



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

EDSON ALVES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE INTUMESCIMENTO DA MONTMORILONITA  
NA INTERCALAÇÃO E LIBERAÇÃO DO FÁRMACO OLANZAPINA**

Recife

2018

EDSON ALVES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE INTUMESCIMENTO DA MONTMORILONITA  
NA INTERCALAÇÃO E LIBERAÇÃO DO FÁRMACO OLANZAPINA**

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.

**Área de concentração:** Produção e Controle de Medicamentos.

**Orientador:** Prof<sup>o</sup>. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho.

Recife

2018

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

S586a Silva, Edson Alves da.  
Avaliação do processo de intumescimento da montmorilonita na intercalação e liberação do fármaco Olanpazina / Edson Alves da Silva. – Recife: o autor, 2018.  
69 f.; il.; 30 cm.

Orientador: José Lamartine Soares Sobrinho.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.  
Inclui referências.

1. Antipsicóticos. 2. Tecnologia farmacêutica. 3. Solubilidade. 4. Esquizofrenia. I. Soares Sobrinho, José Lamartine. (orientador). II. Título.

615.1 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 311)

EDSON ALVES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE INTUMESCIMENTO DA MONTMORILONITA  
NA INTERCALAÇÃO E LIBERAÇÃO DO FÁRMACO OLANZAPINA**

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: 31/08/2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Nadvorny (Examinadora Externa)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Noely Camila Tavares Cavalcante Bedor (Examinadora Externa)  
Instituto Pernambucano de Ensino Superior

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por concluir mais um ciclo na minha vida científica e pessoal;

Ao meu orientador, **Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho**, pela oportunidade e por me direcionar por esse caminho para o crescimento acadêmico.

Aos meus pais: **Paulo Gomes da Silva** e **Maria José Alves**, por todo o apoio que eles me deram durante toda minha vida e principalmente durante minha vida acadêmica.

A todos os meus familiares pelo apoio e pela torcida, em especial a minha irmã **Edjane Alves da Silva**, que em todos os momentos que precisei estava sempre de braços abertos para me ajudar.

A minha madrinha **Silvaneide Barbosa**, pelo apoio no início da minha trajetória.

A minha esposa **Maria das Dôres de Souza Silva**, por todo apoio e ajuda ao longo desse mestrado.

Agradeço pelo apoio e convivência a todos que fazem o NCQMC: Prof. Lamartine, Prof.<sup>a</sup> Mônica Felts, e a todos os colegas de trabalho em especial a: Ana Cristina, Carla, Camila Novais, Eliadina, Yure, Leandro, João Pontes, pessoas que estiveram sempre me ajudando em todos os momentos.

A todos que compõem o **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas** (PPGCF).

Ao suporte técnico da Universidade Federal do Piauí: Em especial ao Prof. **Edson Cavalcante** do LIMAV.

Aos membros da banca por aceitar o convite.

Ao CNPq, pela bolsa de mestrado;

A todos que colaboraram para o desenvolvimento das várias etapas deste trabalho. Muito Obrigado!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.

*Marthin Luther King*

## RESUMO

A utilização de argilominerais na tecnologia farmacêutica está em extensa expansão, uma vez que, esses materiais podem incrementar a solubilidade, melhorar a taxa de dissolução e controlar a liberação de fármacos. No entanto, deve-se dar atenção às propriedades de intumescimento e as características anisotrópicas da montmorilonita (MMT), as quais podem influenciar o comportamento deste argilomineral em relação ao espaçamento lamelar e ao comportamento iônico em função do pH, respectivamente. Essas propriedades podem influenciar tanto na adsorção e intercalação quanto na liberação da olanzapina (OLZ), um fármaco antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia, o qual apresenta baixa solubilidade em água. Dessa forma se torna importante avaliar a influência do processo de intumescimento da MMT na adsorção e intercalação da OLZ, além de realizar ensaios de liberação em valores de pH compatíveis com as diferentes porções do TGI. Foram obtidos dois sistemas: o primeiro utilizando a MMT intumescida e OLZ (MMT INT + OLZ) e o segundo a MMT não intumescida e OLZ (MMT N INT + OLZ). O processo de intumescimento da MMT em água foi realizado durante seis horas na incubadora shaker a 150 RPM a temperatura ambiente. Para obtenção dos sistemas foi realizado um planejamento fatorial  $2^3$  com triplicata do ponto central utilizando as seguintes variáveis: tempo, temperatura e proporção de MMT - OLZ. A OLZ foi previamente solubilizada em etanol, ao qual foi adicionado o argilomineral. Todos os experimentos foram realizados na incubadora e em triplicata. Os sistemas foram caracterizados pelas seguintes técnicas: análise elementar (AE), espectroscopia na região do infravermelho (IV), difração de raio X (DRX) e análise de potencial zeta (PZ). Os ensaios de liberação foram realizados em pH 1,2; 6,8 e 7,4 de forma simultânea em duas etapas. A análise do planejamento fatorial indicou a melhor condição em: 24 horas, 25 graus e na proporção 1:2 (MMT:OLZ). O processo de intumescimento se mostrou importante na obtenção dos sistemas, havendo 18,83 % a mais de OLZ na MMT INT em relação à MMT N INT. Os espectros de IV indicam a presença e a interação da OLZ na MMT, o DRX evidencia o descolamento do pico na região de 7 graus, indicando a intercalação da OLZ, sendo mais pronunciado no sistema MMT INT + OLZ e o PZ mostra as alterações de cargas superficiais em ambos os sistemas confirmando que está havendo distanciamento entre as lamelas da MMT. A MMT INT + OLZ na primeira etapa liberou 76,15 % na etapa de pH 1,2, caiu para 24,5 % em pH 6,8 e finalizou com 27,88% de OLZ em pH 7,4. Na segunda etapa a liberação apresentou um pico inicial de 47,5% em pH 1,2, no pH 6,8 liberou 54,58% e finalizou em 60,68% em pH 7,4. Os resultados indicam que o processo

de intumescimento contribui para intercalação da OLZ e as propriedades anisotrópicas têm influência na liberação. Desta forma, a utilização do argilomineral MMT é promissor para o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos de baixa solubilidade.

**Palavras-chave:** Antipsicóticos. Tecnologia Farmacêutica. Solubilidade. Esquizofrenia.

## ABSTRACT

The use of argillominerals in the pharmaceutical technology is in extensive expansion, since these materials present characteristics that improve some properties of the active molecules. Among them, the increase of solubility and the controlled release of drugs are highlighted. However, attention should be paid to the anisotropic properties of montmorillonite (MMT), a characteristic that influences the behavior of this argillomineral as a function of pH. This property can influence both adsorption and intercalation as well as the release of olanzapine (OLZ), an antipsychotic drug used in the treatment of schizophrenia, which has low solubility in water. Thus, it is important to evaluate the influence of the swelling process of the MMT on the adsorption and intercalation of the OLZ, besides performing release assays at pH values compatible with the different portions of the TGI. Two systems were obtained: the first using the swollen MMT and OLZ (MMT INT + OLZ) and the second the non-swollen MMT and OLZ (MMT N INT + OLZ). The swelling process with MMT in water was performed for six hours using shaker incubator at 150 rpm at room temperature. To obtain the systems, a factorial design  $2^3$  with triplicate of the central point was performed using the following variables: time, temperature and proportion of MMT and OLZ. The OLZ was previously solubilized in ethanol, which was added to the argillomineral. All experiments were performed in the incubator and in triplicate. The systems were characterized by the following techniques: spectroscopy in the infrared region (IV), X-ray diffraction (XRD) and zeta potential analysis (PZ). The release assays were performed at pH 1.2, 6.8 and 7.4 simultaneously. The analysis of the factorial design indicated the best condition in: 24 hours, 25 degrees and in the proportion 1: 2 (MMT: OLZ). The swelling process showed to be important in obtaining the systems, with 18.83% more OLZ in MMT INT compared to MMT N INT. The IV spectra indicate the presence and interaction of the OLZ in the MMT, the XRD evidence the peak detachment in the 7 degrees region, indicating the intercalation of the OLZ, being the most pronounced in the MMT system INT + OLZ and the PZ shows the alterations of surface loads in both systems confirming that there is distancing between the MMT layer. The MMT INT + OLZ released 76.15% in the pH 1.2 stage, dropped to 24.5% at pH 6.8 and finished with 27.88% OLZ at pH 7.4. The results indicate that the swelling process contributes to adsorption of OLZ and the anisotropic properties have an influence on the release. Thus, the use of MMT argillomineral is promising for the development of modified low-solubility drug release systems.

**Key words:** Antipsychotic Agents. Pharmaceutical Technology. Solubility. Schizophrenia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 –	Estrutura química da OLZ .....	25
Figura 02 –	Organização dos dois principais cristais de OLZ .....	26
Figura 03 –	Organização dos físilicatos tri-octaédrico e dioctédricos .....	28
Figura 04 –	Esquema da organização estrutural da MMT .....	32
Figura 05 –	Representação esquemática da MMT intumescida .....	34
Figura 06 –	Comportamento da MMT em diferentes valores de pH.....	36
Figura 07 –	Interação MMT fármaco em diferentes condições de pH .....	40
Figura 08 –	Intumescimento da MMT utilizando água como solvente em função do tempo.....	45
Figura 09 –	Gráfico de probabilidade .....	46
Figura 10 –	Tamanho da OLZ em sua vista perpendicular em sua maior e menor extensão .....	49
Figura 11 –	Formas isomórficas da OLZ .....	51
Figura 12 –	Espectro de IV da OLZ, MMT, MMT NT + OLZ e MMT N INT + OLZ .....	53
Figura 13 –	Difração de raio-X da OLZ .....	54
Figura 14 –	Difratogramas obtidos por difração de raio-X da OLZ, MMT, MF, MMT N INT + OLZ e MMT INT + OLZ .....	55
Figura 15 –	Intercalação de OLZ em MMT em mono e dupla camada .....	56
Figura 16 –	Potencial zeta da MMT em H <sub>2</sub> O .....	57
Figura 17 –	Potencial zeta da MMT N INT + OLZ .....	58
Figura 18 –	Potencial zeta da MMT INT + OLZ .....	58
Figura 19 –	Perfil de liberação da OLZ livre em e no sistema MMT INT + OLZ em diferentes valores de pH .....	60
Figura 20 –	Organização da MMT em meios ácidos e básicos .....	61
Figura 21 –	Perfil de liberação da segunda etapa de MMT INT + OLZ .....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01 –	Fatores de risco ligados a esquizofrenia .....	21
Tabela 02 –	Principais filossilicatos encontrado na natureza, suas origens, organização e formulas estruturais .....	29
Tabela 03 –	Quantidade de argila aprovada para incorporação em diferentes formas farmacêuticas .....	37
Tabela 04 –	Valores das variáveis utilizadas nos experimentos .....	42
Tabela 05 –	Percentual de OLZ degradada em função do tempo a 50 °C .....	47
Tabela 06 –	Tabela de ANOVA .....	47
Tabela 07 –	Determinação da solubilidade da OLZ em diferentes pH a 37 ° C por 24 horas .....	48
Tabela 08 –	Análise elementar dos sistemas .....	50
Tabela 09 –	Percentuais das isoformas da OLZ em função do pH .....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Análise elementar
Al	Alumínio
DRX	Difração de raio X
g/mol <sup>-1</sup>	Gramas por mol
H <sub>2</sub> O	Água
HCl	Ácido Clorídrico
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
kV	Quilovolt
MF	Mistura física
Mg	Magnésio
ml	Mililitro
MMT	Montmorilonita
MMT INT	Montmorilonita intumescida
MMT N INT	Montmorilonita não intumescida
mV	Milivolt
Na	Sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NMDA	Receptor ionotrópico ativado pelo glutamato / aspartato
"O"	Octaédrica
OH	Hidroxila
OLZ	Olanzapina
pH	Potencial hidrogeniônico
pKa	Constante de dissociação de ácidos
PZ	Potencial zeta
rpm	Rotação por minuto
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutica
Si	Silício
Si-O	Óxido de silício
SiO <sub>4</sub>	Tetraédrico de silício
"T"	Tetraédrico

TGI	Trato gastrointestinal
UV-Vis	Espectrofotometria na região do ultravioleta
µg	Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	18
<b>2.1</b>	Objetivo geral .....	18
<b>2.2</b>	Objetivos específicos .....	18
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
<b>3.1</b>	<b>ESQUIZOFRENIA</b> .....	19
<b>3.1.1</b>	<b>Teoria dopaminérgica</b> .....	20
<b>3.1.2</b>	<b>Teoria serotoninérgica</b> .....	20
<b>3.1.3</b>	<b>Teoria glutamatérgica</b> .....	20
<b>3.1.4</b>	<b>Tratamento da esquizofrenia</b> .....	22
<b>3.2</b>	<b>OLANZAPINA</b> .....	24
<b>3.2.1</b>	<b>Características físico-químicas</b> .....	24
<b>3.2.2</b>	<b>Estrutura cristalina da OLZ</b> .....	25
<b>3.2.3</b>	<b>Solubilidade da OLZ</b> .....	26
<b>3.3</b>	<b>FILOSSILICATOS</b> .....	27
<b>3.3.1</b>	<b>Bentonitas</b> .....	31
<b>3.3.2</b>	<b>Montmorilonita</b> .....	31
<b>3.3.3</b>	<b>Intumescimento da MMT</b> .....	33
<b>3.3.4</b>	<b>Características anisotrópicas da MMT</b> .....	35
<b>3.4</b>	<b>MONTMORILONITA E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS</b> .	37
<b>3.4.1</b>	<b>Argilominerais na área farmacêutica</b> .....	37
<b>3.4.2</b>	<b>Mecanismos de interação argilomineral - fármaco</b> .....	38
<b>3.4.3</b>	<b>Liberação de fármacos em MMT</b> .....	39
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	41
<b>4.1</b>	<b>MATERIAL E SOLVENTE</b> .....	41
<b>4.1.1</b>	<b>Teste de intumescimento da MMT</b> .....	41
<b>4.1.2</b>	<b>Obtenção dos sistemas montmorilonita – olanzapina</b> .....	41

4.1.3	Planejamento de adsorção .....	42
4.1.4	Teste de solubilidade da OLZ a 37 °C em diferentes pH .....	42
4.1.5	Teste de estabilidade da OLZ .....	43
4.1.6	Liberação .....	43
4.2	CARACTERIZAÇÃO .....	44
4.2.1	Espectroscopia na região do infravermelho .....	44
4.2.2	Difração de raios – X .....	44
4.2.3	Análise elementar .....	44
4.2.4	Análise de potencial zeta .....	44
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	45
5.1	PARTE I - OBTENÇÃO DOS SISTEMAS .....	45
5.1.1	Processo de intumescimento .....	45
5.1.2	Planejamento MMT INT + OLZ .....	46
5.1.3	Solubilidade da OLZ em diferentes faixas de pH a 37 °C .....	48
5.1.4	Adsorção de OLZ em MMT .....	49
5.2	PARTE II - CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS .....	52
5.2.1	Espectroscopia na região do Infravermelho .....	52
5.2.2	Difratometria de raio – X .....	54
5.2.3	Análise de potencial zeta .....	57
5.2.4	Efeito do pH na liberação da OLZ intercalada em MMT .....	59
6	CONCLUSÃO .....	63
6.1	PERSPECTIVAS .....	63
	REFERÊNCIAS .....	65

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a aplicação de argilominerais tem atraído considerável atenção na área tecnológica, pois são abundantes, de baixo custo, ambientalmente compatíveis e com potencial ilimitado, reunindo importantes propriedades como: elevada área superficial e porosidade, atraentes para o processo de adsorção, excelente estabilidade térmica e estrutural, capacidade de troca iônica e toxicidade baixa ou nula (CRUZ et al., 2013; NDLOVU et al., 2014).

O uso de argilominerais tem se destacado devido as suas propriedades inovadoras e pelo vasto campo de aplicação destes materiais. Além disso, a fim de agregar maior funcionalidade às argilas, vários tipos de modificações químicas superficiais são realizadas com uma variedade de polímeros orgânicos, unindo, em um só composto propriedades provenientes de duas ou mais espécies distintas para obter características desejadas. Uma das classes de argilominerais mais utilizados com essa finalidade são as bentonitas, que apresenta maior aplicabilidade industrial, sendo a culinita e a montmorilonita as que lideram a utilização em aplicações tecnológicas (CRUZ et al., 2013; ZHU et al., 2016).

Além de aplicação industrial para obtenção de novos materiais, a MMT é amplamente utilizada para fins medicinais, devido suas propriedades de adsorção para remover metais pesados e tóxicos, como: As, Cd, Pb, Mn, Ni e Cr. Essa bentonita é utilizada como agente de cura, um vez que estudos evidenciam que sua utilização não apresenta riscos aos seres humanos, nos quais se verificou seu uso seguro ao analisar os efeitos da MMT juntos às proteínas gastrointestinais (JAYRAJSINH et al., 2017).

Além da MMT apresentar atividade protetora do trato gastrointestinal (TGI), como evidenciada pelo autor, ela possui características de adsorção e revestimento de gás, promovendo um alívio no desconforto abdominal em pacientes que sofrem de síndrome do cólon irritável com predominância de constipação. Tal argila também tem sido usada com eficácia no tratamento de problemas dérmicos, como a dermatite de contato. Desta forma, esse argilomineral apresenta uma ampla aplicabilidade, desde sua aplicação isolada para fins medicinais e quando associada a moléculas ativas com a finalidade de melhorar suas propriedade e promover uma melhor aceitação terapêutica por parte do paciente (CHIU et al., 2014; ZHU et al., 2016).

A versatilidade da MMT se deve às suas características únicas, as quais incluem capacidade de intumescimento, adsorção e intercalação, parâmetros extremamente

importantes para melhorar a intercalação e liberação sustentada de fármacos. Também pode se atribuir à MMT o aumento na taxa de dissolução e biodisponibilidade de drogas hidrofóbicas. Tais características podem, ainda, ser potencializadas por meio de associação com polímeros formando os chamados compósitos, aplicados na obtenção de diferentes sistemas de carregamento de fármacos, visando desempenhar os seguintes parâmetros: controle de liberação, melhorar as propriedades farmacêuticas dos fármacos, incluindo solubilidade, taxa de dissolução e absorção (PARK et al., 2016)

Dentre as aplicações da MMT no carregamento de fármacos, destacam-se as propriedades de intumescimento e as características anisotrópicas pH dependente. O processo de intumescimento promove um aumento no espaçamento lamelar da MMT, facilitando o intercâmbio de moléculas (NASSER et al., 2016). Essa esmectita apresenta sua densidade de carga superficial fortemente influenciada pelo pH, uma vez que em meio ácido as cargas negativas são diminuídas e em meio alcalino suas cargas negativas são máximas (LEROY et al., 2015).

A OLZ, um fármaco antipsicótico que possui ação no sistema nervoso central, tendo sua aplicação no tratamento da esquizofrenia e ainda outros transtornos mentais como: psicoses, episódios maníacos e transtorno bipolar, essa molécula age na prevenção de novas fases de mania e depressão. Pertencente à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), possui alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade em água, limitando sua aplicação (DETKE et al., 2015; MARANO et al., 2016).

Com a finalidade de estudar a influência do processo de intumescimento da MMT e suas propriedades anisotrópicas tanto no processo de intercalação, como nos estudos de liberação, utilizou-se, como fármaco modelo OLZ, antipsicótico de baixa solubilidade, visando o controle de liberação deste.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência do processo de intumescimento da MMT na adsorção e intercalação da OLZ e realizar ensaios de liberação em valores de pH compatíveis com as diferentes porções do TGI.

### 2.2 Objetivos específicos

- ✓ Determinação o tempo de intumescimento MMT em água;
- ✓ Comparação da influência do intumescimento no processo de adsorção e intercalação;
- ✓ Análise da adsorção da OLZ utilizando MMT intumescida e não intumescida;
- ✓ Análise da cinética de adsorção do fármaco desenvolvida por meio técnicas de planejamento experimental.
- ✓ Caracterização dos sistemas obtidos por técnicas analíticas.
- ✓ Análise dos ensaios de liberação da OLZ intercalada em MMT.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ESQUIZOFRENIA

Esquizofrenia (do grego, *schizo*: divisão e *phrenos*: mente) significa mente partida. É uma doença mental que se caracteriza pela fragmentação dos processos estruturais básicos do pensamento, emoção e comportamento nos pacientes. Corresponde a um transtorno psiquiátrico crônico caracterizado por alucinações, delírios, desorganização do discurso, comportamento desorganizado ou catatônico, sintomas negativos, inadequação, embotamento afetivo, ausência de prejuízo e na capacidade intelectual. Esse transtorno está presente em todo o mundo, afetando cerca de 1% da população mundial, não havendo diferença quanto ao sexo, classe social ou a origem de nacionalidade, características específicas dessa patologia são relatada desde a antiguidade (VINICIUS; ANDRADE, 2016).

A sintomatologia compreende duas grandes categorias: os sintomas positivos e negativos. Os positivos (ou produtivos) refletem o excesso ou distorção das funções normais, sendo comuns os seguintes sintomas: alucinações, delírios e distúrbios do pensamento. Os sintomas negativos (ou deficitários) indicam uma diminuição ou perda de funções normais, tais como: anedonia, avolia, apatia, aloia, déficit no controle da atenção, embotamento afetivo e isolamento social, sintomas ansiosos e depressivos, alterações do sono e desconfiança. Há também uma fase residual com episódios psicótico composto pelos sintomas positivos atenuados e sintomas negativos (LAMB; NASCIMENTO; MOREIRA, 2015).

Quanto à fisiopatologia, há muitos estudos voltados nesta área para compreender o mecanismo integral desta patologia, em 1950, as pesquisas para entender a esquizofrenia tiveram como foco os neurotransmissores como elementos centrais na gênese da esquizofrenia. Entre as décadas de 1970 e 1990, houve um grande desenvolvimento dos grupos de pesquisa em esquizofrenia, os quais começaram a coletar dados genéticos sobre essa patologia que se mostraram consideráveis para sua compreensão, e mais recentemente tem focado os estudos de pacientes com primeiro episódio psicótico, visando à identificação de pacientes de alto risco para desenvolvimento da esquizofrenia (SORENSEN et al., 2014).

A teoria mais difundida para explicar o quadro patológico da esquizofrenia leva em consideração uma teoria principal, que é a dopaminérgica. Apesar de ser a mais conhecida e difundida há outras teorias e fatores que estão ligados ao desenvolvimento deste quadro. São a teoria serotoninérgica e a glutamatérgica, teorias muito bem fundamentadas, porém não há

evidências isolada de ambas confirmando o processo fisiopatológico, e sim ligadas de alguma maneira teoria dopaminérgica. Além das teorias há fatores genéticos, problemas procedimentais e comportamentais que estão ligados desde a infância até o surgimento dos primeiros sintomas da esquizofrenia (NETO; BRESSAN; FILHO, 2007).

### **3.1.1 Teoria dopaminérgica**

Os corpos dos neurônios que produzem dopamina encontram-se em três regiões do cérebro (núcleo do estriado ventral, lobo pré frontal do córtex e o estriado dorsal). A teoria se fundamenta devido à hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal responsável pelos sintomas negativos que desencadeariam uma hiperfunção dopaminérgica no núcleo estriado que seria responsável pelo excesso da atividade dopaminérgica na fenda sináptica e consequentemente desencadearia os sintomas positivos característicos da esquizofrenia (VINICIUS; ANDRADE, 2016).

Essa teoria evoluiu com base na observação de que, a eficácia e a potência de muitos antipsicóticos estão diretamente ligados a sua capacidade de atuar como antagonista do receptor da dopamina D2. Também há relação com o uso de agentes que induzem a liberação de dopamina, como as anfetaminas, e o aparecimento de quadros psicóticos, isso sustenta ainda mais que o excesso de dopamina está diretamente ligado a quadros psicóticos (BÁRBARA, LUIZARA, NGEL, 2013)

### **3.1.2 Teoria serotoninérgica**

A teoria é serotoninérgica esta relacionada aos níveis baixos de serotonina, no entanto essa teoria é um pouco controversa, tendo em vista que, fármacos que se ligam como os receptores 5-HT também podem se ligar aos receptores da dopamina e promover a ação, tornando dessa forma a teoria da 5-HT pouco fundamentada (SHI et al., 2014)

### **3.1.3 Teoria glutamatérgica**

O glutamato apresenta função excitatória do sistema nervoso central, a liberação na fenda sináptica ocorre por impulsos nervosos, uma vez sendo liberado esse neurotransmissor tem afinidade por receptores específicos, que são os NMDA (um receptor ionotrópico ativado

pelo glutamato / aspartato e seu agonista exógeno NMDA). Quando substâncias antagonistas de NMDA são usadas, como no caso da fenciclidina, efeitos psicóticos podem ser observados. Desta forma os pesquisadores concluíram que a hipofunção dos receptores NMDA estaria envolvida no desenvolvimento da esquizofrenia (BÁRBARA, LUIZA, RANGEL, 2013).

No entanto, quando observamos teoria dopaminérgica isoladamente, não é capaz de explicar alguns pontos, dentre os quais podemos destacar: o porquê dos sintomas iniciais ocorrerem usualmente na adolescência e no começo da vida adulta, como se dão as alterações estruturais cerebrais e os prejuízos cognitivos e o motivo de os antipsicóticos não serem igualmente eficazes sobre sintomas negativos. Dessa maneira ainda não podemos afirma de forma isolada qual o principal fator causador da esquizofrenia, e sim uma associação de fatores podem estar ligados ao processo fisiopatológico, como podemos observar na tabela 01 alguns fatores que estão ligados direta ou indiretamente ligados a essa doença (NETO; BRESSAN; FILHO, 2007).

Tabela 01 - Fatores de risco ligados a esquizofrenia

<b>Fatores de risco para a esquizofrenia</b>	<b>Fundamentação</b>
<b>Associação genética</b>	A hereditariedade para esquizofrenia é estimada em 0,83, uma das mais altas taxas entre todas as doenças psiquiátricas, apesar de alto esse fator isolado não representa muito risco, geralmente esta associado a fatores ambientais.
<b>Complicações obstétricas</b>	A idéia central é de que essas complicações levariam a um dano ao cérebro que predisporia ao desenvolvimento da esquizofrenia
<b>Risco na infância</b>	Sintomas neurológicos leves, como alterações motoras. Crianças que apresentam parentes de primeiro grau esquizofrênicos foram observadas alterações de função executiva, atenção, linguagem receptiva e desenvolvimento cognitivo
<b>Riscos tardios – Uso de maconha</b>	Estudos confirmam a maconha como um fator de risco, com seu uso aumentando em cerca de três vezes a chance de desenvolver esquizofrenia ou

---

transtorno esquizofreniforme, no entanto isto é aplicado a quem já apresenta outros fatores de relacionados.

---

Fonte: Adaptado de (NETO; BRESSAN; FILHO, 2007)

Já é possível inferir que a esquizofrenia é uma doença multifatorial porque além de envolver fatores genéticos, genes de susceptibilidade para a doença, também estão ligados a fatores ambientais, tais como viroses, complicações na gravidez e privação nutricional pré-natal. No entanto o fator genético apresenta-se bem expressivo, há vários genes ligados a esquizofrenia, os quais agem de forma simultânea através de uma série de alterações genéticas já predispostas associados a fatores ambientais que podem ativar pequenas alterações na transcrição de genes. Essas alterações quando não associadas a fatores ambientais não oferecem tanto risco (BÁRBARA; LUIZA; RANGEL, 2013).

### **3.1.4 Tratamento da esquizofrenia**

O tratamento consiste na terapia medicamentosa, utilizando fármacos com potencial antagonista dos receptores D2, estando ligado a teoria dopaminérgica da esquizofrenia. No entanto quando nos referimos aos medicamentos que podem ser utilizados no tratamento dessa patologia temos duas gerações de antipsicóticos, os típicos e atípicos, a escolha da terapia esta diretamente ligada à aceitabilidade do paciente ao tratamento.

A terapia inicia-se pela utilização de um antipsicótico típico para controlar os sintomas positivos, no entanto, muitos pacientes acabam não respondendo de forma satisfatória a essa primeira escolha, apresentando sintomas de efeitos adversos extrapiramidais. Dessa forma, a utilização dos fármacos de segunda geração apresentara-se bem promissor para o tratamento e com menos episódios de efeitos extrapiramidais (NETO; BRESSAN; FILHO, 2007).

Os antipsicóticos típicos ou de primeira geração, têm o potencial de bloquear os receptores de dopamina, D2, em todas as vias dopaminérgicas de forma dose-dependente nas vias mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberoinfundibular. Essas vias são responsáveis por diferentes funções: no sistema recompensa, cognitivos/ afetivos/ sociais, psicomotricidade e também na regulação do hormônio prolactina. Essa geração de fármacos também apresenta afinidade por outros receptores, agindo no bloqueio de receptores

colinérgicos muscarínicos, receptores de histamina-1 e receptores  $\alpha$ -1. Dessa forma é comum a ocorrência de vários efeitos colaterais associados aos antipsicóticos típicos, sendo os efeitos extrapiramidais os de maiores impactos (MENDES; DIAS-SOUZA, 2016).

Antipsicóticos atípicos devem apresentar sua eficácia tanto nos sintomas positivos quanto nos sintomas negativos da esquizofrenia. Sua eficácia deve ser superior em pacientes com resposta incompleta aos antipsicóticos típicos ou em pacientes que não respondem a outras drogas. Isso ocorre porque esses fármacos apresentam maior ação nos receptores 5HT2 e D2 em comparação aos típicos, e com dissociação rápida, conseguindo reduzir a hiperatividade da via dopaminérgica (MENDES; DIAS-SOUZA, 2016).

Para atender os requisitos desejados, os antipsicóticos atípicos não devem produzir disforia subjetiva, ter pouco efeito sedativo, poucos efeitos autonômicos / cardíacos, baixa elevação dos níveis de prolactina, menor disfunção sexual associada e pouco aumento de peso. Podendo também ser utilizada em sintomas depressivos e das alterações cognitivas associadas à esquizofrenia. Devido a essas características há uma melhor aceitação do tratamento pelos pacientes (GARCÍA-ANAYA; APIQUIAN; FRESÁN, 2001).

Quando compara a resposta antipsicótica entre fármacos típicos e atípicos rotineiramente utilizados na clínica, verifica-se que os percentuais ligados aos receptores para desencadear a resposta terapêutica são diferentes. A risperidona e olanzapina alcançam resposta antipsicótica com apenas 65% de ligados a D2, quetiapina e clozapina apresenta menos de 60 % de ocupação depois de 12 horas de administração. Por apresentar uma associação baixa em relação aos típicos, os antipsicóticos atípicos não elevam os níveis de prolactina de forma tão acentuada, uma vez que os níveis começam a se elevar quando ocorre ocupação de mais de 72% de D2 o que ocorre com a utilização dos antipsicóticos típicos (GARCÍA-ANAYA; APIQUIAN; FRESÁN, 2001).

Na prática, a utilização de ambas as gerações de antipsicóticos deve ser realizada de acordo com a necessidade do paciente, tendo em vista que há diferentes tipos de esquizofrenia, logo o tratamento deve ser específico com os sintomas apresentados. A utilização dos típicos sobre sintomas negativos apresenta atividade bem moderado. Podemos citar nesta geração alguns fármacos bastante utilizados: clorpromazina, haloperidol e imipramina, no entanto seus efeitos adversos neurológicos como, distonia aguda e tardia, parkinsonismo e efeitos extrapiramidais são bem pronunciado, dificultando adesão ao tratamento (BEDOR, 2016).

### 3.2 OLANZAPINA

A OLZ é um fármaco antipsicótico atípico da classe dos tienobenzodiazepínicos, que possui ação no sistema nervoso central. Sua aplicação está ligada com tratamento da esquizofrenia e ainda outros transtornos mentais como: psicoses, episódios maníacos e transtorno bipolar, essa molécula também age na prevenção de novas fases de mania e depressão. A OLZ quando associada a outros três fármacos (quetiapina, aripiprazol e risperidona) promove uma movimentação financeira bastante elevada, cerca de 19 bilhões de dólares por ano, no mundo, representando um fármaco muito relevante para o mercado internacional (FRAGA et al., 2010).

No mercado farmacêutico, a OLZ (Zyprexa®) assume a liderança entre 20 medicamentos mais prescritos nos EUA na última década, sendo o antipsicótico mais comumente utilizado, e está entre os 10 mais vendidos pela indústria Eli Lilly & Co. Isto se deve à sua alta eficácia terapêutica no tratamento da esquizofrenia e transtorno bipolar. Esse fármaco já é comercializado em mais de 84 países, desde 1996, podendo ser encontrado em outras formas farmacêuticas além da sólida, OLZ é comercializada em formulação parenteral, como nanocristais de palmoato de olanzapina, na forma de suspensão injetável intramuscular (Zyprexa® Relprevv™ e Zypadhera®) que libera o fármaco de forma controlada por até um mês, com as mesmas concentrações atingidas na formulação oral (DETKE et al., 2015; TOHEN et al., 2014).

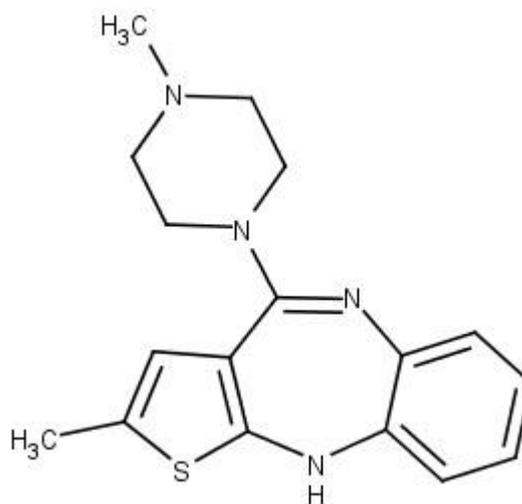
Obtida em 1982 pela empresa inglesa Eli Lilly, a OLZ apresenta estrutura semelhante à clozapina, tendo em vista que foi desenvolvida a partir desta molécula. Em meados dos anos 90 começou a ser comercializado na Europa e nos Estados Unidos. No Brasil, passou a ser distribuído pelo Ministério da Saúde apenas em 1999, fazendo parte dos medicamentos excepcionais e está no Componente especializado de Assistência Farmacêutica disponíveis nas concentrações de 5 mg e 10 mg (BRASIL, 2017). A patente da OLZ expirou em 2011 podendo então ser desenvolvido por outros laboratórios, como no caso do laboratório público Laboratório Farmacêutico do estado de Pernambuco (LAFEPE).

#### 3.2.1 Características físico-químicas

A OLZ (figura 01) possui fórmula molecular  $C_{17}H_{20}N_4S$  e peso molecular de 312,43 g/mol<sup>-1</sup>. Sua nomenclatura química é 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b] [1,5]

benzodiazepina e apresenta-se como um sólido cristalino amarelo. Pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), sendo altamente permeável através das membranas biológicas, mas possui baixa solubilidade em H<sub>2</sub>O (FRAGA et al., 2010).

Figura 01- Estrutura química da OLZ

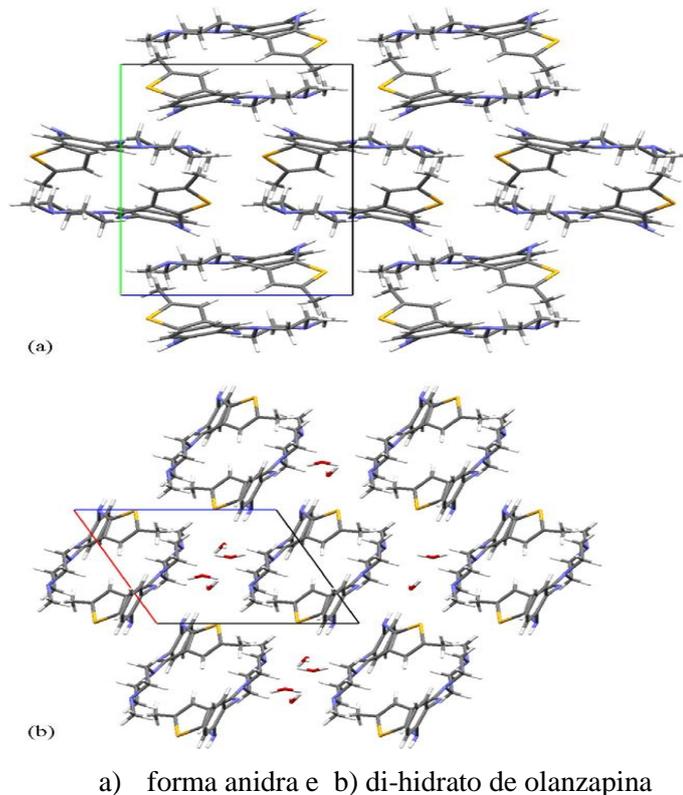


Fonte: Marvin Sketch

### 3.2.2 Estrutura cristalina da OLZ

A OLZ pode ser encontrada em mais de 25 formas de cristais, sete das quais são relevantes do ponto de vista farmacêutico: três anidros (I-III), três diidratos (B, D e E); um hidrato maior (REUTZEL-EDENS et al., 2003). Apesar de apresentar um elevado número de polimorfos apenas duas formas são as mais discutidas, são elas o retículo cristalino anidro e a forma polimórfica dihidratada (figura 02). A estrutura cristalina anidra da OLZ é caracterizada por uma célula unitária monoclinica com quatro moléculas por célula unitária. Essas moléculas estão relacionadas por um centro de inversão formando pares, constituída pela mistura racêmica de OLZ, onde podemos observar uma molécula de frente para outra permanecendo unida por interações eletrostáticas, não havendo interações intermoleculares fortes associadas a esses pares. A estabilidade dos pares é mantida por três tipos de múltiplos contatos CH- $\pi$ , esse tipo de interação que mantém o empacotamento, sobretudo pelos centros dos anéis fenil e piperazinil (AYALA et al., 2006).

Figura 02 - Organização dos dois principais cristais de OLZ



Fonte: (Ayala et al., 2006)

### 3.2.3 Solubilidade da OLZ

A solubilidade de uma molécula corresponde a um parâmetro físico-químico de extrema importância para fármacos e medicamentos tecnologicamente obtidos. Esse parâmetro representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto, sendo o fator que mais afeta a velocidade de dissolução de medicamentos (MARANO et al., 2016).

A OLZ é classificada como fármaco pouco solúvel em água, em virtude de apresentar solubilidade de  $0,227 \text{ mg/mL}^{-1}$  a  $25^\circ\text{C}$  e  $0,0343 \text{ mg/mL}^{-1}$  a  $37^\circ\text{C}$ . Dessa maneira de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) proposto por Amidon em 1995 (AMIDON et al., 1995). A OLZ é classificada como um medicamento de classe II. Sabe-se que as classes II e IV são as que representam grandes desafios para indústria farmacêutica devido à sua baixa biodisponibilidade oral como resultado de sua baixa solubilidade aquosa (MODICA DE MOHAC; DE FÁTIMA PINA; RAIMI-ABRAHAM, 2016).

Apesar da baixa solubilidade aquosa, a OLZ apresenta solubilidade pH-dependente, sendo solúvel também em alguns solventes orgânicos como: etanol, propanol, isopropanol, butanol, álcool butílico terciário e clorofórmio e é ligeiramente solúvel em acetonitrila e acetato etílico (PAISANA et al., 2016).

### 3.3 FILOSSILICATOS

Os filossilicatos são formações decorrentes de processos geológicos naturais como: intemperismo químico, alteração hidrotermal e deposição sedimentar. Eles são minerais acessórios comuns em vários depósitos minerais, incluindo pórfiros de cobre, lateritas de níquel, rochas ígneas e depósitos de carvão. Verifica-se a associação dos filossilicatos a vários minerais valiosos, incluindo cobre, níquel, ferro, ouro e urânio (CRUZ et al., 2013).

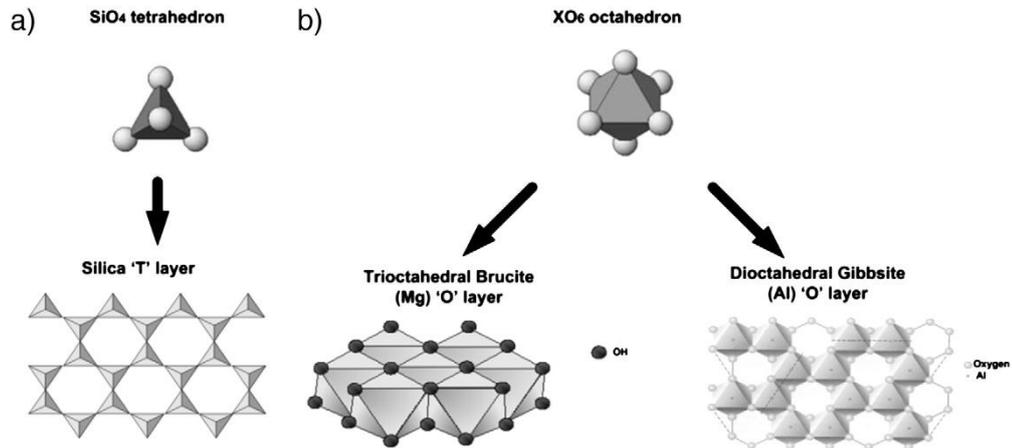
Como consequência da exploração desses elementos valiosos, a presença dos filossilicatos é sempre abundante nas indústrias de mineração e processamento mineral. Apesar da maioria dos estudos mineralógicos estejam limitados aos minérios, há uma grande vertente para aplicação tecnológica dos filossilicatos nas diferentes áreas industriais como, fertilizantes, farmacêutica, cosmética, ciência de nanocompósitos, fabricação de cerâmica, vidros, construção civil e química (CRUZ et al., 2013; DEBURE et al., 2016; NDLOVU; FARROKHPAY; BRADSHAW, 2013)

Quimicamente os filossilicatos são organizados em camadas tetraédricas "T" e octaédricas "O", as quais compreendem as estruturas básicas de composição desses materiais. A camada tetraédrica é formada por unidades de silício ( $\text{SiO}_4$ ). Cada unidade é composta por quatro átomos de oxigênio ligados de forma simétrica ao átomo de silício. As camadas tetraédricas são mantidas unidas por interação entre os átomos de oxigênio mais externos de cada unidade, esta capacidade de interação permite se organizar para formar anéis de "T" (DEBURE et al., 2016).

A unidade octaédrica é formada por um cátion central com coordenação hexagonal ligada a seis grupos hidroxila, como consequência dessa organização resulta em uma simetria octaédrica. Os grupamentos hidroxilas ficam unidos a outros átomos metálicos circundantes, dessa forma o saldo de carga final depende da valência de cátions na unidade octaédrica. Quando os cátions que compõem a camada octaédrica são divalentes, como no caso da brucita ( $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ), resulta em filossilicato tri-octaédrico. Quando os cátions que formam a camada

"O" são trivalentes, como no caso da gibbsita ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) tem como resultado minerais filossilicatos dioctédricos (figura 03). (NDLOVU; FARROKHPAY; BRADSHAW, 2013).

Figura 03 - Organização dos filossilicatos tri-octaédrico e dioctédricos



Fonte: Adaptado de (NDLOVU; FARROKHPAY; BRADSHAW, 2013).

De acordo com a ordem de empilhamento das folhas tetraédricas e octaédricas, os filossilicatos podem ser classificados em dois grupos: filossilicatos de camada dupla, que possuem a unidade de reação de uma folha de sílica tetraédrica ligada a uma folha octaédrica e filossilicatos com camadas triplas, que apresentam uma folha octaédrica entre por duas folhas tetraédricas (NDLOVU et al., 2011).

Dentro do grupo dos filossilicatos existem vários subgrupos, os quais compreendem mais de um argilomineral, como podem ser observadas na tabela 02. As variações na fórmula estrutural diferencia cada um deles. A forma como as camadas de "T" e "O", bem como os íons que os constituem, determinam seu arranjo tridimensional. Dessa forma, variações nas configurações da camada "T" e "O" resultam em minerais de estrutura relativamente similar, mas com propriedades físicas e químicas diferentes. Assim, observa-se que, mesmo tendo iguais números de camadas "T" e "O" os filossilicatos não estão inseridos na mesma classe, tendo em vista que a constituição final não é apenas em relação às camadas T e O, e sim ao número de unidades constitucionais e aos íons presentes (CHOO; BAI, 2015; NDLOVU et al., 2011). Para melhor compreender as diferenças estruturais entre os argilominerais pertencente a classe dos filossilicatos é possível verificar suas características peculiares na tabela 02.

Tabela 02 - Principais filossilicatos encontrado na natureza, suas origens, organização e formulas estrutural

<b>Filossilicato</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Formação</b>	<b>Polimorfismo/ organização</b>	<b>Formulas dos principais polimorfos</b>
<b>Serpentina</b>	T-O (1:1)	Alteração hidrotermal de olivinas e piroxênios (DLUGOGORSKI; BALUCAN, 2014)	Antigorita (Lamelar) Crisotila (fibrosa) Lagartita (Lamelar)	<b>Antigorita:</b> $[Mg_{48}Si_{34}O_{85}(OH)_{62}]$ <b>Crisotila:</b> $[Mg_3Si_2O_5(OH)_4]$ <b>Lagartita:</b> $[Mg_3Si_2O_5(OH)_4]$
<b>Talco/ pirofilita</b>	T-O-T (2:1)	Alteração talco-hidrotermal de rochas ultra básica e dolomita silicosa; pirofilita – alteração hidrotérmica de feldspatos (STARCHER et al., 2016)	Pirofilita (Lamelar) Talco (Lamelar)	<b>Pirofilita:</b> $[Al_4Si_8O_{20}(OH)_4]$ <b>Talco:</b> $[Mg_{2,978} Fe^{2+}_{0,019} Mn^{2+}_{0,001} Fe^{3+}_{0,005} Al_{0,007}]$ (KWON; NEWTON, 2016; ROOSZ et al., 2015)
<b>Mica</b>	..X+_T-O- T_X+.. (2:1)	Metamorfismo variável de rochas ígneas, metamórficas e sedimentares; recristalização de ilita	Flogopita, biotita, muscovita, lepidolita, glauconita, zinnwaldita (Lamelar)	<b>Muscovita:</b> $[K_2Al_4(Si_6Al_2O_{20}(OH,F)_4)]$ <b>Biotita:</b> $[K(Mg,Fe)_3(AlSi_3O_{10})(OH)_2]$ <b>Flogopita</b> $[KMg_3Al(OH)Si_4O_{10}]$
<b>Clorita</b>	..T-O-T... (2:1)	Alteração hidrotermal de minerais ferro-magnesianos primários,	Clinocloro, chamosita, pennantita, kammerite	<b>Clinocloro:</b> $(Mg_5Al)(AlSi_3)O_{10}(OH)_8$ <b>Chamosita:</b> $(Fe_5Al)(AlSi_3)O_{10}(OH)_8$

		piroxênios, sedimentos argilosos	(Lamelar)	<b>Pennantita:</b> $(\text{Mn,Al})_6(\text{Si,Al})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_8$
<b>Caulinitas</b>	T-O (1:1)	Intemperismo ou alteração hidrotermal a baixa temperatura de micas de feldspato e outros silicatos, geralmente em rochas ácidas	Caulinita (Lamelar), haloisita (Cilindrica),	<b>Caulinita:</b> $[\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4]$  <b>Haloisita:</b> $[\text{Al}_4\text{Si}_4\text{OH}_8\text{O}_{10} \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$
<b>Ilita</b>	..K+_T-O- T_K+.. (2:1)	Formado por uma variedade de precursores, e. muscovita, caulinita, feldspato. Também ocorre por baixo grau de metamorfismo de esmectitas (ilização)	Ilita (Lamelar)	<b>Ilita:</b> $[\text{K}_{1.5-1.0}\text{Al}_4[\text{Si}_{6.5-7.0}\text{Al}_{1.5-2.0}\text{O}_{20}](\text{OH})_4]$
<b>Vermiculita</b>	..X+H2O_T-O- T_ X+H2O.. (2:1)	Intemperismo e alteração hidrotermal de micas, cloritos e piroxênios; intrusões ácidas de rochas básicas e ultra básicas	Vermiculita (Lamelar)	<b>Vermiculita:</b> $[(\text{Mg,Ca})_{0.6-0.9}(\text{Mg,Fe,Al})_6[(\text{Si,Al})_8\text{O}_{20}](\text{OH})_{4n}\text{H}_2\text{O}]$
<b>Esmectitas</b>	..X+H2O_T-O- T_ X+H2O.. (2:1)	Alteração de rochas básicas ou material vulcânico em condições alcalinas	Montmorilonita, nontronita, saponita, hectorita, sauconita (Lamelar)	<b>Montmorilonita:</b> $[\text{M}_x(\text{Si}_8)\text{Al}_3,2\text{Fe}_{0,2}\text{Mg}_{0,6}\text{O}_{20}(\text{OH})_4]$

Fonte: Adaptado de (NDLOVU et al., 2011)

### 3.3.1 Bentonitas

As bentonitas são argilas naturais contendo argilominerais do grupo das esmectitas, as quais são formadas por desvitrificação de cinzas vulcânicas em água ou em meio alcalino. O termo “bentonita” foi dado em homenagem Fort Benton, cidade onde foi originalmente encontrada por W.C. Knigh em 1898 perto do rio Rock em Wyoming, EUA (PARK et al., 2016).

As bentonitas são compostas por diversas substâncias minerais, como quartzo, cristobalita, feldspatos, zeólitas e vários tipos de argilominerais, sendo a MMT o principal componente, que confere propriedades de intumescimento e adsorção às bentonitas, atraindo a atenção de muitos pesquisadores, tanto na área médica quanto tecnológica. No entanto, para que sua aplicação seja segura, é necessário passar por um intenso processo de purificação, tornando-as aptas ao uso humano (TAYLOR-LANGE et al., 2015).

Em relação a sua estrutura é composta principalmente de camadas, incluindo folhas de sílica e alumina ligadas entre si e dispostas umas sobre as outras. A bentonita é um agregado de plaquetas lamelares, agrupadas por forças eletroquímicas e contendo água de interposição, para melhor compreender sua composição devemos compreender a organização de seu principal constituinte a montmorilonita (PANDEY; RAMONTJA, 2016).

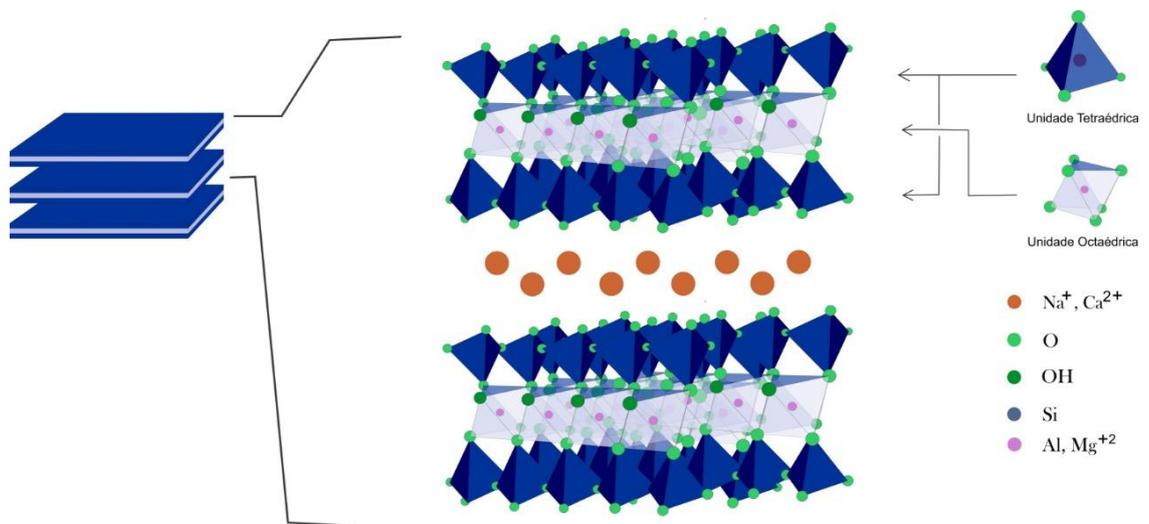
### 3.3.2 Montmorilonita

A montmorilonita (MMT) trata-se do principal constituinte das bentonitas, pertencente à classe das esmectitas, a mesma apresenta como uma de suas características a plasticidade, ou seja, capacidade de distender suas lamelas quando na presença de água. Devido a essa propriedade, a MMT torna-se um dos filossilicatos mais utilizados com diferentes finalidades, desde a adsorção de íons metálicos de caráter catiônico, tratamentos ambientais, utilizados para formação de compósitos para área automotiva, na área da estética e, também, em sistemas de liberação de fármacos, como é bem reportado na literatura (NASSER et al., 2016; PAROLO et al., 2008; TAYLOR-LANGE et al., 2015).

Quimicamente a MMT é um argilomineral do tipo 2:1 típico, com uma folha de “O” inserida entre duas folhas de “T”, como pode ser observado na figura 04. A organização de suas camadas as torna carregadas com uma densidade de carga diferente entre as duas camadas, nas quais as cargas negativas surgem quando ocorre a substituição isomórfica de

$\text{Al}^{3+}$  por  $\text{Mg}^{2+}$  na folha “O”. Como a MMT apresenta superfície com cargas negativas, pode ocorrer sobre a mesma o processo de adsorção de superfície, que corresponde à ligação de moléculas ou íons de cargas opostas sobre ou perto da superfície ou poros de um adsorvente, ocorrendo por duas maneiras: adsorção física (impulsionada pelas forças de London- Van der Waals) e quimissorção (envolvendo a formação de ligações químicas) (ZHU et al., 2016).

Figura 04 - Esquema da organização estrutural da MMT



Fonte: Adaptado de Park et al., (2016)

A MMT além de apresentar uma alta capacidade de distensão de suas lamelas também possui uma excelente capacidade de sorção nos seus sítios ativos disponíveis dentro de seu espaço interlamelar, bem como na superfície externa e nas bordas. O grupo Si-O-Si na MMT é o grupo funcional chave, o qual contribui de forma direta durante o processo de intercalação, seja com polímeros ou interações com fármacos. O processo de interação de moléculas ativas com os argilominerais apresenta muitas perspectivas na ciência de matérias, ganhando destaque nas áreas médicas e farmacêuticas (LEROY et al., 2015; YALÇNKAYA; GULER, 2010).

Os avanços utilizando MMT são cada vez maiores, tanto é que moléculas como peptídeos já estão sendo intercalada em MMT, isso graças à grande capacidade desses materiais promoverem interações de ligação de hidrogênio entre os átomos de H do grupo funcional C-H presente nas moléculas peptídicas e o oxigênio do grupo de funções Si-O-Si da MMT. Além das interações de hidrogênio, já é relatado outros tipos de interações com as

moléculas ativas tais como: interações dipolo-dipolo com moléculas orgânicas, sendo a interação entre a gentamicina e MMT um exemplo (RAPACZ-KMITA et al., 2017).

A ligação entre camadas minerais sucessivas é representada pelas forças de Van der Waals e interações eletrostáticas. Quando as moléculas de água entram no espaçamento lamelar ocorre à quebra dessas ligações previamente existentes, e novas ligações são firmadas entre as moléculas de água e as camadas da MMT. Isso leva a alterações no espaçamento basal podendo elevar em mais de 100 % o espaçamento inicial (ZHENG; ZAOUI; SHAHROUR, 2011).

### 3.3.3 Intumescimento da MMT

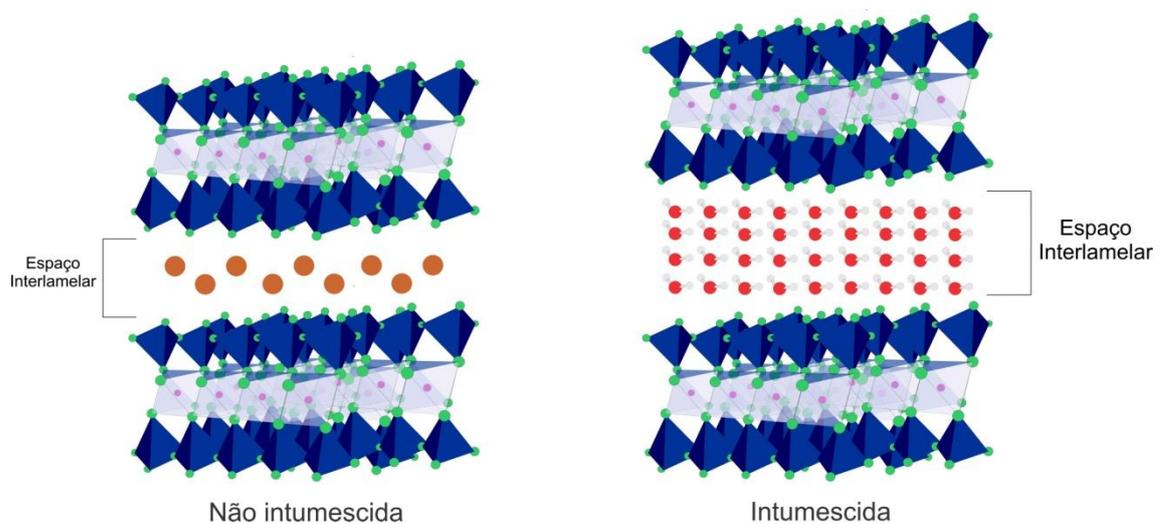
A capacidade de intumescimento torna as esmectitas um dos grupos de argilomineral mais versáteis para aplicações tecnológicas, uma vez que é possível aumentar a distância do espaçamento lamelar, seja por intercalação de sais ou pelo processo de intumescimento com água. É devido a esta propriedade que pode chamar os materiais da classe das esmectitas de argilas elásticas. Uma vez que, quando suas lamelas estão distendidas o intercambio de moléculas orgânicas para seu interior é facilitado, dessa forma, esse material apresenta um grande atrativo para indústria farmacêutica visando o carreamento de fármacos e, também, de outras moléculas com finalidade medicinal (FARROKHPAY; NDLOVU; BRADSHAW, 2016).

Quando se trata dos mecanismos de aplicação tecnológica, os cátions intercambiáveis têm grande importância no processo de intumescimento, a capacidade de hidratar as camadas dos argilominerais é dependente destes contra-íons. Para melhor compreensão, o fenômeno de intumescimento ocorre por dois processos: intumescimento cristalino e osmótico. O intumescimento cristalino pode ocorrer em todos os tipos de argilominerais, tendo em vista que se trata de um processo de curto alcance que ocorre de forma discreta através da formação gradual de camadas inteiras ou misturas de hidratos, onde várias camadas de moléculas de água podem se alinhar entre as camadas unitárias, resultando no aumento de espaçamento entre camadas (RAO; LENG, 2016; ZHENG; ZAOUI; SHAHROUR, 2011).

No intumescimento cristalino o espaçamento lamelar varia entre 9 e 20 Å, esse valor depende do material que está sendo estudado. Enquanto, o intumescimento osmótico é aplicado argilominerais com cátions trocáveis na região interlamelar. Quando a concentração de cátions é alta uma grande quantidade de água circundante pode ser arrastada para o interior das camadas até restabelecer o equilíbrio. Este tipo intumescimento pode resultar em um

aumento de volume significativamente altos, podendo variar de 20 até 130 Å. Quando os argilominerais da classe das esmectitas entram em contato com a água pode chegar a formar até quatro camadas de hidratação até atingir o equilíbrio (figura 05), o qual é atingido quando o potencial termodinâmico (energia livre) é o mínimo para as restrições termodinâmicas dadas de temperatura, pressão e potencial químico da água. (ANDERSON et al., 2010; METZ et al., 2015)

Figura 05 - Representação esquemática da MMT intumescida.



Fonte: Autoria própria

A MMT por se tratar de uma esmectita com grande capacidade de troca catiônica apresenta características próprias como à capacidade de ser hidratada devido o caráter hidrofílico de sua superfície, isso permite a entrada de moléculas de água no interior de suas lamelas. Uma vez hidratada, o aspecto físico muda de um sólido anidro para um material plástico semi-rígido, gel e suspensão com aumento do teor de água (ZHENG; ZAOUI, 2018).

O intumescimento da MMT ocorre por absorção osmótica da água, e a quantidade de água absorvida esta diretamente ligada às seguintes características: mineralogia, tamanho, carga negativa e energia de hidratação dos cátions trocáveis (PARK et al., 2016). Estudos experimentais demonstram a expansão lamelar ao entrar em contato com a água, devido à dependência do seu estado de hidratação. Conseqüentemente, moléculas que estão dissolvidas na água e que tenham atração química pela MMT, também são intercaladas no espaço lamelar (RAO; LENG, 2016).

Com a finalidade de estudar o comportamento da MMT na presença de moléculas de água, foi realizada uma simulação por dinâmica molecular, considerando o comportamento de uma única folha isolada MMT. Foram observadas variações no comportamento da MMT quanto à orientação de seu eixo C que compreende o sentido vertical de sua célula unitária, o que levou a uma variação no seu espaçamento lamelar variando entre 81,41% a 109,48% de sua condição inicial (ZHENG; ZAOUI, 2018).

Outro fator que pode afetar o grau de intumescimento da MMT é a diferença entre os locais de obtenção, variando as características físico-químicas devido à constituição do filossilicato. Estudos realizados com a mesma classe de argila, indicou a variação em sua fórmula estrutural, a qual foi diretamente ligada a sua capacidade de carga. O autor, ainda, comparou duas formas de montmorilonita de locais diferentes. O primeiro modelo de argila foi a do tipo Arizona (SAZ-1), com a fórmula química  $\text{Na}_{1,0} [\text{Si}_{8,0}] (\text{Al}_{3,0}\text{Mg}_{1,0}) \text{O}_{20} (\text{OH})_4$  e apenas substituições isomórficas no sítio octaédrico. O segundo modelo de argila foi a do tipo Wyoming (SWy-1) com a fórmula química  $\text{Na}_{0,75} [\text{Si}_{7,75}\text{Al}_{0,25}] (\text{Al}_{3,5}\text{Mg}_{0,5}) \text{O}_{20} (\text{OH})_4$ . As diferenças entre elas refletem seu poder de carga onde SAZ-1 apresenta elevada carga e SWy-1 baixa carga. Essas características estão relacionadas a parâmetros importantes como capacidade de espaçamento lamelar e energia livre durante os procedimentos experimentais, uma vez que quanto maior a sua capacidade de carga, maior será a quantidade de água absorvida e, conseqüentemente, maior espaçamento (RAO; LENG, 2016).

### 3.3.4 Características anisotrópicas da MMT

A química de superfície dos argilominerais representa uma área em extensa expansão, considerando que essa propriedade está diretamente ligada às diferentes aplicabilidades industriais e tecnológicas. Para compreender melhor a aplicação dos argilominerais, estudar suas propriedades de superfície como, a anisotropia, facilita o entendimento dos fenômenos físico-químicos que podem ocorrer. A anisotropia está intimamente relacionada à estrutura cristalina dos argilominerais, e como essas estruturas se comportam nas diferentes condições, seja no estado sólido relacionado com sua reologia, meio líquido como os argilominerais podem interagir com o solvente e como suas propriedades de cargas superficiais se comportam em meios com diferentes valores de pH (CHOO; BAI, 2015).

As características de superfície dos argilominerais são bastante estudadas com o objetivo de compreender as propriedades de carga superficial, e de que maneira essa propriedade pode influenciar nas aplicações tecnológicas. Estudos demonstram a importância

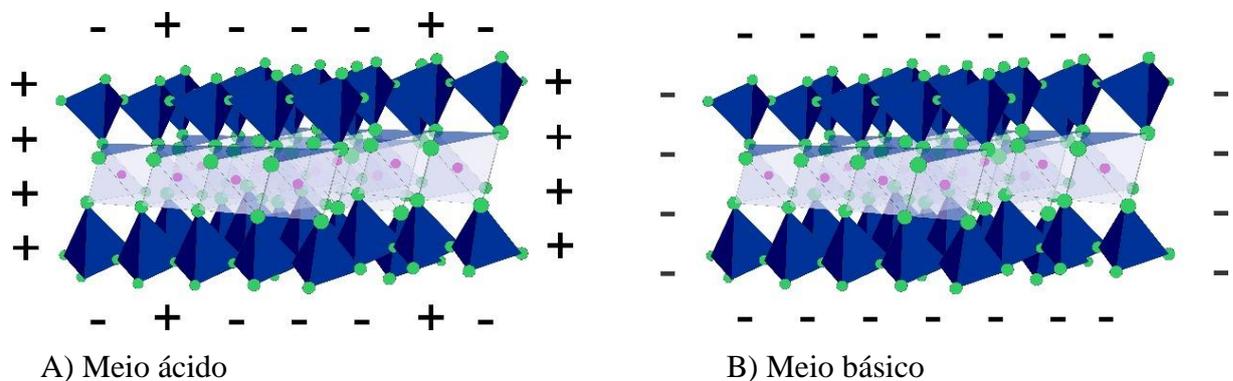
da alta área de superfície, forma de partículas assimétricas e propriedades de carga de superfície anisotrópica, para as propriedades industriais da caulinita e da montmorilonita (NDLOVU et al., 2014)

Nos últimos anos, a pesquisa sobre as propriedades da superfície anisotrópica dos argilominerais concentram-se no grupo dos silicatos, entre os quais podemos citar os filossilicatos, tais propriedades da superfície desses argilominerais desempenham um papel importante em uma variedade de aplicações (PENG; MIN; LIU, 2017).

Os filossilicatos possuem características de superfície anisotrópicas bem expressas, sendo a substituição da rede isomórfica importante para o desempenho das propriedades superficiais. Quando uma substituição isomórfica aparece nos planos basais tetraédricos, ou seja, a substituição  $Al^{3+}$  para  $Si^{4+}$ , a superfície se tornará carregada negativamente e, portanto, mais adequada para a adsorção de cátions ou moléculas com caráter catiônico (TANGARAJ et al., 2017; XU et al., 2018).

Segundo Peng, et al; (2017), a MMT possui uma carga estrutural constante, e as cargas superficiais da borda mudam em função do pH da solução devido à protonação/desprotonação dos grupos hidroxila. A figura 06 demonstra que ao elevar pH, a densidade de carga negativa aumenta tanto na superfície quanto nas bordas, levando a uma diminuição das associações face-face e borda-face, dessa maneira quando todas as superfícies se tornam carregadas negativamente, as partículas ficam completamente dispersas e a suspensão torna-se estável.

Figura 06 - Comportamento da MMT em meios com diferentes valores de pH.



Fonte: Adaptado de Tong et al., (2014)

As cargas de superfície da MMT são pH dependente, em condições ácidas com valores de pH abaixo de 6,5 cargas positivas podem se formar em decorrência da desprotonação dos

grupos Al-OH e Si-OH. Com o aumento do pH da solução a reação de protonação ocorre, resultando em cargas negativas nas bordas. Essa característica pode impactar diretamente o processo de adsorção de cátions e de moléculas ativas em sua superfície (TOMBÁ CZ; SZEKERES, 2004).

### 3.4 MONTMORILONITA E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

#### 3.4.1 Argilominerais na área farmacêutica

A busca por novos de sistemas de administração de medicamentos seguros, eficazes e compatíveis com o paciente levam continuamente os pesquisadores a projetar novas ferramentas e estratégias. Com essa finalidade os argilominerais estão sendo bastante utilizados em produtos farmacêuticos, tanto como excipientes como agentes ativos. No entanto para obtenção de um sistema de controle de liberação adequado devem-se conhecer as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas das drogas e também da matriz que esta sendo utilizada (RODRIGUES et al., 2013).

Ao administrar de forma simultânea fármacos e argilominerais, as interações fármaco-argila já eram observadas e estudadas, no entanto não eram consideradas como um possível mecanismo para modificar a liberação do fármaco. Nos últimos anos com base na sua elevada capacidade de retenção, bem como nas propriedades intumescimento e coloidais, as argilas têm sido propostas como materiais úteis para modular a distribuição de fármacos (AGUZZI et al., 2007; VISERAS et al., 2010).

Em particular, os argilominerais são usados para retardar ou direcionar a liberação do fármaco ou até melhorar a dissolução. Novas estratégias são relatadas com a finalidade de aumentar a estabilidade do fármaco e, simultaneamente, modificar padrões de entrega de drogas através do uso de minerais de argila (AGUZZI et al., 2007).

Do ponto de vista farmacêutico a MMT já é aprovada por órgãos reguladores para uso como excipiente em algumas formulações, sendo sua principal finalidade o controle de liberação de moléculas ativas, como pode ser visto na tabela 03.

Tabela 03 - Quantidade de argila aprovada para incorporação em diferentes formas farmacêuticas

<b>Rota de entrega</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Potência máxima aprovado por unidade de</b>
------------------------	---------------------------	--

		<b>dosagem</b>
<b>Transdérmico</b>	Filme / lançamento controlada	9,8 mg
<b>Tópico</b>	Pó	66,64% p / v
<b>Tópico</b>	Loção	5 % p / v
<b>Tópico</b>	Xampu / suspensão	4% p / v
<b>Oral</b>	Comprimido revestido	3,6935 mg
<b>Vaginal</b>	Supositório	288,1 mg
<b>Oral</b>	Comprimido	23 mg
<b>Transdérmico</b>	Emplastro de liberação controlada	2,47 mg
<b>Oral</b>	Suspensão	1,3 % p / v
<b>Oral</b>	Cápsula	Sob consideração
<b>Retal</b>	Suspensão	Sob consideração

Fonte: Adaptado de Jayrajsinh et al., (2017)

### 3.4.2 Mecanismos de interação argilomineral-fármaco

Entre as várias abordagens propostas para alcançar formulações de liberação controlada, o processo de troca iônica tem recebido considerável atenção dos pesquisadores nos últimos anos. Esse mecanismo ocorre misturando substratos sólidos (ou seja, trocadores iônicos) com drogas iônicas em solução, sendo este processo de maior atenção (PARK et al., 2008; RODRIGUES et al., 2013).

Os minerais argilosos são trocadores catiônicos inorgânicos de ocorrência natural e, portanto, podem sofrer troca iônica com fármacos em solução. As esmectitas, especialmente MMT e saponita, têm sido os mais comumente estudados devido à sua maior capacidade de troca de cátions em comparação com outros silicatos farmacêuticos (como o talco, o caulim e os argilominerais fibrosos). No entanto, existem vários mecanismos que podem estar envolvidos na interação entre minerais de argila e moléculas orgânicas, são eles: forças de Van der Waals, ligações de hidrogênios, protonação, troca de ligantes e cátion trocáveis (ZHENG; ZAOUI; SHAHROUR, 2011).

Para que o processo de troca catiônica ocorra, as partículas de argila são dispersas em soluções aquosas de fármacos, as dispersões são deixadas equilibradas por um tempo adequado e, finalmente, as fases sólidas são separadas e secas. A influência do método aplicado para dispersar a argila e do tempo de equilíbrio na carga de drogas em suspensões de esmectita são cruciais para aumentar a quantidade de droga retida pelas partículas,

especialmente quando a agitação suave foi realizada para a dispersão da argila (AGUZZI et al., 2007; JOSHI et al., 2009).

### 3.4.3 Liberação de fármacos em MMT

Como exemplo da aplicação de argilominerais no controle de liberação pode ser citado a intercalação do donepezil em MMT, um fármaco bem conhecido no tratamento da doença de Alzheimer, onde é avaliada a caracterização da interação e a cinética de liberação. No qual foi observado que a interação entre o fármaco e a MMT é afetado por mudanças no pH do meio de dissolução. A liberação do donepezil apresentou um efeito bifásico, consistindo de um efeito de rajada inicial seguido de uma liberação controlada. Também pode ser citado a utilização da MMT no aumento da de dissolução do ibuprofeno (PARK et al., 2008; VISERAS et al., 2010).

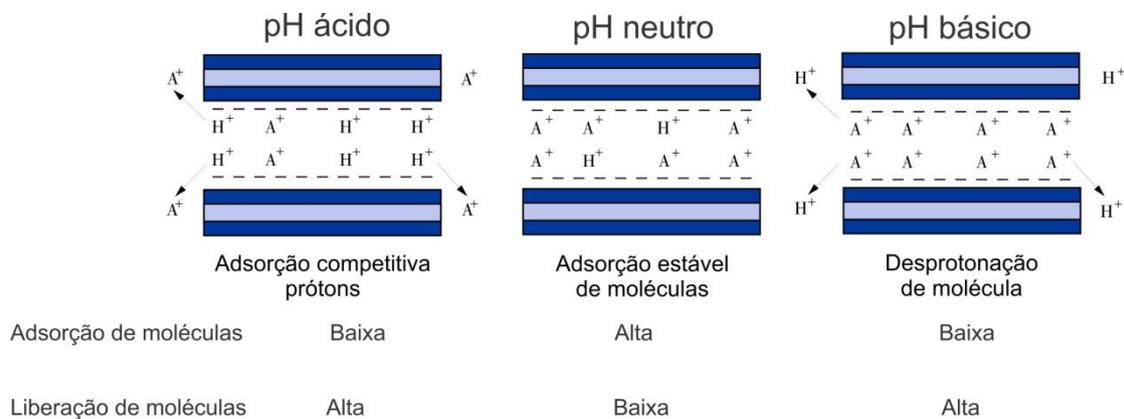
Com a finalidade de confirmar o efeito da ionização e adsorção via troca catiônica com a MMT nas diferentes partes do trato gastrointestinal Castela-Papin et al., (1999) estudou o comportamentos de fármacos com valores de  $pK_a = 7$  (digoxina e ácido valpróico),  $pK_a < 7$  (dapsona, metronidazol e cimetidina) e  $pK_a \geq 7$  (ranitidina e pirimetamina) e moléculas anfóteras (fluoroquinolonas). Durante o estudo Foi observado que as moléculas neutras apresentaram adsorção moderada cerca de 27%, moléculas básicas 62 % adsorvidas no estômago e completamente liberada no duodeno, moléculas anfóteras e ácidas tiveram mais de 81% de adsorção nas porções do estômago e duodeno. Apenas as que permaneceram positivamente carregadas apresentaram grande redução em sua fração disponível, cerca de 80%, ou seja, foram liberadas de forma retardada, mostrando o efeito dos diferentes valores de pH na interação fármaco MMT.

De acordo com característica do fármaco e com as possíveis interações existentes com a MMT, a liberação do fármaco pode ocorrer de forma imediata como no caso de moléculas básicas onde não haverá cargas positivas em pH 7,4 dificultando a interação com a MMT, ou pode manter uma liberação sustentada como a evidenciada por Joshi et al., (2009). O autor obteve um sistema de liberação como timolol em MMT (MMT-TM) onde a liberação máxima de TM, nos fluidos gástricos e intestinais, foi entre 43 e 48%, respectivamente. Com base nos perfis de liberação em pH 1,2 e 7,4, a porcentagem de equilíbrio liberada da TM não atingiu o 100%.

Devido suas propriedades, a MMT contribui de forma relevante para o aprisionamento de fármacos e para liberação sustentada de fármacos (JOSHI et al., 2009). Os valores de  $pK_a$

dos fármacos corresponde a um fator importante tanto na adsorção quanto na liberação. A depender do pH do meio de dissolução o fármaco apresenta um complexo diferente ( Figura 07). No caso de drogas catiônicas, esses problemas dependem do valor de pKa, as quais exibem seus cátions na faixa de pH ácido-neutro abaixo do valor de pKa da molécula, o que promove uma forte interação entre o complexo fármaco-MMT na camada intermediária da MMT, em detrimento de fármacos deprotonados (JAFARBEGLOU et al., 2016; PARK et al., 2016).

Figura 07 - Interação MMT fármaco em diferentes condições de pH



Fonte: Adaptado de Park et al., (2016)

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL E SOLVENTE

O argilomineral utilizado nas adsorções foi a MMT sódica obtida da Vegum®, a OLZ foi adquirida da SanshBioTech® (New Delhi, India), lote: 90L003. Os solventes utilizados foram água Mili-Q, Álcool etílico (Dinâmica®) grau analítico, HCl (Isofar®) para ajuste de pH. Os equipamentos utilizados para obtenção dos sistemas: Balança analítica (sartorius®), incubadora Shaker SL 222 (Solab®), espectrofotômetro (Varian®), centrifuga (Fanem®). Nos ensaios de liberação usou mesa agitadora e com aquecimento (Fisatom®) e os seguintes reagentes para obtenção dos meios: Cloreto de sódio P.A (Química Moderna®), Hidróxido de sódio P.A (Química Moderna®), Fosfato de potássio Monobásico Anidro P.A (Qhemis®).

#### 4.1.1 Teste de intumescimento da MMT

O teste de intumescimento foi realizado em função do tempo que a massa seca de MMT ( $m_1$ ) foi imersa em água a 25 ° C. O teste foi realizado em vidro de relógio, no qual foi adicionado 30 mg de MMT e 1 ml de água Mili-Q, a MMT ficou em contato com o meio nos respectivos tempos, 1, 2, 3, 6, 12 e 24h. A cada intervalo de tempo o excesso de água foi removido com papel de filtro durante 20 min. Em seguida o peso do material intumescido ( $m_2$ ) foi determinado com a finalidade de calcular o grau de intumescimento, formula 1:

Formula 1 – Grau de intumescimento %

$$GI \% = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100$$

Onde  $m_1$  é a massa inicial e  $m_2$  corresponde à massa final. O método foi adaptado de (ANIRUDHAN; GOPAL; SANDEEP, 2014).

#### 4.1.2 Obtenção dos sistemas montmorilonita – olanzapina

Com a finalidade de comparar a influência do intumescimento da MMT no processo de adsorção de fármaco, foram obtidos dois tipos de sistemas, MMT INT + OLZ e MMT N INT + OLZ. Ambos os sistemas foram obtidos utilizando incubadora shaker com os parâmetros seguindo o modelo descrito no item 4.1.3.

### 4.1.3 Planejamento de adsorção

Para avaliar adsorção da OLZ na MMT INT foi realizado um planejamento fatorial  $2^3$  utilizando o programa estatística com a finalidade de obter qual a melhor condição experimental entre a MMT INT + OLZ foram definidas a seguintes variáveis: Proporções de MMT e OLZ, tempo de agitação e temperatura, na tabela 04 encontram-se as condições experimentais utilizadas no planejo fatorial e sua representação numérica.

Tabela 04 - Valores das variáveis utilizadas nos experimentos

Proporção MMT: OLZ	Tempo de agitação	Temperatura	Representação no planejamento
1:2 (33,4% : 66,6%)	24 h	25 °C	-1
1:1 (50% : 50%)	48 h	37,5 °C	0
2:1 (66,6% : 33,4%)	72 h	50 °C	1

Fonte: Autoria própria

A representação numérica que é expressa na última coluna da tabela 04 representa as seguintes informações: -1 corresponde à condição onde as variáveis MMT, tempo e temperatura estão em seus menores valores, o 1 trata-se das condições com mais valores de MMT, tempo e temperatura e 0 representa que é o ponto central, é o valor intermediário entre o -1 e o 1 obtido por meio de uma média.

Outras variáveis como rpm e pH foram mantidas fixas com base nos valores determinados por Alcântara et al., (2010). A agitação foi mantida a 200 rpm utilizando uma incubadora shaker, e o pH fixado em  $5,8 \pm 0,05$ .

### 4.1.4 Teste de solubilidade da OLZ a 37 ° c em diferentes pH

O teste foi realizado utilizando tubos de ensaios, nos quais foram adicionados 1 ml de meio e massa de OLZ em excesso. Em uma incubadora shaker, a temperatura foi estabilizada em 37 °C. Os tubos foram envolvidos em papel alumínio para diminuir uma possível degradação fotolítica. O teste teve duração de 24 horas. Os meios acima mencionados foram constituídos de soluções tampão de diferentes valores de pH, solução de HCl 0,1 mol/L e água, sendo que cada um deles foi avaliado em triplicata. Os valores de pH testados foram:

pH 1,2 (Tampão HCl pH 1,2);  
pH 6,8 (Tampão fosfato pH 6,8);  
pH 7,4 (Tampão fosfato pH 7,4).

Esses valores de pH foram escolhidos seguiu a metodologia realizada por Alcântara (2010), a qual utilizada esses valores de pH para o teste de liberação.

#### **4.1.5 Teste de estabilidade da OLZ**

Para confirmar a possível degradação da OLZ o teste de estabilidade foi realizado utilizando a condição de maior temperatura do planejamento nos tempos: 0, 24, 48 e 72 horas, cada tempo foi realizado em triplicata, e o doseamento foi realizado utilizando a técnica de espectrofotometria na região do ultravioleta (UV-Vis) no comprimento de onda 259 nm.

#### **4.1.6 Liberação**

A liberação da OLZ foi realizada em duas etapas, na primeira etapa foi utilizado 9,34 mg do sistema MMT INT-OLZ, no qual estava contido 1,2 mg de OLZ. O material foi disperso em 50 ml de meio de dissolução escolhido e mantido a 37 °C sob agitação magnética (100 rpm), a segunda etapa consiste em separa o material já liberação na primeira etapa, secar e realizar uma nova liberação, no entanto nesta etapa utilizou apenas 5 mg de sistema, no qual continha 0,173 mg de OLZ, e foi liberado utilizando 25 ml de meio. Em ambas as etapas nos intervalos de tempo definido, uma alíquota de 1000 µl do meio foi coletada e centrifugada a 3.500 rpm por três minutos para separar quaisquer partículas suspensa. A quantificação da OLZ liberada foi determinada por UV-Vis no comprimento de onda de 259 nm. Para manter o volume constante, 800 µl da alíquota coletada e 200 µl de meio branco era adicionada de volta ao meio de dissolução. O estudo da liberação da OLZ isolada ou nos sistemas foram realizadas mantendo condições sink, além de simular as mudanças sequenciais de pH que ocorrem no trato gastrointestinal.

Para que as condições de pH fossem mantidas seguiu o método utilizado por Alcântara et al., (2010) com pequenas modificações, onde o controle do pH foi realizado da seguinte forma: o material em teste foi mantido por 2 h a pH 1,2 (0,05g de NaCl e 0,35 ml de HCl), atuando como fluido gástrico simulado; depois, durante 2 h a pH 6,8 (preparado por adição de 0,2 g de NaOH, 0,2 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> anidro e 0,31 g de NaCl a solução de pH 1,2 acima mencionada), simulando a primeira zona do fluido intestinal; e finalmente durante 4 h a pH 7,4

(preparado pela adição de 1 M NaOH à solução de pH 6,8) imitando a segunda zona do fluido intestinal, quais variação de pH foi ajustado NaOH 1M e HCL 1M.

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO

### 4.2.1 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) (Miracle ATR, Pike Technologies Spectroscopic Creativity) com cristal de selenato de zinco. A amostra a ser analisada foi transferida diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. As micrografias foram obtidas com varredura de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  em resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4.2.2 Difração de raios-X

O comportamento de intercalação foi observado em termos de intumescimento/floculação da MMT utilizando difração de raios-X (XRD) e testes de distribuição de tamanho de partículas. A análise de XRD foi realizada usando RigakuMiniflex II (Tóquio, Japão) com CuK radiação a 30 kV e 15 mA. As amostras foram observadas nos faixa de 5-70° de velocidade de 1,8° / min.

### 4.2.3 Analise elementar

A determinação dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nos sistemas MMT INT -OLZ e MMT N INT – OLZ foi realizada num analisador de CHNS/O 2400 Series II – PerkinElmer®.

### 4.2.4 Analise de potencial zeta

Os sistemas MMT INT + OLZ e MMT N INT + OLZ e a MMT foram dispersos em água Mili-Q com pH ajustado para 6,8. A análise de potencial zeta foi realizada utilizando um analisador de dispersão de particionamento a laser Zetasizer Nano ZS (Malvern®, UK).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 PARTE I - OBTENÇÃO DOS SISTEMAS

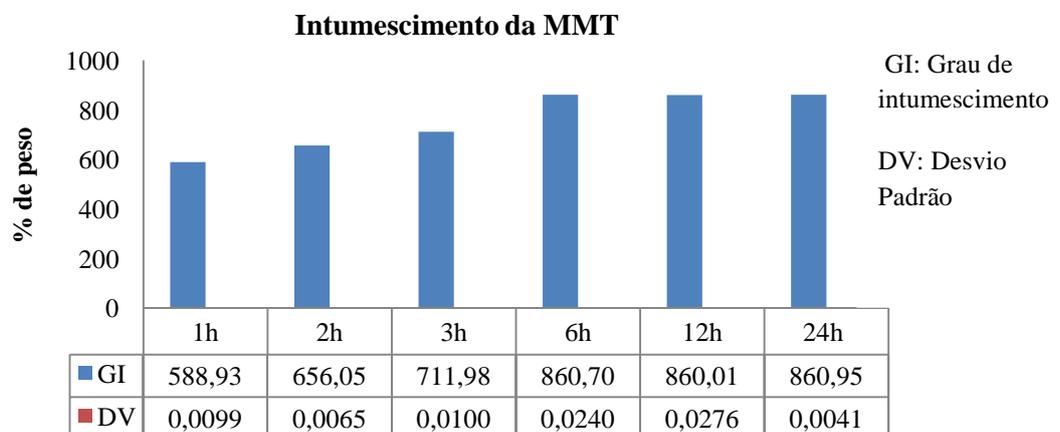
#### 5.1.1 processo de intumescimento

De acordo com Anderson et al., (2010) o intumescimento no argilominerais ocorre principalmente na classe das bentonitas, argilas que apresenta como destaque sua plasticidade, tal característica permite que esses materiais sejam submetidos a processo que podem elevar seu espaçamento lamelar e conseqüentemente aumentar o intercâmbio de drogas.

O teste de intumescimento realizado com MMT mostrou aumento percentual de peso bastante elevado em relação à massa inicial, demonstrando que a solvatação pelas moléculas de água é um processo que ocorre rapidamente. De acordo com Metz et al., (2015), o processo de intumescimento depende de fatores como umidade relativa, estresse prévio ou até mesmo aquecimento do mineral de argilomineral, no entanto o intercâmbio de solvente entre as lamelas é o método mais comum de ocorrer.

No figura 08 é possível verificar que nas três primeiras horas o percentual de grau de intumescimento (GI) já tinha alcançado 711,98%, representando 82,7 % da capacidade máxima de intumescimento. A partir de seis horas de teste, o GI foi de 860,7 %, não havendo aumento significativo até o final da análise. Corroborando com os resultados apresentados por (ANIRUDHAN; GOPAL; SANDEEP, 2014), onde 100% de intumescimento foi visualizado com quatro horas de exposição MMT a uma solução de tampão fosfato pH 7,4.

Figura 08 - Intumescimento da MMT utilizando água como solvente em função do tempo



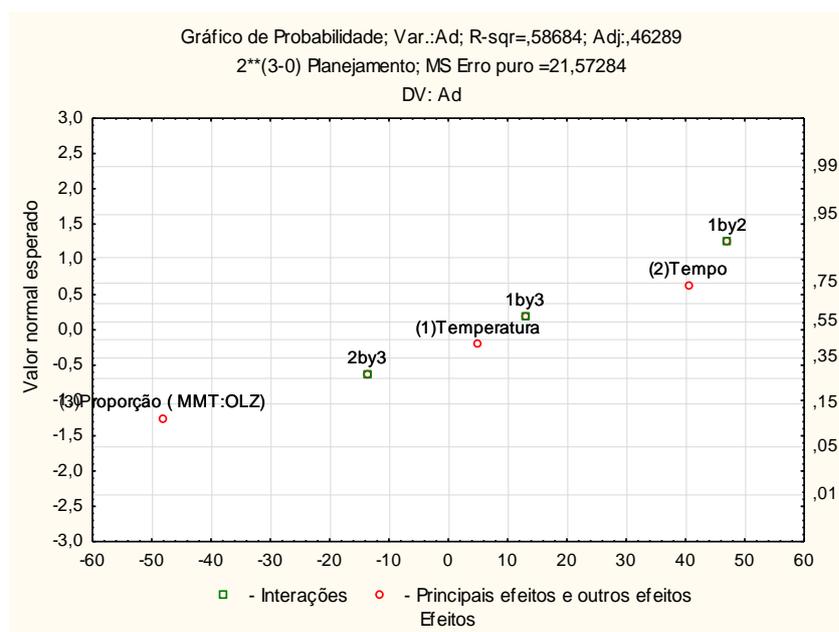
Fonte: Autoria própria

Estudos realizados por Metz et al., (2015), avaliaram o efeito da água no intumescimento da MMT. Verificou-se que, quando em contato com o solvente a energia interfacial da MMT vai diminuindo o de forma gradativa com a entrada do solvente no espaço interlamelar, à medida que os cátions desta região vão sendo solvatados, e as camadas de solventes vão sendo formadas no interior das lamelas. No estudo realizado pelo autor supracitado, foi observada uma variação das medidas do espaçamento lamelar em diferentes momentos: para o ponto zero, com uma e com duas camadas de solvente os valores de espaçamentos foram 0,93 nm, 1,24 nm e 1,60 nm. O valor de espaçamento máximo para MMT foi de 1,75 nm. Com base nestes dados, é possível inferir que o processo de intumescimento seja favorável para intercalação da OLZ em suas lamelas da MMT.

### 5.1.2 Planejamento MMT INT + OLZ

O planejamento teve como fatores temperatura, tempo e proporção (MMT:OLZ), e como resposta foi observada a taxa de adsorção do fármaco na argila mineral. No total foram desenvolvidos 27 experimentos, sendo uma triplicada do planejamento  $2^3$  completo com a adição do ponto central, sendo 9 experimentos por ensaio. Como resultado foi identificada as contribuições dos fatores demonstrados na figura 09.

Figura 09 - Gráfico de probabilidade



Fonte: Autoria própria

De acordo com o resultado, a proporção 1:2 foi a mais efetiva, pois o excesso de OLZ em relação à MMT se apresentou mais adequado para promoção de melhor adsorção do fármaco pela argila. O tempo e a interação entre temperatura e tempo (1 e 2), em seus maiores níveis (+1) 50 °C e 72 horas, respectivamente, contribuem de forma positiva, onde possibilitam maior adsorção. Porém, foi constatada posteriormente a ocorrência da degradação da OLZ, em função do tempo, porém pouco verificada em menor intervalo de tempo tabela 05, mas quando está em seu maior tempo há uma maior percentual de degradação.

Tabela 05 - Percentual de OLZ degrada em função do tempo a 50 °C

<b>Tempo</b>	<b>% de OLZ degradada</b>
<b>zero</b>	0
<b>24 h</b>	0,52
<b>48h</b>	1,02
<b>72 h</b>	3,89

Fonte: Autoria própria

Contudo a associação alta temperatura e maior tempo promoveram um distúrbio no modelo, pelo fato da verificação do teor ser pelo método de UV-Vis de forma indireta, fazendo com que os maiores valores de adsorção não estejam relacionados à maior taxa de adsorção, e sim o resultado da adsorção e o somatório do percentual de OLZ degradado. Na tabela 06 apresenta os resultados para análise de ANOVA, referente ao planejamento.

Tabela 06 - Tabela de ANOVA

<b>Fatores</b>	<b>Soma Quadrática</b>	<b>Graus de liberdade</b>	<b>Média Quadrática</b>
Temperatura	154,49	1	154,49
Tempo	9834,17	1	9834,17
Proporção (MMT:OLZ)	13961,57	1	13961,57
Interação 12	13287,91	1	13287,91
Interação 13	1005,11	1	1005,11
Interação 23	1115,17	1	1115,17
Falta de ajuste	27321,92	2	13660,96

Erro puro	388,31	18	21,57
Soma quadrática total	6706,65	26	
% de variação explicada:	58,68		
% máxima de var. explicada:	99,42		

Fonte: Autoria própria

Apesar da variação máxima explicada ser de 99,42 % devido ao baixo valor do erro puro, o modelo possui um alto valor em relacionado a falta de ajuste. Utilizando o teste F para a razão  $MQ_{faj} / MQ_{ep} = 633,25$  valor 178 vezes maior que o encontrado para  $F_{2,18} = 3,55$ . A falta de ajuste do modelo, provavelmente, está relacionada à degradação. Com isto, o planejamento deveria ser desenvolvido na região segura, onde a degradação não interferisse no experimento, fazendo com que os fatores utilizados fossem mais bem avaliados.

### 5.1.3 Solubilidade da OLZ em diferentes faixas de pH A 37 °C

A solubilidade da OLZ foi determinada em condição saturada, ou seja, excesso de fármaco foi utilizado com a finalidade de saber a capacidade máxima de solubilidade em cada faixa de pH. Para não ter interferência do solvente durante a leitura pela técnica de espectrofotometria no ultravioleta foi realizado curvas de calibração nos mesmos meios cujo teste de solubilidade foi realizado.

Os valores de solubilidade da OLZ encontra-se na tabela 07, em pH 1,2 mostrou a maior solubilidade atingindo a concentração de 22.106,25 µg/ml. Nos tampões de pH 6,8 e 7,4 a solubilidade foram respectivamente: 163,239 µg /ml e 67,3103 µg /ml. Conforme o resultado a OLZ apresenta maior facilidade solubilização em meios ácidos, o que já é relatado na literatura, e o seu comportamento apresentou uma diminuição em sua solubilidade com o aumento do pH, levando a inferir um comportamento pH dependente (EVERALDO et al., 2010). Dessa forma o ensaio de solubilidade nos dá informações importantes para ensaios subsequentes, dentre os quais podemos destacar os ensaios de liberação e dissolução, uma vez que os parâmetros de solubilidade já foram previamente determinados (TRASI et al., 2017).

Tabela 07 - Determinação da solubilidade da OLZ em diferentes pH a 37 ° C por 24 horas

pH	Solubilidade µg/ml	Desvio padrão	Coefficiente de Variação %
----	--------------------	---------------	----------------------------

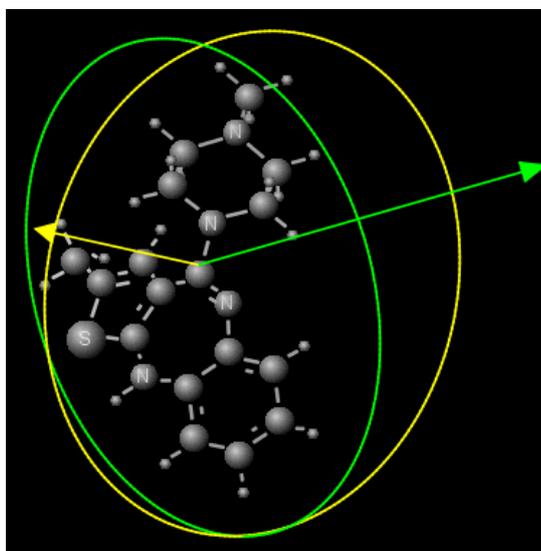
1,2	22.106,25	0,0107	1,919 %
6,8	163,239	0,0316	6,017 %
7,4	67,310	0,0052	2,681 %

Fonte: Autoria própria

### 5.1.4 Adsorção de OLZ em MMT

A adsorção de fármacos em MMT é um processo dependente de tamanho e carga da molécula ativa, dessa forma conhecer tais propriedades são inerentes aos estudos envolvendo as bentonitas e fármacos. Considerando que o tamanho da OLZ calculado pelo software MarvinSketch foi de 0,72 nm de comprimento perpendicular para sua maior extensão e à sua área de seção transversal mínima foi de 1,25 nm (figura 10) sendo esta a dimensão mais longa da molécula. No entanto, o comprimento da molécula OLZ perpendicular à sua área máxima de seção transversal é 0,49 nm, o que permite sua entrada entre as lamelas da MMT, a qual apresenta no estado seco um espaçamento entre 0,98 nm e 1,2 nm e ultrapassar 1,6 nm quando intumescida, reforçando os resultados obtidos por DRX figura 17, onde é possível verificar o deslocamento no pico característico da MMT no ângulo de 7 graus para ângulos menores tanto para MMT INT + OLZ, quanto para MMT N INT + OLZ (OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017).

Figura 10 - Tamanho da OLZ em sua vista perpendicular em sua maior e menor extensão



Fonte - Marvin Sketch

Apesar dos numerosos trabalhos sobre sistemas envolvendo argilas, apenas alguns deles se dedicam às propriedades mecânicas da MMT, esse tipo de estudo também deve ser realizado de forma detalhada para argila hidratada. Até o momento, são reduzidos o número de estudos experimentais e até mesmo teóricos relacionado a esse tema, um estudo realizado por ZHENG e ZAOUI (2018) teve a finalidade de avaliar tais propriedades com o objetivo de obter informações mecânicas da MMT hidratada.

O processo de intumescimento se mostrou eficiente na intercalação e (ou) adsorção, conforme os resultados da análise elementar na tabela 08, onde se verifica uma quantidade de massa de OLZ maior na MMT intumescida quando comparada com a não intumescida. Essa diferença está relacionada ao espaçamento lamelar que ocorre na MMT quando em contato com água, esse distanciamento que pode chegar até 109,48% (ZHENG; ZAOUI, 2018), o que favorece intercalação de OLZ. Em termos de eficiência ao comparar os valores percentuais de OLZ intercalada observa-se 18,83 % maior na MMT INT em relação à MMT N INT, valor que pode obtido utilizando os valores da tabela 08.

Tabela 08 - Análise elementar dos sistemas

<b>Sistemas</b>	<b>Peso em mg</b>	<b>Carbono</b>	<b>Hidrogênio</b>	<b>Nitrogênio</b>	<b>Enxofre</b>	<b>[ ] OLZ no sistema mg/g</b>
<b>MMT N INT. + OLZ</b>	2,490	7,27%	1,08%	2,12%	1,0%	117,91
<b>MMT INT. + OLZ</b>	2,880	9,06%	1,47%	2,61%	0,61%	145,27

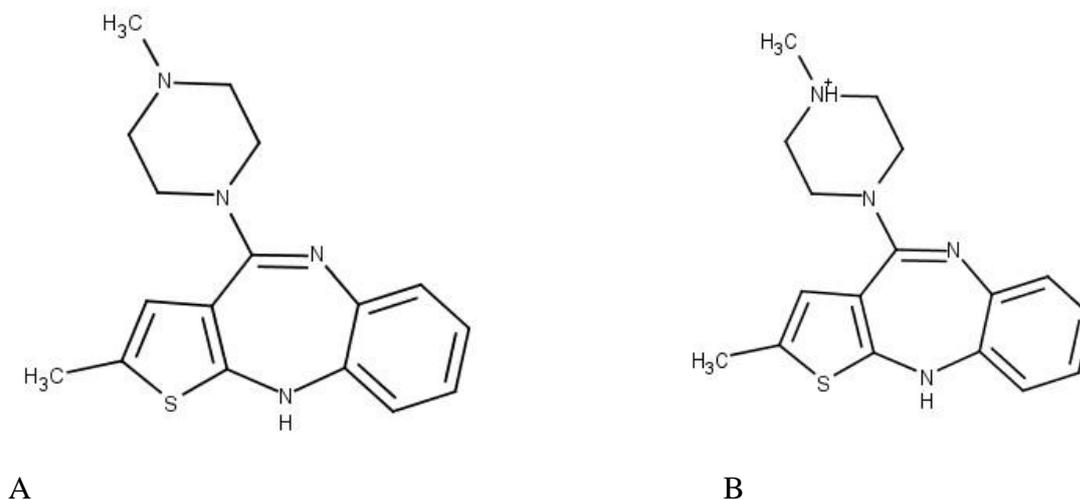
Fonte: Autoria própria

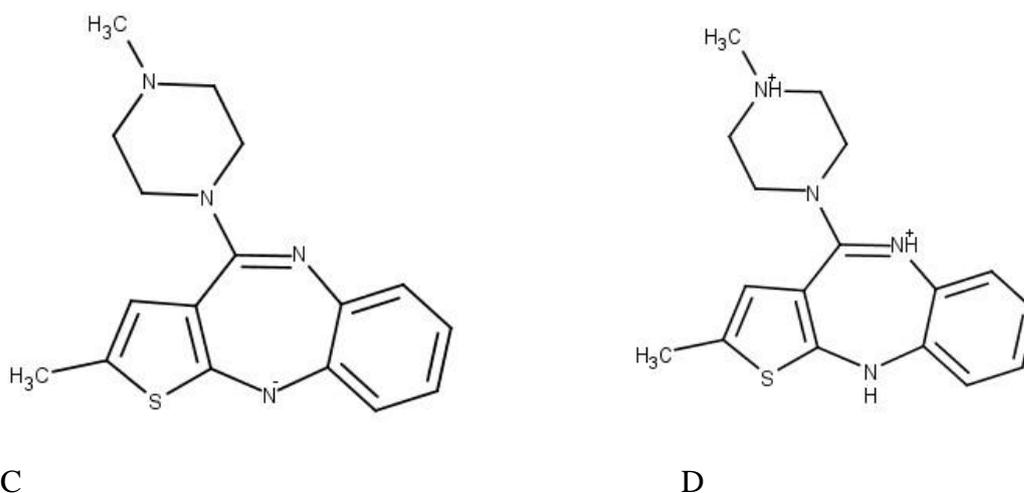
Outro fator de extrema importância quando se trabalha com argilominerais são as cargas da MMT, que é determinada pela organização de sua estrutura, a qual consiste em uma folha octaédrica intercalada entre duas folhas de sílica apresentando suas superfícies com cargas negativas, decorrente do processo de substituição isomórfico do alumínio pelo magnésio. Dessa forma, a escolha do fármaco deve apresentar carga positiva em sua estrutura numa faixa de pH considerada favorável para MMT, tendo em vista que esse argilomineral em meio ácido apresenta um certo grau de lixiviação, podendo comprometer sua organização estrutural e, conseqüentemente, diminuindo sua eficiência para o carregamento de fármacos (PENG; MIN; LIU, 2017; TONG et al., 2014; ZHU et al., 2016).

Utilizando o software Marvin Sketch é possível constatar a ocorrência das quatro isoformas da OLZ, uma neutra, uma negativa e duas com cargas positivas, a isoforma 4 com duas cargas positivas presente com aproximadamente 100% em condições ácidas fortes e a isoformas 2 (figura 11) com apenas uma carga positiva, sendo seu maior percentual em pH 5,6 com 95,32%.

Tomando como referencia os valores de pH onde a OLZ encontra-se protonada, a escolha da isoforma 2 foi a melhor para atender as condições de pH adequando para MMT, cujo seu melhor valor para uso encontra-se entre 6 e 8 (TOMBÁ CZ; SZEKERES, 2004). O pH 5,6 representa uma variação mínima e não há risco quanto ao uso dessa faixa, no entanto em condições acidas abaixo de 5 há o comprometimento da integridade estrutural da MMT devido ao fenômeno da lixiviação, dessa forma a corroborar com tais dados (OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017) utilizando OLZ e MMT em pH de 2,5, obtiveram valores de adsorção inferiores em relação ao pH 5,6 mostrando que as condições de pH tem grande influência durante o fenômeno de adsorção e intercalação.

Figura 11 - Formas isomorficas da OLZ





A) Isoforma neutra, B) Isoforma com um carga positiva, C) Isoforma com carga negativa e D) Isoforma com duas cargas positivas.

Fonte: Marvin Sketch

## 5.2 PARTE II - CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS

### 5.2.1 Espectroscopia na região do infravermelho

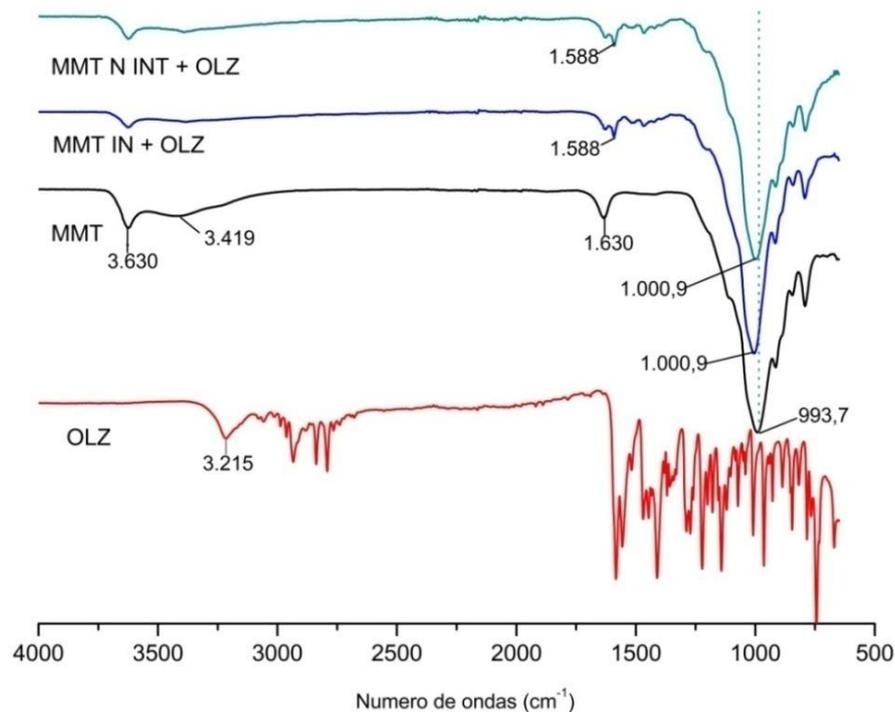
No espectro de infravermelho da OLZ (figura 12) podemos verificar na região de 3100-3400  $\text{cm}^{-1}$  bandas correspondente ao grupo amina presente nos anéis (GONÇALVES et al., 2017). Na região de baixo número de onda entre 1600 e 1500  $\text{cm}^{-1}$  bandas associadas às deformações de CH e NH pode ser visualizada, as quais estão relacionadas a C=C pertencentes aos anéis benzeno e tiofeno e C-N do anel diazepínico. O fármaco também apresenta vibrações em outras regiões bem definidas, 1044, 1560 e 759  $\text{cm}^{-1}$  correspondendo ao modo de vibração -OH, C-N e C-S, respectivamente. Na região de 1500-1300  $\text{cm}^{-1}$  encontra-se principalmente deformações dos grupos metila e -CH, no entanto, devido à sobreposição de banda não é possível realizar atribuições precisas. Abaixo de 1100  $\text{cm}^{-1}$ , as bandas correspondentes são menos sobrepostas, em 1009  $\text{cm}^{-1}$  evidenciam-se as deformações do grupo piperazinil, acopladas ao metil ou porções azequina e tiofeno em 965  $\text{cm}^{-1}$ . Já em 745  $\text{cm}^{-1}$  ocorre uma deformação plana das ligações CH decorrente da respiração do anel benzeno (AYALA et al., 2006).

Os espectros de IV da MMT (figura 12) apresenta bandas características de -OH estruturais na região de 3630  $\text{cm}^{-1}$  e a banda em 3419  $\text{cm}^{-1}$  pode ser atribuída às vibrações de alongamento simétricas e assimétricas da  $\text{H}_2\text{O}$  ligada. A maior intensidade dos picos

característicos de alongamento de Si-O em  $993,7\text{ cm}^{-1}$  indicando um material com boa pureza (BEKAROGLU; NURILI; ISÇI, 2018). Ao se observar os espectros dos sistemas contendo OLZ, a comparação entre eles é indiferente, ou seja, o processo de intumescimento não influencia no tipo de interação entre o fármaco e o argilomineral.

Os espectros de IV mostram pequenas alterações quando a OLZ se encontra presente no sistema, notando-se um sutil deslocamento na banda de Si-O de  $993,7\text{ cm}^{-1}$  na MMT para  $1000,9\text{ cm}^{-1}$  nos sistemas MMT INT + OLZ e MMT N INT + OLZ. Outras alterações para corroborar a interação fármaco argilomineral se encontra na região de  $1588\text{ cm}^{-1}$  evidenciando a presença de grupamento amins da OLZ, mesmo estando em baixa intensidade já é suficiente para confirmar sua presença, uma vez que a intensidade das bandas de nitrogênio diminui quando com ligações de hidrogênio consideradas fortes. As bandas de -OH na região de  $3.419\text{ cm}^{-1}$  presente na MMT não são observadas nos sistemas, o que é indicativo de interações de hidrogênio entre a OLZ e a MMT (BEKAROGLU; NURILI; ISCI, 2018; OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017).

Figura 12 - Espectro de IV da OLZ, MMT, MMT NT + OLZ e MMT N INT + OLZ

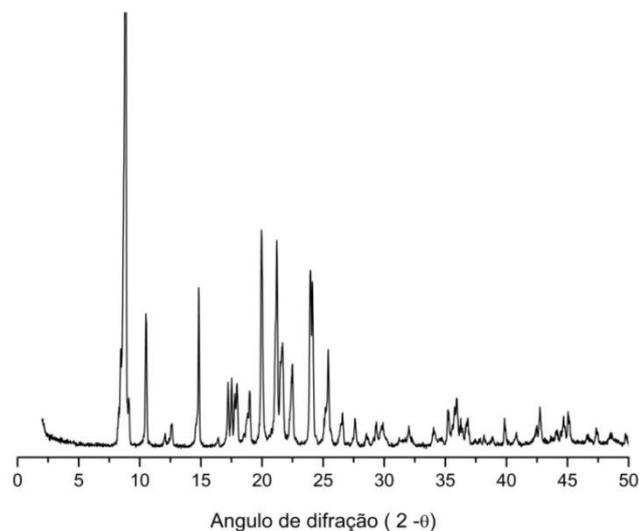


Fonte: Autoria própria

### 5.2.2 Difratometria de raio - X

A OLZ pode se encontrada nas formas anidras e hidratada, as quais produzem padrões de difração de raios X únicos. Diferentes formas cristalinas podem ser observadas para OLZ, considerando que a mesma apresenta mais de 25 formas cristalinas, sendo sete as mais utilizadas com finalidade farmacêutica. Dessa maneira, a isoforma utilizada nos experimentos são compatíveis com os padrões de DRX da forma cristalina II, no entanto, sempre ocorre a contaminação por outra isoformas, na figura 13 evidencia que a maior parte do padrão de DRX é correspondente a isoforma II, mas há picos característicos da isoforma III, processo que é considerado normal, tendo em vista que, durante o processo de obtenção pode ocorrer a formação de outras isoformas, mesmo seguindo a metodologia específica de obtenção (REUTZEL-EDENS et al., 2003).

Figura 13 - Difração de raio-X da OLZ



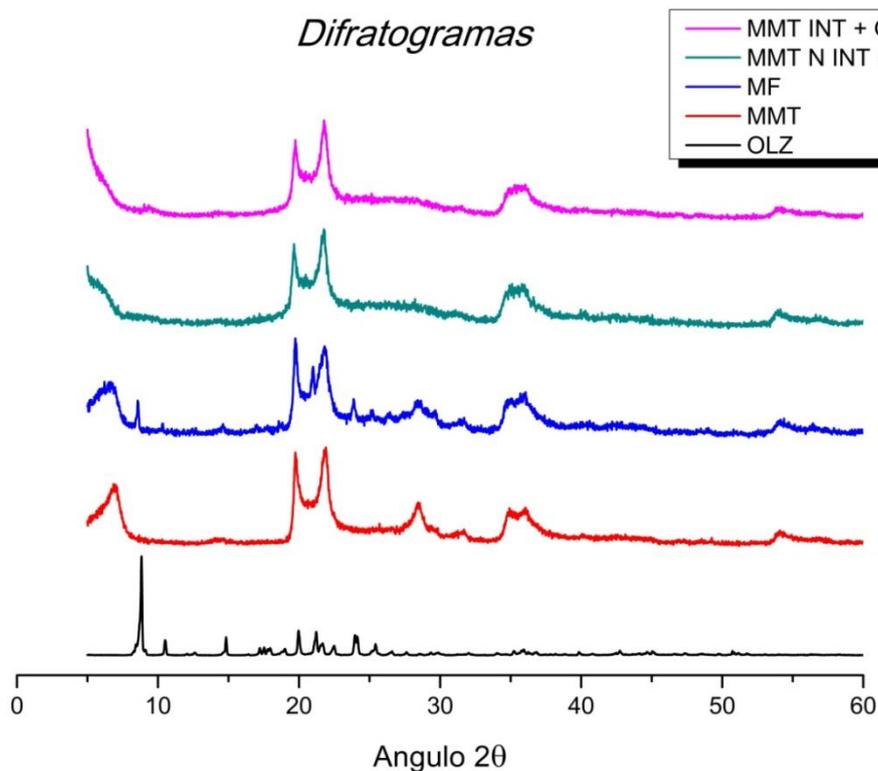
Fonte: Autoria própria

A figura 13 mostra os difratogramas da OLZ e dos sistemas obtidos, onde é possível verificar o perfil cristalino da OLZ com picos característicos com maiores intensidade, sendo os maiores picos nos ângulos de 7,5, 10, 17,5, 20°, além de vários picos secundários, na varredura de 2 teta, mostrando o comportamento cristalino de OLZ conforme é relatado por Gonçalves et al., (2017). O perfil do DRX da MMT é bem característico (figura 17), com picos bem evidentes no plano  $d_{001}$  no ângulo de 7°, 19,7° e 22° também é evidenciado picos de

menores intensidades em  $28,5^\circ$  são encontrados na literatura (PAROLO et al., 2008; REBITSKI et al., 2018).

Na figura 14 o difratograma da mistura física (MF) deixa claro a ocorrência dos dois materiais com picos bem definidos tanto da MMT, quanto da OLZ. Isso indica que apenas uma mistura física entre os materiais não é suficiente para promover uma alteração no padrão cristalino da OLZ, ou seja, não é possível que o fármaco atinja o estado amorfo.

Figura 14 - Difratogramas obtidos por difração de raio-X da OLZ, MMT, MF, MMT N INT + OLZ e MMT INT + OLZ



Fonte: Autoria própria

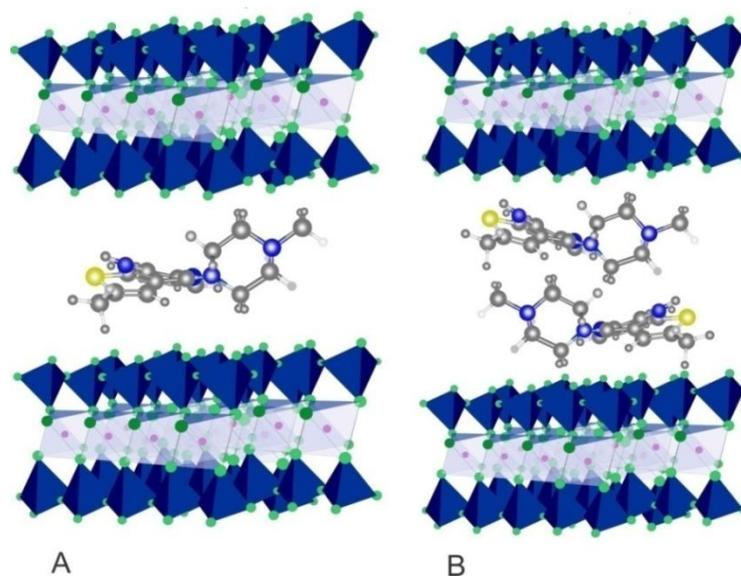
Ao analisar os difratogramas dos sistemas com a MMT não intumescida e intumescida, verificam-se alterações na organização do plano cristalino da MMT e o padrão cristalino da OLZ desaparece, sugerindo uma desorganização do seu estado organizacional. O DRX da MMT N INT + OLZ onde o argilomineral foi adicionado à solução de OLZ e mantida em contato por um período de 24h observa-se um deslocamento no pico de  $7^\circ$  para ângulo inferior, tal deslocamento é sugestivo do processo de intercalação da OLZ no espaço

interlamelar da MMT, como o difratograma inicia a partir de 5° (cinco graus) não é possível constatar o evento completo relacionado ao processo de intercalação.

O processo de intumescimento mostra um comportamento diferente em relação ao processo cujo argilomineral foi utilizado sem intumescer. Deve-se destacar que o sistema MMT INT + OLZ tem 18,83 % a mais de fármaco em relação a MMT N INT + OLZ, assim o difratograma também reflete essa diferença, isso é constatado devido o deslocamento no plano  $d_{001}$  no ângulo de 7 graus ser ainda maior em comparação com o difratograma da MMT N INT + OLZ. Em relação ao estado da OLZ em ambos os sistemas, há a amorfização do fármaco, uma vez que picos relacionados à estrutura cristalina da OLZ não foram observados.

A figura 15 exemplifica duas situações onde a quantidade de OLZ poderia estar em maior quantidade (figura 15 B) o que pode ocorrer na MMT INT + OLZ, uma vez que o DRX sugere um deslocamento maior, portanto a OLZ poderia estar organizada em uma dupla camada. Enquanto na (figura 18 A) teríamos uma menor quantidade de OLZ em MMT sendo mais representativo da MMT N INT + OLZ. Os resultados de AE mostrando a diferença na quantidade de OLZ nos dois sistemas, a análise de PZ com menor carga superficial para MMT INT + OLZ e DRX evidenciando um maior deslocamento pode justificar a figura 18. No entanto uma análise de DRX mais detalhas com varredura a partir de 2 graus seria possível obter com maiores detalhes os deslocamentos que estão ocorrendo.

Figura 15 - Intercalação de OLZ em MMT em mono e dupla camada



Fonte: Autoria própria

### 5.2.3 Análise de potencial zeta

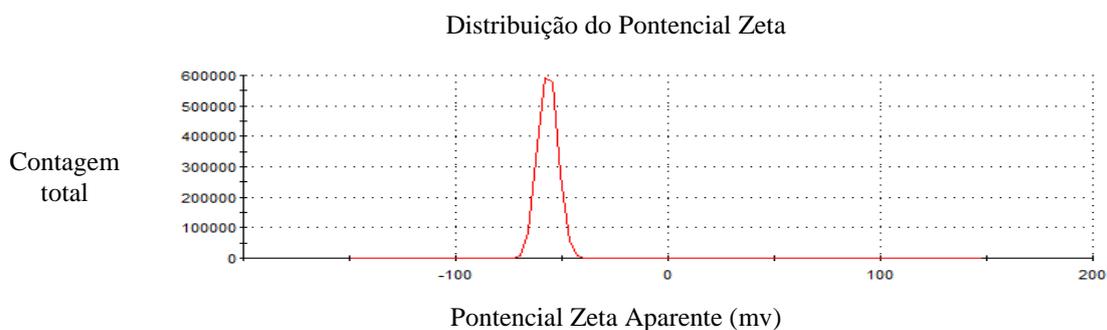
As características de carga superficial foram facilmente determinadas pela técnica de PZ, onde foi verificado o comportamento do material em termos de cargas positivas ou negativas. No caso da MMT, devido a substituição isomórfica do  $\text{Al}^{3+}$  por  $\text{Mg}^{2+}$ , a carga superficial assume característica negativa. Essa propriedade permite às moléculas com carga oposta serem adsorvidas ou intercaladas, como no caso da OLZ (LEROY et al., 2015).

As análises de PZ indicam a interação entre a OLZ com MMT. Ao observar o gráfico de PZ da MMT em água com pH ajustado para 6,8 (figura 16) nota-se uma característica negativa com  $-56,6$  mV, o que é ideal no processo adsorptivo. Com o intuito de avaliar a influência do processo de intumescimento na intercalação da OLZ em MMT analisou-se a intercalação na MMT não intumescida (figura 17) onde o PZ foi de  $-32,9$  mV evidenciando um distanciamento entre as lamelas da MMT. No entanto ao comparar esses dados com da (figura 18) correspondente a MMT INT, houve uma redução ainda maior no valor do PZ para  $-17,7$  mV, sugerindo-se que moléculas de OLZ estejam intercaladas em maior quantidade no interior das lamelas, resultado esta coerente com o DRX, onde a MMT INT + OLZ teve um maior deslocamento do pico. As duas técnicas confirmam que o processo de intumescimento promove uma melhor intercalação da OLZ na MMT. As análises de PZ estão condizentes com os achados de (NASSER et al., 2016).

Figura 16 - Potencial zeta da MMT em  $\text{H}_2\text{O}$

	Média (mV)	Área (%)	Desvio Padrão (mV)
Potencial Zeta (mV): -56,6	Pico 1: -56,6	1000	4,49
Desvio Zeta (mV): 4,37	Pico 2: 0,00	0,0	0,0
Condutividade (md/cm): 0,0864	Pico 3: 0,00	0,0	0,0

Qualidade do resultado: **Good**

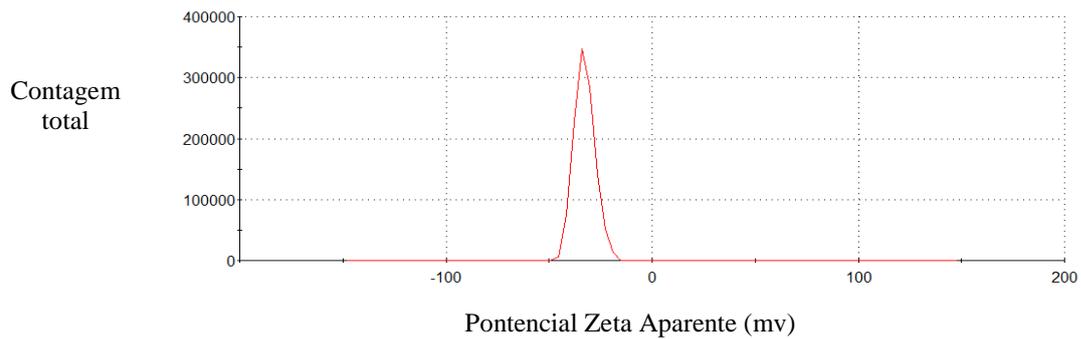


Fonte: Zetasizer Nano ZS

Figura 17 - Potencial zeta da MMT N INT + OLZ

	Média (mV)	Área (%)	Desvio Padrão (mV)
Potencial Zeta (mV): -32,9	Pico 1: -32,9	1000	5,01
Desvio Zeta (mV): 4,23	Pico 2: 0,00	0,0	0,0
Condutividade (md/cm): 0,0278	Pico 3: 0,00	0,0	0,0
Qualidade do resultado: <b>Good</b>			

Distribuição do Pontencial Zeta

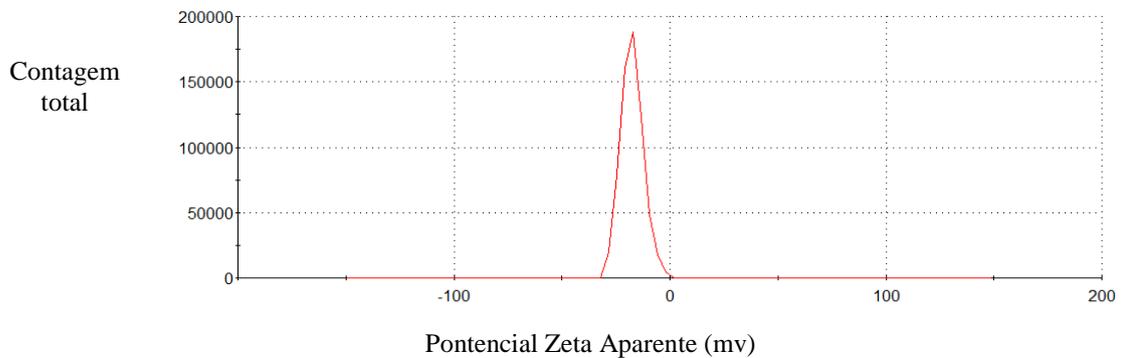


Fonte: Zetasizer Nano ZS

Figura 18 - Potencial zeta da MMT INT + OLZ

	Média (mV)	Área (%)	Desvio Padrão (mV)
Potencial Zeta (mV): -17,7	Pico 1: -17,7	1000	5,14
Desvio Zeta (mV): 5,80	Pico 2: 0,00	0,0	0,0
Condutividade (md/cm): 0,0565	Pico 3: 0,00	0,0	0,0
Qualidade do resultado: <b>Good</b>			

Distribuição do Pontencial Zeta



Fonte: Zetasizer Nano ZS

### 5.2.4 Efeito do pH na liberação da OLZ intercalada em MMT

Do ponto de vista químico, a liberação de drogas adsorvida em MMT submetida a diferentes faixas de pH pode apresentar diferentes fenômenos físico-químicos, a começar pela variação da carga superficial da MMT, que em meio ácido apresenta cargas positivas em suas bordas, tanto em decorrência a lixiviação, quanto da protonação das hidroxilas superficiais. De acordo com Tong et al., (2014) quando a MMT é exposta a meio ácido ocorre o aumento da acidez superficial, devido à quantidade superficial dos grupos  $\text{Si} \backslash \text{OH}^{2+}$ , apresentando adsorção melhorada para espécies negativas.

Dessa forma as propriedades anisotrópicas podem influenciar o processo de adsorção e liberação de drogas na MMT. Moléculas ativas contendo grupamentos com capacidade de serem protonados em função do pH, pode apresentar uma liberação com perfil diferente do que normalmente ocorre, uma vez que, a ocorrência de interação entre a droga e a superfície da MMT ocorre por diferença de carga. Como a OLZ apresenta quatro isoformas com diferentes valores de carga em função do pH, o comportamento em relação a sua liberação pode ser influenciado pelas cargas presente, tanto na superfície da MMT quanto na estrutura do fármaco.

Utilizando o programa Marvin Sketch, confirma-se a ocorrência das quatro isoformas da OLZ (figura 11), seus respectivos percentuais estão descritos na tabela 09. Em pH 1,2 observa-se 99,85% sendo da isoforma 4, ou seja, quando a molécula apresenta dois nitrogênios protonados, nesta condição a ocorrência de repulsão entre a OLZ e a MMT é mais acentuada, um vez que, em meio ácido o fenômeno de lixiviação começa a ocorrer no argilomineral e a superfície começa a adquirir cargas positivas acentuando a repulsão das moléculas em sua superfície (JAYRAJSINH et al., 2017).

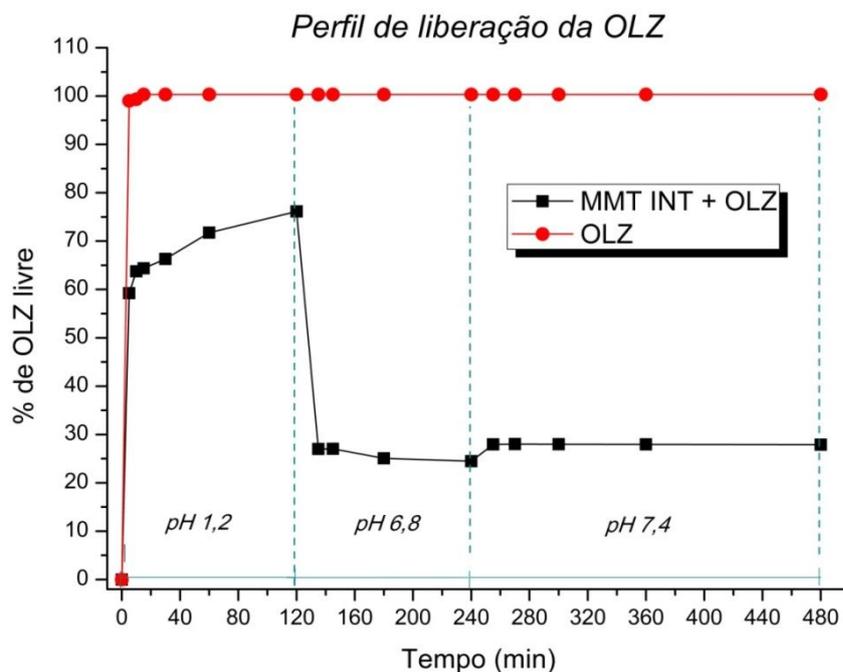
Tabela 09 - Percentuais das isoformas da OLZ em função do pH

pH	Valor percentual de cada isoforma			
	Isoforma 1	Isoforma 2	Isoforma 3	Isoforma 4
1,2	0,00 %	0,15 %	0,00 %	99,85 %
6,8	26,50 %	73,34 %	0,00 %	0,12 %
7,4	58,96 %	41,00 %	0,00 %	0,02 %

Fonte: Marvin Sketch

Na figura 19, observa-se o perfil de liberação da OLZ e do sistema MMT INT + OLZ em diferentes valores de pH. A OLZ apresenta uma solubilização rápida, nos primeiros 15 min., onde 100 % já estava livre. Enquanto isso, o sistema contendo a mesma quantidade de OLZ apresentou um pico bastante elevado em pH 1,2, onde, nos primeiros 5 minutos, 59,2% de OLZ havia sido liberado seguido de posterior controle na liberação, finalizando a etapa ácida no tempo de 120 min., com 76,15 % de OLZ livre. A partir da mudança do pH de 1,2 para 6,8, um comportamento diferente foi observado, com posterior queda da OLZ livre para 27 % nos primeiros 10 min., depois da viragem do pH, e atinge os 240 min. com 24,5 % de OLZ solúvel. Em pH 7,4, a OLZ do sistema também apresentou uma baixa quantidade no meio de liberação com 28% nos 10 primeiros min. e finalizou com 27,88% de OLZ disponível no tempo final de 480 min.

Figura 19 - perfil de liberação da OLZ livre em e no sistema MMT INT + OLZ em diferentes valores de pH.



Fonte: Autoria própria

A liberação foi realizada obedecendo às condições Sink, na qual a concentração do fármaco a ser liberado deve estar entre 5 e 10 vezes abaixo do valor de concentração de saturação do fármaco no meio de liberação e a 37 °C (MURDANDE; SHAH; DAVE, 2015). Para garantir que a liberação estivesse atendendo as condições sink, foi realizado um ensaio

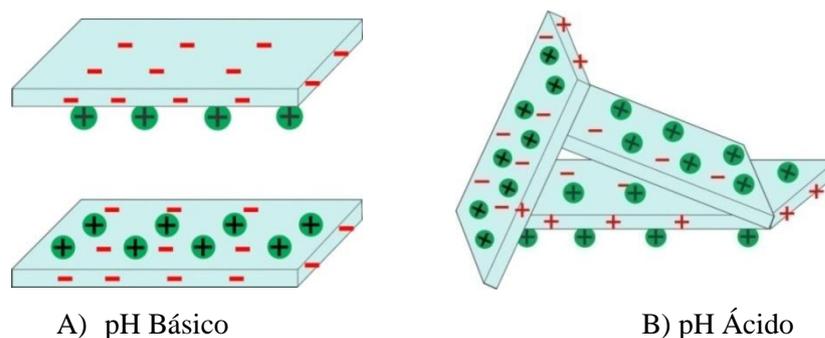
de solubilidade nos diferentes valores de pH a 37 ° C durante 24 horas, o resultado encontra-se na tabela 07.

Na realização do teste de liberação foi utilizado 1,2 mg de OLZ livre e 9,47 mg do sistema MMT INT + OLZ no qual continha 1,2 mg de OLZ, utilizando 50 ml de meio. Dessa maneira a concentração máxima de OLZ é 24ug/ml, valor este que se encontra dentro das condições sink segundo os resultados de solubilidade. Tendo em vista que, as condições sink foram estabelecidas a queda no percentual de OLZ de 76,15% em pH 1,2 para 27 % no momento da virada do pH para 6,8 não esta ocorrendo devido a recristalização do fármaco, até porque a OLZ livre permaneceu com seu valor constante.

A justificativa para o fenômeno que pode estar ocorrendo consiste na interação eletrostática entre OLZ e MMT em pH acima de 6,5 uma vez os materiais apresentam cargas opostas neste pH. Quando o pH é 6,8 a isoforma prevalente da OLZ é a dois com 73,34 %, essa isoforma contém apenas uma carga positiva, a qual apresenta elevada afinidade pela MMT segundo Oliveira; Alcântara; Pergher (2017). Associado a isso, em pH 6,8 as cargas de superfície da MMT estão todas negativas, além disso há uma melhor dispersão das partículas, características que favorecem a adsorção em multicamadas da OLZ na MMT.

Durante as duas primeiras horas de liberação em meio ácido a OLZ presente no sistema atingiu apenas 76,15 %, mesmo tendo uma solubilidade de 2.106,25 µg/ml valor bastante elevado, além de está com duas cargas positivas em sua estrutura podendo auxiliar sua liberação, mesmo assim o 100% não foi alcançado. A possível justificativa consiste na lixiviação do alumínio da folha octaédrica da MMT, o que leva a uma perda estrutural na organização, podendo quebrar parcialmente ou integralmente as camadas, levando ao que chamamos de estruturas em T, como pode ser vista na figura 20, e a OLZ pode se organizar de forma diferente entre as lamelas e não ser liberada (PENG; MIN; LIU, 2017).

Figura 20 - Organização da MMT em meios ácidos e básicos

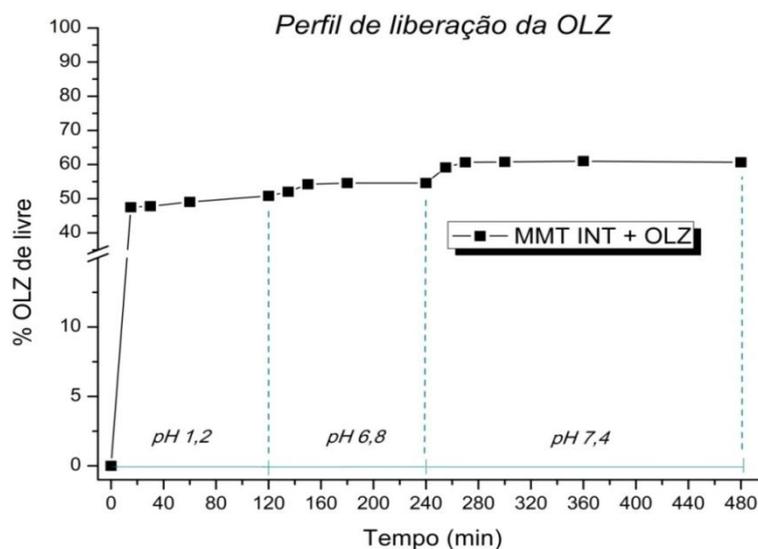


Fonte - adaptado de Peng, et al (2017).

Uma nova liberação foi realizada interrompendo a liberação trinta minutos depois da virada de pH para 6,8, o material obtido por centrifugação foi preparado e novamente liberado numa segunda etapa, as condições sink foram asseguradas e o resultado encontra-se na figura 21. Na segunda etapa a quantidade de OLZ utilizada foi 0,173 mg de OLZ presente em 5 mg de sistema, a qual apresentou uma liberação de 47,49% nos primeiros 10 min. da etapa ácida e finalizou essa etapa com 50,82% de OLZ livre. Um comportamento diferente ocorreu em relação à primeira liberação, quando o pH foi alterado para 6,8, não foi observado a redução da OLZ livre, e sim um aumento de sua liberação, com 120 min. em pH 6,8 o total de OLZ livre foi 54,58% e em pH 7,4 nos primeiros 15 min. havia liberado 59,17% e finalizou com 60,68% de OLZ livre.

O fato do material obtido para realizar a segunda etapa da liberação não ter sido caracterizado impossibilita a corroboração de algumas hipóteses para os fenômenos que possam estar ocorrendo, no entanto, é possível realizar algumas afirmações com base na literatura. A etapa ácida ao qual o sistema é submetido pode ocorrer o processo de ativação ácida da MMT, ou seja, suas propriedades adsorptivas são melhoradas (TONG et al., 2014). Dessa forma, há o aumento dos sítios de interação da MMT com a OLZ e essa interação passa a correr quando a OLZ fica com carga positiva em pH 6,8, associado a isso também pode ocorrer alterações estruturais no argilomineral e quando muda o pH de 1,2 para 6,8 pode haver uma melhor organização entre MMT e OLZ o que justificaria o retardo na liberação nas faixas de pH 6,4 e 7,4 (PENG, et al 2017).

Figura 21 - Perfil de liberação da segunda etapa de MMT INT + OLZ



Fonte - Autoria própria

## 6 CONCLUSÃO

O processo de intumescimento da MMT se mostrou favorável na intercalação da olanzapina, apresentando 18,83 % a mais em relação a não intumescida, sendo confirmada por técnicas analíticas de elevada precisão. As propriedades anisotrópicas da MMT em relação ao pH apresentam influência tanto na intercalação quanto na liberação da OLZ. O ensaio de liberação nas condições sink mostra um efeito de explosão na primeira etapa seguido de adsorção quando altera o pH, na segunda etapa há um maior controle na liberação da OLZ, ou seja, uma ativação ácida do material na primeira etapa pode contribuir para melhorar a interação MMT:OLZ.

### 6.1 PERSPECTIVAS

Para compreender melhor o fenômeno que pode estar correndo no sistema MMT INT + OLZ durante as duas etapas da liberação se faz necessário realizar caracterizar o material por AE, DRX e IV com a finalidade determinar o percentual exato de OLZ presente e confirmar a organização estrutural do sistema respectivamente.

## REFERÊNCIAS

AGUZZI, C. et al. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1–3, p. 22–36, 2007.

ALCÂNTARA, A. C. S. et al. Bionanocomposites based on alginate–zein/layered double hydroxide materials as drug delivery systems. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 42, p. 9495, 2010.

AMIDON, G. L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability Pharmaceutical Research. **An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, 1995.

ANDERSON, R. L. et al. Clay swelling - A challenge in the oilfield. **Earth-Science Reviews**, v. 98, n. 3–4, p. 201–216, 2010.

ANIRUDHAN, T. S.; GOPAL, S. S.; SANDEEP, S. Synthesis and characterization of montmorillonite/N-(carboxyacetyl) chitosan coated magnetic particle nanocomposites for controlled delivery of paracetamol. **Applied Clay Science**, v. 88–89, p. 151–158, 2014.

AYALA, A. P. et al. Solid state characterization of olanzapine polymorphs using vibrational spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 326, n. 1–2, p. 69–79, 2006.

BÁRBARA LUIZARANGEL, A. D. Aspectos genéticos da esquizofrenia revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**, v. 16, n. 3, p. 27–31, 2013.

BEDOR, N. C. T. C. Olanzapina: Uma avaliação da bioequivalência de comprimidos 10mg e estudo pré-clínico com desenvolvimento de sondas de microdiálise cerebral. 2016.

BEKAROĞLU, M. G.; NURILI, F.; İŞÇI, S. Montmorillonite as imaging and drug delivery agent for cancer therapy. **Applied Clay Science**, v. 162, n. May, p. 469–477, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2017: Rename 2017**. ed. Brasília, 2017, pg 53.

CASTELA-PAPIN, N. et al. Drug interactions with diosmectite : a study using the artificial stomach – duodenum model. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 182, p. 111–119, 1999.

CHIU, C. W. et al. Intercalation strategies in clay/polymer hybrids. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 3, p. 443–485, 2014.

CHOO, K. Y.; BAI, K. Effects of bentonite concentration and solution pH on the rheological properties and long-term stabilities of bentonite suspensions. **Applied Clay Science**, v. 108, p. 182–190, 2015.

CRUZ, N. et al. Interactions of clay minerals in copper – gold flotation : Part 1 – Rheological properties of clay mineral suspensions in the presence of flotation reagents. **Minerals Engineering**, v. 50–51, p. 30–37, 2013.

DEBURE, M. et al. Mineralogy and thermodynamic properties of magnesium phyllosilicates formed during the alteration of a simplified nuclear glass. **Journal of Nuclear Materials**, v. 475, p. 255–265, 2016.

DETKE, H. C. et al. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar i depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 217–224, 2015.

DLUGOGORSKI, B. Z.; BALUCAN, R. D. Dehydroxylation of serpentine minerals:

FARROKHPAY, S.; NDLOVU, B.; BRADSHAW, D. Behaviour of swelling clays versus non-swelling clays in flotation. **Minerals Engineering**, v. 96–97, p. 59–66, 2016.

FRAGA, C. A. M. et al. Discovery of novel heteroarylazole *N*-phenylpiperazine prototypes candidates to atypic antipsychotic drugs. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, 2010.

GONÇALVES, M. L. C. M. et al. Use of phyllosilicate clay mineral to increase solubility olanzapine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, n. 2, p. 1743–1750, 2017.

JAFARBEGLOU, M. et al. Clay nanocomposites as engineered drug delivery systems. **RSC Advances**, v. 6, n. 55, p. 50002–50016, 2016.

JAYRAJSINH, S. et al. Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 39, p. 200–209, 2017.

JOSHI, G. V. et al. Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 374, n. 1–2, p. 53–57, 2009.

JOSHI, G. V. et al. Montmorillonite intercalated with vitamin B1 as drug carrier. **Applied Clay Science**, v. 45, n. 4, p. 248–253, 2009.

KWON, K. D.; NEWTON, A. G. Structure and stability of pyrophyllite edge surfaces: Effect of temperature and water chemical potential. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 190, p. 100–114, 2016.

LAMB, E.; NASCIMENTO, J.; MOREIRA, T. Processos neurológicos envolvidos na esquizofrenia. **Revista Thêma et Scientia**, v. 5, n. 2, p. 29–37, 2015.

LEROY, P. et al. The electrophoretic mobility of montmorillonite. Zeta potential and surface conductivity effects. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 451, p. 21–39, 2015.

MARANO, S. et al. Development of micro-fibrous solid dispersions of poorly water-soluble drugs in sucrose using temperature-controlled centrifugal spinning. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 103, p. 84–94, 2016.

MARÍA GARCÍA-ANAYA; ROGELIO APIQUIAN; ANA FRESÁN. Los Antipsicóticos Atípicos : **Una Revisión**, v. 24, n. 5, p. 37–43, 2001.

MENDES, R. I. P.; DIAS-SOUZA, M. V. Aspectos Clínicos do Uso de Antipsicóticos Atípicos na Farmacoterapia do Transtorno Bipolar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences – JAPHAC**, v. 3.1, n. September, p. 41–48, 2016.

METZ, S. et al. Understanding the Swelling Behavior of Modified Nanoclay Filler Particles in Water and Ethanol. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 119, n. 22, p. 12625–12642, 2015.

MODICA DE MOHAC, L.; DE FÁTIMA PINA, M.; RAIMI-ABRAHAM, B. T. Solid microcrystalline dispersion films as a new strategy to improve the dissolution rate of poorly water soluble drugs: A case study using olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 508, n. 1–2, p. 42–50, 2016.

MURDANDE, S. B.; SHAH, D. A.; DAVE, R. H. Impact of Nanosizing on Solubility and Dissolution Rate of Poorly. **J Pharm Sci**, v.104, n 6, p. 2094-2102, 2015.

NASSER, M. S. et al. Intercalation of ionic liquids into bentonite: Swelling and rheological behaviors. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 507, p. 141–151, 2016.

NDLOVU, B. et al. The influence of phyllosilicate mineralogy on the rheology of mineral slurries. **Minerals Engineering**, v. 24, n. 12, p. 1314–1322, 2011.

NDLOVU, B. et al. A preliminary rheological classification of phyllosilicate group minerals. **Minerals Engineering**, v. 55, p. 383–389, 2014.

NDLOVU, B.; FARROKHPAY, S.; BRADSHAW, D. The effect of phyllosilicate minerals on mineral processing industry. **International Journal of Mineral Processing**, v. 125, p. 149–156, 2013.

NETO, A. G. DE A. A.; BRESSAN, R. A.; FILHO, G. B. Physiopathology of schizophrenia:

current aspects. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. supl.2, p. 198–203, 2007.

OLIVEIRA, A. S.; ALCÂNTARA, A. C. S.; PERGHER, S. B. C. Bionanocomposite systems based on montmorillonite and biopolymers for the controlled release of olanzapine. **Materials Science & Engineering C**, v. 75, p. 1250–1258, 2017.

OLIVEIRA, A. S.; ALCÂNTARA, A. C. S.; PERGHER, S. B. C. Bionanocomposite systems based on montmorillonite and biopolymers for the controlled release of olanzapine. **Materials Science and Engineering C**, v. 75, p. 1250–1258, 2017.

PAISANA, M. C. et al. Production and stabilization of olanzapine nanoparticles by rapid expansion of supercritical solutions (RESS). **Journal of Supercritical Fluids**, v. 109, p. 124–133, 2016.

PANDEY, S.; RAMONTJA, J. Natural Bentonite Clay and Its Composites for Dye Removal : **Current State and Future Potential**. v. 3, n. 2, p. 8–19, 2016.

PARK, J. H. et al. Application of montmorillonite in bentonite as a pharmaceutical excipient in drug delivery systems. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 46, n. 4, p. 363–375, 2016.

PARK, J. K. et al. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1–2, p. 198–204, 2008.

PAROLO, M. E. et al. Tetracycline adsorption on montmorillonite: pH and ionic strength effects. **Applied Clay Science**, v. 40, n. 1–4, p. 179–186, 2008.

PENG, C.; MIN, F.; LIU, L. Effect of pH on the adsorption of dodecylamine on montmorillonite: Insights from experiments and molecular dynamics simulations. **Applied Surface Science**, v. 425, p. 996–1005, 2017.

RAO, Q.; LENG, Y. Effect of Layer Charge on CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O Intercalations in Swelling Clays. **Langmuir**, v. 32, n. 44, p. 11366–11374, 2016.

RAPACZ-KMITA, A. et al. Characterisation, in vitro release study, and antibacterial activity of montmorillonite-gentamicin complex material. **Materials Science and Engineering C**, v. 70, p. 471–478, 2017.

REBITSKI, E. P. et al. Intercalation of metformin into montmorillonite. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 9, p. 3185–3192, 2018.

REUTZEL-EDENS, S. M. et al. Anhydrates and Hydrates of Olanzapine: Crystallization, Solid-State Characterization, and Structural Relationships. **Crystal Growth and Design**, v. 3, n. 6, p. 897–907, 2003.

- RODRIGUES, L. A. DE S. et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 642–651, 2013.
- ROOSZ, C. et al. Crystal structure of magnesium silicate hydrates (M-S-H): The relation with 2:1 Mg-Si phyllosilicates. **Cement and Concrete Research**, v. 73, p. 228–237, 2015.
- SHI, C. et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 215, n. 3, p. 505–513, 2014.
- SORENSEN, H. J. et al. Population impact of familial and environmental risk factors for schizophrenia: A nationwide study. **Schizophrenia Research**, v. 153, n. 1–3, p. 214–219, 2014.
- STARCHER, A. N. et al. Fe(II) sorption on pyrophyllite: Effect of structural Fe(III) (impurity) in pyrophyllite on nature of layered double hydroxide (LDH) secondary mineral formation. **Chemical Geology**, v. 439, p. 152–160, 2016.
- TANGARAJ, V. et al. Adsorption and photophysical properties of fluorescent dyes over montmorillonite and saponite modified by surfactant. **Chemosphere**, v. 184, p. 1355–1361, 2017.
- TAYLOR-LANGE, S. C. et al. Applied Clay Science Calcined kaolinite – bentonite clay blends as supplementary cementitious materials. **Applied Clay Science**, v. 108, p. 84–93, 2015.
- TOHEN, M. et al. Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5. **Journal of Affective Disorders**, v. 168, p. 136–141, 2014.
- TOMBÁ CZ, E.; SZEKERES, M. Colloidal behavior of aqueous montmorillonite suspensions: The specific role of pH in the presence of indifferent electrolytes. **Applied Clay Science**, v. 27, n. 1–2, p. 75–94, 2004.
- TONG, D. S. et al. Catalytic cracking of rosin over acid-activated montmorillonite catalysts. **Applied Clay Science**, v. 100, n. C, p. 123–128, 2014.
- TRASI, N. S. et al. Non-Sink Dissolution Behavior and Solubility Limit of Commercial Tacrolimus Amorphous Formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 264–272, 2017.
- VINICIUS, K.; ANDRADE, F. Perfil dos usuários incluídos no protocolo de esquizofrenia em um programa de medicamentos do componente especializado. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.35, n.2, p. 446-456, jun. 2011.

VISERAS, C. et al. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 3, p. 291–295, 2010.

XU, L. et al. Anisotropic surface chemistry properties and adsorption behavior of silicate mineral crystals. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 256, p. 340–351, 2018.

YALÇINKAYA, E. E.; GULER, Ç. Electrokinetic Properties of Acid-Activated Montmorillonite Dispersions. **Separation Science and Technology**, v. 45, n. 5, p. 635–642, 2010.

ZHENG, Y.; ZAOU, A. Mechanical behavior in hydrated Na-montmorillonite clay. **Physica A**, v. 505, p. 582–590, 2018.

ZHENG, Y.; ZAOU, A.; SHAHROUR, I. A theoretical study of swelling and shrinking of hydrated Wyoming montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 51, n. 1–2, p. 177–181, 2011.

ZHU, R. et al. Applied Clay Science Adsorbents based on montmorillonite for contaminant removal from water : A review. **Applied Clay Science**, v. 123, p. 239–258, 2016.

ZHU, R. et al. Adsorbents based on montmorillonite for contaminant removal from water: A review. **Applied Clay Science**, v. 123, p. 239–258, 2016.