X								

Fonte: autoria própria, baseado em Crepaldi & Valim, (2007)

A razão entre os cátions (M^{2+}/M^{3+}) determina a densidade de carga na lamela do HDL, este parâmetro influencia as propriedades do material, como a capacidade de troca iônica e espessura das intercamadas, de maneira geral o aumento nesta razão diminui a cristalinidade do material.

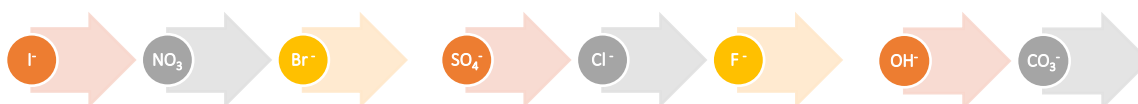
Comparativamente a montmorilonita e esmectita, argilas catiônicas, a densidade de carga dos HDLs é grande e a interação entre suas camadas e o ânion interlamelar é forte. (CONTEROSITO et al., 2013)

Os HDLs podem ser sintetizados com uma composição apenas inorgânica com ânions inorgânicos intercalados em suas lamelas, ou com composição mista, orgânica-inorgânica, sintetizados através da intercalação de ânions orgânicos em matrizes inorgânicas demonstrando a grande versatilidade em sua composição. (GAO et al., 2014), (JÁCOME-ACATITLA et al., 2014)

Vários ânions inorgânicos podem ser intercalados como haletos, sulfato, nitrato, cromato, arsenato, ânions complexos ($[Fe(CN)_6]^{4-}$, $[NiCl_4]^{2-}$), como também ânions orgânicos carboxilatos, sulfonatos, fosfonatos, polímeros aniônicos, macrocíclicos e biomoléculas como fármacos, destaca-se a grande afinidade que os HDLs possuem pelo ânion carbonato em virtude de sua habilidade em ocupar sítios interlamelares, formando materiais bem definidos cristalograficamente e com ligações covalentes fortes com as lamelas. (CUNHA et al., 2012)

A estrutura dos HDLs é altamente influenciada pela natureza e distribuição dos ânions intercalados, os quais compensam a carga residual positiva das lamelas estabilizando a estrutura lamelar, quanto maior essa capacidade de estabilização do ânion mais facilmente o HDL se formará (ROJAS et al., 2015) A sequência da capacidade de estabilização dos ânions é mostrada abaixo:

Figura 3- Representação da sequencial da capacidade de estabilização das lamelas



Aumento da capacidade de estabilização das lamelas

Fonte: autoria própria.

Os ânions também determinam o espaçamento interlamelar, dependendo do tamanho do ânions intercalantes o espaço entre as lamelas pode ser ampliado para acomodar o intercalante, como representado na figura 4. Caso os ânions apresentem grupamentos funcionais orgânicos há a probabilidade de estes direcionarem o crescimento das lamelas e gerarem um seqüenciamento em diferentes direções resultando em padrões de agregação variados.(XU, BRATERMAN, 2010)

Figura 4- Ânions determinando o espaço interlamelar em HDLs.



Fonte: autoria própria.

Moléculas de água encontram-se no espaço interlamelar juntamente com os ânions (água de hidratação ou intrínseca) fazendo parte da estrutura cristalina do HDL e também encontram-se adsorvidas na superfície lamelar e entre os cristalitos (água extrínseca). A quantidade de água extrínseca depende da umidade relativa da atmosfera com a qual o HDL tem contato e sua hidratação total é obtida pela soma das moléculas presentes nos domínios intrínseco e extrínseco. Diferente das argilas catiônicas, os HDLs dificilmente intercalam grande quantidade de água ou moléculas neutras devido à grande interação eletrostática entre as lamelas e os ânions interlamelares. (NAKAYAMA; AKASAKA; TSUHAKE, 2009)

Acreditava-se que os HDLs não poderiam intercalar moléculas neutras, mas Trikeriotis (2007) conseguiu intercalar a gramicidina, um antibiótico sem carga, através da sua incorporação inicialmente em micelas de colato de sódio para, em seguida, efetuar a sua intercalação por troca iônica usando o HDL-nitrato.(TRIKEROTIS; GHANOTAKIS, 2007) Também pode ser citada a imobilização do celecoxib, um antiinflamatório sem carga através da calcinação do HDL de carbonato e sua posterior regeneração com o fármaco solubilizado em solução etanólica.(AMBROGI et al., 2007)

As cargas positivas das lamelas também proporcionam fenômenos de superfície nos HDLs permitindo que estes funcionem como adsorvato, desta forma ânions podem ser adsorvidos nas lamelas de maneira mais ou menos intensa dependendo da natureza das forças envolvidas.(KYZIO et al., 2014), (LI et al., 2014)

Figura 5- Esquema de moléculas adsorvidas em lamelas de HDL.



Fonte: autoria própria.

Dependendo da natureza das forças envolvidas, a adsorção pode ser classificada quanto a sua intensidade em física ou química, a adsorção química (quimissorção) envolve a troca ou partilha de elétrons resultando em uma ligação química, por ser altamente específica nem todas as superfícies sólidas possuem sítios ativos capazes de adsorver quimicamente o adsorvato.

A adsorção física (fisissorção) envolve interações inespecíficas e fracas, como de Van der Waals, envolvendo entalpia da ordem de condensação/vaporização, enquanto na adsorção química a variação de calor envolvida é próxima da entalpia de reação, acima de 20Kcal/mol.(MOSTAFA et al., 2016)

3.2.2 Aplicações dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Em razão da grande variedade de combinações de cátions e ânions que podem constituir os HDLs, eles apresentam interessantes propriedades estruturais, químicas e físicas como estabilidade térmica, capacidade de troca aniônica, adsorção, basicidade, porosidade e área superficial elevada que proporcionam uma extensa gama de aplicações nas áreas agrícola (AHMAD et al., 2015)(ZHOU et al., 2015), química (ZHAN et al., 2014) e farmacêutica.(ROJAS et al., 2014), (WONG et al., 2012)

A porosidade e área superficial são propriedades interligadas e estão intimamente relacionadas com a capacidade de adsorção do material, a área superficial destes compostos varia em uma faixa de 50 a 100 m²g⁻¹ e estão situados na faixa de mesoporos (20 Å < ϕ < 500 Å) e microporos (ϕ < 20 Å), a elevada área superficial pode facilitar a interação entre os HDLs e a molécula convidada. Tratamentos térmicos têm grande influência na área superficial total, eles aumentam a cristalinidade do material e reduzem sua área superficial.(CHEN et al., 2013)

A intercalação de espécies orgânicas em HDL tem recebido atenção expressiva devido à grande aplicabilidade como carregadores de substâncias biologicamente ativas, como fármacos, vitaminas aminoácidos e nucleotídeos, além de sua capacidade de direcionamento das substâncias para alvos específicos (tecidos). (ZHANG et al., 2014), (MENG et al., 2015), (VISERAS et al., 2010)

Os estudos envolvendo esses materiais como transportadores de fármacos começaram há pouco tempo, mas já apresentam notoriedade, no Brasil, destacam-se as pesquisas desenvolvidas pela professora Dr.^a Vera Leopoldo Constantino, professora do instituto de química da USP

(Universidade de São Paulo), que desenvolve estudos otimizando a síntese de HDLs e utilizando-os como matrizes para a incorporação de espécies biológicas para uso terapêutico.

Destacam-se os trabalhos de Alexa (2013) e Zhang (2014) com a intercalação de metotrexato para o tratamento do câncer de mama, as pesquisas de Li (2014) utilizando HDLs adsorvidos ao DNA para terapia gênica, Choi (2014) e (2009) com trabalhos para o transporte intracelular de fármacos através do controle do tamanho e morfologia das partículas de HDL, Rives (RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014),(RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2013) com nanocompósitos de HDL e poli-ácido láctico (PLA) carreando diclofenaco e cetoprofeno para liberação modificada.

Dentre as várias classes de fármacos, a dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) é uma das mais estudadas quanto ao processo de intercalação em hidróxidos duplos lamelares, como fenbufen, diclofenaco, ibuprofeno e camptotecina, a associação entre HDLs e AINEs, mostra-se estratégica devido à basicidade dos HDLs reduzir os efeitos colaterais ulcerativos destes fármacos. (MENG et al., 2015),(RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2013),

Devido à interação existente entre as lamelas catiônicas e a biomolécula carregada negativamente os HDLs podem alterar a estabilidade térmica do composto intercalado levando ao aumentando da estabilidade do íon, como demonstrado no trabalho de Wei et al. (2004) que avaliou a decomposição térmica do naproxeno em HDL de magnésio e alumínio (REZVANI; SARKARAT, 2012) com intercalação da heparina aumentando sua meia-vida e prolongando sua ação.

Sua solubilidade dependente do pH possibilita o processo de dissolução da matriz lamelar em meio ácido, ou processo de troca aniônica em meio básico, possibilitando a utilização de HDLs como suportes para liberação modificada de fármacos. Quando administrado oralmente, o ânion intercalado pode participar de reação de troca iônica com os íons presentes no meio intestinal e alterar a cinética de liberação do fármaco. (RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014), (RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2013)

A desintercalação controlada de fármacos foi verificada através do estudo de liberação *in vitro* do antiinflamatório em HDL de magnésio e alumínio simulando as condições de pH do intestino delgado (pH=7,2) e obtiveram um perfil de liberação diferente do medicamento comercial. (AMBROGI et al., 2002)

O mesmo autor ainda realizou trabalhos (AMBROGI et al., 2010) que demonstraram o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis como a indometacina, cetoprofeno e o ácido tioprófênico, sem alterar suas estruturas químicas. O aumento na solubilidade está relacionado à capacidade de desorganização estrutural provocada pelo HDL reduzindo ou impedindo a cristalinidade do material intercalado.

3.2.3 Biocompatibilidade

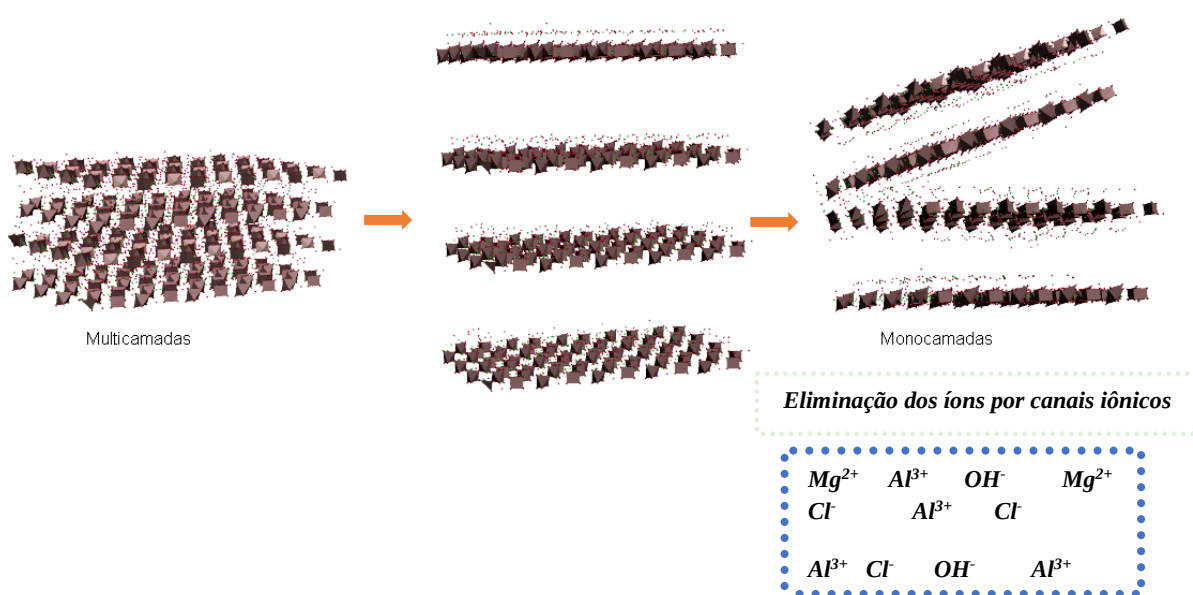
Geralmente carregadores inorgânicos apresentam acumulação celular ou metabolização impossibilitando desta maneira sua biodegradação ou exocitose, porém, diferente de outras matrizes, os HDLs não se acumulam nos tecidos, mas desestruturam-se em fluidos biológicos resultando em seus íons constituintes, os quais apresentam capacidade de deixar as células através de canais iônicos.(CHOI; OH; CHOY, 2009)

A segurança destes materiais já encontra-se comprovada através dos estudos desenvolvidos pela empresa BAYER que comercializa o HDL de $MgAl-CO_3$ sob nome comercial Talcid®, medicamento com função antiácida e anti-pepsina administrado oralmente, no qual o próprio HDL funciona como substância terapêutica. (CHOI; OH; CHOY, 2010), (VISERAS et al., 2010)

Na Coréia do Sul, o professor Dr. Jin-Ho Choy fundou em 2001 o *Nanohybrid Research* centro direcionado para o desenvolvimento de sistemas híbridos constituídos de HDL (ou sal básico lamelar) e espécies orgânicas de interesse para uso como medicamentos ou em cosméticos. Dois produtos já foram patenteados e estão disponibilizados para comercialização: VitabridC® para liberação de vitamina C (GAO et al., 2014) e IAA-Brid® para liberação do ácido indol acético (IAA).

Assim, nestas propriedades reside a grande vantagem dos HDLs, são materiais biodegradáveis, com grande versatilidade de rota sintética e funcionalização, além de apresentarem solubilidade dependente do pH.(MENG et al., 2015),(CHOI; CHOY, 2011)

Figura 6-Desenho esquemático da desestruturação de um HDL em seus íons formadores.



Fonte: autoria própria.

3.2.4 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Apesar de possuírem ocorrência natural em terrenos sedimentares, os HDLs geralmente são obtidos em laboratório devido às vantagens proporcionadas ao material pela síntese, como alto grau de pureza e capacidade de controle de suas propriedades, como tamanho de partícula e morfologia, gerando desta forma materiais mais uniformes.(CUNHA et al., 2010)

A síntese dos HDLs teve início em 1942 com Feitknecht baseando-se na precipitação controlada de soluções aquosas contendo cátions metálicos com uma solução alcalina. Sua síntese pode ser direta ou indireta, na indireta faz-se a substituição por troca aniônica a partir de um HDL precursor, na síntese direta é possível obter o material de interesse diretamente, sem passar por precursores.(CONTEROSITO et al., 2013), (DONG et al., 2014)

A síntese direta pode ocorrer por vários métodos, os principais são:

- ✓ Método de co-precipitação ou método do sal-base;
- ✓ Método do sal-óxido;
- ✓ Síntese hidrotérmica;
- ✓ Síntese por microondas;

3.2.5. Coprecipitação ou Método do Sal-Base

Também conhecido como método de Miyata (1975) é empregada para a obtenção de materiais híbridos intercalados com fármacos, espécies antioxidantes e enzimas, ou para obter HDLs com constituição apenas inorgânica. É um método muito utilizado por diversos grupos de pesquisa por ser em uma única etapa (*one pot*) e por apresentar materiais com menor tamanho de partícula, boa cristalinidade, menor contaminação com íons carbonato e maior capacidade de carregamento da espécie escolhida em relação a outros métodos.(CUNHA et al., 2012)

Constitui na precipitação de ambos os cátions metálicos em meio básico em presença de uma solução contendo o ânion a ser intercalado. A co-precipitação pode ser realizada em pH constante, ou em pH variável, para a síntese em pH constante adiciona-se ao mesmo tempo a solução dos sais dos cátions e a solução alcalina, em relação a síntese em pH variável, este método tem como vantagens a maior homogeneidade dos materiais obtidos e a maior versatilidade, quanto ao controle das condições.(ROJAS et al., 2014)

Além da concentração das soluções, as condições a serem controladas são a velocidade de adição das soluções, o pH final da suspensão formada, o grau de agitação (normalmente vigorosa) e a temperatura em que ocorre a síntese (geralmente realizada à temperatura ambiente

para prevenir a formação de outras fases, como por exemplo, a precipitação dos hidróxidos simples). (DONG et al., 2014)

3.2.6. Método do Sal-Óxido

Desenvolvido por Boehm consiste na reação entre uma suspensão do óxido do metal divalente com uma solução do sal formado pelo cátion trivalente e o ânion a ser intercalado. (CREPLDI; VALIM, 2007)

Bons resultados são obtidos por esta técnica, mas as limitações deste método estão em dois fatos principais: primeiramente deve ser possível obter o óxido do metal divalente e este, deve reagir com a solução do metal trivalente, mas não reagir rapidamente com água, segundo o metal trivalente deve formar um sal solúvel com o ânion a ser intercalado. (DONG et al., 2014)

3.2.7. Síntese Hidrotérmica

Neste método se utiliza os dois cátions na forma de óxido, sobre eles adiciona-se uma solução do ácido, cuja base conjugada se pretende intercalar. Esta reação é realizada sempre a altas pressões e temperaturas, o que a torna pouco utilizada, pois existem métodos mais simples que produzem resultados semelhantes, sua principal vantagem é evitar a presença de sais. (SANTOS et al., 2009)

3.2.8 Síntese com Micro-ondas

As microondas são uma porção do espectro eletromagnético com frequências variando de 300 MHz a 300 GHz que podem ser utilizadas como uma fonte de aquecimento, reduzindo o tempo de síntese melhorando as propriedades do material. Sua interação com os materiais promove reordenação dos dipolos e um aquecimento uniforme. Dependendo da potência da radiação o tamanho de partícula, morfologia e a área superficial são alterados. O tratamento com microondas também pode ser associado com tratamento hidrotérmico. (BENITO; LABAJOS; RIVES, 2009), (RIVERA; FETTER; BOSCH, 2006)

3.2.9 Substituição do Ânion Interlamelar por Calcinação ou Troca Iônica

Baseia-se na mobilidade dos ânions interlamelares dos HDLs, previamente um HDL precursor é preparado e posteriormente seu ânion é trocado por um ânion de interesse, esse ânion pode estar em solução aquosa ou meio ácido no caso da troca iônica, ou pode ser intercalado por calcinação do precursor com posterior regeneração. (YANG Cols., 2012)

Para a troca ser efetiva, o ânion substituinte deve apresentar maior capacidade relativa

de estabilização das lamelas que o precursor e estar em alta concentração para deslocar o equilíbrio no sentido da troca. Sua principal limitação é a eficiência de troca do íon, quase nunca atinge 100%, apresentam impurezas provenientes do íon precursor além do uso de soluções concentradas do ânion. (CREPLDI; VALIM, 2007)

3.2.10 Tratamento Hidrotérmico Pós-síntese

Este tratamento facilita a expansão do espaçamento basal e altera as propriedades de superfície do HDL como tamanho de poros e área superficial. Após a lavagem do material obtido em síntese, o sólido é ressuspenso em água deionizada, ou solução concentrada contendo o ânion de interesse e acomodado em um reator, onde será mantido em temperatura e pressão controladas. (BENITO et al., 2010)

A temperatura do reator promove uma maior eficiência na substituição do ânion intersticial e aumenta a cristalinidade do HDL, sua principal desvantagem é o longo tempo de tratamento do material. (BENITO et al., 2010)

3.3. Diabetes Mellitus

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o *Diabetes Mellitus* (DM) como uma doença metabólica crônica, de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou incapacidade desta exercer adequadamente suas ações, sendo caracterizada pela hiperglicemia crônica e alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. (OMS, 2015)

Dependendo da maneira como a deficiência insulínica se instala, pode ser classificada em dois tipos, no diabetes melitus tipo I (DM I) ocorre destruição das células β pancreáticas resultando em diminuição significativa da secreção de insulina, na maioria dos casos essa destruição é mediada por autoimunidade, no entanto existem casos em que não há evidências de processo autoimune, mas ocorre redução insulínica sem uma causa específica, sendo portanto referida como uma forma idiopática. (RAHMAN, 2015)

No diabetes melitus tipo II (DM tipo II), também conhecido como diabetes não insulino-dependente, uma série de fatores complexos como genéticos, comportamentais e ambientais culminam com a incapacidade de as células do corpo reconhecerem a insulina de forma eficaz. Desta forma, mesmo quando a secreção de insulina não é normal, ela não consegue produzir os efeitos fisiológicos esperados, ou seja, baixar os níveis da glicemia sangüínea, pois as células estão resistentes a sua ação e este estado de “ineficiência” da insulina leva, portanto, à hiperglicemia. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013)

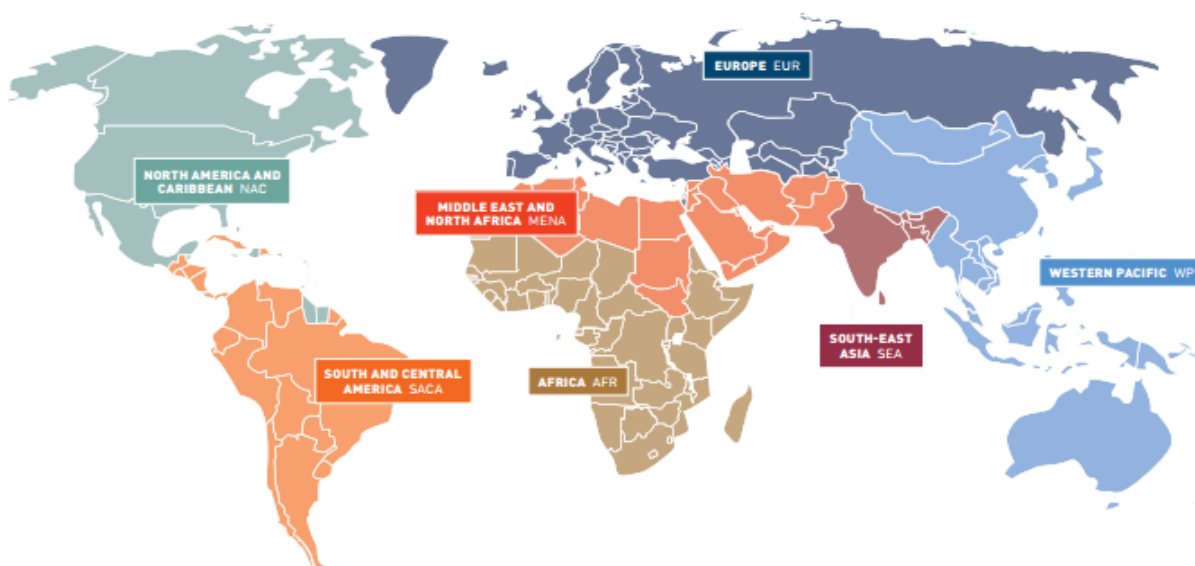
O DM II desenvolve-se de modo gradual, sem qualquer sintoma óbvio, sendo diagnosticado pela detecção de níveis de glicemia elevados em testes de rotina ou após a doença se tornar grave o suficiente para causar poliúria e polidipsia. A resistência à insulina é proveniente de fatores de risco modificáveis como obesidade, tabagismo e sedentarismo, embora a predisposição molecular como defeitos no receptor de insulina ou na sinalização pós-receptores possam estar associados.(BRASIL, 2012)

Desde que se tornou um grande problema de saúde pública em todo o mundo, as pesquisas sobre o uso seguro e eficaz de medicamentos antidiabéticos tornaram-se uma prioridade, estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF) indicam que 382 milhões de pessoas em todo o mundo (8,3% dos adultos) têm diabetes, e o número de pessoas com a doença tende a aumentar em torno de 592 milhões em 2035, a distribuição global para esta projeção encontra-se na figura 4 e tabela 3. Em termos proporcionais, o DM tipo II é responsável por aproximadamente 90% dos casos de diabetes em todo o mundo e já é considerado um problema de saúde pública mundial. (MLOLENAA-FERNANDES, 2015), (DONGWAY, 2015)

Dados recentes mostram a prevalência do diabetes nos países em desenvolvimento, onde a progressão estimada é superior a dos países desenvolvidos, ocorrendo crescimento em todas as faixas etárias, mas de forma triplicada no grupo compreendido entre 45 a 64 anos. No Brasil, acredita-se que o percentual atingido chegue a 11,3% em 2030, o qual é considerado alto tendo em vista que em 2000 a prevalência era de 4,6%, desta forma o país passará da 8ª posição para 6ª posição no ranking global, sendo os hábitos alimentares e estilo de vida da população os apontados como responsáveis por este incremento na carga de diabetes (SHAW, 2010), (GUARIGUATA, 2014)

Analisando o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos seus portadores, como incapacidade e alta morbimortalidade, mostra-se clara a necessidade da implantação de políticas públicas de saúde que proporcionem o acompanhamento medicamentoso dos pacientes e a conscientização quanto os riscos desta doença. (PALERMO et al., 2015), (BRASIL, 2011), (THOMAS; COOPER; ZIMMET, 2015).

Figura 7. Distribuição de diabéticos em 2013 e projeção global para 2035, segundo o IDF.



Fonte: <http://blogs.reuters.com/data-dive/2013/11/15/the-world-diabetes-epidemic-in-charts>

Tabela 3- Distribuição mundial percentual de diabéticos em 2013 e projeção para 2035.

Região	2013/milhões	2035/ milhões	Aumento %
África	19,8	41,44	109%
Norte, sul e centro da África	34,6	67,9	96%
Leste-sul asiático	72,1	123	71%
América central e do sul	24,1	38,5	60%
Oeste do Pacífico	138,2	201,8	46%
América do Norte e Caribe	36,7	50,4	37%
Europa	56,3	68,9	22%
Mundo	381,8	591,9	55%

Fonte: Thomas, Cooper, Zimmet (2015).

3.3.1 Tratamento da Diabetes Melitus tipo II

O tratamento inicial consiste em medidas não farmacológicas, com adoção de hábitos de vida saudáveis, alimentação equilibrada, prática de atividade física, moderação no uso de álcool e abandono do tabagismo. Com a realização do controle metabólico o paciente mantém-se assintomático e previne-se das complicações agudas e crônicas. Mas, se o paciente não responder somente as medidas não farmacológicas, inicia-se o tratamento medicamentoso e os antidiabéticos orais constituem a primeira escolha. (BRASIL, 2012)

O tratamento farmacológico para gerenciar DM II inclui medicamentos que melhoraram a secreção de insulina e assim, a função de células beta. (BRASIL, 2012) Podem ser divididos em:

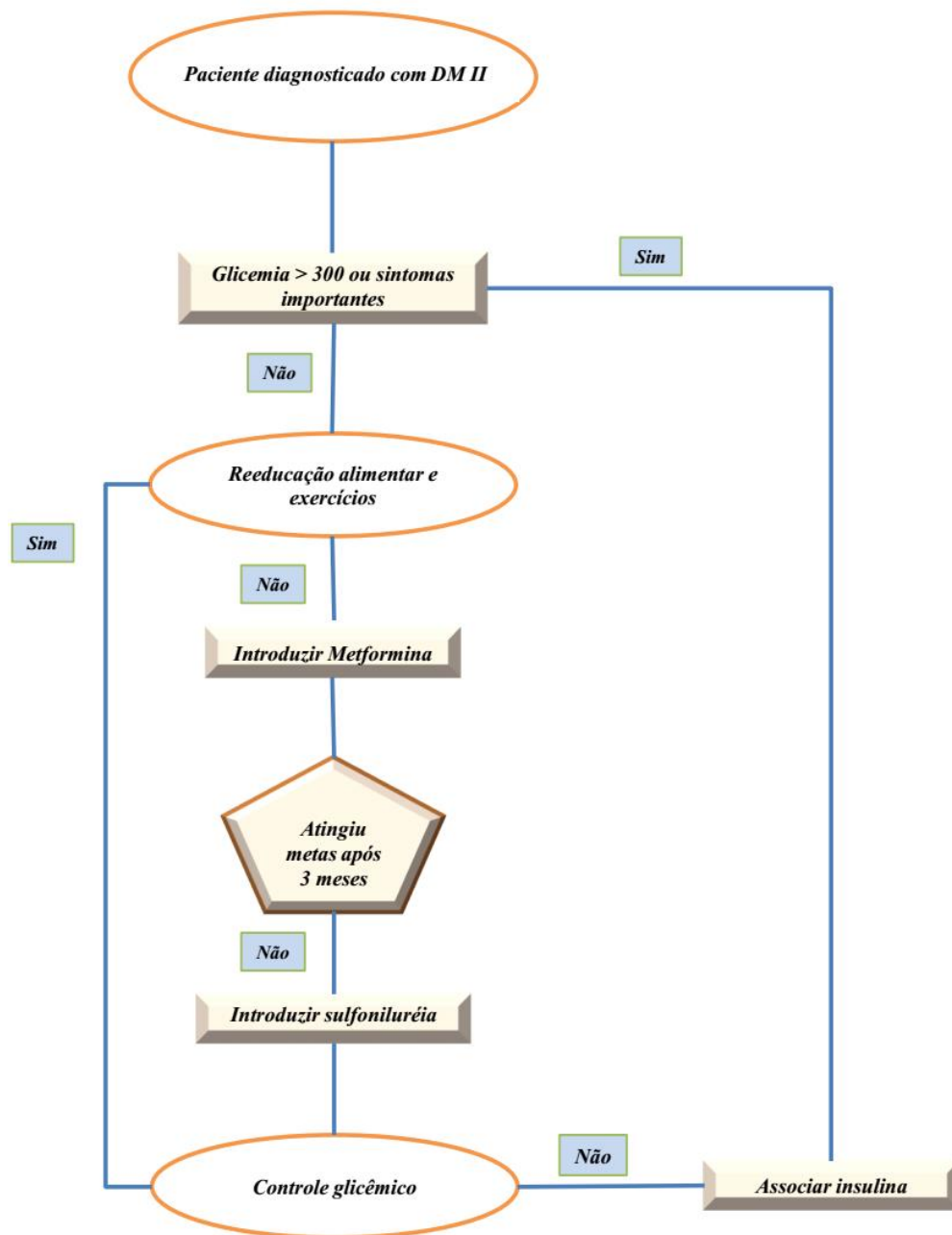
- I. Fármacos que estimulam a secreção de insulina: sulfoniluréias e meglitinidas.
- II. Fármacos inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP- 4): vildagliptina
- III. Fármacos que diminuem a absorção intestinal de glicose (*p.ex.*, acarbose)
- IV. Fármacos que diminuem a resistência à insulina (*p.ex.*, biguanidas e tiazolidinodionas)

A primeira opção terapêutica é a metformina, devido o seu perfil de segurança a longo prazo, ausência de hipoglicemias e capacidade de reduzir eventos cardiovasculares. No entanto, metade das pessoas que atingem o controle glicêmico com monoterapia requerem a associação de outro medicamento dois anos depois em virtude do caráter progressivo da doença. A deficiência crescente das células beta e o aumento da resistência à insulina levam ao aumento gradual na dose diária de agentes orais, utilização de múltiplas combinações de medicamentos para manter o nível glicêmico ou até mesmo a associação de insulina. (CLEMENS et al., 2015)(LOHITHASU et al., 2013)

Combinando-se dois agentes antidiabéticos orais com mecanismos de ação diferentes obtém-se uma queda adicional na glicemia. Desta forma, se as metas de controle não forem alcançadas após três a seis meses de uso de metformina, pode-se associar uma sulfonilureia. A utilização desta classe baseia-se na longa experiência com seu uso, pois são fáceis de administrar, de baixo custo e estão entre os mais potentes hipoglicemiantes orais, apresentam capacidade de diminuir aproximadamente 60 a 70mg/dL na glicemia de jejum e de 1,5% a 2,0% na hemoglobina glicosilada nas suas doses máximas efetivas. (SÁNCHEZ, 2008)(SHIREFALI, 2010)

A associação com as sulfoniluréias também pode ser feita precocemente, de quatro a oito semanas após o primeiro medicamento ter sido iniciado (Metformina) e não se ter obtido uma resposta satisfatória somente com a monoterapia, ou podem ser usadas como primeira escolha quando o paciente apresenta perda de peso e teores glicêmicos mais elevados.O esquema do tratamento medicamentoso pode ser observado na figura 8. (BRASIL, 2012)

Figura 8-Fluxograma do tratamento medicamentoso do DM II de acordo com recomendações do ministério da saúde.



Fonte: autoria própria, baseado em Thomas, Cooper, Zimmet (2015).

3.3.2 A classe das Sulfoniluréias

As sulfoniluréias compreendem o maior grupo de hipoglicemiantes orais e têm recebido muita atenção no tratamento não-insulino dependente do diabetes mellitus. Exercem sua principal função sobre as células beta, estimulando a secreção de insulina e reduzindo o nível

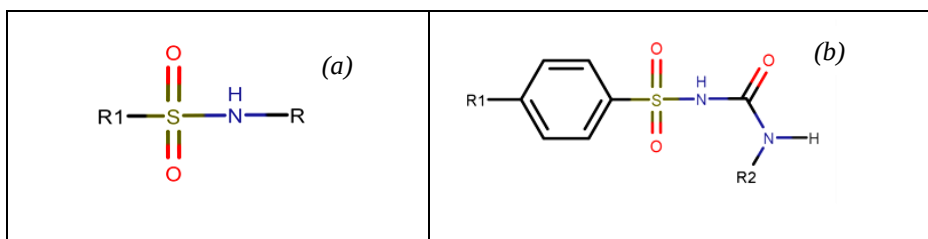
plasmático de glicose, agem através do fechamento dos canais de potássio e abertura dos canais de cálcio nas células β -pancreáticas, provocando a liberação de insulina, sensibilizando as células a ação da glicose e diminuindo a depuração hepática da insulina. (MICHAUX et al., 2003), (SÁNCHEZ, 2008)

Foram descobertas ao acaso pelo pesquisador Janbon que realizava testes com derivados das sulfonamidas, figura 9 (a), na tentativa de encontrar novos agentes contra a febre tifóide. As modificações estruturais realizadas nas sulfonamidas não foram exitosas para a obtenção de novos antibióticos, mas Janbon percebeu a capacidade de alguns destes compostos causarem sintomas hipoglicêmicos, a partir de então, testes sucessivos para confirmar tal atividade foram realizados até se chegar à uma nova classe de fármacos, a das sulfoniluréias, figura 9 (b), as quais foram lançadas no mercado na década de 1960 pela multinacional Boehringer em parceria com a Hoechst. (MAITI; MUKHERJEE; DATTA, 2014)

Possuem um grupo sulfonilurético com uma substituição do anel fenílico e são classificadas em primeira e segunda geração de acordo com o tempo de lançamento, potência e farmacocinética, sendo os agentes de segunda geração os mais potentes. Os compostos de primeira geração possuem uma cadeia lateral alifática e os compostos de segunda geração possuem em seu lugar, um grupo cicloexil e uma glicina ligada ao anel benzênico, sendo portanto mais lipofílicos. (YURIEV; KONG; ISKANDER, 2004)

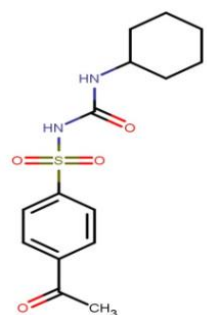
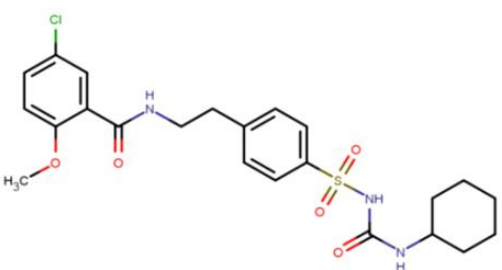
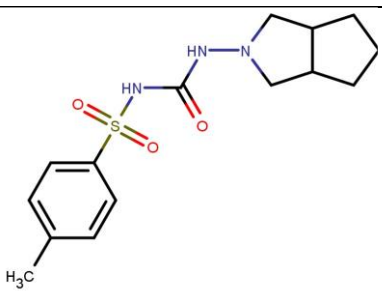
As diferenças estruturais conferem as substâncias de segunda geração maior afinidade de ligação específica ao receptor, que por sua vez promove uma maior estimulação da secreção de insulina diminuindo significativamente as doses necessárias da segunda geração em relação a primeira. Como representantes da primeira geração temos a tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida e tolazamida e como representantes da segunda geração a glibenclamida, glipizida, glibornurida, gliquidona, glicazida e glimepirida, algumas das quais estão representadas na tabela 4. (SANCHEZ, 2008)

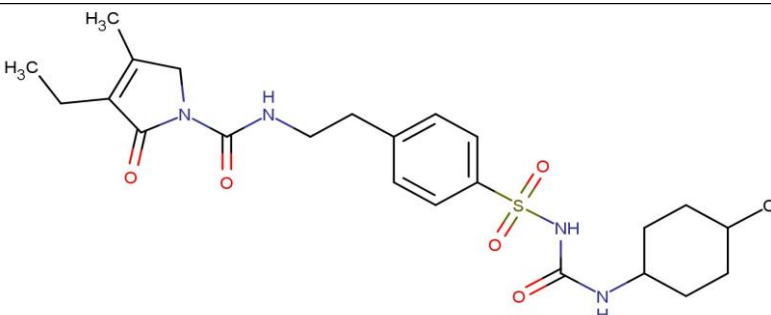
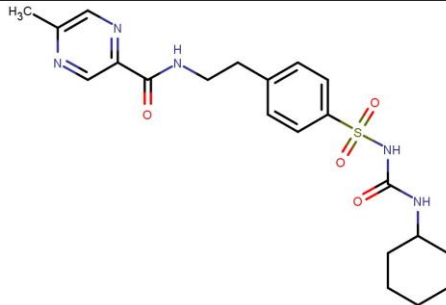
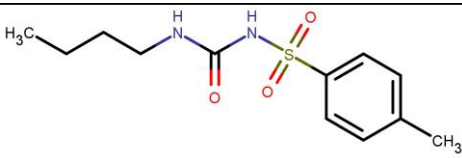
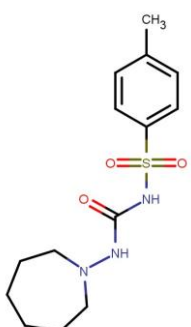
Figura 9. Núcleos das sulfonamidas(a) e das sulfoniluréias(b) os hidrogênios foram omitidos para maior clareza.



Fonte: autoria própria, baseado em MAITI; MUKHERJEE; DATTA(2014)

Tabela 4. Estrutura das sulfoniluréias de primeira e segunda geração.

Nome Genérico	Geração	Estrutura
Acetoexamida		
Glibenclamida		
Gliclazida		

Glimepirida		
Glipizida		
Glorpropamida		
Tolazamida		

Fonte: autoria própria, baseado em MAITI; MUKHERJEE; DATTA(2014)

3.3.3 Tratamento do DM II e o Sistema Único de Saúde (SUS)

A glibenclamida e a glicazida são as sulfoniluréias disponíveis no SUS para o tratamento do diabetes, são amplamente utilizadas por serem bem toleradas, de baixo custo e apresentarem eficácia, toxicidade e farmacocinética similares. São efetivas em pacientes que não conseguem controlar a glicemia com sulfoniluréias de primeira geração ou biguanidas. Na tabela 5 constam os medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde para tratamento do DM II.(BRASIL, 2012)

Tabela 5- Medicamentos de uso oral disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento do diabetes.

<i>Classe Farmacológica</i>	<i>Denominação Genérica</i>	<i>Concentração</i>	<i>Apresentação</i>	<i>Dose Mín. (dose inicial)</i>	<i>Dose Máx. (dia)</i>	<i>Tomadas/dia</i>
Biguanidas	<i>Cloridrato de Metformina</i>	500mg	<i>Comprimido</i>	500mg	2.550mg	3
	<i>Cloridrato de Metformina</i>	850mg	<i>Comprimido</i>	500mg	2.550mg	3
Sulfoniluréias	<i>Glibenclamida</i>	5mg	<i>Comprimido</i>	2,5mg	20mg	2-3
	<i>Gliclazida</i>	30mg	<i>Comprimido (liberação controlada)</i>	30mg	-	1
	<i>Gliclazida</i>	60mg	<i>Comprimido (liberação controlada)</i>	30mg	-	1
	<i>Gliclazida</i>	80mg	<i>Comprimido</i>	80mg	320mg	1-2

Fonte: Relação Nacional de Medicamentos (RENAME)

O principal objetivo da terapia farmacológica consiste em normalizar a glicemia a fim de reduzir o risco de complicações provenientes de sua descompensação, como a nefropatia, retinopatia, neuropatia, doença arterial coronariana que geram redução da qualidade de vida do paciente. O principal efeito colateral desta classe são as reações hipoglicêmicas podendo levar ao coma, o que representa um problema particular principalmente em pacientes idosos com comprometimento da função hepática ou renal.(CLEMENS et al., 2015)

A dificuldade do paciente em seguir a terapêutica prescrita é um problema sempre presente na prática clínica, a falta de adesão ao tratamento para o controle do diabetes é a principal causa para o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas ocorrendo principalmente devido à alta frequência de administração dos medicamentos. (BRASIL, 2012)

A glibenclamida é o fármaco mais utilizado por apresentar a maior taxa de hipoglicemia e grande afinidade pelos receptores de sulfoniluréias mostrando-se bastante eficaz na prática

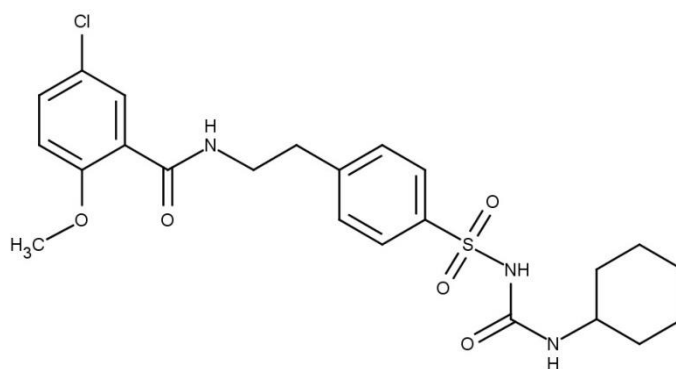
clínica e o único presente na lista de medicamentos essenciais da organização mundial da saúde, embora a necessidade de administrações frequentes possa ocasionar o descumprimento do tratamento por parte do paciente e conseqüentemente, uma terapia falha. (OMS, 2011)

3.4 Glibenclamida

3.4.1 Aspectos Físico-Químicos da Glibenclamida

A glibenclamida, foi desenvolvida em 1966 em um estudo cooperativo entre Boehringer e Hoechst para o tratamento do diabetes mellitus tipo II, sua estrutura química encontra-se demonstrada na figura 10. (MAITI; MUKHERJEE; DATTA, 2014)

Figura 10. Estrutura em traço da glibenclamida.



Fonte: autoria própria, desenho obtido através do Software Marvin®

Apresenta-se como um pó cristalino branco, ou quase branco estável em condições ambientais, sem odor e sabor. Apresenta baixo valor de absorvância na região do ultravioleta, com valor máximo em $\lambda=300\text{nm}$ em metanol ($A_{1\%}^{1\text{cm}}=63$) e em solução metanólica acidificada. (USP 35, 2015), (MARTINS et al., 2007)

A presença de vários grupamentos hidrofóbicos em sua estrutura, como anéis aromáticos, cadeia alifática e o radical cíclico conferem características lipofílicas a sua estrutura, resultando em um coeficiente de partição octanol/água alto com log P de 4,7. O alto valor de permeabilidade possibilita boa capacidade de penetração através das membranas do trato gastrointestinal, no entanto, a presença de seus grupamentos hidrofóbicos resulta também em baixa solubilidade aquosa (24 ug / ml) e conseqüentemente baixa absorção, pois para ser absorvida a glibenclamida deve estar solúvel no fluido intestinal. (REMKO, 2009),

A glibenclamida é um ácido fraco, monoprotico e possui pKa 5,3, assim, em baixos valores de pH ela apresenta tendência a estar na forma molecular e em meio básico na forma ionizada, a forma ionizada é mais solúvel existindo desta forma um maior percentual de

glibenclamida solúvel em meio intestinal, desta forma, o pH do meio e o seu pK_a passam a ter muita influência em sua solubilidade, suas características físico-químicas encontram-se resumidas na tabela 6. (REMKO, 2009)

Tabela 6. Características físico-químicas da glibenclamida.

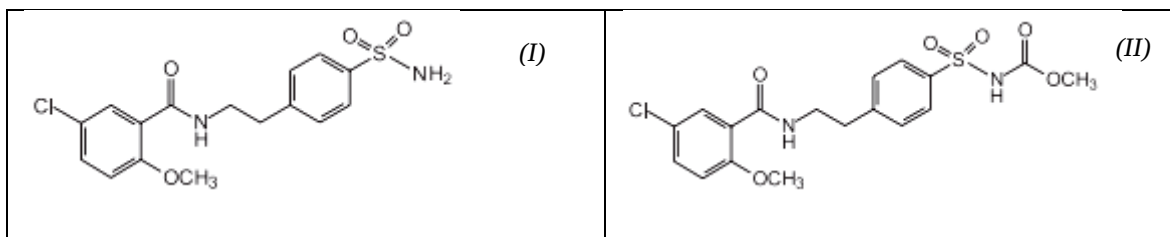
<i>Fórmula molecular</i>	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$
<i>Peso molecular</i>	494,01g/mol
<i>pKa</i>	5,3
<i>Partição óleo/água (log P)</i>	3,53
<i>Absorvância no UV-vis</i>	300 nm em MetOH
<i>Características organolépticas</i>	Inodoro e sem sabor
<i>Aspecto</i>	Pó branco

Fonte: autoria própria baseado em Remko(2009).

Na literatura encontra-se descrita a sua solubilidade em soluções de hidróxidos alcalinos e dimetilformamida, ligeira solubilidade em diclorometano e clorofórmio, baixa solubilidade em etanol (1:330) e metanol (1:250 p/v) e baixa solubilidade em água e éter etílico. A baixa solubilidade aquosa da glibenclamida juntamente com sua alta permeabilidade na mucosa do trato gastrointestinal permite enquadrá-la na classe II do sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) baixa solubilidade e alta permeabilidade. Para fármacos desta classe, a taxa de dissolução é crítica, pois apresentam velocidade de dissolução reduzida ocasionando em baixo percentual de absorção e biodisponibilidade variável. (USP 35, 2015)

Quanto as impurezas de sua matéria-prima, na farmacopéia européia são descritas a 4-[2-(5 cloro-2-metoxibenzamida) etil] benzenossulfonamida (I) e N-4[2-(5-cloro-2 metoxibenzamida) etil] benzenossulfonil-N-metilcarbamato de etila (II) , a representação esquemática destes compostos encontra-se na figura 11. (USP 35, 2015)

Figura 11. Impurezas contidas na matéria-prima glibenclamida



Fonte: autoria própria, baseado em (USP 32, 2015)

3.4.2 Estruturas Polimórficas

De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA) o polimorfismo corresponde a capacidade de um fármaco sólido existir em diferentes formas cristalinas, com repetição tridimensional dos átomos ou moléculas que o constituem. Teoricamente, todos os fármacos apresentam a capacidade de se cristalizar em estruturas cristalinas diferentes e portanto, poderiam apresentar o fenômeno do polimorfismo. No entanto, as barreiras cinéticas e termodinâmicas podem impedir que isso ocorra.

Quando moléculas de solvente fazem parte do retículo cristalino, essas substâncias são denominadas solvatos ou pseudopolimorfos, encontram-se descritas na literatura três formas polimórficas e três formas pseudopolimórficas para a glibenclamida. As modificações em seu empacotamento molecular geram mudanças nas suas propriedades físico-químicas, como taxa de dissolução, solubilidade, ponto de fusão, densidade e estabilidade, proveniente de suas diferentes energias termodinâmicas. Assim, a utilização de polimorfos distintos pode ocasionar alterações na biodisponibilidade e tempo de prateleira da glibenclamida.(BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016) (SANZ et al., 2012), (DE ARAUJO et al., 2012)

A forma I é a mais estável e por este motivo é a forma da glibenclamida utilizada pelas indústrias farmacêuticas para a produção de medicamentos. As formas II e III são metaestáveis e portanto, apresentam menor estabilidade e maior solubilidade comparativamente a forma cristalina I. As formas metaestáveis podem originar pseudopolimorfos obtidos a partir da recristalização em diferentes solventes, como melhor exemplificado na tabela 7. (SULEIMAN e NAJIB, 1989)

Os solvatos apresentam maior solubilidade em água em comparação as estruturas polimórficas, a estrutura polimórfica III apresenta maior solubilidade em água em comparação aos polimorfos I e II. Na tabela 7 encontram-se descritos os solventes usados para a obtenção das formas polimórficas e pseudopolimórficas os parâmetros de cela e a forma cristalina dessas estruturas. (RODRÍGUEZ et al., 2004)

Tabela 7. Estruturas polimórficas e pseudopolimórficas da glibenclamida com seus respectivos solventes, formas cristalinas e parâmetros de cela.

Estrutura polimórfica	Solvente	PF(°C)	Forma cristalina	Dimensões de Cella		
-Polimorfo I Suleiman & Najib(1989)	Metanol, etanol, água, Acetona e piridina	172-173	Ortorrômbica Simples	$a = 9,429160 \text{ \AA}$ $b = 9,627872 \text{ \AA}$ $c = 9,050986 \text{ \AA}$	$\alpha = 116,90^\circ$ $\beta = 96,30^\circ$ $\gamma = 74,05^\circ$	$704,44 \text{ \AA}^3$
-Polimorfo II Pseudopolimorfo I Pseudopolimorfo II Suleiman & Najib(1989)	Acetonitrila Pentanol Tolueno	173,1 159,4 159,4	Ortorrômbica Simples	$a = 16,117 \text{ \AA}$ $b = 12,696 \text{ \AA}$ $c = 9,435 \text{ \AA}$	$\alpha = 90,00^\circ$ $\beta = 90,00^\circ$ $\gamma = 90,00^\circ$	$1930,58 \text{ \AA}^3$
-Polimorfo III Pseudopolimorfo III Hassan cols.(1997)	Mistura de clorofórmio e éter Mistura de teracloroeto de carbono e clorofórmio	168-170 168-170	Monoclínica Simples	$a = 9,444 \text{ \AA}$ $b = 17,706 \text{ \AA}$ $c = 14,451 \text{ \AA}$	$\alpha = 90,00^\circ$ $\beta = 93,11^\circ$ $\gamma = 90,00^\circ$	$2412,99 \text{ \AA}^3$

Fonte: autoria própria.

Um fato interessante a ser descrito sobre suas estruturas polimórficas trata-se do artigo publicado por Panagopoulou et al. (2000) “*Characterization of glibenclamide glassy state*”, no qual ele relatou a obtenção de um novo polimorfo obtido a partir da sublimação da forma amorfa da glibenclamida. A nova forma apresentaria ponto de fusão superior à forma cristalina e consequentemente menor solubilidade em água, posteriormente Rehder et al. (2012) refez o experimento de obtenção da nova estrutura, mas desta vez utilizando a espectrometria de massas para analisar o novo composto, os dados espectrométricos mostraram que o composto relatado por Panagopoulou et al. (2000) tratava-se na verdade de um produto de degradação da glibenclamida, o 1,3-dicicliexiluréia e não de uma nova estrutura polimórfica, seus resultados estão descritos no artigo “*Thermal Degradation of amorphous glibenclamide*”.

Esse episódio demonstra o porquê de serem encontrados na literatura vários trabalhos com informações equivocadas quanto às estruturas cristalinas da glibenclamida, relatando erroneamente o composto de degradação o 1,3-dicicliexiluréia como o polimorfo IV.

3.4.3 O problema de Solubilidade da Glibenclamida

A glibenclamida é muito utilizada na prática clínica, mas a solubilidade é um dos principais problemas relacionados com seu uso, sua baixa solubilidade aquosa resulta em absorção inadequada e biodisponibilidade variável, levando a concentrações plasmáticas

oscilantes que podem comprometer a ação terapêutica ou apresentar variação na intensidade dos efeitos colaterais como hipoglicemia ou hiperglicemia.(CHALK et al., 1986)(GUAN et al., 2014)

Uma vez que a biodisponibilidade é uma grande preocupação para fármacos da classe II, Babu e Pandit (1995) investigaram a dissolução in vitro e a biodisponibilidade dos comprimidos de glibenclamida comercializados. Foram observadas diferenças significativas entre os comprimidos fabricados por diferentes empresas, indicando uma variabilidade na biodisponibilidade e absorção oral dependente da formulação e da estrutura polimórfica utilizada.

Esses fatores motivaram e motivam até hoje o desenvolvimento de estratégias a fim de desenvolver formulações que apresentem melhor resposta terapêutica do que os medicamentos com glibenclamida existentes comercialmente como Daonil®, Gliconil®, Diabeta®. No mercado, além das formas convencionais existe a glibenclamida micronizada, vendida sob a denominação Glinase® PresTab® desenvolvida pela Pfiser, que apresenta melhor solubilidade e biodisponibilidade que as formulações convencionais. (GUAN et al., 2014)

Encontram-se na literatura muitas abordagens com o intuito de melhorar a solubilidade aquosa da glibenclamida, como dispersões sólidas (GUAN et al., 2014),(LEUNER; DRESSMAN, 2000) inclusão com ciclodextrinas (ZERROUK et al., 2006), hidrogéis, micropartículas (IRISAPPAN; KUMAR; JAYAVEERA, 2013), (NNAMANI et al., 2010) nanosuspensões (SINGH et al., 2011) e utilização de processos como moagem, objetivando melhorar sua solubilidade.

A relação de artigos publicados nos últimos 30 anos (1984-2015) que trazem metodologias para incrementar a solubilidade da glibenclamida encontra-se listada na tabela 8. As abordagens baseiam-se fundamentalmente na redução do tamanho de partícula do fármaco e em sua desorganização estrutural (amorfização). A forma cristalina dos fármacos oferece a vantagem de grande estabilidade química, no entanto sua organização molecular gera uma barreira para o processo de dissolução, pois necessita de maior energia para este processo ocorrer. Por outro lado, a forma amorfa possui maior energia livre (força motriz termodinâmica), levando a maior solubilidade em água, taxa de dissolução e consequentemente absorção.(SAWANT; NAIK, 2013)(CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011)

No entanto, a estrutura amorfa pura não é utilizada comercialmente devido à sua inerente instabilidade física ou química, tornando necessária à elaboração de estratégias eficazes para "estabilizar cineticamente" esta forma. Esses fatos continuam estimulando as pesquisas para

desenvolver um sistema que incremente significativamente a solubilidade da glibenclamida e simultaneamente consiga manter a estabilidade do fármaco.

Neste contexto, a utilização de argilominerais mostra-se ainda inexplorada, o único trabalho relatado na literatura com argilominerais e glibenclamida é o artigo intitulado “*Increased dissolution rate and oral bioavailability of hydrophobic drug glyburide tablets produced using supercritical CO₂ silica dispersion technology*” publicado em 2014 por Guan e cols. que utilizou sílica mesoporosa comercial. Desta forma, sistemas HDL-glibenclamida são uma aposta inédita para a resolução deste problema. (LAITINEN Cols., 2013),(BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016)

Tabela 8-Relação de artigos publicados entre 1984-2015 com metodologias estratégicas para melhorar a solubilidade da glibenclamida.

TÍTULO DO ARTIGO
<i>Design of modified xanthan mini-matrices for monitoring oral discharge of highly soluble Soluplus® glibenclamide dispersion</i>
<i>Okra (Hibiscus esculentus) gum-alginate blend mucoadhesive beads for controlled glibenclamide release</i>
<i>Core-shell nano-biomaterials for controlled oral delivery and pharmacodynamic activity of glibenclamide.</i>
<i>Dissolution enhancement of glibenclamide by solid dispersion: solvent evaporation versus a supercritical fluid based solvent-antisolvent technique.</i>
<i>Polymeric solid self-nanoemulsifying drug delivery system of glibenclamide using coffee husk as a low cost biosorbent.</i>
<i>Increased dissolution rate and oral bioavailability of hydrophobic drug glyburide tablets produced using supercritical CO₂ silica dispersion technology</i>
<i>Application of the combinative particle size reduction technology H 42 to produce fast dissolving glibenclamide tablets.</i>
<i>Characterization of Glibenclamide loaded cellulose acetate microparticles prepared by an emulsion solvent evaporation method.</i>
<i>Spectroscopy analysis of chitosan-glibenclamide hydrogels.</i>
<i>Dissolution enhancement of glibenclamide by solid dispersion: solvent evaporation versus a supercritical fluid based solvent-antisolvent technique</i>
<i>Formulation of glibenclamide solid dispersions by solvent evaporation technique.</i>
<i>New solid self microemulsifying systems to enhance dissolution rate of poorly soluble drugs.</i>

<i>Stabilized amorphous glibenclamide nanoparticles by high-gravity technique.</i>
<i>SRMS142-based solid lipid microparticles: Application in oral delivery of glibenclamide to diabetic rats.</i>
<i>Study of the amorphous glibenclamide drug: analysis of the molecular dynamics of quenched and cryomilled material.</i>
<i>Fast-dissolving tablets of glyburide based on ternary solid dispersions with PEG 6000 and surfactants.</i>
<i>Influence of cyclodextrins and chitosan, separately or in combination, on glyburide solubility and permeability.</i>
<i>Development and evaluation of glibenclamide floating tablet with optimum release.</i>
<i>Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes. Part I: micronization of neat Particles.</i>
<i>Influence of cyclodextrins and chitosan, separately or in combination, on glyburide solubility and permeability.</i>
<i>Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique.</i>
<i>In vitro and in vivo evaluation of glibenclamide in solid dispersion systems.</i>
<i>Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide.</i>
<i>Effect of grinding on formation of B-cyclodextrin and glibenclamide inclusion complex and on bioavailability.</i>
<i>Coadministration of a water-soluble polymer increases the usefulness of cyclodextrins in solid oral dosage forms.</i>
<i>Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of a conventional and a new rapidly dissolving glibenclamide preparation.</i>
<i>Developed and avaluation of an formulation of glibenclamide by solid dispersion techniques.</i>
<i>Preparation and characterization of a new polymorphic form and a solvate of glibenclamide.</i>
<i>Effect of grinding of cyclodextrin and glibenclamide on tablet properties.</i>
<i>Effect of grinding on formation of B-cyclodextrin and glibenclamide inclusion on tablet properties.</i>
<i>Enhancement of dissolution rate and hypoglycemic active of glibenclamide with B-cyclodextrine</i>

<i>Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques.</i>
<i>Inclusion complexation of glibenclamide with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin in solution and in solid state.</i>
<i>Solubilization of Gliburide with B-ciclodextrin & its derivatives.</i>
<i>Effect of sodium lauryl sulfate and Tween 80 on the therapeutic efficacy of glibenclamide tablet formulations in terms of BSL lowering in rabbits and diabetic human volunteers.</i>
<i>Correlations between in vitro dissolution, in vivo bioavailability and hypoglycaemic effect of oral glibenclamide.</i>
<i>Pharmacokinetics and metabolic effects of glibenclamide and glipizide in type 2 diabetics.</i>
<i>The effect of in vivo dispersion and gastric emptying on glibenclamide absorption from a novel, rapidly dissolving capsule formulation.</i>
<i>Bioavailability and in vitro liberation of glibenclamide from a new dosage form.</i>

☆☆ *Artigos que tratam de incremento de solubilidade e liberação modificada da glibenclamida*

3.4.4 Considerações Farmacológicas

A glibenclamida é um fármaco hipoglicemiante potente e seletivo, que para exercer suas funções liga-se aos receptores de sulfoniluréia SUR I (Sulfonylurea Receptor) presentes nas células beta pancreáticas das ilhotas de Langerhans. Ela age estimulando a secreção de insulina (ação secretagoga), aumentando seus níveis plasmáticos e consequentemente promovendo maior captação de glicose. (CLEMENS et al., 2015)

3.4.5 O receptor de sulfoniluréias (SUR)

SUR I é um receptor protéico octamérico, composto por quatro subunidades denominadas Kir (Inwardly Rectifying Potassium,) que formam um poro e por quatro subunidades também denominadas SUR, que regulam a sensibilidade do receptor aos ligantes. Fisiologicamente o receptor é regulado pelo ATP, quando os níveis sanguíneos de ATP estão aumentados, como no estado alimentado, o ATP se liga a SUR I e promove o fechamento do canal de K⁺ associado ao receptor. (GREUPINK et al., 2013)

O poro formado pelas subunidades Kir permitem a passagem do íon K⁺, a glibenclamida apresenta elevada afinidade a subunidade Kir do canal. As subunidades reguladoras, SUR, possuem duas dobras intracelulares NBF1 e NBF2 dotadas de capacidade de ligação ao ATP e

a agentes farmacológicos, como a glibenclamida. Ambas as subunidades, Kir e SUR, precisam estar expressas para a inserção de um canal funcional na membrana plasmática.

Existem várias isoformas de receptores sulfoniluréicos, os subtipos SUR I localizam-se no pâncreas e neurônios, os subtipos SUR II encontram-se no miocárdio e células do músculo liso vascular e estão provavelmente relacionados aos efeitos colaterais das sulfoniluréias. (SUN e HU, 2010)

3.4.6 Farmacodinâmica

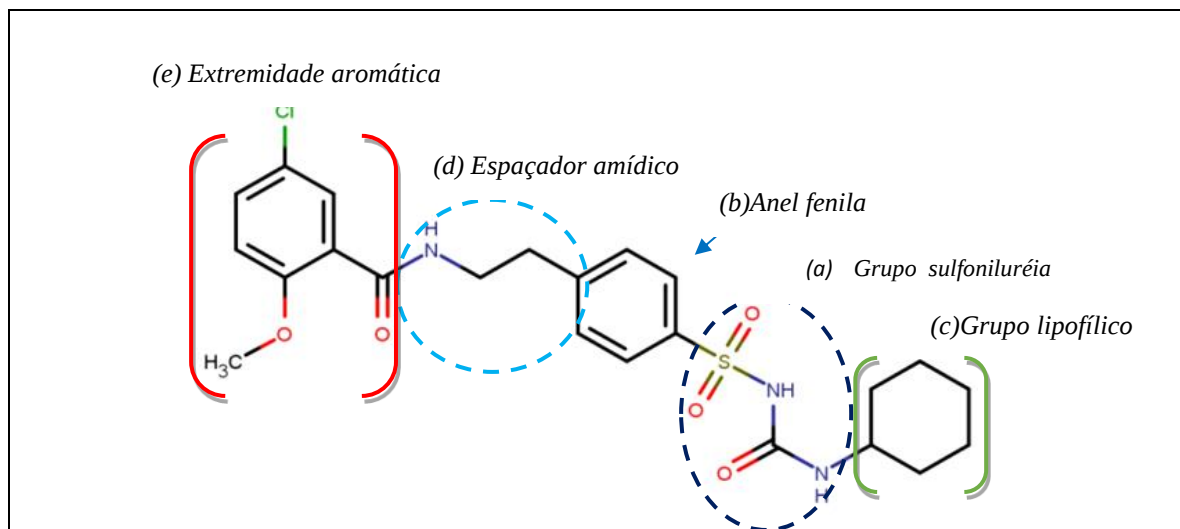
A glibenclamida liga-se ao receptor SUR 1 promovendo mudanças conformacionais que levam ao fechamento do poro formado pelas subunidades Kir 6.2 por onde passa K^+ . A inibição do canal de K^+ diminui a condutância deste cátion na membrana plasmática, o acúmulo de K^+ intracelular ocasiona a despolarização da membrana plasmática das células beta pancreáticas. A despolarização celular ativa canais de Ca^{2+} regulados por voltagem e estimula o influxo de Ca^{2+} , desta forma, o Ca^{2+} funciona como segundo mensageiro e medeia a fusão de vesículas contendo grânulos de insulina com a membrana plasmática e aumenta os níveis sanguíneos de insulina.

3.4.7 Relação estrutura atividade da glibenclamida com o receptor de sulfoniluréias

Como demonstrado na figura 12, a glibenclamida contém um grupo ácido sulfoniluréia (a) que é necessário para a atividade insulínica. Em todos os medicamentos comercializados dessa classe, o grupo ácido é ligado a um anel fenila B. A ligação da função ácida a um grupo lipofílico (c) aumenta muito a afinidade pelo SUR1 (subunidade regulatória do canal de potássio) e aumenta a seletividade para SUR1 sobre outros receptores relacionados como SUR2A (encontrados no coração e no músculo esquelético) e receptores SUR2B (encontrados em músculo liso). Nas sulfoniluréias de primeira geração, este substituinte é muitas vezes um grupo de *N*-propila ou *N*-butila, enquanto os grupos cicloalquila são encontrados nos compostos de segunda geração. (YURIEV; KONG; ISKANDER, 2004)

O grupamento lipofílico em (c) nas sulfoniluréias de primeira geração são pequenos, como metil, acetil, ou cloro, mas a introdução de grupamentos maiores, compostos de um espaçador amídico (d) ligado a uma extremidade heterocíclica ou aromática (e) aumentam enormemente a potência dos compostos da segunda geração, como a glibenclamida. No espaçador amídico, o grupo carbonila pode ser mais importante do que o NH da amida, e tem sido sugerido que o arranjo das posições de cada cadeia alternativa de sua respectiva função oxo aceita uma ligação de hidrogênio do grupo doador na proteína SUR1. (BURGER, 2003)

Figura 12. Estrutura da glibenclamida com destaque para algumas regiões do fármaco.



3.4.8 Farmacocinética

A presença de carga negativa em sua estrutura e seu alto peso molecular torna necessária a presença de transportadores para que ela seja absorvida pelas membranas biológicas. A absorção da glibenclamida no intestino delgado ocorre através de transportadores de aniões orgânicos polipeptídicos (OATPs) o OATP1A2 e OATP2B1.

Em consequência de sua alta afinidade com o receptor de sulfonilureia e a presença de metabólitos ativos, a glibenclamida apresenta longa duração de ação e consequentemente risco de hipoglicemia mais elevado do que as outras sulfonilureias. A metabolização hepática pelas CYP3A4, CYP2C9 e 2C19 origina metabólitos ativos como 4-trans-hidroxiciclo-hexil gliburida (M1), 3-cis-hidroxiciclo-hexil gliburida (M2), 4-cis- (M2a), 3-trans- (M3), e 2-trans- (M4) hidroxiciclo gliburida e gliburida etil-hidroxi (M5), conferindo alta capacidade hipoglicemiante a glibenclamida.

Os efeitos colaterais mais comuns são a hipoglicemia e ganho de peso, sendo portanto contra-indicada para pacientes obesos e idosos, mas apesar do risco de hipoglicemia excessiva, a glibenclamida é um fármaco seguro, sendo inclusive indicada para gestantes.

JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

A baixa solubilidade aquosa da glibenclamida ocasiona variações em sua concentração plasmática podendo levar a níveis séricos tóxicos ou subterapêuticos, essas oscilações geram falhas na sua biodisponibilidade e comprometem o tratamento farmacológico de portadores de DM II. (CHALK et al., 1986), (GUAN et al., 2014)

Para os pacientes em que o tratamento farmacológico é condição *sine qua non* para o controle dos níveis glicêmicos, falhas provenientes da biodisponibilidade dos medicamentos são muito danosas, pois ocasionam descompensação glicêmica e consequentemente várias e graves complicações ao paciente, como nefropatia, retinopatia (cegueira), neuropatia e doença arterial coronariana, que muitas vezes levam à incapacidade ou redução na qualidade de vida do paciente diabético. (CLEMENS et al., 2015), (LOHITHASU et al., 2013)

O fato de o ministério da saúde custear o tratamento do DM II fornecendo a glibenclamida através do SUS torna este fármaco amplamente utilizado pela população brasileira e as falhas em sua biodisponibilidade atingem um grande número de pacientes, desta forma o desenvolvimento de sistemas com a capacidade de alterar o perfil de dissolução deste fármaco, aumentando sua solubilidade, mostra-se estratégico para a manutenção de um tratamento farmacológico eficaz e seguro para o paciente portador de DM II.

A escolha de materiais do tipo HDL em detrimento de outras matrizes é baseada em sua biocompatibilidade, baixa toxicidade, alta capacidade de inserção de espécies iônicas e aumento da estabilidade das espécies inseridas. A presença de zinco e magnésio para compor os novos sistemas é baseada na influência destes elementos na bioquímica da insulina, estudos mostram que a suplementação com zinco e magnésio em pacientes com diabetes melhora o controle da glicemia, a resposta tecidual à insulina, normaliza os parâmetros lipídicos e aumenta a eficácia de fármacos que atuam como hipoglicemiantes, como a glibenclamida. (MANIKANDAN et al., 2016), (GOMMERS et al., 2016)

Na literatura encontram-se trabalhos utilizando HDLs de Zn associados com hipoglicemiantes orais, Ambrogi e cols.(2009) objetivando melhorar a solubilidade da glicazida, realizaram a sua intercalação em HDL ternário de ZnCrAl-NO_3 objetivando também a co-administração do Cr^{3+} e Zn^{2+} para auxiliar no tratamento farmacológico do diabetes, analogamente o zinco e magnésio contidos nos HDLs propostos nesta dissertação serviriam como micronutrientes funcionais para o tratamento do diabetes mellitus tipo II.

Desta forma, a síntese de HDLs de Zn^{2+} e Mg^{2+} contendo glibenclamida para promover o incremento de solubilidade é vislumbrada como uma alternativa para sanar os problemas íntimos do fármaco de biodisponibilidade, além de favorecer sua ação terapêutica através do uso dos micronutrientes funcionais Zn^{2+} e Mg^{2+} .

MATERIAIS E MÉTODOS

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes empregados foram de grau analítico, obtidos comercialmente e sem passar por processo de purificação prévia. A água utilizada em todas as etapas da síntese foi deionizada em equipamento Elga modelo Purelab Máxima, com condutividade de 18MΩ. Para pesagem de reagentes e amostras foi utilizada uma balança analítica digital Shimadzu ay-220. As medidas de pH foram realizadas em pHmetro Digimed –DM 20. Na tabela xx estão listados os reagentes utilizados assim como suas fórmulas e procedência.

Tabela 9-Reagentes empregados na síntese dos HDLs e tampões.

Reagente	Fórmula	Procedência
<i>Cloreto de alumínio hexahidratado</i>	$AlCl_3 \cdot 6H_2O$	<i>Aldrich</i>
<i>Cloreto de magnésio hexahidratado</i>	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	<i>Merck</i>
<i>Cloreto de potássio</i>	KCl	<i>Synth</i>
<i>Cloreto de zinco</i>	$ZnCl_2$	<i>Synth</i>
<i>Cloreto de sódio</i>	$NaCl$	<i>Merck</i>
<i>Hidróxido de sódio</i>	$NaOH$	<i>Merck</i>
<i>Acetato de sódio</i>	$C_2H_3CO_2Na$	<i>Synth</i>
<i>Ácido bórico</i>	H_3BO_3	<i>Labsynth</i>
<i>Ácido acético</i>	CH_3COOH	<i>Synth</i>
<i>Cloreto de amônio</i>	NH_4Cl	<i>Synth</i>
<i>Hidróxido de amônio</i>	NH_4OH	<i>Merck</i>
<i>Glibenclamida</i>	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$	<i>Fragon</i>

Tabela 10-Reagentes e solventes usados no ensaio de dissolução.

Reagente	Fórmula Molecular	Marca
<i>Cloreto de potássio</i>	KCl	<i>Dinâmica[®]</i>
<i>Cloreto de sódio</i>	$NaCl$	<i>Dinâmica[®]</i>

<i>Fosfato de sódio bibásico</i>	Na_2HPO_4	FMAIA [®]
<i>Fosfato de potássio monobásico</i>	KH_2PO_4	FMAIA [®]
<i>Ácido clorídrico</i>	HCl	Química moderna [®]
<i>Glibenclamida</i>	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$	Fragon [®]

Equipamentos utilizados:

- ✓ Balança analítica Sartorius CP225D[®]
- ✓ PHmetro Micronal modelo 474
- ✓ Dissolutor Vankel[®] 7010 VK.
- ✓ Espectrofotômetro Vankel 50Uv-vis
- ✓ Unidades filtrantes(Millipore)

5.1 Estudo Computacional: comportamento da glibenclamida em diferentes valores de pH

A presença e distribuição de cargas na glibenclamida foi obtida através do software livre Marvin Skech[®] versão 15.3.23, que forneceu as diferentes isoformas da glibenclamida de acordo com a faixa de pH selecionado(0-14). A estimativa das conformações da glibenclamida nas lamelas dos HDLs foi obtida pelo programa ChemDraw[®].

5.2 Programas usados para o desenho de estruturas

O programa Gaussian[®] 09 foi usado para fornecer as dimensões da glibenclamida desprotonada e o Discovery Studio Visualizer[®] (licença livre) para o desenho esquemático das estruturas lamelares

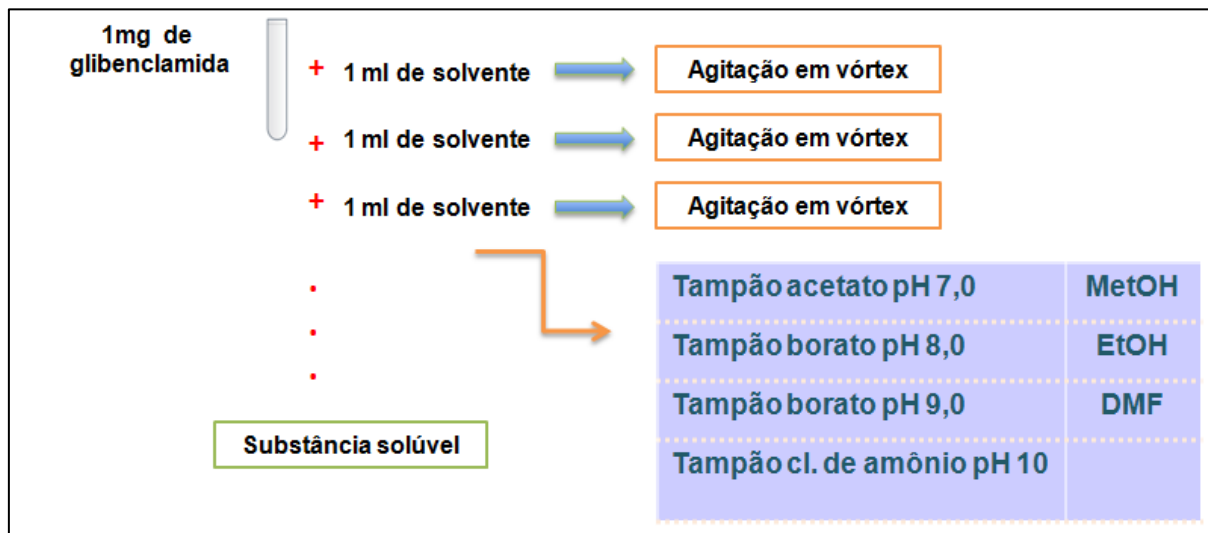
5.3 Teste Solubilidade da Glibenclamida

O teste de solubilidade objetivou encontrar o solvente orgânico ou aquoso que proporcionasse a melhor solubilização da glibenclamida e se adequasse as condições da síntese de HDLs, também foram levados em consideração os dados descritos na literatura sobre solventes com capacidade de solubilizar a glibenclamida

O método utilizado para a solubilidade foi o de determinação semi-quantitativa, descrito na farmacopéia brasileira 5ª edição, em que para cada solvente testado 1mg de glibenclamida era submetida à solubilização com solvente seguida de agitação em vórtex por 5 minutos. A adição dos solventes ocorreu de maneira sucessiva sempre com volume de 1ml seguida de agitação, até que fosse verificada visualmente a solubilização da glibenclamida, o método foi esquematizado na figura 13. Os solventes testados foram:

tampão acetato com pH 7,0, tampão borato com pH 8,0, tampão borato com pH 9,0 , tampão cloreto de amônia com pH 10, etanol, metanol e dimetilformamida (DMF).

Figura 13- Teste de solubilidade da glibenclamida com diferentes solventes.



Fonte: Autoria própria.

O preparo das soluções tampão foi realizado conforme descrito na farmacopéia brasileira 5ª edição. (FB, 5ª ed.) e estão descritos abaixo:

- Preparo Tampão acetato pH 7,0** – Dissolveu-se 2,73 g de acetato de sódio em aproximadamente 70 mL de água. Ajustou-se o pH a 7,0 com ácido acético 0,5 M e Completou-se com água a 100 mL.
- Preparo Tampão borato pH 8,0** – Misturou-se 0,619 g de ácido bórico e 0,746g cloreto de potássio em 50 mL de água. Adicionou-se 3,97 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e diluiu-se para 200 mL de água.
- Preparo Tampão borato pH 9,0** – Dissolveu-se 12,37 g de ácido bórico e 14,91g de cloreto de potássio em água e completou-se o volume para 1000 mL com o mesmo solvente. Transferiu-se 50 mL da solução obtida para balão volumétrico de 200 mL, adicionou-se 20 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e 120 mL de água. Ajustou-se o pH em 9,0 com hidróxido de sódio SR ou ácido clorídrico SR e completou-se o volume com água.
- Preparo Tampão cloreto de amônio pH 10,0** – Dissolveu-se 5,4 g de cloreto de amônio em 70 mL de hidróxido de amônio 5 M e diluiu-se com água a 100 mL.

5.4 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Os hidróxidos duplos lamelares com fórmula geral $M^{\text{II}}M^{\text{III}}(\text{OH})_6[\text{Cl}.x.n\text{H}_2\text{O}]$ foram sintetizados através do método desenvolvido por Miyata(1975) de co-precipitação à pH constante. Este método foi o escolhido por ser em única etapa (*one pot*), possuir maior capacidade de carregamento da espécie escolhida em relação a outros métodos por originar materiais com menor tamanho de partícula, boa cristalinidade e menor contaminação com íons carbonato.

5.4.1 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}-\text{GLIB}$ e $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}$

Os dois tipos de HDL $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}-\text{GLIB}$ e $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}$ foram sintetizados com a mesma metodologia, a única diferença encontra-se no fato de na síntese de $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}-\text{GLIB}$ a solução metanólica, contida no balão de três bocas conter glibenclamida solubilizada previamente e no HDL $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}$ a solução metanólica não possuir o fármaco.

- ❖ Solubilização da glibenclamida: A glibenclamida foi solubilizada em metanol à temperatura ambiente com auxílio de ondas ultrassônicas, sendo o fármaco adicionado fracionadamente em um béquer contendo MetOH em um processo que durou aproximadamente 10h.

Figura 14- Solubilização da glibenclamida em metanol.

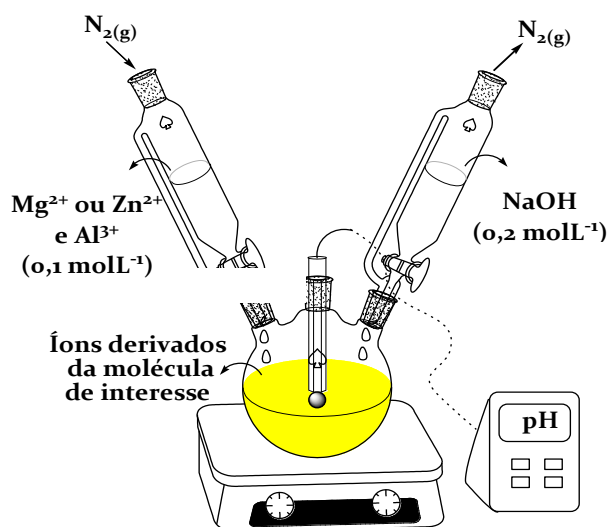


Fonte: autoria própria.

O sistema utilizado para a síntese constitui-se de um balão de três bocas acoplado a dois funis de adição e a um eletrodo para medida de pH como ilustrado na figura 21, em um dos funis, uma solução aquosa de KOH ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) era adicionada gota a gota à solução metanólica contida no balão até ser atingido um pH um pouco acima 9,5. Em seguida, iniciou-se a adição dos sais $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($3,9168 \times 10^{-3} \text{ mol}$) e $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($1,3056 \times 10^{-3} \text{ mol}$) contida no outro funil de adição até ser atingido o pH 9,5.

As soluções foram adicionadas simultaneamente gota a gota mantendo-se o pH constante em 9,5 através de controle manual realizado durante todo o período de síntese. O sistema foi mantido sob agitação magnética, temperatura ambiente e atmosfera de N_2 para evitar contaminação. Após a adição da solução dos cátions, os funis e o eletrodo foram retirados e o sistema permaneceu nas mesmas condições de síntese durante 24h, não sendo utilizado tratamento térmico pós-síntese.

Figura 15- Esquema dos aparatos utilizados para as sínteses dos HDLs.



Fonte: Cunha et.al (2010)

Após as 24h, o precipitado formado foi separado por centrifugação, ressuspensão e lavado 6x com MetOH e 2x com água deionizada. As lavagens com água foram realizadas para retirada do excesso de cloreto e as lavagens com MetOH para retirar o excesso de fármaco que não interagiu com as lamelas.

Após a última lavagem o sobrenadante foi descartado e em seguida o precipitado foi seco em estufa à 50°C por 12h, depois de seco, o sólido foi triturado em almofariz e armazenado em frasco devidamente vedado em dessecador, os valores dos reagentes e as concentrações usadas podem ser encontrados na tabela 11.

Tabela 11-Condições experimentais utilizadas para a síntese de $[Mg_2Al(OH)_6](Cl) \cdot nH_2O$ - GLIB e $[Mg_2Al(OH)_6](Cl) \cdot nH_2O$.

Solvente	MetOH(62,88ml)	V(KOH)	100ml
Massa GLIB	0,676g	V(sais)	100ml
[GLIB g/ml]	0,01075g/ml	Maturação	24h

[GLIB mol/L]	0,002481 mol/L	Lavagem	6x c/ MetOH
Ânion / Al³⁺	1	Centrifugação	5min/18000rpm
Ph	9,5	Tempo de secagem	12h/50°C em Estufa

5.4.2 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares Zn₂Al-Cl-GLIB e Zn₂Al-Cl

A síntese destes HDLs ocorreu da mesma forma que a descrita para os HDLs Mg₂Al-Cl-GLIB e Mg₂Al-Cl havendo variação nos sais adicionados, sendo utilizados os sais ZnCl₂ anidro (6,036 x 10⁻³ mol) e AlCl₃·6H₂O (3,018 x 10⁻³ mol), também houve mudança no valor do pH utilizado, sendo neste caso usado um pH de 7,5. Os valores utilizados nas sínteses estão demonstrados na tabela 12.

Tabela 12- Condições experimentais utilizadas para a síntese de [Zn₂Al(OH)₆](Cl).nH₂O – GLIB e [Zn₂Al(OH)₆](Cl).nH₂O.

Solvente orgânico	MetOH(56,27mL)	V(KOH)	100ml
Massa GLIB	0,605g	V(sais)	100ml
[GLIB g/ml]	0,01075g/ml	Maturação	24h
[GLIB mol/L]	0,0022mol/L	Lavagem	6x c/ MetOH
Ânion: Al³⁺	1	Centrifugação	5min/18000rpm
Ph	7,5	Tempo de secagem	12h/50°C

5.4.3 Preparo das misturas físicas

Foram pesados 40mg de cada HDL, Mg₂Al-Cl e Zn₂Al-Cl e quantidade proporcional de fármaco utilizado para a síntese dos HDLs, o valor da glibenclamida em cada sistema foi obtida através da análise elementar de carbono, hidrogênio e hidrogênio (CHN).

- ❖ 40mg Mg₂Al-Cl + 27,04mgGLIB
- ❖ 40mgZn₂Al-Cl + 24,4mg GLIB

Em seguida os pós foram homogeneizados e levados para caracterização.

5.5 Métodos de Caracterização

5.5.1 Difractometria de Raio X

Os difratogramas das amostras foram obtidos no difratômetro Rigaku, modelo miniflex, através de raios X gerados por um ânodo de Cu(K α), operado a 30 Kv de tensão, corrente de 15mA e filtro de Ni. Foi utilizada uma faixa de varredura (2 θ) de 1,5 a 70° a um passo de 0,03° por segundo.

5.5.2 Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN)

A análise química de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN) foi realizada em duplicata em analisador da marca Perkin Elmer modelo 2400. A análise foi realizada no centro analítico de instrumentação da USP – CA-IQUSP, localizado no instituto de química da USP.

5.5.3. Espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho médio com transformada de Fourier foram obtidos pelo aparelho FTIR-Bomem, modelo MB série 102, obtidos na região entre 4000 a 400cm⁻¹ com resolução de 4cm⁻¹, empregando-se os sólidos dispersos em KBr no acessório de reflectância difusa.

5.5.4 Análise térmica

A análise térmica dos materiais foi realizada em aparelho TGA-DSC da marca Netzsch modelo STA 409 PC Luxx acoplado a espectrômetro de massas QMS 403C Aeolos, utilizando cadinho de Al₂O₃. As condições usadas para as análises foram atmosfera dinâmica de ar sintético (oxigás 99,5% de pureza) como gás de proteção para a balança TGA-DSC à uma vazão de 50 mL.min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C a partir da temperatura ambiente até 1000°C.

5.5.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As micrografias eletrônicas para análise da morfologia das partículas foram realizadas na central analítica do IQ-USP, utilizando um microscópio eletrônico de varredura modelo JEOL JSM-7000 (FEG) com voltagem de 5KV no modo lei (Lower secondary electron image).

5.6 Ensaio de dissolução

Para o ensaio de dissolução *in vitro* foram pesadas quantidade equivalente a 15mg de glibenclamida contida nos HDLs, misturas físicas e IFA. Para realizar o cálculo da quantidade de glibenclamida correspondente em cada 1mg de Mg₂Al-Cl-GLIB e Zn₂Al-Cl-GLIB foram utilizados os dados da análise elementar CHN, correspondentes a 25,23% de carbono para

Mg₂Al-Cl-GLIB e 26,85% de carbono para Zn₂Al-Cl-GLIB, sendo obtido um valor em massa de 59,44mg e 55,85mg, respectivamente para os sistemas.

O ensaio de dissolução foi realizado em triplicata e os parâmetros utilizados foram os prescritos pela farmacopéia brasileira 5ª ed.(2010) temperatura de 36,5°C±0,1, aparato II, agitação de 75rpm, tampão fosfato pH=7,3 simulando o meio intestinal e ácido clorídrico a um pH=1,2 simulando o meio ácido, sem adição de surfactantes conforme demonstrado na tabela 18.

Tabela 13- Parâmetros utilizados no ensaio de dissolução.

Aparato	II(pá)
Temperatura	36,5 ± 0,5
Rotação	75rpm
Meios	Tampão fosfato(pH= 7,3) e HCl(pH= 1,2)

Alíquotas de 2,0ml foram coletadas de cada cuba em um intervalo de 10 minutos durante a primeira hora, 20 minutos durante a segunda hora e a cada 30 minutos nas horas seguintes, para a simulação da dissolução em meio gástrico o experimento foi realizado em 180 minutos (3h) e para a simulação em meio intestinal em 570 minutos(10h).

As alíquotas foram retiradas com intervalo de 2 min entre si, com auxílio de seringa e cânula, filtradas em unidades filtrantes com membrana de difluoreto de polivinilideno (PVDF) com 13 mm de diâmetro e 0,45 µm de tamanho de poro.

A concentração de glibenclamida dissolvida a cada intervalo de tempo foi determinada por espectrofotometria de Uv-vis no comprimento de onda $\lambda_{\text{máx}}$ =301nm. Para a determinação do comprimento de onda do ensaio, foram realizadas varreduras das soluções da glibenclamida nos dois meios, ácido e básico, tendo o fármaco apresentado o mesmo $\lambda_{\text{máx}}$ de onda de 301nm em tampão fosfato pH=7,3 e solução de HCl com pH=1,2. Para a obtenção da curva de calibração foram testados 6 pontos compreendidos entre a faixa de 40 a 140ug/mg.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

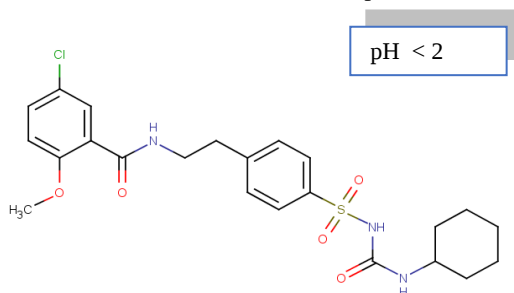
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Estudo Computacional: comportamento da glibenclamida em diferentes valores de pH

As lamelas dos HDLs são carregadas positivamente devido a presença de cátions em sua constituição, desta forma, quando se propõe à intercalação ou adsorção de moléculas nestas estruturas é necessário o conhecimento sobre a carga da molécula que se deseja interagir. Levando em consideração à necessidade de um ambiente básico para a síntese dos HDLs, uma simulação prévia com a glibenclamida foi realizada para conhecer o seu comportamento em meio básico e verificar a existência de cargas que possibilitem a interação eletrostática.

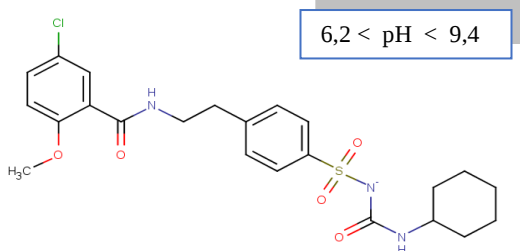
A simulação proporcionada no Software Marvin[®] demonstra a possibilidade de três isoformas para a glibenclamida que se distinguem pela quantidade de carga negativa em sua estrutura de acordo com o pH. A isoforma I, como demonstrado na figura 16 não apresenta carga e pode ser encontrada majoritariamente em meio ácido, correspondendo a 99% das isoformas existentes na faixa de pH 0,2 - 2,2, à medida que o pH vai aumentando esta isoforma vai gradualmente sendo reduzida e a isoforma II vai aumentando proporcionalmente.

Figura 16 . Isoforma I da glibenclamida encontrada em valores de pH < 2



A isoforma II (figura 16) possui uma carga negativa proveniente da desprotonação do nitrogênio da amida adjacente ao grupo sulfonil, como demonstrado na figura 9 ela atinge valores acima de 99% entre o pH 6,4 - 8,6 e na faixa de pH 8,8 - 9,2 representa a totalidade de estruturas presentes correspondendo a 100%.

Figura 17- Isoforma II da glibenclamida na faixa de $6,2 < \text{pH} < 9,4$



Já a isoforma III apresenta duas cargas negativas devido a desprotonação do nitrogênio da amida que está adjacente ao anel aromático e a manutenção da desprotonação do nitrogênio da amida adjacente ao grupo sulfonil, ela começa a apresentar quantidade acima de 1% em meios muito alcalinos, em pH acima de 11. Os valores percentuais para as isoformas podem ser melhor visualizados na figura 19.

Figura 18. Isoforma III da glibenclamida encontrada em valores de $\text{pH} > 11$.

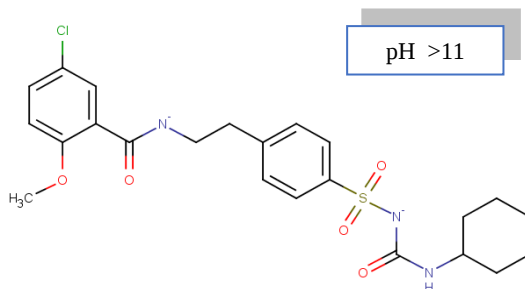
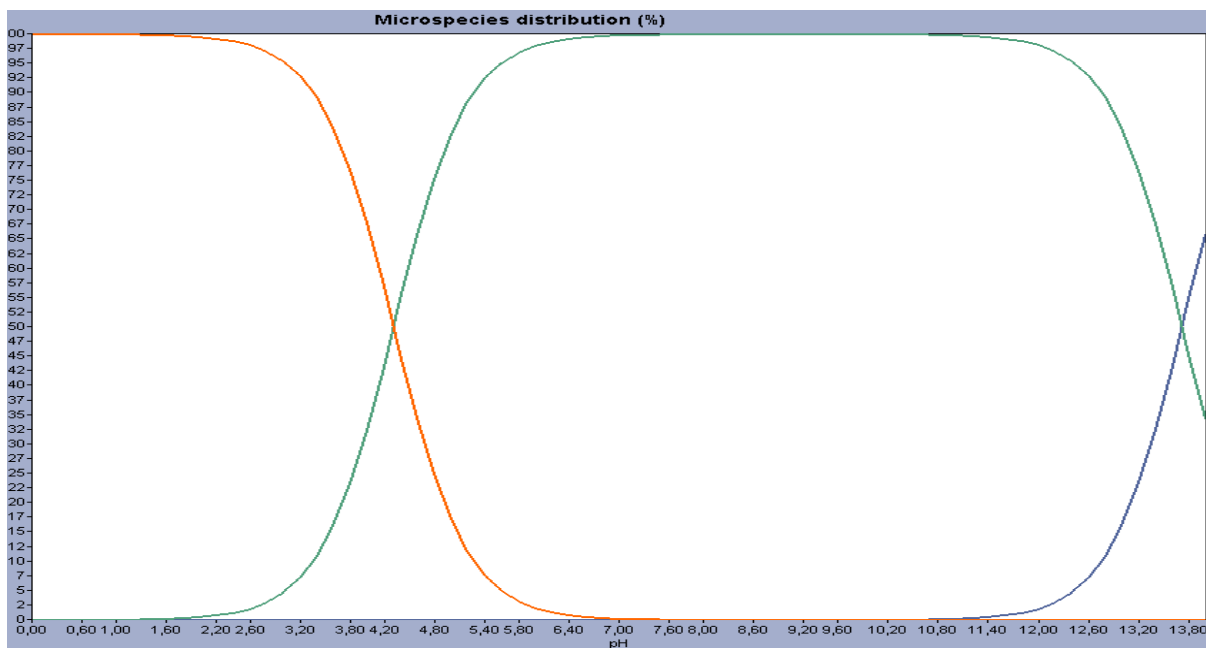


Figura 19- Distribuição das isoformas da glibenclamida de acordo com o pH.



Fonte: Obtido pelo software Marvin®. Legenda: Vermelho: isoforma I/ Verde: isoforma II/ Azul: isoforma III

A existência de carga negativa na glibenclamida em uma faixa de pH compatível com o usado na síntese de HDLs, pH 7,5 para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e pH 9,5 para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ é sugestiva da capacidade de interação do fármaco com hidróxidos duplos lamelares por adsorção e/ou intercalação. Através do Gaussian 09 foi feita a estimativa do tamanho da glibenclamida com uma carga negativa sendo observadas dimensões de 7,68 x 20,19Å demonstrada na figura 20.

O valor encontrado na literatura para o espaçamento interlamelar dos HDLs formados pelos cátions $\text{Mg}^{+2}/\text{Zn}^{+2}/\text{Al}^{+3}$ é de aproximadamente 7Å, levando em consideração a flexibilidade quanto o tamanho do espaçamento interlamelar para acomodar o ânion convidado é possível estimar dois possíveis arranjos que possibilitariam a intercalação da glibenclamida entre as lamelas e um arranjo com adsorção.

A forma como o fármaco está no espaço interlamelar pode variar, eclipsada, transversal, deitada, mas geralmente assume conformação igual à estrutura livre, já que esta é a de menor energia.(NANGOI Cols., 2015)

Figura 20-Estrutura da glibenclamida calculada através do Gaussian 09.

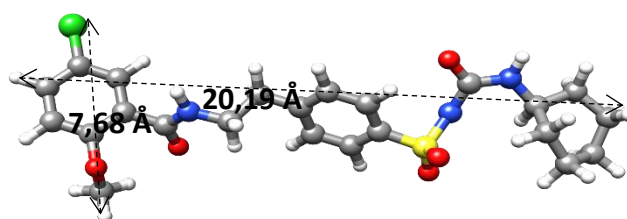


Figura 21- Proposta de arranjo da glibenclamida entre as lamelas do HDL na forma de bicamada, em (a) estimativa feita no Software Chemdraw com a minimização da molécula., em (b) seu desenho esquemático.

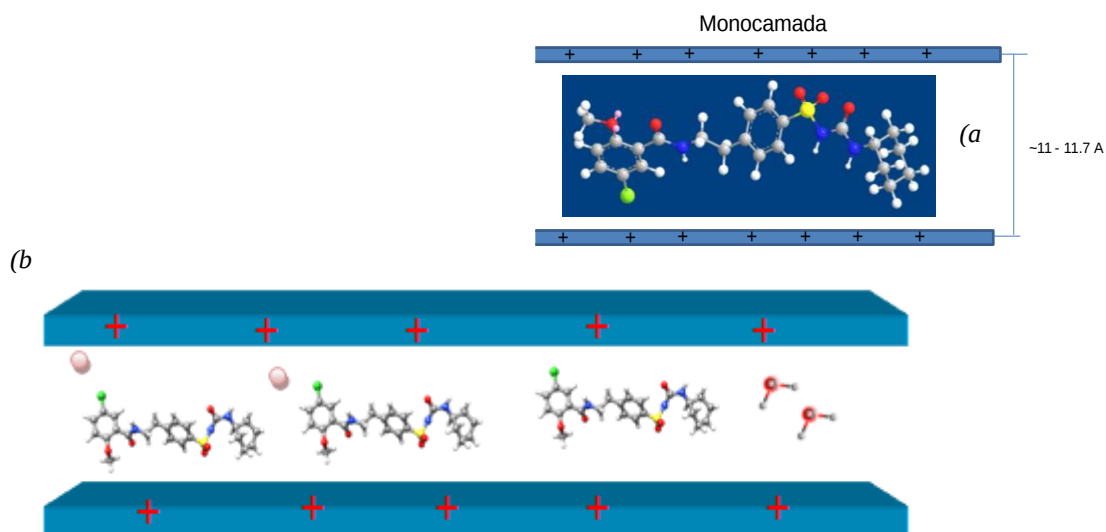
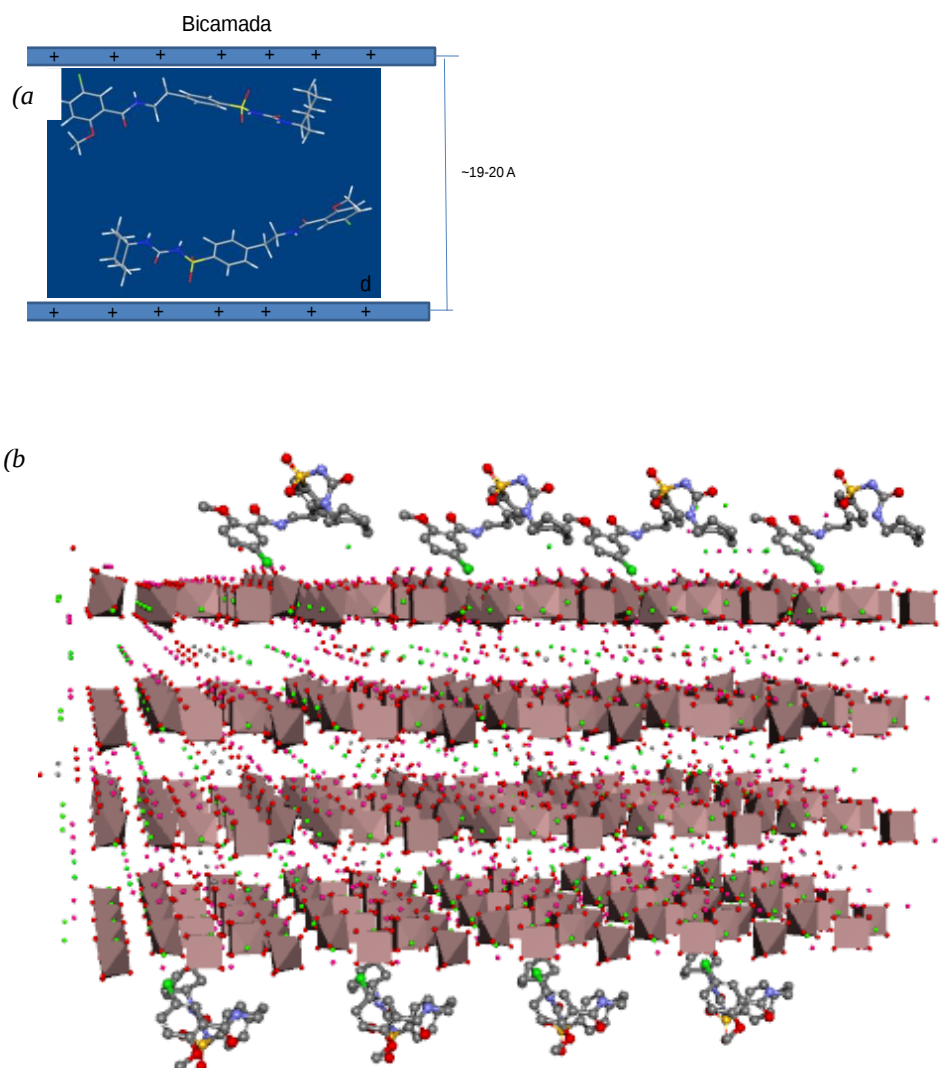


Figura 22. Proposta de arranjo da glibenclamida entre as lamelas do HDL na forma de bicamada, em (a) estimativa feita no Software Chemdraw com a minimização da molécula., em (b) seu desenho esquemático.



Fonte das imagens: autoria própria

6.2 Teste de Solubilidade da Glibenclamida

Dentre os solventes testados, a glibenclamida apresentou melhor solubilidade em DMF (2,5mg/ml) e MetOH (1 mg/ml), no entanto os resultados obtidos para as varreduras da curva de calibração em DMF mostraram deslocamentos para o $\lambda_{\text{Máx.}}$ no espectrofotômetro de Uv-vis.

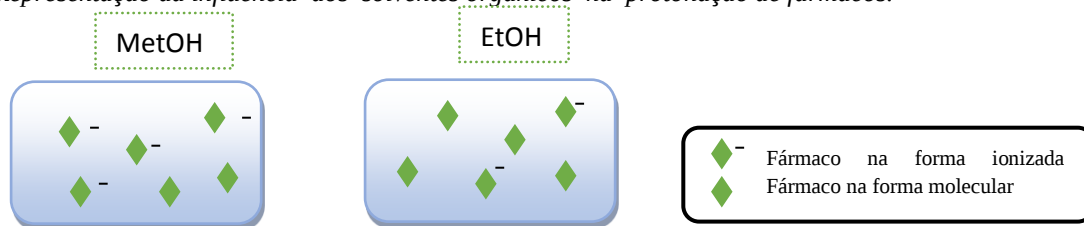
Os deslocamentos em DMF juntamente com sua toxicidade levaram a descartar a utilização deste solvente. No entanto, as varreduras realizadas para as amostras em MetOH apresentaram uniformidade de $\lambda_{\text{Máx.}}$ de 302nm, sendo portanto este, o solvente escolhido para solubilizar a glibenclamida.

Levando em consideração a toxicidade do MetOH, encontra-se descrito na literatura a realização de testes para verificar a presença de resíduo de metanol nos HDLs, Hayashi (2015) realizou ressonância magnética nuclear do estado sólido C^{13} para analisar a presença de resíduo de MetOH e foi observado que o complexo não continha pico correspondente ao metanol ficando comprovado que o HDL não foi contaminado.

Tipicamente a síntese de HDLs é realizada em meio aquoso (PAIKARAY Cols., 2014), mas a utilização de solventes orgânicos pode ser feita estrategicamente para conseguir uma melhor solubilização de fármacos que apresentam baixa solubilidade em meio aquoso. Conterosito (2013) realizou a troca iônica de ácido retinóico solubilizado em etanol (EtOH) em HDL de Zn-Al- NO_3 e Mg-Al- NO_3 e Hayashi (2015) realizou a troca iônica de nateglinida e pravastatina sódica solubilizados em metanol (MetOH) em HDLs de Mg-Al- CO_3 .

Na verdade, o uso de MetOH para a síntese mostrou-se muito favorável, ainda no estudo de Hayashi (2015) entre a utilização de etanol e metanol para a troca iônica da nateglinida em HDL- NO_3 , ele optou pela utilização do MetOH por apresentar maior polaridade (a constante dielétrica do MetOH é 33 e do EtOH é 24) e desta forma induzir maior desprotonação do fármaco, pois o hidrogênio da nateglinida interage melhor com o grupo OH do MetOH, do que com o OH do EtOH apresentando maior quantidade de carga e portanto maior capacidade de interação com as lamelas em meio metanólico como esquematizado na figura 24 .

Figura 23-Representação da influência dos solventes orgânicos na protonação de fármacos.



A solução que alcaliniza o meio (tipicamente faz-se o uso de hidróxido de sódio, NaOH) também foi trocada, porque os testes de solubilidade realizados com a GLIB demonstraram que o NaOH promove menor solubilização do fármaco em comparação ao hidróxido de potássio (KOH). Ao fazer a mudança da solução básica também levou-se em consideração o fato de o NaOH apresentar maior tendência à absorver dióxido de carbono (CO₂) do meio em comparação ao KOH o que ocasionaria maior contaminação com carbonato no material sintetizado. Portanto, a utilização do KOH nesta invenção otimiza o processo de síntese por aumentar o rendimento e a pureza dos sistemas organometálicos produzidos reduzindo a probabilidade de contaminação dos sistemas com CO₂ (YOO, HAN, WEE, 2011).

A boa solubilidade da glibenclamida em MetOH, a alta polaridade deste solvente, que auxilia no aumento de carga do fármaco e a comprovação da inexistência de solvente residual levaram a conclusão que a escolha do metanol seria apropriada para a síntese dos HDLs descritos nesta dissertação.

6.3 Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN)

Foram obtidos percentuais de carregamento da GLIB de 25.23% para Mg₂Al-Cl-GLIB e 26.85% para Zn₂Al-Cl-GLIB.

6.4 Difractometria de Raio X

O difratograma de raio X da glibenclamida na figura 25, mostra picos em 11,6°, 18,9° e 20,9° correspondentes a forma cristalina I da glibenclamida conforme relatado por Suleiman & Najib (1989) e demonstrado na tabela 14.

Figura 24- Difractograma de raio X glibenclamida.

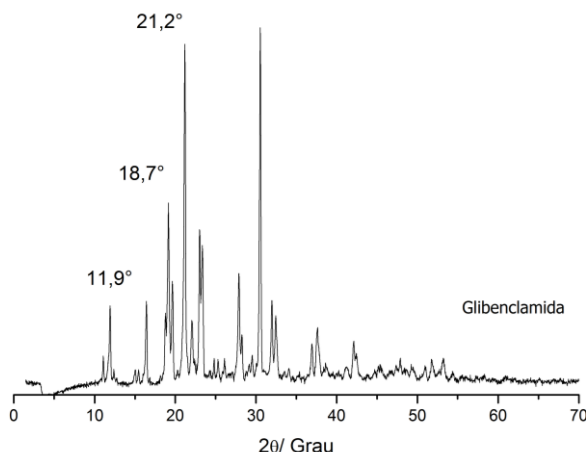


Tabela 14- tabela com padrões cristalinos para isoforma I da glibenclamida

Picos característicos (2θ)	11,9° 18,7° 21,2°
Forma cristalina	Triclínica simples
Dimensões de cela	A= 9,429160 Å B= 9,627872 Å C= 9,050986 Å

Para a análise dos difratogramas que seguem, os valores relacionados aos parâmetros cristalográficos **c** e **a** foram estimados, o parâmetro **c** relaciona-se com a variação do espaçamento basal e corresponde a três vezes a distância entre duas camadas adjacentes, sendo obtido através da multiplicação do pico (003) por 3. O parâmetro **a** está relacionado com a distância entre dois centros metálicos adjacentes na lamela, sendo calculado através da multiplicação do valor do pico (110) por 2. As distâncias interplanares (d_{hkl}) foram obtidas através da equação de Bragg para o plano (003), a qual pode ser observada a seguir:

$$\text{Equação de Bragg: } n\lambda = 2.d.\text{sen}\theta$$

N Ordem de difração

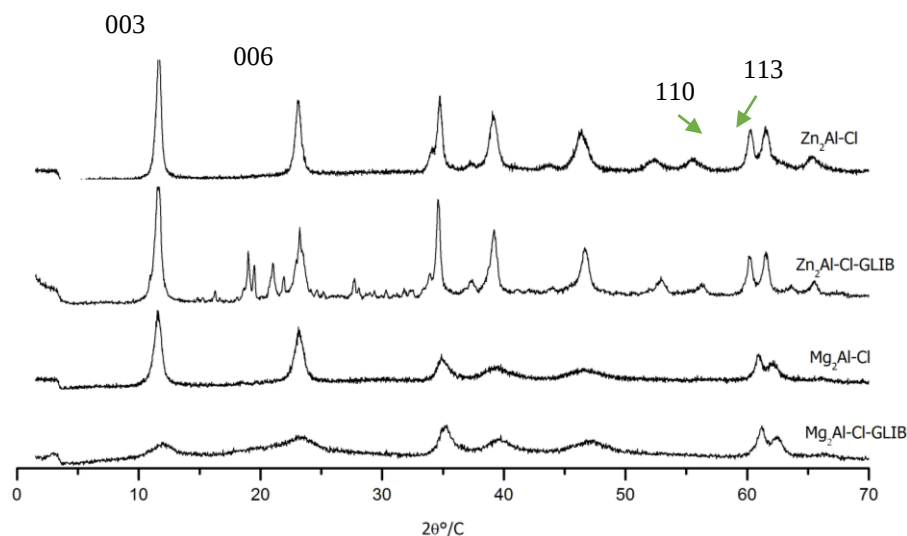
D Distância entre planos

λ Comprimento de onda da radiação

θ Ângulo em graus

Os hidróxidos duplos lamelares $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$, $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ apresentam em 2θ abaixo de 30° os picos característicos de HDL, os quais correspondem aos planos (003) e (006) e evidenciam a organização das lamelas ao longo do eixo **c**, como demonstrado nos difratogramas da figura 26.

Figura 25-Difratograma de raio X do HDLs $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$.



As distâncias (d_{hkl}) para o plano (003) foram obtidas através da equação de Bragg e apresentaram d_{003} de aproximadamente 7,0Å para todas as amostras como evidenciado na tabela 13, mostrando-se concordantes com o relatado por Miyata (1975) para HDLs de Mg_2Al-Cl e Zn_2Al-Cl .

As distâncias para o plano (110) com d_{110} de aproximadamente 1,5 Å e o parâmetro cristalográfico a ($2Xd_{110}$) também estão concordantes com os valores existentes na literatura para HDLs de Zn_2Al-Cl e Mg_2Al-Cl e podem ser observados na tabela 14. Desta forma, a partir dos valores obtidos para o parâmetro a e d_{003} é possível afirmar que os materiais sintetizados tratam-se efetivamente de HDLs Mg_2Al-Cl e Zn_2Al-Cl . (FORANO, 2006), (MIYATA, 1975)

Tabela 15- Distâncias interplanares (d_{hkl}) e 2θ para HDLs Zn_2Al-Cl , Mg_2Al-Cl , $Mg_2Al-Cl-GLIB$ e $Zn_2Al-Cl-GLIB$ obtidos através de difratometria de raio X.

Hkl	Zn_2Al-Cl		Mg_2Al-Cl	
	2θ	d (Å)	2θ	d (Å)
003	12,4°	7,1329	12,0°	7,3684
006	23,2°	3,9648	22,5°	3,9477
012	35,0°	2,5679	35,8°	2,5052
015	38,2°	2,6057	39,8°	2,5040
018	47,5°	2,1127	47,0°	2,1341
110	60,2°	1,5353	62,0°	1,5010
113	62,7°	1,6289	62,5°	1,6337
Hkl	$Zn_2Al-Cl-GLIB$		$Mg_2Al-Cl-GLIB$	
	2θ	d (Å)	2θ	d (Å)
003	12,3°	7,1895	12,5°	7,0739
006	23,1°	3,8625	23,0°	3,8625
012	34,9°	2,5609	36,0°	2,4919
015	38,0°	2,6190	40,0°	2,4919
018	47,3°	2,1212	47,2°	2,1256

110	60,1°	1,5172	62,3°	1,4886
113	62,4°	1,6358	62,6°	1,6313

Tabela 16-Valores estimados para os parâmetros *a* e *c* para os HDLs Zn₂Al-Cl, Mg₂Al-Cl, Mg₂Al-Cl-GLIB e Zn₂Al-Cl-GLIB.

HDL	<i>a</i> (Å)	<i>c</i> (Å)
Zn ₂ Al-Cl	3,0706	21,3987
Mg ₂ Al-Cl	2,9902	22,1052
HDL	<i>a</i> (Å)	<i>c</i> (Å)
Zn ₂ Al-Cl-GLIB	3,0344	21,5686
Mg ₂ Al-Cl-GLIB	2,9772	21,2217

De maneira geral, os difratogramas mostram deslocamentos de picos muito semelhantes devido à similaridade do raio dos cátions trivalentes formadores das lamelas Mg= 0,072nm e Zn= 0,074nm e apresentarem o mesmo material inorgânico intercalado, o cloreto. No entanto, podem ser observadas diferenças na cristalinidade dos materiais, em que os HDLs Zn₂Al-Cl e Zn₂Al-Cl-GLIB demonstram maior cristalinidade comparativamente aos sistemas Mg₂Al-Cl e Mg₂Al-Cl-GLIB.

A obtenção de HDLs mais cristalinos ao se utilizar zinco é bem relatada na literatura, este fato relaciona-se com a menor capacidade de ocorrer co-intercalação de hidroxilas na síntese de HDLs contendo este metal. A co-intercalação de hidroxilas no espaço interlamelar promove alargamento no pico basal 003, com aumento no valor de *d*₀₀₃ e redução de sua intensidade, gerando difratogramas menos intensos. A intercalação de hidroxilas é favorecida por valores de pH maiores, a síntese dos HDLs de Mg₂Al-Cl e Mg₂Al-Cl-GLIB ocorre em pH 9,5 e a síntese dos HDLs Zn₂Al-Cl e Zn₂Al-Cl-GLIB em pH 7,5, esta diferença no pH das sínteses explicaria a menor cointercalação e maior organização dos HDLs contendo zinco.

A presença do cloreto no espaço interlamelar mesmo com a presença da GLIB em meio reacional pode ser comprovada pela manutenção do pico 003 em valores de 2 θ muito próximos aos valores obtidos para os HDLs sintetizados sem fármaco, como pode ser observado na tabela 15.

Os HDLs de Zn₂Al-Cl-GLIB e Mg₂Al-Cl-GLIB apresentaram valores de 2 θ igual a 12,3°(*d*=7,1895Å) e 12,5°(*d*=7,0739Å) respectivamente, os quais, comparativamente aos

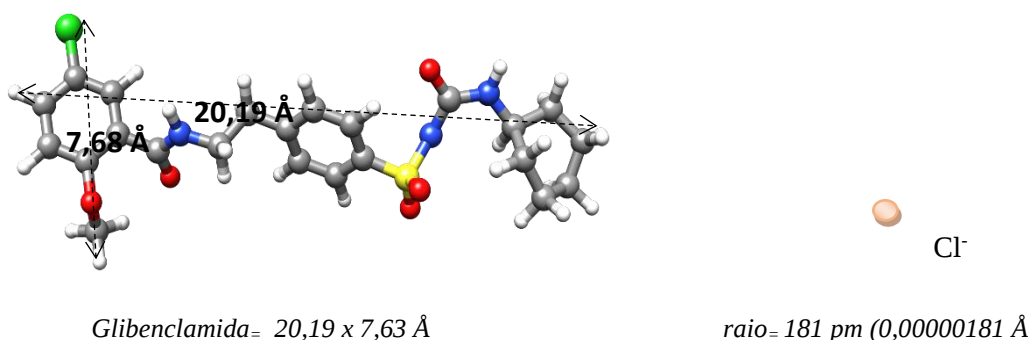
valores dos HDLs sintetizados sem a presença do fármaco $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ com 2θ igual $12,4^\circ$ ($d=7,1329$) e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ com 2θ igual a $12,0^\circ$ ($d=7,3684$) apresentam valores muito semelhantes, o que demonstra a permanência do cloreto no espaço interlamelar e a não intercalação da GLIB em nenhum dos sistemas testados.

A GLIB provavelmente não foi intercalada devido à presença de seus grupamentos volumosos que geraram um impedimento estérico na molécula e desta forma impossibilitaram a interação de sua carga negativa, presente no nitrogênio do grupo sulfonil com os cátions das lamelas.

Suas dimensões de $20,9 \times 7,63 \text{ \AA}$ e a presença de apenas uma carga negativa geraram uma densidade de carga menor comparativamente a densidade de carga do cloreto, um ânion de proporções muito pequenas ($0,00000181 \text{ \AA}$), este fato explicaria a melhor estabilização das lamelas pela glibenclamida em comparação com o cloreto e por isso sua preferência na intercalação. A comparação entre os tamanhos da GLIB e cloreto podem ser melhor evidenciadas na figura 27.

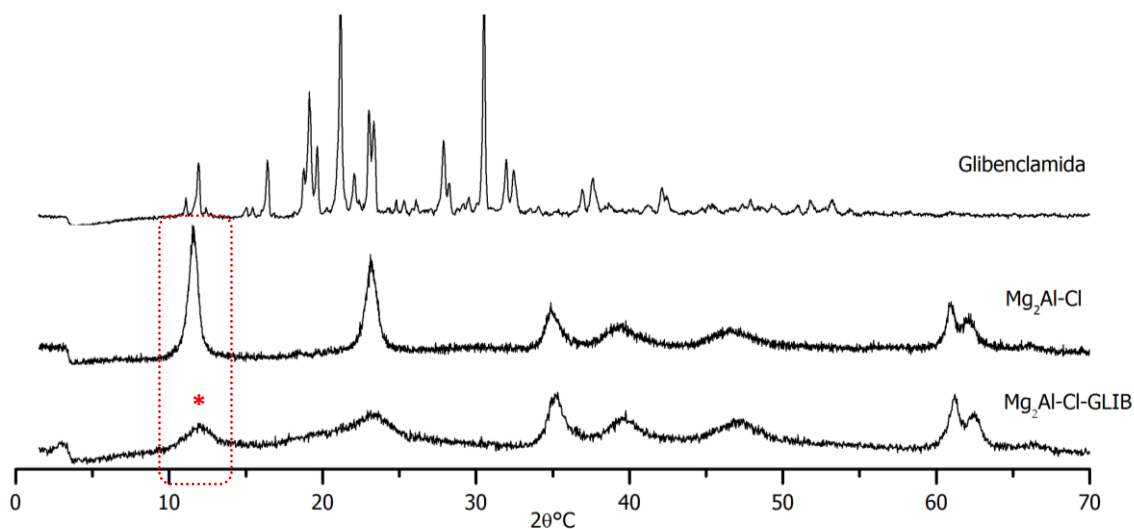
No entanto, mesmo com uma menor densidade de carga, a desprotonação do nitrogênio nos valores de pH utilizados para a síntese (7,5 e 9,5) foi suficiente para possibilitar a existência de interações eletrostáticas entre a GLIB e as lamelas dos HDLs resultando na adsorção do fármaco.

Figura 26. Em (a) representação espacial da glibenclamida obtida pelo software Gaussian 09 em comparação com o cloreto.



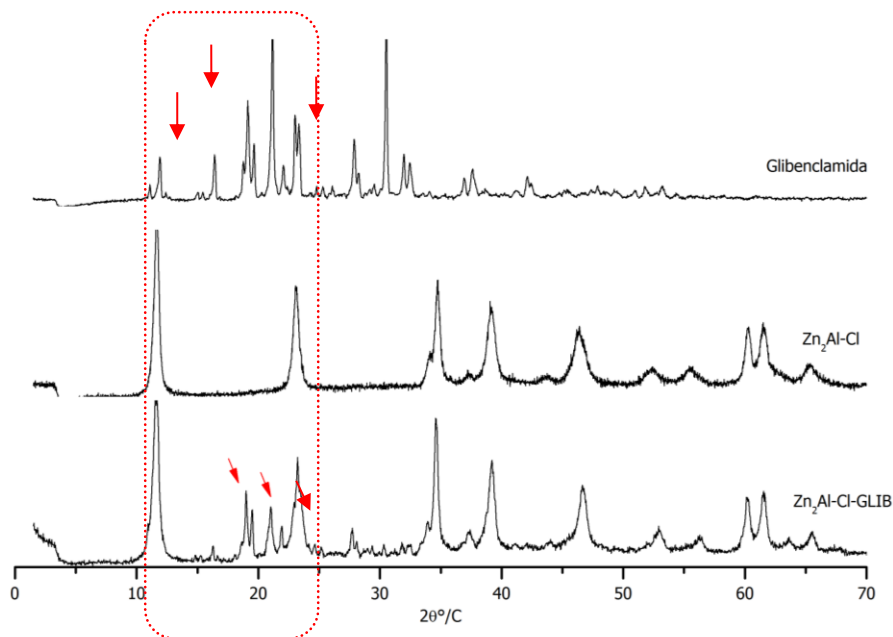
Para o sistema $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ é possível observar em valores de 2θ entre $15\text{-}30^\circ$ uma perda de cristalinidade, figura 28(*), comparativamente ao HDL $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, esta diferença surge devido a presença da GLIB adsorvida nas lamelas, a interação fármaco-lamela ocasionou uma desorganização na estrutura da GLIB sugerindo que o HDL promoveu uma amorfização do fármaco.

Figura 27- Difratogramas comparativos dos sistemas $Mg_2Al\text{-}Cl$, $Mg_2Al\text{-}GLIB$ e glibenclamida.



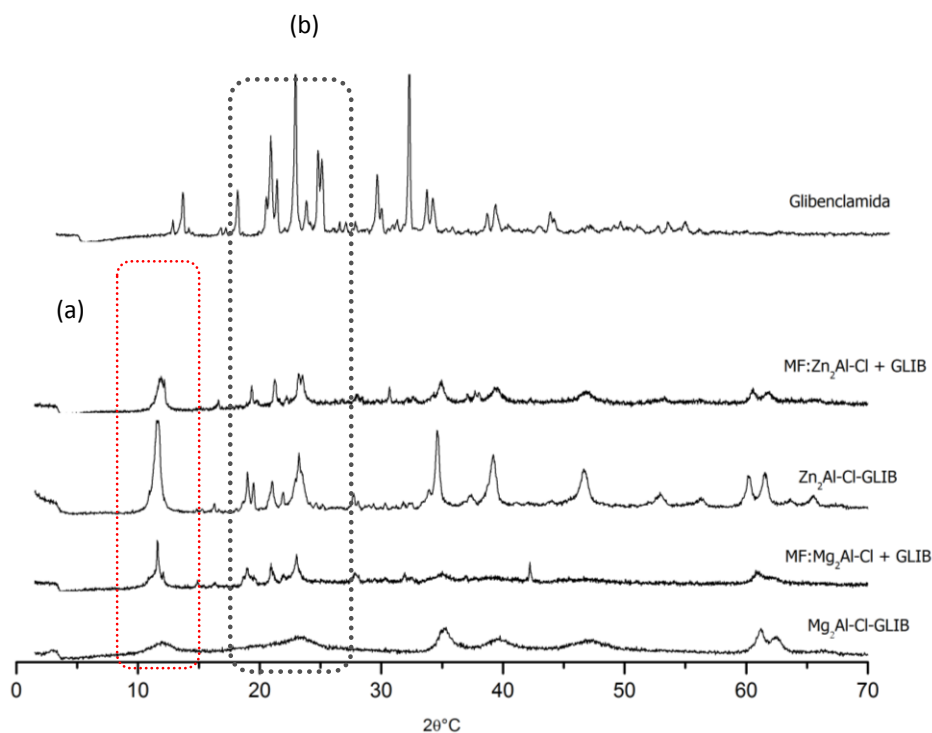
A presença da GLIB não causou grande desorganização na estrutura lamelar do $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ como pode ser observada através da comparação com o difratograma do $Zn_2Al\text{-}Cl$, a presença dos picos $18,9^\circ$ e $20,9^\circ$ característicos da glibenclamida indicam a adsorção do fármaco de maneira mais organizada do que a que ocorre em $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, como pode ser observado nos difratogramas da figura 29.

Figura 28- Difratogramas comparativos dos sistemas $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, $Zn_2Al\text{-}Cl$ e da glibenclamida.



Para as misturas físicas (MF) $\text{Zn}_2\text{Al-Cl} + \text{GLIB}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl} + \text{GLIB}$ é possível observar a presença da GLIB cristalina indicando a ausência de interação entre ela e as lamelas dos HDLs como pode ser observado nos difratogramas da figura 30.

Figura 29-Difratogramas comparativos da glibenclamida, MF $\text{Zn}_2\text{Al-Cl} + \text{GLIB}$, $\text{Mg}_2\text{Al-Cl} + \text{GLIB}$, $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$.



Em (a), observa-se a manutenção dos picos correspondentes a GLIB em ambas as misturas físicas e no HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ como era esperado, pois a manutenção destes picos indica que na mistura física não ocorreu interações que levassem a mudança no padrão difratométrico dos sistemas. Na MF $\text{Zn}_2\text{Al-Cl} + \text{GLIB}$ esperar-se-ia o aparecimento de mais picos correspondentes a GLIB em relação ao HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$, mas isto não foi observado, podendo este fato ter ocorrido devido à maceração no momento de seu preparo, mesmo este tendo sido leve.

Em (b), observa-se que a MF $\text{Mg}_2\text{Al-Cl} + \text{GLIB}$ não apresentou mudança na estrutura cristalina da GLIB, indicando que nela não ocorreu interação que promovesse desorganização estrutural do fármaco, como no HDL $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$.

6.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Figura 30. Micrografias de Mg_2Al-Cl

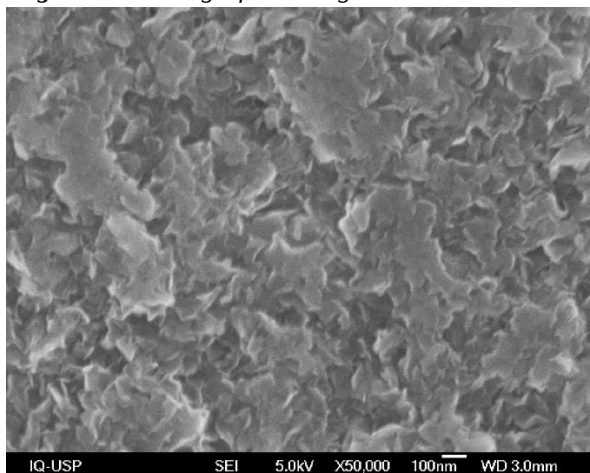


Figura 31. Micrografia de $Mg_2Al-Cl-GLIB$

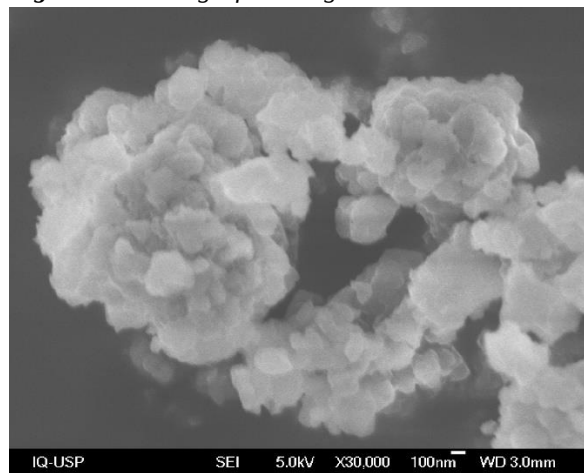


Figura 32. Micrografias de Zn_2Al-Cl

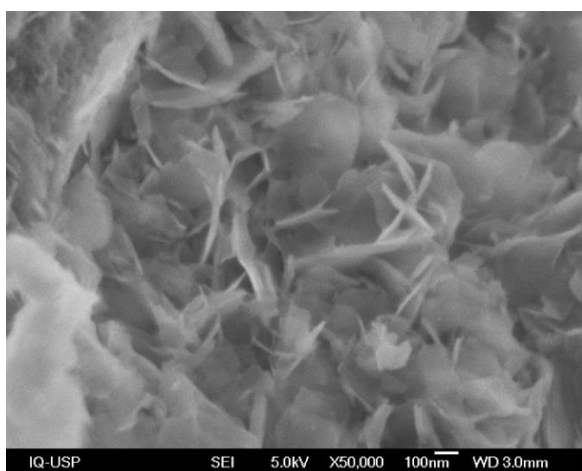
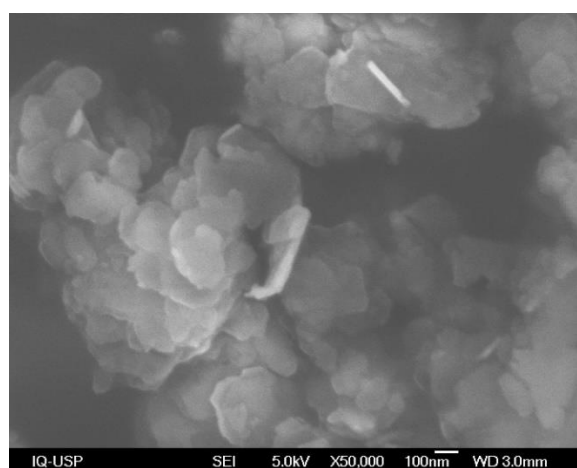


Figura 33. Micrografias de $Zn_2Al-Cl-GLIB$

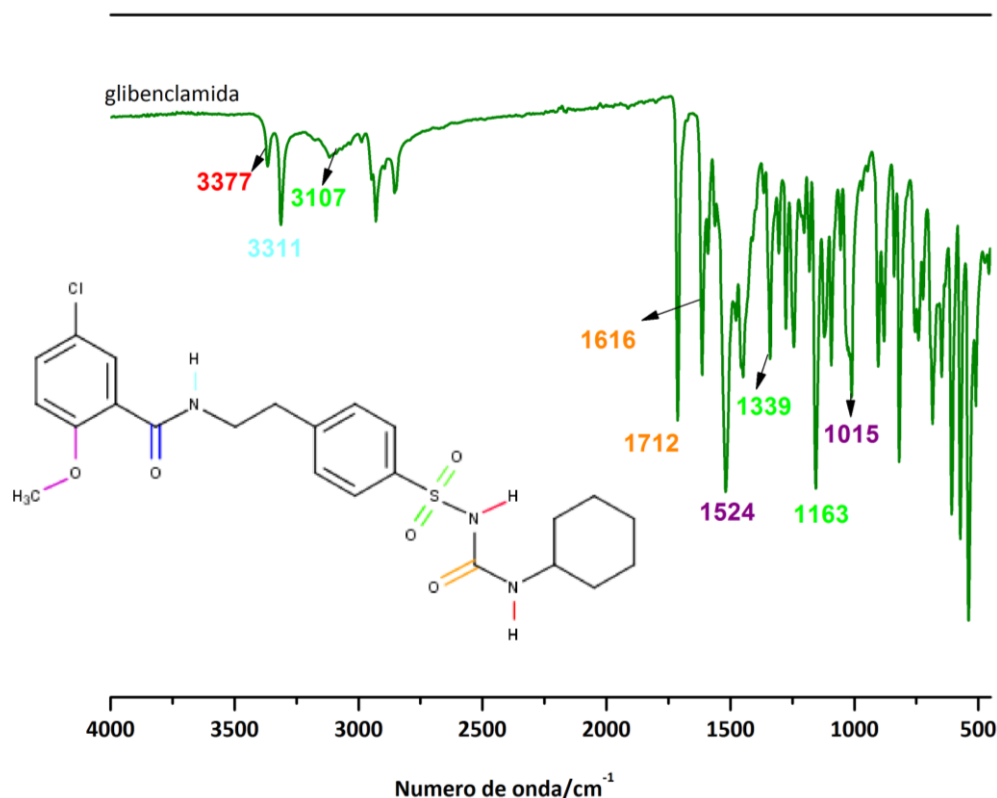


A morfologia de todos os materiais revela a formação de placas relacionadas à formação de estruturas lamelares, os HDLs sem fármaco, $MgAl-Cl$ e $ZnAl-Cl$, apresentam uma estrutura visualmente mais cristalina, com extremidades mais pontudas, superfície mais uniforme e plana, do que os respectivos HDLs com fármaco, $MgAl-GLIB$ e $ZnAl-GLIB$, demonstrando que os materiais híbridos possuem maior desorganização proveniente de amorfização da GLIB. Os HDLs de zinco com e sem GLIB apresentam maior organização estrutural do que os HDLs de magnésio com e sem GLIB, respectivamente corroborando com os resultados já discutidos nas demais técnicas de caracterização.

6.6 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

A análise espectroscópica na região do infravermelho (IV) próximo permitiu identificar a presença dos picos correspondentes a GLIB como demonstrado na figura 31.

Figura 34-Espectro vibracional na região do IV com transformada de fourrier(FT-IR) da GLIB.

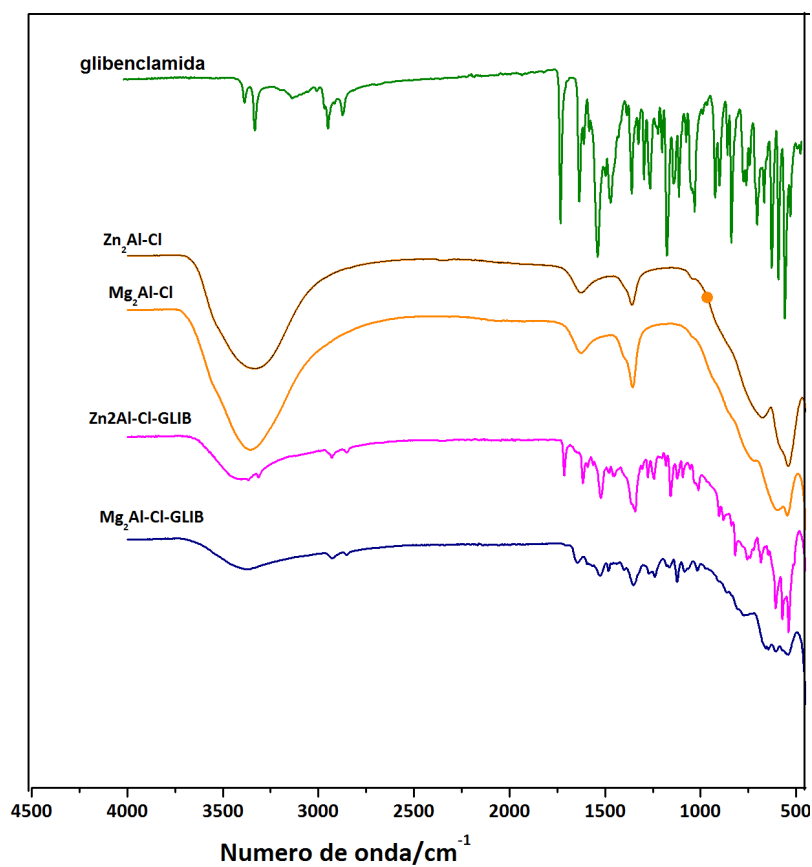


Para o grupamento -SO₂ observa-se a presença do dobramento angular em 3107 cm⁻¹ e duas bandas de absorção fortes correspondentes ao estiramento assimétrico em 1339 cm⁻¹ e simétrico em 1163 cm⁻¹ que segundo Tabakhian (2014) são característicos das sulfoniluréias. Em 3377cm⁻¹ e 3311cm⁻¹ observam-se bandas correspondentes aos estiramentos -NH da uréia e -NH da amida. Em 1616 cm⁻¹ e 1712 cm⁻¹ deslocamentos correspondentes aos grupamentos C=O da uréia e da amida e em 1524 cm⁻¹ a banda correspondente à flexão da uréia, conforme reportado por Mudgal & Pacholi (2012). O grupamento éter mostra bandas fortes de absorção em 1240 cm⁻¹ e 1015cm⁻¹ concordantes com os valores encontrados na literatura para o fármaco. Os valores observados para os modos vibracionais descritos estão resumidos na tabela 17.

Tabela 17.- Valores característicos encontrados para glibenclamida e os valores reportados na literatura no FT-IR.

Grupamentos	δ (cm^{-1}) glib observado
ν_{as} -SO ₂	1339 cm^{-1}
ν_s -SO ₂	1163 cm^{-1}
Estiramento C-O-C	1240 cm^{-1} 1015 cm^{-1}
- SO ₂	3107
Estiramentos -NH da uréia	3377 cm^{-1}
Estiramentos -NH da amida	3311 cm^{-1}
C=O da uréia	1616 cm^{-1}
C=O da amida	1712 cm^{-1}
Flexão da uréia -(NH ₂) ₂ CO	1524 cm^{-1}

Figura 35-Espectros vibracionais dos HDLs Zn₂Al-Cl, Mg₂Al-Cl-GLIB, Zn₂Al-Cl-GLIB, Mg₂Al-Cl e glibenclamida.



Os espectros para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ demonstrados na figura 32 são muito semelhantes e apresentam as bandas típicas de HDL-Cl apresentando regiões referentes a ligações com o cloreto entre $700\text{-}800\text{ cm}^{-1}$ como relatado por Klopogge (2005). A banda larga na região de 3500 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento do grupo hidroxila das moléculas de água de hidratação, cristalização e ao grupo hidroxila das lamelas, comum a todos os HDLs, já banda de absorção próxima a região de 1630 cm^{-1} pode ser atribuída à deformação angular das moléculas de água.

Na região de 1400 cm^{-1} têm-se a banda referente ao estiramento C-O pertencente a uma pequena fração de CO_2 que deve ter entrado em contato com o meio reacional. As bandas de baixa intensidade presentes na região entre $450\text{-}480\text{ cm}^{-1}$ estão relacionados aos modos translacionais de rede que ocorrem devido a deformação das ligações Mg-OH, Zn-OH e Al-OH, nas lamelas dos HDLs conforme descrito por Klopogge (2005).

Nos espectros $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ é possível observar a presença de todos os sinais característicos da glibenclamida, confirmando sua presença nos HDLs e sua integridade nas condições de síntese, mas observam-se alterações na região em que as bandas aparecem, confirmando as interações existentes com a parte externa das lamelas dos HDLs e o fármaco já sugeridos pelo DRX.

Há redução na intensidade da banda em 3400 cm^{-1} de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ correspondente ao estiramento do grupo hidroxila das moléculas de água e das lamelas, no entanto elas ainda apresentam intensidade suficiente para que seus sinais se sobreponham aos sinais das ligações NH da sulfonila em 3107 cm^{-1} , amida em 3311 cm^{-1} e uréia 3377 cm^{-1} .

A redução na intensidade para a banda de -OH nos HDLs contendo fármaco pode ser explicada pela competição que ocorre entre as hidroxilas da água de adsorção das lamelas e a glibenclamida que também apresenta tendência a ser adsorvida no lado externo das lamelas.

O meio básico utilizado para a síntese (pH 7,5 e 9,5) possibilita a desprotonação de um nitrogênio do grupo sulfonamida como demonstrado na simulação pelo software Marvin[®] na seção do estudo computacional, portanto esperar-se-ia que o estiramento correspondente a ligação -NH da uréia em 3377 cm^{-1} desaparecesse, mas ocorre sobreposição da banda de OH nessa região, como demonstrado nos espectros da figura 32.

Observam-se deslocamentos para valores mais baixos nos sinais correspondentes ao estiramento simétrico do grupamento $-\text{SO}_2$ da sulfoniluréia, passando de 1163 cm^{-1} na glibenclamida, para 1157 cm^{-1} em $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e 1123 cm^{-1} para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$. Estes deslocamentos, juntamente com a alteração na região de absorção para C=O da uréia,

anteriormente na glibenclamida em 1616 cm^{-1} para 1617 cm^{-1} em $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e 1583 cm^{-1} para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ indicam mudanças vibracionais no grupo sulfoniluréia de ambos os HDLs, no entanto, as interações que levam a tais mudanças são diferentes entre os HDLs. As diferenças nos valores dos deslocamentos podem ser melhor observados na tabela 18.

Tabela 18-Valores característicos para glibenclamida (glib) no FT-IR e seus deslocamentos em $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$.

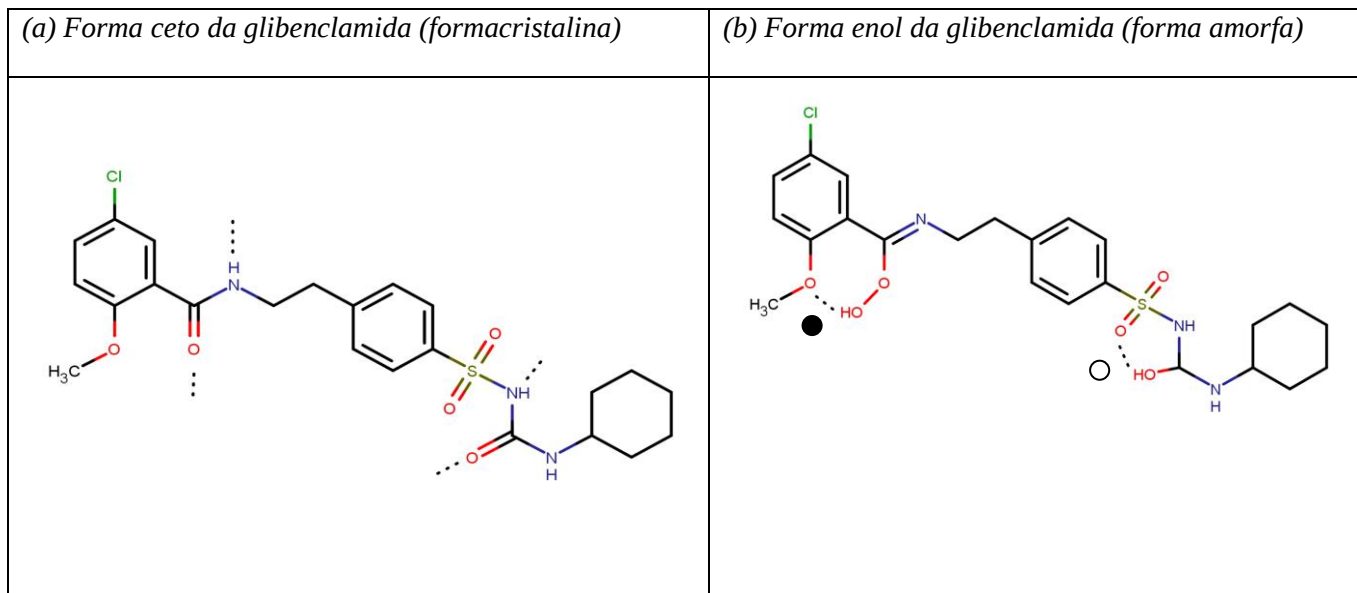
Grupamentos	$\delta\text{ (cm}^{-1}\text{) glib observado}$	$\delta\text{ (cm}^{-1}\text{) Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$	$\delta\text{ (cm}^{-1}\text{) Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$
$\nu_{as}\text{-SO}_2$	1339 cm^{-1}	Sobreposição do CO_2	Sobreposição do CO_2
$\nu_s\text{-SO}_2$	1163 cm^{-1}	1157 cm^{-1}	1123 cm^{-1}
Estiramento C-O-C	1245 cm^{-1}	1275 cm^{-1}	1275 cm^{-1}
	1008 cm^{-1}	1018 cm^{-1}	1018 cm^{-1}
- SO_2	3107	Sobreposição $\nu_s\text{-OH}$	Sobreposição $\nu_s\text{-OH}$
Estiramentos -NH da uréia	3377 cm^{-1}	Sobreposição $\nu_s\text{-OH}$	Sobreposição $\nu_s\text{-OH}$
Estiramentos -NH da amida	3311 cm^{-1}	Sobreposição $\nu_s\text{-OH}$	Sobreposição $\nu_s\text{-OH}$
C=O da uréia	1616 cm^{-1}	1617 cm^{-1}	1583 cm^{-1}
C=O da amida	1712 cm^{-1}	1712 cm^{-1}	1657 cm^{-1}
Flexão da uréia $-(\text{NH}_2)_2\text{CO}$	1524 cm^{-1}	1519 cm^{-1}	1529 cm^{-1}

Para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ essas mudanças ocorrem devido à perda de cristalinidade que a glibenclamida sofreu ao se adsorver nas lamelas. Encontra-se descrita na literatura a presença de tautomerismo ceto-enólico para a glibenclamida entre as estruturas cristalinas e a forma amorfa. A conformação ceto está presente na forma cristalina através do grupamento amida e a conformação enol está presente na forma amorfa através da transformação do grupo amida em ácido imídico, menos estável termicamente. (SULEIMAN, NAJIB, 1989).

A forma amida é estabilizada por ligações de hidrogênio intermoleculares entre o grupos $\text{NH}\cdots\text{O}$, a forma enol é estabilizado por ligações de hidrogênio intramoleculares entre o grupo OH e SO_2 e/ou entre o grupo OH e o grupo O-metoxi formando uma estrutura em anel com seis

membros, conforme na figura 33 (b) e que promove redução nas vibrações moleculares, como demonstrado pelo FT-IR.

Figura 36-Tautomerismo entre as formas ceto(a) e enol(b) da glibenclamida.



A mudança da GLIB para a forma enol em $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ pode ser confirmada pelos deslocamento da carbonila do grupamento amida, que passou de 1612 cm^{-1} para 1657 cm^{-1} , este aumento na intensidade vibracional ocorre pois o carbono da carbonila perde sua ligação π com o oxigênio e estabelece uma dupla ligação com o nitrogênio adjacente. Para o oxigênio se estabilizar ele estabelece ligação com hidrogênio formando uma metila, o grupo metila formado passa a formar ligações de hidrogênio intramoleculares com o grupo metoxi, como sinalizado pela bolinha fechada na figura 33 em (b).

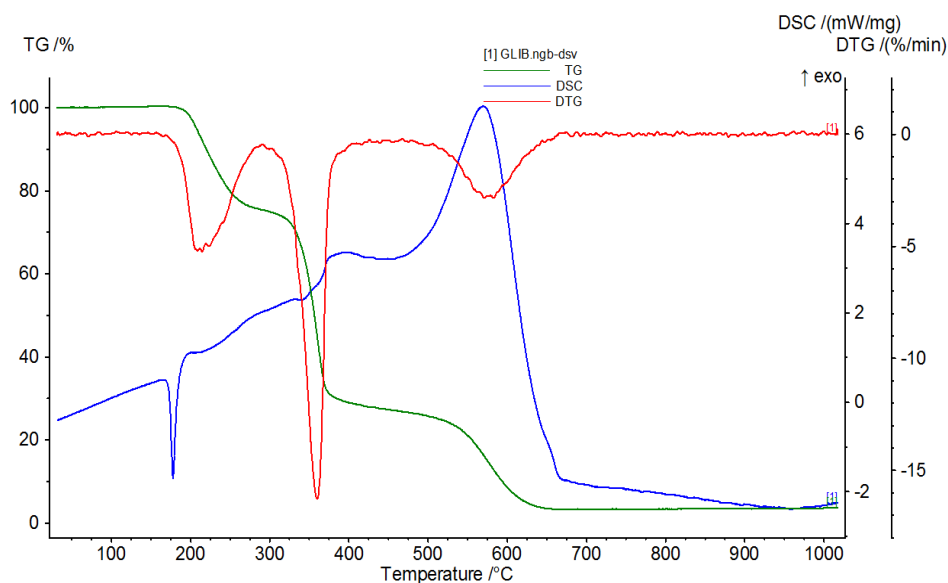
Desta forma, os dados do FT-IR sugerem fortemente a adsorção da glibenclamida nas lamelas de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ em decorrência das alterações vibracionais descritas podendo-se ainda afirmar que a interação com as lamelas promoveu uma desorganização na estrutura do fármaco levando a um processo de amorfização.

Para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLI}$, as mudanças nos deslocamentos correspondentes a $-\text{SO}_2$ da sulfoniluréia, passando de 1163 cm^{-1} na glibenclamida, para 1157 cm^{-1} em $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ juntamente com a alteração na absorção de C=O da uréia, de 1616 cm^{-1} para 1617 cm^{-1} em $\text{Zn}_2\text{Al-Cl-GLIB}$ indicam mudanças vibracionais no grupo sulfoniluréia atribuídas a adsorção da glibenclamida nas lamelas.

6.7 Análise Térmica

A caracterização térmica da GLIB, demonstrada na figura 34 corrobora com os resultados obtidos no DRX e FT-IR para a estrutura cristalina I do fármaco, pois apresenta fusão com t_{onset} de 173,7°C e t_{andset} de 188°C no DSC, concordante com o encontrado na literatura de 172-173°C para a estrutura cristalina I conforme reportado por Rodriguez et. al. (2004)

Figura 37-Gráfico da TGA-DTG-DSC da glibenclamida.



É possível observar que após a fusão do fármaco, a linha de base não volta ao patamar inicial, mas eventos exotérmicos com perda de massa ocorrem em seguida, a saída do fragmento com (m/z) 18 evidencia a desidratação da molécula seguida por sua decomposição em T_{onset} de 190°C. Os eventos exotérmicos com picos na DTG em 350°C e 600°C, correspondem à degradação do fármaco, com a perda dos fragmentos de (m/z) 44 e 64 atribuídos a saída de moléculas de CO_2 e SO_2 da glibenclamida conforme observado no gráfico de massas figura 39.

Figura 38-Espectro de massas da glibenclamida até 1000°C.

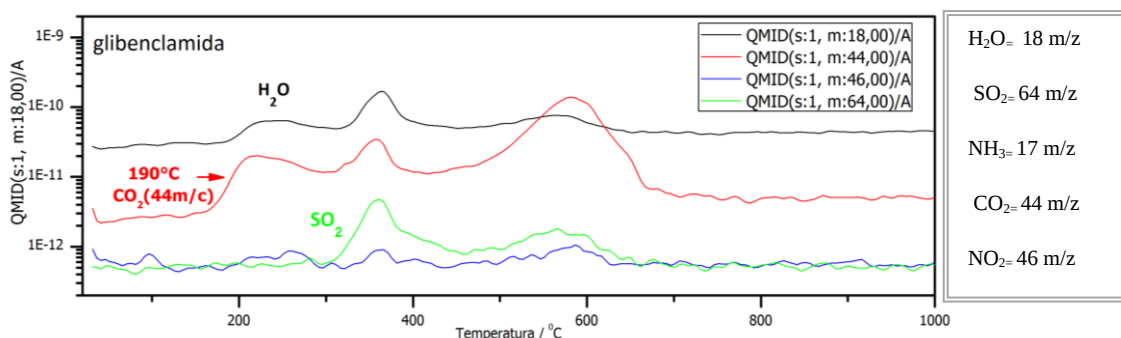
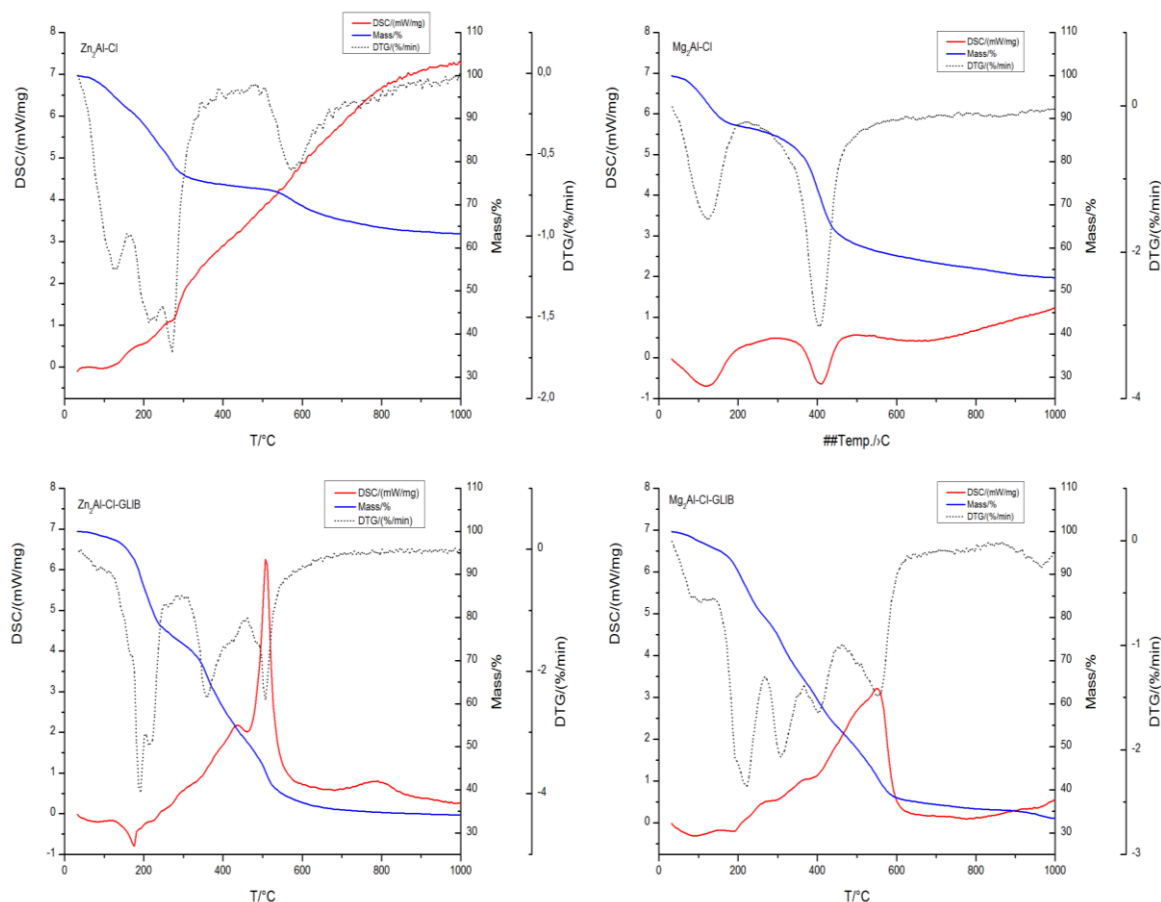


Figura 39 -Valores de DTG,DSC,TGA para em $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, em $Zn_2Al\text{-}Cl$ e $Mg_2Al\text{-}Cl$.



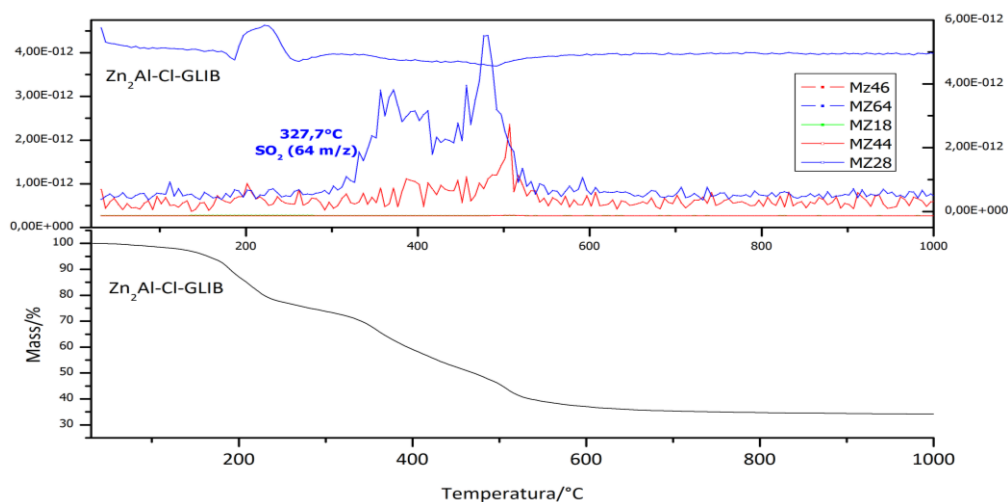
As curvas TGs para os HDLs $Mg_2Al\text{-}Cl$, $Zn_2Al\text{-}Cl$, $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ e $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ são mostrados na Figura 36, o primeiro evento térmico ocorre a partir da temperatura ambiente até aproximadamente $120^\circ C$ correspondendo à eliminação de água adsorvida e água de hidratação. Após o processo de desidratação, os eventos térmicos que ocorrem entre $200^\circ C$ e $500^\circ C$ são diferentes para os materiais contendo zinco ou magnésio, em $Zn_2Al\text{-}Cl$ e $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ a perda das hidroxilas das lamelas ocorre tipicamente em duas etapas conforme reportado por Kameda et. al.(2007), sendo possível observar os picos DSC em $200^\circ C$ e $370^\circ C$ para $Zn_2Al\text{-}Cl$ e $360^\circ C$ e $500^\circ C$ para $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$. Já para $Mg_2Al\text{-}Cl$ e $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, a perda das hidroxilas das lamelas em apenas uma etapa, para $Mg_2Al\text{-}Cl$ na faixa de $250^\circ C$ a $370^\circ C$, enquanto para $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ a perda das hidroxilas ocorre conjuntamente com o processo de decomposição da glibenclamida próximo a $200^\circ C$.

A desidroxilação do $Zn_2Al\text{-}Cl$ em temperaturas inferiores ao $Mg_2Al\text{-}Cl$ mostra-se importante por influenciar na maneira como a glibenclamida interage com as lamelas desse HDL e como ela comporta-se termicamente. O zinco é um metal pertencente à família 12 da

tabela periódica e portanto, apresenta a capacidade de se comportar como um centro metálico e coordenar-se com compostos doadores de oxigênio, nitrogênio e enxofre. A glibenclamida apresenta estes elementos em sua estrutura e pode funcionar, portanto como um ligante para o zinco.

O processo pode ser explicado da seguinte maneira, a desidroxilação das lamelas reduziu a coordenação do zinco, deixando sítios vazios suscetíveis ao estabelecimento de novas ligações coordenadas com a glibenclamida, possibilitando assim, proteção térmica a glibenclamida adsorvida. Desta forma, o retardamento do T_{onset} de degradação de $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ para 320°C , confirmado pela espectrometria de massas figura 41, que demonstrou a saída do primeiro fragmento correspondente ao fármaco em $327,7^\circ\text{C}$ com (m/z) de 64, correspondente ao SO_2 , comprovou que a GLIB na forma $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ foi estabilizada pela coordenação com o zinco e apresentou um considerável aumento em sua estabilidade térmica de aproximadamente 130°C .

Figura 40-Espectros de massas e TGA para e $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ até 1000°C .

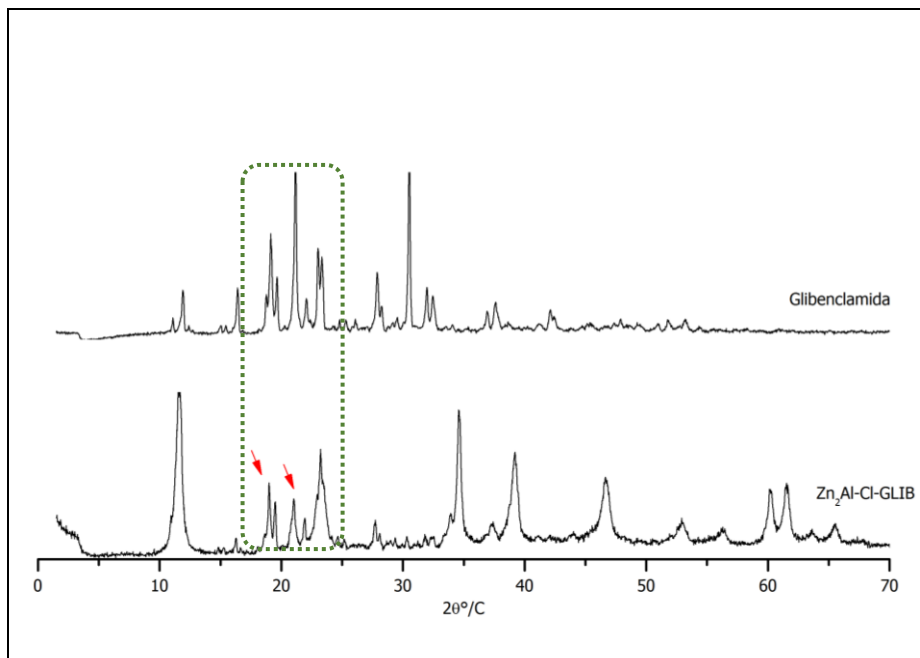


O estabelecimento deste tipo de interação já foi relatado na literatura para HDLs de Zn/Al com moléculas orgânicas intercaladas, Rocha (2015) demonstrou este tipo de interação através da complexação do zinco com o AINE sulindaco intercalado nas suas lamelas.

Continuando com os resultados apresentados na figura 37, a análise DSC mostra a temperatura de fusão de $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ em 173°C quase um grau abaixo da temperatura para o fármaco sozinho $173,7^\circ\text{C}$. Apesar de $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ apresentar picos no difratograma, como demonstrado na figura 40, a redução do seu ponto de fusão é sugestiva de menor organização estrutural comparativamente a estrutura cristalina I da GLIB, essas mudanças podem ser atribuídas a capacidade de o HDL modificar a organização da GLIB, sendo portanto sugestivas

de modificações na solubilidade e perfil de dissolução do fármaco sendo tais implicações discutidas na seção dedicada à dissolução.

Figura 41-Difratogramas comparativos entre a estrutura cristalina I da glibenclamida e o Zn_2Al -Cl-GLIB.



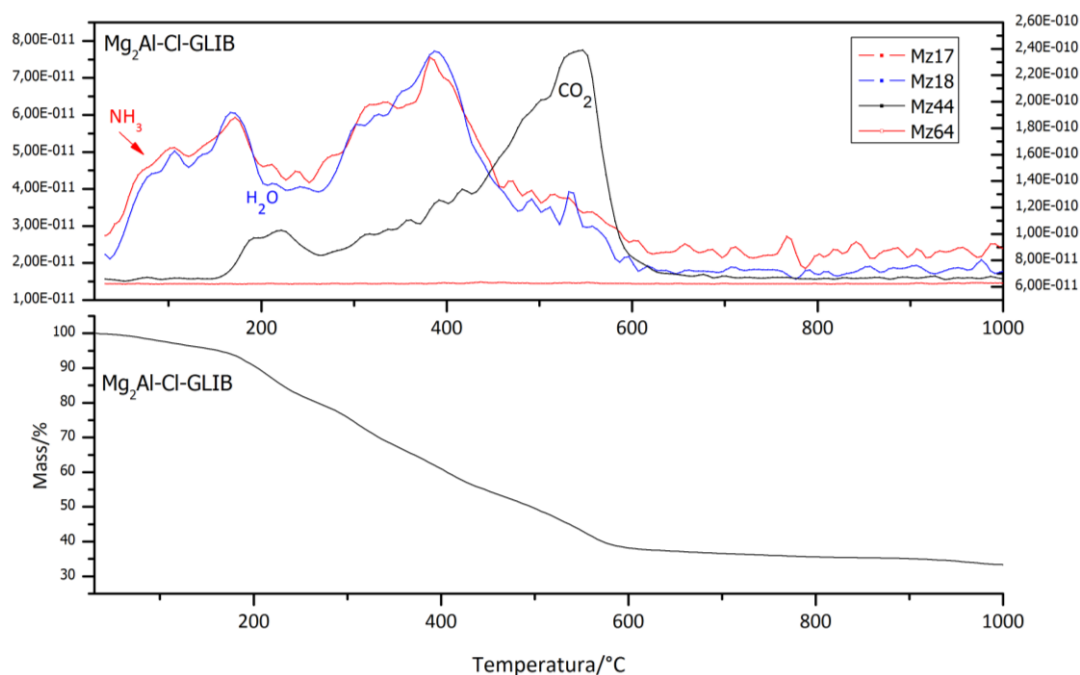
O segundo evento com perda de massa do Zn_2Al -Cl-GLIB e Zn_2Al -Cl de respectivamente com 39% e 12% na TGA possibilitam sugerir um percentual de 27% de glibenclamida adsorvida nas lamelas, este valor foi confirmado através da análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN) para Zn_2Al -Cl-GLIB com 26,85% de carbono. Já para Mg_2Al -Cl-GLIB e Mg_2Al -Cl com valores na TGA para estes eventos são de 55% e 30% respectivamente, foi sugerida uma adsorção de 25% de glibenclamida nas lamelas, valor confirmado pela análise elementar de CHN com 25,23% de carbono.

Os valores de adsorção de glibenclamida para os dois HDLs são muito semelhantes, 26,85% para Zn_2Al -Cl-GLIB e 25,23% para Mg_2Al -Cl-GLIB podendo estes resultados serem atribuídos à mesma proporção de cátions trivalente e divalentes (2:1) utilizados nas síntese e a similaridade no tamanho do raio iônico do magnésio e do zinco, que resultam em densidade de carga lamelar semelhante para os dois HDLs, e desta forma em valores quantitativos de adsorção muito próximos.

No HDL Mg_2Al -Cl-GLIB é possível observar o início da decomposição do fármaco T_{onset} em 160°C conjuntamente à perda das hidroxilas lamelares, o início da decomposição da glibenclamida pode ser confirmada pelos fragmentos obtidos com valor m/z de 44, correspondente a saída de CO_2 do fármaco. O valor de T_{onset} de decomposição abaixo do valor

obtido para o fármaco sozinho, T_{onset} de 190°C, mostra que a GLIB apresentou redução em sua estabilidade térmica quando na forma de $Mg_2Al-Cl-GLIB$. A menor estabilidade térmica de $Mg_2Al-Cl-GLIB$ em comparação ao fármaco sozinho surge em decorrência de sua amorfização já demonstrada anteriormente em seu difratograma, confirmando assim a formação da estrutura enólica, menos estável sugerida na sua análise no FT-IR.

Figura 42- Espectros de massas e TGA para e $Zn_2Al-Cl-GLIB$ até 1000°C.



As perdas finais de massa entre 500°C e 600°C para todos os HDLs correspondem à última etapa de degradação da GLIB, do cloreto intercalado e hidroxilas das lamelas levando ao colapso total da estrutura lamelar e formação dos óxidos mistos, como a espinela ($MgAl_2O_4$) e o óxido de magnésio (MgO) (CONSTANTINO, 1995).

6.8 Dissolução

As alíquotas foram avaliadas por meio da equação:

$$Y = b.X + a$$

(Y = Absorvância/nm, X = Concentração de GLIB mg%), para a curva de calibração obteve-se um coeficiente de correlação superior a 0,999. Os resultados podem ser observados nas figuras subseqüente

Figura 43- Gráfico comparativo das dissoluções de Mg₂Al-Cl-GLIB, Zn₂Al-Cl-GLIB, glibenclamida, IFA, mistura física(MF) de Mg₂Al-Cl + GLIB e mistura física(MF) de Zn₂Al-Cl + GLIB utilizando-se solução de HCl com pH=1,2.

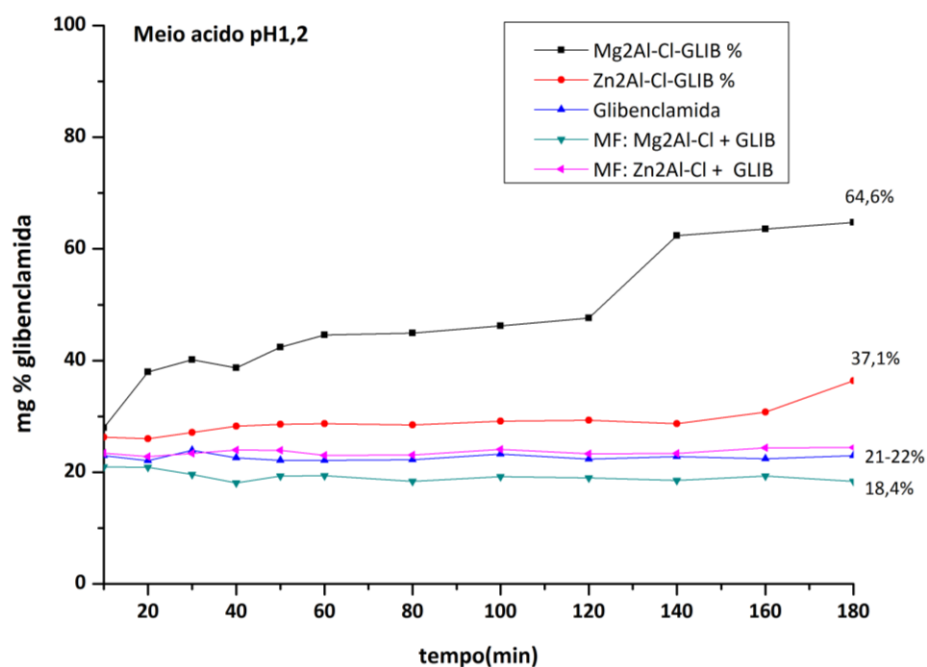
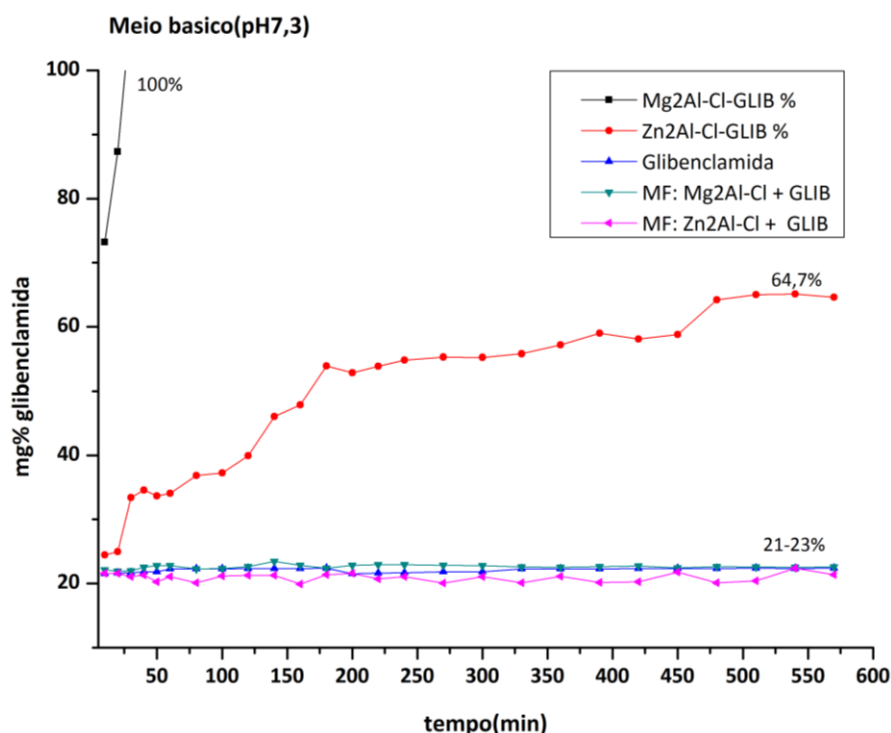


Figura 44- Gráfico comparativo das dissoluções de $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$, glibenclamida, IFA, mistura física(MF) de $Mg_2Al\text{-}Cl + GLIB$ e mistura física(MF) de $Zn_2Al\text{-}Cl + GLIB$ utilizando-se em tampão fosfato pH=7,3(n=3)



Para ambos os meios testados, tanto em pH 1,2 quanto em pH 7,3 é possível observar que a glibenclamida IFA apresenta dissolução imediata, nos primeiros 10 minutos chega a aproximadamente 20% para os dois meios e permanece nesse patamar durante todo o ensaio. Pode-se perceber a similaridade de comportamento do fármaco sozinho com o contido nas misturas físicas $Mg_2Al\text{-}Cl + GLIB$ e $Zn_2Al\text{-}Cl + GLIB$, os perfis são muito semelhantes, demonstrando a ausência de interações entre a glibenclamida e os HDLs que levassem à alteração na solubilidade ou tempo de dissolução do fármaco nas misturas físicas.

Em meio básico (pH 7,3) é possível observar para $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ um incremento na solubilidade da glibenclamida superior ao observado para $Zn_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ e para o fármaco sozinho. Nos primeiros 30 minutos, o sistema atinge 100% de dissolução, como demonstrado no gráfico da figura 42 a partir de então o método não se mostra mais discriminativo e os demais pontos não podem ser considerados confiáveis, por isso foram omitidos.

Este notável incremento na taxa de dissolução de $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ pode ser explicado pela desorganização estrutural da GLIB adsorvida em suas lamelas, o DRX do $Mg_2Al\text{-}Cl\text{-}GLIB$ é conclusivo quanto a redução na cristalinidade da glibenclamida adsorvida, pois mostra a ausência dos picos do fármaco no difratograma e o surgimento de uma região desorganizada na

região de baixo ângulo 2θ . Tais mudanças decorreriam da capacidade dos cátions magnésio e alumínio, presentes nas lamelas, agirem desestabilizando a organização periódica das moléculas de GLIB e impedirem a formação de uma estrutura cristalina.

Desta forma, estes dados sugerem fortemente um processo de desorganização capaz de alterar as propriedades termodinâmicas de solubilidade da GLIB, pois quanto menor a organização periódica das moléculas, mais facilmente estas se solubilizam. Assim, o incremento de 500% na taxa de dissolução da glibenclamida em Mg_2Al -Cl-GLIB em comparação ao fármaco sozinho (forma cristalina I), demonstra a capacidade deste HDL reduzir o problema de baixa solubilidade da GLIB em meio intestinal e assim melhorar sua biodisponibilidade.

Estes resultados mostram-se superiores ao reportado por Data et al. (2014) que tentou melhorar a taxa de solubilidade da GLIB através de sua associação com o polímero natural xantana modificado e obteve um percentual de solubilidade de 80% da GLIB em tampão fosfato pH 6,8 e também superior ao relatado por Sinha et al. (2015) que obteve uma solubilidade de 75% da GLIB na blenda polimérica de alginato de sódio e Gum, um polissacarídeo natural extraído de *Hibiscus sculentus*.

A dissolução de Mg_2Al -Cl-GLIB também foi muito superior à demonstrada por Zn_2Al -Cl-GLIB, que apresentou um percentual de pouco mais que 60% de dissolução, isto ocorre porque Zn_2Al -Cl-GLIB apresenta-se mais organizado estruturalmente que Mg_2Al -Cl-GLIB, como demonstrado através do seu DRX, ele ainda apresenta picos característicos da glibenclamida, comprovando a sua maior organização em relação à Mg_2Al -Cl-GLIB e portanto menor solubilidade. No entanto, Zn_2Al -Cl-GLIB apresentou um considerável incremento na taxa de dissolução em relação a estrutura cristalina I da glibenclamida, levando a crer que a adsorção do fármaco em Zn_2Al -Cl-GLIB proporcionou um empacotamento cristalino diferente da forma cristalina I da glibenclamida, menos organizado e mais solúvel, com considerável incremento na taxa de dissolução chegando a 60% 500 minutos (incremento de 300%).

Em pH 1,2 é possível observar liberação imediata tanto para Zn_2Al -Cl-GLIB como para Mg_2Al -Cl-GLIB, com percentual máximo de 30% e 60% de fármaco dissolvido, respectivamente. Estes valores mostram-se superiores ao da glibenclamida sozinha, que se manteve em 20%, sendo portanto observado incremento na taxa de dissolução do fármaco também em meio ácido para os dois HDLs, mas inferior à observada em meio básico, como demonstrado na figura 47 e tabela 20.

Figura 45- Comparação do % de glibenclamida liberada em meio ácido e básico (n=3).

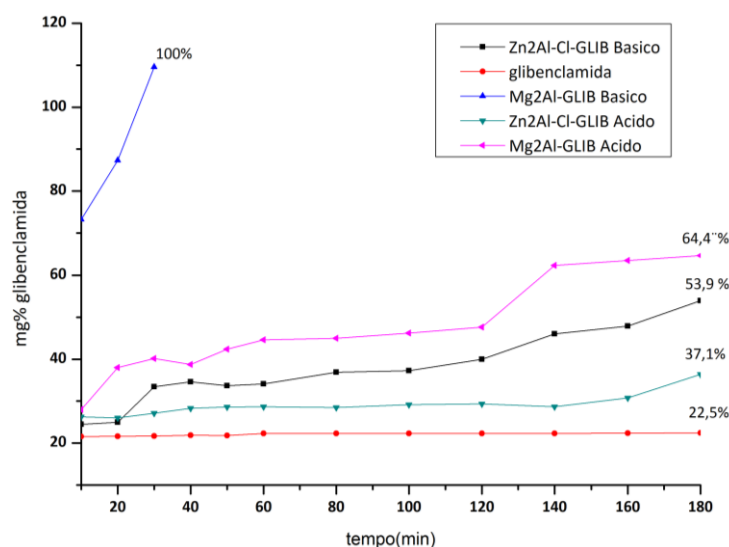


Tabela 19- Valores comparativos do %mg de glibenclamida dissolvida nos sistemas após 180min nos dois meios.

Sistemas	(pH 1,2) 180 min	(pH 7,3) 180min
Mg ₂ Al-Cl-GLIB	64,4%	100%
Zn ₂ Al-Cl-GLIB	37,1%	53,9%

Após 180 minutos de dissolução em pH 1,2 é possível observar aumento acentuado na quantidade de glibenclamida liberada, isto ocorre provavelmente em decorrência da solubilização dos HDLs no meio. Essa desestruturação em meio ácido já era esperada, tendo em vista que são materiais pH-dependentes e normalmente se solubilizam em valores de pH abaixo de 4, desta forma a estrutura lamelar é desfeita em aproximadamente duas horas e a glibenclamida fica então livre. No entanto, observa-se maiores valores de glibenclaida solubilizada tanto para Mg₂Al-Cl-GLIB quanto para Zn₂Al-Cl-GLIB em meio básico, isso provavelmente ocorre devido o fármaco ser um ácido fraco (pKa=5,3) e portanto apresentar-se mais ionizado em meios básicos auxiliando assim em sua solubilidade.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÕES

- I. Através dos resultados obtidos é possível concluir que foram obtidos HDLs contendo glibenclamida adsorvida através do método de coprecipitação;
- II. Através da obtenção dos sistemas torna-se possível a veiculação simultânea dos micronutrientes Zn^{2+} e Mg^{2+} que auxiliam na ação hipoglicemiante da glibenclamida;
- III. As técnicas de caracterização utilizadas possibilitaram a caracterização estrutural, morfológica, espectroscópica e térmica do HDLs;
- IV. Foi observada através de análise elementar a capacidade de adsorção de 25.23% para $Mg_2Al-Cl-GLIB$ e 26.85% para $Zn_2Al-Cl-GLIB$;
- V. O sistema $Mg_2Al-Cl-GLIB$ demonstrou através da análise térmica capacidade de proteção contra umidade, sugerindo maior capacidade de estabilização do fármaco na forma amorfizada;
- VI. Observou-se a desorganização estrutural da glibenclamida em $Zn_2Al-Cl-GLIB$ e $Mg_2Al-Cl-GLIB$ devido às interações entre as lamelas;
- VII. Mostrou-se a formação de complexos entre a glibenclamida e $Zn_2Al-Cl-GLIB$, a qual proporcionou proteção térmica na glibenclamida retardando em 130°C o início de sua degradação;
- VIII. Observou-se o incremento de solubilidade para ambos os sistemas, de 500% para $Mg_2Al-Cl-GLIB$ e 300% para $Zn_2Al-Cl-GLIB$ resolvendo portanto o problema de solubilidade aquosa da glibenclamida.

7.1 PERSPECTIVAS

- I. Realizar demais técnicas de caracterização dos sistemas através das técnicas: análise de Metais, espectroscopia Vibracional no Infravermelho Raman (FT-IR Raman, ressonância Magnética Nuclear para C^{13} e H^1 no estado sólido);
- II. Teste *in vivo* com modelo animal murino submetido à indução de diabetes por aloxano e dieta;
- III. Estudo da farmacocinética dos sistemas;
- IV. Estudo da estabilidade térmica dos sistemas.

REFERÊNCIAS

AHMAD, R.; HUSSEIN, M. Z.; RASASIGH, W.A.; Wan S.; SITI, H.; HIN, Y. Evaluation of Controlled-Release Property and Phytotoxicity Effect of Insect Pheromone Zinc-Layered Hydroxide Nanohybrid Intercalated with Hexanoic Acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** 2015, v.63.p.10893-10902.

ALEXA, I. F.; PASTRAVANU, C. G.; IGNAT, M.; POPOVICI, E. A comparative study on long-term MTX controlled release from intercalated nanocomposites for nanomedicine applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 106, p. 135–139, 2013.

AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; PERIOLI, L.; TIRALTI, M. C. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents, II: Uptake of diclofenac for a controlled release formulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 3, n. 3, p. E26, 2002.

AMBROGI, V.; PERIOLI, L.; MARMOTTINI, F.; ROSSI, C. Use of calcined Mg-Al-hydrotalcite to enhance the stability of celecoxib in the amorphous form. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 2, p. 253–259, 2007.

AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biofarmaceutic drug classification of in vitro drug product dissolution and in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, vol.12,n.13,1995.

BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2016.

BAKSHI, P.; SADHUKHAN, S.; MAITI, S. Design of modified xanthan mini-matrices for monitoring oral discharge of highly soluble Soluplus-glibenclamide dispersion. **Materials Science and Engineering C**, v. 54, p. 169–175, 2015.

BENITO, P.; HERRERO, M.; LABAJOS, F. M.; RIVES, V. Effect of post-synthesis microwave-hydrothermal treatment on the properties of layered double hydroxides and related materials. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 1-2, p. 218–227, 2010.

BENITO, P.; LABAJOS, F. M.; RIVES, V. Microwaves and layered double hydroxides: A smooth understanding. **Pure and Applied Chemistry**, v. 81, n. 8, p. 1459–1471, 2009.

BETAGERI, G. V.; MAKARLA, K. R. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 126, n. 1-2, p. 155–160, 1995.

CHALK, J. B. ; PARTTERSON, M.; SMITH, M. T.; EDIE, M. J. Correlations between in vitro dissolution, in vivo bioavailability and hypoglycaemic effect of oral glibenclamide. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 177–182, 1986.

CHEN, M.; COOPER, H.M.; JHOU, J.,Z.; BARTLETT, P.,F.; XU, Z.,P. Reduction in the size of layered double hydroxide nanoparticles enhances the efficiency of siRNA delivery. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 390, n. 1, p. 275–281, 2013.

CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 4, p. 618–644, 2011.

CHOI, G. ; KWON, O.-J.; OH, Y.; YUN, C.-O.; CHOY, J.-H. Inorganic nanovehicle targets tumor in an orthotopic breast cancer model. **Scientific reports**, v. 4, p. 4430, 2014.

CHOI, S. J.; CHOY, J. H. Layered double hydroxide nanoparticles as target-specific delivery carriers: uptake mechanism and toxicity. **Nanomedicine (London, England)**, v. 6, n. 5, p. 803–814, 2011.

CHOI, S.-J.; OH, J.-M.; CHOY, J.-H. Biocompatible ceramic nanocarrier for drug delivery with high efficiency. **Journal of the Ceramic Society of Japan**, v. 117, n. 1365, p. 543–549, 2009.

CLEMENS, K. K.; CLEMENS, K. K.; MCARTUR, E.D.; STEPHANIE, N.F., JAMIE, L.,H.; IRENE, G.; AMIT, X. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 39, p. 32–40, 2015.

CONSTANTINO, V.R.L.PINNAVAIA, T.J. Basic Properties of $Mg_{2+1-x}Al_{3+x}$ Layered Double Hydroxides Intercalated by Carbonate, Hydroxide, Chloride, and Sulfate Anions. **Inorganic Chemistry**, v. 34 (4), p. 883–892, 1995.

CONTEROSITO, E.; CROCE, G.; PALIN, L.; PAGANO, C.; PERIOLI, L.; VITERBO, D.; BOCCALERI, E.; PAUL, G.; MILANESIO, MARCO, V. Structural characterization and thermal and chemical stability of bioactive molecule-hydrotalcite (LDH) nanocomposites. **Physical chemistry chemical physics : PCCP**, v. 15, n. 32, p. 13418–33, 2013.

CUNHA, V. R. R.; MARIA, A.; FERREIRA, C. Hidróxidos Duplos Lamelares: Nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**. v. 33, n. 1, p. 159–171, 2010.

CUNHA, V. R. R.; PETERSEN, P. A. D.; GONÇALVES, M. B.; PETRILLI, H.M.; TAVIOT-GUEHO, C.; FABRICE, L.; TEMPERINI, L.M.A.; CONSTANTINO, V.R. L. Investigation of the Self-Assembled Nanostructure of Pravastatin-. **Chemistry of Materials**, n.24, p.1415-1425, 2012.

DE ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. Do R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 27–36, 2012.

DURAN, N.; DURAN, M.; TASIC, L.; MARCATO, P. Nanocrystal technology in pharmaceuticals. **Química Nova**, v.33, n.1, p.151-158, 2010.

DONG, L.-E ; GOU, G.J.; JIN, X.Q.; ZHANG, M. Synthesis pretreatment and characterization of a magnetic layered double hydroxides fluorescent probe. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, n. 6, p. 923–928, 2014.

ESCLUSA, T.; TORRES, J.; KATA, M. Inclusion Complexation of glibenclamide with 2-hydroxypropyl -beta-ciclodextrina in solution and in solid state. **Europa Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 1, p. 291–296, 1994.

FILHO, E. Q. S.; AGUIAR, J. L. N.; ALBERT, A. L. M.; NOBREGA, A.W.. Estudo das propriedades físico-químicas da glibenclamida e excipientes que influem sobre resultados do ensaio de dissolução para medicamento similar e genérico Effect of the physicochemical properties of glyburide on the results of dissolution test for ge. v. 72, n. 4, p. 316–321, 2013.

FUKAMI, T.; FURUISHI, T.; SUSUKI, T.; HIDAKI, S.; UEDA, H.; TOMONO, K. Improvement in solubility of poorly water soluble drug by cogrinding with highly branched cyclic dextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 56, n. 1-2, p. 61–64, 2006.

GAO, X. ; CHEN, L.; XIE, J.; YIAN, Y.; CHANG, T.; DUAN, Y.; JIANG, N. In vitro controlled release of vitamin C from Ca/Al layered double hydroxide drug delivery system. **Materials Science and Engineering C**, v. 39, n. 1, p. 56–60, 2014.

GOMMERS, L. M. M.; HOENDEROP, J.G.J.; BINDELS, R.J.M.; BAAIJ, J.H.F. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? **Diabetes**, v. 65, n. 1, p. 3–13, 2016. GREUPINK, R.; SCHEREURS, M.; BENNE, M.S.; HUIJMAN, M. T.; RUSSEL, F. G M Semi-mechanistic physiologically-based pharmacokinetic modeling of clinical glibenclamide pharmacokinetics and drug-drug-interactions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 5, p. 819–828, 2013.

GUAN, J.; HAN, J.; ZHANG, D.; CHU, C.; LIU, H.; SUN, J.; HE, Z.; ZHANG, T. Increased dissolution rate and oral bioavailability of hydrophobic drug glyburide tablets produced using supercritical CO₂ silica dispersion technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 3, p. 376–382, 2014.

GUNASEKARA, P. G.; HETTIARACHCHI, M.; LIYANAGE, C.; LEKAMWASAM, S. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 4, p. 53–60, 2011.

HAYASHI, A.; KUBOTA, M.; OKAMURA, M.; NAKAYAMA, H. Complex Formation with Layered Double Hydroxides for the Remediation of Hygroscopicity. v. 63, n. 1, p. 13–17, 2015.

IRISAPPAN, S.C.; KUMAR, B.P.; JAYAVEERA, K.,N. Characterization of glibenclamide loaded cellulose acetate microparticles prepared by an emulsion solvent evaporation method. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 8, p. 766–773, 2013.

JÁCOME-ACATITLA, G.; TZOMPANTZI, F.; LOPÉZ-GONZÁLEZ, R.; GARZÍA-MENDONZA, C.; ALVARO, J.M.; GOMÉZ, R. Photodegradation of sodium naproxen and oxytetracycline hydrochloride in aqueous medium using as photocatalysts Mg-Al calcined hydrotalcites. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 277, p. 82–89, 2014.

HAIASHI, A.; KUBOTA, M.; OKAMURA, M.; NAKAYAMA, H. Adsorption of anionic dyes onto natural , thermally and chemically modified smectite clays. v. 16, n. 4, 2014.

LAITINEN, R.; LOBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65–79, 2013.

LARKIN, A. T.; Vargas, R.; Di Paolo, T. Determinants of adherence to diabetes treatment. **Journal of Diabetes**, v. 7, n. 6, p. 864–871, 2015.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 50, n. 1, p. 47–60, 2000.

LI, B. ; WU, P.; RUAN, B.; LIU, P.; ZHU, N. Study on the adsorption of DNA on the layered double hydroxides (LDHs). **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 121, p. 387–393, 2014.

LOHITHASU, D.; HARSHA, I. N. S.; SWAROOP, K. K.; MADHU, G.; BHAGYALAKSHMI, S.; LAVANYA, K.; LOHITHASU, D. Formulation development and evaluation of glyburide beads for controlled release Viswanadha Institute of Pharmaceutical Sciences , Visakhapatnam , A . P ., India. v. 5, n. 3, p. 170–177, 2013.

MAITI, S.; MUKHERJEE, S.; DATTA, R. Core-shell nano-biomaterials for controlled oral delivery and pharmacodynamic activity of glibenclamide. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 70, p. 20–25, 2014.

MALTAIS, M.; VARGAS, R.; DIPAOLO, T. Development of a new formulation for direct compression of a natural product. **Journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research**, v. 4, n. 1, p. 2, 2015.

MANIKANDAN, S., JARAYARAMAN, T.; RAJENDRAN, K.; SHUTAKARAN, P. K.; DEVAYANI, L.; NAIR, V.; RAJARAM, L.; GNANASEKAR, R.; Karuthodiyil, Rajendran. Study on serum magnesium levels and glycemic status in newly detected type 2 diabetes patients. v. 3, n. 1, p. 11–14, 2016.

MARTINS, J. D.; NERY, C. G. ; PIANETTI, G. A. VIANA-JUNIOR, N. S. VIANNA-SOARES, C.D. Determinação da glibenclamida por espectrofotometria derivada no ultravioleta para avaliação do teste ou perfil de dissolução de comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, 2007.

MENDOZA-DAMIÁN, G.; TZOMPANTZI, F.; MANTILA, A.; HERNANDEZ-GORDILLO, A. Improved photocatalytic activity of SnO₂-ZnAl LDH prepared by one step Sn⁴⁺ incorporation. **Applied Clay Science**, v. 121-122, n. February, p. 127–136, 2016.

MENG, Z.M, ZILI, L., XIAOWEI, L.F.; ZHANG, Q.; CHU, P.K.; ZHANG, Y. Structure, molecular simulation, and release of a spirin from intercalated Zn-Al-layered double hydroxides. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 339–345, 2015.

MICHAUX, C. ; DOHNÉ, J. M.; ROLIN, R.; MASEREEL, B.; WOUTERS, J.; DURANT, F. A pharmacophore model for sulphonyl-urea (-cyanoguanidine) compounds with dual action, thromboxane receptor antagonists and thromboxane synthase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 7-8, p. 703–710, 2003.

MIYATA, S. The Syntheses of Hydrotalcite-like physico-chemical properties : the systems Mg²⁺-Al³⁺-NO₃⁻, Mg²⁺-Al³⁺-Cl⁻, Mg²⁺-Al³⁺-ClO₄⁻, Ni²⁺-Al³⁺-Cl⁻ and Zn²⁺-Al³⁺-Cl⁻. **Clays and Clay Minerals**, v. 23, p. 369–375, 1975.

MOSTAFA, M. S.; BAKR, A.S.; NAGGAR, A.M.A.; SULTAN, A.S. El Sayed a Water decontamination via the removal of Pb (II) using a new generation of highly energetic surface nano-material: Co²⁺Mo⁶⁺ LDH. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 461, p. 261–272, 2016.

NAKAYAMA, H.; AKASAKA, H.; TSUHAKO, M. Communication: Complete protection of sodium valproate from humidity by using a hydrotalcite composite. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 1, p. 46–49, 2009.

NANGOI, I. M. ; VAISS, V.S.; SOUZA, W. F.; CHIARO, S.S X. Theoretical studies of the interaction of terephthalate anion in MgAl-layered double hydroxides. **Applied Clay Science**, v. 107, p. 131–137, 2015.

NNAMANI, P. O. ; ATTAMA, A.A.; IBEZIM, E. C.; ADIKURO, M. U. SRMS142-based solid lipid microparticles: Application in oral delivery of glibenclamide to diabetic rats. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 76, n. 1, p. 68–74, 2010.

NUNES, C. D., ; VAZ, P. D.; FERNANDEZ, A. C.; FERREIRA, P.R. Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 3, p. 357–365, 2007.

PAIKARAY, S.; GOMEZ, M. A.; HENDRY, M.J.; ESSILFIE-DUGHAN, J. Formation mechanism of layered double hydroxides in Mg^{2+} , Al^{3+} , and Fe^{3+} -rich aqueous media: Implications for neutralization in acid leach ore milling. **Applied Clay Science**, v. 101, p. 579–590, 2014.

PALERMO, A.; D'ONOFRIO, L.; EASTELL, R.; SCHWARTZ, A.V.; POZZILI, P.; NAPOLI, N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 8, p. 2073–2089, 2015.

PALLARDO SÁNCHEZ, L. F. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. **Endocrinología y Nutrición**, v. 55, n. Supl 2, p. 17–25, 2008.

PANAGOPOULOU-KAPLANI, A.; MALAMATARIS, S. Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, n. 1-2, p. 239–246, 2000.

RANASINGHE, P.; SHEHANE, C.; GALLAPPATHY, P.; KATULANDA, P.; CONSTANTINE, G.R., Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications. **Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 44, 2015.

REHDER, S.; SAKMANN, A.; RHADES, T.; LEOPOLD, C.S. Thermal degradation of amorphous glibenclamide. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 203–208, 2012.

REMKO, M. Theoretical study of molecular structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some hypoglycemic agents. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 897, n. 1-3, p. 73–82, 2009.

REZVANI, Z.; SARKARAT, M. Synthesis and characterization of magnetic composites: Intercalation of naproxen into Mg-Al layered double hydroxides coated on Fe γ -Fe₂O₃. **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 638, n. 5, p. 874–880, 2012.

RIVERA, J. A.; FETTER, G.; BOSCH, P. Microwave power effect on hydrotalcite synthesis. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 89, n. 1-3, p. 306–314, 2006.

RIVES, V.; DEL ARCO, M.; MARTÍN, C. Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): A review. **Journal of Controlled Release**, v. 169, n. 1-2, p. 28–39, 2013.

RIVES, V.; DEL ARCO, M.; MARTÍN, C. Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: A review. **Applied Clay Science**, v. 88-89, p. 239–269, 2014.

ROCHA, M.A. **Materiais Híbrido Nanoestruturados à base de Hidróxidos Duplos Lamelares e o Fármaco Sulindaco**. 2015. 173. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. São Paulo.

RODRIGUES, L. A. D. S.; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; FREITAS, R.M.; NUNES, L.C.C.; FILHO, E.C.S.; LEITE, C.M.S. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 642–651, 2013.

RODRÍGUEZ, M. S. ;LUNA, J.; CARLUCCI, A.; BREGNI, C. Relación de estabilidad termodinámica relativa entre polimorfos de glibenclamida. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, n. 2, p. 169–175, 2004.

ROJAS, R.;JIMENEZ-KAIRUZ, A. F.;MANZO, R. H.GIACOMELLI, C. E.Release kinetics from LDH-drug hybrids: Effect of layers stacking and drug solubility and polarity. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 463, p. 37–43, 2014.

ROJAS, R.; LINCK, Y. G.;CUFFINI, S. L.;MONTI, G.A.;GIACOMELLI, C. E.Structural and physicochemical aspects of drug release from layered double hydroxides and layered hydroxide salts. **Applied Clay Science**, v. 109-110, p. 119–126, 2015.

SALAZAR, J.; MILLER, R. H.; SCHWITZER, J. P. Application of the combinative particle size reduction technology H 42 to produce fast dissolving glibenclamide tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 565–577, 2013.

SANTOS, P. D. S. ; COELHO, A. C. V.;SANTOS, H. S.KIOHARA, P.K.Hydrothermal synthesis of well-crystallised boehmite crystals of various shapes. **Materials Research**, v. 12, n. 4, p. 437–445, 2009.

SANZ, D. S; DIONISIA;CLARA, R.M.ALKORTA, I.;Goar;Elguero, J.The structure of glibenclamide in the solid state. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 50, n. 3, p. 246–255, 2012.

SAWANT, K. D.; NAIK, T. A. Necessity of establishing chemical integrity of polymorphs of drug substance using a combination of NMR, HPLC, elemental analysis, and solid-state characterization techniques: Case studies. **Organic Process Research and Development**, v. 17, n. 3, p. 519–532, 2013.

SHAKEEL, F. et al. Polymeric solid self-nanoemulsifying drug delivery system of glibenclamide using coffee husk as a low cost biosorbent. **Powder Technology**, v. 256, p. 352–360, 2014.

SINGH, S. K.; SRINIVASAN, K.K.; GOWTHAMARAJAN, K.; SINGHARE, D.S.; PRAKASH,D.; GAIKWAD,N.B. . Investigation of preparation parameters of nanosuspension by top-down media milling to improve the dissolution of poorly water-soluble glyburide. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 3, p. 441–446, 2011.

SINHA, P.; UBAIDULLA, U.; NAYAK, A. K. Okra (*Hibiscus esculentus*) gum-alginate blend mucoadhesive beads for controlled glibenclamide release. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 1069–1075, 2015.

SONG, F.; HU, X. Exfoliation of layered double hydroxides for enhanced oxygen evolution catalysis. **Nature Communications**, v. 5, p. 1–9, 2014.

SOARES, J.. Aspectos Metabólicos e Nutricionais do Magnésio Metabolic and Nutritional Aspects of Magnesium. **Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria**, v. 35, n. 2, p. 67–74, 2015.

SULEIMAN, M. S.; NAJIB, N. M. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, v.50, p.103-109, 1989.

TRIKERIOTIS, M.; GHANOTAKIS, D. F. Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 332, n. 1-2, p. 176–184, 2007.

VISERAS, C.; CEREZO, C.; SANCHEZ, R.; SALCEDO, I.; AGUZZI, C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 3, p. 291–295, 2010.

WEI, M. ; SHI, S.; WANG, J.; LI, Y.; DUAN, Xue. Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 177, n. 7, p. 2534–2541, 2004.

WONG, Y.; COOPER, H.L.; ZHANG, K.; CHEN, M.; BARTLETT, P.; XU, Z.P. Efficiency of layered double hydroxide nanoparticle-mediated delivery of siRNA is determined by nucleotide sequence. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 369, n. 1, p. 453–459, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Diabetes mellitus*, Faet sheet n.138, Apr. 2015. Disponível: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en>>. Acesso em: 28 out. 2015.

XU, Z. P.; BRATERMAN, P. S. Synthesis, structure and morphology of organic layered double hydroxide (LDH) hybrids: Comparison between aliphatic anions and their oxygenated analogs. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 1-2, p. 235–242, 2010.

YANG, Y.; ZHAO, X.; ZHU, Y.; ZHANG, F. Transformation mechanism of magnesium and aluminum precursor solution into crystallites of layered double hydroxide. **Chemistry of Materials**, v. 24, n. 1, p. 81–87, 2012.

YU, L.; LI, C.; LE, Y.; CHEN, J. F.; ZHOU, H. Stabilized amorphous glibenclamide nanoparticles by high-gravity technique. **Materials Chemistry and Physics**, v. 130, n. 1-2, p. 361–366, 2011.

YURIEV, E.; KONG, D. C. M.; ISKANDER, M. N. Investigation of structure-activity relationships in a series of glibenclamide analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 10, p. 835–847, 2004.

ZERROUK, N.; CORTI, G.; ANCILLOTTI, G.; MAESTRELLI, F.; CIRRI, M.; MURA, P. Influence of cyclodextrins and chitosan, separately or in combination, on glyburide solubility and permeability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 62, n. 3, p. 241–246, 2006.

ZHAN, T.; YANG, Q.; ZHANG, Y.; WHANG, X.; XU, J.; HOU, W. Structural characterization and electrocatalytic application of hemoglobin immobilized in layered double hydroxides modified with hydroxyl functionalized ionic liquid. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 433, p. 49–57, 2014.

ZHANG, X.-Q.; ZHENG, M.-G.; LI, S.-P.; LI, Z.-P. Methotrexate intercalated layered double hydroxides with different particle sizes: structural study and controlled release properties. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 117, p. 98–106, 2014.

ZHOU, J.; LI, X.; LI, W.; WEI, F.; SU, Y.; ZHANG, J.; XU, Z. P.; QIAN, G. Multi-step removal mechanism of pyrophosphate using cafe-layered double hydroxide at high pH. **Applied Clay Science**, v. 105-106, p. 21–26, 2015.