



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI
CENTRO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DOS MATERIAIS

INCORPORAÇÃO DE TETRACICLINA EM ARGILAS FIBROSAS E LAMELARES
PARA O ESTUDO DA FOTOESTABILIDADE

Discente: Monsuêto Cardoso da Rocha
Orientadora: Profa. Dra. Josy Anteveli Osajima
Coorientador: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho

Teresina - Piauí

2018

MONSUÊTO CARDOSO DA ROCHA

**INCORPORAÇÃO DE TETRACICLINA EM ARGILAS FIBROSAS E LAMELARES
PARA O ESTUDO DA FOTOESTABILIDADE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Piauí – UFPI, como requisito complementar à obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. Josy Anteveli Osajima

COORIENTADOR: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho

Teresina-Piauí

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Serviço de Processamento Técnico

R672i Rocha, Monsuêto Cardoso da.
Incorporação de Tetraciclina em argilas fibrosas e lamelares para estudo da Fotoestabilidade. / Monsuêto Cardoso da Rocha. – 2018.
57 p.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Centro de Tecnologia, Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Teresina-PI, 2018.
Orientação: Prof.^a Dra. Josy Antevéli Osajima.

1. Fotoestabilidade. 2. Drogas. 3. Híbridos. I. Título.

CDD 620.11

MONSUETO CARDOSO DA ROCHA

**"INCORPORAÇÃO DE TETRACICLINA EM ARGILAS FIBROSAS E
LAMELARES PARA ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE"**

Dissertação submetida à coordenação do curso de Pós-graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciência dos Materiais.

Aprovada em: 31/07/2018

Banca Examinadora:



Profa. Dra. Josy Antevelli Osajima Furtini
Universidade Federal do Piauí
Orientadora



Profa. Dra. Aluska do Nascimento Simões Braga
Universidade Federal do Piauí
Examinadora Interna



Prof. Dr. Roosevelt Delano de Sousa Bezerra
Instituto Federal do Piauí
Examinador Externo

DEDICATÓRIA

A minha esposa Wiliana, pelo amor e compreensão em todos os momentos!

Aos meus pais (Joaquim Dedé e Maria Rocha) pelo amor e dedicação,
sempre!

Aos meus irmãos (Mário, Zezé e Márcia) pelo apoio.

AGRADECIMENTOS

- ✓ Agradeço primeiramente ao meu amado Deus, autor e consumidor da minha fé e inspiração da minha vida, pela graça, sabedoria e força concedidos para a realização e conclusão de mais esta etapa;
- ✓ À minha amada esposa Wiliana da Silva Rocha Cardoso, cuja paciência, amor, cuidado e incentivo foram essenciais para a realização deste trabalho:
- ✓ Aos meus familiares, especialmente à minha mãe Maria Rocha de Oliveira, meu pai Joaquim Cardoso de Lavor, ao meu irmão Mário Cardoso e minhas irmãs Maria José e Marcia;
- ✓ À minha orientadora, Profa. Dra. Josy Antevéli Osajima, exemplo de profissionalismo e competência, pela confiança, paciência, compreensão, amizade e orientação no decorrer deste trabalho;
- ✓ Ao meu coorientador, Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho, pela amizade e sugestões para o aprimoramento deste trabalho;
- ✓ Aos amigos mais chegados que irmãos: Francisca Araujo (Fran), Frederico, Thais, Luzia Layane Almeida, Alan Ícaro e Onias, pela amizade, companheirismo e ajuda direta em toda realização deste trabalho;
- ✓ Aos técnicos do LIMAV: Edgar, Elton Marks, e Luciano pela amizade e colaboração;
- ✓ Aos funcionários do LIMAV: Kelson, Kilson e Raimundo pelo cuidado, amizade e prontidão;
- ✓ Aos membros do Laboratório de Ecomateriais e Biomateriais, especialmente os alunos: Alexsandro, Lucas Ítalo, Mateus, Thalena, Glenda Francisco, Onaira, Maxx, Marcus Vinicius, Lucinaldo e Alencar por tornarem o ambiente laboratorial agradável para se trabalhar;

- ✓ Aos meus líderes espirituais: Pr. Deusimar Fernandes, irmã Ana Lucia e Pr. Thiago Fernandes pela cobertura espiritual e valiosos conselhos;
- ✓ A todos que direta ou indiretamente participaram da realização deste trabalho. Obrigado!

Porque dele e por ele, e para ele, são todas as coisas;

Glória, pois, a ele eternamente. Amém.

Romanos 11:36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERÊNCIAS	3
2.1	CAPÍTULO 1: ARGILAS NA FOTODEGRADAÇÃO E FOTOESTABILIDADE DE FÁRMACOS	5
	RESUMO	7
	ABSTRACT	8
1	INTRODUÇÃO	9
2	ARGILA E FOTOESTABILIDADE DE FÁRMACOS	10
3	ARGILAS E FOTODEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS	11
4.	CONCLUSÃO	15
5	REFERÊNCIAS	16
	CAPÍTULO 2: FOTOESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE TETRACICLINA INCORPORADA EM ARGILAS FIBROSAS E LAMELARES SOB LUZ UV	22
	RESUMO	24
	ABSTRACT	26
1.	INTRODUÇÃO	27
2.	MATERIAIS E MÉTODOS	30
2.1.	Materiais	30
2.2	Procedimento Experimental	30
2.2.1	Testes de adsorção	30
2.2.2	Ensaio de fotoestabilidade	32
2.2.3.	Caracterização	32
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
3.1	TESTES DE ADSORÇÃO	33
3.2	ANÁLISE ELEMENTAR	34
3.3	ANÁLISE TÉRMICA	36
3.4	DRX	43

4	CONCLUSÃO.....	51
5	REFERÊNCIAS	51

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

Figura 1 – Representação esquemática da possível disposição da nifedipina na estrutura da montmorilonita.....11

Figura 2 – Mecanismo de degradação por luz de Fluoroquinolonas suportadas em argila.....14

Capítulo 2

Figura 3 – Curvas de TG /DTG da amostra de TC.....36

Figura 4 – Curvas TG / DTG das amostras de VHS e TC/VHS irradiadas e não irradiadas....38

Figura 5 – Curvas TG / DTG das amostras de Sap e TC/Sap irradiadas e não irradiadas.....39

Figura 6 – Curvas de TG /DTG das amostras de Pal e TC/Pal irradiadas e não irradiadas.....40

Figura 7 – Curvas TG / DTG das amostras de Sep e TC/Sep irradiadas e não irradiadas.....41

Figura 8 – Padrão de DRX da argila VHS: (A) refere-se a VHS e os demais são referentes aos sistemas TC/VHS, em função do tempo de exposição à radiação UV 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.....43

Figura 9 – Padrão de DRX da argila Saponita: (A) refere-se a Sap e as demais são referentes aos sistemas TC/Sap, em função do tempo de exposição à radiação UV 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.....47

Figura 10 – Padrão de DRX da argila Palygorskita: (A) refere-se a Pal e as demais são referentes aos sistemas TC/Pal, em função do tempo de exposição à radiação UV, 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.....48

Figura 11 –Padrão de DRX da argila Sepiolita: (A) refere-se a Sep e as demais são referentes aos sistemas TC/Sep, em função do tempos de exposição à radiação UV: 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.....**50**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de fármaco adsorvido (q_e) para cada argila.....	33
Tabela 2 – Percentuais de carbono (C), da tetraciclina (TC) das argilas VHS, Saponita (Sap), palygorskita (Pal) e Sepiolita (Sep), e para todos os sistemas tetraciclina incorporadas em argilas irradiadas por e não irradiadas.....	34
Tabela 3 – Temperaturas Máximas de decomposição e variação da massa em porcentagem nos estágios 1º, 2º, 3º e 4º para TC, VHS, Saponita, Palygorskita e Sepiolita, e para todos os sistemas TC/argila irradiados e não irradiados.....	41
Tabela 4 – Valores dos espaçamentos interplanares para amostras de VHS sem o fármaco e amostras de TC/VHS em diferentes tempos de irradiação.....	44
Tabela 5 – Dados das estruturas das argilas puras e dos sistemas TC/argila em diferentes tempos de irradiação.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TC = cloridrato de tetraciclina

VHS = Montmorillonita Veegum® HS

Sap = Saponita

Pal = Palygorskita

Sep = Sepiolita

UV = ultravioleta

q_e = quantidade adsorvida do fármaco pelo adsorvente

C_0 = concentração inicial

C_f = concentração final

TC/VHS = TC incorporada em VHS

TC/Sap = TC incorporada em Saponita

TC/Pal = TC incorporada em Palygorskita

TC/Sep = TC incorporada em Sepiolita

TG = análise termogravimétrica

DTG = termogravimetria derivada

RESUMO

Antibióticos são drogas utilizadas no mundo todo para diversos fins, como tratamento de animais e humanos, complemento na alimentação animal e usos diversos na aquicultura. O problema é que a maioria dessas drogas se torna instável quando exposta a radiação o que pode levar ao surgimento de produtos nocivos, que podem resultar em sérios transtornos, dessa forma faz se necessário a busca por formas de contornar estes problemas. Uma possibilidade seria analisar a formação de produtos híbridos formados pelo antibiótico incorporado em argilas, argilas são materiais naturais com propriedades físico-químicas favoráveis para diversas aplicações, a capacidade de reflexão da radiação solar bem como a presença de canais ou lamelas pode ser responsável pela fotoproteção do fármaco quando incorporados em sua estrutura, porém sua estabilidade por luz ainda é pouco estudada. O objetivo deste trabalho foi investigar a fotoestabilidade do antibiótico cloridrato de tetraciclina (TC) incorporado nas argilas fibrosas e lamelares. No capítulo 1 apresentou-se uma revisão sobre a utilização das argilas na fotodegradação e fotoestabilidade de fármacos. O Capítulos 2, por sua vez, apresenta os resultados e discussões da pesquisa realizada sobre a utilização de argilas fibrosas e lamelares na foto estabilidade do cloridrato de tetraciclina analisando como as estruturas dessas argilas podem influenciar na estabilidade do fármaco. Conclui-se que em todos os sistemas avaliados, a tetraciclina incorporada nas argilas lamelares foram mais propicias a fotoestabilidade, sendo que o híbrido tetraciclina/saponita apresentou maior estabilidade em relação aos outros sistemas, tornando-se em um material promissor no sentido de promover a fotoproteção ao fármaco.

Palavras-Chaves: Fotoestabilidade, Drogas, Híbridos

ABSTRACT

Antibiotics are drugs used worldwide for various purposes, such as animal and human treatment, feed supplement and various uses in aquaculture. The problem is that most of these drugs become unstable when exposed to radiation which can lead to the emergence of harmful products, which can result in serious disorders, so if necessary the search for ways to get around these problems. One possibility would be to analyze the formation of hybrid products formed by the antibiotic incorporated in clays, clays are natural materials with favorable physicochemical properties for diverse applications, the solar radiation reflection capacity as well as the presence of channels or lamellae can be responsible for the photoprotection of the drug when incorporated in its structure, but its stability by light is still little studied. The objective of this work was to investigate the photostability of the antibiotic tetracycline hydrochloride (TC) incorporated in the fibrous and lamellar clays. In the chapter 1 presented a review on the use of clays in photodegradation and photostability of drugs. The chapters 2, on the other hand, presents the results and discussions of the research carried out on the use of fibrous and lamellar clays in the photo stability of tetracycline hydrochloride analyzing how the structures of these clays can influence the stability of the drug. It is concluded that in all the evaluated systems, the tetracycline incorporated in the lamellar clays were more propitious to photostability, and the tetracycline / saponite hybrid presented greater stability in relation to the other systems, becoming a promising material in the sense of promoting the photoprotection to the drug

Key-words: Photostability, Drugs, Hybrids

1 INTRODUÇÃO

A fotodegradação de um fármaco é a decomposição e a consequente quebra da molécula em fragmentos de menor peso molecular. É decorrente da absorção da luz (solar ou artificial) e leva, invariavelmente, à inatividade terapêutica do fármaco (Albini e Fasani, 1998; Tønnesen, 2004).

A capacidade de um fármaco sofrer ou não reações de degradação indesejáveis está diretamente relacionada à capacidade desse composto em absorver um fóton de energia. Perdas de medicamentos por decomposição após absorção de luz fazem com que a estabilidade fotoquímica de fármacos seja investigada, de forma a minimizar não somente os gastos financeiros associados, como também os riscos à saúde (Tonessen, 2004)

As razões para a determinação da estabilidade de produtos farmacêuticos fundamentam-se, entre outras, na preocupação com a saúde pública. Kommanaboyina e Rhodes (1999), relatam a importância da avaliação da estabilidade farmacêutica, pois a perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos.

Os antibióticos são compostos químicos que foram usados desde que descobertos por Sir Alexander Fleming, como remédio para infecções, inflamações e doenças diversas. Desde então, o uso de antibióticos na medicina humana e veterinária tornou-se uma prática terapêutica comum que levou ao consumo elevado consequentemente acarretando problemas decorrente desse consumo (Manzetti and Ghisi, 2014).

Muitas drogas amplamente utilizadas, como antibióticos (tetraciclina, fluoroquinolonas, sulfonamidas, etc.), anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), drogas cardiovasculares, diuréticos, drogas antidiabéticas, antidepressivos, antipsicóticos, anti-

histamínicos, agentes de pele e outros podem desencadear reações de fotossensibilidade, que também, podem ser classificadas fototóxicas ou fotoalérgicas. (Ambrogi et al, 2014)

Segundo Tonessen (2001), fármacos sensíveis à luz podem ser afetados pela luz solar (especialmente radiação ultravioleta) e por fonte de luz artificial (lâmpada fluorescente). A exposição inadequada à luz pode levar à fotodegradação da substância ativa, podendo formar um produto inativo, mas também pode alterar propriedades físico-químicas como alteração na coloração do produto.

De forma geral, por se tratar de um material inorgânico com elevada capacidade de reflexão de radiação luminosa, argilas apresentam elevada estabilidade fotoquímica. Por tanto, podem ser empregadas como materiais capazes de inibir ou retardar reações de fotodegradação sem que ocorram alterações na morfologia de suas partículas (Muro-Suñé et al, 2005; El-Nahhal et al, 1999).

As argilas possuem elevada área superficial contendo também outras características importantes como capacidade de troca iônica, propriedades reológicas favoráveis, atoxicidade e baixa reatividade química que têm impulsionado o uso de argilominerais em formulações farmacêuticas (Dong et al, 2014; Carretero, 2002; Carretero e Pozo, 2010). O interesse em seu uso vem ganhando força devido à busca por materiais que não agredem o meio ambiente quando descartados, à abundância das reservas mundiais e ao seu baixo preço. (Bergaya; Theng; Lagaly, 2006.)

Estudos têm relatado que as argilas podem ser empregadas não somente em tratamentos dermatológicos, mas como protetor gástrico já que possuem ação antiácida e anti-inflamatória (Gamoudi e Srasra, 2017; Viseras e Lopez-Galindo, 1999; Park et al, 2008; Tateo et al 2006).

Apesar de as argilas já terem ampla gama de utilização na área farmacêutica, e suas características interessantes para este fim seu uso como fator de fotoestabilidade ainda é pouco

estudado. Nesta perspectiva, a presente dissertação apresenta uma breve revisão sobre o uso de argilas na fotodegradação e fotoestabilidade de fármacos no primeiro capítulo e no segundo capítulo é reportado a o Estudo da Fotoestabilidade do cloridrato de tetraciclina incorporada nas argilas fibrosas (Palygorskita e Sepiolita) e lamelares (VHS e Saponita) sob luz UV comparando como as estruturas de cada tipo de argila pode influenciar na fotoestabilidade do fármaco.

2 REFERÊNCIAS

- Ambrogi, V., Nocchetti, M., Latterini, L., 2014. Promethazine–Montmorillonite Inclusion Complex To Enhance Drug Photostability, *Langmuir* 30, 14612-14620
- Albini, A; Fasani, E. *Drugs: Photochemistry and Photostability*. Cambridge (1998), Ed. A Albini and E. Fasani. Royal Society of Chemistry. 1-72.
- Bergaya, F.; Theng, B. K. G.; Lagaly, G., 2006. ed. *Handbook of Clay Science*, Elsevier: Amsterdam.
- Carretero. M.I., 2002. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review, *Appl. Clay Sci.*, 21, 155–163.
- Carretero. M.I., Pozo, M., 2010. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients, *Appl. Clay Science* 47, 171–181.
- Dong, Y., Ng, W.K., Hu, J., Shen, S., Tan, R.B.H., 2014. Clay as a matrix former for spray drying of drug nanosuspensions, *I. J. of Pharmaceutics* 465, 83–89.
- El-Nahhal, Y., Nir, S., Margulies, L., Rubin, B., 1999 Reduction of photodegradation and volatilization of herbicides in organo-clay formulations, *Appl. Clay Science* 14, 105–119.
- Gamoudi, S., E. Srasra. 2017. Characterization of Tunisian clay suitable for pharmaceutical and cosmetic applications. *Appl. Clay Sci.*, 146.162–166.

- Kommanaboyina, B. e Rhodes C. T., 1999. Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.25, n.7, 857-868.
- Manzetti, S., Ghisi, R., 2014. The environmental release and fate of antibiotics, *Marine Pollution Bulletin* 79. 7–15.
- Muro-Suñé, N., Gani, R., Bell, G., Shirley, I., 2005. Predictive property models for use in design of controlled release of pesticides, *Fluid Phase Equilib.* 228. 127–133.
- Park, J.K., Choy, Y.B., Oh, J., Kim, J.Y., 2008. Hwang, S.J., Choy, J., Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays, *Int. J. Pharm.* 359, 198–204.
- Tateo, F., Summa, V., Giannossi, L., Ferraro, G., 2006. Healing clays: mineralogical and geochemical constraints on the preparation of clay–water suspension (“argillic water”), *Appl. Clay Sci.* 33, 181–194.
- Tonnesen, H.H. 2001. Formulation and stability testing of photolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics.* 225. 1-14.
- Tonnesen, H.H. *Photostability of drugs and drug formulations* (2004), 2nd ed. Boca Raton London, New York Washington.
- Viseras, C., Lopez-Galindo, A., 1999. Pharmaceutical applications of some Spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulation studies, *Appl. Clay Sci.* 14, 69–82.

2.1 CAPÍTULO 1: CAPÍTULO 1: ARGILAS NA FOTODEGRADAÇÃO E FOTOESTABILIDADE DE FÁRMACOS

ARGILAS NA FOTODEGRADAÇÃO E FOTOESTABILIDADE DE FÁRMACOS

Monsuêto da Rocha Cardoso¹, Josy Antevêli Osajima¹, Edson Cavalcanti da Silva Filho¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais, Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados – LIMAV, Centro de Ciências da Natureza-CCN, Universidade Federal do Piauí-UFPI, Teresina-PI, CEP 64049-550

RESUMO

Argilas são materiais naturais com propriedades físico-químicas favoráveis ao uso em diversas aplicações. Nesse artigo de revisão é dado ênfase ao uso de argila na fotoproteção e fotodegradação de fármacos. A capacidade de reflexão da radiação solar bem como a presença de canais ou lamelas é responsável pela fotoproteção do fármaco quando incorporados na estrutura. A presença de substâncias capazes de iniciar a degradação de substâncias no meio também concede às argilas a possibilidade de serem utilizadas como fotocatalisadores. Todavia, a literatura relata extensivamente o uso de argilominerais como uma importante matriz para imobilização de óxidos semicondutores com ação fotocatalítica, melhorando a eficiência do processo de fotodegradação.

Palavras-chave: Argila, fármaco, degradação, estabilidade.

ABSTRACT

Clays are natural materials with physicochemical properties favorable to use in various applications. In this review article emphasis is given to the use of clay in photoprotection and photodegradation of drugs. The ability of solar radiation reflection as well as the presence of channels or lamellae is responsible for photoprotection of the drug when incorporated into the structure. The presence of substances capable of initiating the degradation of substances in the medium also gives the clays the possibility of being used as photocatalysts. However, the literature reports extensively the use of clay minerals as an important matrix for the immobilization of semiconductor oxides with photocatalytic action, improving the efficiency of the photodegradation process.

Keywords: Clay, drug, degradation, stability

1 INTRODUÇÃO

Argilas são materiais de origem natural e abundante que possuem elevada área superficial. Outras características importantes como capacidade de troca iônica, propriedades reológicas favoráveis, atoxicidade e baixa reatividade química têm impulsionado o uso de argilominerais em formulações farmacêuticas (Dong et al, 2014; Carretero, 2002; Carretero e Pozo, 2010).

Minerais como argilas são utilizados na indústria farmacêutica tanto como agentes de propriedades terapêuticas como excipientes, tendo em vista a sua boa disponibilidade, atoxicidade, capacidade adsorptiva e elevada área superficial (Carretero e Pozo, 2009; Ngulube et al 2017). Estudos têm relatado que as argilas podem ser empregadas não somente em tratamentos dermatológicos, mas como protetor gástrico já que possuem ação antiácida e anti-inflamatória (Gamoudi e Srasra , 2017; Viseras e Lopez-Galindo, 1999; Park et al, 2008; Tateo et al 2006). Esmectita, palygorskita, caulinita, montmorilonita e sepiolita são exemplos de argilominerais que podem ser encontrados em formulações farmacêuticas, muito embora possam apresentar aplicações terapêuticas diferentes (Carretero, 2002; Carretero e Pozo, 2010).

Apesar da estrutura favorável à dispersão de radiação eletromagnética, argilas também podem ser utilizadas em processos de fotodegradação. Muito embora a área superficial avantajada seja favorável à imobilização de substâncias que catalisam uma reação de degradação, trabalhos relatam que substâncias presentes na argila podem favorecer a fotodegradação de outras espécies (Liu et al, 2008; Ambrogi et al, 2014, Ngulube et al, 2017). Nessa perspectiva, esse trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão sobre o uso de argilas na fotoproteção ou fotodegradação de fármacos.

2 ARGILA E FOTOESTABILIDADE DE FÁRMACOS

A capacidade de um fármaco sofrer ou não reações de degradação indesejáveis está diretamente relacionada à capacidade desse composto em absorver um fóton de energia. Perdas de medicamentos por decomposição após absorção de luz fazem com que a estabilidade fotoquímica de fármacos seja investigada, de forma a minimizar não somente os gastos financeiros associados, como também os riscos à saúde (Tonessen, 2004)

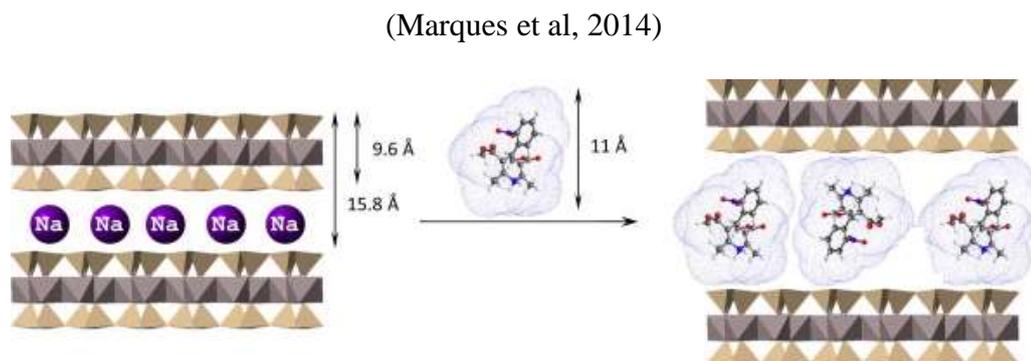
De forma geral, por se tratar de um material inorgânico com elevada capacidade de reflexão de radiação luminosa, argilas apresentam elevada estabilidade fotoquímica. Por tanto, podem ser empregadas como materiais capazes de inibir ou retardar reações de fotodegradação sem que ocorram alterações na morfologia de suas partículas (Muro-Suñé et al, 2005; El-Nahhal et al, 1999).

Montmorilonita tem sido relatada como uma matriz capaz de promover a fotoestabilidade de substâncias intercaladas em sua estrutura. Investigações do efeito desse mineral na estabilidade de piroxicam e fenotiazina (composto orgânico presente em drogas antipsicóticas e anti-histamínicas) têm revelado bons resultados de fotoestabilização (Ambroggi, Nocchetti e Latterini, 2014; Ambroggi et al 2012). De acordo com os pesquisadores, a montmorilonita é capaz de alterar a fotofísica do fármaco prometazina diminuindo assim os efeitos negativos da radiação, inclusive quando associado a um gel, tal como numa formulação (Ambroggi, Nocchetti e Latterini, 2014).

A fotoproteção de nifedipina também foi observada quando a mesma foi incorporada à estrutura da montmorilonita (Marques et al, 2014). Segundo os autores, o fármaco consegue adentrar as lamelas da argila, conforme mostra a Figura 1, e manter-se estável durante pelo menos 18 meses. É importante ressaltar que o processo de intercalação/inclusão é capaz de

diminuir a fração de luz visível absorvida pela droga e, conseqüentemente, inibir reações de fotodegradação (Ambrogi et al, 2012).

Figura 1- Representação esquemática da possível disposição da nifedipina na estrutura da montmorilonita.



A literatura também relata o uso de nanotubos de haloísita como um material carreador de fármaco capaz de acrescentar-lhe fotoestabilidade significativa, isso porque os nanotubos de haloísita são capazes de proteger as moléculas de nifedipina da luz (Yendluria et al, 2017).

3 ARGILAS E FOTODEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS

O uso intenso de drogas tanto para tratamentos de humanos quanto para tratamento de uso veterinário tem causado diversos problemas ambientais, pois infelizmente é comum encontrar resíduos destas drogas no meio aquático ou no solo além de contaminar alimentos produzidos na agricultura pela exposição a águas contaminadas (Antón-Herrero et al 2018, Awfa et al, 2018; Conde-Cid et al, 2018; Yun et al, 2018).

Em águas residuais e efluentes industriais, fármacos são considerados como poluentes emergentes. Nesse sentido, muitos pesquisadores têm direcionado o foco de seus trabalhos para a descontaminação desses locais. Dentre os mais variados processos de remediação e controle de poluentes, estão os Processos Oxidativos Avançados (POA'S) cuja

finalidade é promover a mineralização completa das substâncias tóxicas ou recalcitrantes presentes no meio (Herney-Ramirez, Vicente e Madeira, 2010). Os processos oxidativos avançados estão baseados na geração do radical hidroxila (OH) conhecido por ser fortemente oxidante (Daneshvar, Salari, Khatae, 2003).

A literatura tem relatado o estudo fotolítico de vários fármacos das mais variadas classes como analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos (Lv et al, 2014; Matamoros, Albaigés e Bayona, 2009, Packer et al, 2003). Alguns fármacos, como é o caso dos antibióticos, quando descartados de forma inadequada, proporcionam riscos à saúde humana tendo em vista a possibilidade de resistência biológica por parte dos microorganismos. Além disso, é importante ressaltar os riscos associados ao desenvolvimento de problemas de saúde graves, como é o caso das tetraciclina (Mahamallik, Saha e Pal, 2015; Auerbach, Seyfried e McMahon, 2007).

As reações que ocorrem quando um medicamento é exposto à luminosidade ainda são pouco esclarecidas, muito embora a degradação de fármacos por luz possa favorecer a obtenção de compostos intermediários com grau de toxicidade elevado, comprometendo até mesmo a ação medicamentosa (Melo et al, 2009; Niu et al, 2013; Mboula et al, 2012).

Estudos têm demonstrado a suscetibilidade à degradação por luz de tetraciclina em meio aquoso em virtude da formação de espécies radicalares oxigenadas (Oka et al, 1989; Beliakova et al, 2003; Verma et al, 2007; Chen et al, 2008). Um estudo mecanístico sobre o comportamento dessa mesma substância quando irradiada em solução aquosa, revelou a forte dependência do oxigênio na degradação dessa molécula (Davies et al, 1979). Nesse caso, Davies e Colaboradores (1979) propuseram a reação preferencial da TC com o oxigênio presente no meio já que o íon nitrogênio presente na estrutura da molécula do fármaco atua como supressor de oxigênio singlete (Davies et al, 1979; Hasty et al, 1972).

Sem dúvida, a luz exerce influência direta na estabilidade de muitas substâncias. Miller e Zepp (1979) em seus estudos sobre a influência de suspensões de argilas na

fotodegradação de poluentes observaram que as partículas de argilas estavam diretamente relacionadas ao aumento na taxa de degradação (Miller e Zepp, 1979).

Ferro é um dos elementos que ocorre comumente na estrutura de argilominerais e que, por tanto, pode estar associado à fotodegradação de substâncias presentes no meio. A montmorilonita KSF é um exemplo de argilomineral rico em ferro e que vem sendo explorada como material com capacidade fotolítica satisfatória, isso porque o ferro livre presente nessa estrutura é capaz de induzir a formação de radicais hidroxilas quando na presença de luz (Liu et al, 2008). O mecanismo das reações envolvidas é semelhante a um processo foto-fenton em que, a absorção de um fóton de energia pela espécie Fe^{3+} promove a formação de Fe^{2+} e radical hidroxila (Liu, Zhang e Wu, 2010).

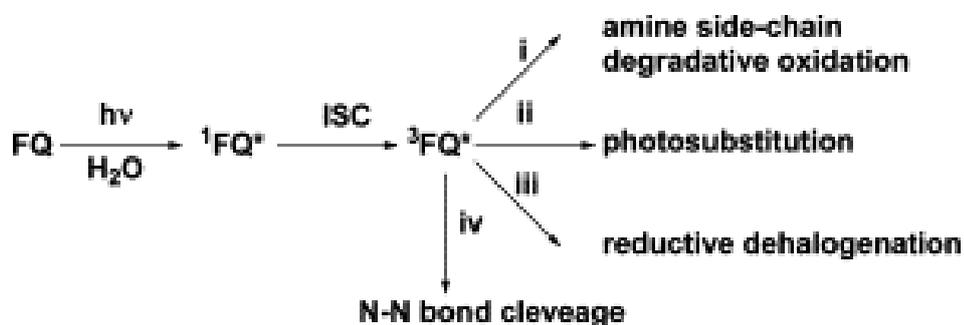
O efeito de suspensões de Montmorilonita KSF também foi investigado na presença de paracetamol por Liu e Colaboradores (2010). Assim como esperado, a argila em suspensão foi capaz de iniciar a degradação do fármaco em solução, contudo, em concentrações mais elevadas, ocorre efeito de agregação das partículas de argila e pode interferir na eficiência do processo de fotodegradação (Liu et al, 2010). Outro trabalho mostrou a ação degradativa da atapulgita em soluções de hidrocortisona devido à presença de ferro na estrutura da argila (Cornejo et al, 1980).

A ação catalítica de argilas está relacionada à presença de ferro na estrutura do argilomineral. Nesse sentido, nem toda argila facilita a degradação direta de poluentes. Contudo, a elevada área superficial, já relatada anteriormente, faz com que argilominerais possam agir de forma indireta na degradação de muitas substâncias, já que permitem a imobilização de moléculas na sua superfície. O efeito da radiação solar em fluoroquinolonas (FQ) como marbofloxacina e enrofloxacina adsorvidas em montmorilonita e caulina foi estudado recentemente (Sturini et al, 2015). De acordo com o trabalho, os fármacos foram degradados após mais de 100 horas de irradiação, muito embora os efeitos tenham sido mais

pronunciados nas amostras adsorvidas em caolinita. Por se tratar de um material resistente fototermicamente, a degradação do material aconteceu unicamente nas moléculas de fármaco devido os processos fotoquímicos apresentados no esquema da Figura 2.

Figura 2. Mecanismo de degradação por luz de Fluoroquinolonas suportadas em argila.

Fonte: Sturini et al, 2015



Resultados promissores também foram observados na degradação dessas mesmas fluoroquinolonas, mas dessa vez adsorvidas em sepiolita. Os resultados demonstram a degradação acima de 90% desses fármacos em cerca de 50 horas após exposição à luz solar natural sem que houvesse perda da matriz do argilomineral (Sturini et al, 2016).

Nanocompósitos à base de ferro e laponita também foram reportados na literatura como material eficiente para a degradação de Ciprofloxacina, isso na presença de H₂O₂ e submetido à radiação UV, onde a degradação completa desse fármaco é alcançada após 30 minutos de reação (Bobu et al, 2008). Cloisite® foi utilizada como suporte para TiO₂ dopado com zircônio no intuito de promover a degradação de analgésico fenazona em radiação solar (Belver, Bedia e Rodriguez, 2017). O estudo cinético à cerca da eficiência do material sintetizado revelou que a fotodegradação ocorreu independentemente da concentração do analgésico. Os valores da constante de velocidade das reações de degradação investigados

foram superiores a outros processos envolvendo radiação UV combinado com a ação de peróxidos e persulfatos (Belver, Bedia e Rodriguez, 2017; Tan et al, 2013).

Argilas também são consideradas excelentes suportes catalíticos e a utilização desse material para aprimorar os processos de fotocatalise têm sido apresentado como forma de contornar as dificuldades inerentes uso de catalisadores em suspensão (Daneshvar et al, 2003; Habib et al, 2012; Wang et al, 2008; Stathatos et al, 2012; Patil et al, 2015; Du et al, 2015). As argilas naturais paligorskita, sepiolita, bentonita, montmorilonita e caulinita já foram reportadas na literatura como suporte fotocatalítico para degradação de contaminantes diversos (Stathatos et al, 2012; Kutlakova et al, 2011; Patil et al, 2015; Du et al, 2015; Carriazo et al, 2010).

Recentemente, a argila comercial cloisite foi utilizada como suporte para TiO₂ dopado com zircônio na degradação de fenazona (Belver, Bedia e Rodriguez, 2017). Semelhantemente, Chong e Colaboradores ao avaliarem a degradação de Carbamazepina na presença de TiO₂ imobilizado em caulinita em um sistema de fotorreator sequencial também obtiveram bons resultados (Chong et al, 2011).

4. CONCLUSÃO

- Argilas são materiais com elevada área superficial e que permite a retenção de fármacos na sua estrutura.
- A estrutura em camadas das argilas minimiza os efeitos da radiação em fármacos adsorvidos promovendo a fotoproteção destes quando o composto formado encontra-se no estado sólido.
- A degradação de fármacos também pode ocorrer na presença de argilas. Em geral, aquelas que contêm maior teor de ferro são capazes de induzir a fotodegradação por meio de processos Foto-Fenton.
- Argilas minerais podem atuar como suporte de óxidos semicondutores para a degradação de diversas substâncias

5 REFERÊNCIAS

- Ambrogi, V., Nocchetti, M., Latterini, L., Promethazine–Montmorillonite Inclusion Complex To Enhance Drug Photostability, 2014, *Langmuir* 30, 14612-14620.
- Ambrogi, V.; Latterini, L.; Nocchetti, M.; Pagano, C.; Ricci, M. Montmorillonite as an agent for drug photostability. *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 22743–22749.
- Antón-Herrero, R.,García-Delgado, C., Alonso-Izquierdo, M.,García-Rodríguez, G.,Cuevas,Jaime., Eymar, E., 2018. Comparative adsorption of tetracyclines on biochars and stevensite: Looking for the most effective adsorbent, *Appl. Clay Sci.*,Vol. 160, 162-172.
- Awfa, D.,AAteia, M., Fujii, M., Johnson, M.S. Yoshimura, C., 2018. Photodegradation of pharmaceuticals and personal care products in water treatment using carbonaceous-TiO₂ composites: A critical review of recent literature, *Water Research.* 142, 26-45.
- Auerbach, E.A., Seyfried, E.E., McMahon, K.D., Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants, 2007, *Wat. Research* 41, 1143– 1151.
- Beliakova, M.M., Bessonov, S.I, Sergeev, B.M., Smirnova, I.G., Dobrov, E.N., Kopylov, A.M., 2003, *Biochemistry (Mosc)* 68, 182–187.
- Belver C., Bedia, J., Rodriguez, J.J., Zr-doped TiO₂ supported on delaminated clay materials for solar photocatalytic treatment of emerging pollutants, 2017, *J.of Hazard. Materials* 322, 233–242.
- Bobu, M., Yediler, A. , Siminiceanu, I. , Schulte-Hostede, S., Degradation studies of ciprofloxacin on a pillared iron catalyst, 2008, *App. Catal. B: Environmental* 83, 15-23.
- Carriazo, J.G., Moreno-Forero, M., Molina, R.A., Moreno, S., Incorporation of titanium and titanium–iron species inside a smectite-type mineral for photocatalysis, 2010, *App. Clay Science* 50, 401–408.

Carretero, M.I., Pozo, M., Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications, 2009, *App. Clay Science* 46, 73–80.

Carretero, M.I., Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review, 2002, *Applied Clay Science* 21, 155–163.

Carretero, M.I., Pozo, M., Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients, 2010, *Appl. Clay Science* 47, 171–181.

Chen, Y., Hu, C., Qu, J., Yang, M. Photodegradation of tetracycline and formation of reactive oxygen species in aqueous tetracycline solution under simulated sunlight irradiation, 2008, *J of Photochem. and Photob. A: Chemistry* 197, 81–87.

Chong, M.N., Jin, B., Laera, G. and Saint, C.P., Evaluating the Photodegradation of Carbamazepine in a Sequential Batch Photoreactor System: Impacts of Effluent Organic Matter and Inorganic Ions, 2011, *Chem. Eng. Journal* 174, 595-602.

Conde-Cid, M., Fernández-Calviño, D., Nóvoa-Muñoz, J.C., Arias-Estévez, M., Díaz-Raviña, M., Fernández-Sanjurjo, M. J., Núñez-Delgado, A., Álvarez-Rodríguez, E., 2018. Biotic and abiotic dissipation of tetracyclines using simulated sunlight and in the dark. *Science of The Total Environment*. 635. 1520-1529.

Cornejo, J., Hermosin, M.C., White, J.L., Peck, G.E., Hem, S.L., Oxidative degradation of hydrocortisone in presence of attapulgite, 1980, *J. of Pharm. Sciences* I 69, 945-948.

Daneshvar, N., Salari, D., Khatae, A.R., Photocatalytic degradation of azo dye acid red 14 in water: investigation of the effect of operational parameters, 2003, *J. of Photochem. and Photob. A: Chemistry* 157, 111–116.

Davies, A.K., McKellar, J.F., Phillips, G., Reid, A.G. Photochemical Oxidation of Tetracycline in Aqueous Solution, 1979, *J. Chem. Soc. Perkin II* 12, 369–375.

Dong, Y., Ng, W.K., Hu, J., Shen, S., Tan, R.B.H. Clay as a matrix former for spray drying of drug nanosuspensions, 2014, *I. J. of Pharmaceutics* 465, 83–89.

Du, Y., Tang, D., Zhang, G., Wu, X., Facile synthesis of Ag₂O-TiO₂/sepiolite composites with enhanced visible-light photocatalytic properties, 2015, *Chin. J. Catalysis* 36, 2219–2228.

El-Nahhal, Y., Nir, S., Margulies, L., Rubin, B., Reduction of photodegradation and volatilization of herbicides in organo-clay formulations, 1999, *Appl. Clay Science* 14, 105–119.

Gamoudi, S., E. Srasra. Characterization of Tunisian clay suitable for pharmaceutical and cosmetic applications. *Applied Clay Science* 146 (2017) 162–166.

Habib, M.A., Ismail, I.M.I., Mahmood, A.J., Ullah, M.R. Photocatalytic decolorization of Brilliant Golden Yellow in TiO₂ and ZnO suspensions, 2012, *J. Saudi Chem. Society* 16, 423–429.

Herney-Ramirez, J., Vicente, M.A., Madeira, L.M., Heterogeneous photo-Fenton oxidation with pillared clay-based catalysts for wastewater treatment: A review, 2010, *App. Catal. B: Environmental* 98, 10–26.

Hasty, N., Merkel, P. B., Radlick, I., Kearns, D. R., 1972, *Tetrak. Letters*, 49.

Kutlakova, K. M., Tokarsky, J., Kovar, P., Vojteskova, S., Kovarova, A., Smetana, B., Kukutschova, J., Capkova, P., Matejka, V. Preparation and characterization of photoactive composite kaolinite/TiO₂, 2011, *J. Hazard. Materials* 188, 212–220,

Liu, Y., Zhang, X., Wu, F., Photodegradation of bisphenol AF in montmorillonite dispersions: Kinetics and mechanism study, 2010, *App. Clay Science* 49, 182–186.

Liu, Y., Wan, K., Deng, N., Wu, F. Photodegradation of paracetamol in montmorillonite KSF suspension, 2010, *Reac Kinet Mech Catalysis* 99, 493–502.

Liu, Y. X., Zhang, X., Guo, L., Wu, F., Deng, N. S. Photodegradation of Bisphenol A in the Montmorillonite KSF Suspended Solutions, 2008, *Ind. Eng. Chem. Research* 47, 7141–7146.

Lv, M., Q. Sun, H. Xu, L. Lin, M. Chen, C.P. Yu, Occurrence and fate of triclosan and triclocarban in a subtropical river and its estuary, 2014, *Mar. Pollut. Bull.*, 88, 283–388.

Ma, J., Zhu, C., Xu, Y., Lu, J., Huang, L., Yang, Z. Photocatalytic degradation of gaseous benzene with $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{TiO}_2/\text{palygorskite}$ composite catalyst, 2017, *J. of Saudi Chem. Society* 21, 132-142.

MBoula, V.M., Hequet, V., Gru, Y., Colin, R., Andres, Y., Assessment of the efficiency of photocatalysis on tetracycline biodegradation, 2012, *J Haz. Materials* 209-210, 355-364.

Muro-Suñé, N., Gani, R., Bell, G., Shirley, I., Predictive property models for use in design of controlled release of pesticides, 2005, *Fluid Phase Equilib* 228, 127–133.

Marques, I.J., Vaz, P.D. Fernandes, A.C. Nunes, C.D. Advantageous delivery of nifedipine from inorganic materials showing increased solubility and biocompatibility, 2014, *Microp. and Mesop. Materials* 183, 192–200.

Matamoros, V., Albaigés, A.D.J., Bayona, J.M. Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17α -ethinylestradiol in fresh and seawater, 2009, *Wat. Air Soil Pollutants* 196, 161–168.

Mahamallik, P., Saha, S., Pal, A. Tetracycline degradation in aquatic environment by highly porous MnO_2 nanosheet assembly, 2015, *Chemic. Eng. Journal* 276, 155–165.

Melo, S.A.S., Trovó, A.G., Bautitz, I.R., Nogueira, R.F.P., 2009, Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Quím. Nova* 32, 188-197.

Miller, G. C.; Zepp, R. G. Effects of suspended sediments on photolysis rates of dissolved and pollutants, 1979, *Water Research*, 13, 453–459.

Ngulube T., Gumbo, J.R., Masindi, V., Maity, A. An update on synthetic dyes adsorption onto clay based minerals: A state-of-art review, 2017, *J of Environm. Management* 191, 35-57.

Oka, H., Ikai, Y., Kawamura, N., Yamada, M., Harada, K., Ito, S., Suzuki, M., J. (1989) *Agric. Food Chem.* 37, 226–231.

Niu, J., Ding, S., Zhang, L., Zhao, J., Feng, C., Visible-light-mediated $\text{Sr-Bi}_2\text{O}_3$ photocatalysis of tetracycline: kinetics, mechanisms and toxicity assessment, 2013, *Chemosphere* 93, 1–8.

Packer, J.L., Werner, J.J., Latch, D.E., McNeil, K., Arnold, W.A. Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibrac acid, and ibuprofen, 2003, *Aquat. Sci.*, 65, 342–351.

Park, J.K., Choy, Y.B., Oh, J., Kim, J.Y., Hwang, S.J., Choy, J., Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays, 2008, *Int. J. Pharm.* 359, 198–204.

Patil, S. P.; Shrivastava, V.S.; Sonawane, G. H.; Sonawane.S.H. Synthesis of novel Bi₂O₃–montmorillonitenanocomposite with enhanced photocatalytic performance in dye degradation ,2015, *J. of Environm. Chem. Engineering* 3, 2597–2603.

Stathatos, E.; Papoulis, D.; Aggelopoulos, C. A; Panagiotaras, D.;Nikolopoulou, A. TiO₂/palygorskite composite nanocrystalline films prepared by surfactant templating route: Synergistic effect to the photocatalytic degradation of an azo-dye in water, 2012, *J. of Hazard. Materials*, 211–212, 68–76,.

Sturini M., Speltini,A.,Maraschi, F., Rivagli, E., Pretali, L., Malavasi, L., Profumo, A., Fasani, E., Albini, A., Sunlight photodegradation of marbofloxacin and enrofloxacin adsorbed on clay minerals, 2015, *J. of Photochem. and Photob. A: Chemistry* 299, 103–109.

Sturini,M., Speltini, A., Maraschi, F., Profumo, A., Tarantino, S., Gualtieri, A.F., Zema, M., Removal of fluoroquinolone contaminants from environmental waters on sepiolite and its photo-induced regeneration, 2016, *Chemosphere* 150, 686-693.

Tan, C., Gao, N., Deng, Y., Zhang, Y., Sui, M., Deng, J., Zhou, S., Degradation of antipyrine by UV, UV/H₂O₂ and UV/PS, 2013, *J. Hazard. Mater.*, 260,1008–1016.

Tateo, F., Summa, V., Giannossi, L., Ferraro, G., Healing clays: mineralogical and geochemical constraints on the preparation of clay–water suspension (“argillic water”), 2006, *Appl. Clay Sci.* 33, 181–194.

Tonnesen, H.H. Photostability of drugs and drug formulations (2004), 2nd ed. Boca Raton London, New York Washington.

Verma, B., Headley, J.V., Robarts, R.D., J. 2007, Environ. Sci. Health Part A: Toxic Hazard. Subst. Environ. Eng. 42 109–117.

Viseras, C., Lopez-Galindo, A., Pharmaceutical applications of some Spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulation studies, 1999, Appl. Clay Sci. 14, 69–82.

Wang, CC. Lee, CK., Lyu, M.D., Juang, LC. Photocatalytic degradation of C.I. Basic Violet 10 using TiO₂ catalysts supported by Y zeolite: An investigation of the effects of operational parameters, 2008, Dyes and Pigments 76, 817-824.

Yendluria,R., Otto, D.P, De Villiersb,M.M, Vinokurovc,V., Lvova, Y.M., Application of halloysite clay nanotubes as a pharmaceutical excipient, 2017, Int. J. of Pharmaceutics 521, 267–273.

Yun, S.H., Jho, E.H., Jeong,S., Choi, S., Kal, Y., Cha, S., 2018. Photodegradation of tetracycline and sulfathiazole individually and in mixtures, Food and Chemical Toxicology. 116, Part B, 108-113.

**CAPÍTULO 2: FOTOESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE TETRACICLINA
INCORPORADA EM ARGILAS FIBROSAS E LAMELARES SOB LUZ UV**

**Fotoestabilidade do cloridrato de tetraciclina incorporada em argilas fibrosas e lamelares
sob luz UV**

Monsueto Cardoso da Rocha^a, ^aElton Marks de Araujo Braz^a, Edson Cavalcanti da Silva Filho^a,
Santiago Medina Carrasco^b, Cesar Viseras Iborra^{c, d}, Josy Antevéli Osajima^{a*}

^aInterdisciplinary Laboratory for Advanced Materials – LIMAV, UFPI, 64049-550, Teresina,
PI, Brazil,

SGI Laboratorio de Rayos X - Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la
Universidad de Sevilla (CITIUS), Avda. Reina Mercedes 4B, 41012, Sevilla

^cAndalusian Institute of Earth Sciences (CSIC-University of Granada), 18011, Armilla,
Granada, Spain.

^dDepartment of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Granada, 18071,
Granada, Spain.

* Corresponding author: Tel: +55-86-32215710. E-mail: *josy_osajima@cnpq.pq.br*

RESUMO

A tetraciclina é um antibiótico utilizado mundialmente, porém é baixa sua estabilidade a luz, e as maneiras para contornar esse problema ainda são pouco estudadas. Argilas são materiais naturais com propriedades físico-químicas favoráveis para diversas aplicações, a capacidade de reflexão da radiação solar bem como a presença de canais ou lamelas pode ser responsável pela fotoproteção do fármaco quando incorporados em sua estrutura. O objetivo deste trabalho foi investigar a fotoestabilidade do antibiótico tetraciclina incorporado em: Argilas fibrosas (Palygorskita Sepiolita) e lamelares (VHS, Saponita), analisando quais as estruturas mais favoráveis a esse fim. A adsorção de cada sistema foi realizada usando 2 g de argila em 2 g L⁻¹ de fármaco sob agitação em uma hora de reação. Os testes de estabilidade de luz foram realizados usando uma lâmpada 125 W sem bulbo como fonte de radiação UV por até 200 h. O monitoramento da fotoestabilidade foi realizado através da análise elementar, análise termogravimétrica TG/DTG e da difração de raios X (DRX). A análise elementar confirmou a incorporação do cloridrato de tetraciclina nas argilas, as análises termogravimétricas evidenciaram diferenças nos perfis de degradação térmica apenas nas argilas fibrosas, com uma perda de massa menor para os sistemas irradiados, no caso das argilas lamelares, em especial nos sistemas TC/Sap irradiados e não irradiados, não houve alteração nos perfis de degradação térmica sugerindo que a quantidade de fármaco não foi alterada pela radiação, concordando com a análise elementar. Os resultados de DRX apresentaram alteração nos planos cristalográficos das amostras nos sistemas TC/argilas em função do tempo de irradiação, sendo que o sistema TC/Sap apresentou a menor variação dos planos cristalográficos, indicando sua estabilidade sob luz UV. Em todos os sistemas avaliados, as argilas lamelares apresentaram maior fotoestabilidade, em especial o sistema TC/Sap, o que pode ser atribuído a estrutura das

argilas lamelares e sua maior capacidade de troca catiônica em comparação com as argilas fibrosas .

Keywords: Radiação, Antibiótico e Proteção.

ABSTRACT

The tetracycline is an antibiotic used worldwide, but its light stability is low, and the ways to get around this problem are still poorly studied. Clays are natural materials with favorable physicochemical properties for various applications, the ability to reflect solar radiation as well as the presence of channels or lamellae may be responsible for the photoprotection of the drug when incorporated into its structure. The objective of this work was to investigate the photostability of the tetracycline antibiotic incorporated in: Fibrous clays (Palygorskita Sepiolite) and lamellar clays (VHS, Saponite), analyzing which structures are most favorable for this purpose. The adsorption of each system was performed using 2 g of clay in 2 g L⁻¹ of drug under agitation in one hour of reaction. Light stability tests were performed using a bulbless 125 W lamp as a source of UV radiation for up to 200 h. The photostability was monitored through elemental analysis, TG / DTG and x-ray diffraction (XRD) analysis. The elemental analysis confirmed the incorporation of tetracycline hydrochloride in the clays, the thermogravimetric analysis evidenced differences in the thermal degradation profiles only in the fibrous clays, with a smaller mass loss for the irradiated systems, in the case of lamellar clays, especially in the TC systems / Sap, there was no change in the thermal degradation profiles suggesting that the amount of drug was not altered by the radiation, agreeing with the elemental analysis. The XRD results showed changes in the crystallographic planes of the samples in the TC / clays systems as a function of the irradiation time, and the TC/Sap system showed the lowest variation of the crystallographic planes, indicating their stability under UV light. In all the evaluated systems, the lamellar clays presented greater photostability, especially the TC/Sap system, which can be attributed to the structure of the lamellar clays and their greater capacity of cation exchange in comparison with the fibrous clays

Keywords: Radiation, Antibiotic and Protection.

1. INTRODUÇÃO

Uma das famílias de antibióticos mais utilizados são as tetraciclinas devido ao seu custo relativamente baixo e ampla gama de atividade antimicrobiana contra infecções causadas por bactérias, por parasitas e protozoários (Chopra and Roberts, 2001). Estudos clínicos demonstraram que essa classe é capaz de inibir a atividade de enzimas e promover a absorção óssea, além de poder ser utilizada no tratamento auxiliar de alguns tumores (Cervini et al, 2016). O cloridrato de tetraciclina (TC), pertencente a essa classe de antibiótico, é amplamente utilizado para tratamento de febre, infecções bacterianas da pele, intestino, trato respiratório e urinário (Zyoud et al, 2017). Adicionalmente, TC é utilizada na medicina veterinária e na aquicultura como aditivo para ração de crescimento de bovinos suínos e aves (López Peñalver et al, 2013).

No entanto, as tetraciclinas são um grupo de medicamentos que podem causar reações fotoirritação originadas pela absorção de energia, as quais são responsáveis pelas reações fotoquímicas. Essas reações podem causar problemas como a fotossensibilidade que é uma reação adversa cutânea decorrente da aplicação tópica ou administração sistêmica de certos químicos ou drogas e, ao mesmo tempo, a exposição aos raios ultravioleta ou luz visível (Rok et al, 2018; Goetze et al., 2017).

A fotólise destas drogas pode representar a degradação destes compostos no meio ambiente, por outro lado, a luz pode provocar reações que permitam a formação de fotoprodutos (Mboula et al, 2012; Niu et al, 2013). No caso de tratamentos médicos, a exposição de fármacos e ativos cosméticos a luz visível e/ou UV é inevitável, principalmente após aplicação tópica do produto, o qual pode causar reações fototóxicas (Monteiro et al., 2016), portanto a baixa fotoestabilidade pode inviabilizar o uso de muitas destas substâncias (Shah et al., 2007). Devido a esta problemática, tem se buscado alternativas de métodos que tornem as drogas mais

resistentes a radiação para aumentar segurança, prazo de validade e manter sua eficiência (Ambrogi et al, 2012).

Novos materiais podem contribuir para o aumento da fotoestabilidade do fármaco e contribuir com a redução de custos associados a fotodegradação (Allain et al, 2016) e aumento do tempo de prateleira (Ambrogi et al, 2014). Dentre estes materiais destaca-se os minerais como argilas que são utilizados na indústria farmacêutica tanto como agentes de propriedades terapêuticas como excipientes, tendo em vista a sua boa disponibilidade, atoxicidade, capacidade adsorptiva e elevada área superficial (Carretero e Pozo, 2009; Ngulube et al 2017). O uso vem atraindo interesse devido à busca por materiais que não agridem o meio ambiente quando descartados, à abundância das reservas mundiais e ao seu baixo preço (Bergaya; Theng; Lagaly, 2006).

Argilas são materiais de origem natural e abundante que possuem elevada área superficial e outras características importantes como capacidade de troca iônica, propriedades reológicas favoráveis e baixa reatividade química o que têm impulsionado o uso de argilominerais em formulações farmacêuticas (Dong et al, 2014). Palygorskita, caulinita, montmorilonita e sepiolita são exemplos que podem ser encontrados em formulações farmacêutica como protetores gastrointestinais (Ali et al, 2018; Chen et al, 2010), antidiarreicos (Gamoudi e Srasra, 2017), protetores dermatológicos (Pusch, 2014; Desideri et al, 2016), anestésicos e anti-inflamatório (Viseras et al, 2010) e entre outras, muito embora possam apresentar aplicações terapêuticas diferentes (Carretero, 2002; Carretero e Pozo, 2010).

A montmorillonita tem sido relatada como uma matriz capaz de promover a fotoestabilidade de substâncias intercaladas em sua estrutura. É importante ressaltar que o processo de intercalação ou de adsorção é capaz de diminuir a fração de luz visível absorvida pela droga e, conseqüentemente, inibir reações de fotodegradação (Ambrogi et al, 2012). Devido a estrutura favorável à dispersão de radiação eletromagnética, as argilas podem ser

utilizadas nos processos de fotoestabilidade, embora a área superficial seja favorável à imobilização de substâncias que catalisam uma reação de degradação (Liu et al, 2008; Ambrogi et al, 2014, Ngulube et al, 2017).

O processo de adsorção pode contribuir para a estabilidade de fármaco, pois, é capaz de promover a fotoestabilidade, como relatado por Marques e colaboradores (2014) que observaram a fotoproteção da nifedipina incorporada à estrutura da montmorilonita. Segundo os autores, o fármaco consegue adentrar as lamelas da argila e manter-se estável durante pelo menos 18 meses. A literatura também relata o uso de nanotubos de haloísita como um material carreador de fármaco capaz de acrescentar uma fotoestabilidade significativa, isso porque os nanotubos de haloísita são capazes de proteger as moléculas de nifedipina da luz (Yendluria et al, 2017). Além disso, a incorporação de fármacos em argilas, ou seja, a formação de um material híbrido entre fármacos e argilas, oferece as características interessantes como liberação controlada e sustentada, melhor solubilidade em água e até mesmo entrega protetora e direcionada (Yang et al, 2016), estabilidade térmica, redução do dano ulcerativo, dentre outras (Rodrigues et al, 2013).

Deste modo, tendo em vista que vasta gama de utilização de argilas para a incorporação de drogas e que a estabilidade de fármacos expostos à radiação UV seja um fato pouco estudado, o objetivo deste trabalho foi investigar a fotoestabilidade do antibiótico cloridrato de tetraciclina (TC) incorporado em argilas fibrosas (Palygorskita e Sepiolita) e lamelares (VHS e Saponita) expostos a radiação UV.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Materiais

Para execução do trabalho foi utilizado o fármaco comercial Cloridrato de Tetraciclina (TC), adquirido da Synth (fórmula química $C_{22}H_{24}N_2O_8$ e a massa molar $444,435 \text{ g mol}^{-1}$).

Argilas de grau farmacéutico:

- Montmorillonita: Veegum® HS, (VHS) Purified Bentonite NF, Adquirida da Vanderbilt minerals LLC (USA).
- Saponita: Veegum® (Magnesium Aluminum Silicate NF Type IA), Adquirida da Vanderbilt minerals LLC (USA).
- Palygorskita: Pharmasorb® Colloidal, Adquirida da Basf (Germany).
- Sepiolita: Adquirida da Tolsa (Spain).
- Água destilada

Usadas sem purificação prévia.

2.2 Procedimento Experimental

2.2.1 Testes de adsorção

Para a incorporação do fármaco nas argilas seguiu-se método proposto por Aguzzi e colaboradores (2014). Primeiramente, foi preparada uma solução de TC de 2.0 g L^{-1} usando água destilada sob temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C} (\pm 1)$. Em seguida foram adicionados 100 mg de argila em tubos de polipropileno e misturados com 50 mL da solução de TC, os quais foram agitados em agitador Vortex durante 5 min e posteriormente em uma mesa agitadora durante 1 hora com temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C} (\pm 1)$ e velocidade de 136 rpm (± 1).

Os adsorventes foram separados por centrifugação a 5000 rpm por 10 min. As concentrações finais dos sobrenadantes de TC remanescentes foram determinadas por espectrofotometria na faixa do visível.

As medidas de absorvância foram realizadas no comprimento de onda máximo de absorção da TC ($\lambda = 359$ nm). A linearidade e o intervalo foram determinados usando uma curva analítica, usando soluções de concentrações de 3,9 mg L⁻¹ a 43,0 mg L⁻¹ as quais produziram linearidade ótima ($R^2 > 0.999$). Os experimentos foram feitos em triplicatas e replicatas.

A quantidade do fármaco TC adsorvida foi calculada pela aplicação da equação (1).

$$q_e = \frac{(C_0 - C_f) V}{m} \quad (1)$$

Onde q_e é a quantidade adsorvida do fármaco pelo adsorvente (mg g⁻¹), C_0 e C_f são correspondentes as concentrações inicial e final do fármaco, respectivamente (mg L⁻¹), m é a massa do adsorvente (g) e V é o volume da solução do fármaco em contato com o adsorvente (L).

Para facilitar o entendimento foi denominado neste trabalho que tetraciclina incorporada em argila como TC/argila ou seja, TC/VHS (TC incorporada em VHS), TC/Sap (TC incorporada em Saponita), TC/Pal (TC incorporada em Palygorskita) ou TC/Sep (TC incorporada em Sepiolita).

2.2.2 Ensaios de fotoestabilidade

As amostras obtidas de acordo com o procedimento de adsorção descrito (seção 2.2.1) foram centrifugadas e secas em estufa à temperatura de 40 °C (± 1). A quantidade de 2.0 g de cada material, TC/argila, foi colocado em placas de Petri de vidro (\varnothing 8.5 cm, profundidade 2 cm) para obter uma camada (espessura abaixo de 1-2 mm). As amostras foram expostas a lâmpada de vapor de mercúrio (125 W) sem bulbo como fonte de radiação UV, cuja intensidade foi monitorada por um radiômetro, para todas as irradiações por até 200 h. Amostras foram retiradas em tempos pré-determinados e posteriormente foram realizadas as análises e caracterização dos materiais.

2.2.3. Caracterização

A espectrofotometria na faixa do visível foi realizada usando um espectrofotômetro UV-Vis modelo CARY 300, a intensidade da radiação foi monitorada por um Radiômetro (Hanna, HI 97500), $6.00 \pm 0.02 \text{ W m}^{-2}$, a análise elementar foi realizada no aparelho Perkin-Elmer, modelo PE 2400. A análise termogravimétrica das amostras foram realizadas no equipamento SDT Q600 V20.9 Build 20 modelo DSC-TGA Standard, utilizando-se cerca de 9.44 mg de amostra em cadinho de alumina, sob atmosfera de argônio, fluxo de 100 mL min^{-1} , taxa de $2 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e aquecido até $1000 \text{ }^\circ\text{C}$. Os difratogramas de raios-X foram obtidos pelo método do pó em um difratômetro da SHIMADZU DRX-6000 com radiação Cu-K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) usando uma de potencial no tubo de 40 KV e uma corrente elétrica de 30 mA, faixa de varredura $2\theta = 5^\circ$ a 75° e velocidade de 2° min^{-1} . Os tamanhos dos cristalitos foram calculados pelo método de Le Bail (aplicando a fórmula de Scherrer) usando o software Topas 6 da Bruker.

3. Resultados e discussão

3.1 Testes de adsorção

Tabela 1: Quantidade de fármaco adsorvido (q_e) para cada argila.

Clay	q_e (mg.g ⁻¹)
VHS	354± 17
Sap	338 ± 17
Pal	270 ± 17
Sep	202± 34

Os resultados das quantidades adsorvidas mostraram que as argilas de morfologia lamelar (VHS e Saponita) apresentaram maior capacidade de adsorção de tetraciclina em comparação com as argilas de morfologia fibrosa (Palygorskita e sepiolita). Os valores estão descritos na tabela 1. Os resultados são semelhantes aos já relatados na literatura (Antón-Herrero et al 2018; Parolo et al 2008; Changa et al 2009).

Os valores mais elevados para as argilas lamelares já era esperado devido ao dos minerais do tipo esmectita, tais como montmorilonita (VHS) e Saponita (Sap) são do tipo 2:1 com carga de camada negativa entre 0,2 e 0,6 por meia unidade de célula, devido à substituição isomórfica de alguns íons locais, as folhas de argila têm uma carga de superfície negativa e são naturalmente encontradas empilhadas umas sobre as outras, com íons carregados positivamente intercalados entre as camadas, esse fato dá origem à carga da camada negativa e sua distribuição, E assim, a carga negativa da camada gerada pode ser compensada pelos cátions intercalados estabilizados entre as camadas. Os cátions são geralmente trocáveis, o que facilita

a reação de intercalação do tipo troca iônica. Esses cátions podem ser trocados por outros de tamanhos maiores também (Ambrogi et al, 2014; Yang et al, 2016).

As argilas fibrosas Paligorskita e Sepiolita, também contêm uma folha tetraédrica bidimensional contínua semelhante às outras argilas, mas possuem folhas octaédricas descontínuas e discretas (Brigatti et al, 2013), Tais minerais mostram átomos apicais de oxigênio apontando ao longo das direções opostas, formando padrões semelhantes a fitas e canais retangulares ao longo da direção do eixo x. A sepiolita possui três cadeias simples ligadas a piroxênios, enquanto a paligorskita contém duas cadeias ligadas. O espaçamento entre dois planos adjacentes de átomo de oxigênio basal é de cerca de 0,65 nm, e os canais assim formados contêm íons hidrônio, um pequeno número de cátions trocáveis e quantidade variável de água zeolítica (Yang et al, 2016), e que as faz terem menor capacidade de adsorção.

3.2 Análise elementar

A análise elementar é uma técnica que permite determinar a quantidade de um elemento num determinado composto. Todos os resultados de análise elementar das argilas Montmorilonita, Saponita, Palygorskita e Sepiolita e para todos os sistemas TC/argilas irradiadas e não irradiadas foram expressas em percentuais de carbono na Tabela 4.

Tabela 2: Percentuais de carbono (C), da tetraciclina (TC) das argilas VHS, Saponita (Sap), palygorskita (Pal) e Sepiolita (Sep), e para todos os sistemas tetraciclina incorporadas em argilas irradiadas por e não irradiadas.

Amostra	C (%)
TC	54,68 ± 0,028
VHS	0,18 ± 0,021
TC/VHS 0h	16,18 ± 0,678

TC/VHS 200h	15,45 ± 0,410
Sap	0,485 ± 0,007
TC/Sap 0h	17,13 ± 0,325
TC/Sap 200h	16,98 ± 0,141
Pal	0,92 ± 0,042
TC/Pal 0h	11,05 ± 0,014
TC/Pal 200h	10,32 ± 0,028
Sep	0,4 ± 0,014
TC/Sep 0h	6,42 ± 0,162
TC/Sep 200h	5,37 ± 0,494

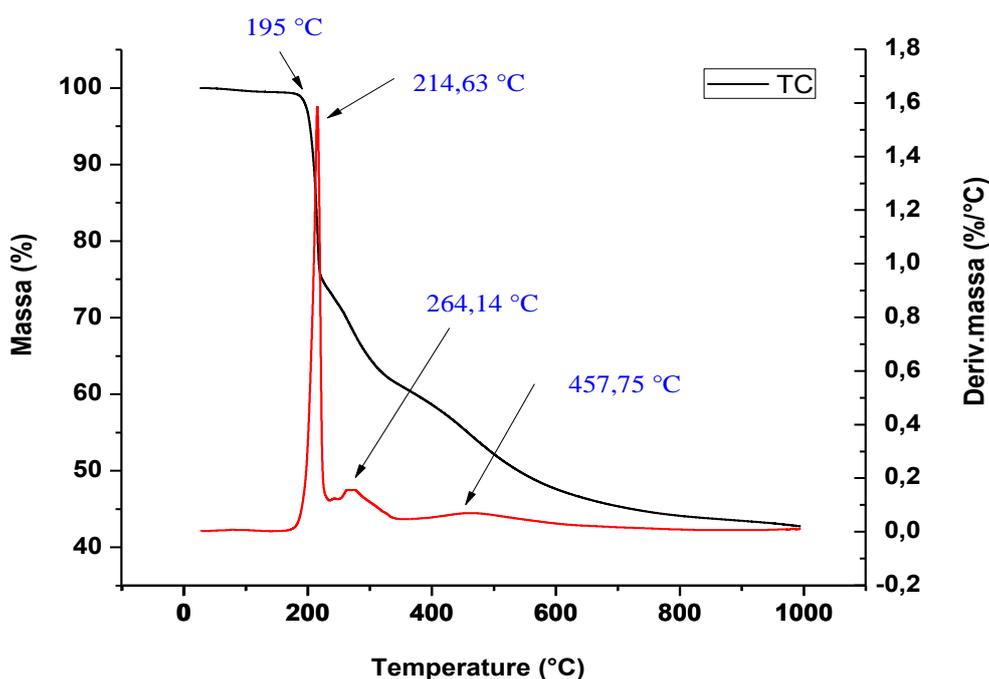
O teor de carbono é proveniente da tetraciclina. Então, a partir da % C foi possível estimar qual argila incorporou de forma mais eficiente o fármaco a sua estrutura (Etcheverry et al, 2017; Noichan, Khaorapapong & Moosophon, 2017; Eili et al, 2015). Através destes resultados, foi possível perceber que há um aumento significativo nos percentuais de carbono em todos os sistemas TC/argila em comparação com as argilas puras. Esse aumento indicou que a tetraciclina foi incorporada às estruturas de todas as argilas com sucesso. Além disso, os resultados indicaram que as argilas de morfologia lamelar (VHS e Sap) foram as que incorporaram uma maior quantidade do fármaco, uma vez que as quantidades de carbono nos sistemas contendo essas argilas foram maiores do que nos sistemas que continham argilas fibrosas, como já relatado as argilas lamelares possuem uma maior capacidade de troca catiônica. Da análise da porcentagem de carbono também foi possível estimar que as argilas lamelares VHS e Sap exerceram fotoproteção ao fármaco, possivelmente está incorporação ocorreu no espaço interlamelar dessas argilas, visto que a diminuição percentual do carbono foi

relativamente baixa entre os sistemas irradiados e não irradiados em especial o sistema TC/Sap que teve a menor variação percentual.

3.3 Análise térmica

Com a finalidade de averiguar a estabilidade térmica dos sistemas estudados antes e após a fotodegradação e identificar qualitativamente o efeito da fotodegradação do fármaco sobre os sistemas, estudou-se os seus perfis de degradação térmica expostos nas curvas TGA e DTG, ilustradas nas Figura 3, 4, 5, 6 e 7, bem como as variações de massas e as temperaturas máximas de decomposição dos sistemas (Tabela 5).

Figura 3. Curvas de TG /DTG da amostra de TC.



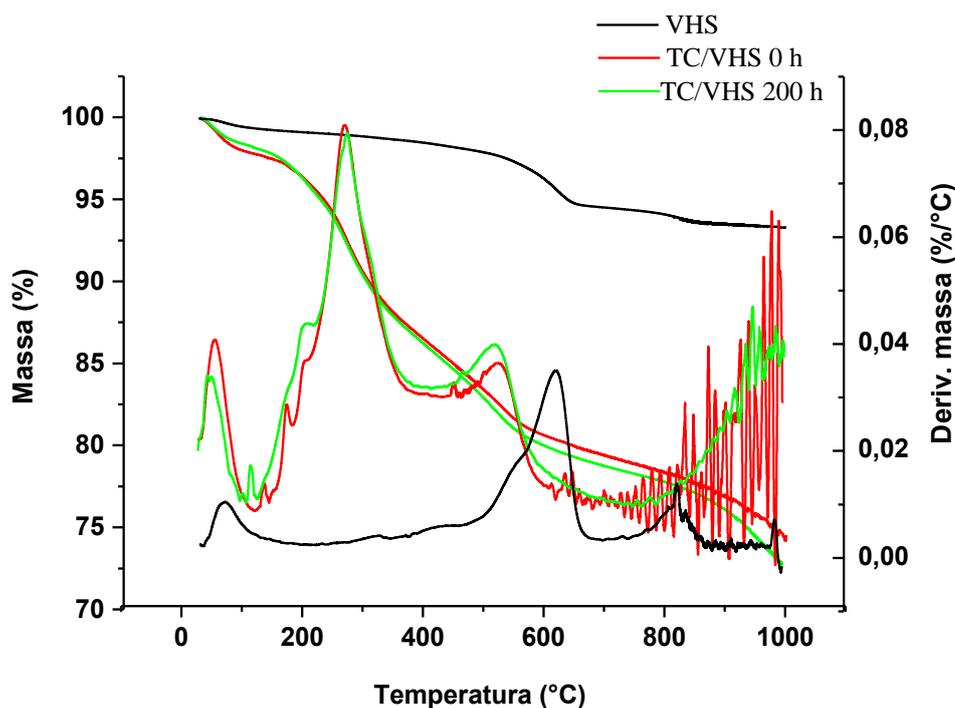
A curva termogravimétrica do cloridrato de tetraciclina apresentado na Figura 3 mostra que a tetraciclina é termicamente estável até aproximadamente 195 °C e as perdas de massa ocorreram em três etapas consecutivas e três picos característicos de máxima

decomposição. O primeiro evento a TC perdeu 27,25% de massa com pico máximo de DTG em 214.63 °C. Este evento é relacionado com a liberação de moléculas de água por desidratação além da liberação de ácido isociânico, amônia e dióxido de carbono. O segundo evento de decomposição térmica, pico de DTG observado a 264.14 °C, mostrou a degradação de 11.89% de perda de massa. Esta etapa é relacionada à liberação de HCl, dimetilamina, CO₂ e amônia. Por último, o terceiro evento, com pico de DTG a 458.75 °C, com perda de massa de 18,11%, correspondeu ao metano e à amônia remanescente (Cervini et al, 2016; Chang et al, 2009).

A Figura 3 apresenta os resultados das análises TGA e DTG da argila VHS pura e dos sistemas TC/VHS 0 h e TC/VHS 200 h. A partir destas curvas observou-se que os derivados TC/VHS 0 h e TC/VHS 200 h foram decompostos em quatro eventos de perda de massa e o seu precursor, a argila VHS pura, em três eventos. No primeiro evento, entre 40 e 70 °C, correspondeu à remoção de água superficial desses sistemas (Chang et al, 2009; Chen et al, 2017; Zhu et al, 2017; Borrego-Sánchez et al, 2018). Foi possível perceber que o sistema TC/VHS 200 h possuiu um menor pico de DTG nessa etapa. Isto está relacionado à menor quantidade de água existente neste sistema devido às 200 h de irradiação sofrida. O novo pico que apareceu nos sistemas TC/VHS 0 h e TC/VHS 200 h, em aproximadamente 270 °C, pode ser atribuído ao fármaco incorporado à estrutura da argila (Aguzzi et al, 2014). Conforme visto através dos testes de adsorção, a argila VHS foi uma das mais eficientes na adsorção do fármaco. Essa eficiência é relacionada à morfologia lamelar dessa argila e sua capacidade de trocar cátions (Lv et al, 2017). Este comportamento justifica o acentuado pico de DTG neste evento para esses dois sistemas. Após a adsorção da TC foi observado um aumento na estabilidade térmica, pois o pico máximo de decomposição da tetraciclina pura ocorreu em temperatura inferior (214 °C) ao do fármaco ligado à estrutura da argila (\cong 270 °C) (Aguzzi et al, 2014). Este comportamento pode estar relacionado com a conformação estrutural do

fármaco e da argila, sugerindo a ocorrência da intercalação ou interação na superfície interna e/ou externa da argila (Trigueiro, et al. 2018).

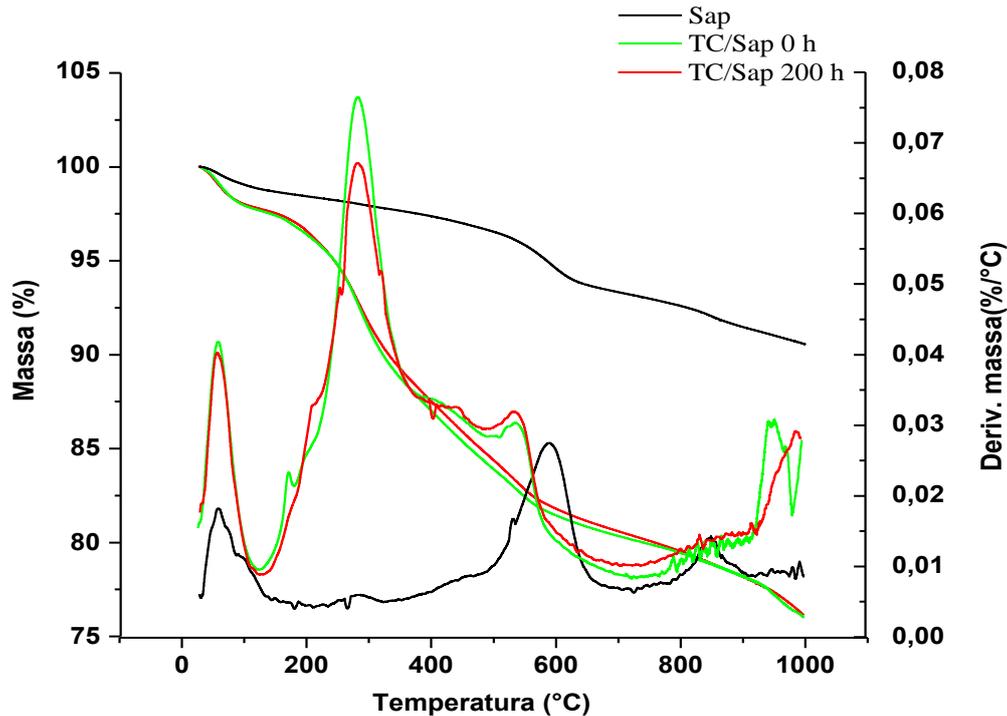
Figura 4. Curvas TG / DTG das amostras de VHS e TC/VHS irradiados e não irradiados.



A argila Saponita e os materiais resultantes de sua incorporação com o cloridrato de tetraciclina, irradiados e não irradiados (Fig. 4), apresentaram padrões de curvas TG semelhante à argila VHS e seus derivados. O primeiro evento se relacionou a desidratação superficial da argila pura e dos sistemas TC/argila (Su et al, 2016). Nesses materiais, a incorporação do fármaco também gerou, um novo pico máximo de DTG durante a degradação. Este pico, em aproximadamente 280 °C, é relacionado à incorporação do fármaco à argila (Liu et al, 2017). Através destas curvas foi possível perceber que a irradiação por 200 h não afetou o TC incorporado à estrutura da argila, já que não houve discrepância na variação de massa

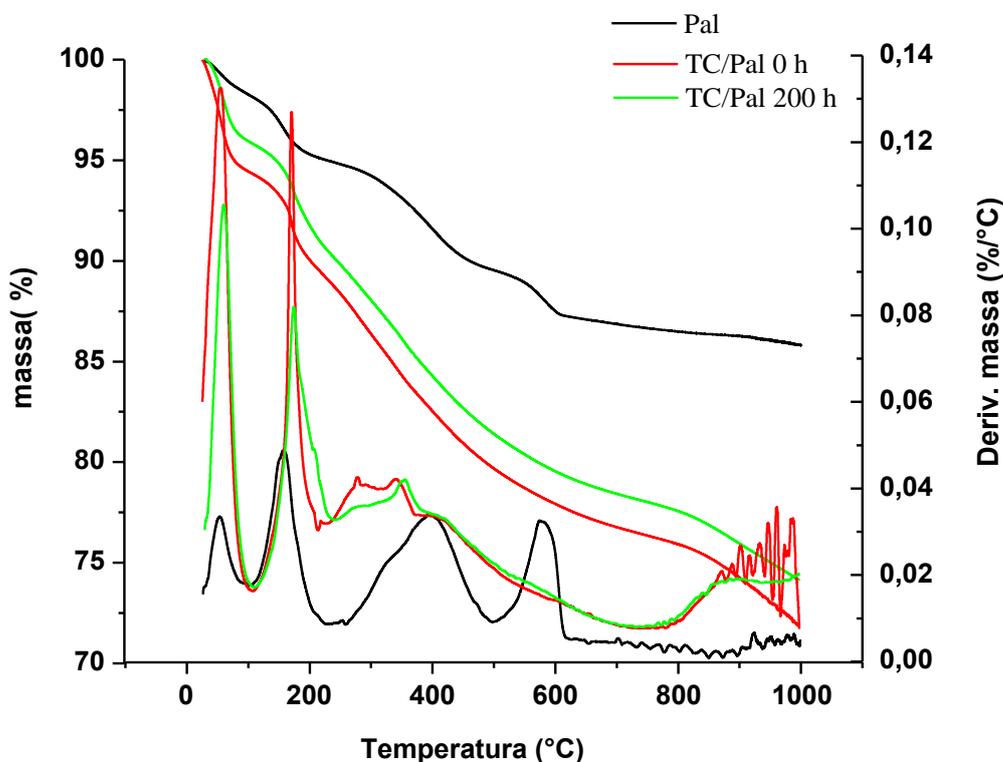
neste evento para os sistemas irradiados e não irradiados. De forma semelhante, o TC incorporado nos sistemas TC/VHS 0 h e TC/VHS 200 h também não foram afetadas.

Figura 5. Curvas TG / DTG das amostras de Sap e TC/Sap irradiados e não irradiados.



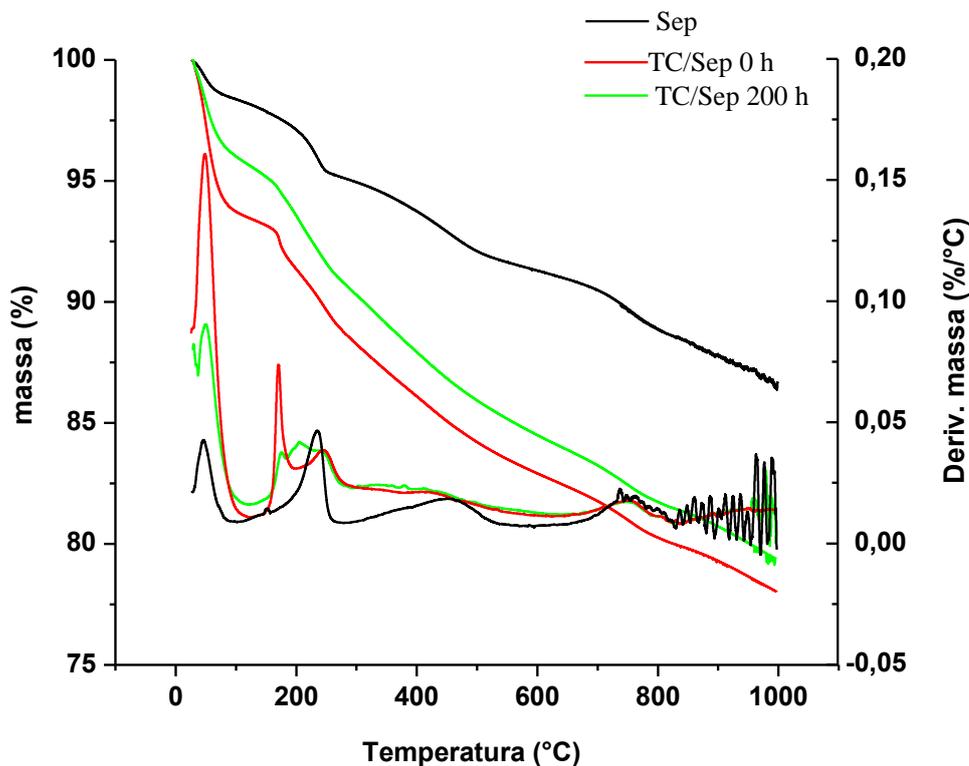
Paligorsquita e sepiolita são minerais de argila fibrosa que ocorrem naturalmente. A natureza descontínua da folha octaédrica permite a formação de nanoporos tipo canal que são preenchidos completamente por água zeolítica à temperatura ambiente (Brigatti et al, 2013). A água na estrutura da paligorskita é muito semelhante à da sepiolita. A desidratação dessas argilas ocorre em duas, a primeira representando a fuga de água livre, tanto de superfícies externas como de dentro dos canais. E o segundo representando a água ligada, Um outro pico endotérmico representando o escape de OH e a destruição total da rede, este é imediatamente seguido, acima por um pico exotérmico agudo representando o calor liberado na formação de uma nova fase de cristalização (Földvári, 2011)

Figura 6. Curvas de TG /DTG das amostras de Pal e TC/Pal irradiados e não irradiados.



As curvas TGA e DTG da palygorskita pura e dos sistemas TC/Pal 0 h e irradiadas por 200 h estão ilustradas na Figura 6. Tanto para a Pal quanto para TC/Pal 0 h e TC/Pal 200 h o primeiro evento de degradação se relacionou à perda de água (Kuuluvainen et al, 2014; Carazo et al, 2018). A maior perda de massa para o sistema TC/Pal 0 h (5,72 %) evidenciou uma maior quantidade de água em comparação com os demais sistemas. O segundo e o terceiro evento de perda de massa estão relacionados à degradação do fármaco. Foi possível perceber uma diminuição na variação de perda de massa do sistema TC/Pal 0 h para o sistema TC/Pal 200 h, indicando a ocorrência de fotodegradação do fármaco com a irradiação. O TC provavelmente sofreu fotodegradação porque ficou adsorvida na superfície externa da argila (Chang et al, 2009).

Figura 7. Curvas TG / DTG das amostras de Sep e TC/Sep irradiados e não irradiados.



As curvas TGA e DTG da sepiolita e de seus sistemas não irradiados TC/Sep 0 h e irradiados TC/Sep 200h, ilustradas na Figura 7, evidenciaram o que foi relatado anteriormente a sepiolita e a palygorskita apresentam perfis de degradação térmicas semelhantes (ambas são argilas fibrosas) (Kuuluvainen et al, 2014).

Tabela 3: Temperaturas Máximas de decomposição e variação da massa em porcentagem nos estágios 1°, 2°, 3° e 4° para TC, VHS, Saponita, Palygorskita e Sepiolita, e para todos os sistemas TC/argila irradiados e não irradiados.

Amostras	Temperaturas Máximas de decomposição (°C)				Variação da massa (%)				Resíduo depois de 1000 °C
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°	
TC	214,63	264,14	458,75	-	27,25	11,89	18,11	-	42,72
VHS	68,50	619,23	821,70	-	1,08	4,35	1,22	-	93,39
TC/VHS 0h	53,17	269,60	525,54	976,04	2,48	11,57	6,80	4,57	74,52

TC/VHS 200h	43,39	274,87	520,64	947,03	1,84	12,01	7,70	5,60	72,79
Sap	55,99	589,80	849,08	-	2,21	4,61	2,62	-	90,56
TC/Sap 0 h	58,52	283,58	537,69	953,32	2,33	10,57	7,01	4,08	75,96
TC/Sap 200 h	54,86	282,07	531,38	989,79	2,25	10,38	6,88	4,25	76,17
Pal	54,79	159,02	396,15	575,54	1,78	3,36	5,28	3,75	85,74
TC/Pal 0h	55,69	170,53	277,98	887,10	5,72	5,04	12,89	4,44	71,76
TC/Pal 200 h	59,91	174,00	355,43	896,90	4,31	5,60	11,94	4,05	74,02
Sep	46,03	235,04	450,28	750,97	1,63	3,29	3,78	4,60	86,69
TC/Sep 0h	48,84	171,28	246,07	753,25	6,60	2,15	8,53	4,64	77,88
TC/Sep 200h	48,88	204,21	335,20	748,65	4,40	5,21	6,44	4,57	79,21

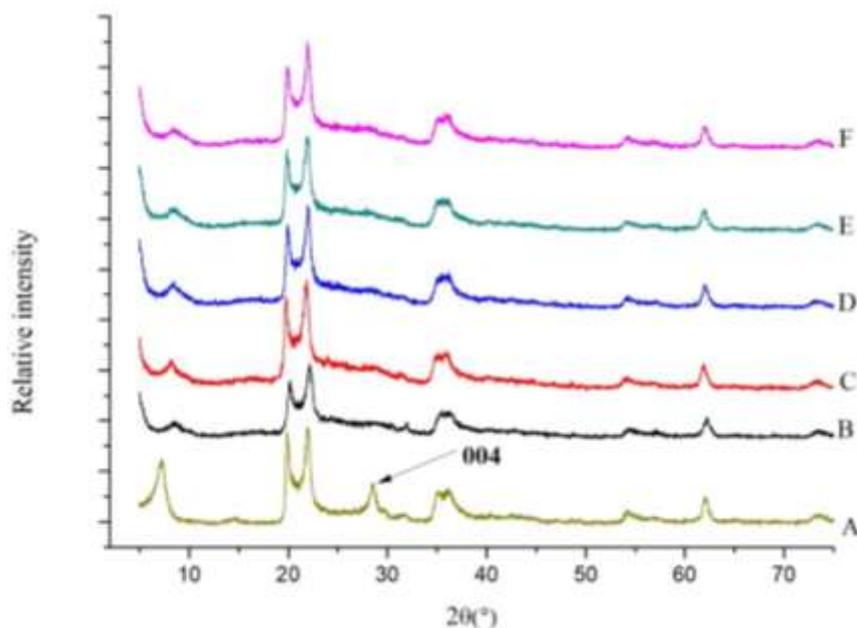
Na Tabela 3 pode-se perceber que em todos os eventos dos materiais incorporados ao fármaco existe uma maior variação no percentual de massa degradada em comparação com as argilas puras, além de um menor resíduo. Isso pode ser justificado pelo sucesso da incorporação do fármaco às estruturas das argilas, porque considerando-se uma mesma quantidade de amostra para a realização das análises, a quantidade de argila existente nas amostras dos sistemas argila/TC são menores do que nas amostras contendo apenas argila, uma vez que o fármaco estaria incorporado nas lamelas/fibras das argilas. Dessa forma, a quantidade de resíduo se torna menor pois o resíduo seria constituído basicamente pelos constituintes da argila que não se degradaram até à temperatura máxima utilizada para realização das análises térmicas (1000 °C). Observa-se ainda que ocorreu maior variação de resíduo nos sistemas com argilas lamelares do que nos sistemas com argilas fibrosas indicando que aquelas incorporaram maior quantidade de tetraciclina do que estas. Nas Figuras 3, 4, 5, 6 e 7 ainda foi possível

perceber que os perfis das curvas TGA de todos os sistemas TC/argilas foram diferentes das argilas puras, corroborando com a incorporação do fármaco à estrutura das argilas utilizadas.

3.4 DRX

O efeito da radiação na estrutura cristalina das argilas foi investigado por meio da difração de raios X. As Figuras 8 a 11 apresentam os DRX dos sistemas das argilas VHS, Saponita, Palygosrkitita e Sepiolita, respectivamente.

Figura 8 – Padrão de DRX da argila VHS: (A) refere-se a VHS e os demais são referentes aos sistemas TC/VHS, em função do tempo de exposição à radiação UV 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.



A partir da Figura 8 (A) foi possível observar as reflexões típicas da argila VHS em $2\theta = 7.28^\circ$; 19.92° ; 22.0° ; 28.52° ; 35.14° , 54.12° ; 62.04° , referentes aos planos cristalinos (0 0 1), (1 1 0), (1 0 0), (0 0 4), (2 2 0), (3 1 0), (3 3 0), respectivamente, como relatado por Li e colaboradores (2016). Os padrões de DRX mostram claramente que a irradiação provocou um deslocamento de todos os picos para ângulos inferiores, por exemplo, 8.52° ; 20.2° ; 22.2° ; 62.2° do sistema

TC/VHS em tempo 0 h de irradiação (Fig. 8B) para 8.36°; 19.94°; 21.94°; 61.96° do sistema exposto a 200 h de radiação UV (Fig. 8F). Este comportamento pode ser explicado considerando que a radiação causa uma diminuição na intensidade dos picos sugerindo interação com o fármaco, causada pela desordem nas lamelas da argila (Sturini, 2015).

Tabela 4. Valores dos espaçamentos interplanares para amostras de VHS sem o fármaco e amostras de TC/VHS em diferentes tempos de irradiação.

Amostras	Ângulos	d / Å
VHS	7,28°	12,14
	19,92°	4,45
	22°	4,04
	8,52°	1,49
	62,04°	4,39
TC/VHS 0 h	8,52°	10,37
	20,2°	4,39
	22,2°	4,00
	62,2°	1,49
TC/VHS 25 h	8,22°	10,75
	19,82°	4,47
	21,84°	4,06
	61,94°	1,49
TC/VHS 200 h	8,36°	10,57
	19,94°	4,45
	21,94°	4,05

61,96° 1,49

Os valores dos espaçamentos entre os planos foram calculados pela equação de Bragg ($2d\sin\theta = n\lambda$) e estão listados na tabela 4. Como resultado da interação com o fármaco, os padrões de difração de VHS (Figura 8) mostraram alterações e evidenciaram mudanças representativas em algumas reflexões. Em particular, as reflexões correspondentes aos planos (0 0 1), (1 1 0), (1 0 0), (0 0 4) e (3 3 0) deslocam-se para ângulos superiores, sendo que o pico correspondente ao plano (0 0 4) desaparece após a interação com o fármaco (Fig.8B) indicando uma possível esfoliação parcial ou delaminação (Trigueiro et al, 2018). As alterações nos espaços intercalares resultantes na VHS sugerem a inclusão das moléculas do fármaco no espaço interlamelar da argila (Borrego-Sánchez, et al 2017). Para Sturini e seus colaboradores (2016) a redução do espaçamento interplanar observado na interação do fármaco com a argila está correlacionado com a remoção parcial de moléculas de água durante a troca entre cátions intercalares e moléculas.

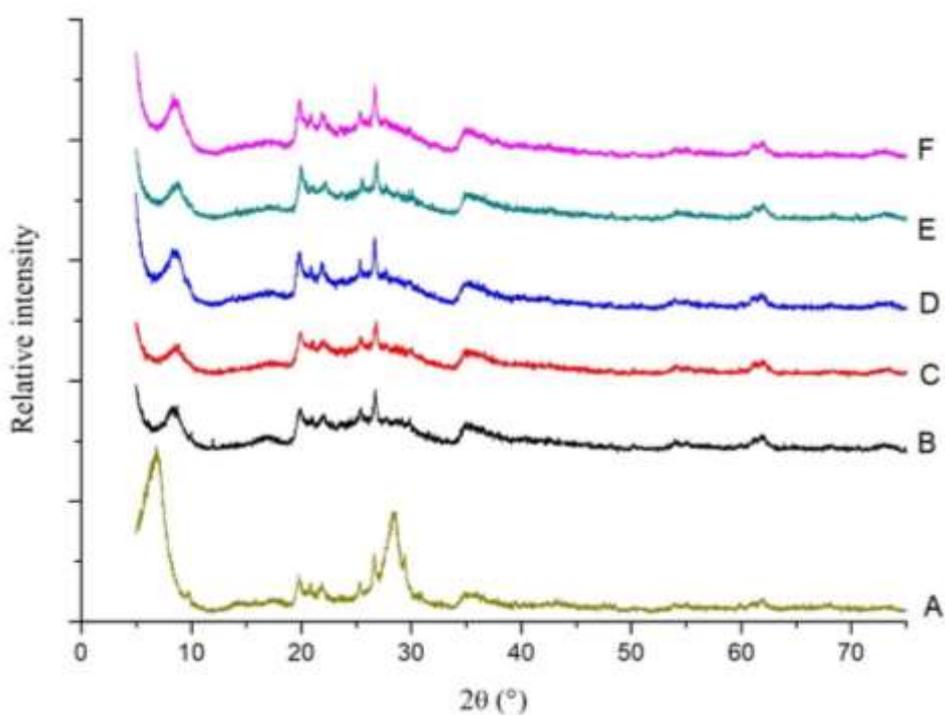
Tabela 5. Dados das estruturas das argilas puras e dos sistemas TC/argila em diferentes tempos de irradiação.

Amostras	a (Å)	b(Å)	c (Å)	Volume da célula (Å ³)	Tamanho do cristalito (nm)
VHS	5,197(3)	9,290(7)	12,840(9)	614,7(7)	10,4
TC/ VHS 0 h	5,200(6)	7,912(9)	9,905(12)	402,7(8)	7,21
TC/ VHS 25 h	5,192(7)	7,907(10)	9,889(14)	401,5(9)	8,18

TC/ VHS 55 h	5,200(4)	7,907(7)	9,900(8)	402,4(6)	8,5
TC/ VHS 100 h	5,206(4)	7,924(6)	9,901(8)	404,0(5)	8,2
TC/ VHS 200 h	5,199(4)	7,916(7)	9,879(9)	402,1(6)	8,13
Sap	5,844(17)	10,44(3)	26,91(8)	1628(8)	3,54
TC/Sap 0 h	5,689(10)	9,99(2)	26,80(5)	1511(5)	5,02
TC/Sap 25 h	5,671(11)	9,91(2)	26,27(5)	1460(5)	5,01
TC/Sap 55 h	5,747(13)	9,37(2)	26,18(6)	1393(5)	4,19
TC/Sap100 h	5,681(12)	9,98(2)	26,73(6)	1501(6)	4,98
TC/Sap200 h	5,743(11)	9,45(2)	26,37(5)	1414(5)	4,64
Pal	12,780(6)	17,854(8)	5,252(3)	1193,5(10)	16,9
TC/Pal 0 h	12,813(8)	17,809(11)	5,251(4)	1192,3(14)	13,7
TC/Pal 25 h	12,853(6)	17,853(8)	5,252(3)	1199,6(11)	14,5
TC/Pal 55 h	12,860(6)	17,847(7)	5,247(3)	1199,2(10)	14,2
TC/Pal 100 h	12,821(5)	17,861(7)	5,254(2)	1197,8(8)	11,50
TC/Pal 200 h	12,805(6)	17,854(8)	5,255(2)	1195,9(9)	11,51
Sep	13,501(3)	27,033(7)	5,2577(10)	1918,9(7)	11,74
TC/Sep 0 h	13,628(12)	27,24(2)	5,283(4)	1961(3)	8,75
TC/Sep 25 h	13,521(4)	27,060(9)	5,2644(15)	1926,0(11)	11,07
TC/Sep 55 h	13,507(3)	27,017(7)	5,2660(11)	1921,6(8)	11,34
TC/ Sep 100 h	13,519(3)	27,035(7)	5,2598(12)	1922,4(8)	10,91
TC/ Sep 200 h	13,596(9)	27,26(2)	5,275(3)	1955(2)	9,40

Em geral, existe uma tendência dos tamanhos de cristalitos da VHS crescerem em função do tempo de exposição da radiação. O tamanho do cristalito da VHS pura foi em torno de 10.4 nm e quando incorporada com TC, ou seja, TC/VHS, o tamanho foi de 7.21 nm e quando exposta a 200h de irradiação o tamanho foi para 8.13 nm, e o volume da célula unitária também segue essa tendência, como mostrado na tabela 5.

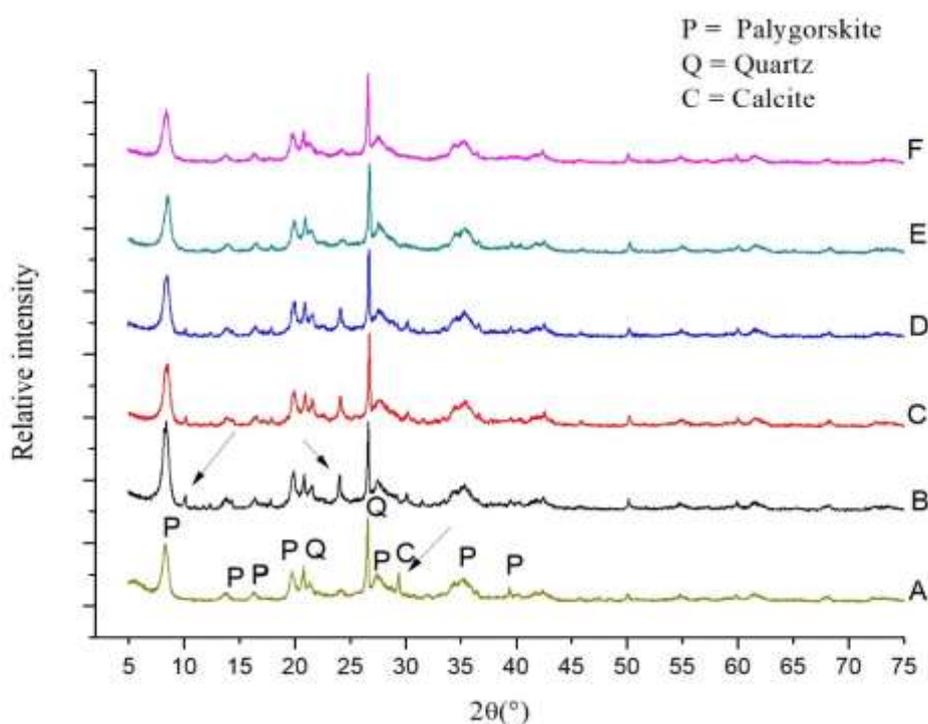
Figura 9. Padrão de DRX da argila Saponita: (A) refere-se a Sap e as demais são referentes aos sistemas TC/Sap, em função do tempo de exposição à radiação UV 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.



Os padrões de DRX das amostras da argila Saponita e dos sistemas TC/Sap, Figura 9, mostra que houve alteração entre o difratograma da argila sem o fármaco e o sistema TC/argila, sugerindo uma possível interação entre o fármaco e a argila (Fig. 9B). Por outro lado, nos sistemas TC/ Sap em diferentes tempos de irradiação (Fig. 9C-9F) não foi possível observar

este mesmo comportamento. Os cálculos dos parâmetros da estrutura, tabela 5, mostram um crescimento nos tamanhos dos cristalitos nos sistemas TC/ Sap irradiados em comparação com a argila pura. O tamanho dos cristalitos da Saponita sem TC foi em torno de 3.54 nm e no sistema TC/ Sap aumentou para 5.02 nm, porém na presença de 200 h irradiação o valor foi de 4.64 nm. A diminuição nos tamanhos dos cristalitos dos sistemas irradiados e não irradiados foi em torno de 7.57%, isto pode indicar que a maior parte do sistema não foi alterado pela radiação corroborando com o observado na análise da porcentagem de carbono e nos perfis de degradação térmica.

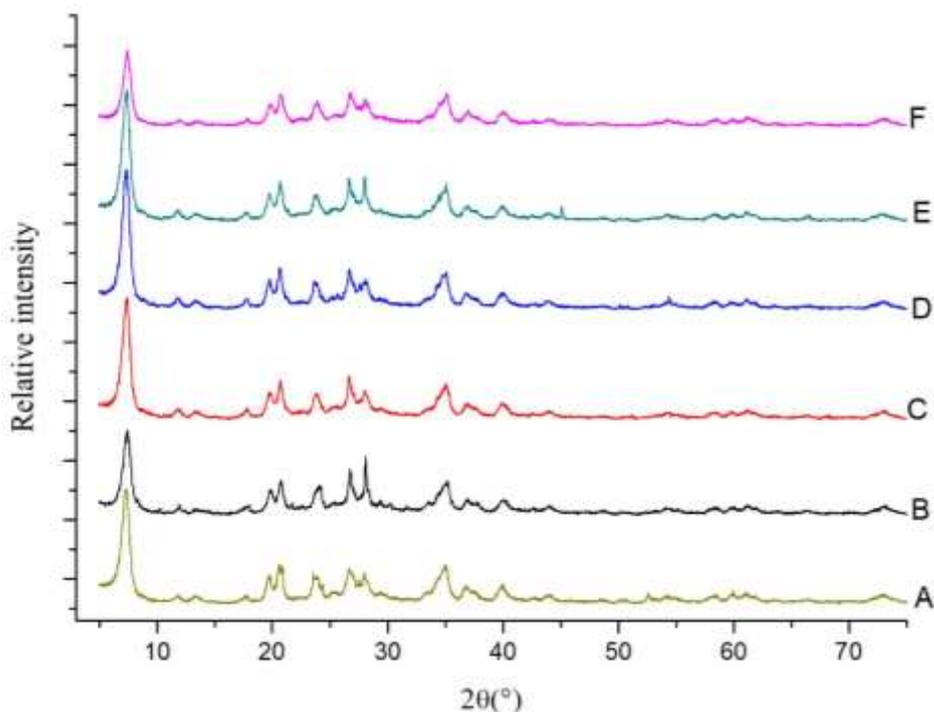
Figura 10. Padrão de DRX da argila Palygorskita: (A) refere-se a Pal e as demais são referentes aos sistemas TC/Pal, em função do tempo de exposição à radiação UV, 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.



A palygorskita (Pal), Figura 10, apresentou as reflexões típicas em $2\theta = 8.36^\circ$; 14.02° ; 16.54° ; 20.00° ; 28.12° ; 28.88° ; 33.60° , os quais correspondem aos planos cristalinos (1

1 0), (2 0 0), (1 3 0), (0 4 0), (4 0 0), (2 2 1), concordando com a literatura (Xavier, et al. 2016; 2007; Zhu, et al. 2016). Uma análise mais detalhada mostrou que na amostra de Palygorskita estavam presentes as fases minerais (Palygorskita, Quartz e Calcite). Os difratogramas evidenciaram que em $2\theta = 8.36^\circ$, correspondente a plano (1 1 0), não houve deslocamentos dos picos característicos da Pal em função da presença de fármaco ou na presença da radiação. As alterações nas intensidades foram observadas em algumas reflexões como a em $2\theta = 10^\circ$, a qual aparece após a incorporação do fármaco na argila (Fig. 10B-10D) e desaparece com a irradiação (Fig. 10E-F). Este mesmo comportamento ocorre na reflexão $2\theta = 29.4$, atribuída a calcita, diminui após a adsorção do fármaco (Fig. 10B) e desaparece totalmente com a exposição a luz UV (Fig. 10B-10D). A reflexão $2\theta = 24^\circ$ ocorre um aumento na intensidade (Fig. 10B) devido a incorporação de TC, porém diminui conforme o tempo de exposição (Fig. 10C-10F). A invariabilidade das posições dos picos principais da Pal, e do sistema TC/Pal irradiados e não irradiados sugerem que a acomodação do fármaco na Pal esteja preferencialmente na superfície externa (Chang et al 2009) corroborando com os resultados da TG. A análise das microestruturas da argila sem o fármaco e dos sistemas TC/Pal em diferentes tempos de irradiação mostraram que a incorporação do TC na argila Pal causou uma diminuição nos tamanhos dos cristalitos, e esta diminuição torna-se mais acentuada em função do tempo de exposição à radiação UV. O tamanho dos cristalitos para a argila sem fármaco foi em torno de 16.9 nm, após a incorporação do fármaco diminuindo para 13.7 nm e após 200 h de radiação o tamanho foi 11.51 nm, como mostrado na Tabela 5.

Figura 11. Padrão de DRX da argila Sepiolita: (A) refere-se a Sep e as demais são referentes aos sistemas TC/Sep, em função do tempos de exposição à radiação UV: 0 h (B), 25 h (C), 55 h (D), 100 h (E) e 200 h (F), respectivamente.



No caso dos sistemas com Sepiolita, Figura 11, é verificado que não há diferenças significativas após a adsorção do TC (Fig. 11B) ou após as 200 h de exposição da irradiação (Fig. 11 F). Observa-se apenas alteração na intensidade de algumas reflexões, porém sem deslocamento na posição dos picos. Estes resultados estão de acordo com Borrego-Sánchez e colaboradores (2017), e que corroboram com o estudo de Sturini e colaboradores (2016). Este comportamento supõe que a maior parte das moléculas do fármaco são adsorvidas na superfície do material e não entram nos canais da estrutura do material. Analisando os parâmetros estruturais, observa-se que a incorporação do fármaco provocou um decréscimo no tamanho dos cristalitos e um aumento no volume da célula. Quando este sistema foi exposto a irradiação UV, houve aumento no tamanho do cristalito e a diminuição no volume da célula, como mostrado na tabela 5.

4 CONCLUSÃO

A incorporação de TC nas fibrosas (Palygorskita e Sepiolita) e lamelares (VHS e Saponita) foi realizada com sucesso e posteriormente expostos sob luz UV. As argilas de morfologia lamelar por consequência de sua estrutura e capacidade de troca catiônica obtiveram uma maior capacidade de incorporação e fotoproteção do TC em comparação com as de morfologia fibrosa, fato que foi confirmado pela análise elementar. As análises termogravimétricas evidenciaram o TC incorporado nas argilas lamelares, principalmente o sistema TC/Sap, mostrando que não existe diferença entre os sistemas irradiados e não irradiados sob luz UV confirmando o observado na análise elementar. As análises de DRX também confirmaram este comportamento de fotoestabilidade nas argilas lamelares, em especial o sistema TC/Sap, tornando esse sistema um material promissor para a fotoproteção e fotoestabilidade do cloridrato de tetraciclina.

5 REFERÊNCIAS

- Aguzzi, C., Cerezo, P., Sandri, G., Ferrari, F., Rossi, S., Bonferoni, C., Caramella, C., Viseras, C., 2014. Intercalation. of tetracycline into layered clay mineral material for drug delivery purposes, *Materials Technology*, 29: sup3, B96-B99.
- Ali, R. B., Ounis, A., BenSaid, D., Dziri, C., May M. V., 2017. Gastroprotective effects of Tunisian green clay on ethanol-induced gastric mucosal lesion in rats. *Appl Clay Sci.* 149, 111-117.
- Allain L., Baertschi S.W., Clapham D., Foti C., Lantaff W.M., Reed R.A., 2016. Templeton A.C., Tonnesen H.H. Implications of In-Use Photostability: Proposed Guidance for Photostability Testing and Labeling to Support the Administration of Photosensitive

Pharmaceutical Products, Part 3. Oral Drug Products *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105 (5), 1586-1594

Ambrogi, V., Nocchetti, M., Latterini, L., 2014. Promethazine–Montmorillonite Inclusion Complex To Enhance Drug Photostability, *Langmuir* 30, 14612-14620.

Ambrogi, V.; Latterini, L.; Nocchetti, M.; Pagano, C.; Ricci, M., 2012. Montmorillonite as an agent for drug photostability. *J. Mater. Chem.* 22, 22743–22749.

Bergaya, F.; Theng, B. K. G.; Lagaly, G., eds.; *Handbook of Clay Science*, Elsevier: Amsterdam, 2006.

Borrego-Sánchez, A., Carazo, E., Aguzzi, C., Viseras, C., Sainz-Díaz, I. C., 2018. Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite. *Appl. Clay Sci.* 160. 173-179.

Carretero, M.I., Pozo, M., 2009. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications, *Appl. Clay Sci.* 46, 73–80.

Carretero, M.I., 2002. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review, *Appl. Clay Sci.* 21, 155–163.

Carazo, E., Borrego-Sánchez, A., García-Villén, F., Sánchez-Espejo, R., Viseras, C., Cerezo, P., Aguzzi, C., 2018. Adsorption and characterization of palygorskita-isoniazid nanohybrids, *Appl Clay Sci.*, 160. 180-185.

Carretero, M.I., Pozo, M., 2010. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients, *Appl. Clay Sci.* 47. 171–181.

Cervini, P.; Machado, L. C. M.; Ferreira, A. P. G.; Ambrozini, B.; Cavalheiro, E. T. G., 2016. Thermal decomposition of tetracycline and chlortetracycline. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 118. 317-324.

- Changa, P., Li, Z., Yua, T., Munkhbayer, S., Kuo, T., Hunga, Y., Jeana, J., Linc, K., 2009. Sorptive removal of tetracycline from water by palygorskite, *Journal of Hazardous Materials*. 165. 148–155.
- Changa, P.H., Jeana, J.S., Jianga, W.T., Li, Z., 2009. Mechanism of tetracycline sorption on rectorite *Colloids Surf. A*. 339. 94-99.
- Changa, P., Li, Z., Jiang, W., 2009. Jean, J. Adsorption and intercalation of tetracycline by swelling clay minerals', *Appl. Clay Sci.* 46. 27–36.
- Chen, Q., Zhu, R., Ma, L., Zhou, Q., Zhu, J., He, H., 2017. Influence of interlayer species on the thermal characteristics of montmorillonite, *Appl Clay Sci.*, 135. 129-135.
- Chen, Y., Zhou, A., Liu, B., Liang, J., 2010. Tramadol hydrochloride/montmorillonite composite: preparation and controlled drug release *Appl. Clay Sci.*, 49. 108-112.
- Chopra, I., Roberts, M., 2001. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65. 232-260.
- Desideri, D., Meli, M.A., Roselli, C., Feduzi, L., 2016. Simulation of the digestive process in the evaluation of radionuclide availability in pharmaceutical clays for internal use, *Microchemical Journal*. 124. 111-115.
- Ding, F., Gao, M., Wang, J., Shen, T., Zang, W., 2018. Tuning wettability by controlling the layer charge and structure of organo-vermiculites, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 57. 304–312.
- Dong, Y., Ng, W.K., Hu, J., Shen, S., Tan, R.B.H. 2014. Clay as a matrix former for spray drying of drug nanosuspensions, *I. Journal of Pharmaceutics* 465. 83–89.
- Eili, M., Shameli, K., Ibrahim, N. A., Ahmad, M. B., Yunus, W. M. Z.W., 2015. The effect of the divalent metal on the intercalation capacity of stearate anions into layered double hydroxide nanolayers. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 22. 63–69.
- Etcheverry, M., Cappa, B., Trelles, J., Zanini, G., 2017. Montmorillonite-alginate beads:

Natural mineral and biopolymers based sorbent of paraquat herbicides. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 5. 5868–5875.

Földvári, M. Handbook of the thermogravimetric system of minerals and its use in geological practice Occasional Papers of the Geological Institute of Hungary, vol. 213, Budapest, 2011, 180 p

Frost R.L., Locos, O.B. Ruan, H., Klopprogge ,J.T., 2001. Near-infrared and mid-infrared spectroscopic study of sepiolites and palygorskites *Vib. Spectrosc.* 27. 1-13.

Gamoudi, S., E. Srasra., 2017. Characterization of Tunisian clay suitabela for pharmaceutical and cosmetic applications. *Appl. Clay Sci.* 146. 162–166.

Goetze, S., Hiernickel, C., Elsner, P., 2017. Phototoxicity of doxycycline: a systematic review on clinical manifestations, frequency, cofactors, and prevention, *Skin Pharmacol. Physiol.* 30. 76-80.

Kuuluvainen, V., Maki-Arvela, P., Rautio, A., Kordas, K., Roine, J., Aho, A., Toukoniitty, B., Osterholm, H., Toivakka, M., Murzin, D. Y., 2015. Properties of adsorbents used for bleaching of vegetabela oils and animal fats, *Journal Chem. Technol Biotechnol.* 90. 1579–1591.

Leybold, C.F., Reiher, G. M., Brehm, M.O. Schmitt, S. Schneider, P. Matousek, M., 2003. Towrie, Tetracycline and derivatives – assignment of IR and Raman spectra via DFT calculations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 5. 1149-1157.

Li, C., Sun, Z., Huang, W.,Zheng, S., 2016. Facile synthesis of g-C₃N₄/montmorillonite composite with enhanced visible light photodegradation of rhodamine B and tetracycline, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers.* 66. 363–371.

Liu, S., Wu, P., Yu, L., Li, L., Gong, B., Zhu, N.,Dang, Z.,Yang, C., 2017. Preparation and characterization of organo-vermiculite based on phosphatidylcholine and adsorption of two typical antibiotics, *Appl Clay Sci.*, 137. 160-167.

Liu, Y. X., Zhang, X., Guo, L., Wu, F., Deng, N. S., 2008. Photodegradation of Bisphenol A in the Montmorillonite KSF Suspended Solutions, *Ind. Eng. Chem. Research.* 47. 7141–7146.

López Peñalver, J.J., Gómez Pacheco, C.V., Sánchez Polo, M. Email Author, Rivera Utrilla, J., 2013. Degradation of tetracyclines in different water matrices by advanced oxidation/reduction processes based on gamma radiation. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology.* 88. 1096-1108.

Lv, G., Li, Z., Elliott, L., Schmidt, M. J., MacWilliams, M. P., Zhang, B. Impact of tetracycline-clay interactions on bacterial growth, *Journal of Hazardous Materials*
Available online 21 September 2017.

Marques, I.J., Vaz, P.D. Fernandes, A.C. Nunes, C.D., 2014. Advantageous delivery of nifedipine from inorganic materials showing increased solubility and biocompatibility, *Microp. and Mesop. Materials.* 183. 192–200.

MBoula, V.M., Hequet, V., Gru, Y., Colin, R., Andres, Y., 2012. Assessment of the efficiency of photocatalys on tetracycline biodegradation, *J. Haz. Materials.* 209-210. 355-364.

Monteiro, A.F., Rato, M., Martins, C. 2016. Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions *Clin. Dermatol.* 34. 571-581.

Ngulube T., Gumbo, J.R., Masindi, V., Maity, A., 2017. An update on synthetic dyes adsorption onto clay based minerals: A state-of-art review, *J of Environm. Management.* 191. 35-57.

Niu, J., Ding, S., Zhang, L., Zhao, J., Feng, C., 2013. Visible-light-mediated Sr-Bi₂O₃ photocatalysis of tetracycline: kinetics, mechanisms and toxicity assessment, *Chemosphere.* 93. 1–8.

Noichan, J., Khaorapong, N., Moosophon, P., 2017. Adsorption of Natural Product Compound, Goniotalamin, by Dodecyltrimethylammonium-Montmorillonite. *Chiang Mai J. Sci.;* 44(3). 1022-1027.

Parolo, M.E., Savini, M.C., Vallés, J.M., Baschini, M.T., Avena., 2008. M.J.Tetracycline adsorption on montmorillonite: pH and ionic strength effects. *Appl. Clay Sci.* 40. 179-186.

Pusch, R., 2014. Flow and ductility of smectite clay for skin treatment, *J. Cosmetics Dermatol. Sci. Appl.* 4. 67-72.

Rodrigues, L.A.S., Figueiras, A., Veiga, F., de Freitas, R.M., Nunes, L.C.C., Filho, E.C.S. Leite C.M.S., 2013. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 103. 642-651.

Rok,J., Wrześniok, D., Beberok, A., Otręba, M., Delijewski, M., Buszman, E., 2018. Phototoxic effect of oxytetracycline on normal human melanocytes, *Toxicology in Vitro.* 48. 26-32.

Santos, A. C., Ferreira, C., Veiga, F., Ribeiro, A. J.,Panchal, P., Lvov, Y., Agarwal, A., 2018. Halloysite clay nanotubes for life sciences applications: From drug encapsulation to bioscaffold, *Advances in Colloid and Interface Science.* 257. 58-70.

Shah, K. A., Date, A.A.; Joshi, M.D.; Patravale, V.B., 2007. Solid lipid nanoparticles (SNL) of tretinoin: potencial in topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 345. 163-171.

Shi, Y., Hu Y., Zhang, L., Yang, Z., Zhang, Q., Zhu, X., Wang, J., Chen, J., Wang, K., 2017. Palygorskite supported BiVO₄ photocatalyst for tetracycline hydrochloride removal, *Appl. Clay Sci.* 137. 249-258.

Sturini,M., Speltini, A., Maraschi, F., Profumo, A., Tarantino, S., Gualtieri, A.F., Zema, M., 2016. Removal of fluoroquinolone contaminants from environmental waters on sepiolite and its photo-induced regeneration, *Chemosphere.* 150. 686-693.

Sturini, M., Speltini,A.,Maraschi, F., Rivagli, E., Pretali, L., Malavasi, L., Profumo, A., Fasani, E., Albin, A., 2015. Sunlight photodegradation of marbofloxacin and enrofloxacin adsorbed on clay minerals, *J. of Photochem. and Photob. A: Chemistry* vol. 299. 103–109.

Su, X., Ma, L.,Wei, J.,Zhu, R., 2016. Structure and thermal stability of organo-vermiculite, *Appl Clay Sci.*, 132–133. 261-266.

Trigueiro, P.; Pedetti, S.; Rigaud, B.; Balme, S.; Janot, J.; Santos, I. M.G.; Gougeonf, R.; Fonseca, M. G.; Georgeling, T.; Jaber, M., 2018. Going through the wine fining: Intimate dialogue between organics and clays, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 166. 79–88.

Viseras, C., Cerezo, P., Sánchez, R., Salcedo, I., Aguzzi, C., 2010. Current challenges in clay minerals for drug delivery, *Appl. Clay Sci.*, 48. 291-295.

Xavier, K. C. M., Santos, M. S. F., Osajima, J. A., Luz, A. B., Fonseca, M. G., e Filho, E. C. S., 2016. Thermally activated palygorskites as agents to clarify soybean oil. *Appl. Clay Sci.* 119. 338–347.

Yang, J. H., Lee, J.H., Ryu, H.J., Elzatahry,, A.A., Alothman, Z.A., Choy, J.H., 2016. Drug–clay nanohybrids as sustained delivery systems, *Appl. Clay Sci.* 130. 20-32.

Yendluria,R., Otto, D.P, De Villiersb,M.M, Vinokurovc,V., Lvova, Y.M., 2017. Application of halloysite clay nanotubes as a pharmaceutical excipient, *Int. J. of Pharmaceutics*. 521. 267–273.

Zhu, J., Zhang, P., Qing, Y., Wen, K., Su, X., Ma, L., Wei, J., Liu, H., He, H., Xi, Y., 2017. Novel intercalation mechanism of zwitterionic surfactant modified montmorillonites, *Appl. Clay Sci.* 141. 265-271.

Zhu, Y., Chen, T., Liu, H., Xu, B., e Xie. J., 2016. Kinetics and thermodynamics of Eu(III) and U(VI) adsorption onto palygorskite. *Journal of Molecular Liquids*. 219. 272-278.

Zyoud,A., Jondi, W., AlDaqqah, N., Asaad S., Qamhieh,N., Hajamohideen A., Helal, M. H.S., Kwon, H.,Hilal,H.S., 2017. Self-sensitization of tetracycline degradation with simulated solarlight catalyzed by ZnO@montmorillonite *Solid State Sciences*. 74. 131-143.