



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

COMPÓSITOS DE PALIGORSQUITA/QUITOSANA PARA INCORPORAÇÃO DE
FÁRMACOS EM SISTEMAS MICRO PARTICULADOS OBTIDOS POR SPRAY
DRIED

LUIS ALBERTO DE SOUSA RODRIGUES

TERESINA – PIAUÍ

2012

LUIS ALBERTO DE SOUSA RODRIGUES

**COMPÓSITOS DE PALIGORSQUITA/QUITOSANA PARA INCORPORAÇÃO DE
FÁRMACOS EM SISTEMAS MICRO PARTICULADOS OBTIDOS POR SPRAY
DRIED**

Dissertação, como requisito complementar, para obter o título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cleide Maria da Silva Leite

Coorientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

TERESINA – PIAUÍ

2012

LUIS ALBERTO DE SOUSA RODRIGUES

COMPÓSITOS DE ATAPULGITA/QUITOSANA PARA INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM SISTEMAS MICRO PARTICULADOS OBTIDOS POR SPRAY DRIED

Dissertação defendida sob a avaliação da Comissão Examinadora constituída por:

Presidente e Examinador Interno: **Prof^a. Dr^a. Cleide Maria da Silva Leite**

(Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí)

Assinatura: _____

Examinador: **Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho**

(Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí)

Assinatura: _____

Examinador: **Prof. Dr. Prof. Dr. Lívio Cesar Cunha Nunes**

(Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí)

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITOR

Prof. Dr. José Arimatéia Dantas Lopes

VICE-REITOR

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Saulo Cunha de Serpa Brandão

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. MSc. Antônio dos Santos Rocha Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Guilherme Ferre Pompeu

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

“Da observação
Não te irrites, por mais que te
fizerem...
Estuda, a frio, o coração alheio.
Farás, assim, do mal que eles te
querem, teu mais amável e sutil
recreio...”

Mario Quintana

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, por ter permitido renascer mais de uma vez e conseguir vencer mais uma etapa na minha.

A toda a minha família, especialmente, aos meus pais e irmã, Firmino, Almerinda e Luiza Neiliane pelo apoio incondicional, por nunca desistirem de mim, por todo amor, carinho e por estarem ao meu lado em todas as situações.

À minha namorada Samantha pela paciência, companheirismo, amizade e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos. E a sua família, que se tornou a minha também por todo incentivo e apoio.

Aos meus amigos que contribuíram direta ou indiretamente, e, principalmente, por compreenderem a minha ausência física em algumas situações importantes.

À minha orientadora Prof^a Dra Cleide Maria da Silva Leite por todo apoio, pela confiança, orientação e convivência durante a realização de todo o trabalho.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes pelo direcionamento, orientação, amizade, confiança, incentivo e sugestões que foram importantes para o desenvolvimento desta dissertação.

Ao Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho pela colaboração, pelas brilhantes sugestões para realização de todo o trabalho, pela disposição e ajuda na correção da dissertação.

Aos meus amigos e companheiros de Mestrado, pela parceria, acolhimento e por ter tido o privilegio de poder partilhar desde momentos de muita alegria até as mesmas angustias.

A todos que participam do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, por todo suporte técnico científico e apoio.

Ao LIMAV e LAPETRO, pela disponibilização para realizar as caracterizações dos materiais usados nesta dissertação.

RESUMO

A liberação modificada de fármacos tem como vantagens sobre os sistemas de liberação convencionais a redução dos níveis das flutuações das concentrações plasmáticas dos fármacos, que pode ocasionar efeito subterapêutico, proporcionando benefícios tais como: diminuição dos efeitos colaterais, melhora do efeito terapêutico, o que pode aumentar a adesão do paciente, dentre outros benefícios. As argilas e argilominerais são materiais usados tanto como excipientes como princípio ativo pela indústria farmacêutica, podendo ser utilizados também no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos. Às vezes tais materiais não possuem todas as características necessárias para tal finalidade, podendo ser utilizada como estratégia com esse objetivo é a obtenção/elaboração de compósitos. A utilização de biopolímeros e argilominerais pode possibilitar a melhora de propriedades tais como sistemas de liberação biocompatíveis, aumento da solubilidade do fármaco, liberação controlada, aumento da permeação além de possibilitar a vetorização. A mesalazina ou 5-ASA (ácido 5-Aminosalicílico) é um fármaco pertencente à família dos salicilatos que possui propriedades anti-inflamatórias e é amplamente utilizado como tratamento padrão da Doença Inflamatória Intestinal (DII), sendo que várias estratégias vêm sendo desenvolvidas com o intuito de promover a vetorização utilizando estratégias que interferem na liberação tais como tempo e local. Neste trabalho, foi sintetizado um compósito a base de quitosana e paligorsquita com o intuito de vetorizar a liberação do 5-ASA. Foram observados resultados obtidos por FT-IR como: mudança nas intensidades dos picos, deslocamentos de frequências dos grupos referentes aos grupos orgânicos que sugerem a formação de novos materiais compósitos PLA/5-ASA, Quit/5-ASA e PLA/Quit/5-ASA, resultados que corroboram com os encontrados no DSC. A análise por DRX sugere que os materiais como a quitosana e o 5-ASA são incorporados nos canais e/ou superfície da paligorsquita.

Palavras-chave: Paligorsquita, quitosana, compósitos, 5-ASA e liberação de fármacos.

ABSTRACT

The modified release drug delivery has the advantages over conventional delivery systems to reduce the levels of fluctuations in plasma concentrations of drugs that can cause subtherapeutic effect, providing benefits such as reduced side effects, improved therapeutic effect, increasing adherence patient. The clays and clay materials are used as much as excipients for pharmaceutical active principle, can also be used in systems development of modified release of drugs. Sometimes such materials do not have all the features necessary for such purpose, can be used as a strategy for this purpose is obtaining / preparation of composites. The use of biopolymers and clay minerals can enable improved properties such as biocompatible delivery systems, increasing the solubility of the drug, controlled release, increased permeation and enable vectorization. The 5-ASA or mesalazine (5-aminosalicylic acid) is a drug belonging to the family of salicylates having anti-inflammatory properties and is widely used as standard treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD), and various strategies are being developed with order to promote vectorization using strategies that interfere with the release such as time and location. In this work we synthesized a composite of chitosan and a base palygorkite in order to vectorize the release of 5-ASA. Results were observed by FT-IR as: change in the intensities of the peaks, the frequency offsets of the groups regarding the organic groups suggest the formation of new composite materials PLA/5-ASA, and Quit/5-ASA PLA/Quit/5-ASA results corroborate those found in the DSC. Analysis by XRD suggests that materials such as chitosan and 5-ASA are incorporated in their channels and / or surface palygorkite.

Keywords: Palygorskite, chitosan, composite, 5-ASA and drug delivery.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1	Distribuição dos artigos selecionados	21
Figura 2	Finalidades e aplicações de compósitos argila-polímeros	25
Figura 3	Patentes relacionadas com o uso de argilas e argilominerais em sistemas de liberação de fármacos	32

CAPÍTULO II

Figura 4	Estrutura molecular da mesalazina (5-ASA)	48
Figura 5	Estrutura molecular da quitosana	49
Figura 6	Difratogramas de Raios-X: Paligorsquita, 5-ASA, Quitosana, PLA/5-ASA, Quit/5-ASA e Quit/PLA/5-ASA	54
Figura 7	Curva DSC para Paligorsquita, 5-ASA, Quitosana, PLA/5-ASA, Quit/5-As e Quit/PLA/5-ASA	55
Figura 8	Espectros de FT-IR: Paligorsquita, 5-ASA, Quitosana	57
Figura 9-a	Espectros de FT-IR: Paligorsquita, 5-ASA, Quitosana, PLA/5-ASA, Quit/5-ASA e Quit/PLA/5-ASA	59
Figura 9-b	Espectros FTIR de 1(5-ASA), 2 (Quitosana), 3(Quitosana/5-ASA) e 4(paligorsquita/Quitosana/5-ASA)	60

LISTA TABELAS

CAPITULO I

Tabela 1	Patentes depositadas que utilizam argilas em fármacos (Derwent Innovations Index)	23
Tabela 2	Relação dos Hidróxidos Duplo Lamelares utilizados em sistemas de liberação de anti-inflamatórios	32

CAPITULO II

Tabela 3	Diferentes abordagens utilizadas na liberação cólon específicas	48
-----------------	---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	Ácido 5-amino salicílico (Mesalazina)
CEC	Concentração mínima eficaz
CTC	Capacidade de troca iônica
CTM	Concentração tóxica mínima
DII	Doença inflamatória intestinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difração de Raios-X
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
FT-IR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
HER-2	Fator de crescimento epidérmico humano-2
HDLs	Hidróxidos duplos lamelares
LAPETRO	Laboratório de Análises de Combustível
LIMAV	Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados
MMT	Montmorilonita
PLA	Paligorsquita
PEG	Poli(etilenoglicol
PVA	Poli(álcool vinílico)
QUIT	Quitosana
SAM	Silicato de alumínio e magnésio
TGI	Trato Gastrointestinal

LISTA DE SIMBOLOS

%	Percentual
±	Mais ou Menos
<	Menor que
>	Maior que
®	Marca Registrada
θ	Teta
°	Grau

SUMARIO

Lista de Figuras	VIII
Lista de Tabelas	IX
Lista de Abreviaturas e Siglas	X
Lista de símbolos	XI
1. Introdução	14
2. Objetivos	16
3. Capítulo 1 – Revisão Bibliográfica	17
3.1. ARTIGO 1 – Sistema contendo argilas e argilominerais destinadas a liberação modificada de fármacos: uma revisão	17
RESUMO	17
ABSTRACT	18
3.1.1. Introdução	18
3.1.2. Método	20
3.1.2.1. Processo de seleção dos artigos	20
3.1.3. Resultados e Discussão	20
3.1.3.1. Argilas comerciais	22
3.1.3.2. Argilas sintéticas	23
3.1.3.3. Compósitos polímeros-argila	24
3.1.3.4. Filmes de argila-polímero	27
3.1.3.5. Hidrogéis de argila-polímeros	28
3.1.3.6. Nanocompósitos de argila-polímeros	29
3.1.4. Patentes relacionadas com a utilização de argilas como em sistemas de liberação de fármacos	32
3.1.5. Considerações finais	35
3.1.6. Referências Bibliográficas	36
4. Capítulo 2 – Desenvolvimento Tecnológico	46
4.1. ARTIGO II - Compósitos de paligorsquita/quitosana para incorporação de fármacos em sistemas micro particulados obtidos por spray dried	46
RESUMO	46
ABSTRACT	47
4.1.1. Introdução	47
4.1.2. Materiais e Métodos	50
4.1.2.1. Materiais	50
4.1.2.2. Preparação dos compósitos	51
4.1.2.2.1. Preparação do compósito Paligorsquita/5-ASA (PLA/5-ASA)	51
4.1.2.2.2. Preparação do compósito Paligorsquita/quitosana (PLA/Quit)	51
4.1.2.2.3. Preparação do compósito quitosana/5-ASA (Quit/5-ASA)	52

4.1.2.2.4. Preparação do compósito quitosana/paligorsquita/5-ASA (Quit/PLA/5-ASA)	52
4.1.3. Caracterizações	52
4.1.3.1. Difração de Raios-X (DRX)	52
4.1.3.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	53
4.1.3.3. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	53
4.1.4. Resultados e Discussões	53
4.1.4.1. Difração de Raios-X (DRX)	53
4.1.4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	55
4.1.4.3. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	57
4.1.5. Conclusão	61
4.1.6. Referências Bibliográficas	61
5. Perspectivas	66
6. Referências Bibliográficas	66

1. Introdução

A concepção de um sistema de liberação de fármacos é geralmente baseada em propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco (GUPTA; VERMANI; GARG, 2002). Formas de liberação convencionais de fármacos são conhecidas por proporcionar uma liberação imediata do mesmo, com pouco ou nenhum controle sobre a taxa de liberação. Para atingir e manter as concentrações plasmáticas terapeuticamente eficazes é necessário à utilização continuada de várias doses, e que pode levar a flutuações significativas nos níveis plasmáticos. Devido a estas flutuações, a concentração mínima eficaz (CME) pode cair ou exceder a concentração tóxica mínima (CTM), resultando em efeitos colaterais indesejáveis ou prejudicando o benefício terapêutico pretendido para o paciente. O uso de materiais que promovam a liberação modificada de fármacos pode reduzir os níveis indesejáveis destas flutuações, diminuindo efeitos colaterais e/ou melhorando o efeito terapêutico da droga, aumentando a adesão do paciente, além de agregar valor comercial aos medicamentos comercializados pela extensão da proteção de patente (KULKARNI *et al.*, 2011; MOSTAFAVI *et al.*, 2011; RATHBONE, 2012; SHEN, S. I.; R.JASTI; LI, 2010; YI *et al.*, 2011).

Uma estratégia atualmente utilizada com esse objetivo é a obtenção/elaboração de compósitos constituídos de pelo menos dois componentes ou duas fases, que apresentem propriedades físicas e químicas nitidamente distintas, em sua composição. Separadamente, os constituintes do compósito possuem propriedades diferentes, porém quando misturados eles formam um material com propriedades diferentes, comparadas com as propriedades dos materiais de partida (AGUZZI *et al.*, 2007).

Compósitos constituídos de argila e polímeros ou polissacarídeos podem aumentar a solubilidade aparente de um fármaco além de também atuar no mecanismo de liberação (HA; XANTHOS, 2011; LIU, 2007; LIU, Z. *et al.*, 2008; PERIOLI *et al.*, 2011). Embora em sua grande maioria estes materiais sejam utilizados na sua forma pura, geralmente, há a necessidade de promover modificações de forma a alcançar os objetivos propostos no uso desses compósitos, por exemplo, modificação no tamanho de partícula ou modificação na superfície e que pode levar a um aumento da estabilidade das dispersões e mudanças no comportamento da capacidade de troca iônica. Nos polímeros naturais, as modificações podem alterar as propriedades mecânicas, capacidade de intumescimento, propriedades reológicas de bioadesão, de captação celular e capacidade de formar películas (VISERAS *et al.*, 2008; YAH; TAKAHARA; LVOV, 2012).

Dentre os polímeros naturais descritos na literatura a quitosana é muito utilizada em diferentes aplicações como as apresentadas no relatado por Kelly e colaboradores (2004), os quais desenvolveram um material compósito gel termosensível para aplicação periodontal e cujos resultados mostram uma boa atividade antibacteriana. Biocompósitos de quitosana e montmorilonita foram utilizados para carrear o fármaco ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), tendo aplicação no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, observando-se a

ocorrência de um efeito sinérgico entre a argila e o polímero, ocasionando uma melhora nas propriedades de ~~capacidade~~ de retenção das moléculas do fármaco e no controle e liberação do mesmo em meio ácido (AGUZZI *et al.*, 2010). Na mesma linha de pesquisa, Nanda e colaboradores (2011) utilizaram a quitosana com o polilactida em diferentes proporções de montmorilonita, visando um sistema de liberação para o fármaco antitumoral paclitaxel.

As argilas são comumente utilizadas na indústria farmacêutica como excipientes ou como substâncias ativas. Vários estudos relatam a diminuição da absorção oral de vários medicamentos pela coadministração com argilas, no entanto as interações fármaco/argila podem ser utilizadas para alcançar vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas (AGUZZI; CEREZO; VISERAS, 2007).

O desenvolvimento de tecnologias associadas à modificação de liberação de fármacos, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às tais formas (DAS; DAS, 2003). Entre os diversos sistemas de liberação modificada que estão sendo investigados pela indústria farmacêutica estão os vários tipos de argilas, que têm sido utilizadas com finalidades diversas, atuando através de vários mecanismos (AGUZZI; CEREZO; VISERAS, 2007).

2. Objetivos

2.1 Geral

- Desenvolver materiais compósitos a base de paligorsquita/quitosana para uso como carreadores de fármaco.

2.2 Específicos

- Obter compósitos de quitosana/paligorsquita utilizando o fármaco 5-ASA como marcador;
- Caracterizar os compósitos obtidos utilizando as técnicas: Difração de Raios-x (DRX), Calorimetria exploratória Diferencial (DSC), Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).
- Preparar comprimidos utilizando o compósito quitosana/paligorsquita e o fármaco 5-ASA e realizar perfil de dissolução.

3. CAPITULO 1- REVISÃO BIBLIOGRAFICA

3.1. ARTIGO I

SISTEMAS CONTENDO ARGILAS E ARGILOMINERAIS DESTINADAS A LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO

(Artigo aceito para publicação no periódico *Colloids and Surface B: Biointerfaces*, A2 Qualis)

SISTEMAS CONTENDO ARGILAS E ARGILOMINERAIS DESTINADAS A LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO

Luís Alberto de Sousa Rodrigues^{1*}, Ana Figueiras³, Francisco Veiga³, Edson Cavalcanti da Silva Filho², Lívio César Cunha Nunes¹, Cleide Maria da Silva Leite¹.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

²Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais – UFPI

³Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

*luisalbertofarma@gmail.com

RESUMO

Argilas são materiais comumente utilizados na indústria farmacêutica como excipientes ou como substâncias ativas, sendo observado que quando administradas concomitantemente com fármacos podem interferir no mecanismo de liberação dos mesmos. Portanto, tais interações podem ser utilizadas para alcançar vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas. Nesta revisão, encontram-se informações bibliográficas (de artigos) e tecnológicas (patentes) sobre o uso de argilas como carreadores de fármacos em sistemas de liberação modificada. Há na literatura diversas formulações com esta característica, tais como: compósitos, filmes, hidrogéis, hidróxidos duplos lamelares, sistemas de microencapsulação, complexos fármaco-argila, nanocompósitos e pellets, utilizados para melhorar a biodisponibilidade; retardar; prolongar e/ou vetorizar a liberação. E, finalmente, esta revisão informa os principais campos da tecnologia biofarmacotécnica e biofarmacêutica em que as argilas são aplicadas.

Palavras-Chave: Argilas, argilominerais, compósitos, nanocompósitos e sistemas de liberação controlada de fármacos.

ABSTRACT

Clays are materials commonly used in the pharmaceutical industry, either as ingredients or as active ingredients. It was observed that when they are administered concurrently, they may interact with drugs reducing their absorption. Therefore, such interactions can be used to achieve technological and biopharmaceutical advantages, regarding the control of release. This review summarizes bibliographic (articles) and technological (patents) information on the use of systems containing clays and clayminerals in modified drug delivery. In this area, formulations such natural clay, commercial clay, synthetic clay, composites clay-polymers, nanocomposites clay-polymers, films and hydrogels composites clay-polymers are used to slow/extend or vectorize the release of drugs and consequently they increase their bioavailability. Finally, this review summarizes the fields of technology and biopharmaceutical applications, where clays are applied.

Keywords: Clay, clay mineral, composite, nanocomposite and modified delivery drug systems.

3.1.1 Introdução

A concepção de um sistema de liberação de fármacos é geralmente baseada em propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco (GUPTA, VERMANI *et al.*, 2002). Formas de liberação convencionais de fármacos são conhecidas por proporcionar uma liberação imediata do fármaco, com pouco ou nenhum controle sobre a taxa de liberação. Para atingir e manter as concentrações plasmáticas terapeuticamente eficazes é necessário o controle da dosagem, no sentido de evitar flutuações significativas nos níveis plasmáticos. O uso de fármacos convencionais pode levar a flutuações, que no organismo pode atingir níveis abaixo da concentração mínima eficaz (CME) ou exceder a concentração tóxica mínima (CTM), resultando em efeitos colaterais indesejáveis, ou ainda a falta de benefício terapêutico pretendido para o paciente. O uso de materiais que modificam a liberação dos fármacos auxilia no sentido de reduzir os níveis indesejáveis destas flutuações, diminuindo os efeitos colaterais e/ou melhorando o efeito terapêutico da droga, aumentando a adesão do paciente ao

tratamento, além de agregar valor comercial aos medicamentos comercializados pela extensão da proteção de patente (MOSTAFAVI *et al.*, 2011; RATHBONE, 2012; SHEN; R.JASTI; LI, 2010; YI *et al.*, 2011).

No entanto, também existem desvantagens potenciais que não devem ser desconsideradas. Desvantagens estas que incluem a possível toxicidade, a liberação prematura e exagerada, a exigência de procedimentos invasivos quando usados em implantes ou ainda à remoção do material utilizado e que eleva os custos de produção (SHEN; R.JASTI; LI, 2010). Outra desvantagem importante das formas farmacêuticas de liberação controlada reportada na literatura é a falta de correlação entre os ensaios *in vivo* e *in vitro*. Somente nos casos de fármacos que exibem uma elevada permeabilidade no trato gastrointestinal (TGI) as taxas de dissolução *in vitro* podem ser usadas para prever a taxa de absorção *in vivo*, já que a taxa de absorção é controlada exclusivamente pela taxa de liberação e sofre pouca ou nenhuma interferência das propriedades intrínsecas do fármaco ou das condições prevalentes do TGI (DAS; DAS, 2003). Os mecanismos utilizados para alcançar um bom resultado na liberação controlada são diversos, complexos e dependem da aplicação particular, podendo atuar simultaneamente em diferentes fases de um processo de liberação. A compreensão dos fatores que interferem no mecanismo de liberação é importante na concepção e no desenvolvimento do material, pois auxilia a identificação de possíveis falhas, possibilita a garantia da qualidade e proteção da propriedade intelectual (RATHBONE, 2012). O desenvolvimento da tecnologia associada à modificação de liberação de fármacos sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às tais formas farmacêuticas.

As argilas são comumente utilizadas na indústria farmacêutica como excipientes ou como substâncias ativas. Vários estudos relatam a diminuição da absorção oral de vários medicamentos pela coadministração com argilas, mas tais interações também podem ser utilizadas para alcançar vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas (AGUZZI *et al.*, 2007).

O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão bibliográfica e tecnológica acerca do uso de argilas naturais e sintéticas em sistemas de liberação modificada de fármacos.

3.1.2 Método

Foi feita uma revisão sistemática através de uma ampla pesquisa eletrônica da literatura científica utilizando o programa computacional gerenciador de referências (EndNote-X5), no qual foram utilizadas as palavras-chave, *Clay, Clay and drug, drug release*.

As bases de dados pesquisadas foram PubMed e Web of Science. No entanto, além dessas foram realizadas pesquisas na base de dados Science Direct com o intuito de ampliar o número de artigos abrangidos por esta revisão. Optou-se pela busca por termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores). Com essa estratégia obteve-se um maior número de referências, aumentando assim a identificação de trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos. Foram selecionados artigos em inglês, publicados no período compreendido entre 2002 a 2012.

Os artigos duplicados foram eliminados, sendo os demais avaliados quanto à elegibilidade, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, pela leitura e análise do título e abstract e o tempo de publicação. Foram excluídos artigos de revisão, capítulos de livros, publicações onde argilas foram utilizadas como eletrodos para a detecção de fármacos, estudos de interação fármaco/argila, estudos de adsorção, estudos em que as argilas agem como princípios ativos, carreador de genes, carreadores de drogas de uso veterinário, estudos toxicológicos e carreadores de vacinas e macromoléculas.

3.1.3 Resultados e Discussão

Foram resgatados 54 (cinquenta e quatro) artigos no Pubmed, 49 (quarenta e nove) no ScienceDirect e 68 (sessenta e oito) no Web of science. Após a eliminação dos trabalhos duplicados obtiveram-se 143 (cento e quarenta e três) em condições de participar da revisão sistemática. Após uma reavaliação quanto aos critérios de inclusão, reduziu-se o número de estudos elegíveis para a revisão sistemática a 103 (cento e três) artigos. A Figura 1 mostra a distribuição dos artigos selecionados.

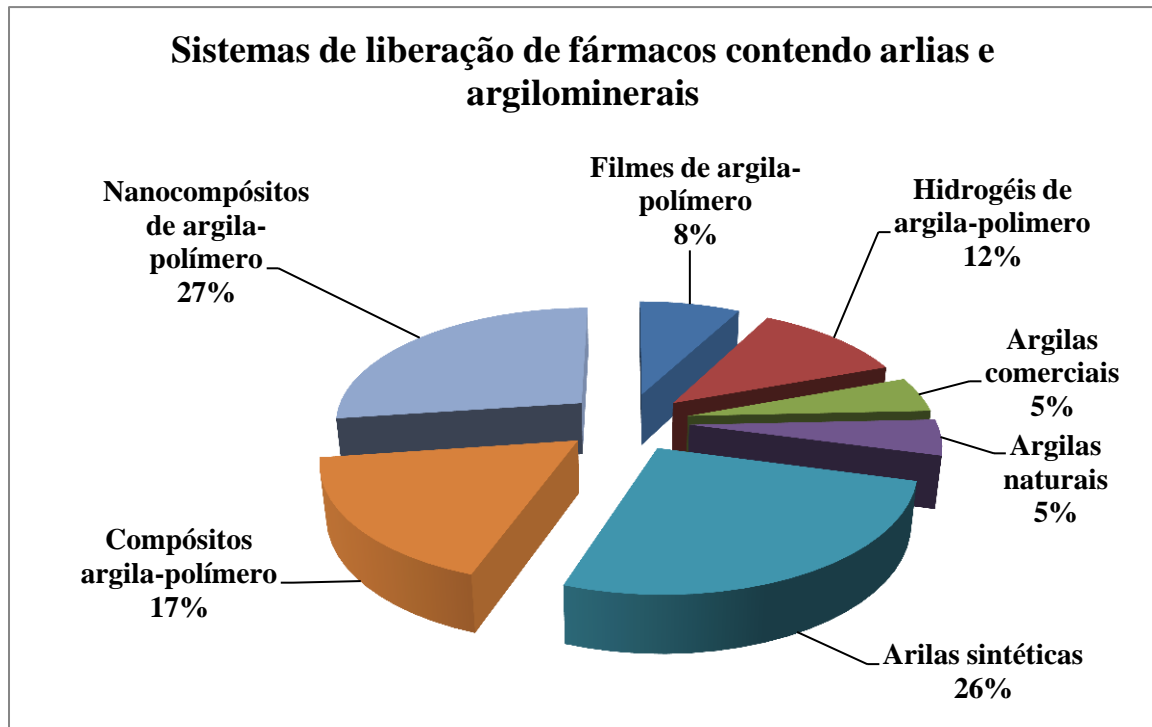


Figura 1-Distribuição dos artigos selecionados

As interações entre argilominerais e fármacos podem trazer benefícios biofarmacêuticos (aumento da solubilidade e/ou modificação no perfil de liberação do fármaco) (AGUZZI; CERESO; VISERAS, 2007). Os usos das argilas e argilominerais dependem de particularidades, tais como, grande área superficial e capacidade de interação com as moléculas do fármaco, seja por adsorção à superfície ou reações de troca (CHOY, J.-H. et al., 2007; LEVIS; DEASY, 2002; LIN, F. H. *et al.*, 2002; PRICE; GABER; LVOV, 2001).

Lin et al. (2002) relataram a utilização da 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).

Híbridos de MMT e fármaco 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). Bentonita também se mostrou útil na melhoria da estabilidade térmica, além de poder ser usado na liberação controlada do naproxeno (TABAK *et al.*, 2011).

3.1.3.1 Argilas comerciais

Argilas comerciais de grau farmacêutico ou não tem sido utilizadas em sistemas de liberação modificada de fármacos. 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 carreamento 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; PUTTIPIATKHACHORN, 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 antitumorais.

3.1.3.2 Argilas sintéticas

Apesar da ocorrência na natureza de argilominerais, os mesmos podem ser sintetizados considerando haver vantagens técnicas e/ou econômicas. Dentre elas, destacam-se os hidróxidos duplos lamelares (HDLs), também conhecidos como argilas aniônicas ou argilas do “tipo hidrotalcita”. Podem ser facilmente sintetizados em laboratório e possuem a fórmula geral $[M^{2+}_{1-x} M^{3+}_x (OH)_2]^{x+} A^{m-}_{x/m} \cdot nH_2O$, onde: M^{2+} representa um cátion metálico divalente, M^{3+} represente um cátion metálico trivalente, A^{m-} representa um ânion intercalado com carga m^- (CREPALDI; VALIM, 1998). 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 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 intercâmbios desses compostos, estes são especialmente úteis para a retenção e carreamento de moléculas e biomoléculas carregadas negativamente (AGUZZI; CERESO; VISERAS, 2007). 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).

Devido a estas propriedades estes compostos vêm sendo utilizados em sistemas de liberação modificada de fármacos, atuando no aumento da solubilidade, na liberação controlada e aumento da gastroproteção, de medicamentos principalmente os anti-inflamatórios como demonstrado na Tabela 1, a seguir.

Tipo	Função	Fármaco	Fonte
Tipo Hidrotalcita	Liberação modificada	Ibuprofeno	(AMBROGI <i>et al.</i> , 2001)
Tipo Hidrotalcita	Liberação modificada	Diclofenaco	(AMBROGI <i>et al.</i> , 2002)
Tipo Hidrotalcita	Aumento da solubilidade	Indometacina	(AMBROGI <i>et al.</i> , 2003)
Hidróxidos duplo lamelares Mg, Al	Gastroproteção	Indometacina	(DEL ARCO <i>et al.</i> , 2004)
Hidróxidos duplo lamelares Mg, Al	Liberação modificada	Diclofenaco	(DUPIN <i>et al.</i> , 2004)
Brucite-like	Liberação modificada	Fenbufeno	(LI, B.; HE; G. EVANS; <i>et al.</i> , 2004)

Hidróxidos duplo lamelaresMg,Al	Aumento da estabilidade térmica	Naproxeno	(WEI et al., 2004)
Hidróxido duplo lamelar comercial	Aumento da penetração na pele	Diclofenaco Indometacina e Ibuprofeno	(MOHANAMBE; VASUDEVAN, 2005)
Hidróxidos duplo lamelaresMg,Al	Aumento da Solubilidade	Ácidos Mefenâmico e Meclofenâmico	(BONINA, FRANCESCO PAOLO et al., 2008)
Hidróxidos duplo lamelaresMg, Al ,Fe	Liberção modificada	Ácidos Mefenâmico e Meclofenâmico	(DEL ARCO et al., 2008)
Hidróxidos duplo lamelaresMg,Al	Liberção modificada	Naproxeno, Ácidos Mefenâmico e Meclofenâmico	(DEL ARCO; FERNÁNDEZ; MARTÍN, 2009)
Hidróxidos duplo lamelaresMg, Al ,Fe	Aumento da Solubilidade	Fenbufeno	(DEL ARCO et al., 2010)
Tipo Hidrotalcita	Liberção modificada	Paracetamol	(KOVANDA; MARYŠKOVÁ; KOVÁŘ, 2011)

Tabela 1- Relação dos LDH utilizados em sistemas de liberaçã de anti-inflamatórios.

Além de anti-inflamatórios, os LDHs podem ser utilizados na melhoria de propriedades de outros grupos de fármacos. Como na preparação de um híbrido de Laponita (Tipo Hidrotalcita Comercial) e o antifúngico intraconazol (ITA), utilizado na liberaçã 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 preparaçã de LDH-Fármaco a ser utilizado na liberaçã controlada do antibiótico succinato de cloranfenicol (TAMMARO, L. *et al.*, 2007). LDHs podem ser utilizados ainda na preparaçã de protetor solar (ROSSI *et al.*, 2005); liberaçã 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); estabilizaçã 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 liberaçã controlada do antimicrobiano cefotaxima (CARJA; DRANCA; LEHUTU, 2010) e um possível uso como veículo para fármacos injetáveis (KWAK et al., 2004).

3.1.3.3 Compósitos polímeros-argila

Compósitos de argila com polímeros ou polissacarídeos podem aumentar a solubilidade aparente de um fármaco além de também poder efetuar uma liberaçã de maneira controlada (LIU, 2007; Liu, Jiao *et al.*, 2008; HA e XANTHOS, 2011; PERIOLI, *et al.* 2011).

Embora em sua maioria sejam utilizados na forma pura, muitas vezes não cumprem todos os requisitos necessários ao controle da liberação, necessitando às vezes de modificações, que podem ocorrer nas partículas da argila (melhorando a estabilidade das dispersões e mudanças no comportamento de troca iônica) e mais frequentemente nos polímeros (propriedades mecânicas, capacidade de intumescimento, capacidade de formar películas, propriedades reológicas de bioadesão e captação celular) (VISERAS, C.; AGUZZI; CERESO, 2008; YAH, TAKAHARA *et al.*, 2012). A Figura 2 esquematiza as finalidades e aplicações farmacêuticas de compósitos de argila e polímeros.

Finalidades e aplicações farmacêuticas de compósitos de argila-polímeros

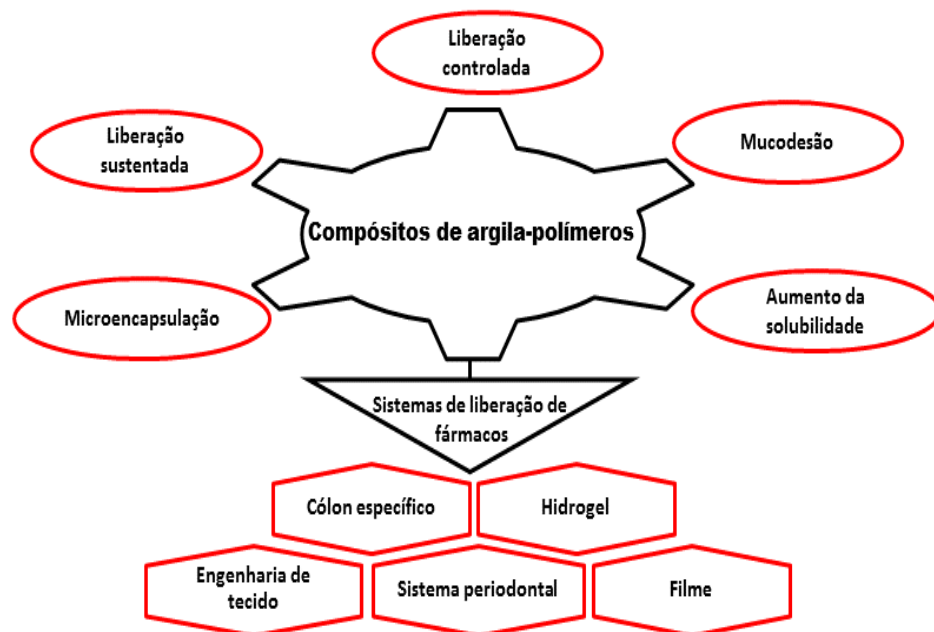


Figura 2-Finalidades e aplicações de compósitos argila-polímeros

Haloisita natural foi utilizada com uma gama de polímeros catiônicos, e os perfis de liberação sustentada do diltiazem foram analisados, sendo que os melhores resultados foram obtidos com o poli(isobutil-cianoacrilato), devido ao fato deste polímero ter o melhor efeito de redução da liberação brusca em meio aquoso (LEVIS; DEASY, 2003). Dentre os polímeros naturais, a quitosana foi utilizada por Kelly e colaboradores (2004) que

desenvolveram um gel termosensível para aplicação periodontal com boa atividade antibacteriana, consistindo de suspensão do fármaco carregada nos tubos de halosita revestida por quitosana e um veículo termosensível. Biocompósitos de montmorilonita foram preparados para carrear o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), sendo este fármaco utilizado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, onde houve um efeito sinérgico entre a argila e o polímero natural, tanto em relação à sua capacidade de reter moléculas do fármaco como também no controle da liberação do fármaco em meio ácido (AGUZZI, CAPRA *et al.*, 2010), enquanto Nanda, Sasmal e colaboradores (2011) utilizaram a quitosana/polilactato em diferentes proporções de montmorilonita como sistema de liberação de paclitaxel, um fármaco antitumoral. Kevadiya, Patele colaboradores (2011) utilizaram outro polímero natural, o alginato de sódio, na preparação do compósito montmorilonita-diclofenaco-alginato e observaram que este tem um melhor perfil de liberação do diclofenaco em comparação ao compósito diclofenaco-alginato em fluido intestinal simulado (pH 7,4).

“Argilas aniônicas” e polímeros também podem ser utilizados na obtenção de compósitos destinados a liberação modificada. Li e colaboradores (2004) intercalaram o fenbufeno em LDHs depois revestiram com o polímero entérico, obtiveram um compósito que mostrou um controle sobre a liberação do fármaco *in vitro*. Enquanto o diclofenaco foi usado em dois diferentes compósitos contendo LDHs: Tamaro e colaboradores (2009) utilizaram LDH Mg-Al e poli(epsilon-caprolactona) na obtenção de sistema de liberação controlada, e Cao *et al.* (2011) usaram LDH Zn-Al e polivinilpirrolidona (PVP) na obtenção de um compósito destinado a liberação oftálmica de um fármaco.

O compósito montmorilonita-fármaco-eudragit[®] foi comparado ao complexo argila-fármaco observando-se um melhor perfil de liberação do donezepila (Park *et al.*, 2008), ranitidina (JOSHI; KEVADIYA; BAJAJ, 2010) e bupiriona (JOSHI; KEVADIYA; BAJAJ, 2010). A utilização da técnica *electrospinning* (a qual utiliza campos elétricos de alta tensão e baixa corrente para produção de fibras) foi utilizada por Qi *et al.* (2010) para obtenção do compósito poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)/halosita-tetraciclina que devido suas características e biocompatibilidade podem ser aplicados em engenharia de tecidos e ciências farmacêuticas. Outro polímero utilizado foi a polivinilpirrolidona com uma esmetctita MMT objetivando o retardamento na liberação de um fármaco de meia vida curta a Venlafaxina (PATEL *et al.*, 2011).

Compósitos podem ser utilizados no aumento da solubilidade, microencapsulação e pelletização. HA et al. (2011a) dissolveram um compósito contendo LDH e Eudragit® E 100, o qual proporcionou o aumento da solubilidade do diclofenaco de sódio. Ambrogi et al. (2008) propuseram a microencapsulação do diclofenaco cólon específico, enquanto Pongjanyakul e Rongthong (2010) utilizaram alginato para a microencapsulação do complexo propranolol-argila(Veegum®HV), aumentando a eficiência no aprisionamento do fármaco, modulando a liberação de fármaco que é altamente solúvel. Byrne e Deasy (2005) desenvolveram *pellets* contendo uma argila de silicato de alumínio (caulino ou haloisita), etilcelulose 100 cps, etanol e quantidades variáveis de sacarose, como carreador do cloridrato de diltiazem, onde observaram uma liberação estendida, a qual era influenciada pela microestrutura porosa do compósito e pelo pH do meio.

Forsgren *et al.* (2010) produziram *pellets*, compostos por haloisita e celulose microcristalina como veículo de liberação sustentada do opióide fentanil, um fármaco altamente potente, tendo como resultados *in vitro* a liberação por aproximadamente 3 a 4 horas em todas as soluções estudadas a partir de *pellets* intactos, enquanto os *pellets* triturados liberaram seu conteúdo durante cerca de 2 a 3 horas. A descoberta destes perfis de liberação mostrou que o uso de argilas como carreadoras, dificulta até certo ponto a liberação prematura e exagerada, podendo ser assim um material promissor no futuro desenvolvimento de novas formas farmacêuticas orais contendo o opióide.

3.1.3.4 Filmes de argila-polímero

Filmes podem ser preparados com argilas e polímeros com finalidades diversas, dentre elas a liberação controlada e o retardo na liberação de fármacos, em relação a filmes de polímeros puros (WANG, D. *et al.*, 2007). A liberação controlada de tetraciclina a partir de compósitos filmes de haloisita-polímero foi proposta por Ward *et al.* (2010). Khunawattanakul *et al.* (2010) mostraram que, quando a quitosana (Quit) é misturada a um silicato de alumínio e magnésio (Veegum®HV), ocorre a formação de filmes que apresentam forte potencial para uso em revestimento de comprimidos que modulam a liberação de fármacos. Khunawattanakul *et al.* (2011) em um trabalho posterior mostraram que a liberação de fármaco a partir dos comprimidos revestidos com quitosana-argila pode ser modulada através da variação dos níveis de proporção do polímero/argila e dos níveis de revestimento do comprimido. Além disso, a solubilidade do fármaco também influencia nas características

de liberação dos comprimidos revestidos. Filmes preparados com alginato e Veegum[®] também podem ser utilizados como revestimentos de comprimidos, atuando no controle da liberação do fármaco em condições gastrointestinais (PONGJANYAKUL E PUTTIPIPATKHACHORN, 2007).

A rectorita é uma espécie de silicato em camadas que tem estrutura e características muito semelhantes às da montmorillonita. Filmes nanocompósito de quitosana/rectorita com diferentes proporções de massa de quitosana e rectorita foram utilizados na liberação modificada de fármacos por Wang *et al.* (2007). Além do indicado, estes filmes nanocompósitos possuem promissoras aplicações tais como: agentes antimicrobianos, compostos anti-ultravioleta, embalagens antimicrobiana de alimentos e em sistemas de liberação modificada de fármacos.

Zhou *et al.* (2010) utilizaram poli(álcool vinílico) (PVA) e bionanocompósitos PVA / haloisita para preparar filmes com o objetivo de uso na engenharia de tecidos. Eles observaram o comportamento de células do tipo osteoblastos e células tipo fibroblastos e o compósito indicou ter um grande potencial de uso em sistemas de liberação de fármacos. Gaharwar *et al.* (2011) observaram que filmes preparados com laponita (um hidroxilo duplo lamelar comercial) reticulada em poli(óxido de etileno), possuem uma biocompatibilidade e demonstraram viabilidade para o uso em suportes bioativos.

Chakraborti *et al.* (2011) desenvolveram um filme contendo poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), alendronato-LDH e tetraciclina, que pode ser usado como suporte adequado à proliferação e diferenciação de osteoblastos, além de ter características de uso como matriz de liberação controlada da tetraciclina e do alendronato de sódio, formulação que pode ser útil na regeneração de tecidos ósseos.

3.1.3.5. Hidrogéis de argila-polímeros

Hidrogéis de argila-polímeros são redes de polímeros hidrofílicos, química ou fisicamente reticuladas, capazes de absorver grande quantidade de água e/ou fluidos biológicos sem perder sua forma tridimensional. Estes materiais podem ser sintetizados com a

capacidade de responder a alguns estímulos fisiológicos presentes no corpo, tais como pH, força iônica e temperatura (PEPPAS *et al.*, 2000; LIN; METTERS, 2006).

Algumas argilas como a bentonita foram utilizadas na formulação de hidrogéis com característica mucoadesiva (LEE; CHEN, 2004) e sensíveis pH (HUANG *et al.*, 2009); enquanto a montmorilonita foi utilizada em formulação de liberação controlada (LEE; JOU, 2004; LIU *et al.*, 2008; KABIRI *et al.*, 2009; HUA *et al.*, 2010; KEVADIYA *et al.*, 2011); paligorskita em um hidrogel pH-sensível (WANG *et al.*, 2009) e laponita em formulações de liberação sustentada (YANG *et al.*, 2011). Cloisite® 15A (montmorillonita natural modificada com sal de amônia quaternário) foi usada como transportadores de alguns compostos com atividades broncodilatadoras e anti-inflamatórias (COJOCARIU *et al.*, 2012). Martin *et al.* (2011) formularam hidrogéis que podem ser reversivelmente secos, reconstituídos, recarregados, reutilizados e exibem liberação sustentada.

3.1.3.6. Nanocompósitos de argila-polímeros

A nanotecnologia aplicada no desenvolvimento de carreadores de fármacos formando partículas submicrônicas como as nanoesferas, nanocápsulas e sistemas micelares, as quais podem ser utilizadas estrategicamente para a proteção de medicamentos contra a degradação química e enzimática (especialmente proteínas, péptidos e ácidos nucleicos), para mascarar sabor e odor, aumentar a solubilidade em água, reduzir a taxa de dissolução ou a liberação dirigida de fármacos (AGUZZI; CERESO; VISERAS, 2007; HA; XANTHOS, 2011b; LIU, K.-H.; LIU; CHEN, 2008; PATIL; MANN, 2008; VISERAS, C.; AGUZZI; CERESO, 2008; WU *et al.*, 2010; ZENG *et al.*, 2005)

Nanocompósitos de polímeros-argilas exibem melhorias nas propriedades mecânicas e reológicas, reduzem a absorção de água e atuam no controle sobre a liberação de fármacos. Com base em propriedades, como intumescimento, capacidade de formação de filmes, propriedades de bioadesão e de captação celular é que estes materiais estão sendo direcionados para a concepção de novas formas de liberação de fármacos com dosagem altamente específica e melhoria das propriedades tecnológicas e biofarmacêuticas (VISERAS; AGUZZI; CERESO, 2008). Nanocompósitos de acrilato poliéster polioliol/bentonita podem ser utilizados na vetorização mucoadesiva de fármacos (THATIPARTI; TAMMISHETTI;

NIVASU, 2010). Silva *et al.* (2009) prepararam nanocompósitos contendo montmorilonita e poliuretano que podem ser aplicados na liberação controlada de acetato de dexametasona, onde observaram uma boa biodisponibilidade e demonstrada uma interação adequada entre o polímero e o tecido subcutâneo, além de diminuir a resposta inflamatória.

Cypes *et al.* (2003) desenvolveram nanocompósitos contendo polímero-organossilicato (Cloisite 20A[®]) com o objetivo de propiciar a liberação controlada da dexametasona. Takahashi *et al.* (2005) desenvolveram um transportador PEG (polietileno glicol)-argila utilizado na liberação sustentada de substâncias hidrofóbicas enquanto Campbell *et al.* (2008) notaram que nanocompósitos contendo PEG retardam difusão e alteram o comportamento de dissolução das moléculas de paracetamol.

Shaikh *et al.* (2007) prepararam um adesivos transdérmicos com nanocompósitos contendo uma argila organofilizada (MMT e Octadecilamina), onde obtiveram melhorias nas propriedades mecânicas dos adesivos e da liberação de fármacos. Outros nanocompósitos com polímeros naturais destinados à liberação controlada incluem o derivado de quitosana (WANG, X.; DU; LUO, 2008; YUAN *et al.*, 2010).

Salcedo *et al.* (2012) demonstraram que o nanocompósito de MMT-quitosana possuem boa biocompatibilidade, estimulam a proliferação celular, além de possuírem propriedades mucoadesivas combinadas com baixa solubilidade em meio ácido, retardando a liberação neste meio e promovendo uma liberação controlada em meio básico, enquanto Kevadiya *et al.* (2012) melhoraram o perfil de liberação e reduziram efeitos secundários da quimioterapia do 5-flouracil utilizando nanocompósitos de quitosana-argila.

Nanocompósitos veicularam a liberação controlada de anti-inflamatórios tais como: ácido 5-aminosalicílico (VISERAS, M. T. *et al.*, 2009) e ibuprofeno (CAMPBELL, K. T.; CRAIG; MCNALLY, 2010). Já nanocompósitos biodegradáveis foram destinados à liberação controlada de corticoides como a triancinolona acetona (HORTAPINTO *et al.*, 2011) e nanocompósitos biodegradáveis contendo dexametasona para administração oftálmica (SILVA *et al.*, 2011). Nanocompósitos podem ainda ser utilizados com a finalidade de aumentar a dissolução e liberação sustentada de fármacos (DORNELAS *et al.*, 2011).

Sistemas nanohíbridos utilizando HDLs são utilizados com a finalidade de liberação modificada de fármacos. Nanocompósitos LDH-polímeros podem ser usados para minimizar

efeitos adversos AINES além de melhorar a solubilidade deste e serem usados em formulações entéricas (PERIOLI *et al.*, 2011a;b). Zhang *et al.*(2006) mostraram que a liberação do captopril intercalados nestes sistemas é modificada em diferentes pHs, sendo os mecanismo de liberação: dissolução em meio ácido e troca iônica em meio básico. A liberação de fármacos a partir de compostos contendo HDLs pode ser limitada pelo baixo pH do estômago (pH ~ 1,2). Ribeiro *et al.*(2009) usaram como alternativa para superar esta limitação, o xiloglucano (XG) extraído das sementes de *Hymenaea courbaril* (jatobá), para proteger o nanocompósito enalapril-HDL da ação do pH gastrointestinal e obtiveram uma liberação lenta e eficiente. Enquanto nanohíbridos magneticamente preparados com HDLs mostram liberação mais rápida do fármaco fluvastatina (PANDA; BAHADUR, 2012). Nanocompósitos com HDL podem ser ainda utilizados para diminuir a toxicidade do fármaco (CARJA *et al.*, 2007; 2009) e aumentar a solubilidade (CHOI *et al.*, 2010) e além de serem utilizados na terapia magnética da artrite (AY *et al.*, 2009).

Dong e Feng (2005) prepararam nanopartículas bioadesivas de poli(D, L-láctico-co-glicólico)/montmorilonita para a liberação do fármaco antitumoral paclitaxel e obtiveram um padrão de liberação bifásico, iniciando com uma explosão, seguido de liberação lenta e contínua que não foi afetada pela presença da montmorilonita (MMT), no entanto a captação e absorção celular das nanopartículas dependem da quantidade de MMT e da concentração de partículas na incubação. Posteriormente Sun, Ranganathan e Feng (2008) continuaram o trabalho adicionando anticorpos transtuzumab (anticorpos direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 -HER2) utilizado no tratamento de alguns cânceres de mama à superfície das nanopartículas carreadoras do paclitaxel. A formulação também exibiu uma liberação bifásica. A marcação da superfície das nanopartículas com anticorpos específicos acelerou a liberação do fármaco e aumentou significativamente a absorção celular. Tal sistema de nanopartículas pode ser usado para reduzir os efeitos colaterais de fármacos anticancerígenos, além de promover efeitos terapêuticos sinérgicos e serem usados para vetorização de fármacos.

Feng *et al.*(2009) desenvolveram nanopartículas de poli(lactido) derivados de vitamina E, montemorilonita destinadas a administração oral de docetaxel, em que uma única administração desta formulação poderia efetuar uma quimioterapia sustentada durante o

tempo de 3 (três) semanas em comparação às 22 (vinte e duas) horas, administração intravenosa de Taxotere[®] (Padrão).

3.1.4. Patentes relacionadas com a utilização de argilas como em sistemas de liberação de fármacos

O número de patentes depositadas amplia nos últimos anos, como é demonstrado na Figura 3.

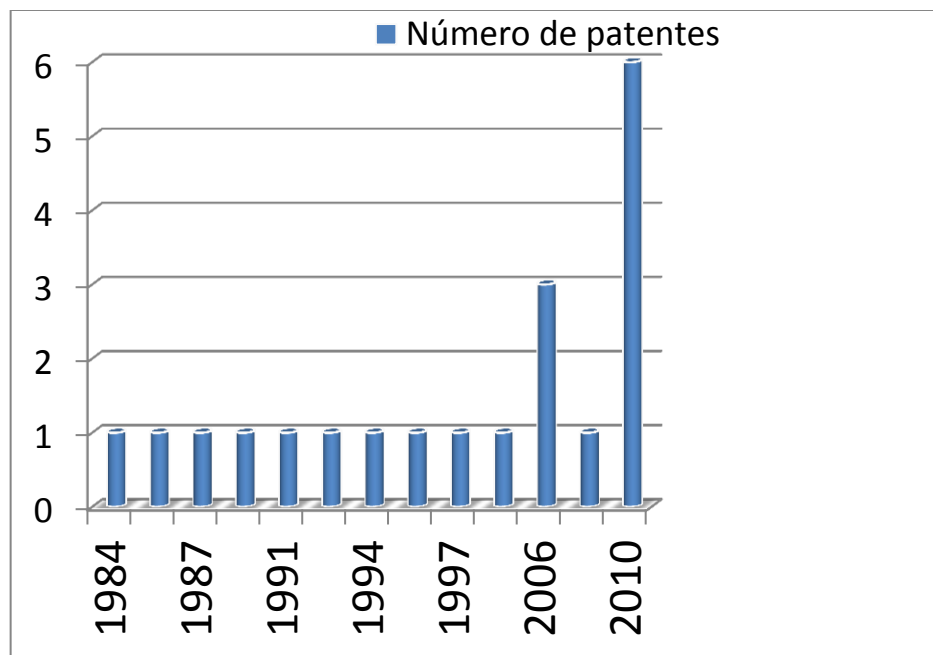


Figura 3- Patentes relacionadas com o uso de argilas e argilominerais em sistemas de liberação de fármacos

A Tabela 2 resume a presença de argilas e argilominerais em diferentes tipos de formulações, tornando-se uma fonte importante para pesquisas no campo da tecnologia farmacêutica.

Patentes depositadas que utilizam argilas em sistemas de liberação de fármacos

Número da patente / Ano	Inventor ou Depositante	Título	Inovação
JP2015024-A; JP2802330-B2/1990	SHISEIDO CO LTD(SHIS-C)	Pharmaceutical compositions for rectal use - containing. water swellable clay mineral	Formulação de uso retal que proporciona o aumento da biodisponibilidade.
JP61018717-A/1986	NICHIBAN	Nifedipine containing adhesives -	Aumento da absorção da nifedipina, além de prevenir

	KK(NICB-C)	including catapasm base containing moisture which softens corneal layer of epidermis	dermatites de contato.
JP59101145-A/1984	NGK SPARK PLUG CO LTD(NITS-C)	Drug impregnated porous ceramic - implanted into the body for the treatment of cancer or osteomyelitis etc.	O material cerâmico é impregnado com o fármaco e é implantado em pacientes com osteomielite maligna, proporcionado o aumento da eficiência terapêutica e biodisponibilidade.
US2005244439-A1/2005	Bringley, J. F.	Composition, useful for a chemical delivery and/or a drug-delivery system, comprises an anionic clay layered host material and functional-active organic compound dispersed in an aqueous medium.	Aumento significativo no controle da liberação do principio ativo, preferencialmente, pelas vias gástrica e intravenosa.
WO2010081263-A1; US2010261787-A1; JP2011528320-W; EP2397134-A1/2010	Cheng, H., T. Duan, <i>et al.</i>	Pharmaceutical composition used for treating diabetic nephropathy, comprises 4,4'-diphenylmethane-bis(methyl)carbamate, and drug carrier.	Composição contendo o composto 4,4' difenilmetano-di(metil)carbamato que pode ser usada na produção de comprimidos, cápsulas, grânulos ou formulações orais usadas no tratamento de nefropatia diabética
WO2010081264-A1; KR2010103539-A; US2011053872-A1; EP2380570-A1; JP2011527284-W;	Cheng, H., T. Duan, <i>et al.</i>	Pharmaceutical composition used for treating diabetic nephropathy, comprises calycosin and calycosin-7-o-beta-D-glucopyranoside, and drug carriers	Composição contendo o composto calicosina and calicosin-7-O-beta-D-glucopiranosida que pode ser usada na produção de comprimidos, cápsulas, grânulos ou formulações orais usadas no tratamento de nefropatia diabética.
WO2010081262-A1; CN101780070-A; KR2010103538-A; US2010267819-A1; IN201003955-P4; JP2011510098-W;	Cheng, H., T. Duan, <i>et al.</i>	Pharmaceutical composition used for treating diabetic nephropathy, comprises 7-hydroxycoumarin and 7-hydroxy-6-methoxycoumarin, and drug carriers.	Composição contendo o composto 7-hidroxicoumarina e 7-hidroxi-6-metoxicoumarina e veiculo do fármaco, que pode ser usada na produção de comprimidos, cápsulas, grânulos ou formulações orais usadas no tratamento de nefropatia diabética.
JP2007238593-A; KR2007091486-A; CN101032488-A; US2008279914-A1; CN101032488-B /2007	Cho, J. F., Y. M. Lee, <i>et al</i>	Piroxicam transdermal-administration composition for patch system, includes piroxicam inorganic substance composite-body by which piroxicam was inserted in interlayer of swelling clay, adhesive polymeric-material, and absorption-enhancer	Compósitos para administração transdérmica de piroxicam contendo vantagens como: aumento da solubilidade, da estabilidade (prevenção da recristalização), adesividade, redução da velocidade de liberação, além da redução da irritação.
WO2006088337-A1; KR2006093240-A; KR691608-B1; US2008119519-A1; JP2008530205-W; EP1986693-A1; JP4805955-B2 /2006	Choy, J., T. Park, <i>et al.</i>	Novel hybrid of drug in free-base form and layered silicate useful as oral formulations, comprising basic polymer capable of controlling dissolution of drug, in which drug is inserted into interlayer of layered silicate.	Aumento da estabilidade e solubilidade, de formulações orais de medicamentos antidepressivos e anti-obesidade.
FR2671970-A EP685231-A WO9213527-A WO9213527-A1	Fielden, K. E., K. Fielden, <i>et al.</i>	Water-dispersible pharmaceutical tablets - contg. specified drugs and swellable clay	Comprimidos que se dispersam em 3 minutos em água, com tamanho de partículas micrométricas.
US5686099-A /1997	Gentile, J. A. Sablotsky, S.	Dermal composition comprising drug and pressure sensitive adhesive - used for transdermal delivery of drugs.	Compósitos transdérmicos sensíveis à pressão, onde a liberação estendida do fármaco é altamente eficaz.
US5300291-A /1994	Gentile, J. A. Sablotsky, S.	Pressure-sensitive adhesive compsns. contg. drug - esp. for transdermal delivery, contg. clay to increase adhesiveness.	Composição transdérmica usada preferencialmente para fármacos esteroides.
KR2010042354-A/2010	Han, Y., S. Lee, <i>et al.</i>	Composition useful for preventing vomiting comprises complex in which antiemetic drug from ondansetron, granisetron and tropisetron is inserted between inter layers of swelling clay.	Compósitos contendo anti-eméticos na forma de adesivos, os quais são seguros, de uso conveniente e possuem excelente estabilidade, solubilidade e dispersibilidade do fármaco.
JP2010241859-A /210	Murata, K. Haraguchi, K.	Organic-inorganic composite gel used as material for e.g.drug delivery, consists of polymer of radically polymerizable monomer comprising hydrophilic	Compósito gel usado como carreador de fármaco, que possui excelente resistência, flexibilidade e bom incremento das propriedades de intumescimento em água.

		monomers, and water in three-dimensional network formed by water swellable clay mineral.	
WO9620696-A; WO9620696-A1; AU9644254-A; US5585108-A; EP801558-A1/1996	Ruddy, S. B., W. M. Eickhoff, <i>et al.</i>	Oral or rectal formulation contg. gastrointestinal drug - with bio-adhesive surfactant stabilizer and clay, giving long-lasting coating on gastrointestinal mucosa.	Formulações usadas na administração de fármacos que aumentam a superfície de contato com a mucosa, que possuem boas propriedades de mucoadesividade ou bioadesividade e tem uso seguro e efetivo.
WO2010146216-A1; ES2353100-A1 /2010	Ruiz Hitzky, E., P. Aranda Gallego, <i>et al.</i>	Composite material useful as packaging and food packaging, as substrate for subsequent drug controlled release, and useful as mechanical, acoustic, or thermal insulator, comprises a biohybrid of zeine and clay with a polymer.	Compósitos usados como substrato para subsequente liberação de fármacos, herbicidas, inseticidas, fungicidas, e outros pesticidas, como absorvente ou sequestrante de microtoxinas.
WO9114463-A1; WO9114463-A; A EP474647-A; BR9008012-A;	Sablotsky, S. Gentile, J. A.	Adhesive compsns. contg. drug - with addn. of clay to improve adhesion.	Compósitos usados em sistemas transdérmicos contendo fármacos (17beta-estradiol).
WO2006000550-A1; EP1765925-A1; CN1972991-A; KR2007033379-A; JP2008504384-W; BR200512621-A; US2008200600-A1; RU2382795-C2/2006	Schomaker, E. De Vos, S. C.	Preparation of a polymer-containing composition useful in e.g. coating ink or cleaning, rubber or resin formulation involves preparing mixture of an inorganic anionic clay and a cyclic monomer; and polymerizing the monomer	O processo mais simples, mais atrativo e viável economicamente que o processo convencional. Pode ser usado na liberação controlada de fármacos, tintas, fluido de perfuração, produção de adesivo dentre outros usos.
EP249949-A2; EP249949-A; -A; PT85105-A; JP63258406-A; US4810501-A;	Sellassie, I. G., R. Nesbitt, <i>et al.</i>	Sustained release pharmaceutical formulation - prepd. by mixing active substance with ionic polymer or mineral with binder and particles and then coating.	Compósito contendo cloridrato de difenildramina, caulim e etilcelulose, que possui perfil de liberação controlada melhor do que os <i>pellets</i> regulares.
WO2006017807-A2; EP1791575-A2; AU2005271259-A1 /2006	Singh, P., G. W. Cleary, <i>et al.</i>	Adhesive composition useful e.g. in wound dressing, comprises hydrophobic polymer, elastomeric plasticizer, tackifying resin, hydrophilic polymer, complementary polymer forming hydrogen bond with hydrophilic polymer and clay particles	Compósito usado no tratamento de ferimentos, que não precisa ser removido do corpo e que proporciona o incremento do intumescimento em contato com água liberando o princípio ativo contido em seus nanoespaços.
US2006034905-A1; WO2006017807-A2; EP1791575-A2; AU2005271259-A1; KR2007048229-A; CN101039706-A; JP2008508954-W;	Singh, P., G. W. Cleary, <i>et al.</i>	Adhesive composition, useful, e.g. as blister pads and wound dressings, comprises hydrophobic polymer, elastomeric plasticizer, tackifying resin, hydrophilic polymer, complementary polymer and clay particles.	Melhora a adesão em longo prazo; tem uma maior força de coesão, menor erosão, liberação controlada do princípio ativo, proporciona uma hidratação prolongada, de fácil utilização e pode ser usado por pelo menos durante 72 horas seguidas.
US2006013893-A1 /2006	Stockel, R. F.	Pharmaceutical composition for delivering bisphosphonate useful in the treatment of e.g. disorders of bone metabolism and osteoporosis comprises bioactive bisphosphonate intercalated with inorganic layered host.	Composição usada na liberação de biofosfonato, que pode ser usada no tratamento de distúrbios do metabolismo do cálcio, na reconstrução óssea e pode ser incorporada em dentifrício para reforço da mineral hidroxiapatia do dente.
US2009092576-A1; WO2009048841-A1; EP2207546-A1 /2009	Trimble, J. O. Trimble, J.	Composition, useful e.g. for treating fungal diseases in nails, comprises smectite clay, water-miscible solvent, water-soluble polymer, antifungal agent, penetration enhancer, and antifungal essential oil.	Composição antifúngica usada como carreador transungueal de fármacos, promovendo alta penetração e estimulando melhor ação farmacológica no tratamento de doenças fúngicas.
US5998528-A /1999	Tsipursky, S., V. Dolinko, <i>et al.</i>	Viscous carrier composition for delivery of pharmaceuticals, cosmetics, lubricants.	Composição contendo vários carreadores viscosos usados em medicamentos tópicos.

US2005181015-A1; WO2005079754-A2; EP1720528-A2/2005	Zhong, S. S. Zhong, S.	Medical article useful for controlled release of therapeutic agent to a patient comprises a release region comprising a polymeric carrier containing a polymer, and drug loaded nanoparticles dispersed within polymeric carrier.	Artigo usado no tratamento local ou sistêmico de tumores localizados nos tecidos ou órgãos incluindo coração, sistema vascular, sistema coronário e puerperal, traqueia, esôfago, cérebro, olhos, estômago, tecido dérmico, músculo ou osso. As nanopartículas que carregam o fármaco possuem alta flexibilidade e protegem química, mecânica e biologicamente o fármaco.
---	---------------------------	---	---

Tabela 2 – Patentes depositadas que utilizam argilas em sistemas de liberação de fármacos (Derwent Innovations Index)

Além das formas mencionadas acima encontra-se relatos de outras vias de administração, como por exemplo, os adesivos transdérmicos que melhoram o perfil de absorção de fármacos, um exemplo é o uso do transdérmico com a nifedipina, um esteroides que pode ter a sua liberação prolongada por até 72 horas. Há exemplos de formulações apropriadas para implantes, formulações viscosas utilizadas no tratamento de feridas, além de agentes que melhoram a penetração de fármacos antimicóticos nas unhas, composições adesivas e mucoadesivas.

Várias argilas vêm sendo utilizadas nessas formulações tais como a montmorilonita, bentonita, veegum®, paligorsquita dentre outras. A atapulgita (paligorsquita) foi utilizada na confecção de comprimidos dispersíveis, em composições adesivas sensíveis à pressão e em compósitos adesivos que podem prolongar a liberação do fármaco hospede por até 72 horas.

3.1.5. Considerações Finais

Argilas naturais e sintéticas apresentam-se como materiais versáteis para uma grande variedade de aplicações na tecnologia farmacêutica. Considerando a aplicação das argilas como carreadores de fármacos, a literatura relata a atuação em sistemas de liberação modificada. As argilas podem atuar sozinhas ou em formulações contendo polímeros, formando materiais compósitos cujos relatos mostram: efeito melhorado e/ou sinérgico quando atuam junto com fármacos. Ações como aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis, controle na forma de liberação sustentada ou estendida para diminuir a toxicidade de fármacos, na vetorização de fármacos em doenças como o câncer ou doenças negligenciadas como a malária. Podem ainda ser usadas como suportes bioativos na engenharia de tecidos, adesivos transdérmicos e em aplicações periodontais. Sendo assim, as argilas apresentam-se como materiais promissores no desenvolvimento de uma gama de aplicações tecnológicas, biofarmacotécnicas e farmacêuticas.

3.1.6. Referências Bibliográficas

AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SÁNCHEZ, R.; CAMELLA, C.; VISERAS, C. Chitosan–silicate biocomposites to be used in modified drug release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA). **Applied Clay Science**, v. 50, n. 1, p. 106-111, 2010.

AGUZZI, C.; CERESO, P.; VISERAS, C.; CAMELLA, C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1-3, p. 22-36, 2007.

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, n. 3-4, p. 146-154, 2007.

AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; NOCCHETTI, M.; PERIOLI, L. Effect of hydrotalcite-like compounds on the aqueous solubility of some poorly water-soluble drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 7, 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, n. 1–2, p. 23-32, 2001.

AMBROGI, V.; FARDELLA, G.; GRANDOLINI, G.; PERIOLI, L.; TIRALTI, M. C. Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents, II: Uptake of diclofenac for a controlled release formulation. **AAPS Pharmscitech**, v. 3, n. 3, p.77–82, 2002.

AMBROGI, V.; PERIOLI, L.; CIARNELLI, V.; NOCCHETTI, M.; ROSSI, C. Effect of gliclazide immobilization into layered double hydroxide on drug release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 2, p. 285-91, 2009.

AMBROGI, V.; PERIOLI, L.; RICCI, M.; PULCINI, L.; NOCCHETTI, M.; GIOVAGNOLI, S.; ROSSI, C. Eudragit® and hydrotalcite-like anionic clay composite system for diclofenac colonic delivery. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 115, n. 3, p. 405-415, 2008.

AY, A. N.; ZUMREOGLU-KARAN, B.; TEMEL, A.; RIVES, V. Bioinorganic Magnetic Core-Shell Nanocomposites Carrying Antiarthritic Agents: Intercalation of Ibuprofen and Glucuronic Acid into Mg-Al-Layered Double Hydroxides Supported on Magnesium Ferrite. **Inorganic Chemistry**, v. 48, n. 18, p. 8871-8877, 2009.

BONINA, F. P.; GIANNOSSI, M. L.; MEDICI, L.; PUGLIA, C.; SUMMA, V.; TATEO, F. Adsorption of salicylic acid on bentonite and kaolin and release experiments. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1-3, p. 77-85, 2007.

BONINA, F. P.; GIANNOSSI, M. L.; MEDICI, L.; PUGLIA, C.; SUMMA, V.; TATEO, F. Diclofenac-hydrotalcite: In vitro and in vivo release experiments. **Applied Clay Science**, v. 41, n. 3-4, p. 165-171, 2008.

CAMPBELL, K.; CRAIG, D. Q. M.; MCNALLY, T. Poly(ethylene glycol) layered silicate nanocomposites for retarded drug release prepared by hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 363, n. 1–2, p. 126-131, 2008.

CAMPBELL, K. T.; CRAIG, D. Q.; MCNALLY, T. Ibuprofen-loaded poly(epsilon-caprolactone) layered silicate nanocomposites prepared by hot melt extrusion. **Journal of Materials Science-Materials in Medicine**, v. 21, n. 8, p. 2307-16, 2010.

CAO, F.; WANG, Y.; PING, Q.; LIAO, Z. Zn-Al-NO₃-layered double hydroxides with intercalated diclofenac for ocular delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 404, n. 1-2, p. 250-256, 2011.

CARJA, G.; DRANCA, S.; LEHUTU, G. Stabilization of Cefotaxime in Hydrotalcite - Like Anionic Clay Matrix and its Controlled Release. **Revista De Chimie**, v. 61, n. 1, p. 27-30, 2010.

CARJA, G.; KAMESHIMA, Y.; CIOBANU, G.; CHIRIAC, H.; OKADA, K. New hybrid nanostructures based on oxacillin-hydrotalcite-like anionic clays and their textural properties. **Micron**, v. 40, n. 1, p. 147-50, 2009.

CARJA, G.; NIIYAMA, H.; CIOBANU, G.; AIDA, T. Towards new drugs formulations: Gentamicin–anionic clay as nanohybrids. **Materials Science and Engineering: C**, v. 27, n. 5–8, p. 1129-1132, 2007.

CHAKRABORTI, M.; JACKSON, J. K.; PLACKETT, D.; BRUNETTE, D. M.; BURT, H. M. Drug intercalation in layered double hydroxide clay: application in the development of a nanocomposite film for guided tissue regeneration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 416, n. 1, p. 305-13, 2011.

CHEN, Y.; ZHOU, A.; LIU, B.; LIANG, J. Tramadol hydrochloride/montmorillonite composite: Preparation and controlled drug release. **Applied Clay Science**, v. 49, n. 3, p. 108-112, 2010.

CHOI, G.; LEE, J.-H.; OH, Y.-J.; BIN CHOY, Y.; PARK, M. C.; CHANG, H. C.; CHOY, J.-H. Inorganic-polymer nanohybrid carrier for delivery of a poorly-soluble drug, ursodeoxycholic acid. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 402, n. 1-2, p. 117-122, 2010.

CHOY, J.-H.; CHOI, S.-J.; OH, J.-M.; PARK, T. Clay minerals and layered double hydroxides for novel biological applications. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1–3, p. 122-132, 2007.

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

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

CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 21, n. 3, p. 300, 1998.

CYPES, S. H.; SALTZMAN, W. M.; GIANNELIS, E. P. Organosilicate-polymer drug delivery systems: controlled release and enhanced mechanical properties. **Journal of Controlled Release**, v. 90, n. 2, p. 163-169, 2003.

DA SILVA, G. R.; DA SILVA-CUNHA JR, A.; BEHAR-COHEN, F.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Biodegradable polyurethane nanocomposites containing dexamethasone for ocular route. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 2, p. 414-422, 2011.

DAS, N. G.; DAS, S. K. Controlled release of oral dosage forms. **Pharmaceutical technology**: <http://www.pharmtech.com>. 15: 10-16 p. 2003.

DEL ARCO, M.; CEBADERA, E.; GUTIERREZ, S.; MARTIN, 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, n. 6, p. 1649-1658, 2004.

DEL ARCO, M.; FERNANDEZ, A.; MARTIN, C.; RIVES, V. Solubility and release of fenbufen intercalated in Mg, Al and Mg, Al, Fe layered double hydroxides (LDH): The effect of Eudragit (R) S 100 covering. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 183, n. 12, p. 3002-3009, 2010.

DEL ARCO, M.; FERNÁNDEZ, A.; MARTÍN, C.; RIVES, V. Release studies of different NSAIDs encapsulated in Mg,Al,Fe-hydrotalcites. **Applied Clay Science**, v. 42, n. 3-4, p. 538-544, 2009.

DEL ARCO, M.; FERNANDEZ, A.; MARTIN, C.; SAYALERO, M. L.; RIVES, V. Solubility and release of fenamates intercalated in layered double hydroxides. **Clay Minerals**, v. 43, n. 2, p. 255-265, 2008.

DONG, Y.; FENG, S. S. Poly(d,l-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. **Biomaterials**, v. 26, n. 30, p. 6068-76, 2005.

DORNELAS, C. B.; DA SILVA, A. M.; DANTAS, C. B.; RODRIGUES, C. R.; COUTINHO, S. S.; SATHLER, P. C.; CASTRO, H. C.; DIAS, L. R.; DE SOUSA, V. P.; CABRAL, L. M. Preparation and evaluation of a new nano pharmaceutical excipients and drug delivery system based in polyvinylpyrrolidone and silicate. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 1, p. 17-35, 2011.

DUPIN, J. C.; MARTINEZ, H.; GUIMON, C.; DUMITRIU, 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, n. 1-2, p. 95-106, 2004.

FENG, S.-S.; MEI, L.; ANITHA, P.; GAN, C. W.; ZHOU, W. Poly(lactide)-vitamin E derivative/montmorillonite nanoparticle formulations for the oral delivery of Docetaxel. **Biomaterials**, v. 30, n. 19, p. 3297-3306, 2009.

FORSGREN, J.; JAMSTORP, E.; BREDENBERG, S.; ENGQVIST, H.; STROMME, M. A ceramic drug delivery vehicle for oral administration of highly potent opioids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 1, p. 219-26, 2010.

GAHARWAR, A. K.; SCHEXNAILDER, P. J.; KLINE, B. P.; SCHMIDT, G. Assessment of using laponite cross-linked poly(ethylene oxide) for controlled cell adhesion and mineralization. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 2, p. 568-77, 2011.

GRÜBEL, P.; BHASKAR, K. R.; CAVE, D. R.; GARIK, P.; STANLEY, H. E.; LAMONT, J. T. Interaction of an aluminium–magnesium containing antacid and gastric mucus: possible contribution to the cytoprotective function of antacids. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 11, n. 1, p. 139-145, 1997.

GUPTA, P.; VERMANI, K.; GARG, S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 10, p. 569-579, 2002.

HA, J. U.; XANTHOS, M. Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 414, n. 1-2, p. 321-331, 2011a.

_____. Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 414, n. 1–2, p. 321-331, 2011b.

HORTA PINTO, F. C.; SILVA-CUNHA, A.; PIANETTI, G. A.; AYRES, E.; OREFICE, R. L.; DA SILVA, G. R. Montmorillonite Clay-Based Polyurethane Nanocomposite As Local Triamcinolone Acetonide Delivery System. **Journal of Nanomaterials**, v. 2011, p. 1-11, 2011.

HUA, S.; YANG, H.; WANG, W.; WANG, A. Controlled release of ofloxacin from chitosan–montmorillonite hydrogel. **Applied Clay Science**, v. 50, n. 1, p. 112-117, 2010.

HUANG, X.; XU, S.; ZHONG, M.; WANG, J.; FENG, S.; SHI, R. Modification of Na-bentonite by polycations for fabrication of amphoteric semi-IPN nanocomposite hydrogels. **Applied Clay Science**, v. 42, n. 3-4, p. 455-459, 2009.

ILIESCU, R. I.; ANDRONESCU, E.; VOICU, G.; FICAI, A.; COVALIU, C. I. Hybrid materials based on montmorillonite and citostatic drugs: Preparation and characterization. **Applied Clay Science**, v. 52, n. 1–2, p. 62-68, 2011.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Controlled release formulation of ranitidine-containing montmorillonite and Eudragit E-100. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 9, p. 1046-53, 2010.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using inorganic layered clay mineral. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 132, n. 3, p. 526-530, 2010.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; PATEL, H. A.; BAJAJ, H. C.; JASRA, R. V. Montmorillonite as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of timolol maleate. **Int J Pharm**, v. 374, n. 1-2, p. 53-7, 2009.

JOSHI, G. V.; PATEL, H. A.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Montmorillonite intercalated with vitamin B1 as drug carrier. **Applied Clay Science**, v. 45, n. 4, p. 248-253, 2009.

JUNG, H.; KIM, H.-M.; CHOY, Y. B.; HWANG, S.-J.; CHOY, J.-H. Itraconazole–Laponite: Kinetics and mechanism of drug release. **Applied Clay Science**, v. 40, n. 1–4, p. 99-107, 2008a.

_____. Laponite-based nanohybrid for enhanced solubility and controlled release of itraconazole. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 349, n. 1–2, p. 283-290, 2008b.

KABIRI, K.; MIRZADEH, H.; ZOHURIAAN-MEHR, M. J.; DALIRI, M. Chitosan-modified nanoclay-poly(AMPS) nanocomposite hydrogels with improved gel strength. **Polymer International**, v. 58, n. 11, p. 1252-1259, 2009.

KELLY, H. M.; DEASY, P. B.; ZIAKA, E.; CLAFFEY, N. Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, n. 1-2, p. 167-83, 2004.

KEVADIYA, B. D.; JOSHI, G. V.; BAJAJ, H. C. Layered bionanocomposites as carrier for procainamide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 388, n. 1-2, p. 280-286, 2010.

KEVADIYA, B. D.; JOSHI, G. V.; MODY, H. M.; BAJAJ, H. C. Biopolymer–clay hydrogel composites as drug carrier: Host–guest intercalation and in vitro release study of lidocaine hydrochloride. **Applied Clay Science**, v. 52, n. 4, p. 364-367, 2011.

KEVADIYA, B. D.; PATEL, H. A.; JOSHI, G. V.; ABDI, S. H. R.; BAJAJ, H. C. Montmorillonite-Alginate Composites as a Drug Delivery System: Intercalation and In vitro Release of Diclofenac sodium. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 72, n. 6, p. 732-737, 2011.

KEVADIYA, B. D.; PATEL, T. A.; JHALA, D. D.; THUMBAR, R. P.; BRAMBHATT, H.; PANDYA, M. P.; RAJKUMAR, S.; JENA, P. K.; JOSHI, G. V.; GADHIA, P. K.; TRIPATHI, C. B.; BAJAJ, H. C. Layered inorganic nanocomposites: A promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 1, p. 91-101, 2012.

KHUNAWATTANAKUL, W.; PUTTIPIATKHACHORN, S.; RADES, T.; PONGJANYAKUL, T. Chitosan-magnesium aluminum silicate nanocomposite films: Physicochemical characterization and drug permeability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 393, n. 1-2, p. 219-229, 2010.

_____. Novel chitosan–magnesium aluminum silicate nanocomposite film coatings for modified-release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 407, n. 1–2, p. 132-141, 2011.

KONG, X.; JIN, L.; WEI, M.; DUAN, X. Antioxidant drugs intercalated into layered double hydroxide: Structure and in vitro release. **Applied Clay Science**, v. 49, n. 3, p. 324-329, 2010.

KOVANDA, F.; MARYŠKOVÁ, Z.; KOVÁŘ, P. Intercalation of paracetamol into the hydrotalcite-like host. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 184, n. 12, p. 3329-3335, 2011.

KWAK, S.-Y.; KRIVEN, W. M.; WALLIG, M. A.; CHOY, J.-H. Inorganic delivery vector for intravenous injection. **Biomaterials**, v. 25, n. 28, p. 5995-6001, 2004.

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, n. 5, p. 2934-2941, 2004.

LEE, W. F.; JOU, L. L. Effect of the intercalation agent content of montmorillonite on the swelling behavior and drug release behavior of nanocomposite hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 94, n. 1, p. 74-82, 2004.

LEVIS, S. R.; DEASY, P. B. Characterisation of halloysite for use as a microtubular drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 243, n. 1-2, p. 125-34, 2002.

_____. Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 253, n. 1-2, p. 145-57, 2003.

LI, B.; HE, J.; EVANS, D. G.; DUAN, X. Enteric-coated layered double hydroxides as a controlled release drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 287, n. 1-2, p. 89-95, 2004.

LI, B.; HE, J.; G. EVANS, D.; DUAN, X. Inorganic layered double hydroxides as a drug delivery system—intercalation and in vitro release of fenbufen. **Applied Clay Science**, v. 27, n. 3-4, p. 199-207, 2004.

LI, F.; JIN, L.; HAN, J.; WEI, M.; LI, C. Synthesis and Controlled Release Properties of Prednisone Intercalated Mg-Al Layered Double Hydroxide Composite. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 12, p. 5590-5597, 2009.

LIN, C. C.; METTERS, A. T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n. 12-13, p. 1379-408, 2006.

LIN, F. H.; LEE, Y. H.; JIAN, C. H.; WONG, J.-M.; SHIEH, M.-J.; WANG, C.-Y. A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier. **Biomaterials**, v. 23, n. 9, p. 1981-1987, 2002.

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

LIU, P. Polymer modified clay minerals: A review. **Applied Clay Science**, v. 38, n. 1-2, p. 64-76, 2007.

LIU, Z.; JIAO, Y.; WANG, Y.; ZHOU, C.; ZHANG, Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 15, p. 1650-62, 2008.

MARTIN, J. E.; PATIL, A. J.; BUTLER, M. F.; MANN, S. Guest-Molecule-Directed Assembly of Mesoporous Nanocomposite Polymer/Organoclay Hydrogels. **Advanced Functional Materials**, v. 21, n. 4, p. 674-681, 2011.

MOHANAMBE, L.; VASUDEVAN, S. Anionic clays containing anti-inflammatory drug molecules: comparison of molecular dynamics simulation and measurements. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 32, p. 15651-8, 2005.

MOSTAFAVI, A.; EMAMI, J.; VARSHOSAZ, J.; DAVIES, N. M.; REZAZADEH, M. Development of a prolonged-release gastroretentive tablet formulation of ciprofloxacin hydrochloride: Pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 409, n. 1-2, p. 128-136, 2011.

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, n. 2, p. 988-994, 2011.

NUNES, C. D.; VAZ, P. D.; FERNANDES, A. C.; FERREIRA, P.; ROMÃO, C. C.; CALHORDA, M. J. Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 3, p. 357-365, 2007.

PANDA, H. S.; BAHADUR, D. Study the preparation, properties and kinetics of anion release in drug intercalated magnetic nanohybrids. **Materials Research Bulletin**, V. 47, n. 3, p. 571-579, 2012.

PARK, J. K.; CHOY, Y. B.; OH, J. M.; KIM, J. Y.; HWANG, S. J.; CHOY, J. H. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1-2, p. 198-204, 2008.

PATEL, H. A.; SHAH, S.; SHAH, D. O.; JOSHI, P. A. Sustained release of venlafaxine from venlafaxine-montmorillonite-polyvinylpyrrolidone composites. **Applied Clay Science**, v. 51, n. 1-2, p. 126-130, 2011.

PATIL, A. J.; MANN, S. Self-assembly of bio-inorganic nanohybrids using organoclay building blocks. **Journal of Materials Chemistry**, v. 18, n. 39, p. 4605-4615, 2008 .

PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 27-46, 2000.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; DI NAUTA, L.; NOCCHETTI, M.; ROSSI, C. Effects of hydrotalcite-like nanostructured compounds on biopharmaceutical properties and release of BCS class II drugs: The case of flurbiprofen. **Applied Clay Science**, v. 51, n. 4, p. 407-413, 2011.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; NOCCHETTI, M.; SISANI, M.; PAGANO, C. Preformulation studies on host-guest composites for oral administration of BCS class IV drugs: HTlc and furosemide. **Applied Clay Science**, v. 53, n. 4, p. 696-703, 2011.

PERIOLI, L.; POSATI, T.; NOCCHETTI, M.; BELLEZZA, F.; COSTANTINO, U.; CIPICIANI, A. Intercalation and release of antiinflammatory drug diclofenac into nanosized ZnAl hydrotalcite-like compound. **Applied Clay Science**, v. 53, n. 3, p. 374-378, 2011.

PONGJANYAKUL, T.; PUTTIPIPAKHACHORN, S. Alginate-magnesium aluminum silicate films: Effect of plasticizers on film properties, drug permeation and drug release from coated tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 333, n. 1–2, p. 34-44, 2007.

PONGJANYAKUL, T.; RONGTHONG, T. Enhanced entrapment efficiency and modulated drug release of alginate beads loaded with drug-clay intercalated complexes as microreservoirs. **Carbohydrate Polymers**, v. 81, n. 2, p. 409-419, 2010.

PRICE, R. R.; GABER, B. P.; LVOV, Y. In-vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral. **Journal of Microencapsulation**, v. 18, n. 6, p. 713-22, 2001.

QI, R.; GUO, R.; SHEN, M.; CAO, X.; ZHANG, L.; XU, J.; YU, J.; SHI, X. Electrospun poly(lactic-co-glycolic acid)/halloysite nanotube composite nanofibers for drug encapsulation and sustained release. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 47, p. 10622-10629, 2010.

RATHBONE, R. A. S. A. M. J. Overview of Controlled Release Mechanisms. In: (Ed.). **Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery**, cap. 2, p.21- 22, 2012.

RIBEIRO, C.; ARIZAGA, G. G. C.; WYPYCH, F.; SIERAKOWSKI, M. R. Nanocomposites coated with xyloglucan for drug delivery: In vitro studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 367, n. 1-2, p. 204-210, 2009.

ROJTANATANYA, S.; PONGJANYAKUL, T. Propranolol–magnesium aluminum silicate complex dispersions and particles: Characterization and factors influencing drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 383, n. 1–2, p. 106-115, 2010.

SALCEDO, I.; AGUZZI, C.; SANDRI, G.; BONFERONI, M. C.; MORI, M.; CEREZO, P.; SÁNCHEZ, R.; VISERAS, C.; CAMELLA, C. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 55, n. 0, p. 131-137, 2012.

SHAIKH, S.; BIRDI, A.; QUTUBUDDIN, S.; LAKATOSH, E.; BASKARAN, H. Controlled release in transdermal pressure sensitive adhesives using organosilicate nanocomposites. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 35, n. 12, p. 2130-7, 2007.

SHEN, S. I.; R.JASTI, B.; LI, X. Design of controlled release drug delivery systems. **Standard handbook of biomedical engineering and design**. www.digitalengineeringlibrary.com: McGraw-Hill 2010.

SILVA, G. R.; AYRES, E.; OREFICE, R. L.; MOURA, S. A.; CARA, D. C.; CUNHA ADA, S., JR. Controlled release of dexamethasone acetate from biodegradable and biocompatible polyurethane and polyurethane nanocomposite. **Journal of Drug Targeting**, v. 17, n. 5, p. 374-83, 2009.

SUN, B.; RANGANATHAN, B.; FENG, S.-S. Multifunctional poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite (PLGA/MMT) nanoparticles decorated by Trastuzumab for targeted chemotherapy of breast cancer. **Biomaterials**, v. 29, n. 4, p. 475-486, 2008.

TABAK, A.; YILMAZ, N.; EREN, E.; CAGLAR, B.; AFSIN, B.; SARIHAN, A. Structural analysis of naproxen-intercalated bentonite (Unye). **Chemical Engineering Journal**, v. 174, n. 1, p. 281-288, 2011.

TAKAHASHI, T.; YAMADA, Y.; KATAOKA, K.; NAGASAKI, Y. Preparation of a novel PEG-clay hybrid as a DDS material: dispersion stability and sustained release profiles. **Journal of Controlled Release**, v. 107, n. 3, p. 408-16, 2005.

TAMMARO, L.; COSTANTINO, U.; BOLOGNESE, A.; SAMMARTINO, G.; MARENZI, G.; CALIGNANO, A.; TETÈ, S.; MASTRANGELO, F.; CALIFANO, L.; VITTORIA, V. Nanohybrids for controlled antibiotic release in topical applications. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, n. 4, p. 417-423, 2007.

TAMMARO, L.; RUSSO, G.; VITTORIA, V. Encapsulation of Diclofenac Molecules into Poly(epsilon-Caprolactone) Electrospun Fibers for Delivery Protection. **Journal of Nanomaterials**, v. 2009, p.1-8, 2009..

THATIPARTI, T. R.; TAMMISHETTI, S.; NIVASU, M. V. UV curable polyester polyol acrylate/bentonite nanocomposites: synthesis, characterization, and drug release. **Journal of Biomedical Materials Research Part B - Applied Biomaterials**, v. 92, n. 1, p. 111-9, 2010.

VISERAS, C.; AGUZZI, C.; CEREZO, P.; BEDMAR, M. C. Biopolymer-clay nanocomposites for controlled drug delivery. **Materials Science and Technology**, v. 24, n. 9, p. 1020-1026, 2008.

VISERAS, M. T.; AGUZZI, C.; CEREZO, P.; CULTRONE, G.; VISERAS, C. Supramolecular structure of 5-aminosalicylic acid/halloysite composites. **Journal of Microencapsulation**, v. 26, n. 3, p. 279-86, 2009.

WANG, Q.; ZHANG, J.; WANG, A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 731-737, 2009.

WANG, X.; DU, Y.; LUO, J. Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. **Nanotechnology**, v. 19, n. 6, p. 065707, 2008.

WANG, X.; DU, Y.; LUO, J.; LIN, B.; KENNEDY, J. F. Chitosan/organic rectorite nanocomposite films: Structure, characteristic and drug delivery behaviour. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 1, p. 41-49, 2007.

WARD, C. J.; SONG, S.; DAVIS, E. W. Controlled release of tetracycline-HCl from halloysite-polymer composite films. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 10, n. 10, p. 6641-6649, 2010.

WEI, M.; PU, M.; GUO, J.; HAN, J.; LI, F.; HE, J.; EVANS, D. G.; DUAN, X. Intercalation of L-Dopa into Layered Double Hydroxides: Enhancement of Both Chemical and Stereochemical Stabilities of a Drug through Host-Guest Interactions. **Chemistry of Materials**, v. 20, n. 16, p. 5169-5180, 2008.

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, n. 7, p. 2534-2541, 2004.

WU, C.-J.; GAHARWAR, A. K.; SCHEXNAILDER, P. J.; SCHMIDT, G. Development of Biomedical Polymer-Silicate Nanocomposites: A Materials Science Perspective. **Materials**, v. 3, n. 5, p. 2986-3005, 2010.

YAH, W. O.; TAKAHARA, A.; LVOV, Y. M. Selective modification of halloysite lumen with octadecylphosphonic Acid: new inorganic tubular micelle. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 3, p. 1853-9, 2012.

YANG, H.; HUA, S.; WANG, W.; WANG, A. Composite Hydrogel Beads Based on Chitosan and Laponite: Preparation, Swelling, and Drug Release Behaviour. **Iranian Polymer Journal**, v. 20, n. 6, p. 479-490, 2011.

YI, S.; CHUNG, Y.-J.; KIM, T.-E.; SHIN, H.-S.; YOON, S. H.; CHO, J.-Y.; JANG, I.-J.; SHIN, S.-G.; YU, K.-S. Pharmacokinetics of Extended-Release Versus Conventional Tramadol/Acetaminophen Fixed-Dose Combination Tablets: An Open-Label, 2-Treatment, Multiple-Dose, Randomized-Sequence Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. **Clinical Therapeutics**, v. 33, n. 6, p. 728-737, 2011.

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, n. 3, p. 1140-1148, 2010.

ZENG, Q. H.; YU, A. B.; LU, G. Q.; PAUL, D. R. Clay-based polymer nanocomposites: research and commercial development. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 5, n. 10, p. 1574-92, 2005.

ZHANG, H.; ZOU, K.; GUO, S.; DUAN, X. Nanostructural drug-inorganic clay composites: Structure, thermal property and in vitro release of captopril-intercalated Mg-Al-layered double hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 179, n. 6, p. 1792-1801, 2006.

ZHOU, W. Y.; GUO, B.; LIU, M.; LIAO, R.; RABIE, A. B.; JIA, D. Poly(vinyl alcohol)/halloysite nanotubes bionanocomposite films: Properties and in vitro osteoblasts and fibroblasts response. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 93, n. 4, p. 1574-87, 2010.

4. CAPITULO 2 - DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

4.1 ARTIGO II

COMPÓSITOS DE PALIGORSQUITA/QUITOSANA PARA INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM SISTEMAS MICRO PARTICULADOS OBTIDOS POR SPRAY DRIED

Luís Alberto de Sousa Rodrigues^{1*}, Edson Cavalcanti da Silva Filho², Lívio César Cunha Nunes¹, Cleide Maria da Silva Leite¹.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

²Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais – UFPI

*luisalbertofarma@gmail.com

RESUMO

Biopolímeros e argilominerais que têm sido utilizados na obtenção de compósitos com objetivos de mudança no perfil, ou local, de liberação de drogas tem se apresentado como uma boa estratégia, pois apresentam as propriedades melhoradas em comparação com o uso isolado dos fármacos. A mesalazina ou 5-ASA (ácido 5-Aminosalicílico) é um fármaco pertencente à família dos salicilatos que possui propriedades anti-inflamatórias e é amplamente utilizado como tratamento padrão da Doença Inflamatória Intestinal (DII), sendo que várias estratégias vêm sendo desenvolvidas com o intuito de promover a vetorização utilizando estratégias que interferem na liberação tais como tempo e local. Neste trabalho, foi sintetizado um compósito à base de quitosana e paligorsquita com o intuito de vetorizar a liberação do 5-ASA. Foram observados resultados obtidos por FT-IR como: mudança nas intensidades dos picos, deslocamentos de frequências dos grupos referentes aos grupos orgânicos que sugerem a formação de novos materiais compósitos PLA/5-ASA, Quit/5-ASA e PLA/Quit/5-ASA, resultados que corroboram com os encontrados no DSC. A análise por DRX sugere que os materiais como a quitosana e o 5-ASA são incorporados nos canais e/ou superfície da paligorsquita.

Palavras-chave: Paligorsquita, quitosana, compósitos, 5-ASA e liberação de fármacos.

ABSTRACT

Biopolymers and clay minerals have been used to obtain composites with targets change in the profile or local drug delivery has been used as a good strategy, since they have the improved properties compared to the isolated use of drugs. The 5-ASA or mesalazine (5-aminosalicylic acid) is a drug belonging to the family of salicylates having anti-inflammatory properties and is widely used as standard treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD), and various strategies are being developed with order to promote vectorization using strategies that interfere with the release such as time and location. In this work we synthesized a composite of chitosan and a base palygorskite in order to vectorize the release of 5-ASA. Results were observed by FT-IR as: change in the intensities of the peaks, the frequency offsets of the groups regarding the organic groups suggest the formation of new composite materials PLA/5-ASA, and Quit/5-ASA PLA/Quit/5- ASA results corroborate those found in the DSC. XRD analysis suggests that materials such as chitosan and 5-ASA are incorporated in their channels and / or surface palygorskite.

Key-Words: Palygorskite, chitosan, 5-ASA, composites and drug delivery.

4.1.1 Introdução

Doenças inflamatórias intestinais (DII) possuem sintomas característicos como inflamação crônica e descontrolada, podendo ser classificada como colite ulcerosa (UC) e doença Crohn. O tipo de tratamento padrão a ser usado neste tipo de doença depende da extensão e da gravidade da doença (LAKATOS *et al.*, 2006; SANDS, 2000).

A substância 5-ASA é usada no tratamento padrão de primeira linha para a colite ulcerativa classificada de grau leve a moderada (COHEN, 2006), sendo que pacientes com doença de Crohn podem se beneficiar quando a terapia é utilizada em longo prazo (DURICOVA *et al.*, 2010).

A molécula do 5-ASA (Figura 4) tem caráter anfótero cuja solubilidade em solução aquosa é dependente do pH do meio. De acordo com os valores do pKa dos grupos carboxila e amino (2,30 e 5,69, respectivamente), a solubilidade do 5-ASA aumenta quando está em pH menor que 2 e maior que 5,5, e é reduzida no intervalo de pH 2 a 5 (AGUZZI *et al.*, 2010). O

mecanismo exato de ação no tratamento da doença não é conhecido, porém sugere-se que ocorra, provavelmente, devido a uma combinação de propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (WILLIAMS; HALLETT, 1989; GIONCHETTI *et al.*, 1991; MCKENZIE; DOE; BUFFINTON, 1999; CLEMETT; MARKHAM, 2000).

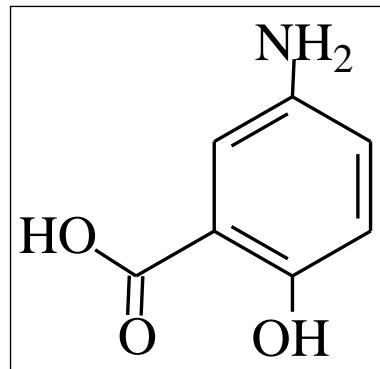


Figura 4- Estrutura molecular do ácido 5-aminosalicílico (Ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico).

Uma variedade de sistemas de liberação do 5-ASA que estão disponíveis e em desenvolvimento, e que inclui formulações orais e retais, tem por objetivo fornecer o fármaco ativo ao cólon enquanto minimiza a absorção sistêmica como pode ser visto na Tabela 3 (AGUZZI; CAPRA; BONFERONI, 2010; COHEN, 2006; SANDBORN, 2008).

Diferentes abordagens utilizadas para liberação cólon específicas

Tipos de formulações contendo 5 - ASA cólon-específica	
✓	Pró-fármacos
✓	Sistemas tempo-dependente, baseados no tempo de trânsito gastrointestinal (TGI)
✓	Sistemas pH-dependentes, baseadas em alterações de pH ao longo do TGI
✓	Sistemas pH-sensíveis e tempo-dependente
✓	Sistemas dependentes da pressão presentes nas ondas peristálticas no cólon;
✓	Polímeros biodegradáveis, que exploram o metabolismo na microflora do cólon para a liberação do fármaco

Tabela 3-- Fonte: Baseado em Aguzzi *et al.* (2010)

O uso de biopolímeros tem se apresentado como uma boa estratégia na liberação controlada de fármacos (SINHA; KUMRIA, 2001).

A quitosana (Figura 5) é um biopolímero natural obtido a partir da desacetilação da quitina, presentes em conchas de crustáceos como o caranguejo. Na estrutura da quitosana,

encontram-se dois tipos de grupos funcionais reativos, um grupo amino e dois grupos hidroxilas, um primário no carbono C-2 e outro secundário nos carbonos C-3 e C-6, respectivamente. Estes grupos encontram-se na forma de copolímeros de glucosamina e N-acetil-glucosamina. A quantidade de grupos amino é responsável pelas principais diferenças em suas estruturas e propriedades físico-químicas. Uma propriedade interessante da quitosana é a possibilidade de formar gel quando interage com diferentes tipos de ânions bivalentes e polivalentes (HEJAZI; AMIJI, 2003; XIA *et al.*, 2011).

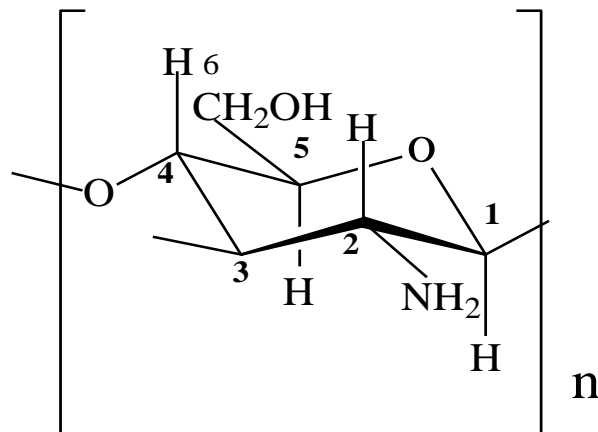


Figura 5- Estrutura molecular da quitosana

As principais propriedades da quitosana de interesse na tecnologia farmacêutica são: liberação controlada de fármacos, mucoadesão, gelificação *in situ*, reforço na transfecção de DNA, aumento da permeação e propriedades inibidoras da bomba de efluxo (Proteína transportadora transmembranar responsável pela resistência multidrogas). Estas propriedades estas ainda podem ser melhoradas após modificações químicas na molécula de quitosana (LUEBEN, H.L *et al.*, 1996; SCHIPPER, N. G. M., 1997; YU, H. *et al.*, 2007; SUN, W. *et al.* 2010; BERNKOP-SCHNÜRCH; DÜNNHAUPT, 2012).

A paligorsquita (conhecida comercialmente como atapulgita) é um silicato de magnésio hidratado que apresenta morfologia fibrosa. Ela pertence ao grupo da *paligorsquita-sepiolita* e sua célula unitária possui a fórmula: $\text{Mg}_{10}\text{Si}_{16}\text{O}_4(\text{OH})_4 \cdot (\text{OH}_2) \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (COELHO; SANTOS; SANTOS, 2007). Este silicato apresenta propriedades tais com: elevada área superficial, moderada capacidade de troca catiônica e apresenta um grande número de grupos silanol na superfície, resultantes da sua estrutura e morfologia fibrosa (ÁLVAREZ-AYUSO;

GARCÍA-SÁNCHEZ, 2007). Estas propriedades têm possibilitado o seu uso em diversas áreas, incluindo em sistemas de liberação de fármacos (C. VISERAS 1999; WANG, W.; WANG, 2010).

Biopolímeros e argilas são materiais usados comumente em produtos farmacêuticos, no entanto para aplicação em sistemas de liberação modificada, uma alternativa é a preparação de materiais compósitos, pois o uso dos componentes usados separadamente não podem não apresentar as propriedades adequadas. Estes materiais compósitos, devido a sua versatilidade e propriedades diferenciadas apresentam atualmente um grande potencial em aplicações de tecnologia de liberação de fármacos (VISERAS,C. *et al.*, 2008).

Peng e Chen (2006) observaram que a paligorsquita possui partículas em escala nanométrica e que podem ser dispersas e separadas devido a sua superfície ser rica em grupos hidróxidos. Estes grupos interagem com polímeros polares formando os nanocompósitos polímero-paligorsquita.

Trabalhos recentes têm mostrado que a síntese de compósitos e nanocompósitos formados a partir de biopolímeros (polissacarídeos) e argilominerais mostraram melhora nas propriedades de liberação controlada (COJOCARIU *et al.*, 2012; HUA *et al.*, 2010; KEVADIYA *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2008a; WANG, X.; DU; LUO, 2008; YUAN *et al.*, 2010) e de biocompatibilidade e bioadesão (SALCEDO *et al.*, 2012), além da obtenção de formulações sensíveis ao pH (WANG, Q.; ZHANG; WANG, 2009).

Com base nessas premissas é que propomos o desenvolvimento e a caracterização de compósitos de quitosana e paligorsquita para carrear o fármaco 5-ASA.

4.1.2 Materiais e Métodos

4.1.2.1 Materiais

O fármaco 5-ASA foi adquirido com o nome comercial Mesalazina anidra, da Pharmanostra, lote 11114168D.

A Quitosana (Quit) foi cedida pela empresa Polymar, na forma de pó e com grau de desacetilação de 90% (laudo do fornecedor) e foi usada como matriz polimérica na preparação dos compósitos.

A argila utilizada nesse trabalho trata-se da Paligorsquita (PLA), conhecida comercialmente como atapulgita e que foi cedida gentilmente pela empresa Mineração Coimbra Ltda, a qual efetuou a extração de uma jazida localizada no município de Guadalupe-PI (BRASIL).

A capacidade de troca iônica (CTC) da ATPG foi estabelecida em 20 meq/100g através do método de azul de metileno (DA SILVA, 2011).

Os reagentes utilizados na preparação e caracterização dos materiais obtidos neste trabalho são de grau analítico (acético glacial, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico e água deionizada).

4.1.2.2. Preparação dos compósitos

4.1.2.2.1. Preparação do compósito Paligorsquita/5-ASA (PLA/5-ASA)

1,0 g da PLA foi dispersa em 100 mL de água deionizada mantendo-se sob agitação durante 3 horas, e obtendo-se ao final uma suspensão contendo 1% em peso. Em seguida, dissolveu-se o fármaco em uma solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1 mol/L, em quantidade duas vezes maior que a CTC da PLA e adicionou-se a suspensão, mantendo-se sob agitação vigorosa durante 3 horas e à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi centrifugada e lavada três vezes com HCl 0,1 mol/L para eliminar o excesso do fármaco. Procedeu-se a liofilizou-se por 24 h, sendo pulverizada com auxílio de um almofariz (PARK *et al.*, 2008).

4.1.2.2.2. Preparação do compósito Paligorsquita/quitosana (PLA/Quit)

Uma solução de quitosana a 1% (m/v) foi preparada usando solução a 2% (v/v) de ácido acético, a qual foi deixada em agitação constante por 4 horas, à temperatura ambiente. Após esse tempo a solução foi filtrada, para retirada das partes insolúveis. Uma suspensão

contendo 1% em peso como descrito anteriormente foi preparada. Então a solução de quitosana foi adicionada a suspensão de argila, sob agitação magnética vigorosa durante 4 horas, em seguida foi nebulizada em *Mini Spray Dryer Büchi MD 191*, com bocal de fluxo medindo 0,7 mm, sendo a nebulização realizada com temperatura de entrada de 180°C, fluxo de alimentação de 5mL/min, fluxo de ar de 500 L/h, aspiração a 90%, sendo a pressão mantida constante a 0,8 MPa.

4.1.2.2.3. Preparação do compósito quitosana/5-ASA (Quit/5-ASA)

Uma solução de quitosana a 1% (m/v) foi preparada usando ácido acético a 2% (v/v) a qual foi deixada sob agitação constante por 4 horas, à temperatura ambiente. Após esse tempo a solução foi filtrada para retirada das partes insolúveis, seguindo a adição do fármaco previamente dissolvido em HCl 0,1 mol/L. Após agitação por 4 horas a solução foi nebulizada em *Mini Spray Dryer Büchi MD 191*, usando as mesmas condições descritas anteriormente.

4.1.2.2.4. Preparação do compósito quitosana/paligorsquita/5-ASA (Quit/PLA/5-ASA)

A mistura de fármaco/argila foi resuspendida, adicionando-se uma solução de quitosana. A mistura foi nebulizada em *Spray Dryer* para promover a incorporação do fármaco no compósito PLA/quitosana. As condições experimentais foram às mesmas utilizadas na obtenção do compósito Quit/5-ASA. Após a nebulização, as micropartículas foram coletadas e acondicionadas em frascos plásticos brancos, hermeticamente fechados e mantidos em dessecador.

4.1.3. Caracterizações

4.1.3.1. Difração de Raios-X (DRX)

Neste trabalho, as amostras foram submetidas à análise por difração de raios X (DRX), em um difratômetro de raios X Shimadzu® - modelo XRD 6000, pertencente ao Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) – UFPI. Usando uma varredura angular 2θ

variando de 2° a 60° e utilizando-se uma radiação de Cu ($k\alpha_1$) com varredura de 0,02 (2θ), em intervalo de 0,6 segundo para cada amostra.

4.1.3.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Foram obtidas curvas DSC para o Fármaco puro (5-ASA), Paligorsquita, Quitosana e os Compósitos. Utilizou-se um equipamento da TA Instruments, modelo DSC 2920, pertencente ao Laboratório de monitoramento de combustíveis - LAPETRO, da UFPI. Os experimentos foram conduzidos em atmosfera de nitrogênio, sob fluxo de 50 mL/min, usando porta-amostras de alumínio hermeticamente fechados. Analisou-se o comportamento das amostras na faixa de temperatura de 30 a 600°C, sob um razão de aquecimento de 10°C min⁻¹.

4.1.3.3. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos utilizando o equipamento Espectrofotômetro Varian 660 - IR[®], pertencente ao Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) - UFPI. As amostras foram maceradas com brometo de potássio (KBr) e depois prensadas obtendo-se o material na forma de pastilhas. Os espectros foram obtidos após 32 varreduras, na faixa entre 4000 e 650 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹. Os espectros foram suavizados e a linha de base foi corrigida automaticamente utilizando o *software* do espectrofotômetro.

4.1.4. Resultados e Discussão

4.1.4.1. Difração de Raios-X (DRX)

A Figura 6 mostra os difratogramas dos materiais de partida e compósitos obtidos. Segundo relatos da literatura a paligorsquita é extraída com uma grande quantidade de quartzo misturada, apresentando por isso no DRX um pico de grande intensidade que dificulta a caracterização desta argila. Para minimizar este efeito a PLA foi passada por Tamis de 325

Mesh (NETO; ALMEIDA; CARVALHO, 1993). Após esse tratamento o difratograma mostrou picos em $2\theta = 35,34^\circ$ (161), $30,9^\circ$, $27,9^\circ$, $26,6^\circ$ (231) e $8,4^\circ$. Segundo a literatura o pico em $2\theta = 30,9^\circ$ corresponde a dolomita (D); $2\theta = 27,9^\circ$ é relatado como sendo um pico atribuído ao quartzo (Q) e que ainda se encontra presente em pequenas quantidades, mesmo após o procedimento de tamisação. Os picos que aparecem em $2\theta = 8,4^\circ$, $2\theta = 26,6^\circ$ (231) e $2\theta = 35,34^\circ$ (161), é atribuído a Paligorsquita, sendo que o pico em $2\theta = 8,4^\circ$ é o de maior intensidade, e por isso, é considerando o mais importante na caracterização deste tipo de argilomineral. Os resultados obtidos no DRX apresentam concordância com os relatos da literatura para esta argila encontrada em outros países (CHENG *et al.*, 2011).

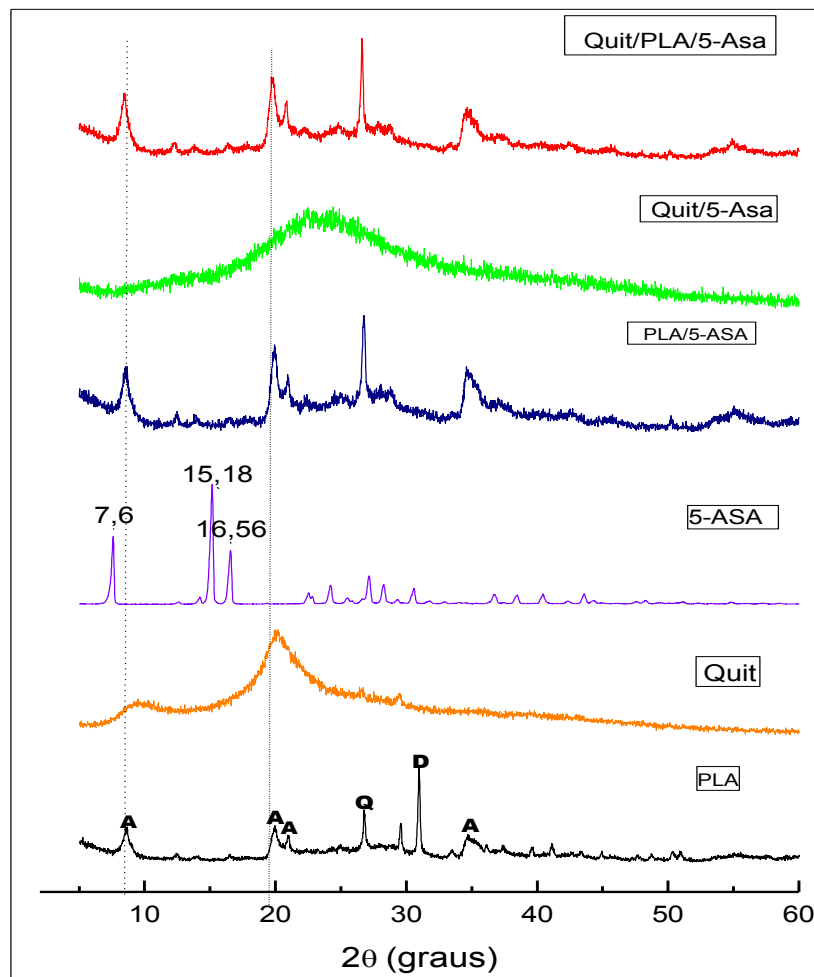


Figura 6- Difratogramas dos seguintes materiais: paligorsquita, 5-ASA, quitosana, Qui/5-ASA, PLA/5-ASA, PLA/Quit/5-ASA

A quitosana em pó apresenta padrão característico de material microcristalino, cujos picos aparecem em torno de $2\theta = 10^\circ$ e 20° . Segundo que na literatura os picos em torno de 10° e 20° estão relacionados ao cristal (1) e ao cristal (2), respectivamente (CHAVES, BEZERRA, SILVA e SANTANA, 2010).

O difratograma obtido para o fármaco 5-ASA mostra picos que aparecem em $2\theta = 7,6^\circ$; $15,1^\circ$ e $16,5^\circ$ e que confirmam o padrão de um material cristalino.

Nos resultados para os compósitos PLA/5-ASA e Quit/PLA/ 5-ASA observa-se que não ocorreu alterações significativas nos picos característicos da PLA, diferentemente do que ocorre em materiais preparados com argilas lamelares como, por exemplo, a montmorilonita (GÜNIŠTER *et al.*, 2007) e (LIU *et al.*, 2008b). O fato de ter ocorrido poucas alterações na estrutura cristalina pode ser justificado com base no hábito fibroso deste silicato. No entanto este resultado sugere que incorporação da quitosana e 5-ASA devem ocorrer na superfície e/ou nos canais da estrutura descontínua da Paligorsquita.

4.1.4.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Figura 7 contém as curvas DSC obtidas para amostras dos componentes puros, PLA, Quit, 5-ASA e os compósitos PLA/5-ASA e Quit/PLA/5-ASA.

A curva DSC da paligorsquita (PLA) mostra a ocorrência de um pico endotérmico próximo a 100°C , que, geralmente, está associado a processos de liberação da água adsorvida e especificamente para a PLA está relacionada a liberação das moléculas de água que ficam presas na estrutura fibrosa, água zeolítica. Os demais eventos térmicos importantes deste argilomineral ocorrem em temperaturas superiores a 600°C .

A Quitosana apresenta na curva DSC um pico endotérmico largo e intenso em 100°C , sugerindo que ocorre uma desidroxilação da estrutura, com liberação de moléculas de água. A partir de 200°C ocorre um aumento do fluxo de calor com picos exotérmicos associados sugerindo uma sucessão de processos de decomposição da estrutura da quitosana

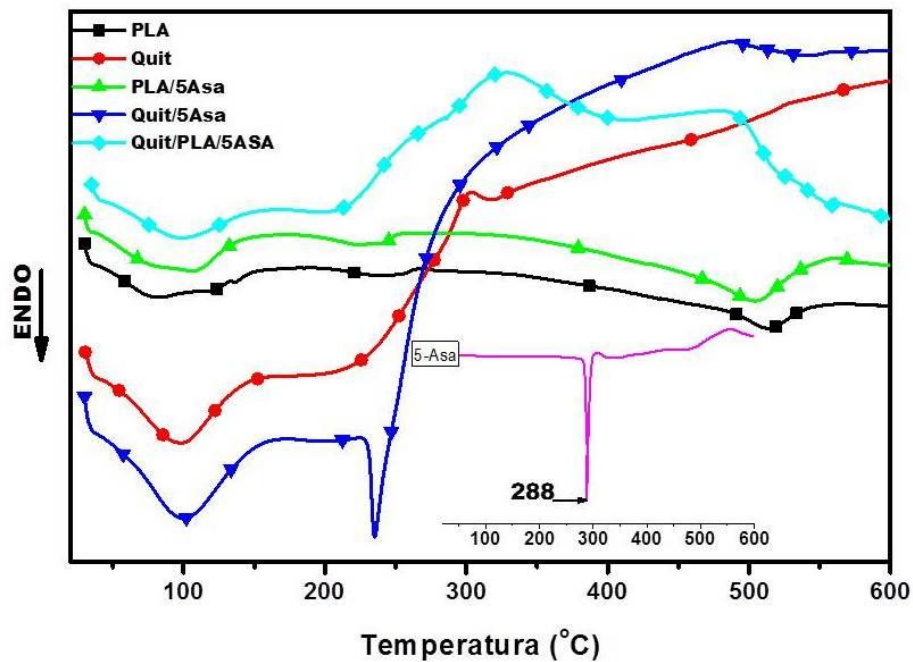


Figura 7- Curva de DSC dos materiais: PLA, Quit/5-ASA, PLA/5-ASA e Quit/PLA/5-ASA.

O fármaco 5-ASA, utilizado na preparação dos compósitos, mostra um pico endotérmico de grande intensidade em torno de 288 °C e que está associado à fusão dos cristais do 5-ASA, sendo que este resultado observado corrobora com o encontrado na literatura (ZERROUK *et al.*, 1998).

Na curva obtida para o compósito PLA/5-ASA observa-se o perfil térmico do componente majoritário do material, ou seja, semelhante ao comportamento térmico da PLA. Neste caso observa-se o desaparecimento do pico característico da fusão do 5-ASA, e que deveria ocorrer em torno de 288 °C.

A curva DSC para o compósito Quit/5-ASA mostra um pico endotérmico próximo a 100 °C, característico da quitosana, sugerindo que nesta faixa de temperatura ocorre a desidroxilação da quitosana, ou seja, ocorre a quebra das ligações de hidrogênio, liberando água fisisorvida. O pico endotérmico, com mínimo em 235°C, sugere-se a ocorrência do processo de fusão da fração dos cristais do 5-ASA, e que no compósito funde em temperatura inferior ao componente puro (5-ASA). Neste caso a diminuição na temperatura de fusão da fração do fármaco no compósito sugere a ocorrência de interação entre os dois componentes, formando um material com propriedades diferentes, e reforça a sugestão de formação de um

material híbrido com propriedades distintas em relação aos componentes puros. Após o processo de fusão observa-se um aumento do fluxo de calor que é indicativo de processos de decomposição do compósito.

O compósito Quit/PLA/5-ASA mostra na curva DSC um perfil térmico diferenciado dos componentes puros. Até 200 °C observa-se um comportamento térmico semelhante ao da paligorsquita, no entanto, a partir de 200 °C, ocorre vários processos exotérmicos largos e de relativa intensidade, cujos máximos ocorrem em 327 °C e 478 °C. Estes picos sugerem processos de decomposição do material formado. Devido a estes processos diferenciados, sugere-se que o compósito formado apresenta um perfil de interação interessante e que pode apresentar um potencial diferenciado quanto ao perfil de dissolução e de liberação do fármaco.

4.1.4.3. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A Figura 8 apresenta os espectros de infravermelho para o 5-ASA, Paligorsquita (PLA) e quitosana (QUIT). No FTIR do 5-ASA observa-se uma sobreposição de bandas na região entre 4000 a 3500 cm^{-1} e que correspondem às vibrações de estiramento das ligações de hidrogênio na molécula. Nesta região também ocorre os estiramentos característicos dos grupos N-H, em torno de 3645 cm^{-1} , sendo que ocorre uma sobreposição das absorções características dos grupos O-H e N-H. A banda que aparece em torno de 1648 cm^{-1} está associada a estiramentos C=O e a banda que aparece em 1620 cm^{-1} deve-se a deformação N-H. Finalmente, a banda 1352 cm^{-1} está relacionada aos estiramentos C-N (COATES, 2000; MLADENOVSKA *et al.*, 2007; PAVIA *et al.*, 2010).

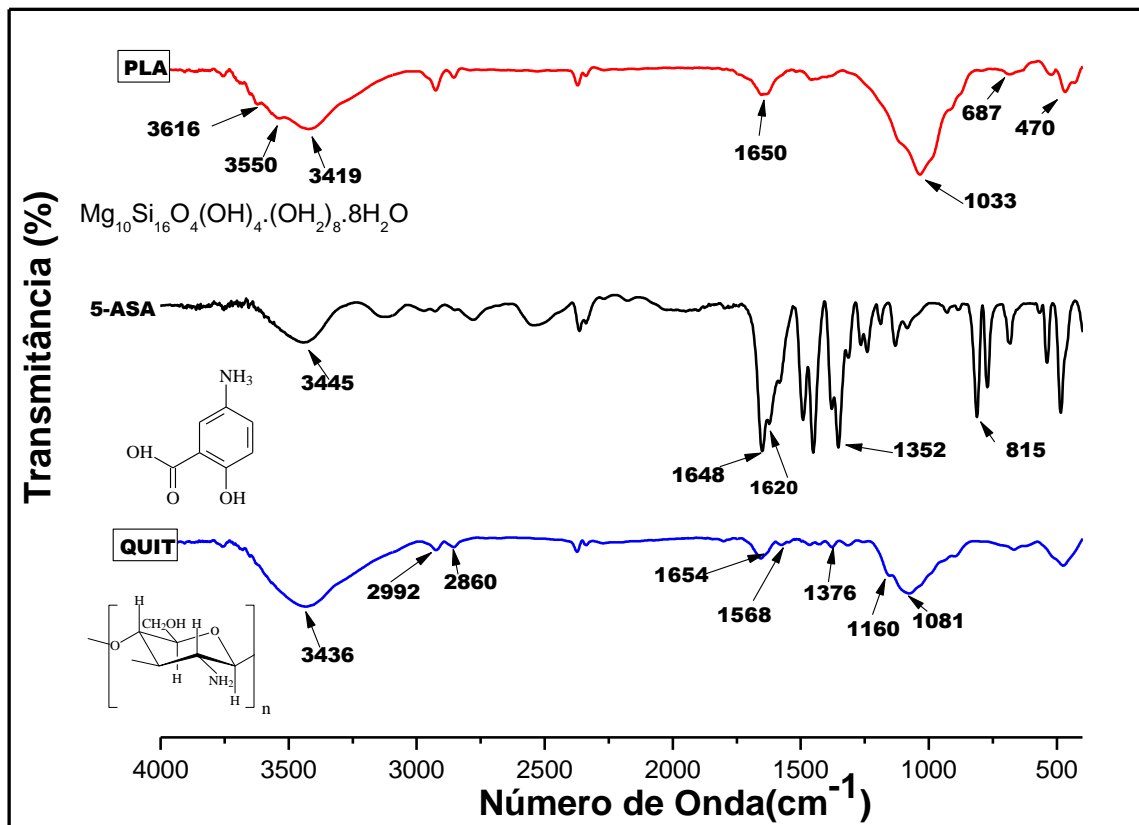


Figura 8-Espectros de FTIR da Paligorsquita, 5-ASA e Quitosana.

O espectro da paligorsquita mostra as absorções características dos argilominerais constituintes e que foram relatados na literatura. Na região de 4000 a 3500 cm^{-1} , aparece a banda em 3616 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento O-H das hidroxilas estruturais, enquanto que as bandas na região entre 3550 cm^{-1} e 3419 cm^{-1} correspondem, respectivamente, à vibração de deformação angular de O-H de água coordenada e água adsorvida (água zeolítica). A deformação angular assimétrica da água total ocorre por volta de 1650 cm^{-1} . Uma banda forte em 1033 cm^{-1} é atribuída ao modo assimétrico do grupo terminal O-SiO₃. Em torno de 687 cm^{-1} aparece às bandas associadas aos modos de deformação dos grupos Si-O-Si. A interpretação da região entre 600 e 410 cm^{-1} no espectro da paligorsquita é uma região de complexa atribuição devido à baixa resolução dos equipamentos nesta faixa, no entanto, alguns relatos na literatura atribuem bandas nessa região como sendo devido às deformações angular e axial dos grupos Si-O-Si e O-SiO₃ (AUGSBURGER *et al.*, 1998; MENDELOVICI; PORTILLO, 1976; SUÁREZ; GARCÍA-ROMERO, 2006).

No espectro da quitosana, observa-se uma banda em 3436 cm^{-1} característica do estiramento O-H, seguida de duas bandas 2929 e 2860 cm^{-1} referentes aos estiramentos C-H e CH_2 e CH_3 alifático, respectivamente. A banda em 1376 cm^{-1} refere-se à deformação axial-CN do grupo amino. As bandas em 1654 e 1537 cm^{-1} referem-se, respectivamente, à deformação axial C=O de amida primária e as vibrações dos grupos N-H de amina primária. Nas estruturas de polissacarídeos, geralmente, aparecem bandas em 1160 cm^{-1} de estiramento assimétrico de grupos C-O-C e em 1083 cm^{-1} estiramento C-O (PALUSZKIEWICZ *et al.*, 2011).

Na Figura 9a, observa-se para o compósito PLA/5-ASA a ausência das bandas referentes ao grupamento O-H, água coordenada (OH-Mg,Al) e O-H da água zeolítica sugerindo que ocorre a adsorção do fármaco pela argila no compósito PLA/5-ASA. A frequência da banda referente às hidroxilas estruturais da argila (3419 cm^{-1}) é deslocada para frequências menores e diminui de intensidade (3394 cm^{-1}), sugerindo a formação de ligações de hidrogênio (por volta de 3400 a 3500 cm^{-1}) (GÜNISTER; PESTRELI; ÜNLÜ, 2007).

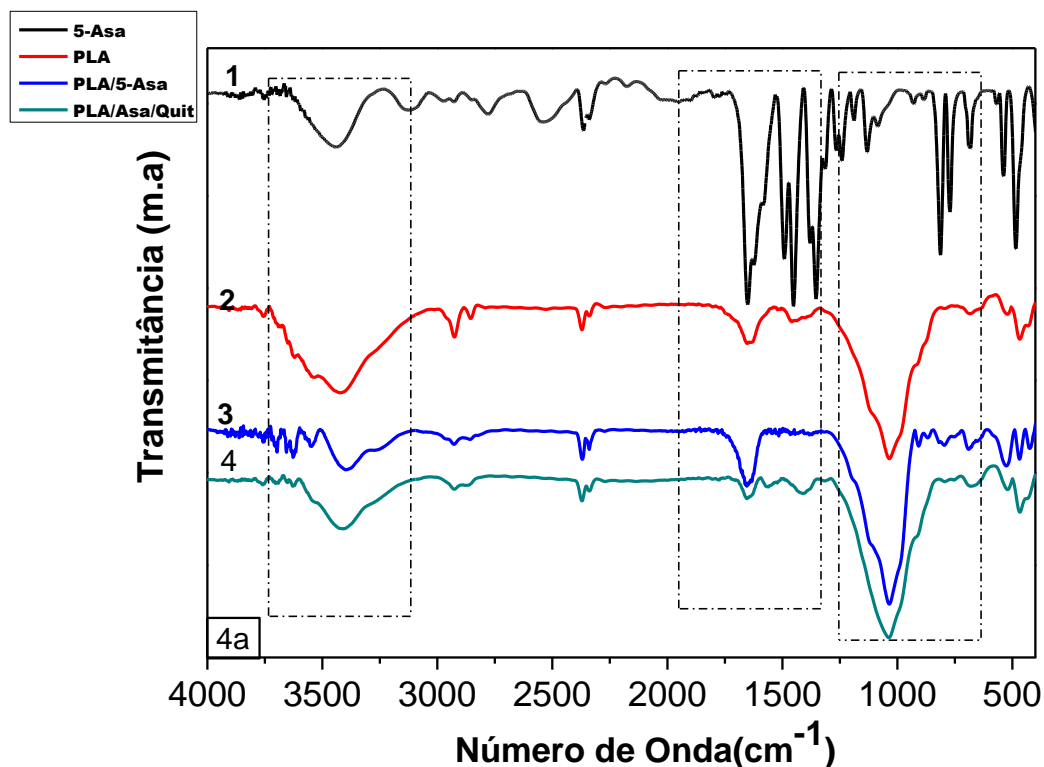


Figura 9a: espectros FTIR de 1(5-ASA), 2 (Paligorsquita), 3(Paligorsquita/5-ASA) e 4(paligorsquita/Quitosana/5-ASA).

Na Figura 9b, ao analisar o espectro do Quit/5-ASA, observa-se o aumento da intensidade do pico na região das hidroxilas (entre 3400 3500 cm^{-1}), possivelmente, devido à sobreposição das frequências de estiramento dos grupos O-H pertencentes tanto ao 5-ASA quanto à quitosana. Os picos característicos do 5-ASA, referentes aos estiramentos C=O (1648 cm^{-1}), aos dobramentos de N-H (1620 cm^{-1}) e aos estiramentos C-N (1372 cm^{-1}), estão presentes no Quit/PLA, 5-ASA, mas com intensidades reduzidas e ocorrência de deslocamento para regiões de frequências mais baixas, o que sugere interações (ligação de hidrogênio) entre grupos do polímero (quitosana). Como foi relatado, a dissociação do 5-ASA depende do pKa dos grupos carbóxico, amino e hidróxilo no pH do meio, portanto o fármaco seria parcialmente ionizado em formas de íons COO^- e NH^{3+} no pH da água, fato que levaria a possível interação entre o fármaco-polímero (NUNTHANID *et al.*, 2008).

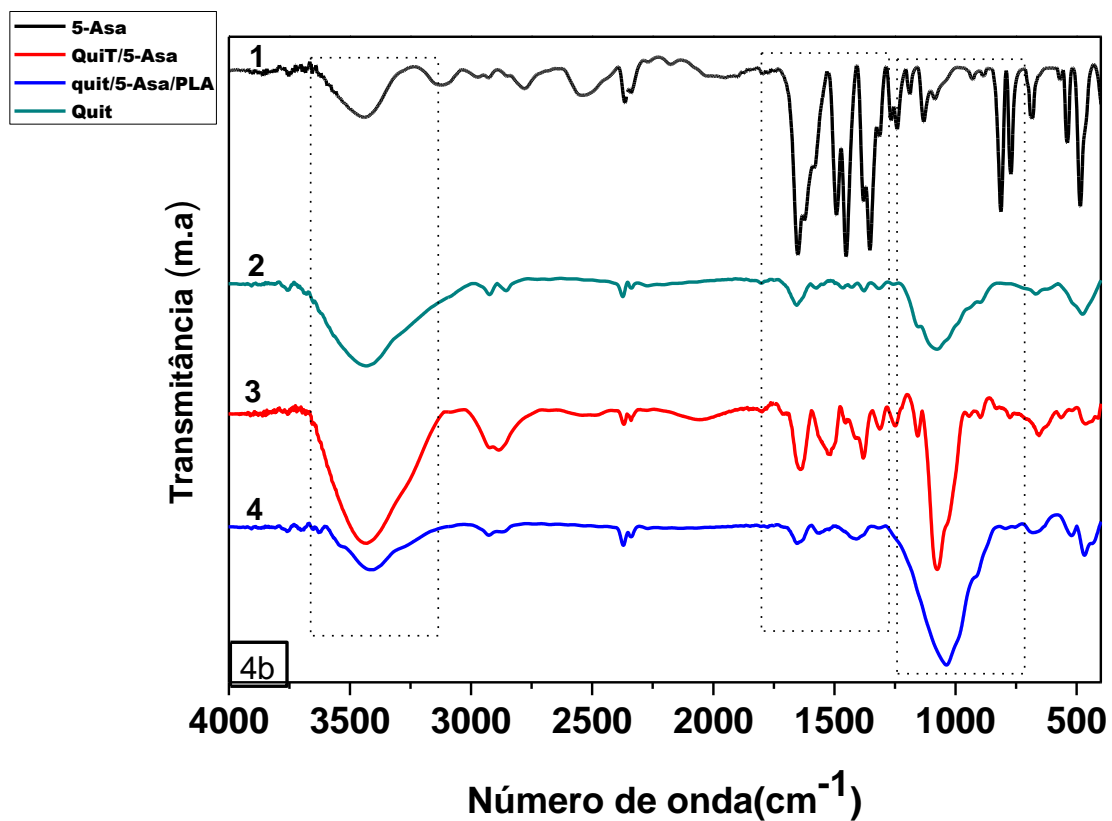


Figura 9 b: espectros FTIR de 1(5-ASA), 2 (Quitosana), 3(Quitosana/5-ASA) e 4(paligorsquita/Quitosana/5-ASA)

No compósito Quit/PLA/5-ASA observa-se no espectro um aumento da intensidade da banda que ocorre por volta 1035 cm^{-1} e que sugere a ocorrência de sobreposição das bandas relativas aos estiramentos dos grupos Si-O-Si da argila e C-O do 5-ASA (CHOUDHARI; KARIDURAGANAVAR, 2009). A presença das bandas em 1656 e 1537 cm^{-1} , deve-se ao estiramento do grupo C=O da amida secundária (CONHR), e às vibrações dos grupos N-H de amina primária da quitosana, observam-se deslocadas para frequências mais baixas, 1548 e 1420 cm^{-1} , sugerindo a formação do compósito Quit/PLA/5-ASA.

4.1.5. Conclusão

O difratograma obtido para a amostra do argilomineral confirma a presença de dolomita, quartzo e Paligorsquita, através dos picos característicos em $2\theta = 30,9^\circ$, $27,9^\circ$ e $8,4^\circ$, respectivamente. Os difratogramas dos compósitos PLA/5-ASA e Quit/PLA/ 5-ASA mostram pequenas alterações na estrutura cristalina da paligorsquita, sugerindo que ocorre apenas a incorporação da quitosana e do 5-ASA na superfície e/ou nos canais da estrutura fibrosa (descontinua) da Paligorsquita.

A curva DSC da paligorsquita (PLA) mostra o pico endotérmico em 100°C associado a liberação de moléculas de água que ficam presas na estrutura fibrosa, água zeolítica. A Quitosana apresenta na curva DSC um pico endotérmico intenso. A Quitosana apresenta na curva DSC um pico endotérmico largo e intenso em 100°C , sugerindo que ocorre uma quebra das ligações OH, com liberação de moléculas de água. A partir de 200°C sugere-se a decomposição da estrutura da quitosana. A amostra do fármaco 5-ASA apresenta no DSC um pico endotérmico intenso e fino em torno de 288°C associado à fusão da amostra.

A curva DSC para o compósito Quit/5-ASA mostra um pico endotérmico em 235°C , e que foi associado a fusão do 5-ASA. A diminuição na temperatura de fusão da fração do fármaco no compósito sugere a ocorrência de interação entre os dois componentes reforçando a sugestão de formação de um material híbrido com propriedades distintas em relação aos componentes puros.

Na curva DSC do compósito Quit/PLA/5-ASA observa-se um perfil térmico semelhante ao da paligorsquita, no entanto, a partir de 200°C , ocorre vários processos exotérmicos largos sugerindo processos de decomposição do material formado, diferentemente do observado nos componentes puros.

O espectro FTIR da paligorsquita mostra as absorções características dos argilominerais constituintes e que foram relatados na literatura. A Quitosana apresenta bandas características de O-H, C-H, CH_2 , CH_3 alifático, deformação axial-CN do grupo amino, C=O de amida primária e as vibrações dos grupos N-H de amina primária.

Na amostra do compósito PLA/5-ASA observa-se a ausência das bandas referentes a água coordenada e ocorre o deslocamento para menor frequência das bandas referentes as hidroxilas estruturais da argila, sugerindo a interação entre os dois componentes através da formação de ligações de hidrogênio. No espectro do Quit/5-ASA observa-se o aumento da intensidade do pico na região das hidroxilas e dos picos característicos do 5-ASA, referentes aos estiramentos C=O, dobramentos de N-H e dos estiramentos C-N. Estas absorções estão presentes no espectro do compósito Quit/PLA, 5-ASA, porém com intensidades reduzidas e com deslocamento para regiões de frequências mais baixas, o que pode ocorrer devido às interações (ligação de hidrogênio) com o polímero (quitosana).

Após a análise dos resultados obtidos através das técnicas DRX, DCS e FTIR conclui-se que os compósitos PLA/5-ASA, Quit/5-ASA e PLA/Quit/5-ASA apresentaram propriedades químicas diferentes dos materiais de partida, podendo ser testados na liberação controlada do medicamento 5-ASA

4.1.6. Referências Bibliográficas

AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SÁNCHEZ, R.; CARAMELLA, C.; VISERAS, C. Chitosan–silicate biocomposites to be used in modified drug release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA). **Applied Clay Science**, v. 50, n. 1, p. 106-111, 2010.

ÁLVAREZ-AYUSO, E.; GARCÍA-SÁNCHEZ, A. Removal of cadmium from aqueous solutions by palygorskite. **Journal of Hazardous Materials**, v. 147, n. 1–2, p. 594-600, 2007.

AUGSBURGER, M. S.; STRASSER, E.; PERINO, E.; MERCADER, R. C.; PEDREGOSA, J. C. Ftr and mössbauer investigation of a substituted palygorskite: Silicate with a channel structure. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 59, n. 2, p. 175-180, 1998.

BERNKOP-SCHNÜRCH, A.; DÜNNHAUPT, S. Chitosan-based drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 3, p. 463-469, 2012.

C. VISERAS, A. L.-G. Pharmaceutical applications of some spanish clays(sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulation studies. **Applied Clay Science**, v. 14, p. 69–82, 1999.

CHAVES, J. A. P.; BEZERRA, C. W. B.; SILVA, H. A. S.; SANTANA, S. A. A. Caracterização e aplicação do biopolímero quitosana como removedor de corante têxtil presente em meio aquoso. **Cadernos de Pesquisa**, v. 16, n. 2, 2010.

CHENG, H.; YANG, J.; FROST, R. L.; WU, Z. Infrared transmission and emission spectroscopic study of selected Chinese palygorskites. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 83, n. 1, p. 518-524, 2011.

CHOUDHARI, S. K.; KARIDURAGANAVAR, M. Y. Development of novel composite membranes using quaternized chitosan and Na⁺-MMT clay for the pervaporation dehydration of isopropanol. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 338, n. 1, p. 111-120, 2009.

CLEMETT, D.; MARKHAM, A. Prolonged-release mesalazine: A review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease. **Drugs**, v. 59, n. 4, p. 929-956, 2000.

COATES, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. In: (Ed.). **Encyclopedia of analytical chemistry**: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.

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

COHEN, R. D. Review article: evolutionary advances in the delivery of aminosalicylates for the treatment of ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 24, n. 3, p. 465-474, 2006.

COJOCARIU, A.; PROFIRE, L.; AFLORI, M.; VASILE, C. In vitro drug release from chitosan/Cloisite 15A hydrogels. **Applied Clay Science**, v. 57, n. 0, p. 1-9, 2012.

DA SILVA, M. L. D. E. G. **Obtenção e caracterização de argila piauiense paligorsquita (atapulgita) organofilizada para uso em formulações cosméticas**. 2011. 106 (Mestre em Ciências Farmacêuticas). Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí

DURICOVA, D.; PEDERSEN, N.; ELKJAER, M.; JENSEN, J. K. S.; MUNKHOLM, P. 5-Aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: A Danish Crohn Colitis Database study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, n. 5, p. 575-581, 2010.

GIONCHETTI, P.; GUARNIERI, C.; CAMPIERI, M.; BELLUZZI, A.; BRIGNOLA, C.; IANNONE, P.; MIGLIOLI, M.; BARBARA, L. Scavenger effect of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, and olsalazine on superoxide radical generation. *Digestive Diseases and Sciences*, v.36, n. 2, p.174-178, 1991.

GÜNISTER, E.; PESTRELI, D.; ÜNLÜ, C. H.; ATİCİ, O.; GÜNGÖR, N. Synthesis and characterization of chitosan-MMT biocomposite systems. **Carbohydrate Polymers**, v. 67, n. 3, p. 358-365, 2007.

HEJAZI, R.; AMIJI, M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 89, n. 2, p. 151-165, 2003.

HUA, S.; YANG, H.; WANG, W.; WANG, A. Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel. **Applied Clay Science**, v. 50, n. 1, p. 112-117, 2010.

KEVADIYA, B. D.; JOSHI, G. V.; MODY, H. M.; BAJAJ, H. C. Biopolymer-clay hydrogel composites as drug carrier: Host-guest intercalation and in vitro release study of lidocaine hydrochloride. **Applied Clay Science**, v. 52, n. 4, p. 364-367, 2011.

LAKATOS, P. L.; FISCHER, S.; LAKATOS, L.; GAL, I.; PAPP, J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "tool"? **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 12, p. 1829-1841, 2006.

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

_____. Drug release behavior of chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogels following electrostimulation. **Acta Biomaterialia**, v. 4, n. 4, p. 1038-1045, 2008b.

LUEßEN, H. L.; DE LEEUW, B. J.; LANGEMEYER, M. W. E.; DE BOER, A. G.; VERHOEF, J. C.; JUNGINGER, H. E. Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. VI. Carbomer and chitosan improve the intestinal absorption of the peptide drug buserelin in vivo. **Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 11, p. 1668-1672, 1996.

MCKENZIE, S. M.; DOE, W. F.; BUFFINTON, G. D. 5-Aminosalicylic acid prevents oxidant mediated damage of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in colon epithelial cells. **Gut**, v. 44, n. 2, p. 180-185, 1999.

MENDELOVICI, E.; PORTILLO, D. C. Organic derivatives of attapulgite-I. Infrared spectroscopy and X-ray diffraction studies. **Clays and Clay Minerals**, v. 24, n. 4, p. 177-182, 1976.

MLADENOVSKA, K.; CRUAUD, O.; RICHOMME, P.; BELAMIE, E.; RAICKI, R. S.; VENIER-JULIENNE, M. C.; POPOVSKI, E.; BENOIT, J. P.; GORACINOVA, K. 5-ASA loaded chitosan–Ca–alginate microparticles: Preparation and physicochemical characterization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 345, n. 1–2, p. 59-69, 2007.

NETO, J. P.; ALMEIDA, S. L. M.; CARVALHO, R. M. Atapulgita do Piauí para a indústria farmacêutica. **Rio de Janeiro, RJ, CETEM/Cnpq**, 1993.

NUNTHANID, J.; HUANBUTTA, K.; LUANGTANA-ANAN, M.; SRIAMORNSAK, P.; LIMMATVAPIRAT, S.; PUTTIPIPAKHACHORN, S. Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n. 2, p. 253-259, 2008.

PALUSZKIEWICZ, C.; STODOLAK, E.; HASIK, M.; BLAZEWICZ, M. FT-IR study of montmorillonite–chitosan nanocomposite materials. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 79, n. 4, p. 784-788, 2011.

PARK, J. K.; CHOY, Y. B.; OH, J.-M.; KIM, J. Y.; HWANG, S.-J.; CHOY, J.-H. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1–2, p. 198-204, 2008.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. N.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. **Editora Cengage Learning,-Tradução da Quarta Edição Americana**, 2010.

PENG, Z.; CHEN, D. Study on the nonisothermal crystallization behavior of poly(vinyl alcohol)/attapulgite nanocomposites by DSC analysis. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v. 44, n. 3, p. 534-540, 2006.

SALCEDO, I.; AGUZZI, C.; SANDRI, G.; BONFERONI, M. C.; MORI, M.; CERESO, P.; SÁNCHEZ, R.; VISERAS, C.; CAMELLA, C. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 55, n. 0, p. 131-137, 2012.

SANDBORN, W. J. Oral 5-ASA Therapy in Ulcerative Colitis: What are the Implications of the New Formulations? **J Clin Gastroenterol**, v. 42, n. 4, 2008.

SANDS, B. E. Therapy of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 118, n. 2 SUPPL., p. S68-S82, 2000.

SANTOS, J. E. D.; SOARES, J. D. P.; DOCKAL, E. R.; CAMPANA FILHO, S. P.; CAVALHEIRO, É. T. G. Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polímeros**, v. 13, p. 242-249, 2003.

SCHIPPER, N. G. M.; OLSSON, S.; HOOGSTRAATE, J. A.; DEBOER, A. G.; VÅRUM, K. M.; ARTURSSON, P. et al. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs 2: Mechanism of absorption enhancement. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 7, p. 923-929, 1997.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 224, p. 19-38, 2001.

SUÁREZ, M.; GARCÍA-ROMERO, E. FTIR spectroscopic study of palygorskite: Influence of the composition of the octahedral sheet. **Applied Clay Science**, v. 31, n. 1–2, p. 154-163, 2006.

SUN, W.; MAO, S.; WANG, Y.; JUNYAPRASERT, V. B.; ZHANG, T.; NA, L.; WANG, J. Bioadhesion and oral absorption of enoxaparin nanocomplexes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 386, n. 1-2, p. 275-281, 2010.

VISERAS, C.; AGUZZI, C.; CEREZO, P.; BEDMAR, M. C. Biopolymer-clay nanocomposites for controlled drug delivery. **Materials Science and Technology**, v. 24, n. 9, p. 1020-1026, 2008.

WANG, Q.; ZHANG, J.; WANG, A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgitite/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 731-737, 2009.

WANG, W.; WANG, A. Nanocomposite of carboxymethyl cellulose and attapulgitite as a novel pH-sensitive superabsorbent: Synthesis, characterization and properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 1, p. 83-91, 2010.

WANG, X.; DU, Y.; LUO, J. Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. **Nanotechnology**, v. 19, n. 6, p. 065707, 2008.

WILLIAMS, J. G.; HALLETT, M. B. Effect of sulphasalazine and its active metabolite, 5-amino-salicylic acid, on toxic oxygen metabolite production by neutrophils. **Gut**, v. 30, n. 11, p. 1581-1587, 1989.

XIA, W.; LIU, P.; ZHANG, J.; CHEN, J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides. **Food Hydrocolloids**, v. 25, n. 2, p. 170-179, 2011.

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, n. 3, p. 1140-1148, 2010.

YU, H.; CHEN, X.; LU, T.; SUN, J.; TIAN, H.; HU, J.; WANG, Y.; ZHANG, P.; JING, X. Poly(L-lysine)-graft-chitosan copolymers: Synthesis characterization, and gene transfection effect. **Biomacromolecules**, v. 8, n. 5, p. 1425-1435, 2007.

ZERROUK, N.; GINÈS DORADO, J. M.; ARNAUD, P.; CHEMTOB, C. Physical characteristics of inclusion compounds of 5-ASA in α and β cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 171, n. 1, p. 19-29, 1998.

5. Perspectivas

- Obter comprimidos do compósito contendo o fármaco;
- Realizar estudos de dissolução do fármaco;
- Redigir uma patente referente ao compósito desenvolvido.

6. Referências Bibliográficas

AGUZZI, C.; CERESO, P.; VISERAS, C.; CAMELLA, C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1-3, p. 22-36, 2007.

AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SÁNCHEZ, R.; CAMELLA, C.; VISERAS, C. Chitosan–silicate biocomposites to be used in modified drug release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA). **Applied Clay Science**, v. 50, n. 1, p. 106-111, 2010.

AMBROGI, V.; PERIOLI, L.; CIARNELLI, V.; NOCCHETTI, M.; ROSSI, C. Effect of gliclazide immobilization into layered double hydroxide on drug release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 2, p. 285-91, 2009.

DAS, N. G.; DAS, S. K. **Controlled release of oral dosage forms**. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY: <http://www.pharmtech.com>. 15: 10-16 p. 2003.

GUPTA, P.; VERMANI, K.; GARG, S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 10, p. 569-579, 2002.

HA, J. U.; XANTHOS, M. Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 414, n. 1–2, p. 321-331, 2011.

KELLY, H. M.; DEASY, P. B.; ZIACA, E.; CLAFFEY, N. Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, n. 1-2, p. 167-83, 2004.

LIU, P. Polymer modified clay minerals: A review. **Applied Clay Science**, v. 38, n. 1-2, p. 64-76, 2007.

LIU, Z.; JIAO, Y.; WANG, Y.; ZHOU, C.; ZHANG, Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 15, p. 1650-62, 2008.

MOSTAFAVI, A.; EMAMI, J.; VARSHOSAZ, J.; DAVIES, N. M.; REZAZADEH, M. Development of a prolonged-release gastroretentive tablet formulation of ciprofloxacin hydrochloride: Pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 409, n. 1-2, p. 128-136, 2011.

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, n. 2, p. 988-994, 2011.

RATHBONE, R. A. S. A. M. J. Overview of Controlled Release Mechanisms. In: (Ed.). **Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery**, cap. 2, p.21- 22, 2012.

SHEN, S. I.; R.JASTI, B.; LI, X. Design of controlled release drug delivery systems. **Standard handbook of biomedical engineering and design**. www.digitalengineeringlibrary.com: McGraw-Hill 2010.

VISERAS, C.; AGUZZI, C.; CEREZO, P.; BEDMAR, M. C. Biopolymer-clay nanocomposites for controlled drug delivery. **Materials Science and Technology**, v. 24, n. 9, p. 1020-1026, 2008.

YAH, W. O.; TAKAHARA, A.; LVOV, Y. M. Selective modification of halloysite lumen with octadecylphosphonic Acid: new inorganic tubular micelle. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 3, p. 1853-9, 2012.

YI, S.; CHUNG, Y.-J.; KIM, T.-E.; SHIN, H.-S.; YOON, S. H.; CHO, J.-Y.; JANG, I.-J.; SHIN, S.-G.; YU, K.-S. Pharmacokinetics of Extended-Release Versus Conventional Tramadol/Acetaminophen Fixed-Dose Combination Tablets: An Open-Label, 2-Treatment, Multiple-Dose, Randomized-Sequence Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. **Clinical Therapeutics**, v. 33, n. 6, p. 728-737, 2011.