



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES REGO BARROS

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA MATRIZ A BASE DE
FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO PARA VETORIZAÇÃO DE
FÁRMACOS**

Recife

2018

MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES REGO BARROS

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA MATRIZ A BASE DE
FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO PARA VETORIZAÇÃO DE
FÁRMACOS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Inovação Terapêutica da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de
Doutor em Inovação Terapêutica

Área de concentração: Farmácia

Orientador: Prof. Dr. José Lamartine Soares - Sobrinho

Recife

2018

Catálogo na fonte
Elaine C Barroso
(CRB4 1728)

Barros, Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves do Rego
Desenvolvimento tecnológico de uma matriz a base de filossilicato organofuncionalizado para vetorização de fármacos / Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves do Rego Barros – 2018.

124 f.: il., fig., tab.

Orientador: José Lamartine Soares-Sobrinho
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, 2018.
Inclui referências e anexos.

1. Liberação de fármacos 2. Argilominerais 3. Filossilicato I. Soares-Sobrinho, José Lamartine (orient.) II. Título.

615

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2019- 157

MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES REGO BARROS

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA MATRIZ A BASE DE
FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO PARA VETORIZAÇÃO DE
FÁRMACOS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Inovação Terapêutica da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de
Doutor em Inovação Terapêutica

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr^a. Monica Felts de La Roca Soares (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Daniela Nadvorny (Examinadora Interna)

Instituto Pernambucano de Ensino Superior

Prof^o. Dr^a. Magaly Andreza Marques de Lyra (Examinador Externo)

Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Fernando José Volpi Eusébio de Oliveira (Examinador Externo)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

*Este trabalho é dedicado à minha mãe,
Joana D'arc
e ao meu esposo Marconi Rego Barros Júnior.*

AGRADECIMENTOS

Este trabalho só foi possível ser concluído, graças à infinita bondade e misericórdia de Deus, o qual sempre me acompanhou em todos os momentos, me dando força, paciência e perseverança. Com a ajuda Dele eu tive forças para chegar ao final dessa jornada.

Ao Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho, meu orientador, pela confiança, pela compreensão nos momentos difíceis que passei, pela competência e dedicação durante o desenvolvimento da pesquisa, pela amizade que construímos durante todo o período de estudo e desenvolvimento da tese.

A Prof^a Dr.^a Monica Felts de La Roca Soares, pela presença alegre, cordial e incentivadora na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Volpi, pelos valiosos ensinamentos sobre materiais e por todas as excelentes discussões sobre mineralogia de argilas.

Ao Prof. Dr. Edson Cavalcanti, pelos ensinamentos e opiniões sempre válidos, pela cordialidade, prontidão e mediação em de todos os ensaios realizados no Piauí.

Ao Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto por ter aberto as portas para vida científica, pela parceria e ensinamentos ao longo da minha vida acadêmica.

A Prof^a Dr^a Larissa Araújo Rolim, por ser meu exemplo como pesquisadora e pessoa, por ter aberto meus olhos pra pesquisa, e ser uma inspiração aonde quer que vá, um ser que ilumina todos ao redor.

A Prof^a Dr^a Miracy, por todo carinho e atenção prestados, pelas longas conversas em sua sala que me renderam bastante alegria e afeto.

A Prof^a Dr^a Magaly Lyra, por todo carinho, paciência e amizade construída neste trabalho.

A técnica Maria do Rosário, por todo carinho e momentos de descontração.

Quero agradecer a minha equipe de trabalho, em especial a Edson Alves, pela amizade, companheirismo e toda dedicação ao trabalho.

Quero agradecer também a toda “família” NCQMC, pela amizade, pelas brincadeiras, pelo carinho, por fazerem os meus dias muito mais felizes nesta caminhada.

Ao LTM, que se dispuseram a ajudar na análise do infravermelho, em especial Lourenço e Talita, pela atenção de sempre.

Ao CETENE pela realização de algumas análises de caracterização em especial aos técnicos Gian, Adriana e Miguel pela atenção de sempre.

Aos funcionários da central analítica que ajudaram na realização de diversos ensaios de caracterização.

A Facepe, pelo suporte financeiro concedido durante o doutorado.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, que transmitiram seus conhecimentos nas disciplinas que cursei.

A todos do Curso de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, e, em especial, ao funcionário e colega Paulo Germano, por se mostrar sempre voluntarioso, solidário e amigo dos alunos.

Ao técnico do Laboratório de MEV do Departamento de Física, Sérgio, pela colaboração nos ensaios de microscopia.

À banca por ter aceitado o convite.

Ao meu esposo Marconi Rego Barros Júnior, companheiro fiel desta longa jornada, minha maior motivação para chegar ao final.

A minha mãe, Joana D'arc, que sempre me apoiou em tudo que fiz, que foi à base de tudo para mim, apoiando-me nos momentos difíceis com força, confiança e amor.

A todos os meus familiares pelo apoio, pela torcida e pelo carinho.

A todos os que, de alguma maneira, direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.”

(Ayrton Senna)

“Nesta vida, não podemos realizar grandes coisas. Podemos apenas fazer pequenas coisas com um grande amor.”

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

A utilização de inúmeros excipientes para aumentar a eficiência na dissolução de fármacos pouco solúveis em água é bem descrita na literatura. Contudo, a maioria desses são polímeros solúveis em água atuando através de uma complexação fármaco-polímero. Na procura de novos materiais que podem ser usados como vetores na liberação de fármacos, os materiais inorgânicos, como os filossilicatos, foram avaliados como novos candidatos. Estes compostos vêm ganhando espaço na ciência dos materiais e apresentam uma variedade de composições, podendo ser facilmente modificados tanto de forma física quanto química, a fim de atuarem com grande eficácia em diversos processos adsorptivos. Entretanto, suas ações ocorrem em função do seu enorme potencial em dispersar os fármacos eficazmente devido as suas propriedades de capacidade de troca catiônica, possibilidade de intercalação, biocompatibilidade e baixa toxicidade. Portanto, neste estudo objetivou-se avaliar o uso dos filossilicatos modificados por organofuncionalização como sistemas de liberação dos fármacos olanzapina (OLZ) e mesalazina (5-ASA). Para isso foi obtido primeiramente, uma matriz híbrida (composta de uma parte inorgânica e outra parte orgânica) através da síntese pelo método sol-gel e posteriormente organofuncionalização, denominada filossilicato organofuncionalizado (F-2NT). Após, foram preparados sistemas de interação fármaco-filossilicato a fim de comparar com a liberação dos fármacos isoladamente. O filossilicato obtido bem como os sistemas foram avaliados através de composição química, caracterização físico-química, e estudos do perfil de dissolução. Os resultados demonstram que houve a obtenção de um filossilicato modificado (F-2NT) através do método sol-gel utilizando um agente sililante, o N-3-(trimetoxissilil)propiletlenodiamina, foi possível observar através da técnica de drx a reflexão (020) em $2\Theta \cong 20^\circ$ que é indicativa de compostos organo-minerais, bem como foi possível inferir o valor do ângulo basal d_{001} calculando a distância interlamelar (d), cujo valor foi de 886 pm, que é característico de estruturas inorgânicas semelhantes àquelas dos silicatos lamelares, como o do talco, que é um filossilicato natural. Também através de análise elementar e com ajuda do software Marvin, foi possível configurar a fórmula química do F-2NT, sendo possivelmente, $\text{Si}_2\text{NiO}_6\text{H}_{32}\text{S}_2\text{N}_6\text{C}_{12}$, com massa molar de 634. Além de através de testes citotóxicos, comprovarem que o F-2NT é um material possivelmente seguro. Quanto aos sistemas obtidos foi interessante verificar a possibilidade que a mesma matriz inorgânica (F-2NT) demonstrou diferentes tipos de vetorização. No sistema OLZ-F-2NT, a qual foi realizado um estudo em qual pH seria melhor capacidade de ionização do fármaco, a qual chegou a conclusão de ser pH 1,2, tendo uma possível adsorção de 36,6mg de OLZ em cada 100mg do F-2NT, neste sistema observou-se um incremento de solubilidade. Já no sistema 5-ASA-F-2NT, verificou-se que houve uma adsorção maior, cerca de 50%, bem como os resultados de difração de raios-x e microscopia eletrônica de varredura indicaram a formação de um sistema amorfo, e verificou-se uma modulação na liberação do fármaco, indicando um possível sistema de liberação controlada. Sendo assim, os dados sugerem que o F-2NT tende-se a ser um possível candidato a excipiente funcional para obtenção de sistemas com grande potencial tecnológico.

Palavras-chave: Argilominerais. Filossilicato. Liberação de fármacos. Incremento de solubilidade. Vetorização. Olanzapina. Mesalazina.

ABSTRACT

The use of numerous excipients to increase dissolution efficiency of poorly water-soluble drugs is well described in the literature. However, most of these are water-soluble polymers acting through a drug-polymer complexation. In the search for new materials that can be used as vectors in drug release, inorganic materials such as phyllosilicates have been evaluated as new candidates. These compounds have been gaining ground in the science of materials and have a variety of compositions that can be easily modified both physically and chemically in order to act with great efficiency in various adsorptive processes. However, their actions occur due to their enormous potential to disperse drugs effectively due to their properties of cation exchange capacity, possibility of intercalation, biocompatibility and low toxicity. Therefore, the objective of this study was to evaluate the use of organofunctional modified phyllosilicates as drug release systems olanzapine (OLZ) and mesalazine (5-ASA). For this, a hybrid matrix (composed of an inorganic part and another organic part) was obtained through the synthesis by the sol-gel method and later organofunctionalization, called organofunctionalized filossilicate (F-2NT). Thereafter, drug-phyllosilicate interaction systems were prepared in order to compare with drug release alone. The phyllosilicate obtained as well as the systems were evaluated through chemical composition, physico-chemical characterization, and dissolution profile studies. The results show that a modified phyllosilicate (F-2NT) was obtained by the sol-gel method using a silylating agent, N-3-(trimethoxysilyl) propylethylenediamine, it was possible to observe through the drx technique the reflection (020) in $2^\circ 2\theta$ that is indicative of organo-mineral compounds, and it was possible to infer the value of the basal angle d_{001} by calculating the interlamellar distance (d), whose value was 886 μm , which is characteristic of inorganic structures similar to those of the silicates lamellar, such as talc, which is a natural filossilicate. Also through elemental analysis and with the help of the Marvin software, it was possible to configure the chemical formula of the F-2NT, possibly being $\text{Si}_2\text{NiO}_6\text{H}_{32}\text{S}_2\text{N}_6\text{C}_{12}$, with a molecular mass of 634. In addition, through cytotoxic tests, prove that F-2NT is a material possibly safe. As for the systems obtained, it was interesting to verify the possibility that the same inorganic matrix (F-2NT) showed different types of vectorization. In the OLZ-F-2NT system, a study was carried out in which pH was the best ionization capacity of the drug, which was concluded to be pH 1.2, with a possible adsorption of 36.6mg of OLZ per 100mg of F-2NT, in this system an increase of solubility was observed. Already in the 5-ASA-F-2NT system, it was found that there was a greater adsorption, about 50%, as well as the results of X-ray diffraction and scanning electron microscopy indicated the formation of an amorphous system, and verified a modulation in the release of the drug, indicating a possible controlled release system. Thus, the data suggest that F-2NT tends to be a possible candidate for functional excipient to obtain systems with great technological potential.

Keywords: Argilominerals. Phyllosilicate. Drug release. Solubility increase. Vectorization. Olanzapine. Mesalazine.

APRESENTAÇÃO

Esta tese tem como motivação a crescente necessidade no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos capazes de ultrapassar as limitações intrínsecas à administração convencional. Bem como a busca por inovação no mercado farmacêutico por novos materiais capazes de se tornarem excipientes excepcionais, agindo desde ao melhoramento na taxa de dissolução, quanto na vetorização e modulação do perfil de liberação dos fármacos. Desta forma pretende-se produzir sistemas multifuncionais e que permitam uma administração adequada a um momento, taxa, dose e locais específicos.

Visando uma melhor organização de ideias na discussão dos resultados, o presente estudo de qualificação de tese se desfecha em formato de artigos, sendo, ao todo, estruturado em 3 (três) capítulos.

O primeiro capítulo disserta sobre o desenvolvimento de uma matriz híbrida (inorgânica-orgânica), através da síntese pelo método sol-gel seguida de organofuncionalização com um agente sililante, obtendo o F-2NT. O grande ganho na síntese deste material é a sua modificação, visto que com a organofuncionalização do filossilicato, tende-se a haver mais tipos de interações químicas, fazendo com que haja maior ancoramento do fármaco nestes tipos de materiais.

O Capítulo 2, ressalta a obtenção de um sistema com o filossilicato organomodificado com o fármaco olanzapina, formando o sistema OLZ-F-2NT, avaliando o perfil de liberação deste sistema.

Já no Capítulo 3, o estudo priorizou a obtenção de um segundo sistema, filossilicato organofuncionalizado com um outro fármaco, a mesalazina, a fim de observar e avaliar o comportamento deste fármaco complexado com o F-2NT.

Por tanto, a tese constitui-se em um estudo sobre o uso de argilominerais do tipo filossilicato organofuncionalizado como excipiente farmacêutico, visto que sua obtenção é relativamente simplicíssima e devido as suas diversas propriedades, com isso foi avaliado a sua aplicação na complexação com fármacos diferentes e seu estudo de liberação dos sistemas propostos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Representação de um tetraedro constituído de um átomo de silício central e quatro átomos de oxigênio nos vértices.....	25
Figura 2 -	Modelo esquemático da camada estrutural básica de uma argila tipo esmectita, 2:1.....	32
Figura 3 -	Camada tetraédrica formada por planos atômicos paralelos de oxigênio e silício.....	33
Figura 4 -	Octaedro simples de $Mg(OH)_6^{4-}$ ou $Al(OH)_6^{3-}$	33
Figura 5 -	Estrutura dos filossilicatos do tipo: a) 1:1 e b) 2:1.....	34
Figura 6 -	Diagrama esquemático do processo de organofilização, onde moléculas do sal quaternário de amônio foram introduzidas entre as camadas interlamelares de uma argila bentonítica sódica.....	37
Figura 7 -	Modificação de superfícies de argila através da reação de troca iônica, substituindo os cátions de Na com cátions do surfactante.....	38
Figura 8 -	Esquema de troca de cátions em argila.....	38
Figura 9 -	Representação esquemática da intercalação do surfactante na galeria da montmorilonita e a demonstração do aumento do espaçamento basal.....	39
Figura 10 -	Representação da síntese do Filossilicato pelo método sol-gel seguida de sua organofuncionalização.....	53
Figura 11 -	Esquema de obtenção do complexo F-2NT+OLZ sob agitação de 24 horas.....	58
Figura 12 -	Aspecto macroscópico do F-2NT.....	62
Figura 13 -	Possíveis conformações da organofuncionalização do filossilicato.....	64
Figura 14 -	Possível estrutura do filossilicato (F-2NT).....	65
Figura 15 -	DRX da amostra de F-2NT.....	66
Figura 16 -	Infravermelho da amostra de F-2NT.....	67
Figura 17 -	Análise Térmica das amostras F-2NT.....	68
Figura 18 -	Fotomicrografia do F-2NT.....	69
Figura 19 -	Fotomicrografias do F-2NT obtidos por microscopia de luz polarizada.....	69
Figura 20 -	Estrutura Molecular da Olanzapina.....	72

Figura 21 -	Aspecto macroscópico do sistema F-2NT+ OLZ obtido.....	73
Figura 22 -	Protonação da Molécula de Olanzapina no software Marvin.....	74
Figura 23 -	Protonação da Olanzapina em pH 1,2.....	75
Figura 24 -	DRX das amostras de OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ.....	77
Figura 25 -	Infravermelho das amostras de OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ.....	78
Figura 26 -	Análise térmica das amostras OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ.....	79
Figura 27 -	Fotomicrografias da OLZ (A), F-2NT (B) e F-2NT+OLZ (C).....	80
Figura 28 -	Curva de Calibração da Olanzapina.....	80
Figura 29 -	Curva de LogS da olanzapina em função do pH.....	82
Figura 30 -	Perfil de Liberação da Olanzapina a pH 1,2.....	83
Figura 31 -	Perfil de Dissolução da OLZ e do sistema F-2NT+OLZ.....	84
Figura 32 -	Molécula da Mesalazina protonada em pH 1,2.....	88
Figura 33 -	DRX das amostras F-2NT, 5-ASA, F-2NT+5-ASA.....	89
Figura 34 -	Microscopia Eletrônica de Varredura do fármaco e das adsorções fármaco/ filossilicato (5-ASA, F-2NT+5-ASA respectivamente)	90
Figura 35 -	Análise Térmica das amostras 5-ASA, F-2NT e F-2NT+5-ASA.....	91
Figura 36 -	Infravermelho das amostras de 5-ASA, F-2NT e F-2NT+5-ASA.....	92
Figura 37 -	Perfil de Dissolução da 5-ASA e F-2NT+5-ASA.....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação geral dos argilominerais.....	24
Tabela 2 -	Classificação dos silicatos.....	25
Tabela 3 -	Capacidade de troca catiônica de minerais (CTC)	28
Tabela 4 -	Fórmulas estruturais de alguns filossilicatos.....	35
Tabela 5 -	Distribuição de cargas da montmorilonita (célula unitária), sem substituição isomórfica.....	36
Tabela 6 -	Classificação Biofarmacêutica de AMIDON.....	48
Tabela 7 -	Reagentes e solventes empregados na síntese do filossilicato organofuncionalizado e no sistema obtido.....	52
Tabela 8 -	Análise elementar da F-2NT.....	63
Tabela 9 -	Valores da relação C/N teóricos e experimentais para as estruturas dos agentes propostos, considerando a matriz de filossilicato modificado.....	64
Tabela 10 -	Avaliação da citotoxicidade das amostras da F-2NT.....	70
Tabela 11 -	Análise elementar da OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ.....	75
Tabela 12 -	Solubilidade das substâncias.....	81
Tabela 13 -	Tabela 13. Determinação do percentual de água das amostras pelo método de Karl Fischer.....	83
Tabela 14 -	Modelo cinética de liberação da OLZ e F-2NT+OLZ.....	85
Tabela 15 -	Modelo cinética de liberação da 5-ASA e F-2NT+5-ASA.....	93

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

%	Porcentagem
<i>a</i>	Superfície coberta por 1 molécula de azul de metileno ()
	Angstrom
AAS	Espectroscopia de Absorção Atmica
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AS	rea superficial (m ² /g)
<i>C</i> ₀	Concentração inicial de Ag (mg/L)
<i>C</i> _e	Concentração de equilíbrio de Ag na fase líquida (mg/L)
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CTC	Capacidade de troca catiônica (meq/100 g de argila)
<i>d</i>	Distância interplanar da matriz cristalina (nm)
DL50	Concentração de uma substância química capaz de matar 50% da população de animais testados
<i>D</i> _p	Diâmetro da partícula (m)
DRX	Difração de raios-X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Derivada de TGA
F-2NT	Filossilicato Modificado
CI	Complexo de Inclusão
FACEPE	Fundação de Apoio Científico do Estado de Pernambuco
Fig.	Figura
<i>g</i>	Aceleração da gravidade (m/s ²)
<i>h</i>	Distância percorrida pela partícula em sedimentação (m)
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar
IV	Infravermelho
IV-TF	Infravermelho com transformador de Fourier
<i>K</i> _d	Coefficiente de distribuição (L/g)
<i>k</i> _F	Constante de equilíbrio de Freundlich [(mg/g)(L/mg) ⁿ]
<i>m</i>	Massa (g)
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
min	Minuto

n	Fator de heterogeneidade de Freundlich para a superfície do adsorvente
N	$N = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ = número de Avogadro
NCQMC	Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos
nd	Ordem de difração
nm	Nanômetro
°C	Grau Celsius
OLZ	Olanzapina
pH	Potencial Hidrogenionico
PLS	Estutura Lamelar Pilarizada
PPGIT	Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica
Q_e	Concentração de equilíbrio de Ag na fase sólida (mg/g)
R	Coefficiente de regressão linear
r_{Ag^+}	Raio iônico da prata
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
rpm	Rotações por minuto
S	Segundo
T	Temperatura
t	Tempo (s)
TEM	Microscopia Eletrônica de Transmissão
TG	Termogravimetria
TGA	Análise Termogravimétrica
TR	Termo de Referência
UFPE	Universidade Federal da Pernambuco
UV-vis	Ultravioleta visível
V	Velocidade (m/s)
V_{am}	Volume da solução de azul de metileno no ponto final (mL)
V_s	Volume da suspensão (L)
X_m	Quantidade de adsorbato para formar uma monocamada em 1 g de adsorvente (mol/g)
η	Viscosidade do meio dispersante (kg/m.s)
θ	Ângulo de difração (°)
λ	Comprimento de onda dos raios-X (nm)
μL	Micro-Litro

ρ_m Peso específico do meio dispersante (kg/m³)

ρ_p Peso específico da partícula (kg/m³)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO GERAL	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1	ARGILAS E ARGILOMINERAIS	21
3.1.1	Capacidade de troca catiônica	27
3.1.2	Área Superficial	29
3.1.3	Adsorção	30
3.2	FILOSSILICATOS	31
3.2.1	Histórico dos filossilicatos	32
3.2.2	Estrutura e propriedades dos filossilicatos	32
3.2.3	Métodos de síntese dos filossilicatos	36
3.2.3.1	Organofilização	37
3.2.4	Caracterizações Físico-Químicas dos filossilicatos	41
3.2.5	Toxicidade dos Filossilicatos	42
3.2.6	Aplicações dos filossilicatos	42
3.4	EXCIPIENTE FARMACÊUTICO	46
3.5	EXEMPLOS DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS: OLANZAPINA E MESALAZINA... 47	
3.5.1	Olanzapina	48
3.5.2	Mesalazina	49
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.1	MATERIAIS	51
4.2	EQUIPAMENTOS.....	52
4.3	SÍNTESE DO FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO (F-2NT).....	52
4.4	METODOLOGIAS DE CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO F-2NT	54
4.4.1	Análise elementar	54
4.4.2	Difração de Raios-X de pó (DRX)	54
4.4.3	Espectroscopia de absorção no Infravermelho (IV)	55
4.4.4	Análise térmica	55
4.4.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	55
4.4.6	Porosimetria	56
4.4.7	Microscopia de Luz Polarizada	56

4.4.8	Análise de Citotoxicidade	56
4.5	ESTUDO DO EFEITO DO PH NO PROCESSO DE ADSORÇÃO.....	57
4.6	PREPARAÇÃO DO COMPLEXO OLANZAPINA-F-2NT	57
4.7	MÉTODO ANALÍTICO DE QUANTIFICAÇÃO	58
4.8	TESTE DE SOLUBILIDADE DA OLANZAPINA	59
4.9	DETERMINAÇÃO PERCENTUAL DE ÁGUA POR KARL FISCHER	59
4.10	DETERMINAÇÃO DA ABSORTIVIDADE MOLAR	59
4.11	ESTUDO DE LIBERAÇÃO EM CONDIÇÕES SINK DA OLZ	60
4.12	PREPARAÇÃO DO COMPLEXO MESALAZINA-F-2NT.....	60
4.13	ENSAIO DE LIBERAÇÃO EM CONDIÇÕES SINK DA 5-ASA	60
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	61
5.1	ARTIGO 1 - DESENVOLVIMENTO DE NOVA MATRIZ A BASE DE FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO	61
5.2	ARTIGO 2 - OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DO FÁRMACO OLANZAPINA A BASE DO ARGILOMINERAL FILOSSILICATO	71
5.3	ARTIGO 3 - OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DO FÁRMACO MESALAZINA A BASE DE FILOSSILICATOS MODIFICADOS PARA SISTEMA DE LIBERAÇÃO MODIFICADO	86
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
	REFERÊNCIAS	96
	ANEXOS	113

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes obstáculos ao desenvolvimento de medicamentos é a baixa solubilidade de fármacos, dado o efeito negativo que essa propriedade exerce sobre a biodisponibilidade. A solubilidade se tornou uma questão de grande preocupação para a indústria farmacêutica principalmente a partir da década de 90, quando o uso de técnicas automatizadas, aumentou a obtenção de novas entidades químicas de alto peso molecular e elevada lipofilia (DI et al., 2012; DI et al., 2009; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; LIPINSKI et al., 2000).

Embora essas moléculas possam apresentar potencial farmacodinâmico, com grande afinidade e seletividade pelos receptores, suas propriedades físico-químicas são desfavoráveis ao desenvolvimento de medicamentos de administração oral (HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009).

Para que um fármaco administrado por via oral possa originar o efeito farmacológico, é necessário que primeiramente seja dissolvido nos meios aquosos presentes no trato gastrointestinal, para então atravessar a mucosa do intestino, passar pelo fígado sem ser inativado e finalmente atingir a circulação sistêmica (AMIDON et al., 1995; BAJAJ et al., 2011). Portanto, para uma adequada absorção, o fármaco deve apresentar propriedades biofarmacêuticas de solubilidade e permeabilidade favoráveis. Moléculas altamente lipossolúveis, com baixa hidrossolubilidade, apresentam baixa absorção e, conseqüentemente, baixa biodisponibilidade, o que compromete o seu efeito terapêutico (AMIDON et al., 1995; BAJAJ et al., 2011; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009).

Os fármacos pouco solúveis, os pertencentes à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) têm sua absorção limitada apenas pela dissolução em meio aquoso (AMIDON et al., 1995; KAWABATA et al., 2011). Diversas estratégias vêm sendo desenvolvidas, ao longo dos anos, no intuito de corrigir as propriedades desfavoráveis dos fármacos e aumentar sua biodisponibilidade oral (CARRIER et al., 2007; KOHLI et al., 2010; KURKOV e LOFTSSON, 2013; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; TANG et al., 2008; VANDANA et al., 2014; YASUJI; TAKEUCHI; KAWASHIMA, 2008).

Outro questionamento importante é a modulação da liberação do fármaco no organismo, a fim de reduzir as doses e obter uma maior adesão ao tratamento pelo paciente. Fármacos de liberação controlada são todos aqueles que tem como objetivo fornecer uma dose terapêutica de uma droga para um local do corpo predeterminado, e manter esta concentração

desejada (GENNARO, 2004). Bem como, de modo controlado em velocidade e tempo apropriado, buscando também manter os níveis sanguíneos terapêuticos ótimos (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007). Além de evitar, a níveis plasmáticos, a problemática da toxicidade e/ou doses tóxicas (AZEVEDO, 2002). Desta forma, esse sistema permite que seja liberado gradativamente, a um ritmo ditado pelas necessidades do corpo, por um período específico de tratamento (GENNARO, 2004).

Tanto a questão da solubilidade quanto a modulação do perfil de liberação dos fármacos são questões pertinentes para obtenção de uma forma farmacêutica ideal. Para tal a indústria farmacêutica, se faz uso das inovações tecnológicas para desenvolver fármacos dentro de um sistema chamado de liberação controlada (AZEVEDO, 2002).

Desse modo, com a evolução das pesquisas em busca de novos materiais, o campo da ciência de materiais e química ficou responsável pelo aparecimento de novos compostos como ligas metálicas, polímeros, cerâmicas e materiais híbridos inorgânicos-orgânicos. A partir deste novo século essa última classe de materiais, principalmente os silicatos, tem sido foco de relevantes pesquisas, pois as suas propriedades e aplicações tecnológicas incluem-se em diversas áreas da indústria, ciência e tecnologia (YANG, 2003).

Vários são os compostos derivados de silicatos, o quais se destacam os filossilicatos, que já existem na natureza em forma de argilominerais, porém os mesmos podem ser sintetizados em laboratório, através de diversas metodologias, dentre elas o método sol-gel. Os mesmos podem ser quimicamente modificados, tanto físico como quimicamente, através de alguns processos, dos quais vale destacar a organofuncionalização, que constitui da imobilização de silanos que possuem grupos funcionais básicos, ancorados em sua superfície (FONSECA, 2000; GUERRA, *et al.*, 2006; LAZARIN E AIROLDI, 2006).

Essa subclasse de compostos é uma das que possuem maior participação dentro da química de materiais e que são bastante promissoras a ser tornar um excipiente farmacêutico (STRAWN *et al.*, 1999; FROST *et al.*, 1999 c; VALENZUELA & SANTOS, 2001; SANTOS *et al.*, 2002).

Os filossilicatos mais empregados em estudos de adsorção são as do grupo da esmectita, principalmente a montmorilonita (GOMES, 1988; STERTE, 1988; KLOPROGGE *et al.*, 2002). Além disso, aplicações conhecidas e novos empregos são descobertos ao passo que novos materiais derivados de argilominerais modificados são sintetizados (FONSECA & AIROLDI, 2003).

Diante do exposto, o presente estudo possibilitou o desenvolvimento de uma matriz híbrida (orgânica e inorgânica) a base de filossilicato organofuncionalizado denominado de F-

2NT, ao qual apresenta propriedades promissoras para ser utilizado como carreadores de fármacos. É neste contexto que foi realizada e caracterizada a vetorização dos fármacos olanzapina e mesalazina com o F-2NT, e assim, sugerir que este material pode vir a ser um promissor excipiente funcional.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Obtenção de sistemas a base de filossilicato organofuncionalizado para liberação dos fármacos olanzapina e mesalazina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar síntese do filossilicato através do método sol-gel seguida de organofuncionalização, bem como caracterizar físico-quimicamente o material obtido;
- Obter e caracterizar o sistema obtido, o filossilicato organofuncionalizado com os fármacos olanzapina e avaliar seu perfil de liberação;
- Obter e caracterizar o sistema obtido, o filossilicato organofuncionalizado com os fármacos mesalazina e avaliar seu perfil de liberação.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ARGILAS E ARGILOMINERAIS

As argilas são um dos produtos naturais mais utilizados na história humana, sendo utilizada desde a antiguidade na produção de utensílios domésticos e adornos de barro. Dentre as características que as tornaram muito comuns, apresentam plasticidade e dureza após queima, são de baixo custo e, principalmente, são encontradas com relativa abundância na natureza na forma naturalmente moída (SOUZA SANTOS, 1975a, p. 1-3; SANTOS, 1989; BERGAYA, 2006).

As argilas não são facilmente definíveis, permitindo vários conceitos a depender do profissional que o utiliza, devendo-se também essa dificuldade à grande variedade de materiais que podem ser desenvolvidos e derivados das mesmas (GOMES, 1996). Incluem elementos que são componentes de grande parte de solos e podem ser encontradas no estado puro em depósitos minerais, em seu ambiente de formação e em ambientes naturais (LUNA, 1999; VALENZUELA-DÍAZ 1992 GUERRA *et al.*, 2006b). De um modo geral, referem-se a materiais de textura terrosa, de baixa granulometria, e que são constituídos essencialmente por partículas cristalinas extremamente pequenas, conhecidas como argilominerais, que atribuem às argilas as suas principais características, como plasticidade e comportamento hidrofílico (SOUZA SANTOS, 1975a, p. 1-3; SANTOS, 1989; BERGAYA, 2006).

Os argilominerais, por sua vez, são um tipo de argila que incluem os silicatos de alumínio hidratados. Encontram-se na forma de partículas cristalinas extremamente pequenas, de tamanho inferior a 2 μm e possuem ampla utilização industrial. As características importantes relativas às suas aplicações são o tamanho e a forma de partícula, área superficial, carga superficial, e algumas propriedades específicas a aplicações particulares, incluindo viscosidade, cor, plasticidade, absorção, abrasão e pH. Diversas propriedades dos argilominerais estão diretamente associadas à sua estrutura cristalina e química (KONTA, 1995).

A utilização dos termos argila e argilomineral ainda confundem especialistas da área. A fim de resolver este impasse, o JNC (*Joint Nomenclature Committees*), formado pelos comitês de nomenclatura AIPEA (*Association Internationale pour l'Etude des Argiles*) e o CMS (*Clay Minerals Society*), propôs a normatização de nomenclatura dos termos argila e argilomineral (BERGAYA, THENG e LAGALY, 2006).

O JNC refere-se ao termo argila como um material de ocorrência natural composto principalmente por minerais finamente granulados, que é geralmente plástico em contato com certas quantidades de água e se torna rígido ou duro após a secagem ou queima (GUGGENHEIM e MARTIN, 1995). O fato de a procedência ser natural exclui as argilas produzidas sinteticamente, sendo, portanto, materiais essencialmente inorgânicos, eliminando lama, alguns tipos de solos, entre outros, que contém grande quantidade de matéria orgânica. O caráter designado de plasticidade, que se refere à capacidade de um material ser moldado em uma superfície, não precisa ser medido ou quantificado para a utilização do termo argila. Da mesma forma, o tamanho das partículas também mostra uma propriedade com aspecto difícil de medir, e não é uma propriedade universalmente aceita em todas as áreas da ciência.

No entanto, considera-se atualmente que são partículas menores que 4 micrômetros (SILVA & DUARTE, 1993; GUGGENHEIM & MARTIN, 1995; CARNEIRO, 2003).

No caso dos argilominerais, JCN define como minerais filossilicatos e minerais que promovem plasticidade à argila e dureza após a secagem ou queima. Diferentemente das argilas, os argilominerais podem ter origem sintética e qualquer tamanho de filossilicato pode ser considerado argilomineral, pois o tamanho de partícula não é um critério para a definição (BERGAYA, THENG e LAGALY, 2006).

A composição da argila se dá por partículas de um único argilomineral ou por uma mistura de vários deles, e o total de componentes que não são argilominerais nas argilas dificilmente é inferior a 10% em massa. Suas propriedades e características variam de acordo com seus componentes e tipo de formação (SANTOS, 1989). Além da composição mineralógica dos argilominerais e dos não-argilominerais, outros fatores que controlam as propriedades das argilas são a distribuição granulométrica de suas partículas, o teor em eletrólitos dos cátions trocáveis e sais solúveis, a natureza e o teor de componentes orgânicos e as características texturais do material (COELHO *et al.*, 2007; MEIRA, 2001). Isto faz com que existam inúmeras denominações e nomenclaturas para as argilas de acordo com a região onde são encontradas e tipo de utilização a que são destinadas: indústrias, componentes agrícolas, etc (COSTA, 2004; BRIGATTI *et al.*, 2006).

Esse substrato da natureza é responsável por uma série de processos considerados naturais, atuando como adsorventes, catalisadores, como por exemplo, em transformações químicas em solos e formação de petróleo. Minerais argilosos do grupo da caulinita, palikoskita e sepiolita ativadas, têm amplo aspecto de aplicação em meio industrial (COSTA, 2002; SEBOK *et al.*, 2004; SILVA, 2005; GUERRA *et al.*, 2006; ALMEIDA NETO, 2007).

Os argilominerais são constituídos por folhas tetraédricas contínuas de composição T_2O_5 (T = Si, Al, Be...) – ordenadas de forma hexagonal e ligadas, na unidade estrutural, a folhas octaédricas, a grupos de cátions ordenados ou individuais. Subdividem-se em função de suas propriedades estruturais e são essas características que fornecem o desempenho da argila para as mais diversas aplicações (COELHO, *et al.*, 2007).

A definição dos diferentes grupos de argilominerais é feita de acordo com o modo como as folhas tetraédricas e octaédricas se arranjam, formando lamelas 1:1 – em que uma folha tetraédrica liga-se a uma folha octaédrica (ex: caulinitas); ou ainda, lamelas 2:1 – em que uma folha octaédrica encontra-se entre duas folhas tetraédricas (ex: montmorilonitas) (MEUNIER, 2005).

Atualmente os argilominerais são agrupados em oito grupos sistemáticos, apresentados na Tabela 1. As espécies do grupo da caulinita e da esmectita são as mais abundantes. A estrutura lamelar é apresentada pela maioria dos argilominerais e as subdivisões são feitas em função de suas propriedades estruturais tais como: o tipo de empacotamento (1:1 ou 2:2), a carga da célula unitária, o tipo de cátion interlamelar, distância interplanar basal (d_{001}) na forma anidra e hidratada, grau de substituição na camada octaédrica, possibilidade das camadas basais se expandirem pela introdução de moléculas polares e do tipo de arranjo cristalográfico ao longo dos eixos (MOORE & REYNOLDS, 1998).

Tabela 1- Classificação geral dos argilominerais.

Classe Geral	Família	Grupo	Camada octaédrica	Argilomineral
Estrutura Lamelar	Difórmicos 1:1	Caulinita	Diocetaédrica	Nacrita; caulinita; Haloisita.
		Serpentina	Triocetaédrica	Antigorita; Crisólita; Amesita; Cronstedita.
	Trifórmicos 2:1	Esmectita	Diocetaédrica	Beidelita; Nontronita; Montmorilonita
		Vermiculita	Diocetaédrica	Saponita; Hectorita.
			Triocetaédrica	Vermiculita
		Mica	Diocetaédrica	Vermiculita
			Diocetaédrica	Muscovita; Ilita; Flogopita.
			Triocetaédrica	Biotita; Lediquita;

				Lepidolita.
		Talco- Pirofilita	Dioctaédrica	Pirofilita
			Trioctaédrica	Talco
		Clorita	Dioctaédrica	Dombassita
			Trioctaédrica	Clinocloro; Chamosita.
Estrutura	2:1	Paligosquita	Trioctaédrica	Paligosquita
Fibrosa		Sepiolita	Trioctaédrica	Sepiolita

Referência: MOORE & REYNOLDS, 1998.

Os silicatos apresentam uma estrutura extremamente estável, sendo uma classe de minerais composta por unidades tetraédricas representado por SiO_4 , como pode ser visto na Figura 1, aos quais se ligam o alumínio, o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio e o ferro, nas mais variadas proporções, resultando em camadas de estrutura de minerais relativamente semelhantes, mas com diferentes propriedades física e química, assim, conforme o arranjo, os silicatos podem ser agrupados em classes, como mostra o Tabela 2 (PAIVA, 2008, NDLOVU, et. al., 2013; KURGANSKAYA, LUTTGE, 2013).

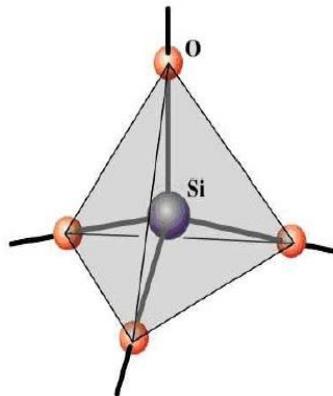


FIGURA 1 - Representação de um tetraedro constituído de um átomo de silício central e quatro átomos de oxigênio nos vértices (PAIVA, 2008).

TABELA 2 - Classificação dos silicatos.

CLASSES	CLASSIFICAÇÃO
Nesosilicatos	Com grupos de tetraedros SiO_4 isolados e unidos entre si somente por

	ligações iônicas, através de cátions intersticiais.
Sorossilicatos	Com grupos tetraédricos duplos isolados, formados por 2 tetraedros SiO_4 compartilhando entre si um único oxigênio, situado em um vértice.
Ciclossilicatos	Formados por tetraedros de (SiO_4) ligados na forma de anéis. Podem existir 3 configurações fechadas, cíclicas, de ciclossilicatos. O anel Si_3O_9 é o mais simples.
Inossilicatos	Tetraedros de (SiO_4) unidos em cadeias pelo compartilhamento de oxigênios com os tetraedros adjacentes, formando cadeias simples. Estas cadeias simples podem unir-se lado a lado, pela participação de oxigênios em alguns dos tetraedros, formando faixas ou cadeias duplas.
Filossilicatos	Nos minerais desta classe, três dos quatro oxigênios em cada tetraedro (SiO_4) são compartilhados com os tetraedros vizinhos, formando uma estrutura caracterizada por folhas de silício-oxigênio estendidas indefinidamente.
Tectossilicatos	Quase $\frac{3}{4}$ da crosta rochosa da Terra é constituída de minerais formados em torno de uma estrutura tridimensional de tetraedros (SiO_4) ligados entre si. Nesta classe, todos os íons oxigênio em cada tetraedro (SiO_4) são compartilhados com os tetraedros vizinhos. Resultado disso uma estrutura fortemente unida e estável.

Referência: PAIVA, 2008, NDLOVU, et. al., 2013; KURGANSKAYA, LUTTGE, 2013.

Segundo BERGAYA *et al.* (2006) as principais características atribuídas aos argilominerais são:

- Serem formados por partículas de tamanho coloidal;
- Apresentar alto grau de desordem no empacotamento das camadas;
- Contar com uma elevada área superficial específica;
- Exibir lamelas de carga moderada;
- Ter alta capacidade de troca de cátions, independente do pH do meio;
- Ter baixa capacidade de troca de ânions, dependente do pH do meio;
- Exibir uma separação de camadas variável quanto à umidade e predomínio do cátion interlamelar;

- Aptidão de alguns grupos (Li^+ e Na^+ trocáveis) de apresentar uma elevada expansibilidade entre as camadas quando em meio aquoso, podendo, sob ótimas condições, proporcionar a dissociação completa de suas partículas (delaminação);
- Apresentar o poder de intercalar substâncias externas, tais como macromoléculas orgânicas e cátions metálicos de interesse.

Todas as propriedades listadas acima são dependentes de fatores como a constituição química, mineralógica e estrutural do argilomineral. Sendo das mais importantes a alta capacidade de troca catiônica, área superficial e a capacidade de adsorção.

3.1.1 Capacidade de troca catiônica

Os argilominerais possuem íons fixados em sua superfície, entre as camadas e dentro dos canais da estrutura cristalina que podem ser trocados por outros íons presentes em uma solução circundante através de interações físico-químicas, sem que haja qualquer alteração estrutural no retículo cristalino (CAGLAR *et al.*, 2009).

Essa característica é chamada de capacidade de troca catiônica e consiste de uma difusão em duplo sentido, segundo o qual cada equivalente de um cátion adsorvido pelo argilomineral provoca a libertação de um equivalente de um cátion anteriormente “fixado”. O intercâmbio entre os íons não provoca modificações na estrutura do argilomineral, mas altera as suas propriedades físico-químicas e tecnológicas de acordo com o íon adsorvido (GOMES, 1988, p.274; SOUZA SANTOS, 1975a, p.93; LORENZI, 2004).

A capacidade de troca catiônica (CTC) de uma argila (tabela 3) é a quantidade de íons, particularmente cátions, que este pode adsorver e trocar (BRINDLEY, 1984). Esta propriedade resulta do desequilíbrio das cargas elétricas na estrutura cristalina devido às substituições isomórficas, às ligações químicas rompidas nas arestas das partículas e à interação dos íons H_3O^+ com as cargas nestas ligações rompidas. Para neutralizar estas cargas, existem cátions trocáveis, que estão fixos eletrostaticamente ao longo das faces e entre as camadas estruturais que podem ser trocados por reação química por outros íons em solução aquosa. Estes íons permutáveis estão fixos eletrostaticamente devido às dimensões e à configuração geométrica. Assim, os ânions SO_4^{2-} , PO_4^{3-} e SiO_4^{4-} estão fixados nas arestas das camadas SiO_4 que existem no argilomineral ou então substituem íons hidroxila adsorvidos que dão carga negativa à partícula. Os cátions podem ser agrupados segundo uma série de

“facilidade de substituição ou troca”, que varia ligeiramente para cada argilomineral (AGUIAR & NOVAES, 2002).

Tabela 3 - Capacidade de troca catiônica de minerais (CTC).

Mineral	CTC (meq/100g de argila)	Área superficial (m ² g ⁻¹)
Caulinita	3-15	15-50
Haloisita	10-40	60
Ilita	10-40	50-100
Montmorilonita	80-150	75-150
Hectorita	80-150	75-170
Vermiculita	100-150	100-150

Referência: COSTA, 2002; SANTOS, 1989.

A facilidade de troca ou afinidade dos materiais trocadores de íons está relacionada com a carga e o tamanho dos íons em solução. O poder de troca de um cátion será maior, quanto maior for a sua valência e menor a sua hidratação. A força com que um íon será atraído é proporcional à sua carga iônica e por conseqüência íons de maior valência são mais fortemente atraídos pelo material (GRIM, 1953; SANTOS, 1989; MONTE *et al.*, 2003).

A propriedade de troca iônica é de fundamental importância para efetivação de todos os processos que utilizam os cátions intercambiáveis e interplanares como espécies substituíveis por íons de determinado interesse. A síntese de argilas organofílicas, por exemplo, se dá pela substituição dos íons de sódio, cálcio e magnésio por cátions quaternários de amônio. Da mesma forma, todos os métodos de adsorção e intercalação de cátions metálicos em filossilicatos são baseados em processos de troca catiônica, uma vez que a propensão em sorver espécies catiônicas de uma solução é dada diretamente por ela (KAHR e MADSEN, 1995; SOUZA SANTOS, 1975a, p.93; COSTA FILHO *et al.*, 2005).

Em relação à influência do pH no processo de troca iônica, tem-se que para soluções ácidas, o íon H⁺ presente em altas concentrações bloqueia a substituição por outros cátions, resultando em uma menor troca catiônica em relação a soluções alcalinas (COSTA, 2002).

O pH de argilas é provavelmente uma das medidas mais informativas que pode ser feita para determinar as suas características, e indica muito mais do que simplesmente sua acidez ou basicidade (THOMAS, 1996). O valor do pH da argila é um indicativo da sua capacidade de retenção de cátions ou de ânions, além de estar relacionado com a presença de

óxidos de ferro (Fe_2O_3) e de alumínio (Al_2O_3), matéria orgânica e com a concentração de bases (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ e Na^+). O pH, além de indicar o grau de acidez da argila, determina a disponibilidade dos nutrientes contidos ou adicionados ao solo. A maior parte dos nutrientes (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , N^+ , S^+ , B^+ e P^+) encontram-se menos disponíveis em baixos valores de pH e alguns, como Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} e Zn^{2+} apresentam comportamento inverso (GOMES, 1988; FARIA, 2002).

As partículas de argila que fazem parte de uma massa plástica estão em posição de equilíbrio entre forças repulsivas devidas as suas cargas elétricas negativas, balanceadas por forças atrativas com uma componente de Van der Waals e outra de tensão superficial devido à água. Os filmes de água atuam como lubrificante, facilitando o deslizamento das partículas umas sobre as outras quando a massa é deformada ou trabalhada. A coesão é devida a força de Van der Waals e a tensão superficial da água (GOMES, 1988; GAIDZINSKI, 2006).

Como mencionado as cargas negativas existentes nas superfícies dos argilominerais são originadas de substituições isomórficas (cargas permanentes) e de cargas dependentes do pH. As cargas dependentes do pH provocam a dissociação dos grupos OH^- presentes nos radicais orgânicos (matéria orgânica) e minerais, principalmente os sesquióxidos de ferro e alumínio em valores de pH elevados. Portanto, a existência de cargas negativas no meio pode estar relacionada aos argilominerais e minerais, e à matéria orgânica presentes na amostra. Além disso, a densidade de cargas negativas na superfície dos argilominerais também pode estar relacionada à presença de microrganismos no meio (GAIDZINSKI, 2006).

3.1.2 Área Superficial

A área superficial total de uma argila é dada pela soma das superfícies externas e internas, quando existentes, das partículas constituintes (GOMES, 1988, p.252-253; BERGAYA *et al.*, 2006, p.8).

Esta propriedade é muito importante em processos adsorptivos de modo geral, os filossilicatos têm uma facilidade especial em modificar a sua superfície externa, e freqüentemente também a interna, seja por processos de adsorção, troca catiônica, tratamentos mecano-químicos, entre outros (BERGAYA *et al.*, 2006, p.8). Por outro lado, a superfície específica de filossilicatos também pode se mostrar sensível ao tratamento com álcalis, ainda que em grau muito menor (JOZEFACIUK e BOWANKO, 2002) observaram, por exemplo, uma ligeira elevação nos valores de área superficial de filossilicatos ativadas alcalinamente com hidróxido de sódio.

A distribuição dimensional das partículas também é muito importante. Quanto maior a superfície específica, maior é a quantidade de água que se pode fixar na superfície disponível (GOMES, 1988; GAIDZINSKI, 2006).

3.1.3 Adsorção

O fenômeno de adsorção está relacionado à incorporação de um ou mais componentes, denominados adsorbatos, a uma espécie que tem função de adsorvente. O enriquecimento da espécie adsorvente acontece na camada interfacial e pode ocorrer, de acordo com as interações que as unem, tanto na forma de fisissorção, de caráter físico, como na de quimissorção, de caráter químico (ADAMSON, 1990; VIEIRA, 1999; SIMONI *et al.*, 2000).

A capacidade de adsorção de um líquido sobre um sólido depende de três fatores principais; 1º) da natureza do adsorvente e seu modo de ativação; 2º) da natureza do adsorbato e 3º) das condições do processo (temperatura, pH, agitação, relação adsorbato/adsorvente) (HAGHSERESHT *et al.*, 2002).

As possíveis interações envolvidas no processo de adsorção são duas: as forças de ordem de grandeza semelhante às de van der Waals, que governam o efeito atrativo da fisissorção, em que não há mudanças na natureza química das espécies; e as interações de caráter iônico e/ou covalente que caracterizam a quimissorção, processo no qual a natureza química dos componentes é alterada para formação de uma única entidade (ADAMSON, 1990; LENG & PINTO, 1996).

Historicamente, sabe-se que a adsorção em argilas do tipo filossilicato ocorre, predominantemente, pelo mecanismo de troca catiônica, que se dá pela formação de complexo tipo "esfera externa", facilmente reversível. No entanto, estudos têm mostrado que a adsorção pela complexação dos cátions metálicos através dos grupos OH^- nas bordas dos cristais ("esfera interna") pode ser bastante significativo dependendo das condições do sistema (STRAWN *et al.*, 1999).

Muitos pesquisadores têm estudado a viabilidade do emprego dos filossilicatos no tratamento de efluentes devido a sua propriedade de adsorção. Vários trabalhos envolvendo o uso de argilominerais como adsorvente para metais (chumbo, zinco, cádmio, cobre e mercúrio) podem ser encontrados na literatura (VIRAGHAVAN & KAPOOR, 1994; BRIGATTI *et al.*, 1995; AUBOIROUX *et al.*, 1996; CERQUEIRA & AGUIAR, 2000; AGUIAR & NOVAES, 2002; SANTOS *et al.*, 2002; ABOLLINO *et al.*, 2003; BRIGATTI *et al.*, 2004).

A adsorção por troca catiônica é o mecanismo predominante nos silicatos naturais devido à sua alta densidade de carga negativa superficial. O segundo tipo é constituído pelos grupos silanol (Si-OH) e aluminol (Al-OH) presentes nas bordas e também na superfície dos cristais. Em pH básico, parte dos grupos silanol e aluminol podem ser desprotonados para (Si-O⁻) e (Al-O⁻). Desta maneira, os sítios formados pelos grupos (Si-OH), (Al-OH), (Si-O⁻) e (Al-O⁻) podem coexistir na superfície das partículas de argila e promover a complexação de íons metálicos e moléculas orgânicas. Em pH ácido ocorre a protonação destes grupos formando a espécie AlOH_2^+ , gerando cargas positivas nas bordas dos cristais. Desta forma, a variação do pH do meio exerce grande influência no comportamento de uma suspensão de argila e também na sua capacidade de adsorção de determinadas espécies (SANTOS, 1989).

O tamanho e o peso da molécula, polaridade e hidrofobicidade, solubilidade do adsorbato no solvente utilizado, além da acidez ou basicidade, que é determinado pelo grupo funcional da molécula (LÁSZLÓ *et al.*, 2005), podem afetar a capacidade de adsorção de um adsorbato sobre um adsorvente. Yiuldiuz *et. al.* (2005) estudou a adsorção de hidroquinona e ácido benzóico sobre bentonita e verificou que o ácido benzóico é mais adsorvido que a hidroquinona. O autor atribuiu este fato à menor solubilidade do ácido benzóico em água. Além disso, a hidroquinona se oxida para 1,4 benzoquinona, e esse fato pode diminuir ou mascarar sua adsorção (SOLOMONS, 2001).

O processo de adsorção química em sistema sólido/líquido tem sido amplamente explorado por tirar proveito de matrizes inorgânicas, como a sílica gel, funcionalizadas com grupos que possuem átomos coordenantes de cátions metálicos em soluções aquosas e não aquosas. Desse modo, o material pode apresentar seletividade quanto ao metal a ser adsorvido de acordo com os centros básicos utilizados na organofuncionalização da matriz (QUINTANILLA *et al.*, 2007).

Visto as diversas vantagens dos argilominerais o que se destacam na aplicação farmacêutica são os filossilicatos, e é sobre este tipo de argilomineral que será destacado neste trabalho.

3.2 FILOSSILICATOS

Os filossilicatos são constituídos basicamente por dois tipos de folha, a folha octaédrica e a tetraédrica, sendo cada uma é composta de planos de átomos auto-arranjados (ALENCAR, *et. al.*, 2014).

3.2.1 Histórico dos filossilicatos

A primeira notificação sobre o reconhecimento de estrutura de filossilicato 2:1 foi realizada através de uma tese de doutorado no ano de 1951 por Talvenheimo, ao relatar sobre um mineral coletado em dez dos doze solos no Estado de Indiana (EUA). Contudo, os primeiros artigos publicados foram o de Brown (1954), na Inglaterra, e o de Rich e Obenshain (1955), nos EUA. Em diversos artigos da década de 60, o artigo de Brown (1954) é citado como a primeira publicação sobre o filossilicato 2:1, ao passo que Rich (1968) reporta as primeiras identificações de mineral. Até cerca do final da década de 80, a nomenclatura destes minerais é bastante confusa. Foram descritos 15 nomes diferentes encontrados na literatura, referentes aos 2:1 (AZEVEDO, et. al., 2012).

3.2.2 Estrutura e propriedades dos filossilicatos

Dentre as seis classes de silicatos, a dos filossilicatos é a que tem maior destaque em número de pesquisa. Dentro desta classe encontram-se os argilominerais, que são extensivamente estudados, por apresentarem propriedades químicas e físicas interessantes (GRIM, 1953; THENG, 1979; COELHO, 2007).

Nas redes atômicas da maioria dos argilominerais estão presentes basicamente dois tipos de unidades estruturais: uma folha de tetraedros de sílica ligados pelos oxigênios localizados nos vértices da base e uma folha de octaedros de alumina ligados pelas faces laterais conforme mostrado na Figura 2 (MOORE & REYNOLDS, 1989).

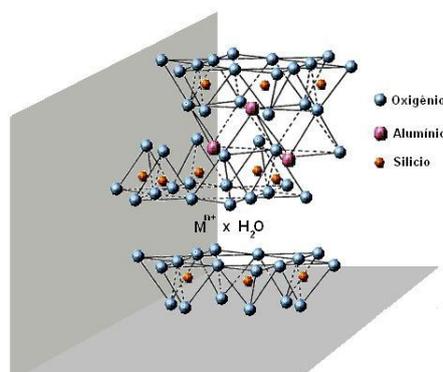


Figura 2 - Modelo esquemático da camada estrutural básica de uma argila tipo esmectita, 2:1 (GUERRA *et al.* 2006a).

Os filossilicatos, como todos os demais grupos de silicatos, são constituídos por uma unidade estrutural Si-O, que é um tetraedro de coordenação com o Si ao centro e quatro oxigênios em cada um dos vértices do tetraedro. O tetraedro Si-O se encontra eletricamente descompensado, pois o Si possui quatro cargas positivas frente a oito negativas dos quatro oxigênios dos vértices. Por isto, deverá se unir a outros cátions para neutralizar as cargas (THENG, 1979; COELHO, 2007). O cátion predominante é o silício (Si^{4+}) e pode ser substituído, mais freqüentemente por alumínio (Al^{3+}) e, ocasionalmente, por ferro (Fe^{3+}). Nestas estruturas, cada vértice da face basal pertence a dois tetraedros vizinhos (cada oxigênio se coordena a dois silícios), originando uma folha de tetraedros, de extensão infinita e fórmula $(\text{Si}_2\text{O}_5)^{2-}$ (Figura 3) (THENG, 1979; VOLZONE *et al*, 2001; XI *et al*, 2004; MEUNIER, 2005).

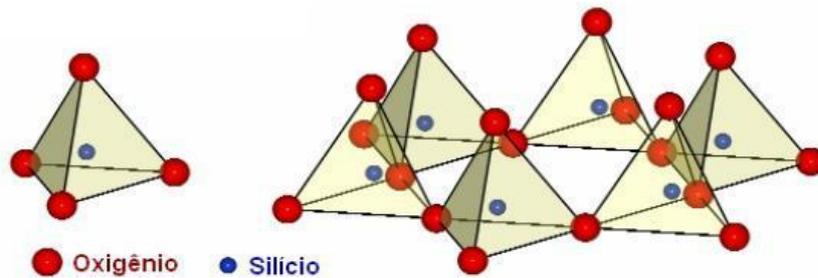


Figura 3 - Camada tetraédrica formada por planos atômicos paralelos de oxigênio e silício (CARASTAN, 2007)

Os tetraedros, no caso dos filossilicatos, compartilham seu vértice superior com um octaedro de coordenação, com Al^{3+} e/ou Mg^{2+} no centro e O e/ou OH nos seis vértices. Os octaedros são bipirâmides com seu plano equatorial quadrado e todas suas faces triângulos equiláteros iguais. Estes octaedros também se encontram descompensados eletricamente (duas cargas positivas se o cátion octaédrico é o Mg^{2+} , ou três se o cátion é o Al^{3+} , frente às doze possíveis cargas negativas que podem suportar os seis vértices). Para a neutralização das cargas, seus vértices são compartilhados entre si, formando uma folha de octaedros (Figura 4) (THENG, 1979; NEWMAN, 1987).

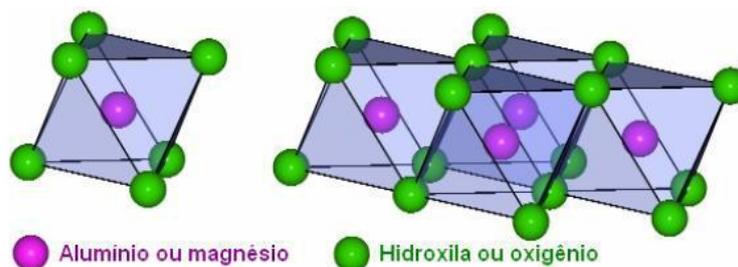


Figura 4 - Octaedro simples de $\text{Mg}(\text{OH})_6^{4-}$ ou $\text{Al}(\text{OH})_6^{3-}$ (CARASTAN, 2007).

A combinação de uma folha octaédrica com uma ou duas tetraédricas é denominada camada unitária. Em uma camada, as unidades estruturais (tetraédricas e octaédricas) unem-se por ligações covalentes. As camadas de tetraedros e octaedros se acoplam originando lamelas, que ao repetir-se formam a estrutura cristalina. A distância entre um plano de uma camada e o plano correspondente da camada seguinte é denominado espaçamento basal ou distância interplanar d_{001} (DEER *et al.*, 1965).

As camadas da rede cristalina são mantidas unidas por forças de Van der Waals, o que favorece a clivagem no plano basal, paralelo às lamelas. Quanto maior o espaçamento basal, maior a flexibilidade e mais fraca a ligação (MOORE & REYNOLDS, 1989; MONTE *et al.*, 2003). Em alguns filossilicatos, as lamelas não são eletricamente neutras devido às substituições de uns cátions por outros de distinta carga (substituições isomórficas). O balanço de carga se mantém pela presença, no espaço interlamelar de cátions individuais (como por exemplo, o grupo das micas), cátions hidratados (como nas vermiculitas e esmectitas) ou grupos hidroxila coordenados octaedricamente, similares às folhas octaédricas, como sucede nas cloritas. Os cátions interlamelares mais freqüentes são metais alcalinos (Na^+ e K^+) ou alcalino terrosos (Mg^{2+} e Ca^{2+}) (RAY, 2005; BRIGATTI *et al.*, 2006).

Os filossilicatos (Figura 5) podem estar formados por uma folha tetraédrica mais uma folha octaédrica, e se denominam bilamelares (1:1, ou T:O). Podem estar formados também por três folhas: uma octaédrica e duas tetraédricas, e se denominam trilamelares (2:1 ou T:O:T). De acordo com o número e a razão de folhas em uma camada estrutural fundamental, com as substituições catiônicas existentes nos octaedros e tetraedros e com a carga resultante das camadas, os argilominerais cristalinos são classificados em sete grupos (NEWMAN, 1987; SANTOS, 1989, VOLZONE *et al.*, 2001; CASTRO, 2003; CARRADO, 2004; XI *et al.*, 2004).

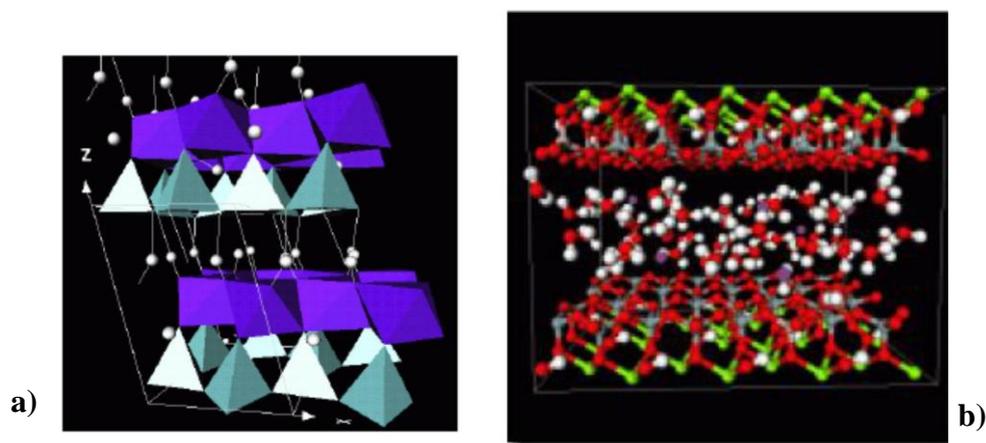


Figura 5- Estrutura dos filossilicatos do tipo: a) 1:1 e b) 2:1.

A Tabela 4 apresenta alguns exemplos de fórmulas estruturais ideais de alguns filossilicatos de arranjo 2:1. Os colchetes representam sítios octaédricos, os parênteses representam os sítios tetraédricos e as chaves denotam cátions interlamelares (normalmente, K^+ , Ca^{2+} , Na^+) e suas águas de hidratação.

Tabela 4 - Fórmulas estruturais de alguns filossilicatos.

Arranjo das camadas/grupo	Argilomineral
2:1 Esmectita	Hectorita
	$\{M_{x/n}^{+n} yH_2O\}[Mg_{6-x}Li_x] (Si_8)O_{20}(OH,F)_4$
	Montmorilonita
	$\{M_{x/n}^{+n} yH_2O\}[Al_{4-x}Mg_x] (Si_8)O_{20}(OH)_4$
	Nontronita
	$\{M_{x/n}^{+n} yH_2O\}[Fe_4] (Si_{8-x}Al_x)O_{20}(OH)_4$

Referência: SANTOS, 1989.

Outro fato interessante é que a população das posições catiônicas é tal que as camadas estão desequilibradas eletricamente com uma deficiência de cargas positivas de cerca de 0,66 cátion monovalente por célula unitária. Esta deficiência é equilibrada principalmente por cátions hidratados entre as camadas estruturais. Os cátions neutralizantes não estão fixados irreversivelmente e podem ser trocados por outros cátions. As camadas sucessivas estão ligadas fracamente entre si e camadas de água ou de moléculas polares, de espessuras variáveis, podem entrar entre elas, chegando a separá-las totalmente. A espessura interlamelar varia com a natureza do cátion interlamelar e da quantidade de água disponível. Assim, o argilomineral não tem distância interplanar basal fixa (VOLZONE *et al.*, 2001; XI *et al.*, 2004).

A distribuição de carga teórica, sem substituição isomórfica, da célula unitária deste argilomineral é mostrado na Tabela 5.

Tabela 5- Distribuição de cargas da montmorilonita (célula unitária), sem substituição isomórfica.

Espécie	Carga	Localização
6O²⁻	-12	Folha tetraédrica
4Si⁴⁺	+16	
4O²⁻ + 2OH⁻	-10	Íons comuns a ambas folhas
4Al³⁺	+12	Folha octaédrica
4O²⁻ + 2OH⁻	-10	Íons comuns a ambas folhas
4Si⁴⁺	+16	
6O²⁻	-12	Folha tetraédrica

Referência: GRIM, 1953.

De modo geral, a estrutura cristalina e composição química dos filossilicatos operam sobre as propriedades físicas, químicas e reológicas dos processos e materiais em que é aplicada. A sua elevada troca de cátions e carga superficial, por exemplo, a conferem um alto poder adsorptivo sobre espécies catiônicas, o que as torna um material excelente ao processo de adsorção iônico (ABOLLINO *et al.*, 2003; KHAN *et al.*, 1995; RODRIGUES *et al.*, 2004).

3.2.3 Métodos de síntese dos filossilicatos

Dentre o método mais utilizado em processos de síntese do filossilicato é o método por sol-gel, no qual a fase inorgânica, quando formada, passa a incorporar automaticamente um grupo orgânico em sua estrutura (FONSECA e AIROLDI, 2000).

Os métodos de obtenção de argilas organofílicas é conseguida através de modificação em suas propriedades estruturais (CAGLAR, 2012), utilizando-se os métodos como a troca iônica, reação de funcionalização (YANG, *et. al.*, 2012), ativação ácida, organofuncionalização, calcinação e pilarização (PINTO, *et. al.*, 2012; CAGLAR, 2012).

Neste trabalho será discutido apenas a organofilização das argilas - que torna as superfícies das lamelas hidrofóbicas (BERGAYA & LAGALY, 2006). Desse modo, uma grande diversidade de reações e, portanto, novos materiais podem ser explorados.

3.2.3.1 Organofilização

As argilas organofílicas podem ser sintetizadas a partir de sais quaternários de amônio, primários, secundários, terciários ou quaternários, com 12 ou mais átomos de carbono (BOYDE, MORTLAND, & CHIOU, 1988; JOSÉ, 2001). O sal é adicionado a uma dispersão aquosa de argila bentonítica sódica altamente delaminada, cujas camadas encontram-se totalmente separadas, e a parte catiônica das moléculas do sal quaternário de amônio ocupa os sítios onde anteriormente estavam os cátions sódio e as longas cadeias orgânicas situam-se entre as camadas dos argilominerais, passando de hidrofílica para hidrofóbica (LABA, 1993; JORDAN, 1949; VALENZUELA DÍAZ, 1999), um esquema deste processo está descrito na Figura 6.

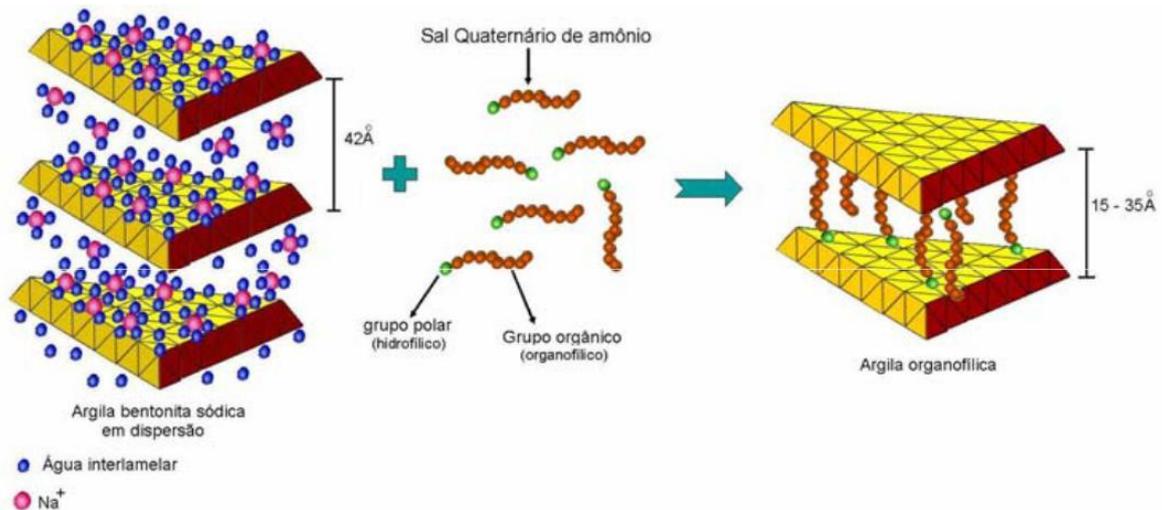


Figura 6- Diagrama esquemático do processo de organofilização, onde moléculas do sal quaternário de amônio foram introduzidas entre as camadas interlamelares de uma argila bentonítica sódica (VALENZUELA DÍAZ, 1999).

Após a troca, as argilas apresentam a propriedade de se expandir em dispersantes orgânicos e têm um caráter hidrofóbico bastante elevado. O tipo de argila bentonítica sódica e sal quaternário de amônio e o processo de obtenção da argila organofílica irão definir os meios orgânicos nos quais as argilas irão se expandir (FERREIRA et al., 2002).

A preferência quanto ao uso de argilas bentoníticas na síntese de argilas organofílicas deve-se às pequenas dimensões dos cristais e à elevada capacidade de troca de cátions (CTC) desses argilominerais (SOUZA SANTOS, 1992). Isso faz com que as reações de intercalação sejam muito rápidas e que sua eficiência de troca chegue a 100%. Além disso, a expansão que ocorre na distância interplanar basal que passa de valores geralmente entre 12 e 16 Å para

valores situados entre 20 e 40Å permitindo seu estudo preciso por técnicas como difração de raios X e espectroscopia no infravermelho obtendo-se informação sobre a forma como os íons do sal (argilas organofílicas) estão orientados entre as lamelas da argila (LAGALY, 1986; VALENZUELA DÍAZ, 1999).

As argilas organofílicas são obtidas preferencialmente pela troca iônica com espécies orgânicas do tipo surfactantes (figura 7 e figura 8). A intercalação destas espécies químicas confere uma expansão do plano (001) do argilomineral, usualmente investigado por difração de raios X (DRX) (FERREIRA *et al.*, 2006).

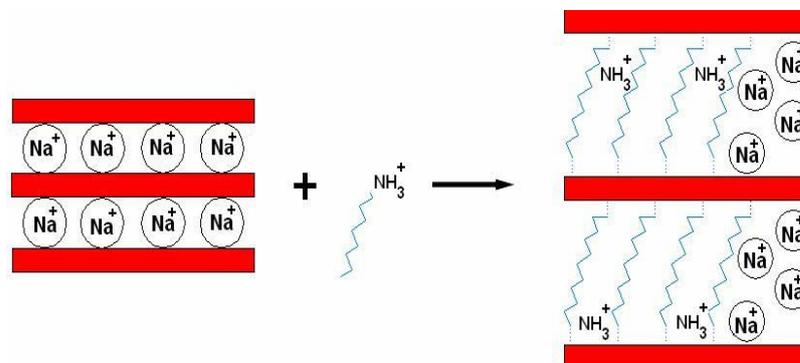


Figura 7 - Modificação de superfícies de argila através da reação de troca iônica, substituindo os cátions de Na com cátions do surfactante (KAYA, 2006).

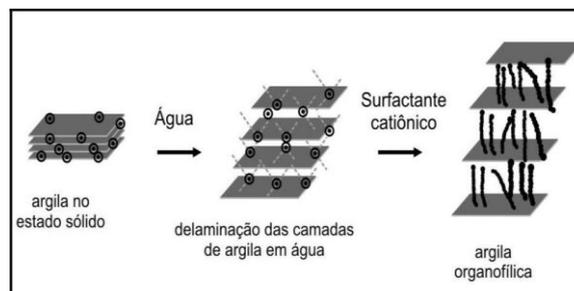


Figura 8 - Esquema de troca de cátions em argila (SILVA, 2010)

Segundo Paiva, Morales e Díaz (2008), as pesquisas de intercalação de moléculas orgânicas dentro das galerias dos argilominerais iniciaram nos anos de 1920, após a introdução da técnica de DRX em 1913. Os resultados promissores de Gieseking (1939) pela troca iônica com azul de metileno permitiu a proposta de usar os íons de amônio como NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} e NR^{4+} (sendo R = radical alquílica ou arila) como modificadores.

Os sais de amônio quaternário utilizados na modificação possuem, geralmente, um ou dois grupos de hidrocarbonetos de cadeia longa (derivados normalmente de ácidos graxos) ligados diretamente ao átomo de nitrogênio onde fica a parte catiônica da molécula. Estes sais

quando adicionados às suspensões aquosas dos argilominerais, substituem os cátions sódio que são mais facilmente trocáveis, sendo assim, os cátions de amônio, com as longas cadeias hidrocarbônicas livres se acomodam entre as camadas do argilomineral, tornando-as organofílicas (SILVA e FERREIRA, 2008) (figura 9). Os principais tipos de sais de amônio quaternário estão na forma de cloreto ou brometo, com a cadeia hidrocarbônica de 10 a 18 átomos de carbonos, como por exemplo, os haletos de diasterildimetil amônio, haletos de dialquildimetil amônio, haletos de alquilbenzildimetil amônio, haletos de alquildimetilhidroxietyl amônio, haletos de alquiltrimetil amônio e os haletos de cetiltrimetil amônio (PAIVA, MORALES e DÍAZ, 2008).

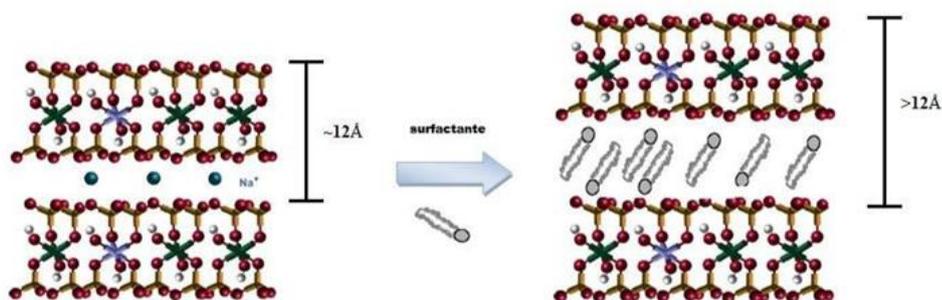


FIGURA 9 – Representação esquemática da intercalação do surfactante na galeria da montmorilonita e a demonstração do aumento do espaçamento basal (Paul e Robeson, 2008).

Além do aumento no espaçamento basal promovido pelo modificador, ocorre a conversão do caráter hidrofílico para hidrofóbico da argila, sendo um fator interessante em diversas aplicações tecnológicas, por exemplo, como matéria prima para diversos produtos (tintas, vernizes, graxas, resinas e cosméticos) (TEIXEIRA-NETO e TEIXEIRA-NETO, 2009) e na preparação de nanocompósitos poliméricos (FLOODY *et al.*, 2009).

A modificação das argilas com os surfactantes, às vezes chamada de organofilização, apresenta variada descrição na literatura, geralmente envolvendo a preparação de suspensões aquosas de bentonitas com concentrações entre 3 a 10% em massa e a posterior adição do surfactante à suspensão (PEREIRA, RODRIGUES e DIAZ, 2007; TEIXEIRA-NETO e TEIXEIRA-NETO, 2009).

Dependente do número de átomos de carbono ou da quantidade de cadeias hidrocarbônicas e da espécie catiônica do surfactante, estes podem adquirir arranjos na região interlamelar, conforme proposto por Lagaly (1986), do tipo monocamada lateral, bicamada lateral, camada pseudotrimolecular ou monocamada do tipo parafina (YILMAZ e YAPAR, 2004; CALDERON *et al.*, 2008, DUCHET-RUMEAU *et al.*, 2010).

Atualmente, uma importante aplicação das argilas organofílicas é a preparação de nanocompósitos poliméricos. Contudo, na prática, a utilização das argilas organofílicas modificadas pelos surfactantes de amônio quaternário apresentam limitações. Geralmente, a preparação destes nanocompósitos se dá pela técnica *melt blending*, em que, o polímero no estado fundido é misturado com a argila organofílica. Porém, a temperatura de decomposição dos sais de amônio é muito próxima da temperatura atingido durante a mistura, isso leva à decomposição do sal e conseqüentemente, confere uma coloração, odor e gosto indesejável, além da degradação do polímero (CUI *et al.*, 2008; SARIER, ONDER e ERSOY, 2010). Grande parte das argilas organofílicas, comercialmente disponíveis, contém o íon amônio como modificador.

Os cátions de surfactantes de sais primário, secundário, terciário e quaternário de fosfônio também são utilizados na modificação (AVALOS *et al.*, 2009; SEYIDOGLU e YILMAZER, 2013). Estes apresentam frente aos cátions de surfactantes de amônio maior estabilidade térmica, visto que em muitos estudos têm-se a proposta de utilizar esta espécie na preparação de nanocompósitos (XIE *et al.*, 2002; HEDLEY *et al.*, 2007; PATEL *et al.*, 2007; AVALOS *et al.*, 2009; SUIN *et al.*, 2014; PRAHSARN *et al.*, 2014).

De fato, tanto os surfactantes de sais de amônio quanto de fosfônio apresentam limitações. Embora as argilas organofílicas com íons de surfactantes de amônio ofereçam menor estabilidade térmica comparada às contendo os íons de fosfônio (CALDERON, LENNOX e KAMAL, 2008), a dissolução dos sais de fosfônio em água é muito baixa, de modo que a intercalação na argila em água e a remoção do excesso deste sal presente após o tratamento de modificação é dificultada (AVALOS *et al.*, 2009). Um cenário promissor é a utilização das argilas organofílicas na formação de nanocompósitos poliméricos.

YILMAZ & YAPAR (2004) organofilizaram a argila bentonita sódica com os sais quaternários de amônio brometo de tetradecil trimetil amônio e brometo de hexadecil trimetil amônio em quantidades equivalentes a 25, 50 e 100% da capacidade de troca de cátions da argila. A argila inicialmente apresentou um espaçamento basal inicial 1,195 nm, e após a modificação com o brometo de tetradecil trimetil amônio os espaçamentos basais passaram a ser 1,36 nm, 1,426 nm e 1,841 nm, e com o brometo de hexadecil trimetil amônio os espaçamentos basais foram 1,403 nm, 1,578 nm e 1,803 nm, para as respectivas concentrações de 25, 50 e 100% da capacidade de troca de cátions. Observou-se nas amostras preparadas utilizando 100% da capacidade de troca de cátions da argila para ambos os sais, um arranjo estrutural do tipo bicamada. A amostra preparada com o brometo de tetradecil trimetil amônio a concentração de 25% apresentou a formação do arranjo estrutural do tipo

monocamada. Nas demais amostras ocorreram interstratificação aleatória de estruturas mono e bicamada.

BARBOSA *et al.* (2006) sintetizaram argilas organofílicas com quatro tipos de sais quaternários de amônio, tais como: cloreto de alquil dimetil benzil amônio (Dodigen), cloreto de estearil dimetil amônio (Praepagen), cloreto de cetil trimetil amônio (Genamin) e brometo de cetil trimetil amônio (Cetremide). A partir das análises de difração de raios X verificou-se o espaçamento basal d_{001} de 12,5 Å para a argila não modificada; de 20,4 Å para a bentonita tratada com sal Cetremide; de 20,7 Å com o sal Dodigen; de 21,4 Å com sal Genamin; enquanto que para a bentonita tratada com o sal Praepagen observam-se distâncias entre planos (d_{001}) em 29,2 Å e 18,5 Å correspondentes à intercalação, e outra distância em 12,5 Å possivelmente devido a alguma quantidade de argila não intercalada e que permaneceu na mesma posição da montmorilonita. Portanto, os resultados confirmaram a incorporação dos sais quaternários de amônio na estrutura da argila e mostraram que dois dos quatro sais quaternários utilizados, o Praepagen e o Cetremide, a partir da análise de termogravimetria, apresentaram uma faixa maior de estabilidade térmica.

SILVA *et al.* (2009) estudaram efeito de diferentes razões de argila/água (1, 2 e 4% m/v) utilizadas no processo de modificação de uma argila bentonita sódica com brometo cetil trimetil amônio (cetremide), entretanto, a razão argila/cetremide foi fixada. O espaçamento basal foi aumentado de 1,34 nm na bentonite pura (AN) para 1,85 - 1,91 nm nas bentonitas organofílicas. Além disso, foi verificado que o grau de inchamento da argila é independente das proporções de argila/água utilizada neste estudo, portanto, não interferiram na quantidade de tensoativo absorvido pelo bentonita, uma vez que os valores para todos d_{001} organofílicas foram praticamente as mesmas.

3.2.4 Caracterizações Físico-Químicas dos filossilicatos

Os filossilicatos podem ser caracterizados por vários métodos, sendo os principais: a difratometria de raios-X (XRD), espectrometria de absorção atômica (AAS), infravermelho (FTIR) e UV-visível, análise térmica (TGA/DTG e DSC), ressonância magnética nuclear (NMR) e microscopia eletrônico de transmissão (TEM), medidas de área superficial e volume de poros (CUNHA, *et. al.*, 2010).

3.2.5 Toxicidade dos Filossilicatos

Nos estágios iniciais de desenvolvimento de novos produtos tem sido dada grande ênfase aos estudos de genotoxicidade, uma vez que, dentre as várias reações adversas, a ocorrência de efeitos genotóxicos e carcinogênicos não pode ser excluída. A fim de se avaliar o risco de efeitos genotóxicos e cancerígenos para seres humanos, as autoridades reguladoras da Europa, Japão e EUA recomendam que estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade sejam realizados antes da aprovação da comercialização de produtos farmacêuticos (BRAMBILLA; MARTELLI, 2009).

A maioria dos testes de toxicidade de argilas é realizada *in vitro* usando culturas de células de mamíferos ou plantas. As propriedades físico-químicas dos argilominerais deve ser bem definida e caracterizada, pois estudos apontam que a sua toxicidade, citotoxicidade e mutagenicidade podem estar fortemente dependentes da sua composição química, tamanho de partícula, área de superfície, carga de superfície, estrutura cristalina e a estabilidade estrutural (YU, et. al., 2010; CHOI, CHOY, 2011).

3.2.6 Aplicações dos filossilicatos

As argilas sintetizadas ou *in natura* são usadas em diversas aplicações tecnológicas. Dentre essas, cita-se: modificação de eletrodos para biosensores (MOUSTY, 2004), imobilização de enzimas (TIETJEN & WETZEL, 2003), imobilização de catalisadores (KUZNIARSKA- BIERNACKA *et al.*, 2005), remoção de biomoléculas indesejáveis em extratos (BRUCE, 2006), nanocompositos argila/polímero (HERRERA, *et al.*, 2006), imobilização de fármacos (PARK *et al.*, 2004), adsorção de compostos orgânicos tóxicos (TONLE *et al.*, 2004; DIAS FILHO *et al.*, 2005; DIAS FILHO *et al.*, 2006), promotores de adesão e agente hidrofóbico em tintas, agente de reticulação em resinas, revestimentos híbridos funcionais em cimentos de uso odontológico, sistemas de liberação de fármacos, obtenção de sílica e filmes finos de alta pureza.

Alguns trabalhos mais recentes, contudo, têm estudado a incorporação destes íons metálicos em matrizes inorgânicas, como argilas e zeólitas, para obtenção de materiais com propriedades antibacterianas e antifúngicas. A motivação é dada pela necessidade cada vez maior de materiais que atuam na eliminação completa ou parcial de microorganismos nocivos à saúde, e que possam ser utilizados em produtos farmacêuticos, cosméticos, alimentícios, hospitalares e veterinários (LI *et al.*, 2002; MAGAÑA *et al.*, 2008; COLEMAN *et al.*, 2009).

Os filossilicatos têm sido amplamente estudados quanto ao sistema de liberação de fármacos, devido sua elevada capacidade de adsorção, vários autores citam sua intercalação com quitosana, formando nanocompósitos apresentando assim inúmeras vantagens como aumento da biodisponibilidade dos fármacos no trato gastrointestinal, liberação direcionada a um alvo específico, entre outras (DEPAN, et. al., 2009; LIU, et. al., 2008; JOSHI, et. al., 2008; NANDA, SASMAL, NAYAK, 2011; LEE, CHEN, 2004; COJOCARIU, et. al. 2012; WANG, DU, LUO, 2008; SALCEDO, et. al., 2012; ZHUANG, et. al., 2007; PALUSZKIEWICZA, et. al., 2012).

A bentonita, que é um filossilicato, é uma substância com propriedades que são requeridas para utilização como excipiente funcional em comprimidos, visto a sua capacidade de formar géis em concentrações baixas por intumescimento em água, sendo apropriado seu uso como agente ligante e desintegrante (DORNELAS, et. al., 2008). Seu uso também se inclui em bases como agentes molhantes (VISERAS, et. al, 2007).

O talco e as micas também são da classe dos filossilicatos, sendo que o talco atua como agente emulsivo em preparações cosméticas, devido a sua elevada área superficial, tem capacidade de se localiza na interface dos dois líquidos (VISERAS, et. al, 2007). Já as micas são utilizadas em sombras para uso na pálpebra dos olhos, devido ao seu efeito luminoso na pele (CARRETERO, POZO, 2010).

Segundo Lin et al. (2002) utilizou-se a montmorilonita (MMT) purificada como um transportador em uma formulação oral de 5-fluorouracil, um fármaco utilizado no tratamento de câncer de cólon, verificando as condições ótimas de tempo, temperatura do pH, concentração, dentre outras. O timolol também foi intercalado por troca iônica em MMT, mas sua liberação não atingiu os 100%, provavelmente, devido ao fato de a reação de permuta de íons ser um processo de equilíbrio e os cátions intercalares não puderem ser trocados por completo, além da existência de interações eletrostáticas entre os grupos funcionais do fármaco, gerando uma liberação incompleta, destacando-se estes dentre os principais problemas e serem resolvidos (JOSHI, G. V. et al., 2009).

Os híbridos de MMT mostram-se eficientes como um potencial sistema de liberação de vitamina B1 em fluidos gástricos (pH 1.2) e intestinais simulados (pH 7.4) (JOSHI, et al., 2009) e tramadol (CHEN et al., 2010). A Bentonita também se mostrou útil na melhoria da estabilidade térmica, além de poder ser usado na liberação controlada do naproxeno (TABAK et al., 2011).

Bonina et al. (2007) propuseram o uso de argilas comerciais bentonita e caulim como carreadoras do complexo ferro-salicilato. Os referidos autores observaram que a quantidade

adsorvida do ácido salicílico não era baixa, mas mesmo assim o complexo de bentonita-salicilato poderia ser adequado na liberação gradual desse fármaco. Nunes et al (2007) compararam uma montmorilonita comercial a K10® com um material microporoso no carregamento da sertalina (sert), onde observaram que K10sert tem cinética de liberação mais rápida, mas nenhum dos materiais foi capaz de fornecer a quantidade total do fármaco.

Silicato de alumínio e magnésio (Veegum®) foi utilizado na melhoria da estabilidade térmica, diminuição da evaporação e liberação controlada de nicotina, podendo ser usado como um novo sistema de tratamento do tabagismo (PONGJANYAKUL; KHUNAWATTANAKUL; PUTTIPIPATKHACHORN, 2009). Veegum® também foi investigado como veículo para liberação controlada do propranolol, onde apresentou um perfil de liberação bifásico, composto por uma liberação brusca inicial seguida de uma liberação sustentada (ROJTANATANYA; PONGJANYAKUL, 2010).

Iliescu e colaboradores (2011) prepararam híbridos de MMT/ fármacos antitumorais, contendo um fármaco hidrofóbico (aminoglutetimida) e dois hidrófilos (irinotecano e carboplatina), como proposta para sistemas de administração oral de antitumorais.

Existem muitos produtos farmacêuticos no mercado que incluem argilas como excipientes em suas formulações, por exemplo: Mebendazol, Bac-Sulfitrin, Pipurol®, Deltaflan, Calferon e Nimesulon. Há exemplos de patentes depositadas no Brasil protegendo a fabricação de medicamentos oftálmicos e adesivos dérmicos nos quais as argilas são aplicadas como carreadoras do princípio ativo (KETELSON E MEADOWS, 2002).

É importante lembrar que existem alguns requisitos importantes para que uma argila seja usada em preparações farmacêuticas e cosméticas (LÓPEZ-GALINDO e col., 2007). Em especial destacam-se a granulometria, o grau de pureza mineral, a quantidade de água adsorvida, composição química e contaminação microbiológica. Dentre os filossilicatos, apenas a caulinita, o talco, as esmectitas e as argilas fibrosas são utilizadas em aplicações farmacêuticas e/ou cosméticas.

No caso de administrações tópicas, minerais como o talco e a caulinita podem carrear fármacos (antibióticos, analgésicos, anti-histamínicos) adsorvidos superficialmente, que são liberados quando em contato com a pele úmida (CARRETERO, 2002). As argilas esmectitas possuem altas capacidades de troca catiônica e podem ser usadas para a intercalação de moléculas orgânicas com ou sem grupos polares (LÓPEZ-GALINDO e col., 2007).

As argilas modificadas são usadas para administração oral de fármacos com liberação controlada. Algumas empresas comercializam esmectitas de grau farmacêutico como, por

exemplo, as argilas Veegum® e a Polargel®, que passam por um processo de lavagem em água como pode ser visto no site da “**health beauty solutions**”.

Embora muitos trabalhos relatem a preparação de híbridos a partir de argilas organofílicas (LEE E FU, 2003) ou a partir de nanocompósitos polímero-argila (CRAIG, 2006), o mais comum é a intercalação direta dos fármacos nas argilas. Nesse caso, as moléculas de interesse são imobilizadas entre as lamelas por um processo de troca catiônica. Para que isso ocorra é necessário que o fármaco em questão esteja em sua forma básica. Em função do tamanho e da basicidade das moléculas do fármaco, diferentes tipos de interação com a argila podem ocorrer, alterando assim sua cinética de liberação (AGUZZI e col., 2007).

A liberação controlada do fármaco, promovida pela sua interação com a argila, permite controle na sua administração, mantendo níveis constantes de concentração no sangue por tempo longo (CARRETERO, 2002). Esse fenômeno pode ser benéfico quando a dessorção lenta e controlada da droga tem um efeito positivo na ação terapêutica do medicamento, que é o caso de, por exemplo, anfetaminas e antibióticos. A liberação da droga também pode ser planejada para ocorrer apenas em ambientes químicos alvos após sua administração oral, como quando em contato com fluido intestinal, onde há aumento da força iônica do meio.

Na maioria dos trabalhos sobre o uso de argilas em sistemas de liberação controlada, observa-se uma melhoria na solubilidade do fármaco no seu ambiente de aplicação alvo. Fármacos como sertralina (NUNES e col., 2007), itraconazol, ciclosporina e carvedilol (PARK e col., 2006) são cristalinos nas suas formas sólidas puras e, quando imobilizados na argila, são amorfos.

Além disso, observa-se que há uma liberação rápida referente às moléculas adsorvidas na superfície, seguida de uma liberação lenta e contínua, relativa às moléculas presentes na região interlamelar (PARK, 2006). Podem ocorrer também mudanças conformacionais nas moléculas devido ao confinamento (PAROLO e col., 2008). Moléculas de elevada toxicidade, a exemplo do 5-fluorouracil, podem ser mais bem toleradas quando intercaladas, por terem liberação mais lenta no organismo.

Alguns desafios tecnológicos para a fabricação das argilas carregadas com fármacos estão ligados principalmente à necessidade do uso de solventes orgânicos para a intercalação de substâncias pouco solúveis em água. Essas substâncias são as mais interessantes para sistemas de liberação, já que pode haver ganho na biodisponibilidade do fármaco intercalado (PARK, 2006).

Outra questão tecnológica está relacionada à não liberação de parte das moléculas, que ficam fortemente adsorvidas na superfície da argila. Isso pode causar a necessidade de intercalação de excesso do fármaco para obtenção de um medicamento com desempenho adequado (NUNES e col, 2007). É importante notar que a maioria dos trabalhos que relatam sistemas de liberação argila-fármaco não usa argilas de grau farmacêutico. Desse modo, seria importante realizar estudos de liberação *in vitro* e *in vivo* dessas moléculas, bem como estudos de toxicidade.

3.4 EXCIPIENTE FARMACÊUTICO

O conceito tradicional de excipiente farmacêutico postula-os como substâncias inócuas inseridas em uma formulação para facilitar a administração e preservação dos fármacos em formas farmacêuticas. A qualidade destes excipientes está intimamente ligada a qualidade do medicamento em si, como era de se esperar. Embora a quantidade de fármaco em uma formulação seja pequena, principalmente em formulações líquidas diversas, pouca atenção era dada aos excipientes com agentes funcionais.

O termo inocuidade ou inércia deve ser analisado mais profundamente. Assim como os fármacos – princípios ativos – os excipientes possuem certa energia termodinâmica própria (PIFFERI, SANTORO e PEDRANI, 1999), o que pode acarretar, durante a fase farmacotécnica de fabricação alterações com a exposição à luz e altas temperaturas, levando a efeitos adversos na formulação. Alguns excipientes utilizados, como álcool etílico, EDTA, óxido de ferro, flavorizantes e outros podem reagir adversamente na formulação. A inatividade farmacológica e toxicológica também é um fator a ser levado em conta. Álcool etílico, corantes, como a tartrazina, ácido bórico e outros podem, em quantidades inadequadas, apresentarem efeitos adversos se absorvidos. Como será discutido adiante os modernos excipientes farmacêuticos conseguem modular a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica em termos de dissolução e, portanto, não podem ser considerados “inertes”.

Desta discussão vem o fato de que a qualidade dos excipientes utilizados em farmácia ser de importância semelhante ao do princípio ativo, nos quesitos pureza e inocuidade. Do ponto de vista funcional o conceito de excipiente sem função farmacotécnica já não vigora há tempos (PIFFERI, SANTORO e PEDRANI, 1999). Existem nas mais diversas formulações – os medicamentos são basicamente sólidos, líquidos e semi-sólidos - excipientes que tem por função somente diluir, dissolver ou avolumar os princípios ativos em suas respectivas formas

farmacêuticas, estando inseridos na concepção tradicional de excipiente. Entretanto existe uma função mais importante de alguns excipientes, os quais são colocados “intencionalmente” nas formulações para melhorar o desempenho do princípio ativo no medicamento, em termos de liberação, absorção, estabilidade ou características organolépticas.

Existem alguns excipientes que influenciam diretamente no desempenho terapêutico da formulação. Dentre eles destacam-se os desintegrantes, ligantes e promotores de fluxo, cuja funcionalidade está intimamente ligada ao tipo de fabricação de cada medicamento, em que são necessários excipientes com ideais que facilitam o acesso do princípio ativo aos líquidos do TGI, como os desintegrantes e incrementadores de dissolução. Atualmente a pesquisa de excipientes se baseia nos chamados excipientes de multifuncionalidade, o que na verdade são excipientes obtidos de forma a apresentarem características físico-químicas ideais (GOTO et al, 1999).

Contudo, a *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas* (IPEC–Americas) propôs alterações específicas para regulamentar e incentivar o desenvolvimento de novos excipientes que, se aprovadas, podem ampliar as opções formulações, potencialmente eliminando essa barreira ao desenvolvimento de drogas. A orientação de FDA sobre a avaliação da segurança de excipientes é muito semelhante às exigências para um novo medicamento. No entanto, ao contrário das drogas, os excipientes são projetados para ser farmacologicamente inativos e os testes de segurança podem ser excessivos para avaliação da segurança, o que representa um obstáculo potencial ao desenvolvimento de novos excipientes (DEMERLIS et al., 2009).

3.5 EXEMPLOS DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS: OLANZAPINA E MESALAZINA

Os fármacos de Classe II (tabela 6) são o principal alvo de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas de dissolução e não de permeabilidade membranar em termos de administração via oral de medicamentos. Alterações podem ser feitas na formulação do medicamento para melhorar esta solubilidade, sem partir para modificações moleculares (como síntese de sais ou ésteres solúveis em água).

Tabela 6 - Classificação Biofarmacêutica de AMIDON.

Classe	Solubilidade / Permeabilidade
I	Alta Solubilidade e Alta Permeabilidade
II	Baixa Solubilidade e Alta Permeabilidade
III	Alta Solubilidade e Baixa Permeabilidade
IV	Baixa Solubilidade e Baixa Permeabilidade

Referência: FREITAS et al., 2012.

Os fármacos, olanzapina e mezaslasina se enquadram como sendo de classe dois, que possuem baixa solubilidade. Bem como, a escolha inicial além de ser fármacos de baixa solubilidade, é por possuir como semelhança grupamentos amina, e como sua diferença o tamanho molecular distinto.

3.5.1 Olanzapina

A olanzapina (OLZ), é um antipsicótico da classe dos tienobenzodiazepínicos que possui afinidade pelos sítios de ligação dopaminérgicos (D1-D4), serotoninérgicos, muscarínicos, adrenérgicos e histamínérgicos. O seu nome químico é 2-metil-4-(4-metil-1-piperazínil)-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina. Apresenta fórmula molecular $C_{17}H_{20}N_4S$ e peso molecular de 312,439 g/mol. Está disponível no mercado farmacêutico nos medicamentos Zyprexa®, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos com concentrações de 2,5, 5 e 10mg, e ZyprexaZidis® na forma de comprimidos orodispersíveis com concentrações de 5 e 10mg, ambos fabricados pela empresa Eli Lilly, sob proteção patentária até o ano de 2011 (MATERIAL SAFETY DATA SHEET, 2008).

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas dentro de 5 a 8 horas. As concentrações plasmáticas de olanzapina foram lineares e proporcionais à dose em estudos clínicos nas doses de 1 a 20 mg. A olanzapina é metabolizada no fígado pelas vias conjugativa e oxidativa. O maior metabólito circulante é o 10-N-glucuronida, que não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. As isoformas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 contribuem para a formação dos metabólitos N-desmetil e 2- hidroximetil, ambos exibindo significativamente menor atividade farmacológica in vivo do que a olanzapina em estudos animais (CALLAGHAN, 1999;

KAPLAN, 1997). Após administração oral a indivíduos sadios, a meia-vida média de eliminação da olanzapina foi de 33 horas (21 a 54 h para o 5° a 95° percentil) e o clearance plasmático médio foi de 26 L/h (12 a 47 L/h para o 5° a 95° percentil). Aproximadamente 57% da olanzapina é excretada na urina, principalmente na forma de seus metabólitos. A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi cerca de 93% em uma faixa de concentração de 7 a 1000 ng/mL (BRODY, 2006)

A OLZ é classificada como fármaco muito pouco solúvel em água em virtude de apresentar solubilidade de 0,227 mg.mL⁻¹ a 25°C (FREITAS et al., 2012). Segundo estudos conduzidos por Rêgo, Moura e Moita (2010), a OLZ apresentou boa solubilidade em metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol e álcool butílico terciário. O mesmo estudo demonstrou evidência de fotodecomposição desse fármaco. Isto mostra que uma solução de OLZ apresenta sensibilidade à luz, porém, quando protegida da mesma, pode ser estocada em temperaturas médias que variam de 4,0 ± 3,0 °C (temperatura da geladeira) a 25,0 ± 5,0 °C (temperatura ambiente).

Mais especificamente no caso da olanzapina, o fármaco apresenta-se como um sólido cristalino amarelo que pode ser cristalizado em mais de 25 formas diferentes, das quais cerca de sete possuem interesse farmacêutico (KOLODZIEJSKI et al., 2011; POLLA et al., 2005; REUTZELEDENS et al., 2003). De modo a evitar confusões, será utilizada, para fins deste trabalho, a mesma notação de Reutzel-Edens e colaboradores (2003), denominando como forma I a forma cristalina anidra mais estável (REUTZEL-EDENS et al., 2003).

3.5.2 Mesalazina

A mesalazina é um anti-inflamatório local, utilizado no tratamento de doenças intestinais inflamatórias. Este fármaco apresenta-se nas seguintes formas farmacêuticas: comprimidos revestidos, comprimidos de liberação prolongada, enema e supositório anal. A mesalazina é um dos medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual é um programa instituído pelo Ministério da Saúde para fornecer medicamentos de alto custo no âmbito do Sistema Único de Saúde, que normalmente inclui medicamentos de uso contínuo no tratamento de doenças crônicas e raras (ANVISA, 2015).

A sulfassalazina é um pró- fármaco, pertencente à classe dos salicilatos que consiste na 5- ASA ligado à sulfapiridina por uma ponte azo. Essa classe foi inicialmente desenvolvida

para o tratamento de artrite reumatoide, e posteriormente com ensaios clínicos apresentaram efeitos benéficos nos sintomas gastrintestinais.

Devido aos efeitos colaterais causados pelo uso da sulfapiridina em pacientes tratados com a sulfassalazina, houve a necessidade de desenvolver compostos de 5-ASA de segunda geração. Esses novos fármacos foram divididos em dois grupos: os pró-fármacos e os compostos revestidos. Os pró-fármacos contêm a mesma ponte azo, porém, substituindo a sulfapiridina por olsalazina, e acrescentando um composto inerte balsalazina. Os compostos revestidos utilizam preparações de liberação retardada ou um revestimento sensível ao pH. A liberação retardada é liberada ao longo de todo o intestino delgado e cólon, ao passo que, o revestimento sensível ao pH libera o fármaco no íleo terminal e no intestino grosso. Essas diferenças de revestimento implicam em uma terapêutica adequada (GOODMAN; GILMAN, 2010).

A mesalazina (MLZ), também conhecida como mesalamina ou 5-aminossalicílico (5-ASA), quando administrada isoladamente, é absorvida no trato gastrintestinal alto, e, em seguida, ocorre a acetilação e a excreção na urina e fezes, o que não ocorre com a sulfassalazina, já que a ponte azo é desfeita pela ação das bactérias presentes no intestino grosso. A MLZ apresenta-se como cristais em forma de agulhas castanho claro a rosa, pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e em soluções diluídas de ácido clorídrico. Apresenta faixa de ponto de fusão entre 260-280°C; possui dois pKa, em 2, 3 e 5, 69; sua massa molecular é de 153, 12 g/mol, e sua fórmula molecular é $C_7H_7NO_3$ (LACCUCI, 2010; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; MICROMEDEX, 2015).

A mesalazina é uma molécula do tipo anfótera e sua solubilidade e ionização dependem dos valores de pH e pKa dos grupos amino e carboxílico da molécula. As formas catiônicas encontram-se em valores de pH abaixo do ponto isoelétrico, as formas dipolares predominam perto do ponto isoelétrico, e as formas aniônicas predominam em valores de pH acima do ponto isoelétrico. Os valores de pH e pKa influenciam na velocidade de liberação da droga como resultado do comportamento anfótero de ionização. A solubilidade da mesalazina em meio de HCl 0,1 M é maior que 18 mg / mL, já nos meios de dissolução tampão fosfato pH 6,0 e 7,2 são de aproximadamente 1,2 mg / mL e 5,5 mg / mL, respectivamente. (FRENCH; MAUGER, 1993; TENJARLA, 2015).

Mesmo que a MLZ faça parte da classe dos salicilatos, o seu efeito terapêutico não está relacionado à inibição da ciclooxigenase (COX), pois os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem até agravar as doenças inflamatórias intestinais. O mecanismo de

ação da MLZ consiste em: inibição da IL-1 e do FNT- α , inibição da via da lipooxigenase, eliminação radicais livres e oxidantes, e inibição do NF-kB. O efeito inibitório da MLZ em vários mecanismos da inflamação pode ser justificado pela capacidade de inibir a ativação do fator nuclear kappa B, envolvido na sinalização final de várias citocinas pró-inflamatórias, quimioquinas, moléculas de adesão, etc. A ação eficaz do fármaco, depende de alguns fatores como: esvaziamento gástrico, trânsito no intestino delgado, pH e revestimento intraluminal (SIPAHI et al., 2005).

A mesalazina, comprimidos de liberação modificada é utilizada no tratamento de colite ulcerosa moderadamente ativa (inflamação do cólon), e doença de Crohn. As indicações para a administração dos comprimidos é com ou sem alimentos. Se ocorrerem dores de estômago, recomenda-se que os comprimidos sejam administrados com alimento ou leite, para reduzir a irritação gástrica. Os comprimidos devem ser ingeridos sem quebrar, esmagar ou mastigar antes de engolir, e que os mesmos devem ser utilizados mesmo que o paciente sinta-se bem, pois trata de um tratamento crônico (MICROMEDEX, 2015; CORD, 2015).

As características de liberação do fármaco diferem um pouco entre formulações e isso, juntamente com a variação interindividual, dificulta a comparação de dados farmacocinéticos. Aproximadamente 20 a 50% de uma dose oral de um comprimido de liberação retardada pH dependente é absorvida. A mesalazina absorvida é quase completamente acetilada na parede do intestino e no fígado em ácido acetil-5-amino-salicílico. O metabólito é excretado na urina principalmente por secreção tubular, juntamente com os vestígios do composto de origem. A meia-vida de mesalazina é de 3 horas e do seu metabólito N-acetil-5-asa é de 5 a 10 horas (SWEETMAN, 2001; DEO, 2009).

O uso de mesalazina em níveis séricos elevado pode ter como principal órgão afetado para a toxicidade o rim, causando lesões renais brutais, incluindo necrose papilar, insuficiência renal podendo levar ao óbito (MICROMEDEX, 2015).

No que se refere à MLZ na forma de comprimidos, o medicamento de referência encontra-se nas dosagens de 400 mg, 500 mg e 800 mg. Na forma de supositório retal, nas dosagens de 250 mg, 500 mg e 1000 mg. Por fim, a MLZ também está disponível na forma de enema, nas dosagens de 10 mg/mL e 3 g (ANVISA, 2015).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS

O insumo farmacêutico ativo, a Olanzapina, foi adquirida pela Gamma Comércio, Importação & Exportação LTDA (internal lot nº750) originalmente da Índia (lote 9OL003). Já a Mesalazina (5-ASA), foi doada para fins de pesquisa pela Universidade Federal do Piauí

A Tabela 7 apresenta a fórmula química, procedência e grau de pureza dos reagentes utilizados para a obtenção do filossilicato organofuncionalizado.

Tabela 7 – Reagentes e solventes empregados na síntese do filossilicato organofuncionalizado e no sistema obtido.

REAGENTES	FÓRMULA/ ESPECIFICAÇÃO	PROCEDÊNCIA	PUREZA
Nitrato de Níquel hexahidratado	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Sigma - Aldrich	$\geq 99.0\%$
N-3-(trimetoxissilil)propil-etilenodiamina	$\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$	Sigma - Aldrich	$\geq 99.0\%$
Hidróxido de Amônio	NH_3OH	Vetec	30%
Ácido Clorídrico	HCl	Sigma - Aldrich	37%
Etanol	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	Synth	$\geq 99.0\%$
Sulfato de Amônio PA	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	Vetec	$\geq 99.0\%$
Nitrato de Potássio	KNO_3	Vetec	$\geq 99.0\%$
Tolueno	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	Sigma - Aldrich	$\geq 99.0\%$
Tiouréia	$\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$	Synth	$\geq 99.0\%$
Água Deionizada	H_2O	-	-

Fonte: Autoria Própria

4.2. EQUIPAMENTOS

Foram utilizados nos experimentos balança analítica Eletrônica Balance FA2104N Bioprecisa®; ultra-som 1.500 Barnson®; termogravimetria DTG-60H Shimadzu®; espectômetro FT-IR da PerkinElmer®, modelo Spectrum 400; microscópio eletrônico de varredura Jeol® JSM – 5900; e equipamento de difração de raios-X de pó, Shimadzu modelo XRD-700, espectrofotômetro Shimadzu® modelo UV/visível-1603, dissolutor VK 7010 Varian®; termogravimetria DTG-60H Shimadzu®.

4.3 SÍNTESE DO FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO (F-2NT)

A síntese do filossilicato foi realizada através uma adaptação do método proposto por Alencar e colaboradores (2014). Os filossilicatos de níquel foram preparados obedecendo a razão molar $\text{Si/Ni} = 4/3$, análoga à relação estequiométrica encontrada no talco natural. A razão molar de $4/3$ entre Si/Ni deve ser seguida rigorosamente a fim de obter estruturas similares ao talco natural. Para isso, a partir da mesma quantidade do agente utilizado (42 mmol), no caso o tetraetilortossilicato (TEOS), calcula-se facilmente a quantidade de sal de níquel necessária para respeitar a estequiometria, chegando ao valor de 32 mmol do nitrato de níquel hexaidratado (BERGAYA, LAGALY, 2001).

A síntese é realizada pelo método sol-gel (figura 10), a solução do sal de níquel foi preparada a partir da dissolução de 8,2 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em 75 mL de etanol. As soluções do sal e do agente foram misturadas e, sob agitação, foram adicionados 128 mL de uma solução de hidróxido de sódio 0,50 mol/L, que foi preparada a partir de 4,0 g de hidróxido de sódio dissolvidos em 200 mL de água desionizada. Toda água utilizada no processo foi ultra-purificada (Milli-Q System®, MA, EUA) e sonicada por 10 minutos para eliminação de CO_2 . A suspensão permaneceu sob agitação na temperatura de 50°C durante todo o período de adição de base. Ao término da adição de hidróxido de sódio, a agitação é interrompida e a solução é deixada sob envelhecimento por 48 h. Finalmente, o sólido final foi lavado com água desionizada, filtrado e seco ao ar por 24 h e a vácuo por mais 12 h (MELO, OLIVEIRA, AIROLDI, 2008).

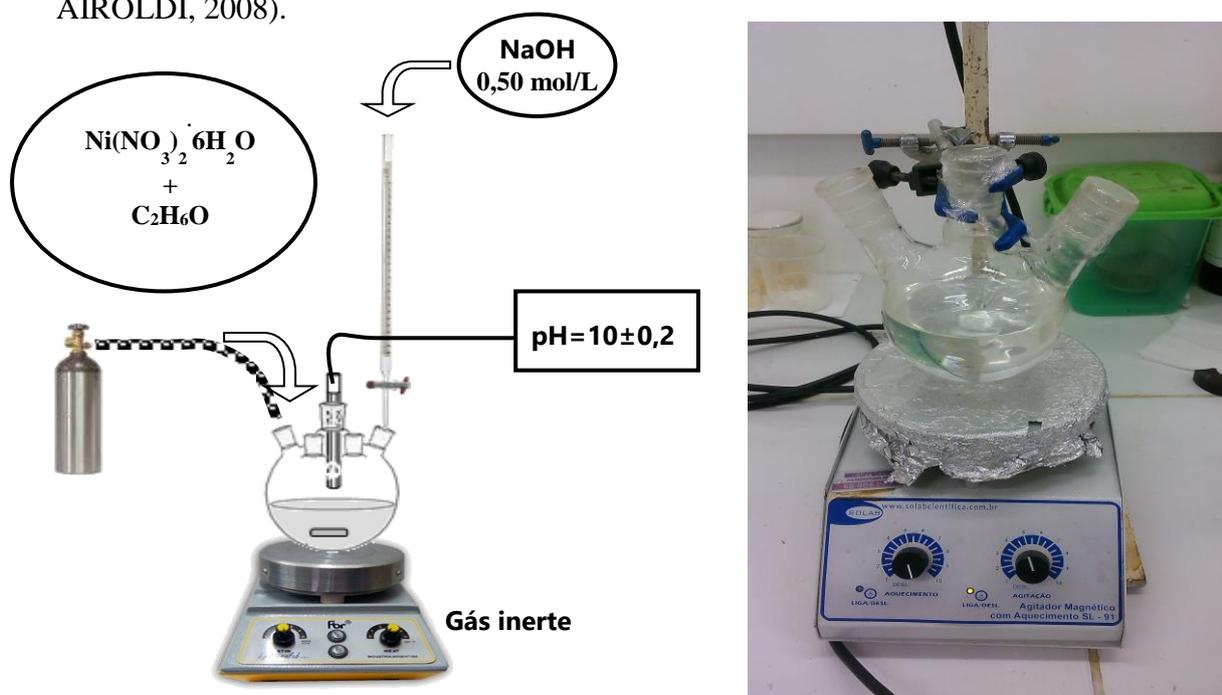


Figura 10 – Representação da síntese do Filossilicato pelo método sol-gel seguida de sua organofuncionalização. Fonte: Autoria Própria

O agente 2N foi incorporado a molécula de tiouréia (T) e recebeu a denominação de 2NT. Os novos compostos foram preparados misturando-se os agentes sililantes comerciais nitrogenados com a tiouréia na proporção 2:1, respectivamente (ROOSZ, et. al., 2015).

Os filossilicatos obtidos foram denominados igualmente às superfícies de sílica, porém, nesse caso, o prefixo F simboliza que os agentes foram incorporados às estruturas dos filossilicatos. Assim, os compostos F-2NT foram preparados através do processo sol-gel, seguindo a razão molar do talco natural. Desse modo, o metal níquel encontra-se nos sítios octaédricos, enquanto o silício ocupa o centro dos tetraedros. A distância interlamelar corresponde exatamente a duas unidades do tipo 2:1, medidas do centro de um octaedro até o centro de outro, compondo assim a estrutura inorgânica lamelar. Como nesse espaço podem ser inseridas moléculas numa série de diferentes experimentos, é comum observar variações de acordo com o modo que essas substâncias estão acomodadas no interior da lamela (SALES, et. al., 2006).

4.4. METODOLGIAS DE CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO F-2NT

4.4.1. Análise elementar

As amostras foram submetidas às análises para a determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio, através das quais foi possível determinar quantitativamente o grau de imobilização dos materiais silanizados contendo a tiouréia incorporada. Essas análises foram realizadas em um aparelho *Perkin-Elmer*®, modelo 2400 (Perkin Elmer Japan Co. Ltda), na central analítica da Universidade Federal de Pernambuco (MALACHOVÁ, et. al., 2011).

4.4.2. Difração de Raios-X de pó (DRX)

As difrações de Raios-X das amostras, foram analisadas utilizando o equipamento Shimadzu modelo XRD-700, com radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,5418 Å), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram preparadas em suportes de vidro, com fina camada do material pulverizado, e analisadas no intervalo de $2 < 2\theta < 60^\circ$, a uma velocidade de $0,01^\circ/\text{s}$. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de material do pó sem solvente (FERREIRA, et. al., 2006).

O cálculo do espaçamento basal do composto lamelar foi obtido através da lei de Bragg:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

onde:

n é a ordem de reflexão do pico ($n=1$),

λ é o comprimento de onda da radiação de raios-X,

d é a distância basal em ângstroms e

θ é o ângulo de Bragg.

4.4.3. Espectroscopia de absorção no Infravermelho (IV)

O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR, sendo o resultado obtido da média de 16 varreduras. Os espectros foram obtidos de 4000 a 650 cm^{-1} na resolução de 4 cm^{-1} (MIAZZO, et. al., 2005).

4.4.4. Análise térmica

A caracterização termoanalítica através de TG foi realizada por meio de termobalança Shimadzu®, modelo TGA Q60, em atmosfera de nitrogênio em fluxo de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, sendo a massa da amostra de cerca de 5 mg ($\pm 0,4$) de OLZ, acondicionadas em cadinho de alumina na faixa de temperatura de 30 - 800°C na razão de aquecimento de 10°C. min^{-1} . Antes dos ensaios, o equipamento foi verificado com amostra padrão de oxalato de cálcio monoidratado para verificação das variações de temperatura e massa.

4.4.5. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para análise morfológica do material foi utilizado microscópio eletrônico de varredura ambiental FEI, Quanta® 200 FEG. As amostras foram dispostas em fitas de carbono e metalizadas em metalizador (Bal-Tec SCD 050 Sputter Coater).

4.4.6. Porosimetria

Para a realização deste ensaio, utilizou-se um analisador de área superficial e tamanho de poros –ASAP 2420 Micromeritics®, munido de software próprio. A área específica foi determinada pelo método BET (Brunauer, Emmet e Teller), e a distribuição do volume de poro foi determinada a partir das isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio, pelo método BJH. Foi utilizado, aproximadamente, 200mg da amostra, que foi degaseificada a 110°C para remover qualquer material adsorvido no interior dos poros e na superfície do material. As análises foram decorridas na temperatura de atomização 160 °C com fluxo de ar de 350 mL/h. A adsorção física progressiva de nitrogênio no material foi feita a 77K, com posterior dessorção, dando origem às isotermas de adsorção/dessorção aplicando modelos adequados para o ajuste dos pontos experimentais. Foi feita a aplicação do modelo BET na porção adequada da curva desde que o valor da área superficial (BET e Langmuir) (BARRET, 1951).

4.4.7. Microscopia de Luz Polarizada

As propriedades da luz polarizada das amostras obtidas foram avaliadas com auxílio de microscópio óptico adaptado com lente de microscopia de luz polarizada. A mesma ampliação foi mantida para a análise de todas as amostras.

4.4.8. Análise de Citotoxicidade

A análise de citotoxicidade pelo método do MTT vem sendo utilizada no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que testa mais de 10.000 amostras a cada ano (SKEHAN, et. al., 1990). É um método rápido, sensível e barato. Foi descrita primeiramente por Mosman (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas (BERRIDGE, et. al., 1996).

As linhagens tumorais humanas utilizadas para avaliar o potencial citotóxico das amostras foram OVCAR-8 (carcinoma de ovário), SF-295 (glioblastoma), HL-60 (leucemia

prómielocítica) e HCT-116 (carcinoma de cólon), todas cultivadas em meio RPMI 1640, suplementado com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos e mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

As substâncias previamente dissolvidas em DMSO puro estéril para a concentração estoque de 10 mg/mL foram diluídas seriadamente em meio RPMI para obtenção das concentrações finais (0.004 - 50 µg/mL) e adicionadas em placa de 96 poços (100 µL/poço) contendo as células tumorais usando um sistema automatizado de plaqueamento (*High Throughput Screening*). O quimioterápico doxorubicina (Dox) foi usado como controle positivo (0.01 - 8.6 µM). Após um período de incubação de 69 h, as placas foram retiradas e centrifugadas a 1500 rpm/15 min. O sobrenadante foi aspirado e foram adicionados 200 µL de solução de MTT 10 % em RPMI 1640, sendo a placa colocada na estufa a 5 % de CO₂ por 3 h. Em seguida, as placas foram novamente centrifugadas, o sobrenadante foi aspirado e precipitado foi ressuscitado em 150 µL de DMSO e agitado por 10 min até completa dissolução dos cristais de formazan. As placas foram lidas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 595 nm. As substâncias foram testadas em diluição seriada e em duplicata. Os valores de CI₅₀ (concentração inibitória média capaz de provocar 50 % do efeito máximo) e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95 %) foram calculados a partir de regressão não-linear utilizando o programa Prism versão 3.0 (GraphPad Software).

4.5. ESTUDO DO EFEITO DO PH NO PROCESSO DE ADSORÇÃO

Para realização do processo de adsorção, o pH é um dos parâmetros mais importantes, através de um software, o MarvinSketchTM versão 6.1.5, foi realizado um estudo a fim de prever em qual pH seria o ideal para o processo de adsorção do fármaco na matriz do argilomineral.

4.6. PREPARAÇÃO DO COMPLEXO OLANZAPINA-F-2NT

A obtenção do sistema foi realizada pelo método descrito por Gonçalves e colaboradores (2017). O fármaco foi completamente dissolvido em solução de pH 1,2 com o ácido HCl, na alíquota de 30 mL num becker adicionou-se 250mg de OLZ. Em seguida, inseriu-se 250 mg de F-2NT, a suspensão formada foi colocada em chapa agitadora MA089 (Marconi[®]) à temperatura ambiente durante 24 horas (figura 11).

Após 24 horas, a solução foi centrifugada removeu-se o sobrenadante, e realizou-se a leitura no espectrofotômetro. Os sólidos foram lavados com água ultrapura três vezes, e deixados na estufa a 50°C durante 12 horas. Desta forma, obteve-se o sistema F-2NT+OLZ. As amostras (F-2NT+OLZ) foram determinadas em soluções de 5 mg mL⁻¹, Padrão de trabalho de droga, no meio de solução pH 1,2 com o ácido HCl, usando determinação por espectrofotometria UV- VIS (LOPES, et. al., 2011).

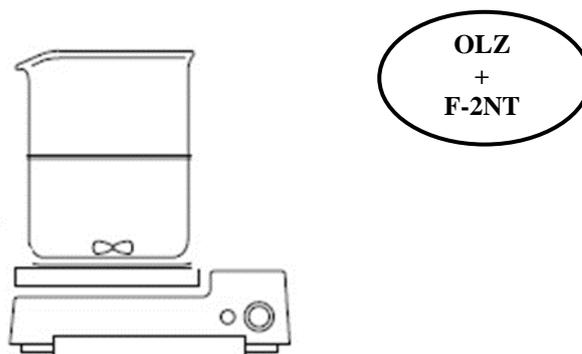


Figura 11 – Esquema de obtenção do complexo F-2NT+OLZ sob agitação de 24 horas. Fonte: Autoria Própria.

4.7. MÉTODO ANALÍTICO DE QUANTIFICAÇÃO

A partir da solução de olanzapina em álcool metílico, realizou-se diluição adequada da amostra em água para a leitura espectrofotométrica. Procedeu-se varredura no espectrofotômetro na faixa de 200 a 400 nm para escolher o comprimento de onda adequado para análise da OLZ.

Para a quantificação da olanzapina foi preparada uma curva de calibração por espectrofotômetro, a partir da adaptação de método desenvolvido por RÊGO, MOURA & MOITA em 2010. Esta curva foi obtida a partir das concentrações de 3, 4, 5, 6 e 7 µg.mL⁻¹ de OLZ em água. Em seguida, realizou-se leituras no espectrofotômetro UV com o comprimento de onda adequado para análise.

A fim de se definir a melhor solução diluente, a solubilidade do fármaco foi correlacionada com o custo e toxicidade dos solventes. Depois da escolha do sistema solvente, por meio de um espectrofotômetro, uma varredura foi realizada na faixa de 200 nm a 400 nm a fim de se determinar qual comprimento de onda apresenta maiores valores de absorvância. Após isto, encontrou-se a concentração da amostra, sendo uma concentração capaz de obter um sinal analítico desejável entre 0,1 e 0,8 de absorvância.

4.8. TESTE DE SOLUBILIDADE DA OLANZAPINA

A solubilidade aquosa da olanzapina foi determinada tomando quantidades em excesso deste produto para tubos de ensaio de 10 mL de capacidade, aos quais se adicionou 5 mL de água destilada. A suspensão obtida foi submetida à agitação em banho-maria à 25 °C durante 72 h. Posteriormente, realizou-se a filtração da solução em papel de filtro. Após adequada diluição da solução com água destilada, a determinação da concentração foi realizada a 260nm por espectroscopia na região do ultravioleta.

Inicialmente, a solubilidade do fármaco foi analisada a temperatura ambiente com os diferentes solventes: água, etanol, metanol e ácido clorídrico 0,1 M, e mistura destes solventes (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2003; ALVES et al., 2010).

4.9. DETERMINAÇÃO PERCENTUAL DE ÁGUA POR KARL FISCHER

O conteúdo de água das amostras das matérias-primas de olanzapina e F-2NT foi determinado pelo método de Karl Fischer, conforme método 5.2.20 da Farmacopéia Brasileira (volume 1, quinta edição). Baseia-se na reação quantitativa da água com solução anidra de dióxido de enxofre e iodo em presença de uma solução tampão que reage com íons hidrogênio.

4.10. DETERMINAÇÃO DA ABSORTIVIDADE MOLAR

A lei de Lambert-Beer é a base matemática para medidas de absorção de radiação pelo espectrofotômetro. A absorvidade molar (ϵ) é a grandeza analisada nas medições espectrofotométricas. Tal grandeza é característica da espécie absorvente, cuja magnitude depende do comprimento de onda da radiação incidente (USP, 2010; ALVES et al., 2010). Para o cálculo da absorvidade molar da olanzapina nos solventes de interesse, água purificada e etanol, utilizou-se as equações de molaridade (equação 1) e absorvidade (equação 2).

Equação 1: $M = m / \text{mol} \times V$, onde M é molaridade, mol é a massa molar e V o volume da solução

Equação 2: $\epsilon = \text{Abs} / M$, onde ϵ é absorvidade, Abs é a absorbância e M a molaridade da solução.

4.11. ESTUDO DE LIBERAÇÃO EM CONDIÇÕES SINK DA OLZ

Para a realização do estudo de liberação, foram preparadas cápsulas gelatinosas duras transparentes contendo OLZ isolado, sistema F-2NT+OLZ. Pesou-se o equivalente a 5 mg de OLZ para cada amostra. O estudo seguiu metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), para cápsulas de OLZ. Utilizou-se equipamento dissolutor Varian® modelo VK 7010, aparato 2 (pás) na velocidade de 75 rpm, o meio de dissolução água destilada (900 mL), e temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Alíquotas de 5 mL foram coletadas no intervalo de 5 minutos a 2 horas, filtradas e analisadas em espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu® modelo Mini1240. As leituras seguiram metodologia descrita em para determinação da concentração de OLZ liberado, no comprimento de 260 nm. Foi construída uma curva de calibração, garantindo linearidade no intervalo das análises ($3-7 \mu\text{g mL}^{-1}$) ($R^2 = 0,999$).

O perfil de dissolução foi avaliado utilizando-se de modelos matemáticos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. Estas análises foram realizadas utilizando o programa DDSolver.

4.12. PREPARAÇÃO DO COMPLEXO MESALAZINA-F-2NT

Para obtenção do Sistema binário ocorreu através da adsorção do fármaco Mesalazina na matriz do filossilicato organofuncionalizado, nas proporções de 1:1 (p/p). O fármaco foi previamente solubilizado em 100mL de meio ácido pH 1,2, em seguida adicionou o argilomineral, deixando sob agitação magnética por 24h. O referido procedimento foi realizado em triplicata.

Depois de realizado o processo de adsorção o material foi transferido para tubos de falcon de 50 mL e centrifugado (centrífuga fanem) a 4000 rpm durante 30 minutos, em seguida o sobrenadante foi separado e o sedimentado foi seco em estufa (EST-010) a uma temperatura de 65 °C durante 24 horas. O Sobrenadante foi dosado em espectrofotômetro (VanKel) no comprimento de onda de 302 nm para obter a concentração de 5-ASA no sobrenadante.

4.13. ENSAIO DE LIBERAÇÃO EM CONDIÇÕES SINK DA 5-ASA

Para o perfil de dissolução as condições utilizadas foram colocadas em cápsulas incolores com um peso equivalente a 5 mg de 5-ASA cada. O Perfil de liberação da mesalazina foi realizada a uma temperatura de 37 ° C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$), utilizando 100 ml de água destilada deionizada como meio de dissolução, Becker e agitador magnético, teve-se todo o cuidado para manter as condições sink dentro dos padrões farmacopeicos, com controle de temperatura e para não criar vórtex. O ensaio da droga foi realizado por UV/Vis a 302 nm em intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min. A concentração de fármaco nos perfis de dissolução foi determinada através de uma curva de calibração inicial. O perfil de dissolução foi avaliado utilizando-se de modelos matemáticos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. Estas análises foram realizadas utilizando o programa DDSolver.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. ARTIGO 1 - DESENVOLVIMENTO DE NOVA MATRIZ A BASE DE FILOSSILICATO ORGANOFUNCIONALIZADO

As argilas são utilizadas pelo ser humano desde os tempos antigos onde se faziam objetos como tijolos, estatuetas e vasos. Os egípcios acreditavam que a mesma nada mais era que barro, além de ser um dos melhores remédios que existia na natureza (NUNES, 2003). O fato é que, a argila desempenha um papel marcante na história da humanidade, devido à diversidade de propriedades e aplicações terapêuticas (NUNES, 2003; LÓPEZ-GALINDO; VISERAS, 2004).

As argilas são constituídas essencialmente por argilominerais que contém em sua composição silício, alumínio, água, e, frequentemente, quantidades apreciáveis de ferro, metais alcalinos e alcalino-terrosos (MILLER; SPOOLMAN, 2009). Os argilominerais atualmente apresentam uso crescente em inúmeras aplicações. Aproximadamente 30 minerais, dos 4500 conhecidos, são utilizados nas indústrias farmacêutica e cosmética, seja como princípios ativos ou excipientes (CARRETERO; POZO, 2009).

Segundo Bordes *et al.* (2009), as argilas mais utilizadas no campo farmacêutico pertencem à família dos silicatos em camadas 2:1, também conhecidos como filossilicatos 2:1, e constituem uma boa parte do solo, sendo a mais comum utilizada conhecida como montmorillonita. Contudo, apesar da ocorrência na natureza de argilominerais, os mesmos podem ser sintetizados considerando haver vantagens técnicas e/ou econômicas.

Dentre eles, destacam-se os filossilicatos, também conhecidos como argilas catiônicas. A síntese de filossilicatos é baseada no método sol-gel, que consiste em duas principais reações de gelificação (hidrólise e condensação) (BENVENUTTI, et. al., 2009). Embora em sua maioria sejam utilizados na forma pura, muitas vezes não cumprem todos os requisitos necessários ao controle da liberação, necessitando às vezes de modificações (VISERAS, C.; AGUZZI; CERESO, 2008; YAH, TAKAHARA *et al.*, 2012).

A modificação superficial de argilas é uma área que tem recebido bastante atenção, pois a mesma permite ampliar os horizontes de aplicação das argilas, gerando novos materiais e novas aplicações (PAIVA; MORALES; DÍAZ, 2008; PEREIRA NETO; ALMEIDA; CARVALHO, 1993; CARRETERO, 2002).

A modificação superficial de argilas através da organofilização é uma área de grande uso industrial atual, pois através dela é possível a preparação de novos materiais e novas aplicações. As argilas organofílicas são sintetizadas com a substituição de cátions trocáveis presentes nas galerias da argila por cátions orgânicos de sais quaternários de amônio (surfactantes catiônicos). A quantidade de intercalante ligado à superfície das lamelas da argila é limitada pela sua capacidade de troca de cátions. A intercalação de surfactantes entre as camadas das mesmas não somente muda as propriedades da superfície de hidrofílica para hidrofóbica, como também aumenta grandemente o espaço basal e controla um conjunto amplo de propriedades, especialmente adsorptivas e coloidais (KAKEGAWA; OGAWA, 2002; COELHO; SANTOS; SANTOS, 2007; PAIVA; MORALES; DÍAZ, 2008)

Dessa forma, neste estudo foi realizada a síntese de um filossilicato e sua organofuncionalização para vetorização de fármacos.

A obtenção do filossilicato organofuncionalizado F-2NT pelo método sol-gel mostrou-se de maneira eficaz, e pode ser observado sua formação com os resultados da caracterização deste material, principalmente pelas técnicas de DRX e análise elementar.

O F-2NT tem coloração azul-esverdeado, que muito provavelmente se deve a cor do metal de níquel (Figura 12).



Figura 12 – Aspecto macroscópico do F-2NT. Fonte: Autoria própria.

Esta técnica possibilita ver os percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio, e assim calcular o grau de funcionalização (**G**), que é dado normalmente em função dos sítios de nitrogênio na cadeia pendente dos silanos, por massa de material. O grau de funcionalização nos permite calcular faixas de concentração máxima para o experimento de adsorção, visto que os sítios com potencial de adsorção são dados pelos átomos de nitrogênio da cadeia de cada agente silanizante, bem como da molécula de tiouréia imobilizada.

Além de conseguir estimar a capacidade máxima de adsorção ou ocupação dos sítios básicos disponíveis, a análise elementar pode esclarecer alguns aspectos estruturais dos materiais. Verificando-se a relação C/N, pode-se sugerir que cada material pode estar preferencialmente em uma ou outra configuração. A Tabela 8 mostra os percentuais de carbono, hidrogênio, nitrogênio e razão C/N.

Tabela 8 – Análise elementar da F-2NT.

Matriz	C / %	H / %	N / %	S / %	C/N_{exp}	G / mmol⁻¹ g
F-2NT	24,31	5,6	11,27	2,95	2,16	2,00

Referência: Autoria própria.

O grau de imobilização do F-2NT é um grau relativo, talvez adsorva maior quantidade de cátions com relação a outro com maior grau. Isso pode ser explicado em função dos sítios básicos ao longo da estrutura da cadeia do agente e da molécula incorporada.

A razão C/N é calculada a fim de esclarecer alguns aspectos estruturais dos agentes sililantes, uma vez que esses não são caracterizados previamente ao processo de imobilização à superfície do óxido inorgânico. A Figura 13 compara as possíveis estruturas dos agentes formadas na reação. Na estrutura (A) é assumida a conformação de acordo com a estequiometria adotada 2:1, entre silano:tiouréia. Como há possibilidade da reação ter ocorrido em um só grupo amino da tiouréia, é razoável a proposta de acordo com a conformação (B). Assim, na estrutura final, ainda restaria um grupo amino intacto proveniente da tiouréia. Essas configurações foram propostas conforme os resultados da razão C/N calculados pela análise elementar. Esse estudo estrutural é muito útil, pois auxilia a compreensão de alguns resultados obtidos por outras técnicas de caracterização.

Os dados da Tabela 9 sumarizam os valores de relação C/N teórica para as estruturas A e B propostas e a razão C/N experimental estimada pela análise elementar calculadas para as matrizes de sílica e filossilicatos.

Tabela 9 – Valores da relação C/N teóricos e experimentais para as estruturas dos agentes propostos, considerando a matriz de filossilicato modificado.

Agente	C/N _{teo}		C/N _{exp}
	A	B	F-2NT
2NT	2,75	2,00	2,16

Referência: Autoria própria.

Os valores listados na Tabela 9 inferem que quanto mais próximo o valor experimental da relação C/N estiver dos valores teóricos para as estruturas A ou B, o material estará em maior proporção àquela conformação. Assim, observa-se figura 13 que para o agente 2NT, o filossilicato F-2NT deve estar em maior parte na configuração B.

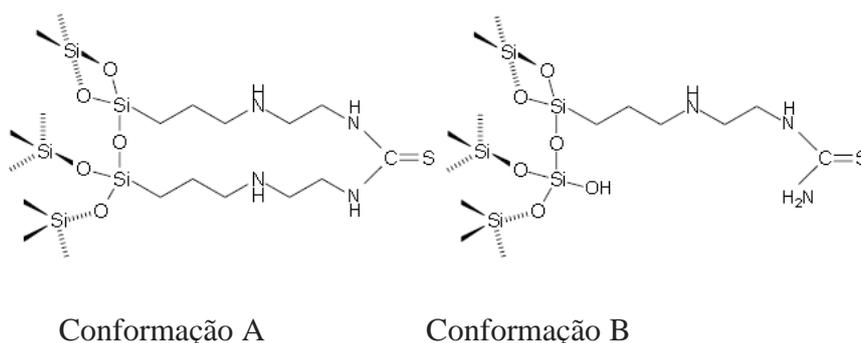


Figura 13 – Possíveis conformações da organofuncionalização do filossilicato. Fonte: Autoria própria.

De acordo com a literatura, os filossilicatos do tipo talco são compostos de magnésio trioctaédricos 2:1. Assim, são constituídos por uma camada octaédrica contendo os íons Mg^{2+} envolta em duas camadas de silicato, com o silício ocupando os sítios tetraédricos. Portanto, os materiais híbridos de filossilicatos do tipo talco, de estrutura trioctaédrica 2:1, resultam numa estrutura similar àquela do talco natural, de fórmula geral $Si_8Mg_6O_{20}(OH)_4$. Essa estrutura apresenta o silício coordenado tetraedricamente e o metal apresenta número de coordenação seis. Porém quando organofuncionaliza, a fórmula geral desses agentes é representada genericamente por $(RO)_3Si-E-X$, onde o alcóxido é dado pelos grupos OR, o grupo espaçador, e, geralmente uma cadeia orgânica propil $(CH_2)_3$, X pode se referir a grupos funcionais do tipo mais simples, como amino. A partir da análise dos valores obtidos na

análise elementar, pode-se sugerir a fórmula química do composto (figura 14), obtendo-se $\text{Si}_2\text{NiO}_6\text{H}_{32}\text{S}_2\text{N}_6\text{C}_{12}$, com massa molar de 634.

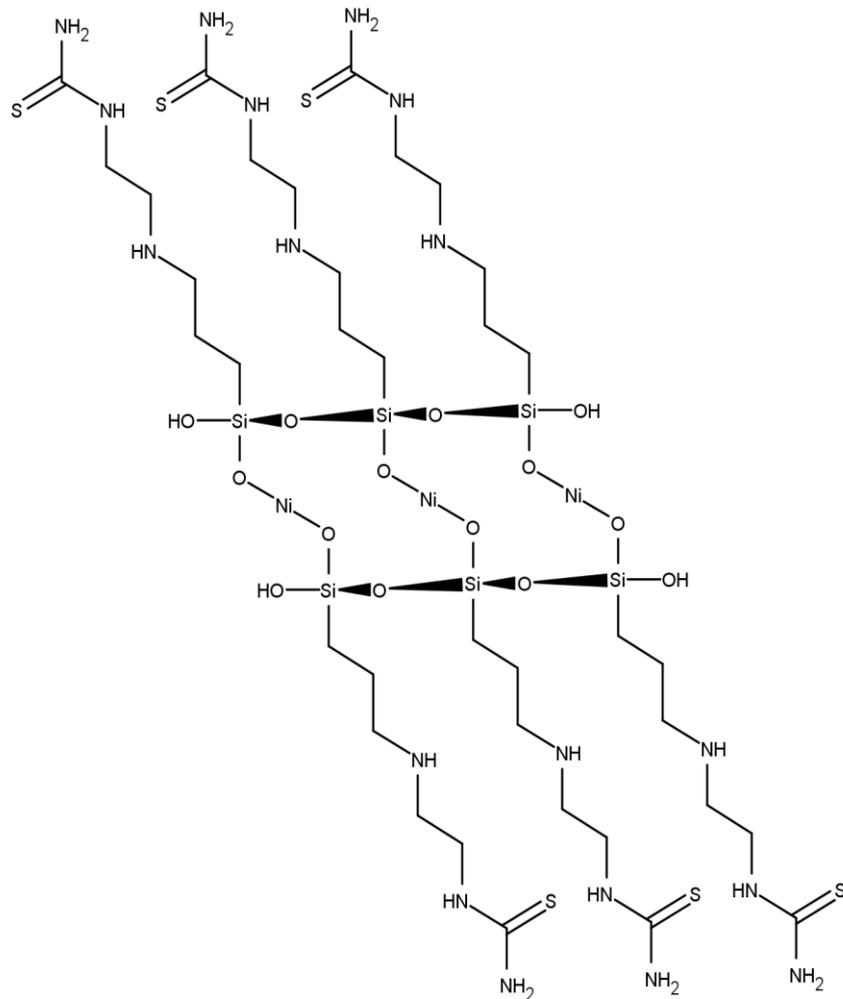


Figura 14 – Possível estrutura do filossilicato (F-2NT). Fonte: Autoria própria.

O perfil difratométrico do F-2NT (figura 15) confirmou sua estrutura semelhante do talco natural, além de observar os planos característicos, é usual obter o valor do espaçamento interlamelar (d) para estudar a variação desse parâmetro em função das moléculas inseridas em reações de intercalação ou através de sínteses utilizando agentes sililantes modificados.

A reflexão (020) em $2\theta \cong 20^\circ$ também é observada e tem relevância para este tipo de material devido por conferir característica de compostos organo-minerais. Em função do valor

do ângulo do plano basal d_{001} foi calculada a distância interlamelar (d), cujo valor foi de 886 pm. O plano de reflexão observado (060) em $2\theta = 59^\circ$ é característico em estruturas de esmectitas, semelhante a uma estrutura 2:1 trioctaédrica.

Observou-se uma diminuição da distância interlamelar quando comparados à distância interlamelar do talco natural, sendo 934 pm, pode-se inferir que, em decorrência de efeitos estéricos, o agente sililante pode estar acomodado na superfície do material, ao invés de estarem distribuídos internamente à estrutura lamelar.

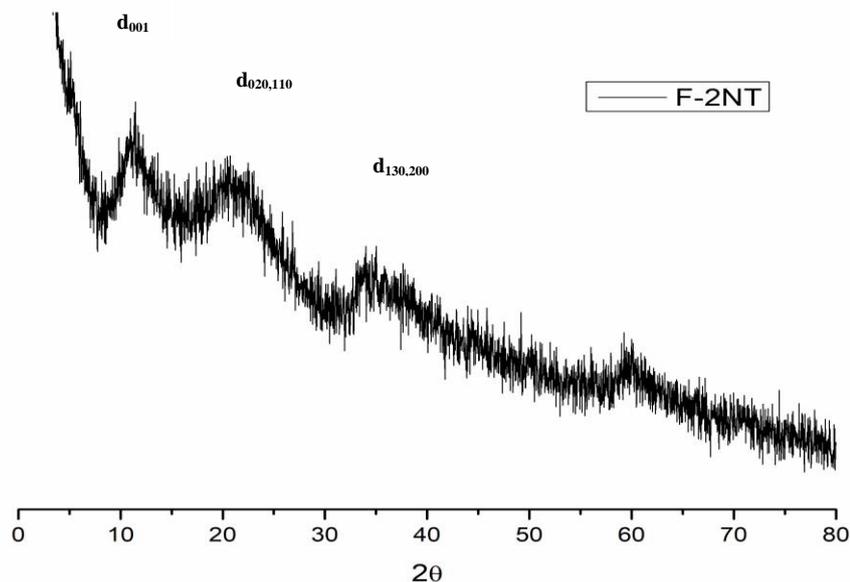


Figura 15 – DRX da amostra de F-2NT. Fonte: Autoria própria.

A caracterização do híbrido por espectroscopia de infravermelho (Figura 16) apresenta na região uma larga banda em torno de 3400 cm^{-1} os estiramentos dos grupos hidroxila (O-H) dos silanóis livres na superfície e também de moléculas de água adsorvidas à superfície do óxido através de ligações de hidrogênio. A presença de água pode ser confirmada através da banda na região de 1630 cm^{-1} , referentes à deformações de grupos hidroxilas. Em 1050 cm^{-1} observa-se uma intensa banda atribuída aos estiramentos dos grupos siloxano ($\equiv\text{Si-O-Si}\equiv$) internos à rede inorgânica. Uma fraca banda é observada em 965 cm^{-1} , referente à deformação dos grupos $\equiv\text{Si-OH}$ livres na superfície do óxido.

Em torno de 2940 cm^{-1} encontram-se as bandas que são ausentes à sílica pura, referentes aos estiramentos dos grupos C-H, que estão presentes nas cadeias carbônicas dos agentes sililantes empregados.

Os estiramentos responsáveis pelos grupos NH e NH_2 , presentes nas estruturas organofuncionalizadas e verificados pela análise elementar, apresentam-se sobrepostas às bandas O-H, fortemente intensas. Essas bandas dos grupos amino não são tão intensas e acabam ficando obstruídas por àquelas dos grupos hidroxila. Observam-se bandas de fraca intensidade que podem ser atribuídas aos estiramentos enxofre-hidrogênio em torno de 2100 cm^{-1} . Ainda referente ao enxofre, observam-se em todos os materiais um leve ombro na região em torno de 765 cm^{-1} , referentes aos estiramentos da dupla ligação entre carbono-enxofre proveniente da molécula de tiouréia.

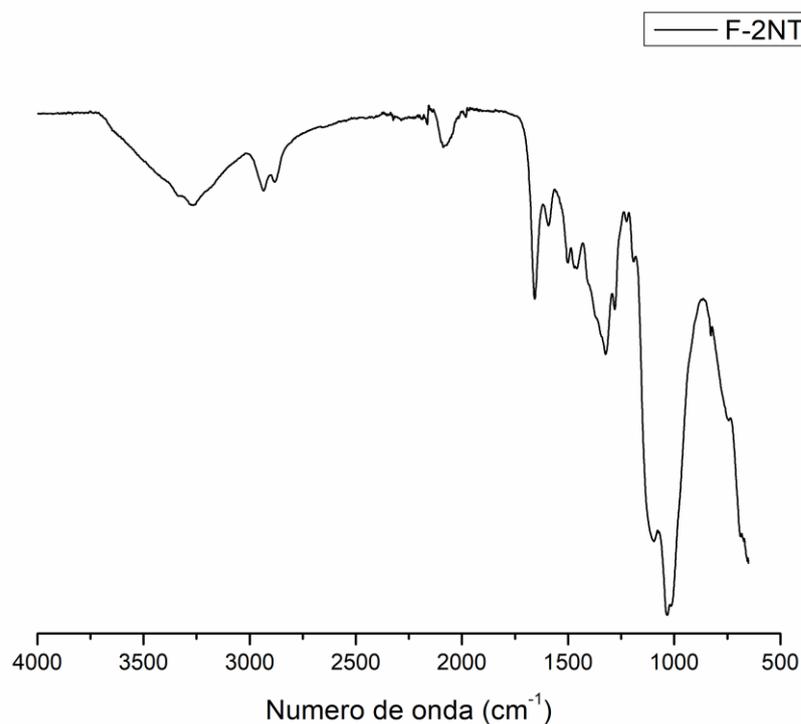


Figura 16 – Infravermelho da amostra de F-2NT. Fonte: Autoria própria.

A análise termogravimétrica realizada sob fluxo de nitrogênio das amostras F-2NT são mostrados na figura 17. Na curva termogravimétrica do F-2NT, três eventos são observados associados à perda de massa em regiões típicas destes materiais.

Foi possível observar a primeira perda ocorre do início de $\pm 69^\circ\text{C}$ até aproximadamente $139,85^\circ\text{C}$, cerca de 8,9%. Esse intervalo é característico da saída de moléculas de água fisiossorvidas na superfície através de ligações de hidrogênio.

A segunda perda de matéria, ocorrida entre o 239°C até cerca de 479°C , está associada à decomposição da cadeia orgânica pendente, visto que representa o intervalo de maior percentual de perda, em torno de 29,6%.

E a última perda em torno de 480°C até o término do aquecimento pode ser atribuída aos grupos silanóis livres sendo condensados, e assim convertidos a grupos siloxano (Si-O-Si), tendo como perda de massa em torno de 4,6%.

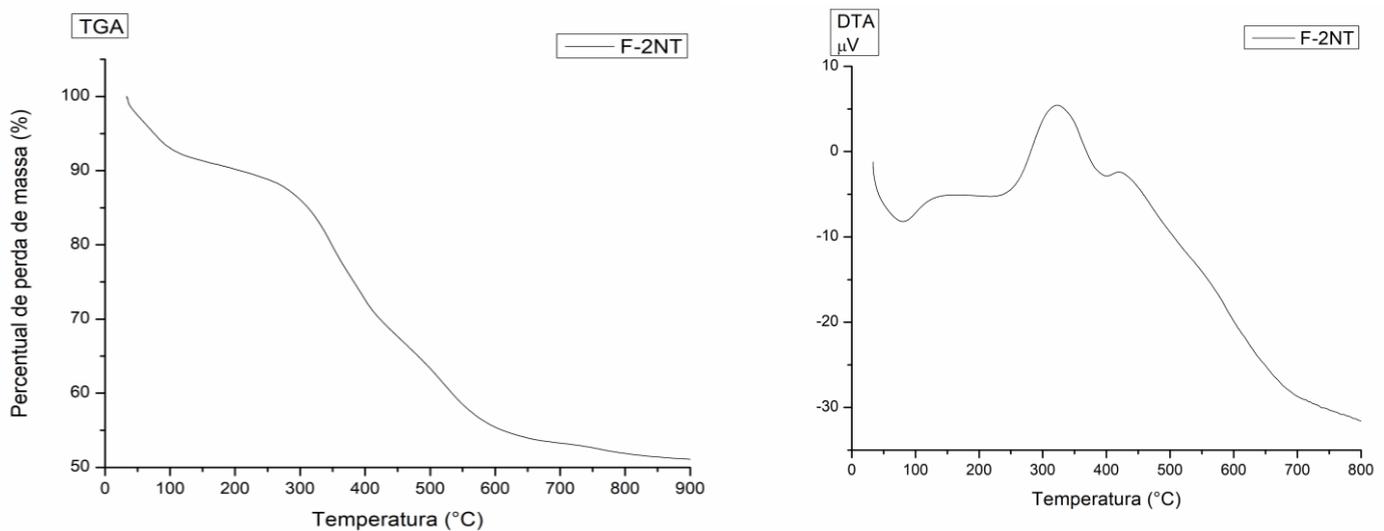


Figura 17 – Análise Térmica das amostras F-2NT. Fonte: Autoria própria.

A observação das fotomicrografias mostradas na figura 18 revelou que o F-2NT apresentou estrutura morfológica semelhante ao talco natural, evidenciando um material cristalino, de formato irregular e com dimensões variando entre 50-100 μm .

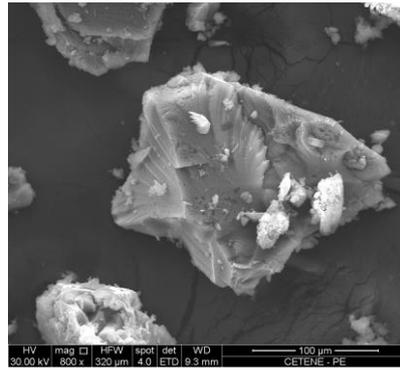


Figura 18 - Fotomicrografia do F-2NT. Fonte: Autoria própria.

A área superficial do F-2NT apresentou valor de 218 m²/g, e volume de poro de 0,030 cm³/g, e tamanho de poro de 36,86 Å.

A microscopia óptica de polarização é bastante útil ao analisar substâncias com atividade óptica, como, por exemplo, na investigação do fenômeno de birrefringência de cristais orgânicos e inorgânicos (EERDENBRUGH & TAYLOR, 2011).

O fenômeno da birrefringência foi descoberto, em 1669, por Erasmus Bartholinus. Baseia-se na propriedade que certos cristais anisotrópicos possuem de originar raios refratados ao desviar o plano da luz incidente, gerando uma dupla refração do feixe. Sob um plano de luz polarizada, a amostra é anisotrópica se for capaz de desviar o plano da luz incidente e isotrópica se não desviar a luz (FORMARIZ et al.,2005; JHA, 2009).

As fotomicrografias das amostras analisadas estão ilustradas na figura 19. O F-2NT apresentou-se como um material isotrópico, com ausência de birrefringência, apresentando um campo escuro, de coloração marrom e aparência opaca.



Figura 19 - Fotomicrografias do F-2NT obtidos por microscopia de luz polarizada. Fonte: Autoria própria.

De acordo com a tabela 10, nenhuma das amostras testadas apresentou potencial citotóxico frente às linhagens celulares estudados até a concentração de 50 μg/mL

(MOSMAN, et. al., 1983). Propiciando que o material sintetizado, o F-2NT não apresentou citotoxicidade, sugerindo através deste estudo inicial como um material seguro.

Tabela 10 – Avaliação da citotoxicidade das amostras da F-2NT.

Avaliação da citotoxicidade das amostras contra linhagens de células tumorais avaliados pelo método do MTT após 72h de incubação.				
AMOSTRAS	CI ₅₀ (µg/mL)*			
	SF-295	OVCAR-8	HL-60	HCT-116
F-2NT	> 50	> 50	> 50	> 50
Doxorrubicina	0,2	1,3	0,02	0,01
	0,2 – 0,3	1,0 – 1,9	0,01 – 0,02	0,01 – 0,02

*Os dados são apresentados como valores de CI₅₀ e os intervalos de confiança de 95% para a leucemia (HL-60), carcinoma do cólon (HCT-116), carcinoma do ovário (OVCAR-8) e glioblastoma (SF-295). A doxorrubicina foi utilizada como controle positivo.

Referência: Autoria própria.

Os argilominerais sintéticas apresentam-se como materiais versáteis para uma grande variedade de aplicações na tecnologia farmacêutica.

A síntese do filossilicato organofuncionalizado pode ser confirmada através das técnicas de DRX e análise elementar, na técnica de DRX foi inferido ângulos difratométricos característicos destes materiais lamelares e do filossilicato natural o talco. Com a análise elementar pode-se sugerir sua possível fórmula molecular e sua possível conformação.

A análise térmica inferiu seus comportamentos térmicos semelhante ao talco natural com três eventos bem característicos.

Foi possível também através do estudo de citotoxicidade sugerir que este material através deste estudo inicial, não possui citotoxicidade.

Sendo assim, os filossilicatos apresentam-se como materiais promissores no desenvolvimento de uma gama de aplicações tecnológicas e farmacêuticas.

5.2. ARTIGO 2 - OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DO FÁRMACO OLANZAPINA A BASE DO ARGILOMINERAL FILOSSILICATO

As argilas são comumente usadas na indústria farmacêutica e desempenham um papel importante no campo dos produtos de saúde (BATTACHARYYA, GUPTA, 2005). Elas podem ser aceitas para uso em aplicações medicinais como substâncias ativas e transportadoras de substâncias ativas, mas a questão crítica é então compreender as interações entre argilas e medicamentos (BATTACHARYYA, GUPTA, 2006).

Essas interações podem ser benéficas do ponto de vista biofarmacêutico, melhorando a solubilidade, reduzindo a absorção e/ou modificação do perfil de liberação de fármaco (BAYSAL, et. al., 2009). Numerosos estudos foram publicados relacionados a benefícios interações de argilas com vários medicamentos, mas co-administração de medicamentos com argilas e as interações resultantes também pode ser usado para obter vantagens biofarmacêuticas (COSTA, et. al., 2011).

Este paradigma é considerado como ponto de partida para o uso de argilas nos sistemas de liberação de fármacos, o que é motivado pelo fato de que o uso de fármaco em sistemas convencionais pode levar a flutuações indesejadas de princípios ativos no organismo (AGUZZI, et. al., 2007).

Essas concentrações podem atingir níveis inferiores ao mínimo efetivo (MEC) ou maior que a concentração mínima tóxica (MTC) resultando em efeitos colaterais indesejáveis ou na ausência de benefícios terapêuticos destinados ao paciente (VISERAS, et. al., 2010). O uso de materiais que podem modificar a liberação de drogas e ajudar a reduzir níveis indesejáveis, reduzindo assim os efeitos colaterais e/ ou aumentando o efeito terapêutico da droga, eventualmente melhoram a adesão do paciente ao tratamento e adiciona valor comercial aos medicamentos (HUAN, YANG, 2008).

No campo farmacêutico, o uso de argilas para sistemas de entrega de medicamentos recebeu muita atenção em vista da disponibilidade estrutural dos minerais, capacidade de inclusão e dispersão espontânea em soluções aquosas (HWANG, MA, 2012). A intercalação de medicamentos, que geralmente são espécies orgânicas, em argilas que são inorgânicos fornece uma rota útil e conveniente para preparação de híbridos orgânicos-inorgânicos contendo propriedades de ambos os hospedeiros inorgânicos e convidados orgânicos em um material único (JOSEPH, FOCKE, 2011).

O filossilicato foi investigado como transportador híbrido para a entrega modificada de inúmeros medicamentos (GRANADO, EGUIAZÁBAL, 2014). As propriedades das

argilas usadas nas aplicações farmacêuticas possuem uma área de superfície específica alta, características reológicas excelentes e/ou alta habilidade de adsorção (CABRAL, et. al., 2009). Isso, no entanto, depende da sua capacidade para a interação com as moléculas do fármaco através da adsorção superficial ou reação de troca iônica (BATTACHARYYA, GUPTA, 2008).

Além de atuar como componente inerte na formulação, as argilas podem regular características importantes do processo de liberação, como a taxa de dissolução e a taxa de liberação (LEAL, et. al., 2014). Tanto quanto possível, até ajuda a liberação de componentes ativos em locais específicos (LEITE, et. al., 2011).

Para tal estudo foi utilizado o fármaco 2-metil-4- (4-metilpiperazin-1-il) -5H-tieno [3,2-c] [1,5] benzodiazepina (figura 20), também conhecida como olanzapina (OLZ), pertence à classe thienobenzodiazepina (ABDELBARAY, TADROS, 2013; EDLINGER, et. al., 2009; FREITAS, et. al., 2012).

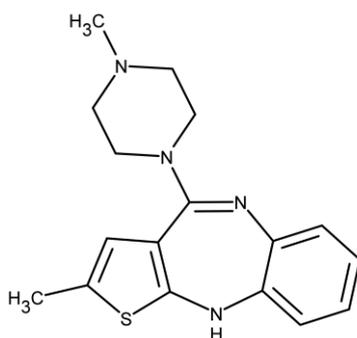


Figura 20 – Estrutura Molecular da Olanzapina. Fonte: Própria.

A OLZ tem alta permeabilidade em membranas biológicas, mas baixa solubilidade em meio aquoso, pertencente à Classe II de acordo com a Sistema de classificação biofarmacêutica (WAWRZYCKA-GORCZYCA, et. al., 2007). A baixa solubilidade da água aumenta a dificuldade de dissolução e absorção de substâncias medicamentosas no corpo, o que afeta o tratamento de doenças e até mesmo demonstrado que contribui para a intoxicação fatal no organismo (ALTAMURA, et. al., 2003; DIXIT, KINI, KULKARNI, 2011).

Tendo em vista a importância do fármaco olanzapina ser considerado pela Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica como o medicamento de primeira linha para a esquizofrenia (NAGASAWA, et. al., 2014).

No presente estudo foi realizado a obtenção de complexos de filossilicato modificado com olanzapina para sistemas de liberação de fármacos. Neste trabalho possui a caracterização dos complexos filossilicato-olanzapina (OLZ-F-2NT) seu perfil de liberação do fármaco no complexo obtido realizado através de testes de dissolução de acordo com a farmacopeia dos Estados Unidos.

A obtenção do sistema OLZ+F-2NT em meio aquoso ácido objetivou-se caracterizá-los a fim de confirmar a incorporação e/ou adsorção superficial do fármaco à matriz do filossilicato organofuncionalizado.

A OLZ é um pó cristalino, amarelado. Nos sistemas obtidos foi observada a coloração amarelada, mais características da OLZ (Figura 21).

Em relação às características reológicas do pó, os sistemas apresentam características bem diferentes das amostras isoladas, principalmente com base na reduzida higroscopicidade, característica relevante da OLZ.



Figura 21 – Aspecto macroscópico do sistema F-2NT+ OLZ obtido. Fonte: Autoria Própria.

Porque um dos objetivos deste trabalho foi verificar as condições ideais para a intercalação de OLZ em filossilicatos modificados, vários parâmetros de adsorção, como o pH, foram avaliados durante a preparação do material F-2NT-OLZ. Para esse fim, Estudos computacionais foram realizados utilizando o software MarvinSketchTM versão 6.1.5 para obter informações valiosas sobre a protonação da molécula OLZ com base em seu pKa (figura 22).

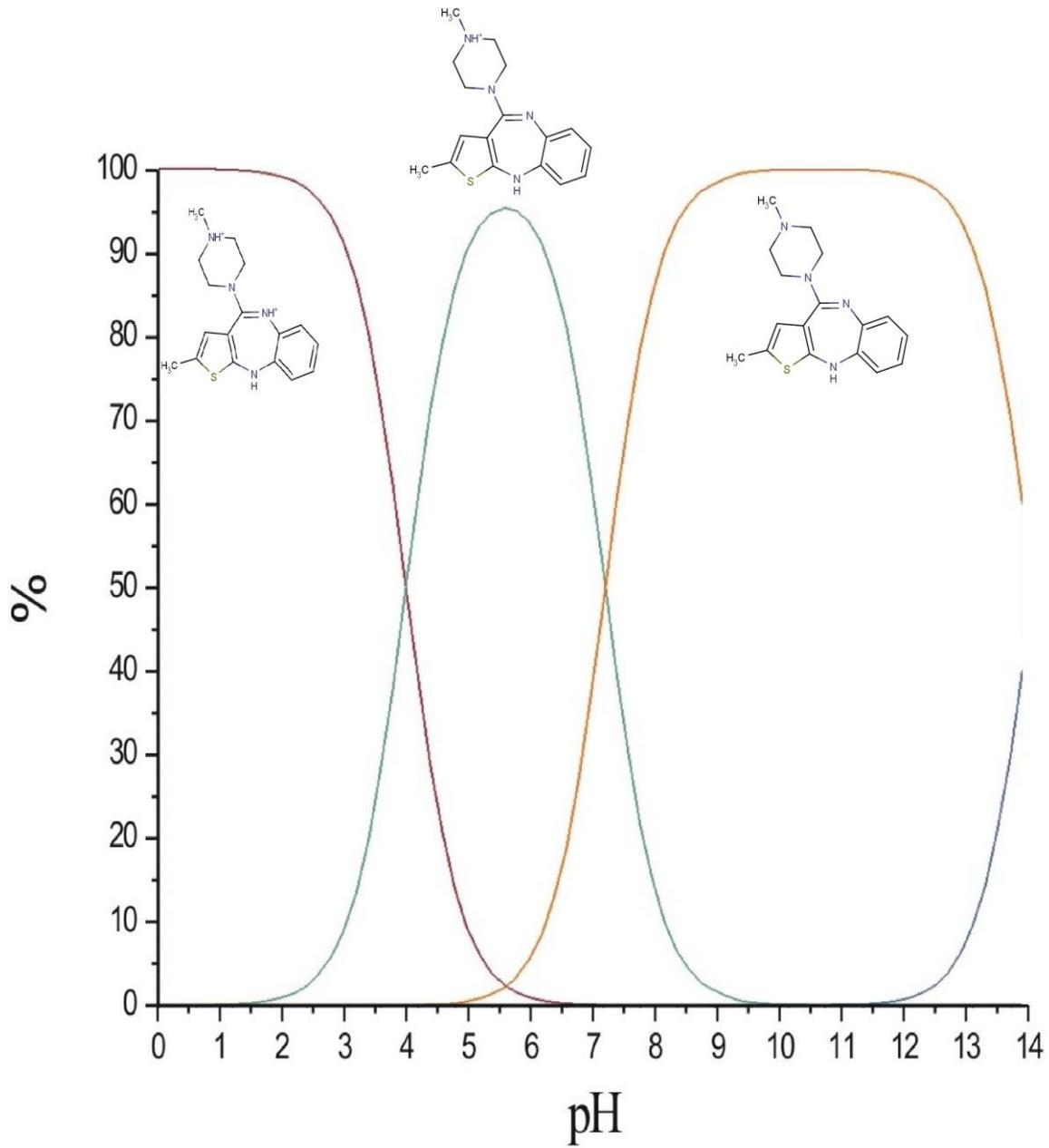


Figura 22 – Protonação da Molécula de Olanzapina no software Marvin. Fonte: Autoria própria.

A pH 5,8, a molécula OLZ é mono-carregada, o que é causado pela protonação do grupo amina (C-N) do anel OLZ saturado. A pH 2,5, a molécula é duplamente carregada devido à protonação de ambas as aminas acima mencionadas e a ligação C = N do anel OLZ não saturado. Nos dois valores de pH, a prevalência de espécies protonadas é de aproximadamente 97% (MONKS, et. al., 2012).

O espaço intercalar do híbrido exibe grandes diferenças na intercalação quando o pH é variado durante a adsorção, o que pode ser racionalizado pela quantidade de carga estabilizada pela molécula OLZ na superfície negativa do filossilicato. A pH 1,2, existem dois prótons para cada molécula OLZ (Figura 23), o que faz com que haja mais cátions para competir entre as lamelas de F-2NT e, portanto, incorporar uma quantidade maior do fármaco.

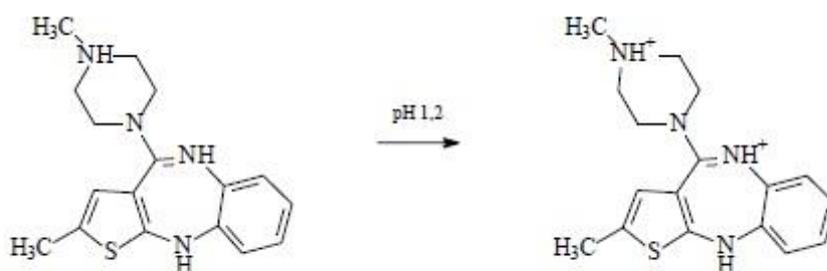


Figura 23 – Protonação da Olanzapina em pH 1,2. Fonte: Autoria própria.

A Tabela 11 mostra os percentuais de carbono, hidrogênio, nitrogênio e razão C/N.

Tabela 11 – Análise elementar da OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ.

Matriz	C / %	H / %	N / %	S / %	C/N _{exp}	G / mmol ⁻¹ g
F-2NT	24,31	5,6	11,27	2,95	2,16	2,00
OLZ	66,49	6,47	18,18	10,30	3,66	-
F-2NT +OLZ	35,59	6,11	12,87	4,79	2,76	-

Referência: Autoria própria.

A análise elementar do material sintetizado também demonstrou uma possível adsorção da OLZ na matriz do material devido ao aumento percentual de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre no sistema formado.

O perfil difratométrico do F-2NT (figura 24) confirmou sua estrutura semelhante do talco natural, além de observar os planos característicos, é usual obter o valor do espaçamento interlamelar (d) para estudar a variação desse parâmetro em função das moléculas inseridas em reações de intercalação ou através de sínteses utilizando agentes sililantes modificados.

A reflexão (020) em $2\theta \cong 20^\circ$ também é observada e tem relevância para este tipo de material devido por conferir característica de compostos organo-minerais. Em função do valor do ângulo do plano basal d_{001} foi calculada a distância interlamelar (d), cujo valor foi de 886 pm. Observou-se uma diminuição da distância interlamelar quando comparados à distância interlamelar do talco natural, sendo 934 pm, pode-se inferir que, em decorrência de efeitos estéricos, o agente sililante pode estar acomodado na superfície do material, ao invés de estarem distribuídos internamente à estrutura lamelar.

O perfil difratométrico da OLZ revela a presença de 2 picos de maior intensidade entre $2\theta = 7,5$ a 10° e $17,5$ a 20° (Figura 24), além de diversos picos secundários, evidenciando o comportamento cristalino da OLZ.

Analisando os difratogramas das amostras OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ (figura 25), observa-se que o reflexo (001) do F-2NT é deslocado para baixo 2θ valores após a adição de OLZ, indicando que OLZ é adsorvida na argila. Em função do valor do ângulo do plano basal d_{001} foi calculada a distância interlamelar (d), cujo valor foi de 278 pm.

Podemos notar também que foram evidenciados picos referentes aos planos cristalinos da OLZ no sistema, comportando-se apenas como uma sobreposição, não mostrando alterações evidentes no estado cristalino do fármaco no filossilicato.

Os resultados sugerem que não houve interações químicas, as interações ocorridas foram predominantemente de natureza física, não alterando assim a estrutura cristalina do fármaco. Não foi evidenciado o fenômeno de intercalação do fármaco nas lamelas do filossilicato, pois o valor do espaçamento basal do carreador apesar de sofrer variações, o mesmo diminuiu o espaçamento lamelar ao invés de aumentar. Sendo assim, supõe-se que a OLZ formou uma fase não cristalina, já que evidenciou-se uma diminuição nos picos cristalinos da molécula e alguns desapareceram, adsorvida na superfície do F-2NT, já que uma das propriedades deste carreador é a sua alta capacidade de adsorção (TAKAHASHI & YAMAGUCHI, 1991).

O tamanho do OLZ foi calculado pelo software MarvinSketch™ e viu que o comprimento da molécula OLZ perpendicular à sua área mínima de seção transversal é de 1,25 nm, essa é a dimensão mais longa da molécula. A distância máxima intercalar do sistema

F-2NT-OLZ é de 0,87 nm, indicando que a molécula OLZ não está intercalada nessa configuração espacial. No entanto, o comprimento da molécula OLZ perpendicular à sua área máxima de seção transversal é de 0,49 nm, o que pode inferir que alguma molécula pode ficar entre as lamelas do filossilicato (CAGLAR, et. al., 2009).

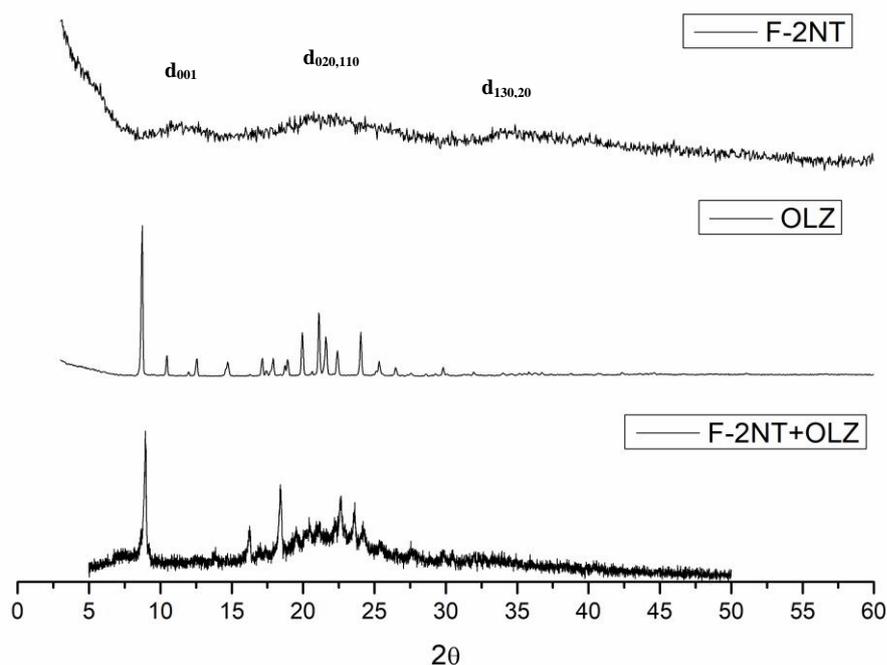


Figura 24 – DRX das amostras de OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ. Fonte: Autoria própria.

A caracterização do híbrido por espectroscopia de infravermelho mostra possíveis interações entre o fármaco e F-2NT (Figura 25). As bandas vibracionais em 3627, 1635 e 984 cm^{-1} no espectro de F-2NT são atribuídos ao νOH de Al, Mg (OH), o δHOH de moléculas de água em argila e a característica $\nu\text{Si-O-Si}$ do aluminossilicato, respectivamente.

O espectro da OLZ é caracterizado por bandas a 1044, 1560 e 759 cm^{-1} , correspondente ao modo de vibração δOH , o $\nu\text{C} = \text{N}$ e o $\delta\text{C-S}$, respectivamente. Observa-se no espectro da OLZ uma banda correspondente ao grupo amina do anel que contem dois nitrogênios (3100-3400 cm^{-1}) (BARBOSA & SANSIVIERO, 2005). Evidencia-se também bandas características de $\text{C}=\text{C}$ (1450-1600 cm^{-1}) (LOPES & FASCIO, 2004), ligações estas presentes no anel “C” da OLZ, e de ligação de hidrogênio entre o N-H do anel que contem dois nitrogênios (AYALA, et al., 2006). Há ainda bandas características de $\text{N}=\text{C}$ (570-705 cm^{-1}).

1) (HIRIYANNA et al., 2008) do anel que contém dois nitrogênios no infravermelho. No espectro da OLZ, em torno de 750 cm^{-1} , observa-se banda característica de C-H em compostos benzênicos 1,2 dissubstituídos ($735\text{-}770\text{ cm}^{-1}$) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). A presença de bandas entre $2760\text{-}2820\text{ cm}^{-1}$ são características de N cíclico ligado a CH_3 do anel piperazina (RESHETOV *et al.*, 1990).

Dentro o espectro de F-2NT-OLZ, a característica da banda do $\nu\text{C} = \text{N}$ do medicamento a 1560 cm^{-1} aparece em um número de onda mais alto, 1592 cm^{-1} , e a banda atribuída ao $\delta\text{C-S}$ vibracional Modo de OLZ a 759 cm^{-1} também aparece em um número de onda mais alto no híbrido, 764 cm^{-1} . Este sugere a estabilização das interações entre o fármaco e o argilomineral (AYALA, et. al., 2006).

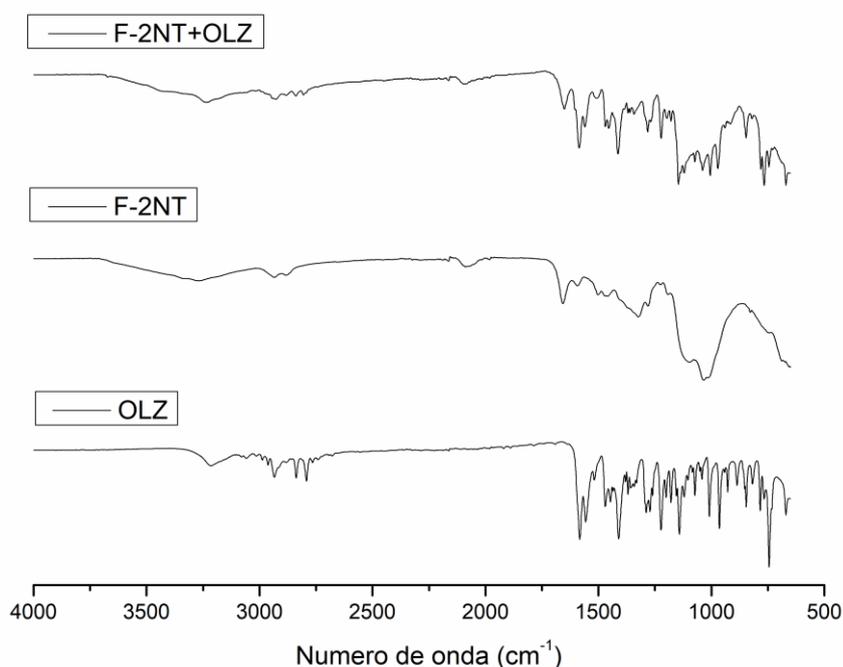


Figura 25 – Infravermelho das amostras de OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ. Fonte: Autoria própria.

A análise termogravimétrica realizada sob fluxo de nitrogênio das amostras OLZ, F-2NT e F-2NT-OLZ são mostrados na figura 26. Na curva termogravimétrica do F-2NT, três eventos são observados associados à perda de massa, característicos deste material já discutido no capítulo 1.

No caso da OLZ, observa-se que a temperatura inicial de degradação foi de 263°C e a temperatura final de 353°C . O comportamento térmico observado pela curva de DTA é característico de um material cristalino e anidro, sendo visível um pico intenso e bem definido em $197,9^\circ\text{C}$, que corresponde ao seu ponto de fusão

Em contraste, a presença de OLZ entre as lamelas de F-2NT no híbrido F-2NT-OLZ resulta em uma curva mais semelhante ao do híbrido em comparação com a droga pura. Neste caso, apenas aproximadamente 40% da inicial da massa híbrida é perdida até o final do processo, indicando o efeito protetor da Argila contra perda de massa de OLZ. A partir desses resultados, sugere-se que o material híbrido possui uma maior estabilidade térmica do que o fármaco isolado. Além disso, o pico de fusão da OLZ no sistema obtido é visivelmente reduzido, o que sugere uma desestruturação na molécula do fármaco, resultado este que corrobora com o DRX e perfil de dissolução. (CALDERON, LENNOX, KAMAL, 2008).

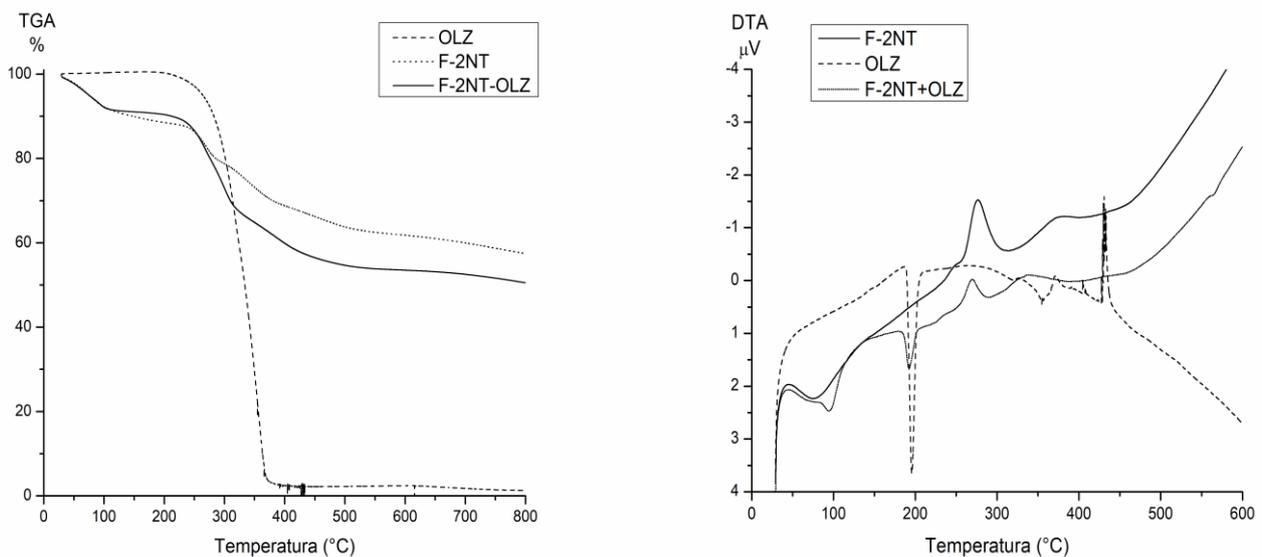


Figura 26 – Análise Térmica das amostras OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ. Fonte: Autoria própria.

A observação das fotomicrografias mostradas na figura 27 revelou que a OLZ apresenta morfologia variada e tamanhos que variam em torno de 0,5 a 10 μm , corroborando com os dados de DRX que podem caracterizar o fármaco como substância cristalina.

Já o F-2NT permite concluir apresentou estrutura morfológica semelhante ao talco natural, evidenciando um material cristalino, de formato irregular e com dimensões variando entre 50-100 μm .

As fotomicrografias do sistema F-2NT+OLZ apresentaram um material formado por OLZ adsorvido à sua superfície do F-2NT. Foi possível notar a diminuição das partículas do fármaco após obtenção do complexo. É possível notar uma grande quantidade de fármaco livre, na forma de grumos, entre as partículas do F-2NT.

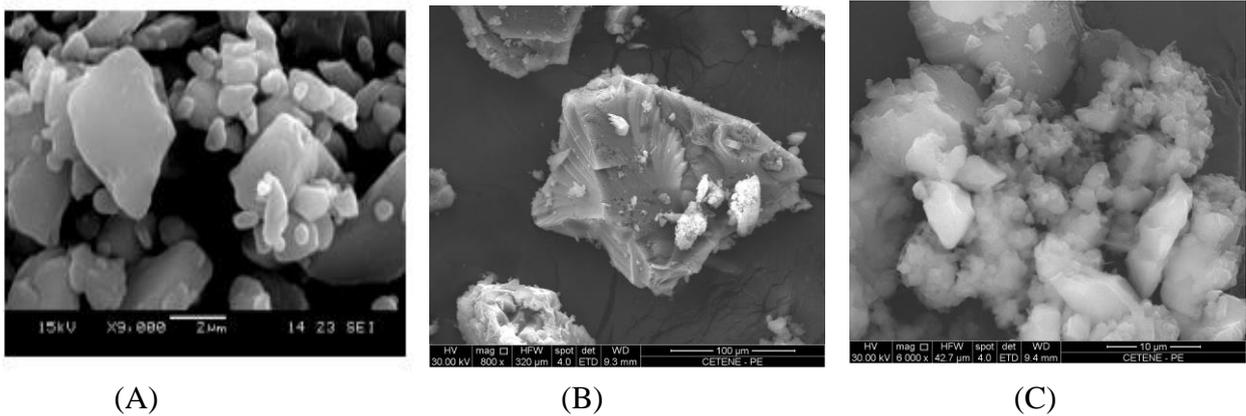


Figura 27 - Fotomicrografias da OLZ (A), F-2NT (B) e F-2NT+OLZ (C). Fonte: Autoria própria.

A área superficial do F-2NT apresentou valor de $218 \text{ m}^2/\text{g}$, e volume de poro de $0,030 \text{ cm}^3/\text{g}$, e tamanho de poro de $36,86 \text{ \AA}$. Devido a elevada área superficial, possivelmente a olanzapina ficou adsorvida em sua superfície, sugerindo possivelmente uma adsorção física.

Foi realizada um espectro de absorção de UV da OLZ, a qual apresentou banda bem definida no comprimento de onda de 260 nm (RÊGO, MOURA e MOITA, 2010). Enquanto o espectro de UV do F-2NT não apresentou nenhuma banda, garantindo que não haveria influência na determinação de quantificação do fármaco no sistema obtido.

A análise de regressão linear revelou um coeficiente de correlação muito próximo da unidade, $r = 0,99993$, demonstrando que há excelente correlação linear entre as variáveis X e Y (Figura 28). Resultando, portanto, em uma equação de reta $y = a.x + b$, onde o coeficiente angular a é igual a $0,08654$ e o coeficiente linear b é igual a $0,11777$.

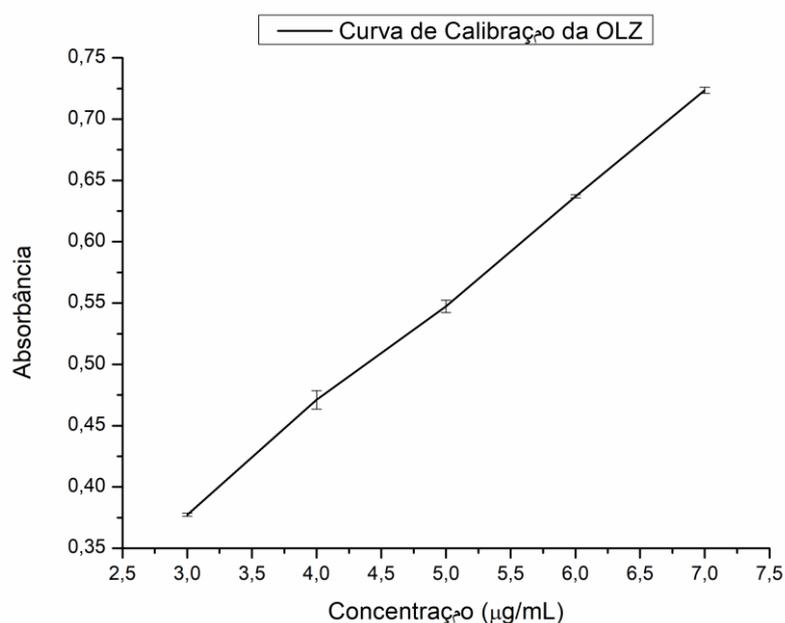


Figura 28 – Curva de Calibração da Olanzapina. Fonte: Autoria própria.

Quando foi calcular o teor adsorvido de OLZ no sistema através do espectro de U.V., baseando-se na curva de calibração da OLZ, observou-se uma incorporação de 36,6% (36,6mg de OLZ / 100 mg F-2NT).

A Solubilidade é um parâmetro físico-químico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto. É o fator que mais afeta a velocidade de dissolução (MARCOLONGO, 2003).

A OLZ é classificada como fármaco muito pouco solúvel em água em virtude de apresentar solubilidade de $0,227 \text{ mg.mL}^{-1}$ a 25°C (FREITAS et al., 2012).

Segundo estudos conduzidos por Rêgo, Moura e Moita (2010), a OLZ apresentou boa solubilidade em metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol e álcool butílico terciário. A OLZ, assim como 35-40% de todos os novos compostos, possui solubilidade em água limitada e certamente apresentará subseqüentes problemas para alcançar níveis sanguíneos terapeuticamente relevantes (GUEDES, 2008).

A solubilidade de OLZ em água a 25°C encontrada foi de $0,227 \text{ mg.mL}^{-1}$, indicando, portanto, que para dissolver 1 g de OLZ são necessários 4.405,28 mL de água. Assim, de acordo com a tabela de solubilidade das substâncias (tabela 12), tal fármaco é classificado como muito pouco solúvel em água.

Tabela 12 - Solubilidade das substâncias.

Termos Descritos	Quantidade aproximada de solvente, em mL, para uma grama da substância
Muito solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1000
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000
Praticamente insolúvel	Mais de 10000

Referência: Farmacopéia Brasileira 5ªed, 2010.

A solubilidade de compostos orgânicos é normalmente representada por $\log S$, onde S é a concentração do composto em mol/L. Na prática, cerca de 85% dos fármacos tem valores de $\log S$ entre -1 e -5. Valores acima de -1 estão associados com moléculas bastante polares

tais como açúcares ou pequenos peptídeos, têm baixa permeabilidade de membrana na ausência de transporte ativo, mas não são problemáticos. Empiricamente, é aparente que o alvo de $\log S$ entre -1 a -5 para a maioria dos fármacos reflita a relação entre a polaridade necessária para razoável solubilidade aquosa e a hidrofobicidade necessária para a passagem aceitável da membrana e chegar ao seu alvo.

Através do software Marvin foi observado que o $\log S$ da Olanzapina (figura 29) em pH ácido como em aproximadamente em 1,2 fica em torno de 312, enquanto em pH básico como 7,4 fica próximo de 0, indicando que a OLZ tem sua solubilidade aumentada em pH ácido.

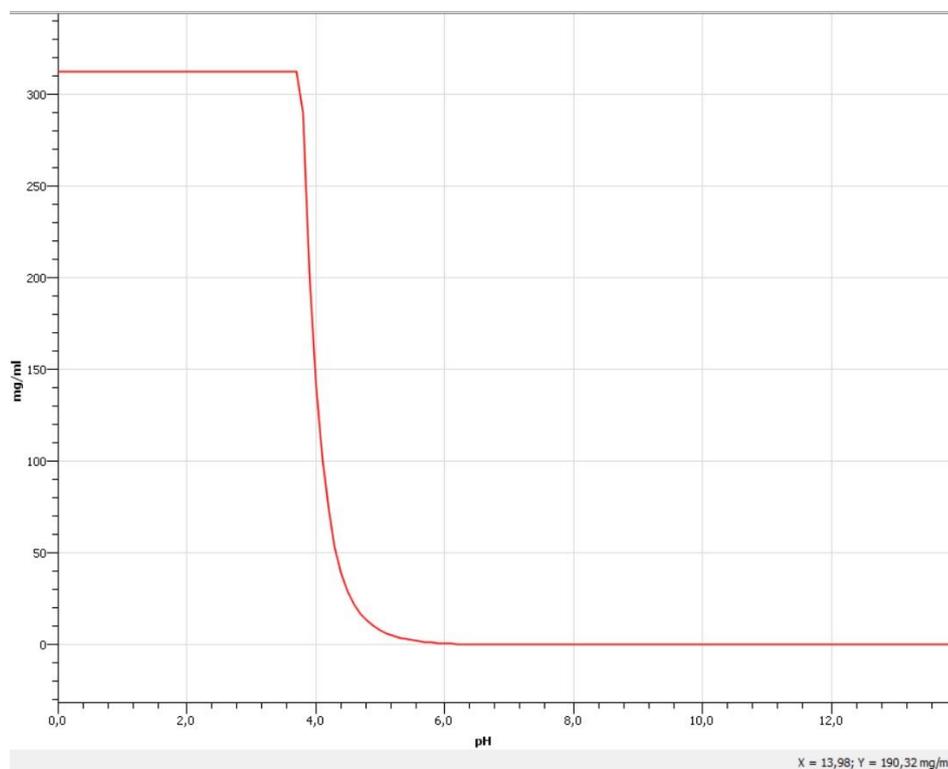


Figura 29 – Curva de $\log S$ da olanzapina em função do pH. Fonte: Autoria própria.

Os resultados da determinação do conteúdo de água para as amostras de OLZ, F-2NT e F-2NT+OLZ, pode-se inferir que apresentou um grande quantitativo de percentual de água, indicando uma possível interação através de ligações de hidrogênio (tabela 13). Bem como, devido ao alto grau de hidratação que possui o F-2NT.

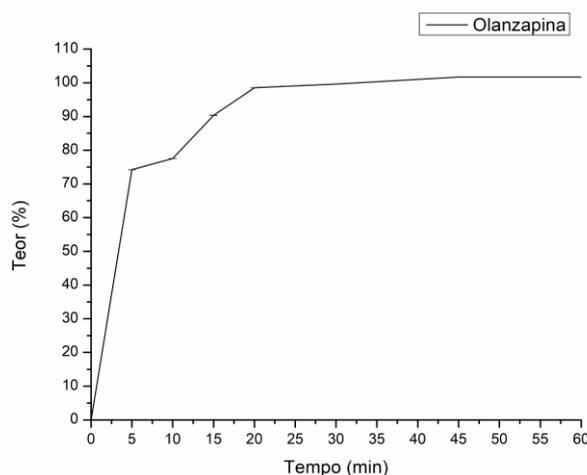
Tabela 13 - Determinação do percentual de água das amostras pelo método de Karl Fischer.

Matéria – Prima	OLZ	F-2NT	F-2NT+OLZ
Água (%)	0,42%	9,83%	10,11%

Referência: Autoria própria.

Na concentração teórica do fármaco de 100% do método, 5 µg/mL, as absorvâncias das soluções preparadas com água purificada foram de 0,54727. Para o cálculo da molaridade, utiliza-se a equação da molaridade. Sabendo que a massa molar da olanzapina é de 312.439 g/mol, e que a concentração utilizada nas absorvâncias foi de 5 µg/mL, conclui-se que a molaridade da solução correspondentes foi de $0,016 \times 10^{-6}$ mol/L. Aplicando-se a equação da molaridade, pode ser estimada a absortividades molares da olanzapina em água purificada foram de $34204,375 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Uma vez realizado o cálculo de absortividade molar para determinado solvente, pode-se então descobrir qualquer concentração cuja absorção seja conhecida para aquele solvente, bastando aplicar a fórmula.

Para entender o comportamento da olanzapina nas formulações foi realizado estudo de dissolução. Como esperado, o fármaco exibe uma liberação imediata, resultando em quase 100% de liberação em menos de 30 minutos (figura 30). Assim, a presente formulação não proporciona uma liberação controlada, e o paciente pode sentir os efeitos colaterais mencionados, bem como uma menor biodisponibilidade do medicamento no corpo. O material híbrido F-2NT-OLZ sintetizado a partir de 250 mg (2,5 mg / mL) de OLZ por 24 h de agitação a pH 1,2, foi escolhido para teste de liberação devido a tendo a maior quantidade observada de OLZ incorporada (36,6 mg de OLZ por 100 mg F-2NT) (RÊGO, MOURA, MOITA, 2010).

**Figura 30** – Perfil de Liberação da Olanzapina a pH 1,2. Fonte: Autoria própria.

O perfil de liberação do híbrido F-2NT-OLZ (Figura 31) indica um incremento de solubilidade em liberação de drogas em comparação com olanzapina, com a maior porcentagem de liberação a pH neutro. A pH 7,4, existe uma liberação de fármaco para o meio de dissolução, porque há uma diminuição da quantidade de OLZ protonado (que interage fortemente com Estrutura F-2NT) e uma maior concentração relativa de cátions (que irá trocar com OLZ) presente na solução. O aumento do pH influencia fortemente o comportamento do híbrido e que o material libera seletivamente o medicamento a pH 7,4. O pH do intestino delgado é inferior a 7 e apenas aumenta para 7,5 no final do íleo (onde o intestino grosso começa). Portanto, faz sentido que o sistema de entrega seja hermético em pH inferior a 7 e liberação rápida a pH 7,4. Depois de estudar o pKa da molécula, ele é proposto que o aumento da liberação de OLZ a pH 7,4 seja devido a uma diminuição na disponibilidade de OLZ protonada em mais de 50%, o que corrobora os resultados.

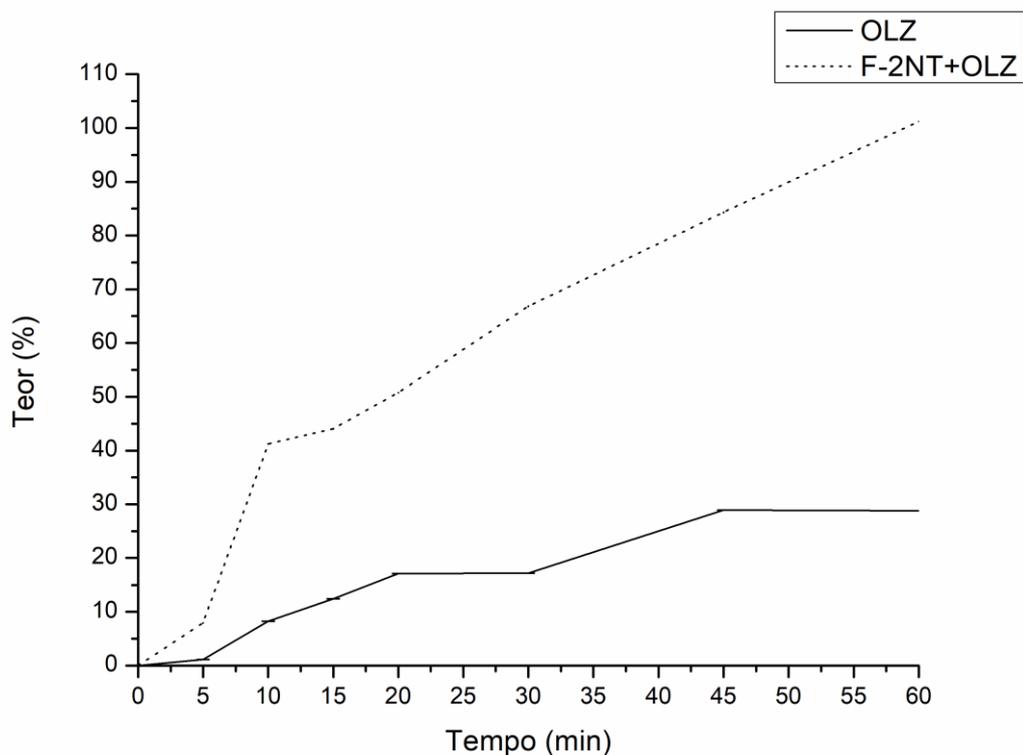


Figura 31 – Perfil de Dissolução da OLZ e do sistema F-2NT+OLZ. Fonte: Autoria própria.

Ao analisar a tabela 14, observa-se o coeficiente de determinação (R^2), pois este parâmetro é o mais utilizado para identificar o melhor modelo de dissolução. Através do (R^2), verificou-se que o modelo para a liberação do fármaco OLZ foi o Higuchi, modelo utilizado

geralmente em fármacos ou formulações pouco solúveis, já para o sistema F-2NT+OLZ foi o modelo de primeira-ordem, ao qual o aumento de liberação do fármaco é proporcional ao tempo. Para sistemas que obedecem a lei de Fick, o parâmetro n é igual a 0,5. Para a difusão anômala o valor de n está compreendido entre 0,5 e 1,0. Ao analisar o valor de “ n ”, para o modelo Korsmeyer-Peppas, observa-se que como o valor n é $<0,5$, pode-se concluir que a liberação de OLZ no sistema F-2NT+OLZ foi por difusão Fickiana (GONÇALVES, et. al., 2017).

Tabela 14 – Modelo cinética de liberação da OLZ e F-2NT+OLZ.

Modelo	Equação Cinética	Parâmetros	OLZ	F-2NT+OLZ
Ordem zero	$Q = kt$	R^2	0,7846	0,07365
Primeira Ordem	$\ln(100-Q) = kt$	R^2	0,8748	0,8443
Higuchi	$Q = kt^{1/2}$	R^2	0,9284	0,8363
Korsmeyer -Peppas		R^2	0,8599	0,7112
		n	0,6477	0,4118

Legenda: Q (fração de droga liberada no tempo t); k (constante de taxa de liberação); n (expoente de liberação utilizado para caracterizar diferentes liberações).

Referência: A autoria própria.

Este material pode reduzir os efeitos adversos atualmente encontrados em terapias com drogas OLZ e também aumentam a absorção no corpo para tratar eficazmente a esquizofrenia e outras psicoses.

Sendo a OLZ o fármaco de escolha para terapêutica da esquizofrenia, ressalta-se a importância em superar seus entraves físico-químicos afim de obter uma forma farmacêutica com solubilidade otimizada.

Dentre as possibilidades de incremento de solubilidade deste fármaco cita-se a complexação com novos adjuvantes funcionais, os filossilicatos modificados através do método sol-gel seguido de organofuncionalização. Este novo material possui capacidade de promover alterações estruturais que culminam no aumento da solubilidade, dissolução e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, dentre outros benefícios evidenciados em literatura científica.

Neste trabalho, foi constatado o desenvolvimento de um sistema binário a partir da intercalação de OLZ com o filossilicato modificado. Os novos híbridos F-2NT-OLZ foram sintetizados de acordo com a protonação ideal do fármaco OLZ, e os melhores resultados foram alcançados com um tempo de incubação de 24 horas.

A análise DRX foi utilizada para observar a formação de compostos de intercalação com a OLZ, indicando a possível presença de OLZ através da expansão da estrutura do filossilicato. A incorporação do fármaco no mineral de argila foi então confirmada por análise de infravermelho e quantificação através da análise UV-VIS, indicando uma incorporação máxima de 36,6 mg de OLZ por 100 mg de F-2NT. Os testes de citotoxicidade demonstraram a formação de um sistema de baixíssima ou nula toxicidade. Além de ter melhorado o controle da liberação, o material desenvolvido foi capaz de proteger a OLZ quando submetido a análise térmica. Os resultados do teste de liberação do híbrido F-2NT-OLZ foram consistentes e houve incremento de liberação em pH 7,4.

5.3. ARTIGO 3 - OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DO FÁRMACO MESALAZINA A BASE DE FILOSSILICATOS MODIFICADOS PARA SISTEMA DE LIBERAÇÃO MODIFICADO

A mesalazina (MLZ), também conhecida como mesalamina ou 5-aminossalicílico (5-ASA) é um anti-inflamatório. A MLZ apresenta-se como cristais em forma de agulhas castanho claro a rosa, pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e em soluções diluídas de ácido clorídrico. Apresenta faixa de ponto de fusão entre 260-280°C; possui dois pKa, em 2,3 e 5,69; sua massa molecular é de 153,12 g/mol, e sua fórmula molecular é $C_7H_7NO_3$ (LACCUCI, 2010; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; MICROMEDEX, 2015).

A mesalazina é uma molécula do tipo anfótera e sua solubilidade e ionização dependem dos valores de pH e pKa dos grupos amino e carboxílico da molécula. As formas catiônicas encontram-se em valores de pH abaixo do ponto isoelétrico, as formas dipolares predominam perto do ponto isoelétrico, e as formas aniônicas predominam em valores de pH acima do ponto isoelétrico. Os valores de pH e pKa influenciam na velocidade de liberação da droga como resultado do comportamento anfótero de ionização. A solubilidade da mesalazina em meio de HCl 0,1 M é maior que 18 mg / mL, já nos meios de dissolução tampão fosfato pH 6,0 e 7,2 são de aproximadamente 1,2 mg / mL e 5,5 mg / mL, respectivamente. (FRENCH; MAUGER, 1993; TENJARLA, 2015).

As características de liberação do fármaco diferem um pouco entre formulações e isso, juntamente com a variação interindividual, dificulta a comparação de dados farmacocinéticos. Aproximadamente 20 a 50% de uma dose oral de um comprimido de liberação retardada pH dependente é absorvida. A mesalazina absorvida é quase completamente acetilada na parede do intestino e no fígado em ácido acetil-5-amino-salicílico. O metabólito é excretado na urina principalmente por secreção tubular, juntamente com os vestígios do composto de origem. A meia-vida de mesalazina é de 3 horas e do seu metabólito N-acetil-5-asa é de 5 a 10 horas (SWEETMAN, 2001; DEO, 2009).

Portanto o desenvolvimento de sistemas que apresente um controle na liberação do fármaco no local correto representa um avanço para tecnologia farmacêutica (TRENDAFILOVA, et. Al., 2016).

Visto que a busca de substâncias com potencial tecnológico a ser utilizado como excipiente farmacêutico, vem sendo alvo de muitos estudos (PESSANHA, et. Al., 2012). Pesquisas recentes demonstram que materiais, como os argilominerais, devido suas propriedades podem vir a ser utilizado em sistemas de liberação de fármacos (DORNELAS, et. Al., 2008).

Os filossilicatos têm sido amplamente estudados quanto ao sistema de liberação de fármacos, devido sua elevada capacidade de adsorção, vários autores citam sua intercalação com quitosana, formando nanocompósitos apresentando assim inúmeras vantagens como aumento da biodisponibilidade dos fármacos no trato gastrointestinal, liberação direcionada a um alvo específico, entre outras (DEPAN, et. al., 2009; LIU, et. al., 2008; JOSHI, et. al., 2008; NANDA, SASMAL, NAYAK, 2011; LEE, CHEN, 2004; COJOCARIU, et. al. 2012; WANG, DU, LUO, 2008; SALCEDO, et. al., 2012; ZHUANG, et. al., 2007; PALUSZKIEWICZA, et. al., 2012).

O filossilicato é um material com propriedades que são requeridas para utilização como excipiente funcional em comprimidos, visto a sua capacidade de formar géis em concentrações baixas por intumescimento em água, sendo apropriado seu uso como agente de liberação controlada (DORNELAS, et. al., 2008, VISERAS, et. al, 2007).

Visto isto, o objetivo deste trabalho foi a obtenção do sistema filossilicato – fármaco, no caso o F-2NT com a 5-ASA, bem como sua caracterização e avaliação de seu perfil de liberação.

A adsorção do 5-ASA ocorreu em pH 1,2 tendo em vista que sua solubilidade aumenta em pH menor que 2 e maior que 5,5, sendo reduzida no intervalo de pH entre 2 e 5. A escolha do pH 1,2 para adsorção está relacionado com a protonação da molécula como pode ser vista

na figura 32, a escolha deste pH foi realizada utilizando o programa Marvin Sketch, através do qual é possível inferir que mais de 85% do 5-ASA encontra-se protonado.

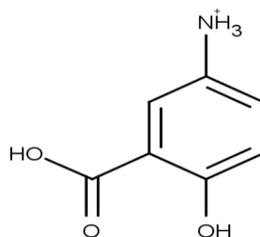


Figura 32 – Molécula da Mesalazina protonada em pH 1,2. Fonte: Autoria própria.

Com o resultado da adsorção do 5-ASA com os filossilicatos sintéticos observou-se o aumento na quantidade fármaco adsorvido está relacionado com os agentes sililantes utilizados na obtenção dos filossilicatos funcionalizados. Sendo observado uma adsorção de 50% no sistema obtido, isto significa que a 100mg do F-2NT, tem-se 50mg de 5-ASA adsorvido. Como os grupamentos amino apresentam elétrons livres ocorre uma maior interação com o 5-ASA que se encontra protonado. Outro fator que se deve levar em consideração refere-se ao local onde ocorreu a modificação química, dentro da lamela ou na superfície do material, isto pode influenciar a velocidade e a quantidade de moléculas adsorvidas.

A confirmação da estrutura dos filossilicatos modificados (F- 2NT e F-2NT+5-ASA) foi obtida a partir da técnica de difractometria de raios - X no ângulo de 2θ , cujo seu comportamento pode ser visto na figura 33. Os planos observados nas estruturas F 2NT são os mesmos planos que o talco natural, são exatamente as quatro reflexões observadas para o filossilicato obtido, sendo este muito maior devido à desordem interlamelar causada pela organofuncionalização da estrutura. A reflexão (020) em 2θ próxima a 20° confere características de um composto organomineral.

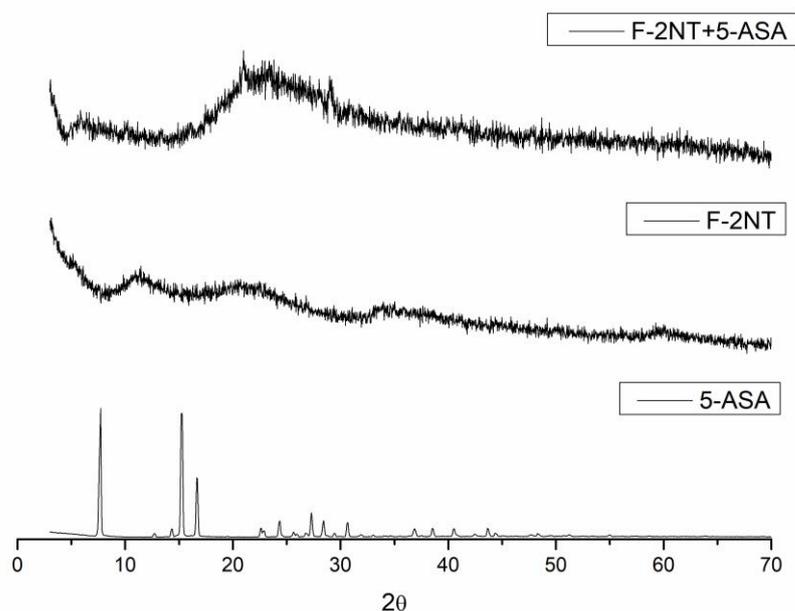


Figura 33 – DRX das amostras F-2NT, 5-ASA, F-2NT+5-ASA. Fonte: Autoria própria.

No entanto o espaçamento presente nas estruturas fornece informações sobre o processo de organofuncionalização, o qual correu na superfície, isto porque os valores do espaçamento obtidos foram menores que os encontrados na literatura que é $9,34 \text{ \AA}$ no plano d_{001} para os compostos naturais, enquanto os valores encontrados foram para F-2NT $7,77 \text{ \AA}$.

O comportamento do fármaco no filossilicato modificado apresenta-se de forma peculiar, ao observar o difratograma do 5-ASA isolado na figura 33, trata-se um material cristalino com picos bem definidos, aparecem em $2\theta = 7,6^\circ$; $15,1^\circ$ e $16,5^\circ$ e que confirmam o padrão de um material cristalino. Quando ocorre o processo de adsorção o comportamento cristalino da molécula é alterado, apresentando uma estrutura com características amorfa.

A quantidade de fármaco adsorvido está de acordo com o número de átomos de nitrogênio presente na estrutura do filossilicato, e as mudanças ocasionadas nos respectivos difratogramas.

As análises morfológicas e estruturais das amostras cujo fármaco encontra-se adsorvido, assim como a do fármaco isoladamente utilizado como podem ser visualizados na figura 34. Através do MEV foi possível observar a relação de cristalinidade do fármaco com o drx, é nítido a ocorrência de cristais bem definidos do 5-ASA. O comportamento amorfo observado no drx das adsorções do 5-ASA com os filossilicatos F-2NT permanece bem evidente na figura 34, as quais mostram que o fármaco se encontra nas superfícies dos F-2NT,

observa-se também que o estado cristalino do 5-ASA foi possivelmente alterado para um o estado amorfo.

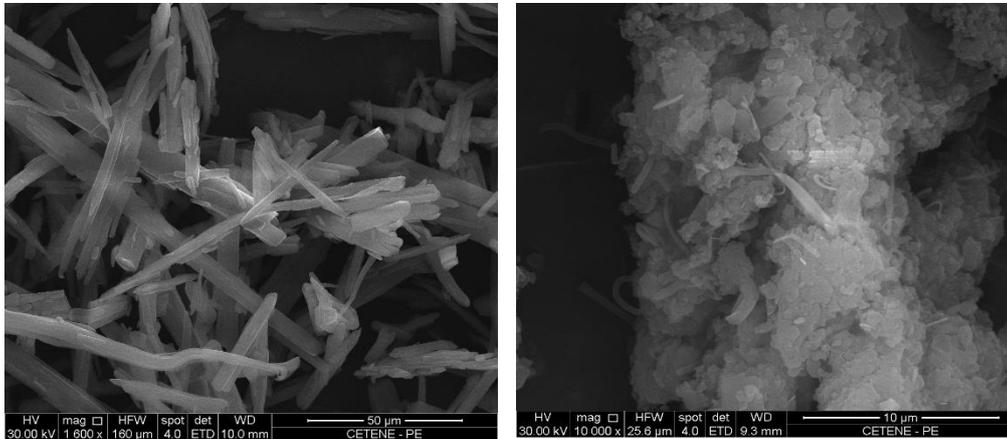


Figura 34 - Microscopia Eletrônica de Varredura do fármaco e das adsorções fármaco/ filossilicato (5-ASA, F-2NT+5-ASA respectivamente). Fonte: Autoria própria.

Analisando a curva obtida por DTA da mesalazina (Figura 35) observa-se um evento endotérmico em 299,41°C atribuído a fusão cristais do 5-ASA, sendo que este resultado observado corrobora com o encontrado na literatura (ZERROUK, et al.,1998; PRETORO, 2010). Quando o fármaco 5-ASA está no sistema F-2NT+5-ASA, neste caso observa-se o desaparecimento do pico característico da fusão do 5-ASA.

Os resultados de TG (Figura 35), pode se observar que houve uma decomposição do fármaco com início em 250°C e final em 342°C, perdendo a a massa em torno 98,85 % (BERNAL, 2002).

Na curva obtida para o sistema F-2NT+5-ASA observa-se o perfil térmico do componente majoritário do material, ou seja, semelhante ao comportamento térmico do F-2NT.

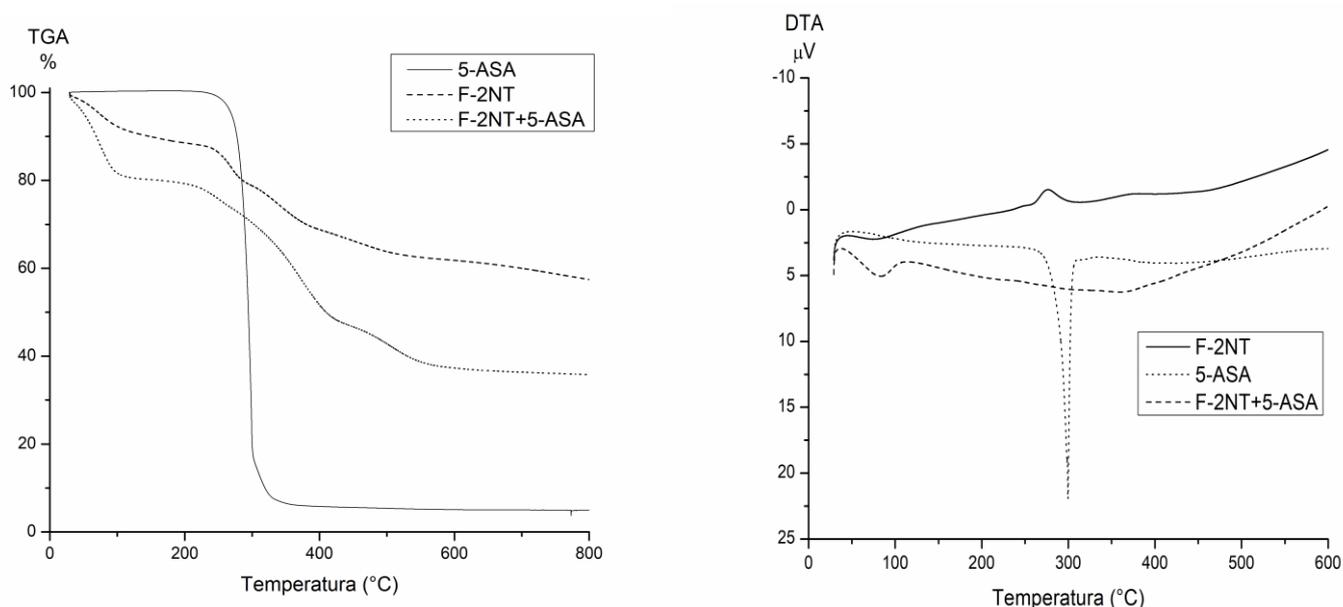


Figura 35 – Análise Térmica das amostras 5-ASA, F-2NT e F-2NT+5-ASA. Fonte: Autoria própria.

No FTIR do 5-ASA (Figura 36) observa-se uma sobreposição de bandas na região 3500 cm^{-1} e que correspondem às vibrações de estiramento das ligações de hidrogênio na molécula. Nesta região também ocorre os estiramentos característicos dos grupos N-H, em torno de 3245 cm^{-1} , sendo que ocorre uma sobreposição das absorções características dos grupos O-H e N-H. A banda que aparece em torno de 1648 cm^{-1} está associada a estiramentos C=O e a banda que aparece em 1620 cm^{-1} deve-se a deformação NH. Finalmente, a banda 1352 cm^{-1} está relacionada aos estiramentos C-N (COATES, 2000; MLADENOVSKA et al., 2007; PAVIA et al., 2010).

Na Figura 36, observa-se para o F-2NT+5-ASA a ausência das bandas referentes ao grupamento O-H, na região 3500 cm^{-1} sugerindo que ocorre a adsorção do fármaco pelo F-2NT. A frequência da banda referente às hidroxilas estruturais da argila (3419 cm^{-1}) é deslocada para frequências menores e diminui de intensidade (GÜNISTER; PESTRELI; ÜNLÜ, 2007).

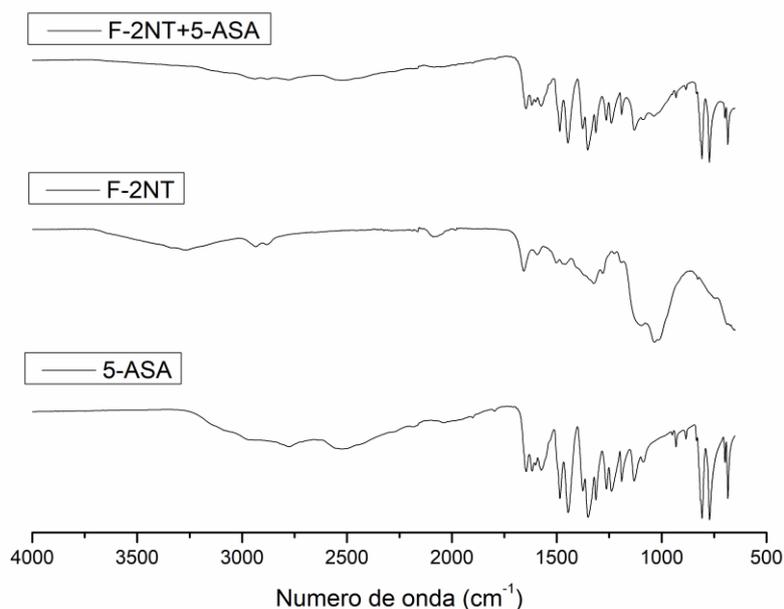


Figura 36 - Infravermelho das amostras de 5-ASA, F-2NT e F-2NT+5-ASA. Fonte: Autoria própria.

A dissolução *in vitro* tem sido utilizada rotineiramente na indústria farmacêutica para avaliar o desempenho das formulações em desenvolvimento antes de realizar testes em animais. Esses estudos são geralmente realizados em condições *sink*, ou seja, onde as concentrações do fármaco são mantidas três a cinco vezes menores que a sua solubilidade (FDA, 1997).

Alíquotas das amostras (5-ASA e F-2NT+5ASA) foram adicionadas em cápsulas incolores contendo o equivalente a 8 mg de 5-ASA em cada. Os testes de dissolução foram realizados em bécker a 37 °C ($\pm 0,5$ °C), utilizando 90 mL de tampão fosfato pH 6,8, previamente areado, como meio de dissolução, em agitação branda. O ensaio de quantificação do fármaco foi realizado por UV/Vis a 260 nm em intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 min. A concentração de fármaco nos perfis de dissolução foi determinada através da curva de calibração inicial (FREITAS, et al., 2012).

O perfil de liberação da mesalazina demonstrou que a taxa de dissolução sofreu uma modificação, apresentando-se como um tipo de liberação controlada e prolongada, pois em 120 min, praticamente toda 5-ASA foi liberada, enquanto na mistura binária, no mesmo período, liberou apenas cerca de 34% do fármaco adsorvido (figura 37). Isto resultou em indícios de uso do filossilicato organofuncionalizado como excipiente funcional para liberação modificada de fármacos.

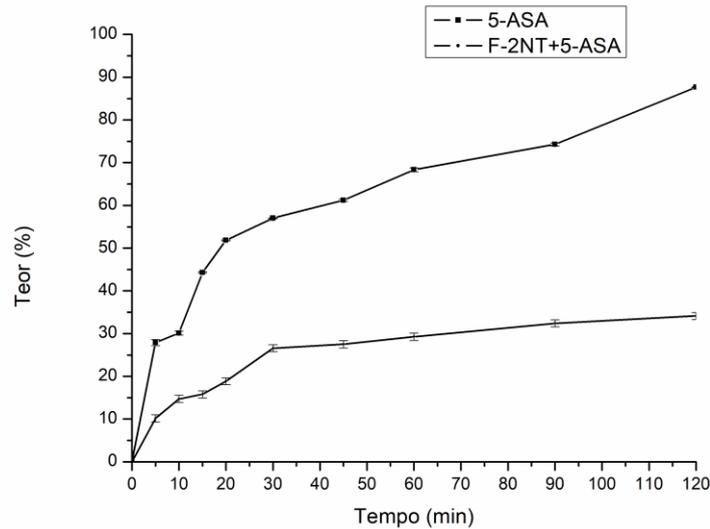


Figura 37 – Perfil de Dissolução da 5-ASA e F-2NT+5-ASA. Fonte: Autoria Própria.

Tabela 15 – Modelo cinética de liberação da 5-ASA e F-2NT+5-ASA.

Modelo	Equação Cinética	Parâmetros	5-ASA	F-2NT+5-ASA
Ordem zero	$Q = kt$	R^2	0,5934	-0,6324
Primeira Ordem	$\ln(100-Q) = kt$	R^2	0,9635	0,6523
Higuchi	$Q = kt^{1/2}$	R^2	0,7796	0,8949
Korsmeyer-Peppas		R^2	0,7275	0,9312
		n	0,5272	0,3492

Legenda: Q (fração de droga liberada no tempo t); k (constante de faixa de liberação); n (expoente de liberação utilizado para caracterizar diferentes liberações). Referência: Autoria própria.

De acordo com a tabela 15, observa-se o coeficiente de determinação (R^2), pois este parâmetro é o mais utilizado para identificar o melhor modelo de dissolução, quanto mais próximo de 1, mais apropriado será o modelo (ZHANG, et. al., 2010). Através do (R^2), verificou-se que o modelo para a liberação do fármaco 5-ASA foi de primeira ordem, mostrando rápida dissolução do fármaco no meio utilizado, já para o sistema F-2NT+5-ASA Korsmeyer-Peppas.

O modelo de Korsmeyer e Peppas foi desenvolvido em 1983 e pode ser representado pela expressão: $M_t/M_\infty = k t^n$, onde k representa uma constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma de liberação controlada, n é o chamado expoente de liberação para a liberação do fármaco e M_t/M_∞ é a fração do fármaco liberada ao longo do tempo t . O valor de n é igual a 0,45 para processos controlados por difusão (modelo de Fick), enquanto que valores de n entre 0,45 e 1,0 indicam um transporte anômalo não Fickniano. Este modelo é geralmente usado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas (COSTA, 2002; VENDRUSCULO, 2005; MELO, 2010).

O Korsmeyer-Peppas é o modelo mais utilizado para analisar formas farmacêuticas em que o mecanismo de liberação é desconhecido (ZHANG, et al., 2010). Ao analisar o valor de “ n ”, para o modelo Korsmeyer-Peppas, observa-se que como o valor n é $<0,5$, pode-se concluir que a liberação de 5-ASA no sistema F-2NT+5-ASA foi por difusão Fickiana.

A maioria dos modelos de cinética de difusão dos materiais é baseada na lei de Fick que está relacionado ao estado de sorção da umidade em um mecanismo de difusão à taxa e solubilidade constantes (JAIN, MUKHERJEE, KWATRA, 2014).

Assim, nota-se, que à faixa de liberação mais lenta pode ser devido ao intumescimento da matrix do F-2NT e a simultânea difusão de 5-ASA do interior das partículas (WU et al., 2014).

Observou-se a formação de um sistema em pH 1,2, pois foi o pH em que a molécula 5-ASA encontrava-se mais de 80% protonada, facilitando uma possível intercalação do fármaco nas lamelas do F-2NT, visto que 50% da 5-ASA foi adsorvida no F-2NT. O sistema F-2NT+5-ASA apresentou características amorfas, resultados que corroboraram foi a difração de raios-x e MEV, onde possivelmente se vê uma desestruturação do picos cristalinos da 5-ASA no difratograma do sistema, bem como mudança na morfologia do fármaco quando visto na micrografia.

Estes resultados sugerem uma possível intercalação da 5-ASA nas lamelas do F-2NT, isto se deve, possivelmente a molécula da Mesalazina ser pequena. E outro fator indicativo foi o perfil de liberação do sistema F-2NT+5-ASA, onde observou-se uma liberação modificada.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho permitiu demonstrar que existe uma clara influência da escolha do sistema e do tipo de excipientes na melhoria das propriedades físicas, mecânicas e de liberação/dissolução dos fármacos.

São claras as vantagens da utilização do filossilicato organofuncionalizado nas diferentes formas de liberação de fármacos. Observou-se que com a obtenção do sistema F-2NT+OLZ, houve um aumento na taxa de dissolução, o que pode vir proporcionar um controle mais adequado da absorção do fármaco e uma diminuição da incidência de efeitos adversos.

Quanto a obtenção do sistema F-2NT+5-ASA verificou-se uma liberação modificada do 5-ASA no sistema, com isso, pode vir a permitir a redução da frequência de administração do fármaco, uma vez que houve modulação em sua liberação, ocasionando um consequente aumento da adesão à terapêutica por parte do doente, mantendo-se desta forma um nível plasmático de fármaco mais adequado.

Embora já exista uma vasta literatura que propõe o uso de diferentes argilas, com diversos procedimentos de obtenção, bem como diferentes aplicações, muitos estudos ainda podem ser feitos no sentido de buscar e classificar melhor os tipos de argilas que podem ser modificadas, assim como definir parâmetros de processamento com mais precisão. Além disso, criar rotas alternativas de preparação, e estudar melhorias nas propriedades dos materiais obtidos através da comparação de diferentes compostos de modificação e metodologias de preparação em função da aplicação requerida.

Desta forma, verificou-se que o filossilicato organofuncionalizado (F-2NT) utilizado nos sistemas obtidos neste trabalho exercem bastante influência tanto nas propriedades físicas-químicas quanto no perfil de liberação dos fármacos escolhidos (olanzapina e mesalazina). Pode-se inferir que F-2NT pode constituir uma boa alternativa relativamente a outros sistemas já descritos na literatura, sendo um produto inovador para carreamento de fármacos, e com grande potencial a se tornar um excipiente funcional.

Como perspectiva deste estudo pretende-se aprimorar os mecanismos de adsorção do F-2NT frente aos fármacos OLZ e 5-ASA. Bem como, realizar o estudo de atividade anti-inflamatória do sistema F-2NT+5-ASA.

REFERÊNCIAS

- TIRELI, A. A., et.al. Influence of magnetic field on the adsorption of organic compound by clays modified with iron. **Applied Clay Science**, v.1, n.7, p. 97–98, 2014.
- ALTAMURA, A.C. , et. al. Intramuscular Preparations of Antipsychotics. **Drugs**, n. 63, p. 493-512, 2003.
- AGUZZI, .C, et. al. Chitosan–silicate biocomposites to be used in modified drug release of 5-aminosalicylic acid (5-asa). **Applied clay Science**, v.1, n. 50, p. 106-111, 2010.
- AIROLDI, C. A relevante potencialidade dos centros básicos nitrogenados disponíveis em polímeros inorgânicos e biopolímeros na remoção catiônica. **Quím. Nova**, v. 31, n.1, p.144-153, 2008.
- AYALA, A.P. et al. Solid state characterization of olanzapina polymorphs using vibrational spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v.326, p.69-79, 2006.
- B. DE PAIVA, A. R. MORALES, F. R. V. DIAZ. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, v. 54, p. 213-226, 2008.
- BARBOSA, R., et.al. Caracterizações de argilas bentoníticas e síntese de argilas organofílicas para uso em nanocompósitos poliméricos - Parte II. **Cerâmica**, v.58, p. 363–7, 2012.
- BARBOSA, C.M.L.; SANSIVIERO, M.T.C. Decomposição térmica de complexos de Zn e Cd com isomaleonitriladitiolato (imnt). **Quím. Nova**, v.28, n.5, p. 761-765, 2005.
- BARBOSA, R et al. Efeito de sais quaternários de amônio na organofilização de uma argila bentonita nacional. **Cerâmica**, v. 52, p. 264-268, 2006.
- BATTACHARYYA K.G., GUPTA S.S. Kaolinite montmorillonite and their modified derivatives as adsorbents for removal of Cu (II) from aqueous solution. **Separation and Purification Technology**, v. 50, p. 388-397, 2005.
- BATTACHARYYA K.G., GUPTA S.S. Pb (II) uptake by kaolinite and montmorillonite in aqueous medium: Influence of acid activation of the clays. **Colloids and Surfaces**, v. 277, p.191-20, 2006.
- BATTACHARYYA, K.G., GUPTA, S.S. Kaolinite montmorillonite and their modified derivatives as adsorbents for removal of Cu (II) from aqueous solution. **Separation and Purification Technology**, v. 50, p. 388-397, 2005.
- BATTACHARYYA, K.G.; SARMA, A. Adsorption characteristics of the dye, brilliant green, on neem leaf powder. **Dyes Pigments**, v. 57, p. 211-222, 2003.
- BAYSAL Z., ÇINAR E., BULUT Y., ALKAN H., DOGRU M. Equilibrium and thermodynamic studies on biosorption of Pb(II) onto Candida Albicans biomass. **Journal of hazardous Materials**, v. 161, p. 62-67, 2009.

BERGAYA, F.; LAGALLY, G.; BENEKE, K. History of clay science: A young discipline. **Handbook of Clays Science**. Elsevier, Amsterdam, p. 1163 -1182, 2006.

BERGAYA, F.; LAGALLY, G. Surface modification of clay minerals. **Applied Clay Science**, v. 19, n. 1-6, p. 1-3, 2001.

BERGAYA, F.; THENG, B. K. G.; LAGALLY, G. **Handbook of clay science**, Vol. 1: Developments in clay science. Amsterdam: Elsevier Science, 2006.

BERRIDGE, M. V., et. al. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. **Biochemica**, v. 4, p. 14-19, 1996.

BHATTACHARYYA K. G., GUPTA S. S. Adsorption of a few heavy metals on natural and modified kaolinite and montmorillonite: A review. **Adv. Colloid Interface Sci.**, v. 140, p. 114-131, 2008.

BOYD S.A., MORTLAND M.M. AND CHIOU C.T. Sorption Characteristics of Organic Compounds on Hexadecyltrimethylammonium-Smectite. **Soil Science Society American Journal**, v. 52, p.652-657, 1988.

BOYD, S.A. et al. Pentachlorophenol sorption by organo-clays. **Clays and Clays Minerals**, v. 36, p. 125-130, 1988.

BP, British Pharmacopoeia 2013. **British Pharmacopoeia Commission Office**. London: The Stationery Office, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a realização de estudo de estabilidade. RE nº 1, de 29 de julho de 2005. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2003.

BRESSANA, R.A.; PILOWSKY L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.25, n.3, p. 177-83, 2003.

BRIGATTI, M. F., et al. Characterization of Cucomplexes in smectites with different layer charge location: Chemical, thermal and EXAFS studies. **Geochimica et Cosmoquímica Acta**, v. 68, p. 781 – 788, 2004.

BRIGATTI, M. F., et al. Interaction between montmorillonite and pollutants from industrial waste-waters: 27 exchange of Zn²⁺ and Pb²⁺ from aqueous solutions. **Applied. Clay Science**, v. 9, p. 383- 395, 1995.

BRIGATTI, M. F.; GALAN, E.; THENG, B. K. G. **Structures and mineralogy of clay minerals**. Handbook of Clay Science. Amsterdam: Elsevier Ltd, pp. 19-86, 2006.

BRINDLEY G. W. Order-Disorder in Clay Mineral Structures, Chapter 2. In: Brindley G.W. and Brown, G. *Crystal Structure of Clay Minerals and their X-ray Identification*. London. **Mineralogical Society**, p.125 -195, 1984.

BROWN, J.; RICHER, R.; MERCIER, L. One-step synthesis of high capacity mesoporous Hg²⁺ adsorbents by non-ionic surfactant assembly. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 37, p. 41- 48, 2000.

BRUCE T. **Process to remove protein and other biomolecule from tobacco extract or slurry**. US patent 20060037620. Feb 23, 2006.

BSC. **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System**. Guidance for Industry, 2000.

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

C. V. COELHO, P. S. SANTOS, H. S. SANTOS. ‘Argilas Especiais: Argilas quimicamente modificadas – uma revisão’. **Quím Nova**, v. 30, p. 1282-1294, 2007.

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

CABRAL, S. B.; et. al. Síntese e caracterização de argilas organofílicas visando sua utilização como adsorvente na remoção de cromo. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 4, n. 3., 2009.

CAGLAR B. Structural characterization of kaolinite-nicotinamide intercalation composite. **J Mol Struct.**, v.1020, p. 48–55, 2012.

CAGLAR, B.; et. al. Characterization of the cation-exchanged bentonites by XRPD, ATR, DTA/TG analyses and BET measurement. **Chemical Engineering Journal**, v. 149, p. 242-248, 2009.

CALDERON, J. U.; LENNOX, B.; KAMAL, M. R. Thermally stable phosphonium-montmorillonite organoclays. **Applied Clay Science**, v. 40, p. 90-98, 2008.

CARASTAN, D.J. **Obtenção e Caracterização Reológica de Nanocompósitos de Polímeros Estirênicos**. Universidade de São Paulo, São Paulo, Tese de doutorado, p. 117, 2007.

CARNEIRO, B. S.. **O Caulim duro da região do Rio Capim, Pará- Mineralogia, Geoquímica e Avaliação das Propriedades Cerâmicas**. Universidade Federal do Pará, Belém, Dissertação de Mestrado, p. 85, 2003.

CARRADO K. A. **Clay structure, surface acidity and catalysis**. [A. do livro] S. M AUERBACH. *Handbook layered materials*. New York: Marcel Dekker, 2004.

CARRETERO MI, POZO M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications. **Appl Clay Sci.**, v. 46, n. 1, p. 73–80, 2009.

CHENG, W. D. J, et. al. Synthesis and characterization of supported copper phyllosilicate catalysts for acetic ester hydrogenation to ethanol. **Applied Catalysis.**, v. 510, p. 244–259, 2016.

COELHO, A. C. V.; SANTOS, P.S; SANTOS, H. S. Argilas especiais: Argilas quimicamente modificadas – uma revisão. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1282-1294, 2007.

COELHO, A. C. V.; SOUZA SANTOS, P.; SOUSA SANTOS, H. Argilas especiais: O que são, caracterização e propriedades. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 146-152, 2007.

COLEMAN, N. J. et al. Ag⁺- and Zn²⁺-exchange kinetics and antimicrobial properties of 11 Å tobermorites. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 29, p. 1109-1117, 2009.

Convention USP. **The United States Pharmacopeia**. 35th ed. Rockville; 2012.

COSTA, C., et. al. Antimicrobial silver-montmorillonite nanoparticles to prolong the shelf life of fresh fruit salad. **International Journal of Food Microbiology**, v. 148, p. 164-167, 2011.

COSTA FILHO, A. P.; GOMES, A. S.; LUCAS, E. F. Preparação e caracterização de organobentonita modificada com lonenos alifáticos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 3, p. 212-217, 2005.

COSTA P.O.S. **Avaliação em laboratório do transporte de contaminantes no solo do aterro sanitário de Sauípe/Ba**. Departamento de Engenharia Civil, PUC-RJ, Rio de Janeiro, Dissertação de Mestrado, p. 188, 2002.

COSTA R. A. S. **Remoção de Pb²⁺ de efluente sintético utilizando zeólita estilbita natural e argila bentonítica natural**. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande - PB, Dissertação de Mestrado, p. 80, 2002.

COSTA, C. et al. Antimicrobial silver-montmorillonite nanoparticles to prolong the shelf life of fresh fruit salad. **International Journal of Food Microbiology**, v. 148, p. 164-167, 2011.

CUI, L. et al. Effect of organoclay purity and degradation on nanocomposite performance, Part 1: Surfactant degradation. **Polymer**, v. 49, p. 3751-3761, 2008.

CUNHA, V. R. R. et al. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 159-171, 2010.

D. C. HOYO. Layered double hydroxides and human health: An overview. **Appl. Clay Sci.**, v. 36, p. 103-121, 2007.

DEER, W.; HOWIE, A., ZUSSMAN, J. R. A. Rock-forming minerals: ortho- and ring silicates London. **Longmans**, v.1, p. 333, 1965.

Departamento Nacional de Produção Mineral (DNPM). **Perfil Analítico da Bentonita**, boletim n. 4, p. 35., 1973.

DIAS FILHO, N. L., CARMO, D. R.; ROSA, A. H. Selective sorption of Mercury (II) from aqueous solution with an organically modified clay and its electroanalytical application. **Separation Science and Technology**, v. 41, p. 733 -746, 2006.

DIAS FILHO, N. L, et al. Preparation of claymodified carbon paste electrode based on 2-thiazoline-2-thiol-hexadecylammonium sorption for the sensitive determination of mercury. **Analytical Sciences**, v. 21, p. 1309 -1316, 2005.

DÍAZ, M.; BARBA, F.; MIRANDA, M.; GUTIÁN, F.; TORRECILLAS, R.; MOYA, J. S.; Synthesis and antimicrobial activity of a silver-hydroxyapatite nanocomposite. **Journal of Nanomaterials**, v. 2009, n. 18, p. 1-6, 2009.

DORNELAS, C.B., et al. Avaliação de derivados poliméricos intercalados em montmorilonita organofílica na preparação de novos materiais de uso farmacêutico. **Polímeros**, v.18, p. 222–9, 2008.

DRESSMAN, J.B.; et.al. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res., New York**, v.15, n.1, p.11-22, 1998.

DUCHET-RUMEAU, J.; et.al. A comparative study on different ionic liquids used as surfactants: Effect on thermal and mechanical properties of high-density polyethylene nanocomposites. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 349, p. 424-433, 2010.

Embrapa. **Manual de Métodos de Análise de Solo**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Centro Nacional de Pesquisa de Solos, p. 211, 1997.

EPA, **Integrated Risk Information System**, Silver (CASRN7440-22-4), 1987.

CASTILLO – GARIT, J. A., et. al. Estimation of ADME Properties in Drug Discovery : Predicting Caco-2 Cell Permeability Using Atom-Based Stochastic and Non-stochastic Linear Indices. **Journal of pharmaceutical sciences**, v .97, n.5, p. 1946–1976, 2008.

F. RÊGO, J. I. MOURA, G. C. MOITA. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. **Quim. Nova**, v. 33, 471-477, 2010.

FARIA O.B. **Utilização de macrófitas aquáticas na produção de adobe: um estudo de caso no Reservatório de Salto Grande Americana -SP**. Escola de Engenharia de São Carlos, São Paulo, Tese de Doutorado, 2002.

FDA. U.S. **Food and Drug Administration**. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

FERREIRA, H. S.; et. al. Uso da difração de raios X para controle do processo de organofilização. **Revista eletrônica de Materiais e Processos**, v. 1, n. 1, p. 28-36, 2006.

FLOODY, M. C. et al. Natural nanoclays: applications and future trends – a Chilean perspective. **Clay Minerals**, v. 44, p. 161-176, 2009.

FONSECA M. G., AIROLDI C. Híbridos Inorgânico-orgânicos derivados da reação de filossilicatos com organossilanos. **Química Nova**, v. 26, p. 699 -707, 2003.

FONSECA M. G., AIROLDI C. Mercaptopropyl magnesium phyllosilicate thermodynamic data on the interaction with divalent cations in aqueous solution. **Thermochimica Acta**, v. 359, p. 1-9, 2000.

FONSECA, M. G. **Crisotila e filossilicatos sintéticos de magnésio e cobre modificados com grupos amino e mercatopropil - síntese, caracterização, adsorção de cátions metálicos e calorimetria**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, TESE – Instituto de química, 135p.,2000.

FREITAS, M.R.; ROLIM, L.A.; SOARES, M.F.R.; ROLIM NETO, P.J.; ALBUQUERQUE, M.M.; SOARES SOBRINHO, J.L. Inclusion complex of methylbeta- cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. **Carbohydrate Polymers**, v.89, p.1095-1100, 2012.

FROST, R. L. et al. The Modification of Hydroxyl Surfaces of Formamide-Intercalated Kaolinites Synthesized by Controlled Rate Thermal Analysis. **J. Colloid Interface Sci.**, v. 214, p.109, 1999.

G.A. ABDELBAR, M.I. TADROS. Brain targeting of olanzapine via intranasal delivery of core-shell difunctional block copolymer mixed nanomicellar carriers: In vitro characterization, ex vivo estimation of nasal toxicity and in vivo biodistribution studies, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 452, p. 300-310, 2013.

GAIDZINSKI R. **Fatores envolvidos no sazonalidade e suas implicações nas propriedades de argilas para a Indústria Cerâmica**. (COPPE/UFRJ, Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Rio de Janeiro, Tese de Doutorado, 2006.

GOMES, C. F.; Argilas: O que são e para que servem. **Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa**, p. 457-460, 1988.

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.

GRANADO, A.; EGUIAZÁBAL, J. I. Poly(amino ether)/organoclay nanocomposites: Preparation and characterization. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, 41239, 2014.

GRIM R. E. **Clay Mineralogy**. New York, London: McGraw-Hill, p.55- 69, 1953.

GRUPO ETC. **Nanotecnologia: os riscos da tecnologia do futuro: saiba sobre produtos e invisíveis que já estão no nosso dia-a-dia e o seu impacto na alimentação e na agricultura**. Porto Alegre: L&PM, 2005.

GUEDES, F.L. **Obtenção dos Sistemas de Dispersão Sólida e Complexos de Inclusão para Solubilização de Benzilideno-Imidazolina-2,4-Diona e Benzilideno-Tiazolidina-2,4-Diona. Recife.** Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco, 115p., 2008.

GUERRA, D. L. et al. Influência da razão Al/argila no processo de pilarização de esmectita. **Cerâmica**, v. 52, p. 200-206, 2006a.

GUERRA, D.L. et al. Influência da basicidade no processo de pilarização de esmectitas da região amazônica com íon de Keggin. **Rev. da Soc. Portuguesa de Materiais**, v.17, p. 75, 2006b.

GUGGENHEIM, S.; MARTIN, R. T. Definition of clay and clay mineral. Joint report of the AIPEA nomenclature and CMS nomenclature committees. **Clays and Clay Minerals**, v. 43, p. 255-256, 1995.

H. KIBBE. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 3rd Ed. Washington DC, American Pharmaceutical Association, 665 p., 2000.

HAGHSERESHT, F. et al. Effects of surfaces chemistry on aromatic compound adsorption from dilute aqueous solutions by activated carbon. **J. Phys. Chem. B**, v.106, p. 10935-10943, 2002.

HEDLEY, C. B.; YUAN, G.; THENG, B. K. G. Thermal analysis of montmorillonites modified with quaternary phosphonium and ammonium surfactants. **Applied Clay Science**, v. 35, p. 180-188, 2007.

HERRERA, N. N., PUTAUX, J. L.; LAMI, E. B. Synthesis of polymer/Laponite nanocomposite latex particles via emulsion polymerization using silylated and cationexchanged Laponite clay platelets. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 34, p.121 - 137, 2006.

Hidroquinona/Beta-Ciclodextrinas e estudo do uso dermatológico. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista Julio de mesquia Filho, São Paulo, 2005.

HIRIYANNA, S.G.; et. al. Identification and Characterization of Olanzapine Degradation Products under Oxidatives Stress Conditions. **Acta Chromat.**, v. 20, n.1, p. 81-93, 2008.

HUAN, H.; YANG, Y. Preparation of silver nanoparticles in inorganic clay suspensions. **Composites Science and Technology**, v. 68, p. 2948-2953, 2008.

HWANG, J.J.; MA, T.W. Preparation, morphology, and antibacterial properties of polyacrylonitrile/montmorillonite/silver nanocomposites. **Materials Chemistry and Physics**, v. 136, p. 613-623, 2012.

WAWRZYCKA-GORCZYCA, I., et. al. Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and three-component solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. **Journal of Molecular Structure**, v. 830, p. 188-197, 2007.

ICH - **International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.** Guideline on stability testing of new drug substance and products Q1A (R2). ICH Steering Committee, Switzerland, 2003.

ICH - **International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.** Validation of Analytical methods text and methodology Q2(R1). ICH Steering Committee, Switzerland, 2005.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY (IUPAC); **Appendix 2, Definitions, Terminology, and Symbols in Colloid and Surface Chemistry. Part 1,** Manual of Symbols and T for Physicochemical Quantities and Units, v. 31, p. 578-638, 1972.

IOTO INTERNACIONAL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA. Bianca Iodice et al. **Processo de Obtenção de Nanoargila Modificada para a Produção de Nanocompósitos Poliméricos e Nanoargila Modificada.** PI1001312-1, 01 nov. 2011.

SOARES-SOBRINHO, J. L., et. al. Improving the solubility of the antichagasic drug benzimidazole through formation of inclusion complexes with cyclodextrins. **Quim. Nova**, v. 34, p. 1534–1538, 2011.

SOARES-SOBRINHO, J. L., et. al. Physicochemical study of solid-state benzimidazole–cyclodextrin complexes. **J. Therm. Anal. Calorim**, v.106, p. 319-325, 2011.

ALENCAR, J. M., et. al. Organophilic nickel phyllosilicate for reactive blue dye removal. **Chem. Eng. J.**, v. 236, p. 332–340, 2014.

JOSEPH, S.; FOCKE, W. W. Poly(ethylene-vinyl-co-vinyl acetate)/clay nanocomposites: mechanical, morphology, and thermal behavior. **Polymer Composites**, p. 252-258, 2011.

JOZEFACIUK, G.; BOWANKO, G. Effect of acid and alkali treatments on surface areas and adsorption energies of selected minerals. **Clays and Clay Minerals**, v. 50, n. 6, p. 771-783, 2002.

MONKSA, K., et. al. Multidimensional exploration of the design space in high performance liquid chromatography method development for better robustness before validation. **Journal of Chromatography A**, v.1232, p. 218–230, 2012.

KAHR, G.; MADSEN, F. T. Determination of the cation exchange capacity and the surface area of bentonite, illite and kaolinite by methylene blue adsorption. **Applied Clay Science**, v. 9, p. 327-336, 1995.

KHAN, S. A.; REHMAN, R.; KHAN, M. A. Adsorption of chromium (III), chromium (VI) and silver (I) on bentonite. **Waste Management**, v. 15, n. 4, p. 271-282, 1995.

KLOPROGGE, J. T. et al. Characterisation and Al-pillaring of smectites from Miles, Queensland (Australia). **Applied Clay Science**, v. 20, p. 57-163, 2002.

KONTA, J. “Clay and man: clay raw materials in the service of man”. **Applied Clay Science**, v.10, p. 275-335, 1995.

KUZNIARSKA-BIERNACKA, I. et al. Organolaponites as novel mesoporous supports for manganese (III) salen catalysts. **Langmuir**, v. 21, p. 10825 -10834, 2005.

CHAVES, L. L. , et. al. Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate., **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 111, p. 2179-2186, 2013.

SOARES-SOBRINHO, J.L., et. al. Benznidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers. **Carbohydr. Polym.**, v. 89, p. 323-330, 2012.

YANG, S.-K L.; CHOI, H.-J.; SHIN, H.-K. HAN. 3-aminopropyl functionalized magnesium phyllosilicate as an organoclay based drug carrier for improving the bioavailability of flurbiprofen. **International Journal of Nanomedicine**, v.8, p. 4147–4155, 2013.

LAGALY, G.; Interaction of alkylamines with different types of layered compounds. **Solid State Ionics**, v. 22, p. 43-51, 1986.

LÁSZLÓ, K.; PODLOSCIELNY, P.; DABROWSKI, A. Heterogeneity of activated carbons with different surface chemistry in adsorption of phenol from aqueous solutions. **Applied Surface Science**, v. 252, p. 5752-5762, 2005.

LAZARIN A.M., AIROLDI C. Thermodynamics of the nickel and cobalt removal from aqueous solution by layered crystalline organofunctionalized barium phosphate. **Mater.Chem.**, v.18, p. 2226-2232, 2006.

LEAL, A. S. C.; et. al. Thermomechanical behavior of high performance epoxy/organoclay nanocomposites. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

LEITE, I. F.; et. al. Efeito de Diferentes Tipos de Argilas e Modificadores Orgânicos na Morfologia e Propriedades Térmicas dos Nanocompósitos de PET. **Polímeros**, v. 21, n. 3, p. 195-203, 2011.

LEITE, T. O. C, MATHEUS, M. E. Infliximab para tratamento da Doença de Crohn : da descoberta aos tempos atuais. **Rev Bras Farm.**, v. 93, n. 3, p. 298–303, 2012.

LENG C.C., PINTO N.G. Na investigation of the mechanisms of chemical regeneration of activated a carbon. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 35, p. 2024, 1996.

LI, B.; YU, S.; HWANG, J. Y.; SHI, S.; Antibacterial vermiculite nano-material. **Journal of Minerals & Materials Characterization & Engineering**, v. 1, n. 1, p. 61-68, 2002.

LIMA, A.A.; et.al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benznidazole solubility. **J. Pharm. Sci.**, v.100, n.6, p.2443-2451, 2011.

LIU, W.; et.al. Investigation of the carbopol gel of solid lipid nanoparticles for the transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, p. 135-141, 2008.

- LOPES, C. W.; et.al. Síntese e caracterização de argilas organofílicas contendo diferentes teores do surfactante catiônico brometo de hexadeciltrimetilamônio. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1152-1156, 2011.
- LOPES, W.A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Quím. Nova**, v.27, n.4, p. 670-673, 2004.
- LORENZI, E. S. **Vidros bactericidas no tratamento microbiológico de água**. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Engenharia Química. Florianópolis: Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina, 2004.
- LUNA, F. J.; SCHUCHARDT, U. Argilas pilarizadas - Uma introdução. **Química Nova**, v. 22, p.104 – 109, 1999.
- M. A. TANTAWY, et.al. Simultaneous determination of olanzapine and fluoxetine hydrochloride in capsules by spectrophotometry, TLC-spectrodensitometry and HPLC. **J. Advan. Res.**, v. 4, p.173–180, 2013.
- M. DIXIT, A.G. KINI, P.K. KULKARNI. Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47 p. 743-749, 2011.
- EDLINGER, M., et. al. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v.113 p. 246-251, 2009.
- SOARES, M. F. R. , et. al. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v.104, p. 307-313, 2011.
- M. I. CARRETERO. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. **Appl. Clay Sci.**, v. 21, p. 155-163, 2002.
- LYRA, M., et.al. Study of benznidazole-cyclodextrin inclusion complexes, cytotoxicity and trypanocidal activity. **J. Incl Phenom Macrocycl Chem**, v. 73, p. 397-404, 2012.
- FREITAS, M.R.D. , et. al. Inclusion complex of methyl- β -cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia, **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p. 1095-1100, 2012.
- MAGAÑA, S. M. et al. Antibacterial activity of montmorillonites modified with silver. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 281, p. 192-199, 2008.
- MALACHOVÁ, K.; et. al.. Antibacterial and antifungal activities of silver, copper and zinc montmorillonites. **Applied Clay Science**, v. 53, p. 642-645, 2011.
- MARIANI FQ, VILLALBA JC, ANAISSI FJ. Caracterização Estrutural de Argilas Utilizando DRX com Luz Síncrotron, MEV, FTIR e TG-DTG-DTA. **Orbital Electron J Chem**, v. 5, n. 4, p. 249–56, 2014.

MEIRA, J. M. L.; **Argilas: O que são, suas propriedades e classificações**. Comunicações Técnicas – VISA Consultores, 2001.

MELO Jr, M.A.; OLIVEIRA, F. J. V. E.; AIROLDI, C. Novel talc-like nickel phyllosilicates functionalized with ethanolamine and diethanolamine. **Applied Clay Science**, v. 42, p. 130–136, 2008.

MIAZZO, R.; et.al. Efficacy of sodium bentonite as a detoxifier of broiler feed contaminated with aflatoxin and fumonisin. **Poultry Science**, v. 84, n. 1, p. 1-8, 2005.

MONKS, K., et. al. Quality by Design: Multidimensional exploration of the design space in high performance liquid chromatography method development for better robustness before validation. **Journal of Chromatography A [Internet]**. Elsevier B.V.; p.1232:218–30, 2012.

MONTE, M. B. M.; PAIVA, P. R. P. TRIGUEIRO, F. E. Técnicas alternativas para a modificação do caulim. **Série rochas e minerais industriais**, v. 8, p.50, 2003.

MOORE, D. M.; REYNOLDS, R. C. Jr. **X-ray diffraction and identification and analysis of clay minerals**. New York: Oxford University Press, 2 ed., 1997.

MORONES, J.R. et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. **Nanotechnology**, v. 16, p. 2346-2353, 2005.

MOSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J. Immunol. Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

NASCIMENTO, R.D.L., RIBELA, M.T.C., CAMILLO, M.A.P. Sistemas de Liberação Controlada de Crotoxina a Partir de Matriz Polimérica: uma Alternativa para o Tratamento de Câncer. **Rev Ciências em Saúde**, v. 2, 2011.

NASCIMENTO, R.F., et.al.. Adsorção : aspectos teóricos e aplicações ambientais. **Fortaleza: Imprensa Universitaria**; 2014.

OLBE, L.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, 132-139, february, 2003.

OLIVEIRA FJV. **Organofuncionalização de sílica e filossilicato a partir de agentes sililantes incorporados com tiouréia** [dissertação]. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química; 2006.

OLIVEIRA FJVE, et. al.. Modified coupling agents based on thiourea, immobilized onto silica thermodynamics of copper adsorption. **Surface**, v. 60, p. 2200–2206, 2009.

PAIVA, L. B.; MORALES, A. R.; DÍAZ, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, v. 54, p. 213-226, 2008.

PAIVA, L.B.; MORALES, A.R.; DÍAZ, F.R.V.; Organoclays: Properties, preparation and applications. **Applied Clay Science**, v. 42, p. 8-24, 2008.

- PALUSZKIEWICZA, C.; et. al. 2D IR correlation analysis of chitosan-MMT nanocomposite system. **Vibrational Spectroscopy**, v. 60, p. 185-188, 2012.
- PARK, K. W.; KWON, O. Y. Interlamellar silylation of montmorillonite with 3-aminopropyltriethoxysilane. **Bull. Korean Chemistry Society**, v. 25, p. 965- 968, 2004.
- PATEL, H. A.; et al. Preparation and characterization of phosphonium montmorillonite with enhanced thermal stability. **Applied Clay Science**, v. 35, p. 194-200, 2007.
- PAUL, D. R.; ROBESON, L. M. Polymer nanotechnology: nanocomposites. **Polymer**, v. 49, p. 3187-3204, 2008.
- PEREIRA, K. R. O.; RODRIGUES, M. G. F.; DIAZ, F. R. V. Síntese e caracterização de argilas organofílicas: comparação no uso de dois métodos. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2, n. 2, 2007.
- PESSANHA AFV, et. al. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Rev Bras Farm**, v.93, n. 2, p.136–45, 2012.
- QUINTANILLA, D. P., et al. Cr (IV) adsorption on funcionalized amorphous and mesoporous silica from aqueous media. **Materials Research Bulletin**, v.42, p. 1581, 2007.
- RAJENDRAPRASAD, K. BASAVIAIAH. Determination of olanzapine by spectrophotometry using permanganate. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 45, p. 539– 550, 2009.
- RAJENDRAPRASAD, N.; BASAVIAIAH, K. Determination of olanzapine by spectrophotometry using permanganate. **Braz. J. of Pharmac. Scien.**, v.45, n.3, jul./set. 2009.
- RAY S. S., BOUSMINA M. Biodegradable polymers and their layered silicate nanocomposites: In greening the 21st century materials world, **Progres. in Mater. Sci.**, v. 50, p. 962, 2005.
- RÊGO, J.F., MOURA, J.I.M., MOITA, G.C. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. **Quím. Nova**, v. 33, n.00, p. 1-7, 2010.
- REGULSKA, E.; KARPINSKA, J. Photocatalytic degradation of olanzapine in aqueous and river waters suspension of titanium dioxide. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 117–118, p.96– 104, 2012.
- RESHETOV, P.V; et. al. Hydroamination of pyrylium salts. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v.26, n.5, p. 513-516, 1990.
- RODRIGUES, M. G. F., SILVA, M. L. P., SILVA, M. G. C. Bentonitas na remoção de metais pesados de efluentes sintéticos. **Cerâmica**, v. 50, p.190-196, 2004.
- 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 [Internet]**. Elsevier Ltd; v.73, p.228–37, 2015.

S. NAGASAWA, et. al. Iwase, Fatal water intoxication during olanzapine treatment: A case report. **Legal Medicine**, v. 16, p. 89-91, 2014.

SALCEDO I, et. al. Intestinal permeability of oxytetracycline from chitosan-montmorillonite nanocomposites. **Colloids Surfaces B Biointerfaces**, v. 117, p. 441–8, 2014.

SALCEDO, I.; et. al. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 55, p. 131-137, 2012.

SALES J A A, et. al. Some features associated with organosilane groups grafted by the sol-gel process onto synthetic talc-like phyllosilicate. **Journal of Colloid and Interface Science**. V. 297, p. 95–103, 2006.

SALIH, B. et al. Adsorption of heavy metal ions onto dithizone anchored poly (EGDMA-HEMA) microbeads. **Talanta**, v. 46, p. 1205-1213, 1998.

SANTANA NCTCGDSMAMTJLSSLBLDP de. Assay and physicochemical characterization of the antiparasitic albendazole. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, p. 281–90, 2012.

SANTOS C. P. F. et al. Characterization and uses of bentonite and vermiculite clays for adsorption of copper(II) in solution. **Cerâmica**, v. 48, p.178 – 182, 2002.

SANTOS P. S. **Tecnologia de argilas**. São Paulo: Editora Edgar Blücher Ltda, 2ed. 2:408 – 853, 1992.

SANTOS P.S. **Tecnologia de argilas**. v. 2, São Paulo, Edgar Blucher, 1975.

SANTOS, A. M. P.; YOSHIDA, C. M. P. **Técnico em alimentos**. Recife: EDUFRPE, 2011.

SANTOS, G. S. et al. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas destinadas à aplicação tópica da dapsona. **Química Nova**, v. 35, n.7, p. 1388-1394, 2012.

SANTOS, J. P. Determinação do teor de ilita em argilominerais interestratificados a partir da análise do potássio total, Sitientibus. **Revista da Universidade Estadual de Feira de Santana**, n.18, p.127-141, Janeiro/Junho, 1998.

SANTOS, P. S. **Tecnologia de Argilas**. 2 ed. São Paulo, Editora Nacional, 1989.

SANTOS, P.S.; **Ciência e Tecnologia de Argilas**. 2ª ed, vol.1, editora Edgard Blucher Ltda, S. Paulo, SP, 1989.

SARTORI, R. A, et. al. Adsorção do cor azul de metileno em partículas de argilominerais: análise dos tamanhos das partículas. **Quim Nov.** , v.34, n.4, p.584–8, 2011.

SBPC, **58º Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, n.20, Florianópolis: UFSC, 2006.

SEBOK C. F., et. al. Avaliação da remoção de níquel e zinco pela argila nacional. **XV Congresso Brasileiro de Engenharia Química**, Curitiba, v. 1, p. 1-5, 2004.

SILVA A. A. **Estudo de argilas organofílicas destinadas à separação óleo/água**. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química do Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande – PB, Dissertação de mestrado, 2005.

SILVA D, MOURA RM, HARTMANN RM, FILLMANN HS, MARRONI NP. O papel antioxidante da mesalazina no modelo experimental de colite induzida por ácido acético em ratos. **Revista de Iniciação Científica da Ulbra**, v.31, 2015.

SILVA M. L. P. **Remoção de cádmio de efluentes sintéticos pela argila bentonita**. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande - PB, Dissertação de Mestrado, 83p, 2005

SILVA, A.R.V.; FERREIRA, H.C.; Argilas bentoníticas: conceitos, estruturas, propriedades, usos industriais, reservas, produção e produtores/fornecedores nacionais e internacionais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v.3, n. 2, p. 26-35, 2008.

SILVA, P. S., DA DUARTE, A. S. **Depósitos de Caulim do Morro do Felipe**, Município de Mazagão-Pará. Belém, DNPM-50 Ds/CADAM;p. il. Bibliog, 1993.

SILVA, S. M. L. et al. Effect of clay/water ratio during bentonite clay organophilization on the characteristics of the organobentonites and its polypropylene nanocomposites. **Polymer Engineering and Science**, v. 49, n. 9, 2009.

SILVA, S. S. **Remoção de chumbo e cádmio por adsorção em minerais micáceos**. Programa de Pós Graduação em Engenharia de Minas, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande-PB, dissertação de mestrado, 81p, 2005.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X., KIEMLE, D.J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Título original: Spectrometric indentification of organic compounds. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SIMONI, J. A., et al. Energetics of the interaction of ethylamine and acidic sites of immobilized complexes on SH-modified silica gel. **Colloids Surf. A**, v. 166, p.109-113, 2000.

SKEHAN, P., et. al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer – drug screening. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 82, n.13, p. 1107-1112, 1990.

SOLOMONS, G., FRYHLE, C. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro – RJ: 7ª Edição, v.2, Editora LTC, 2001.

SOUZA SANTOS, P., **Tecnologia de argilas**, Ed. Edgard Blücher, Vol 3, São Paulo, 1992.

SOUZA SANTOS, P.; **Tecnologia de argilas**, Aplicada às argilas brasileiras. Vol. 1: Fundamentos. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda., 1975a.

SOUZA SANTOS, P.; **Tecnologia de argilas**, Aplicada às argilas brasileiras. Vol. 2: Aplicações. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda., 1975b.

SOUZA, C. M. G.; TAVARES, M. I. B. High-resolution solid-state NMR and SEM study of the interaction behavior of poly(ethylene-co-vinyl acetate)/poly(vinyl acetate) blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 86, n. 1, p. 116-124, 2002.

STERTE, J., BURCH, R. Hydrothermal Treatment of Hydroxylation Precursor Solutions. **In Pillared Clays**; Ed. Catal. Today, v. 2:, p.219, 1988.

STRAWN, D. G.; SPARKS, D. L. The use of XAFS to distinguish between inner and outer sphere lead adsorption complexes on montmorillonite. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 216, p. 257- 269, 1999.

SUIN, S. et al. Mechanically improved and optically transparent polycarbonate/clay nanocomposites using phosphonium modified organoclay. **Materials and Design**, v. 54, p. 553-563, 2014.

TAGLIARI MP, et al. **Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação de mesalazina em microesferas poliméricas**. Congr Bras Polímeros. 2009.

TEIXEIRA-NETO E.; TEIXEIRA-NETO, A. A. Modificação química de argilas: desafios científicos e tecnológicos para obtenção de novos produtos com maior valor agregado. **Química Nova**, v. 32, n.3, p. 809-817, 2009.

THE MERCK Index. **An encyclopedia of chemicals, drugs and biologics**. Version 12.3. New Jersey: Merck & Co. Inc., Adapalene. CD-ROM, 2000..

THENG, B. K. G. Formation and properties of Clay-Polymer complexes. **Developments in soil science**, Elsevier Scientific Publishing Company, v.9, 1979.

THOMAS, G. W. “**Soil pH and Soil Acidity**”. In: Methods of Soil Analysis. Part 3. Chemical Methods, Soil Science Society of America, Book Series n.5, pp.475-490, 1996.

TIETJEN, T.; WETZEL, R. G. Extracellular enzyme-clay mineral complexes: Enzyme adsorption, alteration of enzyme activity and protection from photodegradation. **Aquatic Ecology**, v. 34, p. 331 -339, 2003.

TRENDAFILOVA I, et. al. A pH dependent delivery of mesalazine from polymer coated , drug-loaded SBA-16 systems. **Pharm Sci**. v.81, p.100, 2016.

UGALDE OF, et. al. Does phyllosilicate mineralogy explain organic matter stabilization in different particle-size fractions in a 19-year C3/C4 chronosequence in a temperate Cambisol. **Geoderma**, v. 264, p.171–178, 2016.

USP. **United States Pharmacopeia 37**, US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2014.

CUNHA, V. R. R. , et. al. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Quím. Nova**, v. 33, p. 159-171, 2010.

VADIVELAN V., KUMAR K.V. Equilibrium, Kinetics, Mechanism, and process design for the sorption of methylene blue onto rice husk. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 286, p. 90-100, 2005.

VALENZUELA DÍAZ, F. R., SANTOS P. S., SANTOS,H.S. A importância das argilas industriais brasileiras. **Química Industrial**, v. 44, p. 31- 37, 1992.

VALENZUELA DÍAZ, F. R.; SOUZA SANTOS, P.; Studies on the acid activation of Brazilian smectitic clays. **Química Nova**, v. 24, n. 3, p. 345-353, 2001.

VIEIRA E.F.S., SIMONI J.A., AIROLDI C. Use of calorimetric titration to determine thermochemical data for interaction of cations with mercapto-modified silica gel **Thermochim. Acta**, v. 328, p. 247-252, 1999.

VIRAGHAVAN T., KAPOOR A. Adsorption of mercury from wastewater by bentonite. **Applied Clay Science**, v. 9, p. 31 – 49, 1994.

VISERAS C., LOPEZ A.A.G. Pharmaceutical applications of some Spanish clays sepiolite, palygorskite, bentonite: some preformulation studies. **Applied Clay Science**, v.14, p. 69, 1999.

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

VISERAS M.T.. Equilibrium and kinetics of 5-aminosalicylic acid adsorption by halloysite. **Microporous and Mesoporous Materials**, 2007.

VOLZONE C., GARRIDO L. B. Changes in suspension properties of structural modified montmorillonites. **Cerâmica**, v. 47, p. 4 – 8, 2001.

WAVEZYCKA–GORCZYCA, P., et. al. Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and threecomponent solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. **J. Mol. Struct.**, v. 830, p.188–197, 2007.

Who - **World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives and contaminants.** Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, 563 p, 2004.

XI, Y. et al. Structure of organoclays-an X-ray diffraction and thermogravimetric analysis study **J. Colloid Interface Sci.**, v. 277, p.116, 2004.

XIE, W.; et. al. Thermal degradation chemistry of alkyl quaternary ammonium montmorillonite. **Chemistry of Materials**, v. 13, p. 2979-2990, 2001.

XIE, W.; et. al. Thermal stability of quaternary phosphonium modified montmorillonites. **Chemistry of Materials**, v. 14, n. 11, p. 4837-4845, 2002.

YANG JH, et. al. Drug–clay nanohybrids as sustained delivery systems. **Applied Clay Science**. 2016.

YANG, P. **The Chemistry of Nanostructured Materials**. 1ªEdição. Singapore : World Scientific Publishing Co. Pte. Ltda, 2003.

YILMAZ, N.; YAPAR S.; Adsorption properties of tetradecyl- and hexadecyl trimethylammonium bentonites. **Applied Clay Science**, v. 27, p. 223-228, 2004.

ZHANG, Y.; et.al.. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, 2010.

ZHUANG, H.; et.al. In vitro biodegradation and biocompatibility of gelatin/montmorillonite-chitosan intercalated nanocomposite. **Journal of Materials Science-Materials in Medicine**, v. 18, p. 951-957, 2007.

ANEXOS

1. Trabalho apresentado no II EECF “Obtenção e caracterização de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares como alternativa tecnológica no incremento de solubilidade”



Certificamos que o trabalho “**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES COMO ALTERNATIVA TECNOLÓGICA NO INCREMENTO DE SOLUBILIDADE**” de autoria de “**VIEIRA, A.C.Q. M., PONTES-NETO, J.G., GONÇALVES, M.L.C.M., FONTES, D.A.F., LYRA, M.A.M., ROLIM-NETO, P.J., SOARES-SOBRINHO, J.L.**” foi premiado com **MENÇÃO HONROSA** durante o II Encontro Estratégico em Ciências Farmacêuticas / II Seminário Ibero Americano de P & D de Medicamentos / I Simpósio Internacional de Farmácia Clínica, realizado no período de 9 a 11 de abril de 2015, no Blue Tree Towers Rio Poty na cidade de Teresina, Piauí, Brasil.

Teresina, Piauí, 11 de abril de 2015.

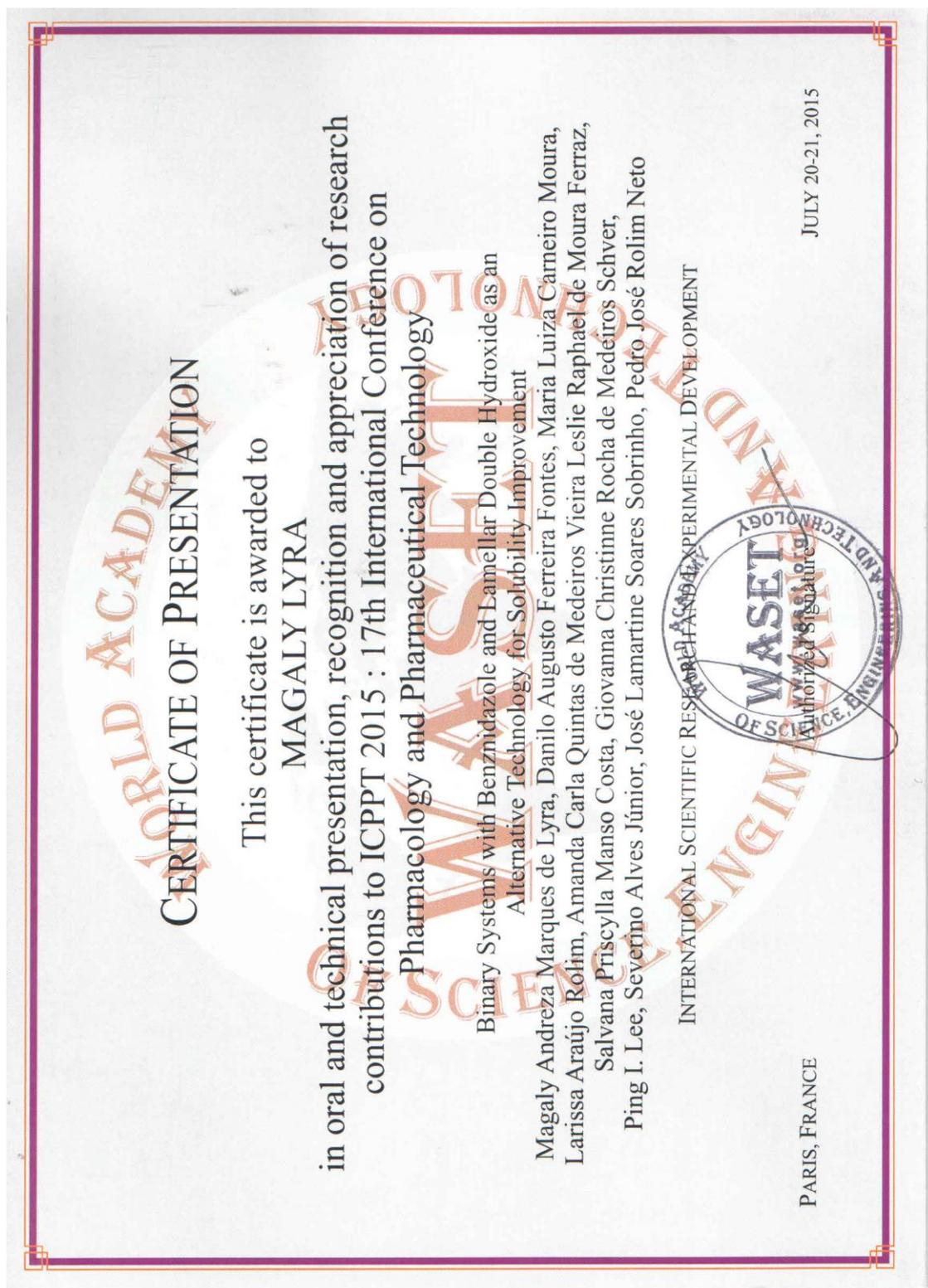
Rivellison Mendes de Freitas
Prof. Dr. Rivellison Mendes de Freitas
Coordenador Geral

Lívio César Cunha Nunes
Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes
Sub-coordenador Geral

Hiliris Rocha e Silva
Profa. Dra. Hiliris Rocha e Silva
Coordenadora Comissão Científica



2. Trabalho apresentado no congresso ICPPT 2015 “Sistemas binários com Benznidazol e hidróxidos duplos lamelares como alternativa tecnológica para incremento de solubilidade”



3. Trabalho apresentado na AAPS

Achievement of new phyllosilicate nanostructured to increase clanzapine drug solubility and in vitro cytotoxicity test

M. C. Gonçalves¹, M. A. Lyra¹, F. J. Oliveira¹, L. A. Rolim¹, L. C. Nunes², M. F. Soares¹, R. M. Freitas², E. C. Silva-Filho², J. L. Soares-Sobrinho¹

¹ Universidade Federal De Pernambuco, ² Universidade Federal do Piauí

Purpose

This work aimed the synthesis of a new phyllosilicate material (Ph-2NT) in order to incorporate the clanzapine drug (Ph-2NT:OLZ), aiming its water solubility increase. The cytotoxicity of these compounds (Ph-2NT and Ph-2NT:OLZ), were checked to ensure clinical safety.

Methods

Synthesis of Ph-2NT was performed by sol-gel method, the materials (Ph-2NT and Ph-2NT:OLZ) were characterized by X-ray diffraction, Fourier Transform Infrared Spectrometry, thermogravimetry and using software Marvin® 5.5.1 to verify the system (Ph-2NT:OLZ) performance. In the cytotoxicity study serial dilutions were tested in duplicate. IC50 values and their confidence intervals (95% CI) were calculated from non-linear regression using Prism 3.0 (GraphPad Software).

Results

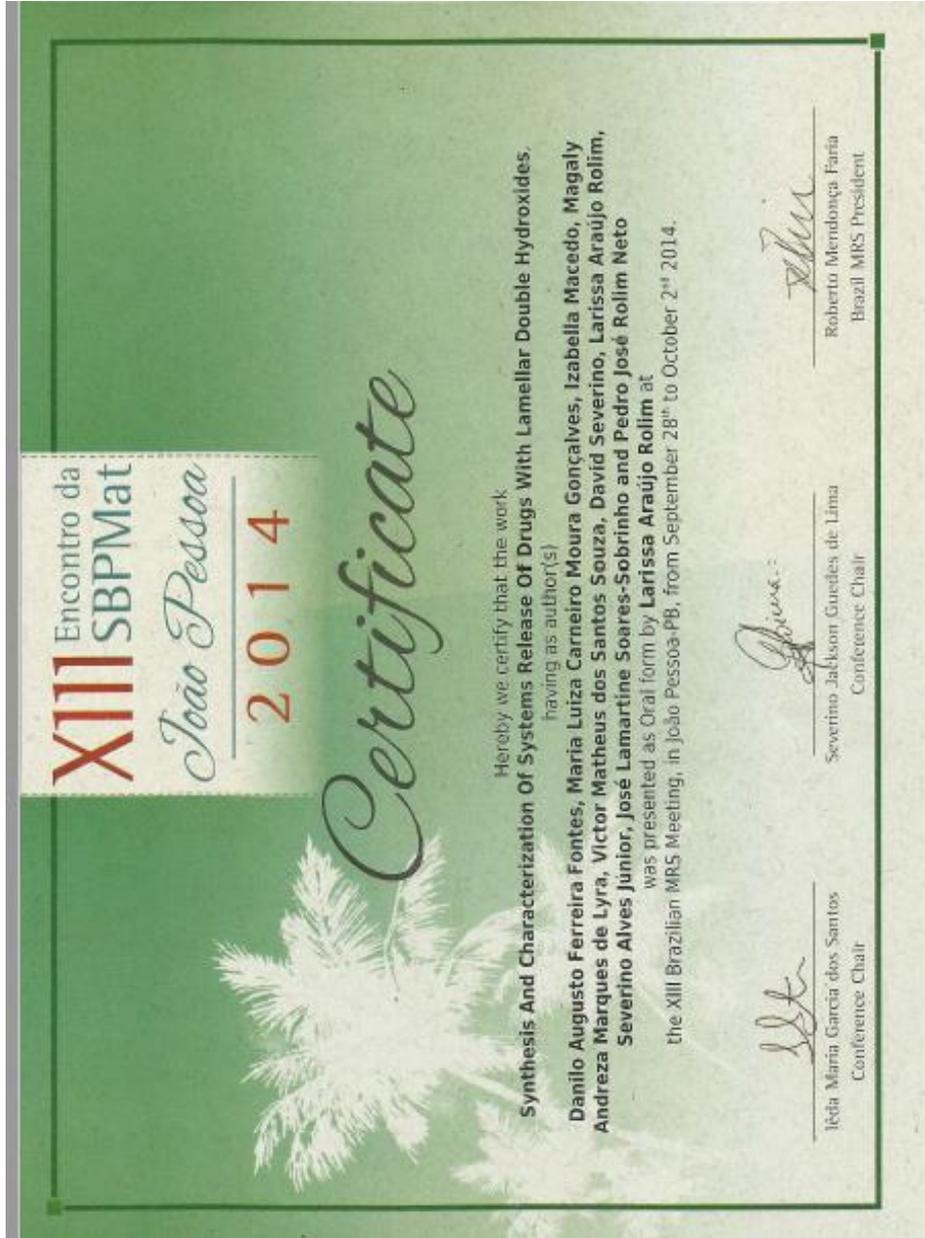
The phyllosilicate structure can be confirmed by the X-ray diffractometry, the planes related to natural talc are exactly the four planes observed for Ph-2NT, which is much higher due to interlayer disorder caused by organofunctionalization structure.

With the OLZ ionization curve obtained by software Marvin® 5.5.1 it was found that at pH 1.2 approximately 98% of OLZ is protonated in two nitrogens, staying with a free NH group and S, promoting interaction with the phyllosilicate through hydrogen bonds. The analysis of the thermogravimetric curve verified the absence of OLZ melting point (195 °C), which suggests an efficient disruption of the OLZ crystal lattice to be incorporated into the Ph-2NT. The results suggest that the system is formed, the amount of OLZ sorption in Ph-2NT was 36% of the total weight of OLZ front of the system. None of the samples tested showed cytotoxic potential against cell lines studied up to a concentration of 50 µg/mL.

Conclusion

The new nanostructured material obtained may be an alternative to increase the OLZ dissolution rate through the system formed (Ph-2NT:OLZ), expanding the applications of these materials as excipients in the pharmaceutical field, due to the fact that they are inert and have low or no toxicity for the patient.

4. Trabalho apresentado no XIII Encontro da SBPMat.



5. Capítulo de Livro

ARGILOMINERAIS COMO EXCIPIENTE FARMACÊUTICO

CAPÍTULO 3

ARGILOMINERAIS COMO EXCIPIENTE
FARMACÊUTICOMaria Luiza Carneiro Moura Gonçalves Rego BARROS¹Marconi Rego Barros JÚNIOR¹José Lamartine Soares SOBRINHO²

¹ Doutorando em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco; ² Orientador/Professor do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.
marialuizacmoura@hotmail.com

RESUMO: Ao longo dos anos a comunidade científica e industrial tem-se voltado à atenção para inovações tecnológicas em busca de novos materiais que possuam inúmeras aplicações. No campo farmacêutico os argilominerais são uma inovação tecnológica com excelentes propriedades, dentre as quais se destacam a estabilidade térmica, propriedades granulométricas e reológicas, principalmente a de adsorção. Nesta revisão encontram-se informações bibliográficas sobre o uso de argilominerais como excipiente farmacêutico, visando uma atualização sobre estes materiais e sua potencial utilização no âmbito farmacêutico. É importante frisar a sua utilização como excipiente farmacêutico, a fim de incentivar o uso de matérias primas do Nordeste, bem como contribuir para o desenvolvimento sócio-econômico desta região.

Palavras-chave: Argilominerais. Excipiente farmacêutico. Filossilicatos. Liberação de fármacos.

6. Artigo publicado no Journal of thermal Analysis and Calorimetry, intitulado “Use of phyllosilicate clay mineral to increase solubility olanzapine”.



[Journal of Thermal Analysis and Calorimetry](#)

February 2017, Volume 127, [Issue 2](#), pp 1743–1750 | [Cite as](#)

Use of phyllosilicate clay mineral to increase solubility olanzapine

Authors

[Authors and affiliations](#)

M. L. C. M. Gonçalves, M. A. M. Lyra, F. J. V. E. Oliveira, L. A. Rolim, D. Nadvorny, A. C. S. G. Vilarinho, L. C. C. Nunes,

M. F. L. R. Soares, E. C. Silva-Filho, J. L. Soares-Sobrinho 

Article

First Online: [12 August 2016](#)

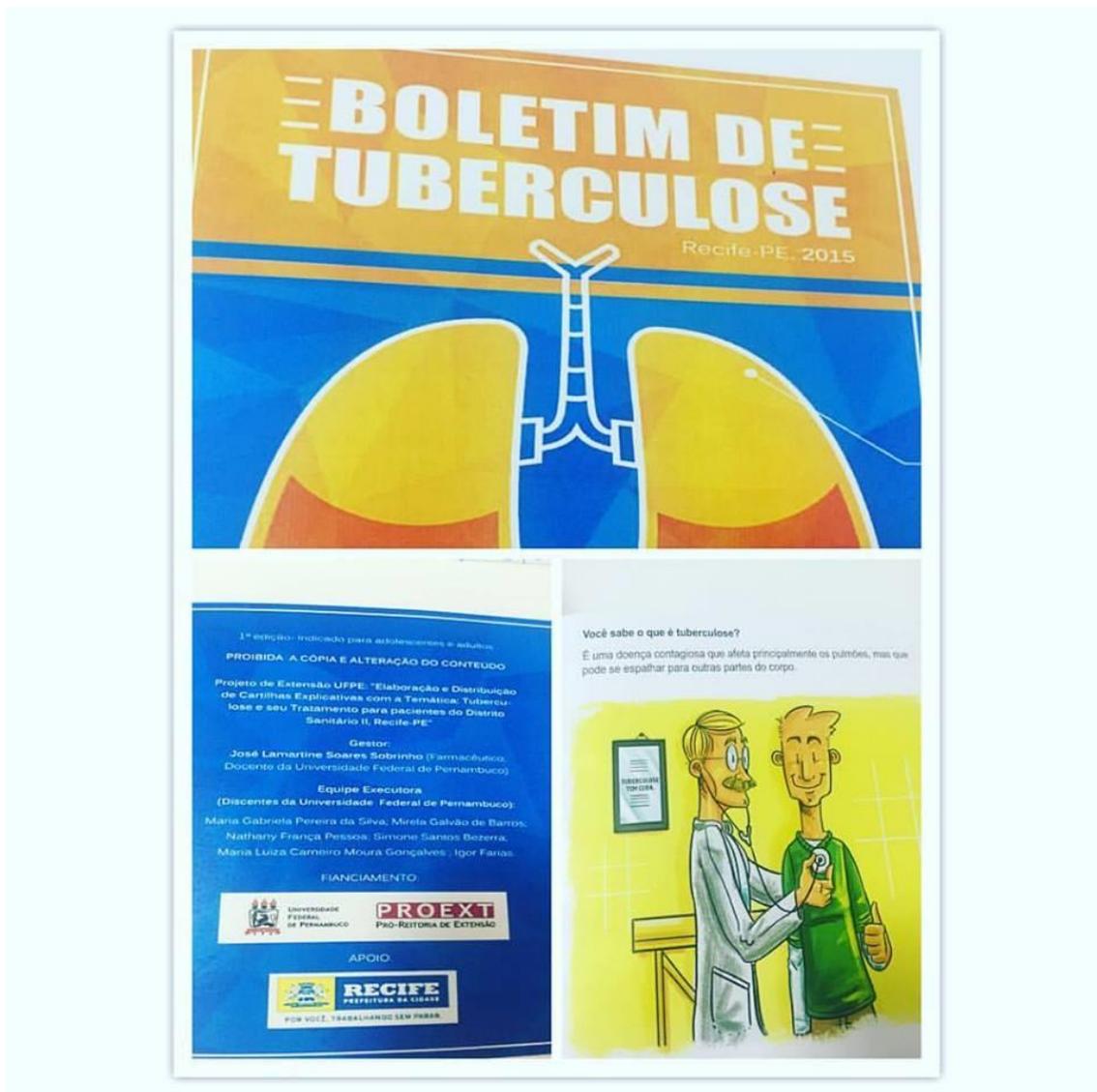
229

Downloads

Abstract

Phyllosilicates have interesting properties, such as high capacity of ion exchange, adsorption, physicochemical stability and low/null toxicity, and thus, they are a promising material in pharmaceutical studies. Olanzapine (OLZ), used in the treatment of schizophrenia, is a drug of high cost and low water solubility, which are an obstacle to its use. In this work, an oral delivery system was developed using phyllosilicate (PHY-NT) and OLZ together to increase its solubility. PHY-NT was synthesized by sol–gel method, and then, OLZ was adsorbed creating the system called PHY-NT:OLZ. Thermal analysis was performed to investigate possible interactions between olanzapine and phyllosilicate. a sharp endothermic peak at 468 K was observed, which corresponds to the melting process of OLZ. When OLZ was added to PHY-NT,

7. Projeto Tuberculose – Cartilha



8. Participação no CINASAMA



CINASAMA 2017
CONGRESSO NACIONAL DE SAÚDE E MEIO AMBIENTE

SAÚDE E MEIO AMBIENTE: OS DESAFIOS DO MUNDO CONTEMPORÂNEO

Certificado

Certificamos que o Sr. (a) MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES REGO BARROS, participou do CONGRESSO NACIONAL DE SAÚDE E MEIO AMBIENTE 2017 realizado no Hotel Manaira no(s) dia(s) 17 à 18 de novembro de 2017, cumprindo carga horária de 20h.

João Pessoa - PB, 18 de Novembro de 2017

Helder Neves de Albuquerque
Diretor presidente
Instituto Bioeducação

Giselle Medeiros da Costa One
Coordenadora do Evento



9. Participação no II UFPE Drug Delivery Workshop

C e r t i f i c a d o

Certificamos que **Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves** participou na qualidade de Apoio Administrativo e Voluntário do evento «II UFPE Drug Delivery Workshop», realizado pelo Departamento de Ciências Farmacêuticas - CCS, no período de 16 a 20 de novembro de 2015, com carga horária total de 20 horas.

Recife, 18 de maio de 2016.



Maria Christina de Medeiros Nunes
Pró - Reitora da PROExC



Monica Felts de La Roca Soares
Coordenadora do Evento

PROExC
PRÓ-REITORIA
DE EXTENSÃO E CULTURA



10. Participação No II Workshop de Difusão Tecnológica em Controle de Qualidade de Medicamentos

C e r t i f i c a d o

Certificamos que **Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves** participou na qualidade de Vice-Coordenador(a), Ministrante, Presidente da Comissão Organizadora e Palestrante do evento «II Workshop de Difusão Tecnológica em Controle de Qualidade de Medicamentos», realizado pelo Departamento de Ciências Farmacêuticas - CCS, no período de 14 a 18 de março de 2016, com carga horária total de 40 horas.

Recife, 18 de maio de 2016.



Maria Christina de Medeiros Nunes
Pró - Reitora da PROExC



Monica Felts de La Roca Soares
Coordenadora do Evento

PROExC
PRÓ-REITORIA
DE EXTENSÃO E CULTURA



UNIVERSIDADE
FEDERAL
DE PERNAMBUCO

11. Avaliadora Ad Hoc No XV ENEXT/I ENExC

**DECLARAÇÃO**

Declaramos para os devidos fins que **Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves**, CPF Nº 073.941.114-40, está cadastrada nesta Pró-Reitoria de Extensão e Cultura como **Avaliadora Ad Hoc** de ações extensionistas da Universidade Federal de Pernambuco e participou como **parecerista** na análise de *Resumos* apresentados para o **XV ENEXT / I ENExC** - Encontro de Extensão e Cultura 2015.

Recife, 19 de outubro de 2015.


Demócrito José Rodrigues da Silva
Coordenador de Gestão da Extensão
PROExC/UFPE
SIAPE nº 1134144

12. Patentes

*“Aplicação Farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais”. 2015, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020150196059, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 14/08/2015

*'SISTEMAS BINÁRIOS DE BENZNIDAZOL COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADOS À FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS'. 2015, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020150196024, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 14/08/2015

*'OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADOS A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS. 2015, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1021050168829, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 14/07/2015

*Em andamento de processo, o depósito da patente: “OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE MESALAZINA A BASE DE FILOSSILICATOS MODIFICADOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA”. Protocolo: 23076.037389/2018-06. Depósito COA 268.