



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

FRANCISCO DE ASSIS SILVEIRA DE OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA HÍBRIDO A PARTIR DO
ARGILOMINERAL LAPONITA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DO
CLORIDRATO DE TERBINAFINA**

Recife
2022

FRANCISCO DE ASSIS SILVEIRA DE OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA HÍBRIDO A PARTIR DO
ARGILOMINERAL LAPONITA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DO
CLORIDRATO DE TERBINAFINA**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientadora:

Profa. Dra. Monica Felts de La Roca Soares

Coorientadora:

Profa. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Recife

2022

FRANCISCO DE ASSIS SILVEIRA DE OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA HÍBRIDO A PARTIR DO
ARGILOMINERAL LAPONITA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DO
CLORIDRATO DE TERBINAFINA**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Aprovada em: 15/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Monica Felts de La Roca Soares
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Profa. Dra. Fabíola Bernardo Carneiro
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Profa. Dra. Amanda Damasceno Leão
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Dedico este trabalho

Aos meus pais, Francimar e Maria José!
À minha avó Benedita Gomes (*in memoriam*)!
Às minhas sobrinhas Maria América e Maria Cecília!

Essa vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, autor da criação, por toda força, luz e discernimento que me concebeu para encarar esse período de mestrado em meio a uma pandemia.

Aos meu pais, **Francimar** e **Maria José**, por me apoiarem em tudo e me incentivarem sempre. Gratidão por me ensinarem tanto por meio de suas vidas. A vocês todo o meu amor e toda a minha gratidão.

Às minhas sobrinhas, **minhas Marias**, por alegrarem sempre os meus dias. É por elas e para elas que tenho buscado crescer e melhorar sempre.

Ao professores doutores **Lamartine** e **Monica**, pelo acolhimento, confiança, orientação e incentivo na realização desse trabalho.

A **Dayanne**, minha coorientadora, pela parceria, paciência e ajuda desde a escrita do projeto à construção da dissertação.

A todos que compõem o **NCQMC**, pelo auxílio nos experimentos, pelas conversas e amizades construídas.

A Prof. Dra. **Fabíola** e a Dra. **Amanda**, duas pessoas que tenho admiração. Agradeço por terem aceitado o convite para compor a banca.

A **Lorena**, uma grande amiga que ganhei em Recife. Obrigado pelo companheirismo, pela cumplicidade, amizade e parceria. Sem você, minha temporada em Recife teria sido muito mais difícil. Conte comigo sempre.

A **Tamires** e a **Mirella**, duas pessoas maravilhosas com quem morei em Recife. Obrigado pelo apoio, pelas conversas e pelo convívio harmonioso. Vocês tornaram tudo mais leve. Obrigado por tanto! Que possamos manter esse laço para vida. Torço demais para o sucesso de cada uma.

Aos meus amigos **Rafael**, **Davi**, **Valdeise**, **Catarina** e **Thais** e aos meus conterrâneos **Iara**, **Mariana**, **Gabriel**, **Ianny**, **Maria Luiza**, **Luzarina** (*in memoriam*), pela amizade e pelo companheirismo constante.

A **João Batista**, por todo apoio, carinho e cumplicidade. És uma pessoa muito especial e admirada por mim! Me faltam palavras para agradecê-lo por tanto. Obrigado por se fazer presente e ser um presente em minha vida. Conte comigo sempre!

À **UFPE** e aos componentes do **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas** por toda dedicação e pela infraestrutura necessário ao desenvolvimento desse trabalho.

“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda.” (FREIRE, 2000, p. 67).

RESUMO

O cloridrato de terbinafina (TBF) está associada à alta incidência de eventos adversos que podem levar a interrupções do tratamento de onicomicoses. A laponita (LAP) é um argilomineral de natureza sintética de baixo custo que tem se destacado como veículo para o desenvolvimento de *drug delivery systems*. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um sistema híbrido formado a partir da LAP associado à TBF para liberação controlada desse fármaco. Foram avaliadas as condições experimentais para a adsorção da TBF na LAP, considerando o efeito do pH, da concentração inicial do fármaco e do tempo de contato. Os estudos de equilíbrio e de cinética foram realizados dentro da faixa de pH 2,0 a 7,0, tempos de reação de 0 a 720 min e com concentrações de 0,1 a 2,5 mg.mL⁻¹ de TBF/Metanol, sob 160 rpm. Foram aplicados os modelos matemáticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich para a cinética; e os modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin para isoterma. Os híbridos foram caracterizados por difração de raio X (DRX) e Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). A solubilidade do fármaco foi avaliada em tampões HCl pH 1,2 e fosfato pH 6,8. Seu perfil de dissolução foi realizado *in vitro*, sob condição *sink*, em tampão HCl pH 1,2 e os dados foram aplicados em modelos de cinética de dissolução, empregando o suplemento DDSolver®. Como resultado, verificou-se que a interação LAP-TBF é dependente de pH, com adsorção máxima do fármaco no pH 5. O estudo de isoterma revelou que as condições de equilíbrio de adsorção LAP-TBF obedecem ao modelo de Langmuir. A cinética de adsorção apresentou uma fase rápida até 60 min e uma lenta de 180 a 720 min, ajustando-se ao modelo de pseudo-segunda ordem. A quantidade máxima ($q_{e\text{máx}}$) de TBF adsorvida na LAP foi de 144.97 mg.g⁻¹, obtida em pH 5, após 720 min de reação. A intercalação da TBF na LAP foi confirmada pelos padrões de DRX e FTIR, dado aumento da distância interlamelar de 16,89 Å (LAP-TBF-5) com espectros dos híbridos LAP-TBF apresentando vibrações menores referentes à TBF na LAP, quando comparado aos espectros isolados do fármaco. A solubilidade da TBF mostrou-se superior em tampão HCl 1,2 (1188 µg/mL) em relação ao tampão fosfato 6,8 (4,27 µg/mL). A liberação da TBF do sistema LAP-TBF-5 ocorreu de forma controlada, com percentual >90% do fármaco dissolvido após 31 horas e o seu perfil de dissolução ajustou-se à cinética de Peppas-Sahlin, com prevalência da difusão Fickiana. O perfil de liberação da LAP-TBF-5 pode ser promissor para o

desenvolvimento de novas formulações de TBF, utilizando a laponita como excipiente, o que poderá ser útil para melhorar a farmacoterapia das onicomicoses.

Palavras-chave: onicomicose; terbinafina; silicato; liberação controlada de fármacos.

ABSTRACT

Terbinafine hydrochloride (TBF) is associated with a high incidence of adverse events that can lead to treatment interruptions for onychomycosis. Laponite (LAP) is a low-cost synthetic clay mineral that has stood out as a vehicle for the development of drug delivery systems. The objective of the present work was to develop a hybrid system formed from LAP associated with TBF for the controlled release of this drug. Experimental conditions for the adsorption of TBF on LAP were evaluated, considering the effect of pH, initial drug concentration and contact time. Equilibrium and kinetic studies were performed within the range of pH 2.0 to 7.0, reaction times from 0 to 720 min and with concentrations of 0.1 to 2.5 mg.mL⁻¹ of TBF/Methanol, under 160 rpm. The mathematical models of pseudo-first order, pseudo-second order and Elovich were applied for the kinetics; and the Langmuir, Freundlich and Temkin models for the isotherm. The hybrids were characterized by X-ray diffraction (XRD) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). Drug solubility was evaluated in HCl pH 1.2 and phosphate pH 6.8 buffers. Its dissolution profile was performed in vitro, under sink condition, in HCl buffer pH 1.2 and the data were applied to dissolution kinetics models, using the DDSolver® supplement. As a result, it was found that the LAP-TBF interaction is pH dependent, with maximum drug adsorption at pH 5. The isotherm study revealed that the equilibrium conditions of LAP-TBF adsorption obey the Langmuir model. The adsorption kinetics showed a fast phase up to 60 min and a slow phase from 180 to 720 min, fitting the pseudo-second order model. The maximum amount (q_{max}) of TBF adsorbed on the LAP was 144.97 mg.g⁻¹, obtained at pH 5, after 720 min of reaction. The intercalation of TBF in the LAP was confirmed by XRD and FTIR patterns, given an increase in the interlamellar distance of 16.89 Å (LAP-TBF) with spectra of hybrids LAP-TBF showing lower vibrations related to TBF in the LAP, when compared to isolated spectra of the drug. The solubility of TBF was higher in HCl buffer 1.2 (1188 µg/mL) than in phosphate buffer 6.8 (4.27 µg/mL). The release of TBF from the LAP-TBF-5 system occurred in a controlled manner, with a percentage >90% of the drug dissolved after 31 hours and its dissolution profile adjusted to the Peppas-Sahlin kinetics, with a prevalence of Fickian diffusion; The release profile of LAP-TBF-5 may be promising for the development of new TBF formulations, using laponite as an excipient, which may be useful to improve the pharmacotherapy of onychomycosis.

Keywords: onychomycosis; terbinafine; silicate; controlled drug release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Apresentações clínicas da onicomicose.	18
Figura 2 –	Estrutura química da TBF.	20
Figura 3 –	Mecanismo de ação da TBF.	21
Figura 4 –	Estrutura geral das esmectitas.	27
Figura 5 –	Estrutura da laponita.	28
Figura 6 –	Esfoliação dos nanodiscos de laponita e arranjo “house of cards”.	30
Figura 7 –	Carreamento de moléculas na laponita.	32
Figura 8 –	Curva de calibração da TBF em solução tampão HCl pH 1,2.	44
Figura 9 –	Efeito do pH na adsorção da TBF na LAP.	46
Figura 10 –	Isoterma de adsorção da TBF na superfície da LAP.	48
Figura 11 –	Ajuste linear dos dados de equilíbrio para Langmuir (a), Freundlich (b) e Temkin (c).	49
Figura 12 –	Efeito do tempo de contato na adsorção da TBF na superfície da LAP.	51
Figura 13 –	Representação gráfica dos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem (a), pseudo-segunda ordem (b) e Elovich (c).	52
Figura 14 –	Padrões de DRX da TBF (a), da LAP pura (b) e do híbrido LAP-TBF-5 (c).	54
Figura 15 –	Padrões de DRX da LAP pura e dos híbridos LAP-TBF.	55
Figura 16 –	FTIR da TBF e estrutura da molécula.	56
Figura 17 –	FTIR da LAP.	57
Figura 18 –	FTIR dos híbridos LAP-TBF.	58
Figura 19 –	Perfil de dissolução do fármaco puro (TBF) e intercalado no argilomineral (LAP-TBF-5).	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modelos matemáticos de cinética de dissolução utilizados na avaliação do perfil de dissolução da TBF.	45
Tabela 2 – Parâmetros de adsorção da TBF na LAP conforme os modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin.	50
Tabela 3 – Parâmetros cinéticos de adsorção da TBF na LAP.	53
Tabela 4 – Solubilidade da TBF nos tampões HCl 1.2 e fosfato 6.8.	59
Tabela 5 – Modelos cinéticos de dissolução da TBF pura e LAP-TBF-5.	63

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Onicomicoses	16
2.1.1	Etiologia	16
2.1.2	Transmissão	17
2.1.3	Classificação	17
2.1.4	Tratamento	19
2.1.4.1	<u>Cloridrato de Terbinafina</u>	20
2.1.4.1.1	<i>Características químicas</i>	20
2.1.4.1.2	<i>Farmacodinâmica</i>	21
2.1.4.1.3	<i>Farmacocinética</i>	22
2.1.4.1.4	<i>Posologia terapêutica</i>	23
2.1.4.1.5	<i>Eventos adversos</i>	24
2.2	Sistemas de liberação controlada	25
2.2.1	Argilas e argilominerais	25
2.2.1.1	<u>Laponita</u>	28
2.3	Adsorção	32
2.3.1	Isoterma de adsorção	33
2.3.1.1	<u>Isoterma de langmuir</u>	33
2.3.1.2	<u>Isoterma de freundlich</u>	34
2.3.1.3	<u>Isoterma de temkin</u>	35
2.3.2	Cinética de adsorção	36
2.3.2.1	<u>Pseudo-primeira ordem</u>	36
2.3.2.2	<u>Pseudo-segunda ordem</u>	37
2.3.2.3	<u>Equação de elovich</u>	37
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo geral	39
3.2	Objetivos Específicos	39
4	MATERIAL E MÉTODOS	40
4.1	Locais da pesquisa	40
4.2	Materiais	40

4.3	Preparação do híbrido LAP-TBF	40
4.3.1	Efeito do pH	41
4.3.2	Isoterma de adsorção	41
4.3.3	Cinética de adsorção	42
4.4	Caracterização físico-química	42
4.5	Determinação da solubilidade de equilíbrio da TBF	43
4.6	Estudo de dissolução	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1	Efeito do pH	46
5.2	Isoterma de adsorção	48
5.3	Cinética de adsorção	51
5.4	Caracterização físico-química	54
5.4.1	Difração de Raio X (DRX)	54
5.4.2	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	56
5.5	Solubilidade	59
5.6	Perfil de dissolução	60
5.6.1	Cinética de dissolução	62
6	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

A onicomicose é uma infecção fúngica crônica amplamente difundida, caracterizada por destruição gradativa da placa ungueal das unhas das mãos e/ou dos pés. Tal doença corresponde a aproximadamente 50% de todas as onicopatias e causa uma aparência desagradável nas unhas (descoloridas, espessas e distróficas), impactando negativamente na vida do indivíduo afetado, além de poderem atuar como fonte para lesões fúngicas mais difundidas na pele (GUPTA, VERSTEEG, SHEAR, 2018; CHRISTENSON et al., 2018).

O tratamento das onicomicoses pode se dar com antifúngicos tópicos e/ou orais. Apesar de ser preferível, a terapia local é limitada aos estágios iniciais da doença e, frequentemente, requer sua substituição ou suplementação com antifúngicos orais (SHIVAKUMAR et al., 2010; RAJAN; VASUDEVAN, 2012; SILVA, 2017; GUPTA et al., 2020). Desses, o cloridrato de terbinafina é o fármaco mais utilizado para tratar essas desordens ungueais, devido a sua atividade antifúngica relevante e a sua natureza lipofílica e queratinofílica. Contudo, essa farmacoterapia se dá por períodos prolongados, o que aumenta a incidência de eventos adversos e, com isso, acarreta em constantes interrupções do tratamento. Diante disso, a busca por novas opções terapêuticas contra as onicomicoses tem sido alvo de pesquisas, no intuito de reduzir o tempo e/ou a toxicidade do tratamento crônico (MATOS, 2015; CHRISTENSON et al., 2018).

A tecnologia de sistemas de liberação de fármacos têm se destacado como uma estratégia para a redução de efeitos colaterais de fármacos já existentes no mercado (SOENEN et al., 2015; SHAO et al., 2015; SUN et al., 2018). A busca por veículos estáveis e biocompatíveis tem aumentado o interesse da indústria no uso de argilominerais para tal fim (CARRETERO; POZO, 2009; CARRETERO; POZO, 2010). A Laponita, particularmente, tem ganhado grande relevância, por ser de natureza sintética, baixo custo, ter elevada área superficial, alta capacidade de troca iônica, e estabilidade térmica e estrutural (PARK et al., 2008; JUNG et al., 2008; SUN et al., 2018; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

A laponita é um argilomineral da família dos silicatos, com composição química empírica $\text{Na}^{+0.7}[(\text{Mg}_{5.5}\text{Li}_{0.3})\text{SiO}_{20}(\text{OH})_4]^{-0.7}$. Estruturalmente, ela é formada por uma folha octaédrica de Mg^{2+} intercalada por duas folhas tetraédricas de sílica, originando uma carga negativa ao redor das folhas que é contrabalanceado por cargas

positivas de íons Na^+ , presentes na interlamela (TAN et al., 2017). Esses íons Na^+ são intercambiáveis com outras substâncias catiônicas, quando presentes em solução, como fármacos (TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018). Esses podem adentrar suas lamelas, criando um ambiente de aprisionamento, que pode permitir uma liberação controlada dessas moléculas (AMBROGI et al., 2017; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018; BECHER et al., 2019; SAJJAD et al., 2019).

Portanto, considerando as limitações clínicas da farmacoterapia das onicomicoses com a terbinafina, bem como o potencial uso da laponita como carreador de fármaco, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de um sistema de liberação controlada da terbinafina, empregando tal argilomineral.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Onicomises

As dermatofitoses ou infecções fúngicas superficiais são bastante disseminadas. Estima-se que cerca de 20 a 25% da população mundial seja acometida por tais doenças, sendo considerada a terceira maior causa de infecções em crianças menores de 12 anos e a segunda maior em adultos (MUKHERJEE et al., 2013; RODRIGUES et al. 2012; BHATIA et al., 2019). De caráter contagioso, elas são causadas por fungos dermatófitos, isto é, que têm afinidade pela queratina, e, portanto, são patologias que afetam a pele e seus anexos, como unhas e cabelos (MUKHERJEE et al., 2013; SINGH et al., 2018). Quando atingem a lâmina ungueal das unhas, essas infecções são chamadas de onicomicoses e, mais especificamente, de *tinea unguium* quando causadas apenas por dermatófitos (ASZ-SIGALL; TOSTI; ARENAS, 2017).

O termo onicomiose vem do grego “onyx” (unha) e “mykes” (fungo) e corresponde a um grupo de micoses que podem levar ao espessamento, endurecimento, descoloração e à desintegração das unhas (HOY et al., 2012; VLAHOVIC et al., 2016; THOMAS et al., 2019). Tais quadros patológicos são responsáveis por 30% das infecções superficiais e por mais de 50% das onicopatias, acometendo 2 a 8% da população mundial, sendo mais frequente em regiões de clima quente e úmido, como nas zonas tropicais (VLAHOVIC et al., 2016; TRINDADE; CAIRO; DA SILVA, 2017; SAV et al., 2018; GUPTA, VERSTEEG, SHEAR, 2018). Essa alta incidência pode estar relacionada ao aumento da expectativa de vida, do uso indiscriminado de antibióticos, das imunodeficiências, da urbanização, do uso de calçados oclusivos e da melhora da vigilância médica e dos cuidados em relação às unhas (TRINDADE; CAIRO; DA SILVA, 2017; CHRISTENSON et al., 2018).

2.1.1 Etiologia

Os agentes causadores dessas doenças podem ser dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos (FFND) (ANGELO et al., 2017; GUPTA et al., 2018). Os dermatófitos incluem espécies de fungos dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* e são os principais causadores das onicomicoses,

podendo chegar a 90% como agente etiológico, seguido do grupo de leveduras e dos FFND (BODMAN; KRISHNAMURTHY, 2019; LEUNG et al., 2020).

As leveduras, representadas pelo gênero *Candida*, constituem a microbiota normal do ser humano e causam a doença quando há alterações em suas condições fisiológicas (HOY et al., 2012; LEUNG et al., 2020). Já os FFND, como *Scolpulariopsis* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium* spp. e *Aspergillus* spp., são encontrados na natureza como sapróbios do solo ou patógenos de plantas, podendo contaminar as unhas por contato direto com o hospedeiro, causando a onicomicose (BOMBACE et al., 2016; SOLÍS-ARIAS; GARCÍA-ROMERO, 2017).

2.1.2 Transmissão

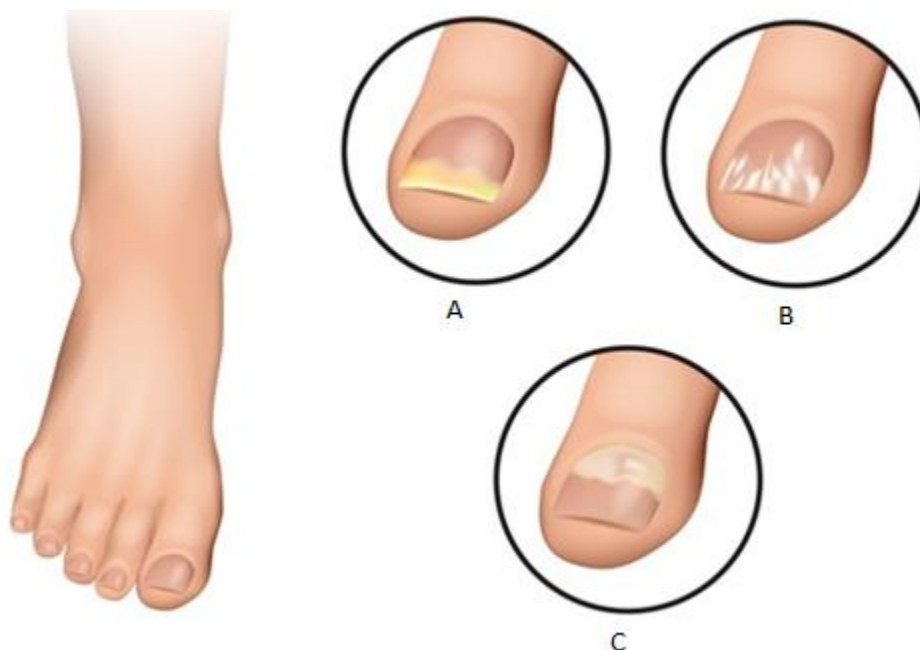
A transmissão da onicomicose pode ocorrer pelo contato interpessoal ou pela contaminação das unhas com estruturas fúngicas presentes no solo, nas plantas ou nos animais, sendo recorrente o contágio em lugares recreativos, piscinas públicas e vestiários. A manifestação da infecção é facilitada pela presença de injúrias na região ungueal e de fatores predisponentes, incluindo idade avançada, imunossupressões, corticoterapia, *tinea pedis*, psoríase, diabetes, tabagismo, AIDS, circulação periférica reduzida e a Síndrome de Down. Esses fatores podem contribuir para a progressão e para o agravamento da onicomicose e, assim, para a manifestação de sua forma crônica (ROSEN et al., 2015; ASSADAMONGKOL et al., 2016; GÓMEZ-MOYANO; CRESPO-ERCHIGA, 2017; TRINDADE; CAIRO; DA SILVA, 2017; LEUNG et al., 2020).

2.1.3 Classificação

Clinicamente, as onicomicoses podem ser classificadas conforme o modo de invasão do fungo na unidade ungueal, porém a distinção do agente etiológico só é possível mediante identificação em laboratório. Suas principais apresentações clínicas são (Figura 1): a onicomicose subungueal distal e lateral (A), a mais comum, em que o fungo invade inicialmente o hiponíquio e/ou as bordas distais/laterais e progride em direção à porção proximal da placa ungueal; onicomicose superficial branca (B), frequente nas unhas dos pés, na qual há penetração fúngica *in situ* em direção ao interior da lâmina ungueal, produzindo manchas brancas de infecção;

onicomicose subungueal proximal (C), menos recorrente, cuja invasão da unidade ungueal se dá no extrato córneo da dobra proximal, por meio da cutícula, e evolui distalmente; e a onicodistrofia total, que corresponde ao estágio final da doença, em que há o acometimento total da matriz ungueal (GROVER; KHURANA, 2012; LIPNER; SCHER, 2019a; LIPNER; SCHER, 2019b; LEUNG et al., 2020).

Figura 1 – Apresentações clínicas da onicomicose.



(A) Onicomicose subungueal distal, (B) onicomicose superficial branca, (C) onicomicose subungueal proximal.

Fonte: Sakurra (2022).

Embora as manifestações clínicas das onicomicoses causem uma aparência desagradável às unhas, o tratamento nem sempre é procurado pelo paciente, por associarem a doença a um problema meramente estético. Somado a isso, no Brasil, as medidas em saúde pública voltadas às onicomicoses são bastante escassas, ao passo que a assistência médica está direcionada majoritariamente às infecções invasivas, com risco a curto prazo, não havendo, inclusive, notificação da doença pelo SUS. Com isso, há uma séria subnotificação da onicomicose no país, o que dificulta o seu tratamento especialmente nas camadas mais vulneráveis da sociedade. Até o momento, é desconhecida a real incidência e prevalência de onicomicoses na população brasileira (SCHER, 1996; SILVA, 2017).

Na ausência de um tratamento adequado, as onicomicoses podem evoluir e comprometer a qualidade de vida do paciente, devido ao estigma envolta das lesões

e às questões de saúde. Isso porque essas lesões podem funcionar como porta de entrada para infecções secundárias, além de agravar outras condições clínicas em determinados pacientes (GHANNOUM et al., 2018; LIPNER et al., 2019a; LEUNG et al., 2020). Portadores de diabetes, por exemplo, quando acometidos por onicomicoses, apresentam um risco maior de lesões na pele e uma maior tendência à amputação das extremidades. Já em pacientes com HIV, a onicomicose pode ocorrer de forma mais agressiva e com maior resistência ao tratamento convencional, tornando-o mais prolongado e de difícil cura micológica. Logo, essas onicopatias podem se tornar um agravante à vida do indivíduo, levando a maiores gastos e tempo com cuidados em saúde (GUPTA et al., 2000; CAMBUIM et al., 2011; LASENNA; TOSTI, 2015).

2.1.4 Tratamento

A farmacoterapia das onicomicoses consiste no emprego de antifúngicos tópicos e/ou orais, dependendo do agente etiológico e da extensão da lesão, podendo chegar à necessidade de remoção da unha. Geralmente, a terapia tópica é preferível em função da menor incidência de efeitos colaterais e de interações medicamentosas, além de uma maior adesão do paciente. Contudo, o tratamento local é limitado aos estágios iniciais dessa onicopatia, nos quais há comprometimento inferior a 50% da lâmina ungueal. Isso porque as formulações tópicas podem ser facilmente removidas do local de aplicação e os fármacos nelas contidos têm sua difusão ungueal comprometida, devido à intensa queratinização da unha, o que as torna impermeáveis aos agentes antimicóticos e prolonga o tratamento da onicomicose. Assim, apenas a terapia tópica pode ser insuficiente para o seu sucesso terapêutico e pode requerer sua substituição ou suplementação com a terapia oral (SHIVAKUMAR et al., 2010; RAJAN; VASUDEVAN, 2012; SILVA, 2017; GUPTA et al., 2020).

O tratamento com antimicóticos orais, por sua vez, é mais eficaz contra as onicomicoses e pode incluir fármacos inibidores da síntese do ergosterol fúngico, como a griseofulvina, itraconazol, fluconazol ou terbinafina (SAV et al., 2018). Desses, a terbinafina é o agente mais potente e amplamente aceito para tratar essas desordens ungueais, devido a sua atividade antifúngica relevante e a sua natureza lipofílica e queratinofílica. Esse fármaco foi aprovado para a terapêutica dessa doença pela primeira vez no Reino Unido na década de 90, sendo registrado no Brasil em

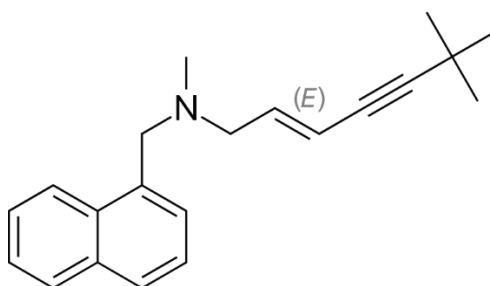
1992 e, atualmente, constitui o único antimicótico fungicida disponível no mercado para administração oral e o mais potente agente frente aos dermatófitos (BRASIL, 1992; WELSH; CABRERA; WELSH, 2010; GABA et al., 2015; KANAKAPURA; PENMATSA, 2016).

2.1.4.1 Cloridrato de terbinafina

2.1.4.1.1 *Características químicas*

A molécula de TBF (Figura 2), ou (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenometilamina, conforme a IUPAC, foi sintetizada na década de 80 a partir da naftalina e sua estrutura conta com um anel naftaleno substituído com cadeia lateral amina insaturada ligada a um grupo terminal t-butil (ALBERTI et al., 2001; SAKAI et al., 2011; TANRIVERDI; ÖZER, 2013; KUMINEK et al., 2013; KANAKAPURA; PENMATSA, 2016).

Figura 2 – Estrutura química da TBF.



Fonte: Angiolella et al. (2017).

A porção amina confere um caráter básico à molécula de TBF, cujo pKa é 7,1, permanecendo na forma catiônica durante uma extensa faixa de pH (UZQUEDA et al., 2010; VAGHASIYA et al., 2013; ABDELSAMIE et al., 2016). O grupo t-butilacetileno, por sua vez, proporciona um aumento na sua atividade antifúngica *in vitro* e na sua eficácia oral em torno de 10 a 100 vezes, quando comparado à naftifina. A configuração trans da ligação dupla (E) também incrementa a atividade farmacológica da TBF, em relação ao seu isômero cis (STÜTZ; PETRANI, 1984; STÜTZ, 1987; KUMINEK, 2014).

Quimicamente, a TBF é encontrada na forma de sal, como cloridrato de terbinafina, cujas massa molar é de 327,89 g.mol⁻¹, fórmula molecular é C₂₁H₂₆NCl e o ponto de fusão varia entre 195-198 °C. Esse sal configura-se como um pó branco

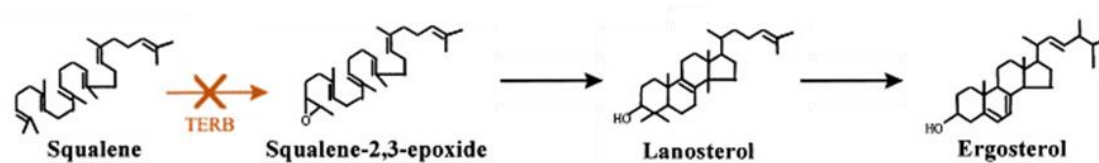
ou quase branco, pouco solúvel em água, solúvel em etanol e livremente solúvel em metanol e em cloreto de metileno, dada a elevada lipofilicidade da TBF (coeficiente de partição octanol/água de 3,3) (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2009; KANAKAPURA; PENMATSA, 2016).

Os dados referentes à classificação biofarmacêutica da TBF são discrepantes, de modo que, na literatura, é possível encontrá-la como pertencente à classe I ou II (TUBIC-GROZDANIS; BOLGER; LANGGUTH, 2008; JAIN et al., 2011; KUMINEK, 2014). Contudo, levando em consideração a sua baixa solubilidade aquosa, frequentemente, a TBF é considerada um fármaco de classe II, com vários trabalhos propondo estratégias para contornar tal limitação e, assim, aprimorar a sua biodisponibilidade (UZQUEDA et al., 2010; DEBNATH; KUMAR; SATYANARAYANA, 2013; KUMINEK, 2014; KONDOROS et al., 2020).

2.1.4.1.2 Farmacodinâmica

A TBF é um fármaco altamente lipofílico e queratinofílico, pertencente à classe das alilaminas. O seu mecanismo de ação se dá pela inibição irreversível da enzima esqualeno epoxidase, envolvida na biossíntese de ergosterol fúngico (Figura 3). Tal inibição resulta em deficiência de esterol na membrana celular fúngica, desestabilizando-a, e em acúmulo citotóxico de esqualeno, o que leva a morte da célula fúngica. Essa dupla ação da TBF é única entre os antimicóticos orais (KANAKAPURA; PENMATSA, 2016; ABDELSAMIE et al., 2016; GUPTA et al., 2020).

Figura 3 – Mecanismo de ação da TBF.



Fonte: Ghannoum; Rice (1999).

A TBF apresenta amplo espectro de atividade antifúngica contra dermatófitos, leveduras e certos fungos dimórficos e demáceos. Devido a isso, atualmente, ela tem sido bastante empregada na clínica médica para o tratamento das micoses superficiais de pele e de unhas, produzindo cerca de 90% de cura micológica e 80%

de cura clínica em pacientes com tinea corporis/pruris, tinea pedis e onicomicoses. Além disso, a TBF tem mostrado sucesso terapêutico para o tratamento da candidíase oral, dermatite seborreica, aspergilose, cromoblastomicose, paracoccidioidomicose, esporotricose cutânea e linfocutânea em seres humanos (KUMINEK, 2014; LASENNA; TOSTI, 2015; ABDELSAMIE et al., 2016; GUPTA et al., 2020). Há, ainda, relatos de resposta favorável para o tratamento de leishmaniose cutânea em paciente HIV (GONZALEZ-RUPEREZ; DE MORLIUS; CARAZO, 1997).

2.1.4.1.3 Farmacocinética

A TBF é bastante empregada na clínica médica tanto em formulações tópicas como orais (ABEL; MUSARE, 2020). Quando administrada por via oral, ela é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com cerca de 70 a 80% de absorção, e, na dose única de 250 mg, produz uma $C_{\text{máx}}$ de 0,86 a 2,0 mg/L, em 2 horas ($T_{\text{máx}}$) (McCLELLAN WISEMAN; MARKHAM, 1999; SANJEEV; SEHGAL, 2000; DARKES; SCOTT; GOA, 2003; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007). Após a administração, a TBF é amplamente distribuída, com um volume de distribuição de 20L/kg, e acumula-se, principalmente, no tecido adiposo, na derme, na epiderme e na unha, dado o seu caráter lipofílico e queratinofílico (GUPTA; SHEAR, 1997; ALBERTI et al., 2001; TANRIVERDI; ÖZER, 2013; MATOS, 2015). Ainda, em razão de sua lipofilidade, a TBF se liga fortemente e de maneira não específica às proteínas plasmáticas (BALFOUR; FAULDS, 1992; KUMINEK, 2014).

Apesar de ser bem absorvida, a TBF apresenta uma biodisponibilidade de apenas 40%, devido ao metabolismo hepático de primeira passagem, com extensa biotransformação através de N-desmetilação e oxidação do grupo butil. Ainda, o fármaco se liga às enzimas microssomais do citocromo P-450 em um percentual de 5% e, devido a isso, apresenta um menor perfil de interação medicamentosa, quando comparado aos azólicos. Contudo, a TBF pode inibir especificamente a isoenzima 2D6 do citocromo e, assim, afetar a farmacocinética de outros medicamentos, incluindo metoprolol, noritriptilina, ciclosporina, rifampicina, cimetidina e varfarina, podendo potencializar a toxicidade desses fármacos (VALLE, 2009; SCHMITT et al., 2013; LASENNA; TOSTI, 2015; DÜRRBECK; NENOFF, 2016).

Quanto à eliminação, a TBF é excretada na forma de metabólitos, como carboxiterbinafina, hidroxiterbinafina, desmetil ou n-desmetilterbinafina,

principalmente por via renal (80%). Seu *clearance* pode ser reduzido em até 50% em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, e a sua meia-vida de eliminação varia de 16 a 26 horas após administração oral de 250 mg (LEYDEN et al., 1998; SILVA, 2019).

2.1.4.1.4 Posologia terapêutica

A TBF foi lançada no mercado na forma de creme, em 1991, pelo laboratório Sandoz e na forma de comprimido, em 1996, pela Novartis, como medicamento referência Lamisil®, cuja patente expirou em 2006 (SAKAI et al., 2011). No Brasil, atualmente, o medicamento é encontrado na forma de creme (10 mg/g) e de sprays (10 mg/mL), ou em comprimidos e cápsulas nas doses de 125 e 250 mg (KUMINEK, 2014).

O tratamento das onicomicoses com a TBF, geralmente, é longo e requer sua administração oral, na forma de comprimido/cápsula, com posologia variando conforme a extensão e o local das lesões, bem como com a idade do paciente. Na maioria dos casos, a duração do tratamento bem sucedido é de 6 semanas para onicomicoses nas unhas das mãos e de 12 a 18 semanas para as lesões nas unhas dos pés, podendo se estender ainda mais em pacientes com lento crescimento ungueal, como idosos e crianças com síndrome de Down (PAJAZITI; VASILI, 2015; SZABÓ et al., 2016; SOLÍS-ARIAS; GARCÍA-ROMERO, 2017; GUPTA et al., 2020).

Por se tratar de um fármaco amplamente distribuído no organismo, a TBF é empregada na clínica em doses bastante elevadas em relação a sua Concentração Inibitória Mínima (CIM) encontrada *in vitro* (0.6 – 2,1 μ M) (LEYDEN, 1998). Em adultos, a dose diária de TBF é de 250 mg e em crianças é ajustada conforme a faixa de peso (SOLÍS-ARIAS; GARCÍA-ROMERO, 2017; GUPTA et al., 2020):

- Abaixo de 20 kg: 62,5 mg (1/2 comprimido de 125 mg);
- De 20 kg a 40 kg: 125 mg (1 comprimido de 125 mg);
- Acima de 40 kg: 250 mg (2 comprimidos de 125 mg ou 1 comprimido de 250mg).

2.1.4.5 Eventos adversos

Quando comparada a outros antimicóticos, a TBF é relativamente segura. Contudo, esse fármaco está associado a alguns efeitos adversos, como sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, flatulência e constipação; manifestações cutâneas, como pitíriase rósea, eritema/rash cutâneo, prurido, urticária; aumento de peso, alterações do apetite e do paladar, vertigem, cefaleia, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Estudos têm mostrado, ainda, que tal fármaco pode causar dano hepático, com elevação das transaminases, fosfatase alcalina e da gama glutamiltransferase. Em adição, a TBF tem sido associada a casos de discrasias sanguíneas, como agranulocitose, neutropenia e pancitopenia (KOVACS et al., 1994; VALLE, 2009; BARNETTE et al., 2018; LEUNG et al., 2020).

A TBF é contraindicada para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco e o seu emprego deve ser realizado com cautela em pacientes com doença hepática, imunodeficiência ou insuficiência renal. Recomenda-se a realização de exames periódicos para verificar a ocorrência de dano hepático e renal, por meio, respectivamente, da atividade enzima das transaminases e do clearance de creatinina em pacientes que fazem uso da TBF (GUPTA; COOPER, 2008; VALLE, 2009; BARNETTE et al., 2018; LEUNG et al., 2020; GUPTA et al., 2020).

O emprego da TBF por período prolongado, como na farmacoterapia das onicomicoses (entre 6 e 18 semanas), pode tornar seus efeitos adversos bastante recorrentes, levando o paciente à descontinuação do tratamento (ZHANG et al. 2007; MATOS, 2015). Essa interrupção, por sua vez, favorece o surgimento de cepas resistentes ao fármaco, bem como o reestabelecimento das infecções ungueais, exigindo frequentes consultas médicas e exames complementares, o que pode tornar o tratamento dessa onicopatia ainda mais longo, difícil e dispendioso, especialmente, para a população de baixa renda (FINCH; WARSHAW, 2007; GHELARDI et al., 2014; MATOS, 2015; MONOD; MEHUL, 2018). Diante disso, muitos esforços têm sido dedicados à busca por novas opções terapêuticas contra as onicomicoses, no intuito de reduzir o tempo e/ou a toxicidade do tratamento crônico (MATOS, 2015; CHRISTENSON et al., 2018).

2.2 Sistemas de liberação controlada

A liberação controlada consiste em um processo de liberação do fármaco de um determinado dispositivo a uma taxa específica e/ou em seu local de ação, mantendo sua concentração plasmática constante (SILVEIRA et al., 2019; SANTOS et al., 2020). Esses sistemas têm se mostrado bastante vantajosos para aperfeiçoar a farmacoterapia de determinados medicamentos utilizados na clínica. Por meio deles, é possível se obter uma redução no número de administrações do fármaco, minimização de custos, menores riscos de efeitos adversos, baixa oscilação dos níveis terapêuticos, bem como um aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos com meia-vida curta (BANNACH et al., 2010; PARVEEN; MISRA; SAHOO, 2012; DE SOUSA et al., 2020).

O emprego de sistemas de liberação para o melhoramento na entrega de fármacos já existentes no mercado é explorado pela indústria farmacêutica há décadas. Ferramentas, como lipossomas, ciclodextrinas, nanopartículas metálicas, dispersões sólidas, são frequentemente desenvolvidas a fim de maximizar o efeito terapêutico e reduzir a toxicidade de determinados medicamentos (PARVEEN; MISRA; SAHOO, 2012; SAFARI; ZARNEGAR, 2014). Entretanto, parte desses materiais tem sua aplicação clínica limitada em razão do alto custo, toxicidade relevante e baixa estabilidade físico-química (SOENEN et al., 2015; SHAO et al., 2015; SUN et al., 2018).

Nesse contexto, a busca por veículos biocompatíveis, de baixos custo e e impacto ambiental têm destacado as argilas e os argilominerais como uma opção atraente para carrear fármacos. Esses materiais apresentam elevada área superficial, com vários sítios ativos de adsorção e alta capacidade de troca iônica; bem como estabilidade térmica e estrutural (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2018; JAYRAJSINH et al., 2017; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

2.2.1 Argilas e argilominerais

O emprego das argilas pelo homem para diversos fins é uma prática tão antiga quanto a própria história da humanidade. Há evidências arqueológicas que sugerem a aplicação de “terras medicinais” (argilas) para limpeza e cicatrização de feridas pelo *Homo erectus* e *H. neanderthalensis*, na pré-história. No Egito, Cleópatra aplicava o

limo do Mar Morto em sua pele para fins estéticos, enquanto a Terra núbia era empregada para mumificação e como anti-inflamatório. Na Europa, durante a Idade Média, o fuste armênio, uma argila vermelha, era utilizado como “pedra medicinal” ou “pedra vital”, num contexto místico e religioso. As tribos africanas e os nativos da América do Sul, por sua vez, praticavam a geofagia para tratar problemas gastrointestinais (MORAES et al., 2017; MASSARO et al., 2018; MOUSA et al., 2018; VISERAS et al., 2019).

As várias aplicações das argilas em diferentes culturas, ao longo dos anos, fizeram com que diversos significados fossem atribuídos a tais materiais. Conforme a *Clay Minerals Society*, entretanto, o termo “argila” faz referência a um grupo de materiais de origem natural, formados por partículas cristalinas, de granulação fina que, em presença de água, ganham elasticidade e, quando secos ou aquecidos, endurecem. Do ponto de vista químico, esses materiais são formados por minerais com estruturas cristalográficas específicas, chamados de argilominerais, somado a outros compostos residuais, como matéria orgânica, quartzo, pirita e mica (MARTIM et al., 1995; SILVA et al., 2018; BURITI et al., 2019).

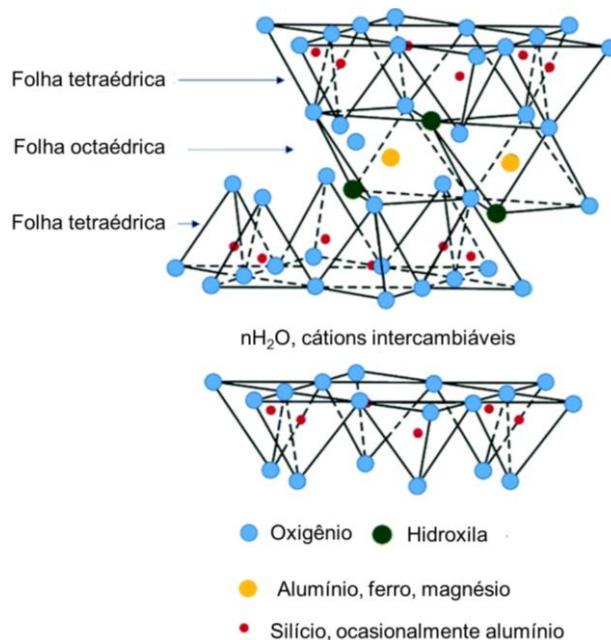
Os argilominerais são silicatos de alumínio (Al), ferro (Fe) ou magnésio (Mg) hidratados que se organizam em estruturas cristalográficas em camadas, com dimensões abaixo de 2 μm . Tais silicatos são constituídos por folhas tetraédricas (T) de SiO_4 e folhas octaédricas (O) de metais di ou trivalentes, condensadas entre si por intermédio de átomos de oxigênio comuns a ambas camadas (LÓPEZ-GALINDO; VISERAS; CEREZ, 2007; CHRISTIDIS, 2011; ZHU et al., 2016; MORAES et al., 2017). A união dessas camadas, por sua vez, pode dar origem a complexos cristalográficos distintos, os quais variam segundo o tipo de cátion que compõe a folha octaédrica e o seu grau de substituição, o tipo de empacotamento das folhas T e O, arranjo cristalográfico ao longo dos eixos, estrutura (lamelar ou fibrosa), carga da célula unitária, distância interplanar basal, tipo de cátion de compensação interlamelar e possibilidade das camadas basais se expandirem pela introdução de moléculas orgânicas (MOUSA et al., 2018; VIDOCA, 2020).

Atualmente, são conhecidos cerca de 30 tipos de argilominerais, dotados de nomenclatura e propriedades físico-químicas específicas (KHATOON; CHU; ZHOU, 2020). No entanto, somente alguns desses materiais são estudados quanto ao seu valor tecnológico, constituindo as “Argilas Industriais” ou “Argilas Especiais” (SILVA et al., 2017). Nesse grupo estão inclusos os argilominerais das caulinita, serpentina,

vermiculina, mica, sepiolita, poligosquita, clorita e esmectita. Dessas, as esmectitas têm sido amplamente estudadas, com importantes aplicações científicas e tecnológicas (COELHO; SANTOS; SANTOS, 2007; YANG et al., 2016; MACHADO et al., 2018).

As esmectitas constituem um conjunto de argilominerais que apresentam estrutura lamelar, no qual o empacotamento das folhas octaédrica e tetraédrica é do tipo 2:1 (T:O:T), como mostrado na Figura 4 (MORAES et al., 2017). Tais materiais têm propriedades diversas, com potenciais aplicações para a tecnologia de tratamento da água e efluentes, pela remoção de poluentes tóxicos (SANI et al., 2017; DOS SANTOS et al., 2014); na construção civil, para aumento da resistência e tração de cimentos asfálticos (SANTOS et al., 2015); no setor veterinário, para prevenir contaminação com aflatoxinas, em frangos e vacas (BATINA et al., 2005; DIAZ et al., 2004); na agricultura, trazendo melhoria no crescimento de plantas, como tomateiro, com baixa fitotoxicidade (MELO et al., 2019); além de aplicações nas indústrias de tintas, cerâmicas e de petróleo (MORAES et al., 2017).

Figura 4 – Estrutura geral das esmectitas.



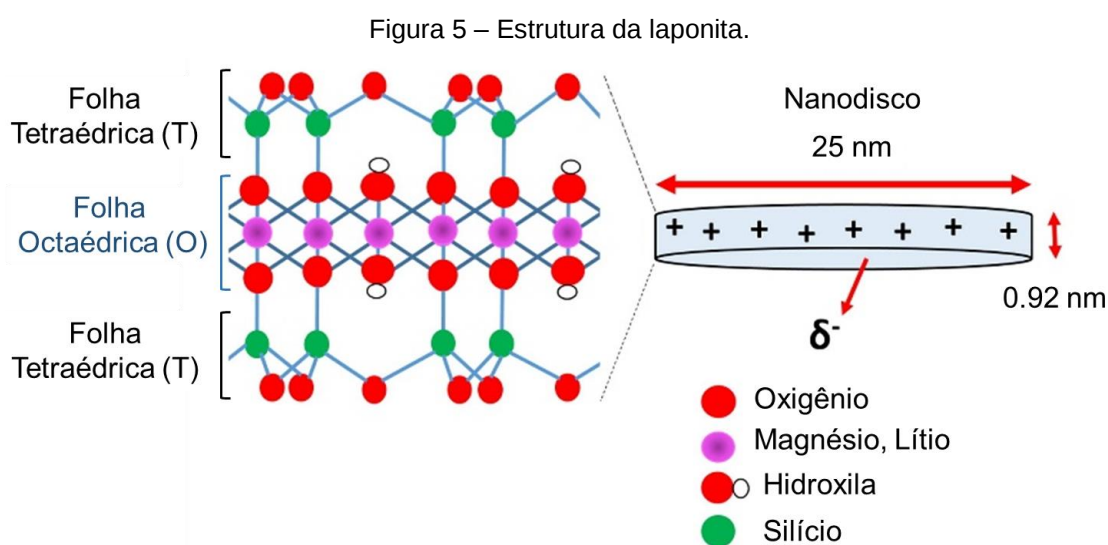
Fonte: Adaptado de Jung; Kim (2019).

Especialmente, na indústria farmacêutica e de cosméticos, as esmectitas desempenham importante papel. Esses materiais estão presentes em formulações orais e tópicas, ora como princípios ativos, como antiácidos, protetores gastrointestinais e agentes antidiarreicos; ora como excipientes, com ação

desintegrante, diluente, aglutinante, emulsificante, espessante, antiaglomerante e para correção de sabor. Ainda, tais argilominerais têm sido bastante estudados para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (CARRETERO; POZO, 2009; CARRETERO; POZO, 2010; MORAES et al., 2017; MORAES, 2019). A Laponita, especificamente, tem se destacado das demais esmectitas, por ser de natureza sintética, o que possibilita uma produção em larga escala, a baixo custo, com pureza e composição controláveis (TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018; DAS et al., 2019).

2.2.1.1 Laponita

A laponita é um argilomineral do grupo dos filossilicatos, com lamelas do tipo 2:1, isto é, possui uma folha octaédrica entre duas tetraédricas (TOT) (Figura 5). Sua célula unitária apresenta fórmula química empírica $\text{Na}^{+0,7}[(\text{Mg}_{5,5}\text{Li}_{0,3})\text{SiO}_{20}(\text{OH})_4]^{-0,7}$, que se repete em torno de 2000 vezes em duas dimensões, resultando em uma estrutura com formato de disco em escala nanométrica (Figura 5) (GAHARWAR et al., 2013; ADDITIVES, 2014). A composição química desse argilomineral apresenta similaridades com a hectorita, uma argila de ocorrência natural, da qual se diferencia, essencialmente, por suas dimensões físicas (TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018; DAS et al., 2019).



Fonte: Adaptado de Tomás; Alves; Rodrigues (2018).

Como mostrado na Figura 5, a folha octaédrica da laponita apresenta íons centrais de Mg^{2+} e sua intercalação entre as folhas tetrédricas de sílica é garantida por meio de átomos apicais de oxigênio ou de grupos OH. Os cátions de Mg^{2+} podem ser substituídos, aleatoriamente, por íons de valência menor, como o Li^+ , causando uma deficiência de cargas positivas na estrutura. Isso faz com que as faces dos nanodiscos apresentem uma carga líquida negativa, as quais são balanceadas por cargas positivas dos íons Na^+ , localizados no espaço entre as lamelas, o que promove a formação de pilhas de cristais em torno de $5,2 \times 10^{17}$ nanodiscos/g (TAN et al., 2017; BECHER et al., 2019).

Quanto às bordas da estrutura, essas apresentam grupos hidroxilas que podem ser protonados e, assim, apresentam uma carga positiva ou menos negativa que as faces, dependendo do pH circundante. Quando esse argilomineral é disperso em água, por exemplo, o pH resultante é 10 e o número de cargas positivas nas bordas é de 10% (4-5 mmol/100g) do número de cargas negativas (50-55 mmol/100g), com resultado geral de carga negativa de aproximadamente 700 elétrons (TAWARI; KOCH; COHEN, 2001; ADDITIVES, 2014; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018; BECHER et al., 2019).

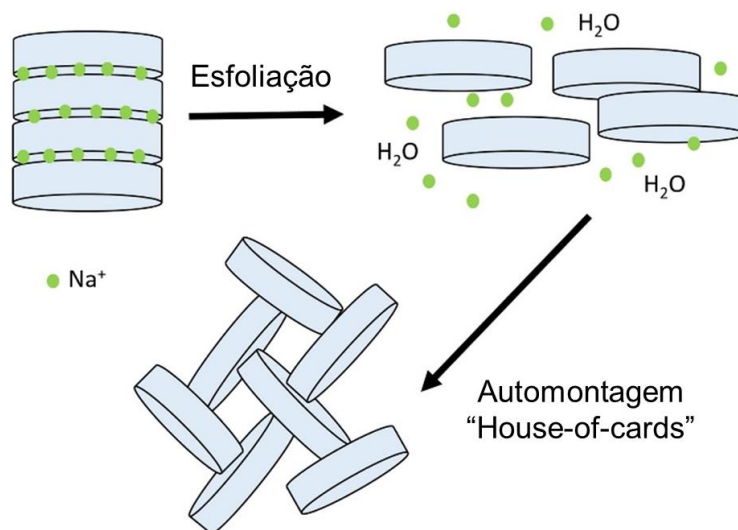
Os íons sódio presente na estrutura podem ser intercambiáveis com outras substâncias catiônicas em solução, incluindo moléculas orgânicas, as quais podem interagir por processos adsorptivos e adentrar as lamelas desses materiais, formando sistemas orgânico-inorgânicos (BECHER et al., 2019). Esse fenômeno pode envolver, também, moléculas neutras, o que aumenta a possibilidade para formação de híbridos com compostos variados. Tais processos são possíveis devido a interações entre as espécies químicas com os grupos funcionais da superfície do argilomineral, como hidroxila e silano (AGUZZI et al., 2007; DAWSON; OREFFO, 2013; CHIU et al., 2014; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

Além da capacidade de intercalação de moléculas orgânicas no espaço interlamelar, a laponita apresenta outras características cientificamente vantajosas, como elevada área superficial, com vários sítios ativos de adsorção, alta capacidade de troca catiônica (80-150 meq/100g), dimensões nanométricas (discos com diâmetro em torno de 25 nm e altura de 0,92 nm), alta estabilidade térmica, microbiológica e físico-química, compatibilidade ambiental, baixa toxicidade e baixo custo (GOLAFSHAN et al., 2017; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018; GUO et al., 2020). Ainda, esse argilomineral pode ser funcionalizado com outros compostos, como

polímeros ou alcoxissilanos, para se obter características específicas na formação de híbridos inorgânicos/orgânicos (WHEELER et al., 2005; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

Outra propriedade estudada da laponita é a sua capacidade de gelificação. Isso porque, quando dispersos em solução aquosa, seus nanodiscos podem interagir entre si, por meio de interações eletrostáticas atrativas (face-borda), repulsivas (face-face, borda-borda) e interações do tipo van der Waals, resultando em uma rede fractal referida como "House of Cards" (Figura 6). Dependendo da concentração do argilomineral, tais interações levam a solução aquosa a um processo de gelificação que resulta na formação de um hidrogel com propriedades reológicas únicas (tixotropia, reopectia, viscosidade, plasticidade), de alta resistência mecânica e elevada mucoadesão (TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018; BECHER et al., 2019; DAS et al., 2019). Devido a tal característica, esse produto é amplamente empregado como modificadores de reologia em revestimentos de superfícies, películas de polímero e papel, produtos agrícolas, tintas, produtos de higiene pessoal e como espessante em emulsões, loções e creme (CHEN et al., 2013; ADDITIVES, 2014; BECHER et al., 2019).

Figura 6 – Esfoliação dos nanodiscos de laponita e arranjo "house of cards".



Fonte: Tomás; Alves; Rodrigues (2018).

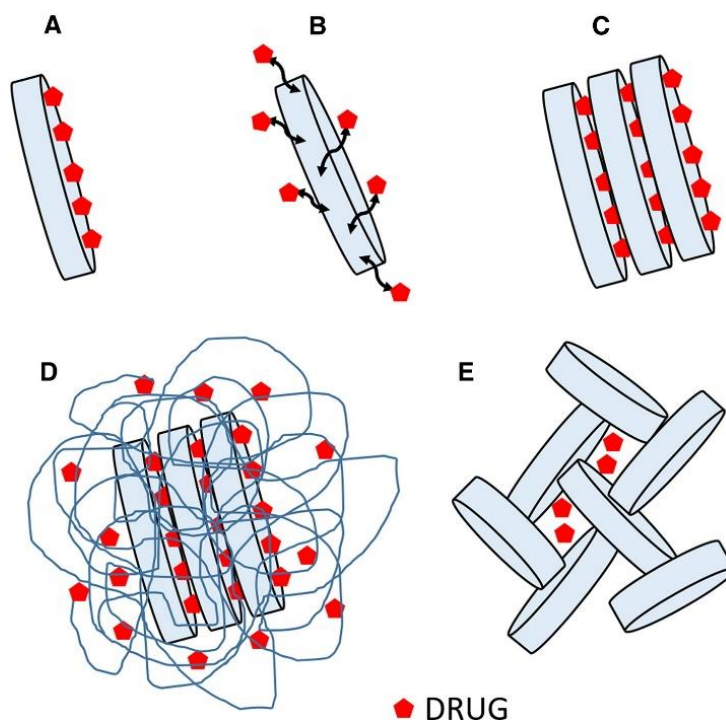
Na área farmacêutica, especificamente, as particularidades da laponita têm se mostrado bastante úteis. A possibilidade de intercalação de moléculas orgânicas, como fármacos, entre as lamelas de seus nanodiscos pode favorecer a ocorrência de

interações que podem levar a sua liberação de maneira controlada (BECHER et al., 2019). Esse tipo de estratégia tem sido muito explorada pela indústria a fim de se aprimorar as propriedades físico-químicas dos fármacos e, assim, trazer melhorias em sua farmacoterapia e aumento na adesão do paciente. As motivações para tal podem ser diversas e estão relacionadas a limitações de cunho biofarmacêutico do princípio ativo. Dentre elas, pode-se citar: baixas solubilidade e taxa de dissolução, índice terapêutico estreito, biodisponibilidade variável, meia-vida plasmática reduzida, posologia inconveniente com alta frequência de administração, baixa especificidade, efeitos colaterais significativos, além de baixa estabilidade físico-química do fármaco (PARK et al., 2016; VASVÁRI et al., 2018).

Em adição, estudos recentes demonstraram que essa argila têm aplicações potenciais como estruturas de suporte na engenharia de tecidos (XAVIER et al., 2015; BOYER et al., 2018), diagnóstico por imagem (BURTEA et al., 2008; FELBECK et al., 2016), terapia fotodinâmica (STANIFORD et al., 2015) e como agentes osteoindutores (GAHARWAR et al., 2013; SU et al., 2016), ora por ação direta no organismo ora pelo transporte e pela entrega direcionada de substâncias a um alvo biológico específico.

Quanto ao transporte de moléculas orgânicas na estrutura da laponita, esse pode ocorrer de diferentes formas (Figura 7): por adsorção nas superfícies dos nanodiscos (A); por fixação covalente às bordas da argila (B); por intercalação nas pilhas de cristais de argila (C); por interação ou encapsulamento com polímero (D); e por encapsulamento dentro dos espaços interlamelares na rede "House of Cards" (E) (AGUZZI et al., 2007; PAVLIDOU, PAPASPYRIDES, 2008; DAWSON; OREFFO, 2013; CHIU et al., 2014; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

Figura 7 – Carreamento de moléculas na laponita.



Fonte: Tomás; Alves; Rodrigues (2018).

Esses processos e interações de carreamento de moléculas orgânicas na laponita pode envolver mecanismos de troca catiônica e interações intermoleculares do tipo ponte de hidrogênio, dipolo-dipolo, íon-dipolo, interações eletrostáticas, ou ligações fortes do tipo covalentes (AGUZZI et al., 2007; DAWSON; OREFFO, 2013; CHIU et al., 2014; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

2.3 Adsorção

A adsorção consiste em um processo de transferência de massas, no qual determinados sólidos, chamados de adsorvente ou adsorbente, captam e concentram substâncias, conhecidas como adsorvato ou adsorbato, em sua superfície, separando-as de fluidos líquidos ou gasosos (RUTHVEN, 1984; THOMMES et al., 2015). A interação entre tais materiais pode ser influenciada por vários fatores, incluindo características do adsorvente, como área superficial, tamanho do poro, densidade, grupos funcionais na superfície e hidrofobicidade do material; e a natureza do adsorvato, como polaridade, tamanho da molécula, solubilidade e acidez/basicidade. Ainda, as condições experimentais como tempo de contato, pH, concentração do adsorvato, temperatura, e a natureza do solvente podem interferir

nesse processo adsorptivo (COONEY, 1999; RUTHVEN, 1984; NASCIMENTO et al., 2020).

2.3.1 Isoterma de adsorção

Quando o adsorvente é posto em contato com um meio que contém um material adsorvível, a adsorção progride até que o sistema atinja o equilíbrio, isto é, até que a concentração de soluto na fase líquida (C_e) permaneça constante. Esse estágio pode ser obtido utilizando-se uma massa de adsorvente conhecida e várias concentrações iniciais de adsorvato, e o efeito da concentração na adsorção pode ser apresentado por meio de gráficos envolvendo a capacidade máxima de adsorção (q_e) *versus* C_e (COONEY, 1999). Essa relação pode ser expressa na forma matemática e a q_e pode ser calculada por meio do ajuste de dados experimentais em modelos de equações de isoterma. Dentre as muitas equações propostas com a finalidade de elucidar a relação entre adsorvato e adsorvente, destaca-se as isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin (ALI; HULYA, 2010; SOUSA NETO et al., 2011; MELO et al., 2013).

2.3.1.1 Isoterma de Langmuir

O modelo de Langmuir é uma das equações mais empregadas para descrever a adsorção, uma vez que apresenta apenas dois parâmetros, que permitem o cálculo da capacidade máxima de adsorção do material com facilidade (LIMA et al., 2012; VIDAL et al., 2012; MELO et al., 2013). Essa modelagem propõe sistemas ideais, partindo dos seguintes pressupostos: o adsorvente apresenta um número definido de sítios para adsorção; os sítios têm energia equivalente; cada sítio pode comportar apenas uma molécula adsorvida; as moléculas adsorvidas não interagem umas com as outras; e a adsorção ocorre em monocamada e de modo homogêneo (LANGMUIR, 1916; CINTRA, 2016; NASCIMENTO et al., 2020). A equação abaixo (1) representa a isoterma de Langmuir:

$$\frac{C_e}{Q_e} = \frac{1}{Q_{max}} C_e + \frac{1}{K_L Q_{max}} \quad (1)$$

Em que,

- Q_e : quantidade do soluto adsorvido por grama de adsorvente no equilíbrio (mg.g^{-1});
- $Q_{\text{máx}}$: capacidade máxima de adsorção (mg.g^{-1});
- K_L : constante de interação adsorvato-adsorvente (L.mg^{-1});
- C_e : concentração da TBF no equilíbrio (mg.L^{-1}).

A construção do gráfico C_e/Q_e versus C_e irá produzir uma linha reta, cujo ajuste dos dados experimentais ao modelo matemático pode ser verificado pelo coeficiente de determinação (r^2). A inclinação da reta equivale ao $1/(K_L Q_{\text{máx}})$ e interceptação, $1/Q_{\text{máx}}$, a partir dos quais pode-se calcular valores para os dois parâmetros K_L e $Q_{\text{máx}}$ (NASCIMENTO et al., 2020). Ainda, o modelo de Langmuir pode ser estudado quanto ao grau de espontaneidade da reação de adsorção, por meio do parâmetro de equilíbrio ou fator de separação R_L , expresso na equação 2 (PINHEIRO et al., 2013).

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L Q_{\text{máx}}} \quad (2)$$

A adsorção é considerada favorável se ($0 < R_L < 1$), desfavorável se ($R_L > 1$), linear ($R_L = 1$) e irreversível ($R_L = 0$) (PINHEIRO, M. H. T. et al., 2013).

2.3.1.2 Isoterma de Freundlich

O modelo proposto por Freundlich foi um dos primeiros a relacionar a quantidade de material adsorvido e a concentração do material na solução. Trata-se de um modelo empírico que se aplica a sistemas não ideais, nos quais o processo adsorativo ocorre em multicamadas, há interação entre as moléculas adsorvidas e a superfície do adsorvente é heterogênea (MCKAY, 1996; ADELODUN et al., 2016). Essa heterogeneidade é explicada pelo modelo, considerando uma distribuição exponencial para os vários tipos de sítios de adsorção, os quais possuem diferentes energias adsorptivas (FREUNDLICH, 1906). A expressão abaixo (3) representa a isoterma de Freundlich.

$$\log Q_e = \log K_f + \frac{1}{n} \log C_e \quad (3)$$

Na qual,

- Q_e : quantidade de soluto adsorvido (mg.g^{-1});
- C_e : concentração de equilíbrio em solução (mg.L^{-1});
- $1/n$: constante relacionada à heterogeneidade da superfície;
- K_f : constante de capacidade de adsorção de Freundlich (L.mg^{-1})

O gráfico $\log Q_e$ versus $\log C_e$ fornece uma reta linear, com inclinação em $1/n$ e um intercepto em $\log K_f$, que permite o cálculo de tais constantes. Em geral, uma adsorção favorável tende a ter um valor de n entre 1 e 10, de modo que quanto maior o seu valor, mais forte a interação entre o adsorvato e o adsorvente (DELLE-SITE, 2001; FEBRIANTO et al., 2009; SOUSA NETO, 2012).

2.3.1.3 Isoterma de Temkin

O modelo de Temkin apresenta dois parâmetros e considera as interações adsorvente-adsorvato com distribuição uniforme de energias de ligação (FOO; HAMEED, 2010). Essa isoterma não se aplica a concentrações muito baixas ou muito elevadas e assume que o calor de adsorção das moléculas na camada do adsorvente tende a decrescer de forma linear à medida que a cobertura do sólido aumenta (AHARONI; UNGARISH, 1977; TEMKIN, 1979; AYAWEI, N.; EBELEGI, A. N.; WANKASI, 2017). A equação que descreve tal modelo é mostrada abaixo (4):

$$Q_e = \frac{RT}{b_t} \ln \alpha_T + \left(\frac{RT}{b_t} \right) \ln C_e \quad (4)$$

Onde,

- α_T : constante de ligação isotérmico de Temkin no equilíbrio (L.g^{-1});
- b_t : constante da isoterma de Temkin;
- R : constante universal dos gases ($8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$);
- T : temperatura em kelvin (298K).

2.3.2 Cinética de adsorção

A cinética de adsorção representa a taxa com que um adsorvato é removido da fase fluida por um adsorvente em relação ao tempo, isto é, compreende a velocidade de transferência de massa de componentes contidos no meio externo para as regiões mais internas das partículas do adsorvente (VIDAL et al., 2014; SARMA et al., 2019; FRANÇA, 2016; DOS SANTOS, 2019). Esse processo pode ser influenciado por fatores como temperatura, tempo de contato, pH, força iônica, concentração inicial do adsorvato, a agitação, o tamanho das partículas e distribuição do tamanho dos poros (ABDUL MANAP et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2020).

Vários modelos matemáticos foram desenvolvidos para avaliar o mecanismo controlador da cinética de adsorção, os quais podem incluir reação química, controle da difusão e transferência de massa. Tais modelagens consistem em equações que avaliam a variação da concentração do adsorvato em relação ao tempo de uma dada espécie no adsorvente (BORBA et al., 2012). Os modelos mais utilizados nesse estudo são os de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e de Elovich, cujo ajuste da determinação irá demonstrar qual deles se adequa aos dados experimentais (ROCHA et al., 2012; INGLEZAKIS et al., 2018; DOS SANTOS, 2019).

2.3.2.1 Pseudo-primeira ordem

O modelo de pseudo-primeira ordem foi desenvolvido por Lagergren e determina que a cinética de adsorção é controlada por difusão externa e independe da concentração do adsorvato da fase fluida (LAGERGREN, 1898; DA SILVA et al., 2018). A equação abaixo (5) representa a expressão linear para tal modelagem.

$$\ln(Q_{e,exp} - Q_t) = \ln Q_{e,cal} - K_1 t \quad (5)$$

Na qual,

- K_1 : constante de velocidade da pseudo-primeira ordem (min^{-1});
- Q_e : quantidade de soluto adsorvido no equilíbrio (mg.g^{-1});
- Q_t : quantidade adsorvida no tempo t (mg.g^{-1});
- t : tempo (min).

O valor de K_1 pode ser determinado pelo gráfico de $\ln(Q_e - Q_t)$ *versus* t e o modelo é aplicável apenas para os minutos iniciais do processo de adsorção (Silva, 2017; NASCIMENTO et al., 2020).

2.3.2.2 Pseudo-segunda ordem

Conforme o modelo de pseudo-segunda ordem, a taxa de adsorção é dependente da quantidade da espécie química adsorvida na superfície do adsorvente, da quantidade adsorvida no estado de equilíbrio e é limitada pela reação química (quimiossorção) entre as espécies (NCIBI et al., 2008; DA SILVA et al., 2018). Esse modelo prediz o comportamento cinético sobre uma extensa faixa de tempo e assume que o número de sítios na superfície do adsorvente é proporcional à taxa de adsorção dos componentes presentes no fluido (HO; MCKAY, 1999; SILVA, 2017; SYAFI UDDIN et al., 2018;). Sua expressão matemática (6) é mostrada abaixo.

$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{K_2 Q_{e,cal}^2} + \frac{1}{Q_{e,cal}} t \quad (6)$$

Em que,

- Q_e : quantidade de adsorvato retido no sólido no equilíbrio (mg.g^{-1});
- Q_t : quantidade de adsorvato retido no tempo t (mg.g^{-1});
- K_2 : constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g.mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

Os valores de Q_e e K_2 podem ser obtidos pelo intercepto e a inclinação da curva do gráfico (t/q_t) *versus* t . Se o modelo for aplicável, a plotagem do gráfico deve apresentar uma relação linear próxima a 1 (NASCIMENTO et al., 2020).

2.3.2.3 Equação de Elovich

A equação de Elovich foi primeiramente descrita para o estudo cinético de adsorção de um gás na superfície de um material sólido (Ozacar e Sengil). Esse modelo, contudo, tem sido aplicado com sucesso na adsorção de diferentes espécies químicas em meio líquido (ROGINSKY; ZELDOVICH, 1934; NASCIMENTO et al., 2020).

A expressão de Elovich leva em consideração a heterogeneidade energética da superfície do adsorvente e assume que a cinética de adsorção não é afetada pela dessorção ou pelas interações entre as espécies adsorvidas. Ainda, esse modelo tem sido aplicado para explicar mecanismos de quimiossorção e processos cinéticos lentos (LEAL, 2016; DA SILVA et al., 2018). Sua equação é representada abaixo (7) e mostra que a taxa de adsorção diminui exponencialmente com o aumento da quantidade adsorvida.

$$Q_t = \frac{1}{\beta} \ln(\alpha\beta) + \frac{1}{\beta} \ln(t) \quad (7)$$

Onde,

- α : taxa de adsorção inicial ($\text{mg.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$);
- β : constante de dessorção (mg. g^{-1});
- Q_t : quantidade de adsorvente adsorvido por quantidade de biomassa (mg.g^{-1});
- t : tempo (min).

O gráfico Q_t versus $\ln(t)$ gera uma reta, a partir da qual se obtêm os parâmetros α e β pelo coeficiente linear e angular da reta respectivamente (NASCIMENTO et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Desenvolver um sistema híbrido nanoestruturado formado a partir do argilomineral laponita (LAP) associado à terbinafina (TBF), com propriedades de liberação controlada desse fármaco.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as condições experimentais, a partir da influência do pH no processo de adsorção entre a TBF e o argilomineral LAP;
- Realizar estudos de cinética de adsorção entre o argilomineral LAP e o fármaco TBF e aplicar os modelos matemáticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich;
- Realizar estudos de isoterma de adsorção entre o argilomineral LAP e o fármaco TBF e aplicar os modelos matemáticos de Langmuir, Freundlich e Temkin;
- Realizar as caracterizações físico-químicas dos sistemas LAP-TBF;
- Avaliar a solubilidade de equilíbrio da TBF em meio ácido e em meio básico;
- Realizar estudos de liberação *in vitro* da TBF do híbrido LAP-TBF formado nas melhores condições estabelecidas;
- Aplicar os modelos cinéticos de liberação de fármaco utilizando o software DDSolver para analisar estatisticamente os parâmetros e determinar o mecanismo de liberação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Locais da pesquisa

As atividades de pesquisa foram desenvolvidas no Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC) e no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM), ambos do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde (PPGCF/CCS) da Universidade Federal de Pernambuco.

4.2 Materiais

O cloridrato de terbinafina (CAS 91161-71-6, pKa 7.1) foi fornecido pela Fagron (lote 20082028/2020-2022), pureza 99%. A laponita, LAPONITE-XLG, foi fornecida pela Colormix, representante da BYK no Brasil, e foi utilizada sem pré-tratamento. Metanol (Química Moderna, 99%) foi utilizado como solvente. HCl e NaOH foram adquiridos da Vetec e da Neon, respectivamente.

4.3 Preparação do híbrido LAP-TBF

A preparação dos híbridos LAP-TBF foi estudada variando as condições experimentais de pH, de tempo de contato e da concentração inicial da TBF, em uma massa fixa de LAP. Foram consideradas as melhores condições de experimentação aquelas que forneceram a maior quantidade de fármaco adsorvida no argilomineral, a qual foi calculada com a seguinte fórmula (8), como descrito por Silva et al. (2019):

$$q = \frac{(C_i - C_e) \times V}{m} \quad (8)$$

Em que,

- q : quantidade adsorvida de TBF em LAP, expressa em mg/g;
- C_i e C_e : concentrações da solução TBF antes e após a adsorção, respectivamente, em mg.mL⁻¹;
- V : volume da solução de TBF, em mL;

- m : massa da LAP (g).

4.3.1 Efeito do pH

Para avaliar a influência do pH na adsorção, uma massa fixa de 0,08 g de LAP foi suspensa em 20 mL de soluções de TBF/metanol 1 mg.mL^{-1} com valores de pHs de 2, 3, 4, 5, 6 e 7, em Erlenmeyers de vidro. Tais valores foram selecionados com base nas informações computacionais de pK_a para a molécula de TBF obtidas no software MarvinSketch™ versão 17.16, verificando a ionização da molécula nos respectivos pHs. O pH das soluções de TBF/metanol foi ajustado com volumes desprezíveis de HCl 0,1M ou NaOH 0,1M e medidos com um eletrodo orgânico (Sensoglass® SC04R).

Após ajuste de pH, houve a adição da LAP nas soluções de TBF/metanol, e os Erlenmeyers foram selados e mantidos sob agitação orbital, em uma incubadora (SHAKE SL22- SOLAB), por 12 horas, a 160 rpm. No tempo final da reação, as suspensões foram submetidas à centrifugação por 15 minutos, a 10000 rpm. O sobrenadante obtido foi utilizado para quantificação de TBF após adsorção, utilizando espectrofotômetro (VanKel 50 UV-vis – VARIAN) a 282 nm (TÜRKER et al., 2017; DJEBBI et al., 2018), enquanto o sólido precipitado foi recuperado, seco a 25°C e tamizado em malhas com abertura inferior a 75 μm para uniformização do tamanho de partícula.

Todos os experimentos foram realizados em triplicata e a quantidade de TBF adsorvida na LAP foi calculada pela diferença entre a concentração inicial e a concentração de equilíbrio de acordo com a Equação 8.

Os híbridos obtidos nos pHs 2, 3, 4, 5, 6 e 7 foram codificados, respectivamente, como LAP-TBF-2, LAP-TBF-3, LAP-TBF-4, LAP-TBF-5, LAP-TBF-6, LAP-TBF-7.

4.3.2 Isoterma de adsorção

Os estudos de isoterma foram realizados avaliando-se a interação de uma massa fixa de LAP (0,08 g) com diferentes concentrações de TBF. Para isso, foram preparados 20 mL de TBF/metanol nas concentrações de 0,1, 0,4, 0,7, 1, 1,3, 1,6, 1,9, 2,2, 2,5 mg.mL^{-1} . Tais soluções tiveram seu pH ajustado para 5, o argilomineral foi,

posteriormente, adicionado e as suspensões obtidas foram mantidas sob agitação orbital, durante 12 h. No tempo final da reação, as suspensões foram centrifugadas e a quantidade de fármaco adsorvida pela LAP foi calculada, como descrito anteriormente (4.3.1), empregando a equação 8.

Os resultados obtidos foram aplicados em modelos matemáticos de isoterma de adsorção, a fim de avaliar o mecanismo de interação entre o fármaco e a LAP, bem como a quantidade máxima adsorvida pelo argilomineral. Os modelos utilizados para tal foram os de Langmuir (1916), Freundlich et al. (1906) e Temkin (1979), em suas formas lineares, como mostradas nas equações 1 (2.4.1.1), 3 (2.4.1.2) e 4 (2.4.1.3), respectivamente. O ajuste matemático foi verificado por meio do coeficiente de determinação (r^2).

4.3.3 Cinética de adsorção

Os estudos cinéticos foram realizados monitorando-se a reação entre 20 mL de TBF/metanol $1,6 \text{ mg.mL}^{-1}$ e 0,08 g de LAP (proporção massa:massa de 1:2,5, respectivamente), em diferentes intervalos de tempo. Para tanto, a referida solução teve seu pH ajustado para 5, e o argilomineral foi, posteriormente, adicionado e as suspensões obtidas foram mantidas sob agitação orbital, por 0, 1, 5, 30, 60, 180, 300, 420, 480, 720 min. No tempo final de cada reação, e respectivos tempos, as suspensões foram centrifugadas e a quantidade de fármaco adsorvida pela LAP foi calculada, como descrito anteriormente (4.3.1), empregando a equação 8.

Os resultados obtidos foram aplicados em modelos matemáticos de cinética, a fim de determinar a constante da taxa de adsorção entre a LAP e a TBF. Os modelos cinéticos utilizados para essa avaliação foram os de pseudo-primeira ordem (LAGERGREN, 1898), de pseudo-segunda ordem (HO; MCKAY, 1999) e de Elovich (ELOVICH; LARINOV, 1962), em suas formas lineares, verificadas nas expressões 5 (2.4.2.1), 6 (2.4.2.2) e 7 (2.4.2.3), e o ajuste matemático foi avaliado por meio do coeficiente de determinação (r^2).

4.4 Caracterização físico-química

Os sistemas LAP-TBF-2, LAP-TBF-3, LAP-TBF-4, LAP-TBF-5, LAP-TBF-6, LAP-TBF-7 e os materiais de partida (LAP e TBF) foram caracterizados por Difração

de Raio X (DRX) e por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). O DRX das amostras foi realizado em um difratômetro de raio-X Siemens D5000 (Siemens Electronical Equipment, Toronto, CA) equipado com ânodo de cobre (CuK α) ($\lambda = 1,5405 \text{ \AA}$). Os materiais foram colocados em suportes de vidro com uma fina camada de pó sem solvente e analisadas na faixa 2θ entre 3° e 80° , a uma taxa de $0,05^\circ/\text{s}$ e temperatura ambiente, a 40 kV e 30 mA. Já os espectros de infravermelho na região média (650 a 4000 cm^{-1}) foram obtidos por meio do equipamento FTIR PerkinElmer (modelo 400), utilizando diamante através da técnica de reflexão total atenuada (ATR).

4.6 Determinação da solubilidade de equilíbrio da TBF

A solubilidade da TBF foi avaliada em soluções tampão HCl 1,2 e tampão fosfato 6,8, as quais foram preparados conforme a *United States Pharmacopeia* (USP) e a Farmacopeia brasileira, respectivamente. Volumes de 10 mL dessas soluções foram transferidos para Erlenmeyers, aos quais adicionou-se quantidades de TBF suficientes para a saturação dos meios ácido e básico. Posteriormente, os Erlenmeyers foram selados e mantidos sob agitação vigorosa em incubadora, a 200 rpm e $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, por 72 h.

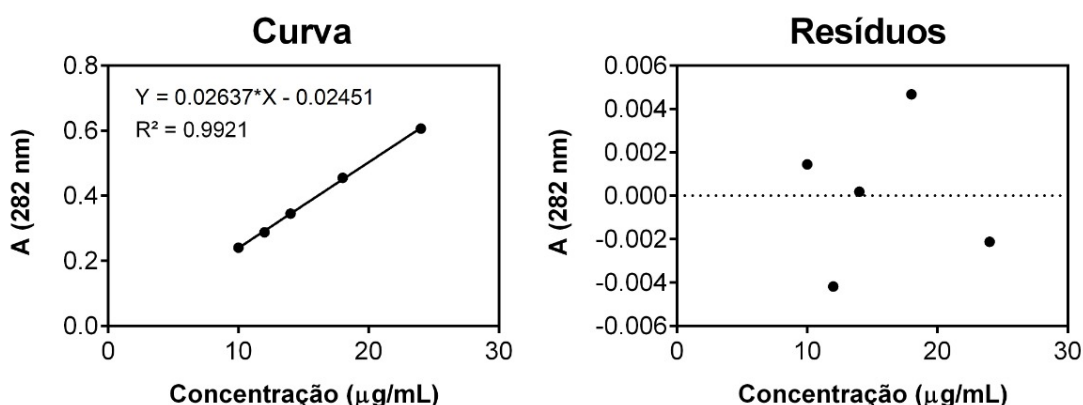
Após o período de agitação, a solução foi centrifugada, a 10000 rpm, por 15 min e o sobrenadante foi utilizado para quantificação da TBF por espectrofotometria (282 nm). Os dados obtidos foram submetidos a uma curva analítica do fármaco construída no intervalo de 2 a 24 $\mu\text{g/mL}$, com valor de r^2 de 0,99, utilizando tampão HCl 1,2 e tampão fosfato 6,8 como solventes. Os experimentos foram conduzidos em triplicata.

4.6 Estudo de dissolução

A performance de dissolução do fármaco foi estudada para a TBF pura e para o híbrido LAP-TBF-5 (elegido para esse ensaio devido à maior quantidade de TBF adsorvida, ver seções 5.1, 5.2 e 5.3), empregando-se metodologia da USP com adaptações. O ensaio foi realizado em aparelho de dissolução Varian (Vankel VK 7010), utilizando solução tampão HCl pH 1,2 como meio simulado. Volumes de 500 mL do tampão foram transferidos para as cubas do equipamento e o meio foi mantido à temperatura de $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$, sob agitação de 150 rpm. As massas de sistema e de

TBF adicionadas à solução foram ajustadas de forma a garantir a condição *sink*, tomando como base a solubilidade da TBF determinada experimentalmente (ver seção 5.5). Esse cálculo refletiu em uma dose de 12 mg e de 115 mg de TBF e de LAP-TBF-5, respectivamente, as quais produziriam concentrações máximas próximas de 24 µg/mL, maior valor da curva de calibração construída para o fármaco no referido meio (Figura 8).

Figura 8 – Curva de calibração da TBF em solução tampão HCl pH 1,2.



Fonte: Autoria própria.

Após a adição do sistema e da TBF às cubas, alíquotas de 1 mL de meio foram realizadas periodicamente (5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 480, 1140, 1200, 1440, 1860 min), submetidas à centrifugação (10000 rpm, 15 min) e o sobrenadante foi utilizado para quantificação do fármaco, por meio de leituras em espectrofotômetro (282 nm). O volume de meio foi repostado após cada coleta e os experimentos foram realizados em triplicata.

Os resultados obtidos foram, então, aplicados a modelos matemáticos de cinética de dissolução expressos na Tabela 1, empregando-se o suplemento DDSolver® para o software Microsoft Excel® 2007.

Tabela 1 – Modelos matemáticos de cinética de dissolução utilizados na avaliação do perfil de dissolução da TBF.

Modelos matemáticos	Equação*
Higushi	$F = k_H t^{0,5}$
Ordem zero	$F = k_0 t$
Primeira ordem	$F = 100(1 - e^{-k_1 t})$
Korsmeyer-Peppas	$F = k_{KP} t^n$
Hixson-Crowell	$F = 100[1 - (1 - k_{HC} t)^3]$
Hopfenberg	$F = 100[1 - (1 - k_{HB} t)^n]$
Baker-Lonsdale	$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{F}{100} \right)^{2/3} \right] - \frac{F}{100} = k_{BL} t$
Gompertz	$F = 100 e^{-\alpha e^{-\beta \log(t)}}$
Peppas-Sahlin	$F = k_1' t^m + k_2' t^{2m}$
Weibull	$F = 100 \left[1 - e^{-\frac{(t-T_i)^\beta}{\alpha}} \right]$

*Em todos os modelos, F é a fração (%) de TBF liberada no tempo t; K_0 , K_1 , K_2 , K_1' , K_2' , K_H , K_{KP} , K_{HC} , K_{HB} , K_{BL} , constantes características de cada modelo; t – tempo; α - fator de escala do tempo; β - fator de forma da curva; m - expoente difusional para um dispositivo com liberação modificada; n é o expoente difusional que indica o mecanismo de liberação do fármaco.

Fonte: Zhang et al. (2010).

O ajuste ao modelo matemático foi verificado a partir do coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado), de modo que, quanto mais próximo de 1 o seu valor numérico, a cinética se aplica ao modelo (ZHANG et al., 2010).

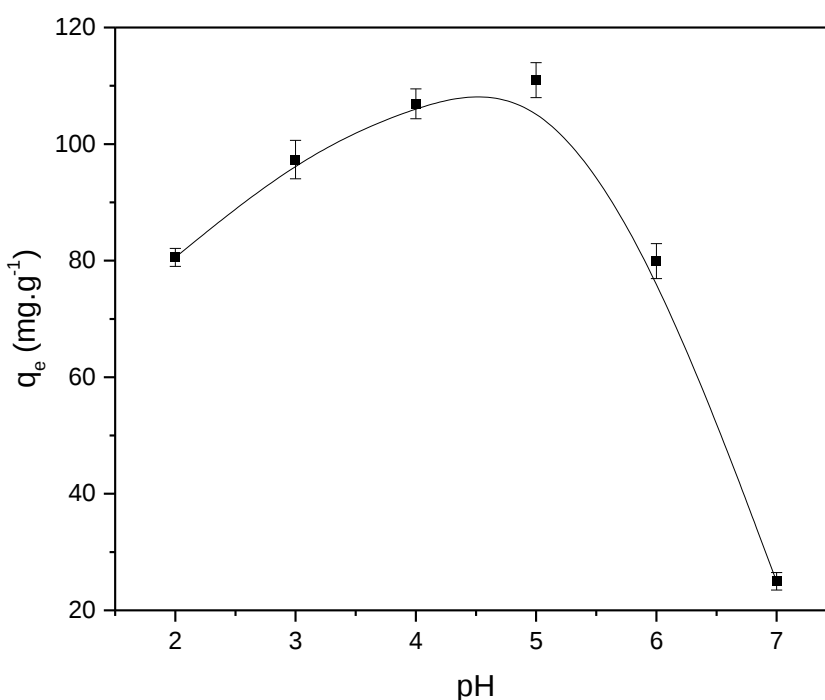
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Efeito do pH

O potencial hidrogeniônico é uma variável muito importante nos estudos de adsorção em solução, ao passo que determina o grau de distribuição das espécies químicas do adsorvente e do adsorvato no meio. Nesse sentido, as cargas da superfície do adsorvente e das moléculas do adsorvato são influenciadas pelo pH e, dessa forma, as interações eletrostáticas entre eles e o processo adsortivo variam conforme a acidez/basicidade da dispersão (TOLEDO et al., 2005; DE OLIVEIRA et al., 2020). Dada a importância desse parâmetro na adsorção, foi avaliado o efeito do pH na interação entre a TBF e a LAP.

O efeito do pH no processo de adsorção da TBF na LAP pode ser observado na Figura 9, a qual mostra a quantidade de fármaco adsorvida no argilomineral, q_e (mg.g^{-1}), em função dos valores de pH (2,0 a 7,0). Pode-se verificar que a adsorção da TBF na LAP é dependente de pH, com quantidade máxima adsorvida de 110,96 mg.g^{-1} em pH 5 e valores reduzidos de adsorção em pH 7 (24,97 mg.g^{-1}) e em pH 2 (80,56 mg.g^{-1}) nas condições avaliadas.

Figura 9 – Efeito do pH na adsorção da TBF na LAP.



Fonte: Autoria própria.

O pKa da TBF é 7,1, considerada uma base fraca e, dessa forma, permanece ionizada positivamente em pH ácido, enquanto que em pH básico permanece na forma molecular (UZQUEDA et al., 2010; VAGHASIYA et al., 2013; ABDELSAMIE et al., 2016). Tal característica é muito importante para a sua interação com a LAP, uma vez que a presença do fármaco protonado no meio contribui para a substituição catiônica do sódio na estrutura do argilomineral e, assim, para a sua intercalação, o que pode justificar a alta adsorção em pH 5, no qual a TBF⁺ encontra-se ionizada (HAMILTON et al., 2014; HEGYESI; VAD; PUKÁNSZKY, 2017; SILVA et al., 2020).

Em pH 2 ocorreu uma diminuição na quantidade de TBF adsorvida na LAP, o que pode estar associado a um aumento da concentração de íons H₃O⁺ na solução, os quais podem competir com a TBF⁺ pelos sítios de adsorção do argilomineral (HAMILTON et al., 2014; HAMILTON et al., 2019). Nos pHs 6 e 7, observou-se também redução da adsorção, dado o aumento da forma molecular da TBF pela aproximação do pH ao seu pka, o que promove uma diminuição da reação de troca catiônica. Em adição, é importante salientar que além da interação por troca catiônica, também pode haver a entrada do par iônico (cloridrato de terbinafina) na estrutura, como observado por Silva et al. (2020).

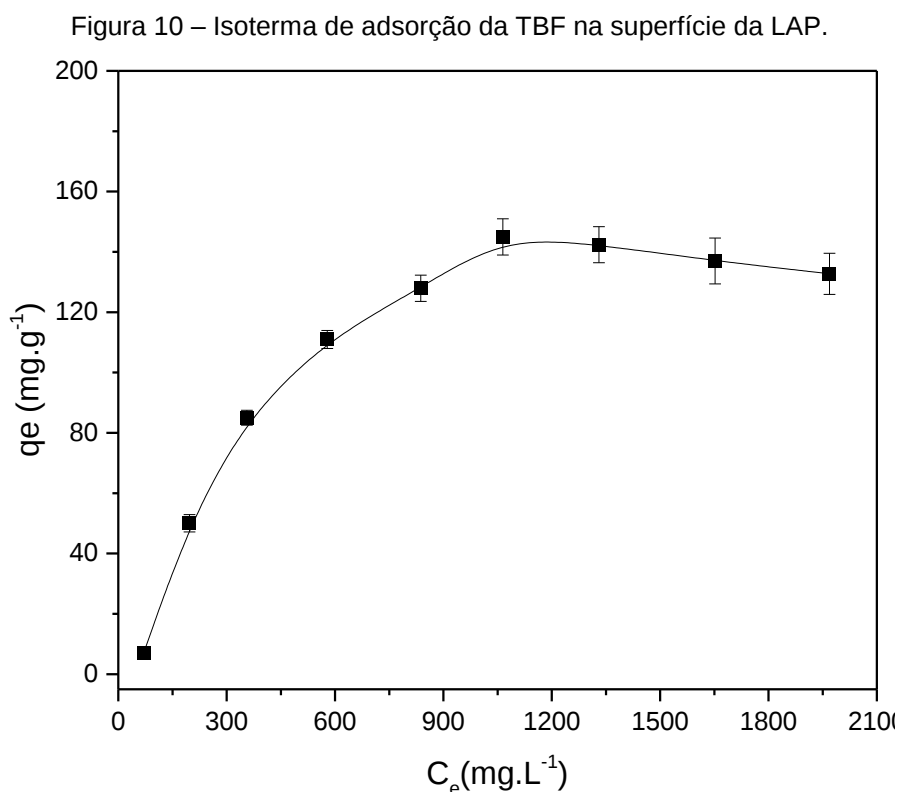
Resultados semelhantes foram verificados por Hamilton e colaboradores (2019) em estudo de adsorção da tetraciclina e da doxiciclina nos argilominerais caulinita, montmorilonita e laponita, para avaliar o seu potencial como material para o tratamento de infecções tópicas. Assim como no presente trabalho, a adsorção de ambos os fármacos foi influenciada pelo pH, sendo favorável em condições ácidas, nas quais há o predomínio de suas espécies com carga positiva. Ainda, em pH 2 ou abaixo, houve redução na quantidade adsorvida pelos argilominerais, o que também foi relatado por uma série de outros grupos de pesquisa (FIGUEROA; LEONARD; MACKAY, 2004; PAROLO et al., 2010; PAROLO et al., 2013).

Além disso, mudanças no pH das dispersões de caulinita, montmorilonita e laponita produziram diferenças relevantes na quantidade do ciprofloxacino adsorvida pelos argilominerais, mostrando-se favorável em pH em torno de 7, no qual o fármaco se encontra com carga positiva, permitindo a sua intercalação nas superfícies dos argilominerais por troca catiônica (HAMILTON et al., 2014). Em adição, a adsorção de metilbenzeno na laponita também foi influenciada pelo pH e desfavorável em condições muito ácidas, em decorrência da competição com os prótons no meio (HEGYESI; VAD; PUKÁNSZKY, 2017), assim como no presente estudo. Logo, os

resultados obtidos nessa pesquisa quanto a influência do pH na adsorção corroboram os dados da literatura.

5.2 Isoterma de adsorção

O efeito da concentração inicial da TBF na adsorção foi avaliado em uma massa fixa de LAP e os resultados estão expressos na Figura 10, a qual ilustra a quantidade de fármaco adsorvida por grama de adsorvente no equilíbrio, q_e (mg.g^{-1}), em função da concentração da TBF no equilíbrio, C_e (mg.L^{-1}).

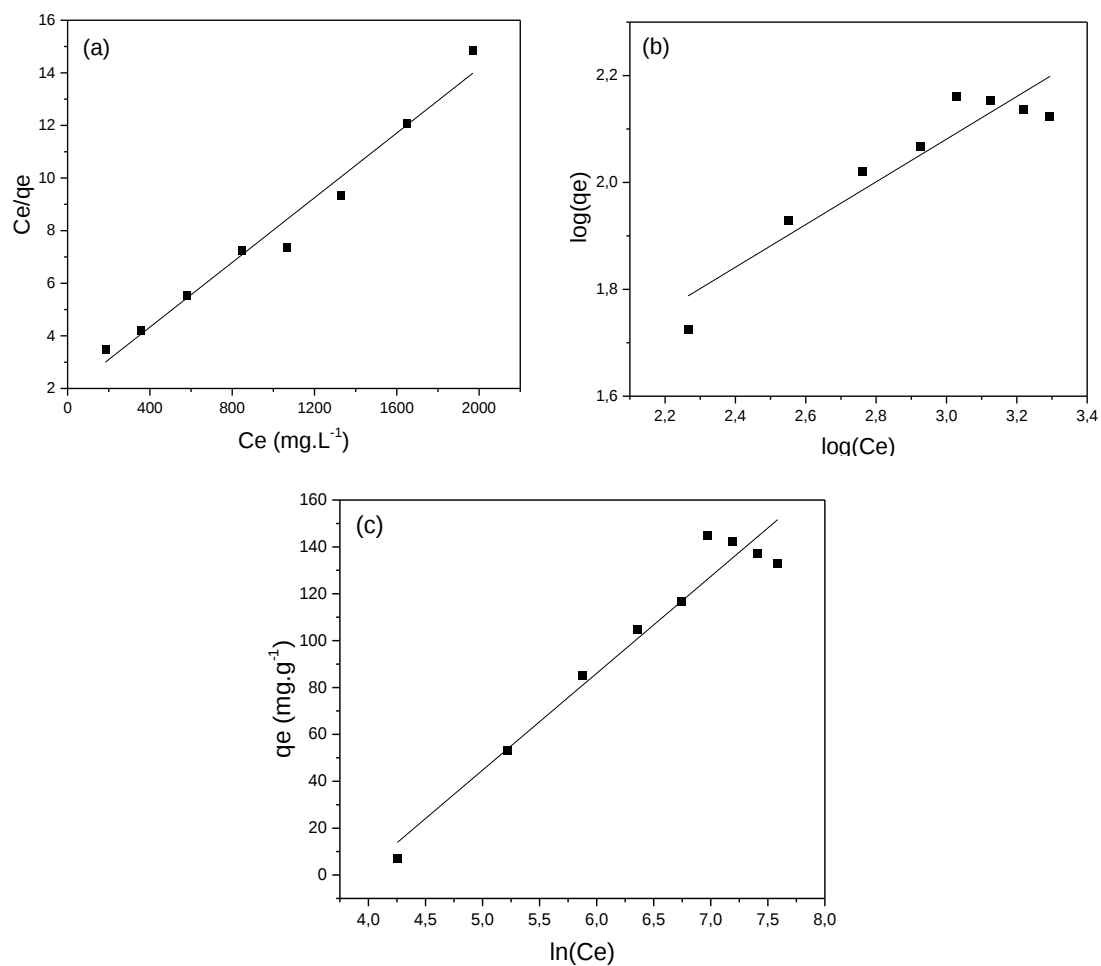


Fonte: Autoria própria.

Pode-se verificar que a quantidade de fármaco adsorvida na superfície da LAP foi dependente da concentração inicial da TBF, cuja q_e aumentou progressivamente, atingindo valor máximo de 144.97 mg.g^{-1} , a partir da concentração inicial $1,6 \text{ mg.mL}^{-1}$ TBF/Metanol (proporção entre TBF:LAP de 1:2,5, massa:massa), até alcançar um equilíbrio. Os dados obtidos foram, então, aplicados aos modelos de isoterma de adsorção de Langmuir, Freundlich e Tenkim em suas formas lineares, e estão

representados graficamente na Figura 11 e o ajuste matemático está descrito na Tabela 2.

Figura 11 - Ajuste linear dos dados de equilíbrio para Langmuir (a), Freundlich (b) e Temkin (c).



Fonte: Autoria própria.

Tabela 2 - Parâmetros de adsorção da TBF na LAP conforme os modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin.

Langmuir			
Linear			
q _{max} (mg.g ⁻¹)	K _L (10 ⁻³ L.mg ⁻¹)	R ²	Parâmetro de equilíbrio (R _L)
162.60	3.29	0.9751	0.65
Freundlich			
Linear			
n _f	K _f (mg.g ⁻¹)(mg.L ⁻¹) ^{-1/n}	R ²	
2.50	7.63	0.8841	
Tenkim			
Linear			
b _T (J.mol ⁻¹)	a _T (L.mg ⁻¹)	R ²	
59.95	0.02	0.9492	

Fonte: Autoria própria.

Como mostrado na Tabela 2, o ajuste linear dos dados mostrou maior valor de coeficiente de determinação (r^2) para o modelo de Langmuir (0.9751). Isso sugere que a adsorção da TBF na superfície da LAP ocorre de modo homogêneo, em monocamada e cada sítio de adsorção interage apenas com uma molécula do fármaco (LANGMUIR, 1916; CINTRA, 2016; NASCIMENTO et al., 2020). Ainda, o cálculo do parâmetro de equilíbrio de Langmuir (R_L) resultou em 0,65 (Tabela 2), o que indica que a adsorção da TBF na LAP é favorável ($0 < R_L < 1$), com capacidade de adsorção relativamente alta, mesmo em condições de baixa concentração de adsorbato na solução (PINHEIRO et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2020).

Quanto à capacidade máxima de adsorção, o valor obtido pelo modelo de Langmuir em sua forma linear (162.60 mg.g⁻¹, Tabela 2) se assemelha ao valor experimental de 144.97 mg.g⁻¹, expresso na Figura 9. Essa proximidade dos resultados corrobora o ajuste dos dados ao modelo de Langmuir aplicado (SILVA et al., 2019).

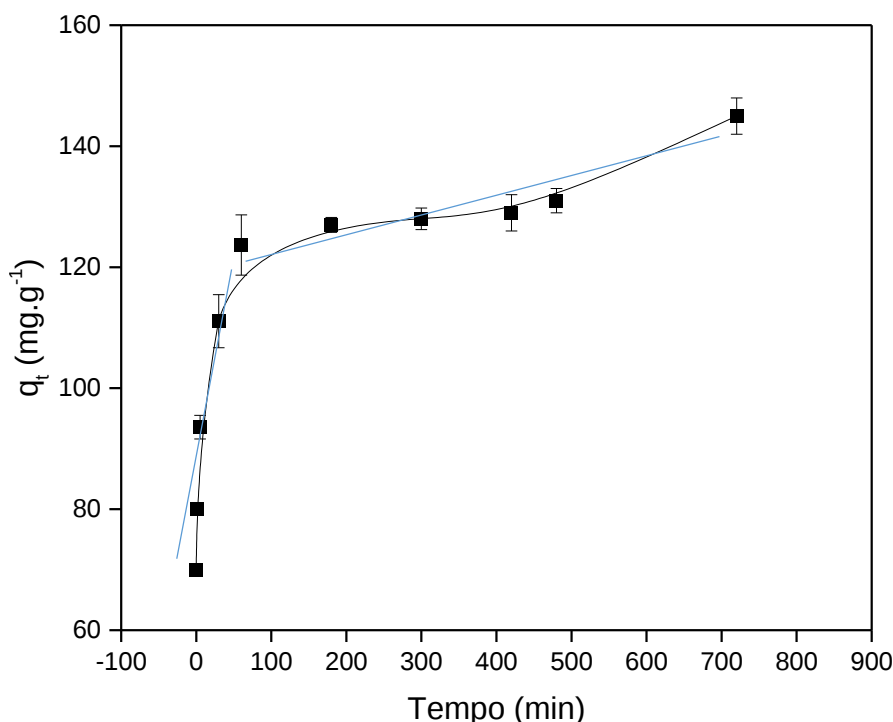
A isoterma de Langmuir tem sido amplamente utilizada para explicar a adsorção de sistemas sólido-líquido, sólido-vapor, sólido-gás, líquido-vapor e líquido-líquido (HE et al., 2015). Outros trabalhos envolvendo a laponita também verificaram um melhor ajuste dos dados experimentais a tal modelo. O estudo de Hamilton e colaboradores (2019) com tetraciclina e doxiciclina, por exemplo, observaram maior adequação de isoterma ao modelo de Langmuir, quando avaliaram sua adsorção nos

argilominerais caulinita, montmorilonita e laponita em diferentes condições experimentais. Resultados semelhantes também foram verificados para a adsorção de metilbenzeno na laponita (MANILO; LBOVKA; BARANY, 2016; HEGYESI; VAD; PUKÁNSZKY, 2017), bem como de paládio II na superfície do híbrido laponita-alginato de cálcio (CATALDO et al., 2012).

5.3 Cinética de adsorção

A Figura 12 mostra a quantidade de TBF adsorvida (q_t) em função do tempo de contato. Pode-se verificar que a cinética de adsorção do fármaco na LAP apresenta dois momentos distintos: uma primeira etapa rápida (até 60 min), cuja q_t alcançou valor de 123,68 mg.g⁻¹, seguida de uma etapa lenta (180 a 720 min), na qual a adsorção atingiu valor máximo de 144.97 mg.g⁻¹ aos 720 min.

Figura 12 - Efeito do tempo de contato na adsorção da TBF na superfície da LAP.



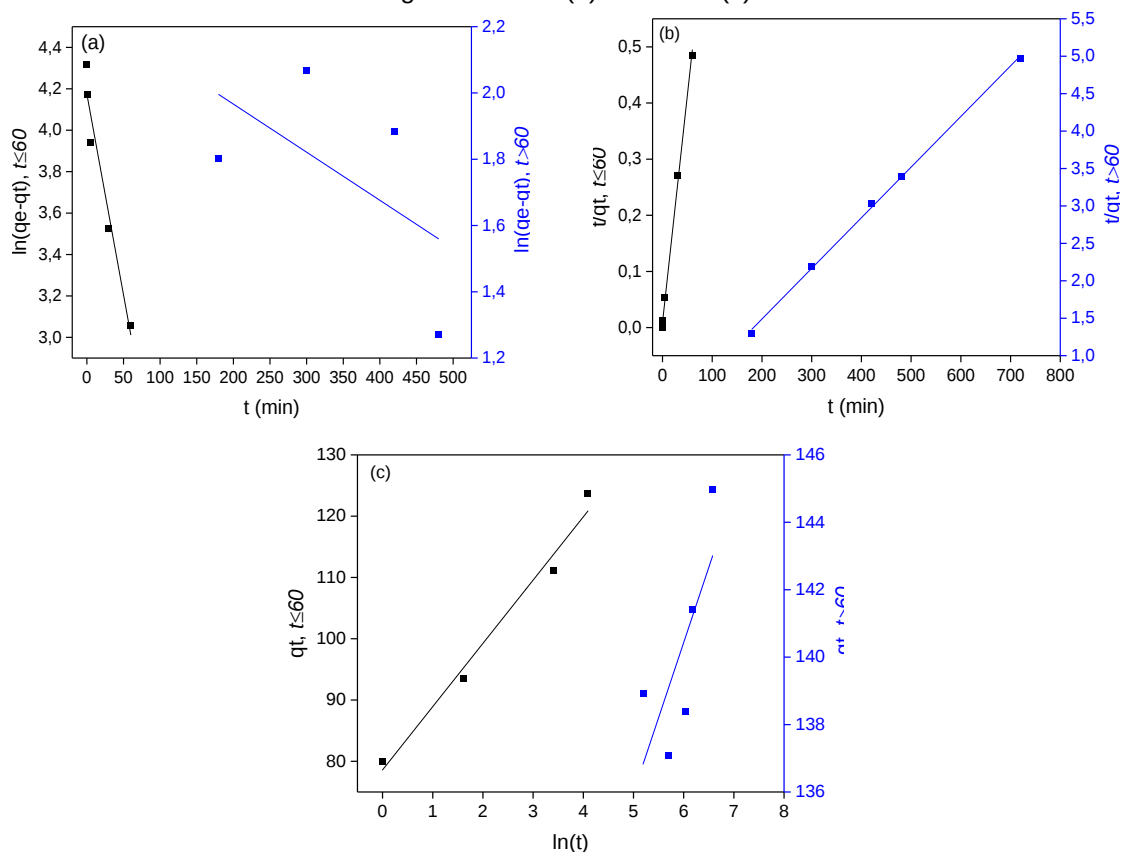
Fonte: Autoria própria.

A rápida adsorção no primeiro estágio (até 60 min) pode estar associada a uma alta disponibilidade de sítios acessíveis na superfície do adsorvente e à afinidade da TBF pela LAP. Conforme a adsorção prossegue, a quantidade de locais ativos para adsorção reduz, originando uma competição das moléculas do fármaco pelos sítios

adsorptivos, bem como à saturação da argila, resultando em um processo de adsorção mais lento (180 a 720 min) (RAFATI et al., 2016; SILVA et al., 2019). Comportamento semelhante foi observado para a adsorção de níquel II na laponita (CAO et al., 2018), de albumina de soro bovino (SOLEYMANI; AKBARI; MAHDAVINIA, 2019) e de azul de metileno em hidrogéis de PVA/laponita (MAHDAVINIA et al., 2017).

Modelos matemáticos de cinética de adsorção podem, ainda, ser envolvidos no estudo da dinâmica adsorptiva. Nesse sentido, as equações de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich foram avaliadas para uma maior compreensão das duas etapas de adsorção da TBF pela LAP. Os resultados estão expressos graficamente na Figura 13 e o ajuste linear dos dados é apresentado na Tabela 3.

Figura 13 - Representação gráfica dos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem (a), pseudo-segunda ordem (b) e Elovich (c).



Fonte: Autoria própria.

Tabela 3 - Parâmetros cinéticos de adsorção da TBF na LAP.

Pseudo-primeira ordem				
	$q_{e(\text{exp})}$ (mg.g ⁻¹)	K_1 (10 ⁻² min ⁻¹)	$q_{e(\text{cal})}$ (mg.g ⁻¹)	R^2
$t \leq 60$	123.68	1.94	65.00	0.9556
$t > 60$	144.97	0.15	9.55	0.3203
Pseudo-segunda ordem				
	$q_{e(\text{exp})}$ (mg.g ⁻¹)	K_2 (10 ⁻³ g.mg ⁻¹ min ⁻¹)	$q_{e(\text{cal})}$ (mg.g ⁻¹)	R^2
$t \leq 60$	123.68	7.49	123.46	0.9969
$t > 60$	144.97	0.34	147.93	0.9988
Elovich				
	α (10 ⁵ mg.g ⁻¹ .min ⁻¹)	β (10 ⁻² g.mg ⁻¹)	R^2	
$t \leq 60$	0.21	9.69	0.9826	
$t > 60$	5300493	22.43	0.5553	

Fonte: Autoria própria.

Pode-se observar que ambas as fases da cinética de adsorção apresentaram um melhor ajuste ao modelo de pseudo-segunda ordem, dado o seu maior coeficiente de determinação (r^2), em relação ao modelo de pseudo-primeira ordem e de Elovich. Os parâmetros do modelo aplicado foram calculados e o q_e teórico obtido para as duas etapas (123.46 e 147.93 mg. g⁻¹) foi bastante próximo ao valor experimental (123.68 e 144.97 mg. g⁻¹), o que corrobora o ajuste dos dados ao modelo de pseudo-segunda ordem. Ainda, a constante de velocidade de pseudo-segunda ordem (K_2) foi de 7.49×10^{-3} g.mg⁻¹.min⁻¹ para a primeira etapa e de 0.34×10^{-3} g.mg⁻¹.min⁻¹ para a segunda fase, o que demonstra a presença de um estágio inicial mais rápido seguido de uma reação mais lenta, como verificado anteriormente na Figura 12.

O ajuste dos dados à pseudo-segunda ordem indica que a interação entre a TBF e a LAP se dá por quimiossorção, e que a taxa de adsorção é dependente da quantidade da espécie química adsorvida na superfície do adsorvente (DA SILVA et al., 2018; SAHOO; PRELOT, 2020). Outros trabalhos envolvendo a laponita também verificaram uma melhor adequação da cinética ao referido modelo matemático. Desses, pode-se citar a adsorção da tetraciclina e doxiciclina (HAMILTON et al., 2019), do ciprofloxacino (HAMILTON et al., 2014), do níquel II (CAO et al., 2018) na laponita; de albumina de soro bovino (SOLEYMANI; AKBARI; MAHDAVINIA, 2019) e de azul de metileno em hidrogel de PVA/laponita (MAHDAVINIA et al., 2017); e do corante cristal violeta no nanocompósito de laponita/carragenina (MAHDAVINIA et al., 2012).

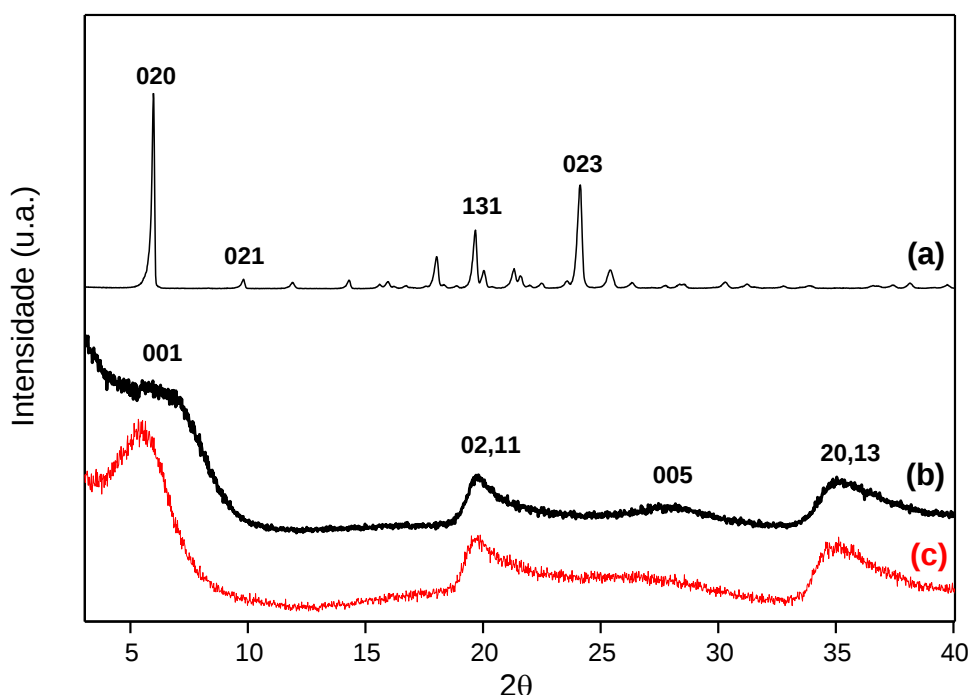
Logo, de acordo com os ensaios realizados, a quantidade máxima de TBF adsorvida LAP foi de 144.97 mg.g^{-1} , cujas melhores condições para sua obtenção foram: pH 5 (seção 5.1), proporção entre TBF:LAP de 1:2,5 (massa:massa) (seção 5.2), 720 min de agitação a 160 rpm (5.3).

5.4 Caracterização físico-química

5.4.1 Difração de Raio X (DRX)

A Figura 14 mostra os padrões de DRX da TBF (a), da LAP pura (b) e do híbrido LAP-TBF-5 (c).

Figura 14 – Padrões de DRX da TBF (a), da LAP pura (b) e do híbrido LAP-TBF-5 (c).



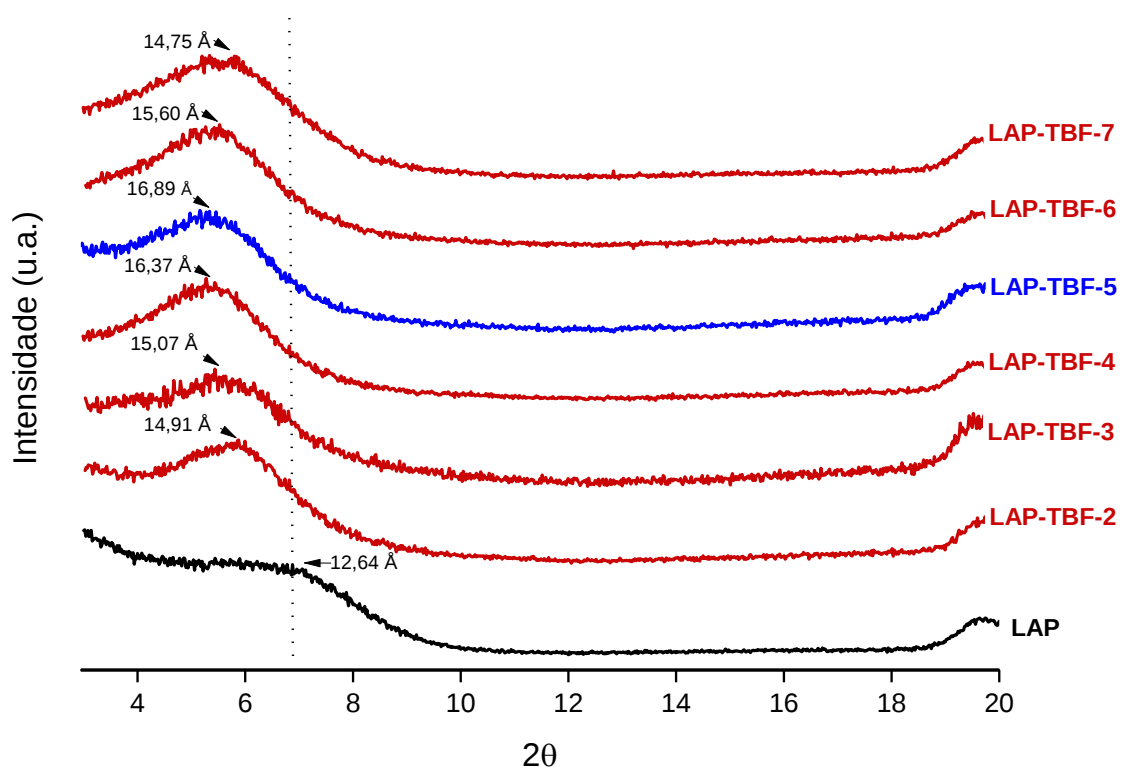
Fonte: Autoria própria.

Observa-se reflexões da LAP relacionados aos planos (001), (02,11), (005), (20,13) (JUNG et al., 2008; WANG et al., 2012; ROOZBAHANI; KHARAZIHA; EMADI, 2017; CAO et al., 2018); e da TBF em (020), (021), (131) e (023) (KUMINEK et al., 2013). Quanto ao DRX do híbrido LAP-TBF-5 (c), nenhum pico de difração referente ao fármaco foi observado, enquanto as reflexões características da LAP são preservadas, o que indica a intercalação da TBF no espaço interlamelar do argilomineral (PARK et al., 2008; ROOZBAHANI; KHARAZIHA; EMADI, 2017).

A intercalação do fármaco na LAP foi avaliada, então, em diferentes pHs por meio da reflexão do plano (001), como mostrado na Figura 15, a qual está relacionada

ao espaçamento interlamelar da LAP. Para cálculo desse espaçamento interplanar aplicou-se a equação da Lei de Bragg, a qual refletiu em uma distância $d=12,64 \text{ \AA}$ para a interlamela da LAP pura ($2\theta=7^\circ$), o que está em concordância com os dados da literatura (PARK et al., 2008; ROOZBAHANI; KHARAZIHA; EMADI, 2017; ZEYNABAD; SALEHI; MAHKAM, 2017; CAO et al., 2018).

Figura 15 – Padrões de DRX da LAP pura e dos híbridos LAP-TBF.

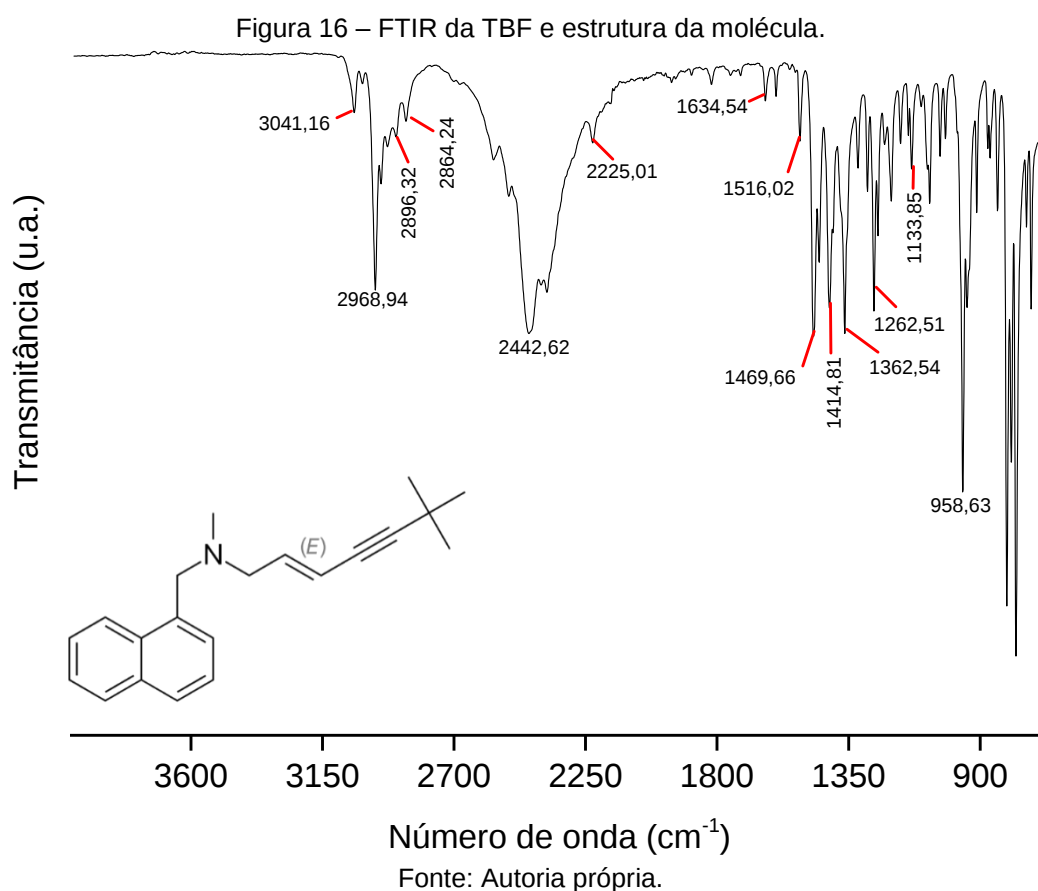


Fonte: Autoria própria.

Ainda, como observado na Figura 15, a intercalação do fármaco na LAP promoveu um deslocamento do pico (001) para ângulos 2θ menores, cuja intensidade de variação diferiu conforme o pH. Pela Lei de Bragg, tais deslocamentos implicaram em aumento do espaçamento basal da LAP ($d=12,64 \text{ \AA}$) para valores de 14,91, 15,07, 16,37, 16,89, 15,60, 14,75 Å na intercalação do fármaco nos pH de 2, 3, 4, 5, 6 e 7, respectivamente. Esse comportamento pode estar associado à diferença da quantidade de fármaco adsorvido nas lamelas do argilomineral (SILVA et al., 2019). Com efeito, no pH 5, em que houve a máxima adsorção de TBF na LAP (seção 5.1), verifica-se o maior aumento do espaçamento basal na intercalação do fármaco na argila.

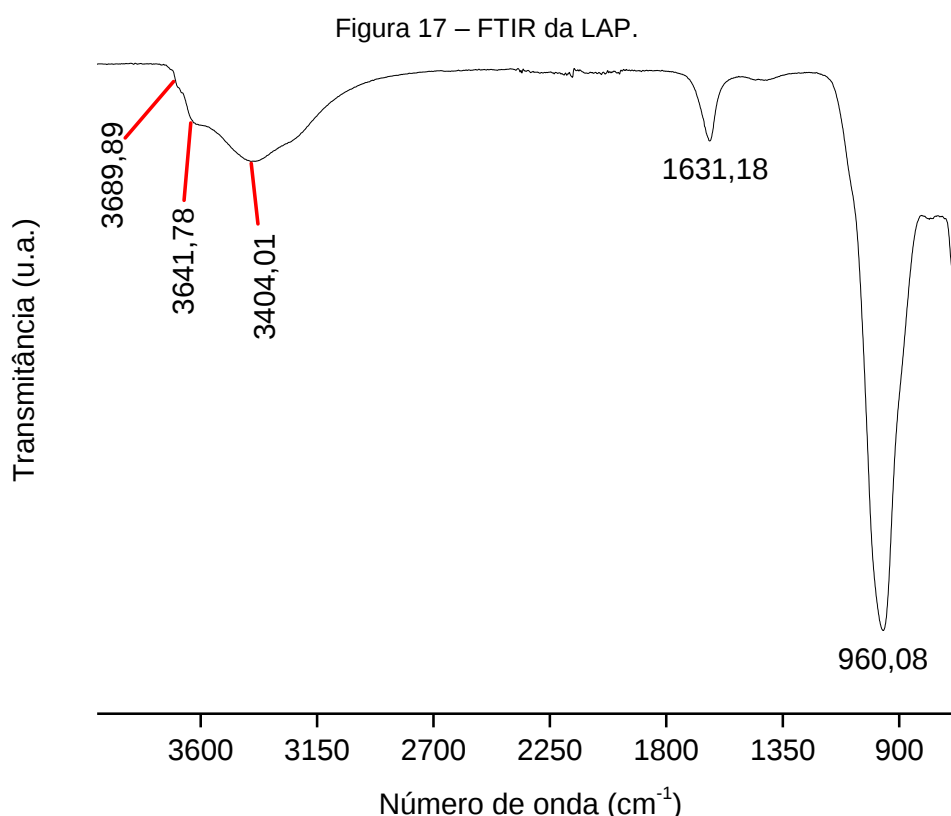
5.4.2. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A FTIR também foi utilizada para avaliar a interação entre a TBF e a LAP, por meio do estudo das espécies químicas dos compostos. A Figura 16 mostra o espectro referente à TBF, cujas bandas obtidas foram características para a molécula (KUMINEK et al., 2013; MENG; ZHOU; SHEN, 2013; IIZHAR et al., 2016; WAISCZIK, 2020): vibrações de estiramento de grupos C-H dos anéis aromáticos em $3041,16\text{ cm}^{-1}$; C-H alifático dos grupos metil e metileno em $2968,94$, $2896,32$ e $2864,24\text{ cm}^{-1}$; banda de grande intensidade em $2443,43\text{ cm}^{-1}$ referente à amina. A banda $2225,01\text{ cm}^{-1}$ caracteriza as vibrações de estiramento do grupamento $\text{C}\equiv\text{C}$, enquanto o grupo t-butila produz bandas de deformação axial em $1414,81$ e $1362,54\text{ cm}^{-1}$. As deformações axiais de $\text{C}=\text{C}$ alifáticos e aromáticos estão presentes em $1634,54$ e $1516,02\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Por fim, o espectro apresentou banda de estiramento C-N $1133,85\text{ cm}^{-1}$ e do grupo olefina trans-substituída em $958,63\text{ cm}^{-1}$.



O espectro de infravermelho relacionado à LAP é mostrado na Figura 17. Pode-se observar bandas característica do argilomineral em $3641,78$ e $3689,89\text{ cm}^{-1}$ referentes, respectivamente, às vibrações de estiramento das ligações dos

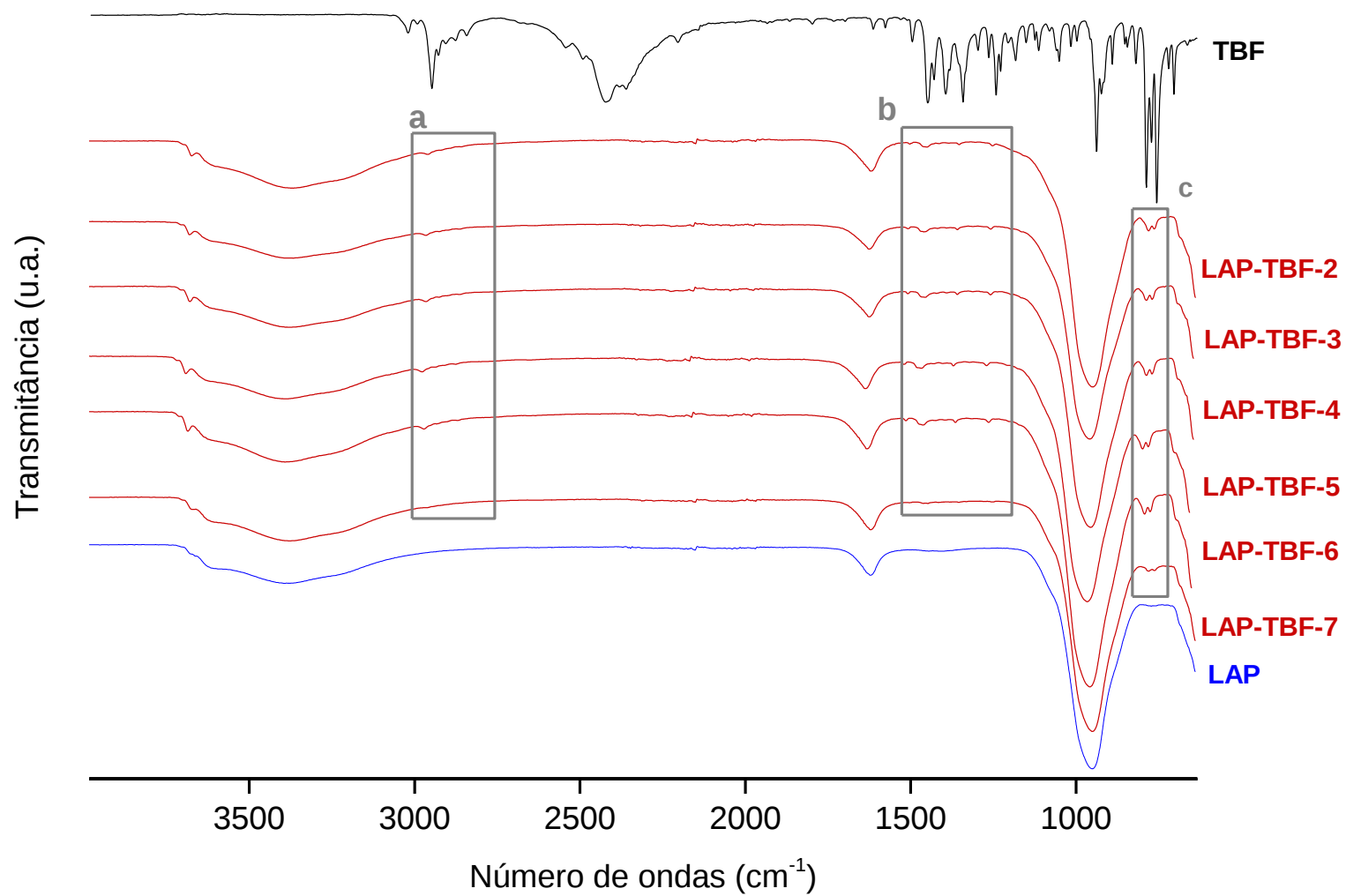
grupamentos Si-OH e Mg-OH; bem como uma banda intensa em $962,99\text{ cm}^{-1}$, a qual é atribuída à vibração de alongamento das ligações aos grupos Si-O e Si-O-Si (JUNG et al., 2008; MAHDAVINIA et al., 2017; MITTAL; AL ALILI; ALHASSAN, 2020). Ainda, a banda larga em $3404,01$ e $1631,18\text{ cm}^{-1}$ podem estar associados a grupos hidroxilas de moléculas de água adsorvida na superfície do argilomineral, dada sua grande higroscopia (CAI et al., 2016; ROOZBAHANI; KHARAZIHA; EMADI, 2017; CAO et al., 2018; MITTAL; AL ALILI; ALHASSAN, 2020).



Fonte: Autoria própria.

Quanto aos híbridos, os espectros de LAP-TBF preparados em diferentes pH estão expressos na Figura 18. Verifica-se a conservação das bandas características da LAP em todos os espectros. Observa-se, também, bandas típicas do espectro da TBF em baixa intensidade no FTIR dos híbridos: em **(a)**, há a presença de bandas do grupo C-H alifático ($2962,77$, $2898,12$ e $2869,42\text{ cm}^{-1}$).

Figura 18 – FTIR dos híbridos LAP-TBF.



Em **b**, verifica-se bandas em $1514,41\text{ cm}^{-1}$ atribuída às ligações C=C do anel aromático, e em $1363,06\text{ cm}^{-1}$ associada ao grupamento t-butila da TBF. Em adição, observa-se a presença das bandas $1463,52$ e $1268,46\text{ cm}^{-1}$ (**b**), bem como $767,43$ e $788,30\text{ cm}^{-1}$ (**c**) nos híbridos, as quais comungam com o espectro da TBF. A presença de bandas da TBF nos espectros de LAP-TBF sugere que o fármaco foi intercalado no argilomineral, mantendo suas funcionalidades (JUNG et al., 2008; MENG; ZHOU; SHEN, 2013; ROOZBAHANI; KHARAZIHA; EMADI, 2017). Além disso, no espectro do LAP-TBF-7, as bandas referentes à TBF se apresentam ainda menos intensa que os demais, o que pode estar associado à baixa quantidade de fármaco adsorvido pela LAP nesse pH, como discutido anteriormente (seção 5.1).

5.5 Solubilidade

A solubilidade de equilíbrio de um fármaco pode ser definida como a quantidade máxima que esse se dissolve em um determinado solvente, sob condições específicas de temperatura, pH e pressão (BABU; AREEFULLA; MALLIKARJUN, 2010; JATWANI et al., 2012). Tal propriedade pode ser expressa em partes, porcentagem, quantidade de matéria, molalidade e fração de volume e, segundo a Anvisa (BRASIL, 2011), deve ser determinada na faixa de pH entre 1,2 a 6,8, sendo fundamental para o desenvolvimento do ensaio de dissolução. No presente trabalho, portanto, a solubilidade da TBF foi avaliada em solução tampão HCl 1,2 e tampão fosfato 6,8, seguindo as orientações da agência regulatória, e os resultados são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4 – Solubilidade da TBF nos tampões HCl pH 1,2 e fosfato pH 6,8.

Amostras	Solubilidade ($\mu\text{g/mL}$)	
	pH	
	1,2	6,8
1	1219	4,28
2	1122	3,98
3	1221	4,56
Média $\pm$ DP	1188 ± 57	4.27 ± 0.29

Fonte: Autoria própria.

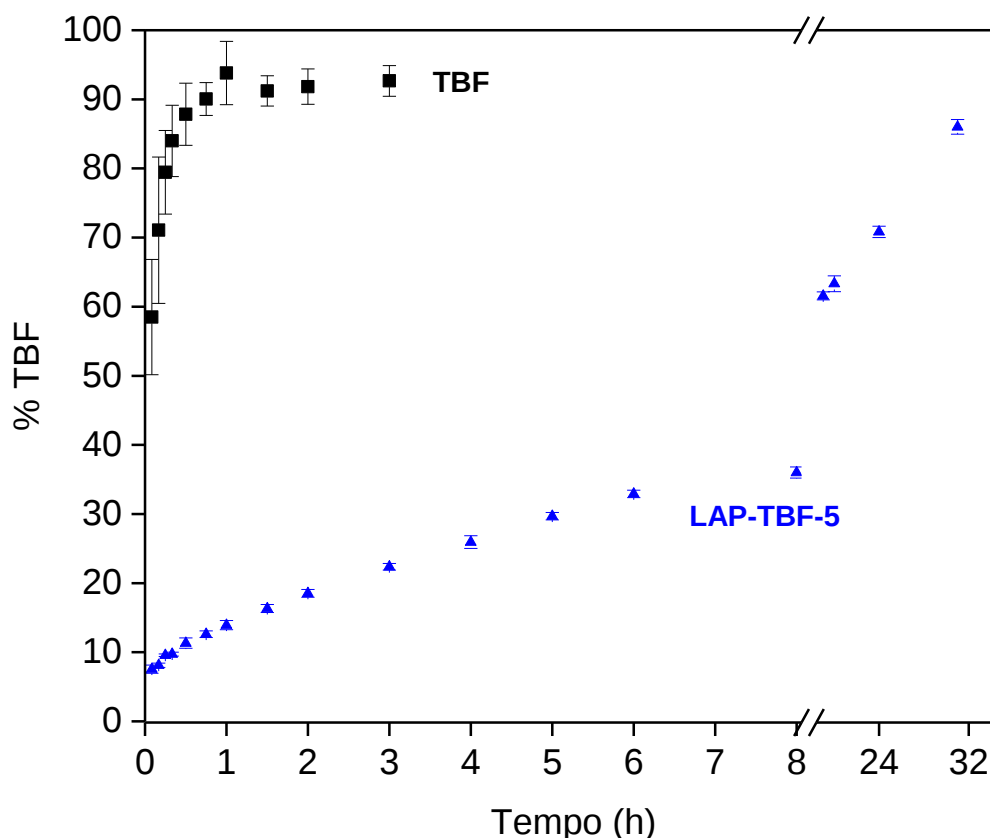
Pode-se observar na Tabela 4 que a solubilidade da TBF é fortemente dependente do pH, dado que em tampão HCl 1,2 ela atingiu valores de 1188 µg/mL e em tampão fosfato 6,8 mostrou-se bastante reduzida, alcançando apenas 4,27 µg/mL (queda em torno de 280 vezes no valor da concentração). Essa variação da solubilidade em função do pH pode ser explicada pelo fato de a TBF ser uma base fraca que, em meio ácido tem sua porção amina da cadeia lateral protonada e, portanto, encontra-se solúvel; enquanto que em pH básico a molécula se apresenta em sua forma molecular, cujas ionização e solubilidade são reduzidas (UZQUEDA et al., 2010; VAGHASIYA et al., 2013; ABDELSAMIE et al., 2016).

A influência do pH na solubilidade da TBF também foi verificada por Uzqueda e colaboradores (2010), quando determinaram o pKa do fármaco, de modo que, aumentando o pH de 1,2 a 12, observou-se uma redução expressiva em sua solubilidade. Tal comportamento também foi observado no presente estudo como discutido anteriormente e, portanto, os resultados obtidos estão em concordância com os dados da literatura para a solubilidade da TBF.

5.6 Perfil de dissolução

Para assegurar a condição *sink* e considerando a sensibilidade do método espectrofotométrico, o perfil de dissolução da TBF foi avaliado utilizando o tampão HCl pH 1,2, no qual o fármaco apresentou maior solubilidade. Os resultados desse ensaio estão expressos graficamente na Figura 19 que mostra o percentual de fármaco dissolvido em função do tempo da TBF pura e da LAP-TBF-5 (elegido para esse ensaio devido à maior quantidade de TBF adsorvida pela LAP nas condições estudadas).

Figura 19 – Perfil de dissolução do fármaco puro (TBF) e intercalado no argilomineral (LAP-TBF-5).



Fonte: Autoria própria.

Pode-se observar na figura 19 uma diferença no perfil de dissolução da TBF pura e o híbrido LAP-TBF-5. O primeiro apresenta um perfil de dissolução imediata, com percentual do fármaco dissolvido $>90\%$ ($90,06 \pm 2,37\%$) já nos primeiros 45 minutos; enquanto o segundo exibe um perfil de liberação controlada da TBF do sistema, de modo que o percentual dissolvido só atinge valores $>90\%$ próximo da 31ª hora ($94,62 \pm 1,16\%$). Tal resultado pode ser indicativo de uma forte interação do fármaco com a matriz do argilomineral. Isso porque, em pH ácido, a LAP fica suscetível a processos de lixiviação – dissolução dos cátions octaédricos e tetraédricos (VAN ROMPAEY et al., 2002) – o que pode facilitar a dessorção de fármacos de sua estrutura e assim promover uma liberação acelerada da molécula nesse meio, como observado em trabalhos com metformina (REBITSKI et al., 2020) e doxorrubicina (GONÇALVES et al., 2014). Mesmo nessas condições, o perfil de dissolução da TBF do sistema se mostrou controlado.

Um sistema de liberação controlada é uma estratégia muito estudada para aprimorar a farmacoterapia de medicamentos e, assim, aumentar a adesão do paciente. Problemas envolvendo índice terapêutico estreito, biodisponibilidade

variável, meia-vida plasmática reduzida, estabilidade físico-química e efeitos colaterais podem ser contornados por tal tecnologia (PARK et al., 2016; VASVÁRI et al., 2018). Particularmente, as limitações da TBF quanto à solubilidade, segurança, permeação e o perfil de dissolução têm sido alvo de estudos da tecnologia farmacêutica (UZQUEDA et al., 2010; VEJNOVIC; HUONDER; BETZ, 2010; UZQUEDA et al., 2011; DEBNATH; KUMAR; SATYANARAYANA, 2013; CELLET et al., 2015; GABA et al., 2015; PASKIABI et al., 2017; KONDOROS et al., 2020). Nesse sentido, o presente estudo apresenta uma nova proposta de *drug delivery* para a TBF obtido a baixos custo e impacto ambiental, que poderá ser utilizado para contornar alguma de suas limitações, como a alta incidência de efeitos adversos na farmacoterapia das onicomicoses. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

5.6.1 Cinética de dissolução

Os dados experimentais do perfil de dissolução da TBF foram aplicados a modelos matemáticos de dissolução, calculados pelo suplemento DDSolver do *software* Microsoft Excel® 2007. O ajuste matemático aos modelos estão expressos na Tabela 5.

Conforme o coeficiente de determinação (R^2_{ajustado}), pode-se verificar discrepâncias quanto ao ajuste à cinética de dissolução entre a TBF pura e o híbrido LAP-TBF-5, o que já era esperado dada as diferenças observadas em seus perfis na Figura 19. Enquanto a TBF pura apresentou ajuste matemático mais próximo ao modelo Weibull ($R^2_{\text{ajustado}} = 0,9147$), o perfil de dissolução do sistema se aplicou à cinética de Peppas-Sahlin ($R^2_{\text{ajustado}} = 0,9937$). O modelo Weibull é apenas empírico e descritivo, ao passo que seus parâmetros não permitem a obtenção de inferências sobre as propriedades da cinética de dissolução do fármaco e, conseqüentemente, não permitem uma correlação *in vitro/in vivo* (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; ADAMS et al., 2002; KOESTER, et al., 2004; BRUSCHI, 2015).

Tabela 5 - Modelos cinéticos de dissolução da TBF pura e LAP-TBF-5.

Modelos matemáticos	R^2_{ajustado}	
	LAP-TBF-5	TBF
Higushi	0.9888	-5.7880
Ordem zero	0.8109	-18.1574
Primeira ordem	0.9342	-3.2987
Korsmeyer-Peppas	0.9488	0.7004
Hixson-Crowell	0.9095	-6.0481
Hopfenberg	0.9039	-6.7402
Baker-Lonsdale	0.9246	-6.7726
Gompertz	0.8273	0.9054
Peppas-Sahlin	0.9937	0.4730
Weibull	0.9077	0.9147

Fonte: Autoria própria.

Conforme o coeficiente de determinação (R^2_{ajustado}), pode-se verificar discrepâncias quanto ao ajuste à cinética de dissolução entre a TBF pura e o híbrido LAP-TBF-5, o que já era esperado dada as diferenças observadas em seus perfis na Figura 19. Enquanto a TBF pura apresentou ajuste matemático mais próximo ao modelo Weibull ($R^2_{\text{ajustado}}=0,9147$), o perfil de dissolução do sistema se aplicou à cinética de Peppas-Sahlin ($R^2_{\text{ajustado}}=0,9937$). O modelo Weibull é apenas empírico e descritivo, ao passo que seus parâmetros não permitem a obtenção de inferências sobre as propriedades da cinética de dissolução do fármaco e, conseqüentemente, não permitem uma correlação *in vitro/in vivo* (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; ADAMS et al., 2002; KOESTER, et al., 2004; BRUSCHI, 2015).

Em relação ao modelo Peppas-Sahlin, ao qual se aplicou o perfil de dissolução LAP-TBF-5, ele descreve a influência da difusão e da relaxação da matriz farmacêutica na liberação do fármaco, por meio das constantes k'_1 (coeficiente de contribuição de Fick) e k'_2 (coeficiente de contribuição de relaxamento). Conforme os valores calculados pelo DDSolver de k'_1 (2.10) e k'_2 (0.03) a liberação da TBF do sistema segue a difusão Fickiana ($k'_1 > k'_2$), isto é, o fluxo de partículas do interior da matriz para o meio constitui o processo controlador da dissolução, em detrimento da erosão/relaxação da matriz (PEPPAS, SAHLIN, 1989; BRUSCHI, 2015).

6 CONCLUSÕES

De acordo com o presente estudo realizado com a laponita e a terbinafina, pode-se chegar as seguintes conclusões:

- A interação LAP-TBF depende do pH, de modo que a maior quantidade de fármaco adsorvida ocorreu no pH 5, enquanto as menores, em pH 2 e 7 nas condições avaliadas;
- O estudo de isoterma revelou que as condições de equilíbrio de adsorção da TBF na LAP obedecem ao modelo de Langmuir, o que sugere a formação de monocamada do fármaco no argilomineral;
- O processo de adsorção seguiu duas etapas, uma rápida (até 60 min) e uma lenta (180 a 720 min), e ambas apresentaram ajuste para o modelo cinético de pseudo-segunda ordem;
- O valor máximo de adsorção da TBF na LAP (144.97 mg.g^{-1}) foi obtido em pH 5, com uma proporção entre TBF:LAP de 1:2,5 (massa:massa), após 720 min de agitação a 160 rpm;
- Os padrões de DRX mostraram a intercalação da TBF na região interlamelar da LAP, com aumento do espaçamento basal de $12,64 \text{ \AA}$ para $16,89 \text{ \AA}$ (LAP-TBF-5), assim como os espectros de FTIR, confirmaram tais aspectos;
- A solubilidade da TBF é dependente de pH, com uma queda em torno de 280 vezes na concentração de equilíbrio do meio ácido ($1188 \text{ \mu g/mL}$, em tampão HCl 1,2) para o básico ($4,27 \text{ \mu g/mL}$, em tampão fosfato 6,8);
- A liberação da TBF do sistema LAP-TBF-5 em tampão HCl pH 1,2 ocorreu de forma controlada, com percentual $>90\%$ do fármaco dissolvido apenas na 31^a hora ($94,62 \pm 1,16\%$);
- O perfil de dissolução do híbrido LAP-TBF-5 obedeceu à cinética de Peppas-Sahlin, com prevalência de difusão Fickiana.

REFERÊNCIAS

- ABDELSAMIE, S. M. et al. Terbinafine hydrochloride nanovesicular gel: In vitro characterization, ex vivo permeation and clinical investigation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, p. 91-100, 2016.
- ABDUL MANAP, N. R. et al. Adsorption isotherm and kinetic study of gas-solid system of formaldehyde on oil palm mesocarp bio-char: Pyrolysis effect. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 6, n. 1, p. 970–983, 2018.
- ABEL, M. K.; MURASE, J. E. Oral and topical terbinafine for fungal infections in pregnancy. **JAMA dermatology**, v. 156, n. 4, p. 371-372, 2020.
- ADAMS, E. et al. Non-linear mixed effects models for the evaluation of dissolution profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 240, n. 1-2, p. 37–53, 2002.
- ADDITIVES, B. Y. K. Instruments. **Laponite Performance Additives**, Technical Information B-RI 21. 2014.
- ADELODUN, A. A. et al. Isotherm, thermodynamic and kinetic studies of selective CO₂ adsorption on chemically modified carbon surfaces. **Aerosol and Air Quality Research**, v. 16, n. 12, p. 3312-3329, 2016.
- AGUZZI, C. et al. Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1-3, p. 22-36, 2007.
- AHARONI, C.; UNGARISH, M. Kinetics of activated chemisorption. Part 2. Theoretical models. **Journal of the Chemical Society**, v. 73, p. 456-464, 1977.
- ALBERTI, I. et al. *In vivo* assessment of enhanced topical delivery of terbinafine to human stratum corneum. **Journal of Controlled Release**, v. 71, p. 319–327, 2001.
- ALI, R.; HULYA, K. Adsorption of Pb (II) ions from aqueous solution by native and activated bentonite: Kinetic, equilibrium and thermodynamic study. **Journal of Hazardous Materials**, v. 179, n. 1-3, p. 332- 339, 2010.
- ANGELO, T. et al. Chemical and physical strategies in onychomycosis topical treatment: A review. **Medical mycology**, v. 55, n. 5, p. 461-475, 2017.
- ANGIOLELLA, L. et al. Targeting *Malassezia* species for novel synthetic and natural antidandruff agents. **Current medicinal chemistry**, v. 24, n. 22, p. 2392-2412, 2017.
- ANVISA. **GUIA nº 14** – Dissolução aplicável a medicamentos genéricos, novos e similares. 8 de fevereiro de 2018.
- ASSADAMONGKOL, R. et al. Prevalence, risk factors, and type of organism in fungal foot infection and toenail onychomycosis in Thai diabetic patients. **J. Med. Assoc. Thai**, v. 99, n. 6, p. 659-664, 2016.

ASZ-SIGALL, D.; TOSTI, A.; ARENAS, R. Tinea unguium: diagnosis and treatment in practice. **Mycopathologia**, v. 182, n. 1-2, p. 95-100, 2017.

AYAWEI, N.; EBELEGI, A. N.; WANKASI, D. Modelling and Interpretation of Adsorption Isotherms. **Journal of Chemistry**, v. 2017, 2017.

BABU, V. R.; AREEFULLA, S. H.; MALLIKARJUN, V. Solubility and dissolution enhancement: an overview. **Journal of Pharmacy Research**, v. 3, n. 1, p. 141-145, 2010.

BALFOUR, J. A.; FAULDS, D. Terbinafine. A Review of its pharmacodynamic; pharmacokinetic properties, therapeutic potential in superficial mycoses. **Drugs**, v. 43, n. 2, p. 259–284, 1992.

BANNACH, G. et al. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agents. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 102, n. 1, p. 163-170, 2010.

BARNETTE, D. A. et al. Lamisil (terbinafine) toxicity: determining pathways to bioactivation through computational and experimental approaches. **Biochemical pharmacology**, v. 156, p. 10-21, 2018.

BATINA, P. N. et al. Efeitos da adição de montmorilonita sódica na dieta sobre o perfil bioquímico de frangos de corte intoxicados com aflatoxina. **Ciência Rural**, v. 35, p. 826-831, 2005.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº37, de 3 de agosto de 2011.** “Dispõe sobre o guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.” Diário Oficial da União, Brasília, 2 de agosto de 2011.

BECHER, T. B. et al. Soft nanohydrogels based on laponite nanodiscs: a versatile drug delivery platform for theranostics and drug cocktails. **ACS applied materials & interfaces**, v. 10, n. 26, p. 21891-21900, 2018.

BECHER, T. B. et al. The structure–property relationship in LAPONITE® materials: from Wigner glasses to strong self-healing hydrogels formed by non-covalent interactions. **Soft matter**, v. 15, n. 6, p. 1278-1289, 2019.

BHATIA, A. et al. Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treatment of dermatophytic infection of skin—a prospective, randomized comparative study. **Indian journal of pharmacology**, v. 51, n. 2, p. 116, 2019.

BODMAN, M. A.; KRISHNAMURTHY, K. Onychomycosis. **StatPearls [Internet]**, 2020.

BOMBACE, F. et al. Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question. **Mycoses**, v. 59, n. 9, p. 558-565, 2016.

BORBA, C. E. et al. Estudo da cinética e do equilíbrio de adsorção dos corantes azul turquesa QG e amarelo reativo 3R em carvão ativado. **Engevista**, v. 14, n. 2, 2012.

BORREGO-SÁNCHEZ, A. et al. Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite. **Applied Clay Science**, v. 160, p. 173-179, 2018.

BOYER, C. et al. Laponite nanoparticle-associated silated hydroxypropylmethyl cellulose as an injectable reinforced interpenetrating network hydrogel for cartilage tissue engineering. **Acta biomaterialia**, v. 65, p. 112-122, 2018.

BRITISH PHARMACOPOEIA, **The Department of Health**. London, 2009.

BRUSCHI, M. L. Mathematical models of drug release. **Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems**, p. 63-86, 2015.

BURITI, B. M. A. B. et al. Characterization of clays from the State of Paraíba, Brazil for aesthetic and medicinal use. **Cerâmica**, v. 65, n. 373, p. 78-84, 2019.

BURTEA, C. et al. Contrast agents: magnetic resonance. In: **Molecular imaging I**, p. 135-165, 2008.

CAMBUIM, I. I. F. N. et al. Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, p. 40-42, 2011.

CAO, X. et al. Use of laponite as adsorbents for Ni (II) removal from aqueous solution. **Environmental Progress & Sustainable Energy**, v. 37, n. 3, p. 942-950, 2018.

CARRETERO, M. I.; POZO, M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry: Part I. Excipients and medical applications. **Applied Clay Science**, v. 46, n. 1, p. 73-80, 2009.

CARRETERO, M. I.; POZO, M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. **Applied Clay Science**, v. 47, n. 3-4, p. 171-181, 2010.

CATALDO, S. et al. Enhancement of adsorption ability of calcium alginate gel beads towards Pd (II) ion. A kinetic and equilibrium study on hybrid Laponite and Montmorillonite–alginate gel beads. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 162-170, 2015.

CELLET, T. S. P. et al. Hydroxyapatite nanowhiskers embedded in chondroitin sulfate microspheres as colon targeted drug delivery systems. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 3, n. 33, p. 6837-6846, 2015.

CHEN, P. et al. A transparent Laponite polymer nanocomposite hydrogel synthesis via in-situ copolymerization of two ionic monomers. **Applied Clay Science**, n. 72, p. 196-200, 2013.

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

CHORILLI, M. et al. Estudos de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genéricos e similares contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

CHRISTENSON, J. K. et al. Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 87, 2018.

CHRISTIDIS, G. E. (Ed.). **Advances in the characterization of industrial minerals**. The Mineralogical Society of Great Britain and Ireland, London, 2011.

CINTRA, C. C. F. et al. **Isoterma de adsorção de Langmuir com estruturas de erros autorregressivos regulares e irregulares**. 2016. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Estatística Aplicada e Biometria) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2016.

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

COONEY, D. O. Adsorption design for wastewater treatment, CRC Pres. **INC., Boca Raton, Florida, USA**, 1999.

DA SILVA, José Eduardo et al. Estudo de cinética e equilíbrio de adsorção empregando a casca do coco modificada quimicamente para a remoção de Pb (II) de banho sintético. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, 2018.

DARKES, M. J. M.; SCOTT, L. J.; GOA, K. L. Terbinafine. **American journal of clinical dermatology**, v. 4, n. 1, p. 39-65, 2003.

DAS, S. S. et al. Laponite-based nanomaterials for biomedical applications: a review. **Current pharmaceutical design**, v. 25, n. 4, p. 424-443, 2019.

DASH, S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Pol Pharm**, v. 67, n. 3, p. 217-223, 2010.

DAWSON, J. I.; OREFFO, R. O. C. Clay: new opportunities for tissue regeneration and biomaterial design. **Advanced Materials**, v. 25, n. 30, p. 4069-4086, 2013.

DE OLIVEIRA, F. F. et al. Reactive adsorption of parabens on synthesized micro-and mesoporous silica from coal fly ash: pH effect on the modification process. **ACS omega**, v. 5, n. 7, p. 3346-3357, 2020.

DE SOUSA, R. R. M. et al. Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de tiabendazol utilizando sílica modificada com 2-mercaptobenzimidazol. **DESAFIOS-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial, p. 270-276, 2020.

DEBNATH, S.; KUMAR, G. V.; SATYANARAYANA, S. V. Preparation and evaluation of solid dispersion of terbinafine hydrochloride. **Asian Journal of Pharmacy and Technology**, v. 3, n. 1, p. 9-15, 2013.

DELLE-SITE, A. Factors affecting sorption of organic compounds in natural sorbent/water systems and sorption coefficients for selected pollutants. A review. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, v. 30, n. 1, p. 187- 439, 2001.

DIAZ, D. E. et al. Aflatoxin binders II: Reduction of aflatoxin M1 in milk by sequestering agents of cows consuming aflatoxin in feed. **Mycopathologia**, v. 157, n. 2, p. 233-241, 2004.

DOS SANTOS, S. S. et al. Adsorção de fenol e benzeno em montmorilonita modificada com brometo de hexadeciltrimetilamônio. **Cerâmica**, v. 60, p. 575-579, 2014.

DOS SANTOS, B. A. **Compósito de zeólita A magnética sintetizada a partir das cinzas volantes do carvão para adsorção de poluentes metálicos**. 2019. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

DUARTE-NETO, J. F. et al. Processos de adsorção de corantes em argilas esmectíticas: uma revisão. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 9, n. 1, p. 51-59, 2014.

DÜRRBECK, A.; NENOFF, P. Terbinafin. **Der Hautarzt**, v. 67, n. 9, p. 718-723, 2016.

EMMANUEL, S. **Predictive in vitro dissolution tools: Application during formulation development**. 2010. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, University Clermont-Ferrand, França, 2010.

ELOVICH, S. Y.; LARINOV, O. G. Theory of adsorption from Solutions of non Electrolytes in Solid (I) Equation adsorption from Solutions and the analysis of its simplest form, (II) verification of the equation of adsorption isotherm from solutions. **Otdelenie Khimicheskikh Nauk**, v. 2, p. 209-216, 1962.

FEBRIANTO, J. et al. Equilibrium and kinetic studies in adsorption of heavy metals using biosorbent: A summary of recent studies. **Journal of Hazardous Materials**, v. 162, n. 2-3, p. 616-645, 2009.

FELBECK, T. et al. Red emissive nanoclay hybrids in transparent aqueous dispersion—towards optical applications in biophotonics. **Journal of Luminescence**, v. 169, p. 728-732, 2016.

FIGUEROA, R. A.; LEONARD, A.; MACKAY, A. A. Modeling tetracycline antibiotic sorption to clays. **Environmental science & technology**, v. 38, n. 2, p. 476-483, 2004.

FINCH, J. J.; WARSHAW, E. M. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. **Dermatologic therapy**, v. 20, n. 1, p. 31-46, 2007.

FOO, K.; HAMEED, B. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. **Chemical Engineering Journal**, v. 156, n. 1, p. 2-10, 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System**. Rockville: FDA, 2015.

FRAILE, J. M. et al. Laponite as carrier for controlled in vitro delivery of dexamethasone in vitreous humor models. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 108, p. 83-90, 2016.

FRANÇA, A. M. M. **Adsorção e pré-concentração dos íons Cu^{2+} , Ni^{2+} e Zn^{2+} em soluções aquosas usando como adsorvente zeólita 4A**. 2016. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

FREIRE, P. **Pedagogia da indignação: cartas pedagógicas e outros escritos**. 1. ed. UNESP, 2000.

FREUNDLICH, H. M. F. et al. Over the adsorption in solution. **J. Phys. chem**, v. 57, n. 385471, p. 1100-1107, 1906.

DUARTE-NETO, J. F. et al. Processos de adsorção de corantes em argilas esmectíticas: uma revisão. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 9, n. 1, p. 51-59, 2014.

GABA, B. et al. Nanostructured lipid carrier system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, v. 53, n. 2, p. 147-159, 2015.

GAHARWAR, A. K. et al. Photocrosslinked nanocomposite hydrogels from PEG and silica nanospheres: structural, mechanical and cell adhesion characteristics. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 3, p. 1800-1807, 2013.

GHADIRI, M.; CHRZANOWSKI, W.; ROHANIZADEH, R. Antibiotic eluting clay mineral (Laponite®) for wound healing application: an in vitro study. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 25, n. 11, p. 2513-2526, 2014.

GHANNOUM, M. A.; RICE, L. B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. **Clinical microbiology reviews**, v. 12, n. 4, p. 501-517, 1999.

GHANNOUM, M. et al. Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. **International journal of dermatology**, v. 57, n. 2, p. 131-138, 2018.

GHELARDI, E. et al. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2825–2829, 2014.

GOLAFSHAN, N. et al. Nanohybrid hydrogels of laponite: PVA-Alginate as a potential wound healing material. **Carbohydrate polymers**, v. 176, p. 392-401, 2017.

GÓMEZ-MOYANO, E.; CRESPO-ERCHIGA, V. HIV infection manifesting as proximal white onychomycosis. **N Engl J Med**, v. 377, n. 18, p. e26, 2017.

GONÇALVES, M. et al. pH-sensitive Laponite®/doxorubicin/alginate nanohybrids with improved anticancer efficacy. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 300-307, 2014.

GONZALEZ-RUPEREZ, J.; DE MORLIUS, M. J.; CARAZO, A. M. Remission of localized cutaneous leishmaniasis in a HIV-positive patient using systemic terbinafine. **Dermatology**, v. 194, n. 1, p. 85-86, 1997.

GROVER, C.; KHURANA, A. Onychomycosis: newer insights in pathogenesis and diagnosis. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**, v. 78, n. 3, p. 263, 2012.

GRABOLLE, M.; STARKE, M.; RESCH-GENGER, U. Highly fluorescent dye–nanoclay hybrid materials made from different dye classes. **Langmuir**, v. 32, n. 14, p. 3506-3513, 2016.

GUO, R. et al. Multifunctional cross-linked polymer-Laponite nanocomposite binder for lithium-sulfur batteries. **Chemical Engineering Journal**, v. 388, p. 124316, 2020.

GUPTA, A. K.; SHEAR, N. H. Terbinafine: an update. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 37, p. 979–988, 1997.

GUPTA, A. K. et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. **International journal of dermatology**, v. 39, n. 10, p. 746-753, 2000.

GUPTA, A. K.; COOPER, Elizabeth A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. **Mycopathologia**, v. 166, n. 5, p. 353-367, 2008.

GUPTA, A. K.; VERSTEEG, S. G.; SHEAR, N. H. Confirmatory testing prior to initiating onychomycosis therapy is cost-effective. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 22, n. 2, p. 129-141, 2018.

GUPTA, A. K. et al. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 16, n. 12, p. 929-938, 2018.

HAMILTON, A. R. et al. Formulation and antibacterial profiles of clay–ciprofloxacin composites. **Applied clay science**, v. 87, p. 129-135, 2014.

HAMILTON, A. R. et al. Formulation and antibacterial properties of clay mineral-tetracycline and-doxycycline composites. **Applied Clay Science**, v. 179, p. 105148, 2019.

HE, Y. et al. Adsorption–desorption kinetics of surfactants at liquid surfaces. **Advances in colloid and interface science**, v. 222, p. 377-384, 2015.

HEGYESI, N.; VAD, R. T.; PUKÁNSZKY, B. Determination of the specific surface area of layered silicates by methylene blue adsorption: The role of structure, pH and layer charge. **Applied Clay Science**, v. 146, n. 1, p. 50-55, 2017.

HO, Y-S; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process biochemistry**, v. 34, n. 5, p. 451-465, 1999.

HOY, N. Y. et al. New concepts in median nail dystrophy, onychomycosis, and hand, foot, and mouth disease nail pathology. **International Scholarly Research Notices**, v. 2012, 2012.

INGLEZAKIS, V. J.; FYRILLAS, M. M.; PARK, J. Variable diffusivity homogeneous surface diffusion model and analysis of merits and fallacies of simplified adsorption kinetics equations. **Journal of hazardous materials**, v. 367, n. 5, p. 224-245, 2018.

JAIN, H. et al. Biopharmaceutical Classification System: A review. **Journal of Pharmaceutics and Cosmetology**, v. 1, p. 106-116, 2011.

JATWANI, S. et al. An overview on solubility enhancement techniques for poorly soluble drugs and solid dispersion as an eminent strategic approach. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 4, p. 942-956, 2012.

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

JIANG, T. et al. Doxorubicin Encapsulated in TPGS-Modified 2D-Nanodisks Overcomes Multidrug Resistance. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 11, p. 2470-2477, 2020.

JUNG, H. et al. Itraconazole–Laponite: Kinetics and mechanism of drug release. **Applied Clay Science**, v. 40, n. 1-4, p. 99-107, 2008.

JUNG, J. S.; KIM, S. H. Application of smectite for textile dyeing and fastness improvement. **RSC Advances**, v. 9, n. 63, p. 36631-36639, 2019.

KANAKAPURA, B.; PENMATSA, V. K. Analytical methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceuticals and biological materials. **Journal of pharmaceutical analysis**, v. 6, n. 3, p. 137-149, 2016.

KHATOON, N.; CHU, M. Q.; ZHOU, C. H. Nanoclay-based drug delivery systems and their therapeutic potentials. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 33, p. 7335-7351, 2020.

KOESTER, L. et al. Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to b-cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 1, p. 177-179, 2004.

KONDOROS, B. A. et al. Analytical Investigation of Cyclodextrin Complexation Using the Co-Grinding Technique in the Case of Terbinafine Hydrochloride. In: **Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings**, v. 78, n. 1, p. 19, 2020.

KOVACS, M. J. et al. Neutropenia and pancytopenia associated with oral terbinafine. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, n. 5, p. 806, 1994.

KUMINEK, G. et al. Single crystal structure, solid state characterization and dissolution rate of terbinafine hydrochloride. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 78, p. 105-111, 2013.

KUMINEK, G. **Aplicação de estratégias no estado sólido visando ao aumento da solubilidade dos fármacos: cloridrato de terbinafina, carvedilol e nevirapina**. 2014. Tese (Doutorado em Farmácia) - Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

LAGERGREN, S. et al. About the Theory of So-Called adsorption of Soluble Substances. **Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens**, v. 24, p. 1-39, 1898.

LANGMUIR, I. The Constitution And Fundamental Properties Of Solids And Liquids. PART I. SOLIDS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 38, n. 11, p. 2221-2295, 1916.

LASENNA, C. E.; TOSTI, A. Patient considerations in the management of toe onychomycosis—role of efinaconazole. **Patient preference and adherence**, v. 9, p. 887, 2015.

LEAL, P. V. B. **Estudo da influência da modificação da caulinita na adsorção de eteramina**. 2016. Tese (Doutorado em Agroquímica) - Programa de Pós Graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2016.

LEUNG, A. K. C. et al. Onychomycosis: an updated review. **Recent patents on inflammation & allergy drug discovery**, v. 14, n. 1, p. 32-45, 2020.

LEYDEN, J. Pharmacokinetics and pharmacology of Terbinafine and Itraconazole. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 38, n. 5 Part 3, p. S42-7, 1998.

LI, K. et al. Enhanced in vivo antitumor efficacy of doxorubicin encapsulated within laponite nanodisks. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 6, n. 15, p. 12328-12334, 2014.

LI, J. et al. LAPONITE® nanoplatform functionalized with histidine modified oligomeric hyaluronic acid as an effective vehicle for the anticancer drug methotrexate. **Journal Of Materials Chemistry B**, v. 6, n. 30, p. 5011-5020, 2018.

LIMA, A. C. A. et al. Modified coconut shell fibers: A green and economical sorbent for the removal of anions from aqueous solutions. **Chemical Engineering Journal, Fortaleza**, v. 185-186, n. 15, 274-284, 2012.

LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 4, p. 853-867, 2019a.

LIPNER, Shari R.; SCHER, Richard K. Onychomycosis: clinical overview and diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 4, p. 835-851, 2019b.

LÓPEZ-GALINDO, A.; VISERAS, C.; CEREZO, P. Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1-3, p. 51-63, 2007.

MACHADO, M. C. P. et al. Estudo do comportamento e caracterização de argilas bentoníticas após processo de liofilização. **Cerâmica**, v. 64, n. 370, p. 207-213, 2018.

MAHDAVINIA, G. R. et al. Novel carrageenan-based hydrogel nanocomposites containing laponite RD and their application to remove cationic dye. **Iranian Polymer Journal**, v. 21, n. 9, p. 609-619, 2012.

MAHDAVINIA, G. R. et al. Novel magnetic polyvinyl alcohol/laponite RD nanocomposite hydrogels for efficient removal of methylene blue. **Journal of environmental chemical engineering**, v. 5, n. 3, p. 2617-2630, 2017.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MANILO, M.; LEOVKA, N.; BARANY, S. Mechanism of Methylene Blue adsorption on hybrid laponite-multi-walled carbon nanotube particles. **Journal of Environmental Sciences**, v. 42, p. 134-141, 2016.

MARTIN, R. T. et al. Definition of clay and clay mineral: joint report of the AIPEA and CMS Nomenclature Committees. **Clay Minerals**, v. 30, n. 3, p. 257-259, 1995.

MARQUES, M. R. C.; VIEIRA, F. P.; BARRO, S. A. C. S. Ensaios de dissolução e comparação de perfis de dissolução. **A Regulação de Medicamentos no Brasil**, p. 237-272, 2013.

MASSARO, M. et al. The use of some clay minerals as natural resources for drug carrier applications. **Journal of functional biomaterials**, v. 9, n. 4, p. 58, 2018.

MATOS, R. F. **Atividade antifúngica da nimesulida isolada ou em associação com a terbinafina contra fungos dermatófitos e seu provável mecanismo de ação in vitro**. 2015. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2015.

MCCLELLAN, K. J.; WISEMAN, L.; MARKHAM, A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. **Drugs**, v. 58, n. 1; p. 179–202, 1999.

MCKAY, Gordon. **Use of Adsorbents for the Removal of Pollutants from Wastewater**. CRC press, 1995.

MELO, D. Q. et al. Adsorption Equilibria of Cu²⁺, Zn²⁺, and Cd²⁺ on EDTA-Functionalized Silica Spheres. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 58, n. 3, p. 798-806, 2013.

MELO, R. A. C. et al. Growth of tomato seedlings in substrates containing a nanocomposite hydrogel with calcium montmorillonite (NC-MMt). **Horticultura Brasileira**, v. 37, p. 199-203, 2019.

MENG, N.; ZHOU, N. L.; SHEN, J. Terbinafine hydrochloride intercalated in montmorillonite: synthesis and characterization. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, n. 2, p. 671-680, 2013.

MITTAL, H.; AL ALILI, A.; ALHASSAN, S. M. Solid polymer desiccants based on poly (acrylic acid-co-acrylamide) and Laponite RD: Adsorption isotherm and kinetics studies. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 599, p. 124813, 2020.

MONOD, M.; MÉHUL, B. Recent findings in onychomycosis and their application for appropriate treatment. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, p. 20, 2019.

MORAES, J. D. D. et al. Clay minerals: Properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes—A review. **International journal of pharmaceutics**, v. 534, n. 1-2, p. 213-219, 2017.

MORAES, J. D. D. **Desenvolvimento e estudos in vitro da permeação cutânea e da viabilidade celular de formulações para aplicação tópica contendo Ascorbil glicosídeo (AA2G) associado à argilas minerais caulinitas e esmectita**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2019.

MOUSA, M. et al. Clay nanoparticles for regenerative medicine and biomaterial design: a review of clay bioactivity. **Biomaterials**, v. 159, p. 204-214, 2018.

MUKHERJEE, P. K. et al. Surveillance of Dermatophytosis in Northeast of Iran (Mashhad) and Review of Published Studies. **Mycopathologia**, v. 176, p. 247–253, 2013.

NASCIMENTO, R. F. et al. **Adsorção: aspectos teóricos e aplicações ambientais**. 2. ed. Imprensa Universitária, 2020.

NCIBI, M. C. Applicability of some statistical tools to predict optimum adsorption isotherm after linear and non-linear regression analysis. **Journal of Hazardous Materials**, v. 153, n. 1-2, p. 207-212, 2008.

PAJAZITI, L.; VASILI, E. Treatment of onychomycosis—A clinical study. **Medical Archives**, v. 69, n. 3, p. 173, 2015.

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

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

PAROLO, M. E. et al. Antimicrobial properties of tetracycline and minocycline-montmorillonites. **Applied Clay Science**, v. 49, n. 3, p. 194-199, 2010.

PAROLO, M. E. et al. Adsorption and circular dichroism of tetracycline on sodium and calcium-montmorillonites. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 417, p. 57-64, 2013.

PARVEEN, S.; MISRA, R.; SAHOO, S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 8, n. 2, p. 147-166, 2012.

PASKIABI, F. A. et al. Terbinafine-loaded wound dressing for chronic superficial fungal infections. **Materials Science and Engineering: C**, v. 73, p. 130-136, 2017.

PAVLIDOU, S.; PAPASPYRIDES, C. D. A review on polymer-layered silicate nanocomposites. **Progress in polymer science**, v. 33, n. 12, p. 1119-1198, 2008.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International journal of pharmaceutics**, v. 57, n. 2, p. 169-172, 1989.

PEPPAS, N. A.; NARASIMHAN, B. Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 75-81, 2014.

PINHEIRO, M. H. T. et al. Especificação e quimissorção de Pb (II) em rejeito de caulim. **Química nova**, v. 36, p. 272-278, 2013.

RAFATI, L. et al. Modeling of adsorption kinetic and equilibrium isotherms of naproxen onto functionalized nano-clay composite adsorbent. **Journal of Molecular Liquids**, v. 224, part A, p. 832–841, 2016.

RAJAN, R.; VASUDEVAN, D. T. Effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transdermal gel of ketoconazole. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research**, v. 3, n. 2, p. 112–116, 2012.

REBITSKI, E. P. et al. Theoretical and experimental investigation on the intercalation of metformin into layered clay minerals. **Applied Clay Science**, v. 186, p. 105418, 2020.

ROCHA, O. R. S. et al. Avaliação do processo adsorptivo utilizando mesocarpo de coco verde para remoção do corante cinza reativo BF2R. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p. 1369-1374, 2012.

RODRIGUES, M. et al. Dermatophyte e host relationship of a murine model of experimental invasive dermatophytosis. **Microbes and Infections**, v. 14, p. 1144–1151, 2012.

ROGINSKY, S. Z.; ZELDOVICH, J. Die katalytische oxydation von kohlenmonoxyd auf mangandioxyd. **Acta Physicochimica USSR**, v. 1, p. 554, 1934.

ROOZBAHANI, M.; KHARAZIHA, M.; EMADI, R. pH sensitive dexamethasone encapsulated laponite nanoplatelets: Release mechanism and cytotoxicity. **International journal of pharmaceutics**, v. 518, n. 1-2, p. 312-319, 2017.

ROSEN, T. et al. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 14, n. 3, p. 223-233, 2015.

RUTHVEN, D. M. **Principles of adsorption and adsorption processes**. John Wiley & Sons, New York, 1984.

SAFARI, J.; ZARNEGAR, Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 18, n. 2, p. 85-99, 2014.

SAHOO, T. R.; PRELOT, B. Adsorption processes for the removal of contaminants from wastewater: the perspective role of nanomaterials and nanotechnology. **Nanomaterials for the Detection and Removal of Wastewater Pollutants**. Elsevier, 2020. p. 161-222.

SAKAI, M. R. et al. Terbinafine pharmacokinetics after single dose oral administration in the dog. **Veterinary Dermatology**, v. 22, n. 6, p. 528–534, 2011.

SAKURRA. **Onychomycosis**. Disponível em <<https://www.shutterstock.com/image-vector/fungal-nail-infection-onychomycosis-tinea-unguium-1105184636>> Acesso em: 03/01/2022.

SANI, H. A. et al. Nanocomposite of ZnO with montmorillonite for removal of lead and copper ions from aqueous solutions. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 109, p. 97-105, 2017.

SANJEEV, J.; SEHGAL, V. Terbinafine, a unique oral antifungal: current perceptions. **International journal of dermatology**, v. 39, n. 6, p. 412-423, 2000.

SANTOS, K. P. et al. Estudo da incorporação de argilas montmorilonitas em cimentos asfálticos de petróleo. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 20, p. 501-513, 2015.

SANTOS, L. S. S. et al. In situ synthesis of gold nanoparticles on mesoporous silica surfacefunctionalized with pyridinium ligands. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 22, n. 2, p. 1-14, 2020.

SARMA, G. K.; GUPTA, S. S; BHATTACHARYYA, K. G. Nanomaterials as versatile adsorbents for heavy metal ions in water: a review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 7, p. 6245-6278, 2019.

SAV, H. et al. The frequency, antifungal susceptibility and enzymatic profiles of *Candida* species in cases of onychomycosis infection. **Microbial pathogenesis**, v. 116, p. 257-262, 2018.

SCHER, R. K. Onychomycosis: a significant medical disorder. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 3 Pt 2, p. S2-S5, 1996.

SCHMITT, J. V. et al. Aspectos gerais de interações medicamentosas com antifúngicos sistêmicos em um estudo amostral retrospectivo. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 3, p. 482-5, 2013.

SHAO, W. et al. Preparação, caracterização e atividade antibacteriana de nanocompósitos de óxido de grafeno decorados com nanopartículas de prata. **Materiais e interfaces aplicados pela ACS**, v. 7, n. 12, p. 6966-6973, 2015.

SHIVAKUMAR, H. N. et al. Bilayered nail lacquer of terbinafine hydrochloride for treatment of onychomycosis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 10, p. 4267–4276, 2010.

SILVA, A. P. **Novas estratégias para o diagnóstico de onicomicose e tratamento por terapia fotodinâmica**. 2017. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

SILVA, R. D. **Encapsulação de Montmorilonita por meio da polimerização radicalar controlada via RAFT em emulsão para produção de filmes nanoestruturados com propriedades anisotrópicas**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade De São Paulo, Lorena, 2017.

SILVA, A. N. C. et al. Prospecção Tecnológica de compósito atapulgita-goma do chicha como carreador de fármacos. **Cadernos de Prospecção**, v. 10, n. 1, p. 37-46, 2017.

SILVA, A. L. et al. Avaliação de novos depósitos de argilas provenientes da região sul do Amapá visando aplicação na indústria cerâmica. **Cerâmica**, v. 64, n. 369, p. 69-78, jan./mar. 2018.

SILVA, S. L. **Elaboração e avaliação das propriedades de membranas a base de quitosana contendo agente antifúngico**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) – Centro de Ciências Físicas e Matemática, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

SILVA, D. T. C. et al. Tamoxifen/montmorillonite system–Effect of the experimental conditions. **Applied Clay Science**, v. 180, p. 105142, 2019.

SILVEIRA, M. C. A. et al. Potential use of mango gum (*Mangifera indica*) in pharmacological systems. **Periodico Tche Química (Online)**, v. 16, n. 33, p. 688-706, 2019.

SILVA, D. T. C. et al. Adsorption of tamoxifen on montmorillonite surface. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 297, p. 110012, 2020.

SINGH, A. et al. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. **Mycoses**, v. 61, n. 7, p. 477-484, 2018.

SOENEN, S. J. et al. (Intra) cellular stability of inorganic nanoparticles: effects on cytotoxicity, particle functionality, and biomedical applications. **Chemical reviews**, v. 115, n. 5, p. 2109-2135, 2015.

SOLEYMANI, M.; AKBARI, A.; MAHDAVINIA, G. R. Magnetic PVA/laponite RD hydrogel nanocomposites for adsorption of model protein BSA. **Polymer Bulletin**, v. 76, n. 5, p. 2321-2340, 2019.

SOLÍS-ARIAS, M. P.; GARCÍA-ROMERO, M. T. Onychomycosis in children. A review. **International journal of dermatology**, v. 56, n. 2, p. 123-130, 2017.

SOUSA NETO, V. O. et al. Use of coconut bagasse as alternative adsorbent for separation of copper (II) ions from aqueous solutions: isotherms, kinetics, and thermodynamic studies. **BioResources**, v. 6, n. 3, p. 3376-3395, 2011.

SOUSA NETO, V. O. **Modificação química da casca do coco bruto (*Cocos nucifera*) para a Remoção de Cu (II) e Efluente Sintético e Industrial: estudo de isoterma de adsorção, cinética e coluna de leito fixo**. 2012. Tese (Doutorado em Saneamento Ambiental) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

STANIFORD, M. C. et al. Photophysical efficiency-boost of aqueous aluminium phthalocyanine by hybrid formation with nano-clays. **Chemical Communications**, v. 51, n. 70, p. 13534-13537, 2015.

STORPIRTIS, S. et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, 2004.

STÜTZ, A. Allylamine derivatives – a new class of active substances in antifungal chemotherapy. **Angewandte Chemie**, v. 26, p. 320–328, 1987.

STÜTZ, A.; PETRANYI, G. Synthesis and antifungal activity of (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynil)-N-methyl-1-naphthalenemethanamide (SF 86-317); related allylamine derivatives with enhanced oral activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 1539–1543, 1984.

SU, D. et al. Enhancing the gelation and bioactivity of injectable silk fibroin hydrogel with laponite nanoplatelets. **ACS applied materials & interfaces**, v. 8, n. 15, p. 9619-9628, 2016.

SUN, B. et al. Study on montmorillonite–chlorhexidine acetate–terbinafine hydrochloride intercalation composites as drug release systems. **RSC advances**, v. 8, n. 38, p. 21369-21377, 2018.

SYAFIUDDIN, A. et al. Application of the kinetic and isotherm models for better understanding of the behaviors of silver nanoparticles adsorption onto different adsorbents. **Journal of Environmental Management**, v. 218, n. 20, p. 59–70, 2018.

SZABÓ, P. et al. In vitro and in silico investigation of electrospun terbinafine hydrochloride-loaded buccal nanofibrous sheets. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 131, p. 156-159, 2016.

TANRIVERDI, S. T.; ÖZER, Ö. Novel topical formulations of terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, p. 628–636, 2013.

TAWARI, S. L.; KOCH, D. L.; COHEN, C. Electrical double-layer effects on the Brownian diffusivity and aggregation rate of Laponite clay particles. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 240, n. 1, p. 54-66, 2001.

TEMKIN, M.I. The Kinetics of Some Industrial Heterogeneous Catalytic Reactions. **Advances in Catalysis**, v. 28, p. 173–291, 1979.

THOMAS, J. et al. Antifungal drug use for onychomycosis. **American journal of therapeutics**, v. 26, n. 3, p. e388-e396, 2019.

THOMMES, M. et al. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). **Pure and applied chemistry**, v. 87, n. 9-10, p. 1051-1069, 2015.

TOLEDO, B. I. et al. Bisphenol a removal from water by activated carbon, Effects of carbon characteristics and solution chemistry. **Environmental Science Technology**, v. 39, n. 16, p. 6246-6250, 2005.

TOMÁS, H.; ALVES, C. S.; RODRIGUES, J. Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications?. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 14, n. 7, p. 2407-2420, 2018.

TRINDADE, D. K. Q. S.; CAIRO, G. M.; DA SILVA, M. G. B. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE ONICOMICOSE: RELATO DE CASO. **Textura**, v. 10, n. 18, p. 68-74, 2017.

TUBIC-GROZDANIS, M.; BOLGER, M. B.; LANGGUTH, P. Application of gastrointestinal simulation for extensions for biowaivers of highly permeable compounds. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 1, p. 213–226, 2008.

UZQUEDA, M. et al. Physicochemical characterization of terbinafine-cyclodextrin complexes in solution and in the solid state. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 66, n. 3, p. 393-402, 2010.

UZQUEDA, M. et al. Interactions of terbinafine with β -cyclodextrin polymers: sorption and release studies. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 69, n. 3, p. 469-474, 2011.

WAISCZIK, C. H. R. **Desenvolvimento de membranas bioadesivas de k-carragenana e hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato visando a administração tópica de cloridrato de terbinafina**. 2020. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

WHEELER, Paul A. et al. Synthesis and characterization of covalently functionalized laponite clay. **Chemistry of materials**, v. 17, n. 11, p. 3012-3018, 2005.

WELSH, O.; VERA-CABRERA, L.; WELSH, E. Onychomycosis. **Clinics in dermatology**, v. 28, n. 2, p. 151-159, 2010.

WU, Y. et al. Functional LAPONITE Nanodisks Enable Targeted Anticancer Chemotherapy in Vivo. **Bioconjugate Chemistry**, v. 31, n. 10, p. 2404-2412, 2020.

VAGHASIYA, H.; KUMAR, A.; SAWANT, K. Development of terbinafine solid lipid nanoparticles as a topical delivery system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 2, p. 311-322, 2013.

VALLE, Glaucia Francesconi do et al. **Efetividade da Terbinafina na dosagem de 250 mg por dia no tratamento da esporotricose cutânea**. 2009. Dissertação (Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2009.

VAN ROMPAEY, Kurt et al. Dissolution characteristics of hectorite in inorganic acids. **Applied Clay Science**, v. 21, n. 5-6, p. 241-256, 2002.

VASVÁRI, G. et al. Matrix systems for oral drug delivery: formulations and drug release. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 27, p. 71-80, 2018.

VEJNOVIC, I.; HUONDER, C.; BETZ, G. Permeation studies of novel terbinafine formulations containing hydrophobins through human nails in vitro. **International journal of pharmaceutics**, v. 397, n. 1-2, p. 67-76, 2010.

VIDAL, C. B. et al. BTEX removal from aqueous solutions by HDTMA-modified Y zeolite. **Journal of Environmental Management**, v. 112, n. 15, p. 178-185, 2012.

VIDAL, C. B. et al. Experimental and theoretical approach to multicomponent adsorption of selected aromatics on hydrophobically modified zeolite. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 59, n. 2, p. 282-288, 2014.

VIDOCA, T. T. **Gênese de argilominerais em solos afetados por sais no entorno de lagoas salobras do Pantanal da Nhecolândia**. 2020. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Geografia Física) - Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

VISERAS, C. et al. Clay minerals in skin drug delivery. **Clays and Clay Minerals**, v. 67, n. 1, p. 59-71, 2019.

VLAHOVIC, T. C. Onychomycosis: evaluation, treatment options, managing recurrence, and patient outcomes. **Clinics in podiatric medicine and surgery**, v. 33, n. 3, p. 305-318, 2016.

XAVIER, J. R. et al. Bioactive nanoengineered hydrogels for bone tissue engineering: a growth-factor-free approach. **ACS nano**, v. 9, n. 3, p. 3109-3118, 2015.

YANG, J. H. et al. Drug–clay nanohybrids as sustained delivery systems. **Applied Clay Science**, v. 130, p. 20-32, sep. 2016.

ZEYNABAD, F. B.; SALEHI, R.; MAHKAM, M. Design of pH-responsive antimicrobial nanocomposite as dual drug delivery system for tumor therapy. **Applied Clay Science**, v. 141, p. 23-35, 2017.

ZHANG, A. Y.; CAMP, W. L.; ELEWSKI, B. E. Advances in topical and systemic antifungals. **Dermatologic clinics**, v. 25, n. 2, p. 165-183, 2007.

ZHANG, Y. et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **The AAPS journal**, v. 12, n. 3, p. 263-271, 2010.

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