



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE CENTRO  
DE TECNOLOGIA (CT)**

**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA (CCET)**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**ESCUELA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DOUTORADO**

**Desenvolvimento de novos carreadores para fármacos a base de  
zeólitas: estudo das zeólitas Faujasita, Beta e Mordenita como ferramentas  
para liberação modificada de isoniazida e olanzapina.**

Iane Maiara Soares de Souza

Orientadores:

Profa. Dra. Sibebe Berenice Castellã Pergher

Prof. Dr. Cesar VÍseras Iborra

Fevereiro, 2021

Natal-RN

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE CENTRO DE  
TECNOLOGIA (CT)**

**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA (CCET)**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E**

**ENGENHARIA DE MATERIAIS**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**ESCUELA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS CARREADORES PARA FÁRMACOS A  
BASE DE ZEÓLITAS: ESTUDO DAS ZEÓLITAS FAIJASITA, BETA E MORDENITA  
COMO FERRAMENTAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE ISONIAZIDA E  
OLANZAPINA.**

**IANE MAIARA SOARES DE SOUZA**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal  
do Rio Grande do Norte, Brasil, como requisito parcial à  
obtenção do grau de Doutor em Ciência e Engenharia de  
Materiais em cotutela com a Facultad de Farmacia da  
Universidad de Granada, Espanha.

Orientadores: Profa. Dra. Sibeles B. C. Pergher.

Prof. Dr. Cesar Viseras Iborra

Natal - RN

2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Iane Maiara Soares de Souza  
ISBN: 978-84-1195-262-0  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/90428>

*Dedico esta tese aos meus pais Ivanaldo e Maria  
e aos meus dois irmãos Iuri e Ibanez.*

## **Agradecimentos**

A ciência é um caminho preenchida por muito conhecimento, técnicas, materiais, instrumentos e etc, mas, sobretudo, realizada por pessoas! São pessoas que fazem com que a ciência exista, persista e siga mudando as civilizações. Conhecer e compartilhar aprendizados com essas inúmeras pessoas é o que me faz ser fascinada pelo mundo da ciência. Para o desenvolvimento desta tese muitas pessoas cruzaram e deixaram um pouco de conhecimento. Agradeço fortemente a minha orientadora Sibeles Pergher por me orientar para a execução desta tese, me proporcionando inúmeras oportunidades, trocas, amizade e por ter confiado a mim levar, de uma maneira ou de outra, seu nome e do Labpemol por diversos lugares. Agradeço ao meu orientador prof. Dr. César Viseras por me ter recebido na Universidad de Granada e me ensinado e guiado pelas diversas técnicas experimentais, assim como sua receptividade, acolhimento e amizade. Agradeço ao Dr. Ignacio Sainz Diaz por me ter apresentado, ensinado e orientado sobre a modelagem molecular, fundamental para o desenvolvimento desta tese. Agradeço ao Labsop em San Luiz, Argentina, sobretudo ao Dr. Jhonny Villarroel Rocha por todo o conhecimento a mim transmitido a respeito da análise e caracterização de sólidos porosos. Agradeço também aos meus amigos de vida, sempre presentes e compartilhando as etapas e desafios para a construção dessa tese e as novas amizades construídas ao longo da execução dessa caminhada, amigos que levarei por toda vida.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de substâncias fármacos com base em sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal. ....	26
Tabela 2: Classificação das zeólitas de acordo com o tamanho do poro.....	29
Tabela 3: Parâmetros de rede para os polimorfos A, B e C da zeólita beta. ....	31
Tabela 4: Estudos repostados na literatura do uso de zeólitas para tratamentos na medicina.....	40
Tabela 5: Descrição de cada subgrupo referentes a classificação de Giles para isothermas de adsorção. ....	57
Tabela 6: Parâmetros usados para a construção das isothermas de adsorção.....	67
Tabela 7. Composição química (%) das zeólitas estudadas obtidas pela análise de FRX. ....	74
Tabela 8: Propriedades texturais das zeólitas, em que $S_{BET}$ é a área específica determinada pelo método BET, $V_{TP}$ é o volume total de poros, $V_{\mu}$ é o volume de microporos, $S_T$ é a superfície total externa e $S_{\mu P}$ é a superfície de microporos.....	75
Tabela 9: Parâmetros cinéticos de adsorção calculados pelos modelos de Pseudoprimera ordem, Pseudosegunda ordem e Weber e Morris para a adsorção realizada com as zeólitas Beta (B Iso), Faujasita (Y Iso) e Mordenita (Mor Iso).....	78
Tabela 10: Análise elementar de CHN das zeólitas e dos híbridos formulados.....	80
Tabela 11: Perda de massa relativa antes e depois do processo de adsorção (MI31, YI31 e BI31).....	84
Tabela 12: Parâmetros de rede calculados e experimentais (em Å) das zeólitas utilizados.....	85
Tabela 13: Principais comprimentos das ligações geométricas (em Å) da estrutura molecular calculada e otimizada da isoniazida. ....	86
Tabela 14: Energia final de adsorção para a modelagem molecular dos materiais híbridos.....	92
Tabela 15: Modelos moleculares híbridos formulados com a Faujasita e a Isoniazida em diferentes estágios de protonação. ....	96
Tabela 16: Parâmetros cinéticos dos modelos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Weber e Morris para a adsorção da isoniazida pela Faujasita.....	99
Tabela 17: Parâmetros lineares de Langmuir e Freundlich a partir da adsorção isotérmica FAU-INH de materiais híbridos. ....	101
Tabela 18: Análise elementar os teores de C, H e N na zeólita Faujasita-Y e no híbrido FAU-INH. ....	104
Tabela 19: Propriedades texturais calculadas para a zeólita Faujasita-Y e o híbrido FAU-INH.....	106
Tabela 20: Parametros cinéticos obtidos com a linearização dos dados experimnetais de liberação para os modelos matemáticos de Korsmeyer-Peppas e Higuchi.....	109
Tabela 21: Dimensões e ligações para cada modelo molecular da isoniazida. ....	109
Tabela 22: Principais distâncias de ligação e energias de adsorção para cada complexo híbrido modelado.....	114

Tabela 23. Parâmetros cinéticos para a adsorção da isoniazida com o uso da zeólita do tipo Beta....	121
Tabela 24: Parâmetros lineares de Langmuir e Freundlich a partir da adsorção isotérmica HBINH de materiais híbridos. ....	123
Tabela 25: Estágios de perda de massa para a isoniazida (INH), a zeólita beta (Beta), o material híbrido (HBINH) e os resíduos após os ensaios de liberação em meio ácido (RHBINH3) e em meio tampão (RHBINH6,8).....	127
Tabela 26: Parâmetros de linearização dos dados de cinética de liberação para o híbrido HBINH aos modelos matemáticos dependentes de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas.....	129
Tabela 27: Complexos híbridos gerados com o modelo molecular da zeólita Beta e a isoniazida e suas respectivas energias de adsorção.....	132
Tabela 28: Principais distâncias de ligação cada complexo híbrido modelado com a zeólita Beta e a insoniazida.....	133
Tabela 29. Parâmetros cinéticos para a adsorção da isoniazida com o uso da zeólita Mordenita.....	137
Tabela 30: Parâmetros dos modelos matemáticos de Langmuir e Freundlich a partir da isoterma de adsorção para o sistema Mordenia/Isoniazida (MorIso). ....	140
Tabela 31: Condições estudadas para cada zeólita utilizando como fármaco a olanzapina.....	143
Tabela 32: pH das amostras e quantidade de olanzapina retida com 24 e 72h de contato.....	145
Tabela 33: Valores de pH para os testes com solução de olanzapina com pH inicial 6.....	146
Tabela 34: Resultados Uv-vis para adsorção com solução concentrada.....	146
Tabela 35: Resultados do percentual de perda de massa para os materiais híbridos formulados com as zeólitas Beta, Y e a olanzapina.....	150
Tabela 36: Parâmetros de linearização dos dados de cinética de liberação para o híbrido HBINH aos modelos matemáticos dependentes de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas.....	152

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Correlação entre o perfil de liberação do fármaco e a concentração no plasma. ....	25
Figura 2: Unidades de construção das zeólitas.....	28
Figura 3: Representação esquemática da estrutura de poros e cavidades da zeólita beta. ....	30
Figura 4: Representação esquemática da estrutura de poros da zeólita Faujasita. ....	32
Figura 5: Representação esquemática da estrutura de poros da zeólita mordenita. ....	33
Figura 6: Representação das moléculas de isoniazida, pirazinamida, etambutol e rifampicina. Em que as esferas em cinza representam átomo de carbono, em azul átomos de nitrogênio e em vermelho átomos de oxigênio. ....	45
Figura 7: Representação da molécula de olanzapina, em que as esferas em cinza representam átomo de carbono, em azul átomo de nitrogênio e em marrom átomo de enxofre. ....	47
Figura 8: Esquema dos dois grandes grupos da modelagem molecular. ....	48
Figura 9: Esquema dos elementos presentes em um processo de adsorção e dessorção. ....	51
Figura 10: Mecanismos de transferência de massa. ....	52
Figura 11: Classificação de GILES (1974) para isotermas de adsorção. ....	55
Figura 12: Fluxograma das etapas realizadas para a obtenção dos resultados. ....	63
Figura 13: Estágios de protonação da isoniazida em função do pH.....	66
Figura 14: Isotermas resultantes da adsorção/dessorção de N <sub>2</sub> a 77K para as zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita. ....	75
Figura 15: Cinéticas de adsorção comparativa ante as zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita.....	77
Figura 16: Os padrões de difração de raios X da isoniazida, das zeólitas Beta, Faujasita-Y e Mordenita e dos materiais híbridos BI31, MI31 e YI31. ....	79
Figura 17: Espectro de infravermelho da isoniazida. ....	81
Figura 18: a) Espectros de infravermelho das zeólitas dos materiais híbridos (BI31, YI31 e MI31) e b) zoom do espectro comparativo para bandas mais relevantes dos híbridos e da isoniazida. ....	82
Figura 19: Resultados da análise de TGA (a) e DTA (b), para a isoniazida, as zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita e para os híbridos BI31, YI31 e MI31.....	83
Figura 20: Modelo molecular otimizado por COMPASS 27 da molécula da isoniazida. ....	86
Figura 21: Estrutura da Mordenita após a otimização da geometria. ....	87
Figura 22: Estrutura molecular otimizada do complexo Mordenita e Isoniazida.....	87
Figura 23: Estruturas molecular otimizadas da Faujasita-Y, figuras a, b e c e do complexo Faujasita/Isoniazida, figuras d, e e f. ....	89
Figura 24: Estruturas molecular otimizadas da zeólita Beta, figuras a e b e do complexo Beta/Isoniazida, figuras c e d. ....	91
Figura 25: Cinéticas de adsorção para o sistema Faujasita/isoniazida nos pH's 2, 3 e 6. ....	98

Figura 26: Isoterma de adsorção para o sistema Faujasita/Isoniazida.....	100
Figura 27: DRX da Faujasita-Y (Fau-Y), da isoniazida (INH) e dos materiais híbridos obtidos a partir da isoterma de adsorção (I, II, III, IV e V).....	102
Figura 28: Espectro de infravermelho para a zeólita (Fau-Y), para a isoniazida (INH) e para o material híbrido (FAU-INH). ....	103
Figura 29: Curvas TGA e DTA para a Faujasita-Y (Fau-Y), a isoniazida (INH) e o material híbrido (FAU-INH).....	105
Figura 30: Isotermas de adsorção/dessorção de N <sub>2</sub> a 77K para Faujasita e o híbrido FAU-INH.....	106
Figura 31: Estudos de liberação in vitro em a) meio ácido, pH 3 e b) meio fosfato pH 6,8. ....	108
Figura 32: Moléculas de isoniazida depois de otimizadas: a) INH, isoniazida neutral; b) INH-H1, isoniazida protonada no grupo NH <sub>2</sub> ; c) INH-H2, isoniazida protonada no anel aromático e d) INH-H1H2, isoniazida protonada simultaneamente nos agrupamentos NH <sub>2</sub> e anel aromático.....	110
Figura 33: Caixas de água geradas e otimizadas: a) com a molécula INH; b) com a molécula INH-H1; c) com a molécula INH-H2; d) com a molécula INH-H1H2; e) com duas moléculas de INH-H1; f) com três moléculas de INH-H1; g) com dez moléculas de INH-H1; e h) com trinta moléculas de INH-H1. ....	111
Figura 34: Híbridos compostos pelas estruturas da Faujasita e da isoniazida otimizadas: a)Complexo híbrido composto por Fau-INH; b) Complexo híbrido composto por Fau-INH-H1; c) Complexo híbrido composto por Fau-INH-H2; d) Complexo híbrido composto por Fau-INH-H1H2.....	112
Figura 35: Híbridos otimizadas de a) Faujasita com dois cátions de INH-H1 dentro do poro; b) Faujasita com três cátions de INH-H1 dentro do poro; c) Faujasita com dez cátions de INH-H1 dentro do poro e d) Faujasita com trinta cátions de INH-H1 dentro do poro. ....	115
Figura 36: Cinéticas de adsorção para o sistema Beta/Isoniazida a pH's 3, 2 e 6.....	120
Figura 37: Isoterma de adsorção para o sistema zeólita Beta/Isoniazida. ....	122
Figura 38: Difratoograma de Raios-X da isoniazida (INH), da zeólita Beta (Beta Zeolite), e do material híbrido formulado (HBINH). ....	124
Figura 39: FTIR para a Isoniazida (INH), zeólita beta (Beta) e material híbrido beta/isoniazida (HBINH). ....	125
Figura 40: TG e DTA para a Isoniazida (INH), zeólita beta (Beta) e material híbrido beta/isoniazida (HBINH). ....	126
Figura 41: Cinéticas de liberação em meio com pH 3 e com pH 6,8. ....	128
Figura 42: TG e DTA para os resíduos em meio ácido (HBINH Acid Residue) e em meio tampão (HBINH Buffer Residue). ....	130
Figura 43: Caixas com 24 moléculas de água e (a) 10 moléculas de isoniazida, (b) 20 moléculas de isoniazida, (c) 30 moléculas de isoniazida e (d) 40 moléculas de isoniazida.....	131
Figura 44: Estrutura da zeólita Beta saturada com (a) 10 moléculas de isoniazida, (b) 20 moléculas de isoniazida, (c) 30 moléculas de isoniazida e (d) 40 moléculas de isoniazida.....	132

Figura 45: Cinéticas de adsorção a pH 6, 3 e 2 para o sistema zeólita Mordenita e Isoniazida. ....	136
Figura 46: Influência do aumento da temperatura na adsorção da isoniazida com o uso da zeólita Mordenita. ....	138
Figura 47: Isoterma de adsorção para o sistema zeólita Mordenita e isoniazida. ....	139
Figura 48: Difrátogramas das zeólita beta, Fajasita-Y e mordenita após 24 e 72h de contato com a solução de olanzapina.....	147
Figura 49: TG dos materiais híbridos formulados com a olanzapina e as zeólitas Beta e Y. ....	149
Figura 50: Espectros de FTIR dos materiais híbridos com a olanzapina e as zeólitas Beta, Mordenita, Y e ZSM5.....	151
Figura 51: Cinética de liberação Beta Olz3.....	152

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>CAPÍTULO 2. OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 3. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
3.1. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS .....	24
3.2. MATERIAIS ZEOLÍTICOS .....	27
3.3. Zeólitas para sistemas de liberação modificada e tratamentos .....	34
3.3.1. Zeólitas naturais em sistemas de liberação modificada.....	35
3.3.2. Zeólitas sintéticas em sistemas de liberação modificada .....	38
3.4. TUBERCULOSE E ISONIAZIDA.....	44
3.5. OLANZAPINA .....	47
3.6. MODELAGEM MOLECULAR .....	48
3.7. MODELOS MATEMÁTICOS DE CINÉTICA DE ADSORÇÃO, ISOTERMA DE ADSORÇÃO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO.....	51
3.7.1. Cinéticas de adsorção.....	52
3.7.2. Isotermas de adsorção .....	55
3.7.3. Cinéticas de liberação .....	59
<b>CAPÍTULO 4. MATERIAIS E MÉTODOS.....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>	
4.1. CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO .....	64
4.2. CINÉTICAS E PARÂMETROS DE ADSORÇÃO .....	65
4.3. ISOTERMAS DE ADSORÇÃO .....	67
4.4. MODELAGEM MOLECULAR .....	68
4.5. CINÉTICAS DE LIBERAÇÃO.....	70
<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>71</b>
5.1. CARACTERIZAÇÕES INICIAIS E PRIMEIROS TESTES DE ADSORÇÃO .....	72
5.1.1. Metodologias específicas aplicadas .....	72
5.1.1.1. Cinéticas de adsorção .....	72
5.1.1.2. Preparo e caracterizações do material híbrido .....	72
5.1.2. Resultados e discussões.....	73
5.1.2.1. Caracterizações das zeólitas .....	73
5.1.2.2. Cinéticas de adsorção comparativas.....	76
5.1.2.4. Modelagem molecular .....	85
5.1.2.4.1. Estrutura cristalina das zeólitas .....	85
5.1.2.4.2. Modelagem molecular da isoniazida .....	85
5.1.2.4.3. Adsorção da isoniazida na mordenita .....	86
5.1.2.4.4. Adsorção da isoniazida na Faujasita.....	88
5.1.2.4.5. Adsorção da isoniazida na zeólita Beta .....	90
5.1.3. Conclusões parciais.....	93
5.2. FAUJASITA COMO SUPORTE: CINÉTICAS E ISOTERMA DE ADSORÇÃO, CARACTERIZAÇÃO DO HÍBRIDO, CINÉTICA DE LIBERAÇÃO E MODELAGEM MOLECULAR. ....	94
5.2.1. Metodologias empregadas.....	94
5.2.1.1. Cinéticas de adsorção .....	94
5.2.1.2. Isoterma de adsorção .....	95
5.2.1.3. Caracterização sólida dos materiais.....	95

5.2.1.4. Modelagem molecular .....	95
5.2.1.5. Cinética de liberação .....	97
5.2.2. Resultados e discussão .....	97
5.2.2.1. Cinéticas de adsorção .....	97
5.2.2.2. Isotermas de adsorção .....	99
5.2.2.3. Caracterizações do híbrido .....	101
5.2.2.4. Estudos de liberação in vitro .....	107
5.2.2.5. Modelagem molecular .....	109
5.2.3. Conclusões parciais .....	116
5.3. BETA COMO SUPORTE: CINÉTICAS E ISOTERMA DE ADSORÇÃO, CARACTERIZAÇÃO DO HÍBRIDO, CINÉTICA DE LIBERAÇÃO E MODELAGEM MOLECULAR.....	117
5.3.1. Metodologias empregadas.....	117
5.3.1.1. Cinética de adsorção.....	117
5.3.1.2. Isoterma de adsorção .....	117
5.3.1.3. Modelagem molecular .....	118
5.3.1.4. Formulação e caracterização do material híbrido.....	118
5.3.1.5. Estudo de liberação in vitro.....	119
5.3.2. Resultados e discussão .....	119
5.3.2.1. Cinéticas de adsorção e influência do pH.....	119
5.3.2.2. Isoterma de adsorção .....	121
5.3.2.3. Caracterização do estado sólido .....	123
5.3.2.4. Estudo in vitro de liberação.....	127
5.3.3. Modelagem molecular.....	130
5.3.4. Conclusões parciais.....	134
5.4. MORDENITA COMO SUPORTE: CINÉTICA DE ADSORÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO HÍBRIDO. ....	135
5.5. FAUJASITA, BETA E MORDENITA COMO CARREADORES PARA A OLANZAPINA. ....	142
5.5.1. METODOLOGIA EMPREGADA .....	142
5.5.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	144
5.5.2.1. PARÂMETROS DE ADSORÇÃO.....	144
5.5.2.2. CARACTERIZAÇÕES .....	147
5.5.2.3. ESTUDO DE LIBERAÇÃO .....	151
5.5.2.4. CONCLUSÕES PARCIAIS .....	153
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>154</b>
<b>CAPÍTULO 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>157</b>
<b>CAPÍTULO 8. ANEXOS .....</b>	<b>169</b>

## RESUMO

As zeólitas são aluminossilicatos formados pela união de unidades  $TO_4$  onde o átomo T geralmente é Si e Al. Estes sólidos apresentam como uma de suas principais características poros e cavidades de dimensões bem definidas, elevadas áreas específicas e capacidade de troca catiônica, conferindo habilidade de peneiramento e armazenamento de moléculas. Estas propriedades fazem que estes materiais sejam recentemente amplamente aplicados e estudados para diversas finalidades, dentre elas se destacam aplicações que visam o melhoramento de medicamentos, tratamentos e diagnóstico de doenças. Considerando essas premissas essa tese tem como objetivo central estudar a aplicação das zeólitas sintéticas Beta, Mordenita e Faujasita, já consolidadas industrialmente, como ferramentas na melhora tecnológica dos fármacos isoniazida e olanzapina. A isoniazida é um dos fármacos utilizados para o tratamento de tuberculose, doença infectocontagiosa que possui um alto índice de mortalidade mundial. A isoniazida é um bactericida que apresenta elevada solubilidade em água e baixa permeabilidade. Por outro lado, a olanzapina é um agente antipsicótico usado para o tratamento de esquizofrenia e doenças de desordem mental, apresentando baixa solubilidade e pouca biodisponibilidade oral. Na busca de um uso mais eficiente destes fármacos, esta tese estuda o desenvolvimento de novos carreadores a base de zeólitas para serem empregados na liberação modificada dos mesmos. Para tal, as zeólitas e fármacos foram previamente caracterizados e os parâmetros relacionados a adsorção e liberação avaliados. Para o estudo conduzido com a isoniazida foram realizadas cinéticas de adsorção a diferentes pH's, resultados que foram ajustados aos modelos matemáticos de Langergren, a equação de pseudo-segunda ordem e a difusão intrapartículas do modelo de Weber e Morris. Tendo-se como base os resultados cinéticos, foram construídas isotermas de adsorção, considerando o pH mais favorável e o tempo em que o equilíbrio de adsorção é atingido, pH 3 e 4 horas para a Faujasita e pH 6 e 10 horas para a Beta, os resultados obtidos foram ajustados a modelos matemáticos de Langmuir e Freundlich. Materiais híbridos compostos por cada tipo de zeólita e a isoniazida foram formulados e caracterizados por diversas técnicas e os híbridos compostos com as zeólitas Faujasita e Beta estudados quanto a liberação da isoniazida em dois meios de liberação, meio ácido e tampão fosfato, com a finalidade de avaliar se esses híbridos conseguem proporcionar ou não um controle na liberação da isoniazida nesses meios. Esses resultados da cinética de liberação foram ajustados aos modelos matemáticos de Korsmeyer-Peppas e Higuchi. Em paralelo, como uma forma de melhor compreender as interações entre zeólita e

isoniazida, foram realizados estudos de modelagem molecular, explorando a mecânica molecular clássica, aplicando campo de força baseado em potenciais interatômicos empíricos com melhor ajuste para o sistema zeólita fármaco, o COMPASS27. Estudos de adsorção também foram conduzidos com a olanzapina onde foi avaliado a influência do pH, do tempo de contato e da concentração inicial da solução de fármaco, assim como estudo de liberação. Os resultados mostraram que as zeólitas Beta e Faujasita foram as que apresentaram melhor capacidade de retenção, em que para a Faujasita só é observado uma adsorção considerável de olanzapina com mudança do pH do meio para 6. Para o estudo com a olanzapina também foi observado maior proteção frente a degradação térmica e liberação em meio ácido do fármaco retido na zeólita.

Palavras-chave: Zeólitas, excipiente, isoniazida, olanzapina, adsorção, híbridos, sistema de liberação modificada.

## ABSTRACT

Zeolites are aluminosilicates formed by the union of  $TO_4$  units where the T atom is usually Si and Al. These solids have, as one of their main characteristics, well-defined pores and cavities, high specific areas and cation exchange capacity, conferring sieving ability and storage of molecules. These properties mean that these materials have recently been widely applied and studied for several purposes, among them applications that aim to improve medicines, treatments and diagnosis of diseases. Considering these premises, this thesis has the central objective of studying the application of the synthetic zeolites Beta, Mordenite and Faujasita, already industrially consolidated, as tools in the technological improvement of the drugs isoniazid and olanzapine. Isoniazid is one of the drugs used to treat tuberculosis, an infectious disease that has a high worldwide mortality rate. Isoniazid is a bactericide that has high water solubility and low permeability. On the other hand, olanzapine is an antipsychotic agent used for the treatment of schizophrenia and diseases of mental disorder, presenting low solubility and little oral bioavailability. In the search for a more efficient use of these drugs, this thesis studies the development of new carriers based on zeolites to be used in their modified release. For that, the zeolites and drugs were previously characterized and the parameters related to adsorption and release were evaluated. For the study conducted with isoniazid, adsorption kinetics were performed at different pH's, results that were adjusted to the Langmuir mathematical models, the pseudo-second order equation and the intraparticle diffusion of the Weber and Morris model. Based on the kinetic results, adsorption isotherms were constructed, considering the most favorable pH and the time in which the adsorption balance is reached, pH 3 and 4 hours for Faujasita and pH 6 and 10 hours for Beta, the results obtained were adjusted to mathematical models by Langmuir and Freundlich. Hybrid materials composed of each type of zeolite and isoniazid were formulated and characterized by several techniques and the hybrids composed with zeolites Faujasita and Beta studied regarding the release of isoniazid in two release media, acid medium and phosphate buffer, in order to evaluate whether or not these hybrids can provide control over the release of isoniazid in these media. These results of the release kinetics were adjusted to the Korsmeyer-Peppas and Higuchi mathematical models. In parallel, as a way to better understand the interactions between zeolite and isoniazid, molecular modeling studies were carried out, exploring classical molecular mechanics, applying force fields based on empirical interatomic potentials with better adjustment for the drug zeolite system, COMPASS27. Adsorption studies were also conducted with olanzapine where the influence of

pH, contact time and initial concentration of the drug solution was evaluated, as well as a release study. The results showed that Beta and Faujasita zeolites showed the best retention capacity, where for Faujasita only a considerable adsorption of olanzapine is observed with a change in the pH of the medium to 6. For the study with olanzapine, it was also observed greater protection against thermal degradation and release in acid medium.

Keywords: Zeolites, excipient, isoniazid, olanzapine, adsorption, hybrids, modified release system.

## RESUMEN

Las zeolitas son aluminosilicatos formados por la unión de unidades  $TO_4$  donde suele ser Si y Al. Estos sólidos tienen como una de sus principales características poros y cavidades bien definidos, áreas específicas elevadas y capacidad de intercambio catiónico, lo que les confiere capacidad de tamización y carga de moléculas. Estas propiedades hacen que en los últimos tiempos estos materiales hayan sido ampliamente aplicados y estudiados con diversos fines, entre los que destacan las aplicaciones que tienen como objetivo el diseño de medicamentos, tratamientos y diagnóstico de enfermedades. Teniendo en cuenta estas premisas, esta tesis tiene como objetivo central estudiar la aplicación de las zeolitas sintéticas Beta, Mordenita y Faujasita, ya consolidadas industrialmente, como herramientas en la mejora tecnológica de los tratamientos con los fármacos isoniazida y olanzapina. La isoniazida es uno de los fármacos que se utilizan para tratar la tuberculosis, una enfermedad infecciosa que tiene una alta tasa de mortalidad en todo el mundo. La isoniazida es un bactericida que tiene alta solubilidad en agua y baja permeabilidad. Por otro lado, la olanzapina es un agente utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia y enfermedades del trastorno mental, presentando baja solubilidad y poca biodisponibilidad oral. En la búsqueda de un uso más eficiente de estos fármacos, esta tesis estudia el desarrollo de nuevos excipientes basados en zeolitas para ser utilizados en la liberación modificada de los fármacos. Para ello, previamente se caracterizaron las zeolitas y fármacos y se evaluaron los parámetros relacionados con la adsorción y liberación. Para el estudio realizado con isoniazida, se realizaron cinéticas de adsorción a diferentes pH's; resultados que fueron ajustados a los modelos matemáticos de Langergren, la ecuación de pseudo-segundo orden y la difusión intrapartícula del modelo de Weber y Morris. Con base en los resultados cinéticos, se construyeron isothermas de adsorción, considerando el pH más favorable y el tiempo en que se alcanza el equilibrio de adsorción; pH 3 y 4 horas para Faujasita y pH 6 y 10 horas para Beta, los resultados obtenidos fueron ajustados a modelos matemáticos de Langmuir y Freundlich. Se formularon y caracterizaron materiales híbridos compuestos por cada tipo de zeolita e isoniazida mediante varias técnicas y se estudiaron los híbridos compuestos con zeolitas Faujasita y Beta respecto a la liberación de isoniazida en dos medios de liberación, medio ácido y tampón fosfato, con el fin de para evaluar si estos híbridos pueden proporcionar control sobre la liberación de isoniazida en estos medios. Los resultados de la cinética de liberación se ajustaron a los modelos matemáticos de Korsmeyer-Peppas e Higuchi. Paralelamente, como una forma de comprender mejor las interacciones entre zeolita e

isoniazida, se realizaron estudios de modelado molecular, explorando la mecánica molecular clásica, aplicando campos de fuerza basados en potenciales interatómicos empíricos con mejor ajuste para el sistema de zeolita fármaco, COMPASS27. También se realizaron estudios de adsorción con olanzapina donde se evaluó la influencia del pH, el tiempo de contacto y la concentración inicial de la solución del fármaco, así como un estudio de liberación. Los resultados mostraron que las zeolitas Beta y Faujasita mostraron la mejor capacidad de retención, donde para Faujasita solo se observa una adsorción considerable de olanzapina con un cambio en el pH del medio a 6. Para el estudio con olanzapina, también se observó mayor protección contra la degradación térmica y la liberación en medio ácido del fármaco retenido en la zeolita.

Palabras clave: Zeolitas, excipiente, isoniazida, olanzapina, adsorción, híbridos, sistema de liberación modificada.

## ***Capítulo 1. INTRODUÇÃO***

Um dos desafios da indústria farmacêutica dos últimos anos é o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos que visam melhorar a eficiência dos medicamentos, tanto em relação a potencializar o efeito dos princípios ativos, fazendo com que ele haja exatamente no local desejado, quanto em relação a minimizar efeitos nocivos, provocados devido a superdosagens e/ou ação do medicamento em regiões inadequadas do organismo.

Quando um agente farmacêutico é encapsulado ou revestido por sistemas que controlem ou promovam sua liberação no organismo, a segurança do medicamento e sua eficácia podem ser significativamente melhoradas, além de proporcionar a disponibilização da droga em regiões específicas do organismo, ou simplesmente controlar a velocidade de liberação do mesmo, prolongando sua ação.

Atualmente existem muitos estudos relacionados ao uso de argilominerais, nanocompósitos e materiais híbridos como ferramentas para promover a liberação controlada de fármacos. Nesse cenário os materiais zeolíticos, sólidos cristalinos a base de sílica que apresentam como principais características estabilidade térmica, química, capacidade de troca de cátions e peneiramento molecular, podem possuir grande aplicabilidade como excipientes, pois apresentam características importantes para o suporte, transporte, armazenamento e estabilidade de fármacos.

Dentre os fármacos que apresentam necessidade de melhoria tecnológica, encontra-se a isoniazida e a olanzapina. A isoniazida é um dos principais fármacos de primeira linha usados no tratamento da tuberculose, sendo classificado como um dos fármacos essenciais para os cuidados básicos a saúde, porém apresenta desafios tecnológicos, como elevada solubilidade e degradação oxidativa. Já olanzapina, um agente antipsicótico usado para o tratamento de esquizofrenia e doenças de desordem mental, apresenta desafios tecnológicos principalmente quanto a sua baixa solubilidade e biodisponibilidade, fazendo necessário o estudo e desenvolvimento de ferramentas que proporcionem uma melhor atuação desses fármacos nos seus respectivos tratamentos.

Com essas premissas, se propõe o estudo da viabilidade das zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita-Y em atuarem como possíveis carreadores para as moléculas de isoniazida e olanzapina, estudando suas capacidades de adsorção, proteção e modificação, ou não, nos perfis de liberação *in vitro*, assim como seus limites de aplicação na indústria farmacêutica, abrindo novas possibilidades e avanços no ramo dos nanomateriais.

Para isso, foram realizados estudos de cinética e isoterma de adsorção e cinética de liberação, associado a caracterizações do material sólido híbrido formulado. Para a isoniazida também foram realizados estudos de modelagem molecular com a finalidade de melhor compreender as interações entre zeólita e fármaco e confirmar os resultados obtidos experimentalmente.

Os resultados mostraram que, dentre essas três zeólitas propostas, as do tipo Beta e Faujasita-Y apresentaram capacidade em adsorver um volume de fármaco que possibilitam estudos mais aprofundados, como as cinéticas de liberação, fato não observado para a Mordenita, resultados que pode estar associado a diferença de porosidade e de canais desses materiais. Além disso, foi observado que, a pesar de não modificar o perfil de liberação, essas zeólitas conseguem proporcionar aos fármacos, principalmente a isoniazida, maior estabilidade e proteção térmica e menor liberação em meio ácido, tornando-os promissores no emprego como excipientes. Os estudos de modelagem molecular foram imprescindíveis para conclusão dos resultados obtidos, confirmando a maior acessibilidade das zeólitas Faujasita e Beta em comparação com a Mordenita e a capacidade de adsorção das moléculas de isoniazida dentro dos poros e cavidades, em concordâncias com os resultados experimentais.

## ***Capítulo 2. OBJETIVOS***

O objetivo desta tese consiste em estudar a viabilidade de diferentes tipos de zeólitas em atuarem como possíveis excipientes para fármacos, explorando e compreendendo os aspectos que possam interferir na adsorção e liberação desses fármacos. Para isso, foram estudadas as zeólitas comerciais do tipo Beta, Mordenita e Faujasita-Y e como fármacos a isoniazida e a olanzapina.

Os objetivos específicos que podem ser considerados como etapas para atingir o objetivo geral são:

- Estudar as cinéticas e isoterms de adsorção;
- Aplicar modelos matemáticos que possam descrever os perfis e mecanismos de adsorção;
- Compreender as interações entre fármaco e zeólitas;
- Usar modelagem molecular para a compreensão e confirmação dos resultados obtidos experimentalmente;
- Realizar cinéticas de liberação em equipamento e metodologia regulamentados pela farmacopeia.

*Capítulo 3. REVISÃO DA  
LITERATURA*

Para se compreender a temática que envolve o desenvolvimento de novas tecnologias nas formulações farmacêuticas, é importante abordar todos seus constituintes. Com isso, esta revisão bibliográfica conceituará sistemas de liberação modificada de fármacos, os fármacos selecionados para desenvolvimento dos materiais híbridos, materiais zeolíticos, as zeólitas selecionadas para a formulação, conceitos e aplicações de modelos matemáticos para a interpretação dos dados, modelagem molecular e alguns estudos já desenvolvidos relacionado ao uso de zeólitas para essa finalidade.

### 3.1. Sistemas de liberação modificada de fármacos

O desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos envolve um ramo da ciência que visa o estudo de estratégias que consigam levar o princípio ativo para determinado tratamento ao local desejado com uma taxa predeterminada de liberação, com o intuito de prevenir reações adversas no organismo, prolongar a ação do fármaco, reduzir a frequência de novas dosagens e etc., mantendo a concentração do fármaco no plasma sanguíneo dentro do nível terapêutico.

Até a década de 1950, todos os medicamentos eram confeccionados em forma de pílula ou capsula e não apresentavam nenhuma habilidade no controle da liberação dos fármacos. Em 1952, foi introduzida a primeira tecnologia de liberação prolongada, denominada de Spansule, que consistia no revestimento das partículas do fármaco com materiais de lenta dissolução, em que a taxa de dissolução dependeria da solubilidade e da espessura do revestimento (MAURYA; KUMAR; MALVIYA, 2014; YUN; LEE; PARK, 2015). A partir de então, iniciaram estudos no desenvolvimento de tecnologias para melhorar o desempenho dos medicamentos.

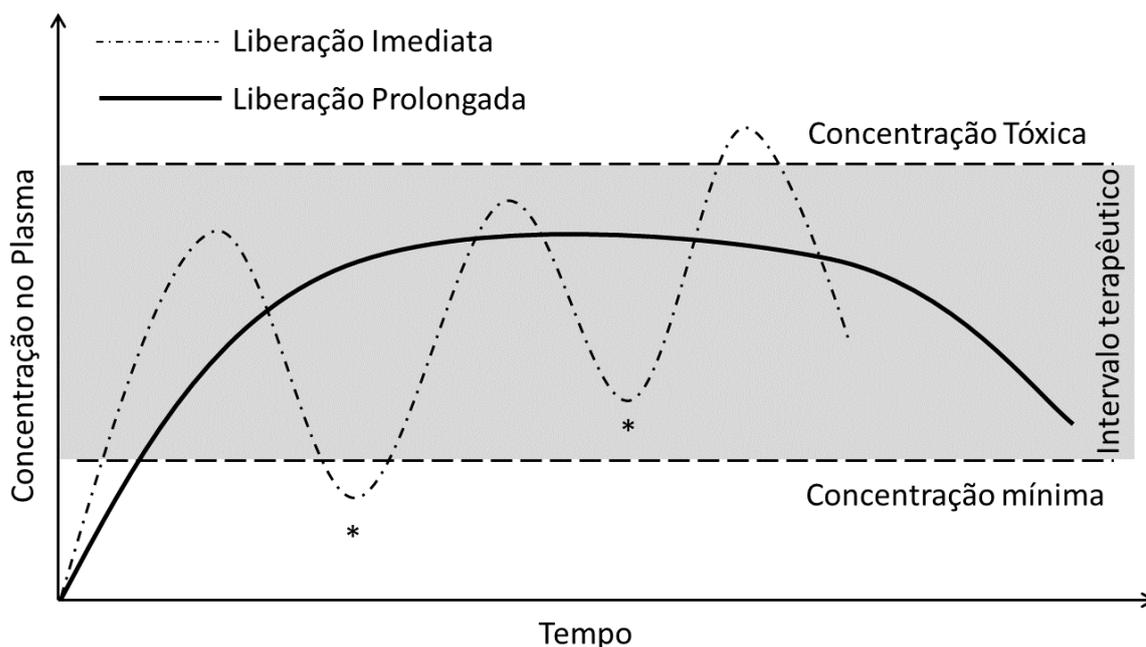
Mesmo que um medicamento possa ser administrado sem nenhuma formulação, isso raramente ocorre, a grande maioria não são substâncias químicas puras e sim uma combinação de elementos que se transformam em um medicamento, em uma formulação farmacêutica, isso significa que todas as formas farmacêuticas podem ser consideradas sistemas de liberação de fármacos, pois, de alguma forma, transportam, protegem e administram um medicamento para obtenção do efeito terapêutico (GARCÍA-VILLÉN et al., 2019; KRAJIŠNIK et al., 2019).

Contudo, os medicamentos de administração oral em suas formas convencionais, podem levar a maiores flutuações na concentração sistêmica no plasma, resultando em uma toxicidade indesejada e eficácia reduzida, como descreve a Figura 1, exemplificando a diferença entre um

medicamento de liberação imediata, o qual pode levar a períodos de superdosagens ou subdosagens em concentração plasmática, e um com uma liberação prolongada, onde a concentração no plasma sofre menos flutuações e com isso a possibilidade de efeitos tóxicos é reduzida. (LANGER, 1998; MISRA; SHAHIWALA, 2019; PARK, 2016; VILAÇA et al., 2017; VISERAS et al., 2010; WEISER; SALTZMAN, 2014).

Para que o controle na liberação de determinado princípio ativo seja possível, são empregadas técnicas e o uso de uma ou mais substâncias inertes, denominadas excipientes, considerando requisitos terapêuticos e biofarmacêuticos, como usinabilidade, estabilidade e aparência, em que, com o decorrer do tempo, os cientistas descobriram que os excipientes não são obrigatoriamente elementos inativos, eles têm uma influência fundamental na qualidade, segurança e eficácia das substâncias ativas, apresentando um caráter funcional e não inerte (KRAJIŠNIK et al., 2019).

Figura 1: Correlação entre o perfil de liberação do fármaco e a concentração no plasma.



\*Administração de nova dosagem

Fonte: (VISERAS et al., 2010), adaptado.

Os sistemas de liberação modificada de fármacos podem ser sistemas de liberação prolongada, sistemas de liberação retardada e sistemas de liberação em local específico. Para isso, várias abordagens podem ser usadas, como por exemplo o uso de revestimentos,

microencapsulação, formulações camada a camada, tecnologia extrudável, formulações lipídicas, impressão 3D, entre outras (GARCÍA-VILLÉN et al., 2019). Para o seu desenvolvimento, algumas propriedades dos fármacos precisam ser consideradas para a obtenção de sistemas de entrega adequados, como por exemplo sua classificação biofarmacêutica (BCS), Tabela 1, que classifica as substâncias medicamentosas, principalmente por via oral, quanto sua solubilidade e permeabilidade intestinal (NIAZI; NIAZI, 2020):

Tabela 1: Classificação de substâncias fármacos com base em sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal.

BCS	Característica do fármaco	
	Solubilidade	Permeabilidade intestinal
I	elevada	elevada
II	baixa	elevada
III	elevada	baixa
IV	baixa	baixa

As formulações farmacêuticas que envolvem partículas de fármacos ou complexos na faixa de 10-100 nm são denominadas nanoformulações e é um campo multidisciplinar que vem revolucionando radicalmente o tratamento e a prevenção de muitas doenças, pois aprimoram as propriedades farmacêuticas como estabilidade, farmacocinética, biodistribuição, segurança e eficácia do medicamento (MISRA; SHAHIWALA, 2019). Em particular, os nanomateriais baseados em silicatos aparecem como plataformas promissoras para projetar dispositivos sob medida, graças à sua biocompatibilidade, estabilidade e alta engenharia. (GRUND et al., 2012; SERVATAN et al., 2020).

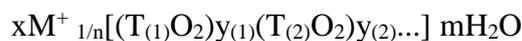
Nesse contexto e com essa finalidade, uma grande variedade de minerais, como óxidos, hidróxidos, carbonatos e filossilicatos, vem sendo aplicados como excipientes em formulações farmacêuticas devido suas propriedades físico e físico-químicas, como elevada capacidade de adsorção, elevada área específica, capacidade de liberação, entre outros (CARRETERO; POZO, 2009).

### 3.2. Materiais zeolíticos

O termo zeólita foi utilizado inicialmente para designar uma família de minerais que possuíam propriedade de troca de íons e dissociação reversível de moléculas de água (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000). Nos dias atuais, esse termo se refere a qualquer sólido microporoso cristalino a base de sílica, natural ou sintético, onde o silício pode ser substituído por outros elementos trivalentes, como Al, Fe, B, Ga, etc, ou elementos tetravalentes, como Ti, Ge, etc. (MINTOVA; BARRIER, 2016).

Esses sólidos microporosos são formados pelo encadeamento de unidades tetraédricas  $TO_4$  com vértices de oxigênio compartilhados ( $T = Si, Al, P, Ge, Ga, etc.$ ), se arranjando numa estrutura tridimensional e regular de poros e cavidades em escala nano e sub-nanométrica. Apresenta ainda, fora da estrutura cristalina de tetraedros, moléculas polares, principalmente  $H_2O$ , e cátions monovalentes ou bivalentes, os quais podem ser trocáveis, conferindo a esses materiais características como estabilidade térmica e química, capacidade de peneiramento molecular e de troca catiônica (CORMA; GARCIA, 2004; LOPES; MARTINS; LANCEROS-MENDEZ, 2014; MINTOVA; BARRIER, 2016).

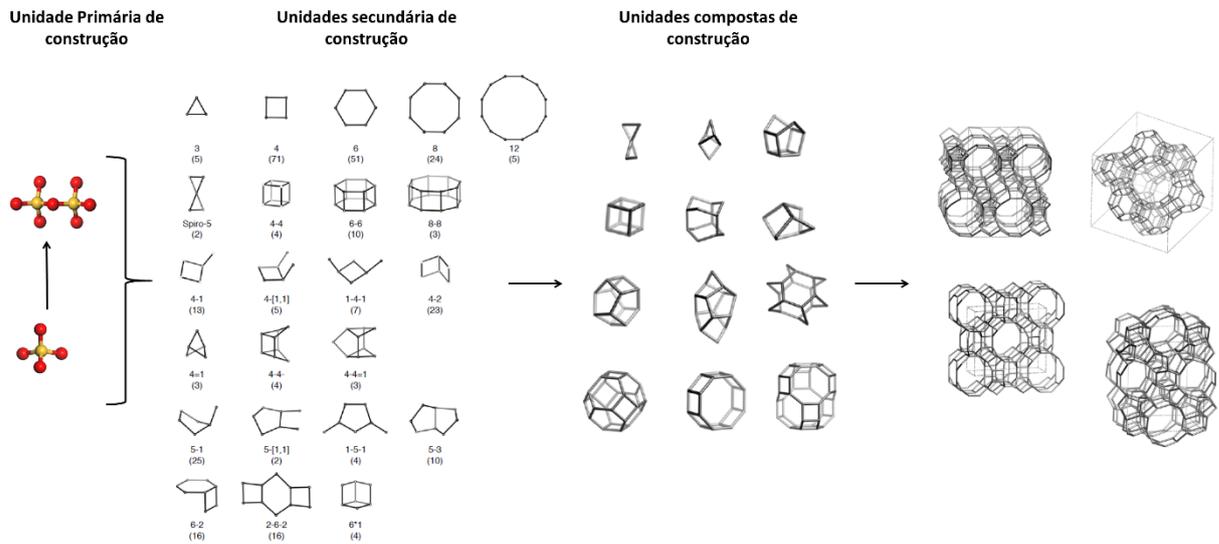
A fórmula química geral das zeólitas pode ser descrita como:



em que, M é o cátion de valência n,  $T_{(1)}$  e  $T_{(2)}$  são os elementos do arranjo cristalino, como Si e Al, e m é o número de moléculas de água presentes na rede (GATTA; LOTTI, 2019; GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000).

Esse arranjo entre quatro átomos de oxigênio ao redor de um átomo central ( $TO_4$ ), átomo de Si e/ou Al por exemplo, é denominado como a unidade estrutural básica desses materiais, também definida como unidade primária de construção que, dependendo da forma de como esses tetraedros se encadeiam, resultam nas unidades secundárias de construção ou SBU (*Secondary Building Units*), a Figura 2 mostra as unidades secundárias de construção para as zeólitas descobertas até então (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017; GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000; MASCARENHAS; OLIVEIRA; PASTORE, 2001).

Figura 2: Unidades de construção das zeólitas.



Fonte: (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017), adaptado.

Essas unidades secundárias de construção se agrupam em poliedros, ou unidades compostas de construção, formando canais e cavidades, alguns deles característicos de algumas famílias de zeólitas, a Figura 2 mostra alguns desses poliedros, onde a transferência de matéria entre o espaço intracristalino dos canais e cavidades está limitado pelo tamanho dos poros da zeólita (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000; MASCARENHAS; OLIVEIRA; PASTORE, 2001). Dependendo do tamanho de poro, que está relacionado com o número de tetraedros na abertura, os materiais zeolíticos são classificados como de poro pequeno, como a zeólita tipo A, poro mediano, como a ZSM5, a ferrerita e a MCM-22, poro grande, como a Faujasita, Beta e Mordenita, ou de poro extragrande, como a MCM-9. A Tabela 2 mostra a relação entre o diâmetro do poro e o número de tetraedros na abertura da cavidade. (AGUIAR; NOVAES; GUARINO, 2002; GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000; MCCUSKER; OLSON; BAERLOCHER, 2007).

Tabela 2: Classificação das zeólitas de acordo com o tamanho do poro.

Classificação	Diâmetro do poro (Å)	Tetraedros na abertura
Zeólita de poro pequeno	$3 < \theta < 5$	8 ou 9
Zeólita de poro médio	$5 < \theta < 6$	10
Zeólita de poro grande	$6 < \theta < 9$	12
Zeólita de poro extra grande	$9 < \theta$	14 ou mais

Fonte: (ROUQUEROL et al., 2014).

Além disso, dependendo de como os sistemas de canais se arranjam no eixo de coordenadas cartesianas, as zeólitas podem ainda ser classificadas de acordo com suas direções em uni, bi ou tri direcional, em que o conhecimento desta característica é importante para averiguar a possibilidade ou não de acessibilidade de moléculas de interesse no interior da estrutura zeolítica (CORMA; GARCIA, 2004).

Uma zeólita contendo em sua estrutura somente tetraedros de  $\text{SiO}_4$  conectados apresenta uma carga total nula, a presença de Al, por exemplo, substituindo isomorficamente o Si, provoca a ocorrência de uma deficiência de carga, a qual, para manter a eletroneutralidade dos sólidos inorgânicos, precisa ser contrabalanceada pela presença de cátions orgânicos ou inorgânicos (CORMA; GARCIA, 2004). Além disso, a variação de uma zeólita pura sílica para uma zeólita de baixa sílica leva à transformação de um material hidrofóbico, estável ao ácido e sem capacidade de troca iônica, para um material hidrofílico, solúvel em ácido e com alta capacidade de troca iônica (LEW; CAI; YAN, 2010).

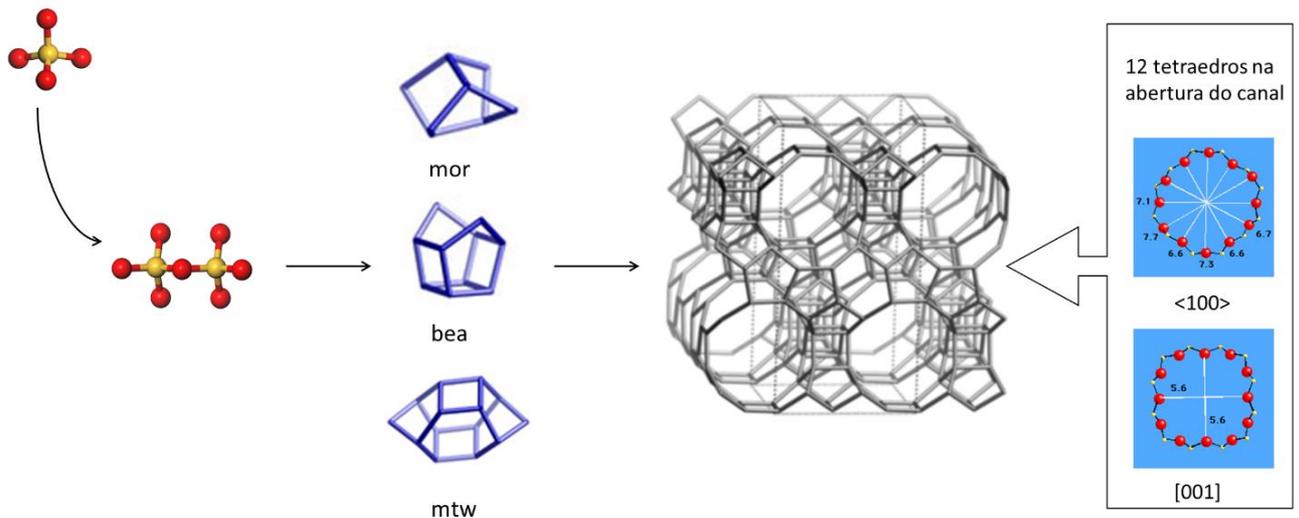
A acessibilidade de seus poros ao exterior, permitindo a entrada de moléculas com tamanho apropriado, conferem às zeólitas capacidade de peneiramento molecular, podendo ser amplamente aplicados em processos industriais, como por exemplo tratamento de efluentes, catalise heterogênea, matrizes eletrônicas e biomateriais (CORMA; GARCIA, 2004; CUNDY; COX, 2003).

Atualmente foram descobertos e/ou sintetizados 252 tipos de estruturas de zeolíticas, as quais são registradas e divulgadas pela *International Zeolite Association* (IZA). Dentre essas zeólitas, algumas apresentam rota de síntese bastante controladas e são amplamente aplicadas industrialmente como as do tipo Beta, Faujasita e Mordenita, zeólitas escolhidas para o desenvolvimento deste estudo.

A Beta (BEA\*) é uma zeólita sintética com elevada relação Si/Al e foi a primeira a ser sintetizada empregando compostos orgânicos no gel de síntese, sua existência foi

primeiramente descrita pela *Mobile Oil Corporation* (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000; HEILIG, 1994; WADLINGER; KERR; ROSINSKI, 1967). Apresenta como principais características poros largos, estabilidade térmica e química e presença de sítios ácidos fortes na superfície (OTOMO; TATSUMI; YOKOI, 2015).

Figura 3: Representação esquemática da estrutura de poros e cavidades da zeólita beta.



Fonte: (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017), adaptado.

Sua estrutura consiste na presença de dois ou mais polimorfos, por essa razão a sigla da zeólita beta (\*BEA), determinada pela *International Zeolite Association*, é precedida de um asterisco. Esse distúrbio pode ser descrito em termos de camada, onde cada nova camada sofre uma rotação de  $\pm 90^\circ$  em relação à anterior. Contudo, esse empilhamento não causa nenhum bloqueio no sistema tridimensional de canais, o qual apresenta dois conjunto de anéis de 12 membros (12MR) interconectados com canais lineares ao longo de dois eixos e não lineares ao longo de um terceiro eixo, como o apresentado na Figura 3 (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017; NEWSAM et al., 1988). A Tabela 3 abaixo apresenta as características de parâmetros de rede dos três tipos de polimorfos presentes na estrutura da zeólita do tipo Beta.

Tabela 3: Parâmetros de rede para os polimorfos A, B e C da zeólita beta.

Tipo	Parâmetros de rede (Å)			Arranjo
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	
A	12,5	12,5	26,4	Tetragonal
B	17,6	17,6	14,4	Monoclínico
C	12,5	12,5	27,6	Monoclínico

Fonte: (HIGGINS et al., 1988)

Estudos anteriores mostraram que as estruturas dos polimorfos A e B são termodinamicamente equivalentes, enquanto a estrutura C é um pouco menos estável, indicando que esses polimorfos tendem a crescer juntos em vez de separadamente. (TOMLINSON; JACKSON; CATLOW, 1990). Apesar dos diversos estudos de síntese da zeólita beta com um determinado polimorfo específico, tipicamente essa zeólita contém cerca de 45% do polimorfo A, 55% do B e uma quantidade mínima do C (LARLUS et al., 2004; ZHANG et al., 2016).

Por apresentar uma capacidade de ser sintetizada sob composições químicas muito amplas e devido suas características estruturais de elevada acessibilidade e poros grandes, a zeólita do tipo Beta apresenta várias aplicações consolidadas industrialmente, como por exemplo aplicações catalíticas na indústria petroquímica, química fina, transformações de biomassa e química ambiental (BORONAT et al., 2007; MARTÍNEZ-FRANCO et al., 2016),

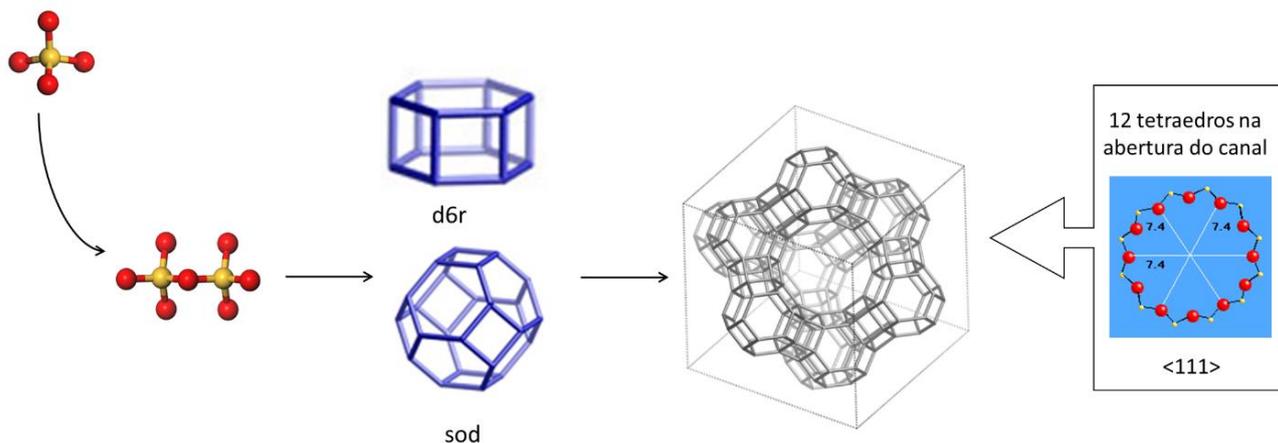
A zeólita Faujasita (FAU),

Figura 4, apresenta uma estrutura cristalina que pode ser descrita como a união de anéis duplos, formado por seis tetraedros (6-6) cada um, com um octaedro truncado, formado pela combinação de 24 tetraedros, denominado de caixa sodalita. Essa união forma um poliedro com uma supercavidade delimitada por uma abertura composta por 12 tetraedros, resultando em dois sistemas de canais tridimensionais conectados entre si, um formado pela união das supercavidades com abertura de poro de 12 tetraedros, e um outro formado pela conexão alternada de caixas sodalitas e supercavidades, com abertura de poro formada por 6 tetraedros (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000).

Além disso, essa estrutura pode ser denominada de duas formas, X ou Y, as quais apresentam a mesma estrutura cristalina, o que difere uma da outra é a relação Si/Al que, para a do tipo X está compreendida entre 1 e 1,5 enquanto que a do tipo Y apresenta uma relação maior que 1,5. Estudos reportados afirmam que essa relação Si/Al para estruturas do tipo Faujasita podem variar desde 1, denominado como LSX (*Low Silica X*), a valores infinitos por

meio da alteração na rota de síntese hidrotérmica (razões 1 a 3) ou pela aplicação de modificações pós-sintéticas (relações 3 a infinito) (FRISING; LEFLAIVE, 2008; VERBOEKEND et al., 2016).

Figura 4: Representação esquemática da estrutura de poros da zeólita Faujasita.



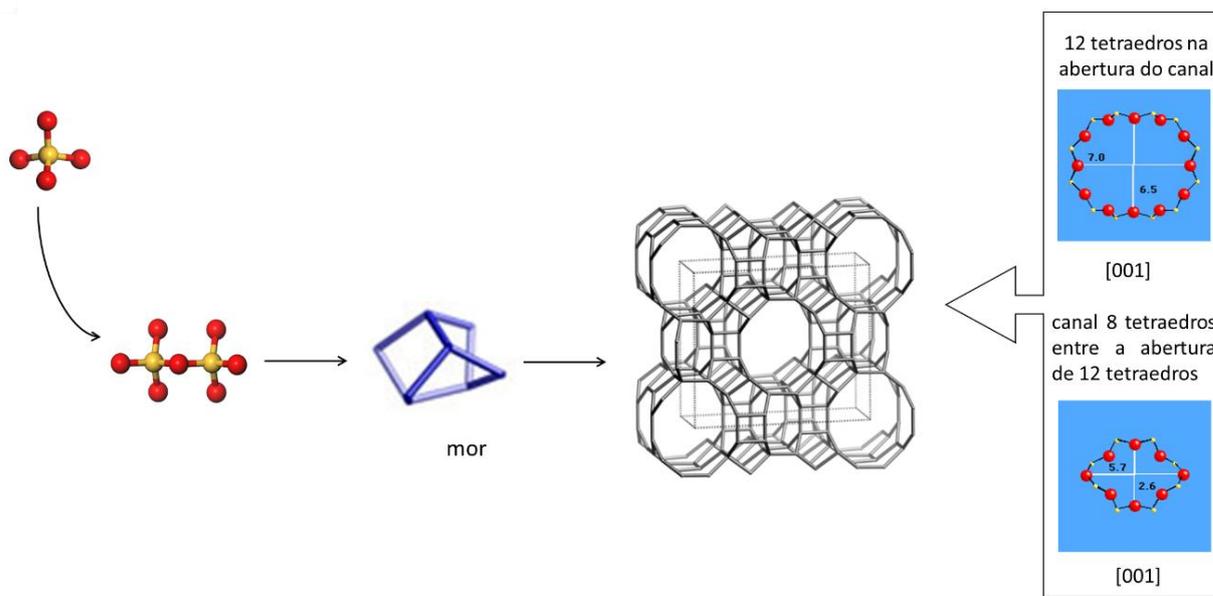
Fonte: (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017), adaptado.

Ainda que existam muitos estudos focados na descoberta de zeólitas com poros maiores, a Faujasita, por apresentar poros de tamanho grande com aberturas de 0,74 nm na supercavidade e de 0,63 nm nas caixas sodalitas, é a zeólita mais utilizada industrialmente, estando, por exemplo, no centro de muitos catalisadores importantes para processos amplamente empregados, como nas reações de hidrocrackeamento para conversão de frações de óleo pesado em combustíveis de transporte, e em processos de separação, como por exemplo adsorção seletiva de isômeros aromáticos na petroquímica. (QIN et al., 2017).

A zeólita Mordenita foi primeiramente descrita, em sua forma natural, em 1961 (MEIER, 1961). A construção de sua estrutura ocorre pela união de anéis de cinco tetraedros interligados por anéis de quatro tetraedros, formando uma cadeia que originam as laminais características da Mordenita, resultando em uma estrutura tridimensional. A união dessas cadeias procede na formação de dois sistemas de canais que se interceptam entre si, um canal principal ao longo da direção c formado por anéis de doze membros e canais menores na direção b formado por anéis de oito membros. Esse sistema de canais faz com que seja possível uma difusão tridimensional para moléculas pequenas e uma difusão monodimensional para moléculas de maior tamanho, como as moléculas orgânicas por exemplo. Além disso, a Mordenita apresenta uma relação  $\text{Si/Al} \geq 5$ , sendo muito resistente a tratamentos térmicos e

químicos (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000). A Figura 5 apresenta uma representação da estrutura da Mordenita e as duas opções de abertura de poro.

Figura 5: Representação esquemática da estrutura de poros da zeólita mordenita.



Fonte: (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017), adaptado.

A Mordenita natural pode ter uma razão Si/Al ligeiramente diferente; seus cátions trocáveis são uma mistura de íons alcalinos (Na, K) e alcalino-terrosos (Mg, Ca, Sr). Além disso, os poros contêm um grande número de moléculas de água. Devido sua estrutura ser estável à lixiviação ácida, é possível a remoção de quase todo o alumínio da rede, possibilitando a produção de uma Mordenita essencialmente pura a sílica (DEMUTH et al., 2000). Devido suas propriedades de estabilidade ácida, essa zeólita é amplamente utilizada como catalisador (LU et al., 2020).

### 3.3. Zeólitas para sistemas de liberação modificada e tratamentos

Para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes são necessários o estudo de sistemas que consigam vencer tanto as barreiras físico-químicas quanto as barreiras biológicas. Quando se trata do fármaco, principal elemento desse sistema, deve-se considerar algumas de suas características, como seu peso molecular, o tamanho da molécula, solubilidade em água, tempo de vida e via principal de entrega, para a partir de então, associá-lo ao excipiente capaz de melhorar seu sistema (YUN; LEE; PARK, 2015).

Quanto ao excipiente, pode-se avaliar, dentre muitos outros aspectos, o seu tamanho, forma, área específica, funcionalização, flexibilidade, capacidade de modificação da superfície com ligantes, toxicidade no corpo, capacidade de precipitação no sangue, sistema não invasivo e que se adequem às normas estabelecidas pelas farmacopeias para que seja viável sua posterior aplicação comercial. (KHODAVERDI et al., 2016; VISERAS et al., 2010; YUN; LEE; PARK, 2015).

Os primeiros estudos no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos se concentrou nas formulações de formas orais e transdérmicas de medicamentos para aplicações clínicas, vencendo apenas as barreiras físico-químicas. Atualmente, o desenvolvimento desses sistemas de liberação foca em vencer barreiras tanto físico-químicas (baixa solubilidade, peso molecular e cinéticas de liberação) como biológicas (levar o fármaco ao alvo específico no organismo) (YUN; LEE; PARK, 2015).

Alguns minerais vêm sendo amplamente usados em formulações farmacêuticas e cosméticas como excipientes ou até mesmo funcionando como princípios ativos, em que, por muitos anos, argilas como caulim e bentonitas estiveram no foco dessas aplicações, devido suas propriedades físico-químicas (CAPPELLETTI et al., 2015).

As zeólitas, principalmente as de ocorrência natural, vêm, nos últimos tempos, surgindo como potenciais materiais para serem explorados em preparações farmacêuticas. Isso se dá devido sua natureza alcalina, capacidade de troca catiônica, capacidade de sorção, possibilidade de alteração da superfície externa, elevada porosidade, estabilidade térmica e química, biocompatibilidade, baixa toxicidade e possibilidade de controle das suas propriedades físico-químicas (CERRI et al., 2016; DATT; NDIEGE; LARSEN, 2012).

Recentemente Servatan e colaboradores, reportaram os progressos, desafios e oportunidades na aplicação de zeólitas como mecanismos para controle de liberação de fármacos. Nesse estudo foi concluído que as zeólitas vem ganhando muita atenção no estudo

de novas formas farmacêuticas, isso devido a capacidade adsorver grandes quantidades e variedades de fármacos. Além disso, as possibilidades de funcionalização de suas superfícies fazem com que esses materiais ganhem uma atenção a mais, sendo muito promissoras, por exemplo nos avanços dos tratamentos de câncer, já que a modificação das suas superfícies pode levar não só a um controle na liberação do fármaco, mas também induzir características terapêuticas específicas com base na composição dos materiais utilizados. Contudo, um dos principais desafios é controlar o perfil de liberação, o qual o principal mecanismo é a difusão e o tamanho dos poros das zeólitas geralmente são maiores que o das moléculas ou partículas do fármaco, que, como resultado, podem ser liberadas rapidamente (SERVATAN et al., 2020).

Estudos mostraram que alguns fatores afetam a adsorção dos fármacos nos poros das zeólitas, dentre eles destaca-se a relação Si/Al, relacionado com a hidrofobicidade do suporte. Um estudo mostrou que uma zeólita do tipo Faujasita com maior teor de alumínio foi capaz de reter maior quantidade de aspirina do que o mesmo tipo de zeólita com uma quantidade menor de Al na rede, comportamento relacionado com a maior incidência de sítios capazes de realizar pontes de hidrogênio com o fármaco estudado. O aumento na hidrofobicidade também foi associado a uma maior liberação do fármaco adsorvido, ou seja, o aumento na quantidade de Al na estrutura da zeólita potencializou a quantidade de fármaco adsorvida e o liberou rapidamente no estudo de liberação *in vitro* (DATT; NDIEGE; LARSEN, 2012).

### 3.3.1. Zeólitas naturais em sistemas de liberação modificada

Dentre as zeólitas de ocorrência natural de maior abundância destaca-se a clinoptilolita. Pertencente ao grupo das haulanditas, apresenta estrutura de poros e cavidades em três dimensões, com dois tipos de porosidade: micro e mesoporosidade (ACKLEY; GIESE; YANG, 1992; KOWALCZYK et al., 2006). Porém, por ser de ocorrência natural, sua extração implica na presença de diversos possíveis contaminantes e outros argilominerais, por essa razão pesquisadores coletaram amostras de clinoptilolita de diferentes depósitos, localizados principalmente pela Europa e Estados Unidos, que foram profundamente caracterizados quanto suas propriedades mineralógicas, químicas e tecnológicas para o emprego em formulações farmacêuticas. Além disso, foi investigado termodinamicamente a capacidade de interação entre a zeólita e diferentes surfactantes por meio de reações de troca com a finalidade de prever possíveis interações dessas zeólitas com moléculas anti-inflamatórias. Os resultados comprovaram a possibilidade de funcionalização da clinoptilolita oriunda de algumas minas,

porém antes de qualquer uso farmacêutico da zeólita natural é fundamental a completa caracterização e estudos de toxicidade *in vitro* e *in vivo* devido a possibilidade da existência de agentes biologicamente tóxicos (CAPPELLETTI et al., 2015).

Rodríguez-Fuentes et al., 1997, relatam um dos primeiros estudos com o uso da clinoptilolita como medicamento para tratamento de doenças: o Enterex, um medicamento antidiarreico formulado essencialmente pela clinoptilolita natural e purificada e aprovada em 1995 pela Agencia Cubana de Controle de Qualidade de Fármacos (RODRÍGUEZ-FUENTES et al., 1997). A partir desse estudo, também foi avaliado o uso dessa mesma zeólita natural purificada para tratamento de pacientes com hiperacidez estomacal, onde foi constatado a capacidade de neutralização da clinoptilolita sem a ocorrência de efeitos colaterais nem tampouco mudanças na composição química e estrutural da zeólita após ser submetida ao suco gástrico sintético (RODRÍGUEZ-FUENTES et al., 2006).

A clinoptilolita natural também foi avaliada quanto a sua capacidade antiviral em quatro tipos de meios de proliferação, o adenovírus humano 5, vírus do herpes tipo 1 e os enterovírus *coxsackievirus* B5 e *echovirus* 7, onde foi verificado que para concentrações de 12, 25, e 50 mg.ml<sup>-1</sup> da zeólita no meio houve uma inibição significativa da proliferação viral para todos os casos, sendo mais efetivo para o vírus do herpes e os enterovírus *coxsackievirus* B5 e *echovirus* 7, possibilitando a aplicação da zeólita dermicamente ou via oral para esses tratamentos (GRCE; PAVELIĆ, 2005).

A clinoptilolita também foi estudada como carreador inorgânico de Zn<sup>2+</sup> para o antibiótico eritromicina com o objetivo de usar a combinação eritromicina-zinco no tratamento tópico de acnes, e os resultados comprovaram o potencial uso desse complexo como tratamento tópico para acne (CERRI et al., 2004). Posteriormente, foi desenvolvido uma metodologia de preparo e remoção de impurezas de rochas naturais de clinoptilolita com o intuito de conseguir obter um mineral reproduzível e aplicável para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, obedecendo as exigências das farmacopeias europeia, americana e japonesa (CERRI et al., 2016).

Estudos comprovaram que, devido a elevada porosidade das zeólitas, esses minerais podem atuar como reservatórios de oxigênio e como ativadores de plaquetas, acelerando processos de coagulação e cicatrização de feridas (BACAKOVA et al., 2018; NINAN et al., 2013). Por essa razão, os agentes hemostáticos a base de zeólitas apresentam elevada aplicabilidade na remediação de hemorragias (OSTOMEL et al., 2006), que é o caso do QuikClot®, um agente hemostático a base de zeólita que age no tratamento de feridas

adsorvendo água e promovendo a coagulação. Sua eficácia foi comprovada e empregada para tratamento de hemorragias externas em conflitos militares em curso no Iraque (ALAM et al., 2003, 2004)

As zeólitas naturais oriundas de Jinyun, China, majoritariamente clinoptilolita e mordenita, foram comparados com o QuikClot® quanto a seus desempenhos termostático em um modelo de coelho com lesão complexa na virilha. Concluiu-se que esses zeólitos naturais possuem boa propriedade curativa, diminuindo significativamente a mortalidade decorrente da lesão da complexa (LI et al., 2012)

Em outro estudo, a clinoptilolita natural ativada por um processo tribomecânico, o qual produz nanopartículas com uma superfície de 50000 m<sup>2</sup>, foi comprovada como imunoestimuladora natural, ajudando na cicatrização de feridas. Nesse estudo, foi proposto o uso da clinoptilolita na formulação de tecidos de proteção UV e antibacteriana, concluindo que tecidos com a zeólita ativada podem proteger a pele e atuar no processo de cicatrização das feridas (GRANCARIĆ; TARBUK; KOVAČEK, 2009).

Conhecendo-se previamente benefícios da exposição de células à silicatos assim como os benefícios já comprovados da clinoptilolita como antidiarreico e no controle da hiperacidez estomacal, a clinoptilolita finamente moída foi estudada como um potencial auxiliar no tratamento contra diversos tipos de câncer, onde foi constatado que a zeólita induz a expressão de proteínas supressoras de tumor e bloqueia o crescimento celular, indicando que pode afetar o crescimento celular do câncer, além disso, nesse estudo também foi evidenciado que a administração oral da clinoptilolita não é tóxico e útil no tratamento de câncer em alguns animais (PAVELIĆ et al., 2000).

A zeólita clinoptilolita já foi comprovada e consolidada na melhoria da saúde animal através de vários mecanismos como sua atuação positiva no trato digestivo, na liberação metabólica de íons importantes, melhorando o estado nutricional, fortalecendo a imunidade e a eliminação de toxinas dos alimentos e da água (BACAKOVA et al., 2018). Um exemplo disso é o Absorbatox® 2.4D, um medicamento para animais domésticos a base de clinoptilolita que, devido a presença de íons de hidrogênio, aminas e nitratos biologicamente ativos, oferece um efeito gastroprotetor, reduzindo a gravidade dos sintomas e sinais clínicos associados com doença do refluxo gastroesofágico, apresentando também ação anti-inflamatórias (POTGIETER; SAMUELS; SNYMAN, 2014).

Com esses estudos relatados, fica claro que a zeólita natural clinoptilolita apresenta diversas possibilidades de aplicações como excipiente, auxiliares e até mesmo como agente

ativo para alguns tratamentos, onde algumas dessas aplicações já são consolidadas comercialmente, como é o caso do Absorbatox<sup>®</sup> 2.4D e do QuikClot<sup>®</sup>. A Tabela 4 apresenta diversos estudos já relatados na literatura aplicando a zeólita clinoptilolita para tratamentos e excipientes no desenvolvimento de medicamentos.

### 3.3.2. Zeólitas sintéticas em sistemas de liberação modificada

Dentre os diversos tipos de zeólitas estudadas e aplicadas industrialmente, sua grande maioria não são de ocorrência natural, são obtidas laboratorialmente por cristalização em meio aquoso a temperaturas controladas de géis contendo silício e alumínio, em meio alcalino, de forma estática ou sob agitação contínua, e temperatura controlada, em que há diversos estudos sobre os parâmetros de síntese desse materiais para sua otimização e obtenção de novas estruturas (CORMA; GARCIA, 2004; CUNDY; COX, 2003). Para aplicação em sistemas de liberação modificada de fármacos, as zeólitas sintéticas podem ser mais vantajosos frente aos de ocorrência natural, devido a possibilidade de obtenção de um material puro e de morfologia controlada (DATT; NDIEGE; LARSEN, 2012).

Guo e colaboradores, 2014, produziram zeólitas do tipo ZSM-5 pelo método hidrotérmico para serem aplicadas como mecanismo de sistema de liberação controlada de fármacos. Para esse estudo foi avaliado como fármaco a *gentamicina*, utilizado para tratamento de infecções na pele. Foi comprovado que a zeólita ZSM-5 apresentou uma elevada eficiência no controle da liberação do fármaco, fato atribuído a presença de microporos ordenados e estruturados, aliado ao fato das dimensões da *gentamicina* serem suficientes para entrar nos poros da zeólita (GUO et al., 2014).

Pastí et al., 2013, publicaram um estudo sobre parâmetros que podem influenciar a zeólita do tipo Beta no processo de adsorção de três diferentes drogas (cetoprofeno, hidroclorotiazida e atenolol). Para esse estudo foram avaliados os parâmetros pH, relação Si/Al, íon trocável e tratamento térmico das zeólitas antes de serem submetidas a adsorção. Foi concluído que a capacidade de adsorção da zeólita do tipo Beta depende fortemente do pH da solução do meio e da quantidade de Al presente em sua estrutura, pois dependendo dos grupos funcionais presentes na molécula do fármaco, a hidrofobicidade da zeólita irá aumentar ou não a quantidade adsorvida. Além disso, as amostras de zeólita que foram previamente calcinadas antes do processo de adsorção também apresentaram significativo aumento na quantidade

adsorvida, fato que está associado a remoção completa da água e da amônia adsorvida na estrutura da zeólitas escolhidas para o estudo.(PASTI et al., 2013).

A zeólita do tipo Beta também foi estudada como mecanismo na melhora da solubilidade do fármaco nifedipina, utilizando spray-drying como metodologia de encapsulação. Os resultados mostraram uma eficiência de encapsulação de quase 100%. Além disso, foi comprovado por meio de estudo *in vitro*, ao aumento da taxa de dissolução do fármaco associado a zeólita beta em comparação com o fármaco isolado, comprovando a potencial aplicação dessa zeólita para melhoria na eficiência de formulações farmacêuticas com fármacos de classe do tipo II, ou seja, pouco solúveis em meio aquoso (KARAVASILI et al., 2016).

Além disso, a viabilidade de algumas zeólitas (Beta, ZSM-5 e NaX) como sistemas orais de administração de medicamentos foi avaliada com estudos de citocompatibilidade e toxicidade celular em culturas de Caco-2 e foi observado acúmulo intracelular das partículas de zeólito sem efeitos citotóxicos aparentes, confirmando mais uma vez a possibilidade do avanço no estudo desses materiais nas formulações de medicamentos de administração oral (KARAVASILI et al., 2017).

Em outro estudo, diferentes zeólitas, tipo Linde A (LTA), stilbita (STI), silicalita (MFI), mordenita (MOR) e faujasita (FAU), com diferentes propriedades estruturais foram avaliadas como adsorventes de toxinas urêmicas, como uréia, ácido úrico, creatinina, p-cresol e indoxil sulfato, toxinas que são acumuladas quando os rins não cumprem a função regular de depuração do sangue. Os resultados comprovaram a viabilidade de adsorção de toxinas urêmicas em zeólitos para concentrações iniciais próximas às de pessoas com insuficiência renal, possibilitando a eliminação de 75% de creatinina por adsorção na mordenita ácida e 60% de p-cresol pela adsorção na zeólita MFI, valores comparáveis, ou até melhores, que os dos sistemas de diálise convencionais (WERNERT et al., 2005).

A Tabela 4 traz alguns estudos de aplicações de diferentes tipos de zeólitas para diversos tipos de tratamentos, como atividade antiviral, antiácidos, como sistemas de liberação modificada e etc., confirmando a possibilidade de aplicação desse tipo de material na melhoria da formulação de medicamentos e, conseqüentemente, na melhor eficácia para diversos tipos de tratamentos.

Tabela 4: Estudos repostados na literatura do uso de zeólitas para tratamentos na medicina.

Zeólita	Aplicação	
Clinoptilolita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidiarreico (Enterex);</li> <li>• Tratamento de câncer;</li> <li>• Avaliação de interações físico-químicas entre Clinoptilolita enriquecida com sódio e cálcio e os fármacos sulfametoxazol e metronidazol;</li> <li>• Combinação com eritromicina-zinco no tratamento tópico de acnes;</li> <li>• Antiviral;</li> <li>• Compósito clinoptilolita-surfactante como suporte para sulfametoxazol e metronidazol;</li> <li>• Antiácido;</li> <li>• Agente descontaminante de substâncias tóxicas em animais;</li>   <li>• Como aditivo alimentar para aves, atuando positivamente no trato intestinal e como antioxidante;</li> <li>• Funcionalizada com um tensoativo catiônico (hexadeciltrimetil amônio) para armazenamento e liberação de cefalexina;</li> <li>• Clinoptilolita sinteticamente aprimorada (Absorbatox <sup>TM</sup> 2.4D) como agente gastroprotetor na redução da gravidade dos sintomas e sinais clínicos associados a doença do refluxo gastroesofágico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (RODRÍGUEZ-FUENTES et al., 1997);</li> <li>• (PAVELIĆ et al., 2000);</li> <li>• (FARÍAS; RUIZ-SALVADOR; RIVERA, 2003);</li>   <li>• CERRI et al., 2004;</li> <li>• GRCE; PAVELIĆ, 2005;</li> <li>• FARÍAS et al., 2010; RIVERA; FARÍAS, 2005;</li>   <li>• RODRÍGUEZ-FUENTES et al., 2006;</li> <li>• BELTCHEVA et al., 2012; TOPASHKA-ANCHEVA et al., 2012;</li> <li>• WU et al., 2013a, 2013b;</li>   <li>• NEZAMZADEH-EJHIEH;TAVAKOLI-GHINANI, 2014;</li>   <li>• POTGIETER; SAMUELS; SNYMAN, 2014;</li> </ul>

	<p>endoscopicamente negativo e efeitos de medicamento anti-inflamatório não esteroideais;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como sistema de liberação prolongada para diclofenaco de sódio;</li> <li>• Modificada com surfactantes catiônicos aplicada como carreador para ibuprofeno;</li> <li>• Carreador de liberação modificada para anti-inflamatórios não esteroides;</li> <li>• Bionanocompósito tridimensional a base de quitosana e clinoptilolita como carreador para diclofenaco de sódio e indometacina;</li> <li>• Nanocompósito Zinco-clinoptilolita/Oxido de grafeno como carreador de liberação lenta para Doxorubicina, um fármaco para tratamento de câncer;</li> <li>• Modificada com um surfactante catiônico para liberação controlada de diclofenaco de sódio;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DE GENNARO et al., 2015;</li> <li>• KRAJIŠNIK et al., 2015;</li> <li>• PASQUINO et al., 2016;</li> <li>• DINU; COCARTA; DRAGAN, 2016;</li> <li>• KHATAMIAN; DIVBAND; FARAHMAND-ZAHED, 2016;</li> <li>• SERRI et al., 2017;</li> </ul>
Beta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como sistema de liberação para os fármacos salbutamol e teofilina;</li> <li>• Adsorção de Fármacos;</li> <li>• Como excipiente para mitoxantrona;</li> <li>• Zeólita beta hierárquica com mesoporosidade adicional como mecanismos de liberação lenta e sustentada para o corticoide conjugado de hemissuccinato de metilprednisolona;</li> <li>• Zeólitas Beta e Fau-X como mecanismo de liberação controlada para 5-fluorouracil;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FATOUROS et al., 2011;</li> <li>• GRUND et al., 2012;</li> <li>• PASTI et al., 2013;</li> <li>• GARCÍA-MUÑOZ et al., 2014;</li> <li>• SPANAKIS et al., 2014;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo comparativo entre as zeólitas Beta ZSM e NaX como carreador para fármacos pouco solúveis;</li> <li>• Influência da substituição isomórfica de átomos de alumínio por boro na capacidade de adsorção de cloridrato de tiamina;</li> <li>• Atividade biológica e antimicrobiana em células normais e tumorais de zeólita beta modificada com partículas de prata;</li> <li>• Nanocompósitos magnéticos baseados em zeólita Beta e nanopartículas de magnetita para o desenvolvimento de sistemas de administração de medicamentos direcionados;</li> <li>• Estudo comparativo entre as zeólitas Beta, MFI e NaX como carreador para o fármaco probucol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KARAVASILI et al., 2016, 2017;</li> <li>• BRAZOVSKAYA; GOLUBEVA, 2017;</li> <li>• GOLUBEVA et al., 2018;</li> <li>• GOLUBEVA et al., 2019;</li> <li>• KARAVASILI et al., 2020.</li> </ul>
FAU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faujasita do tipo Y como mecanismo de liberação lenta para anti-helmínticos;</li> <li>• Adsorventes de toxinas urêmicas. Estudo comparativo com outros tipos de zeólita (Linde A, stilbita, silicalita e mordenita);</li> <li>• Ação antimicrobiana da Faujasita do tipo X dopada com prata;</li> <li>• Estudo comparativo entre Faujasita do tipo Y e zeólita A como sistemas de liberação modificada para ácido <math>\alpha</math>-ciano-4-hidroxicinâmico (<math>\alpha</math>CHC), um fármaco anticancerígeno;</li> <li>• Estudo da influência na variação na relação Si/Al da zeólita Fau-Y na capacidade de adsorção e da aspirina;</li> <li>• Faujasitas do tipo X e Y como carreadores para dicoflenaco de sódio e piroxican;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DYER et al., 2000;</li> <li>• WERNERT et al., 2005;</li> <li>• KWAKYE-AWUAH et al., 2008;</li> <li>• AMORIM et al., 2012;</li> <li>• DATT; NDIEGE; LARSEN, 2012;</li> <li>• KHODAVERDI et al., 2016;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fau-Y funcionalizada com <math>\beta</math>-ciclodextrina para emprego na liberação controlada de óleo essencial de eucalipto;</li> <li>• Zeólitas Fau-Y e ZSM-5, modificadas com surfactante não iônico, empregadas como suporte e mecanismo de liberação para curcumina;</li> <li>• Fau-X como sistema de liberação para o fármaco de baixa solubilidade danazol;</li> <li>• Uso de cristais de zeólita nanométricas do tipo FAU como transportadores de gás hiperóxido/hipercápnico para glioblastoma, avaliando a capacidade da zeólita nanodimensionada em atuar como um agente vasoativo para uma reoxigenação direcionada de tumor cerebral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MALLARD; BOURGEOIS; FOURMENTIN, 2018;</li> <li>• KARIMI et al., 2019;</li> <li>• KONTOGIANNIDOU et al., 2019;</li> <li>• ANFRAY et al., 2020;</li> </ul>
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como inibidor de reabsorção óssea mediada por osteoclastos apresentando uma atividade positiva na renovação óssea.</li> <li>• Zeólita do tipo A e do tipo X como possíveis sistemas de liberação modificada para o anti-inflamatório ketoprofeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCHÜTZE et al., 1995;</li> <li>• RIMOLI et al., 2008.</li> </ul>

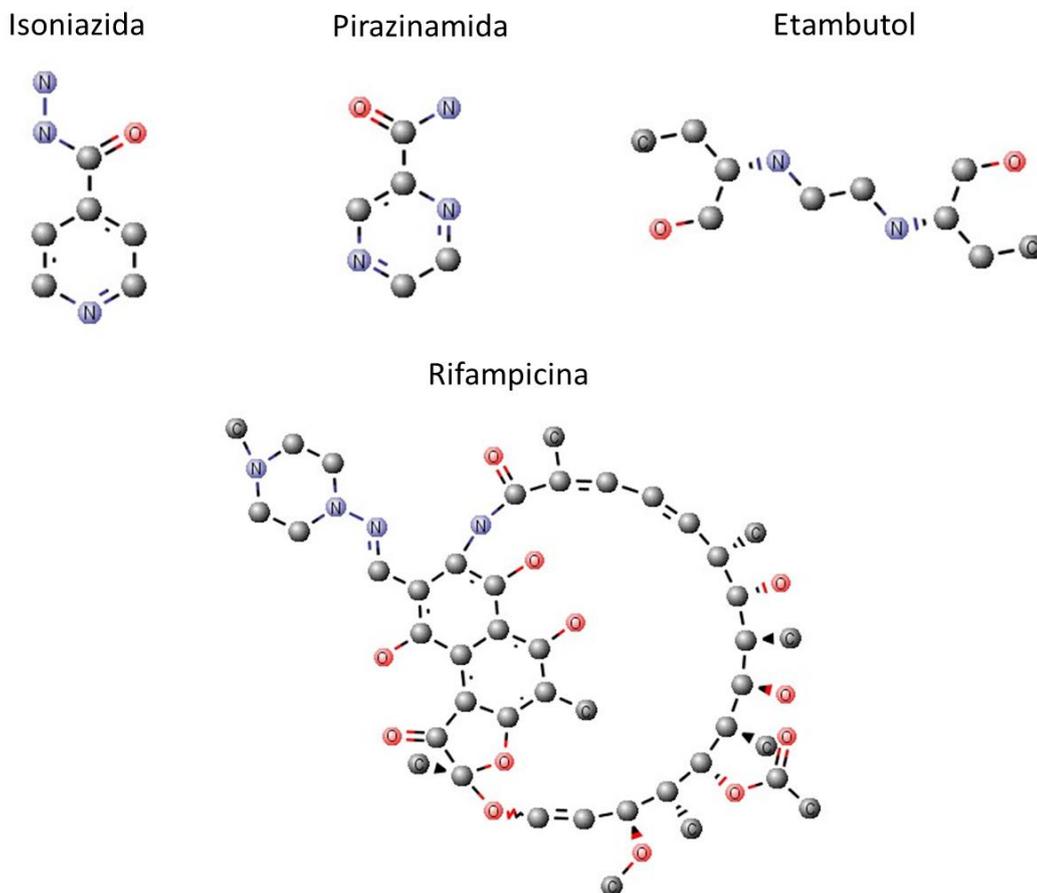
### 3.4. Tuberculose e isoniazida

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, ataca principalmente os pulmões, sendo uma das doenças infecciosas que mais mata no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada, sendo que a grande maioria das pessoas infectadas não apresentam sinais ou sintomas da TB. O risco de desenvolver essa doença após a infecção dependerá de vários fatores, onde o enfraquecimento do sistema imunológico é o mais importante; em média cerca de 5 a 10% dos infectados desenvolverão a doença da TB ao longo de suas vidas, a maioria deles nos primeiros cinco anos após a infecção inicial (WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2020.).

Em setembro de 2018, na primeira *United Nations High-Level Meeting* (UNHLM) de Tuberculose, os estados membros se comprometeram a diagnosticar e tratar 40 milhões de pessoas com TB até o final de 2022 e fornecer a 30 milhões de pessoas, que se encontram em grupo de risco, tratamento preventivo, como pessoas com HIV, crianças abaixo de 5 anos de idade que tiveram contato com pessoas infectadas com TB e cuidadores de pacientes com essa doença. (WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2020., 2020).

Uma vacina preventiva contra a tuberculose e meningite foi desenvolvida em 1921, a BCG, contudo essa vacina é mais eficaz em crianças e não em adultos. Para o tratamento da tuberculose requer o uso de quatro tipos de fármacos de primeira linha: a isoniazida, o etambutol, a rifampicina e a pirazinamida, Figura 6. Esses fármacos devem ser administrados por pelo menos 6 meses, em que dentre eles a isoniazida é um dos mais importantes pois está presente durante todo o período de tratamento, sendo classificado como um dos fármacos essenciais para cuidados básicos de saúde de acordo com a organização mundial de saúde (CREVEL; HILL, 2017; KASIM et al., 2004).

Figura 6: Representação das moléculas de isoniazida, pirazinamida, etambutol e rifampicina. Em que as esferas em cinza representam átomo de carbono, em azul átomos de nitrogênio e em vermelho átomos de oxigênio.



Fonte: Software MarvinSketch 18.27.

A isoniazida (INH) é uma droga bactericida que apresenta elevada solubilidade em água e baixa permeabilidade, de acordo com a classificação biofarmacêutica é um fármaco do tipo III. Apresenta como efeitos colaterais neurite periférica e hepatotoxicidade, sendo mais comum em pessoas acima de 60 anos ou gestantes (CREVEL; HILL, 2017). Além disso, os comprimidos de isoniazida são propensos a degradação oxidativa sob condições de temperatura superior a 40°C e 75% de umidade relativa e a presença de INH leva a irregularidades de biodisponibilidade de rifampicina no ambiente gástrico ácido (SINGH et al., 2000; XUAN et al., 2020).

Como uma forma de melhorar a eficiência terapêutica do tratamento da tuberculose é recomendado a administração de um medicamento via oral composto por doses fixas de combinações desses fármacos de primeira linha, sendo para fase intensiva do tratamento, uma

combinação de 50 mg de isoniazida com 150 mg de pirazinamida e 75 mg de rifampicina e, para a fase de continuação do tratamento, um medicamento que contenha 50 mg de isoniazida com 75 mg de rifampicina. Contudo, essas combinações em um único medicamento apresentam problemas tecnológicos como alterações físicas com o decorrer do tempo e decomposição da isoniazida e da rifampicina na presença das outras moléculas (BHUTANI; SINGH; JINDAL, 2005; CARAZO et al., 2019; KASIM et al., 2004).

Com isso, para que a tuberculose seja finalmente extinta e controlada é importante o estudo e desenvolvimento de medicamentos de possam proporcionar uma maior resistência e melhora tecnológica. Alguns estudos já reportaram algumas estratégias de excipientes que podem melhorar a atuação desses medicamentos, como por exemplo o uso de argilominerais como carreadores para alguns desses fármacos (CARAZO et al., 2017a, 2017b, 2018; MEIRELLES et al., 2019; TENCI et al., 2017).

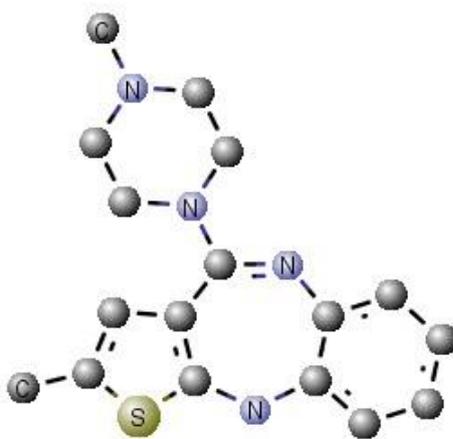
### 3.5. Olanzapina

A olanzapina, nomenclatura 2-methyl-4-(4-metil-1-piperazinil)-10Hthieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepina de acordo com a IUPAC e fórmula molecular  $C_{17}H_{20}N_4S$ , Figura 7, é um agente antipsicótico usado para o tratamento de esquizofrenia e doenças de desordem mental. De acordo com a classificação biofarmacêutica, se enquadra em um fármaco de tipo II, apresentando baixa solubilidade em meio aquoso,  $43 \text{ mg.L}^{-1}$ , e pouca biodisponibilidade oral, fazendo com esse fármaco presente um significativo desafio para a indústria farmacêutica quanto a melhoria de seu desempenho (PINA et al., 2014).

Esse fármaco se enquadra no grupo de substâncias denominadas de segunda geração, agindo de tal forma em que a dosagem necessária para promover um efeito antipsicótico não provocam efeitos extrapiramidais, porém causa efeitos adversos como ganho de peso e sonolência (RÊGO; MOURA; MOITA, 2010).

Alguns estudos relatam o uso de estratégias que visam o desenvolvimento de melhorias na dissolução da olanzapina, como o uso de polímeros e modificação de sua estrutura física (MODICA DE MOHAC; DE FÁTIMA PINA; RAIMI-ABRAHAM, 2016; PINA et al., 2014), o desenvolvimento de espécies híbridas compostas por argilas e biopolímero (OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017a), o uso de nanopartículas poliméricas (BOHREY; CHOURASIYA; PANDEY, 2016).

Figura 7: Representação da molécula de olanzapina, em que as esferas em cinza representam átomo de carbono, em azul átomo de nitrogênio e em marrom átomo de enxofre.



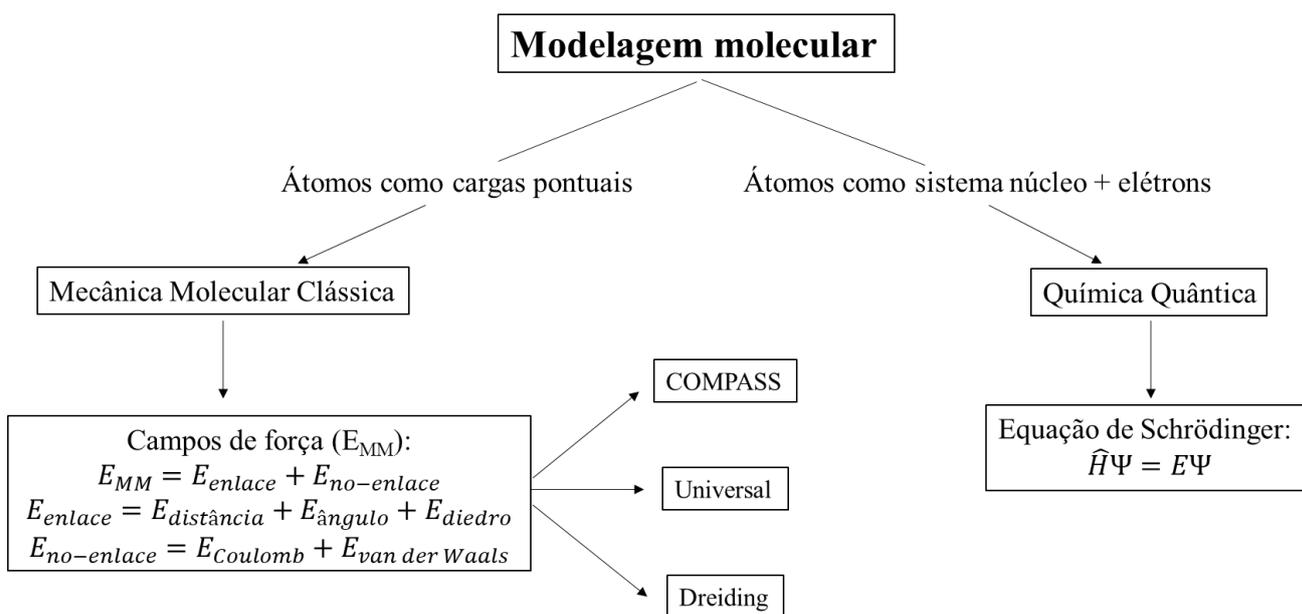
Fonte: Software MarvinSketch 18.27.

### 3.6. Modelagem Molecular

A modelagem molecular é uma importante ferramenta para construção, visualização, análise e armazenamento de modelos de complexos moleculares, auxiliando na interpretação da relação estrutura-funcionalidade, podendo proporcionar diretrizes qualitativas que ajudam no projeto de novas estruturas (COHEN et al., 1990).

O uso combinado de metodologias experimentais e de modelagem molecular, como as abordadas nesta tese, permitem a compreensão mais profunda das interações dos elementos estudados, fornecendo estimativas físico-químicas que são comparáveis com os resultados experimentais. Quando se explora a modelagem molecular, existem dois grandes grupos que fundamentam a química computacional: a mecânica molecular clássica e a química quântica, Figura 8, (BORREGO SÁNCHEZ, 2019).

Figura 8: Esquema dos dois grandes grupos da modelagem molecular.



A mecânica molecular clássica está baseada em expressões analíticas de energia provenientes da mecânica newtoniana, apresentando baixo custo computacional e facilidade de emprego em modelos moleculares de grande volume. Contudo, sua aplicação é limitada a modelos que não produzam mudanças em ligações covalentes ou mudanças drásticas na distribuição eletrônica. Os átomos são considerados como cargas pontuais e suas interações determinadas mediante funções de energia potencial com parâmetros empíricos que se ajustam

a dados experimentais ou teóricos de maior precisão e complexidade (BARREIRO et al., 1997; BORREGO SÁNCHEZ, 2019).

A energia calculada por meio da mecânica molecular clássica (EMM) depende inicialmente das posições e dos potenciais dos núcleos atômicos, a qual pode ser calculada por um conjunto de equações denominadas de campo de força (forcefield, FF). Existem vários tipos de campos de força, que se diferenciam um dos outros dependendo da quantidade de parâmetros empíricos levados em consideração.

Para a química quântica, os átomos são considerados como sistemas de núcleos e elétrons e seu estudo consiste nas interações entre esses elementos, tendo como objetivo, de uma maneira generalizada, a resolução da equação de Schrödinger, mostrada no esquema da Figura 8. Normalmente, antes de uma simulação por mecânica quântica o sistema é previamente otimizado com o uso de algum campo de força, além de que sua aplicação geralmente ocorre em sistemas que envolvem de 10 a 100 átomos ou moléculas pequenas.

Para o desenvolvimento dos estudos de modelagem molecular apresentados nessa tese, foi explorado a mecânica molecular clássica, comparando, inicialmente os campos de força COMPASS (*Condensed-phase optimized molecular potentials for atomistic simulation studies*) (SUN, 1998), Universal (RAPPÉ; GODDARD, 1991) e Dreiding (MAYO; OLAFSON; GODDARD, 1990) e escolhido para seguir os estudos o campo de força que apresentou melhor ajuste ao sistema zeólita e fármaco.

O COMPASS é o primeiro campo de força derivado de dados *ab initio* da mecânica quântica que permite precisão e predição simultânea de propriedades da fase gasosa e da fase condensada para uma ampla gama de moléculas e polímeros, além de ser o primeiro campo de força de alta qualidade a consolidar parâmetros de materiais orgânicos e inorgânicos (SUN, 1998). Uma extensão do COMPASS, o COMPAS II, amplia sua cobertura para um grande número de fármacos e líquidos iônicos, obtendo novos parâmetros e resolvendo inconsistências da primeira versão. Periodicamente, o conjunto de parâmetros do campo de força COMPASS II é revisado, os parâmetros existentes atualizados e/ou novos adicionados (SUN et al., 2016).

O Universal é um campo de força harmônico puramente diagonal, é recomendado para prever geometrias e diferenças de energia conformacional de moléculas orgânicas, inorgânicas e complexos metálicos. Seus parâmetros atômicos se combinam em um conjunto de equações possibilitando o cálculo de energia de ligação, ângulo, torção, energia de van der Waals e Coulombic (RAPPÉ; GODDARD, 1991).

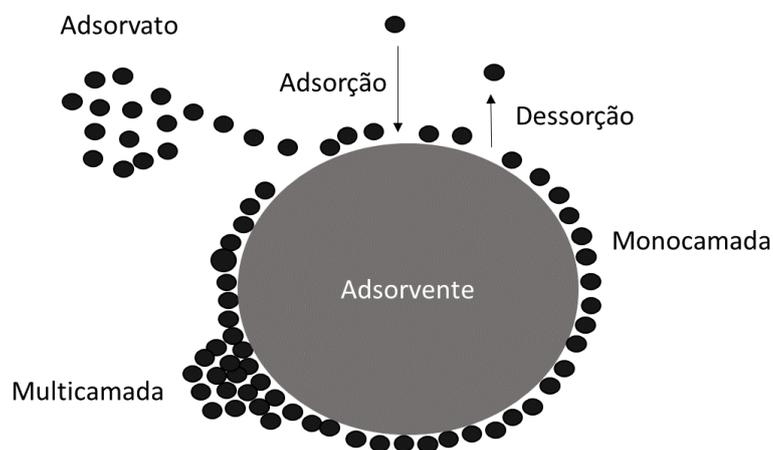
Já os parâmetros do campo de força Dreiding não se baseia em combinações específicas de átomos e sim em regras simples de hibridização. Apresenta boa cobertura para moléculas orgânicas, biológicas e inorgânicas, sendo moderadamente preciso quando se trata de geometrias, energias conformacionais, energias de ligação intermoleculares e empacotamento de cristais (MAYO; OLAFSON; GODDARD, 1990).

A modelagem molecular desenvolvida nesta tese visou aproximar os resultados experimentais dos modelos teóricos propostos. As estruturas desenvolvidas são otimizadas aleatoriamente com base no campo de força escolhido, possibilitando a confirmação ou não dos resultados obtidos nos estudos de adsorção e nas caracterizações dos materiais híbridos formulados, como por exemplo comprovar se a molécula do fármaco estudado possui tamanho que possibilite sua entrada nos poros da zeólita ou se essa interação ocorreria somente na superfície externa.

### 3.7. Modelos matemáticos de cinética de adsorção, isoterma de adsorção e cinética de liberação

A adsorção é o principal mecanismo em muitos processos industriais e seu avanço e estudo é empregado em muitos contextos que visam a melhoria da qualidade de vida humana e a recuperação de muitos danos ambientais. Se trata de um processo aonde moléculas na fase líquida ou gasosa, denominadas adsorbato, são retidas em uma superfície sólida, denominado adsorvente, enquanto que a dessorção é a liberação das moléculas do adsorbato da superfície do adsorvente, Figura 9.

Figura 9: Esquema dos elementos presentes em um processo de adsorção e dessorção.



Fonte: Autor.

O equilíbrio é atingido quando a concentração do soluto na fase líquida ou gasosa permanece constante, ou seja, a capacidade de adsorção do adsorvente é atingida. Para se conhecer a essa capacidade de adsorção e a quantidade de adsorbato que foi retida a Equação 1 é aplicada, em que  $q_e$  é a quantidade adsorvida,  $C_0$  é a concentração inicial do adsorbato,  $C_e$  é a concentração do adsorbato no ponto de equilíbrio,  $V$  é o volume da solução e  $m$  é a massa do adsorvente (NASCIMENTO et al., 2014). Conhecendo a quantidade adsorvida e a capacidade de adsorção de um material, é possível a construção de isotermas, cinéticas e perfis de liberação, metodologias fundamentais no estudo da viabilidade de novos carreadores para formulação de medicamentos.

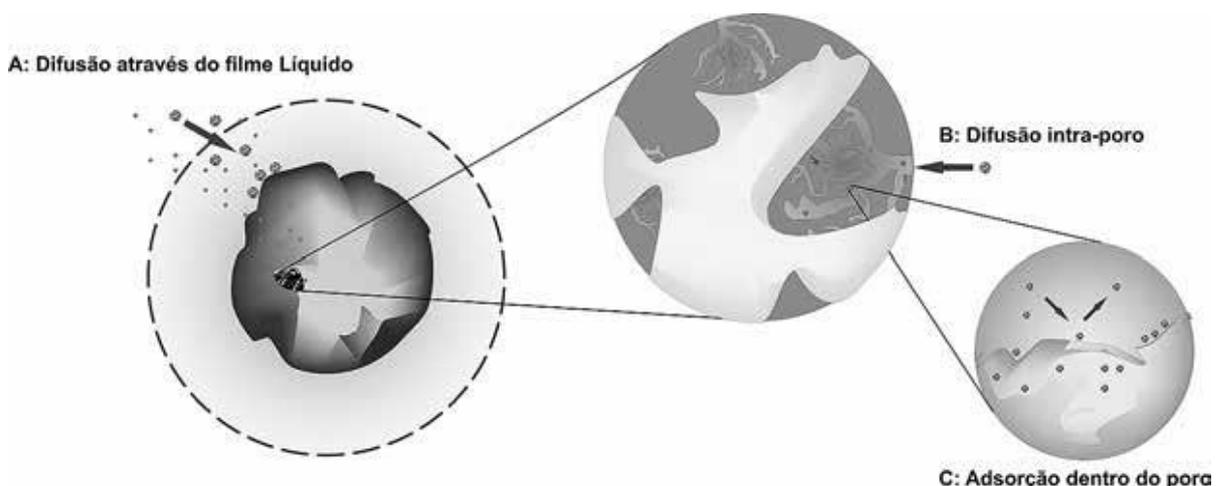
$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{m} \quad (\text{Equação 1})$$

Dependendo do tipo de interação que ocorre entre adsorbato e adsorvente, o processo de adsorção pode ser físico, denominado fisissorção, ou químico, denominado quimissorção. Na fisissorção as forças de interação envolvidas entre adsorbato e adsorvente são forças eletrostáticas fracas e de van der Waals, essa adsorção é rápida, reversível, ocorre a baixas temperaturas e há a formação de multicamadas. Já na adsorção química, ligações covalentes são formadas entre a superfície sólida e as moléculas adsorventes, a adsorção ocorre lentamente, de maneira irreversível, sob elevadas temperaturas e ocorre a formação de uma única camada (KECIL; HUSSAIN, 2018).

### 3.7.1. Cinéticas de adsorção

De uma maneira geral, a adsorção é um processo de transferência de massa de um fluido para os poros de uma superfície sólida. Essa transferência de massa pode ser conduzida por meio de vários tipos de mecanismos, como por exemplo a transferência de massa externa, onde as moléculas são adsorvidas na superfície externa no adsorbato devido ao auxílio de uma camada de fluido que as envolvem; a difusão no poro, em que ocorre a difusão do adsorbato no interior dos poros do adsorvente e a difusão na superfície, onde as moléculas são adsorvidas na superfície do poro, Figura 10 (NASCIMENTO et al., 2014).

Figura 10: Mecanismos de transferência de massa.



Fonte: (NASCIMENTO et al., 2014).

No estudo de processos de adsorção a construção de cinéticas é fundamental para compreensão dos mecanismos de interação que regem o sistema em questão. A cinética de adsorção pode ser compreendida como a taxa de remoção do adsorbato na fase líquida em relação ao tempo de contato. Experimentalmente sua construção consiste em, sob condições predeterminadas, deixar sob agitação, a diferentes intervalos de tempo, misturas do adsorbato com o adsorvente e posterior quantificação da quantidade adsorvida.

Alguns modelos matemáticos lineares relacionados às cinéticas de adsorção foram desenvolvidos com a finalidade de compreender e descrever os mecanismos controladores desses processos, dentre eles os modelos cinéticos de pseudopimeira ordem e pseudosegunda ordem e os modelos cinéticos de difusão intrapartícula de Weber e Moris, de Boyd e de Elovich. Os modelos aplicados para os estudos cinéticos desenvolvidos foram os lineares de pseudopimeira ordem e pseudosegunda ordem e o de Weber e Moris, os quais serão conceituados a seguir.

O modelo de pseudopimeira ordem foi desenvolvido por Lagergren (1898), e é descrito na Equação 2, (LAGERGREN, 1898), em que  $K_1$  é a constante da taxa de adsorção de pseudoprimeira ordem ( $\text{min}^{-1}$ ),  $q_e$  ( $\text{mg g}^{-1}$ ) é a quantidade adsorvida por grama de adsorvente no equilíbrio e  $q_t$  ( $\text{mg g}^{-1}$ ) é a quantidade adsorvida por grama de adsorvente no tempo  $t$ . Integrando a Equação 2 e aplicando condições de contorno se obtém a Equação 3, por meio dela e plotando o gráfico de  $\ln(q_e - q_t)$  versus  $t$  com os dados da cinética de adsorção, é possível determinar o valor de  $K_1$ .

$$\frac{dq_t}{dt} = K_1(q_e - q_t) \quad (\text{Equação 2})$$

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - K_1 t \quad (\text{Equação 3})$$

Esse modelo cinético assume que a adsorção ocorre em sítios de ligação específicos presentes na superfície do adsorvente, que a energia de adsorção não depende da formação de uma camada, que não ocorrem interações entre as moléculas do adsorvente e a superfície do adsorbato e que uma equação de primeira ordem descreve a taxa de adsorção (KECILI; HUSSAIN, 2018; LAGERGREN, 1898).

O modelo de pseudosegunda ordem assume as mesmas considerações do de pseudoprimeira ordem, a diferença é quanto a equação que descreve a taxa de adsorção, que neste caso será uma equação de segunda ordem e não de primeira. Além disso, o modelo de

pseudosegunda ordem permite a caracterização de cinéticas de adsorção considerando casos tanto de rápida fixação de solutos nos locais mais reativos da superfície sólida, quanto as ligações mais lentas nos locais de mais baixa energia (MONTE et al., 2004; RODRÍGUEZ-LIÉBANA et al., 2016). Esse modelo é representado pela Equação 4 e sua forma integrada e linearizada pela Equação 5, em que  $K_2$  ( $\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) é a constante de adsorção de pseudosegunda ordem. Para que esse modelo cinético seja adequado aos dados estudados, a relação linear do gráfico de  $t/q_t$  versus  $t$  dever ser o próximo a 1 (HO; MCKAY, 2000; Y.SHO; G.MCKAY, 1999).

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2(q_e - q_t)^2 \quad (\text{Equação 4})$$

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e} \quad (\text{Equação 5})$$

Contudo, caso a difusão intrapartícula seja o processo determinante da velocidade de adsorção o modelo de Weber e Moris é aplicável, Equação 6, onde  $q_t$  ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ) é a quantidade de adsorbato retida na fase sólida em um tempo  $t$  (min),  $K_d$  ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-0,5}$ ) é o coeficiente de difusão intrapartícula e  $C$  ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ) é a constante relacionada com a resistência à difusão, onde esse fator indica espessura da camada limite (WEBER; MORRIS, 1963).

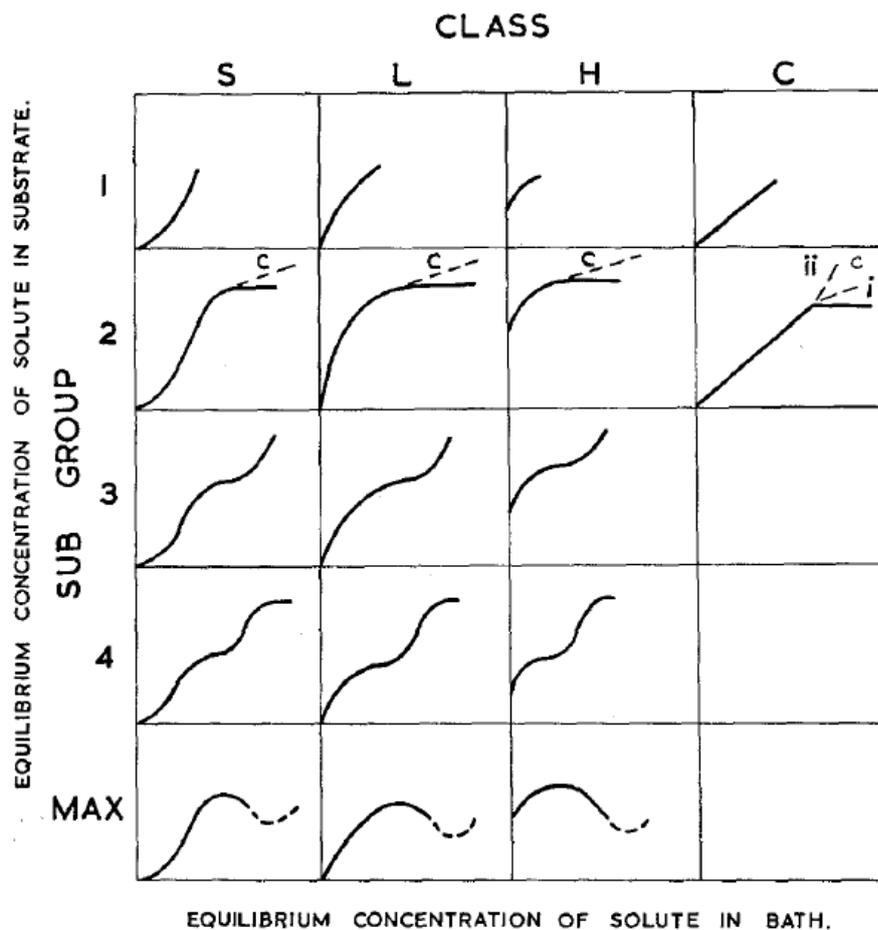
$$q_t = K_d * t^{0,5} + C \quad (\text{Equação 6})$$

Esse modelo cinético não leva em consideração propriedades importantes para o processo de adsorção, como a porosidade e o raio da partícula. Além disso, como demonstrado na Equação 6 o fator tempo está elevado a 0,5, fazendo com que seja desconsiderado o comportamento cinético nos tempos iniciais, tempo próximo a zero, por essa razão esse modelo afirma que se o primeiro segmento de reta cortar a origem, ou seja, coeficiente linear igual a zero, a difusão intraporo é a controladora do processo, caso contrário, o processo controlador pode ser intrafilme e a sua espessura é atribuída ao coeficiente linear em  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$  (NASCIMENTO et al., 2014).

### 3.7.2. Isotermas de adsorção

Isotermas de adsorção são curvas que relacionam a quantidade de moléculas adsorvidas em função da pressão parcial ou concentração do adsorbato a temperatura constante. Em 1974, Giles, Smith e Huitson publicaram uma base teórica para a classificação de isotermas de adsorção para solutos sólidos em soluções diluídas, relacionando seus perfis com os parâmetros de interação entre adsorvente e adsorbato, Figura 11. De acordo com os autores, é necessária uma classificação preliminar das isotermas, já que estão intimamente relacionadas ao processo de adsorção e, por esse motivo, podem ser exploradas para conhecer qual a natureza da adsorção.

Figura 11: Classificação de GILES (1974) para isotermas de adsorção.



Fonte: GILES; SMITH; HUITSON, 1974.

Essa classificação se dá primeiramente analisando o perfil inicial de cada isoterma, as quais podem se enquadrarem em quatro diferentes subgrupos: *Sigmoidal-shaped* (S), *Langmuir*

(L), *high affinity* (H) e *constant partition* (C). Dependendo do perfil de continuidade de cada isoterma ou seja, a elevadas concentrações, são classificadas nos subgrupos 1, 2, 3, 4 e *max*. A Figura 11 esquematiza essa classificação e os respectivos perfis para cada uma, em que cada curva relaciona a quantidade adsorvida (eixo y) com o aumento da concentração ou pressão do meio (eixo x), o fim do processo de construção de uma isoterma se dá quando o adsorbato atinge a máxima saturação no adsorvente, mesmo variando as condições iniciais, como concentração ou pressão.(CHARLES H. GILES, ANTHONY P. D'SILVA, 1974).

Para o perfil do tipo L a energia de ativação, ou seja, a energia necessária para iniciar a remoção das moléculas de adsorbato do meio, é independente da concentração ou pressão desse meio, isso indica que ocorre uma baixa interação entre as moléculas. Além disso, o incremento de concentração ou pressão necessário para aumentar a quantidade adsorvida não é crescente, pois para esses perfis os espaços vazios do adsorvente caem com a cobertura progressiva da superfície até sua completa saturação (GILES; SMITH; HUITSON, 1974).

Para o perfil do tipo S, a energia de adsorção depende da concentração do soluto e em muitos casos ocorre uma adsorção cooperativa, isso quer dizer que a energia de ativação inicial é relativamente alta e ao ser atingida uma molécula do adsorbato não será adsorvida separadamente e sim um grupo delas, pois a energia de interação entre elas é elevada. Para esses casos o incremento de concentração aumenta com o aumento da concentração, diminuindo quando todos os espaços são preenchidos (GILES; SMITH; HUITSON, 1974).

Para as curvas do tipo C a superfície disponível para adsorção aumentam com o aumento da concentração, ou seja, com o decorrer do processo ocorre uma expansão da superfície disponível, isso ocorre, por exemplo, em processos onde o adsorvente são polímeros sintéticos e ocorre a sua desintegração. Já o perfil do tipo H ocorre quando o adsorbato e o adsorvente apresentam uma elevada afinidade, o qual pode acontecer quando em uma adsorção cooperativa um grande número de moléculas é adsorvido de uma única vez (GILES; SMITH; HUITSON, 1974).

Quando se referem aos subgrupos, eles estão relacionados aos platôs apresentados na isoterma, em que cada platô está relacionado com o total preenchimento de uma camada, onde um pequeno platô indica que a superfície ainda tem capacidade de atração de mais moléculas enquanto que um platô longo indica que o equilíbrio e a máxima saturação foram atingidos. A partir da construção da segunda camada o adsorbato é atraído pelas suas próprias moléculas e não pela superfície do substrato. A Tabela 5: Descrição de cada subgrupo referentes a classificação

de Giles para isotermas de adsorção.5 apresenta a descrição de cada subgrupo (CHARLES H. GILES, ANTHONY P. D'SILVA, 1974; GILES; SMITH; HUITSON, 1974).

Tabela 5: Descrição de cada subgrupo referentes a classificação de Giles para isotermas de adsorção.

Subgrupo	Descrição
1	Preenchimento parcial da monocamada, pode ocorrer devido à baixa concentração da solução do soluto.
2	Total preenchimento da monocamada
3	Preenchimento parcial da segunda camada
4	Total preenchimento da segunda camada
<i>max</i>	Geralmente ocorre em meios em que há formação de micelas, como por exemplo com tensoativos.

Fonte: (HINZ, 2001).

Contudo, além de associar o perfil da isoterma com esses modelos propostos por Giles, para melhor interpretação dos resultados obtidos é necessário associar os dados a modelos matemáticos adequados. Em 2001 Hinz associou uma série de modelos matemáticos que são aplicados no estudo de isotermas de adsorção, relacionando cada modelo com os perfis de isoterma proposto por Giles que melhor se adequaria (HINZ, 2001).

Dentre as equações matemáticas aplicados para tratamento de dados de isotermas de adsorção, a de Langmuir é uma das mais utilizadas, Equação 7. Esse modelo assume que as moléculas adsorvidas não apresentam interação entre si, a adsorção ocorre em monocamada e existe um número definido de sítios ativos os quais se comportam adsorvendo apenas uma molécula cada um, ou seja, para cada sitio ativo disponível na superfície do adsorvente, somente uma molécula é retida (HINZ, 2001; KECILI; HUSSAIN, 2018; LANGMUIR, 1918).

$$q = \frac{q_{max}K_L C_e}{1+K_L C_e} \quad (\text{Equação 7})$$

Em que q é a quantidade de soluto adsorvido por grama de adsorvente no equilíbrio ( $\text{mg.g}^{-1}$ ),  $q_{max}$  é a capacidade máxima de adsorção ( $\text{mg.g}^{-1}$ ),  $K_L$  é a constante de interação adsorbato/adsorvente, ou seja, representa a afinidade entre adsorvente e adsorbato e  $C_e$  é a concentração do adsorbato no equilíbrio ( $\text{mg.L}^{-1}$ ). Para que seja possível determinar os valores

de  $K_L$  e  $q_{max}$ , a equação de Langmuir pode ser linearizada para diversas formas, dentre elas a demonstrada pela Equação 8. Portanto, em posse dos dados da isoterma de adsorção e plotando o gráfico  $1/q$  versus  $1/C_e$  e realizando o ajuste linear, será possível conhecer o valor para  $K_L$  e  $q_{max}$  e dependendo do ajuste, avaliado pelo valor de  $R^2$ , será possível avaliar se o processo de adsorção estudado obedece um modelo de Langmuir ou não (NASCIMENTO et al., 2014).

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_{max}} + \frac{1}{K_L q_{max} C_e} \quad (\text{Equação 8})$$

Um outro indicativo de ajuste para o modelo de Langmuir é fator de separação,  $R_L$ , Equação 9, que corresponde ao grau de desenvolvimento do processo de adsorção. Para valores de  $R_L$  entre 0 e 1 a adsorção é classificada como favorável, para  $R_L$  maior de 1 o soluto tem mais afinidade com a fase líquida em que se encontra do que com o adsorbato e para  $R_L$  igual a 1 corresponde a uma isoterma linear (ERDOĞAN et al., 2005; NASCIMENTO et al., 2014).

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_0} \quad (\text{Equação 9})$$

De acordo com estudos reportados por Hinz (2001), o modelo de Langmuir apresenta bom ajuste e aplicação para isothermas que apresentam classificação de Giles do tipo L2, L4 e S2 (GILES; SMITH; HUITSON, 1974; HINZ, 2001).

Outro modelo matemático amplamente explorado na interpretação de dados de adsorção é o de Freundlich. Esse modelo considera o sistema não ideal, as superfícies heterogêneas e que a adsorção ocorre em multicamadas. Para isso, é aplicado uma distribuição exponencial, como demonstrada na Equação 10 e sua forma linearizada na Equação 11, em que  $q_e$  é a quantidade de soluto adsorvido ( $mg.g^{-1}$ ),  $C_e$  é a concentração de equilíbrio ( $mg.L^{-1}$ ),  $1/n$  é uma constante relacionada com a heterogeneidade da superfície e  $K_F$  é a constante de capacidade de adsorção de Freundlich ( $mg^{1-(1/n)}.(g^{-1}).L^{1/n}$ ) (FREUNDLICH, 1906).

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (\text{Equação 10})$$

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (\text{Equação 11})$$

De acordo com o modelo de Freundlich, a adsorção é favorável quando  $n$  apresenta valores entre 1 e 10, em que, quanto maior o valor de  $n$ , mais forte a interação entre adsorbato

e adsorvente. Para os casos em que  $1/n$  é igual a 1, indica que a adsorção é linear e para  $1/n$  maior do que 1 o adsorbato tem grande atração intermolecular e, por isso, maior afinidade pelo solvente (NASCIMENTO et al., 2014). Para Hinz, esse modelo apresenta aplicação para isotermas com perfis de Giles do tipo L2, L1, H2, H1 e S1 (GILES; SMITH; HUITSON, 1974; HINZ, 2001).

Outros modelos matemáticos também são usados na interpretação de dados de isotermas de adsorção como a equação de Temkin (TEMKIN; PYZHEV, 1940a, 1940b), de Dubinin–Radushkevich (DUBININ; RADUSHKEVICH, 1947; DUBININ, 1960) e de Redlich-Peterson (REDLICH; PETERSON, 1959), contudo as equações de Langmuir e de Freundlich são as mais aplicadas para sistemas que envolvem adsorção de fármacos em superfícies sólidas, como estudos já amplamente reportados na literatura (ÇALIŞKAN SALIHI; AYDIN, 2017; MEIRELLES et al., 2019; RODRÍGUEZ-LIÉBANA et al., 2016).

### 3.7.3. Cinéticas de liberação

Para o estudo da viabilidade de novos carreadores que possam modificar a liberação de fármacos, o desenvolvimento de cinéticas de liberação é fundamental, pois irá fornecer se realmente o sistema estudado apresenta capacidade ou não de modificar esse perfil. O estudo e ajuste desses resultados experimentais a modelos matemáticos permite o conhecimento de alguns parâmetros importantes, como o coeficiente de difusão do fármaco e o ajuste do modelo aos dados experimentais de liberação, além de que explorar os resultados experimentais obtidos *in vitro* com modelos matemáticos é uma forma de prever o desenvolvimento biológico das formulações *in vivo* (DASH et al., 2010).

Métodos exploratórios de análise de dados é uma vertente estatística aplicada na análise de dados de cinética de liberação e são recomendados como uma primeira etapa na comparação do perfil de dissolução de maneira gráfica e numérica. De uma maneira geral, consiste em plotar os dados médios do perfil de dissolução com barras de erro, apresentando intervalos de confiança, o qual deve ser de 95 % para as diferenças nos perfis médios de dissolução em cada ponto do tempo de dissolução (O'HARA et al., 1998). Essa abordagem é importante para conferir maior confiabilidade nos resultados experimentais obtidos.

Uma outra abordagem na investigação de cinéticas de liberação é pelo ajuste dos resultados experimentais a modelos matemáticos dependentes, dentre eles, por exemplo, o modelo de ordem zero, de primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson Crowell,

Baker-Lonsdale model, Weibull model e etc. Para a interpretação dos resultados experimentais de cinética de liberação desenvolvidos nessa tese foram explorados matematicamente os modelos de Korsmeyer-Peppas e o de Higuchi, os quais serão brevemente conceituados a seguir.

O modelo de Higuchi, foi o primeiro modelo matemático proposto para sistemas de liberação de fármacos provenientes de uma matriz, o qual apresenta cinco hipóteses (DASH et al., 2010; HIGUCHI T., 1963):

- A concentração inicial do fármaco na matriz é muito maior do que a solubilidade do fármaco;
- A difusão do fármaco ocorre em uma única dimensão;
- As partículas da formulação são muito menores que a espessura do sistema;
- A expansão e dissolução da matriz são insignificantes;
- A difusividade do fármaco é constante;
- Condições perfeitas de afundamento sempre são atingidas no ambiente de liberação.

A equação que descreve o modelo de Higuchi é dado pela Equação 12, em que  $f_t$  é a quantidade de fármaco liberada no tempo  $t$  por unidade de área  $A$ ,  $C$  é a concentração inicial do fármaco,  $C_s$  é solubilidade do fármaco no meio e  $D$  é o coeficiente de difusão. Contudo, quando se tem sistemas heterogêneos planares, em que a concentração do fármaco na matriz é menor do que sua solubilidade, indo contra uma das hipóteses, e a difusão ocorre através de poros, o modelo de Higuchi se torna na Equação 13, em que  $\delta$  é a porosidade da matriz e  $\tau$  é a tortuosidade. Essa equação pode ser simplificada para a Equação 14, denominado modelo Higuchi simplificado, apresentando  $K_H$  como a constante de dissolução de Higuchi (DASH et al., 2010).

$$f_t = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (\text{Equação 12})$$

$$f_t = \sqrt{\frac{D\delta}{\tau}(2C - \delta C_s)C_s t} \quad (\text{Equação 13})$$

$$f_t = K_H\sqrt{t} \quad (\text{Equação 14})$$

Já o modelo de Korsmeyer-Peppas descreve uma relação simplificada de uma equação polimérica de liberação de fármacos, Equação 15, em que a fração  $M_t/M_\infty$  representa a quantidade de fármaco liberada no tempo  $t$ ,  $K$  é a constante da taxa de liberação e  $\eta$  é o expoente de liberação (KORSMEYER et al., 1983). Para este modelo o valor de  $\eta$  caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco, em que para  $0,45 \leq \eta$  corresponde a um mecanismo de difusão de Fickiano,  $0,45 < \eta < 0,89$  transporte não fickiano,  $\eta = 0,89$  transporte Caso II (transporte não Fickiano, controlado pelo relaxamento de cadeias poliméricas) correspondendo a cinética de liberação do tipo zero e para  $\eta > 0,89$  transporte do super Caso II (DASH et al., 2010).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^\eta \quad (\text{Equação 15})$$

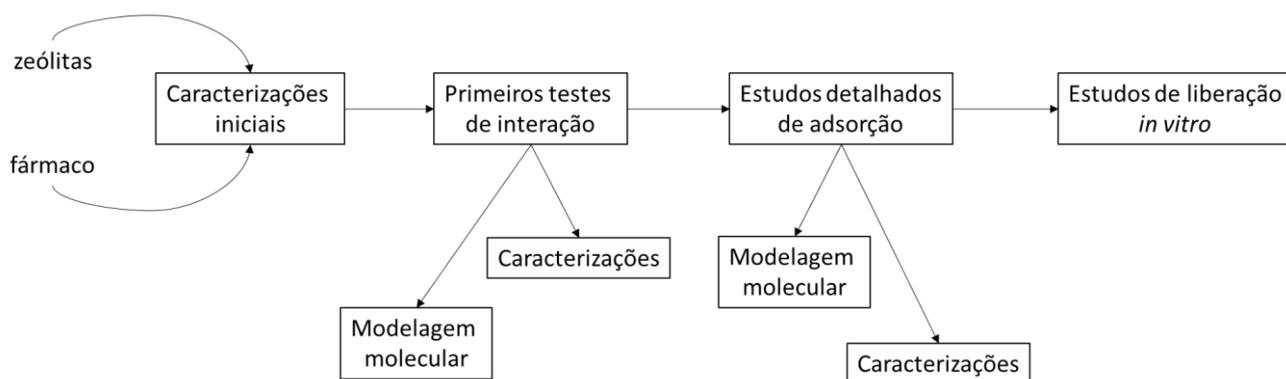
Para a análise dos resultados de cinética de liberação obtidos experimentalmente foi realizado o ajuste matemático para esses dois modelos descritos, o de Higuchi e o de Korsmeyer-Peppas, além da plotagem da barra de erros e da repetição da metodologia experimental de modo a obter média de resultados com 95% de confiança.

Com isso, tendo-se como base no que foi descrito nessa revisão bibliográfica foram aplicados os conceitos de adsorção na construção de cinéticas e isotermas associados aos seus respectivos modelos matemáticos aqui descritos, possibilitando a compreensão das interações presentes entre cada zeólita com cada fármaco, resultados que, associado aos estudos de modelagem molecular, levaram a uma melhor conclusão dos resultados obtidos. Além disso, a construção da cinética de liberação, aplicando aos modelos matemáticos propostos e revisados, possibilitaram confirmar se as zeólitas apresentam ou não capacidade em modificar a forma como a isoniazida e/ou a olanzapina são liberados.

## ***Capítulo 4. MATERIAIS E MÉTODOS***

As metodologias empregadas para o desenvolvimento desta tese se basearam em estudos reportados previamente na literatura. Neste t3pico ser3 abordado, de uma maneira global, essas metodologias empregadas. O fluxograma apresentado na Figura 12 representa as etapas realizadas, que consistiu em caracteriza33es preliminar das ze3litas e dos f3rmacos, seguido dos primeiros testes de intera33o entre eles, etapa em que foram realizadas novas caracteriza33es do material h3brido obtido e modelagem molecular para os estudos realizados com a isoniazida. A etapa seguinte consistiu em estudos mais aprofundados de adsor33o, como a constru33o de isotermas e cin3ticas, etapa tamb3m auxiliada por novas caracteriza33es dos materiais h3bridos desenvolvidos e modelagem molecular. Por fim, estudos *in vitro* de libera33o foram realizados para aqueles materiais que apresentaram melhor viabilidade.

Figura 12: Fluxograma das etapas realizadas para a obten33o dos resultados.



#### 4.1. Caracterizações do estado sólido

As caracterizações realizadas para o estado sólido tiveram como intuito conhecer os aspectos físicos, químicos e morfológicos dos suportes, dos fármacos e dos materiais híbridos produzidos.

Para se conhecer as fases cristalinas presentes nas amostras, assim como sua pureza e cristalinidade, realizou-se o teste de Difração de Raios-X (DRX). Essa técnica baseia-se na incidência raios-X sobre a amostra que, devido ao seu comprimento de onda, possui a capacidade de penetrar no material e ser difratado ao se chocar com os átomos do mesmo. A forma como esses feixes são difratados permite a determinação do arranjo dos átomos na rede (ALBERS et al., 2002). Os ensaios de DRX foram realizados nas zeólitas, nos fármacos utilizados e para todos os materiais híbridos produzidos. Para isso foi usado um Difractômetro Philips® X-Pert com radiação de comprimento de onda  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,54 \text{ \AA}$ ), com 45 kV, 40 mA,  $2\theta$  de 4-70°, um detector *X'Celerator* de estado sólido de alta velocidade e suporte de amostra com rotação. Os dados de difração foram analisados usando o Software HighScore Plus®.

A análise química fornece a natureza química do sistema de interesse. A fluorescência de Raios-X (FRX) é um método de análise química não destrutivo, o qual utiliza raios-X, com comprimentos de onda que variam entre 10 nm a 0,01 nm, para excitar uma amostra, provocando a emissão de raios-X fluorescentes característicos dos elementos presentes, apontando a presença de impurezas, como quartzo, óxidos e hidróxidos de ferro e de alumínio, matéria orgânica, entre outros que podem influenciar no processamento do material (PARREIRA, 2006). As zeólitas comerciais antes dos processos de adsorção foram submetidos a esse ensaio, o qual possibilitou conhecer quais os componentes presentes em suas estruturas e a relação Si/Al estimada para cada uma delas. As análises foram realizadas em um Espectrômetro de Fluorescência de Raios-X, modelo Bruker S2 Ranger utilizando radiação Pd ou Ag, máxima voltagem de 50 kV, máxima corrente de 2 mA, XFlash® Silicon Drift Detector.

Para se conhecer as frações de carbono, nitrogênio e hidrogênio das amostras sólidas, os materiais foram submetidos a um analisador de elementos elementares da Thermo Scientific, modelo 2000, foi realizada para a determinação do conteúdo das frações.

A Análise de Espectroscopia de Infravermelho Atenuada por refletância total (ATR), oferece uma elevada sensibilidade, resolução e rapidez de registro, possibilitando a identificação de interações entre os fármacos e a zeólita. Essa caracterização foi realizada para todas as zeólitas, fármacos e híbridos, usando um espectrofotômetro JASCO 6200 com

amostras de pó, trabalhando na zona do infravermelho médio (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) com uma resolução de até 0,25  $\text{cm}^{-1}$ .

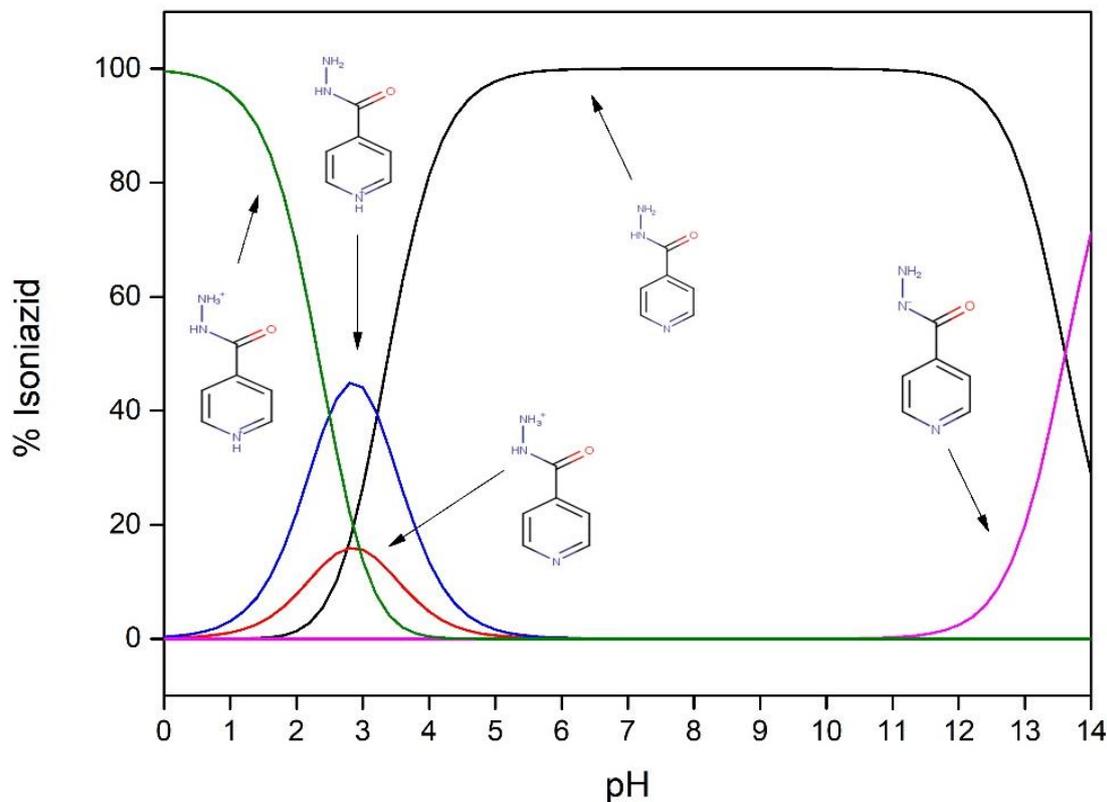
A termogravimetria (TGA) é uma análise em que a variação de massa da amostra é quantificada em função de um aquecimento programado a uma atmosfera adequada. A perda de massa, quando a amostra se torna instável termicamente iniciando a liberação de voláteis, é caracterizada pelas temperaturas inicial e final de decomposição, em que a temperatura de pico, ponto de inflexão da curva é identificado como o instante em que a massa varia rapidamente. As análises termogravimétricas foram realizadas utilizando um Analisador TG209F1, NETZSCH, com ar a uma vazão de 20  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , de 30 a 1000  $^{\circ}\text{C}$  a uma taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Essa análise é de extrema importância para confirmação da quantidade de fármaco retida pelas zeólitas além do estudo da resistência frente a degradação térmica dos materiais sólidos estudados e desenvolvidos.

Para confirmação das propriedades texturais das zeólitas estudadas, eles foram ainda analisados por isotermas de adsorção/dessorção de nitrogênio (99,999%) a 77 K realizado em equipamento de adsorção monomérica (ASAP 2420, da Micromeritics). A área superficial específica (SBET) das amostras foram estimadas pelo método BET (Brunauer, Emmett e Teller) levando em consideração as recomendações da IUPAC (BRUNAUER; EMMETT; TELLER, 1938; THOMMES et al., 2015). O volume de microporo ( $V_{\mu\text{P}}$ ) foi obtido pelo método  $\alpha$ -plot usando sílica não-hidroxilado como referência. O volume total de poros (VTP) foi estimado pela regra de Gurvich em 0,985 de pressão relativa (ROUQUEROL et al., 2014).

#### 4.2. Cinéticas e parâmetros de adsorção

Com a finalidade de conhecer se as zeólitas propostas possuem ou não capacidade de adsorção da molécula da isoniazida, foram realizados estudos de cinética de adsorção, aonde a concentração inicial permanece constante e o tempo de contato é variado até observar um tempo de equilíbrio. Nesse estudo, foram construídas cinéticas variando o pH do meio da solução do fármaco entre 2, 3 e 6 que, de acordo com a farmacopeia espanhola e com o Software MarvinSketch, são nesses pH's que a molécula da isoniazida apresenta carga majoritariamente positiva ou neutra. A Figura 13 traz um esquema com os tipos de protonação da isoniazida em função do pH do meio.

Figura 13: Estágios de protonação da isoniazida em função do pH.



Para a cinética de adsorção 12 mg da zeólita estudada foi dispersa em 10mL de uma solução aquosa de isoniazida  $100 \text{ mg.L}^{-1}$  nos pH estudados (2, 3 e 6). O ajuste do pH foi realizado pela adição de pequenas quantidades de HCl  $1 \text{ mol.L}^{-1}$  até atingir o pH desejado. A dispersão foi mantida em agitação em um banho termostático por diferentes intervalos de tempo em erlenmeyers separados a  $25^\circ\text{C}$ , depois de cada tempo de agitação, a suspensão foi centrifugada, o sobrenadante filtrado e a concentração da isoniazida medida por Uv-vis (espectrofotômetro Lambda 25, Perking Elmer) a comprimento de onda 262 nm para solução a pH 6 e 265 nm para solução a pH 2 e 3, essa diferença no comprimento está associado a mudança na protonação da molécula da isoniazida, como o relatado na literatura (KIETZMANN, 1977).

A quantidade de isoniazida adsorvida por grama de zeólita ( $q_e, \text{ mg.g}^{-1}$ ) foi calculada considerando a diferença entre a concentração do fármaco na solução inicial, antes de ser mantida em contato com a zeólita, ( $C_0, \text{ mg.L}^{-1}$ ) e no equilíbrio, após tempo de agitação em banho termostático, ( $C_e, \text{ mg.L}^{-1}$ ), de acordo com a Equação 1 descrita anteriormente (DE SOUSA et al., 2018a). Todos os ensaios foram realizados em triplicata. Os resultados da cinética da adsorção foram linearizada considerando as equações de Langergren

(LAGERGREN, 1898), a equação de pseudo-segunda ordem (HO; MCKAY, 1999) e a difusão intrapartículas do modelo de Weber e Morris (WEBER; MORRIS, 1963).

Com os resultados das cinéticas de adsorção é possível concluir, dentre outros, o tempo em que o sistema atinge o equilíbrio e o pH em que a adsorção é mais favorecida. Sabendo desses resultados foram realizados ensaios variando a temperatura do meio seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente, porém modificando a temperatura de 25°C para 35°C e 45°C, com a finalidade de estudar a influência desse parâmetro para os sistemas zeólita/fármaco propostos.

### 4.3. Isotermas de adsorção

Considerando os parâmetros que potencializam o processo de adsorção para cada zeólita obtido com os estudos cinéticos com a isoniazida (tempo, pH e temperatura), foram realizadas isotermas de adsorção. Para isso, 12 mg da zeólita estudada foi dispersa em 10mL da solução aquosa de isoniazida no pH adequado para o sistema, em que a concentração da solução inicial de isoniazida foi variada até ser observado o equilíbrio de adsorção, ou seja, até ser observado uma constância na quantidade de fármaco adsorvido mesmo com o aumento da concentração da solução inicial, a Tabela 6 mostra as condições adotadas para cada sistema estudado. A dispersão foi deixada em agitação em banho termostático sob temperatura e tempos adequados.

Após o tempo de agitação, a mistura foi centrifugada e o sobrenadante filtrado com uma membrana 0.45µ Millipore® e medido por Uv-vis em comprimento de onda adequado para medição da isoniazida no pH do meio. A quantidade de fármaco adsorvida ( $q_e$ , mg.g<sup>-1</sup>) foi calculada de acordo com a Equação 1. Todos os pontos da isoterma foram realizados em triplicata e os resultados experimentais foram linearizados de acordo com os modelos matemáticos de Langmuir e Freundlich.

Tabela 6: Parâmetros usados para a construção das isotermas de adsorção.

Zeólita	Fármaco	pH	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Comprimento de onda (nm)
Faujasita-Y	Isoniazida	3	4	25	265
Beta	Isoniazida	6	10	25	262
Mordenita	Isoniazida	6	24	45	262

#### 4.4. Modelagem molecular

O objetivo inicial da modelagem molecular é avaliar em escala atômica a capacidade de adsorção da isoniazida nas diferentes zeólitas, Mordenita, Beta e Faujasita tipo Y. Essas zeólitas possuem composição química, tamanho e morfologia diferentes de seus canais internos e foram escolhidos para explorar cenários diferentes para essa adsorção.

Inicialmente, foram utilizados vários campos de força (FF) baseados em potenciais interatômicos empíricos, como *Dreiding*, *Universal* e *COMPASS27*. Após cálculos preliminares, o FF COMPASS27 foi o melhor para descrever todos os átomos das zeólitas e da molécula orgânica. Este FF COMPASS27 é baseado em potenciais interatômicos parametrizados a partir de cálculos *ab-initio* e empíricos que descrevem aplicações de fase bem condensada (SUN, 1998). Este FF mostrou bons resultados em cálculos anteriores sobre adsorção de orgânicos em superfícies de silicato (BORREGO-SÁNCHEZ et al., 2016; BORREGO-SÁNCHEZ; AWAD; SAINZ-DÍAZ, 2018; CARAZO et al., 2017a). As interações de não ligação, baseadas em átomos de van der Waals e interações eletrostáticas coulômbicas, foram usadas com um ponto de corte de 15,5 Å e o somatório de Ewald, essas condições foram usadas anteriormente com bons resultados (ESCAMILLA-ROA et al., 2017; SAINZ-DAZ; FRANCISCO-MRQUEZ; VIVIER-BUNGE, 2011). As cargas atômicas foram calculadas por  $Q_{Eq}$  com o conjunto de parâmetros de Rappé e Goddard, 1991, com parâmetros revisados para melhor tratamento ( $Q_{eq\_charged}$  1.1), levando em consideração que todo o sistema cristalino era neutro (BIOVIA, 2015; RAPPÉ; GODDARD, 1991).

Os modelos da zeólitas foram retirados do banco de dados cristalográfico experimentais (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017; BAUR, 1964; MARTUCCI et al., 2003). A estrutura de Mordenita foi retirada dos dados de difração de pó (MARTUCCI et al., 2003) do código de arquivo amcsd-0006995. A unidade assimétrica foi transformada em uma célula unitária, simetria P1. As posições dos Al não foram especificadas nos dados experimentais para as posições tetraédricas, apenas uma ocupação relativa Si/Al de 5,5. As substituições isomórficas de Si por átomos de Al foram realizadas com uma relação Si/Al de 5, levando em consideração uma alta dispersão de átomos de Al, seguindo a regra de Loewenstein de evitar o par de AlAl na coordenação tetraédrica de silicatos, de acordo com estudos anteriores (ORTEGA-CASTRO et al., 2008). Além disso, um determinado distúrbio dos átomos de água com uma sobreposição de moléculas de água foi encontrado no arquivo CIF. Então, uma certa ordem foi estabelecida selecionando os átomos de O da água, e os átomos de H da água foram

incluídos manualmente levando em consideração as distâncias intermoleculares. Assim, uma célula unitária do modelo de mordenita incluiu 8 átomos de Al na rede tetraédrica e 8 cátions  $\text{Na}^+$  nos canais para compensar a carga derivada das substituições de Al. Estes  $\text{Na}^+$  foram solvatados com 20 moléculas de água por célula unitária de mordenita, obtendo uma composição  $\text{Si}_{40}\text{Al}_8\text{O}_{96}\text{Na}_8(\text{H}_2\text{O})_{20}$ . Considerando as dimensões da molécula de isoniazida, foi gerada uma supercélula 1x1x2 de mordenita para o cálculo da adsorção para evitar interações intermoleculares com células vizinhas.

A estrutura da zeólita Faujasite-Y (forma Na) foi obtida de um trabalho cristalográfico experimental (BAUR, 1964), onde as posições Al não foram especificadas, mas apenas uma ocupação relativa Si/Al igual a 7/3. Após transformar a unidade assimétrica em uma célula unitária, simetria P1, foram realizadas substituições isomorfas de Si por átomos de Al para uma razão Si/Al de 2, colocando em alta dispersão de átomos de Al, levando em consideração a regra de Loewenstein de evitar o par de AlAl. Os cátions  $\text{Na}^+$  foram colocados para compensar as cargas geradas pelas substituições de Al e as moléculas de água foram incluídas no modelo. Portanto, a célula unitária do modelo Faujasita possui uma composição de  $\text{Si}_{128}\text{Al}_{64}\text{O}_{385}\text{Na}_{64}(\text{H}_2\text{O})_{64}$ .

A estrutura da zeólita beta foi obtida de um banco de dados cristalográfico (BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, 2017), onde as posições Al também não foram especificadas. Da mesma forma que o descrito acima, a célula unitária foi gerada a partir da unidade assimétrica aplicando a matriz de transformação e as substituições isomorfas de Si por átomos de Al foram colocadas até atingir a razão Si/Al de 10, levando em consideração uma alta dispersão das substituições de Al. Assim, uma célula unitária do modelo Beta possui 6 substituições de Al, 6 cátions  $\text{Na}^+$  e 6 moléculas de água com a composição  $\text{Si}_{58}\text{Al}_6\text{O}_{128}\text{Na}_6(\text{H}_2\text{O})_6$ . Uma super célula unitária de 2x2x1 da estrutura Beta foi gerada para o cálculo da adsorção para evitar interações intermoleculares com células vizinhas.

A estrutura da molécula de isoniazida foi retirada de trabalho anterior (CARAZO et al., 2017a) e foi calculada incluindo uma molécula em uma caixa periódica de 20x20x20 Å para evitar interações intermoleculares com células vizinhas.

#### 4.5. Cinéticas de liberação

Os estudos de liberação *in vitro* foram realizados em um aparato de dissolução USP modelo II (SOTAX AG, Switzerland), a 37°C e 100 rpm. Para os ensaios, um total de 25 mg do fármaco no material híbrido em forma de pó foi disperso em 500 mL de uma solução aquosa de HCl 0,001 mol.L<sup>-1</sup> (pH 3), para simular o meio gástrico, e em um fluido intestinal simulado sem enzima (pH 6.8). Em diferentes intervalos de tempo alíquotas de 5 mL foram removidas do meio de dissolução e substituídas pela mesma quantidade de um novo fluido para que o volume total do meio permaneça inalterado. As alíquotas removidas foram filtradas com uma membrana 0.45 µm Millipore® e a quantidade de isoniazida liberada mensurada por HPLC *Infinity II 1260 (Agilent)* com mostrador automático e detector de UV, apresentando como fase estacionária uma coluna Kromasyl® C18, 5 µm, 250 × 4.6 mm (Teknokroma, S) e a fase móvel uma mistura de H<sub>2</sub>O e CH<sub>3</sub>CN (95/5, v/v), com fluxo de 0,8 mL.min<sup>-1</sup>, com 50 µL de volume de injeção, 264 nm como comprimento de onda de detecção e tempo de medida de 7 minutos. Os métodos foram lineares na faixa de 5 a 100 mg.L<sup>-1</sup>. Para cada meio de dissolução, foram feitas sete repetições e a quantidade de isoniazida liberada (Q<sub>t</sub>) calculada por:

$$Q_t = V_m C_t + \sum_{i=0}^{t-1} V_a C_i \quad (\text{Equação 16})$$

em que V<sub>m</sub> e C<sub>t</sub> são o volume e a concentração do fármaco no tempo t, V<sub>a</sub> é o volume da amostra retirada e C<sub>i</sub> é a concentração de isoniazida no tempo i (i < t).

Para estabelecer uma relação matemática, os dados cinéticos de liberação obtidos com o ambiente gástrico simulado e o fluido intestinal foram linearizados pelo modelo de Korsmeyer-Peppas, o qual derivou uma relação simples para descrever a droga liberada a partir de uma equação polimérica e pelo método de Higuchi, o primeiro modelo matemático proposto para descrever a liberação de medicamentos a partir de um sistema matricial.

***Capítulo 5. RESULTADOS E  
DISCUSSÕES***

## 5.1. Caracterizações iniciais e primeiros testes de adsorção

Neste tópico serão apresentados os resultados referentes as caracterizações iniciais das zeólitas e os primeiros testes de interação entre a isoniazida com cada zeólita estudada. Essa etapa é fundamental para avaliação da possibilidade de atuação dessas zeólitas como adsorventes para a isoniazida e para uma análise prévia da viabilidade ou não dos estudos seguintes. Os resultados serão abordados sempre comparando os três tipos zeólitas: Beta, Mordenita e Faujasita-Y. Os resultados apresentados nessa sessão foram publicados em *Iane M.S. Souza, C. Ignacio Sainz-Díaz, César Viseras, Sibeles B.C. Pergher. Adsorption capacity evaluation of zeolites as carrier of isoniazida. Microporous and Mesoporous Materials 292 (2020) 10973.*

### 5.1.1. Metodologias específicas aplicadas

#### 5.1.1.1. Cinéticas de adsorção

Para a construção das cinéticas de adsorção nesta primeira etapa do estudo, foram avaliados sete diferentes tempos de contato entre cada zeólita e a solução de isoniazida: 0,5, 1, 2, 4, 6, 10 e 24 horas. Para cada tempo estudado, 12 mg da zeólita foi dispersa em 10 mL de solução aquosa de isoniazida ( $100 \text{ mg.L}^{-1}$ ), assumindo um pH de 6, e mantidos em agitação em banho termostático a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Após cada tempo de contato, as dispersões foram centrifugadas, o sobrenadante filtrado e medido por Uv-vis (espectrofotômetro Uv-vis Lambda 25, Perking Elmer, S) a um comprimento de onda de 262 nm, comprimento de onda correspondente a identificação da isoniazida nessas condições (KIETZMANN, 1977). Todos os ensaios foram realizados em triplicata e o desvio padrão calculado.

#### 5.1.1.2. Preparo e caracterizações do material híbrido

Para o preparo dos materiais híbridos, 0,1 g da zeólita avaliada foi dispersa em 20 mL de solução aquosa de isoniazida ( $0,175 \text{ mol.L}^{-1}$ ) e mantida sob agitação por 24 h a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Após o tempo de contato, a mistura foi centrifugada, sólido separado do sobrenadante e seco em estufa a  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  até todo o líquido evaporar, essa metodologia foi adotada considerando estudos com a isoniazida reportados previamente na literatura (CARAZO et al., 2017a). Os materiais

híbridos preparados com as zeólitas Beta, Faujasita-Y e Mordenita foram nomeados BI31, YI31 e MI31, respectivamente.

A composição química das zeólitas foram estimadas por meio da técnica de fluorescência de raios-X e suas propriedades texturais determinadas pela técnica de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> a 77K. As zeólitas, a isoniazida e os materiais híbridos foram caracterizadas por difração de raios-X, por espectroscopia de infravermelho por refletância total atenuada, por análise termogravimétrica e a quantificação de C, N e H determinadas por análise elementar.

### 5.1.2. Resultados e discussões

#### 5.1.2.1. Caracterizações das zeólitas

A razão Si/Al para cada zeólita foi estimada a partir da composição química analisada por FRX, apresentados na Tabela 7. Os resultados mostram que a Mordenita apresenta uma relação Si/Al de 6 com pequena quantidade de Fe, Mg e Ti. A presença de cátions Na<sup>+</sup> e Mg<sup>2+</sup> pode estar associada a compensação de carga devido às substituições de Si por Al. A zeólita do tipo Beta mostra uma razão Si/Al estimada de 10 e também cátions Na<sup>+</sup> e Mg<sup>2+</sup>. Na zeólita Faujasita-Y, a quantidade relativa de Al é maior, com uma razão Si/Al de 2,7, e o Na<sup>+</sup> em maior quantidade em comparação com as outras zeólitas, também associado compensação de carga. A Faujasita-Y apresentou maior quantidade de cátions em sua estrutura cristalina, devido à maior presença de Al.

Tabela 7. Composição química (%) das zeólitas estudadas obtidas pela análise de FRX.

Elemento	Mordenita	Beta	Faujasite-Y
SiO <sub>2</sub>	84,16	90,73	68,06
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,09	8,02	21,98
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,16	0,04	0,05
MnO	-	-	-
MgO	1,0	0,6	0,9
CaO	-	-	0,2
Na <sub>2</sub> O	0,8	0,3	8,4
K <sub>2</sub> O	-	-	-
TiO <sub>2</sub>	0,6	0,04	0,02
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	-	-	0,03
SO <sub>3</sub>	0,18	0,12	0,11
Cl	0,16	0,13	0,19
ZrO <sub>2</sub>	0,01	-	-

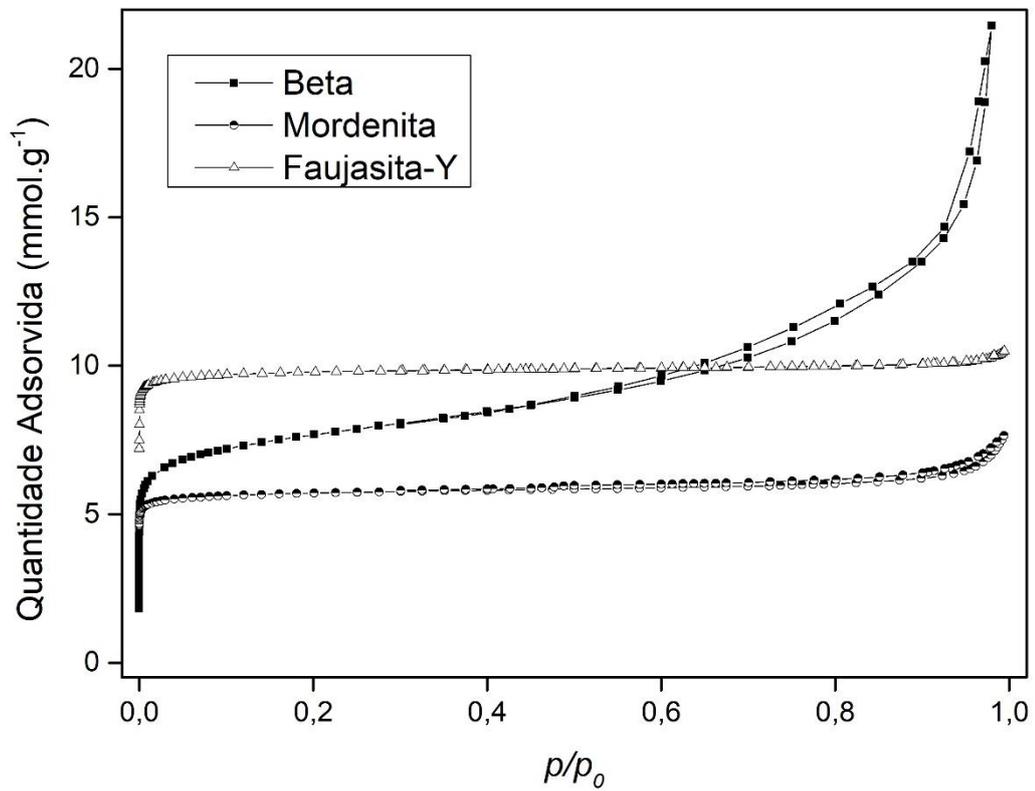
Os resultados experimentais das isotermas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> a 77K das zeólitas são apresentados na Figura 14. Observa-se que todas as amostras exibem uma alta adsorção de N<sub>2</sub> a baixas pressões relativas ( $p/p_0$ ), etapa que está associado ao preenchimento de microporos. Comparando o perfil das três isotermas, as zeólitas do tipo Faujasita-Y e Mordenita apresentaram um perfil característico de um material microporoso, enquanto que a zeólita do tipo Beta apresentou uma isoterma com um comportamento a elevadas pressões relativas característico da presença de mesoporos e macroporos (THOMMES et al., 2015). Esse fato é comprovado pelos cálculos apresentados na Tabela 8, indicando que a zeólita Beta apresenta menor volume de microporos ( $V_{\mu}$ ) 0,13 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>, porém maior área específica total externa ( $S_T$ ), 326 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> e maior volume total de poros ( $V_{TP}$ ), 0,74 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>, que pode estar associado à adsorção de nitrogênio entre as partículas, criando uma macroporosidade.

Já Faujasita-Y e a Mordenita apresentaram uma área BET mais elevada ( $S_{BET}$ ), 908 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> e 522 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, respectivamente, em que, parte dessa superfície está relacionada à microporosidade, como comprovado no cálculo da superfície de microporos ( $S_{\mu P}$ ) indicando 447 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> para a Mordenita e 841 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> para a Faujasita-Y (Tabela 8).

Tabela 8: Propriedades texturais das zeólitas, em que  $S_{BET}$  é a área específica determinada pelo método BET,  $V_{TP}$  é o volume total de poros,  $V_{\mu}$  é o volume de microporos,  $S_T$  é a superfície total externa e  $S_{\mu P}$  é a superfície de microporos.

Zeolita	$S_{BET}$ ( $m^2 \cdot g^{-1}$ )	$V_{TP}$ ( $cm^3 \cdot g^{-1}$ )	$V_{\mu}$ ( $cm^3 \cdot g^{-1}$ )	$S_T$ ( $m^2 \cdot g^{-1}$ )	$S_{\mu P}$ ( $m^2 \cdot g^{-1}$ )
Beta	644	0,74	0,13	326	318
Mordenita	522	0,25	0,17	75	447
Faujasite-Y	908	0,36	0,31	67	841

Figura 14: Isotermas resultantes da adsorção/desorção de  $N_2$  a 77K para as zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita.



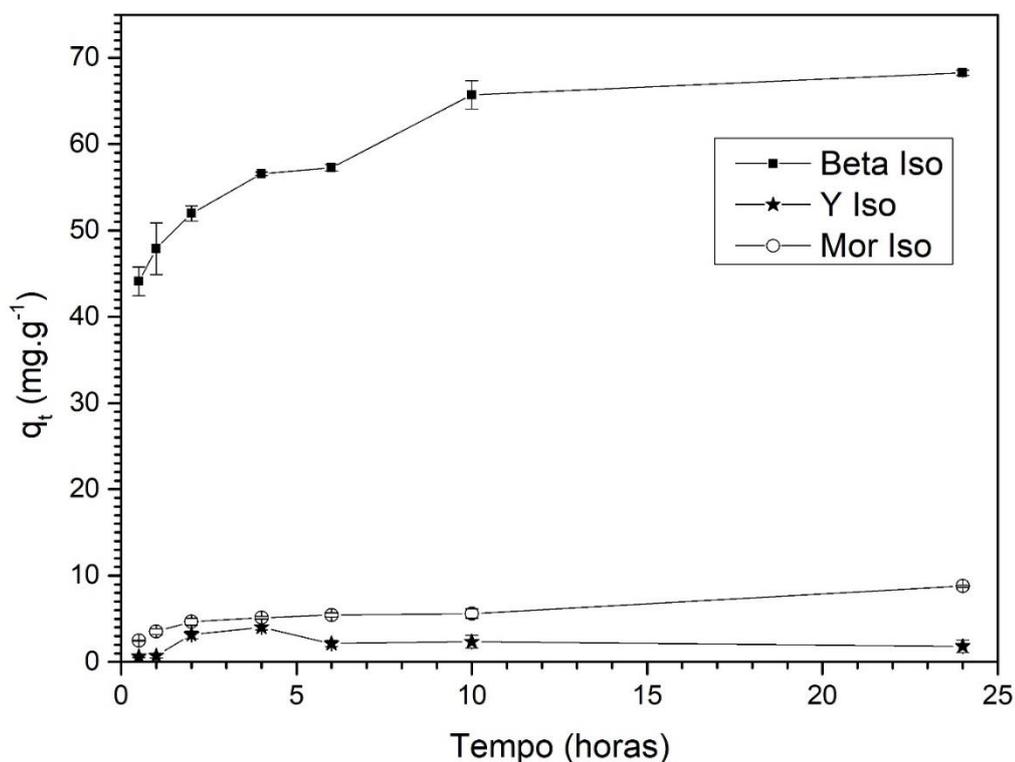
#### 5.1.2.2. Cinéticas de adsorção comparativas.

A quantificação da isoniazida adsorvida em cada zeólita ( $q_t$ ) foi estimada considerando a concentração inicial da solução do fármaco e a concentração final do sobrenadante, seguindo metodologias reportadas na literatura anteriormente (DE SOUSA et al., 2018b; RIBEIRO et al., 2014). Os resultados apresentados na Figura 15 mostram o perfil cinético de adsorção para cada zeólita, onde observa-se facilmente que a zeólita Beta representa uma maior capacidade de retenção de isoniazida do que Mordenita e Faujasita-Y.

No caso da Beta, se observa uma rápida adsorção de isoniazida ( $q_t$ ) nos primeiros 30 minutos, aumentando essa adsorção para 10 horas de contato, seguido de um perfil horizontal com variação mínima da quantidade adsorvida entre 10 e 24 h. A quantidade total de isoniazida adsorvida na Faujasita-Y e na Mordenita foi menor do que na Beta, resultado que pode estar associado às propriedades texturais de cada zeólita, onde a Beta apresentou uma área específica externa total maior, relacionado à meso e macroporosidade, enquanto que a Mordenita e a Faujasita-Y apresentaram maior volume de microporos. Além disso, se observa que a Mordenita apresentou a menor quantidade de isoniazida adsorvida, que pode estar associado à disposição dos canais das zeólitas Faujasite-Y e Beta que facilitam a difusão da isoniazida em seus interiores mais do que na Mordenita.

De qualquer modo, os experimentos de adsorção mostram que as três zeólitas apresentam capacidade de adsorver a isoniazida. Um outro estudo cinético também relatou uma quantidade de adsorção rápida de moléculas de fármacos em suportes inorgânicos (VISERAS et al., 2008) e, em um outro estudo cinético de adsorção da isoniazida, também foi observado uma rápida adsorção nos primeiros tempos de contato, em que a inclinação inicial da cinética está associada ao efeito da camada limite e a parte linear relacionada à difusão intrapartículas (ÇALIŞKAN SALIHI; AYDIN, 2017).

Figura 15: Cinéticas de adsorção comparativa ante as zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita.



As cinéticas de adsorção foram ajustadas considerando as equações lineares de Lagergren, pseudo-primera ordem, (LAGERGREN, 1898) e a equação de pseudo-segunda ordem (HO; MCKAY, 1999) e a difusão intrapartículas do modelo de Weber e Morris (WEBER; MORRIS, 1963). A Tabela 9 mostra os parâmetros cinéticos de adsorção calculados para cada caso.

Para a Faujasita-Y (Y Iso), a linearização para o modelo de pseudo-segunda ordem é a que melhor descreve o processo de adsorção nesse caso ( $R^2 = 0,978$ ), significando que a adsorção ocorre em sítios específicos do adsorvente e que a energia de adsorção não depende da formação de uma camada na superfície do adsorvente (HO; MCKAY, 1999).

No caso da beta zeólita (B Iso) tanto o modelo de pseudo-segunda ordem ( $R^2 = 0,998$ ), quanto o de difusão intrapartículas ( $R^2 = 0,998$  até 2 horas de contato e  $R^2 = 0,941$  de 6 a 24 horas de contato), com dois estágios de difusão intrapartículas e da camada limite,  $36.516 \text{ mg.g}^{-1}$  e  $40.880 \text{ mg.g}^{-1}$ , descrevem o processo de adsorção, ou seja, que para esse caso existem dois mecanismos controladores: a difusão intrapartícula e a adsorção em locais superficiais específicos da zeólita.

Para Mordenita (Mor Iso), o modelo que descreve o processo de adsorção é a difusão intrapartículas com dois estágios ( $R^2 = 0,995$  e  $0,902$ ) e com duas camadas limite,  $0,33 \text{ mg.g}^{-1}$  e  $4,40 \text{ mg.g}^{-1}$ , sendo menor do que no caso da zeólita Beta (KECILI; HUSSAIN, 2018).

Tabela 9: Parâmetros cinéticos de adsorção calculados pelos modelos de Pseudoprimeira ordem, Pseudosegunda ordem e Weber e Morris para a adsorção realizada com as zeólitas Beta (B Iso), Faujasita (Y Iso) e Mordenita (Mor Iso).

Amostra	Pseudoprimeira <sup>a</sup>			Pseudosegunda <sup>a</sup>			Weber e Morris <sup>a</sup>					
							I			II		
	$R^2$	${}^bK_1$	${}^c q_e$	$R^2$	${}^d K_2$	$q_e$	$R^2$	${}^e K_d$	${}^f C$	$R^2$	${}^e K_d$	$C$
Y Iso <sup>g</sup>	0,686	0,362	0,179	0,978	0,546	0,909	0,879	0,166	0,787	-	-	-
Mor Iso <sup>g</sup>	0,736	0,064	0,573	0,949	0,039	0,183	0,995	0,088	0,334	0,902	0,391	0,398
B Iso <sup>g</sup>	0,937	0,216	0,002	0,998	0,020	9,930	0,994	1,027	6,516	0,941	0,526	0,880

a: Pseudoprimeira ordem (equação de Langergen), Pseudosegunda ordem, Weber e Morris: difusão intrapartícula;

b:  $K_1$ , constante para processo de adsorção de pseudoprimeira ordem ( $\text{min}^{-1}$ );

c:  $q_e$ , quantidade adsorvida no equilíbrio ( $\text{mg g}^{-1}$ );

d:  $K_2$ , constante para processo de adsorção de pseudosegunda ordem ( $\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$ );

e:  $K_d$ , coeficiente de difusão intrapartícula ( $\text{mg. g}^{-1} \text{min}^{-0.5}$ );

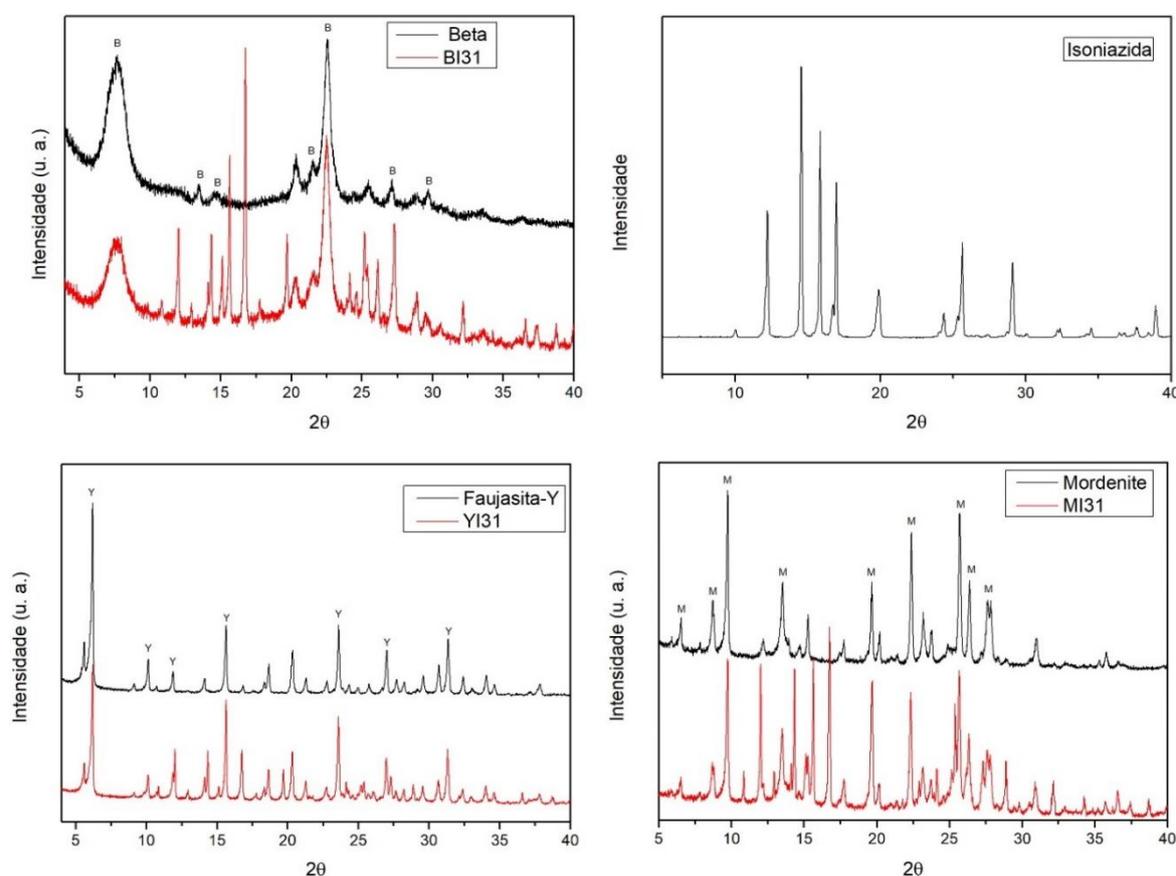
f: C, espessura da camada limite ( $\text{mg.g}^{-1}$ );

g: Y Iso: Faujasita-Y, Mor Iso: Mordenita, B Iso: Beta zeolita.

### 5.1.2.3. Caracterização dos materiais híbridos.

Os padrões de difração de raios X da isoniazida, das zeólitas Beta, Faujasita-Y e Mordenita e dos materiais híbridos BI31, MI31 e YI31 são apresentados na Figura 16. As principais reflexões características das zeólitas estudadas estão indicadas, onde B, M e Y representa as fases Beta, Mordenita e Faujasita, respectivamente. O padrão de difração da isoniazida apresenta reflexões típicas de sua estrutura cristalina a  $12^\circ$ ,  $14^\circ$ ,  $16^\circ$  e  $20^\circ$  ( $2\theta$ ) (ANGADI; MANJESHWAR; AMINABHAVI, 2010; KIETZMANN, 1977), essas reflexões também são identificadas em todos os casos de materiais híbridos, como indicado na Figura 16 para BI31, MI31 e YI31. A presença desses picos nas difrações de materiais híbridos comprova que parte da isoniazida adsorvida para esses híbridos se encontra depositada na superfície externa do material inorgânico, especialmente no caso formulado com a Mordenita e a Faujasita.

Figura 16: Os padrões de difração de raios X da isoniazida, das zeólitas Beta, Faujasita-Y e Mordenita e dos materiais híbridos BI31, MI31 e YI31.



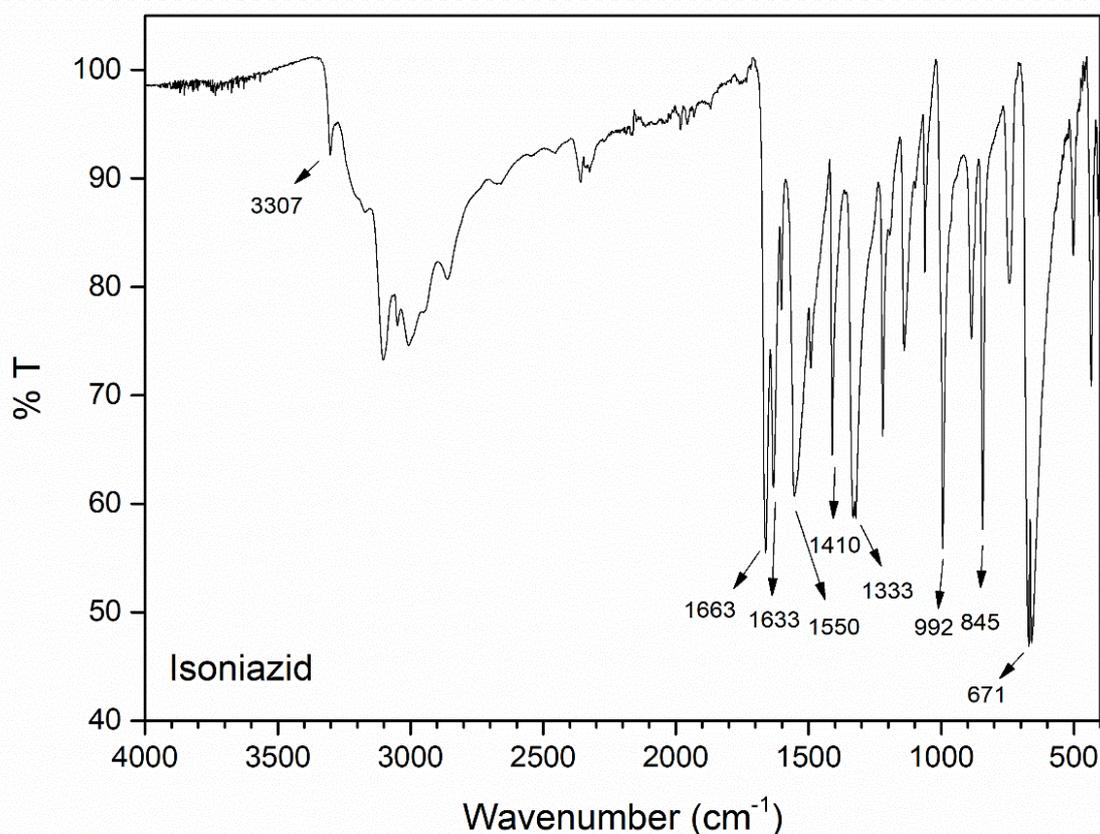
Os resultados da análise elementar da CNH estão apresentados na Tabela 10. A quantidade de isoniazida, a qual foi estimada considerando a porcentagem de nitrogênio na molécula de isoniazida, foi de 42% w/w para o híbrido BI31, 30% w/w para o híbrido YI31 e 32% w/w para o híbrido MI31. Esses resultados são coerentes com o estudo cinético em que a zeólita Beta mostrou capacidade de adsorver maior quantidade de isoniazida do que a Faujasita-Y e a Mordenita, que apresentaram uma quantidade semelhante de nitrogênio (YI31 e MI31). Este resultado está de acordo com outras técnicas de caracterização.

Tabela 10: Análise elementar de CHN das zeólitas e dos híbridos formulados

<b>Amostra</b>	<b>% C</b>	<b>%N</b>	<b>%H</b>
Beta	0,17	-	2,19
BI31	32,41	17,88	4,44
Y	0,15	-	3,69
YI31	23,26	12,92	4,13
Mordenita	0,08	-	2,03
MI31	24,13	13,44	3,84

No espectro infravermelho da isoniazida, Figura 17, a banda que aparece a  $3307\text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao modo de vibração de alongamento  $\nu$  (N-H). As bandas de  $3280\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  estão relacionadas a sobreposição dos modos de vibração  $\nu$  ( $\text{NH}_2$ ) e  $\nu$  (C-H), a banda em  $1663\text{ cm}^{-1}$  é atribuída à vibração de alongamento  $\nu$  (C=O) do grupo carbonila e em  $1633\text{ cm}^{-1}$  corresponde a um modo de vibração de deformação  $\delta$  ( $\text{NH}_2$ ). As faixas de  $1550\text{-}1410\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuídas aos modos de vibração de alongamento do anel aromático, enquanto que as bandas em  $1333\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuídas aos modos  $\nu$  (C-C),  $\nu$  (C-N),  $\nu$  (N-N-H) e  $\delta$  (CH) e a banda em  $992\text{ cm}^{-1}$  está relacionada à vibração simétrica e assimétrica do anel C-C-N. A banda a  $845\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao modo de deformação fora do plano  $\gamma$  (CH) e a banda a  $671\text{ cm}^{-1}$  aos modos de vibração de deformação do anel aromático (AKYUZ; AKYUZ; AKALIN, 2010; BANIK et al., 2012; GUNASEKARAN et al., 2009; KIETZMANN, 1977; KIM et al., 2006).

Figura 17: Espectro de infravermelho da isoniazida.

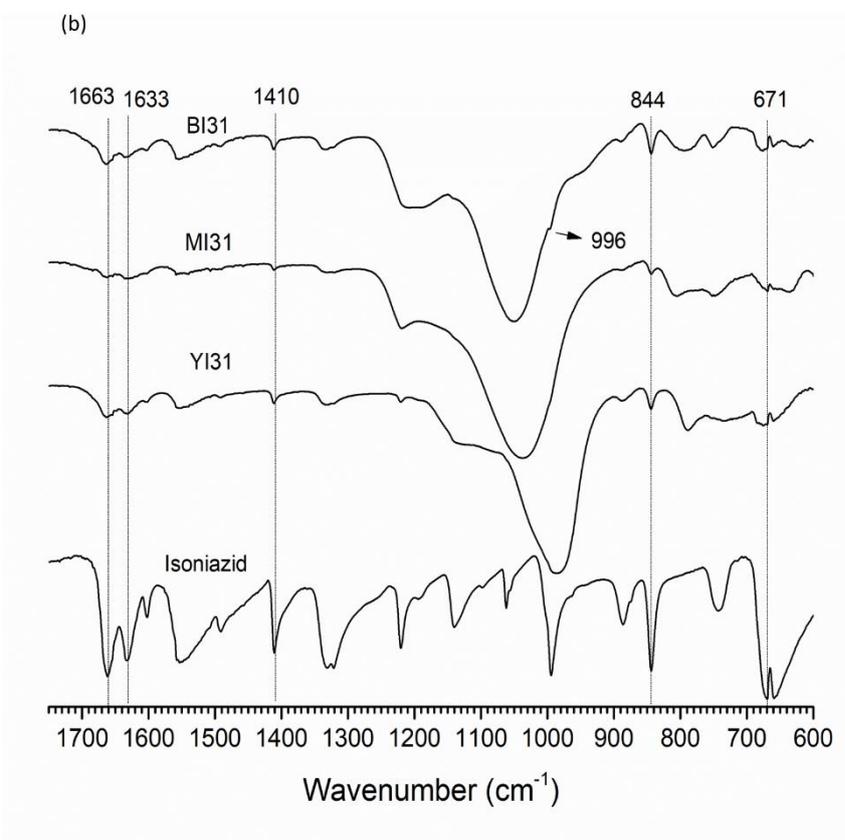
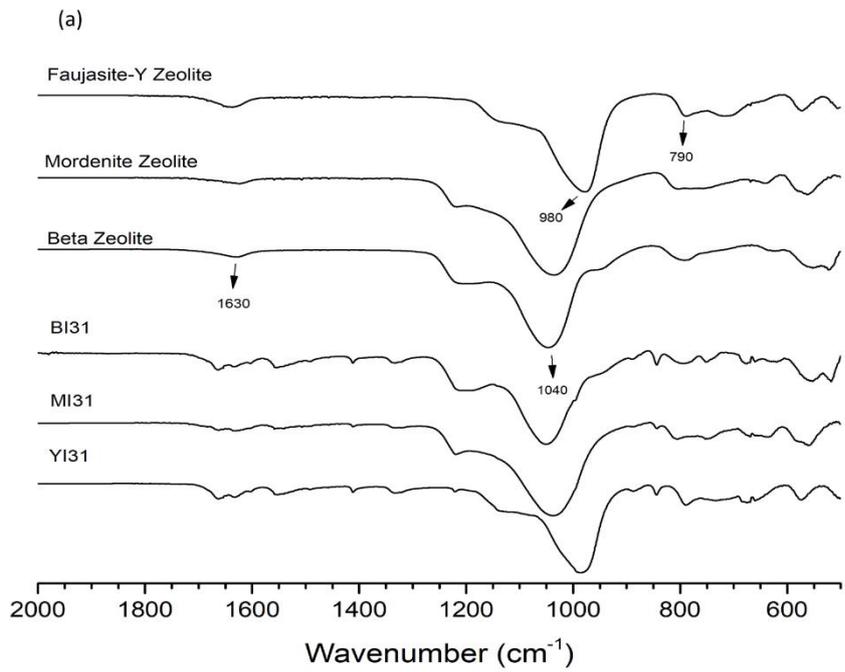


Os espectros de infravermelho das zeólitas e materiais híbridos estão na Figura 18. Os espectros de todas as zeólitas são semelhantes devido à composição de Si e Al tetraédrico (Figura 18a), destacando as bandas que aparecem na faixa de 1100-980  $\text{cm}^{-1}$  referente a de vibração  $\nu$  (Si-O) e a banda a 1630  $\text{cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída a vibração  $\delta(\text{OH}_2)$  de moléculas de água presentes nos canais (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000).

No caso de materiais híbridos, Figura 18b, as bandas em 1633 e 1663  $\text{cm}^{-1}$  são observadas, correspondendo à isoniazida, as quais estão associadas ao  $\delta(\text{NH}_2)$  e  $\nu(\text{C}=\text{O})$  do grupo amida, respectivamente. As presenças dessas bandas nos materiais híbridos formulados confirmam a presença do fármaco nas zeólitas. Além disso, as bandas em 1410, 844 e 671  $\text{cm}^{-1}$  existentes no espectro de isoniazida também aparecem nos materiais híbridos, confirmando a interação entre zeólitas e fármaco.

Observa-se que as bandas correspondentes à isoniazida são mais intensas para o híbrido BI31, em que ocorre o aparecimento de mais uma banda, a 996  $\text{cm}^{-1}$ , equivalente a vibração simétrica e assimétrica do anel C-C-N, corroborando com a maior adsorção de isoniazida pela zeólita beta comprovado pelos estudos de cinéticos.

Figura 18: a) Espectros de infravermelho das zeólitas dos materiais híbridos (BI31, YI31 e MI31) e b) zoom do espectro comparativo para bandas mais relevantes dos híbridos e da isoniazida.

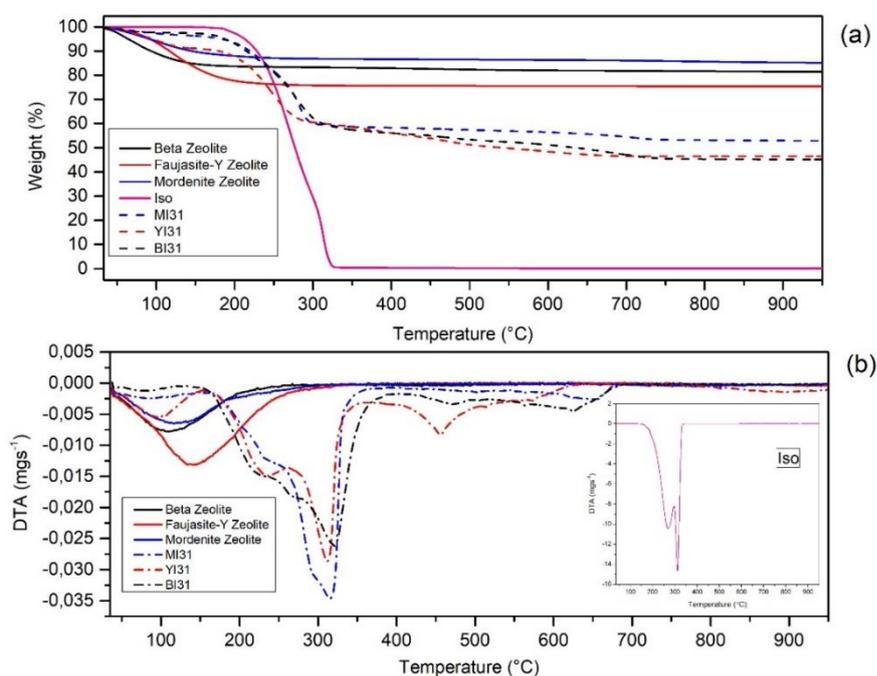


As curvas TGA e DTA são mostradas nas Figura 19 (a) e (b). A isoniazida apresentou uma degradação rápida e completa no intervalo 300-330 °C. As zeólitas apresentaram perda de massa entre 100-150 °C devido às moléculas de água fracamente adsorvidas, esse comportamento é seguido por um platô sem mais perdas significativas com o aumento da temperatura.

Os materiais híbridos mostraram perfis diferentes, o híbrido Faujasita-isoniazida, YI31, apresentou uma perda inicial a 130 °C associada à presença de água fracamente adsorvida, seguida pela degradação da isoniazida acima de 300 °C. Da mesma forma, mas com menor quantidade inicial de perda de água, os híbridos de isoniazida com as zeólitas Beta e Mordenita apresentaram intensa degradação da isoniazida acima de 300 °C. A degradação da isoniazida no intervalo 300-330 °C nos híbridos está associada ao fármaco precipitado ou pouco adsorvido.

É sabido que a dessorção de moléculas fracamente ligadas ocorre a temperaturas abaixo de 200°C. A sobreposição do processo de dessorção e degradação da isoniazida resultou em uma perda de massa na análise de TGA mas com difícil entendimento a que evento se corresponderia. As curvas do DTA resolveram as dificuldades e mostraram claramente que os processos iniciaram em temperaturas abaixo de 200°C e continuam até 330°C, com dois processos sucessivos, correspondentes à dessorção e degradação ininterrupta do fármaco ligado às superfícies das zeólitas.

Figura 19: Resultados da análise de TGA (a) e DTA (b), para a isoniazida, as zeólitas Beta, Mordenita e Faujasita e para os híbridos BI31, YI31 e MI31.



Uma perda final de massa a temperaturas acima de 350 °C foi observada nos três híbridos e correlacionada à isoniazida fortemente adsorvida ou mais protegida dentro dos canais zeolíticos de mais difícil acesso. As perdas de massa antes e após o processo de adsorção das zeólitas e dos materiais híbridos relacionadas a temperatura são apresentados na Tabela 11. Comprova-se interações efetivas e a presença de isoniazida interagida fracamente e fortemente em todos os casos. Os resultados do TGA foram consistentes com a cinética de adsorção e a análise elementar, onde a zeólita Beta apresenta maior capacidade de retenção da isoniazida do que Faujasita-Y e a Mordenita.

Tabela 11: Perda de massa relativa antes e depois do processo de adsorção (MI31, YI31 e BI31).

Amostra	Perda de massa (%)		
	<150°C	150°C - 350°C	>350°C
Beta	15	0	0
Faujasita-Y	17	8	0
Mordenita	11	3	0
Isoniazida	0	100	-
BI31	3	40	13
YI31	10	32	12
MI31	4	37	7

#### 5.1.2.4. Modelagem molecular

##### 5.1.2.4.1. Estrutura cristalina das zeólitas

Após a construção dos modelos das zeólitas com as substituições isomórficas de Al, cátions intercalares de Na<sup>+</sup> e moléculas de água, essas estruturas cristalinas foram totalmente otimizadas relaxando as posições atômicas e a estrutura cristalina em um volume variável. Os parâmetros de rede das estruturas otimizadas foram semelhantes aos valores experimentais para as zeólitas Mordenita e Beta, enquanto os valores calculados para a zeólita do tipo Faujasita foram ligeiramente menores que os experimentais, a comparação entre os parâmetros de rede experimentais e calculados são apresentados na Tabela 12. Esses resultados mostram uma boa concordância entre valores calculados e experimentais validando a metodologia de cálculo escolhida para este trabalho.

Tabela 12: Parâmetros de rede calculados e experimentais (em Å) das zeólitas utilizados.

Zeólita	a	b	c
Mordenita (exp.)	18,12	20,49	7,53
Mordenita (calc.)	18,29	20,35	7,54
Faujasita Y (exp.)	24,74	24,74	24,74
Faujasita Y (calc.)	23,46	23,47	23,62
Beta (exp.)	12,63	12,63	26,18
Beta (calc.)	12,63	12,63	26,19

##### 5.1.2.4.2. Modelagem molecular da isoniazida

Os cálculos de otimização de modelagem da molécula da isoniazida produziram uma estrutura mais estável com um tamanho molecular de 7,01 x 4,36 Å, como apresentado na Figura 20. A molécula adota uma estrutura ligeiramente a planar, onde os grupos carbonil (C=O) e azo (N-N) são torcidos  $\pm 20,77^\circ$  do plano aromático. Após a otimização da geometria, os principais comprimentos de ligação da molécula de isoniazida são apresentados na Tabela 13.

Figura 20: Modelo molecular otimizado por COMPASS 27 da molécula da isoniazida.

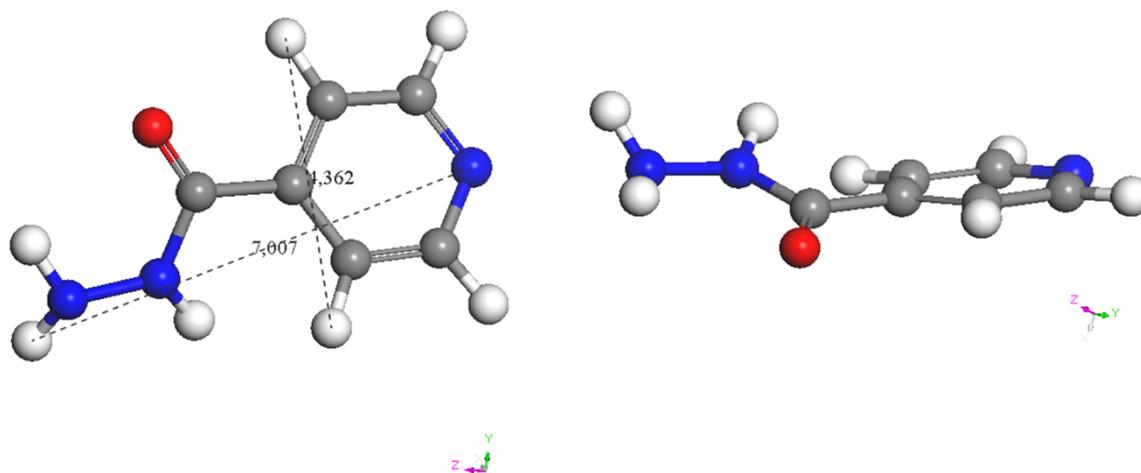


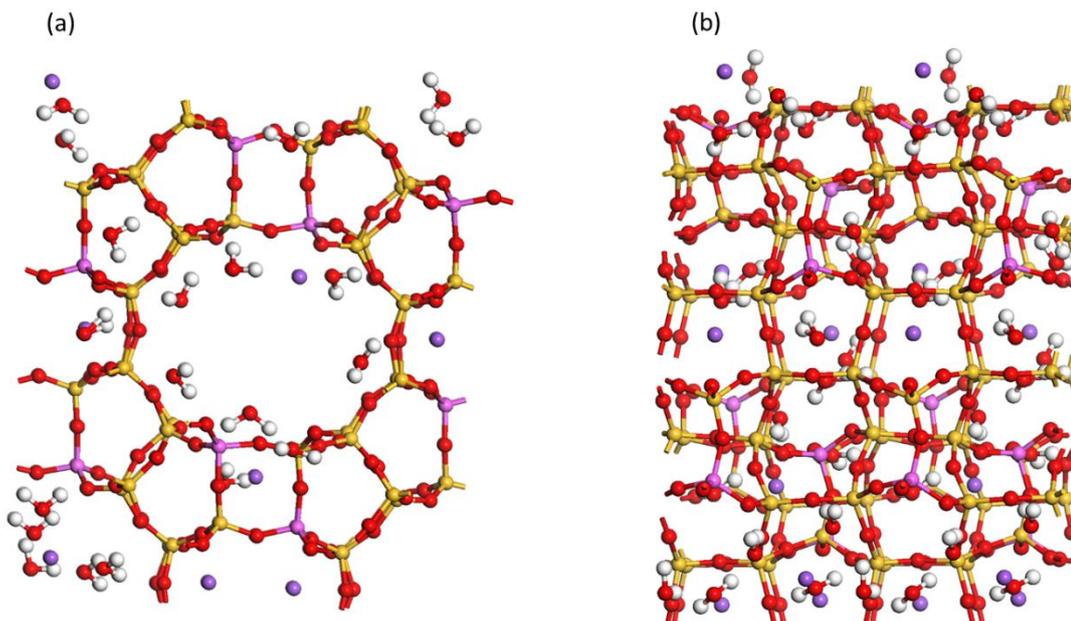
Tabela 13: Principais comprimentos das ligações geométricas (em Å) da estrutura molecular calculada e otimizada da isoniazida.

Ligação	Comprimento (Å)
$d(\text{C}=\text{O})$	1,218
$d(\text{H}_2\text{N}-\text{NHC})$	1,436
$d(\text{CO}-\text{C})$	1,504
$d(\text{N}=\text{C})$	1,340

#### 5.1.2.4.3. Adsorção da isoniazida na mordenita

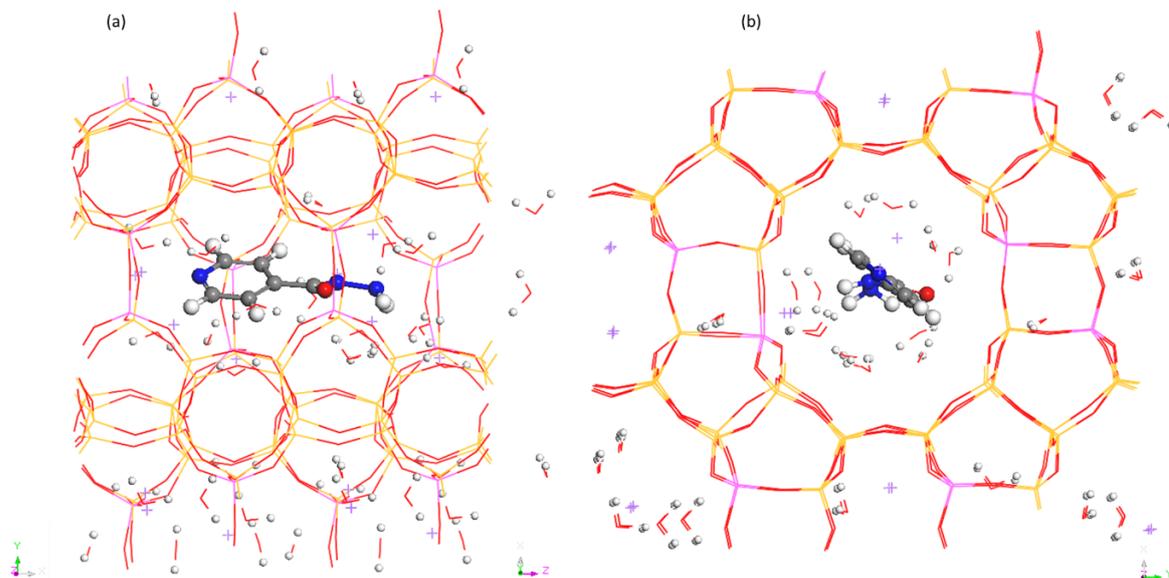
Após a otimização da geometria, a estrutura da Mordenita com 20 moléculas de água por célula unitária mostra um grande canal de 9,604 Å de diâmetro interno. A distância Si-O calculada com a função de distribuição radial (RDF) está na faixa de 1,56-1,64 Å, a distância da ligação Al-O está na faixa de 1,63-1,70 Å (RDF) e a distância entre os cátions  $\text{Na}^+$  e átomos de oxigênio da água é 2,424 Å. Para a adsorção da isoniazida, foi gerada uma super célula 1x1x2, deslocando os cátions  $\text{Na}^+$  e as moléculas de água para próximo às paredes, deixando o centro livre Figura 21.

Figura 21: Estrutura da Mordenita após a otimização da geometria.



A molécula de isoniazida foi colocada dentro do canal da super célula de mordenita, evitando contatos interatômicos, obedecendo distâncias mínimas de 2 Å entre os cátions  $\text{Na}^+$ , moléculas de água e superfícies da zeólita. A otimização desse complexo de adsorção produziu uma estrutura com a isoniazida dentro da zeólita no centro dos canais, como mostrado na Figura 22.

Figura 22: Estrutura molecular otimizada do complexo Mordenita e Isoniazida.



A molécula da isoniazida mostrou um pequeno aumento do comprimento da ligação H<sub>2</sub>N-NHCO, de 1,436 Å na molécula isolada para 1,451 Å no canal da Mordenita. Foi observado um ligeiro encurtamento no comprimento da ligação CO-C (de 1,504 Å na molécula isolada para 1,502 Å na Mordenita), enquanto o comprimento da ligação C=O permanece inalterado. Dentro do poro da Mordenita, o átomo de O do grupo C=O apresentou uma distância de não ligação de 1,886 Å ao hidrogênio da água mais próxima, 3,003 Å ao cátion de sódio mais próximo e 2,942 Å à superfície da Mordenita. Por outro lado, o hidrogênio dos grupos NH<sub>2</sub> e NH mostrou uma distância de 1,787 e 1,871 Å ao átomo de O da molécula de água mais próxima, respectivamente. Esses grupos não têm interação significativa com a superfície da Mordenita com uma distância de NH... O de 3,682 Å ao átomo de O da superfície. Os átomos de N do anel aromático e do terminal (NH<sub>2</sub>) são coordenados com um cátion Na<sup>+</sup> d(N... Na) iguais a 2,162 e 2,174 Å, respectivamente. Os átomos de H aromáticos são orientados para os átomos de O da superfície por interações eletrostáticas, d(CH...OSi) entre 2,535 e 3,233 Å. Os átomos de oxigênio da água e o sódio tiveram uma distância entre eles variando de 1,867 a 2,591 Å. A molécula manteve a mesma conformação, onde o ângulo diédrico do plano do grupo carbonil está a 25,52° do plano aromático, apenas 4,75° diferente da molécula isolada. A energia de adsorção E<sub>ads</sub> foi calculada da seguinte forma:

$$E_{\text{ads}} = E_{(\text{Mordenita} + \text{iso})} - (E_{\text{Mordenita}} + E_{\text{iso}}) \quad (\text{Equação 17})$$

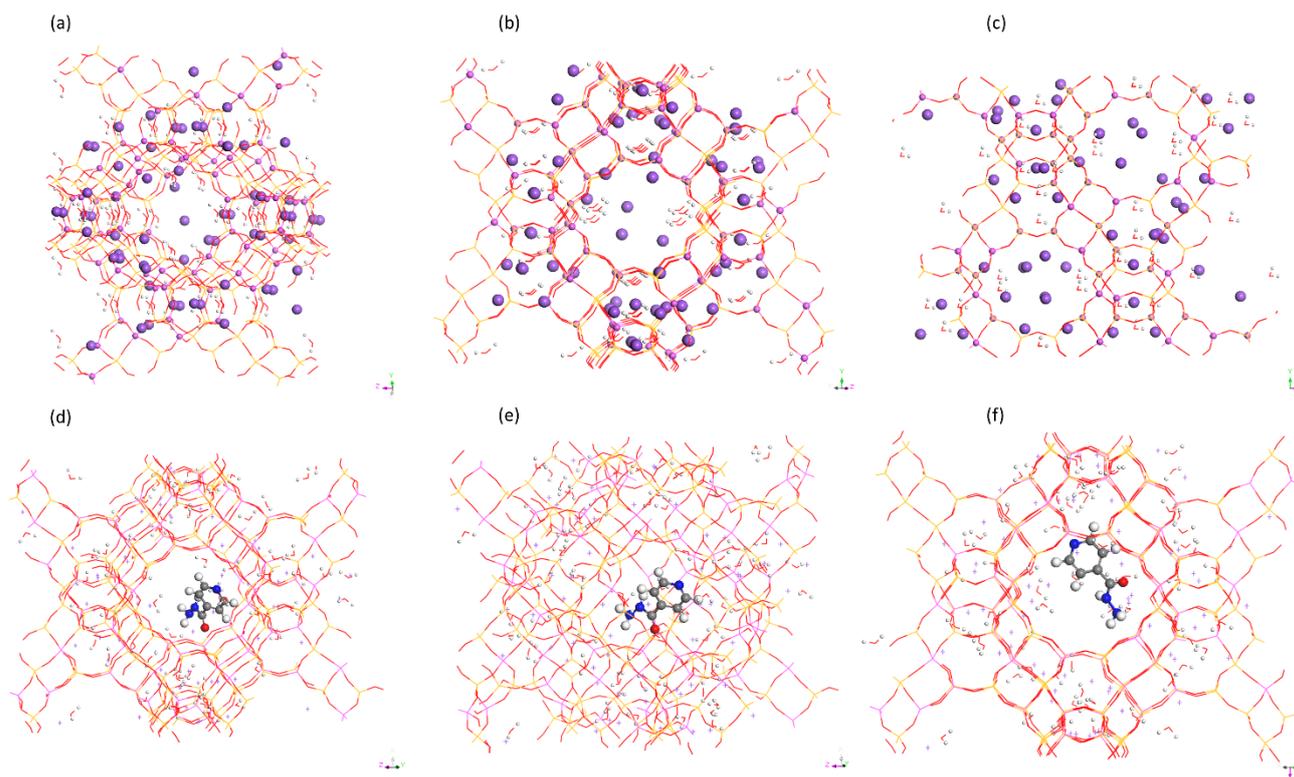
Onde E<sub>Mordenita</sub>, E<sub>iso</sub> e E<sub>(Mordenita+iso)</sub> são a energia total das estruturas otimizadas da Mordenita, da isoniazida e do complexo de adsorção isoniazida+Mordenita, respectivamente. Nesse caso, o E<sub>ads</sub> foi de -9,51 kcal.mol<sup>-1</sup>. Este resultado significa que a adsorção de isoniazida no poro do poro Mordenita é energeticamente favorável.

#### 5.1.2.4.4. Adsorção da isoniazida na Faujasita

No caso da Faujasita-Y com 64 moléculas de água na célula unitária, a otimização da geometria resultou em uma abertura de poro de 10,256 Å. A distância da ligação Si-O calculada com a função RDF se encontrou na faixa de 1,55-1,65 Å e a distância Al-O no intervalo de 1,63-1,75 Å. A distância da não ligação entre o cátion Na<sup>+</sup> e o átomo de oxigênio da água é 2,147 Å. Para a adsorção da isoniazida, uma célula unitária 1x1x1 foi adotada, como mostra as Figuras 23 a, b, c. Uma molécula de isoniazida foi colocada no canal interno da zeólita. Os

cátions  $\text{Na}^+$  e as moléculas de água foram deslocados para próximos à superfície, obedecendo uma distância mínima de 2 Å e todo o modelo foi otimizado resultando em uma estrutura apresentada nas Figuras 23 d, e, f.

Figura 23: Estruturas molecular otimizadas da Faujasita-Y, figuras a, b e c e do complexo Faujasita/Isoniazida, figuras d, e e f.



Dentro da cavidade da Faujasita-Y, a molécula da isoniazida apresentou uma pequena alteração na distância de ligação do grupo  $\text{H}_2\text{N-NHCO}$ , passando de 1,436 Å na molécula isolada para 1,451 Å na molécula no poro da zeólita, o comprimento da ligação  $\text{CO-C}$  mudou de 1,504 Å para 1,501 Å dentro do poro da Faujasita-Y, o átomo de O do grupo  $\text{C=O}$  apresentou uma distância de não ligação de 6,039 Å do hidrogênio da água mais próxima, 5,529 Å do cátion de sódio mais próximo e uma distância da superfície de Faujasite-Y de 2,979 Å. Por outro lado, os átomos H dos grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$  mostraram uma distância de 3,195 e 2,197 Å do átomo de O da água mais próxima, respectivamente. Esses grupos não têm interação significativa com a superfície do zeólita com uma distância  $\text{NH}\dots\text{O}$  de 4,466 Å ao átomo de O da superfície. Os átomos de N do anel aromático e da terminação ( $\text{NH}_2$ ) são coordenados com um cátion  $\text{Na}^+$   $d(\text{N}\dots\text{Na})$  de 4,553 e 2,263 Å, respectivamente. Os átomos de H aromáticos são orientados para os átomos de O da superfície por interações eletrostáticas,  $d(\text{CH}\dots\text{OSi})$  iguais

a 2,535-3,233 Å. Os átomos de O da água e os cátions Na<sup>+</sup> têm a menor distância, entre 2,087-2,160 Å. A molécula de isoniazida adsorvida tem o grupo carbonil torcido 26,05° para fora do plano aromático, alterando a torção 5,28° a mais do que a molécula isolada.

O maior diâmetro de poro da Faujasita-Y, também confirmado experimentalmente por ensaios de adsorção/dessorção de nitrogênio, proporciona uma maior acessibilidade para a adsorção da molécula de isoniazida, conferindo maiores distâncias entre os clusters em comparação com os resultados obtidos para o sistema com a Mordenita e isoniazida.

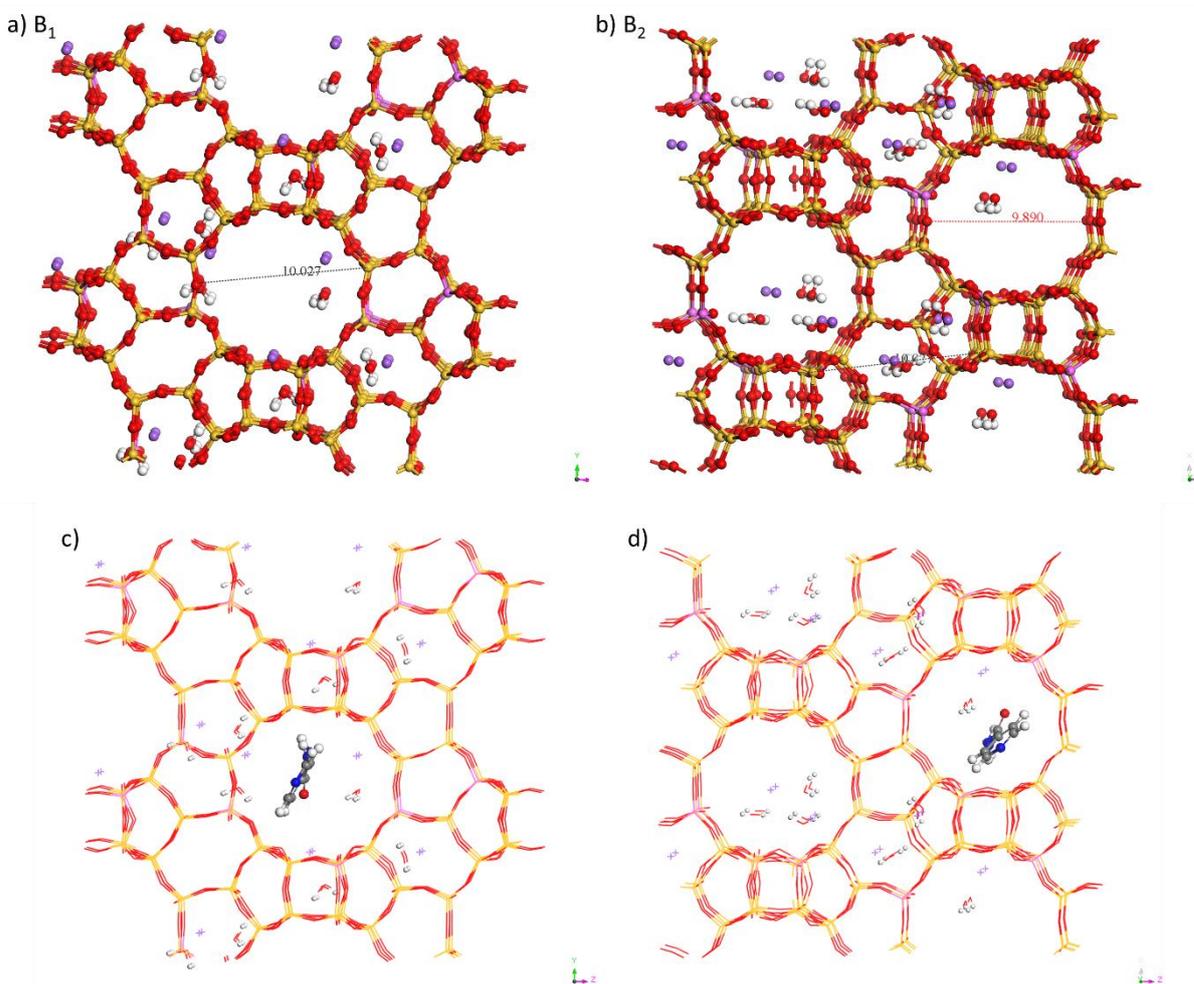
A energia de adsorção para esse sistema foi  $E_{ads} = -47,98 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Essa energia é altamente favorável para a cinética de adsorção e concorda com a quantidade estimada de isoniazida dentro do poro do material híbrido na análise TGA. Esse alto valor pode ser explicado pelo fato da alta proporção de cátions Na aumentar as interações eletrostáticas entre adsorbato e adsorvente.

#### 5.1.2.4.5. Adsorção da isoniazida na zeólita Beta

A otimização da estrutura cristalina da zeólita Beta permitiu a geração de uma super célula unitária 2x2x1 com 24 moléculas de água. Foi possível explorar duas opções de poros, uma no plano YZ, chamado B1, e outra no plano XZ, chamada B2, que possuem tamanhos de canal de 10.027 e 9.890 Å, respectivamente, Figuras 24 a e b. A distância Si-O calculada pela função RDF está na faixa de 1,57-1,63 Å e a distância da ligação Al-O na faixa de 1,61-1,69 Å. A distância de não ligação entre Na e o átomo de O da água está entre 2,075 e 2,206 Å.

Para a incorporação da molécula da isoniazida, ambos os canais foram considerados, poros B1 e B2, Figuras 24 c e d. No poro B1, a molécula de isoniazida apresentou uma pequena alteração no tamanho do comprimento da ligação H<sub>2</sub>N-NHCO, de 1,436 Å na molécula isolada para 1,383 Å dentro do poro, e os comprimentos da ligação CO-C não mudam significativamente. O átomo de oxigênio do grupo carbonila apresentou uma distância de 3,659 Å do átomo de H da água mais próxima, 5,151 Å do cátion de sódio mais próximo e 3,659 Å da superfície interna do mineral. Os átomos de H do grupo NH<sub>2</sub> mostram uma distância de 2,256 Å com os átomos de O da superfície da zeólita. Os átomos de oxigênio da água e os cátions de sódio têm uma distância de 2,099-2,206 Å. A molécula adota uma conformação onde o grupo carbonila é colocado a 20,77° do plano aromático, o mesmo que na molécula isolada.

Figura 24: Estruturas molecular otimizadas da zeólita Beta, figuras a e b e do complexo Beta/Isoniazida, figuras c e d.



No poro B2, a molécula da isoniazida não apresentou alterações nos comprimentos das ligações dos grupos  $\text{H}_2\text{N-NHCO}$ ,  $\text{CO-C}$  e  $\text{N=C}$ . O átomo de O da carbonila assumiu uma distância de 2,824 Å do átomo de H da água mais próxima, 3,455 Å do cátion de sódio mais próximo e 4,052 Å do O da superfície do mineral. Os átomos de H do grupo  $\text{NH}_2$  mostram uma distância de 2,837 Å dos átomos de O da superfície mais próximos. Os átomos de O da água e o sódio têm uma distância  $d(\text{O} \dots \text{Na})$  de 2,075-2,206 Å. A estrutura da molécula de isoniazida no poro B2 não apresentou alteração no ângulo de torção do grupo carbonila.

Esses complexos apresentaram as energias de adsorção  $E_{\text{ads}}$  ( $\text{B1iso}$ ) = -52,92 kcal.mol<sup>-1</sup> e  $E_{\text{ads}}$  ( $\text{B2iso}$ ) = -39,73 kcal.mol<sup>-1</sup>, indicando que a adsorção da isoniazida na zeólita beta é um processo energeticamente favorável em ambos os canais.

Para todos os modelos estudados, as moléculas de isoniazida foram colocadas dentro dos poros das zeólitas de forma que todos os elementos das estruturas obedecessem a uma

distância mínima de não ligação de 2 Å. A Tabela 14 mostra as energias de adsorção para os materiais híbridos, onde claramente a zeólita do tipo Beta apresentou uma energia de adsorção mais favorável do que outras. Experimentalmente, as zeólitas Mordenita e Faujasita-Y apresentam uma adsorção semelhante de isoniazida e ambos são mais baixos que a zeólita Beta. No entanto, nossos cálculos mostram que o Faujasite-Y possui uma energia de adsorção muito alta, sendo muito maior que a Mordenita e próximo a zeólita Beta. Essa diferença pode ser explicada devido ao fato dos cálculos se referirem à molécula de isoniazida dentro do canal da cavidade da estrutura Faujasite-Y. No entanto, o acesso a essa cavidade, a abertura de poro, é menor do que a própria cavidade, podendo causar, experimentalmente, uma dificuldade na penetração da isoniazida nessa estrutura. No entanto, nossos resultados teóricos confirmam os fenômenos observados experimentalmente, nos quais as três zeólitas são capazes de adsorver a molécula da isoniazida.

Tabela 14: Energia final de adsorção para a modelagem molecular dos materiais híbridos.

Amostra	$E_{ads}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
Mordenita/Isoniazida	- 9.514
Faujasita-Y/Isoniazida	- 47.982
Beta (B1/ Isoniazida	-52.916
Beta (B2)/Isoniazida	-39.729

### 5.1.3. Conclusões parciais

Em todas as zeólitas estudadas, a isoniazida pode ser adsorvida com processo energeticamente favorável. Esse fenômeno observado experimentalmente foi confirmado pelos cálculos atomísticos. A zeólita Beta adsorve maior quantidade de isoniazida que a Mordenita e a Faujasita-Y, enquanto a Mordenita e a Faujasita-Y adsorvem uma quantidade semelhante de isoniazida. Essas diferenças de adsorção estão relacionadas à área específica externa total (ST) de cada zeólita.

A metodologia de cálculos foi validada reproduzindo os parâmetros das células cristalográficas de todas as zeólitas estudadas, mostrando uma ótima validação para os estudos de adsorção. Em todos os casos, as energias de adsorção são negativas, indicando que esse processo é favorável. Na zeólita Beta, a adsorção no canal B1 é mais favorável do que no canal B2. Nos dois canais, a energia de adsorção é muito maior que na Mordenita. No entanto, o Faujasite-Y mostra uma alta energia de adsorção, semelhante para a Beta, em contraste, experimentalmente, a Faujasite-Y apresentou uma adsorção menor que a zeólita Beta. Esse fato pode ser justificado parcialmente pelo pequeno acesso à cavidade interna na estrutura interna Faujasita-Y. Além disso, essas diferenças, podem ser um indicativo que a adsorção total de isoniazida, para os parâmetros adotados, é produzida parcialmente como adsorção na superfície interna dos canais da zeólita e parcialmente como adsorção nas superfícies externas, estando diretamente relacionada aos valores relativos de superfície total de poros e à presença da isoniazida cristalina nos materiais híbridos, confirmados pela análise de DRX.

Este trabalho é um exemplo claro de que os experimentos e cálculos atomísticos teóricos são complementares para explicar e entender o comportamento na adsorção de isoniazida por zeólitas. Esses minerais mostram que podem ser bons portadores do antituberculostático isoniazida.

## 5.2. Faujasita como suporte: Cinéticas e Isoterma de adsorção, caracterização do híbrido, cinética de liberação e modelagem molecular.

A partir dos estudos mostrados no item anterior, os resultados que serão apresentados a seguir referem-se ao estudo aprofundado da zeólita Faujasita-Y como carreador para a isoniazida, abordando estudos de adsorção, modelagem molecular, caracterização do estado sólido e perfil de liberação *in vitro*. Esses resultados foram publicados em: *Iane M. S. Souza, Ana Borrego-Sánchez, C. Ignacio Sainz-Díaz, César Viseras, Sibele B.C. Pergher. Study of Faujasite zeolite as a modified delivery carrier for isoniazid. Materials Science & Engineering C 118 (2021) 111365.*

### 5.2.1. Metodologias empregadas

#### 5.2.1.1. Cinéticas de adsorção

Para a cinética de adsorção, 12 mg da zeólita Faujasita-Y foram dispersos em 10 mL de solução aquosa de isoniazida (INH) ( $100 \text{ mg.L}^{-1}$ ) nos pH 2, 3 e 6. O ajuste do pH foi realizado pela adição de gotas de HCl ( $1 \text{ mol.L}^{-1}$ ). A dispersão foi mantida em agitação em banho termostático por diferentes intervalos a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Após cada tempo de contato, a suspensão resultante foi centrifugada, o sobrenadante filtrado e a concentração de isoniazida medida em UV-vis (espectrofotômetro Lambda 25, Perking Elmer) a um comprimento de onda de 262 nm para a solução em pH 6 e 265 nm para a solução em pH 2 e 3. A diferença no comprimento de onda corresponde à alteração na protonação da isoniazida (KIETZMANN, 1977). A quantidade de fármaco adsorvido por grama de zeólita ( $q_e, \text{ mg.g}^{-1}$ ) foi calculada considerando a diferença entre a concentração do fármaco na solução inicial ( $C_0, \text{ mg.L}^{-1}$ ) e no equilíbrio ( $C_e, \text{ mg.L}^{-1}$ ). Todos os ensaios foram realizados em triplicata. Os resultados experimentais foram ajustados e linearizados considerando os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e de Weber e Moris (HO; MCKAY, 1999; LAGERGREN, 1898; WEBER; MORRIS, 1963).

#### 5.2.1.2. Isoterma de adsorção

O estudo de isoterma de adsorção da isoniazida na Faujasita-Y foi realizado colocando 12 mg da zeólita em contato com 10 mL de solução aquosa de INH a pH 3. A concentração da solução de INH variou entre 50 e 5500 mg.L<sup>-1</sup>. A dispersão foi deixada em um banho termostático a 25°C durante 4 h para alcançar o equilíbrio. Após quatro horas, as dispersões foram centrifugadas, os sobrenadantes filtrados com uma membrana Millipore® de 0,45µ e a quantidade de isoniazida medida por UV-vis a um comprimento de onda de 265 nm. A quantidade de fármaco adsorvido por grama de zeólita ( $q_e$ , mg.g<sup>-1</sup>) foi calculada por metodologia já descrita previamente. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. Os resultados experimentais foram ajustados aos modelos matemáticos de Langmuir e Freundlich (HINZ, 2001).

#### 5.2.1.3. Caracterização sólida dos materiais

A zeólita, o material híbrido e a isoniazida foram caracterizados por difração de raios X em pó (DRX). Os dados de difração foram analisados usando o software HighScore Plus®. Utilizou-se um analisador de elementos elementares para a determinação do teor de C, N e H em amostras sólidas. Espectroscopia de infravermelho por refletância total atenuada (ATR), análises termogravimétricas e ensaios de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> a 77K foram realizados.

#### 5.2.1.4. Modelagem molecular

Considerando as condições experimentais de avaliação da influência do pH associado à protonação da molécula de isoniazida, quatro modelos da molécula foram gerados: INH, isoniazida neutra; INH-H1, isoniazida protonada no grupo NH<sub>2</sub>, INH-H2, isoniazida protonada no grupo aromático e INH-H1H2, isoniazida duplamente protonada nos grupos NH<sub>2</sub> e aromático. Um ânion Cl<sup>-</sup> foi adicionado em cada cátion INH e dois ânions cloreto no caso de INH-H1H2, para garantir a neutralidade total do cristal. As cargas atômicas foram calculadas por  $Q_{eq}$  (RAPPÉ; GODDARD, 1991) e a estrutura da Faujasita usada foi a já descrita previamente no item anterior.

O complexo de adsorção Fau/INH foi simulado para cada molécula de isoniazida (INH, INH-H1, INH-H2, INH-H1H2). Para cada caso, uma molécula de isoniazida foi colocada dentro

do poro e removendo um cátion  $\text{Na}^+$  da estrutura da zeólita no caso de INH-H1 e INH-H2, e removendo dois cátions de  $\text{Na}^+$  no caso de INH-H1H2, com a finalidade de simular a possibilidade de troca de íons e permanecer a neutralidade total do cristal. Uma caixa d'água foi criada com uma densidade de 1 g/cc e 64 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  com um cátion  $\text{Na}^+$  neutralizado com um ânion  $\text{Cl}^-$  e outra caixa com um cátion isoniazida também neutralizado com um ânion  $\text{Cl}^-$ . Esses modelos representam os cátions em um cenário externo da zeólita antes e depois do processo de troca. Ambos os modelos foram otimizados com o mesmo FF (COMPASS27). A energia de cada modelo e, portanto, a energia de adsorção ( $E_{\text{ads}}$ ) foi calculadas considerando o processo de troca catiônica, Equação 18, onde  $E_{\text{FAU/INH}}$  é a energia do complexo de adsorção INH-Faujasita,  $E_{\text{Water\_NaCl}}$  é a energia do sal de cloreto de sódio solvatado na caixa d'água,  $E_{\text{FAU}}$  é a energia da Faujasita-Y e  $E_{\text{Water\_INHCl}}$  é a energia da molécula de isoniazida em seu nível de protonação neutralizada com ânions cloreto na caixa de água:

$$E_{\text{ads}} = E_{\text{FAU/INH}} + E_{\text{Water\_NaCl}} - (E_{\text{FAU}} + E_{\text{Water\_INHCl}}) \quad (\text{Equação 18})$$

Depois disso, a zeólita foi saturada com a molécula de INH que apresentou uma energia de adsorção mais favorável. Para isso foram colocadas aleatoriamente dentro da estrutura da Faujasita 2, 3, 10 e 30 cátions de INH-H1, os complexos foram otimizados com o mesmo FF e a energia de adsorção calculada. Para cada molécula colocada dentro do poro da zeólita, um cátion  $\text{Na}^+$  foi removido. A Tabela 15 mostra todos os modelos de complexos híbridos gerados.

Tabela 15: Modelos moleculares híbridos formulados com a Faujasita e a Isoniazida em diferentes estágios de protonação.

Complexos híbridos	Molécula da isoniazida colocada dentro do poro da zeólita	$\text{Na}^+$ removidos da estrutura da zeólita
FAU-INH	INH	0
FAU-INH-H1	INH-H1	1
FAU-INH-H2	INH-H2	1
FAU-INH-H1H2	INH-H1H2	2
FAU-2(INH-H1)	2 molecules of INH-H1	2
FAU-3(INH-H1)	3 molecules of INH-H1	3
FAU-10(INH-H1)	10 molecules of INH-H1	10
FAU-30(INH-H1)	30 molecules of INH-H1	30

#### 5.2.1.5. Cinética de liberação

Como metodologia já descrita previamente, os estudos de liberação *in vitro* foram realizados em um aparato de dissolução USP modelo II (SOTAX AG, Switzerland), a 37°C e 100 rpm, dispersando um total de 25 mg do fármaco no material híbrido em forma de pó em 500 mL do meio de liberação: HCl 0,001 mol.L<sup>-1</sup> (pH 3), para simular o meio gástrico, e em um fluido intestinal simulado sem enzima (pH 6.8).

Alíquotas de 5mL foram removidas do meio de dissolução em vários intervalos de tempo, essas alíquotas foram filtradas e medidas por HPLC *Infinity II 1260 (Agilent)* e a quantidade de isoniazida liberada quantificada. Os métodos foram lineares na faixa de 5 a 100 mg.L<sup>-1</sup>. Para cada meio de dissolução, foram feitas sete repetições. Os dados cinéticos de liberação foram linearizados pelos modelos matemáticos de Korsmeyer-Peppas e Higuchi.

#### 5.2.2. Resultados e discussão

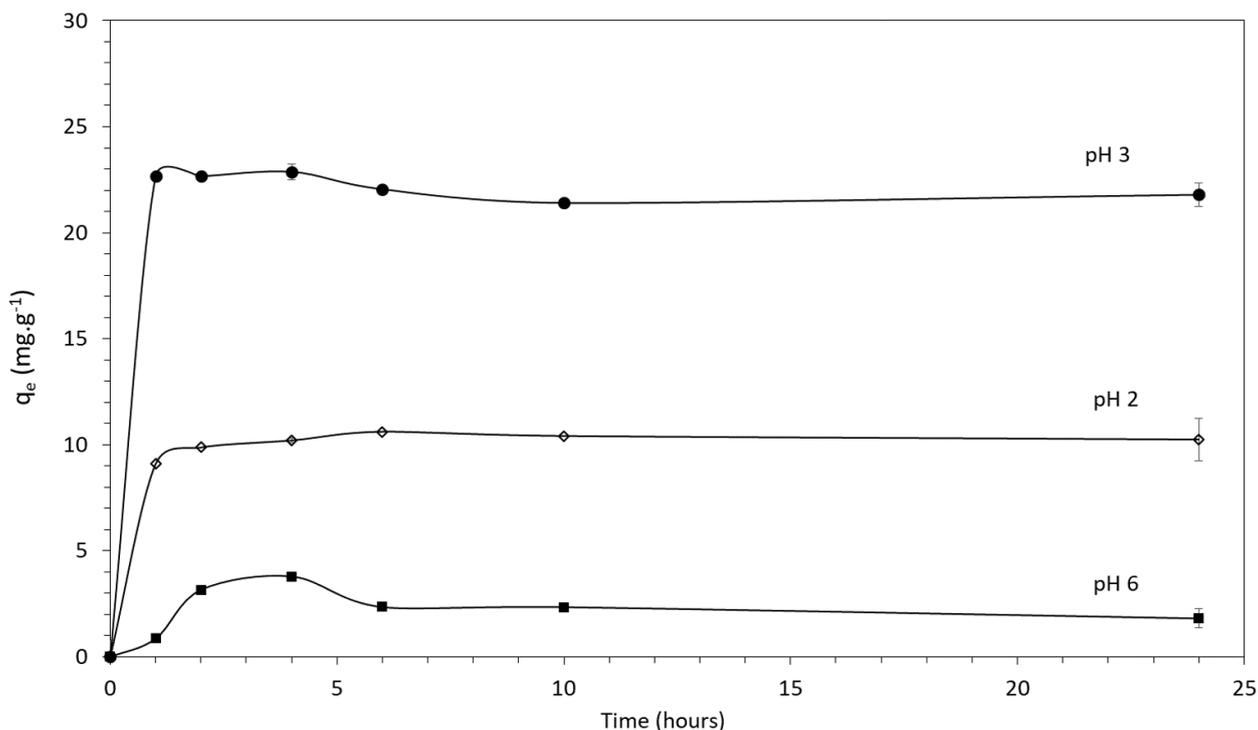
##### 5.2.2.1. Cinéticas de adsorção

As cinéticas de adsorção para o sistema Faujasita/Isoniazida foram realizadas para compreensão do processo de adsorção da isoniazida e quais parâmetros conseguem otimizar e potencializar esse processo. Os resultados obtidos são apresentados na Figura 24. Observa-se que para todos os pH's estudados, o equilíbrio de adsorção ocorre com 4 horas de agitação, apresentando uma variação mínima na quantidade adsorvida entre 4 e 24 horas.

Ainda avaliando a Figura 25, se observa que o pH desempenha um importante fator no processo de adsorção para esse caso, fato comprovado pelo aumento na quantidade de isoniazida adsorvida pela Faujasita quando dispersa em solução a pH 3 do que quando a pH 6. A molécula da isoniazida tem um caráter hidrofílico e apresenta como constantes de acidez pKa 1.8, 3.5 e 10.8, correspondentes ao nitrogênio piridina, nitrogênio hidrazida e desprotonação do grupo hidrazida a um ânion estabilizado pelo mesmerismo, respectivamente, e é em pH 3, onde a molécula de isoniazida existe em sua forma catiônica no meio aquoso (BANIK et al., 2012). Um comportamento semelhante da influência do pH na adsorção da isoniazida por um material inorgânico também foi relatado anteriormente na literatura, onde foi observado que a pH 3,

isoniazida em sua forma catiônica, ocorre a adsorção de grande quantidade do fármaco (ÇALIŞKAN SALIHI; AYDIN, 2017).

Figura 25: Cinéticas de adsorção para o sistema Faujasita/isoniazida nos pH's 2, 3 e 6.



Os parâmetros cinéticos dos modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem e Weber e Morris, Tabela 16, mostram que a linearização de pseudo-segunda ordem descreve melhor o processo de adsorção ( $R^2 = 0,999$  em pH 2 e 3 e  $0,978$  em pH 6) com a quantidade de isoniazida adsorvida no equilíbrio,  $q_e$  ( $\text{mg.g}^{-1}$ ), sendo maior no pH 3, em coerência com os resultados experimentais. A pseudo-segunda ordem assume que a adsorção em locais ativos é o principal mecanismo e a energia de adsorção não depende da formação de uma camada na superfície adsorvente (GUO; WANG, 2019; HO; MCKAY, 1999). A linearização para o modelo cinético de Weber e Morris apresentou muito baixo ajuste, indicando que a difusão intra-partícula não é a controladora da taxa de adsorção para esse caso.

Tabela 16: Parâmetros cinéticos dos modelos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Weber e Morris para a adsorção da isoniazida pela Faujasita.

Amostra	Pseudo-primeira			Pseudo-segunda			Weber e Morris		
	R <sup>2</sup>	<sup>a</sup> K <sub>1</sub>	<sup>b</sup> q <sub>e</sub>	R <sup>2</sup>	<sup>c</sup> K <sub>2</sub>	<sup>b</sup> q <sub>e</sub>	R <sup>2</sup>	<sup>d</sup> K <sub>d</sub>	<sup>e</sup> C
pH 3	0,499	0,070	0,309	0,999	0,625	21,692	0,549	0,306	23
pH 2	0,302	0,044	0,734	0,999	31,493	10,290	0,350	0,226	9,51
pH 6	0,055	0,014	1,014	0,978	0,574	1,801	0,010	0,066	2,553

<sup>a</sup> K<sub>1</sub>, constante de adsorção para processo de pseudo-primeira ordem (min<sup>-1</sup>).

<sup>b</sup> q<sub>e</sub>, quantidade adsorvida no equilíbrio (mg.g<sup>-1</sup>).

<sup>c</sup> K<sub>2</sub>, constante de taxa adsorção para processo de pseudo-segunda ordem (g.mg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).

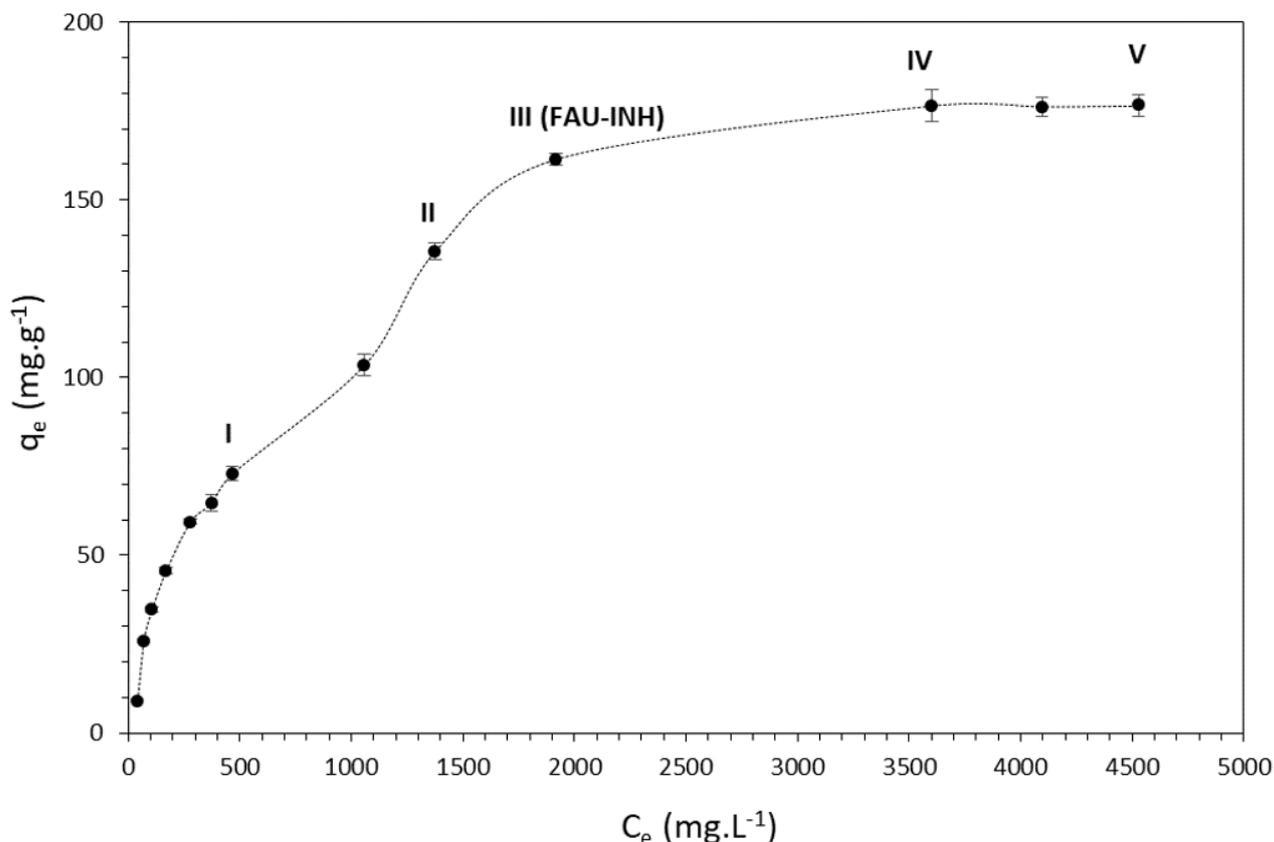
<sup>d</sup> K<sub>d</sub>, coeficiente de difusão intrapartícula de Weber e Morris (mg.g<sup>-1</sup>.min<sup>-0,5</sup>)

<sup>e</sup> C, constante de resistência à difusão intrapartícula.

#### 5.2.2.2. Isotermas de adsorção

A isoterma de adsorção construída para o sistema Faujasita-Y/Isoniazida está representada na Figura 26. Essa isoterma relaciona a quantidade de isoniazida retida, q<sub>e</sub> (mg.g<sup>-1</sup>), *versus* a concentração em equilíbrio, C<sub>e</sub> (mg.L<sup>-1</sup>). Observa-se que o platô foi identificado com C<sub>e</sub> igual a 2000 mg.L<sup>-1</sup> e uma retenção máxima de 160 mg de isoniazida por grama de zeólita de Faujasita, indicado na Figura 26 como o ponto III. Considerando a classificação de Giles sobre isotermas de adsorção, as inclinações e curvaturas iniciais isotérmicas são satisfatórias para a classe do tipo L, com uma forma convexa e constante de inclinação, em concentrações mais altas a forma da isotérma é aceitável para a classe L2, caracterizada por um platô (CHARLES H. GILES, ANTHONY P. D'SILVA, 1974).

Figura 26: Isoterma de adsorção para o sistema Faujasita/Isoniazida.



Os parâmetros da linearização matemática para os modelos de Langmuir e Freúndlich são apresentados na Tabela 17. Observa-se que as linearizações não apresentam diferença muito acentuada entre os modelos estudados. Contudo, considerando o valor de  $R^2$ , o modelo de Freúndlich é o que melhor descreve a isotérmica de adsorção com os elementos e parâmetros propostos ( $R^2$  igual a 0,984), em coerência com a classificação da isoterma de acordo com Giles (L2). Além disso, o valor de  $n > 1$  indica um processo favorável. De acordo com essa aproximação, é possível supor que a adsorção ocorre em multicamadas e em superfície heterogênea (HINZ, 2001; MEIRELLES et al., 2019; RODRÍGUEZ-LIÉBANA et al., 2016)

No ponto III da isoterma de adsorção é observado o início do platô, relacionado à quantidade máxima de isoniazida adsorvida, por esse motivo esse material híbrido foi escolhido para realização das caracterizações do estado sólido, esse ponto foi denominado FAU-INH.

Tabela 17: Parâmetros lineares de Langmuir e Freundlich a partir da adsorção isotérmica FAU-INH de materiais híbridos.

Faujasita/ Isoniazida	Langmuir				Freundlich		
	R <sup>2</sup>	q <sub>max</sub>	K <sub>L</sub>	R <sub>L</sub>	R <sup>2</sup>	Log K <sub>F</sub>	n
	0.973	144.9	0.003	0.064 < R <sub>L</sub> < 0.866	0.984	1.796	2.099

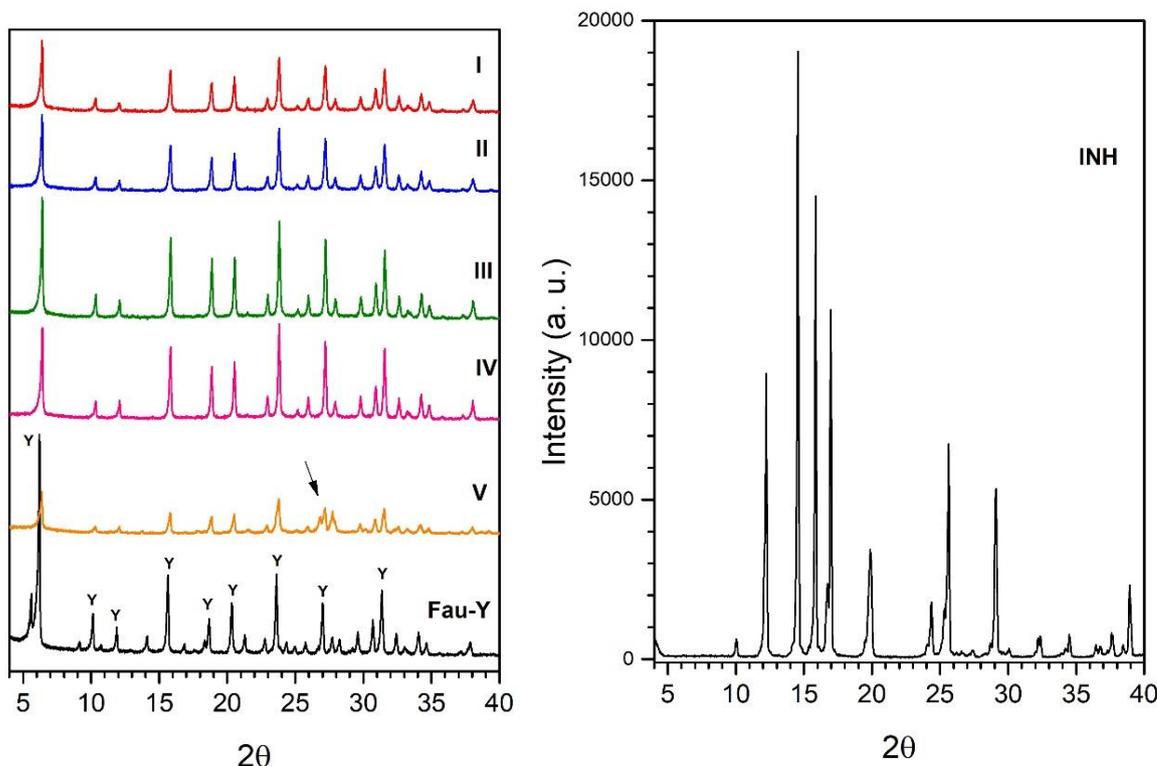
### 5.2.2.3. Caracterizações do híbrido

Para a difração de raios-X foram analisados os materiais híbridos obtidos nos diferentes pontos da isoterma de adsorção, indicados na Figura 26 como I, II, III, IV e V, com o intuito de comparar diferenças nos padrões de difração dos híbridos com o aumento da concentração solução inicial de isoniazida. Os padrões de difração de raios X da isoniazida, da Faujasita-Y e dos materiais híbridos analisados são apresentados na Figura 27.

O padrão de difração de isoniazida, indicado como INH, apresenta reflexões típicas de sua estrutura cristalina: a 12 °, 14 °, 16 ° e 20 ° (2θ graus). Os padrões dos materiais híbridos I a IV mostram reflexões correspondentes à estrutura de zeólita, comprovando que mesmo após o processo de adsorção a pH 3, a estrutura cristalina da Faujasita não é destruída, além disso, para os materiais híbridos, também não são identificados os picos correspondentes à molécula de INH, indicando que a isoniazida adsorvida não é precipitada na superfície da zeólita, como o observado no estudo anterior.

No entanto, no híbrido formulado com maior concentração inicial de isoniazida, ponto V da isoterma, as reflexões da zeólita começam a perder intensidade e definição, principalmente entre 25 ° e 30 ° (2θ graus). Esse resultado pode indicar um possível sobreposição de picos correspondentes à isoniazida e a zeólita e o início de uma precipitação de fármaco (GREY et al., 1997; KIETZMANN, 1977). Este resultado confirma, mais uma vez que, nas condições aplicadas para construção da isotérmica, a isoniazida foi adsorvida dentro da estrutura da zeólita sem precipitação evidente de fármacos.

Figura 27: DRX da Faujasita-Y (Fau-Y), da isoniazida (INH) e dos materiais híbridos obtidos a partir da isoterma de adsorção (I, II, III, IV e V).

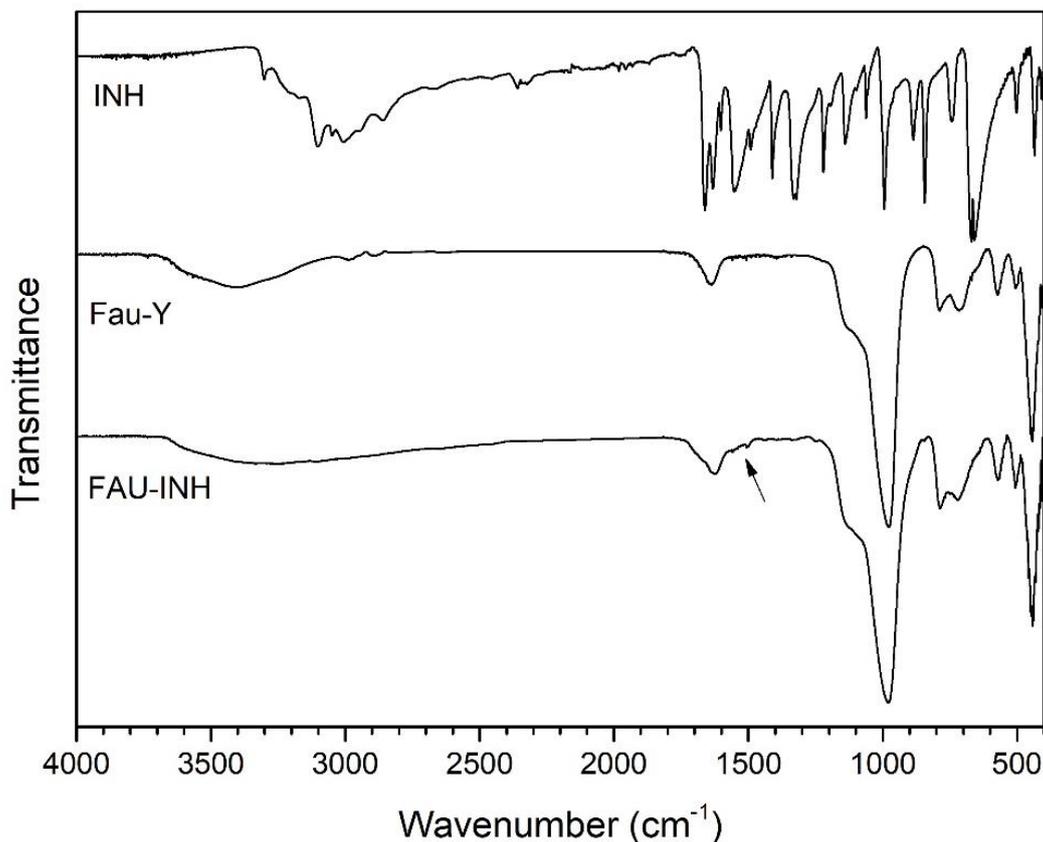


No espectro de infravermelho para a zeólita, Figura 28, as bandas que apareceram na faixa de  $1100-980\text{ cm}^{-1}$  e a  $1630\text{ cm}^{-1}$  correspondem ao modo de vibração  $\nu(\text{Si-O})$  e à vibração  $\delta(\text{OH}_2)$  das moléculas de água, respectivamente (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000). No espectro infravermelho da isoniazida, a vibração de alongamento atribuída a  $\nu(\text{N-H})$  é identificada em  $3307\text{ cm}^{-1}$ , as bandas de  $3280-2800\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas a vibração de  $\nu(\text{NH}_2)$  e  $\nu(\text{C-H})$ , enquanto as bandas de  $1663\text{ cm}^{-1}$  e  $1633\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas à vibração de alongamento  $\nu(\text{CO})$  do grupo carbonila e a um modo de vibração de deformação  $\delta(\text{NH}_2)$ . As faixas em  $1550-1410\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuídas à vibração de alongamento do anel e as faixas em  $1333-1000\text{ cm}^{-1}$  atribuídas a  $\nu(\text{C-C})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{N-N-H})$  e  $\delta(\text{CH})$ . O modo de deformação do anel aromático e o  $\gamma(\text{CH})$  fora do plano são identificados nas bandas exibidas em  $671$  e  $845\text{ cm}^{-1}$  (AKYUZ; AKYUZ; AKALIN, 2010; BANIK et al., 2012; GUNASEKARAN et al., 2009; HOLTZER; BOBROWSKI; GRABOWSKA, 2011; KIM et al., 2006).

Para o material híbrido (FAU-INH), as principais bandas observadas correspondem à composição tetraédrica de Si e Al da zeólita, exceto pelo aparecimento de pequenas bandas entre  $1558$  e  $1506\text{ cm}^{-1}$ , relacionadas ao modo de vibração de alongamento do anel aromático

da molécula de isoniazida. Este resultado comprova a presença de moléculas do fármaco na zeólita e confirma a formação de um material híbrido orgânico/inorgânico.

Figura 28: Espectro de infravermelho para a zeólita (Fau-Y), para a isoniazida (INH) e para o material híbrido (FAU-INH).



As análises elementares de C, H e N na Faujasita-Y e no material híbrido formulado, FAU-INH, são apresentadas na Tabela 18. A quantidade total de isoniazida foi estimada considerando o conteúdo de nitrogênio na molécula (42 gramas de nitrogênio por mols de INH) e levando em consideração a porcentagem de nitrogênio no material híbrido. Dividindo a quantidade de nitrogênio identificada na análise pela quantidade de nitrogênio presente em um mol de isoniazida, é encontrado porcentagem de aproximadamente 8% de fármaco no material híbrido, um resultado coerente com as outras caracterizações. A pequena fração de carbono observada na Faujasita-Y pode estar associada à adsorção de CO<sub>2</sub> atmosférico. A quantidade de hidrogênio na zeólita Faujasita-Y indica a presença de água adsorvida e uma quantidade menor de H no FAU-INH pode indicar que as moléculas de isoniazida substituíram a água presente na zeólita.

Tabela 18: Análise elementar os teores de C, H e N na zeólita Faujasita-Y e no híbrido FAU-INH.

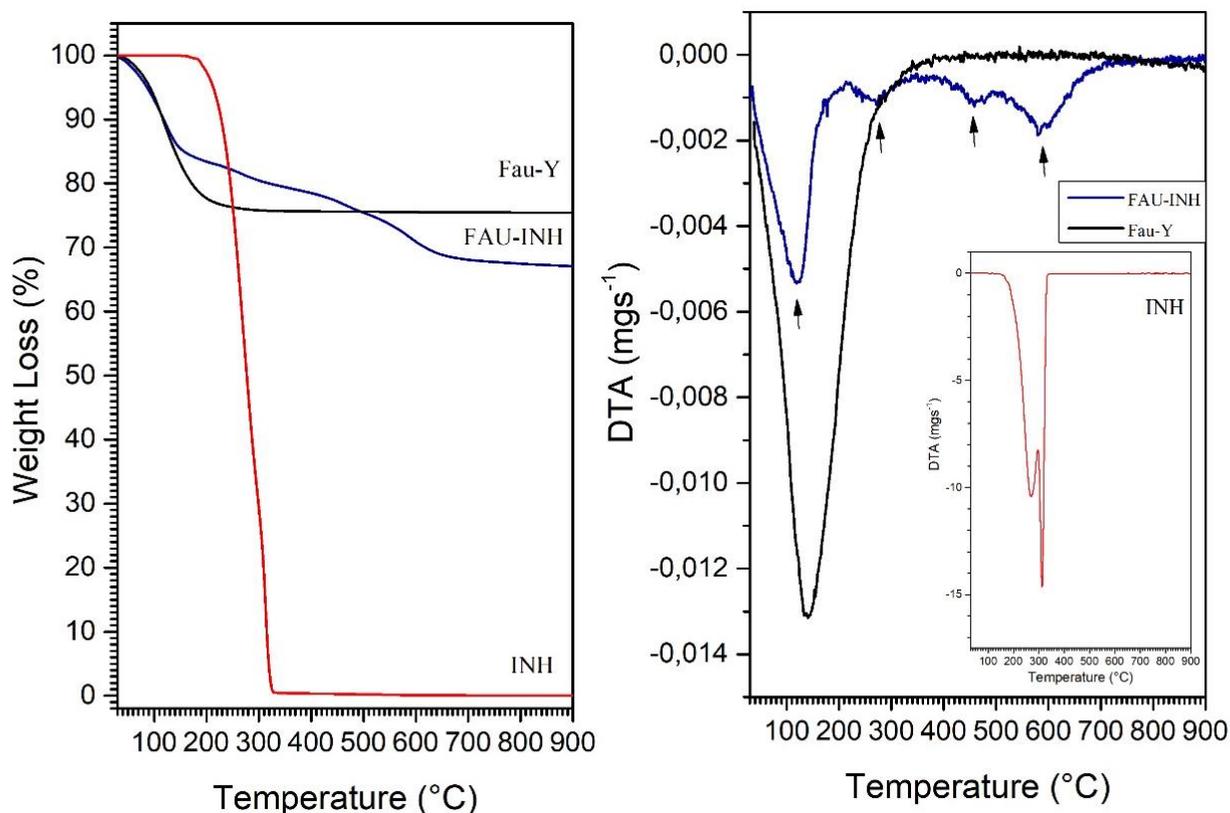
Amostra	Elemento (%)		
	C	N	H
Faujasita-Y	0,15	-	3,69
FAU-INH	5,70	3,36	2,66

A Figura 29 mostra as curvas TGA e DTA associadas as perdas de massa da Faujasite-Y (Fau-Y), da isoniazida (INH) e do material híbrido (FAU-INH) e os eventos associados à degradação térmica. A molécula de isoniazida isolada apresenta uma degradação rápida e completa a 172 °C (FREIRE et al., 2009). A perda de massa da Faujasita ocorre a cerca de 200 °C, com um unico evento, conforme demonstrado no resultado do DTA. A perda de massa da zeólita até 150 °C está associada à água fracamente adsorvida, enquanto a seguinte perda está relacionada à água mais fortemente adsorvida e/ou retina nos canais menores, atingindo cerca de 25% da água retida.

O material híbrido mostrou um perfil diferente. Enquanto para a zeólita isolada a perda até 150 °C foi em torno de 18%, para o híbrido essa perda é de 15%, indicando que, como resultado da adsorção da isoniazida, a quantidade de água na zeólita diminuiu. Considerando que até 150 °C, a diferença de perda de massa entre a zeólita e o material híbrido é de 3% e considerando a massa molecular da água e da molécula de isoniazida, para cada 0,02 g de isoniazida adsorvida 0,16 g de água são diminuídos da estrutura do zeólito. A perda a seguir, correspondente à degradação da isoniazida no intervalo de 300-350 °C, esta associada ao farmaco fracamente adsorvido, também confirmada no DTA. Após 350 °C, dois eventos são observados, correspondendo a isoniazida mais forte adsorvida.

Comparando a temperatura de degradação da isoniazida pura e do material híbrido, a análise termogravimétrica comprovou a presença de isoniazida interagindo fraca e fortemente com a superfície da Faujasita, e também que o material híbrido oferece maior resistência à degradação térmica. Um comportamento semelhante também foi observado em estudos anteriores com isoniazida e diferentes suportes (ANGADI; MANJESHWAR; AMINABHAVI, 2010).

Figura 29: Curvas TGA e DTA para a Faujasita-Y (Fau-Y), a isoniazida (INH) e o material híbrido (FAU-INH).



Os resultados experimentais das isotermas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> a 77K da Faujasita e do material híbrido são apresentados na Figura 30. Fica claro que o perfil da isoterma permanece muito semelhante, porém, para o material híbrido, a porosidade é nitidamente reduzida. A Tabela 19 mostra os valores calculados das propriedades texturais para a zeólita isolada e para o híbrido, comprovando uma grande diferença nas características de área específica e porosidade, onde a área BET reduziu de 908 para 29 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, o volume total de poros (V<sub>TP</sub>) de 0,36 para 0,02 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>, o volume de microporos (V<sub>μ</sub>) de 0,31 para 0,01 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup> e a superfície externa total e a superfície de microporos reduziram de 67 para 16 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> e de 841 para 13 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, respectivamente. Esse resultado comprova que de fato os poros e cavidades da zeólita foram preenchidos.

Figura 30: Isotermas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> a 77K para Faujasita e o híbrido FAU-INH.

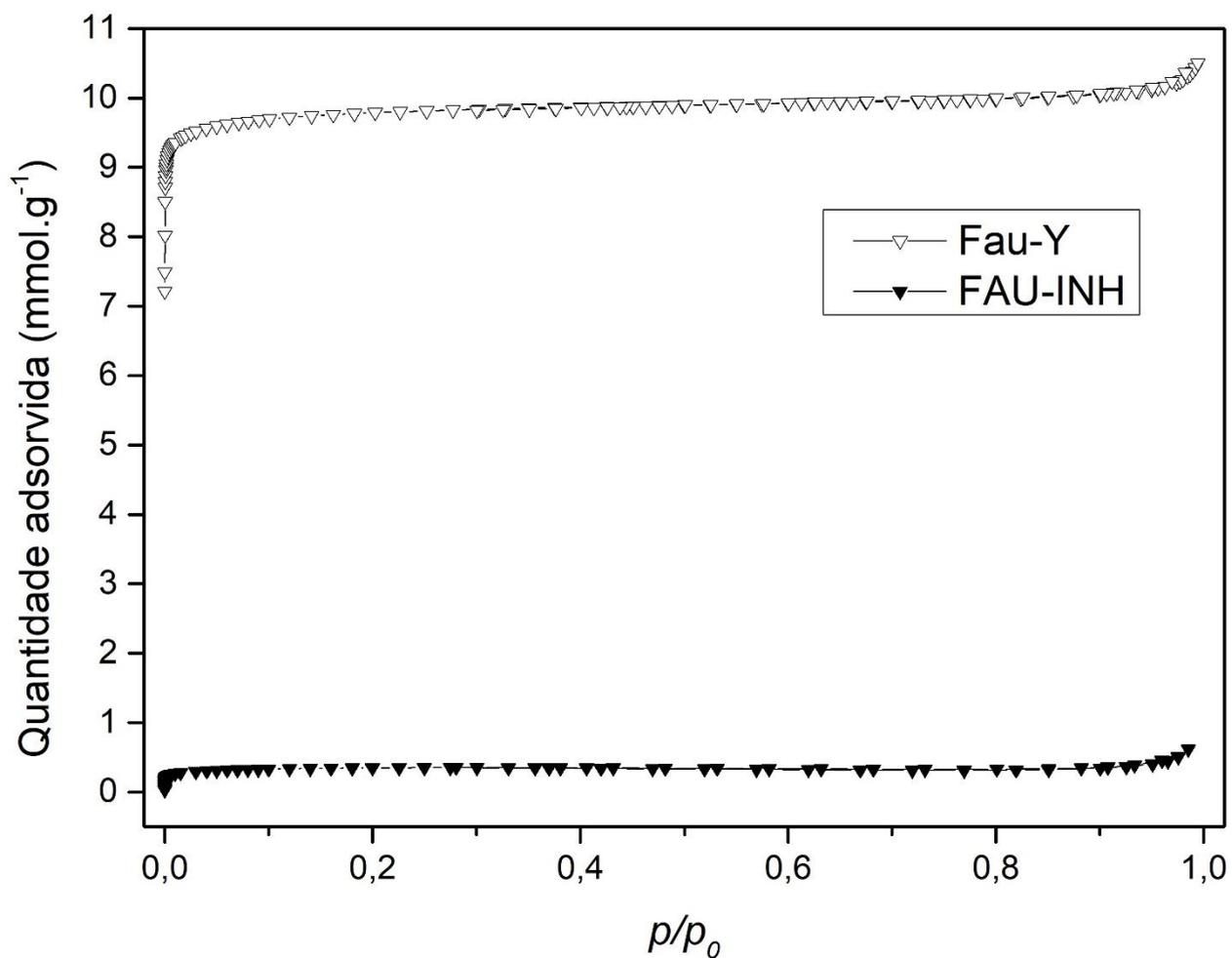


Tabela 19: Propriedades texturais calculadas para a zeólita Faujasita-Y e o híbrido FAU-INH.

Amostra	$S_{\text{BET}}$ (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	$V_{\text{TP}}$ (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	$V_{\mu}$ (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	$S_{\text{T}}$ (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	$S_{\mu\text{P}}$ (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )
Fau-Y	908	0,36	0,31	67	841
FAU-INH	29	0,02	0,01	16	13

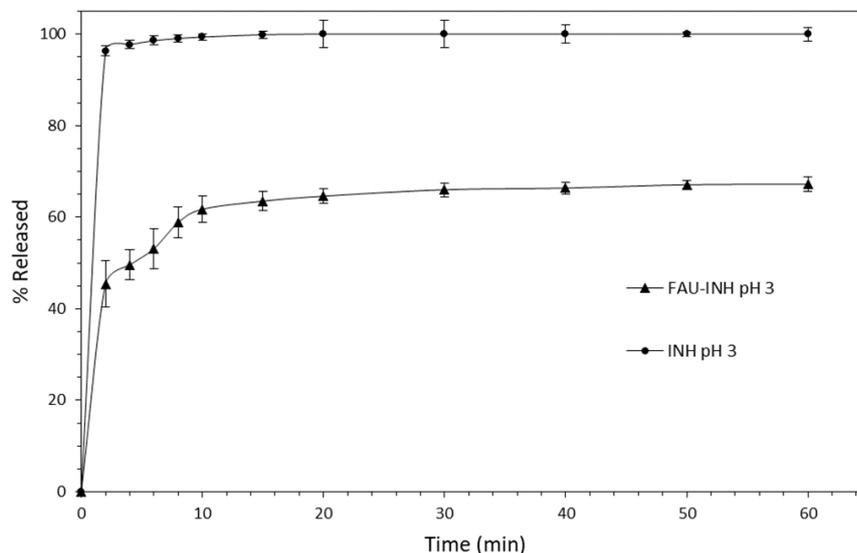
#### 5.2.2.4. Estudos de liberação *in vitro*

Os resultados da liberação *in vitro* são mostrados na Figura 31 abaixo. O perfil de liberação da isoniazida não foi modificada como resultado da interação com a zeólita Faujasita. O perfil de liberação do material híbrido mostrou uma liberação rápida, mas não completa, principalmente em meios ácidos (Figura 31a), onde a isoniazida liberada foi de cerca de 70%, enquanto nos meios 6,8 foi de 80%, Figura 31b. Este resultado mostra que a zeólita não controla a liberação da isoniazida, mas fornece uma proteção ao fármaco em meios ácidos, e pode funcionar como um mecanismo de proteção.

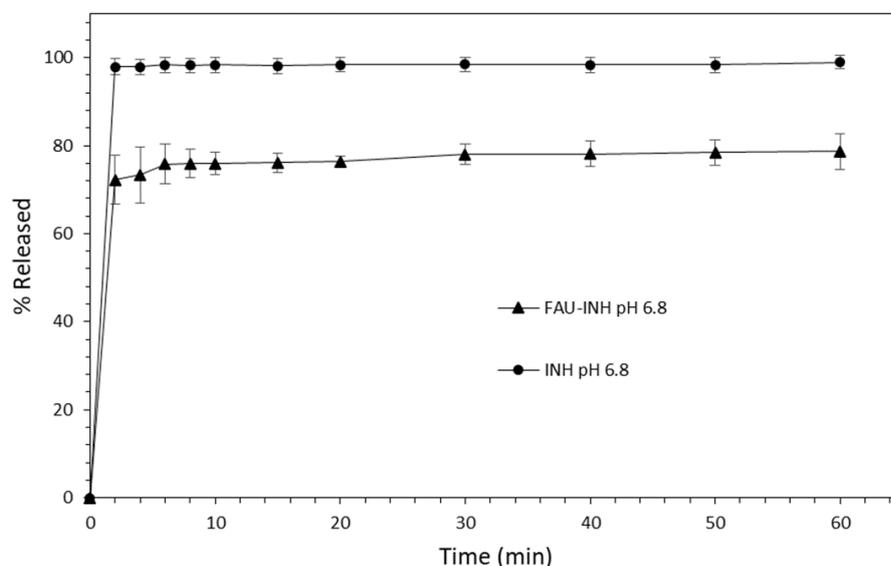
Uma suposição é que a isoniazida retida fracamente à superfície da zeólita será liberada, enquanto as moléculas de INH fortemente unidas permanecerão dentro dos poros. Esse comportamento está em concordância com o resultado da análise termogravimétrica, onde foram observadas perdas de massa em diferentes temperaturas. Um perfil de liberação semelhante para materiais híbridos com isoniazida também foi relatado em estudos reportados anteriormente (CARAZO et al., 2019). A degradação da isoniazida na presença de outros tuberculostáticos é um dos principais problemas a serem resolvidos na otimização do tratamento da tuberculose. Para esse sistema estudado, a pesar de não modificar a velocidade com que a isoniazida é liberada no meio, a proteção térmica e a menor liberação em meio ácido tornam os resultados promissores quanto a proteção do fármaco, além de que a isoniazida foi efetivamente retida na estrutura da zeólita. Os estudos biofarmacêuticos, como de estabilidade por exemplo, com os demais tuberculostáticos poderão confirmar esta hipótese.

Figura 31: Estudos de liberação in vitro em a) meio ácido, pH 3 e b) meio fosfato pH 6,8.

(a)



(b)



Os parâmetros de Korsmeyer-Peppas e de Higuchi obtidos com a linearização dos dados de cinética de liberação são apresentados na Tabela 20. Comparando o coeficiente de determinação,  $R^2$ , observa-se que o modelo de Korsmeyer-Peppas é o mais adequado para descrever o processo de liberação neste caso. Neste modelo matemático, o valor de  $\eta$  está relacionado ao mecanismo de liberação do fármaco; para  $\eta$  0,43, o mecanismo de liberação se dá principalmente devido à difusão Fickiana (KORSMEYER et al., 1983), que é o caso da liberação de isoniazida do material híbrido FAU-INH, em que se obteve um valor  $\eta$  menor que

0,43 para ambos os meios de liberação. O valor de K indica a interação entre o fármaco e o sistema de administração (SURYA et al., 2019), que para o sistema proposto o maior valor de K, 44 em pH 3 e 71,6 em pH 6,8, indica que a isoniazida apresenta forte interação com a zeólita, fato que pode justificar a sua liberação incompleta.

Tabela 20: Parâmetros cinéticos obtidos com a linearização dos dados experimentais de liberação para os modelos matemáticos de Korsmeyer-Peppas e Higuchi.

Meio de liberação	Korsmeyer-Peppas			Higuchi	
	R <sup>2</sup>	η	K	R <sup>2</sup>	K <sub>H</sub>
pH 3	0,890	0,120	44	0,760	3,120
pH 6.8	0,930	0,024	71,6	0,840	0,880

#### 5.2.2.5. Modelagem molecular

A otimização de cada molécula de isoniazida resultou em estruturas estáveis com um tamanho molecular entre 8,11 x 4,31 Å e 7,70 x 4,36 Å, como mostrado na Tabela 21. A molécula da INH adota uma estrutura aplanar com os grupos C=O e N-N torcidos ± 20,77 ° fora do plano aromático, como descrito no estudo desenvolvido previamente.

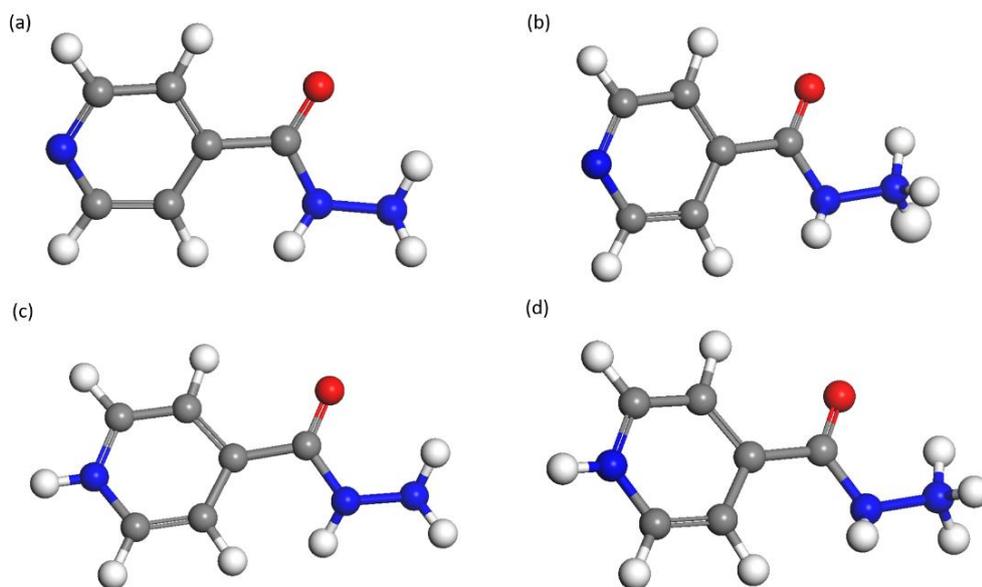
Tabela 21: Dimensões e ligações para cada modelo molecular da isoniazida.

Molécula de isoniazida	Tamanho (Å)	d(C=O) (Å)	d(H <sub>x</sub> N-NHC) (Å)	d(CO-C) (Å)	d(N=C) (Å)
INH	7,70 x 4,36	1,219	1,418	1,505	1,340
INH-H1	7,77 x 4,32	1,216	1,421	1,502	1,340
INH-H2	8,10 x 4,31	1,217	1,425	1,498	1,355
INH-H1H2	8,11 x 4,31	1,216	1,435	1,505	1,355

Todas as moléculas de isoniazida protonadas apresentaram uma estrutura aplanar. No caso de INH-H1, os agrupamentos C=O e N-N são torcidos ± 28°, INH-H2 ± 25,33° e INH-H1H2 ± 16° fora do plano aromático, como mostra a Figura 32, em que os átomos de C, N, O e H estão apresentados pelas cores cinza, azul, vermelho e branco, respectivamente, cores mantidas em todas as figuras de modelagem aqui apresentadas. Os principais comprimentos de

ligação de cada molécula de isoniazida após a otimização da geometria e seus tamanhos respectivos são mostradas na Tabela 21.

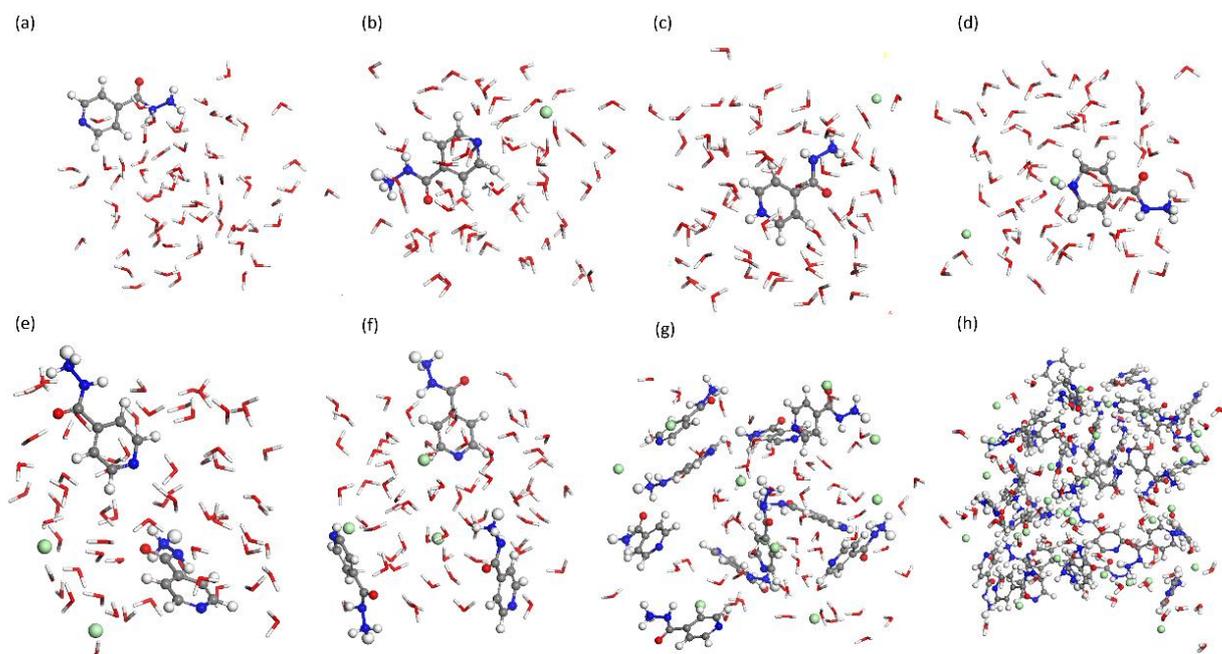
Figura 32: Moléculas de isoniazida depois de otimizadas: a) INH, isoniazida neutral; b) INH-H1, isoniazida protonada no grupo  $\text{NH}_2$ ; c) INH-H2, isoniazida protonada no anel aromático e d) INH-H1H2, isoniazida protonada simultaneamente nos agrupamentos  $\text{NH}_2$  e anel aromático.



Os parâmetros das células unitárias da estrutura da zeólita otimizada são 24,74 Å em  $a$ ,  $b$  e  $c$ , e  $90^\circ$  em  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , com uma abertura de poros de 11,21 Å. As principais distâncias de ligação, calculadas com a função RDF, são  $d(\text{Si-O})$  entre 1,57 e 1,61 Å,  $d(\text{Al-O})$  entre 1,61 e 1,67 Å e a distância de não ligação entre o cátion  $\text{Na}^+$  e o átomo de O da água entre 10,4 e 14,4 Å. Para cada complexo híbrido simulado com a molécula de isoniazida, uma célula unitária 1x1x1 da Faujasita foi adotada e otimizada.

Para cada molécula de isoniazida estudada, foram geradas caixas periódicas com 64 moléculas de água: uma com a molécula orgânica de isoniazida de interesse, outra com o cátion  $\text{Na}^+$  removido da estrutura da zeólita com um ânion  $\text{Cl}^-$  para compensar a carga total. Para os casos com a molécula de isoniazida protonada, as caixas de água foram neutralizadas com ânions cloreto, Figuras 33 a, b, c e d. A mesma metodologia foi adotada para o caso da saturação da Faujasita com a molécula de isoniazida com energia de adsorção mais favorável, criando caixas periódicas de água contendo o mesmo número de moléculas que foram adicionadas ao poro da zeólita, como mostram as Figuras 33 e, f, g e h, sempre compensando a deficiência de carga com a adição de  $\text{Cl}^-$  para obtenção da neutralidade total.

Figura 33: Caixas de água geradas e otimizadas: a) com a molécula INH; b) com a molécula INH-H1; c) com a molécula INH-H2; d) com a molécula INH-H1H2; e) com duas moléculas de INH-H1; f) com três moléculas de INH-H1; g) com dez moléculas de INH-H1; e h) com trinta moléculas de INH-H1.

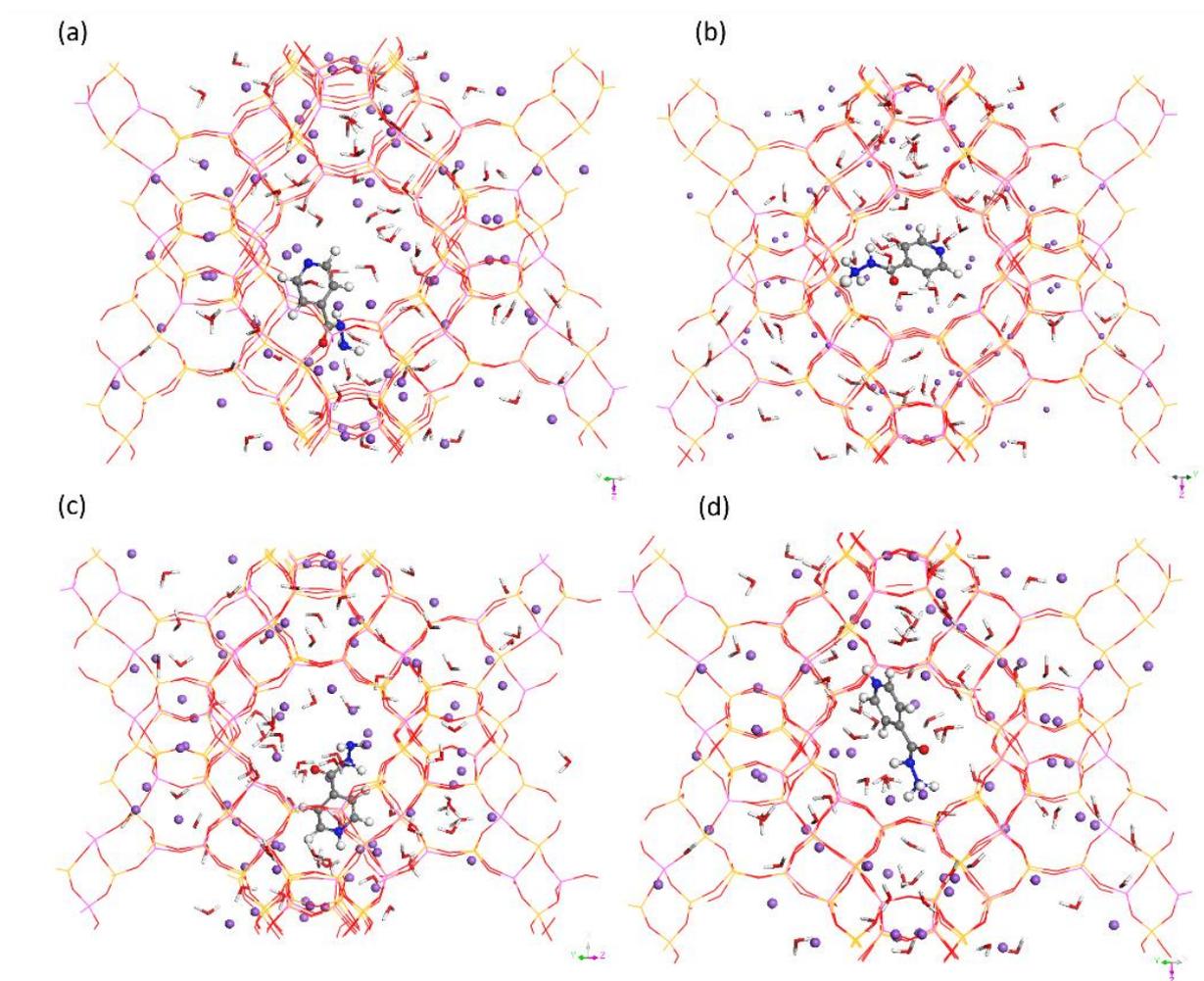


Uma molécula de cada tipo de modelo de isoniazida foi colocada no canal interno da zeólita e cada complexo otimizado, Figura 34. Dentro do poro da Faujasita a molécula INH, Figura 34a, apresentou uma pequena alteração na distância de ligação dos agrupamentos  $\text{H}_2\text{N-NHCO}$ , aumentando de 1,418 Å da INH isolada para 1,423 Å para a INH no poro da zeólita, e os comprimentos das ligações  $\text{C}=\text{O}$  e  $\text{N}=\text{C}$  mudaram de 1,219 Å para 1,220 Å e de 1,340 Å para 1,343 Å respectivamente. Em contrapartida, a ligação  $\text{CO-C}$  não apresentou alterações. A distância de não ligação entre o oxigênio da molécula de INH e o hidrogênio da água mais próximo foi 3,572 Å e  $d(\text{O}\dots\text{Na}^+)$  2,243 Å, enquanto a distância de não ligação entre o oxigênio da estrutura zeolítica e o hidrogênio do grupo INH aromático foi de 4,245 Å, não apresentando interações significativas com a superfície da zeólita. A molécula de isoniazida adsorvida tem o grupo carbonila alterando o ângulo de torção  $6^\circ$  a mais do que a molécula isolada, torcida  $\pm 26,6^\circ$  do plano aromático.

No caso do complexo de adsorção FAU-INH-H1, Figura 34 b, o cátion INH-H1 dentro da zeólita mostrou um aumento da distância de ligação do grupo  $\text{H}_x\text{N-NHCO}$ , de 1,421 Å na molécula isolada para 1,425 Å para a molécula dentro do poro da zeólita. Os comprimentos de

ligação C = O, N = C e CO-C não apresentaram alterações em seus distanciamentos. A distância de não ligação entre o oxigênio da molécula de isoniazida e do hidrogênio da água mais próxima foi de 2,680 Å e com o cátion Na<sup>+</sup> de 5,535 Å, enquanto a distância de não ligação do oxigênio zeolítico e do hidrogênio do grupo aromático foi 2,55 Å, não apresentando interação significativa com a superfície da zeólita. O cátion INH-H1 adsorvido tem o grupo carbonil torcido  $\pm 24,1^\circ$  fora do plano aromático.

Figura 34: Híbridos compostos pelas estruturas da Faujasita e da isoniazida atimizados: a) Complexo híbrido composto por Fau-INH; b) Complexo híbrido composto por Fau-INH-H1; c) Complexo híbrido composto por Fau-INH-H2; d) Complexo híbrido composto por Fau-INH-H1H2.



Para o INH-H2, Figura 34 c, as distâncias  $d(\text{C}=\text{O})$  e  $d(\text{H}_2\text{N}-\text{NHCO})$  também aumentaram de 1,217 Å (antes da adsorção) para 1,221 Å (após a adsorção) e de 1,425 Å (antes da adsorção) para 1,421 Å (após a adsorção), respectivamente, enquanto que  $d(\text{CO}-\text{C})$  e  $d(\text{N}=\text{C})$  não apresentaram nenhuma mudança. As distâncias sem ligação entre o carbonil e o

hidrogênio da água mais próxima e o  $\text{Na}^+$  foram 2,99 e 3,24 Å, respectivamente, e a distância entre o hidrogênio aromático e o oxigênio do zeolítico foi de 2,81 Å, dentro do poro da zeólita. O grupo carbonila do INH-H2 foi torcido  $\pm 12^\circ$  fora do plano aromático.

Finalmente, a molécula de INH-H1H2, duplamente protonada, dentro do poro da zeólita apresentou alterações na distância de ligação do grupo  $\text{HxN-NHCO}$  de 1,43 Å para 1,42 Å, o comprimento da ligação  $\text{C=O}$  mudou de 1,216 Å para 1,217 Å,  $d(\text{N}=\text{C})$  alterou de 1,355 Å para 1,349 Å e  $d(\text{CO}-\text{C})$  de 1,505 Å para 1,499 Å (Figura 33 d). A distância de não ligação entre o oxigênio da isoniazida e o hidrogênio mais próximo foi de 3,77 Å e do  $\text{Na}^+$  mais próximo foi de 4,802 Å, enquanto a distância do oxigênio zeolítico e do hidrogênio aromático foi de 2,27 Å, não apresentando, também, interação significativa com a superfície da Faujasita. Dentro do poro a molécula INH-H1H2 apresentou uma torção do grupo carbonil  $\pm 10^\circ$  fora do plano aromático.

A energia de adsorção calculada para cada molécula de isoniazida estudada é apresentado na Tabela 22. A maioria das adsorções apresentaram um caráter exotérmico, ou seja, Eads negativa, para os complexos híbridos Fau-INH, Fau-INH-H1 e Fau-INH-H2, indicando que a adsorção da molécula nesses estágios de protonação na Faujasita é favorável. No entanto, para Fau-INH-H1H2 a energia de adsorção é endotérmica, ou seja, não é favorável a adsorção de isoniazida protonada nos grupos  $\text{NH}_2$  e aromático. Além disso, em INH-H1, a energia de adsorção final é mais favorável, Eads iguais a  $-32.498 \text{ kcal.mol}^{-1}$  do que para a molécula INH neutra e para o cátion INH-H2. Este resultado está de acordo com os resultados experimentais, onde a quantidade de isoniazida a pH 3 (INH protonada positivamente) é maior que em pH 6 (INH majoritariamente neutra).

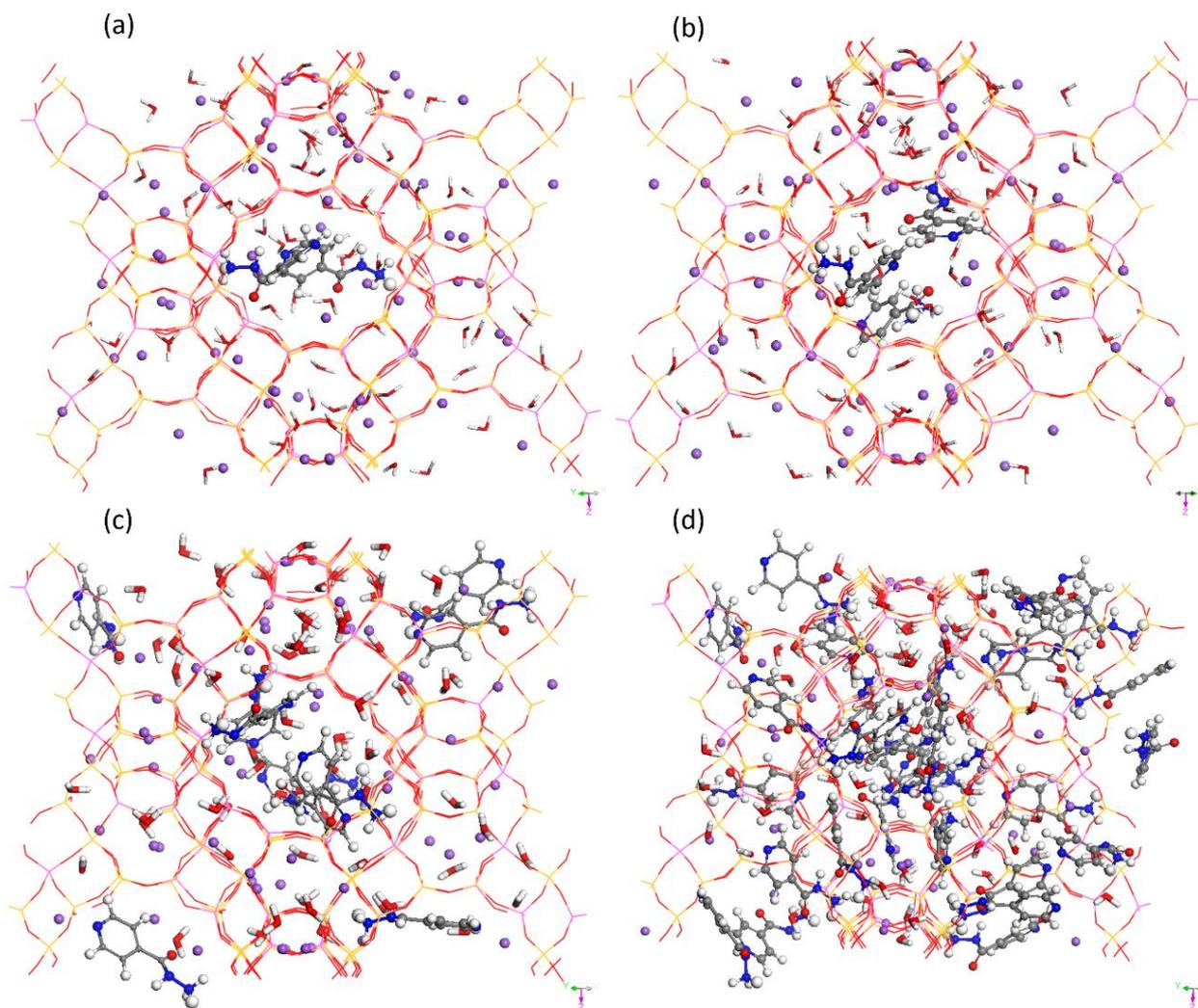
Tabela 22: Principais distâncias de ligação e energias de adsorção para cada complexo híbrido modelado.

Híbrido	d(Si-O)	d(Al-O)	d(C=O...H <sub>INH</sub> )	d(O <sub>z</sub> ...H <sub>INH</sub> )	E <sub>ads</sub> (kcal.mol <sup>-1</sup> )
FAU-INH	1,57-1,63	1,67-1,71	-	>3	-22,232
FAU-INH-H1	1,57-1,63	1,67-1,71	-	>3	-32,498
FAU-INH-H2	1,57-1,63	1,67-1,71	-	>3	-14,218
FAU-INH-H1H2	1,57-1,63	1,67-1,71	-	>3	27,894
FAU-2(INH-H1)	1,57-1,63	1,67-1,71	2,63	>3	-47,470 (-23,735) <sup>a</sup>
FAU-3(INH-H1)	1,57-1,63	1,67-1,71	2,63-2,73	>3	-116,674 (-8,891) <sup>a</sup>
FAU-10(INH-H1)	1,57-1,63	1,67-1,71	2,91-4,03	>3	-224,315 (-2,432) <sup>a</sup>
FAU-30(INH-H1)	1,57-1,63	1,67-1,71	2,67-2,73	2,59-2,71	-98,844 (-3,295) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Energia de adsorção equivalente a um cátion.

Sabendo que o cátion INH-H1 é mais favorável para ser adsorvido pela Faujasita-Y, dois [FAU-2(INH-H1)], três [FAU-3(INH-H1)], dez [FAU-10(INH-H1)] e trinta cátions [FAU-30(INH-H1)] INH-H1 foram colocados dentro do poro da zeólita e os complexos foram otimizados nas mesmas condições de cálculo (Figura 35). Da mesma forma, caixas de água periódicas com o mesmo número de cátions INH-H1 adicionados ao poro da zeólita e com os ânions neutralizadores equivalentes, foram geradas, calculadas e otimizadas (Figura 33 e-h). A energia de adsorção associada a cada complexo está na Tabela 22, onde se observa que, mesmo com 30 cátions de INH-H1 dentro do poro da zeólita a Eads é favorável. Além disso, todas as moléculas de isoniazida colocadas dentro da supercavidade permaneceram no centro, nas paredes ou entre os canais da zeólita, confirmando a capacidade da Faujasita em adsorver a isoniazida dentro do poro. Esses resultados estão em concordância com os resultados experimentais de isoterma e de caracterizações, onde foi constatado que, para as concentrações usadas nessa segunda etapa, as moléculas de isoniazida são adsorvidas dentro da estrutura da zeólita, sem evidência de precipitação. No entanto, a Eads por cátion INH vai reduzindo a medida que aumentam o número de moléculas, indicando a saturação do adsorvente.

Figura 35: Híbridos otimizados de a) Faujasita com dois cátions de INH-H1 dentro do poro; b) Faujasita com três cátions de INH-H1 dentro do poro; c) Faujasita com dez cátions de INH-H1 dentro do poro e d) Faujasita com trinta cátions de INH-H1 dentro do poro.



### 5.2.3. Conclusões parciais

Os estudos cinéticos mostraram que comparando as diferentes formas de protonação da isoniazida, aquela que a zeólita Faujasita-Y estudada consegue adsorver em maior quantidade é na sua forma catiônica em meio ácido, mais especificamente a pH 3, resultado que pode indicar um possível intercâmbio iônico, além de que pode ser associado ao melhor ajuste para o modelo cinético de pseudosegunda ordem, o qual descreve processos de adsorção envolvendo sítios ativos específicos. Além disso, o processo de adsorção da isoniazida pela Faujasita é favorável e o equilíbrio é alcançado em poucas horas de contato.

O perfil da isoterma de adsorção associado com os resultados das caracterizações do material híbrido confirmam a habilidade dessa zeólita em adsorver a isoniazida, sem a ocorrência de precipitação, comprovado pela análise de DRX, oferecendo a isoniazida dentro da cavidade da zeólita elevada proteção frente a degradação térmica. Esse comportamento também é comprovado pelos estudos de modelagem molecular, em que todas as moléculas de isoniazida na sua forma protonada colocadas dentro da cavidade da zeólita permaneceram dentro dessa cavidade após a otimização do complexo, confirmando que esse processo de adsorção é favorável.

A caracterização sólida confirmou que o processo de adsorção proposto a pH 3 não mudou a cristalinidade da zeólita, comprovado pela análise de DRX, nem destruiu seus principais grupos funcionais, confirmado pela análise de ATR. Além disso, a análise de TGA/DSC foi importante para confirmar a quantidade de isoniazida adsorvida e a capacidade da zeólita em proteger a droga contra fatores externos.

A modelagem molecular confirma que a isoniazida é adsorvida dentro da estrutura da zeólita e que a adsorção é favorável em todos os estágios de protonação estudados, com exceção para a isoniazida duplamente protonada nos agrupamentos funcionais  $\text{NH}_2$  e no anel aromático.

Os ensaios de liberação *in vitro* mostraram que o material híbrido não mudou o perfil de liberação da isoniazida, porém mostrou uma elevada resistência de liberação em meio ácido. A linearização ao modelo de Korsmeyer-Peppas mostrou que a liberação ocorre em difusão Fickiana e que a molécula da isoniazida apresenta uma elevada retenção na zeólita, fato que pode ser justificado pela incompleta liberação da isoniazida na Faujasita. Os ajustes matemáticos aplicados aos resultados de adsorção e liberação confirmam a interação favorável entre a Faujasita-Y e a isoniazida.

### 5.3. Beta como suporte: Cinéticas e Isoterma de adsorção, caracterização do híbrido, cinética de liberação e modelagem molecular.

Os resultados aqui apresentados referem-se ao estudo da zeólita Beta como excipiente para a isoniazida. Para isso, assim como o estudo do sistema Faujasita/isoniazida já apresentado anteriormente, serão abordados estudos de adsorção, modelagem molecular, caracterização do estado sólido e perfil de liberação *in vitro* do material híbrido obtido.

#### 5.3.1. Metodologias empregadas

##### 5.3.1.1. Cinética de adsorção

Para a construção da Cinética de adsorção 0,012g de zeólita Beta foram colocadas em 10mL de uma solução de isoniazida 100 mg.L<sup>-1</sup> e deixado em agitação a 25°C por diferentes tempos de contato: 0,5, 1, 2, 4, 6, 10 e 24 horas. Foram construídas três cinéticas, variando entre elas o pH da solução do fármaco, que foram 3, 2 e 6, assim como descrito anteriormente em metodologia para o sistema Faujasita/Isoniazida. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e o desvio padrão calculado.

##### 5.3.1.2. Isoterma de adsorção

Para a construção da isoterma de adsorção, a zeólita Beta foi previamente colocada em estufa a 100° C por 4 horas para remover a água adsorvida, depois disso 10mg da zeólita foi dispersa em 10mL da solução aquosa de isoniazida e colocado em banho termostático com agitação durante 24h, nessas condições a solução de INH assume um pH 6. A concentração da solução de isoniazida variou de 50 a 1000 mg.L<sup>-1</sup>, para cada concentração avaliada o experimento foi realizado em triplicata. Após o tempo de contato, as dispersões foram centrifugadas, o sobrenadante filtrado e medido por Uv-vis (espectrofotômetro Uv-vis Lambda 25, Perking Elmer, S) a um comprimento de onda de 262 nm e a quantidade de isoniazida quantificada. Os dados da isoterma foram ajustados pela linearização matemática para os modelos de Langmuir e Freundlich e o perfil isotérmico classificado pela recomendação de Gilles.

### 5.3.1.3. Modelagem molecular

Tendo-se como base os estudos experimentais de adsorção, um modelo molecular da isoniazida neutra foi considerada e um complexo de adsorção estudado. A modelagem molecular e correspondente energia de adsorção referente ao modelo de retenção de uma única molécula de INH nos poros da zeólita Beta já foi previamente descrito e reportado na sessão anterior. Para a zeólita Beta foi adotada uma célula unitária do tipo 2x2x1, com parâmetros de rede 25,26 x 25,26 x 25,18 e fórmula molecular  $\text{Si}_{232}\text{Al}_{240}\text{O}_{512}(\text{H}_2\text{O})_{24}\text{Na}_{24}$ .

Considerando os modelos moleculares já descritos, um complexo de adsorção Beta-INH foi simulado, em que foram adicionadas dentro dos poros da zeólita de maneira aleatoriamente 10, 20, 30 e 40 moléculas de isoniazida neutra, com a finalidade de compreender o comportamento dessas estruturas a medida que é progressivamente saturada. Para isso foram criadas dois modelos de caixa d'água com densidade de 1 g/cc: uma composta por 24 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ , quantidade de moléculas de água previamente presentes no modelo da estrutura da zeólita; e uma outra composta por 24 moléculas de água e a quantidade de moléculas de isoniazida adicionada à zeólita. Todos os modelos foram otimizados com o mesmo campo de força (FF), COMPASS27, e suas cargas atômicas calculadas por  $Q_{\text{eq}}$  (RAPPÉ; GODDARD, 1991).

A energia de adsorção ( $E_{\text{ads}}$ ) para cada modelo foi calculada conforme Equação 19, onde  $E_{\text{Beta/aINH}}$  é a energia do complexo de adsorção,  $E_{\text{Water\_Box}}$  é a energia da caixa d'água,  $E_{\text{Beta}}$  é a energia da zeólita Beta e  $E_{\text{Water\_aINH}}$  é a energia da molécula de isoniazida na caixa de água, em que “y” representa a quantidade de moléculas de fármaco adicionada à estrutura da zeólita:

$$E_{\text{ads}} = E_{\text{Beta/yINH}} + E_{\text{Water\_Box}} - (E_{\text{Beta}} + E_{\text{Water\_yINH}}) \quad (\text{Equação 19})$$

### 5.3.1.4. Formulação e caracterização do material híbrido

Para o preparo do híbrido, 0,06 g da zeólita Beta foram dispersos em 50 mL de solução aquosa de isoniazida ( $2200 \text{ mg.L}^{-1}$ ) a pH 6, a mistura foi mantida sob agitação por 24 h a  $25^\circ\text{C}$ . Após o tempo de contato, a mistura foi centrifugada, o sólido separado do sobrenadante e seco em estufa a  $30^\circ\text{C}$  até todo o líquido evaporar. O material híbrido foi denominado HBINH.

Antes e após os experimentos de adsorção, a zeólita Beta e a isoniazida foram caracterizados. Os materiais sólidos foram analisados por difração de raios X em pó (PXRD) usando um difratômetro Philips® X-Pert com radiação de comprimento de onda Cu K $\alpha$ , a 45 kV, 40 mA, 2 $\theta$  variando de 4 a 70°, em estado sólido de alta velocidade Detector X'Celerator e porta amostras rotativo. A análise da espectroscopia de infravermelho por refletância total atenuada (ATR) foi realizada usando um espectrofotômetro JASCO 6200 com amostras de pó, trabalhando na zona de infravermelho médio (4000-400 cm<sup>-1</sup>) com uma resolução de 0,25 cm<sup>-1</sup>. As análises termogravimétricas foram realizadas utilizando um analisador Libra TG209F1, NETZSCH, com ar a uma vazão de 20 mL.min<sup>-1</sup>, de 30 a 1000 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup>.

#### 5.3.1.5. Estudo de liberação *in vitro*

Os estudos de liberação *in vitro* foram realizados em solução aquosas de HCl 0,001 mol.L<sup>-1</sup> (pH 3) como ambiente gástrico simulado e em fluido intestinal simulado (SIF) sem enzimas (pH 6,8) a temperatura de 37 °C e 100 rpm. Um total de 25 mg de INH no material híbrido foi disperso em 500 mL de cada meio de dissolução e em diferentes intervalos de tempo foram retiradas alíquotas de 5 mL do meio e repostas o mesmo volume da solução do meio de dissolução com o intuito de permanecer o volume total, as alíquotas foram filtradas e a quantidade de isoniazida liberada foi medida por HPLC. Para cada meio de dissolução, foram feitas sete repetições e a o desvio padrão calculado.

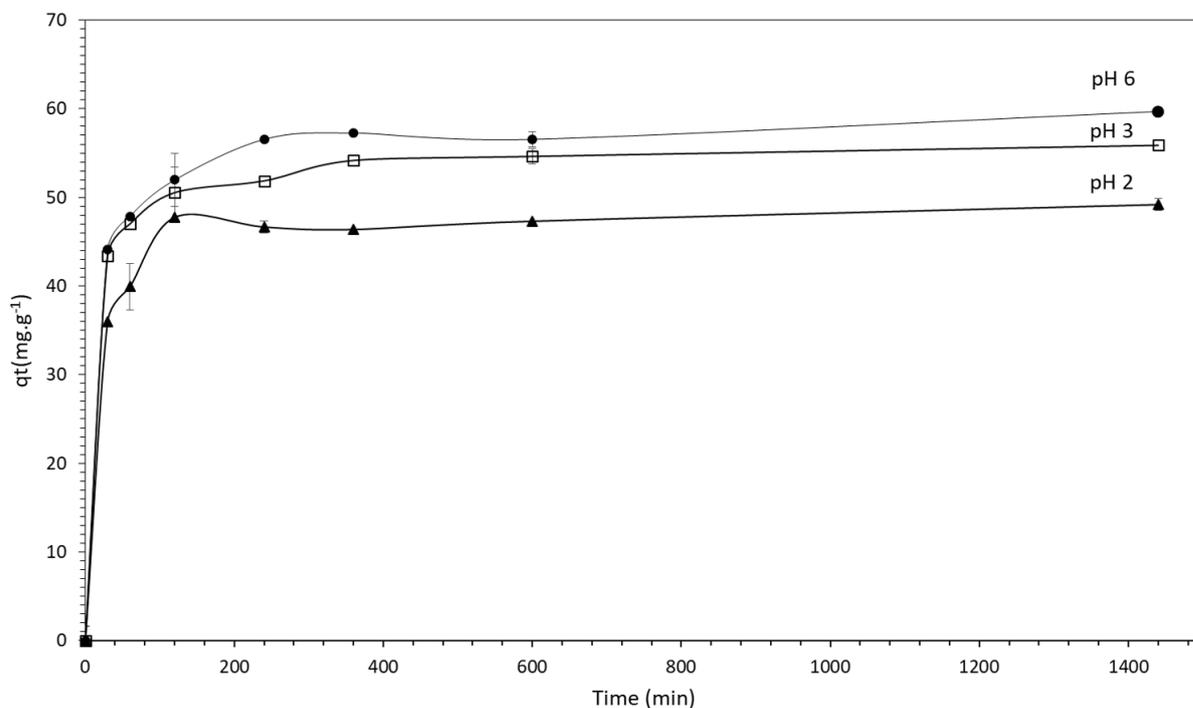
#### 5.3.2. Resultados e discussão

##### 5.3.2.1. Cinéticas de adsorção e influência do pH.

Os resultados de cinética de adsorção para o sistema zeólita Beta como adsorvente e isoniazida como adsorbato em solução aquosa e em pH's 2, 3 e 6 são apresentados na Figura 36. Observa-se que para todos os casos, o equilíbrio é atingido com 6 horas de contato, pois não são observadas variações significativas da quantidade de isoniazida adsorvida entre 6 e 24 horas (360 e 1440 minutos) de agitação. Um outro fator observado é que a pH 6 a quantidade de isoniazida retida é um pouco maior, porém, comparando os resultados para os três pH's, essa diferença não é muito acentuada, principalmente entre pH 3 e 6. Esse resultado pode ser um

indicador que para o caso da zeólita Beta a adsorção ocorre essencialmente de maneira física, sem formação interações químicas fortes.

Figura 36: Cinéticas de adsorção para o sistema Beta/Isoniazida a pH's 3, 2 e 6.



Os parâmetros cinéticos obtidos com os ajustes dos dados para os modelos matemáticos estudados são apresentados na Tabela 23. Observa-se que para todos os casos, pH 2, 3 e 6, o modelo de pseudo-segunda ordem é o que apresentou melhor correlação linear, com  $R^2$  mais próximo da unidade do que para os outros modelos. Esse resultado indica que para o processo de adsorção da isoniazida pela zeólita do tipo beta a energia de adsorção não depende da formação de uma camada na superfície do adsorvente, que a adsorção corre em sítios de ligações específicos e que as interações químicas entre a superfície da zeólita e as moléculas de isoniazida são fracas (KECILI; HUSSAIN, 2018).

Como o modelo de pseudosegunda ordem permite o ajuste a cinéticas que envolvem fixações do adsorbado tanto rapidamente quanto lentamente no mesmo processo (MONTE et al., 2004), podemos afirmar que a adsorção ocorrida nos tempos iniciais está relacionada ao acesso da isoniazida as superfícies mais disponíveis da zeólita, enquanto que para tempos maiores a adsorção ocorre nos poros e canais com menor abertura e acessibilidade.

Tabela 23. Parâmetros cinéticos para a adsorção da isoniazida com o uso da zeólita do tipo Beta

Amostra	Pseudo-primeira			Pseudo-segunda			Weber e Morris		
	R <sup>2</sup>	<sup>a</sup> K <sub>1</sub>	<sup>b</sup> q <sub>e</sub>	R <sup>2</sup>	<sup>c</sup> K <sub>2</sub>	<sup>b</sup> q <sub>e</sub>	R <sup>2</sup>	<sup>d</sup> K <sub>d</sub>	<sup>e</sup> C
pH 3	0,915	0,216	8,814	0,999	0,066	56,480	0,772	0,2623	47,300
pH 2	0,7137	0,153	10,621	0,999	0,076	49,505	0,460	0,201	42,325
pH 6	0,217	0,096	3,140	0,999	0,050	60,241	0,710	0,332	48,600

<sup>a</sup> K<sub>1</sub>, constante de adsorção para processo de pseudo-primeira ordem (min<sup>-1</sup>).

<sup>b</sup> q<sub>e</sub>, quantidade adsorvida no equilíbrio (mg.g<sup>-1</sup>).

<sup>c</sup> K<sub>2</sub>, constante de taxa adsorção para processo de pseudo-segunda ordem (g.mg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).

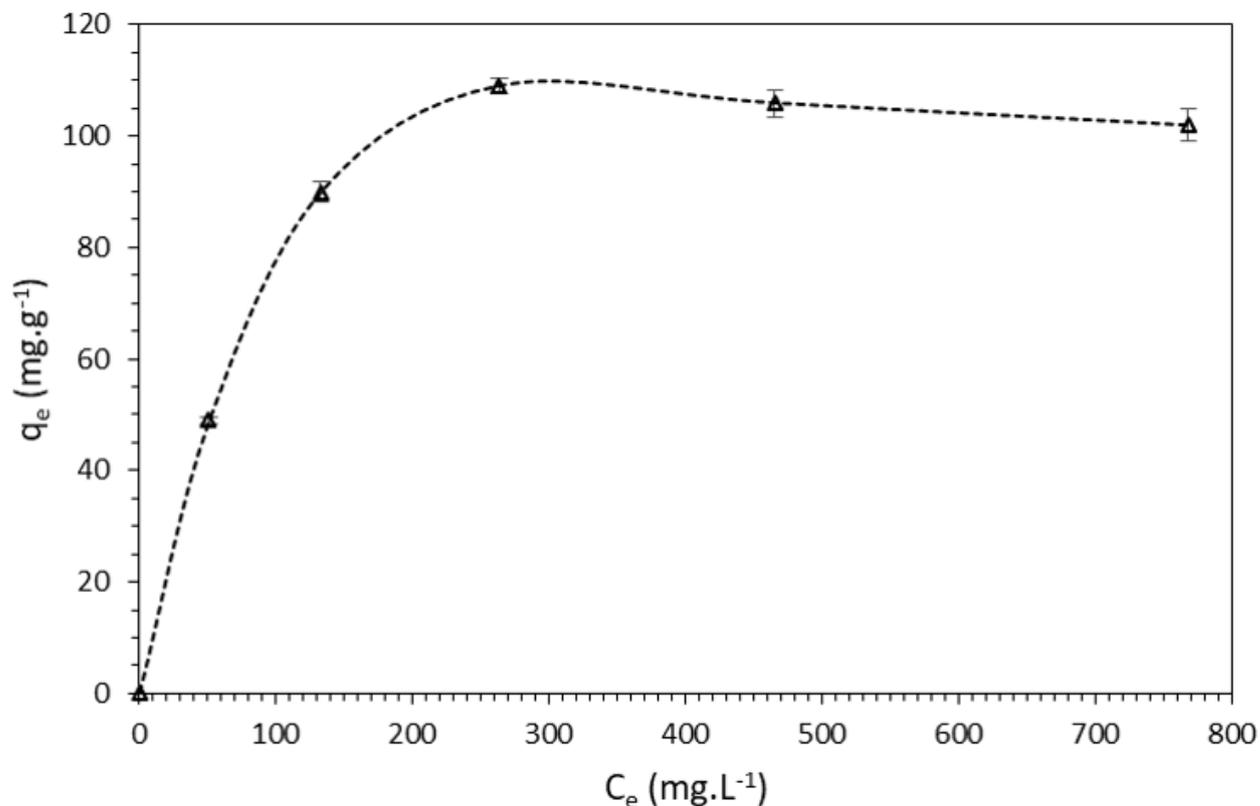
<sup>d</sup> K<sub>d</sub>, coeficiente de difusão intrapartícula de Weber e Morris (mg.g<sup>-1</sup>.min<sup>-0,5</sup>).

<sup>e</sup> C, constante de resistência à difusão intrapartícula.

#### 5.3.2.2. Isoterma de adsorção

A Figura 37 mostra a isoterma de adsorção obtida usando como adsorvente para a isoniazida a zeólita Beta. Essa isoterma foi construída relacionando a quantidade adsorvida, q<sub>e</sub> (mg de INH por grama de zeólita, mg.g<sup>-1</sup>) *versus* a concentração de INH no ponto e no equilíbrio C<sub>e</sub>, (mg.L<sup>-1</sup>). Observa-se que, para essa metodologia empregada, a saturação da zeólita beta ocorre rapidamente e a uma concentração de equilíbrio por volta de 300 mg.L<sup>-1</sup>, adsorvendo cerca de 110 mg de isoniazida por grama de zeólita. Para esse sistema a eficiência de adsorção variou desde 90% para as concentrações iniciais mais baixas a 15% para a maior concentração inicial da solução do fármaco.

Figura 37: Isoterma de adsorção para o sistema zeólita Beta/Isoniazida.



Observando o perfil da curva e relacionando com a classificação proposta por Giles et al. (1974) se observa que essa isoterma apresenta uma curvatura convexa e um único platô constante, se enquadrando no perfil de tipo L2, o qual indica que a energia de ativação para adsorção da isoniazida independe de uma concentração mínima de equilíbrio, ocorrendo uma baixa interação entre adsorbato e adsorvente e preenchimento total da monocamada, características de uma adsorção física (GILES; SMITH; HUITSON, 1974; HINZ, 2001).

Para a realização da interpretação matemática desses resultados foram realizadas linearizações considerando as equações de isoterma propostas por Langmuir e Freundlich, seus respectivos parâmetros são apresentados da Tabela 24. Comparando o ajuste para cada equação, observa-se que o modelo de Langmuir é o que melhor se ajusta aos dados experimentais, o qual afirma que a adsorção ocorre em monocamada, comprovado pela presença de somente um platô, e que os sítios ativos se comportam adsorvendo apenas uma molécula cada um, definições que estão de acordo com a classificação da isoterma do tipo L2. Além disso, o valor de  $R_L$ , grau de desenvolvimento da adsorção, entre 0 e 1 ( $0,094 < R_L < 0,612$ ) classifica a adsorção da isoniazida pela zeólita Beta como favorável.

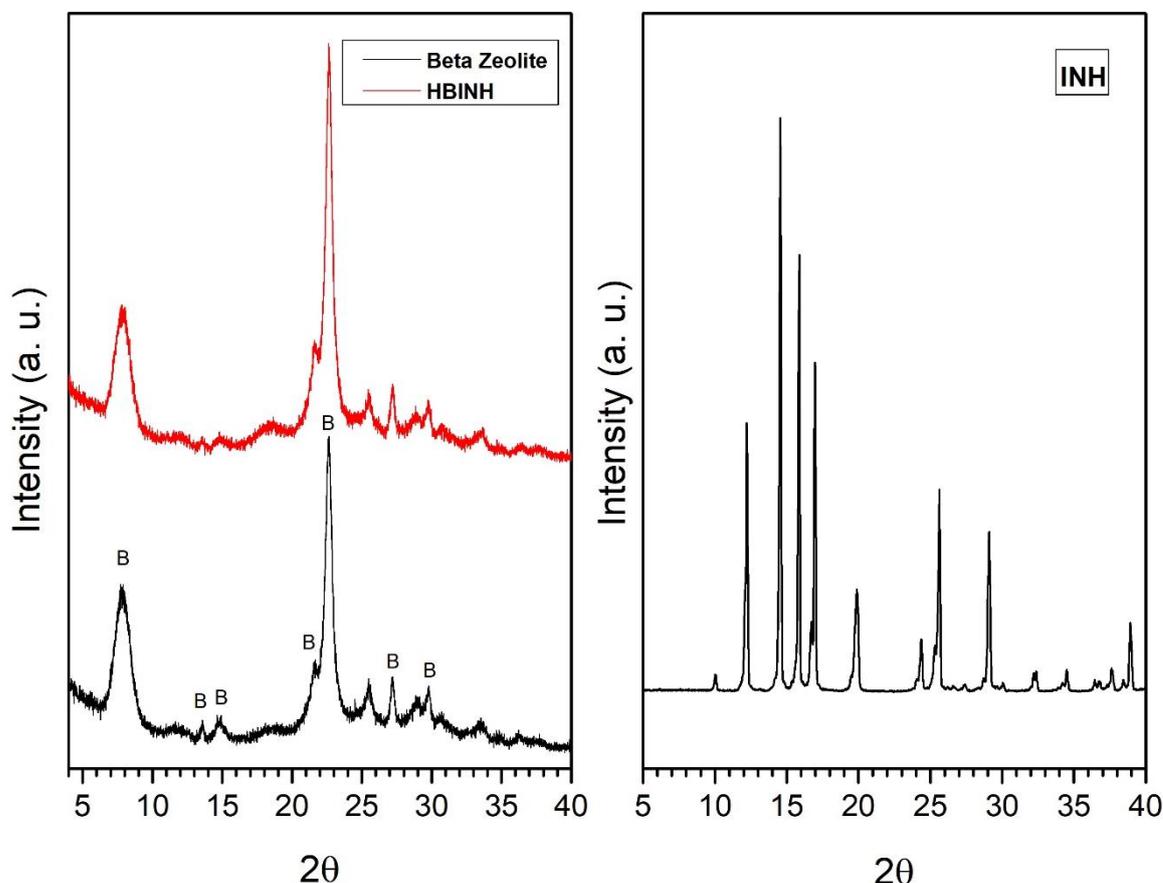
Tabela 24: Parâmetros lineares de Langmuir e Freundlich a partir da adsorção isotérmica HBINH de materiais híbridos.

HBINH	Langmuir				Freundlich		
	R <sup>2</sup>	q <sub>max</sub>	K <sub>L</sub>	R <sub>L</sub>	R <sup>2</sup>	Log K <sub>F</sub>	n
	0,950	129,870	0,0124	0,094<R <sub>L</sub> <0,612	0,7205	3,070	3,758

### 5.3.2.3. Caracterização do estado sólido

Os resultados da análise de DRX são apresentados na Figura 38. A isoniazida apresenta como principais picos em 2θ igual a 12, 14, 16 e 20 ° enquanto que a zeólita Beta apresenta picos característicos de sua estrutura em 7,7, 13,5, 14,8, 21,5, 22,5 27,1 e 29,7, assinalados com “B” na Figura 37 (KIETZMANN, 1977; ZONES et al., 1992). Observa-se que o material híbrido formulado (HBINH) apresenta difratograma de raios X com picos muito semelhantes ao da zeólita isolada, tanto em relação ao valor de 2θ quanto suas respectivas intensidades, principalmente em 2θ igual a 7,8, 21,6, 22,5, 27,2 e 29,7; esse resultado é um primeiro indicativo que a isoniazida foi adsorvida dentro dos poros e cavidades e a metodologia empregada não destrói a estrutura da zeólita, como o esperado já que a formulação do híbrido ocorreu em condições brandas de temperatura (25°C) e pH (6)

Figura 38: Difratograma de Raios-X da isoniazida (INH), da zeólita Beta (Beta Zeolite), e do material híbrido formulado (HBINH).

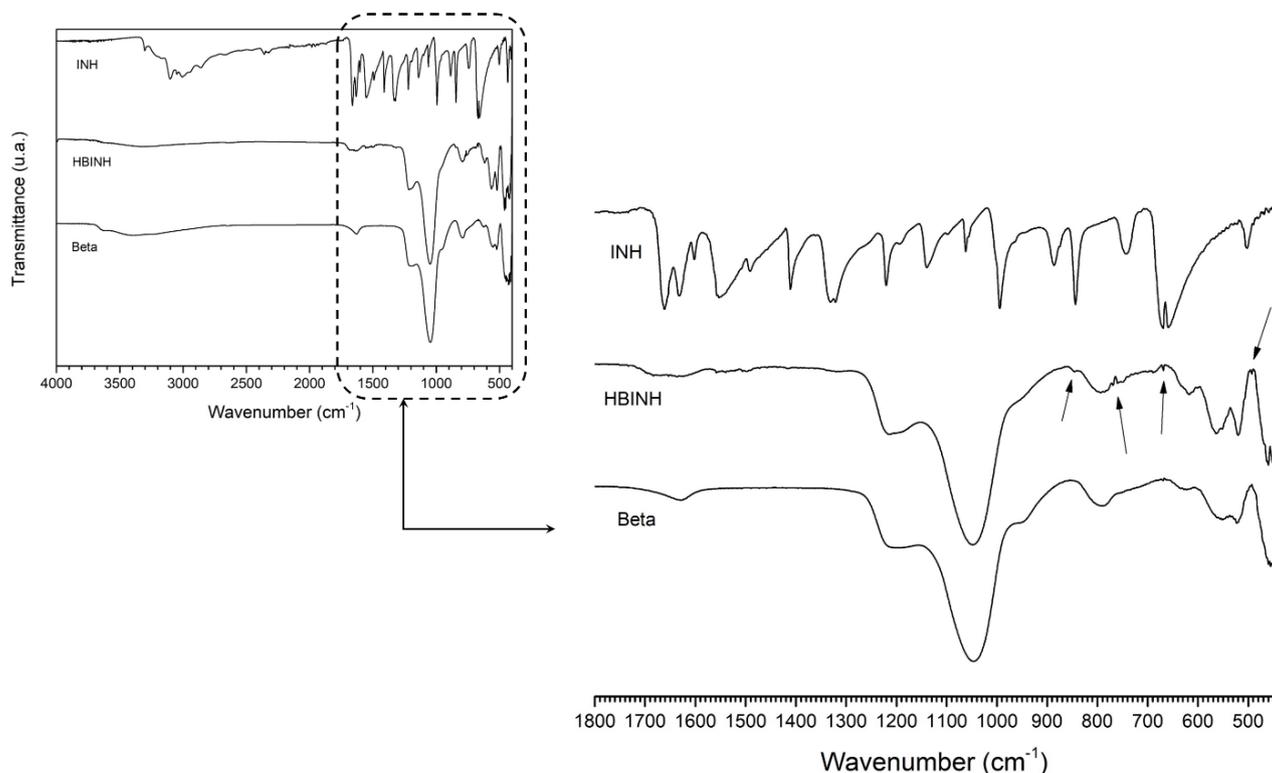


Os resultados da análise de ATR são apresentados na Figura 39. A zeólita Beta apresenta bandas de transmitância características de sua estrutura em 525 e 575  $\text{cm}^{-1}$ , em 944 referente aos agrupamentos Si-O-grupos externos na superfície e entre 950 a 1250 relacionados ligações cruzadas (SCHOEMAN et al., 2001; TAUFUURRAHMI; MOHAMED; BHATIA, 2011), enquanto que a isoniazida apresenta bandas em 1662  $\text{cm}^{-1}$  referentes a vibração de estiramento do grupo carbonila,  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1633  $\text{cm}^{-1}$  referente a vibração de deformação  $\delta(\text{NH}_2)$ , no intervalo entre 1553 a 1410  $\text{cm}^{-1}$  associados a ao estiramento do anel aromático da isoniazida, em 841 associado à deformação  $\gamma(\text{CH})$  e em 673 relacionado a vibração de deformação do anel aromático (GUNASEKARAN et al., 2009).

Já no material híbrido HBINH se observa que, além de serem evidentes as bandas nos comprimentos de onda característicos da zeólita, ocorre o aparecimento de novas bandas em 846, 769, 669 e 492, assinalados na Figura 39, as quais são similares as da estrutura da isoniazida, correspondendo a deformação fora do plano  $\gamma(\text{CH})$ , a vibração assimétrica, de deformação e de vibração assimétrica do anel C-C-C, respectivamente (GUNASEKARAN et

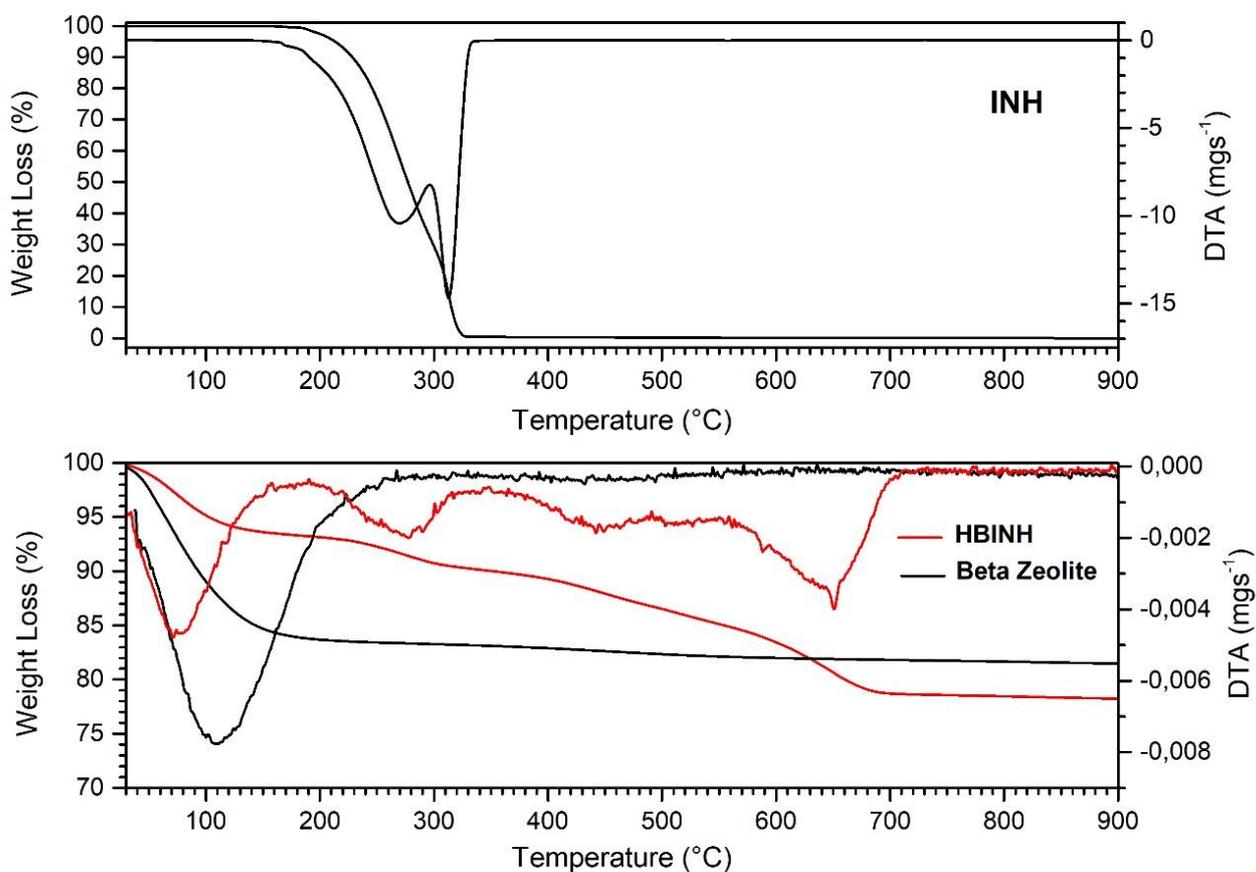
al., 2009). Este resultado comprova a existência do fármaco na superfície ou cavidades da zeólita sem mudança na sua estrutura molecular.

Figura 39: FTIR para a Isoniazida (INH), zeólita beta (Beta) e material híbrido beta/isoniazida (HBINH).



Os resultados da análise de TG/DTA, Figura 40, mostram que o material híbrido (HBINH) apresenta quatro estágios de perda de massa, os quais são mais evidentes pela análise de DTA. Um primeiro por volta de 150 °C referente a perda de água fracamente adsorvida, evento também observado para a zeólita Beta pura, um outro entre 150 °C e 350 °C intervalo em que, de acordo com a análise realizada para a isoniazida isolada é quando ocorre sua degradação, no caso no material híbrido se pode concluir que ocorre degradação de parte da isoniazida retida na zeólita Beta; um terceiro estágio de perda de massa, um pouco mais sutil, entre 350 °C e 550 °C e um quarto e último estágio, acima de 550 °C, são observados, essas perdas a temperaturas mais elevadas podem estar associadas a degradação do fármaco mais fortemente adsorvido, seja pela formação de interações entre a isoniazida e a superfície da zeólita ou pelo retenção do fármaco a poros de menor acessibilidade dificultado sua difusão e degradação.

Figura 40: TG e DTA para a Isoniazida (INH), zeólita beta (Beta) e material híbrido beta/isoniazida (HBINH).



A Tabela 25 traz o percentual de perda de massa relacionada a cada intervalo de temperatura. Comparando o primeiro evento de perda de massa, até 150 °C, para a zeólita e para o híbrido, fica nítido que o material híbrido apresentou uma menor quantidade de água fracamente adsorvida, 6%, do que a zeólita isolada, 15%, além disso, a análise termogravimétrica comprova que o sistema híbrido zeólita Beta/Isoniazida oferece uma maior resistência frente a degradação térmica do fármaco, ocorrendo sua completa degradação somente a temperaturas superiores a 550 °C.

Tabela 25: Estágios de perda de massa para a isoniazida (INH), a zeólita beta (Beta), o material híbrido (HBINH) e os resíduos após os ensaios de liberação em meio ácido (RHBINH3) e em meio tampão (RHBINH6,8).

Amostra	Perda de massa relacionada a cada intervalo de temperatura				Perda de massa após 150°C	Perda de massa total
	150°C	150°C – 350°C	350°C – 550°C	>550°C		
INH	-	100%	-	-	100%	100%
Beta	15%	1%	1%	1%	3%	18%
HBINH	6%	4%	5%	7%	16%	22%
RHBINH3	11%	3%	2%	5%	10%	21%
RHBINH6,8	11%	3%	2%	-	5%	16%

#### 5.3.2.4. Estudo in vitro de liberação

A Figura 41 mostra os perfis de liberação da isoniazida no híbrido HBINH em meios de dissolução ácido, pH 3, e em meio tampão, pH 6,8. Observa-se que, assim como para o híbrido formulado com a zeólita do tipo Faujasita-Y, o híbrido formulado com a zeólita Beta também não modifica o formato da curva de cinética de liberação da isoniazida nos meios de dissolução estudados, ou seja, em poucos minutos o platô de liberação é atingido. Contudo, se observa que em meio ácido a quantidade de isoniazida liberada é inferior a 40%, esse resultado pode ser um indicativo, aliado as técnicas de caracterização, que a zeólita Beta confere à isoniazida retida nos seus poros e cavidades maior proteção em meio ácido. Em meio tampão, pH 6,8, a quantidade liberada é maior, chegando a liberação de aproximadamente a 80% da quantidade de isoniazida retida.

Aos resultados apresentados na Figura 41 foram plotadas suas respectivas barras de erro, onde os valores médios da quantidade de fármaco liberada para todos os tempos de coleta apresentaram intervalos de confiança de, no mínimo, 95%, conferindo assim confiabilidade aos resultados obtidos.

Os dados das cinéticas de adsorção foram ajustados aos modelos matemáticos de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas e o resultado dos parâmetros calculados são apresentados na Tabela 26. Observa-se que em meio de dissolução a pH 3 o modelo que melhor descreve o mecanismo de liberação é o de Higuchi ( $R^2$  igual a 0,880), o qual apresenta como uma de suas hipóteses que a difusão do fármaco ocorre em uma única dimensão e constante e que a expansão e dissolução da matriz são insignificantes. Contudo, em meio de dissolução a pH 6,8 se observa

que o modelo que melhor se ajusta é o de Korsmeyer-Peppas ( $R^2$  igual a 0,852), a pesar desse modelo matemático ser mais aplicado a sistemas poliméricos, com valor de  $n$  0,041 o qual indica que para esse caso o mecanismo de difusão é Fickiano, ou seja, a difusão do fármaco ocorre através de camadas da matriz (KORSMEYER et al., 1983).

Figura 41: Cinéticas de liberação em meio com pH 3 e com pH 6,8.

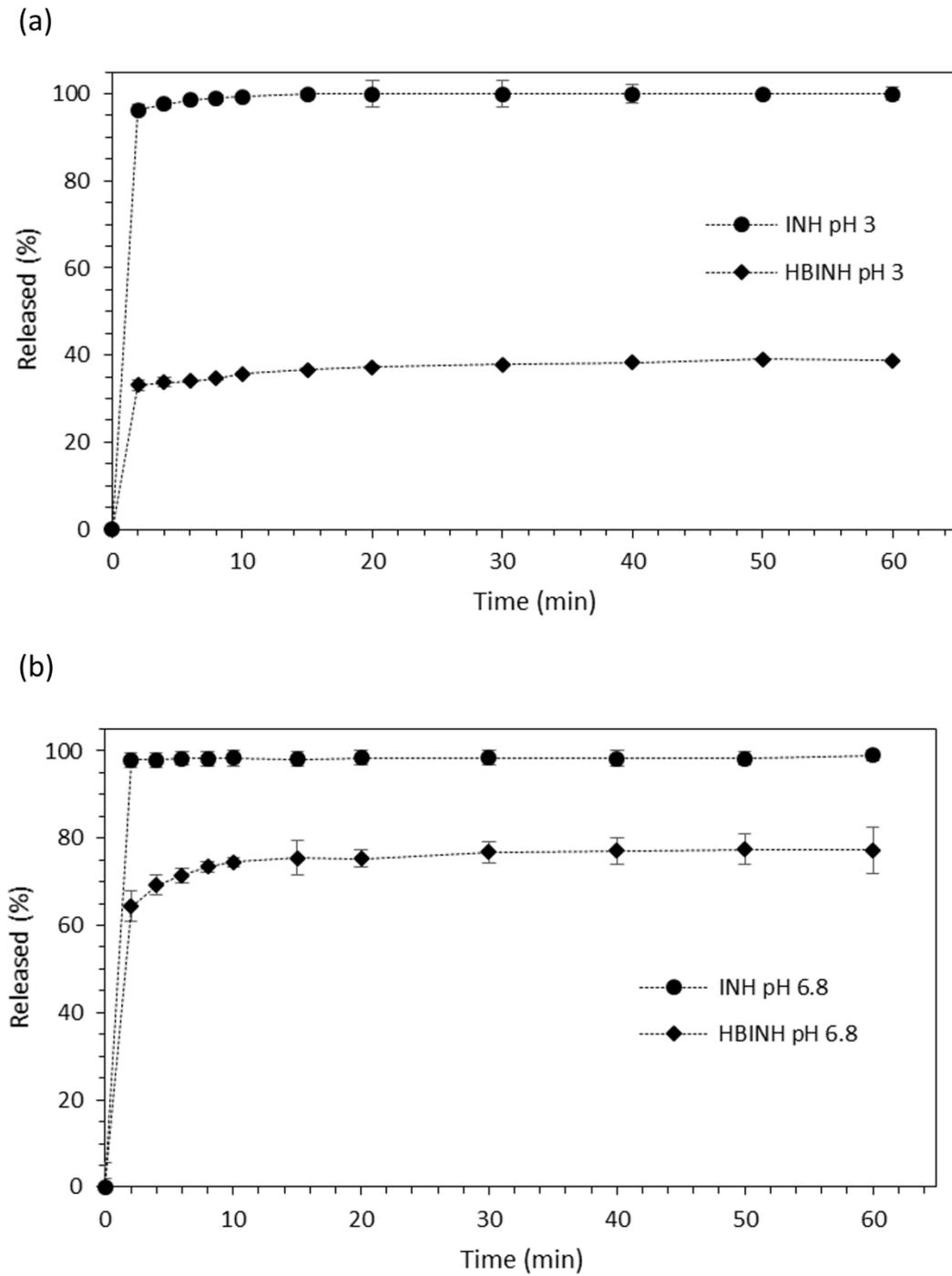


Tabela 26: Parâmetros de linearização dos dados de cinética de liberação para o híbrido HBINH aos modelos matemáticos dependentes de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas.

Meios de liberação	Korsmeyer-Peppas			Higuchi	
	R <sup>2</sup>	<sup>a</sup> η	<sup>b</sup> K	R <sup>2</sup>	<sup>c</sup> K <sub>H</sub>
pH 3	0,803	0,050	32,27	0,880	0,8248
pH 6,8	0,852	0,041	65,89	0,740	1,196

a: η, expoente da difusão

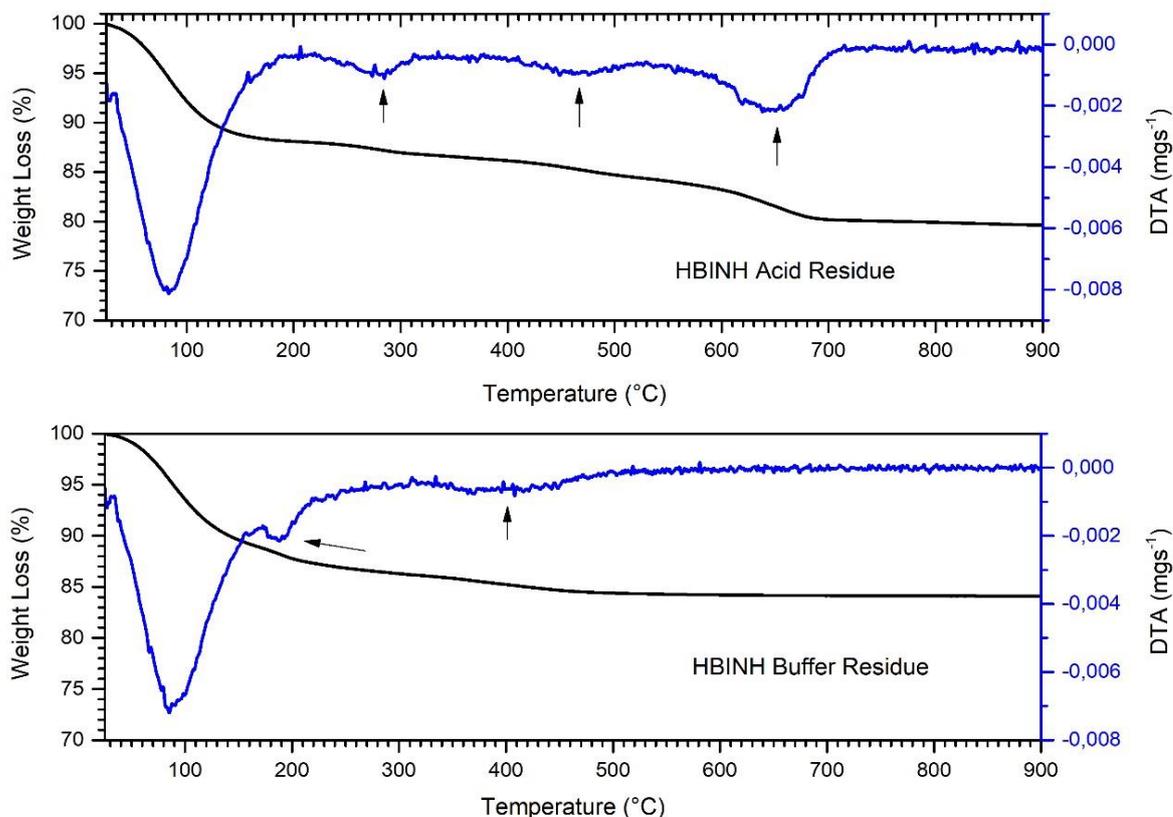
b: K, constante de difusão de Korsmeyer-Peppas

c: K<sub>H</sub>, constante de dissolução de Higuchi.

Como forma de confirmar que realmente parte da isoniazida adsorvida pela zeólita permaneceu retida mesmo após o estudo de liberação, parte do material sólido resultante do ensaio foi coletado e analisado por TG/DSC, Figura 42. Os resultados mostraram que mesmo após o ensaio em meio ácido (RHBINH3) os quatro estágios de perda de massa observados em HBINH ainda permanecem, com menor intensidade, confirmando a resistência que a isoniazida adsorvida apresentou em se difundir em meio ácido permanecendo retida, tanto fortemente quanto fracamente, na zeólita beta. Desconsiderando o percentual de perda de massa até 150°, associado à degradação da água, se pode estimar que dos 16% de isoniazida presente inicialmente no material híbrido, 10% ainda permanece na estrutura da zeólita mesmo após o ensaio de liberação em pH3, como mostra a Tabela 25.

Já o resíduo obtido após o ensaio de liberação em meio tampão fosfato (RHBINH6,8) apresentou na análise de TG/DSC apenas três eventos de perda de massa, o primeiro até 150°C relacionados à degradação da água e os dois seguintes, acima de 150°C, relacionados a degradação da isoniazida ainda retida, estimando se a permanência de ainda 5% da isoniazida previamente presente no híbrido, resultado que está coerente com o que foi obtido na cinética de liberação. Além desses resultados, se observa de ambos os resíduos de liberação analisados, RHBINH3 e RHBINH6,8, apresentaram um maior percentual de perda de água, 11%, do que o material híbrido HBINH, 6%, esse resultado pode ser um indicativo de que a medida que moléculas de fármaco são adsorvidas menor é a quantidade água presente na estrutura da zeólita Beta.

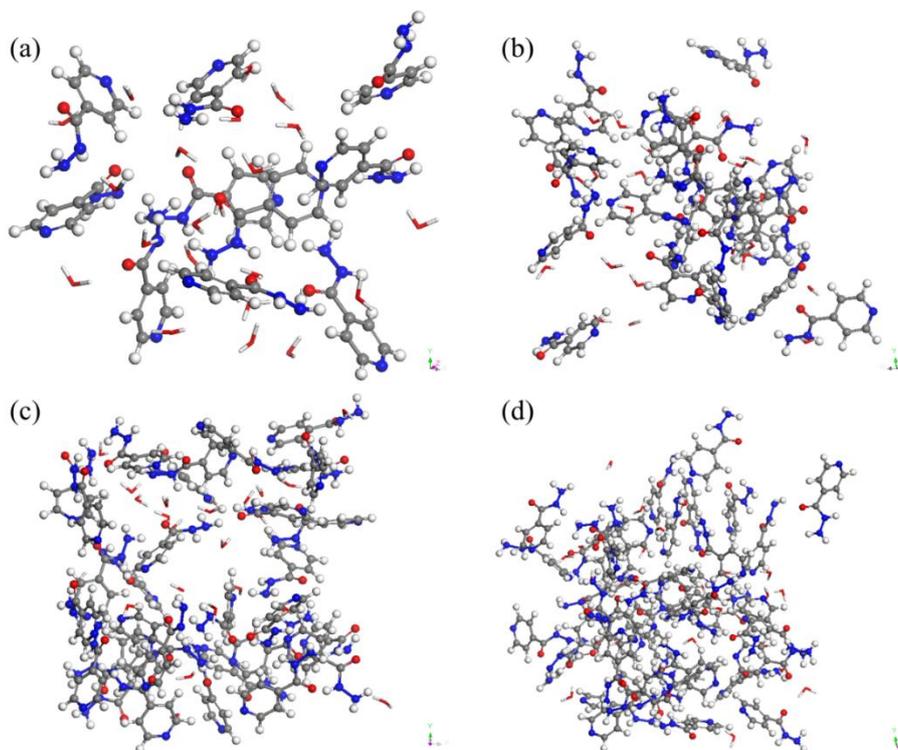
Figura 42: TG e DTA para os resíduos em meio ácido (HBINH Acid Residue) e em meio tampão (HBINH Buffer Residue).



### 5.3.3. Modelagem molecular

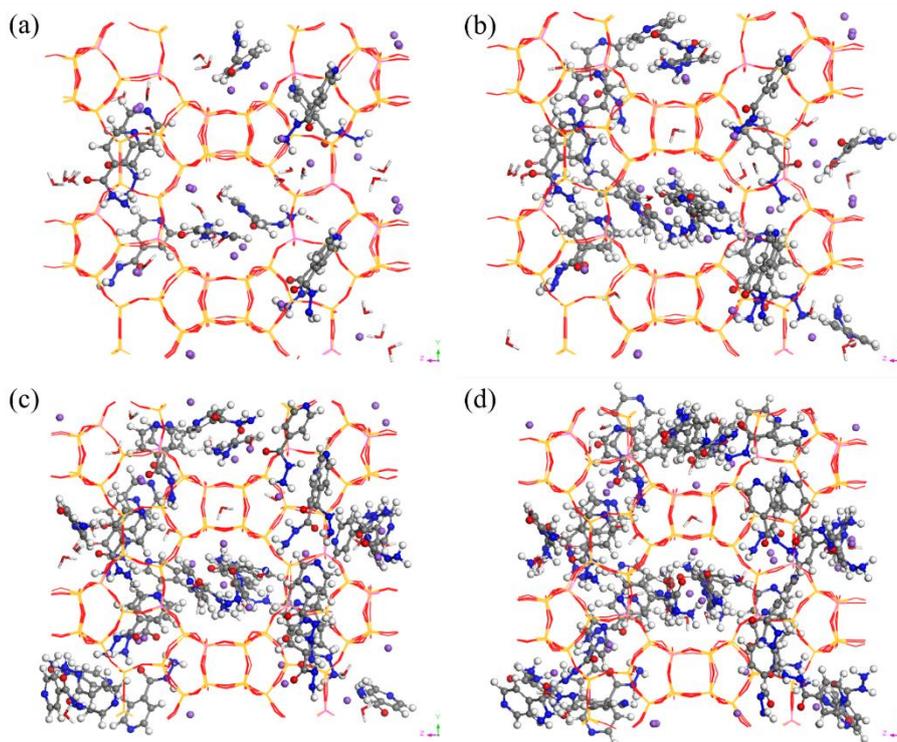
Considerando os resultados experimentais os quais mostraram que os estudos de adsorção a pH 6, onde a molécula de isoniazida se encontra majoritariamente neutra, apresentou maior capacidade de adsorção do fármaco, uma célula unitária da zeólita Beta do tipo 2x2x1 foi saturada com 10, 20, 30 e 40 moléculas de isoniazida neutra. Para isso, foram criadas caixas d'água periódicas com 24 moléculas de água e o número de moléculas de fármaco adicionado ao poro da zeólita para cada caso, como mostra a Figura 43, esses modelos foram otimizados por COMPASS 27 e suas energias totais consideradas.

Figura 43: Caixas com 24 moléculas de água e (a) 10 moléculas de isoniazida, (b) 20 moléculas de isoniazida, (c) 30 moléculas de isoniazida e (d) 40 moléculas de isoniazida.



Moléculas de isoniazida foram colocadas dentro dos poros da zeólita Beta de maneira aleatória, mas obedecendo a premissa de não chocar com as paredes e manter uma distância entre átomos de no mínimo  $2\text{\AA}$ , os modelos desenvolvidos (Figura 44) foram otimizado pelo mesmo campo de força inicial, COMPASS77, e suas energias de adsorção calculadas conforme Equação 19 descrita na metodologia experimental, como mostra a Tabela 27. Após otimização dos complexos não houveram alterações nos parâmetros de rede da estrutura da zeólita, permanecendo  $a$  e  $b$  igual a  $25,264\text{\AA}$ ,  $c$  igual a  $26,186\text{\AA}$  e  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  iguais a  $90^\circ$ .

Figura 44: Estrutura da zeólita Beta saturada com (a) 10 moléculas de isoniazida, (b) 20 moléculas de isoniazida, (c) 30 moléculas de isoniazida e (d) 40 moléculas de isoniazida.



Os resultados da energia de adsorção mostraram que para todos os casos, 10 [Beta-10(INH)], 20 [Beta-20(INH)], 30 [Beta-30(INH)] e 40 [Beta-40(INH)] moléculas de isoniazida dentro dos canais da zeólita, a energia de adsorção é favorável, ou seja, exotérmica, com valor da energia total de adsorção negativo. Contudo, de 30 a 40 moléculas ocorre uma diminuição dessa energia, resultado que pode indicar o início da saturação desse zeólita, fato experimentalmente comparável ao platô observado na isoterma de adsorção.

Tabela 27: Complexos híbridos gerados com o modelo molecular da zeólita Beta e a isoniazida e suas respectivas energias de adsorção.

Complexo Híbrido	Célula Unitária zeólita	Moléculas de isoniazida colocadas dentro do poro	Energia total de adsorção
Beta-10(INH)	2 x 2x 1	10 molecules of INH	-291.03 (-29,10) <sup>a</sup>
Beta-20(INH)	2 x 2x 1	20 molecules of INH	-523.67 (-26,18) <sup>a</sup>
Beta-30(INH)	2 x 2x 1	30 molecules of INH	-964.96 (- 32,16) <sup>a</sup>
Beta-40(INH)	2 x 2x 1	40 molecules of INH	-900.55 (-22,51) <sup>a</sup>

a: energia de adsorção equivalente a uma molécula de isoniazida no complexo otimizado.

As principais distâncias de ligação são apresentadas na Tabela 28 e foram calculadas com a função RDF (*Radial Distribution Function*). Observa-se que para a zeólita as distâncias de ligação d(Si-O) e d(Al-O) permanecem inalteradas, entre 1,59-1,61 Å e 1,63-1,67Å respectivamente, mesmo após a adição de 40 moléculas de isoniazida, indicando a adequação do modelo de cálculo utilizado já que o mesmo não destrói a estrutura zeolítica. Comportamento similar ocorre com as moléculas da isoniazida dentro do poro da zeólita e após otimização do complexo, sendo observado apenas um pequeno encurtamento da distância de ligação d(CO-C) de 1,51 Å no complexo Beta-10(INH) para 1,49 Å no complexo mais saturado Beta-40(INH) e em d(N=C) reduzindo de 1,35 Å para 1,33 Å, comportamento que pode estar associado a saturação da zeólita e maior quantidade de moléculas próximas umas das outras. Além disso, se observa um encurtamento da distância de não ligação do oxigênio do grupo carbonila das águas presentes na estrutura da zeólita, reduzindo de 2,27 Å para até 1,95 Å, consequência também da presença de maior número de moléculas de fármaco dentro dos canais da zeólita. Contudo, mesmo com esses encurtamentos em algumas distâncias de ligação e não ligação, todos os complexos modelados apresentam uma adsorção favorável, como já mencionado, dentro da estrutura da zeólita Beta.

Tabela 28: Principais distâncias de ligação cada complexo híbrido modelado com a zeólita Beta e a insoniazida.

Distâncias (Å)	Complexos				
	Zeólita Beta	Beta-10(INH)	Beta-20(INH)	Beta-30(INH)	Beta-40(INH)
d(Si-O)	1,59-1,61	1,59-1,61	1,59-1,61	1,59-1,61	1,59-1,61
d(Al-O)	1,63-1,67	1,63-1,167	1,63-1,67	1,63-1,67	1,63-1,67
d(C=O)	-	1,23	1,21	1,21	1,21
d(H <sub>2</sub> N-NHC)	-	1,43	1,45	1,43	1,43
d(CO-C)	-	1,51	1,51	1,51	1,49
d(N=C)	-	1,35	1,35	1,35	1,33
d(=O...H <sub>2</sub> O)	-	2,27	2-2,5	1,99-2,25	1,95-2,07
d(=O...Na <sup>+</sup> )	-	2,25	2,15-2,25	2,19-2,25	2,19-2,25
d(Oz...NH <sub>2</sub> )	-	>3	>3	>3	>3

#### 5.3.4. Conclusões parciais

Os estudos de cinética de adsorção realizados mostraram que a isoniazida em meio a pH 6, o qual se apresenta majoritariamente na sua forma neutra, apresenta uma capacidade ser adsorvida pela zeólita do tipo Beta em maior quantidade do que a pH 3 e, principalmente, a pH 2. Além disso, o ajuste das cinéticas de adsorção a modelos matemáticos afirmam que a interação entre zeólita e fármaco ocorre por meio de interações químicas fracas e a fixação da isoniazida ocorre rapidamente para as regiões mais acessíveis de poros e mais lentamente para as regiões de mais difícil acesso, onde o equilíbrio de adsorção é atingido com 6 horas de agitação.

Assumindo os parâmetros mais favoráveis de tempo de contato e pH, obtidos pela cinética de adsorção, a construção da isoterma mostrou que, apesar da zeólita Beta apresentar uma capacidade em adsorver um elevado volume de fármaco a concentrações iniciais mais baixas, com 90% de eficiência de adsorção, o seu platô é atingido rapidamente, com redução da eficiência de adsorção para até 15% com o aumento da concentração inicial da isoniazida. Além de que, o perfil da isoterma de adsorção indica que esse processo é favorável e que ocorre uma interação física entre zeólita e fármaco, concordando com as aproximações matemáticas descritas na cinética de adsorção.

As caracterizações do estado sólido do material híbrido HBINH mostram que a isoniazida é adsorvida dentro dos poros e canais da zeólita, fato comprovado também pela modelagem molecular onde foi observado que o processo de adsorção da isoniazida pela zeólita Beta é favorável sendo possível a retenção de um elevado volume de moléculas de isoniazida dentro de sua estrutura cristalina.

Além disso, foi comprovado que a zeólita confere ao fármaco maior resistência frente a degradação térmica, como mostrado na análise termogravimétrica. Essa proteção que a zeólita confere ao fármaco retida em seus poros e cavidades também pode ser observada na cinética de liberação, onde em meio de dissolução ácido, pH 3, a quantidade de isoniazida liberada é inferior a 40%, atingindo 80% de liberação somente em meio de dissolução com pH 6,8. Apesar do híbrido formulado não apresentar mudança no perfil da curva de liberação da isoniazida, essa maior resistência de liberação em meio ácido é um importante indicativo que o híbrido HBINH, além de proteger a isoniazida frente a degradação térmica, pode ainda atuar de forma a levar maior quantidade de fármaco ao local de interesse de sua ação.

#### 5.4. Mordenita como suporte: Cinética de adsorção e caracterização do híbrido.

Assim como para as zeólitas Beta e Faujasita-Y, para a zeólita Mordenita também foram realizados ensaio de cinética e isoterma de adsorção como forma de compreender as possibilidade e mecanismos de adsorção que possam existir entre a Mordenita e a isoniazida. A metodologia aplicada e os resultados obtidos são apresentados a seguir.

##### 5.4.1. Metodologia empregada

Para a construção da cinética de adsorção envolvendo a zeólita Mordenita e a isoniazida foi adotado o mesmo procedimento já relatado para as outras zeólitas, em que foram dispersos 0,012g da mordenita em 10mL de uma solução de isoniazida  $100 \text{ mg.L}^{-1}$  e deixado em agitação a  $25^\circ\text{C}$  por diferentes tempos de contato: 0,5, 1, 2, 4, 6, 10 e 24 horas em solução de isoniazida a pH 2, 3 e 6. Após agitação a mistura foi centrifugada e o sobrenadante medido por Uv-vis e construído três cinéticas. Os ensaios foram realizados em triplicata e o desvio padrão calculado. Esses resultados foram ajustados aos modelos matemáticos cinéticos de Pseudo-primeira ordem, Pseudo-segunda ordem e de Weber e Morris.

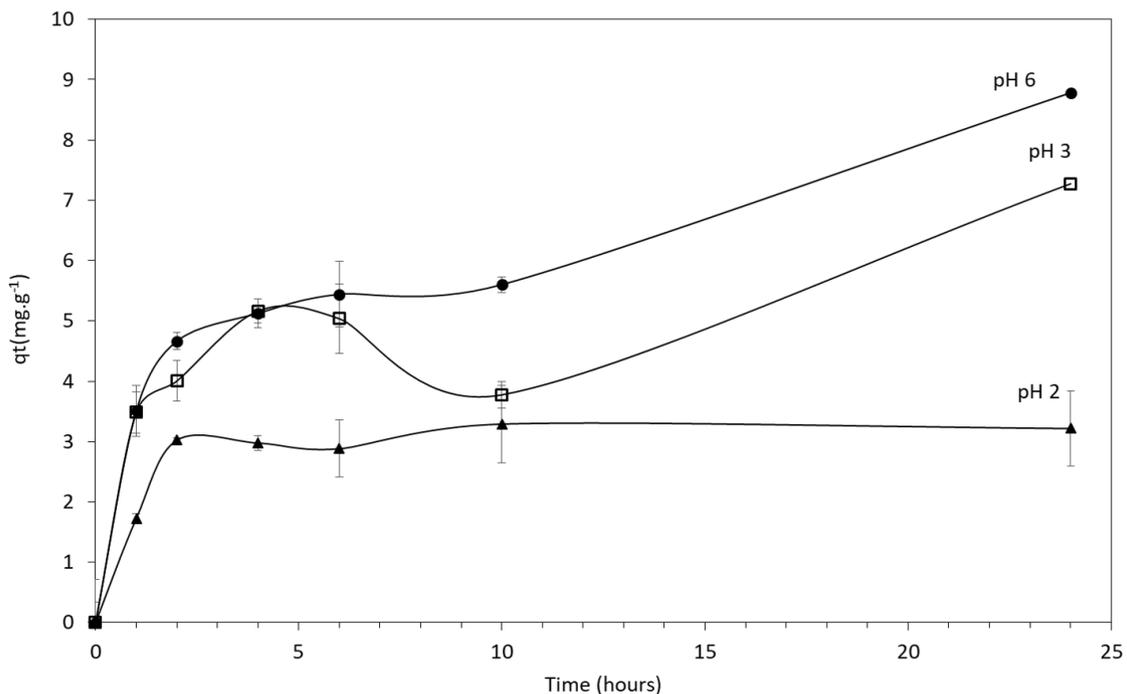
A partir dos resultados obtidos com a cinética de adsorção, foi avaliado se o aumento da temperatura poderia influenciar no incremento da quantidade de fármaco retido na zeólita Mordenita. Para isso 0,012g da Mordenita foi dispersa em 10mL de uma solução de isoniazida  $100 \text{ mg.L}^{-1}$  e deixado em agitação por 24 h a  $45^\circ\text{C}$  em um banho termostático, após esse tempo a mistura foi centrifugada e o sobrenadante medido por Uv-vis. Esse procedimento foi realizado em solução de isoniazida a pH 2, 3 e 6 e os resultados comparados com os obtidos a  $25^\circ\text{C}$ .

Considerando os resultados observados na construção das cinéticas e da influência da temperatura, 12mg da zeólita Mordenita foram dispersas em 10mL da solução aquosa de isoniazida a pH 6 e colocados em banho termostático com agitação durante 24h a  $45^\circ\text{C}$ . A concentração da solução de isoniazida foi varada de 100 a  $3000 \text{ mg.L}^{-1}$ , para cada concentração avaliada o experimento foi realizado em triplicata. Após o tempo de contato, as dispersões foram centrifugadas, o sobrenadante filtrado e medido por Uv-vis a um comprimento de onda de 262 nm e a quantidade de isoniazida quantificada. Os dados da isoterma foram ajustados pela linearização matemática para os modelos de Langmuir e Freündlich e o perfil isotérmico classificado pela recomendação de Gilles.

#### 5.4.2. Resultados e discussões

Os resultados obtidos com a cinética de adsorção são apresentados na Figura 45. Observa-se que somente na adsorção a pH 2 a curva atinge um platô, ou seja, um equilíbrio, por volta de 6 horas de agitação. Em contrapartida, para as adsorções realizadas a pH 6 e 3 até 24h de contato esse platô não é obtido, apresentando um salto na quantidade adsorvida em 24h de contato. Além disso, observa-se que para esse caso o meio de adsorção a pH6 é o mais favorável pois a quantidade adsorvida é maior. Os desvios padrões para cada ponto são apresentados no gráfico, em que o intervalo de confiança para todos os casos permaneceu superior a 95%.

Figura 45: Cinéticas de adsorção a pH 6, 3 e 2 para o sistema zeólita Mordenita e Isoniazida.



Na Tabela 29 são apresentados os parâmetros cinéticos obtidos com o ajuste aos modelos matemáticos. Observa-se que, assim como ocorreu para o estudo com a zeólita Beta, em todos os meios de adsorção estudados com a zeólita Mordenita, pH 2, 3 e 6, o modelo de pseudo-segunda ordem é o que apresentou melhor ajuste linear, indicando que as interações químicas entre a superfície da zeólita e as moléculas de isoniazida são fracas. O ajuste desse

modelo matemático aos resultados é coerente com as características de adsorção aqui observadas, onde o processo ocorre a maiores tempos de contato. (KECIL; HUSSAIN, 2018).

Tabela 29. Parâmetros cinéticos para a adsorção da isoniazida com o uso da zeólita Mordenita

Amostra	Pseudo-primeira			Pseudo-segunda			Weber e Morris		
	R <sup>2</sup>	<sup>a</sup> K <sub>1</sub>	<sup>b</sup> q <sub>e</sub>	R <sup>2</sup>	<sup>c</sup> K <sub>2</sub>	<sup>b</sup> q <sub>e</sub>	R <sup>2</sup>	<sup>d</sup> K <sub>d</sub>	<sup>e</sup> C
pH 3	0,055	0,0002	3,344	0,863	1,22x10 <sup>-5</sup>	454,545	0,650	0,103	2,798
pH 2	0,029	0,0006	0,516	0,999	1,58x10 <sup>-4</sup>	200	0,420	0,034	2,194
pH 6	0,799	0,0008	4,946	0,947	9,071x10 <sup>-6</sup>	555,555	0,940	0,157	2,492

<sup>a</sup> K<sub>1</sub>, constante de adsorção para processo de pseudo-primeira ordem (min<sup>-1</sup>).

<sup>b</sup> q<sub>e</sub>, quantidade adsorvida no equilíbrio (mg.g<sup>-1</sup>).

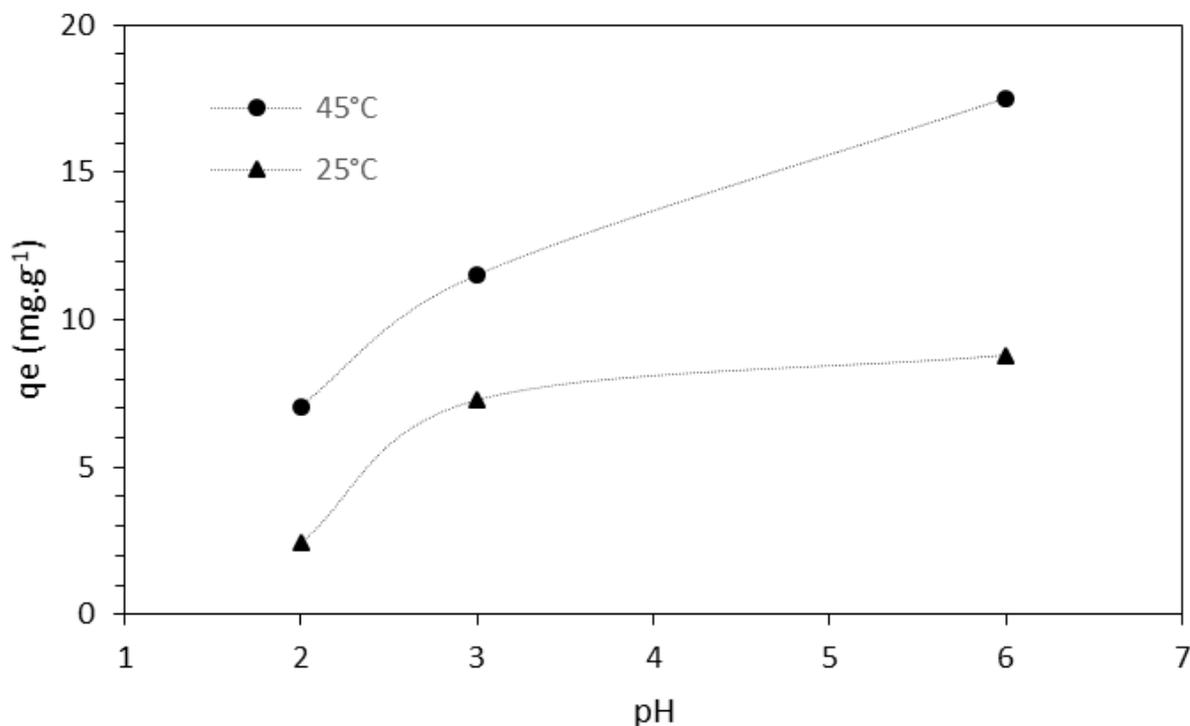
<sup>c</sup> K<sub>2</sub>, constante de taxa adsorção para processo de pseudo-segunda ordem (g.mg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>).

<sup>d</sup> K<sub>d</sub>, coeficiente de difusão intrapartícula de Weber e Morris (mg.g<sup>-1</sup>.min<sup>-0,5</sup>)

<sup>e</sup> C, constante de resistência à difusão intrapartícula.

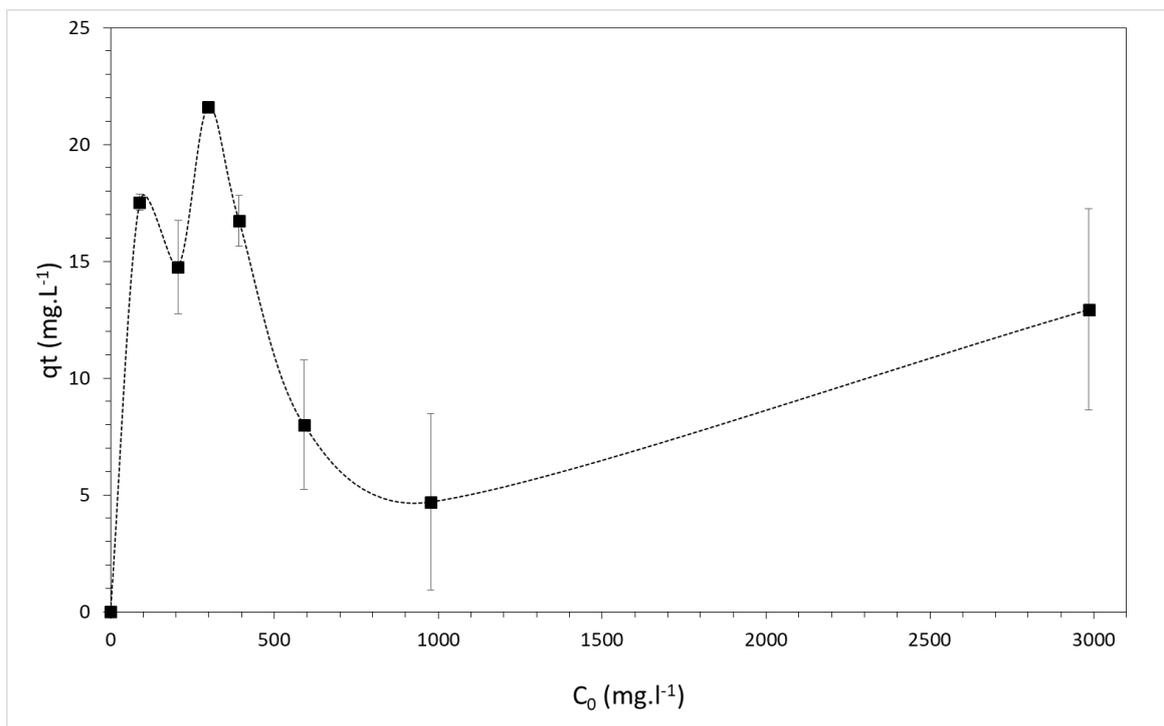
A Figura 46 mostra a influência do aumento da temperatura nesse processo de adsorção nos pH's 2, 3 e 6 e com 24h de agitação. Observa-se que a 45°C ocorre um incremento na quantidade de fármaco adsorvido para todos os meios estudados, com um salto mais evidente na quantidade adsorvida a pH 6. A 45°C permanece o mesmo comportamento observado na cinética de adsorção a 25°C onde o meio em pH 2 a quantidade de fármaco retida é menor do que a pH 3 e 6. Esse incremento na quantidade de fármaco adsorvida com o aumento da temperatura pode estar associado a maior energia cinética das moléculas de isoniazida, facilitando sua difusão dentro dos poros e canais tortuosos da zeólita Mordenita.

Figura 46: Influência do aumento da temperatura na adsorção da isoniazida com o uso da zeólita Mordenita.



O perfil da isoterma de adsorção realizada a pH6, 24h de agitação e 45°C é apresentado na Figura 47. Observa-se que o perfil não é crescente com o aumento da concentração da solução inicial de isoniazida, apresenta muitas flutuações e um platô não é atingido. Além disso, a quantidade adsorvida em mg de fármaco por grama de zeólita é muito baixo, inferior a 25mg.g<sup>-1</sup> no melhor resultado obtido, apresentando como maior eficiência de adsorção 24% para a concentração de solução inicial de isoniazida mais baixa. Esse resultado pode estar associado a diversos fatores como menor tamanho de poro em relação as outras zeólitas estudadas, possibilidade de difusão somente monodimensional para moléculas maiores e baixo teor de Al, como os indicam resultados de FRX apresentados na sessão 5.1.

Figura 47: Isoterma de adsorção para o sistema zeólita Mordenita e isoniazida.



Os resultados das linearizações dos dados da isoterma de adsorção para os modelos de Langmuir e Freündlich são apresentados da Tabela 30. Nota-se que com os dados obtidos nenhum dos dois modelos matemáticos apresentam um bom ajuste, com correlação linear em torno de 0,2 para ambos os casos. Contudo, dentre esses dois modelos, o de Freündlich mostrou uma correlação um pouco melhor, indicando que esse sistema (Mordenita/Isoniazida) é não ideal, que a adsorção ocorre em uma superfície heterogênea e em multicamadas. O valor de  $n$  indica se a adsorção é favorável ou não, esse valor deve estar entre 0 e 10, onde quanto maior o valor de  $n$  maior a interação entre adsorvado e adsorvente, nesse caso  $n$  apresentou valor aproximadamente 4, indicando que a adsorção é favorável contudo a interação entre zeólita e fármaco não é muito forte (NASCIMENTO et al., 2014).

Relacionando o perfil da curva da isoterma de adsorção com a classificação proposta por Guiles e com as características observadas com o ajuste aos modelos matemáticos, a isoterma de adsorção da isoniazida pela zeólita Mordenita pode se enquadrar na classificação do tipo L sem a ocorrência de platô.

Tabela 30: Parâmetros dos modelos matemáticos de Langmuir e Freündlich a partir da isoterma de adsorção para o sistema Mordenia/Isoniazida (MorIso).

MorIso	Langmuir				Freündlich		
	$R^2$	$q_{\max}$	$K_L$	$R_L$	$R^2$	$K_F$	n
	0,1961	8,503	0,0167	$0,02 < R_L < 0,403$	0,2395	5,408	4,367

Devido à baixa quantidade de isoniazida adsorvida e as flutuação dos resultados observados na construção da isoterma, não foram realizados mais testes e caracterizações com a Mordenita, já que para que seja possível a formulação do híbrido com uma quantidade de fármaco satisfatória, seria necessário um volume de híbrido mais elevado tendo em vista a baixa da capacidade da Mordenita em adsorver isoniazida, dificultando sua aplicação tecnológica ne formulação de medicamentos.

#### 5.4.3. Conclusões parciais

Os resultados de adsorção da isoniazida, primeiro passo adotado na construção desta tese para a avaliação da passibilidade, ou não, da aplicação de zeólitas como excipiente para fármacos, mostraram que a zeólita Mordenita consegue adsorver uma maior quantidade de isoniazida a pH 6 do que a pH 2 e 3, contudo um platô na cinética só é observado no estudo a pH 2. Sendo a quantidade de isoniazida adsorvida acrescida com o aumento da temperatura para 45°C.

A isoterma de adsorção mostrou que a Mordenita não apresenta um perfil contínuo em relação a quantidade de isoniazida adsorvida com o aumento da concentração inicial do fármaco, apresentando também baixo ajuste linear aos modelos matemáticos aqui estudados. Além disso, mesmo na melhor eficiência de adsorção, a quantidade de isoniazida adsorvida é muito baixa em comparação com as demais zeólitas, dificultando sua aplicação tecnológica como possível excipiente para a isoniazida. Resultados que pode estar associado as características estruturais da Mordenita de abertura de poro e possibilidade de difusão para moléculas maiores em seus canais.

## 5.5. Faujasita, Beta e Mordenita como carreadores para a Olanzapina.

Além dos estudos sobre o emprego das zeólitas Beta, Faujasita-Y e Mordenita como possíveis excipientes para a isoniazida, essas mesmas zeólitas foram estudadas quanto ao seu emprego como excipientes para a Olanzapina. A metodologia empregada consistiu, de uma maneira geral, em estudos de incorporação do fármaco, caracterizações do estado sólido e teste de liberação. Essa metodologia é descrita a seguir.

### 5.5.1. Metodologia empregada

A metodologia de estudo de adsorção da olanzapina pelas zeólitas propostas consistiu em dispersar 0,5g da zeólita, previamente aquecidas a 100°C por 4h em estufa para remoção da água fracamente adsorvida, em uma solução de olanzapina 0,2 mg.mL<sup>-1</sup> em álcool etílico (99,5%) e deixado em agitação em mesa agitadora a 150rpm por 24 e 72 horas, avaliando o pH a cada 24 horas. Após os tempos de agitação, cada mistura foi centrifugada por 20 minutos a 2000rpm, o sobrenadante filtrado e a medido por Uv-vis em  $\lambda$  272 nm para quantificação do percentual de fármaco incorporado.

Com base nesses primeiros resultados de adsorção obtidos, as zeólitas que apresentaram melhor capacidade de adsorção da olanzapina, zeólitas do tipo Beta e Faujasita-Y, foram estudadas quanto a influência do pH do meio. Para isso, a solução do fármaco foi ajustada para pH 6, pH em que a molécula da olanzapina encontra-se duplamente protonada (OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017b). A mistura foi deixada em agitação por 24 horas, centrifugada e o sobrenadante filtrado e medido por Uv-vis.

Por fim, com o intuito de aumentar o percentual de olanzapina incorporado no híbrido estudado, foi preparado uma solução de olanzapina com uma concentração mais elevada do que a estudada previamente, 3mg.mL<sup>-1</sup> em álcool etílico (99,5%), e misturado com 0,5g de cada uma das zeólitas comerciais Beta e Faujasita-Y, considerando as melhores condições de pH e tempo de contato observados nos estudos anteriores. Do mesmo modo, a mistura de solução de olanzapina e zeólita, foi deixada em agitação, posteriormente centrifugada e o sobrenadante medido por Uv-vis. A Tabela 31 mostra todas as condições de adsorção estudadas para cada zeólita usando como fármaco a olanzapina.

O sólido obtido foi seco e caracterizado por Difração de Raios-X (DRX), em um Difrátômetro de Raios-X com velocidade do goniômetro de 5°.min<sup>-1</sup>, radiação CuK $\alpha$  ( $\lambda$  =

1,54 Å), com 40kV, 30 mA e  $2\theta$  de 5° a 70°. Por termogravimetria (TG) através de uma termobalança, com uma temperatura inicial e final de 30°C e 900°C, respectivamente, taxa de aquecimento de 10°C.min<sup>-1</sup> e atmosfera de nitrogênio. As amostras também foram analisadas por espectrofotometria de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) obtidos através de um espectrofotômetro, modelo IRAffinity (Shimadzu), com uma resolução de 4cm<sup>-1</sup> e uma faixa de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>, as amostras em pó foram misturadas com KBr na proporção 1 de amostra para 1000 de KBr e, com o uso de um molde adequado e uma prensa, formado pastilhas que foram analisadas.

Tabela 31: Condições estudadas para cada zeólita utilizando como fármaco a olanzapina.

Zeólita	Concentração da solução de olanzapina (mg/mL)	pH	Tempo (h)	Nomenclatura
Beta	0,2	7	24	Bolz24
			72	Bolz72
	3	6	24	Bolz pH6
			72	Bolz3
Faujasita-Y	0,2	7	24	Yolz24
			72	Yolz72
	3	6	24	Yolz pH6
			72	Yolz3
Mordenita	0,2	7	24	Morolz24
			72	Morolz72

A quantidade de olanzapina retida e a eficiência de adsorção foram estimados com base na concentração da solução do fármaco inicial e a concentração do sobrenadante após agitação de acordo com as equações já descritas nas sessões anteriores.

Para os testes de cinética de liberação foram escolhidos aqueles materiais que apresentaram maior percentual de fármaco incorporado. Para isso, foram preparados como meio de dissolução duas soluções: uma com pH 1,2 e uma outra com pH 6,8, a qual após determinado tempo de ensaio foi corrigido para pH 7,4 simulando o pH de três estágios do sistema digestivo.

Para a solução de pH 1,2, foram medidos 0,1g de cloreto de sódio e 0,7mL de ácido clorídrico e diluídos em 100mL de água destilada. Para a solução de pH 6,8, se pesou 0,03g de hidróxido de sódio, 0,40g de fosfato monossódico, 0,62g de NaCl e dissolvido em 100mL de

água destilada. Para o ajuste a pH 7,4 foi adicionado hidróxido de sódio até atingir o pH desejado.

Uma massa do material híbrido, equivalente a 10mg do fármaco no suporte, foi adicionado um becker contendo 500 ml do meio de dissolução e mantido sob agitação magnética e temperatura de 37°C. Em intervalos de tempo uma alíquota era removida, filtrada e analisada por Uv-vis a  $\lambda$  270, sendo adicionado um novo meio com mesmo volume que foi retirado.

### 5.5.2. Resultados e Discussões

#### 5.5.2.1. Parâmetros de adsorção

A Tabela 32 mostra a incorporação e a variação de pH dos meios de adsorção com cada zeólita e solução de Olanzapina a  $0,2 \text{ mg.mL}^{-1}$ , em todos os casos o pH da mistura é 7 no tempo inicial. Com 24h de agitação observou uma variação considerável do pH para os casos das misturas com a zeólita Y e Beta, enquanto que para a Mordenita ocorreu uma variação bem pequena, de 7 para 7,5. De 24 para 72h, observou que para a mistura com a zeólita Y houve uma maior variação do pH do meio, saindo de 5,95 a 24h para 6,48 em 72h, enquanto que as demais misturas o pH permaneceu praticamente constante nesse intervalo.

Essas variações no pH do meio, de neutro para um pouco mais ácido, podem indicar a incorporação da molécula de olanzapina na estrutura do material zeolítico, incorporação comprovada pelos resultados obtidos com o Uv-vis do sobrenadante após tempo de agitação e centrifugação, também apresentados na Tabela 32. Observa-se que o meio com a zeólita Beta, a que houve maior variação de pH, foi a que apresentou menor concentração do fármaco na solução sobrenadante, indicando maior percentual incorporado no material poroso. De modo semelhante, as misturas que apresentaram pequena variação de pH, mostraram elevada concentração de olanzapina na solução sobrenadante, indicando baixa ou nenhuma incorporação do fármaco.

Tabela 32: pH das amostras e quantidade de olanzapina retida com 24 e 72h de contato.

Amostra	24h			72h		
	pH*	q <sub>e</sub> (mg.g <sup>-1</sup> )	% incorporado	pH*	q <sub>e</sub> (mg.g <sup>-1</sup> )	% incorporado
Y olz	5,95	0	0	6,48	0	0
B olz	5,52	8,2	41	5,32	18,62	93
Mor olz	7,54	0,06	0,3	7,71	0	0

\* O pH inicial para todas as misturas foi de aproximadamente 7.

Considerando os resultados mais relevantes quanto a variação de pH (adsorção com as zeólitas Beta e Faujasita-Y), foi realizado o mesmo procedimento do descrito anteriormente, porém variando o pH do meio. Levando em consideração os resultados de mudança do pH para aproximadamente 6 para essas duas zeólitas, se preparou uma solução do fármaco ajustada a pH 6 para averiguar se assim haveria maior percentual de incorporação. A influência do pH na adsorção de olanzapina em espécies inorgânicas foi reportada anteriormente na literatura, onde foi comprovado que a olanzapina a pH aproximadamente 6, a qual encontra-se mono-carregada pela protonação do grupo amina (C-N) do anel saturado, apresentou maior capacidade de ser retida do que em outros estágios de protonação e pH (OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017).

A Tabela 33 mostra os resultados de variação de pH e o percentual adsorvido para as zeólitas Beta e Faujasita-Y a pH inicial 6. Observa-se que tanto para a zeólita Beta, quanto para a zeólita Y houve uma diminuição do pH de 6 para aproximadamente 5. Com os resultados do Uv-vis da solução sobrenadante, se comprova que houve incorporação do fármaco e que para a zeólita Y ocorre um significativo incremento desse percentual, de 0 para 35,1% com 24h de agitação e uma quantidade de fármaco adsorvido de 7mg.g<sup>-1</sup>. Para a zeólita Beta se observa que a mudança do pH inicial para 6 provoca uma pequena redução da quantidade de fármaco adsorvida e do percentual de incorporação do em comparação aos resultados anteriores.

Considerando as caracterizações iniciais das zeólitas, onde a análise de FRX (apresentadas na sessão 5.1) fornece uma estimativa da quantidade de Al presente na estrutura cristalina e que a zeólita Y foi a que apresentou maior teor de Al, esse incremento na quantidade de olanzapina com a variação do pH pode ser um indicativo de que para esse sistema de adsorção, zeólita Y/olanzapina, ocorre uma troca de cátions enquanto que para a zeólita Beta a adsorção ocorre de maneira física, ocasionada devido a maior acessibilidade e possibilidade de difusão nos seus canais tridimensionais.

Tabela 33: Valores de pH para os testes com solução de olanzapina com pH inicial 6.

Amostra	Tempo		$q_e$ (mg.g <sup>-1</sup> )	% incorporado
	0h	24h		
Solução Olz	6	-	-	-
BolzpH6	6	5	7,8	38,8
YolzpH6	6	5	7	35,1

Com base nos parâmetros de pH e tempo de contato, o mesmo procedimento de adsorção foi repetido, porém aumentando a concentração da solução inicial de olanzapina, de 0,2 mg.mL<sup>-1</sup> para 3mg.mL<sup>-1</sup>, para avaliar se nos casos em que se observou maior incorporação do fármaco seria possível aumentar esse percentual ou se para as condições aplicadas já havia chegado ao limite de incorporação. Para a zeólita Y, foi usado uma solução de olanzapina 3mg.mL<sup>-1</sup> a pH 6, enquanto que para zeólita beta foi usado uma solução de 3mg.mL<sup>-1</sup> sem variação do pH. Foi observado, Tabela 34, que o pH tanto da mistura com a zeólita Y como com a zeólita Beta permaneceram em aproximadamente 6 ao final do tempo de contato e que o percentual incorporado na zeólita Beta foi maior do que para a zeólita Y.

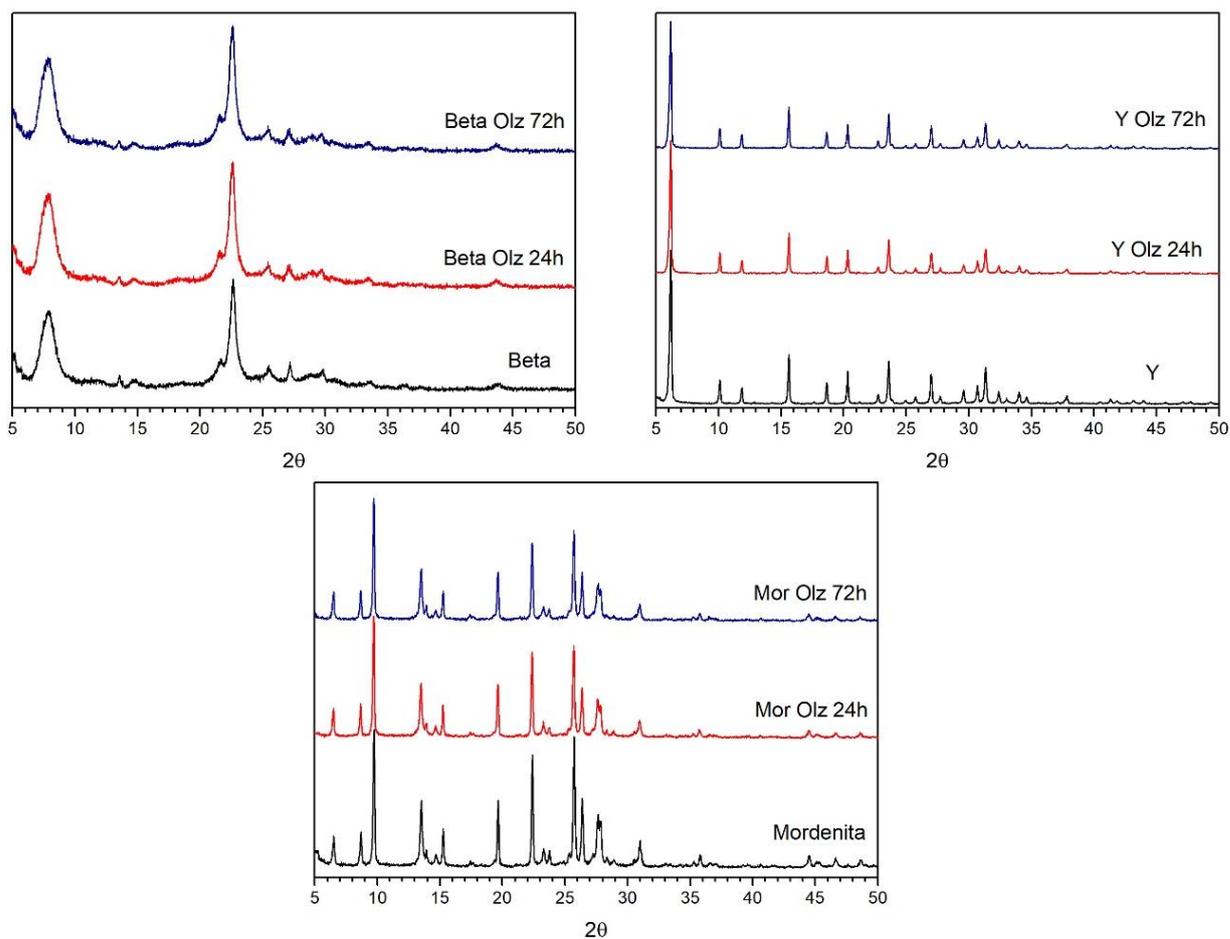
Tabela 34: Resultados Uv-vis para adsorção com solução concentrada.

Amostra	Tempo de contato		
	24h		
	% incorporado	pH final	$q_e$ (mg.g <sup>-1</sup> )
BetaOlz3	21,0	6	63
YOlz3	9,5	6	28,43

### 5.5.2.2. Caracterizações

Os resultados da análise de DRX para o híbrido obtido com cada zeólita após 24 e 72h de agitação são apresentados nos diagramas abaixo, Figura 48. Observamos que a estrutura cristalina de todas as zeólitas permanecem inalterados tanto para 24 quanto 72h de contato com a olanzapina, resultado esperado tendo em vista que a metodologia aplicada não utilizou de parâmetros severos de temperatura, pH e agitação capaz de modificar as estruturas cristalinas, além disso, as zeólitas que apresentaram capacidade de adsorção ocorreu em pequenas quantidades de olanzapina retida, insuficiente para modificar o espectro do híbrido em relação a zeólita inicial.

Figura 48: Difratomogramas das zeólita beta, Fajazita-Y e mordenita após 24 e 72h de contato com a solução de olanzapina.



As análises seguintes de caracterização foram realizadas para as zeólitas que apresentaram alguma capacidade de adsorção da olanzapina, zeólitas Beta e Faujasita-Y. Os resultados das análises de termogravimétricas para os materiais híbridos formulados com as zeólitas Y e beta e com o fármaco da olanzapina estão demonstrados na Figura 49, a qual foram realizadas para todos os casos estudados com a finalidade de comprovar a presença ou não do fármaco na zeólita através da diferença na temperatura de degradação dos elementos.

Observa-se que a olanzapina apresenta um único estágio de perda de massa, iniciado por volta de 250°C, onde ocorre a sua completa degradação. A zeólita Beta também apresenta um único estágio de perda de massa em torno de 150°C associado a água fisicamente presente em sua estrutura, já os materiais híbridos compostos pela zeólita beta e a olanzapina apresentaram dois estágios de perda de massa, um a 150° e outro iniciando por volta de 250°C, os quais estão associados à degradação da água e da olanzapina, respectivamente. Além disso, observa-se que o percentual de perda de massa associado a presença de água é mais evidente na zeólita Beta isolada, do que no híbrido, Tabela 35.

Para a zeólita Y o primeiro estágio de perda de massa, relacionado a água fisicamente adsorvida, ocorre entre 150 e 200°C, e é mais acentuado do que para as formulações com a zeólita Beta, com uma redução de 24% da massa inicial, Tabela 35. A segunda etapa de decomposição, observado para os materiais híbridos, ocorre em seguida, visualizado com um pequeno e rápido abaixamento da curva termogravimétrica, o qual pode estar associado a decomposição da olanzapina adsorvida na zeólita. Esse segundo estágio de perda de massa ocorre a maiores temperaturas do que o observado para o olanzapina isolada, o que pode ser um indicativo de uma maior proteção a degradação térmica para fármaco retido na Faujasita-Y.

Comparando os resultados da análise termogravimétrica dos híbridos com a olanzapina e as zeólita beta e Faujasita-Y, observa-se que a zeólita beta mostra um segundo estágio de perda de massa, associado ao fármaco, mais acentuado, ou seja, a zeólita beta apresentou maior retenção do fármaco do que a Faujasita, coerente com os resultados obtidos na análise de Uv-vis.

Figura 49: TG dos materiais híbridos formulados com a olanzapina e as zeólitas Beta e Y.

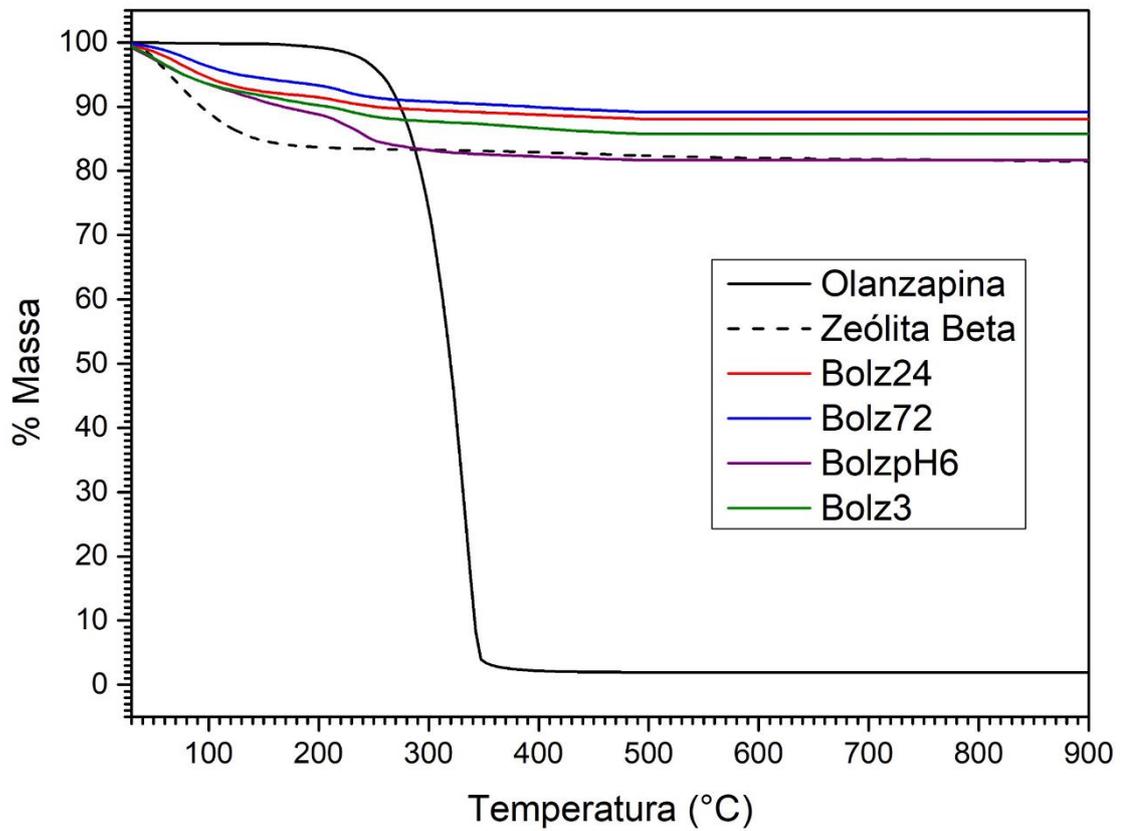
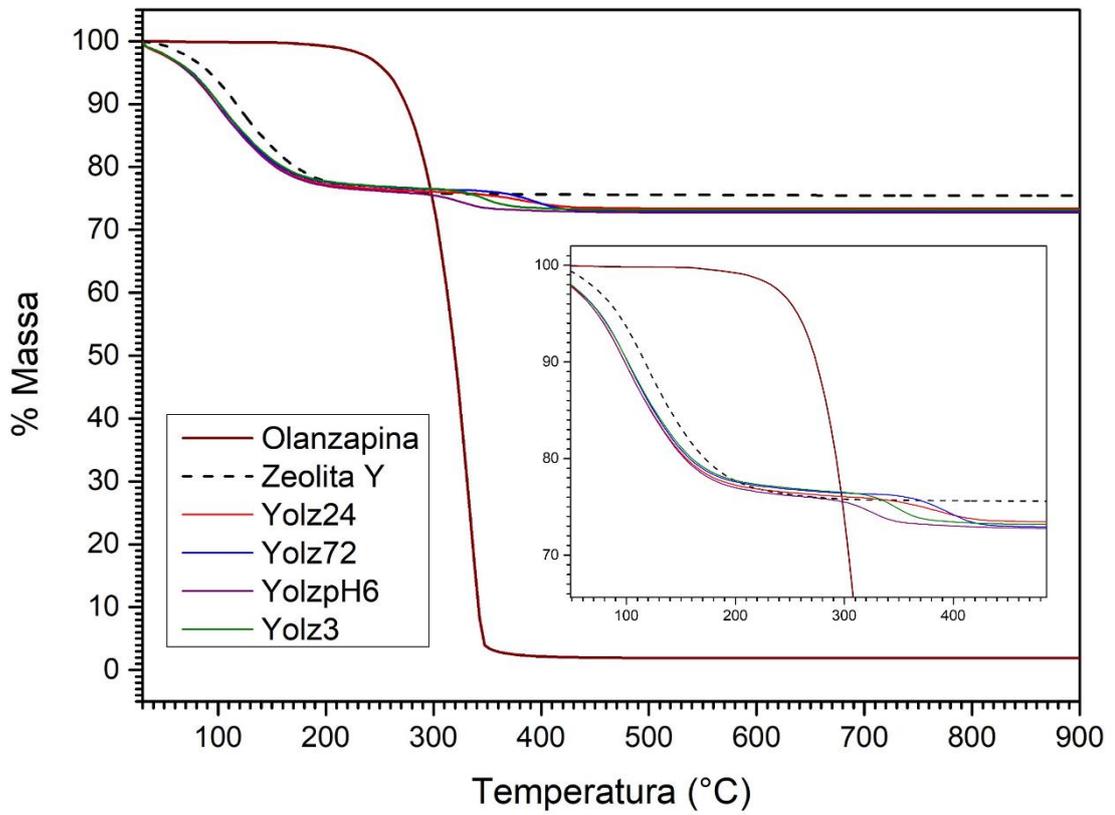


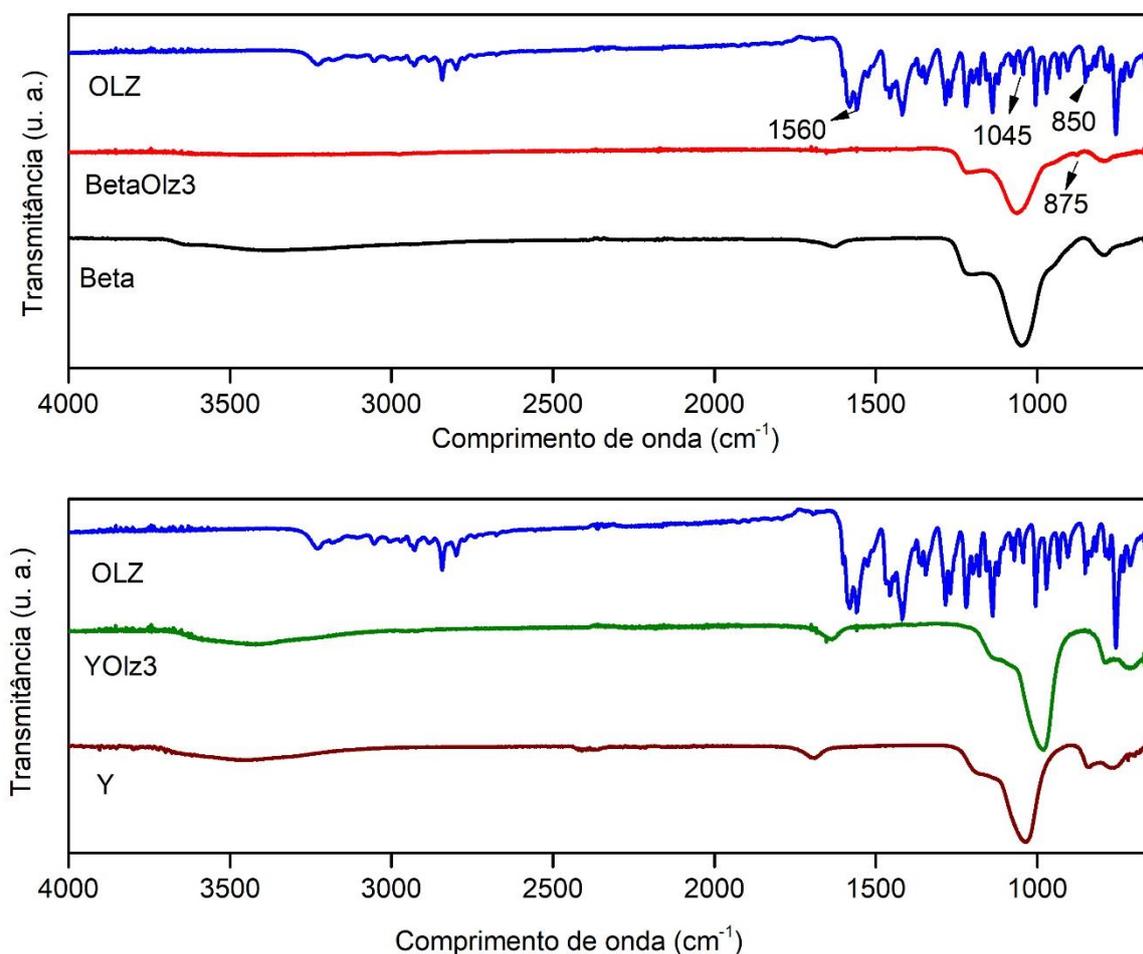
Tabela 35: Resultados do percentual de perda de massa para os materiais híbridos formulados com as zeólitas Beta, Y e a olanzapina.

Amostras	% de perda de massa	
	< 150°C	> 150°C
Olanzapina	-	100
Beta	15°	-
B olz 24	8	6
B olz 72	6	5
B olz pH6	10	9
B olz 3	9	6
	< 200°C	>200°C
Faujasita-Y	24	-
Y olz 24	24	3
Y olz 72	24	3
Y olz pH6	24	4
Y olz 3	24	4

A análise de FTIR foram realizadas nas amostras que apresentaram, de acordo com os resultados de Uv-vis, maior quantidade de olanzapina retida, amostras BetaOlz3 e YOlz3, com 63 e 28,4 mg de olanzapina retido por grama de zeólita, respectivamente. Os resultados de FTIR das amostras das zeólitas encontram-se na Figura 50. Tanto na zeólita Beta quanto na Faujasita-Y se observa bandas em  $1040\text{cm}^{-1}$  referente as vibrações internas dos tetraedros  $\text{TO}_4$ , e em  $760\text{cm}^{-1}$ , relacionado a interação entre os tetraedros (GIANNETTO PACE; MONTES RENDÓN; RODRÍGUEZ FUENTES, 2000). No espectro da olanzapina se observam bandas em 1560, 1045 e  $850\text{cm}^{-1}$  que estão associados a  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , vibração  $\delta(\text{OH})$  e  $\delta(\text{C}-\text{S})$ , respectivamente.

Ao comparar os espectros dos materiais híbridos com a olanzapina e a zeólita Y, não são encontradas variações nos espectros das amostras da zeólita pura e ela após contato com o fármaco. Quanto ao material híbrido produzido a partir da zeólita Beta e a olanzapina, se observa um novo pico, evidenciado na Figura 50, em  $875\text{cm}^{-1}$  relacionado a  $\delta(\text{C}-\text{S})$ . Esse resultado comprova a interação entre a molécula da olanzapina e a estrutura da zeólita beta.

Figura 50: Espectros de FTIR dos materiais híbridos com a olanzapina e as zeólitas Beta, Mordenita, Y e ZSM5.



### 5.5.2.3. Estudo de liberação

Considerando o híbrido Bolz3, formulado com a zeólita Beta e com a solução de olanzapina a pH 6 e 3mg.L<sup>-1</sup>, foi construída a cinética de liberação em três meios de liberação: pH 1,2, 6,8 e 7,4, Figura 51. Observa-se que o perfil de liberação a pH 1,2 e 6,8 são praticamente constantes, com uma liberação de aproximadamente 40% do fármaco retido. A 7,4 observa-se um salto de aproximadamente 10% na quantidade liberada seguida de uma estabilização. Estudos reportados na literatura mostram que a liberação da olanzapina presente em sua formulação comercial (Zopix) apresenta total e completa liberação a pH 1,2 e 30 minutos de dissolução no meio (OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017b). O ajuste dos resultados da cinética de liberação aos modelos matemáticos, Tabela 36, mostram que o modelo de

Korsmeyer-Peppas é o que apresentou melhor ajuste linear, com  $\eta$  igual a 0,11 indicando que o mecanismo de difusão para esse sistema é do tipo Fickiano.

Figura 51: Cinética de liberação Beta Olz3.

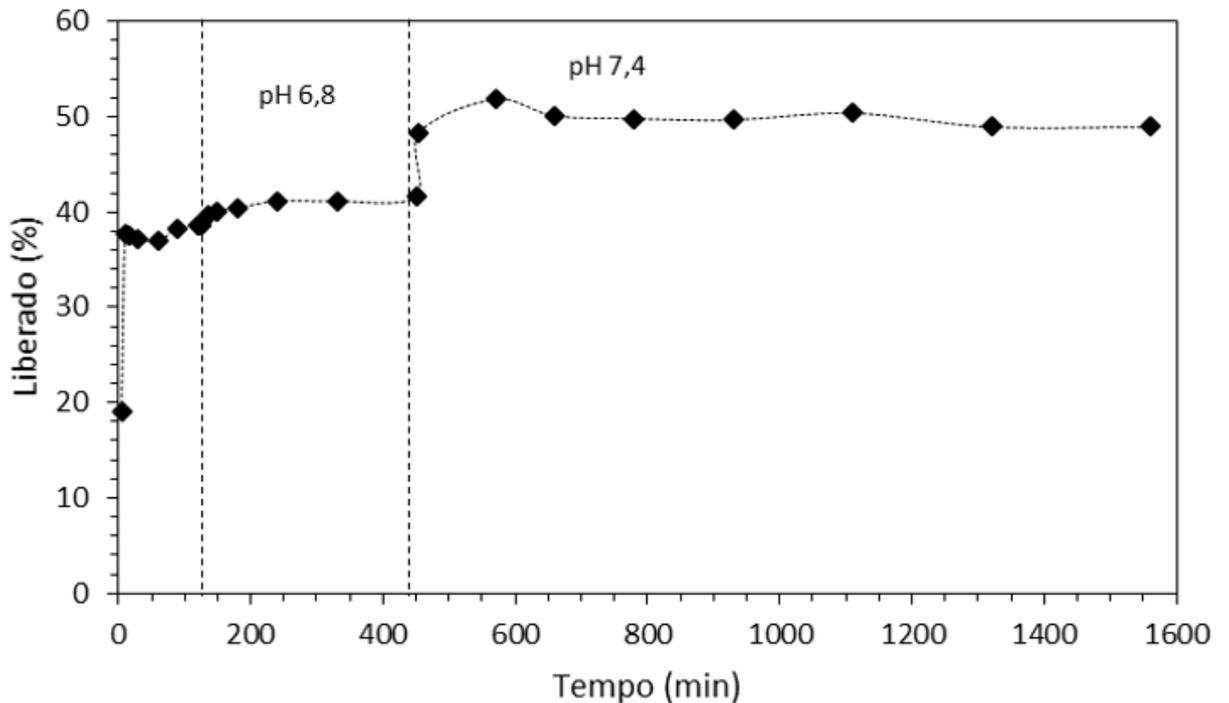


Tabela 36: Parâmetros de linearização dos dados de cinética de liberação para o híbrido HBINH aos modelos matemáticos dependentes de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas.

BetaOlz3	Korsmeyer-Peppas			Higuchi	
	$R^2$	$^a\eta$	$^bK$	$R^2$	$^cK_H$
	0,706	0,11	23,27	0,538	0,024

a:  $\eta$ , expoente da difusão

b: K, constante de difusão de Korsmeyer-Peppas

c:  $K_H$ , constante de dissolução de Higuchi.

#### 5.5.2.4. Conclusões parciais

Dentre as três zeólitas estudadas, somente as do tipo Beta e a Y se mostraram capazes de adsorver moléculas da olanzapina, em que para a zeólita Y isso só foi possível em quantidades consideráveis usando uma solução inicial do fármaco com pH 6, onde a olanzapina se encontra com carga positiva, comportamento que pode estar associado a presença de Al na estrutura da Faujasita. Esse resultado nos indica que a relação Si/Al do material poroso influencia diretamente na possibilidade de adsorção de fármacos em suas formas carregadas positivamente, sendo esse um importante fator a ser levado em consideração na escolha de novas zeólitas para atuarem como excipientes.

A zeólita Beta, mesmo com uma menor quantidade de Al em sua rede do que a FAU, apresentou capacidade de adsorção de um elevado volume de olanzapina, fato que pode estar associado a porosidade e maior facilidade de difusão molecular, comportamento também observado nos estudos relatados anteriormente nesta tese.

Quanto a cinética de liberação, foi comprovado que a zeólita beta como excipiente da olanzapina possibilita a liberação de aproximadamente 50% do fármaco retido em meio a pH 7,4, apresentando um maior controle na liberação a pH mais ácido.

## ***Capítulo 6. CONCLUSÕES***

Através dos estudos teóricos e experimentais realizados com as zeólitas Beta, Faujasita-Y e Mordenita com o fármaco isoniazida, é possível concluir que as três zeólitas apresentaram capacidade de adsorção, comportamento também comprovado através da modelagem molecular. Porém, alguns fatores estruturais e da própria molécula do fármaco acarretaram em potencializar o volume de isoniazida retida, dentre os quais podemos listar a maior acessibilidade e canais com possibilidade de difusão tridimensional das moléculas orgânicas, característica presente nas zeólitas Beta e Faujasita-Y, além da presença de Al na estrutura zeolítica, possibilitando adsorção de um volume maior de isoniazida mono protonada, resultado que pode estar associado a troca catiônica, comportamento também observado e reportados em estudos anteriores. Quanto a olanzapina, a zeólita do tipo Beta foi a que apresentou maior retenção do fármaco, fato que também pode estar associado à sua maior acessibilidade e facilidade de difusão de moléculas.

A mordenita, por apresentar canais mais tortuosos e monodirecionais (12MR), mostrou limitar a retenção da isoniazida para pequenas quantidades, mesmo com presença de Al na sua estrutura, o que poderia ocasionar adsorção de maior volume de fármaco em decorrência de troca catiônica. Para esse sistema a quantidade de fármaco adsorvida é acentuada com o incremento da temperatura, comportamento que está relacionado com maior energia cinética das moléculas, facilitando sua difusão. Porém, ainda assim, em comparação com as outras duas zeólitas, a mordenita apresentou poucas vantagens em seu uso como excipiente para esse sistema, desvantagens associadas ao menor volume adsorvido, ao maior tempo de equilíbrio e temperatura de operação.

A construção das cinéticas de adsorção foi fundamental para o conhecimento das diferentes características de adsorção em relação ao pH do meio, assim como o tempo de equilíbrio para cada sistema, além de fornecer mais indícios de que a presença de Al na estrutura zeolítica, como no caso para a Faujasita, pode potencializar de maneira significativa a adsorção de fármacos com carga positiva em sua estrutura.

Para as cinéticas construídas com as três zeólitas e a isoniazida foi comprovado que o modelo de pseudo-segunda ordem é o que apresentou melhor ajuste para todos os casos, modelo que descreve tanto processos de adsorção envolvendo sítios ativos específicos quanto por meio de interações químicas fracas que ocorrem rapidamente e lentamente.

As caracterizações dos materiais híbridos sólidos confirmam que as zeólitas, de uma maneira geral, conferem ao fármaco adsorvido maior resistência frente a degradação térmica, que as zeólitas não modificam as características moleculares dos fármacos, tendo que vista que

não foram observadas modificações nos agrupamentos característicos obtidos pelas técnicas de FTIR e ATR. Além disso, foi constatado que, para o caso da isoniazida, até certa concentração, o fármaco é retido dentro dos canais e cavidades das zeólitas, apresentando indícios de precipitação somente para solução inicial de adsorção com concentração elevada.

A modelagem molecular, aliado os estudos de adsorção e a caracterização do sólido obtido foi de extrema importância na compreensão e confirmação do mecanismo de adsorção de fármacos nas zeólitas propostas.

Quanto aos resultados relacionados à cinética de liberação envolvendo os híbridos formulados com a isoniazida é comprovado que não há uma mudança no perfil de liberação, contudo a zeólita oferece ao fármaco maior resistência de liberação em meio ácido, fato mais evidente no híbrido formulado com a zeólita Beta do que com a zeólita Faujasita, comportamento que também pode estar associado a maior presença de Al na estrutura da zeólita Faujasita, aumentando assim sua solubilidade. Essa maior resistência de liberação em meio ácido também foi observada para o híbrido formulado com a zeólita Beta e a olanzapina, onde a maior liberação ocorre somente em meio a pH 7,4. Para todos os casos se confirma que não há uma liberação total do fármaco retido.

Com isso, os objetivos de realização de cinéticas e isotermas de adsorção, aplicação de modelos matemáticos que possam descrever os perfis e mecanismos de adsorção, realização de caracterizações que possibilitem uma melhor compreensão das interações entre fármaco e zeólitas, uso de ferramenta de modelagem molecular que possibilitem a compreensão e afirmação dos resultados obtidos experimentalmente e realização de cinéticas de liberação em equipamento e metodologia regulamentados pela farmacopeia, foram atendidos.

Por fim, como continuidade da avaliação da possibilidade de zeólitas comerciais em atuarem como excipientes para fármacos e como continuidade desse estudo, se pretende explorar as características biológicas do material proposto, realizando ensaio de toxicidade e permeabilidade.

*Capítulo 7. REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS*

ACKLEY, M. W.; GIESE, R. F.; YANG, R. T. Clinoptilolite - Untapped Potential For Kinetic Gas Separations. **Zeolites**, v. 12, n. 7, p. 780–788, 1992.

AGUIAR, M. R. M. P. DE; NOVAES, A. C.; GUARINO, A. W. S. Remoção de metais pesados de efluentes industriais por aluminossilicatos. **Química Nova**, v. 25, n. 6b, p. 1145–1154, 2002.

AKYUZ, S.; AKYUZ, T.; AKALIN, E. Adsorption of isoniazid onto sepiolite-palygorskite group of clays: An IR study. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 75, n. 4, p. 1304–1307, 2010.

ALAM, H. B. et al. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. **Journal of Trauma**, v. 54, n. 6, p. 1077–1082, 2003.

ALAM, H. B. et al. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury in swine. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 56, n. 5, p. 974–983, 2004.

ALBERS, A. P. F. et al. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X ( A simple method for the characterization of clay minerals by X-ray diffraction ). p. 34–37, 2002.

AMORIM, R. et al. Zeolite structures loading with an anticancer compound as drug delivery systems. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 116, n. 48, p. 25642–25650, 2012.

ANFRAY, C. et al. Nanosized zeolites as a gas delivery platform in a glioblastoma model. **Biomaterials**, v. 257, n. July, 2020.

ANGADI, S. C.; MANJESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. Interpenetrating polymer network blend microspheres of chitosan and hydroxyethyl cellulose for controlled release of isoniazid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 47, n. 2, p. 171–179, 2010.

BACAKOVA, L. et al. Applications of zeolites in biotechnology and medicine-a review. **Biomaterials Science**, v. 6, n. 5, p. 974–989, 2018.

BAERLOCHER, CH., MCCUSKER, L. B. **Database of Zeolite Structures**. Disponível em: <<http://www.iza-structure.org/databases/>>.

BANIK, N. et al. Preparation and evaluation of the effect of particle size on the properties of chitosan-montmorillonite nanoparticles loaded with isoniazid. **RSC Advances**, v. 2, n. 28, p. 10519–10528, 2012.

BARREIRO, E. J. et al. Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. **Química Nova**, v. 20, n. 3, p. 300–310, 1997.

BAUR, W. H. On the cation and water positions in faujasite1. **American Mineralogist**, v. 49, n. 5–6, p. 697–704, 1 jun. 1964.

BELTCHEVA, M. et al. Modified natural clinoptilolite detoxifies small mammal's organism loaded with lead I. Lead disposition and kinetic model for lead bioaccumulation. **Biological Trace Element Research**, v. 147, n. 1–3, p. 180–188, 2012.

BHUTANI, H.; SINGH, S.; JINDAL, K. C. Drug-drug interaction studies on first-line anti-

tuberculosis drugs. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 10, n. 4, p. 517–524, 2005.

BIOVIA. Dassault Systèmes BIOVIA, **Materials Studio**, v. 6.0, 2015.

BOHREY, S.; CHOURASIYA, V.; PANDEY, A. Factorial design based preparation, optimization, characterization and in vitro drug release studies of olanzapine loaded PLGA nanoparticles. **Materials Research Express**, v. 3, n. 12, p. 1–15, 2016.

BORONAT, M. et al. Peculiarities of Sn-Beta and potential industrial applications. **Catalysis Today**, v. 121, n. 1–2, p. 39–44, 2007.

BORREGO-SÁNCHEZ, A. et al. Molecular and crystal structure of praziquantel. Spectroscopic properties and crystal polymorphism. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, p. 266–275, 2016.

BORREGO-SÁNCHEZ, A.; AWAD, M.; SAINZ-DÍAZ, C. Molecular Modeling of Adsorption of 5-Aminosalicylic Acid in the Halloysite Nanotube. **Minerals**, v. 8, n. 2, p. 61, 2018.

BORREGO SÁNCHEZ, A. M. **INTERACCIÓN DE PRAZICUANTEL CON EXCIPIENTES INORGÁNICOS MICRO- Y NANOESTRUCTURADOS INTERACTION OF PRAZICUANTEL WITH MICRO- AND NANOSTRUCTURED INORGANIC EXCIPIENTS** Ana María Borrego Sánchez. [s.l.] Author Borrego Sánchez, Ana María Editorial Universidad de Granada, 2019.

BRAZOVSKAYA, E. Y.; GOLUBEVA, O. Y. Study of the effect of isomorphic substitutions in the framework of zeolites with a Beta structure on their porosity and sorption characteristics. **Glass Physics and Chemistry**, v. 43, n. 4, p. 357–362, 2017.

BRUNAUER, S.; EMMETT, P. H.; TELLER, E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 60, n. 2, p. 309–319, 1938.

ÇALIŞKAN SALIHI, E.; AYDIN, E. Adsorptive characteristics of isoniazid on powdered activated carbon:  $\pi$ - $\pi$  Dispersion interactions at the solid–solution interface. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 38, n. 4, p. 457–462, 2017.

CAPPELLETTI, P. et al. Use of surface modified natural zeolite (SMNZ) in pharmaceutical preparations Part 1. Mineralogical and technological characterization of some industrial zeolite-rich rocks. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 250, p. 232–244, 2015.

CARAZO, E. et al. Assessment of halloysite nanotubes as vehicles of isoniazid. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 160, p. 337–344, 2017a.

CARAZO, E. et al. Applied Clay Science Adsorption and characterization of palygorskite-isoniazid nanohybrids. **Applied Clay Science**, n. December, p. 0–1, 2017b.

CARAZO, E. et al. Kinetic and thermodynamic assessment on isoniazid/montmorillonite adsorption. **Applied Clay Science**, v. 165, n. June, p. 82–90, 2018.

CARAZO, E. et al. Halloysite nanotubes as tools to improve the actual challenge of fixed doses combinations in tuberculosis treatment. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, p. 1513–1521, 2019.

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

CERRI, G. et al. Zeolites in biomedical application: Zn-exchanged clinoptilolite-rich rock as active carrier for antibiotics in anti-acne topical therapy. **Applied Clay Science**, v. 27, n. 3–4, p. 141–150, 2004.

CERRI, G. et al. Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 223, p. 58–67, 2016.

CHARLES H. GILES, ANTHONY P. D'SILVA, I. A. E. A general treatment and classification of the solute adsorption isotherm. Part II. Experimental Interpretation. **Journal of Colloid And Interface Science**, v. 47, n. 3, p. 766–778, 1974.

COHEN, N. C. et al. Molecular Modeling Software and Methods for Medicinal Chemistry. **Journal of medicinal chemistry**, v. 33, n. 3, p. 883–894, 1990.

CORMA, A.; GARCIA, H. Supramolecular host-guest systems in zeolites prepared by ship-in-a-bottle synthesis. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 6, p. 1143–1164, 2004.

CREVEL, R. V. A. N.; HILL, P. C. SECTION 2 Syndromes by Body System: The Respiratory System. In: **Infectious Diseases**. Fourth Edition ed. [s.l.: s.n.]. p. 271.

CUNDY, C. S.; COX, P. A. The Hydrothermal Synthesis of Zeolites : History and Development from the Earliest Days to the Present Time The Hydrothermal Synthesis of Zeolites : History and Development from the Earliest Days to the Present Time. v. 103, p. 663–702, 2003.

DASH, S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.

DATT, A.; NDIEGE, N.; LARSEN, S. C. Development of porous nanomaterials for applications in drug delivery and imaging. **ACS Symposium Series**, v. 1119, p. 239–258, 2012.

DE GENNARO, B. et al. Surface modified natural zeolite as a carrier for sustained diclofenac release: A preliminary feasibility study. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 130, p. 101–109, 2015.

DE SOUSA, D. N. R. et al. Equilibrium and kinetic studies of the adsorption of antibiotics from aqueous solutions onto powdered zeolites. **Chemosphere**, v. 205, p. 137–146, 2018a.

DE SOUSA, D. N. R. et al. Equilibrium and kinetic studies of the adsorption of antibiotics from aqueous solutions onto powdered zeolites. **Chemosphere**, v. 205, p. 137–146, 2018b.

DEMUTH, T. et al. Structural and Acidic Properties of Mordenite. An ab Initio Density-Functional Study. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 104, n. 19, p. 4593–4607, 2000.

DINU, M. V.; COCARTA, A. I.; DRAGAN, E. S. Synthesis, characterization and drug release properties of 3D chitosan/clinoptilolite biocomposite cryogels. **Carbohydrate Polymers**, v. 153, p. 203–211, 2016.

DUBININ, M. .; RADUSHKEVICH, L. V. The equation of the characteristic curve of the activated charcoal. **Proc. Acad. Sci. USSR Phys. Chem. Sect.**, v. 55, p. 331–337, 1947.

DUBININ, M. M. The potential theory of adsorption of gases and vapors for adsorbents with energetically non uniform surface. **Chem. Rev.**, v. 60, p. 235–266, 1960.

DYER, A. et al. The use of zeolites as slow release anthelmintic carriers. **Journal of Helminthology**, v. 74, n. 2, p. 137–141, 2000.

ERDOĞAN, S. et al. Optimization of nickel adsorption from aqueous solution by using activated carbon prepared from waste apricot by chemical activation. **Applied Surface Science**, v. 252, n. 5, p. 1324–1331, 2005.

ESCAMILLA-ROA, E. et al. A DFT study of the adsorption of glycine in the interlayer space of montmorillonite. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 19, n. 23, p. 14961–14971, 2017.

FARÍAS, T. et al. Adsorbilization of drugs onto natural clinoptilolite modified by adsorption of cationic surfactants. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 76, n. 2, p. 421–426, 2010.

FARÍAS, T.; RUIZ-SALVADOR, A. R.; RIVERA, A. Interaction studies between drugs and a purified natural clinoptilolite. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 61, n. 1–3, p. 117–125, 2003.

FATOUROS, D. G. et al. In vitro and in silico investigations of drug delivery via zeolite BEA. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, n. 21, p. 7789–7794, 2011.

FREIRE, F. D. et al. Thermal studies of isoniazid and mixtures with rifampicin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 333–336, 2009.

FREUNDLICH, H. M. F. Over the Adsorption in Solution. **J. Phy. Chem.**, v. 57, p. 385–470, 1906.

FRISING, T.; LEFLAIVE, P. Extraframework cation distributions in X and Y faujasite zeolites: A review. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 114, n. 1–3, p. 27–63, 2008.

GARCÍA-MUÑOZ, R. A. et al. Influence of the structural and textural properties of ordered mesoporous materials and hierarchical zeolitic supports on the controlled release of methylprednisolone hemisuccinate. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, n. 45, p. 7996–8004, 2014.

GARCÍA-VILLÉN, F. et al. Clay minerals in drug delivery systems. In: **Modified Clay and Zeolite Nanocomposite Materials**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 129–166.

GATTA, G. D.; LOTTI, P. Systematics, crystal structures, and occurrences of zeolites. In: **Modified Clay and Zeolite Nanocomposite Materials**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 1–25.

GIANNETTO PACE, G.; MONTES RENDÓN, A.; RODRÍGUEZ FUENTES, G. **Zeolitas Características, Propiedades y Aplicaciones Industriales**. 2° edición ed. Caracas: [s.n.].

GILES, C. H.; SMITH, D.; HUITSON, A. A general treatment and classification of the solute adsorption isotherm. I. Theoretical. **Journal of Colloid And Interface Science**, v. 47, n. 3, p. 755–765, 1974.

GOLUBEVA, O. Y. et al. Synthesis and Study of Zeolites Modified by Silver Nanoparticles and Clusters: Biological Activity. **Glass Physics and Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 586–590, 2018.

GOLUBEVA, O. Y. et al. Synthesis and Study of Nanocomposites Based on Beta Zeolite and

Magnetite for Targeted Drug Delivery. **Glass Physics and Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 66–73, 2019.

GRANCARIĆ, A. M.; TARBUK, A.; KOVAČEK, I. Nanoparticles of activated natural zeolite on textiles for protection and therapy. **Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly**, v. 15, n. 4, p. 203–210, 2009.

GRCE, M.; PAVELIĆ, K. Antiviral properties of clinoptilolite. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 79, n. 1–3, p. 165–169, 2005.

GREY, C. P. et al. Combined MAS NMR and X-ray powder diffraction structural characterization of hydrofluorocarbon-134 adsorbed on zeolite NaY: Observation of cation migration and strong sorbate-cation interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 8, p. 1981–1989, 1997.

GRUND, S. et al. Mitoxantrone-loaded zeolite beta nanoparticles: Preparation, physico-chemical characterization and biological evaluation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 365, n. 1, p. 33–40, 2012.

GUNASEKARAN, S. et al. FTIR, FT Raman spectra and molecular structural confirmation of isoniazid. **Indian Journal of Pure and Applied Physics**, v. 47, n. 1, p. 12–18, 2009.

GUO, X.; WANG, J. A general kinetic model for adsorption: Theoretical analysis and modeling. **Journal of Molecular Liquids**, v. 288, p. 111100, 2019.

GUO, Y. P. et al. Hydrothermal fabrication of ZSM-5 zeolites: Biocompatibility, drug delivery property, and bactericidal property. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 102, n. 3, p. 583–591, 2014.

HEILIG, M. L. United States Patent Office. **ACM SIGGRAPH Computer Graphics**, v. 28, n. 2, p. 131–134, 1994.

HIGGINS, J. B. et al. The framework topology of zeolite beta. **Zeolites**, v. 8, p. 446–452, 1988.

HIGUCHI T. Mechanism of Sustained- Action Medication. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 52, p. 1145–1149, 1963.

HINZ, C. Description of sorption data with isotherm equations. 2001.

HO, Y. S.; MCKAY, G. A kinetic study of dye sorption by biosorbent waste product pith. **Resources, Conservation and Recycling**, v. 25, n. 3–4, p. 171–193, 1999.

HO, Y. S.; MCKAY, G. The kinetics of sorption of divalent metal ions onto sphagnum moss peat. **Water Research**, v. 34, n. 3, p. 735–742, 2000.

HOLTZER, M.; BOBROWSKI, A.; GRABOWSKA, B. Montmorillonite : a Comparison of Methods for Its Determination in Foundry Bentonites. v. 50, n. 2, p. 119–122, 2011.

KARAVASILI, C. et al. Dissolution enhancement of the poorly soluble drug nifedipine by co-spray drying with microporous zeolite beta. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 35, p. 91–97, 2016.

KARAVASILI, C. et al. Comparison of different zeolite framework types as carriers for the oral delivery of the poorly soluble drug indomethacin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 528, n.

1–2, p. 76–87, 2017.

KARAVASILI, C. et al. Experimental and molecular dynamics simulation studies of an anti-hyperlipidemic drug release from microporous zeolites differing in Si/Al content. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 305, p. 110343, 2020.

KARIMI, M. et al. Preparation and characterization of nanocomposites based on different zeolite frameworks as carriers for anticancer drug: zeolite Y versus ZSM-5. **Polymer Bulletin**, v. 76, n. 5, p. 2233–2252, 2019.

KASIM, N. A. et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. v. 1, n. 1, p. 85–96, 2004.

KECILI, R.; HUSSAIN, C. M. **Mechanism of Adsorption on Nanomaterials**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018.

KHATAMIAN, M.; DIVBAND, B.; FARAHMAND-ZAHED, F. Synthesis and characterization of Zinc (II)-loaded Zeolite/Graphene oxide nanocomposite as a new drug carrier. **Materials Science and Engineering C**, v. 66, p. 251–258, 2016.

KHODAVERDI, E. et al. Synthetic Zeolites as Controlled-Release Delivery Systems for Anti-Inflammatory Drugs. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 87, n. 6, p. 849–857, 2016.

KIETZMANN, M. **Analytical profiles of drug substances**. [s.l.: s.n.]. v. 32

KIM, M. D. et al. Segmented polyurethane-based microparticles: Synthesis, properties, and isoniazid encapsulation and kinetics of release. **Polymer Science Series A**, v. 48, n. 12, p. 1257–1262, 2006.

KONTOGIANNIDOU, E. et al. In vitro and ex vivo assessment of microporous Faujasite zeolite (NaX-FAU) as a carrier for the oral delivery of danazol. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 51, n. February 2019, p. 177–184, 2019.

KORSMEYER, R. W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25–35, 1983.

KOWALCZYK, P. et al. Porous structure of natural and modified clinoptilolites. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 297, n. 1, p. 77–85, 2006.

KRAJIŠNIK, D. et al. Ibuprofen sorption and release by modified natural zeolites as prospective drug carriers. **Clay Minerals**, v. 50, n. 1, p. 11–22, 2015.

KRAJIŠNIK, D. et al. Zeolites as potential drug carriers. In: MERCURIO, M.; SARKAR, B.; LANGELLA, A. (Eds.). **Modified Clay and Zeolite Nanocomposite Materials**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 27–55.

KWAKYE-AWUAH, B. et al. Antimicrobial action and efficiency of silver-loaded zeolite X. **Journal of Applied Microbiology**, v. 104, n. 5, p. 1516–1524, 2008.

LAGERGREN, S. Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe, Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens. **Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens**, v. 24, p. 1–39, 1898.

LANGMUIR, I. THE ADSORPTION OF GASES ON PLANE SURFACES OF GLASS,

MICA AND PLATINUM. **Journal of the American Chemical Society**, v. 40, p. 1361–1403, 1918.

LARLUS, O. et al. Size and morphological control of all-silica zeolite beta. **Studies in Surface Science and Catalysis**, v. 154 A, p. 725–730, 2004.

LEW, C. M.; CAI, R.; YAN, Y. Zeolite thin films: From computer chips to space stations. **Accounts of Chemical Research**, v. 43, n. 2, p. 210–219, 2010.

LI, Y. et al. Hemostatic efficiency and wound healing properties of natural zeolite granules in a lethal rabbit model of complex groin injury. **Materials**, v. 5, n. 12, p. 2586–2596, 2012.

LOPES, A. C.; MARTINS, P.; LANCEROS-MENDEZ, S. Aluminosilicate and aluminosilicate based polymer composites: Present status, applications and future trends. **Progress in Surface Science**, v. 89, n. 3–4, p. 239–277, 2014.

LU, K. et al. High Ethylene Selectivity in Methanol-to-Olefin (MTO) Reaction over MOR-Zeolite Nanosheets. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 15, p. 6258–6262, 2020.

MALLARD, I.; BOURGEOIS, D.; FOURMENTIN, S. A friendly environmental approach for the controlled release of Eucalyptus essential oil. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 549, n. April, p. 130–137, 2018.

MARTÍNEZ-FRANCO, R. et al. High-silica nanocrystalline Beta zeolites: Efficient synthesis and catalytic application. **Chemical Science**, v. 7, n. 1, p. 102–108, 2016.

MARTUCCI, A. et al. In situ time resolved synchrotron powder diffraction study of mordenite. **European Journal of Mineralogy**, v. 15, n. 3, p. 485–493, 2003.

MASCARENHAS, A. J. S.; OLIVEIRA, E. C.; PASTORE, H. O. Peneiras Moleculares: Selecionando as Moléculas por seu Tamanho. **Química Nova**, v. Maio 2001, p. 25–34, 2001.

MAURYA, R.; KUMAR, P.; MALVIYA, R. A Review on Controlled Drug Release Formulation: Spansules. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 5, n. 03, p. 78–81, 2014.

MAYO, S. L.; OLAFSON, B. D.; GODDARD, W. A. DREIDING: A generic force field for molecular simulations. **Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 26, p. 8897–8909, 1990.

MCCUSKER, L. B.; OLSON, D. H.; BAERLOCHER, C. **Atlas of Zeolite Framework Types**. [s.l: s.n.].

MEIER, W. M. The Crystal Structure Of Mordenite (Ptilolite). **Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures**, v. 115, n. 5–6, p. 439–450, 1961.

MEIRELLES, L. et al. Design and characterization of a tuberculostatic hybrid based on interaction of ethambutol with a raw palygorskite. **Applied Clay Science**, v. 181, n. March, 2019.

MINTOVA, S.; BARRIER, N. **Verified Syntheses of zeolitic materials**. Third ed. [s.l: s.n.].

MISRA, A.; SHAHIWALA, A. **Novel Drug Delivery Technologies: Inovative Strategies for Drug Reposition**. [s.l: s.n.].

MODICA DE MOHAC, L.; DE FÁTIMA PINA, M.; RAIMI-ABRAHAM, B. T. Solid microcrystalline dispersion films as a new strategy to improve the dissolution rate of poorly water

soluble drugs: A case study using olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 508, n. 1–2, p. 42–50, 2016.

MONTE, M. B. D. M. et al. Aplicação de zeólita natural como fertilizante de liberação lenta. **XX Encontro Nacional de Tratamento de Minérios e Metalurgia Extrativa -CETEM**, v. 01, p. 259–266, 2004.

NASCIMENTO, R. F. DO et al. **ADSORÇÃO : aspectos tóricos e aplicações ambientais**. Fortaleza: [s.n.].

NEWSAM, J. M. et al. Structural Characterization of Zeolite Beta. p. 375–405, 1988.

NEZAMZADEH-EJHIEH, A.; TAVAKOLI-GHINANI, S. Effect of a nano-sized natural clinoptilolite modified by the hexadecyltrimethyl ammonium surfactant on cephalexin drug delivery. **Comptes Rendus Chimie**, v. 17, n. 1, p. 49–61, 2014.

NIAZI, S. K.; NIAZI, S. K. **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System**. [s.l: s.n.].

NINAN, N. et al. Faujasites incorporated tissue engineering scaffolds for wound healing: In vitro and in vivo analysis. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 5, n. 21, p. 11194–11206, 2013.

O'HARA, T. et al. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 5, p. 214–223, 1998.

OLIVEIRA, A. S.; ALCÂNTARA, A. C. S.; PERGHER, S. B. C. Bionanocomposite systems based on montmorillonite and biopolymers for the controlled release of olanzapine. **Materials Science & Engineering C**, v. 75, p. 1250–1258, 2017a.

OLIVEIRA, A. S.; ALCÂNTARA, A. C. S.; PERGHER, S. B. C. Bionanocomposite systems based on montmorillonite and biopolymers for the controlled release of olanzapine. **Materials Science and Engineering C**, v. 75, p. 1250–1258, 2017b.

ORTEGA-CASTRO, J. et al. DFT calculation of crystallographic properties of dioctahedral 2:1 phyllosilicates. **Clay Minerals**, v. 43, n. 3, p. 351–361, 2008.

OSTOMEL, T. A. et al. Host-guest composites for induced hemostasis and therapeutic healing in traumatic injuries. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 22, n. 1, p. 55–67, 2006.

OTOMO, R.; TATSUMI, T.; YOKOI, T. Beta zeolite: a universally applicable catalyst for the conversion of various types of saccharides into furfurals. **Catalysis Science and Technology**, v. 5, n. 8, p. 4001–4007, 2015.

PARREIRA, P. S. P. **METODOLOGIA DE EDXRF E APLICAÇÕES CO M UM SISTEMA PORTÁTIL**, 2006.

PASQUINO, R. et al. Rheology-sensitive response of zeolite-supported anti-inflammatory drug systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 146, p. 938–944, 2016.

PASTI, L. et al. Factors affecting drug adsorption on beta zeolites. **Journal of Separation Science**, v. 36, n. 9–10, p. 1604–1611, 2013.

PAVELIĆ, K. et al. Natural zeolite clinoptilolite: New adjuvant in anticancer therapy. **Journal of Molecular Medicine**, v. 78, n. 12, p. 708–720, 2000.

PINA, M. F. et al. The influence of drug physical state on the dissolution enhancement of solid dispersions prepared via hot-melt extrusion: A case study using olanzapine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 4, p. 1214–1223, 2014.

POTGIETER, W.; SAMUELS, C. S.; SNYMAN, J. R. Potentiated clinoptilolite: Artificially enhanced aluminosilicate reduces symptoms associated with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastritis. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 7, n. 1, p. 215–220, 2014.

QIN, Z. et al. Opening the Cages of Faujasite-Type Zeolite. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 48, p. 17273–17276, 2017.

RAPPÉ, A. K.; GODDARD, W. A. Charge equilibration for molecular dynamics simulations. **Journal of Physical Chemistry**, v. 95, n. 8, p. 3358–3363, 1991.

REDLICH, O.; PETERSON, D. L. A useful adsorption isotherm. **J. Phys. Chem.**, v. 63, p. 1024–1026., 1959.

RÊGO, J. F. DO; MOURA, J. I. DE; MOITA, G. C. DETERMINAÇÃO DE OLANZAPINA EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS POR ESPECTROFOTOMETRIA: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO. **Química Nova**, v. 33, n. 2, p. 471–477, 2010.

RIBEIRO, L. N. M. et al. Pectin-coated chitosan-LDH bionanocomposite beads as potential systems for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, n. 1, p. 1–9, 2014.

RIMOLI, M. G. et al. Synthetic zeolites as a new tool for drug delivery. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 87, n. 1, p. 156–164, 2008.

RIVERA, A.; FARÍAS, T. Clinoptilolite-surfactant composites as drug support: A new potential application. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 80, n. 1–3, p. 337–346, 2005.

RODRÍGUEZ-FUENTES, G. et al. Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. **Zeolites**, v. 19, n. 5–6, p. 441–448, 1997.

RODRÍGUEZ-FUENTES, G. et al. Antacid drug based on purified natural clinoptilolite. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 94, n. 1–3, p. 200–207, 2006.

RODRÍGUEZ-LIÉBANA, J. A. et al. Adsorption/desorption of fungicides in natural clays from Southeastern Spain. **Applied Clay Science**, v. 132–133, p. 402–411, 2016.

ROUQUEROL, F. et al. **Adsorption by Powders and Porous Solids**. [s.l: s.n.].

SAINZ-DAZ, C. I.; FRANCISCO-MRQUEZ, M.; VIVIER-BUNGE, A. Adsorption of polyaromatic heterocycles on pyrophyllite surface by means of different theoretical approaches. **Environmental Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 429–440, 2011.

SCHOEMAN, B. J. et al. Synthesis of discrete colloidal crystals of zeolite beta and their application in the preparation of thin microporous films. **Journal of Porous Materials**, v. 8, n. 1, p. 13–

22, 2001.

SCHÜTZE, N. et al. Zeolite a inhibits osteoclast-mediated bone resorption in vitro. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 58, n. 1, p. 39–46, 1995.

SERRI, C. et al. Surface modified zeolite-based granulates for the sustained release of diclofenac sodium. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 202–208, 2017.

SERVATAN, M. et al. Zeolites in drug delivery: Progress, challenges and opportunities. **Drug Discovery Today**, v. 00, n. 00, 2020.

SINGH, S. et al. The reason for an increase in decomposition of rifampicin in the presence of isoniazid under acid conditions. **Pharmacy and Pharmacology Communications**, v. 6, n. 9, p. 405–410, 2000.

SPANAKIS, M. et al. Controlled release of 5-fluorouracil from microporous zeolites. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 10, n. 1, p. 197–205, 2014.

SUN, H. COMPASS: An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 38, p. 7338–7364, 1998.

SUN, H. et al. COMPASS II: extended coverage for polymer and drug-like molecule databases. **Journal of Molecular Modeling**, v. 22, n. 2, p. 1–10, 2016.

SURYA, R. et al. Synthesis and characterization of a clay-alginate nanocomposite for the controlled release of 5-Fluorouracil. **Journal of Science: Advanced Materials and Devices**, v. 4, n. 3, p. 432–441, 2019.

TAUFIQURRAHMI, N.; MOHAMED, A. R.; BHATIA, S. Nanocrystalline zeolite beta and zeolite y as catalysts in used palm oil cracking for the production of biofuel. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 13, n. 8, p. 3177–3189, 2011.

TEMKIN, M. I.; PYZHEV, V. Kinetics of ammonia synthesis on promoted iron catalyst. **Acta Physicochim.**, v. 12, p. 327–356, 1940a.

TEMKIN, M. J.; PYZHEV, V. Recent modifications to Langmuir isotherms. **Acta Physicochim.**, v. 12, p. 217–222, 1940b.

TENCI, M. et al. Carvacrol / clay hybrids loaded into in situ gelling films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 676–688, 2017.

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

TOMLINSON, S. M.; JACKSON, R. A.; CATLOW, C. R. A. A computational study of zeolite beta. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 11, p. 813–816, 1990.

TOPASHKA-ANCHEVA, M. et al. Modified natural clinoptilolite detoxifies small mammal's organism loaded with lead II: Genetic, cell, and physiological effects. **Biological Trace Element Research**, v. 147, n. 1–3, p. 206–216, 2012.

VERBOEKEND, D. et al. Synthesis, characterisation, and catalytic evaluation of hierarchical faujasite zeolites: Milestones, challenges, and future directions. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 12, p. 3331–3352, 2016.

VISERAS, C. et al. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 3, p. 291–295, 2010.

VISERAS, M. T. et al. Equilibrium and kinetics of 5-aminosalicylic acid adsorption by halloysite. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 108, n. 1–3, p. 112–116, 2008.

WADLINGER, R. L.; KERR, G. T.; ROSINSKI, E. J. **Catalytic composition of a crystalline zeolite** United States, 1967.

WEBER, W. J.; MORRIS, J. C. Kinetics of Adsorption on Carbon from Solution. **Journal of the Sanitary Engineering Division**, v. 89, n. 2, p. 31–60, 1963.

WERNERT, V. et al. Adsorption properties of zeolites for artificial kidney applications. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 83, n. 1–3, p. 101–113, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2020. **WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment**. Licence: C ed. [s.l: s.n.].

WU, Q. J. et al. Effects of clinoptilolite and modified clinoptilolite on the growth performance, intestinal microflora, and gut parameters of broilers. **Poultry Science**, v. 92, n. 3, p. 684–692, 2013a.

WU, Y. et al. Effects of clinoptilolite on growth performance and antioxidant status in broilers. **Biological Trace Element Research**, v. 155, n. 2, p. 228–235, 2013b.

XUAN, B. et al. Extended Release of Highly Water Soluble Isoniazid Attained through Cocrystallization with Curcumin. **Crystal Growth and Design**, v. 20, n. 3, p. 1951–1960, 2020.

Y.SHO; G.MCKAY. Pseudo-second order model for Sorption by peat. **Chemical Engineering Journal**, v. 70, p. 115–124, 1999.

YUN, Y. H.; LEE, B. K.; PARK, K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. **Journal of Controlled Release**, v. 219, p. 2–7, 2015.

ZHANG, G. et al. Synthesis of polymorph A-enriched beta zeolites in a HF-concentrated system. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 15, p. 6634–6640, 2016.

ZONES, S. I. et al. **Low-Aluminum Boron Beta Zeolite. Patent Number 5166111** United States, 1992.

## *Capítulo 8. Anexos*