



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Obtenção de compósitos paligorsquita/quitosana para a liberação modificada da mesalazina

ANA CRISTINA SOUSA GRAMOZA VILARINHO

Teresina – Piauí
2015

ANA CRISTINA SOUSA GRAMOZA VILARINHO

Obtenção de compósitos paligorsquita/quitosana para a liberação modificada da mesalazina

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

Co-Orientador: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho

Teresina - Piauí

2015

ANA CRISTINA SOUSA GRAMOZA VILARINHO

Obtenção de compósitos paligorsquita/quitosana para a liberação modificada da mesalazina

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes (Orientador)

Curso de Farmácia – CCS/UFPI

Prof. Dra. Josy Anteveli Osajima

Departamento de Ciência dos Materiais – CCN/UFPI

Prof. Dr. Hernane da Silva Barud

Instituto de Química – UNESP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITOR

Prof. Dr. José Arimatéia Dantas Lopes

VICE-REITOR

Profª. Drª. Nadir do Nascimento Nogueira

PRÓ-REITOR DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Helder Nunes da Cunha

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profa. Dra. Regina Ferraz Mendes

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profa. Dra. Lina Gomes Santos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Rivellilson Mendes de Freitas

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

Ayrton Senna

AGRADECIMENTOS

À Deus, pois sem ele não conseguiria nada.

Aos meus pais, **José e Marlene**, exemplos de honestidade, que são os alicerces da minha vida. Aos meus irmãos, **Alexandrina, Elyssandra, José Filho** e aos meus sobrinhos, **José Eduardo e Emanuel Lucas** pelo carinho e amor. À **Rosário**, minha segunda mãe, que mesmo longe torce pro mim. Ao meu noivo, **Pedro**, pela compreensão, companheirismo e paciência durante esses anos.

Ao meu orientador professor **Dr. Lívio Cesar Cunha Nunes** por estar ao meu lado sendo, acima de tudo, um amigo.

Ao meu co-orientador professor **Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho** por me ajudar em tudo o que precisei.

Aos amigos do laboratório LAPCOM Angélica, Alysso, Laisa Lis, Sean Telles, Thaisa, Mariana, Lécia, Rian e Rusbene pelo apoio.

Ao LIMAV, ao LTM-UFPE e ao NCQMC-UFPE pela parceria realizada.

À CAPES pelo auxílio.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	15
2. Objetivos.....	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
1. Argilas.....	18
2. Paligorsquita.....	19
3. Quitosana.....	21
4. Compósitos.....	23
5. Liberação Modificada.....	24
6. Liberação Cólon-específicas.....	27
7. Doença de Chron.....	28
8. Mesalazina.....	29
Referências.....	31
CAPÍTULO I.....	35
Utilização de quitosana e paligorsquita em compósitos: Prospecção Tecnológica.....	35
1. Introdução.....	37
2. Metodologia.....	39
3. Resultados e discussão.....	40
4. Conclusão.....	44
Referências.....	44
Capítulo II.....	47
Obtenção de compósitos de paligorsquita e quitosana.....	47
1. Introdução.....	49
2. Material e Métodos.....	50

2.1 Material	50
2.2 Metodologia	50
2.2.1 Desodorização da quitosana.....	50
2.2.2 Tratamento da paligorsquita.....	50
2.2.3 Obtenção dos materiais	51
2.2.4 Caracterização dos materiais	52
3. Resultados e Discussão	53
3.1 Tratamento da PLG	53
3.2 Análise elementar e análise da área superficial	56
3.3 Difração de Raio X dos Materiais	57
3.4 Espectrofotometria de Infravermelho por Transformada de Fourier	58
3.5 Análise Térmica (DSC e TG)	59
Conclusão	62
Referências	63
Capítulo III	65
Desenvolvimento de compósitos de paligorsquita e quitosana para o delineamento de formas de vetorização do fármaco mesalazina	65
1. Introdução	67
2. Material e Métodos	69
2.1 Material	69
2.2 Métodos	69
2.2.1 Compósito PLG:QTS-2	69
2.2.2 Compósito PLG-G:QTS.....	70
2.2.3 Teste de adsorção.....	70
2.2.4 Dissolução <i>in vitro</i>	70
2.2.5 Cinética de liberação.....	71
2.2.6 Análise estatística	71
3. Resultados e Discussão	71
3.1 Teste de adsorção	71
3.2 Dissolução <i>in vitro</i>	72

4. Conclusão	76
Referências	76

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DSC	Calorimetria exploratória diferencial
TG	Termogravimetria
DRX	Difração de raio X
PLG	Paligorsquita
TG	Termogravimetria
PLG NT	Paligorsquita não tratada
QTS	Qitosana
Q	Quartzo
FTIR	Espectroscopia na região de infravermelho em transformada de Fourier
<i>D</i>	Diâmetro
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio ou água oxigenada
PA	Pureza Analítica
EPO	<i>European Patent Office</i>
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil
WOS	<i>Web of Science</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
PCT	Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes
EUA	Estados Unidos da América
PI	Piauí
BET	Brunauer, Emmett e Teller
CHN	Carbono, hidrogênio e nitrogênio
G	Glutaraldeído
EUA	Estados Unidos da América
R ²	Coefficiente de determinação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fundamentação Teórica

Figura 1 – Estrutura esquemática da paligorsquita.....	20
Figura 2 – Sítios adsorptivos superficiais da PLG.	20
Figura 3 – Representação esquemática estrutural da PLG.....	21
Figura 4 – Estrutura molecular da quitosana	22
Figura 5 – Correlação entre perfis de liberação de droga e concentrações no plasma	25
Figura 6 – Idealização da complexação argila-fármaco e mecanismo de liberação <i>in vivo</i> do fármaco.....	27
Figura 7- Regiões afetadas pela Doença de Crohn.....	29
Quadro 1 – Estrutura e propriedades químicas da 5-ASA.....	30

Capítulo I

Figura 1 – Ano de pedido de depósito de patentes em relação à todos os pedidos realizados nas bases de dados visitadas, utilizando a combinação <i>chitosan and palygorskite and composite</i> e <i>chitosan and attapulgite and composite</i>	42
Figura 2 – Porcentagem de depósitos de pedidos de patente disponíveis por área de conhecimento.....	43

Capítulo II

Figura 1 – Análise de DRX da PLG tratada (PLG) e da não tratada (PLG NT).....	53
Figura 2 – Distribuição do tamanho dos poros em relação à derivada do volume sobre a derivada da superfície dos poros da PLG tratada (PLG) e da não tratada (PLG NT).....	54
Figura 3 – Isoterma de adsorção e dessorção de N ₂ em relação à pressão relativa da PLG NT(a) e PLG (b).....	55
Figura 4 – DRX dos compósitos em relação a PLG e QTS.....	57
Figura 5 – Análise de FTIR dos compósitos em relação à PLG e QTS.....	58
Figura 6 – DTG (a) e TG (b) da QTS, PLG, PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG:QTS...	59

Figura 7 – DSC de QTS, PLG, PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS.....61

Capítulo III

Figura 1 – Estrutura química da 5-ASA.....68

Figura 2 – Porcentagem de 5-ASA adsorvida nos materiais: PLG, QTS, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS.....72

Figura 3 – Perfil de liberação de 5-ASA da PLG, QTS e PLG-G:QTS, utilizando HCl 0,1 M como meio de dissolução.....73

Figura 4 – Perfil de liberação de 5-ASA da PLG, QTS e PLG-G:QTS, utilizando tampão fosfato pH 6,8.....74

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1 – Número de pedidos de patentes depositadas por base de dados conforme os termos utilizados	40
Tabela 2 – Número de artigos depositados na base de dados <i>Web of Science</i> conforme os termos utilizados.....	41

Capítulo II

Tabela 1 – Área superficial da PLG antes e após o tratamento com H ₂ O ₂	54
Tabela 2 – Análise elementar da quitosana e dos materiais obtidos.....	56
Tabela 3 – Área superficial dos materiais.....	57
Tabela 4 – Dados adquiridos por análises de DTG e TG dos materiais obtidos.....	60

Capítulo III

Tabela 1 – Modelo matemático e cinética de liberação da 5-ASA nos diferentes materiais.....	75
---	----

Obtenção de compósitos paligorsquita/quitosana para a liberação modificada da mesalazina. ANA CRISTINA SOUSA GRAMOZA VILARINHO. Orientador: Lívio César Cunha Nunes. Qualificação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde, UFPI, 2015.

RESUMO

Compósitos de polímero/argila geram uma ordem de atributos, incluindo propriedades mecânicas, térmicas e biodegradáveis que são superiores aos compósitos convencionais. Tais compósitos ser utilizados em aplicações médicas e/ou biomédicas. Neste contexto, esta pesquisa visou a obtenção de compósitos à base de quitosana (QTS) e paligorsquita (PLG) para a vetorização do fármaco mesalazina. Inicialmente, foi realizada a busca por anterioridade utilizando os termos *paligorskite (ou attapulгите)*, *chitosan* e *composite*, de forma isolada e/ou combinada, presentes no título, resumo e palavras-chave das patentes. A busca foi realizada nos bancos de dados EPO, na WIPO, no USPTO, no INPI e *Web of Science*. Com base nisto, os materiais (PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS) foram obtidos, a partir de PLG e QTS, e caracterizados por análise térmica, difração de raio-X, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier e análise elementar. Posteriormente, os compósitos foram submetidos à adsorção de mesalazina (5-ASA), obtendo-se o perfil de liberação do material promissor. Ao analisar a combinação de três termos foram localizadas 34 patentes no total, sendo que destas, 86,11% estão localizadas entre os anos de 2010 e 2013, o que mostra o crescente interesse em pesquisas utilizando compósitos a base de PLG e QTS. Dentre as patentes apenas 21,2 % estão direcionadas à vetorização de fármacos. Ao obter os materiais PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS, pode-se observar que os mesmos apresentaram 0,24, 2,13 e 1,26 mmol.g⁻¹ de nitrogênio, respectivamente, incorporado à estrutura, de acordo com a análise elementar. Além disso, estes materiais apresentaram área superficial de 45,75 m².g⁻¹ para PLG:QTS-1, 12,84 m².g⁻¹ para PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS, inferiores à apresentada pela PLG, 183,77 m².g⁻¹, devido a incorporação da QTS. No que diz respeito à XRD, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS evidenciaram elevação da transmitância entre 10 e 30°, referente à área característica da quitosana, em detrimento de PLG:QTS-1, semelhante à PLG. No FTIR, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS apresentaram bandas características à PLG e à QTS, ao contrário de PLG:QTS-1 que foi semelhante à PLG. Em relação à análise térmica, a quantidade de massa residual apresentou a seguinte ordem: PLG>PLG:QTS-1>PLG:QTS-2>PLG-G:QTS>QTS, onde quanto menor a massa residual maior será a incorporação de quitosana. Com a obtenção de compósitos em PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS, estes foram submetidos ao teste de adsorção onde o último mostrou 61% de mesalazina adsorvida, bem superior aos demais. Ao analisar o perfil de liberação de PLG-G:QTS, o mesmo se apresentou de forma modificada se assemelhando ao modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, com R² igual a 0,971. Conclui-se, assim, que a utilização de compósitos de PLG e QTS ainda é pouco explorado mostrando um campo vasto para pesquisa, principalmente na área biofarmacêutica. Desta forma, foram obtidos dois compósitos, sendo PLG-G:QTS o mais promissor para a vetorização de fármacos, como a mesalazina.

Palavras-chave: Compósitos. Prospecção Tecnológica. Vetorização de Fármacos. Liberação Modificada. Paligorsquita. Quitosana. Mesalazina.

Obtainment of composites palygorskite/chitosan to modified release of mesalazine. ANA CRISTINA SOUSA GRAMOZA VILARINHO. Advisor: Lívio César Cunha Nunes. Master's Qualification. Post-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences. Center for Health Sciences. Department of Biochemistry and Pharmacology, UFPI, 2015.

ABSTRACT

Composite polymer/clay provide an order of attributes, including thermal, mechanical and biodegradable properties that are superior to conventional composites. Such composites can be used in medical and/or biomedical applications. Thus, this research obtain and characterize composites using chitosan (CS) and palygorskite (PLG) to vectorization of drugs. Initially was made the search of patent applications in the database of the EPO, the WIPO, the USPTO, the INPI and Web of Science using the terms "chitosan", "palygorskite", "attapulgitite", "composite", alone or in combination, present in the title, keywords or abstract of the patent. This search was done in the databades EPO, na WIPO, no USPTO, no INPI e *Web of Science*. After, the materials (PLG:CS-1, PLG:CS-2 e PLG-G:CS) was obtained, using PLG and CTS, and characterized by thermal analysis, X-ray diffraction, infrared spectroscopy Fourier transform and elemental analysis. After, the composites were submitted to adsorption of mesalazine (5-ASA) to obtain the release profile of promising material. When was analysed the combination of three therms were located 34 patents where 86,11% were found between 2010 and 2013, what shows the increase interest in research using composites with PLG and CS. Among these only 21,2% are directed to vectorization of drugs. After of obtain the materials PLG:CS-1, PLG:CS-2 e PLG-G:CS, was observed that these showed 0,24, 2,13 e 1,26 mmol.g⁻¹ de nitrogen, respectively, incorporated to structure, according to elemental analyses. Besides these materials showed superficial area of 45,75 m².g⁻¹ to PLG:CS-1, 12,84 m².g⁻¹ to PLG:CS-2 and PLG-G:CS, lower regarding PLG, 183,77 m².g⁻¹, due to incorporation of CS. With respect to XRD, PLG:CS-2 e PLG-G:CS showed the increase of tranmittance between 10 and 30°, associated to characteristic area of chitosan. In FTIR, PLG:CS-2 e PLG-G:CS exhibited characteristic bands to PLG and CS. In thermal analysis, the amount of residual mass showed the following order: PLG>PLG:QTS-1>PLG:QTS-2>PLG-G:QTS>QTS, where the smaller the residual mass greater will be the incorporation of chitosan. In adsorption, PLG-G:CS exhibited 61 % of mesalazine adsorved, higher than the others. The release profile of PLG-G:CS was modified resembling the kinetic model Korsmeyer-Peppas, with R² equal to 0.971. Then,it was conclude that the use of composites with PLG and CS is still little explored showing a great field of research, especially in the biopharmaceutical area. In this way, was obtained two composites, where PLG-G:CS the most promising to the vectorization of drugs, such as mesalazine.

Keywords: Composites. Technology Prospecting. Vectorization of Drugs. Modified Release. Palygorskite. Chitosan. Mesalazine.

1. Introdução

A liberação modificada de fármacos tem sido amplamente estudada para melhorar a eficiência do fármaco e a adesão do paciente, bem como reduzir sua toxicidade. Estes sistemas são particularmente úteis no tratamento de patologias crônicas, pois fornecem perfis de tempo de concentração eficazes do fármaco no plasma, mantendo constante sua concentração dentro do intervalo terapêutico, durante um período de tempo prolongado (GALLO et al., 2013).

Nas últimas décadas tem havido interesse crescente no desenvolvimento de compósitos a base de argilominerais e biopolímeros para aplicação farmacêutica, onde a liberação modificada de fármacos tem obtido notória atenção. Estes materiais híbridos podem combinar propriedades de ambos os componentes (orgânicos e inorgânicos), como características mecânicas, intumescimento, comportamento térmico, bioadesão e reologia. Embora sejam muito utilizados na forma pura, um único polímero ou argilomineral muitas vezes não possui as características necessárias aos fins desejados (SALCEDO et al., 2012; AGUZZI et al., 2010).

Esses tipos de compósitos, contendo quitosana e argila, tem apresentado perfis de liberação com pH dependente sendo descritos como promissores na liberação cólon-específica (SALCEDO et al., 2012). O sistema de liberação específica no cólon tem atraído cada vez mais atenção, tanto para terapias de doenças relacionadas ao cólon bem como as de liberação sistêmica. O cólon, tal como um local para a liberação de drogas, oferece vantagens distintas como pH próximo do neutro, um maior tempo de trânsito, atividade proteolítica relativamente baixa e uma maior capacidade de absorção. Tratamento de doenças intestinais como doença de Chron, síndrome do intestino irritável, colite ulcerativa e câncer de cólon, onde é necessária alta concentração da droga ativa, pode ser melhorada pelo sistema liberação cólon-específica (AGUZZI et al., 2007; JAIN;GUPTA; JAIN, 2007; RAJPUROHIT et al., 2010).

Neste contexto, esta pesquisa foi organizada em três capítulos que darão origem a artigos científicos. O primeiro intitulado “Utilização de quitosana e paligorsquita em compósitos: Prospecção Tecnológica” que objetivou descrever as principais tecnologias desenvolvidas utilizando compósitos de quitosana e paligorsquita na área farmacêutica. O segundo intitulado “Obtenção e caracterização

de compósitos de paligorsquita e quitosana para fins farmacêuticos”, que objetivou a obtenção e caracterização dos compósitos. O terceiro intitulado “Desenvolvimento de compósitos de paligorsquita e quitosana para o delineamento de formas de vetorização do fármaco mesalazina”, o qual objetivou a adsorção e a liberação modificada do fármaco mesalazina.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

- Esta pesquisa objetivou a obtenção e caracterização de materiais compósitos contendo paligorsquita e quitosana por diferentes técnicas, além de sua utilização para liberação modificada do fármaco mesalazina (5-ASA)

2.2 Objetivos Específicos

- Busca por anterioridade em banco de busca de patentes, *European Patent Office* (EPO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), e na base de dados *Web of science* (WOS);
- Tratamento da paligorsquita e caracterização da área superficial;
- Desenvolvimento de compósitos de paligorsquita/quitosana utilizando diferentes metodologias;
- Caracterização os compósitos por diversas técnicas, como área superficial, análise elementar CHN, DRX, DSC, TG e FTIR;
- Adsorção dos compósitos formados com 5-ASA;
- Ensaio e análise dos perfis de liberação com o compósito mais promissor.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Argilas

Argilas são materiais heterogêneos constituídos, essencialmente, de grupos de minerais sendo, assim, chamados de argilominerais. Sua composição depende tanto da formação geológica como também do local de sua extração (SOARES et al, 2013). São filossilicatos constituídos por uma estrutura de camadas feitas de folhas tetraédricas com silício no centro, alternada com folhas octaédricas com alumínio na posição central, sendo classificadas de acordo com a forma que essas folhas estão dispostas. Elas são compostos aluminossilicatos hidratados de misturas de outros minerais, tais como quartzo, carbonato e óxidos metálicos e caracterizadas por possuírem cristais de tamanho inferior a 2 μm de diâmetro (LEI, PLANK, 2014).

As argilas invariavelmente contêm cátions trocáveis e ânions mantidos até a superfície. Os íons podem ser trocados com outros íons de forma relativamente fácil sem afetar a estrutura mineral da argila. Elevada área de superfície específica, estrutura em camadas e alta capacidade de troca de cátions, estabilidade química e mecânica, fazem das argilas excelentes materiais adsorventes (MIDDEA et al., 2013).

Além disso, as argilas possuem características reológicas favoráveis (intumescimento, dispersão, bem como propriedades tixotrópicas e coloidais) e não-toxicidade, denotando notável utilidade em formulações farmacêuticas orais e dérmicas, etc. Desta forma, despertou-se, recentemente, interesse para aplicações na área da saúde, sendo utilizada no desenvolvimento de medicamentos tanto como excipientes como ingredientes ativos. Como ingredientes ativos, as argilas geralmente têm sido utilizadas como protetores gastrointestinais, laxativos osmóticos orais, agentes antissépticos, antidiarreicos e protetores dermatológicos. Como excipientes, as argilas são frequentemente utilizadas como lubrificantes, desintegrantes, carreadores de fármacos, emulsionantes, espessantes, etc (HAMILTON et al.; DONG et al, 2014).

Nas últimas décadas, as argilas tem recebido considerável atenção no controle da poluição como na remoção de corantes e de metais pesados em águas residuais, tratamento de resíduos farmacêuticos e derramamento de óleo. Entre os adsorventes para descontaminação de água, os argilominerais são geralmente

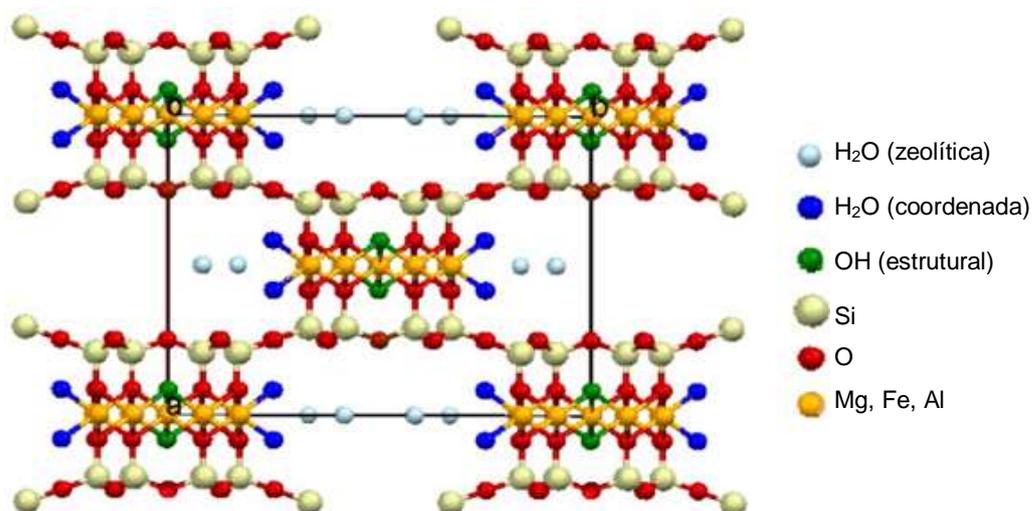
selecionados pelo baixo custo e a ampla distribuição mundial. Para melhorar a aplicabilidade da argila em relação à sua forma natural, são realizadas modificações que incluem o tratamento com ácido, calcinação, funcionalização e pilarização, entre outros (JALIL et al, 2013; AUTA, HAMEED, 2014).

2. Paligorsquita

O grupo de minerais conhecidos anteriormente como as paligorsquitas, em homenagem a localização da Divisão de Minas Palygorsk da província de Perm, na Rússia, é composta por dois grupos de minerais de argila denominadas sepiolitas (nomeado após a palavra grega para "chocos") e paligorsquita (atapulgita) (FROST et al., 2001).

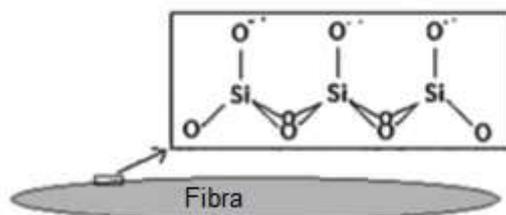
Paligorsquita (PLG) (Figura 1) é um tipo de argila amplamente utilizada em uma variedade de aplicações, tais como fluido de perfuração, revestimento de papel e produtos farmacêuticos. Possui morfologia fibrosa alongada com grupos reativos em sua superfície (Figura 2). A estrutura microscópica da PLG se assemelha a agulhas ou bastonetes com 20 a 70 nm de diâmetro e aproximadamente 1 µm de comprimento possuindo 0,64 x 0,37 nm² de dimensão. Sua fórmula teórica é Si₈O₂₀Mg₅(OH)₂.4H₂O, onde os cátions Si⁴⁺ e Mg²⁺ estão localizados em posições tetraédricas e octaédricas de cada faixa de átomos. Alguns Mg²⁺ são substituídos principalmente por Al³⁺ e Fe³⁺. Os oxigênios do vértice apontam alternadamente para cima e para baixo, em faixas adjacentes, e são ligados, resultando numa estrutura porosa cujos canais contêm cátions permutáveis e moléculas de água. No entanto, a composição e a morfologia dessa argila fibrosa podem flutuar muito de acordo com o local em que está depositada (RUIZ-HITZKY et al.; SILVA et al, 2013; CHEN et al, 2014; CHEMEDA et al, 2014). Isto pode ser observado em relação à paligorsquita extraída do depósito localizado em Guadalupe (PI-BRASIL), a qual possui maior proporção de óxidos SiO₂, Al₂O₃, MgO e Fe₂O₃ em comparação com outros óxidos tendo como fórmula geral (Si_{7,89} Al_{0,11}) (Mg_{1,81} Al_{1,93} Fe_{0,14} Ti_{0,25} Mn_{0,041} Cu_{0,0059} Zn_{0,005}) (K_{0,046}) O₂₀ (OH)₂ (OH₂).4H₂O (SILVA et al., 2013).

Figura 1 - Estrutura esquemática da paligorsquita.



Fonte: Adaptado de CHEN et al, 2011.

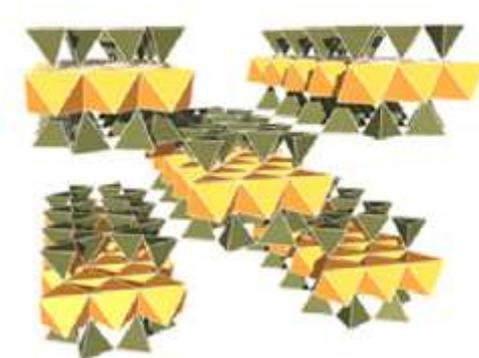
Figura 2 - Sítios adsortivos superficiais da PLG.



Fonte: Adaptado de MIDDEA et al. (2013).

A estrutura cristalina da argila fibrosa PLG (Figura 3) é representada como fitas paralelas ao eixo da fibra que pode ser considerada como estrutura em blocos alternando com cavidades estruturais, chamadas de túneis, associada com uma superfície interna de silicatos que crescem no sentido das fibras. Os túneis aderentes à superfície externa da argila fibrosa são chamados de canais (RUIZ-HITZKY et al., 2013).

Figura 3 – Representação esquemática estrutural da PLG.



Fonte: RUIZ-HITZKY et al. (2013).

Dois tipos de água ficam alocadas dentro dos túneis: moléculas de água coordenada (ligadas à Mg^{2+} na borda das folhas octaédricas) e moléculas de água zeolítica (preenchem as cavidades intracristalinas). Os canais com água zeolítica permitem a troca de cátions metálicos M^+ e M^{2+} tão bem quanto pequenos cátions complexados, tais como NH_4^+ (KREKELER, GUGGNHEIM, 2008; RUIZ-HITZKY et al., 2013).

Recentemente, a PLG tem atraído grande atenção devido a elevada área superficial específica, estrutura porosa e pronunciadas adsorção, descoloração e propriedades coloidais. Por causa disso, a estrutura única da PLG tem sido utilizada com várias finalidades: vetorização de drogas, catalisador, agente modificador reológico, suplemento alimentar animal e matriz de eletrodos quimicamente modificados (CHEN et al, 2012; DENG et al., 2012; XU, WANG, WANG, 2013;; CHEN et al, 2014) utilizar mais referências.

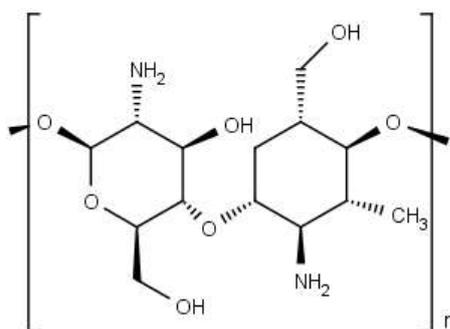
Além disso, a PLG tem sido amplamente explorada para a remoção íons de metais pesados, corantes e poluentes orgânicos tóxicos do ambiente devido à sua excelente capacidade de absorção além do baixo custo (MIDDEA et al., 2013; PENG et al., 2013; WANG, ZHANG, WANG, 2014).

3. Quitosana

Quitosana (poli N-acetil-D-glucosamina) (QTS) é um biopolímero catiônico originário da carapaça de crustáceos (Figura 4), sendo o segundo polissacarídeo mais abundante encontrado na natureza, depois da celulose. Ela é obtida pela

desacetilação da quitina a qual é encontrada no exoesqueleto de crustáceos e insetos. Do ponto de vista econômico, a QTS é um material relativamente barato. Ela tem atraído muita atenção na área de biomateriais por ser biocompatível, biodegradável e atóxico, constituindo-se como base de investigações com aplicações no campo biofarmacêutico (ABDOLLAHI, REZAEI, FARZI et al, 2012; YU et al, 2013; BENEDIKTSDOTTIR, BALDURSSON, MASSON, 2014).

Figura 4 - Estrutura molecular da quitosana.



O caráter pouco cristalino da quitosana a torna insolúvel em pH próximo ou superior a 7, exibindo pKa de aproximadamente 6,5. Além disso, fortes ligações de hidrogênio entre os grupos amino (-NH₂) e hidroxil (-OH) na QTS dão origem a alguns inconvenientes intrínsecos, como baixas propriedades mecânicas e baixa solubilidade em solventes comuns, como etanol e água. Isto se deve à protonação destes grupos em ambientes ácidos, facilitando a adsorção de ânions orgânicos e inorgânicos por interação eletrostática (TSAO et al., 2010; SHAO et al., 2013, WEI et al., 2013).

Além de aplicações, tais como emagrecimento, curativo e engenharia de tecidos, a quitosana mostrou características promissoras como agente auxiliar na liberação de drogas. Em contraste com todos os outros polímeros biodegradáveis descrito nas farmacopeias, a quitosana é a única a exibir um caráter catiônico tornando-se única entre todos os outros. Esse caráter catiônico, devido aos grupos amino primário (NH₂), é responsável pela sua utilização em sistemas de liberação de drogas (BERNKOP-SCHNÜRCH, DÜNNHAUPT, 2012).

Semelhante a outros polissacarídeos, a quitosana é degradada por enzimas bacterianas presentes em abundância no cólon. Visto isso, a quitosana foi descoberta como um revestimento útil a fim de garantir um fornecimento local específico (SONIA,SHARMA, 2011; BERNKOP-SCHNÜRCH, DÜNNHAUPT, 2012).

Devido à alta solubilidade em meio ácido, a quitosana sozinha é incapaz de prevenir a liberação de drogas de suas formas farmacêuticas durante o trânsito através do estômago e do intestino delgado. Para evitar esse problema, revestimento pH dependentes, reticulação e inserção de outros polímeros estão sendo estudados (AGUZZI et al, 2010).

A quitosana pode ser reticulada, frequentemente, com glutaraldeído para evitar a dissolução desta em soluções ácidas (pH <2). Este agente reticulante proporciona grupos de aldeído à quitosana a fim de ligá-los aos grupos amino da mesma. A quitosana reticulada possui maior resistência mecânica e é mais aplicável em engenharia bioquímica, mas existem, ainda, defeitos de funcionamento, tais como a densidade do grânulo que é muito semelhante ao da água (que conduz à fácil flutuação) e sua textura pouco rígida. Os problemas mencionados da quitosana podem ser melhorados em conjunto com outros pós, tais como argilas e carvão ativado, para aumentar a sua densidade e reforçar força mecânica, e, assim, estender as suas aplicações (DINÇER, BECERIK, AYDEMIR, 2012).

4. Compósitos

Quando dois ou mais materiais com diferentes propriedades são combinados, eles formam um material compósito. As propriedades dos compósitos, em geral, são superiores em muitos aspectos, em relações aos constituintes individuais. Esta vantagem forneceu a principal motivação para a busca e desenvolvimento dos materiais compósitos (HUANG, NETRAVALI, 2007).

Compósitos de polímero-argila são uma alternativa para o convencional preenchimento de polímeros devido a sua habilidade de formar dispersões em escala nano, melhorando significativamente as propriedades mecânicas e físicas quando comparadas a compósitos poliméricos em microescala. Estudos tem relatado o melhoramento da estabilidade térmica, propriedades de barreira e solubilidade em água de filmes de quitosana/argila, levando a uma evolução industrial significativa, podendo ser utilizados em aplicações médicas e biomédicas (CHEN et al., 2012; ABDOLLAHI, REZAEI, FARZI et al, 2012; LEWANDOWSKA et al, 2014).

As argilas não lamelares, como as argilas fibrosas sepiolita e paligorsquita, estão sendo utilizadas para a preparação de bionanocompósitos por fornecer

relevantes propriedades, devido a sua morfologia única e características superficiais, que aumentam o comportamento das propriedades mecânicas associadas à sua estrutura fibrosa e também favorecem a complexação com biopolímeros por ligações de hidrogênio através dos grupos silanol (Si – OH) na superfície das argilas (RUIZ-HITZKY et al, 2013).

Da mesma forma, polissacarídeos, como a celulose, amido e quitosana, são extensamente utilizados no desenvolvimento de materiais compósitos biodegradáveis (nanocompósitos verdes), fornecendo benefícios devido ao baixo custo e impacto ecológico positivo. Estes polissacarídeos mostram alta tendência a se agregar com PLG pelas ligações de hidrogênio entre as hidroxilas de ambos os componentes (RUIZ-HITZKY et al., 2013).

Compósitos quitosana/argilas são atravesados devido ao baixo custo de produção e às propriedades físico-químicas proeminentes (PENG et al, 2013). Imobilizando a quitosana na paligorsquita, não diminuirá apenas a quantidade de quitosana utilizada, mas também poderá aumentar a quantidade de substâncias orgânicas adsorvidas, como é o caso ácido tânico (DENG et al, 2012).

A interação de cátions orgânicos com argilas minerais pode reduzir repulsão, modificar a superfície da argila de hidrofílica para hidrofóbica ou, se houver a adsorção de cátions em excesso em relação à capacidade de troca catiônica (CTC) da argila, produzir carga reversa (CELIS et al, 2012).

5. Liberação Modificada

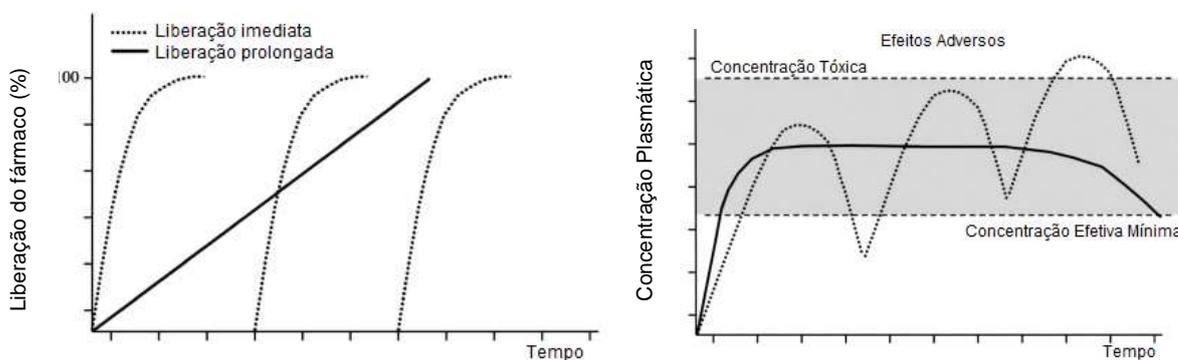
A concepção de um sistema de liberação de fármacos é geralmente baseada em propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco. Formas de liberação convencionais de fármacos são conhecidas por proporcionar uma liberação imediata do fármaco, com pouco ou nenhum controle sobre a taxa de liberação. 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 de liberação imediata 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. Assim, é desejável minimizar as variações

temporais da concentração da droga, usando um sistema de liberação modificada para evitar períodos de sobredosagem e subdosagem, existindo, assim, uma relação direta entre a liberação de fármacos a partir deste tipo de sistema e a concentração do fármaco no plasma (Figura 5) (VISERAS et al., 2010; RODRIGUES et al., 2013)

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 (RODRIGUES et al., 2013).

Os sistemas de liberação modificada são idealmente designados para melhorar a eficácia terapêutica em comparação com as formas de dosagens convencionais. Eles são destinados a manter a concentração terapêutica da droga em seu local de ação (Figura 5), minimizando os efeitos colaterais e/ou regulando a cinética de liberação. Muitos carreadores de drogas são descritos para esse propósito, sendo os sistemas poliméricos os mais estudados. No entanto, materiais inorgânicos porosos, incluindo derivados de silicone, podem mostrar várias vantagens na aplicação na liberação de drogas. A combinação entre polímeros orgânicos e silicatos são candidatos atrativos para esse sistema, pois eles podem exibir características físicas e químicas vantajosas não exibidas pelos constituintes isolados (AGUZZI et al., 2013).

Figura 5 – Correlação entre perfis de liberação de droga e concentrações no plasma.



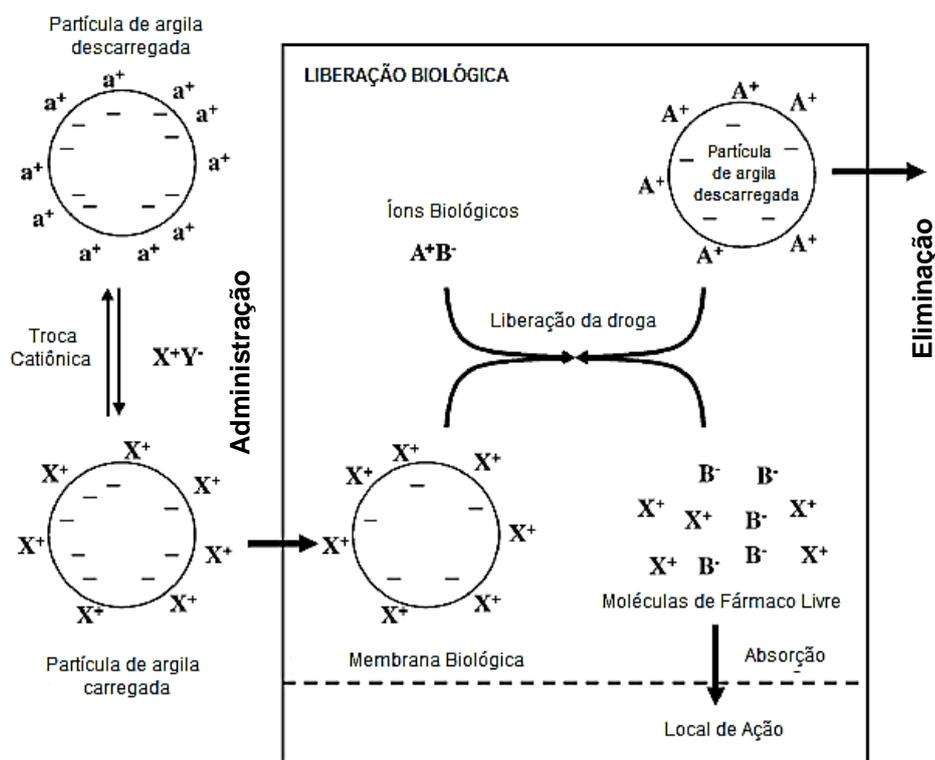
Fonte: Adaptado de Viseras et al. (2010).

De acordo com RUIZ-HITZKY et al. (2013), um efeito das argilas, além das citadas anteriormente, é retardar a liberação de fármacos adsorvidos na superfície,

ajudando na modulação de perfis de liberação. A PLG tem sido incorporada em sistemas biohíbridos envolvendo alginato de sódio e um polissacarídeo adicional, quitosana ou celulose microcristalina, os quais são enxertados em polímeros sintéticos, como o ácido poliacrílico. Este sistema é sensível ao pH, permitindo uma liberação modificada, alterando o pH e controlando a quantidade de PLG, a qual tem um importante efeito na capacidade de intumescimento do sistema. Deste modo, esses materiais podem evitar a lixiviação do fármaco pelo fluido gástrico, enquanto que permite a liberação controlada no trato gastrointestinal.

Além disso, a QTS sofre degradação em tecidos humanos por enzimas microbianas. Imagina-se que esta seja facilitada por lisoenzimas embora quitinases e quitosanases, além da hidrólise ácida, possa também ter efeito nesse processo. Dessa forma, devido à alta solubilidade em meio ácido, comprimidos revestidos com filmes quitosana são inviáveis para liberação de drogas em condições gástricas, quando os grupos aminos estão protonados. Por esta razão, QTS deve ser misturada com outras substâncias a fim de obter maior estabilidade nessas condições (BERNKOP-SCHNÜRCH; DÜNNHAUPT, 2012; KHUNAWATTANAKUL et al., 2011).

Figura 6 – Idealização da complexação argila-fármaco e mecanismo de liberação *in vivo* do fármaco.



Legenda: (-) carga superficial da argila; (a+) compensação de cátions; (X+) droga catiônica; (-) ânions associados ao fármaco; (A+) quantidade de íons *in vivo*; (B-) quantidade de íons associados a ânions.

Fonte: Adaptado de Aguzzi et al.(2007).

Um tipo de formulação de liberação modificada proposto para a interação entre a argila e a droga é o processo de troca iônica. Este pode ser realizado a partir da mistura de substratos sólidos (como PLG e QTS) com drogas iônicas em solução. Em fluidos biológicos os “contra íons” podem deslocar o fármaco a partir do substrato e liberá-lo dentro do corpo. O permutador pode, então, ser eliminado ou biodegradado (Figura 6) (AGUZZI et al., 2007).

6. Liberação Cólon-específicas

Os sistemas de liberação de fármacos cólon-específicos tem atraído atenção não somente para o tratamento local de doenças colônicas, mas também para a terapia sistêmica (DAS, CHAUDHURY, NG, 2011).

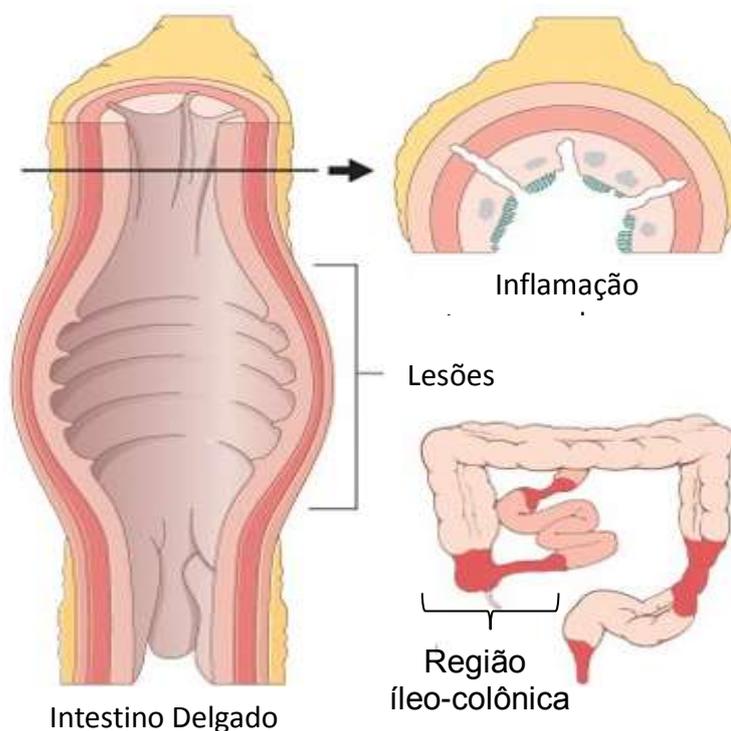
A liberação cólon-específica exibe algumas vantagens em comparação ao estômago e ao intestino delgado, como maior tempo de residência local e melhor responsividade à adsorção de drogas. Tais vantagens geram aumento da biodisponibilidade oral, redução da dose administrada e diminuição dos efeitos adversos (MENNINI, FURLANETTO, MURA, 2012).

O uso do sistema dependente de pH é um dos sistemas mais estudados para a liberação íleo-colônica. Estes sistemas utilizam polímeros insolúveis em pH ácido, como o estomacal (1-2,5) e intestino proximal ($6,6 \pm 0,5$) e dissolver em pH mais alto como o trato gastrointestinal distal ($7,5 \pm 0,5$) (LIU, MORENO, BASIT, 2010).

7. Doença de Chron

A doença de Chron (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica que resulta de uma resposta desregulada da mucosa intestinal pela existência de defeitos na função protetora da barreira do epitélio intestinal e do sistema imune da mucosa. Esta doença afeta principalmente indivíduos jovens, frequentemente comprometendo, de forma significativa, a qualidade de vida. Ela afeta todo o trato gastrointestinal, mais frequentemente no íleo terminal e cólon (Fig. 7), e não é curável clinicamente ou cirurgicamente e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. (KLOTZ, SCHWAB, 2005; BAERT et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Figura 7- Regiões afetadas pela Doença de Crohn.



Fonte: Adaptado de KUMAR et al. (2007).

O pH intraluminal intestinal demonstra uma grande variabilidade em pacientes com DC. O pH varia no intestino delgado de 6 a 8,5, porção terminal do intestino de 7,6 a 9,2, no ceco de 6,3 a 7,4, no cólon ascendente de 6,3 a 7,8 e cólon descendente de 5,9 a 7,7 (KLOTZ, SCHWAB, 2005).

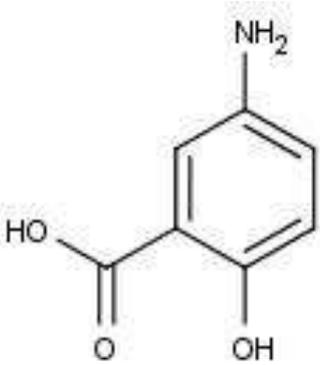
O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. A abordagem clínica é feita com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva a indução da remissão clínica, a melhora da qualidade de vida e, após, a manutenção da remissão. A abordagem cirúrgica é necessária para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

8. Mesalazina

O ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) (Quadro 1), também chamado de mesalazina, é um potente fármaco antiinflamatório utilizado tanto para o tratamento como para a remissão da doença de Chron e da colite ulcerativa . Muitos efeitos da 5-ASA podem ser explicados pela inibição da ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B), o

qual é um fator regulatório de transcrição central envolvidos na mediação da iniciação e perpetuação de processos inflamatórios. Além disso, o fármaco tem demonstrado inibição do TNF- α estimulado pela ativação do NF- κ B (MLADENOVSKA et al., 2007; XU et al., 2014).

Quadro 1 – Estrutura e propriedades químicas da 5-ASA.

 <p>Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Fórmula molecular: C₇H₇NO₃ - Peso molecular: 153,14 g.mol⁻¹ - Ponto de fusão: 280 °C - Constante de dissociação (pKa, 25 °C): <ul style="list-style-type: none"> 3.0 (-COOH) 6.0 (-NH₃⁺) 13.9 (-OH) - caráter anfótero - solubilidade dependente de pH: <ul style="list-style-type: none"> < pH 2 > pH 5,5 - pó não higroscópico de coloração de branco a rosa.
---	---

Fonte: VISERAS et al., 2008; AGUZZI et al., 2010.

Este fármaco pode promover proteção contra o desenvolvimento de câncer cólon-retal em pacientes que sofrem de doenças inflamatórias intestinais (DII) agindo de forma, predominantemente, tópica no local da inflamação. A variabilidade existente na eficácia de 5-ASA é frequente devido à falha de adsorção no local apropriado do intestino (mucosa do cólon) (MLADENOVSKA et al., 2007; BALDUCCI et al., 2011; XU et al., 2014).

Sistemas de liberação com 5-ASA tem sido desenvolvidos a fim de evitar a absorção do fármaco no intestino delgado, favorecendo a máxima liberação no cólon. Estão incluídos nestes sistemas: (a) formulação de liberação pH-dependente, (b) degradação de sistemas enzimáticos por bactérias colonicas, que estão incluídos polímeros como pectina e quitosana, (c) formulações de liberação controladas dependentes do tempo, (d) formulações dependentes de pressão devido às fortes

ondas peristálticas do cólon (AGUZZI et al., 2010; BALDUCCI et al., 2011; SONIA,SHARMA, 2011; DAS, CHAUDHURY, NG, 2011).

Referências

ABDOLLAHI, M.; REZAI, M; GHOLAMALI, F. A novel active bionanocomposite film incorporating rosemary essential oil and nanoclay into chitosan. **Journal of Food Engineering**, v. 111, p. 343-350, 2012.

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

AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CEREZO, P.; SALCEDO, I.; SANCHEZ, 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, p. 106-111, 2010.

AGUZZI, C.; VISERAS, C.; CEREZO, P.; SALCEDO, I.; ESPEJO, R.S.; VALENZUELA, C. Release kinetics of 5-aminosalicylic acid from halloysite. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 105, p. 75-80, 2013.

AUTA, M.; HAMEED, B. H. Chitosan–clay composite as highly effective and low-cost adsorbent for batch and fixed-bed adsorption of methylene blue. **Chemical Engineering Journal**. v. 237, p. 352-361, 2014.

BAERT, F.; MOORTGAT, L.; ASSCHE, G. V.; CAENEPEEL, P.; VERGAUWE, P.; DE VOS, M.; STOKKERS, P.; HOMMES, D.; RUTGEERTS, P.; VERMEIRE, S.; D'HAENS, G. Mucosal healing products sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 138, p. 463-468, 2010.

BENEDIKTSDOTTIR, B. E.; BALDURSSON, O.; MASSON, M. Challenges in evaluation of chitosan and trimethylated chitosan (TMC) as mucosal permeation enhancers: From synthesis to in vitro application. **Journal of Controlled Release**, v. 173, p.18-31, 2014.

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

CELIS, R.; ADELINO, M. A.; HERMOSIN, M. C.; CORNEJO, J. Montmorillonite-Chitosan bionanocomposites as adsorbents of the herbicide clopyralid in aqueous solution and soil/water suspensions. **Journal of Hazardous Materials**. v. 209-210, p. 67-76, 2012.

CHEMEDA, Y. C.; CHRISTIDIS, G. E.; KHAN, N. M. T.; KOUTSOPOULOU, E.; HATZISTAMOU, V.; KELESSIDIS, V. C. Rheological properties of palygorskite–

bentonite and sepiolite–bentonite mixed clay suspensions. **Applied Clay Science**. v. 90, p. 165-174, 2014.

CHEN, H.; ZHAO, J.; ZHONG, A.; JIN, Y. Removal Capacity and Adsorption Mechanism of Heat-Treated Palygorskite Clay for Methylene Blue. **Chemical Engineering Journal**, v. 174, n. 1, p. 143-150, 2011.

CHEN, H.; ZHANG, Z.; CAI, D.; ZHANG, S.; ZHANG, B.; TANG, J.; WU, Z. Attapulgite with poly(methylene blue) composite film – Electrocatalytic determination of ascorbic acid. **Solid State Sciences**. v. 14, p. 362-366, 2012.

CHEN, D.; DU, Y.; ZHU, H.; DENG, Y. Synthesis and characterization of a microfibrillar TiO₂–CdS/palygorskite nanostructured material with enhanced visible-light photocatalytic activity. **Applied Clay Science**, v. 87, p. 286-291, 2014.

DENG, Y.; WANG, L.; HU, X.; LIU, B.; WEI, Z.; YANG, S.; SUN, C. Highly efficient removal of tannic acid from aqueous solution by chitosan-coated attapulgite. **Chemical Engineering Journal**. v. 181-182, p. 300-306, 2012.

DINÇER A.; BECERİK, S.; AYDEMİR, T. Immobilization of tyrosinase on chitosan-clay composite beads. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 50, n. 3, p. 815-820, 2012.

DONG, Y.; NG, W.K.; HU, J.; SHEN, S.; TAN, R. B. H. Clay as a matrix former for spray drying of drug nanosuspensions. **International Journal of Pharmaceutics**. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 465, n.1-2, p. 83-89, 2014.

FROST, R. L.; LOCOS, O. B.; RUAN, H.; KLOPPROGGE, J. T. Near-infrared and mid-infrared spectroscopic study of sepiolites and palygorskites. **Vibrational Spectroscopy**, v. 27, n. 1, p. 1-13, 2001.

GALLO, L.; PINA, J.; BUCALA, V.; ALLEMANDI, D.; RAMIREZ-RIGO, M. V. Development of a modified-release hydrophilic matrix system of a plant extract based on co-spray-dried powders. **Powder Technology**, v. 241, p. 252-262, 2013.

GARCIA-ROMERO, E.; SUAREZ, M. Sepiolite–palygorskite: Textural study and genetic considerations. **Applied Clay Science**. v. 86, p. 29-144, 2013.

HAMILTON, A. R.; HUTCHEON, G. A.; ROBERTS, M.; GASKELL, E. E. Formulation and antibacterial profiles of clay–ciprofloxacin composites. **Applied Clay Science**, V. 87, P. 129-135, 2014.

HUANG, X.; NETRAVALI, A. Characterization of flax fiber reinforced soy protein resin based green composites modified with nano-clay particles. **Composites Science and Technology**, v. 67, p. 2005-2014, 2007.

JAIN, A.; GUPTA, Y.; JAIN, S. Perspectives of biodegradable natural polysaccharides for site-specific drug delivery to the colon. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 86-128, 2007.

JALIL, M. E. R.; VIEIRA, R. S.; AZEVEDO, D.; BASCHINI, M.; SAPAG, K. Improvement in the adsorption of thiabendazole by using aluminum pillared clays. **Applied Clay Science**. v. 71, p. 55-63, 2013.

KHUNAWATTANAKUL, W.; PUTTIPIPAKHACHORN, S.; RADES, T.; PONGJANYAKUL, T. Novel chitosan–magnesium aluminum silicate nanocomposite film coatings for modified-release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.407, p. 132-141, 2011.

KREKELER, P. S. M.; GUGGENHEIM, S. Defects in microstructure in palygorskite-sepiolite minerals: a transmission electron microscopy (TEM) study. **Applied Clay Science**, v. 39, p. 98-105, 2008.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. **Robins Basic Pathology**. 8 ed. Hardcover: EUA, 2007.

LEI, L.; PLANK, J. A study on the impact of different clay minerals on the dispersing force of conventional and modified vinyl ether based polycarboxylate superplasticizers. **Cement and Concrete Research**. v. 60, p.1-10, 2014.

LEWANDOWSKA, K.; SIONKOWSKA, A.; KACZMAREK, B.; FURTOS, G. Characterization of chitosan composites with various clays. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.65, p. 534-541, 2014.

MIDDEA, A; FERNANDES, T. L. A. P.; NEUMANN, R.; GOMES, O. F. M.; SPINELLI, L. S. Evaluation of Fe(III) adsorption onto palygorskite surfaces. **Applied Surface Science**, v. 282, p. 253-258, 2013.

PENG, Y.; CHEN, D.; JI, J.; KONG, Y.; WAN, H.;YAO, C. Chitosan-modified palygorskite: Preparation, characterization and reactive dye removal **Applied Surface Science**, v. 74, p. 81-86, 2013.

RAJPUROIT, H.; SHARMA, P.; SHARMA, S.; BHANDARI, A. Polymer for colon targeted drug delivery. **Indian J Pharm Sci**. v. 72, n.6, p. 689–696, 2010.

RODRIGUES, L. A. S; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; FREITAS, R. M.; NUNES, L. C. C.; SILVA FILHO, E. C.; LEITE, C. M. S. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v.103, p. 642-651, 2013.

RUIZ-HITZKY, E.; DARDER, M.; FERNANDES, F. M.; WICKLEIN, B.; ALCÂNTARA, A. C. S.; ARANDA, P. Fibrous clays based bionanocomposites. **Progress in Polymer Science**, v. 38, p. 1392-1414, 2013.

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

SHAO, L.; CHANG, X.; ZHANG, Y.; HUANG, Y.; YAO, Y.; GUO, Z. Graphene oxide cross-linked chitosan nanocomposite membrane. **Applied Surface Science**, v. 208, p. 989-992, 2013.

SILVA, M. L. G.; FORTES, A. C.; TOME, A. R.; SILVA FILHO, E. C.; FREITAS, R. M. SOARES SOBRINHO, J. L.; LEITE, C. M. S.; SOARES, M. F. R. The effect of natural and organophilic palygorskite on skin wound healing in rats. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 49, n. 4, 2013.

SOARES, D. S.; FERNANDES, C. S.; COSTA, A. C. S.; RAFFIN, F. N.; ACCHAR, W.; MOURA, T. F. A. L. Characterization of palygorskite clay from Piauí, Brazil and its potential use as excipient for solid dosage forms containing anti-tuberculosis drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, p. 551-558, 2013.

SONIA, T. A.; SHARMA, C. P. Chitosan and Its Derivatives for Drug Delivery Perspective. **Advances in Polymer Science**, v. 243, p. 23-54, 2011.

TSAO, C. T.; CHANG, C. H.; LIN, Y. Y.; WU, M. F.; WANG, J.; HAN, J. L.; HSIEH, K. Y. Antibacterial activity and biocompatibility of a chitosan- γ -poly(glutamic acid) polyelectrolyte complex hydrogel. **Carbohydrate Research**, v. 345, n. 12, p. 1774-1780, 2010.

VISERAS, C.; CERESO, P.; SANCHEZ, R.; SALCEDO, I.; AGUZZI, C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, p. 291-295, 2010.

XU, J.; WANG, W.; WANG, A. Superior dispersion properties of palygorskite in dimethyl sulfoxide via high-pressure homogenization process. **Applied Clay Science**. v. 86, p. 174-178, 2013.

YU, L.; GONG, J.; ZENG, C.; ZHANG, L. Preparation of zeolite-A/chitosan hybrid composites and their bioactivities and antimicrobial activities. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, p.3652-3660, 2013.

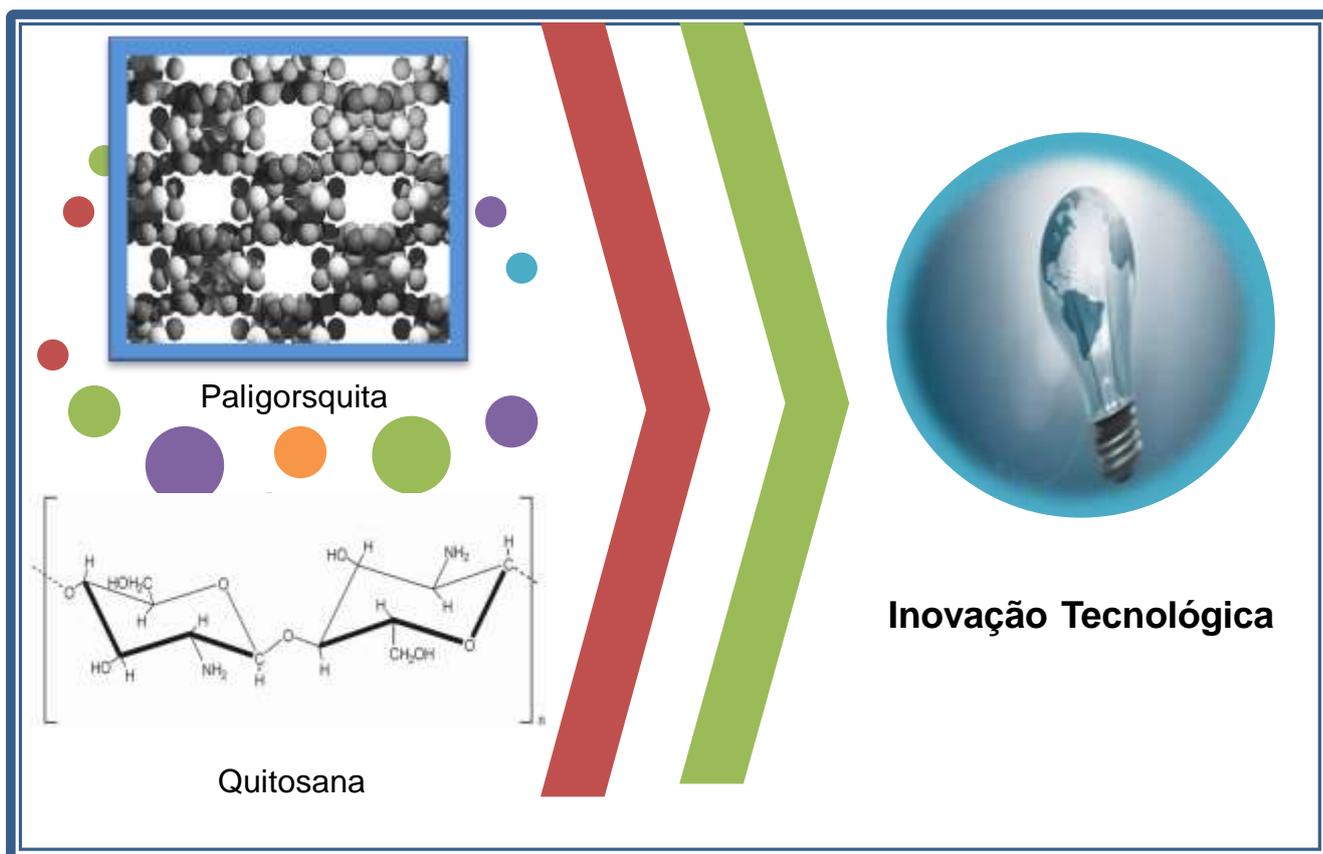
WANG, Q.; ZHANG, J.; WANG, A. Freeze-drying: A versatile method to overcome re-aggregation and improve dispersion stability of palygorskite for sustained release of ofloxacin. **Applied Clay Science**. v. 87, p. 7-13, 2014.

WEI, Y.; HUANG, W.; ZHOU, Y.; ZHANG, S.; HUA, D.; ZHU, X. Modification of chitosan with carboxyl-functionalized ionic liquid for anion adsorption. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 62, p.356-369, 2013.

CAPÍTULO I

Utilização de quitosana e paligorsquita em compósitos: Prospecção Tecnológica

Resumo gráfico



Utilização de quitosana e paligorsquita em compósitos com aplicação farmacêutica: Prospecção Tecnológica

Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho¹; Bernardo Melo Neto²; Edson Cavalcanti da Silva Filho³; Lívio César Cunha Nunes^{1,2,3}

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

² Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

³ Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

Resumo

As argilas e os biopolímeros são materiais que podem ser utilizados em associação com fármacos com o intuito de melhorar suas propriedades, ter utilidade como princípios ativos ou como excipientes em suas formas puras, modificadas e associadas. O objetivo deste estudo foi realizar uma prospecção dos estudos relacionados aos compósitos contendo argila paligorsquita e quitosana. Para a busca de patentes e artigos foram utilizados os termos: chitosan, palygorskite (ou attapulgitite), composite e suas combinações. Realizou-se a busca de pedidos de patentes depositadas até julho de 2014 no banco de dados do EPO, na WIPO, no USPTO, no INPI e no *Web of Science*, com os descritores presentes no título ou resumo das patentes. Foram localizadas 34 patentes no total, das quais 86,11% foram depositadas entre os anos de 2010 e 2013, o que mostra o crescente interesse na pesquisas utilizando compósitos, sendo a China o grande detentor dos depósitos de pedidos de patentes. Dentre as patentes e os artigos, apenas 21,2 % e 5,4 %, respectivamente, estavam direcionadas à vetorização de fármacos. Concluiu-se que pesquisas realizadas visando a utilização de compósito com fins farmacêuticos ainda é pouco explorada, no entanto este perfil está sendo modificado nos últimos anos, mostrando a relevância de estudos nesta área.

Palavras-chave: quitosana, paligorsquita, atapulgita, compósito.

Abstract

The clays and biopolymers are materials that can be used in combination with drugs to improve their properties and can be used as active substance or as excipients in their pure, modified and associated forms. The aim of this study was to perform a technological prospecting of the products obtained by the formation of composite palygorskite between clay and chitosan, relating the terms chitosan, palygorskite, attapulgitite composite and combinations thereof. Was made the search of patent request deposited until julho 2014 in database of the EPO, WIPO, USPTO, INPI and Web of Science with the descriptors present in the title or abstract of the patent. Were located 34 patents, which 86,11 % were deposited between 2010 and 2013, what show the increase of interest in the research using composites, and China is the large holder of patent applications filed. Among patents and articles, just 21,2 % e 5,4 %, respectively, were directed to the vectorization of drugs. So, researchs performed aiming the use of composites with pharmaceutical use still little explored, although this profile is being modified in recent years, showing the relevance of studies in this area.

Keywords: chitosan, palygorskite, attapulgitite, composite.

1. Introdução

O uso de recursos naturais para a síntese de produtos químicos é de grande interesse a partir dos pontos de vista econômico e ecológico. Uma tendência especial no campo refere-se à síntese e aplicação de compósitos, polímeros naturais com sólidos inorgânicos. Ao longo destas linhas, a quitosana (um aminopolissacarídeo) e a argila (um sólido inorgânico) são candidatos interessantes para a combinação de blocos orgânicos e inorgânicos em diferentes formas. A quitosana constitui o segundo recurso biológico mais abundante, depois da celulose, com uma produção anual de milhões de toneladas/ano, e é, atualmente, utilizado em muitos campos da ciência/tecnologia, sendo aplicada tanto na interface química como biológica. A argila é uma outra classe de materiais de silicato natural com uma única estrutura em camadas que oferece várias possibilidades de aplicação como, por exemplo, adsorventes, filtros, catalisadores, preenchedores de nanocompósitos

poliméricos, carreadores de substâncias funcionais, moléculas e organismos vivos, e como um meio de estabilização para as nanopartículas (ENNAJIH et al., 2012).

Compósitos 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 (RODRIGUES et al., 2013).

A quitosana é um copolímero catiônico formado por glucosamina e N-acetilglucosamina obtida pela desacetilação da quitina, sendo esta encontrada na carapaça de crustáceos. É um biopolímero biodegradável, biocompatível, atóxico (com DL 50 em camundongos de mais de 16g/Kg) de carga positiva com propriedades mucoadesivas, possui excelente hidrofiliabilidade, alta porosidade e grande área de adesão ($>23 \text{ m}^2/\text{g}$). Estas características únicas da quitosana tem estimulado o desenvolvimento de sistemas de liberação para uma gama de agentes biológicos (CHANG, JUANG, 2007; SONIA, SHARMA, 2011).

No entanto, devido à solubilidade em meio ácido, a quitosana pode não sustentar a liberação de fármacos em condições ácidas, durante o trânsito através do estômago e intestino delgado. Desta forma, síntese de micro e nanocompósitos com argilominerais têm sido proposto para modificar as propriedades deste polissacarídeo, incluindo intumescimento, adsorção de água, comportamento térmico e mecânico, reologia e bioadesão (AGUZZI et al., 2010; KHUNAWATTANAKUL et al., 2011).

Dentre os argilominerais, tem-se a paligorsquita que é um silicato de magnésio e alumínio mineral aniônico de caráter fibroso possuindo uma fórmula geral $[\text{Si}_8(\text{Mg},\text{Al},\text{Fe})_5\text{O}_{20}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)_4].4\text{H}_2\text{O}$. Ela é constituída por camadas octaédricas de óxido de alumínio organizadas de forma descontínua, formando túneis (cerca de $3,7 \text{ \AA} \times 6,4 \text{ \AA}$), se assemelhando a um sanduíche com uma folha octaédrica localizada entre duas folhas tetraédricas. Essa característica estrutural única das fibras produz certos canais de superfície e túneis internos. Dentro destes canais e túneis, a água zeolítica está presente em condições ambientais. A estrutura octaédrica na extremidade dos canais e túneis é composta principalmente de um

cátion de magnésio central, coordenado por duas moléculas de água (água coordenada) (LI et al., 2010; LIU et al.,2014).

Tais características estruturais da paligorsquita oferecem a ela uma grande área superficial, com considerável potencial de atuar como material adsorvente. Isto faz com que a paligorsquita tenha potencial para a modificação do sistema de liberação de drogas com base em polímeros condutores, como a quitosana onde a carga positiva dos grupos amino com pH ácido possibilitam a reação com a argila carregada negativamente (KONG et al.; WU et al., 2014).

Nesta perspectiva, realizou-se uma prospecção tecnológica de produtos para uso farmacêutico obtidos pela formação de compósitos entre a argila paligorsquita e quitosana, verificando a evolução do depósito de patentes e a publicação de artigos científicos acerca do tema.

De acordo com Veer e Jell (2012), tal pesquisa é altamente relevante na discussão para o entendimento da função das patentes (por exemplo, evitar imitações e promover o licenciamento) mostrando, assim, sua importância. Além disso, vale a pena analisar e discutir se estas funções são benéficas para funcionamento dos mercados de tecnologia e à inovação em geral.

2. Metodologia

Procedeu-se a busca de pedidos de patentes e artigos, depositadas e publicadas, respectivamente, até julho de 2014, no banco de dados do *European Patent Office* (EPO), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), no Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI) e na base de dados multidisciplinar *Web of Science* (WOS), com os descritores *chitosan*, *palygorskite*, *attapulgite*, *chitosan and palygorskite*, *chitosan and attapulgite*, *chitosan and palygorskite and composite* e *chitosan and attapulgite and composite*, presentes no título, palavras-chave ou resumo das patentes e artigos. Utilizaram-se os termos em língua portuguesa para a pesquisa de documentos na base nacional do INPI. Os artigos duplicados foram eliminados.

Posteriormente, foram selecionados, a partir dos títulos e resumos, artigos relacionados ao uso farmacêutico.

3. Resultados e discussão

Na busca realizada, foram utilizadas tanto palygorskita como atapulgita como nomeação para a mesma argila, isto porque segundo POST & CRAWFORD (2007), esta argila foi encontrada e descrita pela primeira vez em 1860, próximo a Palygorsk, na Rússia, recebendo o nome de palygorskita. Posteriormente, a mesma foi encontrada em Attapulgis, na Georgia (EUA), sendo nomeada atapulgita, por Lapparent em 1936 (MCCARTER, KRIEGER, HEINEMANN, 1950).

A Tabela 1 apresenta a quantidade de depósitos de patentes encontrados de acordo com as bases de dados e com os termos utilizados. Após a eliminação dos pedidos de patentes duplicados, apenas 4 foram depositadas utilizando *chitosan AND palygorskite AND composite*, e 30 foram depositadas utilizando *chitosan AND atapulgite AND composite*. Percebe-se, assim que esse campo de pesquisa é muito vasto e, de acordo com o número de patentes depositadas, pouco explorada.

Tabela 1 – Número de pedidos de patentes depositadas por base de dados conforme termos utilizados.

Termos	EPO	WIPO	USPTO	INPI	WOS
<i>Chitosan</i>	16454	12646	818	120	15269
<i>Palygorskite</i>	379	285	24	2	463
<i>Chitosan and Palygorskite</i>	5	5	0	0	6
<i>Chitosan and Palygorskite and Composite</i>	3	2	0	0	4
<i>Atapulgitite</i>	3222	1824	127	7	3961
<i>Chitosan and Atapulgitite</i>	45	24	1	0	83
<i>Chitosan and Atapulgitite and Composite</i>	14	7	0	0	21

A Tabela 2 apresenta o número de artigos encontrados na base *Web of Science*, conforme os termos utilizados.

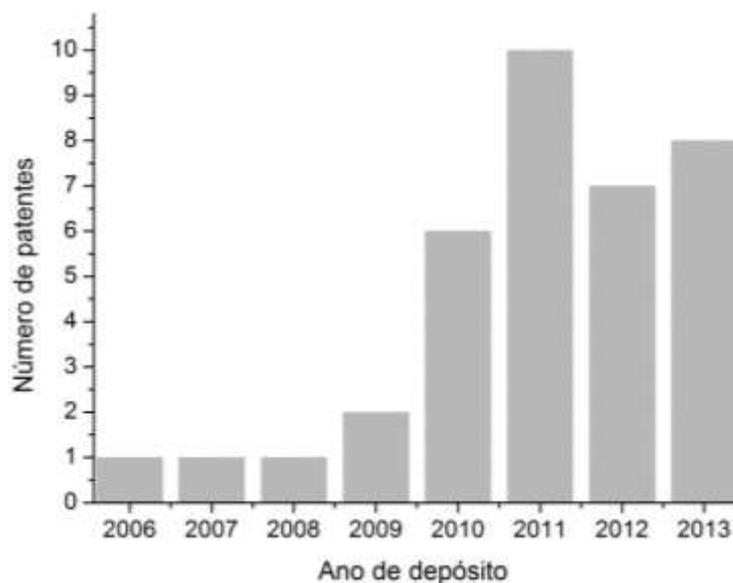
Tabela 2 – Número de artigos depositados na base de dados *Web of Science* conforme os termos utilizados.

Termos	Web of Science
<i>Chitosan</i>	34.011
<i>Palygorskite</i>	1.282
<i>Chitosan and Palygorskite</i>	15
<i>Chitosan and Palygorskite and Composite</i>	8
<i>Attapulгите</i>	852
<i>Chitosan and Attapulгите</i>	35
<i>Chitosan and Attapulгите and Composite</i>	29

Observa-se, na Tabela 2, que o número de artigos encontrados na base WOS utilizando apenas um termo, como a *chitosan*, apresentou 34011 artigos publicados. À medida que os termos foram combinados, um número bem menor de artigos foi encontrado, como o observado em *chitosan and palygorskite and composite*, os quais apresentaram apenas 8 artigos. Nas buscas com *Chitosan and Palygorskite and Composite* ou *Chitosan and Attapulгите and Composite*, o número de artigos científicos publicados é refletido pelo número de pedidos de patentes depositadas, sugerindo a preocupação dos detentores na divulgação do conhecimento adquirido.

A Figura 1 apresenta a evolução dos depósitos nos bancos de patentes analisados.

Figura 1 – Ano de pedido de depósito de patentes em relação à todos os pedidos realizados nas bases de dados visitadas, utilizando a combinação *chitosan and palygorskite and composite* e *chitosan and attapulgite and composite*.



Nota-se, na Figura 1, que, apesar do pequeno número de patentes depositadas utilizando a combinação de três termos, houve um aumento do interesse em pesquisas relacionadas à utilização de compósitos a base de quitosana e paligorsquita. De acordo com Celis et al. (2012), compósitos com argilas e biocompósitos tornaram-se materiais de crescente interesse devido à estrutura em escala nano e suas propriedades funcionais inerentes aos componentes do material obtido.

Na busca realizada foram observadas que as patentes são originárias da China. Este fato pode ser justificado pela localização de grandes reservas de paligorsquita encontradas neste país, onde esta argila é amplamente explorada como um adsorvente de baixo custo (PENG et al., 2013).

Depósitos de paligorsquita são restritos a poucas localidades do mundo como: China, Estados Unidos, Grécia, Rússia e Brasil. Dentre as ocorrências brasileiras, as localizadas no município de Guadalupe (Centro-Oeste do Estado do Piauí), são as que apresentam maior potencial de aproveitamento econômico. As reservas medidas são da ordem de 20 milhões de toneladas (BALTAR, LUZ, 2003; KASTRITIS, KACANDUS, MPOSKOS, 2003; POST, CRAWFORD, 2007).

Outro motivo dos depósitos de pedidos de patentes terem sido feitos pela China, diz respeito ao fortalecimento dos Direitos de Propriedade Intelectual (DPI) neste país, que ocorrem desde o final de 1970, melhorando a proteção de segredos

comerciais através do desenvolvimento de um conjunto abrangente de leis e regulamentos ao longo das duas últimas décadas, atraindo investimento estrangeiro, além de proporcionar incentivos à inovação. Recentemente, o Terceiro Aditamento à Lei de Patentes chinesas foi aprovado em dezembro de 2008 e entrou em vigor em outubro de 2009 com o objetivo de transformar a China em um país inovador com DPI bem protegida até 2020 (CHU, COZZI, GALLI, 2014).

Figura 2 – Porcentagem de depósitos de pedidos de patente disponíveis por área de conhecimento.



A Figura 2 apresenta a porcentagem de depósitos por área do conhecimento, com liderança no que diz respeito aos processos químicos e físicos (24,2%) e, em seguida, encontram-se as pesquisas na área de preparações medicinais, com 21,2% (7 pedidos de patentes). No entanto, dentre as patentes alocadas neste grupo, grande parte se deve à preparação de compósitos com promissora utilização para a liberação modificada de fármacos. As que comprovaram a utilidade se referiram ao uso do compósito como carreador de fármaco para liberação modificada ou controlada e para mascarar gostos indesejáveis, como a garlicina, substância presente no alho (WU, 2011).

Desta forma, compósitos de quitosana/argila tornaram-se foco de atenção já que agem como agentes de preenchimento, tendo em vista seu efeito sinérgico tanto

na melhoria das propriedades físico-químicas como na liberação de fármacos na área farmacêutica (WU et al., 2014). Os artigos publicados evidenciaram a importância do compósito, o qual, ao ser utilizado para a liberação modificada de fármacos, como o diclofenaco, percebeu-se que esta ocorreu com maior eficácia no pH 6,8 (semelhante ao pH intestinal), mostrando o aumento da estabilidade ao se utilizar a argila paligorsquita na formulação, a qual protegeu a quitosana da acidez estomacal, evitando sua solubilização (WANG, ZHANG, WANG, 2009). Além disso, a formação de compósitos utilizando paligorsquita impede a liberação pelo efeito “burst”, que é a ruptura ou erosão do polímero ocasionando a liberação descontrolada do fármaco adsorvido (YANG et al., 2013).

De acordo com os resultados apresentados, observa-se que todas as patentes encontradas relacionadas ao compósito paligorsquita e quitosana estão compreendidas entre os anos de 2010 e 2013, evidenciando o interesse neste tipo de material, com campo amplo à pesquisa, já que além do baixo número de patentes, apenas dois artigos foram publicados utilizando este compósito para o carregamento de fármacos.

4. Conclusão

O número de pedidos de patentes depositadas envolvendo compósitos de quitosana e paligorsquita (ou atapulgita) ainda é baixo. Mas este perfil está sendo modificado. Isto porque nos últimos anos tem havido interesse crescente neste tipo de material, como demonstrado pelo número de patentes depositadas. No entanto, estas patentes estão concentradas na China, mostrando que apesar das grandes reservas encontradas em outros países, este material ainda é pouco explorado nestas localidades.

Além disso, dentre os vários campos de conhecimento que estes compósitos estão inseridos, o principal foco se encontra nos processos químicos e físicos, mostrando um vasto campo de pesquisa ainda a ser explorados nas diversas áreas existentes, inclusive na área biofarmacêutica.

Referências

ANITHA, A.; SOWMYA, S.; SUDHEESH KUMARA, P. T.; DEEPTHI, S.; CHENNAZHI, K. P.; EHRLICH, H.; TSURKAN, M.; JAYAKUMAR, R. Chitin and

chitosan in selected biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, In Press, 2014.

AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SANCHEZ, 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, p. 106-111, 2010.

BALTAR, C. A. M.; LUZ, A. B. Insumos minerais para a perfuração de poços de petróleo. **CETEM**, 2003.

CHANG, M., JUANG, R. Use of chitosan-clay composite as immobilization support for improved activity and stability of β -glucosidase. **Biochemical Engineering Journal**, v.35, p. 93-98, 2007.

Candelin-Palmqvist, H.; Sandberg, B.; Mylly, U. Intellectual property rights in innovation management research: A review. **Technovation**, v. 32, p. 502-5012, 2012.

CELIS, R.; ADELINO, M. A.; HERMOSIN, M. C.; CORNEJO, J. Montmorillonite-Chitosan bionanocomposites as adsorbents of the herbicide clopyralid in aqueous solution and soil/water suspensions. **Journal of Hazardous Materials**. v. 209-210, p. 67-76, 2012.

CHU, A. C.; COZZI, G.; GALLI, S. Stage-dependent intellectual property rights. **Journal of Development Economics**, v. 106, 239-249, 2014.

ENNAJIH, H.; BOUHFID, R.; ESSASSI, M.; BOUSMINA, M.; KADIB, A. Chitosan–montmorillonite bio-based aerogel hybrid microspheres. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 152, p. 208-2013, 2012.

HE, M.; ZHU, Y.; YANG, Y.; HAN, B.; ZHANG, Y. Adsorption of cobalto (II) ions from aqueous solutions by palygorskite. **Applied Clay Science**, v. 54, p. 292-296, 2011.

KHUNAWATTANAKUL, W.; PUTTIPIPATKHACHORN, S.; RADES, T.; PONGJANYAKUL, T. Novel chitosan–magnesium aluminum silicate nanocomposite film coatings for modified-release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.407, p. 132-141, 2011.

KONG, Y.; GE, H.; XIONG, J.; ZUO, S.; WEI, Y.; YAO, C.; DENG, L. Palygorskite polypyrrole nanocomposite: A new platform for electrically tunable drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 2, 2014.

LI, W.; ADAMS, A.; WANG, J.; BLUMICH, B.; YANG, Y. Polyethylene/palygorskite nanocomposites: Preparation by in situ polymerization and their characterization. **Polymer**, v. 51, p. 4686-4697, 2010

LIU, Z. S.; BI, Y. H.; ZHAO, Y. L.; HUANG, X.; ZHU, Y. B. Synthesis and photocatalytic property of BiOBr/palygorskite composites. **Materials Research Bulletin**, v. 49, p. 167–171, 2014.

MCCARTER, W. S. W.; KRIEGER, K. H.; HEINEMANN, H. Thermal activation of attapulgus clay effect on physical and adsorptive properties. v. 42, n. 3, p. 529-533, 1950.

PENG, Y.; CHEN, D.; JI, J.; KONG, Y.; WAN, H.; YAO, C. Chitosan-modified palygorskite: Preparation, characterization and reactive dye removal. **Applied Surface Science**, v. 74, p. 81-86, 2013.

POST, J. L.; CRAWFORD, S. Varied forms of palygorskite and sepiolite from different geologic systems. v. 36, n. 4, p. 232-244, 2007.

RODRIGUES, L. A. S.; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; FREITAS, R. M.; NUNES, L. C. C.; SILVA FILHO, E. C.; LEITE, C. M. S. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v.103, p. 642-651, 2013.

SONIA, T. A.; SHARMA, C. P. Chitosan and Its Derivatives for Drug Delivery Perspective. **Advances in Polymer Science**, v. 243, p. 23-54, 2011.

VEER, T.; JELL, F. Contributing to markets for technology? A comparison of patente filing motives of individual inventors, small companies and universities. **Technovation**, v. 32, p. 513-522, 2012.

YANG, H. X.; WANG, W. B.; ZHANG, J. P.; WANG, A. Q. Preparation, Characterization, and Drug-Release Behaviors of a pH-Sensitive Composite Hydrogel Bead Based on Guar Gum, Attapulgite, and Sodium Alginate, v. 62, n. 7, p. 369-376, 2013.

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

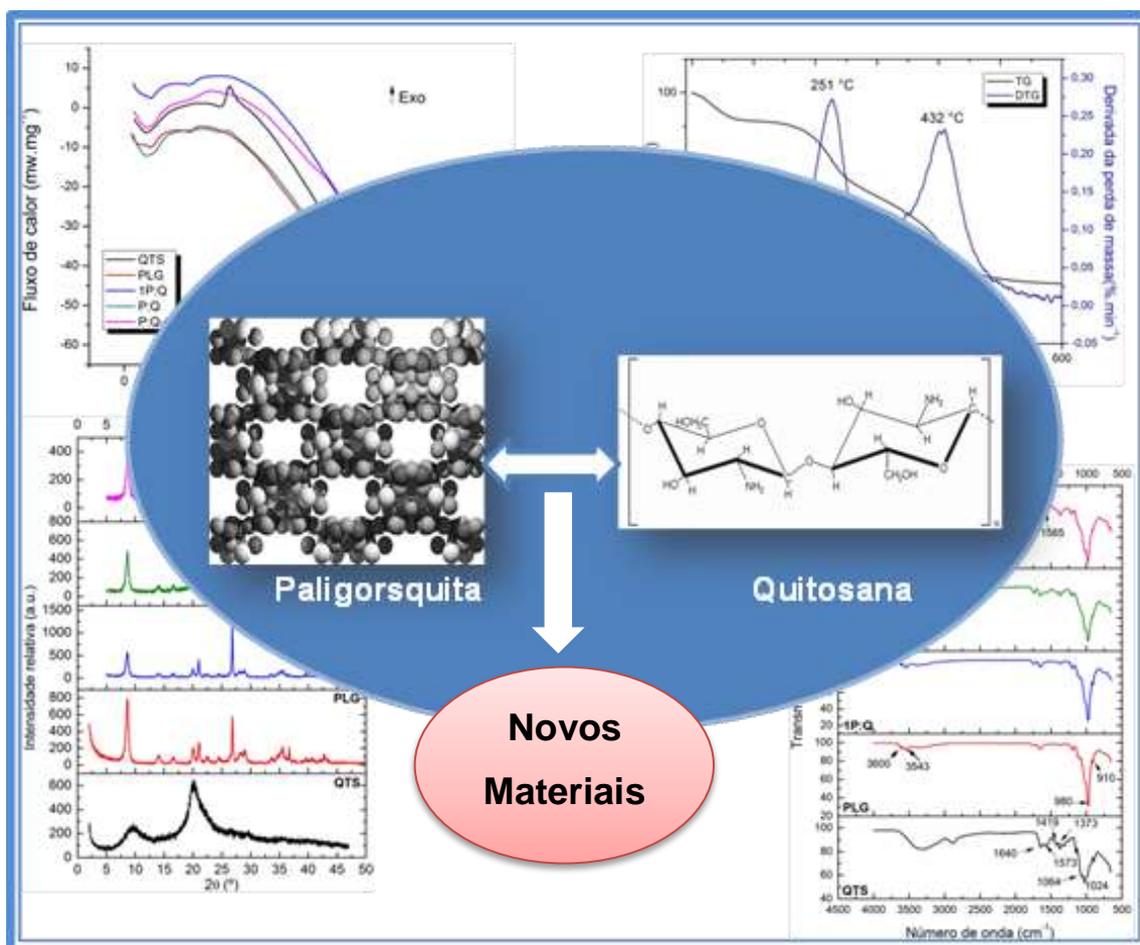
WU, J.; DING, S.; CHEN, J.; ZHOU, S.; DING, H. Preparation and drug release properties of chitosan/organomodified palygorskite microspheres. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 68, p. 107-112, 2014.

WU, Jie. Method for preparing odor masking sustained-release garlicin composite micro-capsules CN102266308, 12 jul. 2011, 5 p.

Capítulo II

Obtenção de compósitos de paligorsquita e quitosana

Resumo gráfico



Obtenção de compósitos de paligorsquita e quitosana

Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho¹; Edson Cavalcanti da Silva Filho²; Livio Cesar Cunha Nunes^{1,2}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

Resumo

Desenvolvimento de compósitos a base de argilominerais e biopolímeros para aplicação farmacêutica demonstra crescente interesse, sobretudo devido a liberação modificada de fármacos. Neste contexto, objetivou-se o tratamento da paligorsquita (PLG), além da obtenção e caracterização de materiais, a partir de PLG e quitosana (QTS), pelas técnicas: análise da área superficial e análise elementar, DRX, FITR, DSC and TG. Os materiais foram obtidos a partir de três diferentes metodologias, originando os materiais PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS. Em relação ao tratamento da argila, percebeu-se o aumento da área dos poros, de 94,51 para 183,77 m².g⁻¹, mostrando que o tratamento foi satisfatório ao fim pretendido. No que diz respeito à DRX, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS evidenciaram elevação da transmitância entre 10 e 30°, referente à área característica da quitosana, em detrimento de PLG:QTS-1, semelhante à PLG. No FTIR, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS apresentaram bandas características à PLG e à QTS, ao contrário de PLG:QTS-1. Em relação à análise térmica, a quantidade de massa residual apresentou a seguinte ordem: PLG>PLG:QTS-1>PLG:QTS-2>PLG-G:QTS, onde os dois últimos apresentaram maior quantidade de quitosana incorporada. Desta forma, conclui-se que as metodologias utilizadas para PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS foram eficazes para a obtenção dos compósitos, os quais são promissores para a utilização como carreador de fármacos.

Palavras-chave: Paligorsquita. Quitosana. Compósitos.

Abstract

Development of composites with clay minerals and biopolymers to pharmaceutical application showed growing interest, mainly due to modified drug release. In this context the objective this search the treatment of palygorskite (PLG), besides to obtain and characterize materials, from PLG and chitosan (CS), by superficial área and elementary analysis, XRD, FITR, DSC and TG. The materials were obtained from three different forms, giving the materials PLG:CS-1, PLG:CS-2 e PLG-G:CS. Regarding the treatment of the clay, realized the increase in pore area, from 94.51 to 183.77 m².g⁻¹, showing that the treatment was satisfactory for the intended purpose. In XRD, PLG:CS-2 and PLG:CS-G showed a increase of the transmittance between 10 and 30°, relative the characteristic area of CS. In FTIR, PLG:CS-2 and PLG:CS-G showed characteristics bands to PLG and CS. In thermal analysis, the amount of residual mass showed the following order: PLG>PLG:CS-1>PLG:CS-2>PLG-G:CS>CS, where the smaller the residual mass greater will be the incorporation of chitosan. So, the methodologies used were effective to obtain the composites PLG:CS-2 and PLG-G:CS, which are promising for use as drug carrier.

Keywords: Palygorskite. Chitosan. Composites.

1. Introdução

Um sistema de liberação de fármacos é geralmente baseado em propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco (RODRIGUES et al., 2013). Dentre os tipos de liberação, há a liberação controlada a qual consiste na liberação modificada dos fármacos que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento de liberação convencional (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Uma estratégia atualmente utilizada para melhorar a liberação controlada dos fármacos 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. (AGUZZI *et al.*, 2007).

Uma alternativa para a preparação de materiais compósitos é a utilização de biopolímeros e argilas que, separadamente, podem não apresentar as propriedades

adequadas para a liberação modificada de fármacos. Estes compósitos, devido a versatilidade e as propriedades diferenciadas apresentam atualmente um grande potencial em aplicações de tecnologia de liberação de fármacos (RODRIGUES et al., 2013).

A partir disso, esta pesquisa visou a obtenção e caracterização de compósitos de paligorsquita/quitosana para a possível vetorização de fármacos.

2. Material e Métodos

2.1 Material

A Quitosana (QTS) foi adquirida da empresa Polymar, na forma de pó e com grau de desacetilação de 87% (laudo do fornecedor) e foi usada como matriz polimérica na preparação dos compósitos.

A argila utilizada foi a Paligorsquita (PLG), conhecida comercialmente como atapulgita, foi adquirida da empresa Mineração Coimbra Ltda, a qual efetuou a extração de uma jazida localizada no município de Guadalupe-PI (BRASIL).

Todos os solventes utilizados foram de grau analítico.

2.2 Metodologia

2.2.1 Desodorização da quitosana

Hipoclorito de sódio a 3,6 % (v/v) foi adicionada à suspensão de quitosana, em água destilada, agitando por 1 h a 30 °C. Realizou-se a centrifugação, a 3000 rpm por 5 minutos, e a lavagem, com água destilada até a neutralização da suspensão, submetendo-a a secagem em estufa a 80 °C por 4 h.

2.2.2 Tratamento da paligorsquita

Inicialmente 200 g de PLG natural foram lavadas com água purificada e, em seguida, secas por dois dias a 30 °C. A PLG seca foi tratada com 400 mL de uma solução tampão de acetato de sódio pH 5,0 ± 0,5 e agitada. A suspensão foi mantida sob aquecimento e agitação até uma estabilização da temperatura a 50 °C. Em

seguida, adicionou-se 120 mL de peróxido de hidrogênio, mantendo esse sistema em reação durante 12 h. Passado esse tempo, a suspensão foi centrifugada e lavada pelo menos três vezes com água purificada.

2.2.3 Obtenção dos materiais

Material PLG:QTS-1

O material foi obtido de acordo com Dader et al. (2003). Solubilizou-se a QTS e ácido acético a 1%, deixando a solução sob agitação por 4 h. Ajustou-se o pH da solução para $5,0 \pm 0,5$ com solução de NaOH $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$.

Suspensão de PLG a 1 % foi preparada com água destilada, permanecendo, sob agitação por 4 h. Em seguida, a solução de quitosana foi adicionada lentamente à suspensão de PLG a $50 \text{ }^\circ\text{C}$. A suspensão formada foi agitada por 48 h a $50 \text{ }^\circ\text{C}$, centrifugando, em seguida, durante 5 min a 4000 rpm, realizando-se três lavagens com água destilada a fim de retirar o acetato residual. O material foi seco a $50 \text{ }^\circ\text{C}$ por 24 h. Realizou-se a pulverização e tamização do mesmo em malha de 200 mesh (0,074 mm).

Material PLG:QTS-2

Foi adicionado, lentamente, solução de quitosana a 1% em uma suspensão de PLG a 1 % sob agitação vigorosa por 24 h. Em seguida, o pH foi elevado a $11,0 \pm 0,5$ a fim de obter a ressuspensão da quitosana, forçando uma interação com a PLG. Segundo Celis et al. (2012), pelo fato de o pKa dos grupos primários na estrutura da quitosana ser 6,5, um aumento do pH conduz à diminuição do grau de protonação do biopolímero, o qual aumenta a quantidade adsorvida deste na argila. O material obtido foi centrifugado durante 5 min a 4000 rpm, lavado e secado a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ por 24 h. Pulverizou-se e tamizou-se em malha de 200 mesh.

Material PLG-G:QTS

O material foi obtido de acordo com PENG et al. (2013) com algumas adaptações, sendo 2,0 g PLG embebida com glutaraldeído (25% p/v) para 50,0 mL

de água destilada por 4 h. Preparou-se, também, solução de quitosana a 2% com ácido acético a 1% a temperatura ambiente, deixando sob agitação por 4 h.

Adicionou-se, a solução de quitosana, lentamente à suspensão de PLG/glutaraldeído, agitando-se a mistura por 3 h a 30 °C. Em seguida, o pH da mesma foi elevada a 11,0, submetendo-a, assim, à centrifugação durante 5 min a 4000 rpm, à lavagem, à secagem, à pulverização e tamização em malha de 200 mesh.

2.2.4 Caracterização dos materiais

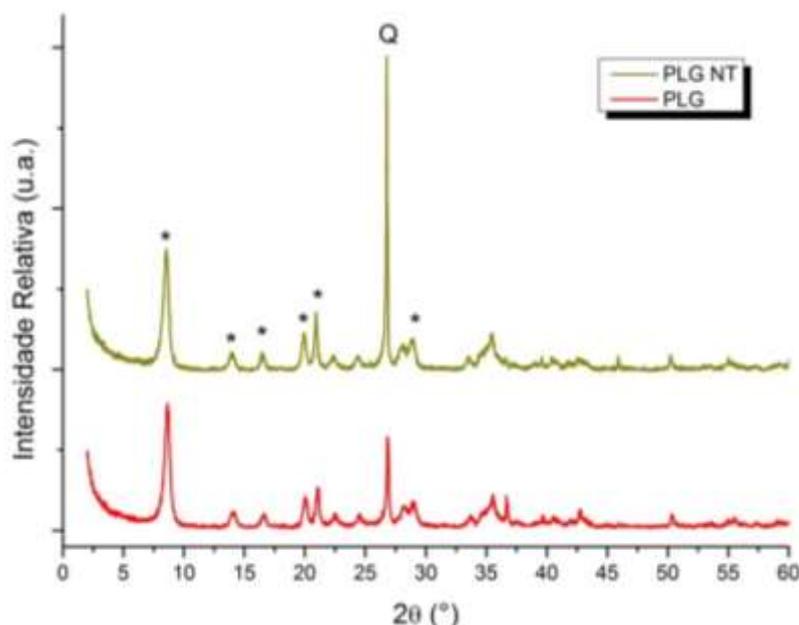
Os materiais foram caracterizados por meio de técnicas de análise térmica como a termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia na região de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV) análise da área superficial e análise elementar CHN (carbono, hidrogênio e nitrogênio). A caracterização térmica foi realizada em uma Termobalança Shimadzu[®], modelo DTG-60H, sob atmosfera de Nitrogênio com fluxo 50mL.min⁻¹, cadinhos de alumínio, razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹ a temperatura inicial e final foi de 25°C a 1000°C, respectivamente. O procedimento foi realizado com amostra de 5,0 mg. Determinou-se a superfície específica das frações argila por meio do equipamento Quantachrome Instruments, versão 10.01. O FTIR foi obtido no equipamento Spectrum 400 da PerkinElmer[®] com dispositivo de refletância total atenuada (ATR) (Miracle ATR, Pike Technologies Spectroscopic Creativity) com cristal de selênio. Para a obtenção dos difratogramas utilizou-se o difratômetro de raios X Shimadzu[®] - modelo XRD 6000 equipado com uma fonte de radiação Cu (40 kV, 30 mA) e os dados de difração foram obtidos de 5 a 50° (2θ). A área superficial foi determinada por aparato de adsorção física de nitrogênio Quantachrome NOVA 4200, utilizando o método de isotermas Brunauer, Emmett e Teller (BET) para o processamento do dados. A análise elementar CHN foi obtida utilizando o equipamento Perkin-Elmer CHN 2400. Posteriormente os dados foram inseridos no OrginPro 8, para obtenção dos espectros das análises.

3. Resultados e Discussão

3.1 Tratamento da PLG

A Figura 1 apresenta os resultados dos difratogramas obtidos para a PLG antes e depois do tratamento.

Figura 1 – Análise de DRX da PLG tratada (PLG) e da não tratada (PLG NT).



Legenda: picos da paligorsquita (*); picos de quartzo (Q).

Observam-se, na Figura 1, os picos característicos de difração da PLG em 8,6°, 13,9°, 16,3°, 19,8°, 20,9° e em 26,8°, indicando esta argila como mineral predominante. Já o pico em 26,8°, se refere ao quartzo presente no material utilizado. De acordo com Middea et al. (2013), as argilas são aluminossilicatos hidratados compostas de misturas de outros minerais como quartzo, carbonato e óxidos metálicos. Dessa forma nota-se que houve a remoção de impurezas da argila, sem modificação dos picos característicos, observado na diminuição da intensidade relativa do pico de quartzo.

A Tabela 1 apresenta a área superficial dos poros da PLG antes e depois do tratamento com H₂O₂.

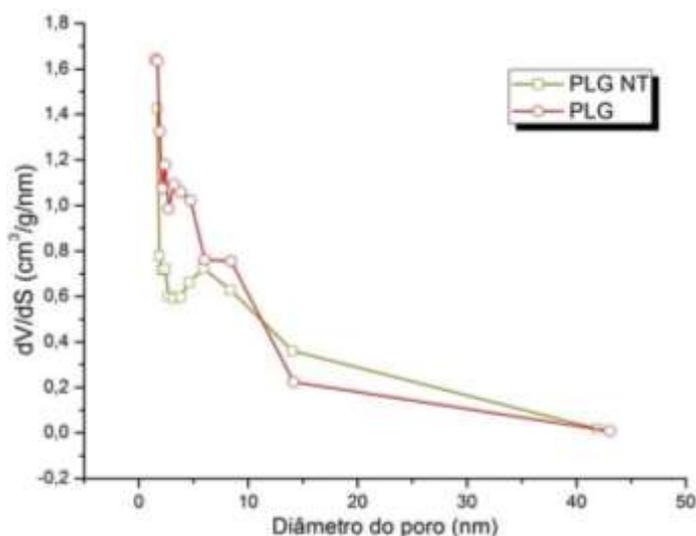
Tabela 1 – Área superficial da PLG antes e após o tratamento com H₂O₂.

Argila	Área superficial (m ² .g ⁻¹)
PLG NT	94,51
PLG	183,77

Ao analisar a Tabela 1, observa-se que o tratamento com H₂O₂ aumentou consideravelmente a área superficial da PLG, comprovando a efetividade do tratamento da argila com o peróxido de hidrogênio. A área de superfície e tamanho dos poros de adsorventes estão entre parâmetros importantes que descrevem a qualidade de adsorventes como eles afetam diretamente as suas capacidades de retenção do analito (AUTA, HAMEED, 2012). O uso do peróxido de hidrogênio está relacionado à separação de camadas de silicato, ou fibras, devido ao oxigênio molecular e aos gases gerados pela decomposição de H₂O₂ (LEI et al., 2006; NGUYEN, et al., 2013).

A Figura 2 apresenta a distribuição do volume dos poros em relação ao volume superficial dos poros da PLG antes e depois do tratamento.

Figura 2 – Distribuição do tamanho dos poros em relação à derivada do volume sobre a derivada da superfície dos poros da PLG tratada (PLG) e da não tratada (PLG NT).

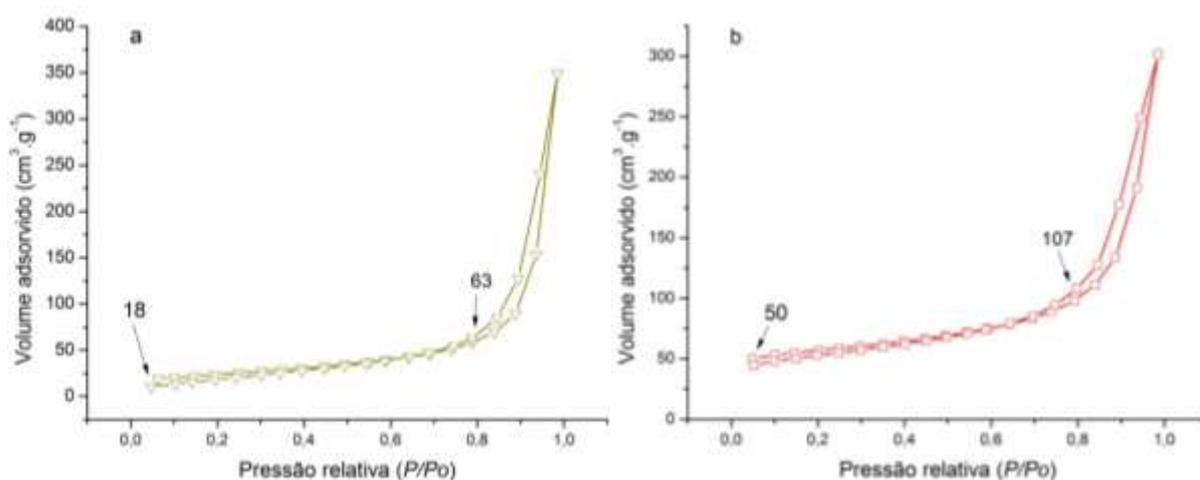


De acordo com a classificação adotada União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), os poros são divididos em três categorias baseadas no diâmetro (d) dos mesmos: microporos, $d < 2$ nm, em que os poros são preenchidos

com substâncias durante a adsorção; mesoporos (poros de transição), $2 \text{ nm} < d < 50 \text{ nm}$, onde há a adsorção de substâncias mono e polimoleculares sobre a superfície do material); e macroporos, $d > 50 \text{ nm}$, onde a substância adsorvida na superfície do material é transportada a poros de diâmetro menor) (JUSZCZAK, FORTUNA, WODNICKA, 2002; LIN, ZHAN, 2012). Observa-se, na Figura 2, que a maior parte dos poros possuem d entre 2 e 10 nm, sendo assim categorizados como mesoporos. Além disso, observa-se que apesar dos dois materiais possuírem a mesma classificação, PLG possui maior volume que PLG NT.

A Figura 3 apresenta a isoterma de adsorção (condensação do gás N_2 nos poros) e dessorção (evaporação do líquido N_2 contido nos poros) de N_2 nos poros da PLG, antes e depois do tratamento. A captação destes poros e as características de adsorção são evidenciadas a partir da parte inicial da isoterma. Baixo P/P_0 no processo de adsorção se refere a área da superfície específica, enquanto alto P/P_0 corresponde ao preenchimento dos poros via condensação e pode ser utilizada para determinação do volume do mesoporo (AUTA, HAMMED, 2012; LADAVOS et al., 2012).

Figura 3 – Isotherma de adsorção e dessorção de N_2 em relação à pressão relativa da PLG NT(a) e PLG(b).



Ao observar a pressão relativa inicial da PLG NT e PLG tratada, Fig. 3a e 3b, nota-se o aumento do volume de N_2 adsorvido em PLG (de 18 para $50 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), refletindo o aumento da área superficial, como demonstrado pela Tab. 1. Em relação a P/P_0 mais elevada, como em 0,8, observa-se que o volume de N_2 adsorvido em

PLG foi de $107 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, em detrimento de PLG NT que foi apenas $67 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, evidenciando o aumento da capacidade adsorptiva da argila após o tratamento.

3.2 Análise elementar e análise da área superficial

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes na QTS e nos materiais estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 – Análise elementar da quitosana e dos materiais obtidos.

Materiais	% C	% H	% N	C (mmol.g⁻¹)	H (mmol.g⁻¹)	N (mmol.g⁻¹)
QTS	38,98	7,00	6,73	32,48	70,00	4,80
PLG:QTS-1	3,25	1,96	0,33	2,71	19,60	0,24
PLG:QTS-2	17,99	3,96	2,98	14,99	39,60	2,13
PLG-G:QTS	36,87	5,71	1,76	30,73	57,10	1,26

Legenda: C (carbono); H (hidrogênio); N (nitrogênio).

Evidencia-se, na Tabela 2, a formação do compósito paligorsquita-quitosana, havendo uma maior quantidade de quitosana no material PLG:QTS-2, com 2,13 mmol de nitrogênio por grama do material. Para o material PLG-G:QTS também houve uma boa quantidade de quitosana incorporada no compósito, que pode ser evidenciado, principalmente pela quantidade de nitrogênio, 1,26 mmol/g, pois como o glutaraldeído não possui este elemento em sua estrutura, todo o percentual refere-se a quitosana. Já o percentual de carbono foi bem elevado devido a quantidade de G e QTS, pois ambos possuem carbono na sua estrutura química. Já para o material PLG:QTS-1, a quantidade de quitosana incorporada foi bem inferior, como pode ser observado nos percentuais de carbono e nitrogênio, havendo sido incorporado no compósito 0,24 mmol de quitosana por grama de material formado.

A Tabela 3 apresenta a área superficial de cada um dos materiais.

Tabela 3. Área superficial dos materiais.

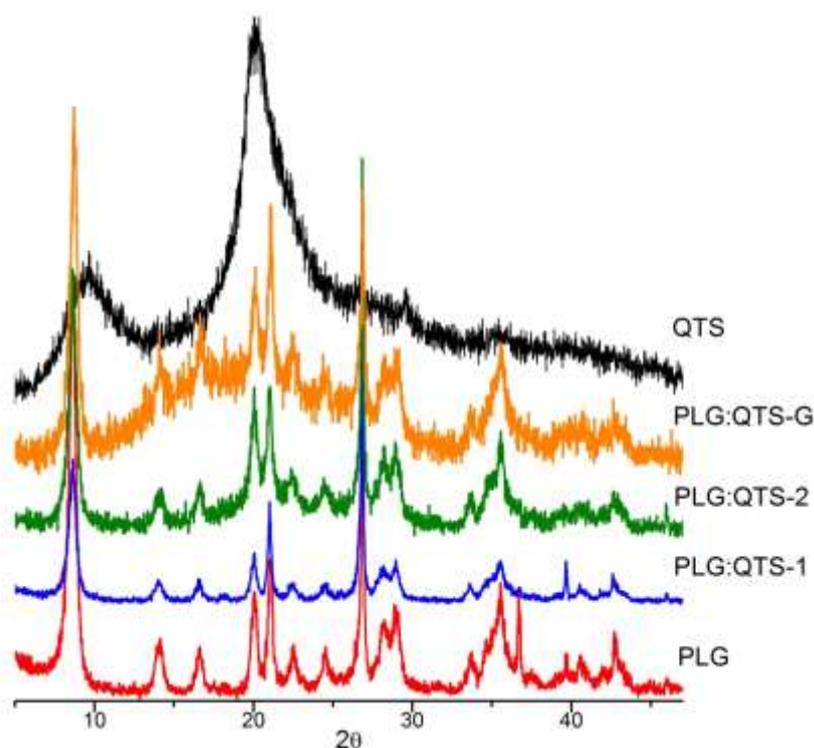
Argila	Área superficial (m ² .g ⁻¹)
PLG	183,77
PLG:QTS-1	45,75
PLG:QTS-2	12,84
PLG-G:QTS	12,84

Observa-se, na Tab. 3, a ocorrência da diminuição da área superficial específica dos compósitos PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS que pode ser atribuída à incorporação das partículas de quitosana no interior da estrutura mesoporosa da PLG (COLLARD, COMÈS, APRILE, 2015), resultado, este, evidenciado pela análise elemental.

3.3 Difração de Raio X dos Materiais

Os dados do DRX estão representados na Figura 4. Nela, ao comparar os materiais obtidos com a PLG natural, observa-se a presença dos picos característicos da paligorsquita.

Figura 4 – DRX dos compósitos em relação a PLG e QTS.



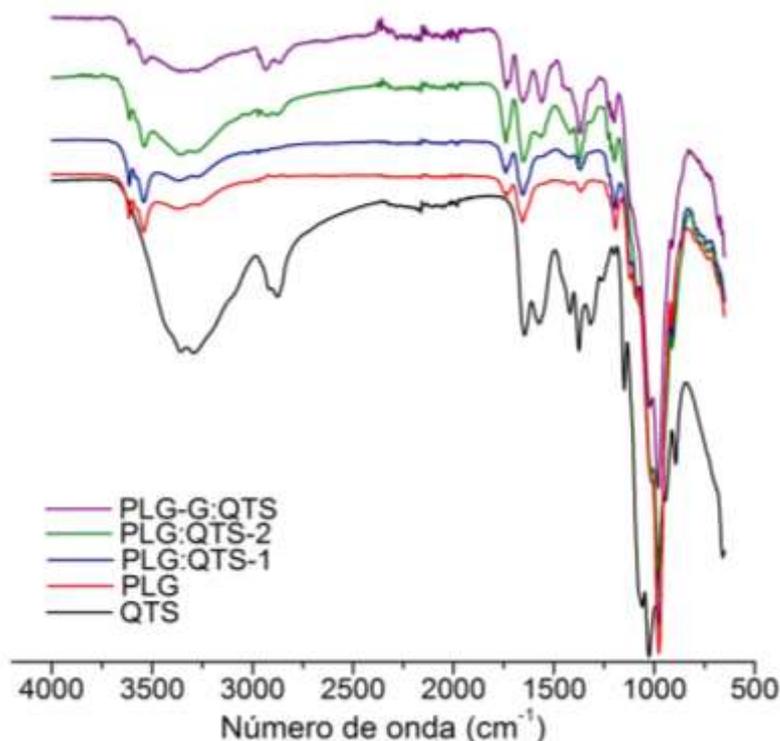
Observa-se, na Fig. 4, que os materiais não apresentam picos de QTS bem definidos, ao contrário dos picos relacionados à PLG. Nota-se que em PLG:QTS-2 e, mais proeminente, em PLG-G:QTS, na região entre 10° e 30° , há a perda da cristalinidade com perfil semelhante à QTS, sugerindo-se, assim, a ocorrência da interação entre os materiais PLG e QTS.

Assim, os resultados corroboram com os dados da análise elementar CHN mostrados anteriormente.

3.4 Espectrofotometria de Infravermelho por Transformada de Fourier

As análises de FTIR foram realizadas para confirmar as bandas características da PLG, observando as possíveis alterações nos materiais obtidos. Os dados referentes ao FTIR estão representados na Figura 5.

Figura 5 – Análise de FTIR dos compósitos em relação à PLG e QTS.



As posições que apresentaram bandas mais proeminentes relacionadas à PLG foram: 3614 cm^{-1} (estiramento de $\text{Al}_2\text{-OH}$ e Al/Fe-OH); 3582 cm^{-1} (estiramento das moléculas de água adsorvidas formando $\text{Al-Fe}^{3+}\text{-OH}$); 3543 cm^{-1} (estiramento forte relacionado à água coordenada formando Al/Mg-OH , Fe/Mg-OH e $\text{Fe}_2\text{-OH}$); e a

vibração entre 1193 a 977 cm^{-1} , associados à Si-O-Si, a qual é mais forte devido à formação de O-SiO₃ (SERNA, VANSKOYOC, AHLRICH, 1977; AUGSBURGER et al., 1998; SUAREZ, GARCIA-ROMERO, 2006)

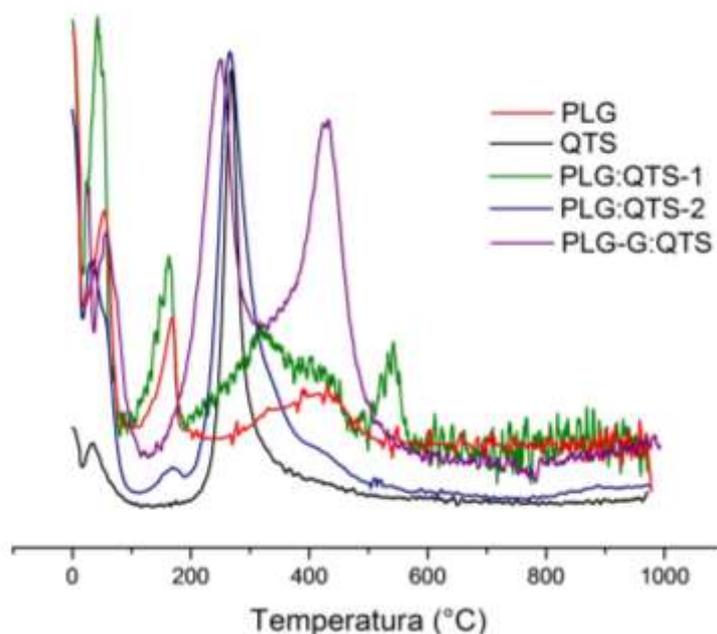
Em relação à QTS, as bandas de maior absorção foram: 3358 cm^{-1} (forte estiramento relacionado à vibração de O-H e N-H); 2917 e 2875 cm^{-1} (estiramento de C-H); 1646 e 1579 cm^{-1} (deformação de N-H); 1419 e 1319 cm^{-1} (estiramento de C-O), 1378 cm^{-1} (estiramento de C-N); e 1060 e 1027 cm^{-1} (vibração do esqueleto C-O) (LIN, YANHUI, 2012).

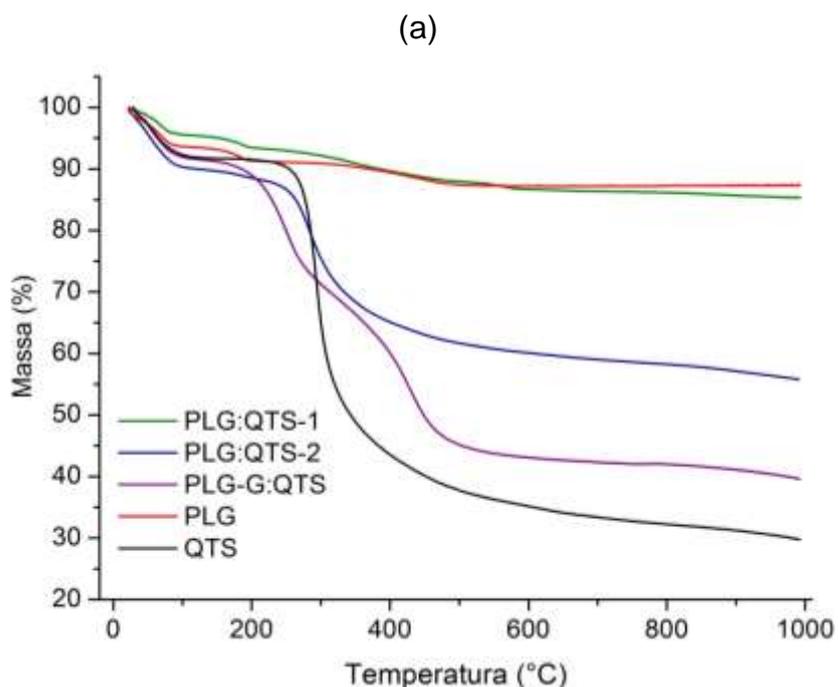
De acordo a Fig. 5, observa-se que PLG:QTS-1 foi similar à PLG, não havendo, neste caso, interações entre PLG e QTS. Já em PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS, houve a formação de compósitos pois mostrou características inerentes aos dois materiais. Eles exibiram bandas em 3613 e 3539 cm^{-1} (estiramento de O-H) e 1198, 1015, 977 e 911 cm^{-1} (bandas características do silicato) similar à PLG. Além disso, mostraram bandas em 2928 e 2876 cm^{-1} (estiramento de C-H), 1649 e 1563 cm^{-1} (deformação de N-H), 1419 e 1319 cm^{-1} (estiramento de C-O) e 1375 cm^{-1} (estiramento de C-N) tal como a QTS.

3.5 Análise Térmica (DSC e TG)

As curvas de TG e DTG das amostras são apresentadas na Figura 6.

Figura 6 – DTG (a) e TG (b) da QTS, PLG, PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS.





(b)

Ao analisar a QTS (Figura 6a e Tabela 3), nota-se a presença de dois eventos evidentes, um em 59 °C, referente à perda de água adsorvida (8,9 %), e outro em 293 °C (58,8 %), que está relacionado à decomposição do polímero devido às altas temperaturas (DENG et al., 2012).

Tabela 4 – Dados adquiridos por análises de DTG e TG dos compósitos obtidos.

Material	Temperatura dos eventos (°C)	Perda de massa (%)	Massa residual (%)
PLG	70	6,1	87,3
	186	2,5	
	447	4,1	
QTS	59	8,9	32,3
	293	58,8	
PLG:QTS-1	66	4,2	86,2
	187	2,2	
	341	5,3	
	565	2,1	
PLG:QTS-2	53	8,8	59,3
	187	2,4	
	284	29,5	
PLG-G:QTS	56	8,6	42,0
	251	17,7	
	432	31,7	

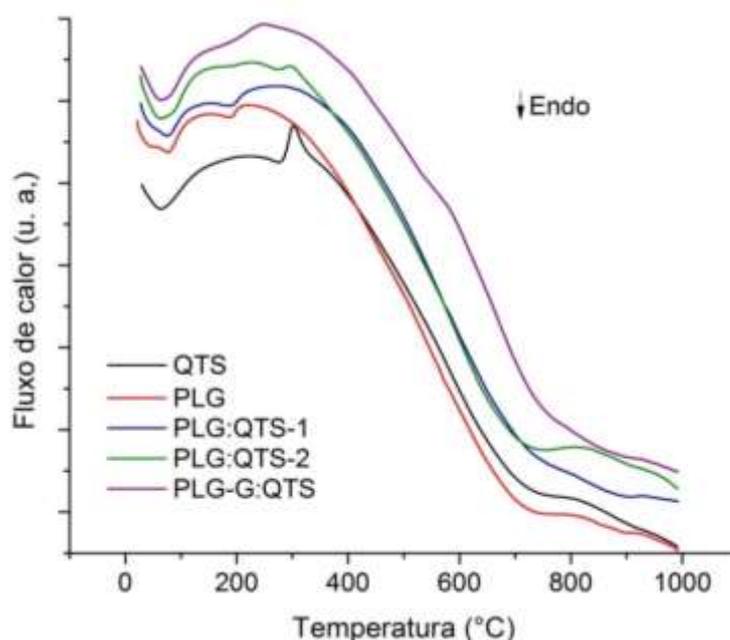
Observa-se (Figura 6 e Tabela 4) que PLG:QTS-1 se assemelha a PLG. Em relação à PLG:QTS e PLG-G:QTS nota-se que no primeiro evento, 53 °C e 56 °C respectivamente, há maior perda de massa maior que 8%, semelhante a QTS (8,9%).

Em relação ao PLG-G:QTS nota-se um aumento da temperatura no segundo evento endotérmico em relação a PLG, de 186°C para 251°C, fazendo-se necessário, desta forma, uma maior temperatura para que haja a perda da água coordenada e zeolítica (Figura 6 e Tabela 4). Dessa forma, sugere-se que a quitosana tenha protegido inicialmente a PLG de possíveis perdas de água, tornando o compósito mais estável, que os demais, em elevadas temperaturas.

Como a partir de 600 °C toda a matéria orgânica foi carbonizada (Figura 6b), restou apenas a massa residual, a qual está relacionada à quantidade de argila presente nos materiais. Desta forma, observou-se que PLG:QTS-1 foi constituído, quase em sua totalidade, por PLG, havendo, apenas, 1,1 % de QTS incorporada ao material. Em relação a PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS, os mesmos apresentaram massa residual inferior com, conseqüente, maior incorporação de QTS, a qual estava acima de 40 % em ambos os materiais.

Para complementar os dados de TG, foram realizadas análises de DSC das amostras, cujas curvas estão apresentadas na Figura 7.

Figura 7 – DSC de QTS, PLG, PLG:QTS-1, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS.



Na Figura 7, nota-se que a QTS apresentou pico endotérmico inicial abaixo de 100 °C relacionado à desidratação do material, seguida de pico exotérmico entre 240 °C e 300 °C, correspondente à decomposição do biopolímero (AGUZZI et al., 2010).

Em relação à PLG, percebe-se a presença de dois picos exotérmicos em 70 °C, referente à perda de água superficial e parcial de água zeolítica obtendo uma perda massa de 6,1 %, um a cerca de 186 °C, devido à perda de água zeolítica residual, com perda de 2,5 %, e um terceiro evento em 477 °C, o qual se refere à perda de água estrutural (coordenada) e à desidroxilação associada às folhas octaédricas, perda de 4,1 %, Figura 7 e Tabela 3 (DENG et al.; YAN et al., 2012).

Observa-se que PLG:QTS-1 foi semelhante à PLG natural, tanto em relação aos picos exotérmicos como na perda de massa, Tabela 3, justificando a improvável formação de compósito neste material. Já em PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS houve uma diminuição do segundo pico endotérmico em relação à PLG natural, mostrando uma possível interação entre os materiais. Além disso, há a presença de picos endotérmicos entre 200 e 300 °C nestes materiais que se deve à presença da QTS, já que estes picos correspondem à decomposição do polímero em questão, Figura 7.

Conclusão

Com base no exposto, conclui-se que o tratamento da PLG com H₂O₂ foi eficaz, aumentando consideravelmente a área superficial da argila, sem provocar alterações em sua estrutura fibrosa. Além disso, observou-se que as metodologias utilizadas para a obtenção de PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS foram eficazes para a formação de compósitos, em detrimento de PLG:QTS-1. Isto pôde ser comprovado pelas técnicas analíticas utilizadas nestes materiais, onde foram notadas características inerentes tanto à QTS como à PLG. Visto isso, estes compósitos, com propriedades diferenciadas, podem ser promissores para o carreamento da mesalazina.

Referências

- ABDOLLAHI, M.; REZAI, M; GHOLAMALI, F. A novel active bionanocomposite film incorporating rosemary essential oil and nanoclay into chitosan. **Journal of Food Engineering**, v. 111, p. 343-350, 2012.
- AGUZZI, C.; CERESO, P.; VISERAS, C.; CARAMELLA, C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**. v. 36, p. 22-36, 2007.
- AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SANCHEZ, 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, p. 106-111, 2010.
- AUGSBURGER, M. S.; STRASSER, E.; PERINO, E.; MERCADER, R.C.; PEDREGOSA J. C. FTIR and Mössbauer investigation of a substituted palygorskite: Silicate with a channel structure. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 59, p. 175-180, 1998.
- AUTA, M.; HAMEED, B. H. Modified mesoporous clay adsorbent for adsorption isotherm and kinetics of methylene blue. **Chemical Engineering Journal**, v. 198-199, p. 219-227, 2012.
- CELIS, R.; ADELINO, M. A.; HERMOSIN, M. C.; CORNEJO, J. Montmorillonite-Chitosan bionanocomposites as adsorbents of the herbicide clopyralid in aqueous solution and soil/water suspensions. **Journal of Hazardous Materials**. v. 209-210, p. 67-76, 2012.
- COLLARD, X.; COMÈS, A.; APRILE, C. Mesoporous metal oxide/silica composites with photocatalytic activity and magnetic response. **Catalysis Today**. v. 241, p. 33-39, 2015.
- DADER, M.; COLILLA, M.; RUIZ-HITZKY, E. Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite. **Chemical Material**, v. 15, p. 3774-3780, 2003.
- DENG, Y.; WANG, L.; HU, X.; LIU, B.; WEI, Z.; YANG, S.; SUN, C. Highly efficient removal of tannic acid from aqueous solution by chitosan-coated attapulgite. **Chemical Engineering Journal**. v. 181-182, p. 300-306, 2012.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5 ed. Brasília (DF), 2010.
- GIUSTETTO, R.; WAHYUDI, O. Sorption of red dyes on palygorskite: Synthesis and stability of red/purple Mayan nanocomposites. **Microporous and Mesoporous Materials**. v. 142, p. 221-235, 2011.
- HU, H.; XIN, J. H.; HU, H., CHAN, A.; HE, L. Glutaraldehyde–chitosan and poly (vinyl alcohol) blends, and fluorescence of their nano-silica composite films. **Carbohydrate Polymers**, v. 91, n. 1, p. 305-313, 2013.

JUSZCZAK, L.; FORTUNA, T.; WODNICKA, K. Characteristics of cereal starch granules surface using nitrogen adsorption. **Journal of Food Engineering**, v. 54, n. 2, p. 103-110, 2002.

LEI, Z.; ZHANG, Q.; WANG, R.; MA, G.; JIA, C. Clean and selective Baeyer–Villiger oxidation of ketones with hydrogen peroxide catalyzed by Sn-palygorskite. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, p. 5767-5773, 2006.

LIN, J.; ZHAN, Y. Adsorption of humic acid from aqueous solution onto unmodified and surfactant-modified chitosan/zeolite composites. **Chemical Engineering Journal**, v. 200-202, p. 202-2013, 2012.

MIDDEA, A; FERNANDES, T. L. A. P.; NEUMANN, R.; GOMES, O. F. M.; SPINELLI, L. S. Evaluation of Fe(III) adsorption onto palygorskite surfaces. **Applied Surface Science**, v. 282, p. 253-258, 2013.

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

PENG, Y.; CHEN, D.; JI, J.; KONG, Y.; WAN, H.; YAO, C. Chitosan-modified palygorskite: Preparation, characterization and reactive dye removal **Applied Surface Science**, v. 74, p. 81-86, 2013.

REZENDE, V. M. **Certificação de beta-N-metil-amino-alanina: um modelo para produção de materiais de referência de substâncias orgânicas obtidas in-house**. 2011. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.

RODRIGUES, L. A. S; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; FREITAS, R. M.; NUNES, L. C. C.; SILVA FILHO, E. C.; LEITE, C. M. S. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v.103, p. 642-651, 2013.

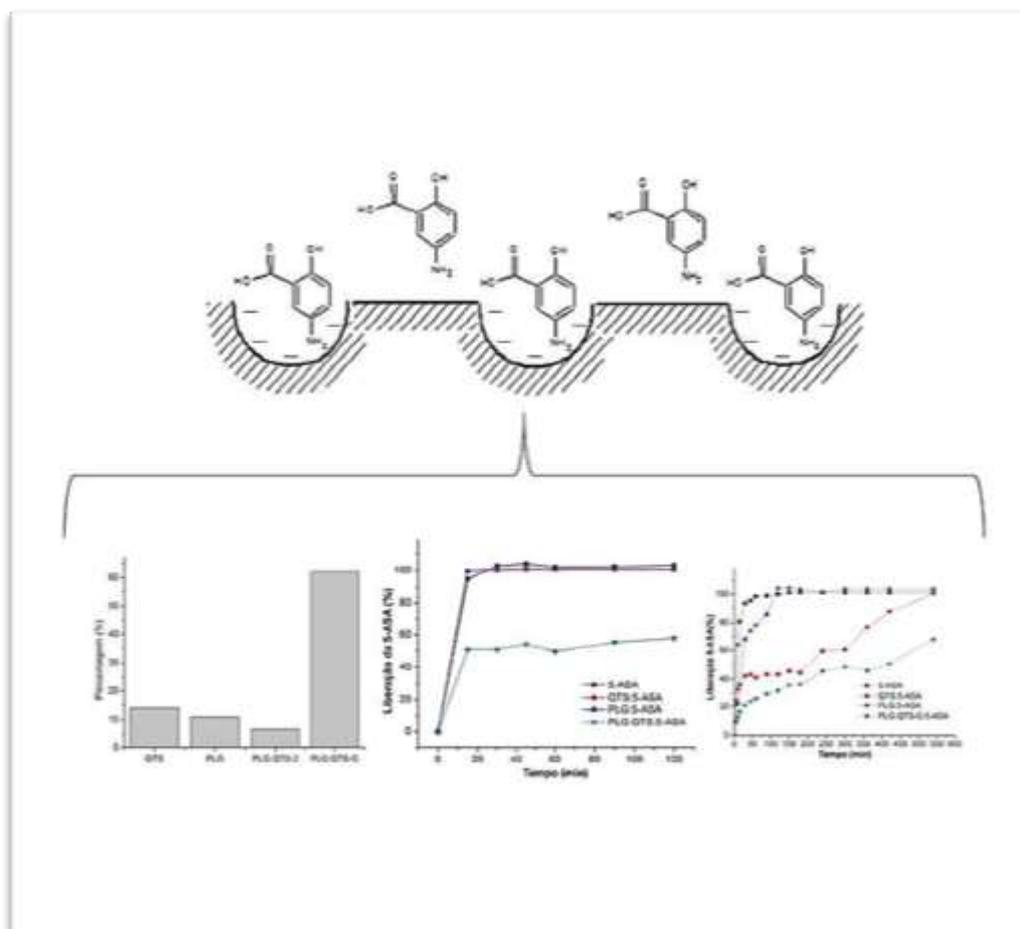
SERNA, C.; VANSCOYOC, G. E.; AHLRICHS, J. L. Hydroxyl groups and water in palygorskite. **American Mineralogist**, v.62, p. 784-792, 1977.

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

YAN, W.; LIU, D.; TAN, D.; YUAN, P.; CHEN, M. FTIR spectroscopy study of the structure changes of palygorskite under heating. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 97, p. 1052-1057, 2012.

Capítulo III

Desenvolvimento de compósitos de paligorsquita e quitosana para o delineamento de formas de vetorização do fármaco mesalazina



Desenvolvimento de compósitos de paligorsquita e quitosana para o delineamento de formas de vetorização do fármaco mesalazina

Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho¹; Edson Cavalcanti da Silva Filho²; Livio Cesar Cunha Nunes^{1,2}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

Resumo

Compósito de biopolímeros e argilominerais tem atraído atenção para a utilização deste como carreador de fármacos. Esta pesquisa objetivou a adsorção do fármaco mesalazina nos materiais, paligorsquita (PLG), quitosana (QTS), PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS, além de obter o perfil de dissolução dos mesmos em fluidos corporais simulados: gástrico (HCl 0,1M) e intestinal (tampão fostato pH 6,8). Os compósitos, obtidos a partir de diferentes metodologias, foram submetidos à adsorção do fármaco mesalazina. O compósito de melhor adsorção foi selecionado para análise do perfil de dissolução, em comparação aos materiais isolados, realizando-se a cinética de liberação. Com base nos resultados, observou-se que o compósito PLG-G:QTS adsorveu um maior fármaco dos que QTS, PLG e PLG:QTS-2, com valores 62,04, 13,96, 10,98 e 6,5 %, respectivamente. Ao analisar os perfis de liberação, observa-se que nos dois meios o PLG-G:QTS:5-ASA apresentou liberação mais lenta, em relação ao demais, se adequando ao modelo cinético de Korsmeyer-Peppas com coeficiente de determinação 0,971. Assim, conclui-se que o compósito PLG-G:QTS é promissor para o carregamento de fármacos para obtenção de um sistema de liberação modificada, como evidenciado com a mesalazina.

Palavras-chave: Dissolução. Cinética de liberação. Mesalazina. Ácido 5-aminossalicílico. Compósitos.

Abstract

Biopolymers and clays have attracted attention to use as drugs carrier. This research aimed the adsorption of mesalazine drug in/on materials, palygorskite (PLG), chitosan (CS), PLG:CS-2 and PLG-G:CS, besides obtain the release profiles in simulated fluids: gastric (HCl 0,1M) and enteric (phosphate buffer pH 6,8). The composites were obtained from different methodologies and they were submitted to adsorption of mesalazine. The composite of better adsorption was selected to dissolution analyse, where was compared with PLG and CS. After this, was made the study about release kinetic. Based in outcomes, was observed that PLG-G:CS composite adsorved more amount of drug than CS, PLG and PLG:CS-2, 62.04, 13.96, 10.98, 6.5 %, respectively. About the release profiles, was observed that in both media PLG-G:CS: 5-ASA showed slower release in relation to others, fitting the kinetic model Korsmeyer-Peppas with R^2 of 0.971. Thus, it is suggested that the composite PLG-G:CS is promising as carried of drugs to obtainment of system of modified release, as evidenced by mesalazine.

Keywords: Dissolution. Release kinetic. Mesalazine. 5-aminosalicylic acid. Composites.

1. Introdução

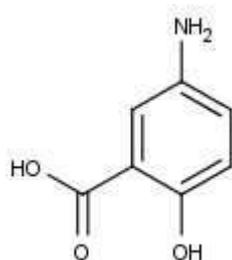
Sistemas de liberação modificada de fármacos são amplamente estudados para melhorar a eficiência da fármaco e a aceitabilidade do paciente, bem como reduzir sua toxicidade. Estes sistemas são particularmente utilizados para o tratamento de doenças crônicas, pois promovem perfis de tempo de concentração efetivos no plasma, tornando constante a concentração da droga no plasma dentro da faixa terapêutica por um período prolongado de tempo (GALLO et al., 2013). Um possível sistema é o desenvolvimento de compósitos de argilas, como a palygorskita, montmorilonita, halloysite, e polímeros, como a quitosana, amido e ciclodextrina (LI, ZHANG, WANG, 2007; AGUZZI et al., 2010; VISERAS, et al., 2010; PAN et al., 2011; AGUZZI et al., 2013).

A palygorskita (PLG) é um tipo de argilomineral de morfologia fibrosa, com boas propriedades adsorventes devido à elevada área superficial e à capacidade de

troca catiônica, o que pode gerar interações com a quitosana (QTS), o qual é um biopolímero catiônico. Desta forma, a interação entre os dois materiais pode gerar características de ambos os materiais. A QTS tem a capacidade de formar interações de hidrogênio com grupos silanol (Si-OH) na superfície do silicato e também interações eletrostáticas devido à presença de grupos amino (-NH₂) e hidroxil (-OH) do polímero (LI, ZHANG, WANG, 2007; DENG et al., 2012; SALCEDO et al., 2012; RUIZ-HITZKY et al., 2013).

Além disso, este tipo de compósito pode ser utilizado para a liberação de medicamentos cólon-específicos, como a ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), visto que a QTS é biodegradada por enzimas específicas do cólon e a PLG funcionaria no controle desta degradação a partir da reticulação dos dois materiais, formando compósitos, o que resultaria na liberação modificada do fármaco adsorvido (AGUZZI et al, 2010).

Figura 1 – Estrutura química da 5-ASA.



Ácido 5- amino-2-hidroxilbenzóico

5-ASA, Fig. 1, também conhecido como mesalazina, é utilizado no tratamento padrão de primeira linha para a colite ulcerativa classificada de grau leve a moderada sendo que pacientes com doença de Crohn podem se beneficiar quando a terapia é utilizada em longo prazo (COHEN, 2006; DURICOVA et al., 2010).

Esta pesquisa visou analisar a capacidade adsortiva dos materiais PLG, QTS e seus compósitos utilizando-se 5-ASA, como fármaco modelo, além de analisar o perfil de liberação do mesmo em fluidos simulados (gástrico e intestinal) a partir da QTS, da PLG e do compósito de maior adsorção.

2. Material e Métodos

2.1 Material

A Quitosana (QTS) foi adquirida da empresa Polymar, na forma de pó, com grau de desacetilação de 87% (laudo do fornecedor) e foi usada como matriz polimérica na preparação dos compósitos.

A argila Paligorsquita (PLG) foi adquirida da empresa Mineração Coimbra Ltda, a qual efetuou a extração de uma jazida localizada no município de Guadalupe-PI (BRASIL).

Todos os solventes utilizados foram de grau analítico.

2.2 Métodos

2.2.1 Desodorização da quitosana

Hipoclorito de sódio a 3,6 % (v/v) foi adicionada à suspensão de quitosana, em água destilada, agitando por 1 h a 30 °C. Realizou-se a centrifugação, a 3000 rpm por 5 minutos, e a lavagem, com água destilada até a neutralização da suspensão, submetendo-a a secagem em estufa a 80 °C por 4 h.

2.2.2 Tratamento da paligorsquita

Inicialmente 200 g de PLG natural foram lavadas com água purificada e, em seguida, secas por dois dias a 30 °C. A PLG seca foi tratada com 400 mL de uma solução tampão de acetato de sódio pH $5,0 \pm 0,5$ e agitada. A suspensão foi mantida sob aquecimento e agitação até uma estabilização da temperatura a 50 °C. Em seguida, adicionou-se 120 mL de peróxido de hidrogênio, mantendo esse sistema em reação durante 12 h. Passado esse tempo, a suspensão foi centrifugada e lavada pelo menos três vezes com água purificada.

2.2.3 Compósito PLG:QTS-2

Foi adicionado, lentamente, solução de quitosana a 1% em uma suspensão de PLG a 1 % sob agitação vigorosa por 24 h. Em seguida, o pH foi elevado a $11,0 \pm$

0,5 a fim de obter a ressuspensão da quitosana, forçando uma interação com a PLG. Segundo Celis et al. (2012), pelo fato de o pKa dos grupos primários na estrutura da quitosana ser 6,5, um aumento do pH conduz à diminuição do grau de protonação do biopolímero, o qual aumenta a quantidade adsorvida deste na argila. O material obtido foi centrifugado por 5 min a 4000 rpm, lavado e secado a 60 °C por 24 h. Pulverizou-se e tamizou-se em malha de 200 mesh.

2.2.2 Compósito PLG-G:QTS

O material foi obtido de acordo com PENG et al. (2013) com algumas adaptações, sendo 2 g PLG embebida com glutaraldeído (25% p/v) para 50 mL de água destilada por 4 h. Preparou-se, também, solução de quitosana a 2% com ácido acético a 1% a temperatura ambiente, deixando sob agitação por 4 h.

Adicionou-se, a solução de quitosana, lentamente à suspensão de PLG/glutaraldeído, agitando-se a mistura por 3 h a 30 °C. Em seguida, o pH da mesma foi elevada a 11,0, submetendo-a, assim, à centrifugação por 5 min a 4000 rpm por 5 min, à lavagem, à secagem, à pulverização e tamização em malha de 200 mesh.

2.2.3 Teste de adsorção

Todos os experimentos de adsorção foram realizados utilizando 500 mg de PLG, QTS e dos compósitos, separadamente, para 100 mL de solução de 5-ASA a 0,5 mg/mL em tampão fosfato pH 6,8. Este ensaio foi realizado sob agitação de 130 rpm a 30°C durante 48 h. Depois da adsorção, a solução sobrenadante foi centrifugada a 4000 rpm por 3 min e a concentração foi mensurada utilizando espectrofotômetro UV-Vis em 330 nm.

2.2.4 Dissolução *in vitro*

Para a dissolução foram preparados cápsulas de PLG e QTS, dos compósitos e de 5-ASA, sendo este último um comparativo para os demais materiais.

A dissolução foi realizada em dois tipos de meio: HCl 0,1 M (fluido gástrico simulado) e tampão fosfato pH 6,8 (fluido intestinal simulado), a fim de avaliar a

influência do pH e força iônica na liberação do fármaco. As dissoluções foram realizadas a 50 rpm, utilizando o aparato 1 (cesta) sob a temperatura de 37 °C durante 2 e 24 horas para meio HCl 0,1 M e tampão fosfato pH 6,8, respectivamente. As alíquotas retiradas foram filtradas e suas concentrações foram mensuradas a partir de espectrofotômetro UV-Vis em 330 nm.

2.2.5 Cinética de liberação

Os dados dos perfis de dissolução, em tampão fosfato pH 6,8, foram analisados utilizando modelos matemáticos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. Estas análises foram realizadas utilizando o programa DDSolver.

2.2.6 Análise estatística

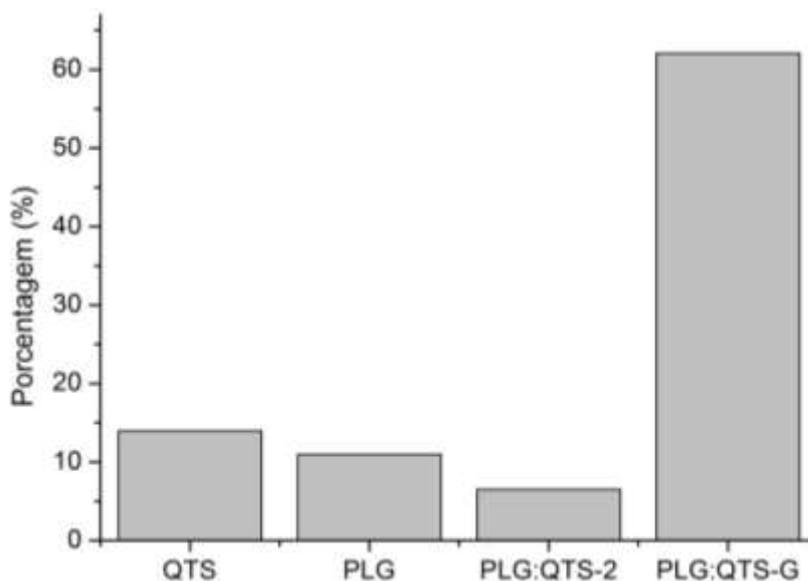
Os resultados foram avaliados através de média e desvio padrão, aplicando-se o teste estatístico ANOVA, seguido de teste Tukey, quando aplicável. A análise estatística e construção de gráficos foram realizadas com o programa de estatística GraphPad Prisma e Origin Lab, respectivamente.

3. Resultados e Discussão

3.1 Teste de adsorção

A Figura 2 representa a porcentagem adsorvida de 5-ASA nos materiais analisados.

Figura 2 – Porcentagem de 5-ASA adsorvida nos materiais: PLG, QTS, PLG:QTS-2 e PLG-G:QTS.



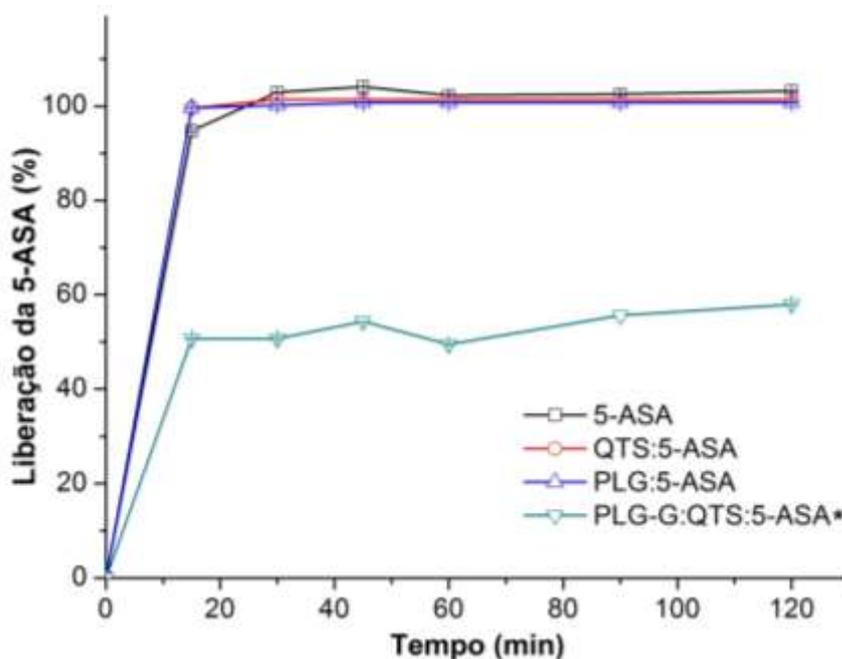
Ao analisar a Fig. 2, observa-se que apesar da formação de compósito em PLG:QTS-2, este não apresentou aumento na adsorção do fármaco (6,52 %), quando comparado com a adsorção da QTS (13,96 %) e PLG (10,98 %) sozinhos. Já em relação à PLG-G:QTS, nota-se o aumento considerável na adsorção de 5-ASA (62,04 %), sendo superior à soma dos materiais de partida. De acordo com HUANG, NETRAVALI (2007), as propriedades dos compósitos, em geral, são superiores em muitos aspectos, em relações aos constituintes individuais.

Segundo AGUZZI et al. (2013), este processo pode envolver a soma de duas fases: a rápida adsorção/dessorção de 5-ASA na superfície externa das partículas ou agregados do material, e a lenta adsorção/dessorção de 5-ASA dentro dos poros das partículas ou agregados da argila.

3.2 Dissolução *in vitro*

Na Figura 3 foram representados os perfis de liberação, em HCl 0,1 M, da 5-ASA adsorvido nos materiais analisados.

Figura 3 – Perfil de liberação de 5-ASA da PLG, QTS e PLG-G:QTS, utilizando HCl 0,1 M como meio de dissolução.



Legenda: * (diferença significativa em relação aos demais, $p < 0,05$).

Ao analisar a Fig. 3, observa-se que a PLG apresentou a rápida liberação de 5-ASA, o que se deve à forte afinidade do fármaco pelo meio de dissolução o que causou a liberação das moléculas de 5-ASA adsorvidas aos materiais. Dessa forma, neste material, ocorreu apenas um único processo, relacionado à adsorção do fármaco na superfície externa dos materiais (AGUZZI et al., 2013).

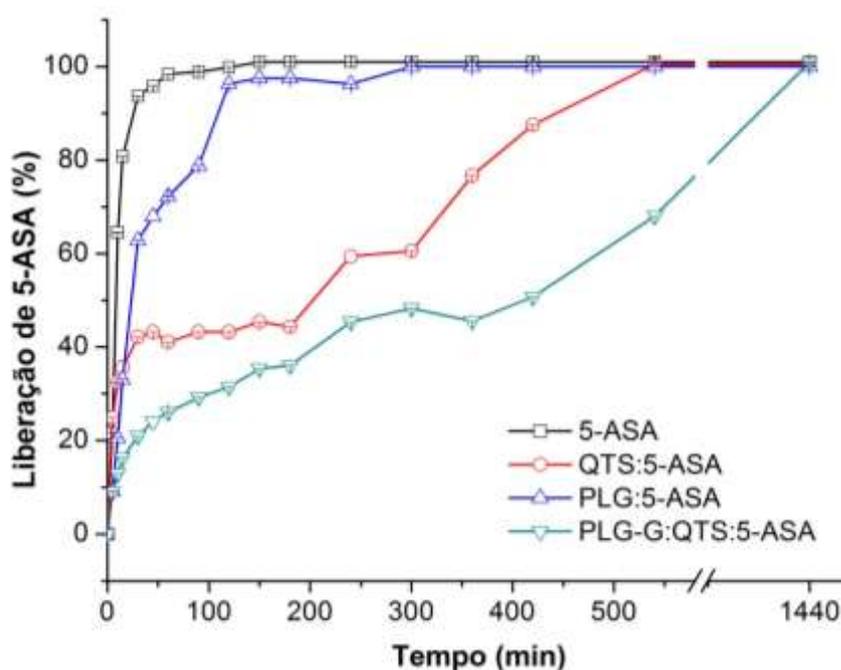
A liberação imediata pode ser, também, observada na QTS. Devido à alta solubilidade em meio ácido, a utilização da QTS para a modificação da liberação de fármacos se torna inviável em condições gástricas, quando os grupos aminos estão protonados. Por esta razão, QTS deve ser conjugada com outras substâncias a fim de obter maior estabilidade nessas condições (KHUNAWATTANAKUL et al., 2011).

Em relação à PLG-G:QTS:5-ASA, observa-se que a mesma apresentou liberação de apenas 50 % em HCl 0,1 M, demonstrando liberação modificada em relação aos materiais de partida. Sugere-se que este comportamento seja devido, não só, à interação entre a PLG e QTS, mas também devido à presença do glutaraldeído, que, segundo DINÇER, BECERIK, AYDEMIR (2012), ele impede que o biopolímero seja dissolvido em soluções ácidas ($pH < 2$). Problemas relacionados à QTS, como a baixa densidade do grânulo e textura pouco rígida, podem ser

melhorados em conjunto com outros pós, tais como argilas e carvão ativado, para aumentar a sua densidade e reforçar força mecânica, e, assim, estender as suas aplicações.

Na figura 4 estão representados os perfis de liberação, em tampão fosfato pH 6,8, da 5-ASA adsorvido nos materiais analisados. Todos os resultados foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Figura 4 – Perfil de liberação de 5-ASA da PLG, QTS e PLG-G:QTS, utilizando tampão fosfato pH 6,8.



Ao analisar a Fig.4, observa-se que a PLG liberou completamente o fármaco em 2,5 h, ao contrário da QTS e da PLG-G:QTS:5-ASA que demonstraram liberação prolongada. Sugere-se que este comportamento da PLG seja devido à adsorção do fármaco apenas na porção externa do material, ocasionando a liberação mais rápida da 5-ASA em relação aos demais, como também observado na Fig. 3.

Nota-se, ainda, tanto PLG-G:QTS:5-ASA como a QTS:5-ASA, liberaram o fármaco de forma mais lenta do que a PLG. Esta semelhança no desenho de liberação, apesar de possuírem valores estatisticamente diferentes, se deve à adsorção do fármaco ao biopolímero com conseqüente retardamento da liberação de 5-ASA, mostrando também o papel da interação com a PLG. Segundo RUIZ-HITZKY et al. (2013), a argila pode retardar a liberação de fármacos adsorvidos na superfície, ajudando na modulação dos perfis de liberação.

Segundo WU et al. (2014), o mecanismo de liberação de 5-ASA dos materiais pode ser avaliado pela utilização de diferentes modelos matemáticos a partir de dados experimentais obtidos pela dissolução realizada em tampão fosfato pH 6,8, dos quais ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Modelo matemático e cinética de liberação da 5-ASA nos diferentes materiais.

Modelo	Equação cinética	Parâmetros	Materiais		
			QTS:5-ASA	PLG:5-ASA	PLG-G:QTS:5-ASA
Ordem zero	$Q = kt$	R^2	-0,111	-0,378	0,483
Primeira ordem	$\ln(100-Q) = kt$	R^2	0,246	0,984	0,683
Higuchi	$Q = kt^{1/2}$	R^2	0,660	0,630	0,945
Korsmeyer-Peppas	$Q = kt^n$	R^2	0,847	0,758	0,971
		n	0,214	0,391	0,382

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

De acordo com ZHANG et al.(2010), o coeficiente de determinação (R^2) está entre os mais comuns a ser utilizado para a identificação do melhor modelo de dissolução. Quanto mais próximo de 1 o R^2 estiver, mais apropriado o modelo será.

Ao analisar a Tabela 1, observa-se que o modelo mais próximo tanto para QTS:5-ASA como PLG-G:QTS:5-ASA foi o Korsmeyer-Peppas. Este modelo é geralmente utilizado para analisar formas farmacêuticas poliméricas quando o mecanismo de liberação ainda não é conhecido ou quando mais de um tipo de liberação pode estar envolvida (COSTA, LOBO, 2001).

Observa-se que para PLG:5-ASA, o modelo mais foi a cinética de primeira ordem, mostrando rápida dissolução do fármaco dentro do meio utilizado. Desta forma, este modelo matemático explica o perfil dissolução observado que foi devido à adsorção superficial do fármaco.

Ao analisar o valor de “n”, para o modelo Korsmeyer-Peppas, observa-se que para PLG-G:QTS:5-ASA, ele é igual a 0,382, sugerindo que a difusão seja fickiana (COSTA, LOBO, 2001). A maioria dos modelos de cinética de difusão dos materiais compósitos é baseada na lei de Fick que está relacionado ao estado de sorção da

umidade em um mecanismo de difusão à taxa e solubilidade constantes (JAIN, MUKHERJEE, KWATRA, 2014).

Assim, nota-se, Figura 4 e Tabela 1, que na PLG-G:QTS:5-ASA existiram dois mecanismos cinéticos: um envolvido na liberação inicial principalmente causada pela dissolução adsorvida na superfície do compósito e a outra referente à faixa de liberação mais lenta devido ao intumescimento da matrix do compósito e a simultânea difusão de 5-ASA do interior das partículas mais rígidas (WU et al., 2014). Isto se deve à ação sinérgica dos dois materiais de partida.

4. Conclusão

O compósito paligorsquita e quitosana, reticulada com glutaraldeído, adsorveu uma quantidade de 5-ASA bem superior aos materiais sozinhos. Este compósito apresentou perfil liberação modificada, a qual foi explicada mais adequadamente pelo modelo Korsmeyer-Peppas. Visto isto, a obtenção deste compósito oferece potencial utilização como carreador de fármacos para um sistema de liberação modificada.

Referências

AGUZZI, C.; CAPRA, P.; BONFERONI, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SANCHEZ, 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, p. 106-111, 2010.

AGUZZI, C.; VISERAS, C.; CERESO, P.; SALCEDO, I.; SANCHEZ ESPEJO, R.; VALENZUELA, C. **Release kinetics of 5-aminosalicylic acid from halloysite. Colloids and Surface B: Biointerfaces**, v. 105, p. 75-80, 2013.

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.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001.

DENG, Y.; WANG, L.; HU, X.; LIU, B.; WEI, Z.; YANG, S.; SUN, C. Highly efficient removal of tannic acid from aqueous solution by chitosan-coated attapulgite. **Chemical Engineering Journal**. v. 181-182, p. 300-306, 2012.

DINÇER A.; BECERIK, S.; AYDEMİR, T. Immobilization of tyrosinase on chitosan-clay composite beads. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 50, n. 3, p. 815-820, 2012.

DURICOVA, D.; PEDERSEN, N.; ELKJAER, M.; JENSEN, J. K. S.; MUNKHOLM, P. 5- Aminosalicilic 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.

GALLO, L.; PINA, J.; BUCALA, V.; ALLEMANDI, D.; RAMIREZ-RIGO, M. V. Development of a modified-release hydrophilic matrix system of a plant extract based on co-spray-dried powders. **Powder Technology**, v. 241, p. 252-262, 2013.

JAIN, D.; Mukherjee, A.; Kwatra, N. Local micromechanics of moisture diffusion in fiber reinforced polymer composites. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 76, p. 199-209, 2014.

KHUNAWATTANAKUL, W.; PUTTIPIPAKHACHORN, S.; RADES, T.; PONGJANYAKUL, T. Novel chitosan-magnesium aluminum silicate nanocomposite film coatings for modified-release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.407, p. 132-141, 2011.

PENG, Y.; CHEN, D.; JI, J.; KONG, Y.; WAN, H.; YAO, C. Chitosan-modified palygorskite: Preparation, characterization and reactive dye removal **Applied Surface Science**, v. 74, p. 81-86, 2013.

RUIZ-HITZKY, E.; DARDER, M.; FERNANDES, F. M.; WICKLEIN, B.; ALCÂNTARA, A. C. S.; ARANDA, P. Fibrous clays based bionanocomposites. **Progress in Polymer Science**, v. 38, p. 1392-1414, 2013.

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

VISERAS, C.; CEREZO, P.; SANCHEZ, R.; SALCEDO, I.; AGUZZI, C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, p. 291-295, 2010.

WU, J.; DING, S.; CHEN, J., ZHOU, S.; DING, H. Preparation and drug release properties of chitosan/organomodified palygorskite microspheres. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 68, p. 107-112, 2014.

ZHANG, Y.; HUO, M.; ZHOU, J.; ZOU, A.; LI, W.; YAO, C.; XIE, S. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, 2010.