



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PPGCF

KEVIN DA SILVA OLIVEIRA

**FORMAÇÃO DE SISTEMA HÍBRIDO CARREADOR DE CITRATO DE
TAMOXIFENO POR ARGILOMINERAL LAPONITA**

**CAMPINA GRANDE
2023**

KEVIN DA SILVA OLIVEIRA

**FORMAÇÃO DE SISTEMA HÍBRIDO CARREADOR DE
CITRATO DE TAMOXIFENO ASSOCIADO AO
ARGILOMINERAL LAPONITA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Desenvolvimento e caracterização de produtos farmacêuticos.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Coorientadora: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart Lima Damasceno

**CAMPINA GRANDE
2023**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

O48f Oliveira, Kevin da Silva.
Formação de sistema híbrido carreador de citrato de tamoxifeno associado ao argilomineral laponita [manuscrito] / Kevin da Silva Oliveira. - 2023.
62 p. : il. colorido.
Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.
"Orientação : Profa. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."
"Coorientação: Prof. Dr. Bolivar Ponciano Goulart de Lima Damasceno , Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."
1. Câncer de mama. 2. Tamoxifeno. 3. Laponita. 4. Sistema híbrido nanoestruturado. I. Título
21. ed. CDD 615.58

KEVIN DA SILVA OLIVEIRA

**FORMAÇÃO DE SISTEMA HÍBRIDO CARREADOR DE
CITRATO DETAMOXIFENO ASSOCIADO AO
ARGILOMINERAL LAPONITA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Desenvolvimento e caracterização de produtos farmacêuticos.

Aprovado em: 10 de março de 2023

BANCA EXAMINADORA

Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Prof. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva
Universidade Estadual da Paraíba (Orientadora)

Maria Gardênia da Fonseca

Prof. Dra. Maria Gardênia da Fonseca
Universidade Federal da Paraíba (Examinador externo)

Harley da Silva Alves

Prof. Dr. Harley da Silva Alves
Universidade Estadual da Paraíba (Examinador interno)

AGRADECIMENTOS

Àquele que rege minha vida com mãos de Pai protetor, que não me desampara nem nos piores momentos e enche minha vida de bençãos, meu maior agradecimento. Tudo por ti e para ti.

À minha Mãe Santíssima, que roga por mim todos os dias para que Nosso Senhor tenha misericórdia, meu muito obrigado.

Aos meus pais, Antônio e Andréa, obrigado por me guiar nos passos corretos, buscando sempre o caminho que leva a realização de meus sonhos, com humildade e empatia ao próximo. Graças a vocês estou aqui, pois sem o exemplo dos dois eu com certeza não seria nada.

Aos meus irmãos Natan e Calel, obrigado pelo amor que exalam para comigo, pela partilha e pela caminhada que fomos tão bem instruídos pelos nossos pais e que nos leva para caminhos de Deus.

À minha esposa amada, Rebeka, que soube me dar o apoio necessário nas noites em claro, nas madrugadas de luta e nos dias de insegurança. Você é minha companheira de vida e essa vitória também é sua.

Aos meus avós, Gilda, Adeval, Margarida (*in memoriam*) e Antônio Bento (*in memoriam*) e todos os meus tios, primos e familiares, meu muito obrigado por serem companheiros e acompanharem com orgulho esse processo difícil, mas recompensador.

À minha grande orientadora, Dayanne, quero agradecer por toda a paciência, ensinamento e auxílio que depositou nessa dissertação e em mim, sei que não poderia pedir uma orientadora melhor para esse passo tão importante em minha vida.

Ao meu co-orientador Bolivar, obrigado por abrir as portas desse programa para mim, me ajudando no processo de crescimento acadêmico desde minha graduação e se tornando um amigo.

Aos meus amigos e colegas do LDCPF nas pessoas de Kaline, Gabryella, Lívia e Wesley, Felipe, Eduardo e Vinícius obrigado por compartilhar conhecimento e companheirismo, sei que tornaram a caminhada um pouco mais fácil.

À banca examinadora, Wilma, Denise e Gardennia pela disponibilidade e tempo que depositaram para enriquecer e abrilhantar este trabalho.

À UEPB e ao PPGCF, que apoiaram com todo o necessário para o desenvolvimento deste trabalho.

Meu muito obrigado a todos vocês.

Sonhar é verbo, é seguir, é pensar, é inspirar, é fazer força, insistir, é lutar, é transpirar. São mil verbos que vêm antes do verbo realizar.

Bráulio Bessa

RESUMO

O câncer de mama é o tipo mais prevalente e o segundo que mais mata mulheres em todo o mundo. Possui diversos subtipos mas o tipo mais comum é o tipo luminal, característico por serreceptor de estrogênio positivo (RE+) sendo o tratamento para esse tipo de câncer de mama baseado no uso de fármacos como o citrato de tamoxifeno (CTMX), fármaco altamente lipossolúvel com baixa solubilidade em água e efeitos adversos nocivos, tornando-se necessárioo uso de alternativas para melhorar a biodisponibilidade do CTMX. Sistemas de liberação de fármacos são estratégias viáveis, como é o caso de veiculação em argilominerais como a laponita (LAP), sólido biocompatível com alta capacidade de adsorção de fármacos, formulando sistemas híbridos nanoparticulados (SHN). O objetivo desse estudo foi avaliar a formação de SHN entre o CTMX e a LAP. Foram avaliadas as condições concentração, tempoe temperatura do processo de adsorção do CTMX na LAP através de modelos matemáticos deisoterma de Langmuir, Freundlich e Temkin, para análise da influência da concentração inicialdo CTMX, cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich para análise do tempo de contato. As características físico-químicas de três SHN (TL-1, TL-2 e TL-3) foram analisadas através de técnicas como difração de raios-x (DRX), infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e análises térmicas como termogavimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA). As análises do perfil de adsorção mostraram que o processo de adsorção foi dependente de concentração inicial de CTMX, com condições ideais para adsorção sendo 2350 mg L⁻¹, tempo de agitação 60 minutos, pH 5.5 e temperatura de 25 °C, adsorvendoao máximo 339,37 (±11,52) mg g⁻¹ nessas condições. O modelo matemático de adsorção que mais se adequou a ao processo foi o de Langmuir (r² = 0,99772) indicando que o processo é realizado em monocamada onde o CTMX adsorve uma molécula em cada sítio da superfície daLAP, em duas etapas, com rápida interação chegando ao máximo da adsorção em 60 minutos seguido de uma etapa de decaimento na adsorção o processo é espontâneo e ocorre em 25 °C. Segundo as análises do DRX, o espaço basal aumenta com o aumento da concentração inicial de CTMX, sendo maior no SHN TL-1 e o FTIR confirmou a interação entre o CTMX e a LAPque foi capaz de aumentar a estabilidade térmica do CTMX. Com isso, foi possível adsorver o CTMX em LAP e produzir os SHN, caracterizando-os como promissores sistemas de carregamento de fármacos, sendo necessário novas análises para comprovar a melhora do perfil da biodisponibilidade do CTMX nesse sistema.

Palavras-chave: tamoxifeno; laponita; adsorção; sistema híbrido nanoestruturado.

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent type and the second that most kills women worldwide. It has several subtypes but the most common is the luminal, characteristic for being estrogen receptor positive (RE+) and the treatment for this type of breast cancer is based on the use of drugs such as tamoxifen citrate (CTMX), a highly liposoluble drug with low solubility in water and that has harmful adverse effects, making it necessary the use of alternatives to improve the bioavailability of CTMX. Drug delivery systems are viable strategies, as is the case of adsorption in clay minerals such as laponite (LAP), a solid biocompatible with high drug adsorption capacity, formulating nanoparticulate hybrid systems (SHN). The aim of this study was to evaluate the formation of SHN between the CTMX and the LAP. The concentration, time and temperature conditions of the CTMX adsorption process in the LAP were evaluated through mathematical models of Langmuir, Freundlich and Temkin isotherms, for analysis of the influence of the initial concentration of CTMX, kinetics of pseudo-first order, pseudo-second order and Elovich for analysis of the contact time. The physicochemical characteristics of three SHN (TL-1, TL-2 and TL-3) were analyzed using techniques such as x-ray diffraction (DRX), Fourier transform infrared (FTIR) and thermal analyzes such as thermogravimetry (TG) and differential thermal analysis (DTA). The analysis of the adsorption profile showed that the adsorption process is dependent on the initial concentration of CTMX, with ideal conditions for adsorption being 2350 mg L^{-1} , agitation time 60 minutes, pH 5.5 and temperature of $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, adsorbing to the maximum $339.37 (\pm 11.52) \text{ mg g}^{-1}$ under these conditions. The mathematical adsorption model that best suited the process was that of Langmuir ($r^2 = 0.99772$), indicating that the process is carried out in a monolayer where one molecule of CTMX adsorbs at each site on the surface of the LAP, in two stages, with rapid interaction reaching the maximum adsorption in 60 minutes followed by a decay step in adsorption, the process is spontaneous and occurs at $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$. According to the DRX analyses, the basal space increases with the increase in the initial concentration of CTMX, being greater in the SHN TL-1 and the FTIR confirmed the interaction between the CTMX and the LAP that was able to increase the thermal stability of the CTMX. With this, it was possible to adsorb CTMX in LAP and produce SHN, characterizing them as promising drug delivery systems, requiring further analyzes to prove the improvement of the bioavailability profile of CTMX in this system.

Keywords: tamoxifen; laponite.; adsorption; nanostructured hybrid system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química bidimensional do citrato de tamoxifeno	18
Figura 2 – Mecanismo de ação do tamoxifeno nas células mamárias e endometriais	20
Figura 3 – Interação dos nanossistemas com tecidos tumorais	23
Figura 4 – Estrutura da Laponita (A) e Imagem de Microscopia Eletrônica de Varredurada LAP (B)	25
Figura 5 – Representação ilustrada da estrutura da laponita, com dupla camada tetraédrica e uma octaédrica	26
Figura 6 – Estrutura e processo de interação da laponita ao contato com a água	27
Figura 7 – Gráfico da isoterma de adsorção do CTMX na LAP	38
Figura 8 – Modelos de isotermas lineares de Langmuir (A), Freundlich (B) e Temkin(C).	39
Figura 9 – Modelos de isotermas não lineares de Langmuir, Freundlich e Temkin	40
Figura 10 – Modelo de cinética de adsorção	42
Figura 11 – Difractogramas de raios-X das análises	44
Figura 12 – Espectros de infravermelho do CTMX, da LAP e dos SHN	46
Figura 13a – Perfil térmico de TG da LAP e do CTMX	48
Figura 13b – Perfil térmico de DTA da LAP e do CTMX	48
Figura 14a – Perfil térmico de TG dos SHN TL-1, TL-2 e TL-3	49
Figura 14b – Perfil térmico de DTA dos SHN TL-1, TL-2 e TL-3	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Ajustes matemáticos dos modelos lineares e não lineares.....	40
Tabela 2 - Parâmetros cinéticos dos modelos de adsorção do TMX na LAP.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

- α – Taxa de adsorção inicial
- αT – Constante de ligação isotérmica de Temkin no equilíbrio
- β – Constante de dessorção
- $1/n$ - Constante de Heterogeneidade da Superfície
- bt** - Constante da Isoterma de Temkin;
- CAS** - *Chemical Abstracts Service*
- CDI** – Carcinoma Ductal Infiltrante
- c_e - concentração do adsorbato no equilíbrio
- CLI** – Carcinoma Lobular Infiltrante
- CTMX** – Citrato de Tamoxifeno
- CYP450** – Citocromo P450
- DRX** - Difração de Raios-X
- DTA** – Análise Térmica Diferencial
- EDX** – Endoxifeno
- FTIR** – Infravermelho por Transformada de Fourier
- HCl** – Ácido Clorídrico
- ICI** - *Imperial Chemical Industries*
- IGF-1** - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
- K** – Constante de interação adsorbato-adsorbente
- K¹** – Constante de velocidade da pseudo-primeira ordem
- K²** – Constante de velocidade de pseudo-segunda ordem
- Kd** – Coeficiente de Distribuição
- Kf** – Constante de Freundlich
- LAP** – Laponita
- LTM** – Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos

MSREs – Modulador Seletivo dos Receptores de Estrogênio

N-DMTMX – N-desmetiltamoxifeno

NPE-LACOM – Núcleo de Pesquisa e Extensão – Laboratório de Combustíveis e de Materiais

q_e – quantidade do soluto adsorvido por grama de adsorvente no equilíbrio

q_{máx} – capacidade máxima de adsorção

q_t – Quantidade adsorvida no tempo t

r² – Coeficiente de determinação

RE – Receptor de Estrogênio

RH – Receptores Hormonais

RP – Receptor de Progesterona

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SHN – Sistema Híbrido Nanoestruturado

T – Temperatura

t – Tempo

TG – Termogravimetria

TGFb – Fator de Crescimento B

TMX – Tamoxifeno

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	15
2.1	Câncer de Mama	15
<i>2.1.1</i>	<i>Epidemiologia</i>	<i>15</i>
<i>2.1.2</i>	<i>Diagnóstico e tratamento</i>	<i>16</i>
2.2	Tamoxifeno	17
<i>2.2.2</i>	<i>Características físico-químicas do TMX</i>	<i>17</i>
<i>2.2.2</i>	<i>Uso clínico e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do CTMX</i>	<i>18</i>
<i>2.2.2.1</i>	<i>Reações adversas do tratamento com CTMX</i>	<i>21</i>
2.3	Sistemas de liberação de fármacos antineoplásicos	22
<i>2.3.1</i>	<i>Argilominerais esmectitas</i>	<i>24</i>
<i>2.3.1.1</i>	<i>Laponita (LAP)</i>	<i>24</i>
2.4	Estudos de adsorção	27
<i>2.4.1</i>	<i>Isoterma de adsorção</i>	<i>28</i>
<i>2.4.1.1</i>	<i>Isoterma de Langmuir</i>	<i>28</i>
<i>2.4.1.2</i>	<i>Isoterma de Freundlich</i>	<i>29</i>
<i>2.4.1.3</i>	<i>Isoterma de Temkin</i>	<i>30</i>
<i>2.4.2</i>	<i>Cinética de adsorção</i>	<i>30</i>
<i>2.4.2.1</i>	<i>Pseudo-primeira ordem</i>	<i>31</i>
<i>2.4.2.2</i>	<i>Pseudo-segunda ordem</i>	<i>31</i>
<i>2.4.2.3</i>	<i>Modelo de Elovich</i>	<i>32</i>
3	OBJETIVOS	33
3.1	Objetivo geral	33
3.2	Objetivos específicos	33
4	METODOLOGIA	34
4.1	Métodos	34

<i>4.1.1 Preparação dos sistemas híbridos nanoparticulados</i>	34
<i>4.1.2 Isoterma de adsorção</i>	35
<i>4.1.2.1 Cinética de adsorção</i>	35
<i>4.2.3 Análise de difração de raio x da laponita e do nanohíbrido</i>	36
<i>4.2.4 Análise de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)</i> 36	
<i>4.2.5 Análise térmica</i>	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1 Isoterma de Adsorção	38
5.2 Modelo cinético de adsorção	42
5.3 Caracterização físico-química dos SHN	44
<i>5.3.1 Análise de Difração de raios – X (DRX)</i>	<i>44</i>
<i>5.3.2 Análise de espectrofotometria de infravermelho por transformada de Fourier</i>	<i>45</i>
<i>5.3.3 Análises térmicas</i>	<i>47</i>
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais prevalente entre as mulheres, estima-se que para o ano de 2020 houve uma incidência de 66.280 casos por 100.000.000 de habitantes no Brasil, e mais especificamente 1.120 novos casos no estado da Paraíba. É o principal câncer de interesse clínico em mulheres tendo em vista sua alta prevalência e taxa de mortalidade com mais de 210 mil novos casos e cerca de 60 mil mortes por ano. Por ser uma doença heterogênea, possuindo diversos tipos e achados clínicos, o tratamento se baseia na melhor estratégia para o tipo específico de câncer de mama, seja por meios mais invasivos como mastectomia ou radioterapia nos casos mais graves, seja por meio de terapias farmacológicas como é o caso dos cânceres luminais que são identificados pela presença de receptores estrogênicos específicos nas células neoplásicas, onde 70% das pacientes, são diagnosticadas com o tipo receptor de estrogênio (RE) positivo (AYALA et al., 2023; GIAQUINTO et al., 2022).

Para esse tipo de câncer, um dos fármacos mais utilizados na clínica médica como primeira linha de tratamento, é o Tamoxifeno (TMX), sendo um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (MSREs) (INCA, 2019; INCA, 2020). É uma molécula antiestrogênica que age como antagonistas dos receptores de estrogênio e normalmente o tratamento com esse fármaco ocorre de 3 a 5 anos e há riscos associados à administração devido a não seletividade ao tecido mamário. Outro ponto negativo do TMX envolve suas propriedades físico-químicas pois é classificado como fármaco classe II, no sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, possuindo baixa solubilidade e alta permeabilidade (CHANDANOS et al., 2008).

A solubilidade, a dissolução e a permeabilidade gastrointestinal são parâmetros fundamentais para controlar a velocidade e o grau de absorção de um fármaco, nesses quesitos, devido a propriedade hidrofóbica do fármaco, a biodisponibilidade do mesmo é prejudicada decorrente de uma má absorção desse fármaco (HUH et al., 2012; SHAGUFTA; AHMAD, 2018). Portanto, uma estratégia que possa fornecer a dose necessária do TMX ao local de ação por um período mais longo e com menos efeitos colaterais é foco de pesquisa (MOHEBBI et al., 2021).

Diversas são as estratégias que podem ser utilizadas para o manejo e resolução desses problemas de solubilidade, que possam abranger vias de administração distintas, como, mudanças pré-formulativas, na diminuição do tamanho de partícula (SIGFRIDSSON; LUNDQVIST; STRIMFORS, 2009), modificações do estado sólido (HUGHEY; HUANG; WILLIAMS, 2016), formação de complexos com ciclodextrina (CHEIRSILP; RAKMAI,

2016), dispersões sólidas (TAMBOSI et al., 2018) e/ou efeitos de formulação, no uso de tensoativos (CHAUDHARI; DUGAR, 2017), aglutinantes (JAYA; RAO, 2012).

Essas estratégias podem ser utilizadas para direcionar o fármaco a alvos específicos, e muitos nanomateriais com estruturas distintas, têm sido propostos, a exemplo desses estão, os lipossomas (AYEK; UKHERJEE, 2010), micelas (JENA; SANGAMWAR, 2016), sistemas nanoparticulados (BARBIERI et al., 2013; EL-LEITHY; ABDEL-RASHID, 2017; OLIVEIRA, 2014) formados por polímeros ou lipídios e hidrogéis (SHAKER; SHAKER; HANAFY, 2015); (SHAKER et al., 2016). Alguns desses sistemas devem ser considerados de acordo com os métodos que são obtidos (ALTMAYER et al., 2016; EL-LEITHY; ABDEL-RASHID, 2017), e sua finalidade como veiculação enquanto sistemas de liberação controlada de fármacos para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco absorvidos (CHAO et al., 2021; SOLANKI et al., 2022).

Uma dessas estratégias é a de utilizar materiais sólidos inorgânicos com alta capacidade de adsorção de substâncias, como os argilominerais (GHADIRI et al., 2013; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2017; WANG et al., 2013; WU et al., 2014) devido as propriedades físicas e químicas específicas, como a capacidade de adsorção e de troca catiônica, capacidade de entumescimento, baixo custo, versatilidade, eficácia, biocompatibilidade e diversas propriedades multifuncionais (CAVALCANTI et al., 2019; GARCÍA-VILLÉN et al., 2019; SILVA et al., 2019; SILVA et al. 2020; TRIVEDI et al., 2018).

Um exemplo claro de argilomineral altamente utilizado nos estudos de veiculação de fármacos é a Laponita (LAP) do grupo das esmectitas, que pertence a subclasse dos filossilicatos 2:1, com fórmula empírica de $\text{Na}_{0,7}[(\text{Si}_8\text{Mg}_{5,5}\text{Li}_{0,3}) \text{O}_{20} (\text{OH})_4]$, possui tamanho reduzido, em nanodiscos de 25 nm de diâmetro e 0,92 nm de altura, aproximadamente. Possui presença de lítio que substitui aleatoriamente magnésio na estrutura, gerando carga negativa, sendo contrabalanceado por cargas positivas de íons sódio, localizados no espaço entre as lamelas. Devido ao seu tamanho nanométrico, pode ser utilizada de forma injetável, uma vez que alguns estudos verificaram que a injeção intravenosa de laponita não causou toxicidade, nem mudança detectada nos órgãos, sendo completamente eliminada do corpo, após 24 horas (TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2017).

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo a formação de sistema híbrido nanoestruturado (SHN) nunca antes proposto para carreamento do fármaco tamoxifeno em sua forma de sal, o citrato de tamoxifeno (CTMX) com o argilomineral laponita bem como caracterizar as principais propriedades físico-químicas desse SHN.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer de Mama

2.1.1 Epidemiologia

Segundo o site “*The Global Cancer Observatory*” em sua última atualização, aponta que em 2020, ocorreram em todo o mundo exatos 18.094.716 de casos novos de câncer diagnosticados, excluindo o câncer de pele não melanoma, e 9.894.402 de óbitos. Sendo diagnosticados 2.261.419 casos novos e 684.996 óbitos para o câncer de mama. No Brasil, esse mesmo site estima que para o ano de 2020 ocorreram 592.212 casos novos de câncer. Quanto ao câncer de mama, a estimativa para o ano de 2020 aponta que ocorreram 68.492 casos novos. (GCO, 2020).

O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em mulheres e a segunda principal causa de mortalidade feminina por câncer a nível global, sendo menor somente que a taxa do câncer de pulmão, mas é a principal causa de morte por câncer entre mulheres negras e hispânicas. Dentre os casos apresentados, aproximadamente 70% das pacientes com câncer de mama são positivas para o receptor de estrogênio (RE+) e 90% dessas pacientes apresentam doença em estágio de I a III, tornando-os elegíveis para tratamentos adjuvantes (GIAQUINTO et al., 2022; PISTILLI et al., 2020; WANG et al., 2019).

O tipo histopatológico invasivo mais comum para o câncer de mama (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos), o carcinoma lobular infiltrante (CLI). Apresentando algumas diferenças clínicas em relação ao prognóstico e à história natural da doença. Os CLI possuem maior tendência a apresentarem-se, ao diagnóstico, com doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica. A maioria dos CLI acomete mulheres mais idosas, a sua variante clássica comumente apresenta positividade para receptores hormonais (RH) e o seu prognóstico parece ser mais favorável do que o das pacientes acometidas por CDI. As pacientes com CLI podem apresentar doença metastática tardiamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal (BRASIL, 2019).

Embora o câncer de mama seja uma doença predominantemente feminina, aproximadamente 2.710 casos e 530 mortes (aproximadamente 1% de todos os casos e mortes por câncer de mama) foram registrados em 2022 em pacientes do sexo masculino (GIANQUINTO et al., 2022). Apesar desses índices, é evidente que o câncer de mama é uma

doença majoritariamente de interesse feminino, onde todas as mulheres correm o risco de desenvolver câncer de mama; no entanto, existem vários fatores que alteram o grau de risco que elas possuem de desenvolver a doença. Esses fatores podem pertencer a uma das três categorias: genética/familiar, ambiental e estilo de vida e incluem sexo, idade, fatores genéticos, histórico familiar, má alimentação, histórico pessoal de saúde, falta de atividade física e obesidade (YEDJOU et al., 2019).

2.1.2 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico do câncer de mama é feito de maneira histológica de acordo com critérios patológicos padronizados. O tipo histológico mais comum para o câncer de mama feminino é o carcinoma de células epiteliais, que se divide em lesões *in situ* e invasivas. Sendo os carcinomas mais encontrados os o carcinoma ductal invasivo (50% a 75% dos pacientes), seguido pelo carcinoma lobular invasivo (5% a 15% dos pacientes), com carcinomas ductais/lobulares mistos e outras histologias mais raras constituindo o restante dos casos (WAKS; WINER, 2019).

Aproximadamente 70% de todos os cânceres de mama são classificados como subtipos luminais, ou seja, expressam um ou ambos os receptores hormonais, que neste caso são o receptor de estrogênio (RE) e o receptor de progesterona (RP), sendo essa a classificação mais comumente usada para fornecer abordagens terapêuticas e prever resultados clínicos no câncer de mama invasivo. A taxa de incidência de diferentes cânceres de mama positivos para receptores hormonais varia em diferentes regiões do mundo, sendo maior nos países desenvolvidos, variando muito com a raça e a etnia (MOMENIMOVAHED; SALEHINIYA, 2019).

O tratamento para tumores do tipo positivo para receptor de hormônio (estrogênio e/ou progesterona), sugere terapia endócrina, seja como adjuvante à quimioterapia e/ou cirurgia ou como tratamento adjuvante prévio à cirurgia. O tratamento com terapia hormonal oral pode levar de 5 a 10 anos, uma vez por dia, todos os dias. Sendo utilizados principalmente duas terapias quimioterápicas baseadas nos mecanismos de ação mais comuns, a modulação do receptor de estrogênio (por exemplo, o citrato de tamoxifeno (CTMX)) e o inibidor de aromatase (por exemplo, anastrozol) onde ambos os fármacos modulam a concentração de estrogênio que chega a célula tumoral (STAHLSCHMIDT et al., 2019).

Pesquisadores observaram que 5 anos de terapia com CTMX para pacientes com câncer de mama do tipo RE+ reduz a taxa de recorrência em aproximadamente 50% nos primeiros 5

anos após o diagnóstico em comparação com pacientes que não fazem uso de nenhuma terapia endócrina. O benefício observado do TMX é proporcional ao risco associado a um determinado tumor. Por exemplo, uma mulher com câncer de mama RE+ em estágio anatômico III pode ter um risco de recorrência de 50% em 5 anos sem terapia sistêmica reduzido para 25% com 5 anos de uso terapêutico de TMX (BRASIL, 2019; WAKS; WINER, 2019).

2.2 Tamoxifeno

O descobrimento da molécula do TMX ocorreu no final dos anos 1950, nos laboratórios da Imperial Chemical Industries Ltda., uma divisão farmacêutica da agora conhecida AstraZeneca, por uma equipe com D. Richardson (química), M. J. K. Harper (endocrinologista reprodutivo) e A. L. Walpole (chefe de pesquisa de reprodução). No início, essa equipe estava responsável por desenvolver um anticoncepcional pós-sexual. Eventualmente, o TMX (Registro no *Imperial Chemical Industries* (ICI) 46 474 e no *Chemical Abstracts Service* (CAS) 10540-29-1), um isômero *trans* antiestrogênico de um trifenil etileno substituído, foi inventado e recebeu aprovação de comercialização como um tratamento da fertilidade, porém o fármaco se mostrou inútil para o que havia sido desenvolvido, o que fez com que Walpole se interessasse em explorar a aplicação do TMX na pesquisa e tratamento de neoplasias, tendo em vista seu efeito nos receptores de estrógeno. Então, em 1972, Walpole junto com V.C. Jordan conduziram algumas pesquisas científicas que levaram à reinvenção do contraceptivo que não teve êxito no TMX, o primeiro agente direcionado para o tratamento e prevenção de câncer de mama do mundo (SHAGUFTA; AHMAD, 2018).

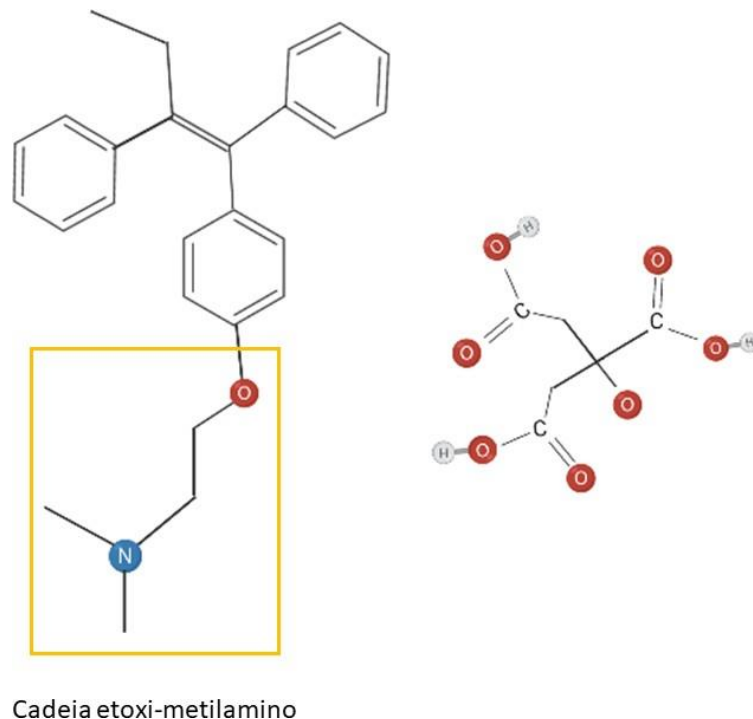
2.2.1 Características Físico-Químicas do TMX

O tamoxifeno ou 2-[4-[(1Z)-1,2-difenil-1-buten-1-il]fenoxi]-N,N-dimetiletanamina segundo a IUPAC, fórmula molecular $C_{26}H_{29}NO$ e peso molecular de $371,5 \text{ g mol}^{-1}$ e seu $\log P = 7,1$, é um fármaco classificado como classe II segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), tendo baixa solubilidade aquosa via oral e uma alta excelente permeabilidade celular. Seu sal conjugado, o citrato de tamoxifeno (CTMX) possui uma fórmula molecular $C_{32}H_{37}NO_8$ e peso molecular de $563,63808 \text{ g mol}^{-1}$ (MAZUMDAR et al., 2018).

O fármaco CTMX possui pKa com valor de 8,8, sendo uma base fraca, e alta lipossolubilidade (alto $\log P = 6,26$), sendo solúvel em solventes orgânicos tais como etanol,

metanol, dimetilsulfóxido e dimetilformamida e muito pouco solúvel em água, com valor de solubilidade de aproximadamente $0,3 \text{ mg L}^{-1}$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$ e em solução de ácido clorídrico (HCl) $0,02 \text{ mol L}^{-1}$ sendo de $0,2 \text{ mg ml}^{-1}$ a $37 \text{ }^\circ\text{C}$. A estrutura bidimensional do CTMX está exposta na Figura 1 (DEHGHANI et al., 2017; EL-LEITHY; HASSAN; ABDEL-RASHID, 2019; SREEKANTH et al., 2013).

Figura 1. Estrutura química bidimensional do citrato de tamoxifeno



Fonte: Figura gerada a partir do software BioRender

2.2.2 *Uso clínico e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do CTMX*

O CTMX tem sido utilizado para finalidades clínicas distintas além da atividade anticancerígena, incluindo atividades cicatrizantes, como um estudo realizado por Zahreddine, R., et al (2020) verificou que o tamoxifeno acelera a cicatrização endotelial do músculo liso através da ativação do RE nuclear nas células musculares lisas. Em contraste com o 17β -estradiol que ativa o RE de membrana nas células endoteliais, o tamoxifeno acelera a cicatrização endotelial ao direcionar o RE nuclear para as células musculares lisas. Já Mehrvarz et al (2017), avaliou os efeitos da aplicação tópica de tamoxifeno na cicatrização de feridas de pele queimada em 18 ratos wistar, onde a aplicação local de tamoxifeno aumentou a

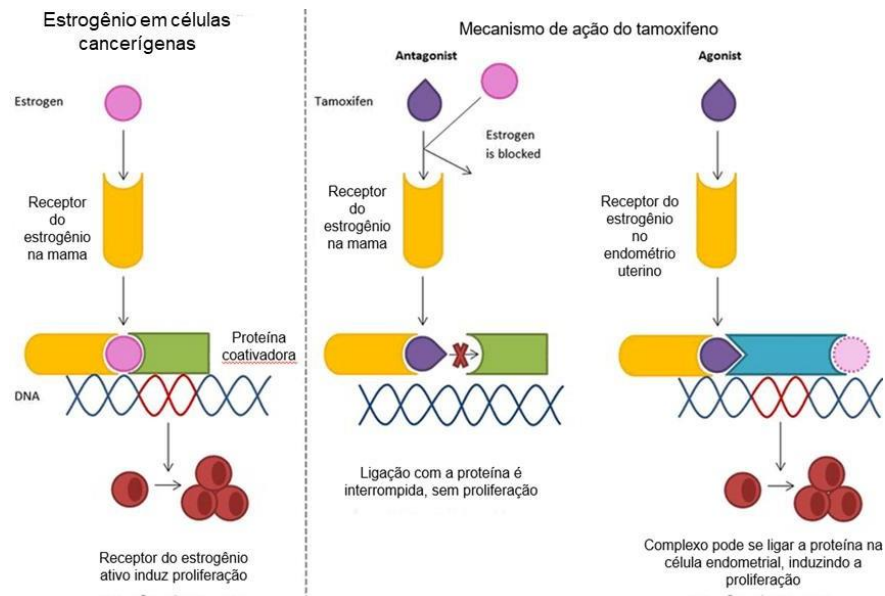
angiogênese e diminuiu a espessura do tecido fibrótico, sem alteração da área de superfície cicatricial na pele queimada, esse efeito foi causado pela inibição do acúmulo de fibrina, facilitando o processo de cicatrização, além de manter e elevar o fluxo sanguíneo para a ferida (SUNDRALINGAM et al., 2020).

Além dessas finalidades, tem sido investigadas as atividades antifúngica, antioxidante e antiviral (especialmente atividade contra o vírus da hepatite C), propriedades antiangiogênicas, indução da liberação de cálcio intracelular, estimulação da secreção do fator de crescimento transformador beta, alteração das propriedades da membrana celular e indução de apoptose (ALYAMI et al., 2022; DOLAN et al., 2009; WATASHI et al., 2007; WISEMAN et al., 1993).

Esse fármaco é substrato da glicoproteína-P e não é adequadamente absorvido no trato gastrointestinal e nem na barreira hematoencefálica, sendo direcionado para o local de ação por sua afinidade com os receptores de estrogênio localizados nas glândulas mamárias e no útero (CRUZ et al., 2022). Caracterizado por ser um pró-fármaco, e sua atividade anticancerígena ocorre por meio de seu metabólito ativo, 4-hidroxitamoxifeno e seu análogo desmetilendoxifeno, que são gerados pela ação do CYP2D6 e CYP3A4/3A5 hepáticos isoenzimas no TMX após hidroxilação seguida de N-desmetilação (SHAGUFTA; AHMAD, 2018c). Sendo o TMX metabolizado por enzimas do citocromo P450 (CYP450), resultando na geração de diferentes metabólitos. O N-desmetiltamoxifeno (N-DMTMX) é produzido pela ação das isoformas CYP3A4 e CYP3A5. O N-DMTMX pode, por sua vez, ser transformado em 4-hidroxi-Ndesmetil-tamoxifeno, também denominado endoxifeno (EDX), pela ação do CYP2D6. Outro metabólito importante é o 4-hidroxi-tamoxifeno, que é gerado pela ação das isoformas CYP2D6 e, em menor extensão, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C19 (GAJARDO et al., 2019; SHAGUFTA; AHMAD, 2018b).

Além disso, o CTMX é um modulador seletivo do receptor de estrogênio que inibe a atividade transcricional do RE ligando-se ao mesmo. Portanto, ajuda a bloquear a proliferação e induz a apoptose das células cancerígenas. No entanto, a atividade farmacológica do TMX está associada à sua capacidade de impedir a ligação do estrogênio nos receptores RE após a administração (Figura 2) e, portanto, o TMX pode bloquear a ação do estrogênio e prevenir o crescimento de células cancerígenas. Além disso, o TMX regula positivamente a produção do fator de crescimento B (TGFb), um fator que inibe o crescimento de células tumorais, e regula negativamente o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), um fator que estimula o crescimento de células de câncer de mama (ALYAMI et al., 2022).

Figura 2. Mecanismo de ação do tamoxifeno nas células mamárias e endometriais



Fonte: Adaptado de (SCHUURMAN et al., 2019).

A cadeia etoxi-metilamino lateral, é o sítio estrutural essencial necessário para a atividade biológica do fármaco, tendo em vista que esse grupamento é o principal responsável pela atividade antiestrogênica. Qualquer alteração dessa cadeia pode anular ou reduzir a atividade antiestrogênica da molécula e o composto perde sua potência, levando a não efeito desejado para o fármaco (SHAGUFTA; AHMAD, 2018c).

Em relação ao tratamento do câncer de mama, a dose recomendada para casos metastáticos e da prevenção é de 10 mg duas vezes ao dia ou 20 mg uma vez ao dia por 5 anos. A dose para estimulação da ovulação é de 5 - 40 mg duas vezes ao dia durante 4 dias, sendo possível o uso do CTMX com alimentos sem alteração da sua absorção (SHAHBAZ K, 2017).

Atualmente é o medicamento mais eficaz na redução de risco e também é o único agente preventivo que demonstrou ser eficaz em mulheres na pré e pós-menopausa. Reduz o risco de câncer de mama RE+ em 33%, sendo observada não apenas durante os 5 anos de uso da medicação, mas também por pelo menos 15 anos após a interrupção. Cinco anos de terapia adjuvante com CTMX demonstraram reduzir com segurança os riscos de 15 anos de recorrência e morte por câncer de mama (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020; WANG et al., 2019).

Estudos demonstraram que em baixas concentrações, esse fármaco reprime o processo de reparação celular, enquanto em concentrações mais altas induz a apoptose celular, por esses fatores, ele é usado para o tratamento de todos os estágios do câncer de mama RE+ em mulheres na pré e pós-menopausa, além do tratamento hormonal para câncer de mama masculino. Além

disso, o TMX é utilizado para o tratamento do carcinoma ductal *in situ* e para a prevenção do câncer de mama em mulheres com alto risco de desenvolver a doença (ROUHIMOGHADAM et al., 2018; SHAGUFTA; AHMAD, 2018c).

A eliminação do tamoxifeno ocorre essencialmente pelas fezes, principalmente como os metabolitos acima descritos. Essa eliminação ocorre em duas fases, com tempo de meia-vida inicial de cerca de 7 h e tempo de meia-vida terminal de 7 a 11 dias (GAJARDO et al., 2019; SHAHBAZ K, 2017)

2.2.2.1 Reações adversas do tratamento com CTMX

Os efeitos colaterais do TMX podem incluir sintomas da menopausa, como ondas de calor, e uma duplicação do risco de trombose, embora o risco absoluto permaneça baixo, principalmente em mulheres mais jovens. O TMX também dobra o risco de câncer de endométrio em mulheres na pós-menopausa, embora novamente o risco absoluto seja pequeno. Outro grande impedimento para a adesão do uso de TMX por mulheres na pré-menopausa para tratamentos de 5 anos é a incapacidade dos prescritores de prescrevê-lo com segurança em mulheres que estão tentando engravidar, grávidas ou lactantes, tendo em vista os riscos serem maiores que os benefícios, além do fato de que as mulheres precisam usar um medicamento não hormonal como forma de prevenir a gravidez ao usarem o TMX (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020; MATHEW; DAVIDSON, 2015).

Assim como o TMX modula a concentração de estrogênio que atinge a célula tumoral, ele também afeta as células saudáveis, levando aos efeitos colaterais mais comuns: como sensações de calor repentinas, sudorese noturna e outros sintomas semelhantes aos da menopausa, chamados de geniturinário (MOON et al., 2017; STAHLSCHMIDT et al., 2019).

Além desses efeitos adversos mais notáveis, segundo Cuzick et al. (2015), foi visto que eventos adversos tromboembólicos e ginecológicos aumentaram bastante com o uso do TMX, porém esses efeitos foram vistos principalmente durante o período de tratamento. Outros efeitos relatados com o uso prolongado do TMX foram efeitos gástricos como náuseas, vômitos e intolerância gastrointestinal; efeitos oculares como a retinopatia ocular, catarata e a opacidade córnea, levando a problemas oculares graves e também foram relatados sangramento ou corrimento vaginal, prurido vulvar, pele seca, alopecia, dor de cabeça, depressão, confusão, fadiga, câibras musculares e erupções cutâneas (ABU LILA et al., 2021; GAJARDO et al., 2019).

Diversos fatores foram associados por afetarem negativamente a adesão e a persistência

no tratamento com o TMX, sendo eles: idades elevadas, pouca taxa de acompanhamento com médicos, atividade CYP2D6 mais alta, mudanças repetitivas de uma terapia para outra, além dos efeitos colaterais do tratamento. Além disso, foram observadas diferenças significativas em relação sobre a necessidade de tomar TMX entre pacientes aderentes e não aderentes. A porcentagem de mulheres que abandonam após um ano de tratamento foi previamente estimada em 15 - 20%, e essa proporção aumenta para aproximadamente 31 - 60% ao final de cinco anos (CRUZ et al., 2017; HALE et al., 2020; REHNMARK et al., 2022).

Portanto, o sucesso terapêutico de um fármaco e seu perfil de segurança são influenciados por suas propriedades físico-químicas e sua seletividade (GOZALI et al., 2022). Estratégias de veiculação de fármacos para modificar essas propriedades buscando melhorar esse perfil terapêutico são necessárias, levando a formulação de vários sistemas como lipossomas (JOSE et al., 2019), nanopartículas (ALTEMEYER, 2016) e mais recentemente a utilização de sistemas híbridos nanoestruturados (SHN) para adsorção de fármacos (SILVA et al., 2019).

2.3 Sistemas de liberação de fármacos antineoplásicos

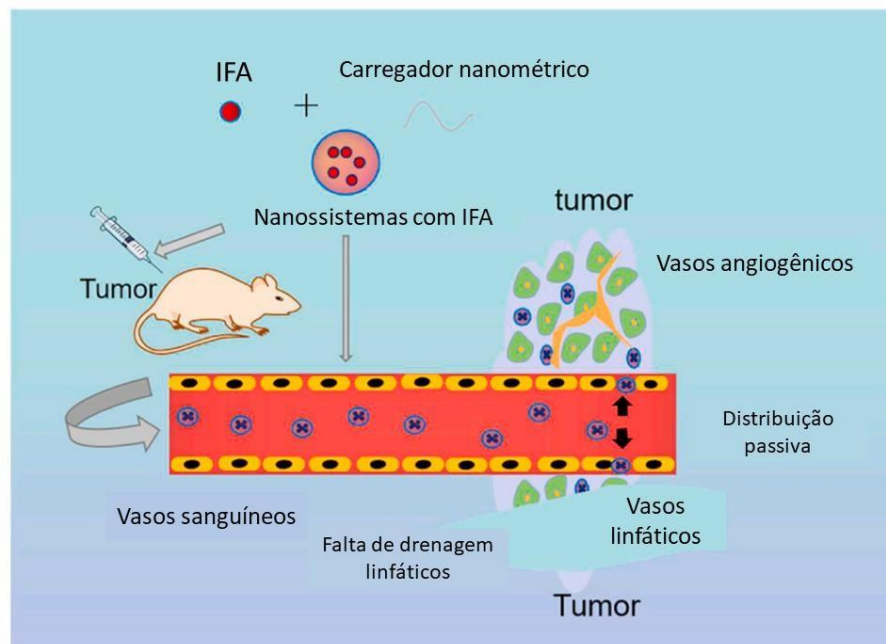
Com o crescente desenvolvimento dos estudos nanotecnológicos, os sistemas de liberação de fármacos nanométricos têm desempenhado um importante papel na melhora de propriedades físico-químicas de fármacos, seja no aumento da solubilidade, aumentando a circulação do fármaco pelo corpo, aumentando o acúmulo nos locais tumorais e reduzindo a distribuição em tecidos normais, melhorando significativamente a eficácia terapêutica (CHAO et al., 2021; ZAINAL-ABIDIN et al., 2020).

A maioria dos tratamentos quimioterápicos utilizados na clínica médica não possuem uma alta especificidade de distribuição no tecido tumoral em comparação com os métodos mais estudados de liberação de fármacos. Por outro lado, a administração direcionada de fármacos é um conjunto de atividades que resulta no acúmulo de substâncias medicamentosas em uma área específica do corpo. Dependendo do local da doença, essas atividades podem resultar na entrega de um fármaco a um determinado órgão, ou tipo de célula, ou mesmo a alguma organela intracelular. O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos específicos para tumores livres de substâncias tóxicas tem sido de interesse a comunidade acadêmica e clínica, e os nanomateriais têm se mostrado estratégias eficazes para atingir esses objetivos (FANG et al., 2020; HOSEN et al., 2019; KASHKOOLI et al., 2020).

Como visto na Figura 3, os nanossistemas de liberação de fármacos podem atravessar o

espaço intercelular dos vasos, chegando ao tecido tumoral alvo e permanecer nele por falta de drenagem linfática, levando a um acúmulo no local. Os nanomateriais podem simultaneamente melhorar a eficácia, reduzir a toxicidade e melhorar as propriedades farmacocinéticas dos fármacos, levando a uma melhora na resposta terapêutica, maior adesão ao tratamento e maior bem-estar para o paciente (CHAO et al., 2021; FARAMARZI et al., 2020)

Figura 3. Interação dos nanossistemas com tecidos tumorais



Fonte: Adaptado de (CHAO et al., 2021).

Além disso, os sistemas de liberação de fármacos protegem os medicamentos da degradação e depuração, sendo úteis para a entrega de proteínas e novos agentes terapêuticos diretamente nos tecidos afetados pelos tumores, como terapia genética e de modulação de RNA, impedindo essas moléculas de serem excretadas pelo retículo endoplasmático, por exemplo (DANG; GUAN, 2020).

Vários sistemas nanométricos de liberação de fármacos contendo TMX foram desenvolvidos podendo administrar seletivamente TMX nos alvos moleculares específicos em tumores para reduzir efeitos tóxicos e adversos desnecessários, além de aumentar a eficácia do TMX no tratamento do câncer de mama, os principais estudos utilizam carreadores lipídicos (BELBEKHOUCHE et al., 2019), lipossomas (CHAO et al., 2021; DIAZ BESSONE et al., 2019), nanocapsulas (EL-LEITHY; HASSAN; ABDEL-RASHID, 2019; GUIMARÃES et al., 2019; HALE et al., 2020) e nanopartículas (NANKALI; SHAABANZADEH; TORBATI, 2020), utilizando de estratégias com polímeros ou lipídicas, tendo em vista a característica

lipofílica do TMX (POOVI; DAMODHARAN, 2020; SLAIHIM et al., 2019; ZAINAL-ABIDIN et al., 2020). Porém poucos são os estudos que utilizaram de argilominerais para o carreamento do TMX (SILVA et al., 2019), sendo de grande valia o estudo sobre a formulação de híbridos entre argilominerais biocompatíveis com o TMX.

2.3.1 Argilominerais esmectitas

Segundo Murali et al. (2018) argila é um depósito de textura fina, sedimentar ou residual. Consiste em silicato hidratado de alumínio misturado com várias impurezas. Ainda afirmam que mineralogistas consideram a argila como um agregado ou mistura de minerais de granulidade fina, consistindo principalmente de argilominerais, que são filossilicatos hidratados à base de Si, O, OH, H₂O, e que elementos como Al, Mg, Fe, K, Ca e Mg podem participar de sua composição.

A pesquisa sobre argilominerais começou na década de 1930 onde esses sólidos são compostos basicamente por minúsculas substâncias cristalinas de um ou mais membros de um pequeno grupo de minerais. Quimicamente, esses minerais são aluminossilicatos hidratados com outros íons metálicos (MURALI et al., 2018)

Os argilominerais são classificados em grupos, com base nas semelhanças, composição química e estrutura cristalina. O grupo das esmectitas, possuem estruturas de empilhamento e são constituídos por duas folhas de silicatos tetraédricas, com uma folha octaédrica, unidas entre si por oxigênios (RAPACZ-KMITA et al., 2015; SAINZ-DIAZ et al., 2003). É caracterizado por um alta capacidade de troca catiônica, uma boa biocompatibilidade e uma maior capacidade de adsorção de moléculas. Todas essas características resultam em uma extensa gama de possíveis interações com outras moléculas, como fármacos ou polímeros. Dessa forma, têm sido extensivamente explorados desde os tempos antigos para diversas aplicações entre elas, biomédicas, como antidiarréicos, agentes anti-inflamatórios, purificação do sangue, redução de infecções e cicatrização de úlceras estomacais devido à alta porosidade bem definida, propriedades de superfície, baixa densidade, grande área de superfície, biocompatibilidade e estabilidade térmica e química (KHATOON; CHU; ZHOU, 2020).

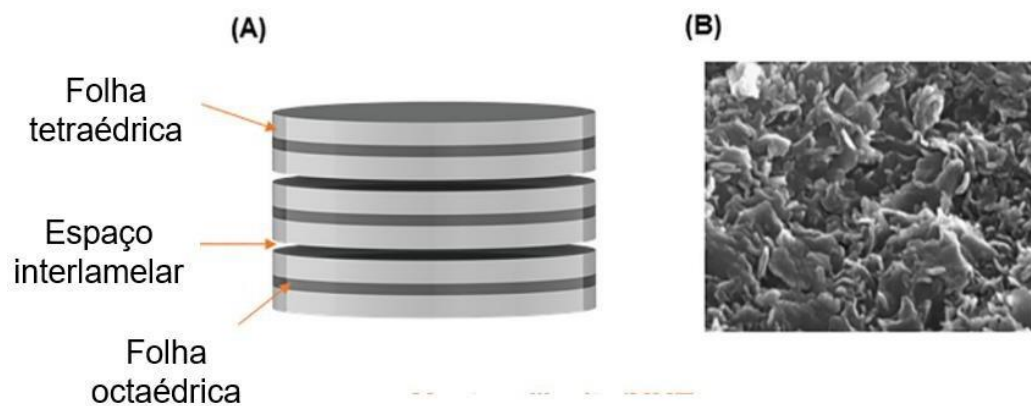
2.3.1.1 Laponita (LAP)

A LAP é um argilomineral sintético, do tipo esmectita, que consiste em uma camada octaédrica de magnésio entre duas camadas tetraédricas de silício. É não tóxico, biocompatível

em forma de disco com uma espessura de aproximadamente 1 nm e um diâmetro de 25 nm e área de superfície específica de $370 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. Tem uma alta capacidade de troca catiônica (CTC) (80 - 150 meq por 100 g), sendo assim um material com proeminente interação com moléculas carregadas. O produto resultante da síntese de LAP, é um pó branco e fino, cuja densidade igual a $2,53 \text{ g/cm}^3$ (ZEYNABAD; SALEHI; MAHKAM, 2017).

Esse argilomineral ocorre empilhados com formato de folhas e é notável por seu tamanho de partícula nanométrico, como visto na Figura 4. Vários estudos demonstram que esse material pode ser facilmente internalizado pelas células via endocitose (PEIXOTO et al., 2021).

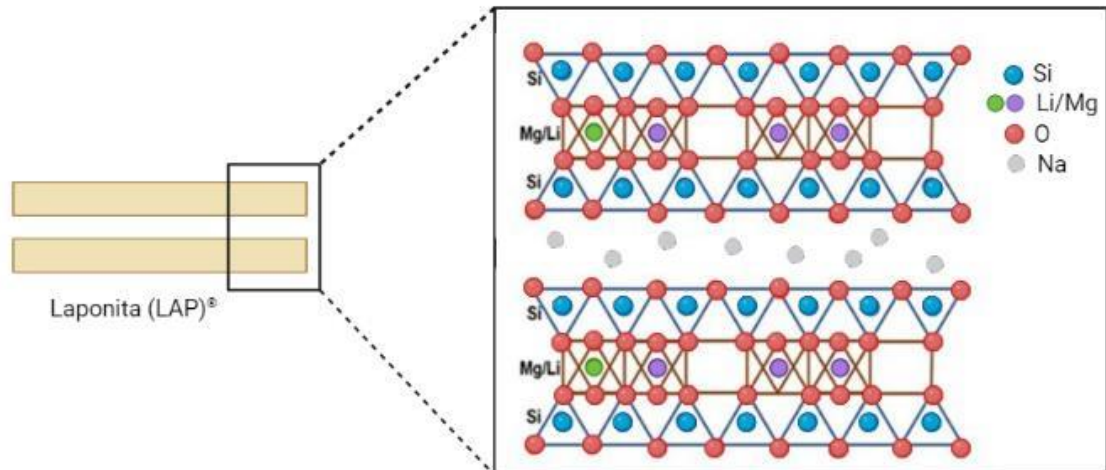
Figura 4. Estrutura da Laponita (A) e Imagem de Microscopia Eletrônica de Varredura da LAP (B)



Fonte: Adaptado de (PEIXOTO et al., 2021)

Sua composição química é formada por SiO_2 , MgO , Na_2O e Li_2O , dada pela seguinte fórmula química $\text{Na}^{+0,7}[(\text{Si}_8\text{Mg}_{5,5}\text{Li}_{0,3}) \text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{-0,7}$. É um material carregado negativamente ($\pm 0,2 - 0,6$ carga por unidade) devido à substituição isomórfica existentes entre os íons de magnésio (Mg^{2+}) por íons de lítio (Li^+) na estrutura de rede formando uma carga negativa na superfície que é contrabalanceada por cátions como íons de sódio, na região interlamelar, conforme exibido na Figura 5 (KIAEE et al., 2022a).

Figura 5. Representação ilustrada da estrutura da laponita, com dupla camada tetraédrica e uma octaédrica

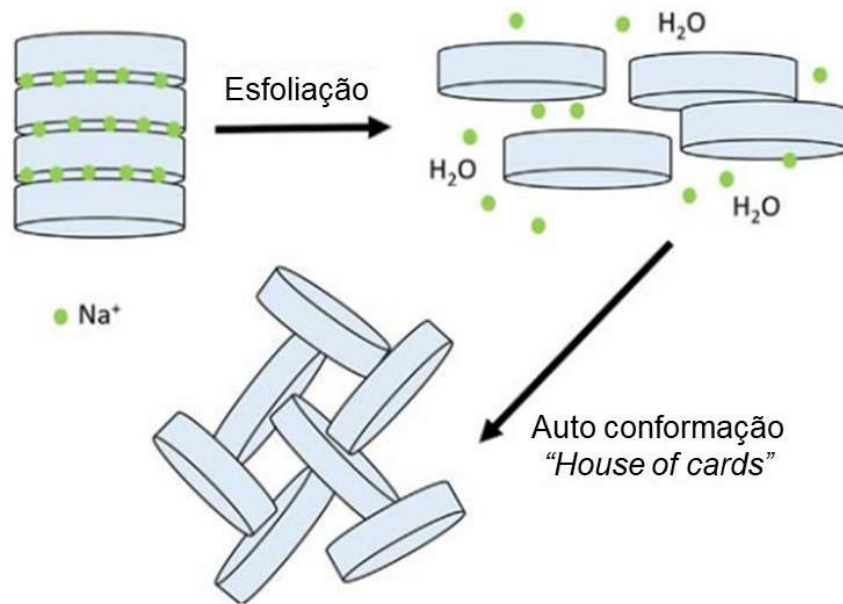


Fonte: Autoria própria a partir do software BioRender

Diferentes tipos de Laponita[®] estão prontamente disponíveis. Para fins medicinais, no entanto, LAP[®] XLG (um tipo formador de gel) é o mais apropriado, pois contém baixos níveis de metais pesados e, como tal, apresenta efeitos tóxicos diminuídos. Além disso, por possuir uma alta área superficial e uma boa biocompatibilidade, é um excelente modelo para a adsorção e produção de SHN com o TMX (DAS et al., 2019).

Quando a LAP é dispersa em meio aquoso, a água atinge o espaço interlamelar da LAP, fazendo com que ela intumescça. Isso induz a dissociação dos íons Na^+ e leva à sua difusão no meio devido ao gradiente osmótico. A liberação de íons Na^+ leva a uma carga negativa permanente na superfície das nanopartículas de LAP. Essa propriedade é explorada na produção de sistemas de liberação de fármacos catiônicos, geralmente moléculas com grupos amino protonados, que podem ser liberados em soluções salinas aquosas formando uma estrutura conhecida como “*House of cards*”, observada na Figura 6 (DAS et al., 2019; KIAEE et al., 2022a; TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018).

Figura 6. Estrutura e processo de interação da laponita ao contato com a água



Fonte: Adaptado de (TOMÁS; ALVES; RODRIGUES, 2018)

Outra propriedade bastante explorada da LAP é o processo de gelificação da LAP que ocorre quando ligações fracas se formam entre as superfícies com cargas positivas e a superfície com cargas negativas da LAP, levando à agregação das partículas de LAP e a formação de um gel. Verificou-se que o tempo de gelificação aumenta significativamente com a diminuição da concentração de sal e LAP. O aumento da força iônica reduz a repulsão eletrostática entre as partículas de LAP, o que conseqüentemente favorece a formação de agregados (DAS et al., 2019).

A LAP foi estudada como veículo de adsorção para a doxorubicina e o metotrexato, onde a associação ao SHN resultante teve um aumento de 69 ± 2 para 160 ± 7 nm no espaço interlamelar, sendo a variação de concentração de metotrexato de 0,5 para $2,0 \text{ mg mL}^{-1}$, o que é justificado pela propriedade de intumescimento do argilomineral (ZHENG et al., 2019).

2.4 Estudos de adsorção

A adsorção é uma operação de transferência de massa, a qual estuda a habilidade de certos sólidos em concentrar na sua superfície determinadas substâncias existentes em fluidos líquidos ou gasosos, possibilitando a separação dos componentes desses fluidos (NASCIMENTO et al., 2014). Vários fatores influenciam a interação entre adsorbente/adsorbato, a depender das características do adsorbente, como área superficial, tamanho do poro, densidade, grupos funcionais na superfície e hidrofobicidade do material; e

da natureza do adsorvato, como polaridade, tamanho da molécula, solubilidade e acidez ou basicidade da molécula. Como fatores externos, temos as condições experimentais como tempo de contato, pH, concentração do adsorvato, temperatura, e a natureza do solvente (NASCIMENTO et al., 2020).

2.4.1 Isoterma de adsorção

Ao se colocar um material adsorvente em um meio com uma substância adsorvível, ocorre o fenômeno de adsorção até que o sistema chegue a um ponto onde a concentração do adsorvato na fase líquida (c_e) permaneça em equilíbrio. Utilizando-se de uma concentração de adsorvente conhecida e várias concentrações iniciais de adsorvato podemos desencadear esse processo para estudo, sendo o efeito da concentração na adsorção apresentado por meio de gráficos envolvendo a capacidade de adsorção do sistema em equilíbrio (q_e) *versus* (c_e). Essa relação pode ser expressa na forma matemática e a (q_e) pode ser calculada por meio do ajuste de dados experimentais em modelos de equações de isoterma. Dentre as muitas equações propostas com a finalidade de elucidar a relação entre adsorvato e adsorvente, destaca-se as isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin (AYAWEI; EBELEGI; WANKASI, 2017; CRAWFORD; QUINN, 2017; FIYADH et al., 2019).

2.4.1.1 Isoterma de Langmuir

O modelo de adsorção de Langmuir (LANGMUIR, 1916), que foi projetado principalmente para descrever a adsorção de fase gás-sólida, descreve a adsorção de um gás em uma superfície sólida em monocamada, onde os sítios de adsorção são homoganeamente distribuídos na superfície e possuem energias semelhantes levando a ligações mais homogêneas. Sendo assim, a superfície do sólido contém um número definido de sítios de adsorção, onde cada sítio poderá adsorver somente uma molécula e não há interações laterais entre as moléculas adsorvidas (AZZIZIAN et al, 2018; HERALDY et al., 2016).

Este modelo é usado para quantificar e contrastar a capacidade de adsorção de vários adsorventes. A isoterma de Langmuir é um modelo de isoterma de dois parâmetros que explica a cobertura da superfície equilibrando as taxas relativas de adsorção e dessorção (equilíbrio dinâmico). A adsorção é proporcional à fração da superfície do adsorvente que está livre, enquanto a dessorção é proporcional à fração da superfície do adsorvente que está coberta (AYAWEI; EBELEGI; WANKASI, 2017).

A equação (1) de isoterma de Langmuir (LANGMUIR, 1916) pode ser expressa como:

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

Em que:

Q_e: quantidade do soluto adsorvido por grama de adsorvente no equilíbrio (mg g⁻¹);

Q_{máx}: capacidade máxima de adsorção (mg g⁻¹);

Kl: constante de interação adsorvato-adsorvente (L mg⁻¹);

C_e: concentração do adsorvato no equilíbrio (mg L⁻¹).

A construção do gráfico C_e/Q_e versus C_e irá produzir uma linha reta, cujo ajuste dos dados experimentais ao modelo matemático pode ser verificado pelo coeficiente de determinação (r²). A inclinação da reta equivale ao 1/(KlQ_{máx}) e interceptação, 1/Q_{máx}, a partir dos quais pode-se calcular valores para os dois parâmetros Kl e Q_{máx} (NASCIMENTO et al., 2020).

2.4.1.2 Isoterma de Freundlich

O modelo de Freundlich (FREUNDLICH, 1906) corresponde a uma correlação logarítmica entre a entalpia de adsorção e a concentração do adsorvato. À medida que a adsorção acontece, a energia de adsorção diminui. Empiricamente o decréscimo na energia de adsorção com o aumento da cobertura superficial pelo adsorvato é devido à heterogeneidade da superfície. Portanto a equação de Freundlich pode aplicar-se a superfícies não uniformes e considera o processo de adsorção em multicamadas, onde existe interação entre mais de um sítio de ligação com a mesma molécula (NASCIMENTO et al., 2020). Apesar de não ter sido proposta por ele, em virtude das contribuições, a equação (2) (FREUNDLICH, 1906) passou a ser denominada de equação de Freundlich e a equação (3) é a correlação estudada.

$$q_e = K_f \times c_e^{1/n} \quad (2)$$

$$\text{Log } q_e = \text{Log } K_f + \frac{1}{n} \text{Log } c_e \quad (3)$$

Em que:

K_f: constante de Freundlich;

1/n: constante relacionada à heterogeneidade da superfície.

2.4.1.3 Isoterma de Temkin

O modelo de Temkin (TEMKIN, 1979) considera as interações adsorvente-adsorvato com distribuição uniforme das energias de ligação. Essa isoterma não se aplica a concentrações muito baixas ou muito elevadas e assume que o calor de adsorção das moléculas na camada do adsorvente tende a decrescer de forma linear à medida que a cobertura do sólido aumenta (AYAWEI; EBELEGI; WANKASI, 2017; NASCIMENTO et al., 2020). A equação que descreve tal modelo (TEMKIN, 1979) é mostrada abaixo (4):

$$qe = \frac{RT}{bt} \ln \alpha T + \left(\frac{RT}{b}\right) \times \ln ce \quad (4)$$

Em que:

αT : constante de ligação isotérmico de Temkin no equilíbrio ($L g^{-1}$);

bt : constante da isoterma de Temkin;

R : constante universal dos gases ($8,314 J mol^{-1} K^{-1}$);

T : temperatura em kelvin (298 K).

2.4.2 Cinética de adsorção

Vários modelos cinéticos lineares são utilizados para examinar o mecanismo controlador do processo de adsorção, tais como reação química, controle da difusão e transferência de massa. Contudo, os modelos empregados com maior frequência são os de pseudo-primeira ordem e de pseudo-segunda ordem (ROCHA et al., 2012; DOS SANTOS, 2019).

Para uma melhor avaliação do sistema de adsorção, é essencial estudar a cinética de adsorção, que pode ser usada para prever a taxa de remoção do adsorvente no adsorvato a favor do tempo, estabelecer a dependência temporal do adsorvato residual em solução e revelar os mecanismos envolvidos no processo de adsorção. Sendo os modelos mais utilizados nesse estudo os de pseudo-primeira ordem (LAGERGREN, 1898), pseudo-segunda ordem (HO; MCKAY, 1999) e de Elovich (ELOVICH, 1962), cujo ajuste da determinação irá demonstrar qual deles se adequa aos dados experimentais (GUO; WANG, 2019).

2.4.2.1 Pseudo-primeira ordem

Uma análise simples da cinética de adsorção realizada pela equação de pseudo-primeira ordem (LAGERGREN, 1898), baseada na capacidade dos sólidos, onde desenvolve que a cinética de adsorção é controlada por difusão externa e independe da concentração do adsorvato da fase fluida é dada pela equação (5) a seguir (NASCIMENTO et al., 2020; SILVA et al., 2019)

$$\ln(Q_{eexp} - Q_t) = Q_{ecal} - K^1 t \quad (5)$$

Em que:

K^1 : constante de velocidade da pseudo-primeira ordem (min^{-1}); q_e : quantidade de soluto adsorvido no equilíbrio (mg g^{-1});

q_t : quantidade adsorvida no tempo t (mg g^{-1});

t : tempo (min).

2.4.2.2 Pseudo-segunda ordem

Segundo o modelo de pseudo-segunda ordem, é expresso que a taxa de adsorção é dependente da quantidade da molécula adsorvida na superfície do adsorvente, da quantidade adsorvida no estado de equilíbrio e é limitada pela reação química (quimiossorção) entre as espécies. Sendo possível avaliar o comportamento cinético sobre uma extensa faixa de tempo, assumindo que o número de sítios na superfície do adsorvente é proporcional à taxa de adsorção dos componentes presentes no fluido (DOTTO; MCKAY, 2020; NASCIMENTO et al., 2020; SILVA et al., 2019). A expressão da equação (6) (HO; MCKAY, 1999) se dá por:

$$\frac{T}{QT} = \frac{1}{K^2 Q_{e,cal}} + \frac{1}{Q_{e,cal}} \times t \quad (6)$$

Em que:

q_e : quantidade de adsorvato retido no sólido no equilíbrio (mg g^{-1});

q_t : quantidade de adsorvato retido no tempo t (mg g^{-1});

K^2 : constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$).

2.4.2.3 Modelo de Elovich

A equação de Elovich foi desenvolvida inicialmente para o estudo cinético de adsorção química de um gás na superfície de um material sólido. Surpreendentemente essa equação tem sido aplicada com sucesso na adsorção de diferentes espécies químicas em meio líquido (NASCIMENTO et al., 2020).

As suposições básicas do modelo de Elovich eram (1) a energia de ativação aumentava com o tempo de adsorção e (2) a superfície do adsorvente era heterogênea. O modelo de Elovich é um modelo empírico sem significados físicos definidos, sendo assim, esse modelo é comumente utilizado para modelar a quimiossorção de gás em sólido (SILVA et al., 2019; WANG; GUO, 2020). O modelo de Elovich (ELOVICH, 1962) foi descrito pela equação (7).

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

Em que:

α : taxa de adsorção inicial ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$);

β : constante de dessorção (mg g^{-1});

Qt: quantidade de adsorvente adsorvido por quantidade de biomassa (mg g^{-1});

t: tempo (min).

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

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a formação de sistemas híbridos nanoestruturados (SHN) do fármaco citrato de tamoxifeno (CTMX) com o argilomineral laponita (LAP) como estratégia biofarmacêutica.

3.2 Objetivos específicos

- Obter o sistema híbrido nanoestruturado de citrato de tamoxifeno e laponita;
- Avaliar a influência da concentração de TMX em solução na adsorção para a formação do SHN;
- Aplicar os modelos matemáticos de isoterma e cinética de adsorção para caracterizar o SHN;
- Caracterizar os sistemas híbridos nanoestruturados obtidos por difração de raio-X, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e análise termogravimétrica;

4 METODOLOGIA

4.1 Métodos

4.1.1 Preparação dos sistemas híbridos nanoparticulados

O citrato de tamoxifeno foi obtido a partir da *Fagron* no padrão USP (99%) e a laponita XLG na *Aston Chemicals Ltd.*, apresentando padrão farmacêutico e foi utilizada sem pré-tratamento.

A preparação dos sistemas híbridos nanoparticulados CTMX/LAP foi desenvolvida a partir de uma solução de diferentes concentrações de CTMX em 30 mL de metanol (pureza de 99% adquirido por compra na Vetec) em um Erlenmeyer, sendo posteriormente pesada em balança analítica e adicionada 0,1 g de LAP a essa solução, formando uma suspensão CTMX/metanol/LAP com pH (medido em pHmetro digital com ajuste com soluções 0,1 % de ácido clorídrico (HCl) e 0,1 % de hidróxido de sódio (NaOH), ambas compostos adquiridos na Química Moderna) de $5,5 \pm 0,2$. Essa suspensão foi mantida sob agitação orbital com temperatura constante de 25°C durante 60 min em um aparelho incubadora (*Shaker* TECNAL TE-420) a 200 rpm, sendo ao final do processo submetida à centrifugação por 15 min, a 6000 rpm. O sobrenadante obtido foi utilizado para quantificação de TMX após adsorção, utilizando espectrofotômetro UV-VIS (SHIMADZU UV-1900) a 279 nm, enquanto o sólido precipitado foi recuperado, seco a 25°C.

O comportamento de adsorção foi avaliado variando as condições experimentais da concentração inicial do CTMX, em uma massa específica de LAP, de tempo de contato entre o CTMX e a LAP e da temperatura da reação de adsorção. Assim como exposto por Silva et al., (2019), foram consideradas as melhores condições de experimentação aquelas que forneceram a maior quantidade de CTMX adsorvida na LAP, a qual foi calculada com a seguinte equação (8).

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

Em que:

Q: quantidade adsorvida de TMX na LAP (mg g^{-1});

C_i e C_e : concentrações da solução TMX inicial e final à adsorção, respectivamente (mg mL^{-1});

V: volume da solução de TMX (mL);

m: massa da LAP (g).

Onde posteriormente foram feitas as análises de isoterma, cinética e termodinâmica da adsorção. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

4.1.2 Isoterma de adsorção

Os estudos de isoterma foram realizados avaliando-se a interação de uma determinada massa de LAP (0,1 g) com diferentes concentrações de CTMX. Inicialmente foi preparada uma solução de 30 mL de CTMX/metanol nas concentrações aproximadas de 40; 100; 160; 340; 690; 1.000; 1.350; 1.700; 2.000; 2.300; 2.700; 3.000 e 3.300 mg L^{-1} em um Erlenmeyer com pH de 5,5 e parâmetros iguais ao de preparação da suspensão CTMX/metanol/LAP. A quantidade de CTMX adsorvido na LAP foi calculada a partir da equação 11.

Os resultados obtidos foram aplicados em modelos matemáticos de isoterma de adsorção, a fim de avaliar o mecanismo de interação entre o fármaco e a LAP, bem como a quantidade máxima adsorvida pelo argilomineral. Os modelos utilizados para tal foram os de Langmuir, Freundlich e Temkin, em suas formas lineares e não lineares, como mostradas nas equações 1, 3 e 4, respectivamente através do software *ORIGIN*[®] 9. Sendo realizado o ajuste matemático foi verificado por meio do coeficiente de determinação (R^2). Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

4.1.2.1 Cinética de adsorção

Os estudos cinéticos foram realizados monitorando a reação de adsorção com concentração inicial aproximada do CTMX de 1660 mg L^{-1} na formulação da suspensão CTMX/metanol/TMX a temperatura de 25 °C e pH $5.5 \pm 0,2$ e massa fixa de 0,1 g de LAP. A suspensão foi mantida sob agitação constante a um tempo predeterminando de 1, 3, 6, 9, 10, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1440 e 2880 min. Para tratamento dos dados, foram utilizadas as equações de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e de Elovich, já demonstradas anteriormente nas equações 5, 6 e 7 respectivamente. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

4.1.3 *Análise de difração de raios-X da laponita e do nanohíbrido*

As propriedades estruturais da LAP, do TMX e do SHN foram submetidas à análise por difração de raios-X através de um difratômetro XRD-6000 (Shimadzu, Kyoto, Japão) com varredura $3^\circ < 2\theta < 70^\circ$, usando uma fonte de radiação de cobre Cu ($K\alpha_1$) com uma etapa de varredura de 0,02 (2θ) e intervalo de 0,6 segundos para cada amostra. As análises foram realizadas no Núcleo de Pesquisa e Extensão de Combustíveis e de Materiais (NPE-LACOM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.1.4 *Análise de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)*

A análise espectroscópica foi realizada em espectrômetro de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), modelo 400, marca Perkin Elmer® FTIR-MIR. As amostras foram caracterizadas empregando-se a técnica de reflexão total atenuada (ATR), no modo transmitância, com resolução espectral de 4 cm^{-1} e média de 64 varreduras (scans) por espectro. A região espectral avaliada foi de 4.000 a 650 cm^{-1} para a LAP, para o CTMX e para as amostras com maior concentração adsorvida no equilíbrio (TL-1) e para as amostras em massa fixa média de CTMX nos tempos de 60 min e 1 min (TL-2 e TL-3), respectivamente. A análise das amostras foi executada no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

4.1.5 *Análise térmica*

Foram utilizadas as técnicas termoanalíticas Análise Térmica Diferencial (DTA) e Termogravimetria (TG) para estudar a estabilidade do sistema frente à variação térmica. Os dados termoanalíticos foram analisados por meio do *ORIGIN*® 9.

As curvas TG e de DTA da laponita e do nanohíbrido foram obtidas através de termobalanças modelo SDT Q600 (TA Instruments®, New Castle, Delaware, EUA). sob fluxo de ar sintético de $100\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, no intervalo de $25\text{ }^\circ\text{C}$ à $800\text{ }^\circ\text{C}$ em cadinho de alumina. Antes dos ensaios foi verificada a calibração do equipamento empregando uma amostra padrão de oxalato de cálcio monoidratado sob as mesmas condições experimentais. As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Térmicas do Certbio,

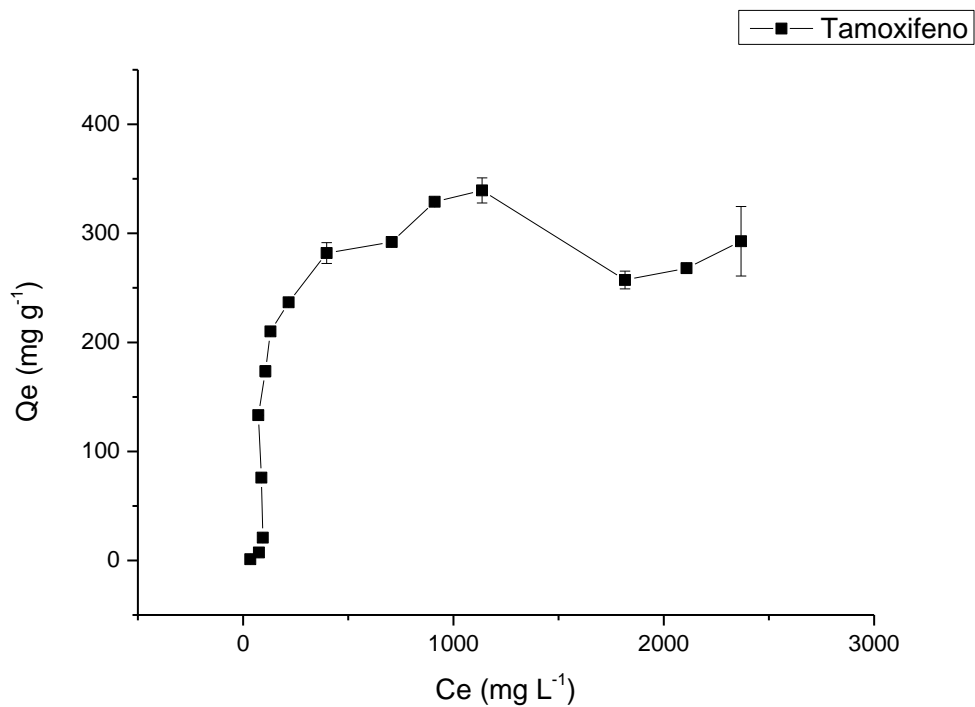
Departamento de Farmácia, da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Isoterma de Adsorção do CTMX em LAP

A análise do efeito da adsorção da variação da concentração de CTMX em uma massa fixa de LAP foi avaliada e os dados estão expostos na Figura 7 abaixo, estando expressos os valores de quantidade de fármaco adsorvido em massa fixa do argilomineral no equilíbrio q_e (mg g^{-1}) pela concentração de fármaco no equilíbrio c_e (mg L^{-1}):

Figura 7. Gráfico da isoterma de adsorção do CTMX na LAP



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

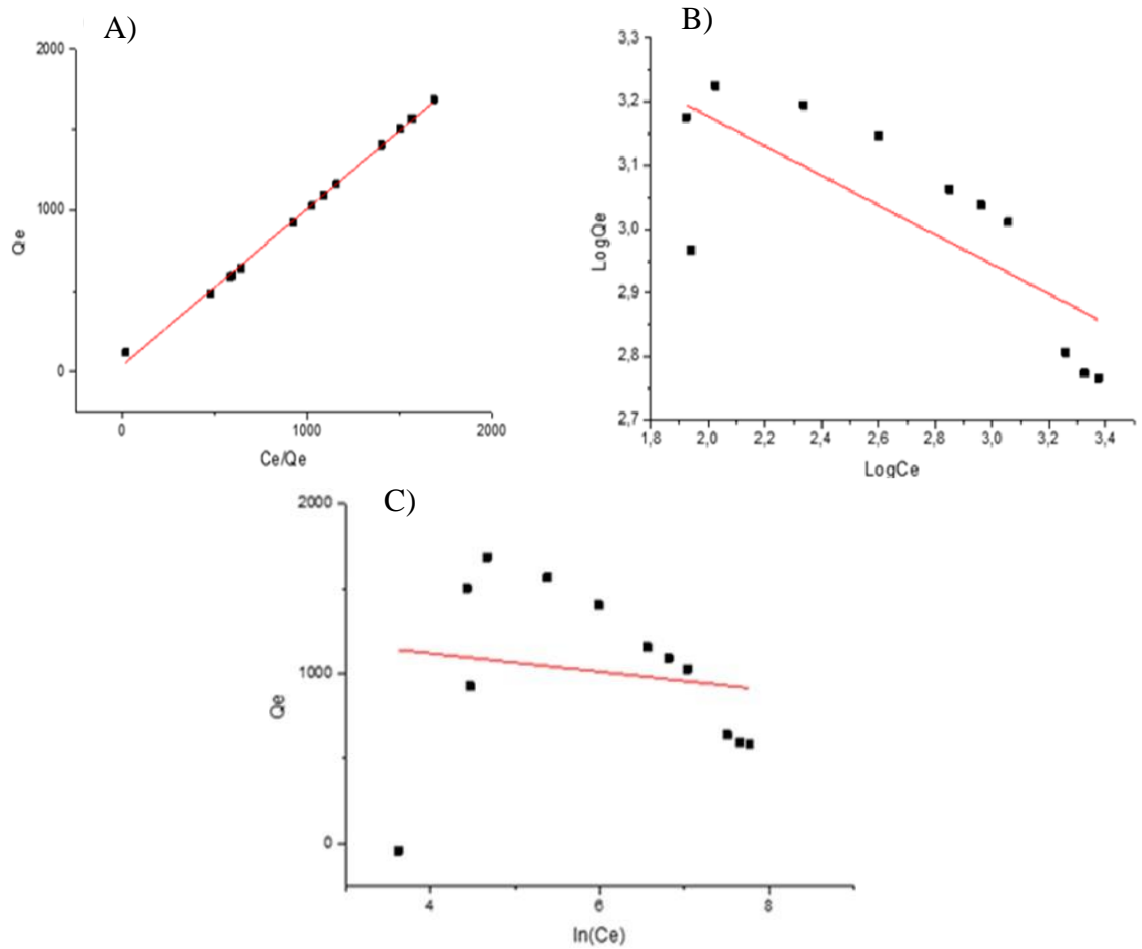
Ao analisar a Figura 7, vemos que a quantidade de CTMX adsorvida na superfície da LAP foi dependente da concentração inicial do CTMX, cuja q_e aumentou progressivamente, atingindo valor máximo de $339,37 (\pm 11,52) \text{ mg g}^{-1}$, a partir da concentração inicial de 2350 mg L^{-1} CTMX/metanol (proporção entre CTMX:LAP de 7:10, p:p), até alcançar um equilíbrio.

É possível destacar que a adsorção do CTMX na LAP é dependente da concentração, aumentando com o aumento da concentração do fármaco e atingindo um equilíbrio quando não existem mais sítios de ligação na LAP, um ponto de saturação. Sugere-se que esse fenômeno esteja associado à capacidade de intumescimento do argilomineral e a propriedade de troca

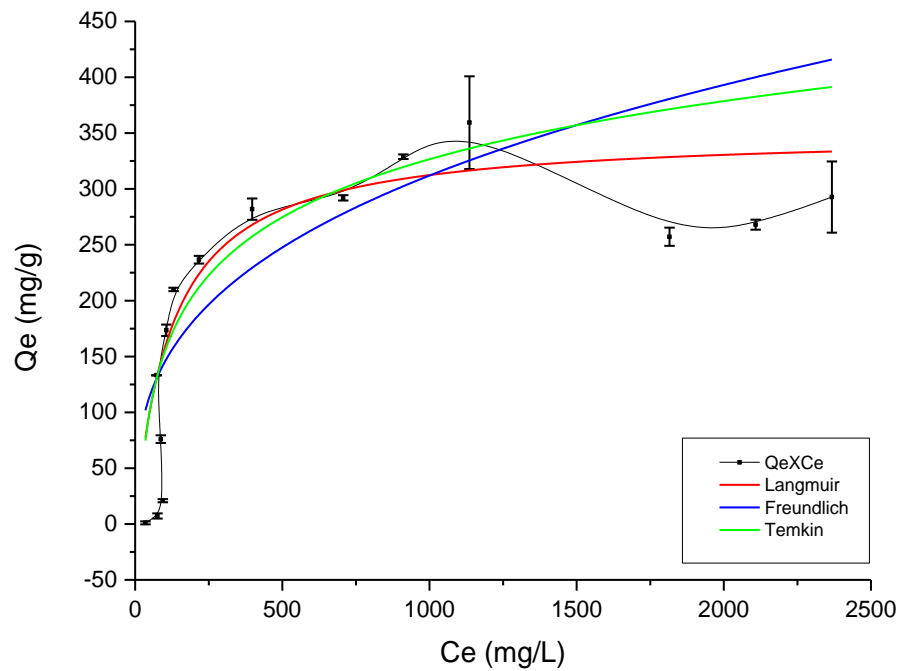
iônica inerente do sólido (CINELLI et al., 2021; KIAEE et al., 2022b; ZHENG et al., 2019).

Para entender como o processo de adsorção ocorre, foi possível analisar os dados nas isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin em seus modelos lineares (Figura 8) e não-lineares (Figura 9). Seus ajustes matemáticos estão observados na Tabela 1.

Figura 8. Modelos de isotermas lineares de Langmuir (A), Freundlich (B) e Temkin (C)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Figura 9. Modelos de isotermas não lineares de Langmuir, Freundlich e Temkin

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Tabela 1. Ajustes matemáticos dos modelos lineares e não lineares

Langmuir		
Linear		
q _{max} (mg g ⁻¹)	K _l (10 ⁻³ L mg ⁻¹)	r ²
342,61	0,02532	0,99772
Não linear		
q _{max} (mg g ⁻¹)	K _l (10 ⁻³ L mg ⁻¹)	r ²
350,8721	0,0812	0,54122
Freundlich		
Linear		
N	K _f (mg g ⁻¹) (mg L ⁻¹) ^{-1/n}	r ²
0,23127	2,29801	0,12197
Não-linear		

N	$K_f \text{ (mg g}^{-1}\text{)(mg L}^{-1}\text{)}^{-1/n}$	r^2
2,9996	31,18982	0,45861
Temkin		
Linear		
$bT \text{ (J mol}^{-1}\text{)}$	$aT \text{ (L mg}^{-1}\text{)}$	r^2
1332,81144	24,8100994	0,07403
Não-linear		
$bT \text{ (J mol}^{-1}\text{)}$	$aT \text{ (L mg}^{-1}\text{)}$	r^2
0,01333	0,07778	0,53575

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Como mostrado na Tabela 1, o ajuste linear dos dados mostrou maior valor de coeficiente de determinação (r^2) para o modelo de Langmuir (0,99772), sugerindo que a adsorção do CTMX na superfície da LAP ocorre de modo homogêneo, em monocamada e cada sítio de adsorção interage apenas com uma molécula do fármaco, mas para afirmar que de fato esse processo ocorra, é necessário entender a extensão da área de superfície do argilomineral. Ainda é possível verificar que o cálculo do parâmetro de equilíbrio de Langmuir (KI) resultou em 0,02 (Tabela 1), o que indica que a adsorção do CTMX na LAP é particularmente favorável ($0 < KI < 1$), com capacidade de adsorção relativamente alta, mesmo em condições de baixa concentração de adsorbato na solução (NASCIMENTO et al., 2020).

Assim como no estudo desenvolvido por Kevadiya (2012) que adsorveu o CTMX em um nanocompósito de montmorillonita e poli-(ϵ -caprolactona), o CTMX tem adsorção no pH utilizado no estudo (5,5) pois é uma base fraca (pK_a 8,8) o que implica que em pH menor que 7,0 o CTMX está apresentado como cátions monocarregados devido à protonação das amins estruturais, sendo a faixa de pH ideal para a adsorção entre os pH 5,0 e 6,0 pois acima de 6,0 algumas moléculas do CTMX já se encontram nas suas formas moleculares, sem cátions livres para a interação com a LAP e abaixo de 5,0 as moléculas carregadas irão competir com os íons livres H^+ pelos sítios de ligação da LAP (SILVA et al., 2019).

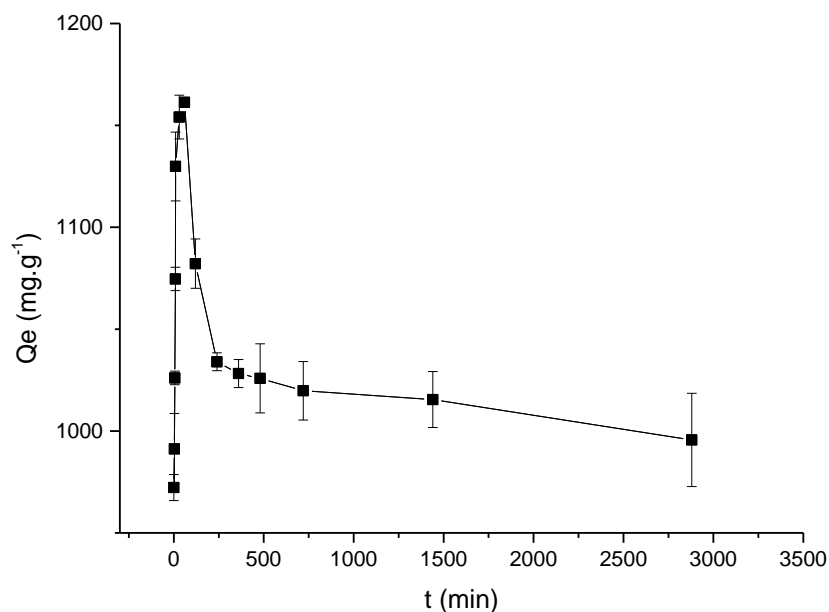
Também foi possível observar um valor de capacidade máxima de adsorção teórico ajustado pelo modelo de Langmuir em sua forma linear ($342,61 \text{ mg g}^{-1}$) que se assemelha ao valor experimental de $336,28 \text{ mg g}^{-1}$, expresso na Figura 9. Essa proximidade dos resultados corrobora o ajuste dos dados ao modelo de Langmuir aplicado, e caracterizando a adsorção do

CTMX na LAP como um processo homogêneo (HU et al., 2021; PERVEEN et al., 2022).

5.2 Modelo cinético de adsorção do TMX em LAP

A Figura 10 exibe a quantidade de CTMX adsorvida (q_t) em função do tempo de contato. Pode-se verificar que a cinética de adsorção do fármaco na LAP apresenta dois momentos distintos: uma primeira etapa rápida (até 60 min), cuja q_t alcançou valor de $294,67 \text{ mg g}^{-1}$, seguida de uma etapa de diminuição da adsorção do CTMX na LAP após esse período (180 a 720 min), na qual a adsorção atingiu valor de $241,37 \text{ mg g}^{-1}$ aos 720 min. Apesar de os valores serem muito próximos, pode-se sugerir que esse fato ocorra por ser atingida uma ocupação máxima dos sítios de interação até o tempo de 60 min, seguido de uma perda desta interação no decorrer dos tempos adjacentes.

Figura 10. Modelo de cinética de adsorção



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Aplicando os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich pode indicar como o processo de adsorção em função do tempo funciona e a influência do tempo nesse processo. O ajuste dos dados é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros cinéticos dos modelos de adsorção do CTMX na LAP

Pseudo-primeira ordem				
	q_e (exp)(mg g ⁻¹)	K_1 (10 ⁻¹ min ⁻¹)	q_e (cal)(mg g ⁻¹)	R^2
$t \leq 60$ min	1161,293	0,3727	1154,819	0,1608
$t > 60$ min	1161,293	1,385	1033,34	0,2023
Pseudo-segunda ordem				
	q_e (exp)(mg g ⁻¹)	K_2 (10 ⁻³ g mg ⁻¹ min ⁻¹)	q_e (cal) (mg g ⁻¹)	R^2
$t \leq 60$ min	1161,293	2,28	1111,256	0,1681
$t > 60$ min	1161,293	1,88	1034,20	0,2102
Elovich				
	α (10 ⁵ mg g ⁻¹ min ⁻¹)	β (10 ⁻² g mg ⁻¹)		R^2
$t \leq 60$ min	9,15*10 ⁻⁸	0,0178		0,9651
$t > 60$ min	8,42*10 ⁻⁸	0,1012		0,1466

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Com base nesses dados, foi possível observar uma maior adequação até os 60 minutos ao modelo cinético de Elovich. A equação de Elovich assume que as superfícies sólidas reais são energeticamente heterogêneas e que a dessorção e as interações entre as espécies adsorvidas não afetam substancialmente a cinética de adsorção em baixa cobertura de superfície. Sugerindo então que a adsorção do CTMX na LAP passa por um processo heterogêneo de ligação e interação molecular, onde em determinado período de tempo ocorre uma adsorção mais forte, hora uma interação mais fraca. Sugere também que essas interações não são afetadas pelas ligações moleculares entre o CTMX e LAP em mais de uma região (SILVA et al., 2018).

Em relação ao segundo processo de adsorção após os 60 primeiros minutos até os 2880 minutos finais ocorre um processo de decaimento entre os tempos de 60 minutos e 180 minutos com certa constância levando em consideração o desvio padrão apresentado. Esse processo se adequa mais ao modelo cinético de pseudo-segunda ordem, o qual indica que no processo cinético de adsorção ocorre uma dependência da quantidade do CTMX adsorvido na superfície da LAP e a quantidade adsorvida no estado de equilíbrio, indicando que nesse segundo momento, o número de ligações e o processo de interação entre as moléculas passa a depender da afinidade que o CTMX tem com a LAP ser maior do que a afinidade com o meio, levando a

uma adsorção mais livre em que o fármaco transita entre sítios de interação, corroborando com a baixa na taxa de adsorção após o período de 180 minutos (SILVA et al., 2018).

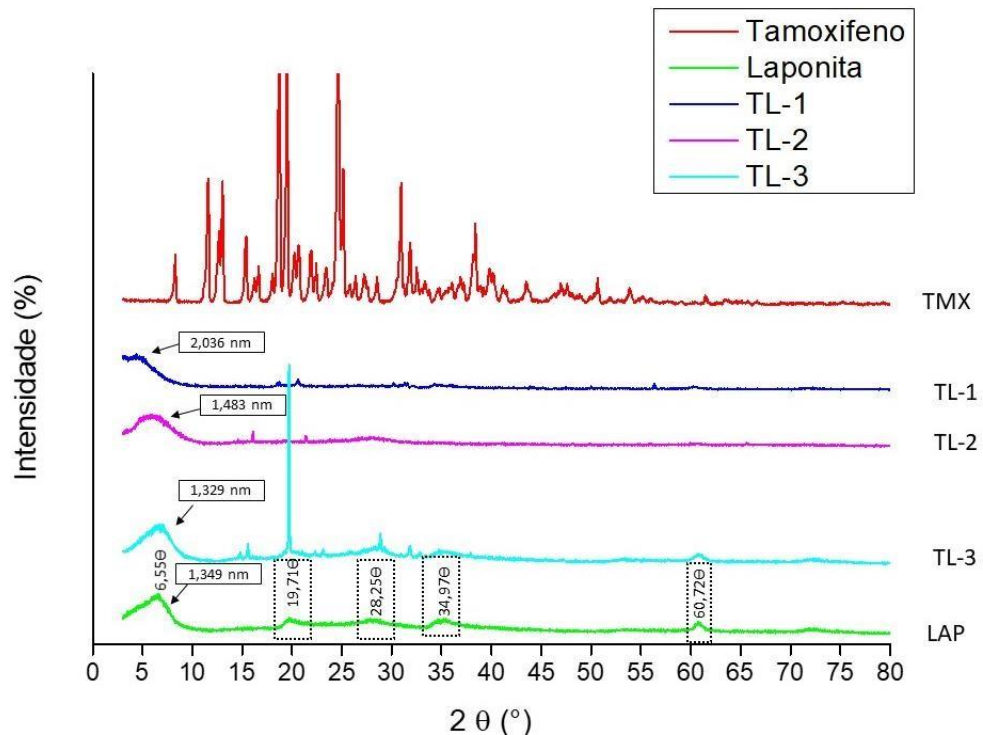
Fica caracterizado, portanto, o processo cinético de adsorção do CTMX na LAP como um processo multietapas em que cada etapa terá uma forma de interação entre o fármaco com o argilomineral, dependente ou não da afinidade desse fármaco pelos sítios de ligações disponíveis no argilomineral.

5.3 Caracterização físico-química dos SHN

O perfil físico-químico dos componentes isolados, CTMX e LAP assim como dos SHN de maior adsorção (TL-1), adsorção média com 60 minutos de agitação (TL-2) e agitação média com 1 minuto de agitação (TL-3) foram analisados através de estudos como espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raios-x (DRX), termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA).

5.3.1 *Análise de Difração de raios – X (DRX)*

A Figura 11 exibe os perfis de difração de raios- X da LAP, do CTMX e de três preparações, a de maior qe (TL-1) e as de 1 min e 60 min avaliada pelo modelo cinético com concentração média (TL-3 e TL-2, respectivamente).

Figura 11. Difratogramas de raios-X das análises

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Através dos dados obtidos e dos difratogramas apresentados na Figura 12, pode-se analisar as principais reflexões de interesse para a caracterização do estudo. O padrão de reflexão do difratograma do CTMX é característico de substâncias cristalinas e de acordo com outros estudos que caracterizaram esse fármaco (SUÁREZ et al., 2022). Analisando o difratograma da LAP, foram observadas reflexões características desse argilomineral em 6,55, 19,71, 34,97 e 60,72° 2 θ , correspondentes aos planos cristalinos d001, d100, d110 e d300, respectivamente, indicando a característica cristalina da LAP. Além disso, foi observado uma reflexão em 28,25° 2 θ (d005) todos essas reflexões, sendo descritos anteriormente na literatura (PODARU et al., 2022; SELIM et al., 2019). Porém, a reflexão em 6,55° 2 θ exibe um espaçamento interlamelar de LAP de 1,349 nm, como observado em outros estudos (CAO et al., 2018; LI et al., 2022; XU et al., 2018).

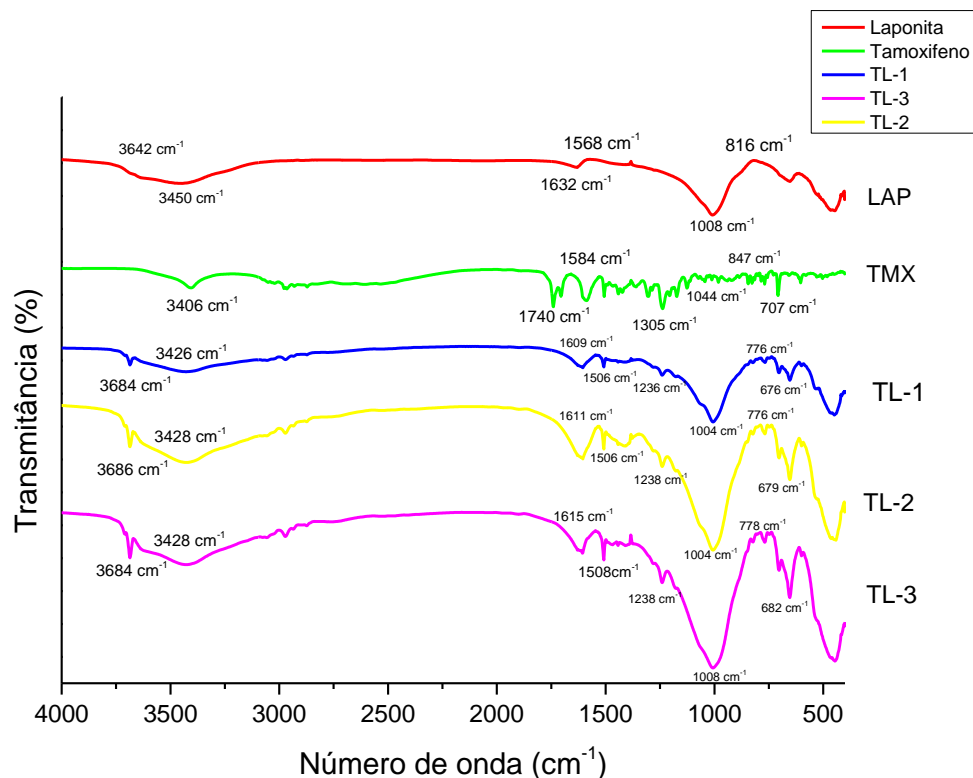
Analisando as reflexões dos SHN, podemos notar que o d001, exibiu um perfil coeso com análises anteriormente discutidas onde o SHN de TL-3 não teve diferença no tamanho do espaçamento basal (apresentou 1,329 nm), provavelmente devido ao pouco tempo de contato e de interação entre a LAP e o CTMX, corroborando com os dados da análise de cinética de adsorção anteriormente discutida, assim como também foi possível ver em concordância com essa análise que o SHN de TL-2 apresentou um aumento (espaçamento basal de 1,483 nm)

desse espaçamento, sugerindo que há moléculas de CTMX interagindo no espaço interlamelar, causando o distanciamento entre as lamelas da LAP, demonstrando também que o tempo de contato entre o CTMX e a LAP é uma variável de interesse que afeta a quantidade de fármaco adsorvida no argilomineral fenômeno similar ao observado por Mittal e colaboradores (2020). O maior aumento do espaçamento basal encontrado analisando os difratogramas foi do SHN TL-1 (2,036 nm), corroborando com o observado no estudo de adsorção onde se mostrouse o SHN que mais adsorveu CTMX na LAP em equilíbrio. Assim como observado em um estudo com a montmorillonita, o espaçamento basal aumenta com a concentração de moléculas de CTMX que interagem com os sítios da LAP (KEVADIYA, 2012).

5.3.2 Análise de espectrofotometria de infravermelho por transformada de Fourier

A análise de FTIR foi utilizada para identificar alterações na espécie orgânica e para caracterizar a interação entre a LAP e o CTMX nos SHN formulados (TL-1, TL-2 e TL-3), estando apresentada na Figura 12.

Figura 12. Espectros de infravermelho do CTMX, da LAP e dos SHN



O espectro de infravermelho do CTMX é característico do fármaco, apresentando todos as bandas característicos nas bandas em 707 cm^{-1} sendo do anel fenil, 847 cm^{-1} sendo do grupamento do anel aromático, 1044 cm^{-1} sendo da ligação C-N, em 1305 cm^{-1} sendo do grupamento metila, 1584 cm^{-1} (curvatura amônio quaternário), 1740 cm^{-1} do grupo C=O e 3406 cm^{-1} sendo do estiramento O-H do citrato, corroborando com a literatura (ROSTAMI; TAFVIZI; REZA KHEIRI MANJILI, 2022; SUÁREZ et al., 2022; VITTHAL BABAR et al., 2022).

A LAP também apresentou um espectro de infravermelho característico do material, apresentando uma banda na faixa de 3642 cm^{-1} que é indicativo de vibrações de estiramento dos grupos Si-OH na superfície da argila, outra banda característica em 1008 cm^{-1} indicando grupo Si-O e em 806 cm^{-1} característico de grupo Mg-O (NINCIULEANU et al., [s.d.]; PODARU et al., 2022; SELIM et al., 2019).

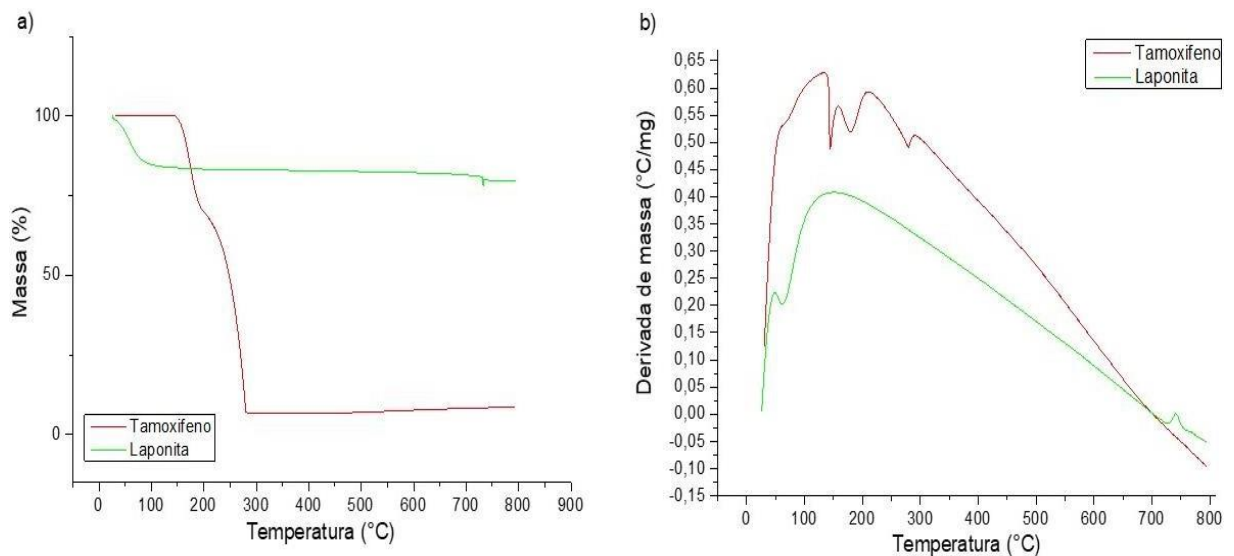
Com base nos dados obtidos e na Figura 13 apresentada, pode-se analisar que os três SHN apresentaram bandas características tanto da LAP como do CTMX, sendo observada diferença na intensidade das bandas, onde o nanohíbrido com maior quantidade de CTMX adsorvida (TL-1) apresentou bandas de menor intensidade, sendo indicativo da interação do CTMX na região interlamelar da LAP. As bandas características da LAP foram encontradas deslocadas em $3684 - 3686\text{ cm}^{-1}$ para o grupamento (Si-OH), $3426 - 3428\text{ cm}^{-1}$ para ligação O-H, e o pico mais característico que é o associado a ligação Si-O foi deslocado para 1004 cm^{-1} em todos os nanohíbridos.

O sistema híbrido nanoparticulado de TL-3 apresentou as bandas de picos com maior intensidade, sendo indicativo do baixo tempo de interação entre a LAP e o CTMX, ainda assim, foi possível observar que ainda existiu ligações químicas e mudanças na posição das bandas dos grupamentos estruturais tanto da LAP quanto do CTMX nesse SHN, o que pode indicar uma entrada rápida, interação e adsorção do CTMX no espaço interlamelar da LAP, interagindo possivelmente por ligações de pontes de hidrogênio na região 3684 cm^{-1} dos SHN, possivelmente referente a região 3406 cm^{-1} do CTMX, observada a variação da posição espectral da banda (SILVA et al., 2020). Também é um possível ponto de interação do CTMX com a LAP a posição do amônio quaternário, sendo deslocado nos SHN de 1584 cm^{-1} do IFA, para $1506 - 1508\text{ cm}^{-1}$. A presença tanto dos grupamentos característicos da LAP quanto dos grupamentos com menor intensidade do CTMX são indicativos de que o fármaco foi adsorvido e o SHN foi formado (NIKFARJAM; KOKABI, 2021; ROSTAMI; TAFVIZI; REZA KHEIRI MANJILI, 2022; SHI et al., 2019).

5.3.3 Análise Termogravimétrica e Análise Térmica Diferencial

É de grande importância analisar o perfil térmico dos SHN, para assim conhecer suas características térmicas que mais influenciam a estrutura da formulação e de seus componentes. Os perfis térmicos de TG e DTA estão expostos nas Figuras 13a e 13b, respectivamente.

Figura 13. a) Perfil térmico de TG e b) DTA do CTMX e da LAP



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Analisando o perfil de TG do CTMX, pode-se observar que o mesmo apresentou dois processos de perda de massa, o primeiro evento com 32% de perda teve início em 143 °C e finalizou em 195 °C, o segundo com 61% de perda que vai de 206 °C e termina em 282 °C. O primeiro ponto está associado ao primeiro processo de degradação do CTMX, o segundo associado ao segundo processo de degradação do fármaco (CHEVALIER et al., 2017; IBRAHIM et al., 2020; SILVA et al., 2020).

Em relação ao perfil do DTA para o CTMX, observa-se que existem três picos endotérmicos nas temperaturas de 144 °C, 179 °C e 279 °C, possivelmente correspondentes a dois processos mais rápidos de desidratação indicando que o CTMX utilizado possuía duas formas hidratadas, o sesquidrato e o hemihidrato (dois primeiros picos endotérmicos, respectivamente) e uma terceira forma anidra, sendo possível indicar que o citrato de tamoxifeno muda para a forma hemihidratada após a primeira desidratação, que ocorre em 144 °C e a para a forma anidra após a segunda desidratação, que ocorre em 179 °C. Por fim, tem-se a fusão da forma anidra por volta de 279 °C, corroborando com dados apresentados

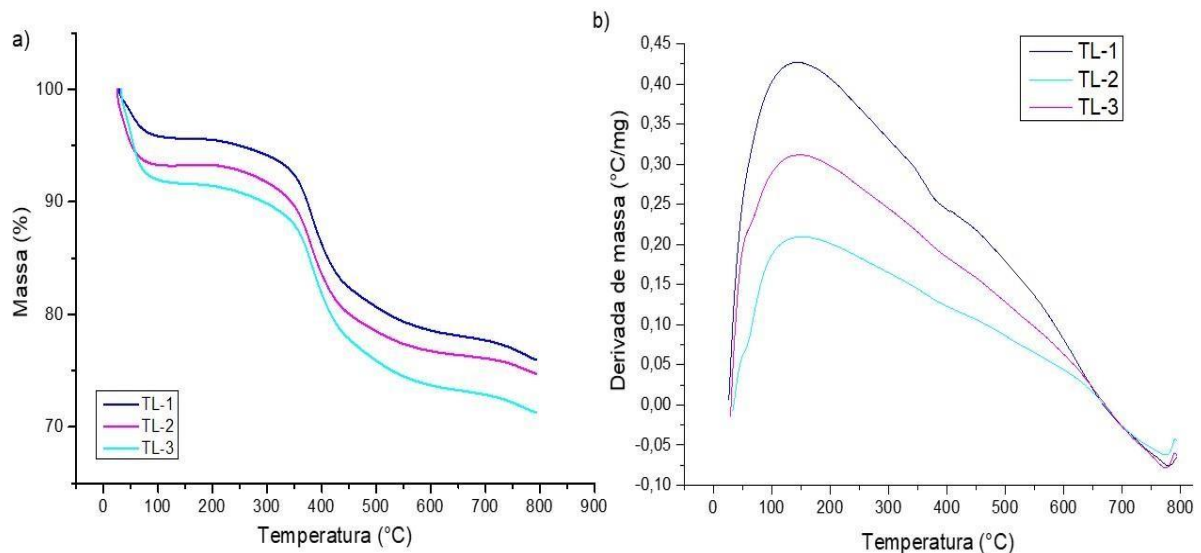
anteriormente na literatura (KOJIMA et al., 2008).

A LAP apresentou através do seu termograma de TG uma estabilidade térmica aparente, tendo seu primeiro processo de perda de massa próximo a 84 °C característico da saída de moléculas de H₂O da amostra, se mantendo estável por um longo período de aquecimento e tendo um pequeno evento de perda de massa próximo a 733 °C, decorrente da desidroxilação das camadas do argilomineral e ruptura da sua estrutura (HEGYESI et al., 2020; SELIM et al., 2019).

Analisando o termograma do perfil derivado DTA, pode-se observar dois picos endotérmicos, o primeiro em 64 °C e o segundo em 730 °C, que corroboram com os dados apresentados pelo termograma do TG e indicam a perda de água comum para esse tipo de argilomineral por volta de 100 °C e a degradação do grupamento silicato e ruptura da estrutura após os 700 °C (HEGYESI et al., 2020; KALKAN et al., 2022; PERARO et al., 2020).

Ainda em relação ao perfil térmico, a análise dos SHN (Figura 14) se faz necessária para entender o processo da estabilidade desses compostos e da interação do argilomineral com o TMX.

Figura 14. a) Perfil térmico de TG e b) DTA dos SHN TL-1, TL-2 e TL-3



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Todos os três SHN apresentaram o mesmo perfil de degradação térmico para o TG (Figura 16a), com dois eventos de perda de massa distintos, o primeiro por volta de 60 °C, associado a desidratação do SHN e coincidindo com o primeiro evento que ocorreu com a LAP e um segundo evento próximo a 345 °C, associado ao processo de degradação do CTMX, sendo possível observar o retardo desse processo ao utilizar a LAP, garantindo uma maior estabilidade

térmica para o SHN do que o CTMX isolado.

Um ponto associado a mudança no perfil térmico dos SHN é observado na quantidade de perda de massa observado na análise onde o SHN que mais adsorveu o CTMX está relacionado ao SHN nas condições de TL-1 com 4,3 % de perda de massa, o SHN nas condições de TL-2 teve perda de massa de 6,2 % e o SHN de TL-3 teve a maior perda de massa no primeiro evento, relacionada a 8,5 %. No segundo evento de massa, foi observado o mesmo perfil de perda de massa com 17 % para TL-1 e TL-2 e 19 % para o SHN de TL-3. Esses dados corroboram com todas as outras análises apresentadas anteriormente, elucidando a adsorção do CTMX numa região mais protegida da LAP, seu espaço interlamelar, garantindo assim uma maior estabilidade térmica do SHN, caracterizando-o como uma alternativa para a terapêutica do CTMX.

6 CONCLUSÃO

Foi possível formar os sistemas híbridos nanoestruturados a partir do fármaco citrato de tamoxifeno e da laponita. O valor máximo de adsorção é de $339,37 \text{ mg g}^{-1}$ e o ajuste matemático que mais se adequou foi ao modelo de Langmuir, formando uma monocamada do fármaco na superfície do argilomineral e transitando no espaço interlamelar do mesmo. A adsorção ocorre rapidamente nos primeiros 60 min de reação, e as interações são energeticamente heterogêneas, ocorrendo de forma mais forte ou mais fraca à medida em que a reação ocorre. Além disso o processo é espontâneo e com o aumento da adsorção proporcionalmente a energia livre de Gibbs diminui. Nesse quesito, a maior intercalação com aumento do espaço interlamelar ocorre quando há maior concentração de fármaco no SHN (TL-1), ou quando o fármaco é submetido ao tempo de reação de 60 minutos. A LAP demonstrou ser capaz de melhorar a estabilidade térmica do fármaco à medida que o tempo de reação aumenta e a concentração do CTMX se mantém constante.

Sendo assim, os SHN demonstraram ser promissores como carreadores do citrato de tamoxifeno, demonstrando possuir capacidade de dessorção do fármaco o que o torna promissor para liberação deste, porém há necessidade de novos estudos futuros para a elucidação desta hipótese.

REFERÊNCIAS

- ABU LILA, A. S. et al. Tamoxifen-loaded functionalized graphene nanoribbons for breast cancer therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102499, 1 jun. 2021.
- ALI, N. S. et al. Adsorption of methyl violet dye onto a prepared bio-adsorbent from date seeds: isotherm, kinetics, and thermodynamic studies. **Heliyon**, v. 8, n. 8, 1 ago. 2022.
- ALONZO, M. et al. Portable testing techniques for the analysis of drug materials. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science**, v. 4, n. 6, p. e1461, 1 nov. 2022.
- ALTMeyer, C. et al. Tamoxifen-loaded poly(L-lactide) nanoparticles: Development, characterization and in vitro evaluation of cytotoxicity. **Materials Science and Engineering C**, v. 60, p. 135–142, 2016.
- ALYAMI, M. H. et al. Tamoxifen Citrate Containing Topical Nanoemulgel Prepared by Ultrasonication Technique: Formulation Design and In Vitro Evaluation. **Gels**, v. 8, n. 7, 1 jul. 2022.
- AYALA, N. et al. Status of breast cancer in Latin American: Results of the breast cancer revealed initiative. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 181, p. 103890, 1 jan. 2023.
- AYAWEI, N.; EBELEGI, A. N.; WANKASI, D. Modelling and Interpretation of Adsorption Isotherms. **Journal of Chemistry**, v. 2017, 2017.
- AYEK, B. L.; UKHERJEE, B. M. Tamoxifen Citrate Encapsulated Sustained Release Liposomes : Preparation and Evaluation of Physicochemical Properties. 2010.
- AZIZIAN, S.; ERIS, Se.; WILSON, L. D. Re-evaluation of the century-old Langmuir isotherm for modeling adsorption phenomena in solution. **Chemical physics**, v. 513, p. 99-104, 2018.
- BARBIERI, S. et al. Lecithin/chitosan controlled release nanopreparations of tamoxifen citrate: Loading, enzyme-trigger release and cell uptake. **Journal of Controlled Release**, v. 167, n. 3, p. 276–283, 2013.
- BELBEKHOUCHE, S. et al. Cationic poly(cyclodextrin)/alginate nanocapsules: From design to application as efficient delivery vehicle of 4-hydroxy tamoxifen to podocyte in vitro. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 179, p. 128–135, 1 jul. 2019.
- BRASIL, M. DA S. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>>.
- BRITT, K. L.; CUZICK, J.; PHILLIPS, K. A. **Key steps for effective breast cancer prevention**. **Nature Reviews Cancer** Nature Research, , 1 ago. 2020.
- CAO, X. et al. Use of laponite as adsorbents for Ni(II) removal from aqueous solution. **Environmental Progress and Sustainable Energy**, v. 37, n. 3, p. 942–950, 1 maio 2018.
- CAVALCANTI, G. R. S. et al. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Thiabendazole / bentonites hybrids as controlled release systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 176, n. October 2018, p. 249–255, 2019.

- CHANDANOS, E. et al. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 7, p. 1007–1014, 2008.
- CHAO, X. et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for the improved sensitization of tamoxifen. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** Editions de Sante, 1 fev. 2021.
- CHAUDHARI, S. P.; DUGAR, R. P. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 2017.
- CHEIRSILP, B.; RAKMAI, J. Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications. v. 2, n. 1, p. 1–6, 2016.
- CHEVALIER, M. T. et al. Non-covalently coated biopolymeric nanoparticles for improved tamoxifen delivery. **European Polymer Journal**, v. 95, p. 348–357, 1 out. 2017.
- CINELLI, G. et al. Cooperativity between dimerization and binding equilibria in the ternary system laponite-indocyanine green-water. **ChemEngineering**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 1 mar. 2021.
- CRAWFORD, C. B.; QUINN, B. The interactions of microplastics and chemical pollutants. **Microplastic Pollutants**, p. 131–157, 1 jan. 2017.
- CRUZ, A. et al. Analysis of information received during treatment and adherence to tamoxifen in breast cancer patients. **Wspolczesna Onkologia**, v. 21, n. 4, p. 295–298, 2017.
- CRUZ, J. M. D. D. et al. Molecular Docking and in silico Pharmacological Screening of Oleosin from Cocos Nucifera Complexed with Tamoxifen in Developing Potential Breast Chemotherapeutic Leads. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 23, n. 7, p. 2421–2430, 2022.
- CUZICK, J. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 1, p. 67–75, 2015.
- DA SILVA, W. L. L.; DE SIMONI, A. J. Estudo termodinâmico da adsorção de cobre (II) em montmorilonita organicamente modificada. **Cerâmica**, v. 64, n. 371, p. 403–412, 1 jul. 2018.
- DANG, Y.; GUAN, J. Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. **Smart Materials in Medicine**, v. 1, p. 10–19, 1 jan. 2020.
- DAS, S. S. et al. Laponite-based Nanomaterials for Biomedical Applications: A Review. **Current pharmaceutical design**, v. 25, n. 4, p. 424–443, 9 abr. 2019.
- DEHGHANI, F. et al. Preparation, characterization and in-vivo evaluation of microemulsions containing tamoxifen citrate anti-cancer drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 479–489, 1 jan. 2017.
- DIAZ BESSONE, M. I. et al. IRGD-guided tamoxifen polymersomes inhibit estrogen receptor transcriptional activity and decrease the number of breast cancer cells with self-renewing capacity. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 17, n. 1, 7 dez. 2019.
- DOLAN, K. et al. Antifungal Activity of Tamoxifen: In Vitro and In Vivo Activities and Mechanistic Characterization. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 8, p. 3337, ago. 2009.

DOTTO, G. L.; MCKAY, G. Current scenario and challenges in adsorption for water treatment. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 8, n. 4, p. 103988, 1 ago. 2020.

EL-LEITHY, E. S.; ABDEL-RASHID, R. S. Lipid nanocarriers for tamoxifen citrate/coenzyme Q10 dual delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 239–250, 2017.

EL-LEITHY, E. S.; HASSAN, S. A.; ABDEL-RASHID, R. S. Tamoxifen citrate/Coenzyme Q10 as smart nanocarriers Bitherapy for Breast Cancer: Cytotoxicity, genotoxicity, and antioxidant activity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 51, p. 36–44, 1 jun. 2019.

ELOVICH, S. Y.; LARINOV, O. G. Theory of adsorption from solutions of non electrolytes on solid (I) Equation adsorption from solutions and the analysis of its simplest form, (II) Verification of the equation of adsorption isotherm from solutions, p.209–216, 1962.

FANG, X.; CAO, J.; SHEN, A. Advances in anti-breast cancer drugs and the application of nano-drug delivery systems in breast cancer therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, p. 101662, 2020.

FARAMARZI, N. et al. Synthesis and in vitro Evaluation of Tamoxifen-Loaded Gelatin as Effective Nanocomplex in Drug Delivery Systems. **International Journal of Nanoscience**, v. 19, n. 5, 1 out. 2020.

FIYADH, S. S. et al. Review on heavy metal adsorption processes by carbon nanotubes. **Journal of Cleaner Production**, v. 230, p. 783–793, 1 set. 2019.

FREUNDLICH, H. M. F. Uber die adsorption in losungen. **Journal of Physical Chemistry**. v.57, p.385–470, 1906.

GAJARDO, G. et al. Tamoxifen in horses: Pharmacokinetics and safety study. **Irish Veterinary Journal**, v. 72, n. 1, 20 jun. 2019.

GARCÍA-VILLÉN, F. et al. Clay minerals in drug delivery systems 6^o. Em: **Layered Clay Minerals**. [s.l: s.n.]. p. 38.

GHADIRI, M. et al. RSC Advances Laponite clay as a carrier for in situ delivery of tetracycline. p. 20193–20201, 2013.

GIAQUINTO, A. N. et al. Breast Cancer Statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 6, p. 524–541, nov. 2022.

GOZALI, D.; SOPYAN, I.; HAIRUNISA, H.; MARVITA, S. S. Solubility enhancement and characterization of tamoxifen citrate using co-crystallization. **Indonesian Journal of Chemistry**, v.22, n.2, p.478 – 490, 2022.

GUIMARÃES, D. et al. Protective Effect of Saccharides on Freeze-Dried Liposomes Encapsulating Drugs. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, 17 dez. 2019.

GUO, X.; WANG, J. A general kinetic model for adsorption: Theoretical analysis and modeling. **Journal of Molecular Liquids**, v. 288, p. 111100, 15 ago. 2019.

HALE, M. J. et al. Tamoxifen related side effects and their impact on breast cancer incidence: A retrospective analysis of the randomised IBIS-I trial. **Breast**, v. 54, p. 216–221, 1 dez. 2020.

- HEGYESI, N. et al. Coupling of PMMA to the surface of a layered silicate by intercalative polymerization: processes, structure and properties. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 601, p. 124979, 20 set. 2020.
- HERALDY, E. et al. The langmuir isotherm adsorption equation: the monolayer approach. In: **IOP Conference Series: Materials science and engineering**. IOP Publishing, 2016.
- HO, Y. S.; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Processed Biochemistry**, v.34, p.451–465, 1999.
- HOSSEN, S. et al. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. **Journal of advanced research**, v. 15, p. 1-18, 2019.
- HU, B. et al. Experimental study on influence of adsorption equilibrium time on methane adsorption isotherm and Langmuir parameter. **Advanced Powder Technology**, v. 32, n. 11, p. 4110–4119, 1 nov. 2021.
- HUGHEY, J. R.; HUANG, S.; WILLIAMS, R. **Solid-State Techniques for Improving Solubility Chapter 3 Solid-State Techniques for Improving Solubility**. [s.l: s.n.].
- HUH, W. J. et al. Tamoxifen induces rapid, reversible atrophy, and metaplasia in mouse stomach. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 21- 24.e7, 2012.
- IBRAHIM, O. M. et al. Alginate based tamoxifen/metal dual core-folate decorated shell: Nanocomposite targeted therapy for breast cancer via ROS-driven NF- κ B pathway modulation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 146, p. 119–131, 1 mar. 2020.
- INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil : A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas**. [s.l: s.n.].
- INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil**. [s.l: s.n.].
- JAYA, S.; RAO, P. R. Effect of Binders on the Dissolution Rate and Dissolution Efficiency of Ritonavir Tablets. v. 2, n. Iv, p. 109–113, 2012.
- JENA, S. K.; SANGAMWAR, A. T. Polymeric micelles of amphiphilic graft copolymer of ϵ -tocopherol succinate- g -carboxymethyl chitosan for tamoxifen delivery : Synthesis , characterization and in vivo pharmacokinetic study. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1162–1174, 2016.
- JIANG, M.-Q. et al. Removal of Pb(II) from aqueous solution using modified and unmodified kaolinite clay. **Journal of Hazardous Materials**, v. 170, p. 332–339, 2009.
- JOSE, A. et al. Temperature-sensitive liposomes for co-delivery of tamoxifen and imatinib for synergistic breast cancer treatment. **Journal of Liposome Research**, v. 29, n. 2, p. 153-162, 2019.
- KALKAN, B. et al. Mechanistic insight into impact of clay on compressive elasticity of poly(N-alkyl acrylamide)/Laponite-based nanocomposite cryo-beads. **Applied Clay Science**, v. 228, p. 106652, 1 out. 2022.
- KASHKOOLI, F. M.; SOLTANI, M.; SOURI, Mohammad. Controlled anti-cancer drug release through advanced nano-drug delivery systems: Static and dynamic targeting strategies. **Journal**

of controlled release, v. 327, p. 316-349, 2020.

KEVADIYA, B. D. et al. Montmorillonite/poly-(ϵ -caprolactone) composites as versatile layered material: Reservoirs for anticancer drug and controlled release property. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, p. 265-272, 2012.

KHATOON, N.; CHU, M. Q.; ZHOU, C. H. Nanoclay-based drug delivery systems and their therapeutic potentials. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 33, p. 7335–7351, 26 ago. 2020.

KIAEE, G. et al. Laponite-Based Nanomaterials for Drug Delivery. **Advanced Healthcare Materials**, v. 11, n. 7, p. 2102054, 1 abr. 2022.

KOJIMA, T. et al. Physicochemical properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 352, n. 1–2, p. 146–151, 20 mar. 2008.

LAGERGREN, S. Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster kungliga svenska vetenskapsakdemien. **Handlingar**, v.24, p.1–39, 1898.

LANGMUIR, I. The constitution and fundamental properties of solids and liquids. Part I. Solids. **Journal of American Chemistry Society**, v. 38, p.2221–2295, 1916.

LI, J. et al. Infiltration of laponite: An effective approach to improve the mechanical properties and thermostability of collagen hydrogel. **Journal of Applied Polymer Science**, 20 jan. 2022.

MATHEW, A.; DAVIDSON, N. E. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer. **Breast**, v. 24, p. S120–S125, 1 nov. 2015.

MAZUMDAR, S.; ITALIYA, K. S.; SHARMA, S.; CHITKARA, D.; MITTAL, A. Effective cellular internalization, cell cycle arrest and improved pharmacokinetics of Tamoxifen by cholesterol based lipopolymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.543, p. 96-106. 2018.

MITTAL, H.; AL ALILI, A.; ALHASSAN, S. M. Solid polymer desiccants based on poly(acrylic acid-co-acrylamide) and Laponite RD: Adsorption isotherm and kinetics studies. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 599, p. 124813, 20 ago. 2020.

MOHEBBI, S. et al. Encapsulation of tamoxifen citrate in functionalized mesoporous silica and investigation of its release. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 62, 1 abr. 2021.

MOMENIMOVAHED, Z.; SALEHINIYA, H. **Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer: Targets and Therapy** Dove Medical Press Ltd., 2019.

MOON, Z. et al. Factors related to the experience of menopausal symptoms in women prescribed tamoxifen. **Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology**, v. 38, n. 3, p. 226–235, 3 jul. 2017.

MURALI, K.; SAMBATH, K.; MOHAMMED HASHIR, S. A review on clay and its engineering significance. **International Journal of Scientific and Research Publications**, v. 8, n. 2, p. 8-11, 2018.

NANKALI, E.; SHAABANZADEH, M.; TORBATI, M. B. Fluorescent tamoxifen-encapsulated nanocapsules functionalized with folic acid for enhanced drug delivery toward breast cancer cell line MCF-7 and cancer cell imaging. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 7, p. 1211–1219, 1 jul. 2020.

NASCIMENTO, R. F. et al. Adsorção: Aspectos teóricos e aplicações ambientais (1 ed), v.1, p 1 -236, 2014.

NASCIMENTO, R. F. et al. Adsorção: Aspectos Teóricos e Aplicações Ambientais (2ed). v. 2, p. 1–310, 2020.

NIKFARJAM, M.; KOKABI, M. Chitosan/laponite nanocomposite nanogels as a potential drug delivery system. **Polymer Bulletin**, v. 78, n. 8, p. 4593–4607, 1 ago. 2021.

NINCIULEANU, C. M. et al. NANOCOMPOSITE HYDROGELS BASED ON POLY(METHACRYLIC ACID) AND LAPONITE XLG DoxSaClay View project Multifunctional and innovative products for safe and bioenhanced functional food from newly cultivated plants in Romania-MAIA View project NANOCOMPOSITE HYDROGELS

BASED ON POLY(METHACRYLIC ACID) AND LAPONITE XLG. **Bull., Series B**, v. 83, n. 1, p. 2021, [s.d.].

OLIVEIRA, S. S. M. DE. Nanopartículas de PLA e PLA-PEG contendo tamoxifeno: preparação, caracterização e avaliação in vitro e in vivo. p. 100, 2014.

PEIXOTO, D. et al. Emerging role of nanoclays in cancer research, diagnosis, and therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 440, p. 213956, 1 ago. 2021.

PERARO, G. R. et al. Aminofunctionalized LAPONITE® as a versatile hybrid material for chlorhexidine digluconate incorporation: Cytotoxicity and antimicrobial activities. **Applied Clay Science**, v. 195, p. 105733, 15 set. 2020.

PERVEEN, S. et al. Simulations of liquid chromatography using two-dimensional non-equilibrium lumped kinetic model with bi-Langmuir isotherm. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 181, p. 14–26, 1 maio 2022.

PISTILLI, B. et al. **Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk** *J Clin Oncol*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10.>>.

PODARU, I. A. et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)–Laponite XLG Nanocomposite Hydrogels: Characterization, Properties and Comparison with Divinyl Monomer–Crosslinked Hydrogels. **Polymers**, v. 14, n. 19, 1 out. 2022.

POOVI, G.; DAMODHARAN, N. Development of tamoxifen-loaded surfacemodified nanostructured lipid carrier using experimental design: In vitro and ex vivo characterisation. **IET Nanobiotechnology**, v. 14, n. 4, p. 261–274, 1 jun. 2020.

RAPACZ-KMITA, A. et al. **Instrumental characterization of the smectite clay-gentamicin hybrids** *Bull. Mater. Sci.* [s.l: s.n.].

REHNMARK, S. et al. Preliminary results using a kit to measure tamoxifen and metabolites concentrations in capillary blood samples from women with breast cancer. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

ROSTAMI, S.; TAFVIZI, F.; REZA KHEIRI MANJILI, H. High efficacy of tamoxifen-loaded L-lysine coated magnetic iron oxide nanoparticles in cell cycle arrest and anti-cancer activity for breast cancer therapy. **BioImpacts**, v. 2022, n. 4, p. 301–313, 2022.

ROUHIMOGHADAM, M. et al. Tamoxifen-induced apoptosis of MCF-7 Cells via GPR30/PI3K/MAPKs interactions: Verification by ODE modeling and RNA sequencing. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. JUL, 11 jul. 2018.

SAINZ-DIAZ, C. I. et al. Octahedral cation ordering of illite and smectite. Theoretical exchange potential determination and Monte Carlo simulations. **Physics and Chemistry of Minerals**, v. 30, n. 6, p. 382–392, 2003.

SCHUURMAN, T. N. et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 175, n. 1, p. 17–25, 15 maio 2019.

SELIM, A. et al. Preparation and characterization of PVA/GA/Laponite membranes to enhance pervaporation desalination performance. **Separation and Purification Technology**, v. 221, p. 201–210, 15 ago. 2019.

SHAGUFTA, A.; AHMAD, I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 515–531, 2018a.

SHAHBAZ K. Tamoxifen: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Open Access Journal of Pharmaceutical Research**, v. 1, n. 8, p. 1–8, 2017.

SHAKER, D. S. et al. In situ thermosensitive Tamoxifen citrate loaded hydrogels : An effective tool in breast cancer loco-regional therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 35, p. 155–164, 2016.

SHAKER, D. S.; SHAKER, M. A.; HANAFY, M. S. Cellular uptake, cytotoxicity and in-vivo evaluation of Tamoxifen citrate loaded niosomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 493, n. 1–2, p. 285–294, 2015.

SHI, H. et al. Influence of laponite on the drug loading and release performance of LbL polyurethane/poly(Acrylic acid) multilayers. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 136, n. 17, 5 maio 2019.

SIGFRIDSSON, K.; LUNDQVIST, A. J.; STRIMFORS, M. Particle size reduction for improvement of oral absorption of the poorly soluble drug UG558 in rats during early development. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 35, n. 12, p. 1479–1486, dez. 2009.

SILVA, D. et al. Estudo de Cinética e Equilíbrio de Adsorção Empregando a Casca do Coco Modificada Quimicamente para a Remoção de Pb(II) de Banho Sintético Study of Kinetics and Adsorption Equilibrium Employing Chemically Modified Coconut Shell for the Removal of Pb(II) from Synthetic Bath Rev. Virtual Quim. [s.l: s.n.]. **Disponível em:** <<http://rvq.s bq.org.br>>.

SILVA, D. T. C. et al. Tamoxifen/montmorillonite system – Effect of the experimental conditions. **Applied Clay Science**, v. 180, n. September 2018, p. 105142, 2019a.

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

- SLAIHIM, M. M. et al. Synthesis, characterisation of new derivatives with mono ring system of 1,2,4-triazole scaffold and their anticancer activities. **Journal of Molecular Structure**, v. 1196, p. 78–87, 15 nov. 2019.
- SOLANKI, R. et al. Recent advances in phytochemical based nano-drug delivery systems to combat breast cancer: A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 77, p. 103832, 2022.
- SREEKANTH, V. et al. Design, synthesis, and mechanistic investigations of bile acid-tamoxifen conjugates for breast cancer therapy. **Bioconjugate Chemistry**, v. 24, n. 9, p. 1468–1484, 18 set. 2013.
- STAHLSCHMIDT, R. et al. Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 10, p. 3799–3804, 1 out. 2019.
- SUÁREZ, D. F. et al. Uniaxial and Coaxial Nanofibers PCL/Alginate or PCL/Gelatine Transport and Release Tamoxifen and Curcumin Affecting the Viability of MCF7 Cell Line. **Nanomaterials**, v. 12, n. 19, 1 out. 2022.
- SUNDRALINGAM, U. et al. Efficacy of emu oil transfersomes for local transdermal delivery of 4-oh tamoxifen in the treatment of breast cancer. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 1–19, 1 set. 2020.
- TAMBOSI, G. et al. Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology. 2018.
- TEMKIN, M. I. The kinetics of some industrial heterogeneous catalytic reactions. **Advanced Catalogies**, v.28, p.173–291, 1979.
- TOMÁS, H.; ALVES, C. S.; RODRIGUES, J. Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications? **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, v. 14, n. 7, p. 2407–2420, 1 out. 2018.
- TRIVEDI, V. et al. Intercalated theophylline-smectite hybrid for pH-mediated delivery. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 6, p. 1781–1789, 2018.
- VITTHAL BABAR, A. et al. Amit Vitthal Babar et al. **International Journal of Pharmaceutical Sciences & Medicine (IJPSM)**, v. 7, p. 90–105, 2022.
- WAKS, A. G.; WINER, E. P. **Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association**American Medical Association, , 22 jan. 2019.
- WANG, J. et al. The long noncoding RNA H19 promotes tamoxifen resistance in breast cancer via autophagy. **Journal of hematology & oncology**, v. 12, n. 1, p. 81, 24 jul. 2019.
- WANG, J.; GUO, X. Adsorption kinetic models: Physical meanings, applications, and solving methods. 2020.
- WANG, S. et al. Laponite Nanodisks as an Efficient Platform for Doxorubicin Delivery to Cancer Cells. 2013.
- WATASHI, K. et al. Anti-hepatitis C Virus Activity of Tamoxifen Reveals the Functional Association of Estrogen Receptor with Viral RNA Polymerase NS5B. **Journal of Biological**

Chemistry, v. 282, n. 45, p. 32765–32772, 9 nov. 2007.

WISEMAN, H. et al. Enhancement by tamoxifen of the membrane antioxidant action of the yeast membrane sterol ergosterol: relevance to the antiyeast and anticancer action of tamoxifen. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1181, n. 3, p. 201–206, 19 jun. 1993.

WU, Y. et al. Folic acid-modified laponite nanodisks for targeted anticancer drug delivery. **Journal of Materials Chemistry**, n. 42, 2014.

XU, F. et al. Loading of indocyanine green within polydopamine-coated laponite nanodisks for targeted cancer photothermal and photodynamic therapy. **Nanomaterials**, v. 8, n. 5, 1 maio 2018.

YEDJOU, C. G. et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. Em: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [s.l.] Springer New York LLC, 2019. v. 1152p. 31–49.

YIN, J. et al. Effective removal of lead ions from aqueous solution using nano illite/smectite clay: Isotherm, kinetic, and thermodynamic modeling of adsorption. **Water (Switzerland)**, v. 10, n. 2, 16 fev. 2018.

ZAINAL-ABIDIN, M. H. et al. Potentiating the anti-cancer profile of tamoxifen-loaded graphene using deep eutectic solvents as functionalizing agents. **Applied Nanoscience (Switzerland)**, v. 10, n. 1, p. 293–304, 1 jan. 2020.

ZEYNABAD, F. B.; SALEHI, R.; MAHKAM, M. Design of pH-responsive antimicrobial nanocomposite as dual drug delivery system for tumor therapy. **Applied Clay Science**, v. 141, p. 23–35, 1 jun. 2017.

ZHENG, L. et al. Direct assembly of anticancer drugs to form Laponite-based nanocomplexes for therapeutic co-delivery. **Materials Science and Engineering C**, v. 99, p. 1407–1414, 1 jun. 2019.

ZHOU, W. et al. Chip-Based MEMS Platform for Thermogravimetric/Differential Thermal Analysis (TG/DTA) Joint Characterization of Materials. **Micromachines**, v. 13, n. 3, 1 mar. 2022.

