



**REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS À BASE DE  
ARGILA E GOMA DO CAJUEIRO PARA APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE  
LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**

MAURA CELIA CUNHA E SILVA

TERESINA-PI

2017

**MAURA CELIA CUNHA E SILVA**

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS À BASE DE  
ARGILA E GOMA DO CAJUEIRO PARA APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE  
LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**

Tese de doutorado apresentada a Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia.

Área de Concentração: Biotecnologia em Recursos Naturais.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Rita de Moraes Chaves Santos.

Coorientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho

**TERESINA  
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco  
Serviço de Processamento Técnico

S586p Silva, Maura Celia Cunha e.  
Preparação e caracterização de nanocompósitos à base de argila e goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos / Maura Celia Cunha e Silva, 2017.  
140 f.

Tese (Doutorado em Biotecnologia - RENORBIO) –  
Universidade Federal do Piauí, 2017.  
“Orientação: Profª Drª Maria Rita de Moraes Chaves Santos.”

1. Doxazosina. 2. Adsorção. 3. Exsudato do Cajueiro. 4. Argilominerais. I. Silva Filho, Edson Cavalcanti da. II. Título.

CDD 615.1

*“É melhor tentar e falhar, que se preocupar e ver a vida passar.  
É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.  
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder.  
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver.”*

***Martin Luther King***

## FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

ALUNO: MAURA CÉLIA CUNHA E SILVA

TÍTULO DO PROJETO: "Preparação e caracterização de nanocompósitos a base de argila e goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos".

PROFESSORA ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria Rita de Moraes Chaves Santos

**BANCA EXAMINADORA:**

	CONCEITO	ASSINATURA
Profa. Dra. Maria Rita de Moraes Chaves Santos, UFPI (Presidente)	<u>satisfatório</u>	<u>Maria Rita de Moraes Chaves Santos</u>
Profa. Dra. Cleide Maria da Silva Leite, UNILAB (Examinadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Cleide Maria da Silva Leite</u>
Prof. Dr. José Ribeiro dos Santos Júnior - UFPI (Examinador)	<u>Satisfatório</u>	<u>José Ribeiro dos Santos Júnior</u>
Prof. Dr. Livio César Cunha Nunes – UFPI (Examinador)	<u>satisfatório</u>	<u>Livio César Cunha Nunes</u>
Prof. Dr. José Milton Elias de Matos - UFPI (Examinador)	<u>Satisfatório</u>	<u>José Milton Elias de Matos</u>

DATA DA AVALIAÇÃO: 10 de janeiro de 2017.

HORÁRIO: 15h

LOCAL: Auditório do Curso de Engenharia de Materiais/CT/UFPI.

## **DEDICATÓRIA**

*Aos Meus Filhos **Rafael e Davi** por encher minha vida de amor e felicidade.*

## **OFEREÇO**

*A Donival da Silva Nascimento, pelo apoio constante e carinho.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me concedido à vida, por ser luz constante em meu caminho, pelas oportunidades surgidas e efetivadas com sucesso e pelas as conquistas alcançadas ao longo dessa caminhada.

A toda minha família.

À Professora Maria Rita de Moraes Chaves Santos e ao Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho pela orientação, confiança, paciência e por todos os ensinamentos científicos, profissionais e pessoais passados a mim durante o doutorado. Meus sinceros agradecimentos, admiração e respeito.

À Universidade Estadual do Maranhão pelo afastamento concedido para a conclusão deste doutorado, em especial aos professores Raimundo Luís e Deusiano.

À Secretaria Estadual de Educação do Piauí.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do RENORBIO, ponto focal UFPI, pelo aprendizado e ensinamentos passados durante o curso.

Aos colegas de doutorado da turma 2013.1 pela amizade e companheirismo durante o desenvolvimento desta tese, em especial: Maria de Fátima, Inês Maria, Antônia, Luizângela, Keila, Ana Karina, Mayara, Sulimary, Paulo Ronaldo, Haroldo, Bernardo, Giancarlo e Roosevelt.

Aos colegas de laboratório do LIMAV, pelo suporte e apoio durante o desenvolvimento desta tese, em especial: Patrícia, Heldeney, Priscila, Rejane, Rogério, Alessandra, Lucinaldo, Fernando Borges, Joelma, Xavier, Marcos Pereira, Francisca, Janete, Sol e Fabrícia.

Aos funcionários do LIMAV por toda ajuda, nos mais diversos momentos, em especial: Kelson, Kilson, Luciano, Edgar, Heldeney, Fabrícia, Elton, Sr. João, Gisele e Raimundo.

À amiga Girlene, por todo o apoio, incentivo e por todos os momentos de descontração e amizade.

À minha grande amiga Salânia, pelos incentivos e conselhos científicos, profissionais, espirituais e as mais diversas ajudas em muitos momentos. Aqui deixo meu muito obrigado e meu sincero respeito e admiração por você.

À amiga Socorro, por todo o apoio, incentivo, conselhos, por todos os ensinamentos científicos, profissionais, pessoais e todos os momentos de acolhimento e amizade.

A todos que de alguma forma contribuíram direta e indiretamente para efetivação dessa pesquisa. Meu muito obrigado!



## INTRODUÇÃO

<b>Figura 1</b> - Representação esquemática da estrutura da goma do cajueiro.....	25
<b>Figura 2</b> - Unidades monossacarídicas da composição da goma do cajueiro.....	26
<b>Figura 3</b> - Estrutura da caulinita.....	27
<b>Figura 4</b> - Estrutura molecular da doxazosina.....	28

## CAPÍTULO 1

<b>Figura 1.1</b> - Representação esquemática dos três casos típicos de compósitos e nanocompósitos a base de polímero/argila(COELHO et al., 2007).....	37
<b>Figura 1.2</b> - DRX de um nanocompósito esfoliado obtido por Wang et al., (2013)....	40
<b>Figura 1.3</b> - DRX de um nanocompósito esfoliado (WANG et al., 2013).....	41
<b>Figura 1.4</b> - MEV de nanocompósito motimorilonita organicamente modificada com poli (Ácido Lático-co-ácido Glicólico) e (b) motimorilonita (KUAR et al., 2016).....	42

## CAPÍTULO 2

<b>Figura 2.1</b> - Evolução anual dos artigos publicados relacionados a nanocompósitos argila/goma.....	52
<b>Figura 2.2</b> - Gomas utilizadas na obtenção de nanocompósitos com argilas.....	56
<b>Figura 2.3</b> - Argilas utilizadas na obtenção de nanocompósitos argila/gomas.....	58
<b>Figura 2.4</b> - Aplicação dos nanocompósitos argila/goma.....	59
<b>Figura 2.5</b> - Patentes depositadas por Países.....	63
<b>Figura 2.6</b> - Patentes depositadas por Ano.....	64
<b>Figura 2.7</b> - Patentes depositadas por Classificação Internacional.....	64

## CAPÍTULO 3

<b>Figura 3.1</b> - Estrutura da caulinita.....	77
<b>Figura 3.2</b> - Difratoograma da caulinita natural (AMO) e após remoção da matéria	

orgânica (ASMO).....	84
<b>Figura 3.3</b> - Espectros de infravermelho da caulinita natural (AMO) e após remoção da matéria orgânica (ASMO).....	85
<b>Figura 3.4</b> - Curva de TG da argila maranhense natural (AMO) e após remoção da matéria orgânica (ASMO).....	87
<b>Figura 3.5</b> - Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura das amostras da argila natural (AMO) e da argila após remoção da matéria orgânica.....	88
<b>Figura 3.6</b> - Efeito da massa da caulinita na adsorção de doxazosina.....	89
<b>Figura 3.6</b> - Efeito do tempo de contato na adsorção de doxazosina.....	90
<b>Figura 3.7</b> - Ajuste dos dados de adsorção da DOXA em caulinita ao modelo de pseudo primeira ordem.....	92
<b>Figura 3.8</b> - Ajuste dos dados de adsorção da DOXA em caulinita ao modelo de pseudo segunda ordem.....	92
<b>Figura 3.9</b> - Ajuste dos dados de adsorção da DOXA em caulinita ao modelo de difusão intrapartícula.....	93
<b>Figura 3.10</b> - Isotermas de adsorção da doxazosina em solução aquosa para a caulinita.....	94
<b>Figura 3.11</b> - Linearização dos dados de adsorção da caulinita para a adsorção da doxazosina nas temperaturas de 298, 308 e 318 K segundo o modelo de Freundlich.....	95
<b>Figura 3.12</b> - Linearização dos dados de adsorção da caulinita para a adsorção da doxazosina nas temperaturas de 298, 308 e 318K segundo o modelo de Langmuir.....	95

## CAPÍTULO 4

<b>Figura 4.1</b> - Difractogramas da argila natural, argila modificada com DMSO (AM) e do nanocompósito (NCG).....	112
<b>Figura 4.2</b> - Difractogramas da goma do cajueiro.....	112
<b>Figura 4.3</b> - Curvas de TG da argila natural, da goma do cajueiro, do nanocompósito (NCG) e da argila tratada com solução de DMSO 2,0 mol L <sup>-1</sup> .....	114
<b>Figura 4.4</b> - DTA da argila natural, da goma do cajueiro, do nanocompósito (NCG) e da argila tratada com solução de DMSO 2,0 mol L <sup>-1</sup> .....	114
<b>Figura 4.5</b> - FTIR da argila natural, da goma do cajueiro, do nanocompósito (NCG) e	

da argila tratada com solução de DMSO 2,0 mol L <sup>-1</sup> .....	116
<b>Figura 4.6</b> -Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura das amostras da argila (AN), goma do caju (CG), argila modificada (AM), nanocompósito (NCG).....	119
<b>Figura 4.7</b> - Efeito da massa do adsorvente (NCG) na adsorção de doxazosina.....	120
<b>Figura 4.8</b> - Efeito do pH na adsorção da DOXA.....	122
<b>Figura 4.9</b> - Ponto de carga zero do NCG.....	122
<b>Figura 4.10</b> - Efeito do tempo de contato na adsorção de doxazosina.....	123
<b>Figura 4.11</b> - Ajuste dos dados de adsorção da DOXA em NCG para o modelo de pseudo primeira ordem.....	125
<b>Figura 4.12</b> - Ajuste dos dados de adsorção da DOXA em NCG para o modelo de pseudo segunda ordem.....	126
<b>Figura 4.13</b> - Ajuste dos dados de adsorção da DOXA em NCG para o modelo difusão intrapartícula.....	128
<b>Figura 4.14</b> - Isotermas de adsorção da doxazosina em solução aquosa para o NCG..	128
<b>Figura 4.15</b> - Linearização dos dados de adsorção do NCG para a adsorção da doxazosina nas temperaturas de 298, 308 e 318K segundo o modelo de Langmuir....	129
<b>Figura 4.16</b> - Linearização dos dados de adsorção do NCG para a adsorção da doxazosina nas temperaturas de 298, 308 e 318K segundo o modelo de Freundlich...	129
<b>Figura 4.17</b> - Perfil de liberação da doxazosina incorporada no nanocompósito NCG em pH1,2.....	132
<b>Figura 4.18</b> - Perfil de liberação da doxazosina incorporada no nanocompósito NCG em pH 7,4.....	133

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 2

<b>Tabela 2.1</b> - Número de artigos publicados na <i>Sciencedirect</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i> .....	51
<b>Tabela 2.2</b> - Patentes localizadas na base EPO com o descritor “ <i>clay mineral and nanocomposite</i> ” .....	62

### CAPÍTULO 3

<b>Tabela 3.1</b> - Composição química da caulinita.....	82
<b>Tabela 3.2</b> - Área superficial da caulinita natural e após remoção da matéria orgânica com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	83
<b>Tabela 3.3</b> - Valores de espaçamentos basais.....	84
<b>Tabela 3.4</b> - Parâmetros cinéticos de pseudo primeira ordem, pseudo segunda ordem e difusão intrapartícula para a adsorção da DOXA em caulinita à 298K.....	93
<b>Tabela 3.5</b> - Parâmetros das equações de Langmuir e Freundlich dos resultados da adsorção do doxazosina no nanocompósito NCG nas temperaturas de 298, 308 e 318 K.....	97

### CAPÍTULO 4

<b>Tabela 4.1</b> - Parâmetros cinéticos de pseudo primeira ordem, pseudo segunda ordem e difusão intrapartícula para a adsorção da DOXA em NCG à 298K.....	127
<b>Tabela 4.2</b> - Parâmetros das equações de Langmuir e Freundlich dos resultados da adsorção da doxazosina no nanocompósito NCG nas temperaturas de 298, 308 e 318 K.....	131

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM - Caulinita tratada com DMSO

AMO - Caulinita natural

ASMO - Caulinita após remoção da matéria orgânica

NCG - Nanocompósito argila/goma

INPI- Instituto Nacional de Propriedade Industrial

GC - Goma do cajueiro

DMSO - Dimetilsulfóxido

DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial

DRX - Difração de Raios-X

DOXA - Doxazosina

C - Constante relacionada com a resistência a difusão

C<sub>0</sub> - Concentração Inicial do fármaco

C<sub>e</sub> - Concentração do fármaco no equilíbrio

pH<sub>i</sub> - pH inicial

pH<sub>f</sub> - pH final

K<sub>1</sub> - Constante de velocidade de pseudo primeira ordem

K<sub>2</sub> - Constante de velocidade de pseudo segunda ordem

K<sub>id</sub> - Constante de velocidade de difusão intrapartícula

K<sub>1</sub> - Constante de Langmuir

K<sub>f</sub> - Constante relacionada com a capacidade de adsorção

q<sub>t</sub> - quantidade de DOXA adsorvida em um tempo t em mg.g<sup>-1</sup>

q<sub>e</sub> - capacidade de adsorção no equilíbrio

q<sub>max</sub> - capacidade máxima de adsorção

n - Constante relacionada com a intensidade de adsorção e a espontaneidade da adsorção

TG - Análise termogravimétrica

DTA - Análise Térmica Diferencial

FTIR - Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

UV/Vis - Espectrofotometria da absorção na região do ultravioleta/visível

$\lambda$  - Comprimento de onda em nm

MEV - Microscopia eletrônica de varredura

q - Capacidade de adsorção em  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$

V - Volume da solução do fármaco em L

$R^2$  - Coeficiente de correlação

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	24
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	30
<b>CAPÍTULO 01 - REVISÃO DA LITERATURA: MÉTODOS DE SÍNTESE E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO</b> .....	33
1. Introdução .....	36
2. Processos de obtenção de nanocompósitos.....	38
2.1. Intercalação no estado fundido .....	38
2.2. Intercalação <i>in situ</i> .....	39
2.3. Intercalação e m solução.....	39
3. Caracterização .....	39
Referências .....	43
<b>CAPÍTULO 02 - NANOCOMPÓSITOS A BASE DE ARGILAS E GOMAS: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA</b> .....	46
1. Introdução .....	49
2. Metodologia.....	50
3. Resultados e discussão .....	50
3.1 Análise dos artigos publicados .....	50
3.1.1. Gomas aplicadas na síntese de nanocompósitos.....	52
3.1.2 Argilas aplicadas na síntese de nanocompósitos .....	58
3.1.3 Aplicação de nanocompósitos argila goma .....	60
3.2 Análises das patentes .....	61
4. Conclusão .....	65
Referências .....	67
<b>CAPÍTULO 03 - APLICAÇÃO DE UMA ARGILA CAULINITA NA INCORPORAÇÃO DA DOXAZOSINA</b> .....	74
1. Introdução.....	77
2. Materiais e métodos.....	78

2.1 Materiais .....	78
2.2 Remoção da matéria orgânica da argila.....	78
2.3 Caracterizações .....	79
2.3.1 Fluorescência de Raio X.....	79
2.3.2 Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) .....	79
2.3.3 Difração de Raio X (DRX).....	79
2.3.4 Análise Térmica Diferencial (DTA) e Análise Termogravimétrica (TG).....	79
2.3.5 Análise por Área Superficial específica (BET) .....	80
2.3.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....	80
2.3.7 Espectrometria na região do ultravioleta-visível .....	80
2.4 Adsorção da doxazosina .....	80
2.4.1 Preparação da doxazosina base.....	80
2.4.2 Dose do adsorvente.....	80
2.4.3 Estudo Cinético .....	80
2.4.4 Isotermas de Adsorção.....	81
3. Resultados e discussão .....	81
3.1 Caracterização da caulinita.....	81
3.1.1 Fluorescência de Raio X (FRX) .....	82
3.1.2 Análise Superficial por Adsorção e Dessorção de Nitrogênio .....	83
3.1.3 Difração de Raios X (DRX) .....	83
3.1.4 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) .....	85
3.1.5 Análise Termogravimétrica (TG) .....	87
3.1.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	87
3.2 Adsorção da doxazosina .....	88
3.2.1 Influência da dose do adsorvente.....	89
3.2.2 Influência do tempo .....	90
3.2.3 Influência da concentração inicial da DOXA e da temperatura .....	94
4. Conclusão .....	97
Referências .....	98

<b>CAPÍTULO 04 - NANOCOMPÓSITO DE CAULINITA E GOMA DO CAJUEIRO PARA INCORPORAÇÃO DE DOXAZOSINA .....</b>	<b>104</b>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------



1. Introdução .....	105
2. Materiais e métodos.....	107
2.1. Materiais .....	107
2.2. Remoção da matéria orgânica da argila.....	107
2.3. Preparação da doxazosina base.....	107
2.4. Processamento do nanocompósito – NCG .....	107
2.5 Caracterização .....	108
2.6 Adsorção doxazosina.....	109
2.6.1 Ponto de carga zero.....	109
2.6.2 Dose do adsorvente.....	109
2.6.3 Influência do pH .....	109
2.6.4 Estudo Cinético .....	110
2.6.5 Isotermas de Adsorção.....	110
2.7. Estudo da liberação <i>in vitro</i> .....	110
2.7.1. Estudo da liberação <i>in vitro</i> em pH 1,2 .....	111
2.7.2. Estudo da liberação <i>in vitro</i> em pH 7,4 .....	111
3. Resultados e discussão .....	111
3.1 Caracterização .....	111
3.1.1 Difração de Raios X .....	111
3.1.2 Análise Termogravimétrica e Calorimetria Exploratória Diferencial .....	113
3.1.3 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier .....	116
3.1.4 Microscopia Eletônica de Varredura .....	118
3.2 Adsorção da doxazosina .....	120
3.2.1 Influência da dose do adsorvente.....	120
3.2.2 Influência do pH .....	120
3.2.3 Cinética de adsorção.....	123
3.2.4 Influência da concentração inicial da DOXA e da temperatura .....	127
3.3 Estudo da liberação <i>in vitro</i> .....	132
3.3.1 Estudo da liberação <i>in vitro</i> em pH 1,2 (suco gástrico simulado).....	132
3.3.2 Estudo da liberação <i>in vitro</i> em pH 7,4 .....	133
4. Conclusão .....	133
Referências .....	135

ANEXOS .....	141
--------------	-----

SILVA, Maura Celia Cunha. **Preparation and characterization of nanocomposites based on clay and cashew gum for use in drug delivery systems.** 2016. 140f. Tese. (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de pós-graduação em Biotecnologia, Teresina, 2016.

### ABSTRACT

Nanotechnology is related to the development of materials of nanometric dimensions and currently its concept is applied in several areas of research. The development of nanomaterials has driven research, mainly with the aim of obtaining nanocomposites, due to the possibility of expanding the applications of some materials. Nanocomposites of organic and inorganic nature have been gaining prominence in applications ranging from the automotive industry to the pharmaceutical industry. This work began with a review, with the objective of obtaining bibliographic (articles) and technological (patents) information regarding nanocomposites of clays and gums. To do this, we searched the Web of Science, Scopus and Sciencedirect databases and patents in the European Patent office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) and Of the National Institute of Industrial Property (INPI) using descriptors related to the theme. With the results of this study it was possible to observe that guar, gellan, brea, sodium alginate, xanthan and cashew gum were already applied in the synthesis of nanocomposites with clays, and the largest number of articles published in relation to this application is With alginate. It was possible to verify that the manipulation of cashew gum and kaolinite to obtain nanocomposites is innovative until the present moment, since no patents or scientific articles were found in the databases. In this context, nanocomposite based on clay and cashew gum was synthesized and characterized by X-ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM), Differential Thermal Analysis (DTA) And Thermogravimetric Analysis (TGA). The material was applied in the incorporation and release of doxazosin. The influence of solution pH, adsorbent dose, initial drug concentration, contact time and temperature were evaluated. The equilibrium was reached in a relatively short time of 60 minutes, where a maximum adsorption capacity of  $30.4 \pm 1.63 \text{ mg g}^{-1}$  was observed. To describe the mechanism controlling the adsorption process, adsorption kinetics were studied by adjusting the experimental data to kinetic models of pseudo-first-order, pseudo-second-order and intra-particle diffusion. The pseudo-second-order model presented a better description of the adsorption of doxazosin in the nanocomposite. The experimental data were also fitted to the Freundlich and Langmuir isotherms models and a good adjustment of the data was observed to the Freundlich model. The nanocomposite obtained proved to be efficient in the incorporation of doxazosin with the advantage of being synthesized from abundant raw material and relatively low cost. Preliminary results of the in vitro release indicate that the NCG nanocomposite is very promising to be used in the release of doxazosin and other similar drugs because it has a good interaction between drug and nanocomposite and a low release for pH 1.2 and high percent release to pH 7.4.

**Keywords:** Doxazosin. Adsorption. Cashew exudate. Clay minerals.