

Utilização de argilas fibrosas e tubulares para a liberação modificadas de fármacos: uma revisão**Fiborous and tubular clays to modified release of drugs: a review**

Josany Saibrosa da Silva¹, Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho²,
Hernane da Silva Barud³, Edson Cavalcanti da Silva Filho¹,
Livio Cesar Cunha Nunes^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Centro de Ciências da Natureza, UFPI, CP: 64049-550, Teresina, PI

e-mail: josany.saibrosa@gmail.com; edsonfilho@ufpi.edu.br; liviocesar@hotmail.com

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, UFPI, CP: 64049-550, Teresina, PI

e-mail: acsgv@hotmail.com, liviocesar@hotmail.com

³ Laboratório de Biopolímeros e Biomateriais (BioPolMat) - Centro Universitário de Araraquara. Núcleo de Pesquisa em Biotecnologia. Araraquara, SP

e-mail: hernane.barud@gmail.com

RESUMO

Nas últimas décadas o uso de argilominerais nas áreas de Ciência e Engenharia de Materiais tem recebido notória atenção para a sua utilização no carregamento de fármacos. Dentre os diversos tipos de argilas, as fibrosas e as tubulares tem sido utilizadas na preparação de bionanocompósitos, devido as suas propriedades inerentes, como exemplo a elevada área superficial. Esta pesquisa visou o levantamento bibliográfico da utilização das argilas tubulares e fibrosas para o carregamento de fármacos. A busca por artigos foi realizado no banco de dados *Web of Science*, utilizando combinação dos termos: *Fibrous Clay and drug delivery*, *Tubular Clay and drug delivery*, *Halloysite and drug delivery*, *Imogolite and drug delivery*, *Palygoskite and drug delivery* e *Sepiolite and drug delivery*. Foram encontrados o total de 36 artigos durante a pesquisa. Observou-se que a maioria dos artigos utilizam as argilas em combinação com outros materiais (com formação de compósitos e blends), principalmente polímeros, a fim de expandir as propriedades que melhoram a vetorização de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), tais como a modificação do tamanho dos poros, do pH, da energia de ligação entre as moléculas, entre outros. Assim, evidencia-se que o interesse pela utilização das argilas no campo terapêutico tem aumentado, mostrando a relevância de pesquisas na área de medicamentos e materiais.

Palavras-chave: argila fibrosa, argila tubular, argilominerais, carregamento de fármacos.

ABSTRACT

In recent decades the use of clay minerals in the areas of Materials Science and Engineering has received notable attention for its use in carrying of drugs. Among the various types of clay, and fibrous tubes have been used in the preparation of bionanocompósitos due to their inherent properties, for example high surface area. This research aimed a review at the literature of the use of tubular and fibrous clays for the carrying of drugs. The search for articles was conducted in the *Web of Science* database, using combination of terms: *Fibrous Clay and drug delivery*, *Tubular Clay and drug delivery*, *Halloysite and drug delivery*, *imogolite and drug delivery*, *drug delivery and Palygoskite and Sepiolite and drug delivery*. Found total of 36 articles during the search. It was observed that most of the clay articles used in combination with other materials (with formation of composites and blends), in particular polymers in order to extend the properties that improve the vectoring of active pharmaceutical ingredients (APIs), such as modification pore size, the pH, the binding energy between molecules, among others. Thus, it is clear that the interest in the use of clays in the therapeutic field has increased, showing the relevance of research in the area of drugs and materials.

Keywords: Fibrous clay, tubular clay, clay, drug release.

1. INTRODUÇÃO

A liberação modificada de fármacos tem sido amplamente estudada para melhorar a eficiência da droga e a adesão do paciente, bem como reduzir a toxicidade do fármaco. Estes sistemas são particularmente úteis no tratamento de patologias crônicas, pois fornecem perfis de tempo de concentração eficazes do fármaco no plasma, mantendo constante a concentração de fármaco dentro do intervalo terapêutico, durante um período de tempo prolongado [1].

No entanto, também existem desvantagens potenciais que não devem ser desconsideradas. Desvantagens estas que incluem a possível toxicidade, a liberação prematura e exagerada, a exigência de procedimentos invasivos quando usados em implantes ou ainda à remoção do material utilizado e que eleva os custos de produção, além da falta de correlação entre os ensaios *in vivo* e *in vitro*. Somente nos casos de fármacos que exibem uma elevada permeabilidade no trato gastrointestinal (TGI) as taxas de dissolução *in vitro* podem ser usadas para prever a taxa de absorção *in vivo*, já que a taxa de absorção é controlada exclusivamente pela taxa de liberação e sofre pouca ou nenhuma interferência das propriedades intrínsecas do fármaco ou das condições prevalentes do TGI [2, 3].

Os mecanismos utilizados para alcançar um bom resultado na liberação controlada são diversos, complexos e dependem da aplicação particular, podendo atuar simultaneamente em diferentes fases de um processo de liberação. A compreensão dos fatores que interferem no mecanismo de liberação é importante na concepção e no desenvolvimento do material, pois auxilia a identificação de possíveis falhas, possibilita a garantia da qualidade e proteção da propriedade intelectual. O desenvolvimento da tecnologia associada à modificação de liberação de fármacos sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às tais formas farmacêuticas [3, 4, 5].

Nas últimas décadas tem havido interesse crescente no desenvolvimento de compósitos a base de argilominerais e biopolímeros para aplicação farmacêutica, onde a liberação modificada de fármacos tem obtido notória atenção. Estes compósitos podem combinar propriedades de ambos os componentes (orgânicos e inorgânicos), como características mecânicas, intumescimento, comportamento térmico, bioadesão e reologia [6, 7].

Dentre os diversos tipos de argilas, as tubulares, tais como haloisita e imogolita, e as fibrosas, pargorsquita e sepiolita, tem atraído atenção quanto a utilização na preparação de bionanocompósitos [8]. A diferença estrutural dessas argilas está demonstrada na Figura 1.

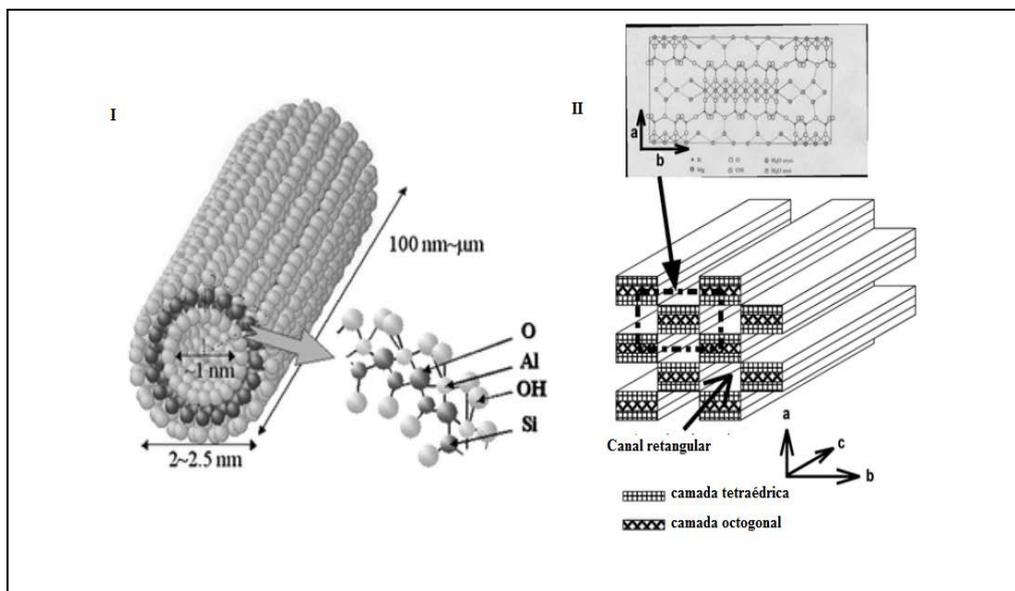


Figura 1: Modelos esquemáticos de argilas tubular e fibrosa. (I), Modelo esquemático da argila tubular Imogolita [9]; (II), Modelo esquemático da argila fibrosa Sepiolita [10].

Com isso, esta pesquisa objetivou evidenciar na literatura científica dados a cerca do uso das argilas fibrosas e tubulares para o carreamento de fármacos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a revisão bibliográfica realizou-se buscas no banco de dados Web of Science, utilizando-se os seguintes termos de pesquisa: *Fibrous Clay and drug delivery*, *Tubular Clay and drug delivery*, *Halloysite and drug delivery*, *Imogolite and drug delivery*, *Palygorskite and drug delivery* e *Sepiolite and drug delivery*. Referentes às classes de argilas (Tubular e fibrosa) e os principais tipos de argilas (Haloisita, Imogolita, Paligorskita e Sepiolita).

A pesquisa foi realizada no mês de janeiro de 2015. E foram selecionados os artigos publicados de 2005 a 2015, excluindo-se artigos de revisão, patentes e capítulos de livro. Foram excluídos também artigos que a partir da leitura de títulos e resumos não se enquadravam com o tema da pesquisa (argilas para liberação modificada de fármacos).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados na base de dados o total de 36 artigos sobre argilas fibrosas e tubulares para liberação modificada de fármacos. Dentre os estudos sobre argilas fibrosas, foram utilizadas como carreadores de fármacos as argilas Paligorskita e Sepiolita. Enquanto que para as argilas tubulares encontrou-se apenas artigos utilizando Haloisita para esse fim. No entanto 78% do total publicações foram referentes à utilização de haloisita- Figura 2.

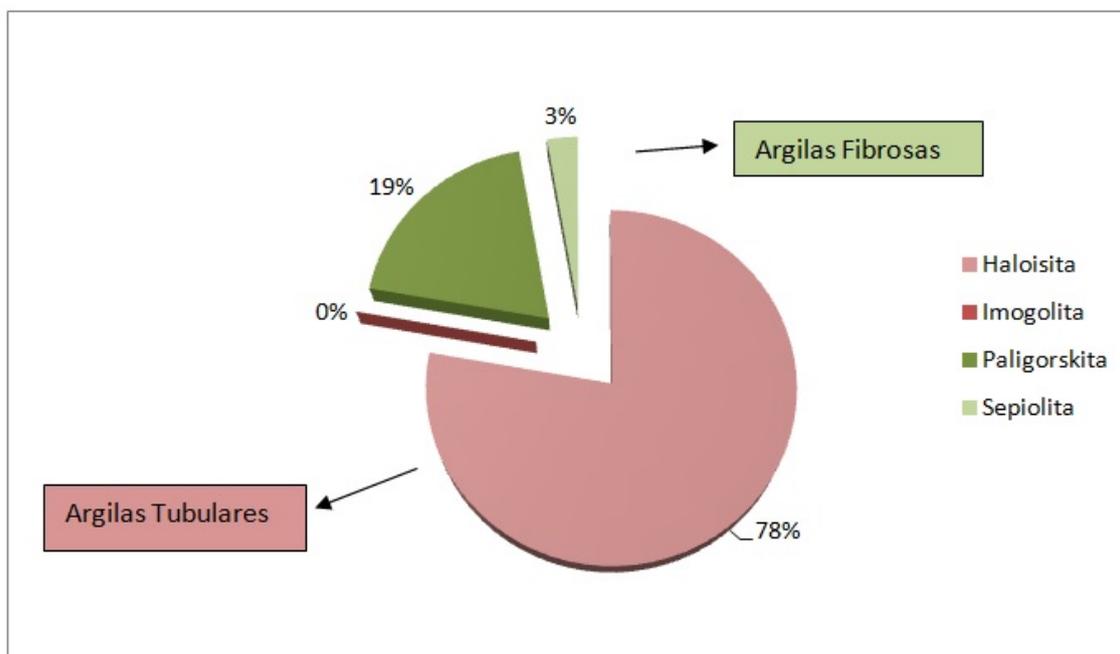


Figura 2: Publicações por tipos de argilas.

3.1 Argilas Fibrosas

As argilas fibrosas (paligorskita e sepiolita) tornaram-se bastante atraentes no meio científico como nanopartículas na preparação de bionanocompósitos. Essas argilas oferecem relevantes propriedades mecânicas devido às suas características morfológicas e superficiais únicas, que favorecem o carregamento de moléculas, como os fármacos, despertando o interesse de pesquisadores sobre o tema. Além disso, favorecem a interação com as matrizes biopoliméricas por ligações de hidrogênio através dos grupos silanol ($\equiv\text{Si-OH}$) localizados na superfície das argilas. A estrutura cristalina de ambos está relacionada às fitas paralelas ao eixo das fibras que podem ser consideradas como estrutura em blocos alternando com cavidades estruturais, chamadas de túneis, associada com uma superfície interna de silicatos que crescem no sentido das fibras. Os túneis aderentes à superfície externa da argila fibrosa são chamados de canais [8].

Na tabela 1 estão listados os artigos encontrados referente à utilização das argilas fibrosas para o carregamento de fármacos.

Tabela 1: Argilas fibrosas utilizadas para o carregamento de fármacos.

Argilas	Forma utilizada	Fármaco	Referência
---------	-----------------	---------	------------

Paligorskita (ou atapulgita)	Nanocompósitos com polietilenoamina	Ácido fólico	[11]
	Nanocompósito com polypyrrole	Aspirina	[12]
	Microesferas de quitosana utilizando PLG organofilizada	Diclofenaco sódico	[13]
	PLG sozinha	Lapachol	[14]
	PLG liofilizada	Ofloxacina	[15]
	Compósito para a formação de hidrogel com carboximetil-celulose-g-poli(ácido acrílico) e alginato de sódio	Diclofenaco	[16]
	Compósito para a formação de hidrogel goma guar-g-poli(ácido acrílico) e alginato de sódio	Diclofenaco	[17]
Sepiolita	Pilarização	Óxido nítrico	[18]

Fonte: Arquivo do autor, 2015.

Observa-se que na maioria dos artigos há o maior interesse das argilas quando estas estão associadas com diversos polímeros como polietilenoimina, quitosana e celulose, em detrimento de quando ela é utilizada de forma isolada [10, 12, 15]. Isto porque, embora sejam muito utilizados na forma pura, um único polímero ou argilomineral muitas vezes não possui as características necessárias aos fins desejados [5, 6]. Compósitos de polímero e argila mostram, frequentemente, uma série de atributos, incluindo propriedades mecânicas, térmicas e biodegradáveis que são superiores a compósitos convencionais [19].

Dentre os artigos que utilizavam somente as argilas para a liberação modificada, as mesmas foram submetidas a algum processo físico ou químico, como a liofilização ou organofilização, respectivamente, a fim de aumentar a área superficial e o volume dos poros, o que acarretou no melhoramento das propriedades desejadas quanto à sua utilização como veículo na vetorização de fármacos [13, 16].

Além disso, o uso das argilas depende de algumas particularidades como, área superficial e capacidade de interação com as moléculas dos fármacos, seja por adsorção à superfície seja por reação de troca [3]. Isto pode ser observado na adsorção do fármaco catiônico oflaxacina. A incorporação deste na argila ocorre por interação eletrostática entre o fármaco protonado e a carga negativa exibida pela argila [15].

Os hidrogéis obtidos por compósitos de polímero e argila tem atraído atenção para sistemas de liberação de drogas, visto que a introdução de argila pode melhorar as propriedades físico-químicas (tais com propriedades mecânicas, estabilidade térmica e ação bactericida) de materiais poliméricos, além de promover a liberação lenta e contínua dos fármacos em comparação a outros polímeros [20]. Além disso, os hidrogéis desenvolvidos apresentaram boa sensibilidade ao pH gerando liberação específica do fármaco diclofenaco ao trato gastrointestinal [16, 17].

Em geral, as argilas vêm desempenhando um papel fundamental no campo de produtos para a saúde. Um exemplo disso foi a utilização da argila sepiolita para o carreamento de óxido nítrico (NO) com finalidade terapêutica. Esta argila foi importante na redução da cinética de liberação de NO por via endógena, controlando, de forma crucial e evitando efeitos adversos [18].

3.2 Argilas Tubulares

As argilas podem ser consideradas como matérias-primas farmacêuticas, que, uma vez avaliados e/ou modificadas podem ser utilizadas na fabricação de produtos medicinais. As argilas já podem ser encontradas em diversos medicamentos como componentes fundamentais, seja como excipiente ou até mesmo como insumo farmacêutico ativo (IFA), já que algumas argilas também possuem atividade biológica [3, 21].

Recentemente, o envolvimento de argilas mostrando arranjo estrutural não-lamelar tal como tubulares como haloisita e imigolita e mais frequentemente argilas fibrosas como sepiolita e paligorskita, tornaram-se atraentes materiais que podem ser nanoparticulados. Com isso, também são alternativas na preparação de novos bionanocompositos. A sepiolita e paligorskita oferecem propriedades relevantes por suas características únicas de morfologia e superfície que proporciona a melhoria das propriedades mecânicas associada com o reforço de fibras e favorecendo sua montagem à matriz biopolimérica por ligação hidrogênio através de grupos silanol (Si externos OH) sobre as superfícies da argila [8].

Como exibido na Tabela 2, há um crescente interesse da pesquisa em novas aplicações industriais para a argila haloisita, por meio da utilização de sua morfologia tubular natural, devido ao diâmetro em nanoescala e às superfícies internas e externas da sua estrutura. Nanotubos de haloisita, comumente referido como HNTs,

tem aplicações potenciais como enchimento de microfibras, transportadoras para fornecimento e liberação controlada ou sustentada de agentes ativos para a entrega da droga e revestimentos anticorrosão, em nanoreatores ou nanomodelos, e para a absorção de contaminantes ou poluentes [22].

Tabela 2: Argilas tubulares (Haloisita) utilizadas para o carreamento de fármacos.

Forma utilizada	Fármaco	Referência
HNTs	Anti-câncer	[23]
	Ibuprofeno	[24]
	Resveratrol	[25]
	Tetraciclina	[26]
	Benzotriazol	[27]
	Dexametasona	[28]
	Mesalazina	[29]
	Dexametasona, Furosemida e Nefedipina	[30]
	Dialtizem	[31]
Haloisita modificada com 3- aminopropiltriétoxissilano	Ibuprofeno	[32]
Adesivo modificado de HNTs para uso odontológico	Doxiciclina	[33]
HNTs modificado com sal de triazol	Curcumina	[34]
Compósito de HNTs e materiais biocompatíveis (hialuronato de sódio com polimetacrilato de hidróxietil) para formação de hidrogel	5- fluoracila (5-FU)	[35]
HNTs modificado com antisurvivina tRNA	Fármacos de atividade antitumoral	[36]
HNTs em microesferas porosas	Dopamina; Lacase	[37]
HNTs modificado com 3-aminopropiltriétoxissilano	Aspirina	[38]
HNTs modificado com ciclodextrinas (unidas aos nanotubos)	Curcumina	[34]
HNTs com ativação básica da estrutura	Ofloxacino	[39]
Compósito de HNTs e poli-ácido láctico-co-glicólico (PLGA)	Tetraciclina	[40, 41, 42]
Nanocompósitos HNTs, grânulos de alginato de sódio e hidroxiapatita para formação de hidrogel	Diclofenaco de sódio	[43]
Microesferas de quitosana, Fe ₃ O ₄ e HNTs	Ofloxacino	[44]
DNA-envolto em HNTs	Doxirrubicina	[45]
HNTs enxertado com ácido fólico e magnetita	Doxirrubicina	[46]
Compósito de HNTs com polimetilmetacrilato (PMMA) formando cimento ósseo para a substituição de quadril e joelho	Sulfato de gentamicina	[47]
Compósito de HNTs com álcool polivinílico, montmorilonita, metacrilato de polimetila formando filmes	Tetraciclina	[48]
<i>Pellets</i> com HNTs e celulose microcristalina	Fentanil	[49]

Fonte: Arquivos do autor, 2015.

A haloisita é extraída de jazidas naturais. Este material é geralmente de cor branca, mas também pode ser ligeiramente vermelha. A fórmula molecular dos HNTs é $Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot nH_2O$ (semelhante a moléculas de caulinita hidratada). Quando $n = 2$, os HNTs estão desidratadas, com uma camada de água nos espaços interlamelares. Haloisita é uma mistura de camadas de argila de silicato mineral, onde cada camada é composta por uma estrutura molecular tetraédrica (Si-O) e uma folha octaédrica (Al-OH) idênticos aos da caulinita. No entanto a haloisita tem geralmente um maior conteúdo de água em espaços interlamelares [22, 50].

HNTs têm microestruturas tubulares perfeitas; portanto, muitas substâncias ativas podem ser carrega-

das química e biologicamente no lúmen sob vácuo ou por meio de imersão em solução apropriada. A droga carregada das HNTs pode durar 30-100 vezes mais para ser metabolizada do que a droga isolada. E a adição de um revestimento polimérico na superfície das HNTs carregadas com fármaco, retarda ainda mais a taxa de libertação da droga. Além de que as HNTs podem atuar como reatores à escala nanométrica se reagentes forem inseridos nos tubos e as reações induzidas. O aprisionamento de moléculas de drogas em sistemas micro e nanométricos é uma estratégia útil para proteger medicamentos contra a degradação química e enzimática (especialmente, proteínas, peptídeos e ácidos nucleicos), melhorando a solubilidade aquosa, o sabor e o odor de determinados IFAs, além de poder proporcionar a redução da taxa de dissolução e / ou visando liberação modificada de drogas [4, 50].

De acordo com os estudos, verifica-se a grande utilização da haloisita como carreador de fármacos. Destacando a utilização da estrutura básica dos HNTs e dos diversos compósitos formados a partir desta. Esse sistema de entrega (HNTs) tem a vantagem por ser uma ferramenta terapêutica desenhada para se acumular especificamente nos locais do organismo onde são necessários de forma a melhorar os resultados farmacoterapêuticos [51]. Em relação às classes de medicamentos, os fármacos estudados são representados pelos medicamentos anticâncer, antitumorais, anti-inflamatórios, antibióticos e apenas um estudo utilizou a dopamina (neurotransmissor) e enzima.

O uso da haloisita para a liberação de genes também foi destacado visando a liberação de oligodesoxinucleotídeos antisense de forma intracelular ocasionando a diminuição da atividade tumoral [52].

Como visualizado na tabela 2, a argila haloisita também teve seu uso destacado na nanoencapsulação de sulfato de gentamicina misturado ao “cimento” ósseo juntamente com polimetilmetacrilato (PMMA) para a substituição óssea do quadril e joelho dos enfermos. De acordo com WEI [47], o “cimento” formado apresentou maior força tensional, quando comparado ao “cimento” convencional, maior adesão ao osso, melhora da integridade estrutural e controle da liberação do agente antimicrobiano.

Outro tipo de argila tubular é a imogolita (IG). Trata-se da única argila mineral nanotubular de paredes alumino-silicato com a composição (HO). $3 \text{ Al}_2\text{O}_3\text{SiOH}$. Seus diâmetros externo e interno são cerca de 2 e 1 nm, respectivamente. E as superfícies exteriores e interiores do IG são cobertas com Al (OH) 2 e Si (OH), respectivamente. Tem sido usada como componente de nanocompósitos inorgânico-orgânico, uma vez que estes grupos atuam na captura de prótons, pois a densidade de carga das superfícies de IG varia com o pH e a força iônica do meio aquoso [53]. Embora a IG tenha características de bom carreador de fármacos, devido ao tamanho dos nanotubos e das ligações que ela pode realizar, não há na literatura estudos que comprovem seu potencial para carregamento de fármacos.

Rodrigues [3] exibiu em seu estudo as patentes já depositadas em todo o mundo no período de 2002 a 2012 que dizem respeito às argilas utilizadas para carregamento de IFAs. Foi evidenciado o total de 29 patentes sobre o tema, abrangendo todos os tipos de argila, incluindo as fibrosas e as tubulares. As inovações das patentes destacaram a presença de argilas como uma melhora na estabilidade e solubilidade das formulações, assim como alterações na velocidade de liberação e transporte dos IFAs. Existindo, também, diversas patentes que utilizam argilas para uso transdérmicos de medicamentos.

4. CONCLUSÕES

Os estudos e aplicações das argilas fibrosas e tubulares estão em expansão no campo farmacêutico, recebendo notória atenção como carreadores de fármacos. As pesquisas abordando a utilização destas argilas com outros materiais (na forma de compósitos ou blendas), como os polímeros, são proeminentes, visto que a união destes se faz importante para alcançar as propriedades desejáveis. Observa-se que o campo de pesquisa de argilas como carreadoras de fármacos é vasto, já que existem tipos de argilas que possuem características de carreadora, mas que ainda não foram testadas para esse fim e a possibilidade de obtenção de novos materiais é infundável. Além disso, a quantidade de artigos encontrados com esse tema evidencia a importância desse material natural no avanço científico-tecnológico na área de medicamentos e de materiais.

5. AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo a Pesquisa no Piauí (FAPEPI) e à Capes.

6. BIBLIOGRAFIA

[1] GALLO, L., *et al*, “Development of a modified-release hydrophilic matrix system of a plant extract based on co-spray-dried powders”, *Powder Technology*, v. 241, p. 252-262, 2013.

- [2] DAS, N. G., DAS, S. K, “Controlled release of oral dosage forms”, *Pharmaceutical technology*, v. 15, pp. 10-16, 2003.
- [3] RODRIGUES, L. A. S., *et al*, “The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 103, pp. 642-651, 2013.
- [4] AGUZZI, C., *et al*, “Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations”, *Applied Clay science*, v. 36, pp. 22-36, 2006.
- [5] COSTA, M., *et al*, “Uma abordagem atual sobre o impacto dos sistemas de liberação de drogas nos avanços em nanomedicina”, *Boletim Informativo Geum*, v. 5, p. 124-133, 2014.
- [6] SALCEDO, I., *et al*, “In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery”, *Applied Clay Science*, v. 55, pp. 131–137, 2012.
- [7] AGUZZI, C.,*et al*, “Chitosan–silicate biocomposites to be used in modified drug release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA)”, *Applied Clay Science*, v. 50, pp. 106-111, 2010.
- [8] RUIZ-HITZKY, E., *et al*, “Fibrous clays based bionanocomposites”, *Progress in polymer science*, v. 38, pp. 1392-1414, 2013.
- [9] YAMAMOTO, K., *et al*, “Transparent polymer nanohybrid prepared by *in situ* synthesis of aluminosilicate nanofibers in poly(vinyl alcohol) solution”, *Soft Matter*, v. 1, pp. 372-377, 2005.
- [10] UMEMURA, Y., *et al*, “Preparation of Langmuir-Blodgett films of aligned sepiolite fibers and orientation of methylene blue molecules adsorbed on the film”, *Physical. Chemistry. Chemical Physics*, v. 11, pp. 9804-9810, 2009.
- [11] HAN, S., *et al*, “Targeting of fluorescent palygorskite polyethyleneimine nanocomposite to cancer cells”, *Applied Clay science*, v.101, pp. 567-573, 2014.
- [12] KONG, Y., *et al*, “Palygorskite polypyrrole nanocomposite: A new platform for electrically tunable drug delivery”, *Applied Clay Science*, v. 99, pp. 119-124, Sep 2014.
- [13] WU, J., *et al*, “Preparation and drug release properties of chitosan/organomodified palygorskite microspheres”, *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 68, pp. 107-112, Jul 2014.
- [14] DOMENECH-CARBO, A., *et al* “Determination of the depth profile distribution of guest species in microporous materials using the voltammetry of immobilized particles methodology: application to lapachol attachment to palygorskite and kaolinite”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 16, n.35, pp. 19024-19034, 2014.
- [15] WANG, Q., *et al*, “Freeze-drying: A versatile method to overcome re-aggregation and improve dispersion stability of palygorskite for sustained release of ofloxacin”, *Applied Clay Science*, v. 87, pp. 7-13, Jan 2014.
- [16] WANG, Q., *et al*, “Effect of attapulgite contents on release behaviors of a pH sensitive carboxymethyl cellulose-g-poly(acrylic acid)/attapulgite/sodium alginate composite hydrogel bead containing diclofenac”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 124, n. 6, pp. 4424-4432, Jun 15 2012.
- [17] YANG, H. X., *et al*, “Preparation, Characterization, and Drug-Release Behaviors of a pH-Sensitive Composite Hydrogel Bead Based on Guar Gum, Attapulgite, and Sodium Alginate”, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, v. 62, n. 7, pp. 369-376, Mar, 2013.
- [18] FERNANDES, A. C., *et al*, “Sepiolite based materials for storage and slow release of nitric oxide”, *New Journal of Chemistry*, v. 37, n. 12, pp. 4052-4060, 2013.
- [19] LEWANDOWSKA, K.; *et al*, “Characterization of chitosan composites with various clays”, *International Journal of Biological Macromolecules*, v.65, pp. 534-541, 2014.
- [20] WANG, Q., *et al*, “Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgite/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium”, *Carbohydrate Polymers*, v. 78, n. 4, pp. 731-737, Nov 17 2009.
- [21] VISERAS, C., *et al*, “Current challenges in clay minerals for drug delivery”, *Applied Clay Science*, v. 48, pp. 291- 295, 2010.
- [22] PASBAKSH, P., *et al*, “Characterisation of properties of various halloysites relevante to their use as nanotubes and microfibre fillers”, *Applied Clay science*, v. 74, pp. 47-57, 2013.
- [23] SHUTAVA, T. G., *et al*, “Spherical and tubule nanocarriers for sustained drug release”, *Current opinion in pharmacology*, v. 18, pp. 141-148, 2014.
- [24] TAN, D., *et al*, “Loading and in vitro release of ibuprofen in tubular halloysite”, *Applied Clay science*, v.

96, n.11, pp. 1316-1329, 2013.

[25] VERGARO, V., *et al*, “Halloysite clay nanotubes for resveratrol delivery to cancer cells”, *Macromolecular bioscience*, v. 12, n.9, pp. 1265-1271, 2012.

[26] QI, R., *et al*, “Antibacterial activity of antibiotic-loaded electrospun halloysite/poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers”, *International fórum on biomedical textile material, proceedings*, pp. 21-25, 2011.

[27] ABDULLAYEV, E., LVOVO, Y., “Halloysite clay nanotubes as a ceramic ‘skeleton’ for functional biopolymer composites with sustained drug release”, *Journal of materials chemistry B*, v.1, n. 23, pp. 2894-2903, 2013.

[28] VEERABADRAN, N. G., *et al*, “Organized shells on clay nanotubes for controlled release of macromolecules”, *Macromolecular rapid communications*, v. 30, n.2, pp. 99-103, 2009.

[29] VISERAS, M. T., *et al*, “Equilibrium and kinetics of 5-aminosalicylic acid adsorption by halloysite”, *Microporous and mesoporous materials*, v. 108, n.1, pp. 112-116, fev. 2008.

[30] VEERABADRAN, N. G., *et al*, “Clay nanotubes for encapsulation and sustained release of drugs”, *Nano*. v. 2, n. 2, pp. 115-120, 2007.

[31] BYRNE, R. S., DEASY, P. B., “Use of porous aluminosilicate pellets for drug delivery”, *Journal of microencapsulation*, v. 22, n. 4, 2005.

[32] TAN, D., *et al*, “Loading and in vitro release of ibuprofen in tubular halloysite”, *Applied clay science*, v. 96, pp. 50-55, 2014.

[33] FEITOSA, S.A., *et al*, “Doxycycline-encapsulated nanotube-modified dentin adhesives”, *Journal of dental research*, v. 93, n.12, pp. 1270-1276, 2014.

[34] RIELA, S., *et al*, “Development and characterization of co-loaded curcumin/triazole-halloysite systems and evaluation of their potential anticancer activity”, *International journal of pharmaceuticals*, v.475, n.1, p. 613-623, 2014.

[35] RAO, K. M., *et al*, “pH sensitive halloysite-sodium hyaluronate/poly(hydroxyethyl methacrylate) nanocomposites for colon cancer drug delivery”, *Applied clay science*, v. 97, pp. 33-42, 2014.

[36] WU, H., *et al*, “Multifunctional nanocarrier based on clay nanotubes for efficient intracellular siRNA delivery and gene silencing”, *Journal of biomaterials applications*, v.28, n.8, pp. 1180-1189, 2014.

[37] CHAO, C., *et al*, “Natural nanotube-based biomimetic porous microspheres for significantly enhanced biomolecule immobilization”, *Acs sustainable chemistry & engineering*, v.2, n. 3, pp. 396-403, 2014.

[38] LUN, H., *et al*, “Natural halloysite nanotubes modified as an aspirin carrier”, *RSC advances*, v. 4, n. 83, 2014.

[39] WANG, Q, *et al*, “Alkali activation of halloysite for adsorption and release of ofloxacin”, *Applied surface science*, v. 287, pp. 54-61, 2013.

[40] QI, R., *et al*, “Biocompatibility of electrospun halloysite nanotube-doped poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers”, *Journal of biomaterials science-polymer edition*, v. 23, pp. 299-313, 2012.

[41] QI, R., *et al*, “Controlled release and antibacterial activity of antibiotic-loaded electrospun halloysite/poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers”, *Colloids and surfaces b-biointerfaces*, v. 10, pp. 148-155, 2013.

[42] QI, R., *et al*, “Electrospun poly(lactic-co-glycolic acid)/halloysite nanotube composite nanofibers for drug encapsulation and sustained release”, *Journal of materials chemistry*, v. 20, n. 47, 2010.

[43] FAN, L., *et al*, “In situ generation of sodium alginate/ hydroxyapatite/ halloysite nanotubes nanocomposite hydrogel beads as drug-controlled release matrices”, *Journal of materials chemistry*, v. 1, n. 45, p. 6261-6270, 2013.

[44] WANG, Q., *et al*, “Spray-dried magnetic chitosan/Fe₃O₄/ halloysite nanotubes/ofloxacin microspheres for sustained release of ofloxacin”, *RSC advances*, v. 3, n. 45, 2013.

[45] LEE, Y., *et al*, “Cellular interactions of doxorubicin-loaded dna-modified halloysite nanotubes”, *Nanoscale*, v.5, n. 18, 2013.

[46] GUO, M., *et al*, “Halloysite Nanotubes, a Multifunctional nanovehicle for anticancer drug delivery.”, *Chinese journal of chemistry*, v. 30, n. 9, p. 2115-2120, 2012.

[47] WARD, C., *et al*, “Halloysite nanoclay for controlled release applications”, *Nanomaterials for biomedicine*, v. 1110, pp. 109-138, 2012.

- [48] WARD, C. J., *et al*, “Controlled release of tetracycline-HCl from halloysite-polymer composite films”, *Journal of nanoscience and nanotechnology*, v. 10, n. 10, p. 6641-6649, 2010.
- [49] FORSGREN, J., *et al*, “Ceramic Drug Delivery Vehicle for Oral Administration of Highly Potent Opioids”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, n. 1, p. 219-226, 2010.
- [50] LIU, M., *et al*, “Recent advance in research on halloysite nanotubers-polymer nanocomposite”, *Progress in polymer science*, v. 39, p. 1498-1525, 2014.
- [51] FIGUEIRAS, A. R. R., *et al*, “Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas”, *Boletim Informativo Geum*, v. 5, p. 14-26, 2014.
- [52] SHI, Y. F., *et al*, “Functionalized halloysite nanotube-based carrier for intracellular delivery of antisense oligonucleotides”, *Nanoscale Research Letters*, v. 6, p. 1-7, 2011.
- [53] SHIKINAKA, K., *et al*, “Mechanical/ optical behavior of imogolite hydrogels depending on their compositions and oriented structures”, *Applied polymer science*, v. 10, out. 2014.