



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES

**OBTENÇÃO DE NOVOS CARREADORES ARGILOMINERAIS PARA
SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**

RECIFE

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES

**OBTENÇÃO DE NOVOS CARREADORES ARGILOMINERAIS PARA
SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial de obtenção de título de Mestrado em Inovação Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. José Lamartine Soares-Sobrinho

Co-orientadora: Profa. Dr. Larissa Araújo Rolim

Recife

2014

Catálogo na fonte

Elaine Barroso

CRB 1728

Gonçalves, Maria Luiza Carneiro Moura

Obtenção de novos carreadores argilominerais para sistemas de liberação de fármacos / Maria Luiza Carneiro Moura Gonçalves- Recife: O Autor, 2014.

104 folhas: il., fig., tab.

Orientador: José Lamartine Soares-Sobrinho

Coorientadora: Larissa Araújo Rolim

Dissertação (mestrado) ã Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Inovação Terapêutica, 2014.

Inclui referências e anexos

- 1. Tecnologia farmacêutica 2. Argila 3. Testes de toxicidade I. Soares-Sobrinho, José Lamartine (orientador) II. Rolim, Larissa Araújo (coorientadora) III. Título**

615.19

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2017-224



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

Recife, 03 de setembro de 2014.

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 03 de setembro de 2014, cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Departamento de Ciências Farmacêuticas ã Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Ádley Antonini Neves de Lima (Departamento de Farmácia ã Universidade Federal do Rio Grande do Norte)

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Arnóbio Antônio da Silva Júnior
(Departamento de Farmácia ã Universidade Federal do Rio Grande do Norte)

Assinatura: _____

À Minha Mãe, Joana Dãrc Carneiro Moura, a minha irmã Priscila Letícia e ao Amor da
minha vida, Marconi Rego Barros Júnior,
que são a minha vida e a razão de minha existência.

AGRADECIMENTOS

À Deus, Primeiramente, por ter me dado forças e ter-me guiado durante a execução de parte do projeto, sendo minha rocha e meu refúgio.

Agradeço de todo coração, a minha mãe, Joana Döarc Carneiro Moura, por toda a lição de vida, por todo apoio nestes últimos meses.

Ao meu namorado, Marconi Rego Barros Júnior, pelo incentivo, paciência e amor em todos os momentos.

A minha irmã, Priscila Letícia, por todas as compreensões e paciência, e pelos bons momentos de humor aos quais fizestes ã me sorrir.

Ao professor Doutor José Lamartine Soares - Sobrinho, pela orientação, pelos bons e maus momentos que passamos juntos durante a execução desta pesquisa, todos eles serviram de grande aprendizado e descontração, para você dedico todo o meu esforço.

À minha querida co-orientadora, Professora Doutora Larissa Araújo Rolim, pela orientação, apoio, incentivo, carinho, inspiração e por despertar em mim o interesse pelo científico e pelo novo, para sempre minha ómãe científica.

Ao Professor Doutor Pedro José Rolim Neto, por todos os ensinamentos na minha vida acadêmica e por todo apoio técnico, por ter sido o meu primeiro ópai científico e sempre um grande mestre pra mim.

Ao professor Doutor Severino Júnior, por quem tenho grande admiração, muito obrigada pelos ensinamentos com os materiais lamelares, todo atenção, carinho, apoio técnico e paciência.

A Professora Doutora Mônica Felts de La Rocca Soares, por todo apoio técnico e emocional.

A professora Doutora Miracy Muniz por todo apoio e ensinamentos.

Ao Professor Doutor Edson Cavalcanti da Silva Filho, por todos os ensinamentos e apoio técnico.

À minha maravilhosa equipe de trabalho, Danilo Fontes, Magaly Lyra e Isabella Macêdo, David Severino (meu estagiário favorito, ao qual devo muito alívio nos momentos de tensão, te admiro e você vai longe garoto) e Victor Matheus que foram meus braços e minhas pernas, pelos momentos de aprendizado, por todo o apoio e descontração juntos, sem vocês esta pesquisa não teria andado. Amo muito Vocês.

Inesquecíveis momentos científicos e de descontração com a óFamília NCQMCô: Magaly Lyra, Amanda Quintas, Camila Bezerra, Suellen, Simone, Cybelly Marques, Jéssica Avelino, Marciana, Vanessa, Bruno, Diógenes, Maria Graziela, Camila, André, Luiz, Amanda. A todos vocês o meu muito obrigado e tenham certeza que nesta caminhada tem uma ómãozinhaô de todos vocês!

De grande valor a contribuição dada pelos colegas do laboratório do Departamento da Química Fundamental do Laboratório de Terras Raras, Alisson e em especial Leones, que sempre propiciaram um ótimo ambiente de trabalho e se puseram sempre prontos a ajudar.

Ao melhor e mais eficiente secretário do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Paulo Germano.

Ao LTM ã Laboratório de Tecnologia de Medicamentos por todo apoio e a todos que o compõem: Fabiana Lícia, Lariza, Tarcila, Salvana, Grazi, Talita Rosa, Leslie Raphael, Ricardo, Lidiane, Lourenço, Rosali, Caio e aos novos integrantes que de maneira indireta colaboraram.

A todos os professores da Pós-graduação em Inovação Terapêutica pelos ensinamentos, bem como toda família PPGIT, em especial a Breno Caldas, por todos os momentos de apoio e descontração.

A todos que compõem o Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos (LSPF) coordenado pela Professora Doutora Maria do Carmo (Nena), a quem devoto especial carinho e admiração, e um agradecimento especial a Jamerson por toda paciência, ensinamentos, apoio, amizade e carinho.

A FACEPE pelo estímulo financeiro.

Então, de maneira geral, a todos que de maneira direta ou indireta me auxiliaram na execução desta dissertação, meu sincero muito OBRIGADA!

ôDeterminação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso.

Não importam quais sejam os obstáculos e as dificuldades.

Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los.

Independemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos

de orgulho.ô

(Dalai Lama)

RESUMO

GONÇALVES, M. L. C. M. Obtenção de novos carreadores argilominerais para sistemas de liberação de fármacos. 2014. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Ao longo dos anos tem cada vez mais se voltado a atenção para inovações tecnológicas em busca de novos materiais que possuam inúmeras aplicações. No campo farmacêutico, os argilominerais constituem uma inovação tecnológica com excelentes propriedades, dentre as quais se destacam a estabilidade térmica, propriedades granulométricas e reológicas, principalmente a de adsorção. Neste trabalho foram sintetizados dois tipos de compostos de hidróxido duplo lamelar (HDL) pelo método de co-precipitação, com o objetivo de incorporá-los a distintos fármacos com intuito de incremento de solubilidade e liberação modificada. Além da aplicação com intuito de incremento de solubilidade do argilomineral catiônico, o Filossilicato (Phy) já sintetizado pelo método de sol-gel e doado pelo Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) da Universidade Federal do Piauí, ao qual ocorreu uma intercalação com o fármaco pouco solúvel, Olanzapina (OLZ), formando o sistema Phy:OLZ. Todos os materiais foram caracterizados por difração de raios-X (DRX), termogravimetria e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). A partir dos resultados obtidos neste trabalho, verificou-se que os HDLs sintetizados apresentaram semelhantes aos conhecidos na literatura, tendo um rendimento de 47% e demonstrando ser quimicamente sustentável. Já o sistema Phy:OLZ obtido mostrou um aumento na taxa de velocidade de dissolução do fármaco, propondo-se o filossilicato um candidato a novo excipiente farmacêutico.

Palavras-chave: Argilas. Síntese. Excipientes. Incremento de solubilidade. Tecnologia farmacêutica.

ABSTRACT

GONÇALVES, M. L. C. M. Obtaining new clay carriers for drug delivery systems. 2014. Dissertation (Master). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Over the years, more and more attention has been focused on technological innovations in search of new materials that have numerous applications. In the pharmaceutical field, the clay minerals constitute a technological innovation with excellent properties, among which the thermal stability, grain size and rheological properties, especially the adsorption properties, stand out. In this work two types of double lamellar hydroxide (HDL) compounds were synthesized by the co-precipitation method, with the objective of incorporating them into different drugs with the purpose of increasing solubility and modified release. In addition to the solubilization of the cationic clay, the phyllosilicate (Phy), already synthesized by the sol-gel method and donated by the Interdisciplinary Laboratory of Advanced Materials (LIMAV) of the Federal University of Piauí, to which an intercalation with the Little soluble drug, Olanzapine (OLZ), forming the system Phy: OLZ. All materials were characterized by X-ray diffraction (XRD), thermogravimetry and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). From the results obtained in this work, it was verified that the HDLs synthesized presented similar to those known in the literature, having a yield of 47% and showing to be chemically sustainable. The obtained Phy: OLZ system, however, showed an increase in the dissolution rate of the drug, the phylossilicate being a candidate for a new pharmaceutical excipient.

Keywords: Clays. Synthesis. Excipients. Increased solubility. Pharmaceutical technology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - (a) Coordenação octaédrica dos cátions nas lamelas, (b) Estrutura geral de um hidróxido duplo lamelar.....	29
FIGURA 2 - Representação dos HDLs híbridos Mg-Al-fármaco, (a) HDL-ibuprofeno, (b) HDL-diclofenaco e (c) HDL-indometacina. Na representação das estruturas moleculares dos fármacos livres, à esquerda está a representação da geometria de menor energia potencial, e à direita uma representação do fármaco intercalado por simulação de dimensão molecular.....	36
FIGURA 3 - Representação esquemática dos passos envolvidos desde a síntese do HDL-cordicepina, passando pela liberação do fármaco na célula e posterior liberação do HDL.....	37
FIGURA 4 - Representação de um tetraedro constituído de um átomo de silício central e quatro átomos de oxigênio nos vértices.....	42
FIGURA 5 - Difratomogramas do Ca-Al-HDL obtidos em amostras de diferentes tempos de síntese (4, 14 e 24h).....	60
FIGURA 6 - Difratomogramas do Ca-Al-HDL obtidos em amostras de diferentes concentrações de reagentes de síntese.....	60
FIGURA 7 - Difrátograma do NiAl-HDL obtido no tempo de síntese de 1h.....	61
FIGURA 8 - Espectro de infravermelho dos compostos sintetizados CaAl-HDL (a) e NiAl-HDL (b).....	63
FIGURA 9 - Curvas TG e DTG do CaAl-HDL.....	64
FIGURA 10 - Curvas TG e DTG do NiAl-HDL.....	64
FIGURA 11 ã Difração de raios-x do argilomineral Phy, OLZ e sistema Phy: OLZ....	65
FIGURA 12 - Simulação da olanzapina em diferentes soluções de pH usando o software Marvin® v. 5.5.1.....	68

FIGURA 13 - Esquema de interação da Olanzapina com o filossilicato formando os sistema Phy: OLZ em meio ácido.....	69
FIGURA 14 - Curvas TG e DTG da Olanzapina, filossilicato e do sistema Phy: OLZ	71
FIGURA 15 - Espectro de infravermelho da Olanzapina, do Filossilicato e do sistema Phy: OLZ	74
FIGURA 16 - Perfil de liberação da OLZ e do sistema OLZ:Ph-NT em meio de pH 7 por 60 minutos.....	75

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Raio iônico de alguns cátions em Å.....	31
TABELA 2 - Classificação dos silicatos.....	43
TABELA 3 - Identificação dos compostos sintetizados e condições de sínteses.....	51
TABELA 4 - Diferentes concentrações de reagentes testadas para a síntese de CaAl-HDL.....	52
TABELA 5 - Valores de espaçamento basal para HDL contendo diferentes Ânions interlamelares.....	53
TABELA 6 - Valores do DTA/TG dos compostos sintetizados CaAl-HDL e NiAl-HDL.....	65

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
PPGIT	Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica
TR	Termo de Referência
UFPE	Universidade Federal da Pernambuco
FACEPE	Fundação de Apoio Científico do Estado de Pernambuco
DL50	Concentração de uma substância química capaz de matar 50% da população de animais testados
IV	Infravermelho
IV-TF	Infravermelho com transformador de Fourier
UV-vis	Ultravioleta visível
μL	Micro-Litro
Å	Angstrom
AAS	Espectroscopia de Absorção Atômica
DSC	Calorimetria Diferencial de varredura
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar
min	Minuto
nm	Nanômetro
pH	Potencial Hidrogeniônico
PLS	Estutura Lamelar Pilarizada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
rpm	Rotações por minuto
T	Temperatura
S	Segundo
TEM	Microscopia Eletrônica de Transmissão
TGA	Análise Termogravimétrica
DTG	Derivada de TGA
DRX	Difração de raios-X

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Grau Celsius
L*	Luminosidade
™	Trademark
M ²⁺	Metal com carga divalente
M ³⁺	Metal com carga trivalente
Am ⁻	Ânion com carga negativa
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE I	26
3.1.1 Histórico das Argilas	26
3.1.2 Estrutura e propriedades das argilas	26
3.1.3 Métodos de síntese de Compostos do Tipo argilominerais	27
3.1.4 Caracterizações Físico-Químicas de Compostos do Tipo argilominerais	27
3.1.5 Toxicidade dos argilominerais	27
3.1.6 Intercalação	28
3.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE II	29
3.2.1 Histórico dos Hidróxidos Duplo Lamelares	29
3.2.2 Estrutura e propriedades dos hidróxidos duplos lamelares	29
3.2.3 Métodos de síntese de hidróxidos duplos lamelares	33
3.2.4 Caracterizações Físico-Químicas dos Hidróxidos duplos lamelares	34
3.2.5 Aplicações dos hidróxidos duplos lamelares	34
3.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE III	42
3.3.1 Histórico dos filossilicatos	42
3.3.2 Estrutura e propriedades dos filossilicatos	42
3.3.3 Métodos de síntese dos filossilicatos	45
3.3.4 Caracterizações Físico-Químicas dos filossilicatos	45
3.3.5 Aplicações dos filossilicatos	46
FÁRMACO MODELO	48

3.4 Fármaco Modelo	49
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
4.1 PARTE EXPERIMENTAL 1	51
4.1.1 Fármaco, Reagentes e Solventes	51
4.1.2 Equipamentos	51
4.1.3 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares.....	51
4.1.4 Síntese do CaAl-HDL	52
4.1.5 Síntese do NiAl-HDL	53
4.1.6 Caracterizações das argilas	53
4.1.7 Análise Térmica	53
4.1.8 Difração de raios- X.....	54
4.1.9 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com transformador de fourier (FTIR).....	54
4.2 PARTE EXPERIMENTAL 2	55
4.2.1 Fármaco, Reagentes e Solventes	55
4.2.2 Equipamentos	55
4.2.3 Preparação dos filossilicatos	55
4.2.4 Software com especialidade Química.....	56
4.2.5 Preparação do Sistema OLZ-Ph	56
4.2.6 Caracterização	56
4.2.7 Difração de raios-X	57
4.2.8 Infravermelho	57
4.2.9 Análise Térmica	57
4.2.10 Perfil de Liberação.....	57
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
5.1 PARTE EXPERIMENTAL I.....	60
5.1.1 Obtenção dos Hidróxidos duplo lamelares.....	60

5.1.2 Difração de Raios-X.....	60
5.1.3 Espectroscopia no Infravermelho	63
5.1.4 Análise Térmica	64
5.2 PARTE EXPERIMENTAL 2	67
5.2.1 Obtenção dos Filossilicatos.....	67
5.2.2 Difração de raios-X	67
5.2.3 Software com especialidade Química.....	68
5.2.4 Termogravimetria	71
5.2.5 Infravermelho	73
5.2.6 Perfil de Liberação.....	75
6 CONCLUSÃO.....	78
7 PERSPECTIVAS.....	80
8 REFERÊNCIAS.....	82
9 ANEXOS.....	102

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Materiais inorgânicos, como as argilas, são encontrados em toda a extensão superficial da terra, por estarem presentes na constituição de solos e rochas (MELLO, et. al., 2011; COELHO, SANTOS, 2007a). A utilização do termo argila é para designar uma rocha, constituída por um tipo de mineral, ou seja, um argilomineral, mas podendo conter vários outros minerais. De maneira geral, dentro da ciência de materiais, considera-se como argila um material natural, de textura terrosa e de baixa granulometria que, quando misturado com uma quantidade limitada de água, desenvolve plasticidade (MELLO, et. al., 2011; PAIVA, MORALES, DÍAZ, 2008).

Segundo Bergaya et al. (2006), as argilas e os minerais de argila, modificadas ou não, deverão ser reconhecidos como os materiais do século XXI, devido a sua abundancia, baixo custo, e por serem ambientalmente corretos.

Argilominerais são silicatos de Al, Fe e Mg hidratados, com estruturas cristalinas em camadas, constituídos por folhas contínuas de tetraedros de óxido de silício (SiO_4), ordenados de forma hexagonal, condensados com folhas octaédricas de hidróxidos de metais tri e divalentes (ALENCAR, et. al., 2014; COELHO, SANTOS, 2007a).

Há uma vasta área de aplicação dos argilominerais, com os mais variados propósitos e objetivos, sendo elas: fabricação de alumina e alumínio, matéria prima para a indústria cerâmica, cimento, materiais refratários, plásticos, tintas, aplicação na indústria têxtil (NDLOVU, et. al., 2013; PAIVA, MORALES, DÍAZ, 2008; WYPYCH, SATYANARAYA, 2004).

As novas aplicações dos argilominerais no desenvolvimento científico e tecnológico permitiram a sua utilização na área farmacêutica como excipientes, devido ao fato de serem inertes e por possuírem baixa ou nula toxicidade para o paciente, suas propriedades estarem relacionadas com a alta área superficial, ótimas propriedades reológicas e excelente capacidade de adsorção (KIBBE, 2000; CARRETERO, 2002; HOYO, 2007; ZHANG, et. al., 2008).

A seleção de excipientes apropriados é necessária para as formulações farmacêuticas. De acordo com o *International Pharmaceutical Excipient Councils* o IPEC, excipiente é qualquer substância, diferente do fármaco ou do pró-fármaco, que tem sua segurança avaliada e, pode ser incluída na forma farmacêutica com as seguintes

intenções: possibilitar a preparação do medicamento; permitir a administração de doses exatas; fornecer estabilidade química, física e microbiológica ao fármaco; melhorar a disponibilidade biológica do fármaco; e melhorar as propriedades organolépticas dos fármacos e preparações (PESSANHA, et. al., 2012).

Alguns tipos de excipientes derivados de argilas são encontrados em formas farmacêuticas: sólidas (comprimidos, cápsulas, grânulos, pó), líquidas (suspensão e emulsão) e semissólidas (pomadas e cremes). Como exemplo o talco que é um filossilicato sendo comumente utilizado como excipiente para lubrificação e carregamento de algumas formulações farmacêuticas (TEIXEIRA-NETO, TEIXEIRA-NETO, 2009).

Outros derivados de argilominerais, como os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), estão sendo estudados nos últimos anos na área farmacêutica, observando-se um número crescente de artigos científicos e de patentes que focam a intercalação de moléculas ativas em HDL, como uma estratégia para aumentar a solubilidade e estabilidade, desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos, além de também atuar com propriedades antiácidas (COSNIER et al., 2006; CHOY, 2006; CUNHA et al., 2010).

Os filossilicatos são uma classe dos silicatos, sendo que apenas a caulinita, o talco, a esmectita, a paligorskita, sepiolita e as micas são utilizadas em aplicações farmacêuticas e cosméticas, constituindo-se assim um novo campo de estudo sobre seus tipos e aplicações (CARRETERO, POZO, 2010; LÓPEZ ñ GALINDO, et. al., 2007).

Tanto os HDLs quanto os filossilicatos possuem ocorrência natural e também podem ser sintetizados em laboratório por rotas simples e de baixo custo, que permitem o isolamento de sólidos de alta pureza (MONASH e PUGAZHENTHI, 2013).

Estes materiais, conhecidos como argilominerais podem sofrer algumas modificações químicas e se tornarem excipientes promissores na área de produção de medicamentos, como incremento de solubilidade e/ou estabilidade e vetorização de fármacos. Com isso, o objetivo deste trabalho buscou a síntese destes materiais e suas possíveis aplicações.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Obtenção e aplicação de novos carreadores argilominerais para sistemas de liberação de fármacos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese de hidróxidos duplos lamelares para utilização como excipientes funcionais;
- Caracterização físico-química dos derivados argilominerais (HDLös e filossilicatos);
- Obtenção e caracterização de um sistema de liberação oral a base da Olanzapina e do Filossilicato.

Revisão Bibliográfica

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE I

3.1.1 Histórico das Argilas

A frase *Argilas Especiais* ficou conhecida através da revista inglesa *Industrial Minerals*, desde 1985, para indicar um grupo de argilas modificadas quimicamente e/ou encontradas na natureza, porém raras, por possuírem elevado valor agregado, sendo desenvolvidas para aplicações específicas. Esses desenvolvimentos foram baseados nas características especiais da composição química e da estrutura cristalina de alguns argilominerais (COELHO, SANTOS, 2007b).

As argilas são constituídas por um número grande de minerais denominados argilominerais, podendo ser compostos por um único argilomineral ou ainda por uma mistura, acompanhados por um grande número de impurezas, tais como matéria orgânica, sais solúveis, quartzo, pirita, caulinita, diversos minerais residuais da sua diagênese, minerais amorfos, entre outros (SANTOS, 1989).

3.1.2 Estrutura e propriedades das argilas

De acordo com Bergaya et al. (2006), minerais de argila também podem ser considerados como sais (bidimensionais) policatiónicos rígidos com raio infinito e com cátions (trocaíveis) compensadores de cargas. Podem ser também considerados polímeros inorgânicos, onde a folha contínua octaédrica se baseia em uma repetição de um monômero octaedro, e o outro monômero básico consiste no tetraedro de silício, que encontra-se ligado em um (ou ainda em ambos) lados da folha octaédrica.

Novos materiais baseados em argilas têm atraído grande atenção, pois são abundantes, de baixo custo, ambientalmente compatíveis e com potencial ilimitado (BANKOVIL, et. al., 2012), reunindo importantes propriedades como: elevada área superficial e porosidade, sítios ativos e atraentes para o processo de adsorção (CAGLAR, 2012), excelente estabilidade térmica e estrutural (YANG, et. al., 2012), capacidade de troca iônica e toxicidade baixa ou nula (CHOY, et. al., 2007).

3.1.3 Métodos de síntese de Compostos do Tipo argilominerais

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

3.1.4 Caracterizações Físico-Químicas de Compostos do Tipo argilominerais

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

3.1.5 Toxicidade dos argilominerais

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

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

O monitoramento adequado da genotoxicidade vem sendo considerado como um dos mecanismos de prevenção e controle de algumas reações adversas e efeitos colaterais importantes, o que inclui diversas desordens genéticas. Alguns biomarcadores de genotoxicidade e mutagenicidade são utilizados para a avaliação de efeitos agudos e crônicos de diversos agentes químicos, podendo predizer um perfil de segurança e eficácia de novas moléculas (MALUF; ERDITIMANN, 2003). Numerosos produtos químicos, potencialmente mutagênicos, têm sido estudados, principalmente, porque podem causar mudanças prejudiciais e herdáveis no material genético, sem serem imediatamente expressas (LEME; MARIN-MORALES, et. al., 2009).

Os ensaios de genotoxicidade *in vivo* são ferramentas sensíveis para a detecção da genotoxicidade e da potencial carcinogenicidade de diversas moléculas (MALUF; ERDITIMANN, 2003). A grande vantagem das técnicas *in vitro* é que são menos onerosas do que os estudos *in vivo* e requerem pouco tempo (FATIMA, et. al., 2006; TURKOGLU, et. al., 2008). No entanto, através delas é difícil inferir implicações que signifiquem riscos para saúde humana. De modo geral, os estudos toxicológicos envolvendo argilas ainda são escassos, sendo seus resultados controversos quando comparados entre si, principalmente pela padronização incipiente.

3.1.6 Intercalação

O termo *intercalação* é utilizado na química para descrever a inserção ou introdução reversível de um *convidado* móvel (átomos, moléculas ou íons) dentro de uma estrutura cristalina *hospedeira* que contém um sistema interconectado de vazios estruturais com dimensões apropriadas. As reações de intercalação são, usualmente, reversíveis e são também transformações pseudomórficas, uma vez que a integridade da estrutura cristalina *hospedeira* é mantida. (COELHO, SANTOS, 2007b).

As reações de intercalação são particularmente importantes, pois podem ser usadas para alterar drasticamente as propriedades químicas, ópticas, físicas e magnéticas de um material hospedeiro.

3.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE II

3.2.1 Histórico dos Hidróxidos Duplo Lamelares

O mineral hidrotalcita também conhecido como hidróxidos duplos lamelares (HDLs) foi descoberto na Suécia por volta de 1842 e é um hidroxicarbonato de magnésio e alumínio. Sua síntese teve início em 1942 com Feitknecht, baseando-se na precipitação controlada de soluções aquosas contendo cátions metálicos com uma solução alcalina (SANTOS, CORRÊA, 2011).

Pesquisas de compostos do tipo hidrotalcita e catalisadores seguiam caminhos paralelos até 1970, quando surgiu a primeira patente. Nesta mesma década, a empresa Bayer AG iniciou a produção de MgAl-CO_3 -HDL como antiácido e patenteou este material com o nome comercial de Talcid® (TRONTO, 2006).

Na literatura, o primeiro registro científico publicado que trata de compostos do tipo hidrotalcita foi escrito por Miyata et al. em 1971. Após a Segunda Guerra Mundial, um número considerável de pesquisadores estudou aspectos estruturais de síntese e propriedades destes compostos (TRONTO, 2006).

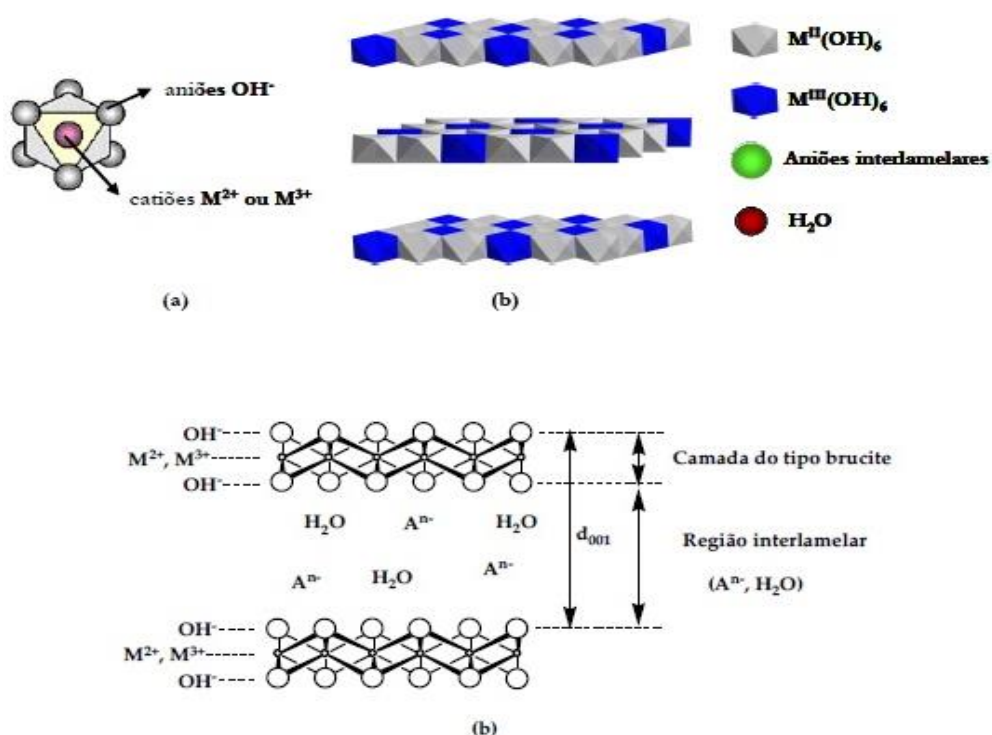
3.2.2 Estrutura e propriedades dos hidróxidos duplos lamelares

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) podem de origem sintética ou natural, sendo aqueles que contêm no domínio interlamelar (entre as lamelas) espécies aniônicas, podendo ser chamados quando também de óargilas aniônicas, pois apresentam uma estrutura bidimensional organizada e poros flexíveis como argilo-minerais, podendo ser sintetizados em laboratório com rota simples e de baixo custo (BOTAN, et. al., 2011).

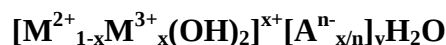
Na literatura, outro termo bastante utilizado para designar esses materiais são ócompostos do tipo hidrotalcita (do inglês: *ohydrotalcite-like compounds*), lembrando que a hidrotalcita é uma argila aniônica natural, que contém em sua estrutura ânions carbonatos intercalados entre as lamelas de hidróxido duplo de magnésio e alumínio (COSTA, et. al., 2008).

Os compostos sintéticos do tipo hidrotalcita, são semelhantes na estrutura ao mineral hidrotalcita, que por sua vez tem camadas com estruturas do tipo da brucita $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (BOTAN, et al., 2011). As lamelas da brucita são neutras, com cátions magnésio localizados no centro dos octaedros, que possuem em seus vértices ânions hidroxila (CUNHA, CORRÊA, 2011). Os diferentes octaedros compartilham lados para formar uma camada plana e infinita (WYPYCH, ARÍZAGA, 2005). As camadas são empilhadas umas sobre as outras, formando multicamadas que são mantidas unidas através de interações do tipo pontes de hidrogênio (WYPYCH, ARÍZAGA, SATYANARAYANA, 2008). Com a substituição parcial e isomórfica dos cátions divalentes por trivalentes, obtém-se então, lamelas positivamente carregadas, mas com estruturas idênticas às da brucita (XU, LU, 2005). Estas lamelas para serem estabilizadas necessitam da presença de ânions de compensação interlamelares para manter a eletroneutralidade (III AIK, et. al., 2008). Nesse caso além das pontes de hidrogênio, existem principalmente atrações eletrostáticas entre as lamelas e os ânions de compensação interlamelares (ZHU, et. al., 2008)

FIGURA 1 - (a) Coordenação octaédrica dos cátions nas lamelas, (b) Estrutura geral de um hidróxido duplo lamelar (MURAYAMA, et. al., 2012; CUNHA, CORRÊA, 2011; VACARI, 2004).



A seguinte fórmula geral descreve a composição química dos hidróxidos e a sua estrutura demonstrada na Figura 1 (MURAYAMA, et. al., 2012; CUNHA, CORRÊA, 2011; VACARI, 2004):



Onde:

M^{2+} : cátion metálico divalente

M^{3+} : cátion metálico trivalente

A^{n-} : ânion de compensação, ânion carbonato é o mais comum

n^- : carga do ânion

x : razão molar

O valor de x é igual à relação de $M^{3+} / (M^{2+} + M^{3+})$, em geral, compreendida entre 0,20 e 0,30. Este valor está relacionado com a densidade de carga da camada de hidróxido, ou seja, a capacidade de permuta de ânions (CTA). As camadas basais de HDLs possuem carga positiva, devido aos cátions trivalentes parcialmente substituídos por aqueles bivalentes, e o espaço interlamelar é eletricamente equilibrado pela intercalação de ânions em conjunto com moléculas de água (DEL ARCO, et al., 2009).

Devido à positividade de camadas carregadas e da presença de ânions nas intercamadas desses compostos, estes são especialmente úteis para a retenção e carregamento de moléculas e biomoléculas carregadas negativamente (AGUZZI, CEREZO, VISERAS, 2007). Os HDLs dissolvem em pH ácido ($pH < 4$), liberando rapidamente o fármaco na forma molecular adequada para a absorção. Além de quando em suspensão possuem características viscoelásticas semelhantes à mucina gástrica, que podem conferir uma proteção das mucosas pela sua capacidade de imitar ou de manter as propriedades de barreira de gel do muco gástrico (GRÜBEL, et al., 1997).

Na estrutura dos compostos do tipo hidrotalcita, os cátions metálicos devem apresentar coordenação octaédrica, com raios iônicos variando entre valores de 0,50 a 0,8 Å (SUÁREZ, MOZO, OYAMA, 2004). A Tabela 1 apresenta o valor do raio iônico de alguns cátions que podem formar os HDLs (CARDOSO, 2006; INTISSAN, et al., 2002).

TABELA 1 - Raio iônico de alguns cátions em Å (CARDOSO, 2006).

	Be	Mg	Cu	Ni	Co	Zn	Fe	Mn	Cd	Ca
M²⁺	0,30	0,65	0,69	0,72	0,73	0,74	0,76	0,80	0,97	0,98
	Al	Ga	Ni	Co	Fe	Mn	Cr	V	Ti	In
M³⁺	0,50	0,62	0,62	0,63	0,64	0,66	0,69	0,74	0,76	0,81

Outro fator determinante na composição das camadas tipo brucita é a razão entre os cátions di e tri valentes nos HDLs (M^{2+}/M^{3+}) que pode variar numa faixa de 1 a 8, o que corresponde a uma faixa de x (na fórmula geral) de $0,5 > x > 0,1435$ e determina a densidade de carga na lamela do HDL, onde sua redução ou aumento de densidade de carga pode comprometer as propriedades do material, como sua capacidade de troca iônica (CTI), bem como a espessura das intercamadas (CONCEIÇÃO, PERGHER, 2007). A partir da fórmula geral, podem-se prever infinitas combinações de cátions que podem formar HDLs (LIU, et. al., 2006; SUN, et. al., 2008).

Na preparação de hidróxidos duplos lamelares (HDLs) um fator de grande importância é a capacidade de estabilização da estrutura lamelar pelo ânion intersticial. Quanto maior a capacidade de estabilização mais facilmente o HDL se formará. Não existem limitações para a intercalação de inúmeras espécies de natureza aniônica que podem compensar as cargas positivas geradas pela substituição dos cátions das lamelas. Como exemplo destes ânions tem-se os haletos (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), os oxo-ânions (CO_3^{2-} , NO_3^- , SO_4^{2-} , CrO_4^{2-}), ânions complexos ($[Fe(CN)_6]^{4-}$, $[NiCl_4]^{2-}$), polioxo-metalatos ($V_{10}O_{28}^{6-}$, $Mo_7O_{24}^{6-}$), ânions orgânicos (carboxilatos, oxálico, succinico, porfirinas) (CONCEIÇÃO, PERGHER, 2007).

Os materiais lamelares naturais modificados despertam grande interesse no meio científico e tecnológico, estes materiais apresentam características físico-químicas que possibilitam sua utilização nos mais variados setores de atividades (GUERRA ET AL., 2008).

A modificação química das argilas permite o ajuste de suas propriedades físico-químicas, agregando funcionalidades aos materiais para uso em diversos tipos de aplicações tecnológicas (PINNAVAIA & BEALL, 2001).

A capacidade de troca iônica é uma propriedade que possibilita a troca de ânions interlamelares e a grande gama de possibilidades de composição que estes materiais têm (TEIXEIRA-NETO, TEIXEIRA-NETO, 2009). A porosidade e a área superficial dos argilominerais são propriedades que estão intimamente ligadas e são de grande importância para a aplicabilidade dos mesmos como adsorventes e catalisadores (FERREIRA, ALVES, 2007; CANTRELL, et. al., 2005; YAN, et. al, 2009).

A definição de adsorção pode ser dita como o enriquecimento de um ou mais componentes na camada interfacial e podem ocorrer tanto como fisiossorção e/ou quimiossorção. Os adsorventes geralmente são modificados quimicamente a fim de aumentar sua capacidade de adsorção. Um bom adsorvente não é classificado apenas quanto a sua eficácia no processo de adsorção, ele precisa apresentar uma boa afinidade para o adsorvente, ter um baixo custo de síntese (modificação) e em sua aplicação, ser de simples operação e ser quimicamente e ambientalmente sustentável (ALENCAR, et. al., 2014).

3.2.3 Métodos de síntese de hidróxidos duplos lamelares

Existem vários métodos de síntese, que podem ser divididos em duas categorias: Os métodos de síntese direta: método sal-base ou co-precipitação; método sal-óxido; síntese hidrotérmica; hidrólise induzida; método sol-gel; preparação eletroquímica e os métodos de síntese indireta: método de troca aniônica simples; troca aniônica por regeneração de material calcinado e troca aniônica usando fase dupla, com a formação de um sal entre os tensoativos (CREPALDI E VALIM, 1998; BORDOLOI, 2008).

Nos métodos de síntese indireta são utilizados argilominerais já sintetizados, precursores, através de um dos métodos de síntese direta. Alguns argilominerais têm como uma de suas propriedades mais importantes a capacidade de troca, ou substituições, de ânions interlamelares, o que possibilita a preparação de novos materiais. Esta troca de ânions pode ser realizada de várias maneiras, mas a principal propriedade requerida para estas trocas é a capacidade dos ânions envolvidos em estabilizar a estrutura lamelar.

3.2.4 Caracterizações Físico-Químicas dos Hidróxidos duplos lamelares

Cunha e colaboradores (2010) fizeram um levantamento de 55 artigos relacionados à intercalação de fármacos na matriz do HDL, onde relataram a composição do HDL, os fármacos intercalados e as caracterizações realizadas. Em uma análise mais refinada destas informações, pôde-se extrair em percentual, as técnicas mais utilizadas para caracterização de HDL. Foram encontradas 23 técnicas diferentes de caracterização nestes 55 artigos, dentre elas, a difração de raios-X ficou em evidência, presente em 96,3% dos artigos, acompanhada de Infravermelho e Análise química dos elementos CHN/CHNS com 61,1% e 40,7% respectivamente. Outras análises que também detiveram um bom percentual de aplicabilidade na caracterização dos HDL foram Termogravimetria (24,1%), Microscopia Eletrônica de Transmissão (24,1%), TG-DTA (22,2%), Microscopia Eletrônica de Varredura (18,5%) e Espectroscopia de Emissão Atômica (18,5%). Estas sete análises foram as que mais contribuíram para a caracterização dos HDL's nos artigos pesquisados.

3.2.5 Aplicações dos hidróxidos duplos lamelares

Os HDLs têm merecido uma atenção especial dos investigadores nos últimos anos eles são usados como materiais hospedeiros para realização de uma grande variedade de reações de intercalação por troca têm sido também extensivamente usados como materiais trocadores de íons, catalisadores, adsorventes entre outros. Recentemente, houve um aumento acentuado de publicações relacionadas a novas tecnologias usando estes materiais para armazenamento e liberação de materiais biologicamente ativos. Dentre várias aplicações dos HDLs citamos as seguintes, catalisadores, suporte para catalisadores, retardante de chamas, antiácidos, suporte para liberação controlada de fármacos, entre outros.

Os HDL's também apresentam principal aplicação no campo farmacêutico como matrizes, quando intercaladas com os anions orgânicos de interesse farmacêutico, estes materiais podem combinar as propriedades tanto das drogas como dos HDLs resultando em uma forma alternativa de administração de drogas. Uma vez encapsulada, a droga pode ser liberada com diferente velocidade dependendo do pH da solução. Essa

velocidade pode ser devido à destruição da lamela inorgânica pelo ataque de prótons, ou devido à troca dos íons intercalados pelos anions em solução (CARDOSO, 2006).

A liberação de fármacos de forma controlada e em alvos específicos do organismo tem tido um crescente interesse. Como alguns dos mais importantes compostos farmacêuticos podem de forma conveniente e reversível ser convertidos em anions, os HDLs podem ser uma boa escolha como nanocarreadores de importantes compostos farmacêuticos.

O hidróxido duplo lamelar de maior aplicação farmacêutica atualmente é o MgAl-HDL, pois não é prejudicial para o organismo e pode ainda ser utilizado para o controle de pH, por exemplo, como agente antiácido estomacal, no tratamento da úlcera péptica, devido a sua alta atividade antipéptica que pode ser atribuída tanto à adsorção da pepsina (carregada negativamente) na superfície do HDL carregado positivamente, bem como ao efeito tamponante do HDL em pH = 4 por longo período (ARCO, et. al., 2004).

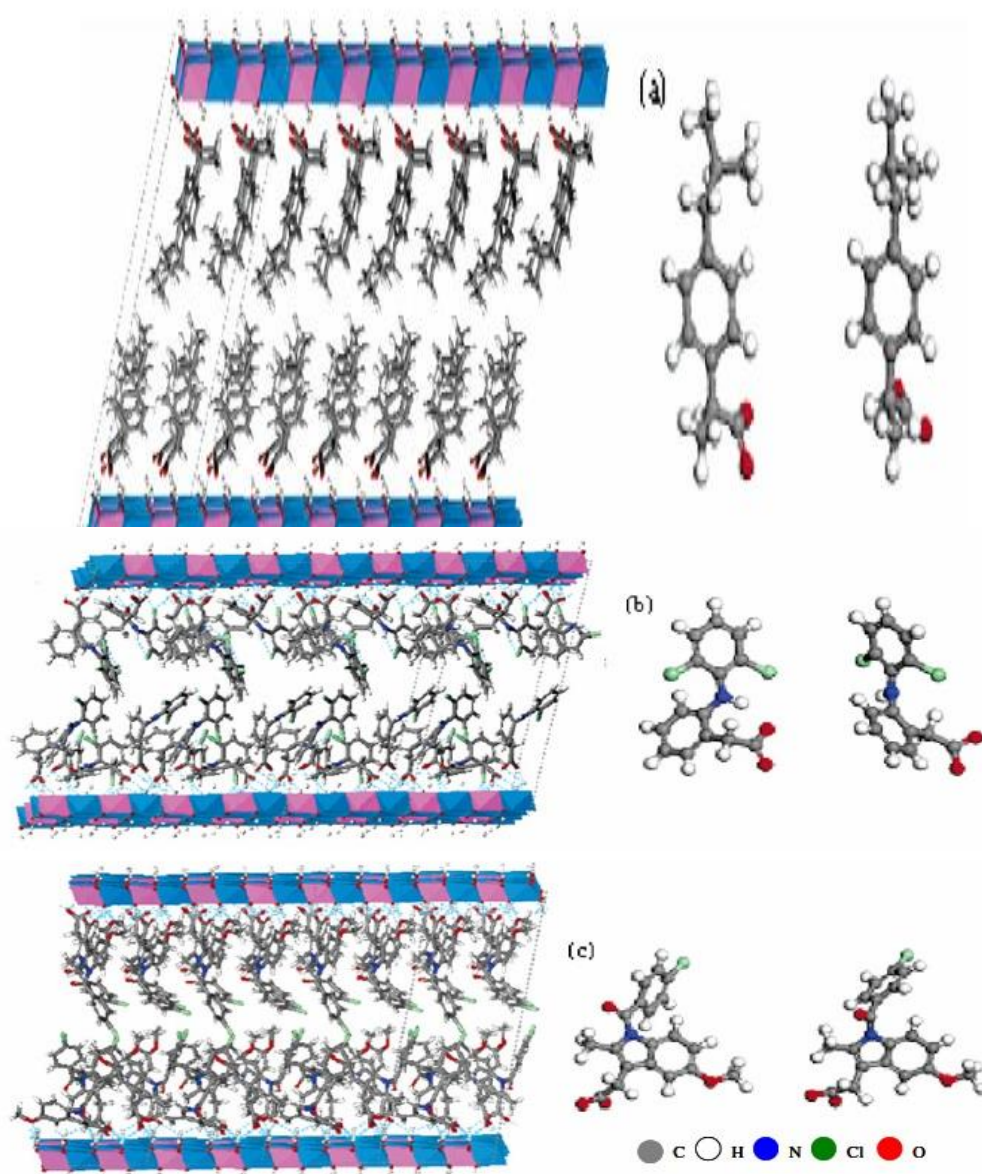
Sendo os HDLs compostos básicos, estes dissolvem-se rapidamente a baixos valores de pH (pH = 4), mas a sua dissolução reduz-se consideravelmente para valores de pH mais elevados (pH = 7) permitindo a liberação lenta dos fármacos (WEI, et. al. 2004).

Os HDLs ainda são capazes de proteger da decomposição as moléculas ou fármacos sensíveis ao ar, à luz ou ao calor (CHOY, et. al., 2001, CHOY, et. al. 2000). Estudos feitos por Choy e colaboradores (2001), observaram que biomoléculas aniônicas são estabilizadas no espaço interlamelar devido às interações eletrostáticas com as lamelas catiônicas; a integridade química e biológica das biomoléculas é retida após a intercalação; as biomoléculas intercaladas podem ser facilmente recuperadas, uma vez que as lamelas de Mg e Al se dissolvem facilmente em meio ácido; a formação de híbridos aumenta significativamente a eficiência da transferência de biomoléculas para as células ou órgãos dos mamíferos, uma vez que a neutralização da carga das biomoléculas facilita a penetração dos híbridos nas células, por endocitose além de as proteger da degradação.

Tirando vantagem destes fatores, vários tipos de moléculas com interesse farmacêutico foram intercalados em HDLs. Numerosos fármacos anti-inflamatórios não esteroides como o diclofenaco (KHAN, et. al., 2001; MOHANAMBE, VASUDEVAN, PHYS, 2005), gemfibrozilo (KHAN, et. al., 2001; VASUDEVAN,

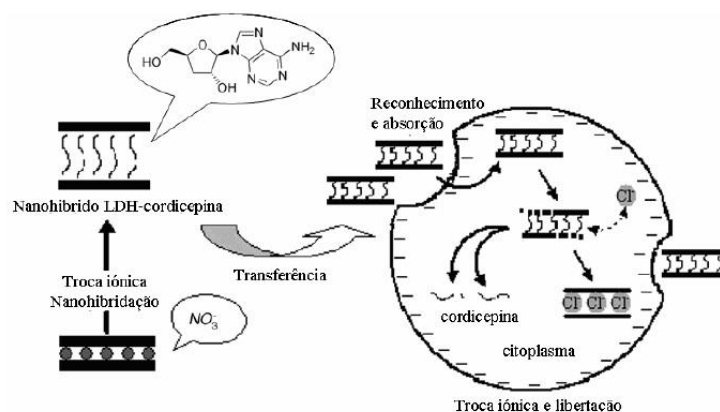
PHYS, 2005), ibuprofeno (KHAN, et. al., 2001; AMBROGI, et. al., 2003, MOHANAMBE, VASUDEVAN, PHYS, 2005), cetoprofeno (AMBROGI, et. al., 2003), tiaprofeno (AMBROGI, et. al., 2003), ácido 2-propilpentanoico (KHAN, et. al., 2001), ácido 4-bifenilacético (KHAN, et. al., 2001), ácido tolfenâmico (KHAN, et. al., 2001), fenbufen (AMBROGI, et. al., 2003; LI, et. al., 2004); ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (DUPIN, et. al. 2004), naproxeno (MOHANAMBE, VASUDEVAN, PHYS, 2005; PENG, et. al., 2006), e indometacina (KHAN, et. al., 2001; LI, et. al., 2004) foram intercalados em MgAl-LDH e LiAl-LDH. Na Figura 2 encontram-se representados alguns exemplos.

FIGURA 2 - Representação dos HDLs híbridos Mg-Al-fármaco, (a) HDL-ibuprofeno, (b) HDL-diclofenaco e (c) HDL-indometacina. Na representação das estruturas moleculares dos fármacos livres, à esquerda está a representação da geometria de menor energia potencial, e à direita uma representação do fármaco intercalado por simulação de dimensão molecular (KHAN, et. al., 2001; AMBROGI, et. al., 2003, MOHANAMBE, VASUDEVAN, PHYS, 2005; LI, et. al., 2004).



Os HDLs também foram aplicados como nanocarreadores de agentes anticancerígenos como o ácido fólico (CHOY, et. al., 2004), metotrexato (CHOY, et. al., 2004), campotecina (TYNER, SHIFFMAN, GIANELLIS, 2004), 5-fluoro uracilo (WANG, et. al., 2005) e cordicepina (YANG, YANG, ZHANG, 2006) (Figura 3). Na preparação destes nano-híbridos foi sempre utilizado o MgAl-LDH e o método usado na intercalação foi sempre a troca iônica. Como a campotecina não é iônica, foi previamente dissolvida num surfactante aniônico e só depois intercalado. A liberação dos fármacos intercalados foi controlada por ajuste do pH do meio aquoso. Uma grande vantagem de usar híbridos HDL com fármacos é a de ultrapassar a repulsão eletrostática entre a parede celular (negativa) e os íons dos fármacos que apresentam muitas vezes grupos carboxilato.

FIGURA 3 - Representação esquemática dos passos envolvidos desde a síntese do HDL- cordicepina, passando pela liberação do fármaco na célula e posterior liberação do



HDL(YANG, YANG, ZHANG, 2006).

Também foi estudada a intercalação de várias vitaminas como o ácido ascórbico (vitamina C) (AISAWA, et. al., 2007; CHOY, et. al., 2004; WANG, et. al., 2005, CHOY, SON, KOREAN, 2004), ácido retinóico (vitamina A) (HWANG, et. al., 2001), tocoferol (vitamina E) (CHOY, et. al., 2004; CHOY, SON, KOREAN, 2004, HWANG, et. al., 2001). O HDL mais utilizado foi o ZnAl-HDL, porém o ácido ascórbico foi intercalado em MgAl-HDL e MgFe-HDL (AISAWA, et. al., 2007).

Os HDLs-MgAl foram usados na intercalação da enzima penicillin G acylase, usada na preparação do ácido 6-aminopenicilínico, um importante intermediário na síntese de penicilinas semi-sintéticas (LI, et. al., 2006). Foram também aplicados como hospedeiros do antibiótico fenoximetilpenicilin (NAKAYAMA, TAKESHITA, TSUHAKO, 2003) e de um fármaco usado no tratamento da osteoporose, o ácido 1-hidroxi-etilidene-1,1-difosfônico (TRONTO, et. al., 2001). A liberação dos fármacos foi conseguida por variação de pH.

Neste campo, encontram-se descritos na literatura outros trabalhos de investigação que demonstram que a utilização destes novos híbridos é uma alternativa viável para o armazenamento e liberação controlada de agentes bioativos (ARCO, et. al., 2004; TRONTO, et. al., 2001).

Recentemente, materiais híbridos orgânicos e inorgânicos baseados em compostos lamelares em sido centro das atenções como materiais com novas aplicações. A incorporação de ânions orgânicos e por troca iônica, conhecida como fenômeno de intercalação, vem sendo utilizada na síntese de materiais híbridos, orgânicos-inorgânicos (NAKAYAMA, WADA & TSUHAKO, 2004).

O material intercalado poderá sofrer um processo de liberação sustentada, decorrente da dissolução da matriz lamelar em função do ataque ácido ou de uma reação de troca aniônica. Essas propriedades permitem que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontado como promissor para uso como suporte para o armazenamento e a liberação sustentada da substância intercalada, que pode ser um fármaco como os anti-inflamatórios não-esteroidais, drogas anti-cancerígenas, um regulador de crescimento vegetal, porfirinas para uso em terapia fotodinâmica, aminoácidos, herbicidas, ou mesmo a molécula de DNA em procedimentos de terapia gênica (CUNHA, 2010).

Ambroggi e colaboradores (2002) utilizaram HDL de Mg-Al-Cl para intercalação do diclofenaco, por troca iônica entre o fármaco e o íon Cl^- , e posterior estudo de liberação. Os resultados do processo de intercalação mostraram que houve um processo

de troca iônica quase que por completo entre os íons Cl^- da Hidrotalcita com os íons do diclofenaco, formando uma proporção do material final de 0,55/1 (fármaco/hidrotalcita). O estudo de liberação *in vitro* foi realizado em meio simulando as condições iônicas do intestino delgado, com pH 7,5; de acordo com a USP 24.

A liberação do fármaco a partir da mistura física dos compostos foi obtida por completo em 15 minutos, enquanto a liberação a partir do diclofenaco intercalado na matriz do Mg-Al-HDL foi de 38% após 15 minutos, 60% após 90 minutos e 90% após 9 horas, caracterizando uma liberação sustentada do princípio. O efeito *burst*, caracterizado por uma alta liberação inicial do fármaco, pode ser explicada pelo fato de microcristais do fármaco estar adsorvidos na superfície e/ou intercalados em regiões periféricas do Mg-Cl-HDL (AMBROGI et al; 2002).

GUNAWAN & XU (2008) utilizaram o anti-inflamatório não esteroide, ibuprofeno, para a realização do estudo de liberação a partir da matriz do $\text{Mg}_2\text{-Al-HDL}$. Obtendo uma liberação equivalente a 50% ($t_{50\%}$) e 90% ($t_{90\%}$) do fármaco em aproximadamente 68 e 160 minutos, respectivamente.

Ali e colaboradores (2012), utilizaram o fármaco cetirizina, para os estudos de intercalação e liberação em Zn-Al-HDL e Mg-Al-HDL. As proporções de fármaco intercalado nas lamelas dos hidróxidos foram de 0,57/1 e 0,61/1 (fármaco/HDL) para o Zn-Al-HDL e Mg-Al-HDL respectivamente. No estudo de liberação, foi observado que o Zn-Al-HDL foi a matriz que proporcionou uma melhor taxa de liberação do fármaco, assim como um melhor perfil de liberação sustentada em relação ao Mg-Al-HDL. Sob meio de dissolução simulando as condições do intestino delgado, com pH 7,4; as misturas físicas realizadas com a cetirizina e o Mg-Al-HDL, liberaram todo o fármaco em torno de 5 minutos. Após intercalação do fármaco na matriz dos HDL's, obteve uma liberação sustentada de 95,6 e 96,3% do fármaco, em um tempo de 600 e 2980 minutos, respectivamente. Este tempo bastante elevado para liberação da cetirizina a partir da matriz do Mg-Al-HDL, deve-se ao fato que a densidade de carga do Mg-Al-HDL é maior que a do Zn-Al-HDL; fazendo com que o fármaco permaneça mais fortemente ligado às lamelas do HDL.

A elevada capacidade de absorção, facilidade de efetuar trocas iônicas e o potencial de estabilização, levou a que vários estudos explorassem o potencial dos HDLs em produtos cosméticos (Teixeira-Neto, Teixeira-Neto, 2009). Como exemplo, Yang et al. prepararam um HDL de Zn-Al-(vitamina C), e revestiram-no com sílica para

melhorar a sua dispersão (YANG et al., 2003). Testes de permeabilidade mostraram que o HDL de Zn-Al-(vitamina C) tinha taxas mais elevadas de penetração na pele que a vitamina C pura, indicando que a capacidade de absorção de óleo pelo material foi muito elevada. Foram efetuados estudos com várias espécies ativas como protetores contra radiação UV (PERIOLI, et. al., 2006; HE, et. al., 2004).

Além de anti-inflamatórios, os HDLs podem ser utilizados na melhoria de propriedades de outros grupos de fármacos. Como na preparação de um híbrido de Laponita (Tipo Hidrotaldita Comercial) e o antifúngico intraconazol (ITA), utilizado na liberação lenta do fármaco e ou melhoria da solubilidade, propriedades estas que podem variar de acordo com os cátions incorporados no sistema (JUNG et al., 2008a;2008b). Eles foram utilizados na preparação de HDL-Fármaco a ser utilizado na liberação controlada do antibiótico succinato de cloranfenicol (TAMMARO, L. et al., 2007). OS HDLs podem ser utilizados ainda preparação de protetor solar (ROSSI et al., 2005); liberação controlada de vitaminas (AISAWA et al., 2007; CHOY, J. H.; SON, 2004), corticoides como a prednisona (LI, F. et al., 2009) e antioxidantes (KONG et al., 2010); estabilização química do L-Dopa (WEI et al., 2008); melhoria da solubilidade da glicazida (AMBROGI et al., 2009) e furosemida (PERIOLI, et al., 2011); melhoria da estabilidade e liberação controlada do antimicrobiano cefotaxima (CARJA; DRANCA; LEHUTU, 2010) e um possível uso como veículo para fármacos injetáveis (KWAK et al., 2004).

3.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE III

3.3.1 Histórico dos filossilicatos

Foi observado através de alguns artigos que provavelmente a primeira notificação aos filossilicatos 2:1HE (2:1 com Hidróxi Entrecamada) tenha sido feita em 1951 por Talvenheimo, em sua Tese de Doutorado, ao relatar sobre um mineral coletado em dez dos 12 solos no Estado de Indiana (EUA). Contudo, os primeiros artigos publicados foram o de Brown (1954), na Inglaterra, e o de Rich e Obenshain (1955), nos EUA. Em diversos artigos da década de 60, o artigo de Brown (1954) é citado como a primeira publicação sobre o filossilicato 2:1 HE, ao passo que Rich (1968) reporta as primeiras identificações de mineral. Até cerca do final da década de 80, a nomenclatura destes minerais é bastante confusa. Foram descritos 15 nomes diferentes encontrados na literatura, referentes aos 2:1 HE (AZEVEDO, et. al., 2012).

3.3.2 Estrutura e propriedades dos filossilicatos

Segundo Bordes *et al.* (2009), as argilas mais utilizadas no campo dos nanocompósitos pertencem à família dos silicatos em camadas 2:1, também conhecidos como filossilicatos 2:1, como a montmorilonita (MMT) e a saponita. Sua estrutura consiste de camadas constituídas de dois átomos de silício tetraédricos que partilham um dos vértices com folhas octaédricas de hidróxido de alumínio ou de magnésio.

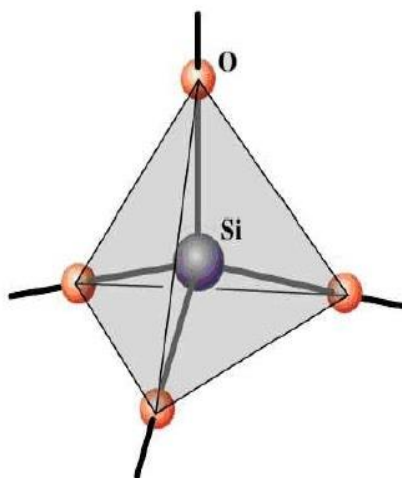
Os grupos comuns de filossilicatos que ocorrem em solos e sedimentos são os grupos caulinita-serpentina, talco-pirofilita, vermiculita, esmectita, ilita, clorita e sepiolita-paligorskita, eles são assim classificados com base no tipo de lamela 1:1 ou 2:1, carga da lamela e tipo de espécie interlamelar. Esses grupos são ainda subdivididos de acordo com o tipo de camada octaédrica (di ou tri), composição química, geometria da superposição das camadas individuais e região interlamelar (YARIV e CROOS, 2002).

Os arranjos dos átomos nas folhas tetraédricas e octaédricas são tais que podem se ajustar entre si, formando camadas ou lamelas de espessura nanométrica e dar origem a uma série de aluminossilicatos, como descrito por Bragança (2008).

Cada camada das folhas tem aproximadamente 1 nm de espessura e seu comprimento varia de dezenas de nanômetros para mais de um micrão. O empacotamento das camadas é resultado de forças de van der Waals, deixando entre as lamelas um espaço vazio chamado de galeria interlamelar. Devido à substituição isomórfica dos átomos de Si^{+4} nas posições tetraédricas por Al^{+3} e dos átomos de Al^{+3} nas posições octaédricas por Mg^{+2} ou Fe^{+2} e Mg^{+2} por Li^{+} há uma deficiência de carga na estrutura cristalina e este fica carregado negativamente, que é compensado por cátions alcalinos e alcalinos-terrosos (Na^{+} , Ca^{+2} , etc), situados nas galerias, o que aumenta o caráter hidrofílico da argila (BRAGANÇA, 2008).

Os silicatos apresentam uma estrutura extremamente estável, sendo uma classe de minerais composta por unidades tetraédricas representado por SiO_4 , como pode ser visto na Figura 4, aos quais se ligam o alumínio, o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio e o ferro, nas mais variadas proporções, resultando em camadas de estrutura de minerais relativamente semelhantes, mas com diferentes propriedades física e química, assim, conforme o arranjo, os silicatos podem ser agrupados em classes, como mostra o Tabela 2 (PAIVA, 2008, NDLOVU, et. al., 2013; KURGANSKAYA, LUTTGE, 2013).

FIGURA 4 - Representação de um tetraedro constituído de um átomo de silício central e quatro átomos de oxigênio nos vértices (PAIVA, 2008).



Dentre as várias classes dos silicatos, a dos filossilicatos é a que possui maior participação dentro da química de materiais. Porém, inseridos nesta classe encontram-se os minerais argilosos, que são mais extensamente investigados. Do ponto de vista químico, esses minerais são silicatos que contêm basicamente alumínio e magnésio (podendo conter outros elementos, como Fe, Ca, Na, K e outros), sendo que na composição geral, invariavelmente acompanham moléculas de água e se apresentam em uma estrutura lamelar ou fibrosa (PAIVA, 2008).

TABELA 2 - Classificação dos silicatos (PAIVA, 2008, NDLOVU, et. al., 2013; KURGANSKAYA, LUTTGE, 2013).

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

Os filossilicatos são exemplos de materiais que têm grande facilidade no processo de adsorção (ALENCAR, et. al., 2014).

3.3.3 Métodos de síntese dos filossilicatos

Dentre os métodos mais utilizados em processos de obtenção desses materiais é o método por sol-gel, no qual a fase inorgânica, quando formada, passa a incorporar automaticamente um grupo orgânico em sua estrutura. Através desses processos obtêm-se compostos nanoestruturados com morfologia inorgânica semelhante àquela do silicato lamelar natural. Do ponto de vista experimental, as condições brandas de preparação geram o produto contendo moléculas funcionais ligadas covalentemente à superfície do polímero, cujas cadeias pendentes do agente sililante ocupam o espaço interlamelar (FONSECA e AIROLDI, 2000).

Os filossilicatos do tipo talco podem ser obtidos através da reação de copolimerização de íons Mg^{2+} com trialcóxissilanos em meio alcoólico, na presença de base. Os grupos alcóxido são hidrolisados formando os grupos silanóis, que sofrem a condensação com o hidróxido de magnésio para organizar a estrutura inorgânica, através da ligação Si-O-Mg (FONSECA, AIROLDI, 2003; SALES, et. al., 2006). Utilizando esse método pode gerar uma infinidade de materiais, de acordo com o grupo funcional inserido.

3.3.4 Caracterizações Físico-Químicas dos filossilicatos

A identificação e quantificação desses grupos reativos na superfície da sílica gel é extremamente útil para que se possa confirmar uma ou outra reação sendo que as principais técnicas capazes de caracterizar são a ressonância magnética nuclear do núcleo de ^{29}Si no estado sólido, a espectroscopia na região do infravermelho e análises térmicas. Dessas últimas, pode-se destacar a termogravimetria, que tem sido essencial na quantificação das espécies silanóis contidas na superfície do óxido inorgânico e também no estabelecimento de temperaturas ótimas de trabalho e ativação para sistemas empregando a sílica gel pura ou modificada.

3.3.5 Aplicações dos filossilicatos

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

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

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

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

Os híbridos de MMT mostram-se eficientes como um potencial sistema de liberação de vitamina B1 em fluidos gástricos (pH 1.2) e intestinais simulados (pH 7.4) (JOSHI, et al., 2009) e tramadol (CHEN et al., 2010). A Bentonita também se mostrou

útil na melhoria da estabilidade térmica, além de poder ser usado na liberação controlada do naproxeno (TABAK et al., 2011).

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

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

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

FÁRMACO MODELO

3.4 Fármaco Modelo

O sistema de liberação sustentada de fármacos permite que uma dosagem efetiva permaneça na corrente sanguínea por um intervalo de tempo maior, reduzindo assim, o número de tomadas do medicamento pelo paciente. Isto requer uma baixa liberação do princípio ativo a partir da matriz que o transporta (GUNAWAN & XU, 2008).

A olanzapina (OLZ), 2 - metil - 4 - (4 - metil - 1 - piperazinil) - 10H - tieno (2,3-b) (1,5) benzodiazepina , é um agente psicotrópico obtido a partir da modificação da estrutura química clozapina. A OLZ é o medicamento antipsicótico de maior relevância da nova geração, ele reduz efeitos secundários extrapiramidais quando comparado com terapias anteriores, tornando-se uma alternativa de tratamento a pacientes refratários a outros medicamentos mais clássicos (FREITAS, et. al., 2012, MERLI, et. al., 2012).

O fármaco OLZ é de alto custo e baixa solubilidade em água, sendo o parâmetro hidrofóbico um obstáculo ao tratamento da esquizofrenia e transtorno bipolar, bem como é o antipsicótico atípico mais utilizado nos Estados unidos e já é comercializado desde 1996 em mais de 84 países (REGULSKA, KARPIN´SKA, 2012). Assim, se faz necessário o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica que permita uma melhor dissolução e absorção e, conseqüentemente, uma melhor biodisponibilidade dos fármacos (FREITAS, et. al., 2012).

O incremento de solubilidade do fármaco pode levar ao desenvolvimento de formulações farmacêuticas com doses mais baixas, pois quanto maior a eficiência de dissolução maior será o percentual de absorção de drogas. Com isso, eles iriam obter formulações com custos reduzidos, permitindo maior acesso aos medicamentos e um aumento na adesão ao tratamento por causa redução dos efeitos secundários (Freitas, et. al., 2012).

Uma alternativa possível para o incremento de solubilidade das drogas classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) é a sua intercalação com novos excipientes funcionais, sendo os argilominerais um material inovador nesta área, bem como contribuindo para aplicações tecnológicas farmacêuticas mais eficazes e quimicamente sustentáveis para um futuro próximo.

Materiais e Métodos

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para melhor entendimento dos experimentos, já que são materiais diferentes de tipos de argilomineral, um o Hidróxido duplo lamelar e o outro tipo Filossilicatos, preferiu-se optar por uma divisão didática de explicação das atividades realizadas, subdividindo-as em parte experimental 1 e 2.

4.1 PARTE EXPERIMENTAL 1

4.1.1 Fármaco, Reagentes e Solventes

Foram utilizados os seguintes reagentes na síntese dos HDLs: Nitrato de Alumínio monohidratado $[Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O]$ [SIGMA-ALDRICH], Nitrato de Cálcio Tetra hidratado $[Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O]$ [SIGMA-ALDRICH], Nitrato de Níquel $(Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O)$ [SIGMA-ALDRICH] e hidróxido de sódio P.A. [SIGMA-ALDRICH]. Em todo o processo da síntese utilizou-se água deionizada aquecida para eliminação das bolhas de ar.

4.1.2 Equipamentos

Foram utilizados nos experimentos, balança analítica Eletrônica Balance FA2104N Bioprecisa®; termogravimetria DTG-60H Shimadzu®; espectômetro FT-IR da PerkinElmer®, modelo Spectrum 400; equipamento de difração de raios-X de pó, Shimadzu®, modelo XRD-700.

4.1.3 Síntese dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Para a síntese dos HDLs, vários fatores foram levados em consideração, como, por exemplo, a natureza dos cátions, a natureza do ânion interlamelar, o pH de síntese e o controle da atmosfera utilizando como gás o Argônio. Além disso, para a obtenção de materiais mais cristalinos, foram controladas as concentrações das soluções, a velocidade de adição de uma solução sobre a outra, o grau de agitação, o pH durante a

agitação (para método a pH constante) e a temperatura da mistura (realizada na temperatura ambiente).

Existem vários métodos de síntese, entre eles, foi utilizado o método da co-precipitação, o qual consiste, na co-precipitação a pH constante, onde uma solução contendo sais dos cátions é adicionada a uma solução contendo o ânion a ser intercalado. O pH durante a síntese é controlado e, mantido constante através da adição de uma solução alcalina, sob forte agitação à temperatura ambiente (TRONTO, 2006).

4.1.4 Síntese do CaAl-HDL

As preparações dos HDLs seguiram o método da co-precipitação a pH constante como descrito por Shafiei e colaboradores (2013). Os HDLs foram sintetizados a partir de soluções de hidróxido de sódio (1,2g), Nitrato de Cálcio (2g) e Nitrato de Alumínio (1,875g) seguindo as condições descritas na Tabela 3. Em um balão de dois furos foi adicionado 50 ml de uma solução de NaOH 0,1 M, e em seguida 100 ml das soluções de Nitrato de Cálcio e Nitrato de Alumínio, gotejada a uma razão de 1mL/min. Este processo foi realizado sob agitação constante, sob atmosfera de argônio, temperatura ambiente e pH $10 \pm 0,5$ durante todo o período de síntese.

TABELA 3 - Identificação dos compostos sintetizados e condições de sínteses.

Reagentes	Razão Molar	TG (h)	TE (h)	Atmosfera	pH	HDL
Ca(NO ₃) ₂ .4H ₂ O / Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	1,7:1	2	14	Argônio	10 (NaOH) 0,5M	CaAl-HDL
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O/ Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	1,0:0,3	2	1	Argônio	9 (NaOH) 2M	NiAl-HDL

*TG= Tempo de Gotejamento **TE= Tempo de Envelhecimento

Após a formação do precipitado e término do gotejamento, os compostos foram resfriados à temperatura ambiente, lavados com grande quantidade de água deionizada, para retirar o excesso de hidroxilas provenientes do NaOH, centrifugadas por 20 minutos a uma rotação de 2.000 rpm e levados à estufa para secagem a temperatura 60°C durante 3 horas. Foram testados diferentes tempos de reação (4, 14 e 24 horas) e

concentrações (Tabela 4) para otimização da metodologia de síntese, enfocando um maior rendimento final e a formação de uma estrutura cristalina.

TABELA 4 - Diferentes concentrações de reagentes testadas para a síntese de CaAl-HDL.

Concentração	Ca(NO ₃) ₂ .4H ₂ O	Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	NaOH
[x]	0,017 M	0,010M	0,1M
[2x]	0,034 M	0,020 M	0,2M
[3x]	0,051 M	0,030 M	0,3M
[5x]	0,085 M	0,050 M	0,5M

4.1.5 Síntese do NiAl-HDL

A preparação do Nial-HDL seguiu o método da co-precipitação como descrito por Abbas et al (2013). Os HDLs foram sintetizados a partir de soluções de hidróxido de sódio (6,0g), Nitrato de Níquel (5,816g) e Nitrato de Alumínio (2,473g). As condições de síntese estão descritas na Tabela 3. O processo de síntese foi realizado sob agitação constante, temperatura ambiente e pH $9 \pm 0,5$. Após a formação do precipitado e término do gotejamento, os compostos foram levados diretamente a lavagem com água deionizada, centrifugados por 10 minutos a uma rotação de 2.000 rpm e levados à estufa para secagem a temperatura 60°C durante 6 horas.

4.1.6 Caracterizações das argilas

Os materiais preparados, bem como os compostos de partida, foram caracterizados por: difratometria de raios-X (DR-X), termogravimetria (TG) e espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) (SOARES-SOBRINHO et al., 2011b).

4.1.7 Análise Térmica

As curvas termogravimétricas (TG) das amostras foram obtidas por meio de termobalança, equipamento Shimadzu TGA 60, sob atmosfera de nitrogênio, fluxo de 50 mL.min⁻¹, razão de aquecimento 10°C.min⁻¹ e intervalo de temperatura 30-900°C. As

massas das amostras foram cerca de 5 mg, acondicionadas em porta amostra de alumina. Antes dos ensaios, o equipamento foi verificado com amostra padrão de oxalato de cálcio monohidratado para verificação das variações de temperatura e massa (FREITAS, et al., 2012).

4.1.8 Difração de raios- X

As difrações de Raios-X no pó das amostras foram obtidas utilizando o equipamento Shimadzu modelo XRD-700, com radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å ou 0,154nm), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com fina camada de material dos pós e analisadas no intervalo de $5^\circ < 2\theta < 50^\circ$, a uma velocidade de $0,01^\circ/\text{s}$.

4.1.9 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com transformador de fourier (FTIR)

As amostras foram analisadas utilizando espectrômetro FT-IR PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. Os espectros de infravermelho foram obtidos utilizando uma média de 10 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} em comprimento de onda na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} (SOARES-SOBRINHO et al., 2012; FREITAS et al., 2012).

4.2 PARTE EXPERIMENTAL 2

4.2.1 Fármaco, Reagentes e Solventes

O organosilano 3-aminopropiltrietoxissilano (Aldrich), tiouréia (Synth), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma), NaOH (Sigma) e etanol PA (Synth), HCl (Sigma), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (VERTEC), KNO_3 (VERTEC), Tolueno (Sigma), água desionizada. A olanzapina foi adquirida da Gamma Comércio, Importação & Exportação LTDA (lote interno nº750) oriunda da Índia (lote 9OL003). Todos os outros materiais utilizados foram de grau analítico, conforme aplicação.

4.2.2 Equipamentos

Foram utilizados nos experimentos balança analítica Eletrônica Balance FA2104N Bioprecisa®; espectrofotômetro Shimadzu® modelo UV/visível-1603; dissolutor VK 7010 Varian®; termogravimetria DTG-60H Shimadzu®; espectrômetro FT-IR da PerkinElmer®, modelo Spectrum 400; equipamento de difração de raios-X de pó, Shimadzu®, modelo XRD-700.

4.2.3 Preparação dos filossilicatos

O método de preparação do filossilicato foi realizado usando o método de síntese Sol-gel. Um novo agente silanizante foi obtido por reação de 3-aminopropiltrietoxissilano com tioureia. O organossilano foi obtido a partir da adição de 10 mL de silano (42 mmol) e 1,63 g de tioureia (21 mmol) num balão com agitação magnética, na presença de 0,030 g de sulfato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. O sistema foi mantido a 423 K por 15 h em um banho de areia e o sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada pela mudança de cor da sílica, de azul para preto, mantida no tubo de secagem, e o produto obtido foi um líquido viscoso amarelo. O filossilicato de níquel foi preparado por dissolução de 8,2 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em 75 ml de etanol e misturado com uma solução de 10 ml do novo agente silanizante dissolvidos em 80 mL de etanol. As soluções foram colocadas em conjunto, sob

agitação, foi adicionado 128 ml de uma solução de hidróxido de sódio a $0,50 \text{ mol L}^{-1}$. A suspensão foi mantida sob agitação a 323 K e toda a solução de base foi adicionada. Após a adição de hidróxido de sódio, a agitação foi interrompida e a solução foi deixada em repouso durante 48 h. Por fim, o produto final da síntese foi lavado com água deionizada, filtrada e seca ao ar ambiente durante 24 h e sob dessecador a vácuo durante 12 h. O filossilicato níquel contendo o silano modificado foi denominado Phy (Alencar, et. al., 2014).

4.2.4 Software com especialidade Química

Marvin ® v 5.5.1 (ChemAxon Kft., Budapest, Hungria) foi utilizado para a geração de diagramas de pKa e de pH (MONKS, et. al., 2012).

4.2.5 Preparação do Sistema OLZ-Ph

Foi preparada uma solução de pH 1,2 com o ácido HCl, transferiu-se uma alíquota de 30 mL para um becker e adicionou-se 290mg de OLZ. Em seguida, inseriu-se em solução de OLZ, 250 mg de Phy e deixada a agitar à temperatura ambiente durante 24 horas, realizando, assim, a intercalação. Após 24 horas, a solução foi centrifugada removeu-se o sobrenadante e realizando a leitura no espectrofotômetro, e os sólidos deixados na estufa a 50°C durante 12 horas. As amostras (OLZ - Phy) foram determinadas em soluções de 5 mg mL^{-1} , Padrão de trabalho de droga, nos meio de solução pH 1,2 com o ácido HCl, usando determinação por espectrofotometria UV- VIS (RÊGO, MOURA, MOITA, 2010).

4.2.6 Caracterização

Os materiais preparados, bem como os compostos de partida, foram caracterizados por: difratometria de raios-X (DR-X), termogravimetria (TG) e espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) (SOARES-SOBRINHO et al., 2011b).

4.2.7 Difração de raios-X

As análises de difração de raios-X foram realizadas em um difratômetro Diffraktometer Shimadzu®, modelo XRD-700, utilizando radiação Cu ka ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). As amostras foram analisadas no intervalo de ângulo 2θ de 2-60 a uma velocidade de varredura de $0,02^\circ 2\theta/\text{s}$. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de material do pó sem solvente (SOARES-SOBRINHO et al., 2011a).

4.2.8 Infravermelho

O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR, sendo o resultado obtido da média de 16 varreduras. Os espectros foram obtidos de 4000 a 650 cm^{-1} na resolução de 4 cm^{-1} (SOARES-SOBRINHO et al., 2012; FREITAS et al., 2012).

4.2.9 Análise Térmica

Os dados termoanalíticos foram analisados por meio do software TA- 60WS® (Therma Analysis) versão 2.20 da Shimadzu®. As curvas termogravimétricas (TG) das amostras foram obtidas por meio de termobalança, equipamento Shimadzu TGA 60, sob atmosfera de nitrogênio, fluxo de 50 mL.min^{-1} , razão de aquecimento $10^\circ\text{C.min}^{-1}$ e intervalo de temperatura $30\text{-}900^\circ\text{C}$. As massas das amostras foram cerca de 5 mg , acondicionadas em porta amostra de alumina. Antes dos ensaios, o equipamento foi verificado com amostra padrão de oxalato de cálcio monohidratado para verificação das variações de temperatura e massa (FREITAS, et al., 2012).

4.2.10 Perfil de Liberação

As amostras analisadas (OLZ e Sistema OLZ - Ph) foram colocadas em cápsulas incolores com um peso equivalente a 5 mg de OLZ cada . Os testes de dissolução foram realizados a uma temperatura de 37 ° C ($\pm$ 0,5°C), utilizando 900 ml de água destilada deionizada como meio de dissolução, aparato pá e uma velocidade de agitação de 50 rpm no dissolutor Varian® 7010 VK. O ensaio do fármaco foi realizada por UV/Vis a 260 nm em intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 min. A concentração de fármaco nos perfis de dissolução foi determinada através de uma curva de calibração inicial (SOARES-SOBRINHO, et. al., 2012).

Resultados e Discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PARTE EXPERIMENTAL I

5.1.1 Obtenção dos Hidróxidos duplo lamelares

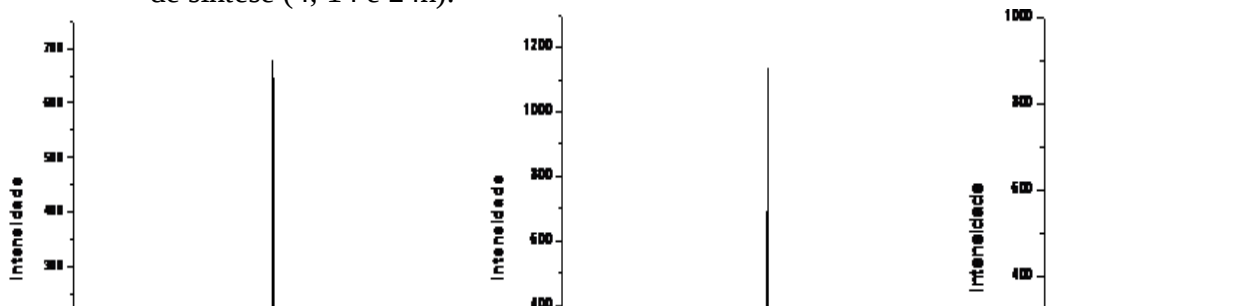
Foram obtidos dois tipos de hidróxidos duplo lamelares, pelo método de coprecipitação, sendo um composto pelo sistema CaAl-HDL e o outro NiAl-HDL. O composto CaAl-HDL é de aparência de pó branco cristalino, possuindo aspecto normal, não apresenta odor. Já o composto NiAl-HDL, apresentou-se de aparência de pó verde cristalino, também não apresenta odor, ambos com rendimento em torno de 47%.

5.1.2 Difração de Raios-X

A técnica de difração de raios-X convencional revela estrutura de cristalinidade dos compostos lamelares. Esta técnica consiste em submeter uma amostra a um feixe de Raios-X e a determinação dos ângulos que esta amostra difrata o feixe, tornando-se possível encontrar os espaçamentos interplanares e assim as dimensões da cela unitária do cristal (GUIMARÃES, 2002).

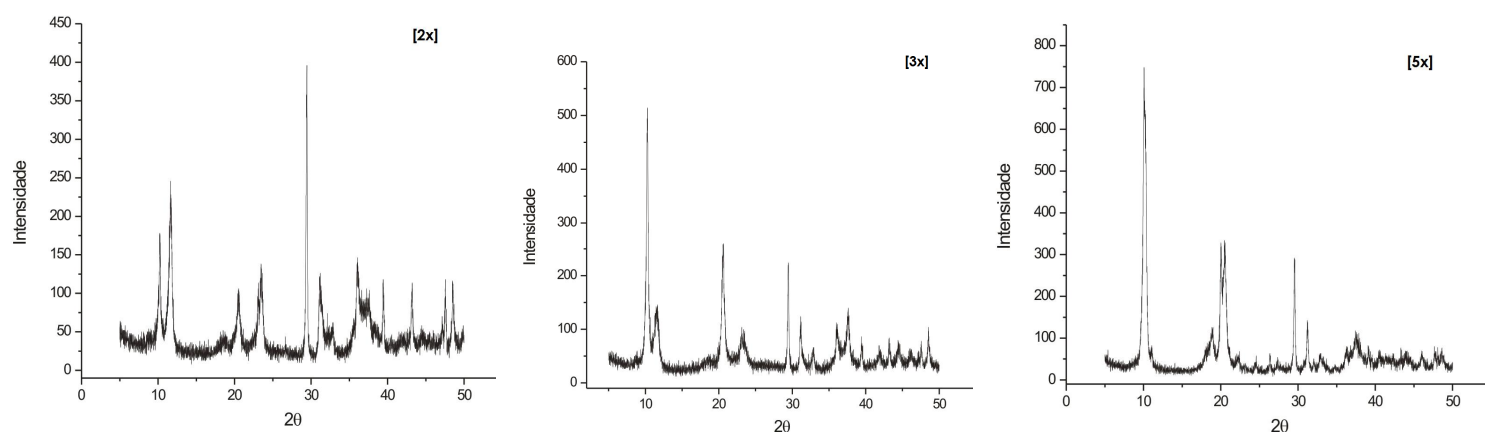
Os resultados da difração de raios-X das amostras de CaAl-HDL com variação de tempos de síntese (4, 14, 24h) e diferentes concentrações de reagentes conforme tabela 4 (X, 2X, 3X, 5X) encontram-se na Figura 5 e 6, respectivamente. Comparando-se os difratogramas da Figura 5 observa-se que o difratograma das três amostras de CaAl-HDL foram semelhantes, revelando um estado tipicamente cristalino, uma vez que pode ser confirmado pela presença de picos definidos e intensos posicionados a 11° , e $30^\circ 2^\circ$, além de picos secundários, com intensidades diferentes entre as amostras.

FIGURA 5 - Difratogramas do Ca-Al-HDL obtidos em amostras de diferentes tempos de síntese (4, 14 e 24h).



A partir do aumento da concentração dos reagentes da síntese, pode-se observar um aumento proporcional de intensidades de picos e melhor resolução, observando consequentemente a diminuição de um pico duplo situada em 10° . Essas observações não são verificadas para o CaAl-HDL sintetizado na concentração 5X (Nitrato de Cálcio: 0,085M, Nitrato de Alumínio:0,050M, Hidróxido de Sódio: 0,5M), pois apresentou um pico único em 10° , mais agudos e mais intensos. Os dados dos picos são corroborados com os resultados obtidos no trabalho de SHAAIFEL et al (2010), que evidenciou os mesmos picos definidos e intensos, além de picos secundários.

FIGURA 6 - Difratomogramas do Ca-Al-HDL obtidos em amostras de diferentes concentrações de reagentes de síntese.

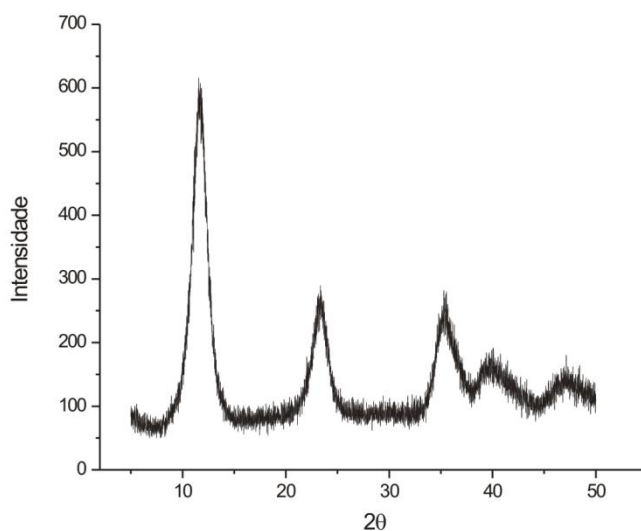


Neste sentido, as análises seguintes do CaAl-HDL foram apenas realizadas na amostra da síntese do tempo de 14 horas e concentração de reagente de síntese 5x da

concentração inicial, pois foi a que proporcionou maior rendimento (47%) e planos de difração mais intensos e definidos como expresso na literatura.

Os resultados da difração de raios-X das amostras de NiAl-HDL (Figura 7) revela também um estado característicos de cristalinidade, confirmado pela presença de picos definidos e intensos posicionados a 11°, 24°, 35°, 40°, 47° 2", os quais estão em concordância com os resultados do trabalho de Jitianu et al (2013) que evidenciou os mesmos planos de difração semelhantes.

FIGURA 7. Difratoograma do NiAl-HDL obtido no tempo de síntese de 1h.



O espaçamento basal do CaAl-HDL e do NiAl-HDL foi calculado, de acordo com os procedimentos descritos abaixo (equação 1), e apresentaram uma distância basal de 8,78 Å e 7,62 Å, respectivamente, correspondente à somatória do diâmetro do íon interlamelar e da lamela respectiva.

A comprovação da formação do HDL se deu pelo cálculo das distâncias interplanares basais, através da Lei de Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (\text{Equação 1})$$

onde: n é a ordem de reflexão do pico, λ é o comprimento de onda da radiação de raios-X, d é a distância basal em ângstrons e θ é o ângulo de Bragg.

Na literatura, encontram-se valores do espaçamento basal, para cada ânion intercalado, como pode ser visualizado na Tabela 5.

TABELA 5 - Valores de espaçamento basal para HDL contendo diferentes Ânions interlamelares.

FONTE: CAVANI (1991).

O valor encontrado está próximo do sugerido pela literatura, que é de 8,79 Å

Ânions interlamelares	Espaçamento basal (Å)
OH ⁻	7,55
CO ₃ ²⁻	7,65
F ⁻	7,66
Cl ⁻	7,86
Br ⁻	7,95
I ⁻	8,16
NO ₃ ⁻	8,79
SO ₄ ²⁻	8,58
ClO ₄ ⁻	9,20

para a intercalação do íon nitrato com o CaAl-HDL, podendo esse valor variar ligeiramente em função da composição da matriz (CAVANI, 1991).

O valor encontrado para o NiAl-HDL não condiz com o referenciado na literatura para a intercalação do ânion nitrato; mas se correlaciona com o valor proposto para intercalação de hidroxilas, que é de 7,55 Å. Este resultado relata que possivelmente devido a concentração elevada de NaOH (2M), as hidroxilas presente no meio podem ter sido intercaladas ao invés dos ânions nitrato.

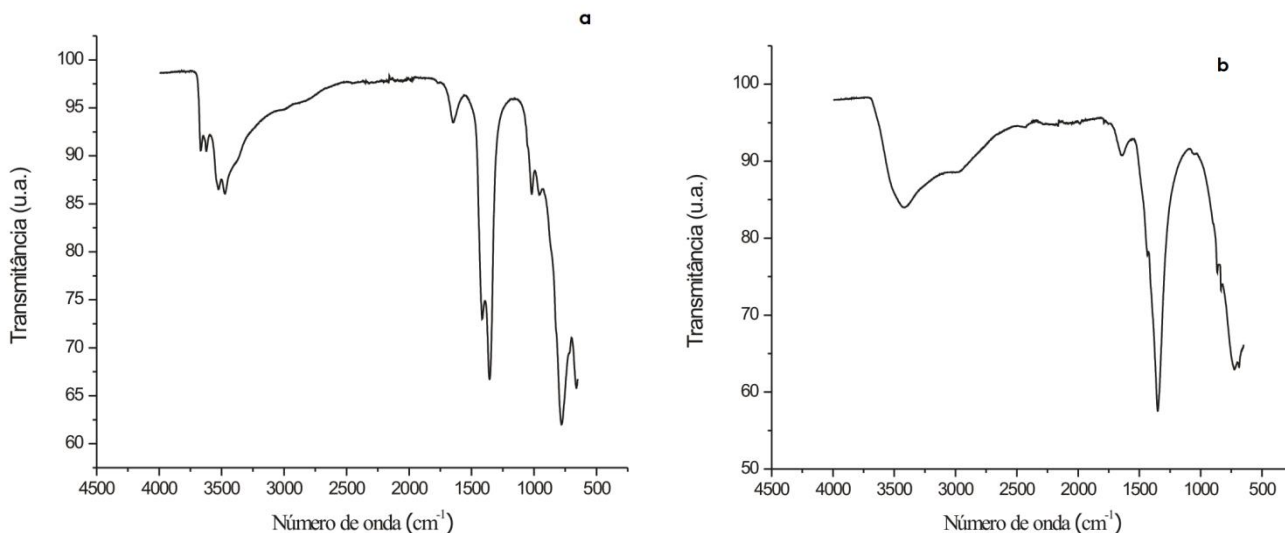
5.1.3 Espectroscopia no Infravermelho

Os dados da espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FIRT) são úteis na maioria das pesquisas de materiais lamelares. Esta técnica fornece as energias das interações moleculares. Então, quando substituimos de maneira adequada um grupamento ñOH de um HDL, pode ocorrer tanto deslocamentos da banda relacionadas a este grupamento quanto aparecer outras bandas relacionadas com os grupamentos que substituíram o grupo OH. Estas substituições também promovem alterações na geometria. Bandas de energia vibracional provenientes de substituições

são de fundamental importância por demonstrarem mudanças conformacionais após a substituição na matriz. A presença de água e de outros componentes co-intercalados também podem ser determinados (GUIMARÃES, 2002).

Ambos espectros (CaAl-NO_3 e NiAl-NO_3) (Figura 8) sugeriram bandas características dos HDL obtidos por co-precipitação. Entre elas: bandas intensas características da deformação axial de O-H pertencente as hidroxilas presentes na lamela, na região entre 3500 cm^{-1} ; na região entre 1630 e 1640 cm^{-1} evidencia-se bandas características deformação angular H-O das moléculas de água; em 1350 cm^{-1} a banda é característica da vibração dos ânions nitrato (ânion interlamelar); e abaixo de 1000 cm^{-1} bandas resultantes das ligações entre os metais e o oxigênio. Ambos espectros não mostraram indícios de contaminação por CO_2 atmosférico, já que não apresentaram pico relacionado a vibrações de ligações C-O de carbonila (SHAAIFEL et al., 2010; JITIANU et al., 2013).

FIGURA 8 - Espectro de infravermelho dos compostos sintetizados CaAl-HDL (a) e NiAl-HDL (b).



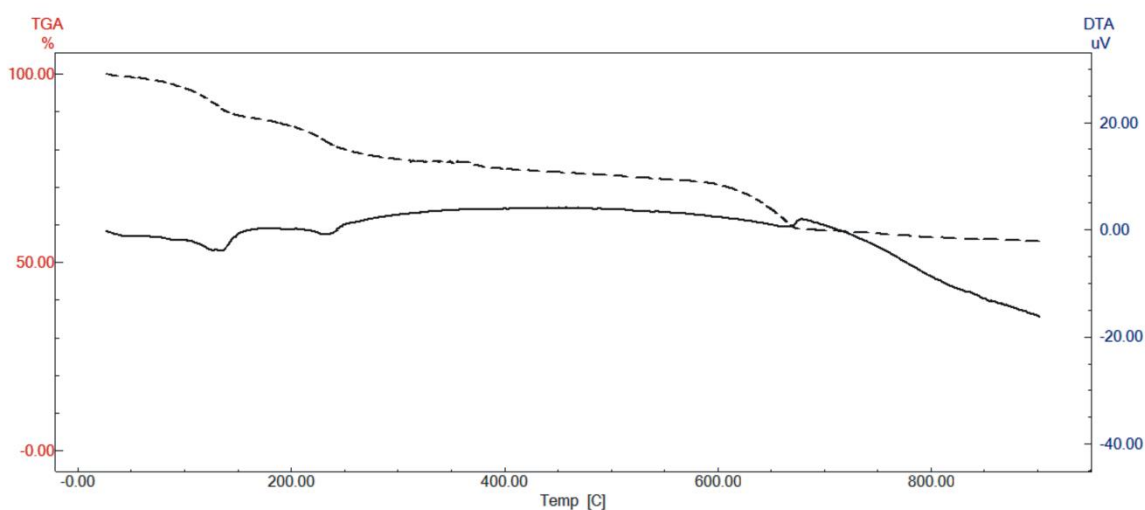
5.1.4 Análise Térmica

As curvas das análises térmica diferencial e termogravimétrica do CaAl-HDL (Figura 9) e do NiAl-HDL (Figura 10) mostraram-se semelhantes aos descritos na literatura.

Nas curvas térmicas do CaAl-HDL (Figura 9 e Tabela 6) observou-se que a primeira etapa de decomposição corresponde à perda de água interlamelar e de moléculas de água que possivelmente se encontram adsorvidos na superfície do material. Essa faixa inicia-se na temperatura ambiente até 152 °C e corresponde a uma perda de massa de 11,2%.

A segunda etapa de decomposição de 152 °C até cerca de 259 °C com perda de massa de 10%, sendo interpretada como estando relacionada à decomposição de parte das hidroxilas presentes nas lamelas. A terceira etapa de decomposição, de 259 °C até cerca de 697 °C, está provavelmente relacionada à decomposição do restante das hidroxilas e do ânion intercalado, com perda de massa de 13%. A somatória da decomposição das duas últimas etapas correspondem a uma perda de 23% em massa.

FIGURA 9 - Curvas TG e DTA do CaAl-HDL.



Nas curvas térmicas do NiAl-HDL (Figura 10 e Tabela 6) observou-se também que na primeira etapa de decomposição houve perda de água interlamelar e de moléculas de água que possivelmente se encontram adsorvidos na superfície do material, essa faixa inicia-se na temperatura ambiente até ~ 109 °C e corresponde a uma perda de massa de 19%.

A segunda etapa de decomposição de 109 °C até cerca de 336 °C com perda de massa de 14%, sendo interpretada como estando relacionada à decomposição de parte das hidroxilas presentes nas lamelas e do ânion intercalado.

FIGURA 10 - Curvas TG e DTG do NiAl-HDL.

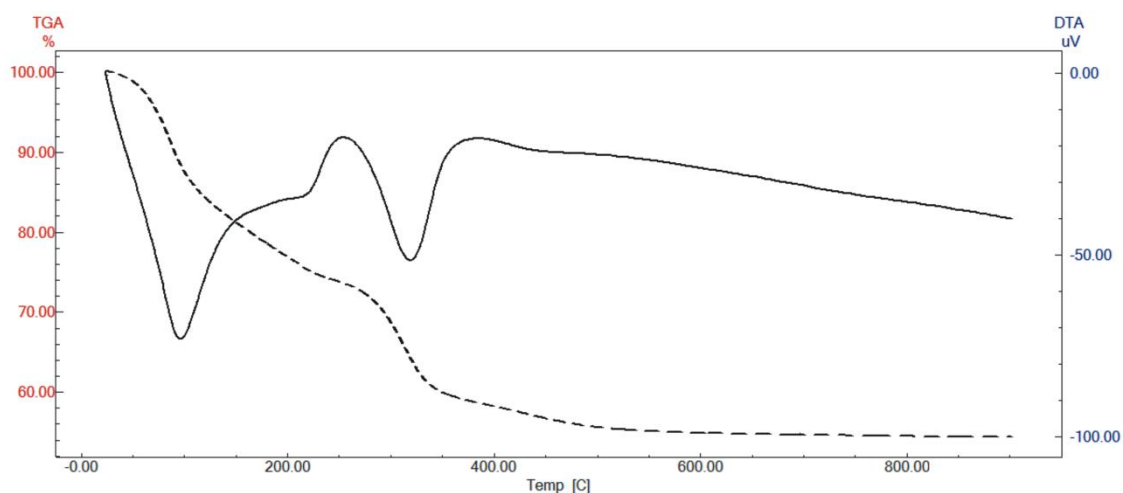


TABELA 6 - Valores do DTA/TG dos compostos sintetizados CaAl-HDL e NiAl-HDL.

	1ª Etapa		2ª Etapa		3ª Etapa		Massa Total Perdida (%)
	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)	
CaAl-HDL	TA*-140	11	140-229	10	229-672	14	35
NiAl-HDL	TA*-109	19	109-336	14	-	-	33

5.2 PARTE EXPERIMENTAL 2

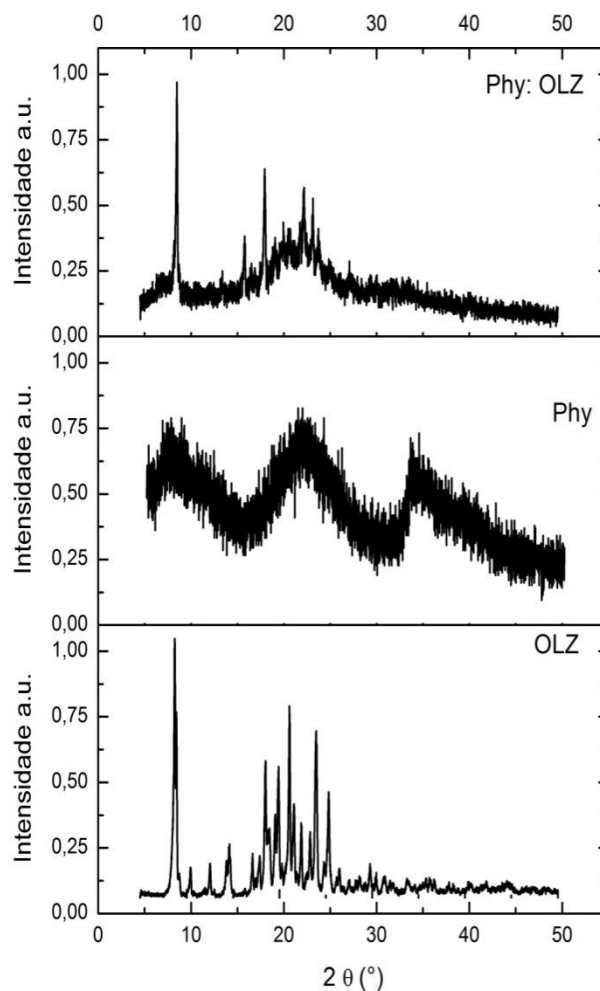
5.2.1 Obtenção dos Filossilicatos

Os filossilicatos foram doados pelo laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) da Universidade Federal do Piauí, sendo obtidos pelo método de sol-gel, possuem aparência de um pó cristalino esverdeado, sem odor.

5.2.2 Difração de raios-X

A confirmação da estrutura do Phy foi obtida a partir da difractometria de raios - X do filossilicato, e com os planos basais refere-se à estrutura de talco, sendo possível confirmar a formação da estrutura cristalina semelhante à estrutura de talco natural como apresentado na figura 13. Os planos referentes ao talco natural são exatamente as quatro reflexões observadas para o Phy obtido, sendo este muito maior devido à desordem interlamelar causada pela organofuncionalização da estrutura. Na região 2θ de igual a 59° o plano de reflexão atribuído e observado (060) é característico em estruturas esmectítica que é consistente com a estrutura trioctaédrica 2:1. A reflexão (020) em 2θ próxima a 20° confere características de um composto organomineral. Em face do valor do plano basal ângulo (d_{001}) a distância interlamelar foi calculada (d), cujo valor é 1193 pm. Quando comparado com a distância interlamelar do talco natural, este sendo 936 pm, é muito provável que o novo agente de silanizante é encontrado no interior do espaço interlamelar. Os dados de DRX de Phy, OLZ e do sistema Phy: OLZ são mostrados na Figura 11. A difração de raios - X mostram em cada caso uma ampla reflexão interlamelar d_{001} , indicando que as estruturas em camadas foram reagrupadas espontaneamente na presença das moléculas de OLZ.

FIGURA 11 Difração de raios x do argilomineral Phy, OLZ e Phy: OLZ.



5.2.3 Software com especialidade Química

Na Figura 12 é mostrada a curva de ionização do fármaco obtido pelo software Marvin[®] v. 5.5.1, observando-se todos os estudos de ionização da molécula frente a mudança de pH, verificou-se que em pH 1,2 aproximadamente 98% da OLZ é protonada em dois nitrogênios, ficando com um grupo livre de NH e S, promovendo a interação com o filossilicato através de ligações de hidrogênio, como se mostra no esquema proposto na figura 13.

FIGURA 12 - Simulação da olanzapina em diferentes soluções de pH usando o software Marvin® v. 5.5.1.

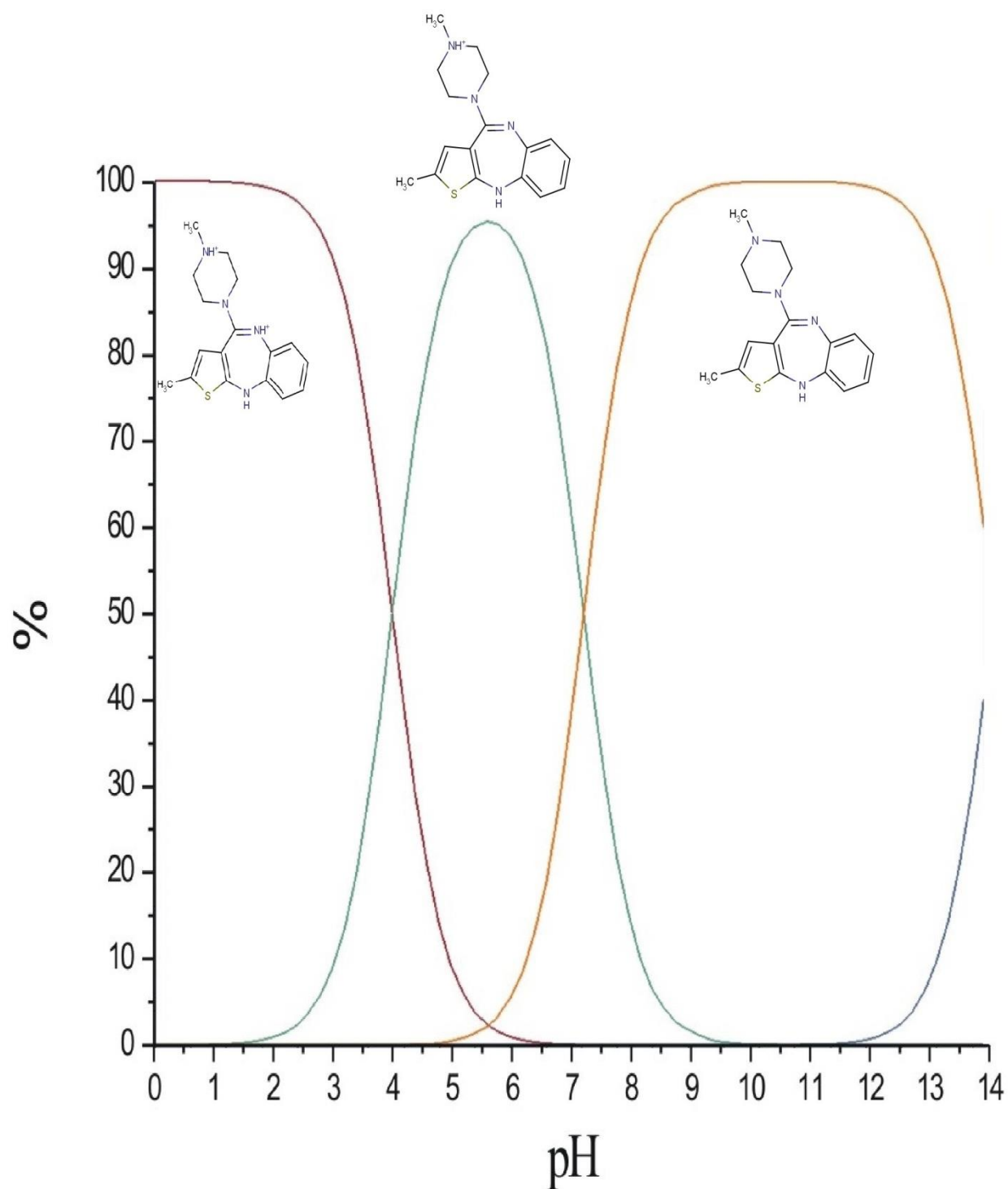
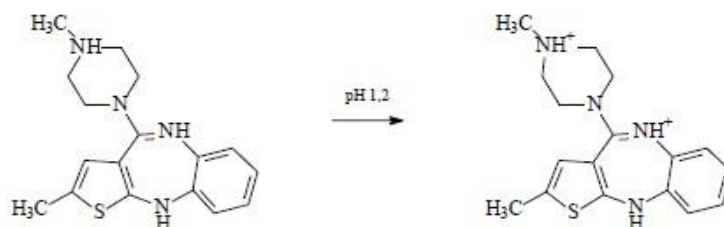
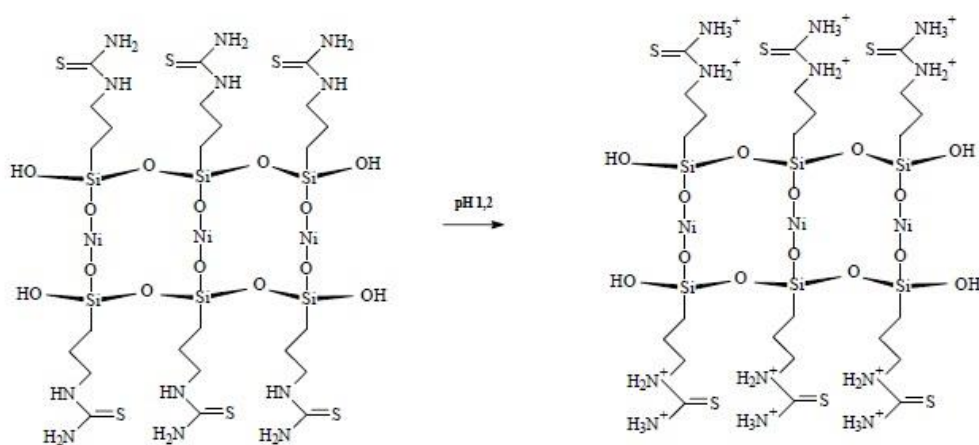


FIGURA 13 - Esquema de interação da Olanzapina com o filossilicato formando os sistema OLZ:Ph-NT em meio ácido.

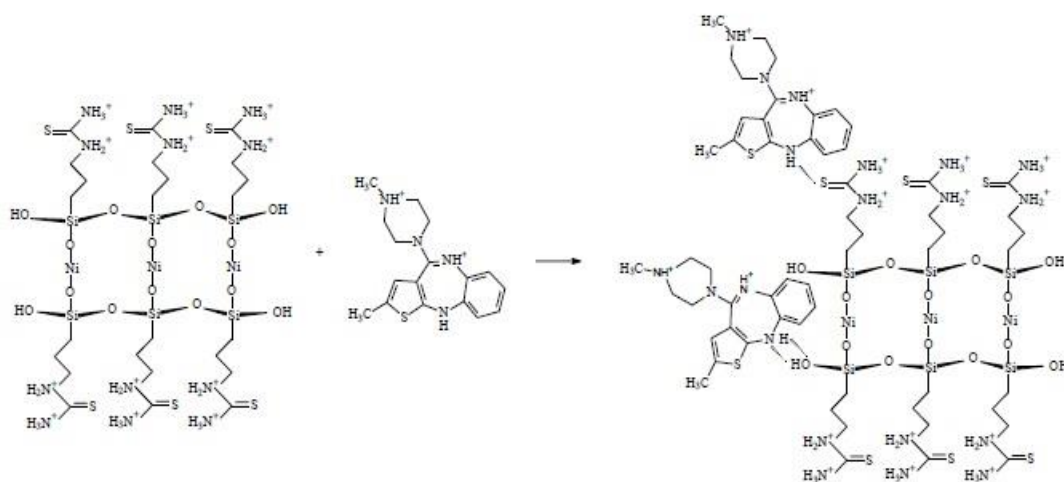
1) Olanzapina em meio ácido



2) Filossilicato em meio ácido



3) Interação entre a OLZ e o Ph-NT



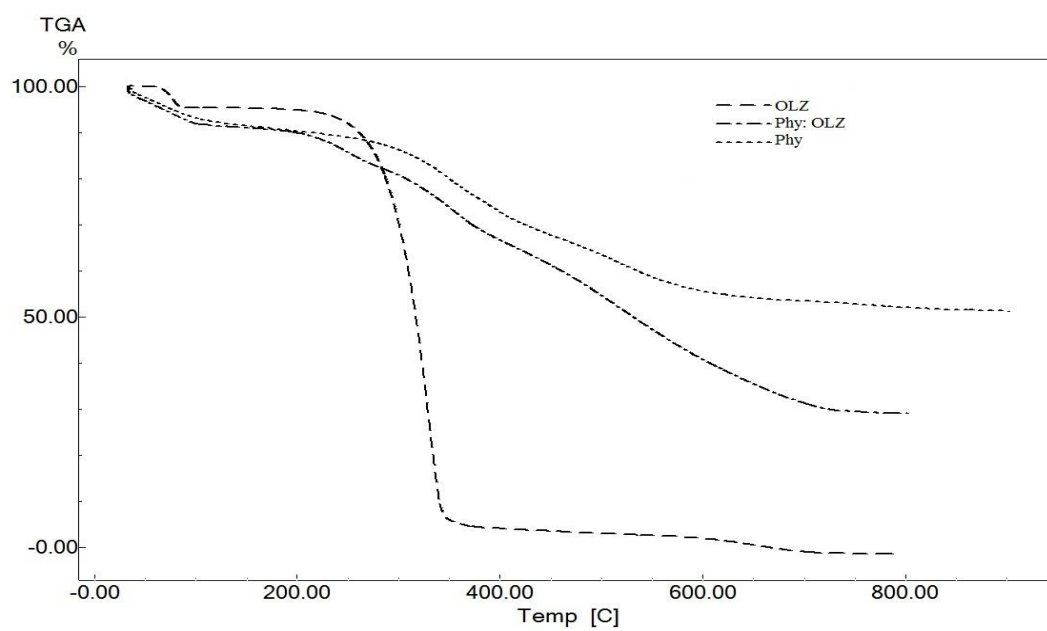
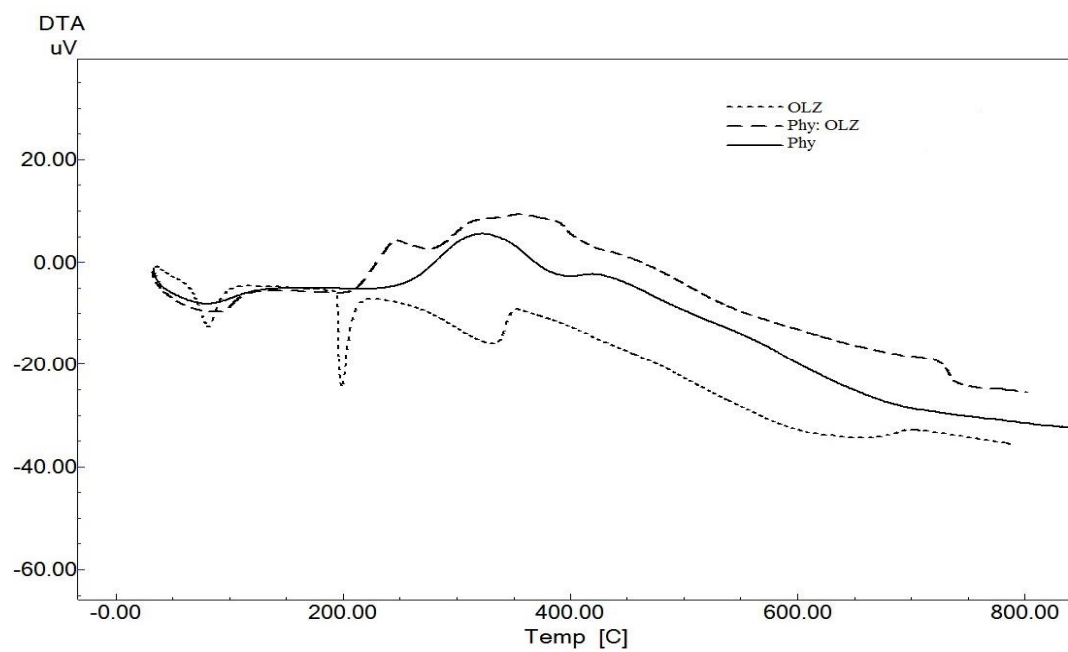
5.2.4 Termogravimetria

O Sistema Phy: OLZ foi caracterizado por comparação com amostras OLZ e Phy isolado para verificar a interação. Como pode ser observado na figura 14 a análise da curva DTA verificou a ausência do ponto de fusão da OLZ (195 °C), o que sugere uma eficiência na desestruturação da rede cristalina da OLZ ao ser incorporada ao Phy, corroborando com os resultados observados no DRX, com a diminuição da cristalinidade do fármaco ao interagir com o Phy. Esta interação sugere uma adsorção a nível molecular da OLZ no Phy, já que após a secagem do solvente do sistema a rede cristalina da OLZ não foi reestruturada completamente.

Para os resultados das curvas TG (Figura 14) pode-se observar que na temperatura correspondente à fusão da OLZ (195°C) não há variação de massa na amostra, confirmando, portanto, que tal pico refere-se à um processo físico. Nas curvas de TG da OLZ foi verificada uma etapa de perda de massa, correspondente a processo de degradação. A temperatura inicial de degradação foi de 216°C e a temperatura final de 359°C.

Para o Phy foi possível observar perdas de massa em três regiões típicas para esses materiais. A primeira perda ocorre do início até aproximadamente 100°C, esse intervalo é característico da saída de moléculas de água fisiossorvidas na superfície através de ligações de hidrogênio. A segunda perda de matéria, ocorrida entre o primeiro intervalo até cerca de 400°C, está associada à decomposição da cadeia. Finalmente, a última perda em torno de 600°C até o término do aquecimento pode ser atribuída aos grupos silanóis livres sendo condensados, e assim convertidos a grupos siloxano (Si-O-Si).

A presença de água fisiossorvida Phy e no Phy: OLZ através de uma pequena perda de massa abaixo de 100°. O sistema Phy: OLZ que contém a proporção de 1:3 de (OLZ ã Phy), apresentou comportamento muito parecido com o do Phy isolado, com as mesmas temperaturas de perda de massa (216° - 359°C), diferenciando apenas com o percentual de perda de massa devido a quantidade de OLZ no sistema Phy: OLZ. Phy e o sistema Phy: OLZ mostrou ser termicamente estáveis porque inicia sua degradação a 259 ° C e 247 ° C, respectivamente.

FIGURA 14 - Curvas DTA e TG da OLZ, Phy e Phy: OLZ.

5.2.5 Infravermelho

Analisando o espectro de infravermelho (figura 15) de OLZ, Phy e o do Phy: OLZ, observa-se no espectro da OLZ uma banda correspondente ao grupo amina do anel que contem dois nitrogênios ($3100-3400\text{ cm}^{-1}$) (BARBOSA & SANSIVIERO, 2005). AYALA et al. (2006), ao realizar caracterização de formas polimórficas no estado sólido, evidenciaram bandas características na faixa relatada neste trabalho ($3100-3400\text{ cm}^{-1}$) referente as formas polimórficas 1 e 2, sendo, portanto, uma banda comum ao composto estudado no presente trabalho. Assim tais bandas não permite diferenciação do composto estudado com os polimorfos evidenciados por AYALA et al. (2006).

Evidencia-se também bandas características de $\text{C}=\text{C}$ ($1450-1600\text{ cm}^{-1}$) (LOPES & FASCIO, 2004), ligações estas presentes no anel óC^{o} da OLZ, e de ligação de hidrogênio entre o $\text{N}-\text{H}$ do anel que contem dois nitrogênios. Tais bandas foram relatadas por AYALA et al. (2006) para as duas formas polimórficas estudadas, não permitindo assim diferenciação entre as mesmas e correlação de uma das formas polimórficas estudadas com a forma apresentada neste trabalho. Há ainda bandas características de $\text{N}=\text{C}$ ($570-705\text{ cm}^{-1}$) (HIRIYANNA et al., 2008) do anel que contem dois nitrogênios no infravermelho.

No espectro da OLZ, em torno de 750 cm^{-1} , observa-se banda característica de $\text{C}-\text{H}$ em compostos benzênicos 1,2 dissustituídos ($735-770\text{ cm}^{-1}$) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

A presença de bandas entre $2760-2820\text{ cm}^{-1}$ são características de N cíclico ligado a CH_3 do anel piperazina (RESHETOV et al., 1990).

Observam-se, em todos os espectros, bandas na região de 3500 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações $\text{O}-\text{H}$ presentes nos grupos orgânicos pendentes, provenientes das moléculas de etanolamina e dietanolamina, e também nas moléculas de água intercaladas entre as lamelas. Os filossilicatos possuem também grupos $\text{O}-\text{H}$ em suas redes inorgânicas nos vértices não compartilhados das unidades octaédricas.

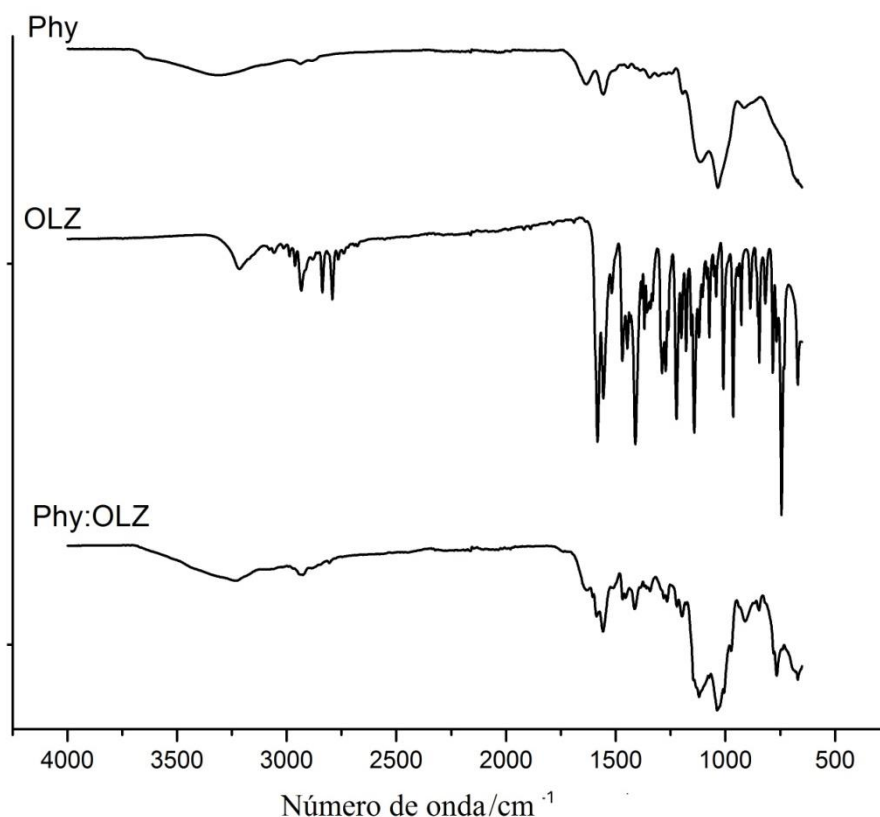
As bandas intensas observadas em 2935 e 2870 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos simétrico e assimétrico da ligação $\text{C}-\text{H}$, enquanto que uma pequena banda localizada na região de 1200 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação $\text{Si}-\text{C}$. A

presença destas bandas confirma o efetivo ancoramento das cadeias orgânicas na estruturas inorgânicas. As bandas intensas observadas em 1035 e 1110 cm^{-1} estão relacionadas aos estiramentos das ligações silício - oxigênio - silício, formadoras do esqueleto inorgânico dos filossilicatos.

As bandas na região de 1650 cm^{-1} são atribuídas à vibração angular das moléculas de água ligadas à rede inorgânica. Para estes híbridos, a presença de oxigênio ligado aos átomos metálicos da estrutura inorgânica provoca a aparição de bandas de absorção em 670 cm^{-1} e 630 cm^{-1} devido às presenças das ligações Ni-O e Co-O, respectivamente. Os espectros ainda mostram algumas outras bandas características destes tipos de materiais, como as bandas que se encontram em 916 e 780 cm^{-1} e são atribuídas às deformações das ligações Si-O e Si-C, respectivamente. A banda intensa e estreita mostrada na região de 1384 cm^{-1} do espectro é atribuída à presença de grupos nitrato, provenientes dos sais utilizados para as sínteses dos materiais, que encontram-se intercalados entre as camadas das estruturas.

Observou-se que para o Phy: OLZ há uma sobreposição da banda que corresponde ao grupo amina do anel que contém dois átomos de nitrogênios (3100 ã 3400 cm^{-1}) e bandas entre 2760-2820 cm^{-1} são características de N cíclico ligado a CH_3 do anel piperazina pela banda atribuída ao grupo hidroxila silanol (OH), com uma intensa banda na região de 3400 cm^{-1} e bandas relacionadas a grupos amino (NH) pode ser observada na região de 3100 cm^{-1} e deformação (NH) que aparece a 1645 cm^{-1} . A banda na região de 2095 cm^{-1} refere-se a C=N que se estende ao grupo SCN, sugerindo a interação da olanzapina com o filossilicato através da ligação de hidrogênio com o grupo amina do anel que contém dois nitrogênios.

FIGURA 15 - Espectro de infravermelho da OLZ, Phy e do sistema Phy: OLZ.

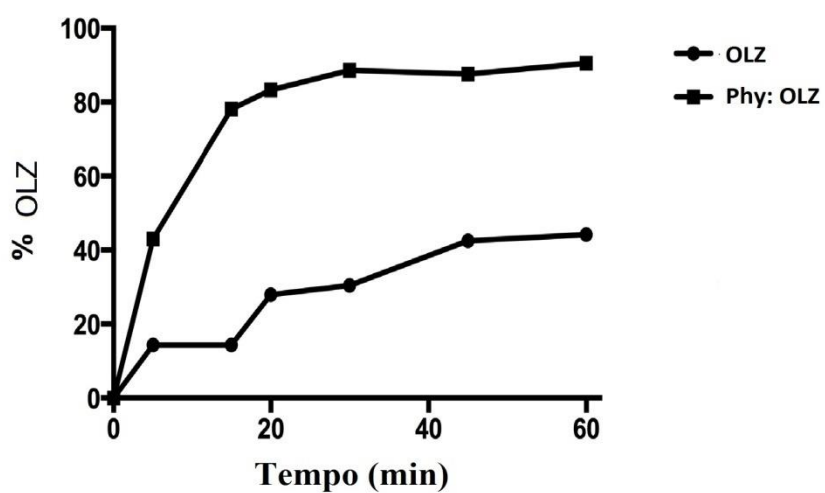


5.2.6 Perfil de Liberação

O teor de sorção de OLZ em Ph foi de 27 % da massa total da OLZ frente ao do sistema. A Olanzapina por ser uma base fraca ($pK_a = 7,5 \pm 0,5$), a sua dissolução é favorecida em meio ácido porque a droga é solúvel abaixo de pH 5. Por isso o meio de dissolução usado foi meio neutro usando água destilada (pH = 7), com isso foi observado (Figura 16) que a dissolução no caso do sistema verificou-se uma liberação do fármaco mais rápida do que com fármaco puro, podendo ser explicada da seguinte forma, durante a formação do sistema Phy: OLZ parte do fármaco pode ter sido adsorvido na superfície do argilomineral, enquanto que outra parte do fármaco estava intercalado nas camadas do filossilicato por ligações de hidrogênio. Portanto, nos meios aquosos, a droga adsorvida na superfície do filossilicato foi liberada rapidamente numa fase precoce (isto é, em pontos de tempo iniciais), cerca de 80% do fármaco foi liberado nos primeiros vinte minutos, enquanto que a liberação do fármaco na fase posterior veio da droga. A droga intercalada com o Phy apresentou um aumento na taxa de dissolução,

provando uma maior eficiência na dissolução mostrando um aumento acentuado na velocidade de dissolução promovida pelo sistema de Phy: OLZ. Outro aspecto que também favorece o aumento da taxa de dissolução pode ser atribuído à degradação do cristalino causada pela interação como mostrado na figura 14 na ausência do pico de fusão de OLZ.

FIGURA 16 - Perfil de liberação da OLZ e do sistema Phy: OLZ em meio de pH 7 por 60 minutos.



Conclusão

6 CONCLUSÃO

Procurou-se mostrar maior e melhor conhecimento das propriedades estruturais de um grupo de argilominerais constituintes, bem como suas aplicações e usos industriais e inovadores.

Obtiveram-se dois hidróxidos duplos lamelares, com melhor método de obtenção diante os diversos fatores como, simplicidade na síntese, baixo custo, obtenção em grandes quantidades, possuir boa cristalinidade e ser quimicamente sustentável.

Obteve-se um sistema de liberação oral, através das interações do filossilicato com o fármaco Olanzapina, o sistema Phy: OLZ provou ser uma alternativa para incrementar a taxa de dissolução da droga OLZ, ampliando as aplicações de tais materiais. Efetivamente contribuindo para sistemas terapêuticos mais eficazes em um futuro próximo.

Perspectivas

7 PERSPECTIVAS

- Realizar as caracterizações complementares, tais como a absorção atômica e a análise de tamanho e volume de poros para os hidróxidos duplo lamelares;
- Avaliar a toxicidade, citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de todos os materiais, tanto dos hidróxidos duplos lamelares quanto dos filossilicatos;
- Avaliar diferentes processos de obtenção dos sistemas de liberação fármaco-argilomineral;
- Realizar o carregamento de diferentes classes de fármacos com os hidróxidos duplo lamelares e filossilicatos;
- Realizar um estudo de estabilidade do sistema obtido.

Referências

8 REFERÊNCIAS

AISAWA, S.; HIGASHIYAMA, N.; TAKAHASHI, S.; HIRAHARA, H.; IKEMATSU, D.; KONDO, H.; NAKAYAMA, H.; NARITA, E. Intercalation behavior of l-ascorbic acid into layered double hydroxides. *Applied Clay Science*, v. 35, p. 146 - 154, 2007.

ALENCAR, J. M.; OLIVEIRA, F. J. V. E., AIROLDI, C.; SILVA FILHO, E. C. Organophilic nickel phyllosilicate for reactive blue dye removal. *Chemical Engineering Journal*, v. 236, p. 332-340, 2014.

ALI, S. H. H. A.; AL-QUBAISI, M.; HUSSEIN, M.Z.; ISMAIL, M.; ZAINAL, Z.; HAKIM, M.N. Comparative study of Mg/Al- and Zn/Al-layered double hydroxide-perindopril erbumine nanocomposites for inhibition of angiotensin-converting enzyme. *International Journal of Nanomedicine*, v.7, p.4251-4262, 2012.

ALVES, A. P. M.; FONSECA, M. G., WANDERLEY A. F. Inorganic-organic Hybrids Originating from Organosilane Anchored Onto Leached Vermiculite. *Materials Research*, v. 16, n. 4, 2013.

AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; NOCHETTI, M.; PERIOLI, L. Effect of hydrotalcite-like compounds on the aqueous solubility of some poorly water-soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 92, p. 1407-1418, 2003.

AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; PERIOLI, L. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents. I. Intercalation and in vitro release of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 220, p.23-32, 2002.

ARAI, Y.; OGAWA, M. Preparation of Co/Al layered double hydroxides by the hydrothermal urea method for controlled particle size. *Applied Clay Science*, v. 42, p. 601- 604, 2009.

ARCO, M. DEL; CEBADERA, E.; GUTIÉRREZ, S.; MARTÍN, C.; MONTERO, M. J.; RIVES, V.; ROCHA, J.; SEVILLA, M. A. Mg,Al layered double hydroxides with intercalated indomethacin: synthesis, characterization, and pharmacological study. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 93, p. 1649 - 1658, 2004.

AZEVEDO, A. C.; PEDRON, F. A.; SARTOR, L. R.; CASARINI, P. G. Filossilicatos 2:1 com hidróxi entre camadas em solos: estado atual do conhecimento e das perspectivas de pesquisa. *Revista Ciências Agrárias*, v. 55, n. 3, p. 236-243, 2012.

BARBOSA, R.; ARAÚJO, E. M.; DE OLIVEIRA, A. D.; DE MELO, T. J. L. Efeito de sais quaternários de amônio na organofilização de uma argila bentonita nacional. *Cerâmica*, v.52, p. 264-268, 2006.

BASHI, A. M.; HADDAWI, S. M.; MEZAAL, M. A. Layered Double Hydroxides Nanohybrid Intercalation with Folic Acid Used as Delivery System and their Controlled Release Properties. *Arabian Journal for Science and Engineering*, v. 38, p. 1663-1680, 2013.

BASILE, F.; VACARI, A. Layered Double Hydroxides: Present and Future (Ed.: V. Rives) *Nova Science Publishers, Inc.*, New York, p. 285-321, 2001.

BERGAYA, F.; THENG, B. K. G.; LAGALY, G. *Handbook of Clay Science*, Edited by Developments in Clay Science, Vol. 1, Elsevier Ltd, 2006.

BIN HUSSEIN, M. Z.; ZAINAL, Z.; YAHAYA, A. H.; FOO, D. W. V. J. Controlled release of a plant growth regulator, alpha-naphthaleneacetate from the lamella of Zn-Al-layered double hydroxide nanocomposite. *Journal of controlled release*, v. 82, p. 417 - 427, 2002.

BIN HUSSEIN, M.Z.; YAHAYA, A. H.; ZANAIL, Z.; KIAN, L. H. Nanocomposite-based controlled release formulation of an herbicide, 2,4-dichlorophenoxyacetate encapsulated in zincñaluminium-layered double hydroxide. *Science and Technology of Advanced Materials*, v. 6, p. 956 - 962, 2005.

BORDOLOI, A.; MATHEW, N. T.; LEFEBVRE, F.; HALLIGUDI, S. B. Inorganicñ organic hybrid materials based on functionalized silica and carbon: A comprehensive understanding toward the structural property and catalytic activity difference over mesoporous 117 silica and carbon supports. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 115, p. 345-355, 2008.

- BOTAN, R., NOGUEIRA, T. R., LONA, L. M. F., WYPYCH, F. Síntese e Caracterização de Nanocompósitos Esfoliados de Poliestireno e Hidróxido Duplo Lamelar via Polimerização in situ. *Polímeros*, v. 21, n.1, p. 34-38, 2011.
- BRAMBILLA, G. e MARTELLI, A. Genotoxicity and carcinogenicity studies of analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics. *Pharmacological Research*, v. 60, p. 1-17, 2009.
- BRASIL. *Farmacopéia Brasileira*, 5ª. ed. Vol. 1: Métodos Gerais, 524 p., 2010b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União nº154, Brasília, DF, p.36-38, 12 de agosto de 2010.
- BRAVO-SUAREZ, J. J.; PAEZ-MOZO, E. A.; OYAMA, S. T. Review of the synthesis of layered double hydroxides: a thermodynamic approach. *Química Nova*, v.27, n.4, p. 601-614, 2004.
- CABRERA-LAFAURIE, W. A.; ROMÁN, F. R.; HERNÁNDEZ- MALDONADO, A. J. Transition metal modified and partially calcined inorganic/organic pillared clays for the adsorption of salicylic acid, clofibric acid, carbamazepine, and caffeine from water. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 386, p. 381 ã 391, 2012.
- CANTRELL, D. G.; GILLIE, L. J.; LEE, A. F.; WILSON, K. Structure-reactivity correlations in MgAl hydrotalcite catalysts for biodiesel synthesis. *Applied Catalysis A: General*, v. 287, p. 183-190, 2005.
- CARDOSO, L. P. Estudo da Aplicação de Hidróxidos Duplos Lamelares na Remoção e Liberação lenta de pesticidas. Tese de Doutorado, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Área de concentração: Química, São Paulo, 2006.
- CARDOSO, L. P. Estudo da remoção de compostos orgânicos derivados da produção de poliéster presentes em efluentes industriais, por meio de sorção em hidróxidos duplos lamelares do sistema Mg-Al-CO₃, Dissertação Mestrado, USP, São Paulo, SP, 2002.

CARDOSO, L.P.; CELIS, R.; CORNEJO, J.; VALIM, J. B. Layered double hydroxides as supports for the slow release of acid herbicides. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 54, p. 5968 ñ 5975, 2006.

CARRETERO, M. I. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied Clay Science*, v. 21, p. 155-163, 2002.

CAVANI, F.; TRIFIRO, F.; VACCARI, A.; Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. *Catalysis Today*, v.11, p.173, 1991.

CENTI, G.; PERATHONER, S. Catalysis by layered materials: A review. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 107, p. 3-15, 2008.

CERRADO, K. A. Clay structure, surface acidity and catalysis. In: AUERBACH, S. M. e al. *Handbook layered materials*. New Cork: Marcel dekker, p. 1-38, 2004.

CHOI, S.-J.; CHOY, J.-H. Effect of physico-chemical parameters on the toxicity of inorganic nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry*, v.21, p. 5547ñ5554, 2011.

CHOY, J. H. Nanostructural drug-inorganic clay composites: Structure, thermal property and in vitro release of captopril-intercalated MgñAl-layered double hydroxides. *Science Techonology Hybrid Materials Solid State Phenomenon*, v.1, p.111, 2006.

CHOY, J.-H.; JUNG, J.-S.; OH, J.-M., PARK, M.; JEONG, J.; KANG, Y.-K.; HAN, O.-J. Layered double hydroxide as an efficient drug reservoir for folate derivatives. *Biomaterials*, v. 25, p. 3059 - 3064, 2004.

CHOY, J.-H.; SON, Y.-H. Intercalation of Vitamer into LDH and Their Controlled Release Properties. *Bulletin Korean Chemical Society*, v. 25, n. 1, p.122 - 126, 2004.

CHOY, J.-H.; KWAK, S.Y.; JEONG, Y. J.; PARK, J. S. Inorganic Layered Double Hydroxides as Nonviral Vectors. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 39, p. 4041 ñ 4045, 2000.

CHOY, J.-H.; KWAK, S.-Y.; PARK, J. S.; JEONG, Y. J. Cellular uptake behavior of [γ -³²P] labeled ATP- α -LDH nanohybrids. *Journal of Materials Chemistry*, v. 11, p. 1671, 2001.

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

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

COJOCARIU, A.; PROFIRE, L.; AFLORI, M.; VASILE, C. In vitro drug release from chitosan/Cloisite 15A hydrogels. *Applied Clay Science*, v. 57, p. 1-9, 2012.

CONCEICAO, L.; PERGHER, S. B. C.; MORO, C. C.; OLIVEIRA, L. C. A. Compósitos magnéticos baseados em hidrotalcitas para a remoção de contaminantes aniônicos em água. *Química Nova*, v. 30, n. 5, p. 1077-1081, 2007.

COSNIER, S.; MOUSTY, C.; CUI, X.; YANG, X.; DONG, S. Specific determination of As(V) by an acid phosphatase-polyphenol oxidase biosensor. *Analytical chemistry*, v. 78 p. 4985 – 4989, 2006.

COSNIER, S.; MOUSTY, C.; GONDRAN, C.; LEPELLEC, A. Entrapment of enzyme within organic and inorganic materials for biosensor applications: Comparative study. *Materials Science and Engineering: C*, v. 26, p. 442-447, 2006.

COSTA, F. R.; LEUTERIZ, A.; WAGENKNECHT, U.; JEHNICHEN, D.; HÄUBLER, L.; HEINRICH, G. Intercalation of Mg-Al layered double hydroxide by anionic surfactants: Preparation and characterization. *Applied Clay Science*, v. 38, p. 153-164, 2008.

COSTACHE, M.C.; HEIDECKER, M. J.; MANIAS, E.; CAMION, G.; FRACHE, A.; BEYER, G. The influence of carbon nanotubes, organically modified montmorillonites and layered double hydroxides on the thermal degradation and fire retardancy of polyethylene, ethylene-vinyl acetate copolymer and polystyrene. *Polymer*, v. 48, p. 6532 - 6545, 2007.

- CUNHA, M. V. P. O.; CORRÊA, J. A. M. Síntese e caracterização de hidróxidos duplos a partir da lama vermelha. *Cerâmica*, v. 57, p. 85-93, 2011.
- CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. *Química Nova*, v. 33, n.1, p.159-171, 2010.
- DARDER, M.; LÓPEZ-BLANCO, M.; ARANDA, P.; LEROUX, F.; RUIZ- HITZKY, E. Bio-Nanocomposites Based on Layered Double Hydroxides. *Chemistry of Materials*, v. 17, p. 1969 - 1977, 2005.
- DEPAN, D.; KUMAR, A. P.; SINGH, R. P. Cell proliferation and controlled drug release studies of nanohybrids based on chitosan-g-lactic acid and montmorillonite. *Acta Biomaterialia*, v. 5, p. 93-100, 2009.
- DING, P.; QU, B. Synthesis and characterization of exfoliated polystyrene/ZnAl layered double hydroxide nanocomposite via emulsion polymerization. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 291, n. 1, p. 13-18, 2005.
- DORNELAS, C. B.; RESENDE, D. K.; TAVARES, M. I. B.; GOMES, A. S.; CABRAL, L. M. Preparação e Avaliação Reacional de Nanocompósitos de PVP K-30 e Montmorilonita (Natural e Organicamente Modificada) por Difração de Raios X. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 18, n. 2, p. 187-192, 2008.
- DU, L.C.; QU, B.J. Effects of synthesis conditions on crystal morphological structures and thermal degradation behavior of hydrotalcites and flame retardant and mechanical properties of EVA/hydrotalcite blends. *Polymer Composites*, v. 28, p. 131 - 138, 2007.
- DUPIN, J.-C.; MARTINEY, H.; GUIMON, C.; DUMITRU, E.; FECHETE, I. Intercalation compounds of Mg-Al layered double hydroxides with dichlophenac: different methods of preparation and physico-chemical characterization. *Applied Clay Science*, v. 27, p. 95 - 106, 2004.
- FATIMA, R.A.; AHMAD, M. Genotoxicity of industrial wastewaters obtained from two different pollution sources in northern India: a comparison of three bioassays.

Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, v. 609, p.81-91, 2006.

FERNÁNDEZ, M. J.; FERNÁNDEZ, M. D.; ARANBURU I. Poly(L-lactic acid)/organically modified vermiculite nanocomposites prepared by melt compounding: Effect of clay modification on microstructure and thermal properties. *European Polymer Journal*, v. 49, p.1257-1267, 2013.

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

GAINI, L. El; LAKRAIMI, M.; SEBBAR, E.; MEGHEA, A.; BAKASSE, M. Removal of indigo carmine dye from water to Mg-Al CO₃-calcined layered double hydroxides. *Journal of Hazardous Materials*, v.161, p. 627-632, 2009.

GIBSON, M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. CRC Press. Florida, p.335, 2001.

GOMES, E. V. D.; VISCONTE, L. L. Y.; PACHECO, E. B. A. V. Processo de organofilização de vermiculita brasileira com cloreto de cetiltrimetilamônio. *Cerâmica*, v. 56, p 44-48, 2010.

GREENWELL, H. C.; HOLLIMAN, P.J.; JONES, W.; VELASCO, B.V. Studies of the effects of synthetic procedure on base catalysis using hydroxide-intercalated layer double hydroxides. *Catalysis Today*, v.114, p. 397-402, 2006.

GUIMARÃES, J. L. Funcionalização e intercalação de moléculas orgânicas em compostos lamelares. Dissertação de mestrado no Programa Interdisciplinar de Pós-graduação em Engenharia da Universidade Federal do Paraná, 2002.

GUIMARAES, J. L.; MARANGONI, R.; RAMOS, L. P.; WYPYCH, F. Covalent grafting of ethylene glycol into the Zn-Al-CO₃ layered double hydroxide. *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 227, n. 2, p.445, 2000.

- GUNAWAN, P.; XU, R. Direct Control of Drug Release Behavior from Layered Double Hydroxides through Particle Interactions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.97, n.10, p. 4367-78, 2008.
- HE, Q.; YIN, S.; SATO, T. Synthesis and photochemical properties of zinc/aluminum layered double hydroxide/organic UV ray absorbing molecule/silica nanocomposites. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 65, p.395 - 402, 2004.
- HONGO, T.; YOSHINO, S.; YAMAZAKI, A.; SATOKAWA, S. Mechanochemical treatment of vermiculite in vibration milling and its effect on lead (II) adsorption ability. *Applied Clay Science*, v. 70, p. 74-78, 2012.
- HOYO, D. C. Layered double hydroxides and human health: An overview. *Applied Clay Science*, v. 36, p. 103, 2007.
- HUA, S.; YANG, H.; WANG, W.; WANG, A. Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel. *Applied Clay Science*, v. 50, p. 112-117, 2010.
- HWANG, S.-H.; HAN, Y.-S.; CHOY, J.-H. Intercalation of Functional Organic Molecules with Pharmaceutical, Cosmeceutical and Nutraceutical Functions into Layered Double Hydroxides and Zinc Basic Salts. *Bulletin Korean Chemical Society*, v. 22, n. 9, p.1019 - 1022 , 2001.
- IIIJIK, A.; VUILLERMOZ, C.; COMMEREUC, S.; TAVIOT-GUEHO, C.; VERNEY, V.; LEROUX, F. Reactive and functionalized LDH fillers for polymer. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 69, p. 1362-1366, 2008.
- INACIO, J.; TAVIOT-GUEHO, C.; FORANO, C.; BESSE, J. P. Adsorption of MCPA pesticide by MgAl-layered double hydroxides. *Applied Clay Science*, v.18, p. 255-264, 2001.
- INTISSAN, M.; SEGNI, R.; PAYEN, C.; BESSE, J.-P.; LEROUX, F. Trivalent Cation Substitution Effect into Layered Double Hydroxides $\text{Co}_2\text{Fe}_y\text{Al}_{1-y}(\text{OH})_6\text{Cl}\cdot n\text{H}_2\text{O}$: Study of the Local Order: Ionic Conductivity and Magnetic Properties; *Journal Solid State Chemistry*, v. 167, p. 508, 2002.

J. A. A. SALES, G. C. PETRUCCELLI, F. J. V. E. OLIVEIRA, C. AIROLDI, J. *Colloid Interface Sci.*, 297 (2006) 95.

JAYASHREE, R.S.; KAMATH, P.V. J. *Electrochem. Soc.*, v. 149, n. 761, p. 50-65, 2002.

JITIANU, M.; GUNNESS, D.C.; ABOAGYE, D.E.; ZAHARESCU, M.; JITIANU, A. Nanosized Ni₂Al layered double hydroxides Structural characterization. *Materials Research Bulletin*, v.48, p.1864-1873, 2013.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D., MODY, H. M.; BAJAJ, H. C. Confinement and controlled release of quinine on chitosan-montmorillonite bionanocomposites. *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry*, v. 50, p. 423-430, 2012.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.; BIKIARIS, D. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 66, n. 3, p. 334-347, 2007.

KHAN, A. I.; O'HARE, D. J. Intercalation chemistry of layered double hydroxides: recent developments and applications. *Journal of Materials Chemistry*, v. 12, p. 3191-3198, 2002.

KHAN, A.I.; LEI, L.; NORQUIST, A. J.; O'HARE, D. M. Intercalation and controlled release of pharmaceutically active compounds from a layered double hydroxide. *Chemical Communications*, p.2342-2343, 2001.

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

KURGANSKAYA, I.; LUTTGE, A. A comprehensive stochastic model of phyllosilicate dissolution: Structure and kinematics of etch pits formed on muscovite basal face. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, v. 120, p. 545-560, 2013.

- LADEWIG, K.; NIEBERT, M.; XU, Z.P.; GRAY, P.P.; LU, G.Q.M. Controlled preparation of layered double hydroxide nanoparticles and their application as gene delivery vehicles. *Applied Clay Science*, v.48, p.280-289, 2010.
- LAZARIDES, N. K. Sorption Removal of Anions and Cations in Single Batch Systems by Uncalcined and Calcined Mg-Al-CO₃ Hydrotalcite. *Water, Air, Soil Pollution*, v.146, p. 127 - 139, 2003.
- LEE, W. F.; CHEN, Y. C. Effect of bentonite on the physical properties and drug release behavior of poly (AA-co-PEGMEA)/bentonite nanocomposite hydrogels for mucoadhesive. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 91, p. 2934-2941, 2004.
- LEME, D. M.; MARIN-MORALES, M. A. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. *Mutation Research*, v. 682, p. 71-78. 2009.
- LEROUX, F.; BESSE, J. P.; WYPYCH, F.; SATYANARAYANA, K. G. *Clay Surfaces: Fundamentals and Applications*, Cap 16, Elsevier, London, 2004.
- LI, B.; HE, J.; EVANS, D. G.; DUAN, X. Inorganic layered double hydroxides as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of fenbufen. *Applied Clay Science*, v. 27, p. 199-207, 2004.
- LI, M.; CHEN, S.; NI, F.; WANG, Y.; WANG, L. Layered double hydroxides functionalized with anionic surfactant: Direct electrochemistry and electrocatalysis of hemoglobin. *Electrochimica Acta*, v. 53, p. 7255 - 7260, 2008.
- LI, W.-Z.; LU, J.; CHEN, J.-S.; LI, G.-D.; JIANG, Y.-S. Phenoxymethylpenicillin intercalated hydrotalcite as a bacteria inhibitor. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, v. 81, p. 89 - 93, 2006.
- LIMA, A. A. N.; SOARES SOBRINHO, J. L.; LYRA, M. A. M.; CORREA JUNIOR, R. A. C.; ROLIM NETO, P. J.; SILVA, J. L.; ROLIM, L. A. The Use Of Solid Dispersion Systems In Hydrophilic Carriers To Increase Benzimidazole Solubility. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.100, p.2443 - 2451, 2011.

LIU, K. H.; LIU, T. Y.; CHEN, S. Y.; LIU, D. M. Drug release behavior of chitosanmontmorillonite nanocomposite hydrogels following electro stimulation. *Acta Biomaterialia*, v. 4, p. 1038-1045, 2008.

LIU, Z.; MA, R.; OSADA, M.; IYI, N.; EBINA, Y.; TAKADA, K.; SASAKI, T.; Synthesis, Anion Exchange, and Delamination of Co/Al Layered Double Hydroxide: Assembly of the Exfoliated Nanosheet/Polyanion Composite Films and Magneto-Optical Studies. *Journal of the American Chemical Society*, v.128, p. 4872-4880, 2006.

LV, J.; QIU, L.Z.; QU, B.J. Controlled synthesis of magnesium hydroxide nanoparticles with different morphological structures and related properties in flame retardant ethylene-vinyl acetate blends. *Nanotechnology*, v. 15, p. 1576 - 1581, 2004.

M. G. FONSECA, C. AIROLDI, *J. Mater. Chem.*, 10 (2000) 1457.

M. G. FONSECA, C. AIROLDI, *Quim. Nova*, 5 (2003) 699.

MACIUCA, A. L.; DUMITRIU, E.; FAJULA, F.; HULEA, V. Mild oxidation of tetrahydrothiophene to sulfolane over V-, Mo- and W-containing layered double hydroxides. *Applied Catalysis A: General*, v. 338, n. 1, p. 1-8, 2008.

MALUF, S.W.; ERDTMANN, B. Biomonitoração do dano genético em humanos. *Genética toxicológica*, p. 183-205, 2003.

MELLO, I. S.; CARVALHO, M. A.; FERREIRA, J. N.; COGO, J. M.; SILVA, R. A. R.; GUERRA, D. L. Revisão sobre argilominerais e suas modificações estruturais com ênfase em aplicações tecnológicas e adsorção - uma pesquisa inovadora em universidades. *Revista de Ciências Agro-Ambientais*, v.9, n.1, p.141-152, 2011.

MELO, J. V. D.; COSNIER, S.; MOUSTY, C.; MARTELET, C.; RENAULT, N.J. Urea Biosensors Based on Immobilization of Urease into Two Oppositely Charged Clays (Laponite and Zn/Al Layered Double Hydroxides). *Analytical Chemistry*, v. 74, p. 4037, 2002.

MERLI, D.; DONDI, D.; PESAVENTO, M.; PROFUMO, A. Electrochemistry of olanzapine and risperidone at carbon nanotubes modified gold electrode through

classical and DFT approaches. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 683, p. 103-111, 2012.

MIGNONI, M. L. Síntese, Caracterização e Aplicação de Monocompósitos Polímero-Argila, Universidade Federal do Rio grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Porto Alegre, Brasil, 2008.

MOHANAMBE, L.; VASUDEVAN, S. Anionic clays containing anti-inflammatory drug molecules: comparison of molecular dynamics simulation and measurements. *The journal of physical chemistry. B*, v. 109, n. 32, p.15651- 15658, 2005.

MONASH, P.; PUGAZHENTHI, G. Utilization of Calcined Ni-Al Layered Double Hydroxide (LDH) as an Adsorbent for Removal of Methyl Orange Dye from Aqueous Solution. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, v. 1.00, n.00, 2013.

MOUSTY, C. Sensors and biosensors based on clay-modified electrodes - new trends. *Applied Clay Science*, v. 27, p. 159- 177, 2004.

MURAYAMA, N.; MAEKAWA, I.; USHIRO, H.; MIYOSHI, T.; SHIBATA, J.. VALIX, M. Synthesis of various layered double hydroxides using aluminum dross generated in aluminum recycling process. *International Journal of Mineral Processing*, v. 110-111, p. 46-52, 2012.

NAKAYAMA H; TAKESHITA K; TSUHAKO M. Preparation of 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid-intercalated layered double hydroxide and its physicochemical properties. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 92, n. 12, p. 2419 - 2426, 2003.

NAKAYAMA, H.; WADA, N.; TSUHAKO, M. Intercalation of amino acids and peptides into Mg-Al layered double hydroxide by reconstruction method. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 269, p.469-478, 2004.

NANDA, R.; SASMAL, A.; NAYAK, P. L. Preparation and characterization of chitosan-poly(lactide) composites blended with Cloisite 30B for control release of the anticancer drug paclitaxel. *Carbohydrate Polymers*, v. 83, p. 988-994, 2011.

NDLOVU, B.; FORBES, E.; FARROKHPAY, S.; BECKER, M.; BRADSHAW, D.; DEGLON, D. A preliminary rheological classification of phyllosilicate group minerals. *Minerals Engineering*, v. 55, p. 190-200, 2014.

NEUMANN, M. G.; GESSNER, F.; CIONE, A. P. P.; SARTORI, R. A.; CAVALHEIRO, C. C. S. Interação entre corantes e argilas em suspensão aquosa, *Química Nova*, v. 23, p. 818 - 824, 2000.

NGUYEN, A. N.; REINERT, L.; LÉVÊQUE, J.-M.; BEZIAT, M.; DEHAUDT, P.; JULIAA, J.-F.; DUCLAUX, L. Preparation and characterization of micron and submicron sized vermiculite powders by ultrasonic irradiation. *Applied Clay Science*, v. 72, p. 9-17, 2013.

NYAMBO, C.; SONGTIPYA, P.; MANIAS, E.; JIMENEZ-GASCOC, M.M.; WILKIE, C. A. Effect of MgAl-layered double hydroxide exchanged with linear alkyl carboxylates on fire-retardancy of PMMA and PS. *Journal of Materials Chemistry*, v.18, p. 4827-4838, 2008.

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

PÁLINKÓ, I. Organic-Inorganic Nanohybrids of Biologically Important Molecules and Layered Double Hydroxides. *Nanopages*, v. 1, n. 3, p.1787-4033, 2006.

PALUSZKIEWICZA, C.; WESELUCHA-BIRCZYNSKA, A.; STODOLAK-ZYCH, E.; HASIK, M. 2D IR correlation analysis of chitosan-MMT nanocomposite system. *Vibrational Spectroscopy*, v. 60, p. 185-188, 2012.

PARK, Y.; AYOKO, G. A.; FROST, R. L. Application of organoclays for the adsorption of recalcitrant organic molecules from aqueous media. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 354, p. 292 - 305, 2011.

PATEL, R. P.; PATEL, D. J.; BHIMANI, D. B.; PATEL, J. K. Physicochemical Characterization and Dissolution Study of Solid Dispersions of Furosemide with

Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone K-30. *Dissolution Technologies*, p. 17-25, 2008.

PENG, X.-H.; HUANG, K.-L.; JIAO, F.-P.; ZHANG, X.-H.; YU, J.-G. *Journal Functional. Materials*, v.37, p. 415, 2006.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; BERTINI, B.; RICCI, M.; NOCCHETTI, M., LATTERINI, L.; ROSSI, C. Anionic clays for sunscreen agent safe use: photoprotection, photostability and prevention of their skin penetration. *European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics*, v. 62, p. 185, 2006.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; BERTINI, B.; RICCI, M.; NOCCHETTI, M.; LATTERINI, L.; ROSSI, C. Anionic clays for sunscreen agent safe use: Photoprotection, photostability and prevention of their skin penetration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 62, n. 2, p.185-193, 2006.

PESSANHA, A. F. V.; ROLIM, L. A.; PEIXOTO, M. S.; SILVA, R. M. F.; ROLIM-NETO, P. J. Influence of functional excipients on the performance of drugs in dosage forms. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 2, p.136-145, 2012.

PHILLIPS, J. D.; VANDEPERRE, L.J. Anion capture with calcium, aluminium and iron containing layered double hydroxides. *Journal of Nuclear Materials*, v. 416, p. 225-229, 2011.

QIU, L.; CHEN, W.; QU, B. Exfoliation of layered double hydroxide in polystyrene by in-situ atom transfer radical polymerization using initiator-modified precursor. *Colloid and Polymer Science*, v. 283, p. 1241-1245, 2005.

RAGAVAN, A.; KHAN, A.; O'HARE, D. J. Selective intercalation of chlorophenoxyacetates into the layered double hydroxide $[\text{LiAl}_2(\text{OH})_6]\text{Cl} \cdot x\text{H}_2\text{O}$. *Journal of Materials Chemistry*, v. 16, p. 4155 - 4159, 2006.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- β -ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n. 1, 2006.

- RÊGO, J. F.; MOURA, J. I.; MOITA, G. C. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. *Química Nova*, v. 33, p. 471-477, 2010.
- REGULSKA, E.; KARPIN´SKA, J. Photocatalytic degradation of olanzapine in aqueous and river waters suspension of titanium dioxide. *Applied Catalysis B: Environmental*, v.117-118, p.96-104, 2012.
- S. YARIV AND H. CROSS in *Organo-Clay Complexes and Interactions*, ed. Marcel Dekker, New York, 2002.
- SAHOO, D.; NAYAK, P. L. Synthesis and characterization of chitosan/cloisite 30B film for controlled release of ofloxacin. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 123, p. 2588-2594, 2012.
- SALCEDO, I. ; AGUZZI, C.; SANDRI, G.; BONFERONI, M. C.; MORI, M.; CEREZO, P. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. *Applied Clay Science*, v. 55, p. 131-137, 2012.
- SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 37, n.1, p.1-17, 2001.
- SANTOS, C. P. F.; MELO, D. M. A.; MELO, M. A. F.; SOBRINHO, E. V. Caracterização e usos de argilas bentonitas e vermiculitas para adsorção de cobre (II) em solução. *Cerâmica*, v. 48, p. 178-182, 2002.
- SANTOS, S. S.; CORRÊA, J. A. M. Síntese de hidróxidos duplos lamelares do sistema Cu, Zn, Al-CO₃: propriedades morfológicas, estruturais e comportamento térmico. *Cerâmica*, v. 57, p. 274-280, 2011.
- SELS, B. F.; VOS, D.E.; JACOBS, P.A. Hydrotalcite-Like Anionic Clays in Catalytic Organic Reactions. *Catalysis Reviews-science and Engineering*, v. 43, n. 4, p. 443-488, 2001.
- SHAFIEI, S. S.; SOLATI-HASHJIN, M.; RAHIM-ZADEH, H.; SAMADIKUCHAKSARAEI, A. Synthesis and characterisation of nanocrystalline Cañ

Al layered double hydroxide $\{[Ca_2Al(OH)_6]NO_3 \cdot nH_2O\}$: in vitro study. *Advances in Applied Ceramics*, v.112, n.1, p.59-65, 2010.

SHAN, D.; COSNIER, S. ; MOUSTY, C. Layered double hydroxides: an attractive material for electrochemical biosensor design. *Analytical Chemistry*, v. 75, p. 3872 ñ 3879, 2003.

SILVA, A. R. V.; FERREIRA, H. C. Esmeclitas organofílicas: conceitos, estruturas, propriedades, síntese, usos industriais e produtores/fornecedores nacionais e internacionais. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v. 3, p. 1-11, 2008.

SOARES SOBRINHO, J. L.; SOARES, M. F. L. R.; ALVES, L. D. S., LABANDEIRA, J. J. T.; ROLIM NETO, P. J. Improving the solubility of the antichagasic drug benznidazole through formation of inclusion complex. *Química Nova*, v. 34, p.1534 - 1538, 2011.

SOARES-SOBRINHO, J. L.; SANTOS, F. L. A.; LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; ROLIM, L. A.; LIMA, A. A. N.; NUNES, L. C. C.; SOARES, M. F. R.; ROLIM-NETO, P. J.; TORRES-LABANDEIRA, J. J. Benznidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 89, 323-330.

SU, Z.P.; JIANG, P.K.; LI, Q.; WEI, P.; ZHANG, Y. Toughening of polypropylene highly filled with aluminium hydroxide . *Polymers and Polymer Composites*, v.13, p.139 - 150, 2005.

SUN, Y.; ZHOU, Y.; YE, X.; CHEM, J.; WANG, Z. Fabrication and infrared emissivity study of hybrid materials based on immobilization of collagen onto exfoliated LDH. *Materials Letters*, v. 62, p. 2943-2946, 2008.

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

TEMUJIN, J.; OKADA, K.; MACKENZIE, K. J. D. Preparation of porous silica from vermiculite by selective leaching, *Applied Clay Science*, v. 22, p. 187-195, 2003.

TRONTO, J. Síntese, caracterização e estudo das propriedades de hidróxidos duplos lamelares intercalados com polímeros condutores. Tese de doutorado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2006.

TRONTO, J.; LEROUX, F.; CREPALDI, E. L.; NAAL, Z.; KLEIN, S. I.; VALIM, J. B. New layered double hydroxides intercalated with substituted pyrroles. 1. In situ polymerization of 4-(1H-pyrrol-1-yl) benzoate. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 67, p. 968 ã 972, 2006.

TRONTO, J.; REIS, M.J.; SILVÉRIO, F.; BALBO, V. R.; MARCHETTI, J. M.; VALIM, J. B. In vitro release of citrate anions intercalated in magnesium aluminium layered double hydroxides. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 65, p. 475 - 480, 2004.

TRONTO, J.; SANCHEZ, K. C.; CREPALDI, E. L.; NAAL, Z.; KLEIN, S. I.; VALIM, J. B. Synthesis, characterization and electrochemical study of layered double hydroxides intercalated with 2-thiophenecarboxylate anions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 65, p. 493 ã 498, 2004.

TURKOGLU, S. Evaluation of genotoxic effects of sodium propionate, calcium propionate and potassium propionate on the root meristem cells of *Allium cepa*. *Food and Chemical Toxicology*, v 27, p. 55-61, 2008.

TYNER, K. M.; SHIFFMAN, S. R.; GIANELLIS, E. P. Nanobiohybrids as delivery vehicles for camptothecin. *Journal of Controlled Release*, v. 95, p. 501-514, 2004.

WANDERLEY, K. A.; ALVES JÚNIOR, S.; PAIVA-SANTOS C. O. Síntese Hidrotermal Assistida por Micro-ondas como Metodologia Sintética Eficiente Para Obtenção da Rede Metalorgânica $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$. *Química Nova*, v.34, n. 3, p.434-438, 2011.

WANG, X.; DU, Y.; LUO, J. Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. *Nanotechnology*, v. 19, 2008.

WANG, X.; DU, Y.; LUO, J.; LIN, B.; KENNEDY, J. F. Chitosan/organic rectorite nanocomposite films: Structure, characteristic and drug delivery behavior.

Carbohydrate Polymers, v. 69, p. 41-49, 2007.

WANG, Y.; WANG, E.; GAO, L.; XU, L. Synthesis and properties of Mg_2Al layered double hydroxides containing 5-fluorouracil. *Journal of Solid State Chemistry*, v. 178, p. 736 - 741, 2005.

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

WEI, M.; XU, X.; WANG, X.; LI, F.; ZHANG, H.; LU, Y.; PU, M.; EVANS, D. G.; DUAN, X. Study on the Photochromism of $NiAl$ Layered Double Hydroxides Containing Nitrate Anions. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v.14, p.2831-2838, 2006.

WING MAI, Y.; ZHEN YU, Z. *Polymer Nanocomposites*, CRC press LLC, New York 2006.

WYPYCH, F.; ARÍZAGA G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; Synthetic layered materials/polymer nanocomposites. *Polymer Nanocomposite Research Advances*, v. 1, p. 94-143, 2008.

WYPYCH, F.; ARIZAGA, G. G. C. Intercalation and functionalization of brucite with carboxylic acids. *Química Nova*, v.28, n. 1, p.24, 2005.

WYPYCH, F.; SATYANARAYA, K. G. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of molecules and ions at clay surfaces. *Clay Surfaces - Fundamentals and applications*, v. 1, p. 236, 2004.

XU, Z. P.; LU, G. Q. (MAX). Hydrothermal Synthesis of Layered Double Hydroxides (LDHs) from Mixed MgO and Al_2O_3 : LDH Formation Mechanism. *Chemistry Materials*, v. 17, p.1055 - 1062 , 2005.

YANG, J.H.; LEE, S.Y.; HAN, Y.S.; PARK, K.C.; CHOY, J.H. Efficient Transdermal Penetration and Improved Stability of L-Ascorbic Acid Encapsulated in an Inorganic Nanocapsule. *Bulletin Korean Chemical Society*, v. 24, n. 4, p.499 - 503, 2003.

YANG, Q.Z.; YANG, J.; ZHANG, C.K. Synthesis and properties of cordycepin intercalates of Mg-Al-nitrate layered double hydroxides. *International journal of pharmaceutics*, v. 326, p.148 - 152, 2006.

YU, J.; BAEK, M.; CHUNG, H.-E.; CHOI, S.-J. Physicochemical Properties Affecting the Potential in vitro Cytotoxicity of Inorganic Layered Nanoparticles. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, v. 2, n. 3, p. 149-152, 2010.

YUAN, Q.; SHAH, J.; HEIN, S.; MISRA, R. D. K. Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. *Acta Biomaterialia*, v. 6, p. 1140-1148, 2010.

ZHANG, M.; DING, P.; FU, L.; QU, F. Structural characterization and related properties of EVA/ZnAl-LDH nanocomposites prepared by melt and solution intercalation. *Material Chemistry and Physics*, v. 109, p. 206-211, 2008.

ZHANG, P.; QIAN, G.; XU, Z.P.; SHI, H.; RUAN, X.; YANG, J.; FROST, R.L. Effective adsorption of sodium dodecylsulfate (SDS) by hydrocalumite (CaAl-LDH-Cl) induced by self-dissolution and re-precipitation mechanism. *Journal of Colloid and Interface Science*, v.367, p.264-271, 2012.

ZHU, J.; YUAN, P.; HE, H.; FROST, R.; TAO, Q.; SHEN, W.; BOSTROM, T. In situ synthesis of surfactant/silane-modified hydrotalcites. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 319, p. 498-504, 2008.

ZHUANG, H.; ZHENG, J. P.; GAO, H.; YAO, K. D. In vitro biodegradation and biocompatibility of gelatin/montmorillonite-chitosan intercalated nanocomposite. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, v. 18, p. 951-957, 2007.

Anexos

9 ANEXOS

ANEXO A ñ Artigo científico publicado no *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*

J Therm Anal Calorim
DOI 10.1007/s10973-016-5719-9



Use of phyllosilicate clay mineral to increase solubility olanzapine

M. L. C. M. Gonçalves¹ · M. A. M. Lyra¹ · F. J. V. E. Oliveira² · L. A. Rolim³ ·
D. Nadvornyy¹ · A. C. S. G. Vilarinho¹ · L. C. C. Nunes⁴ · M. F. L. R. Soares¹ ·
E. C. Silva-Filho⁴ · J. L. Soares-Sobrinho¹

Received: 2 March 2016 / Accepted: 15 July 2016
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2016

Abstract Phyllosilicates have interesting properties, such as high capacity of ion exchange, adsorption, physico-chemical stability and low/null toxicity, and thus, they are a promising material in pharmaceutical studies. Olanzapine (OLZ), used in the treatment of schizophrenia, is a drug of high cost and low water solubility, which are an obstacle to its use. In this work, an oral delivery system was developed using phyllosilicate (PHY-NT) and OLZ together to increase its solubility. PHY-NT was synthesized by sol-gel method, and then, OLZ was adsorbed creating the system called PHY-NT:OLZ. Thermal analysis was performed to investigate possible interactions between olanzapine and phyllosilicate. a sharp endothermic peak at 458 K was observed, which corresponds to the melting process of OLZ. When OLZ was added to PHY-NT, this peak was absent, suggesting an efficient denaturation of its crystal lattice. FTIR spectroscopy and X-ray powder diffraction were performed as complementary techniques to adequately support thermal analysis results. The created

system caused a considerable increase in OLZ dissolution efficiency, and more than 80 % of the drug was released from PHY-NT:OLZ after 20 min. Drug release was evaluated in vitro and showed a Fickian diffusion-based pattern. Thus, results suggest that PHY-NT can be used as an alternative to increase drug dissolution rate of OLZ, expanding applications of these materials.

Keywords Phyllosilicate · Olanzapine · Increased solubility · New excipient · Drug delivery

Introduction

Since a long time ago, man uses natural materials as model to build new ones as alternatives to the first. Following this reasoning, clay minerals are a good option, since they are found in almost all the superficial extension of earth and are very common in soils and rocks [1, 2].

Scientific and technological development during twentieth century has provided advances in knowledge about clay properties and applications, such as the determination of its size and colloidal crystal structure. These properties are related to the high surface area, excellent rheological characteristics, thermal stability and adsorption capacity. Moreover, these materials have been used in therapeutics as pharmaceutical excipients, mainly because they are inert, showing low or no toxicity to patient [3–5].

In this context, clays become indispensable nowadays, showing various applications. Furthermore, they are abundant in nature, and thus, it is obtained for low cost [6]. In the last few years, there were an increasing number of scientific papers and patents about intercalation of biologically active products in clays. They aimed to provide a strategy for raising stability and/or solubility of some

✉ J. L. Soares-Sobrinho
jsoaresmarlene@hotmail.com

¹ Core of Medicines and Correlated Quality Control, Department of Pharmaceutical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Arthur de Sá, s/n, Recife, PE 50740-521, Brazil

² Chemistry Department, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB 58059-900, Brazil

³ Analytical Center, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Av. José de Sá Manguaba, s/n, Petrolina, PE 56304-917, Brazil

⁴ Interdisciplinary Laboratory for Advanced Materials, Centro de ciências exatas e da natureza, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI 64049-550, Brazil

ANEXO B ã Apresentação de trabalho intitulado óSíntese e Caracterização de Hidróxido duplo lamelar a base de cálcio e alumínio para obtenção de excipiente funcionalô no 3º Encontro Brasileiro de Inovação Terapêutica.



CERTIFICADO

Certificamos que M.L.C.M. GONÇALVES; D.A.F. FONTES; I.M.F. OLIVEIRA; J.L.SOARES-SOBRINHO; L.A. ROLIM; M.A.M. LYRA; L.L.LUZ; A.S. BARRETO; S. ALVES-JUNIOR; P. J. ROLIM-NETO apresentaram um trabalho intitulado **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR A BASE DE CÁLCIO E ALUMÍNIO PARA OBTENÇÃO DE EXCIPIENTE FUNCIONAL** na modalidade pôster.

Jaboatão dos Guararapes, 25 de Outubro de 2013

César Augusto Souza de Andrade
Presidente do 3º EBIT

Ivan da Rocha Pires
Coordenador da Rede RISH

ANEXO C ã Apresentação de trabalho intitulado óSynthesis and characterization of systems release of drug with lamellar double hydroxidesô no XIII Encontro da SBPMat.

