FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

ESTUDO DE ISOTERMA E CINÉTICA DE ADSORÇÃO PARA FORMAÇÃO DE UM SISTEMA HÍBRIDO A PARTIR DE ARGILOMINERAL ASSOCIADO AO CITRATO DE TAMOXIFENO

EDUARDO VALDIVINO DA COSTA

Campina Grande - PB

2022

EDUARDO VALDIVINO DA COSTA

ESTUDO DE ISOTERMA E CINÉTICA DE ADSORÇÃO PARA FORMAÇÃO DE UM SISTEMA HÍBRIDO A PARTIR DE ARGILOMINERAL ASSOCIADO AO CITRATO DE TAMOXIFENO

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Prof. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Campina Grande

2022

EDUARDO VALDIVINO DA COSTA

ESTUDO DE ISOTERMA E CINÉTICA DE ADSORÇÃO PARA FORMAÇÃO DE UM SISTEMA HÍBRIDO A PARTIR DE ARGILOMINERAL ASSOCIADO AO CITRATO DE TAMOXIFENO

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

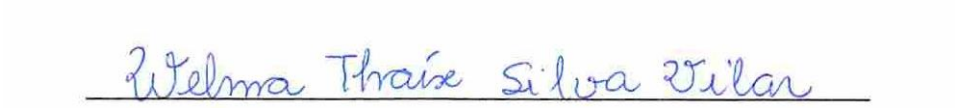
DATA DE AVALIAÇÃO: 14 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:



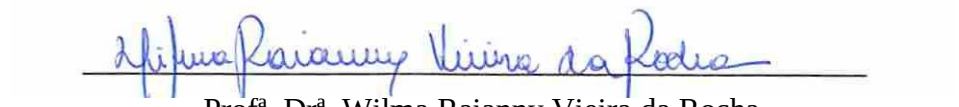
Profª. Drª Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

(Orientadora – Faculdade Rebouças)



Profª. Drª Welma Thaíse Silva Vilar

(Examinadora Interna – Faculdade Rebouças)



Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira da Rocha

(Examinadora Interna – Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Dedico a obtenção deste trabalho a todos que me incentivaram a nunca desistir independentemente das adversidades que surgiram na vida pessoal e acadêmica. Em especial, gostaria de agradecer aos meus pais **Ivonete Valdivino** e **Moisés Fernandes**, por sempre estarem ao meu lado e nunca perdessem a fé em mim, que muitas vezes nem mesmo eu a encontrava.

Ao meu irmão **Felipe** e minha tia **Elma**, que me trouxeram dentro de casa e fora o apoio fraternal que usei como âncora para suportar as tormentas do mar agitado da vida. E a todos os meus **familiares** que forma direta ou indireta torceram por mim, me ajudaram e confiaram que eu chegarei ao fim desse ciclo, e que certamente foi de fundamental importância.

Às minhas amigas mais próximas fora do meio acadêmico **Maria do Socorro** e **Andreina Ermelly** por me auxiliarem de "n's" formas. Pela confiança e pelo apoio gigantesco, pelas risadas e pelo companheirismo.

Às minhas amigas de turma, em especial a **Joyce Karynelly** que foi o pilar que eu precisava no início do curso pra seguir até aqui e que hoje é como uma irmã de outra mãe para mim. Também dedico a **Beatriz Marques** e **Wandessa de La Penã**, por serem o meu alívio no período de aulas mais intensas e pela rede de apoio que criamos entre nós três, pelos trabalhos produzidos e pelas conversas amigas que tivemos.

A minha incrível orientadora **Dayanne Casimiro**, pelo empenho em manter a continuidade da educação, pelos ensinamentos a mim passados e pela paciência e empatia sempre presente em nossos contatos.

Ao **Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos – LDCPF da UEPB** por ter abertos a porta para mim e ter me permite a realização do sonho de desenvolver um experimento científico.

A todos os professores com que tive contato da minha infância até a o presente momento. Sem eles, a vida teria sido mais difícil, desafios não teriam sido superados e sonhos não teriam sido concluídos.

GRATIDÃO!!!

“Sapere aude – tenha coragem de fazer uso do seu conhecimento”

(KANT; IMMANUEL, 1784).

RESUMO

Um novo sistema de liberação de fármacos foi proposto, baseado na intercalação do argilomineral laponita e do fármaco citrato de tamoxifeno, visando contornar os problemas associados a terapêutica, como baixa solubilidade, biodisponibilidade e diminuição dos efeitos adversos existente frente ao câncer de mama. Neste sentido, o presente estudo tem como objetivo realizar estudos de isotermas e cinética de adsorção, bem como avaliar o funcionamento do sistema proposto, através da avaliação da alteração de condições experimentais como concentração e tempo de contato. Sendo assim, os estudos de isotermas de adsorção foram realizados em uma faixa de concentração de 33,33 a 2500 mg/L e em uma faixa de tempo de contato de 1 a 240 min. Para a avaliação dos dados, estes foram aplicados a modelos matemáticos que sucederam para entendimento do processo de adsorção entre a laponita e o citrato de tamoxifeno. Foram aplicados os modelos de isotermas de adsorção de Freundlich, Langmuir e Temkin que foram ajustados aos modelos lineares e não-lineares de cada um, e os cálculos para os modelos de estudos de cinética de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich. Os resultados de isotermas de adsorção se ajustam mais ao modelo não-linear e linear de Langmuir, o que propõe que o sistema se comporta em adsorção sob uma superfície homogênea e que todas as moléculas possuem a mesma energia, sendo assim, indica que a reação de adsorção ocorre pelo processo de quimiossorção. Os estudos de cinética, sugerem que o sistema se ajusta mais ao modelo de pseudo-segunda ordem, o que propõe uma proporcionalidade entre os sítios de ligação da argila com a quantidade de moléculas que são adsorvidas. A quantidade de equilíbrio máxima que foi adsorvida pela laponita foi de 359,37 mg/L. Enquanto a quantidade de remoção foi de 85,74% quando atingiu a quantidade de equilíbrio de 72,37 mg/L, e com o aumento da concentração houve diminuição na eficiência de encapsulamento do argilomineral. Os resultados sugerem, portanto, que o processo de adsorção é inteiramente dependente da concentração e apresenta uma cinética de adsorção proporcional a quantidade de fármaco que é adsorvido, atingindo o seu tempo de adsorção máximo de equilíbrio em 20 minutos. Mais estudos são necessários para avaliar a intercalação por métodos de caracterização, entretanto, os dados obtidos já suportam a afinidade entre os materiais, descrevendo um sistema promissor para o carreamento do fármaco, podendo contribuir de forma promissora para o tratamento do câncer de mama.

Palavras-chave: Sistema de liberação de fármacos; Câncer de mama; Adsorção; Laponita; Anticâncer.

ABSTRACT

A new drug delivery system was proposed, based on the intercalation of the clay mineral laponite and the drug tamoxifen, aiming to overcome the problems associated with the therapy, such as low solubility, bioavailability and reduction of the adverse effects that exist in breast cancer. In this sense, the present study aims to carry out studies of isotherms and adsorption kinetics, as well as to evaluate the functioning of the proposed system, through the evaluation of the alteration of experimental conditions such as concentration and contact time. Therefore, the adsorption isotherm studies were carried out in a concentration range from 33.33 to 2500 mg/L and in a contact time range from 1 to 240 min. For data evaluation, these were applied to mathematical models that succeeded in understanding the adsorption process between laponite and tamoxifen. The adsorption isotherm models of Freundlich, Langmuir and Temkin were applied, which were adjusted to the linear and non-linear models of each one, and the calculations for the study models of kinetics of pseudo-first order, pseudo-second order and Elovich. The results of adsorption isotherms fit more closely with the nonlinear and linear Langmuir model, which proposes that the system behaves in adsorption on a homogeneous surface and that all molecules have the same energy, thus indicating that the reaction of adsorption occurs by the process of chemosorption. Kinetic studies suggest that the system fits better to the pseudo-second order model, which proposes a proportionality between the clay binding sites and the amount of molecules that are adsorbed. The maximum equilibrium amount that was adsorbed by the laponite was 359.37 mg/L. While the amount of removal was 85.74% when it reached the equilibrium amount of 72.37 mg/L, and with the increase in concentration there was a decrease in the encapsulation efficiency of the clay mineral. The results suggest, therefore, that the adsorption process is entirely dependent on the concentration and presents an adsorption kinetics proportional to the amount of drug that is adsorbed, reaching its maximum equilibrium adsorption time in 20 minutes. More studies are needed to evaluate the intercalation by characterization methods, however, the data obtained already support the affinity between the materials, describing a promising system for the transport of the drug, which can contribute in a promising way to the treatment of breast cancer.

Keywords: Drug delivery system; Breast cancer; Adsorption; Laponite; Anticancer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....01

2. REFERENCIAL TEÓRICO.....03

2.1 Aspectos gerais do câncer de mama.....03

2.2 Citrato de Tamoxifeno (TMXcit).....04

2.3 Sistemas de liberação de fármacos (SLF) para o câncer de mama.....06

2.3.1 Laponita (LAP).....06

2.3.2 Estudos de adsorção.....09

2.3.2.1 Isotermas de adsorção.....10

2.3.2.2 Estudos de cinética de adsorção.....12

3. METODOLOGIA.....15

3.1 Materiais.....15

3.2 Obtenção dos Nanohíbridos – Ensaio da variação de concentração e aplicação dos modelos matemáticos.....15

3.3 Obtenção dos Nanohíbridos – Ensaio de variação de tempo e aplicação dos modelos matemáticos.....16

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....17

4.1 Isotermas de adsorção.....17

4.2 Estudos de cinética.....20

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....23

REFERÊNCIAS.....24

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais prevalente em mulheres no Brasil, este é caracterizado por um aumento anormal, de forma rápida e desordenada das células do tecido mamário, a partir de alterações genéticas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS, 2021), em 2020 houve 2,3 milhões de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no mundo, onde 685.000 foram mortes. No final desse mesmo ano, haviam 7,8 milhões de mulheres vivas com diagnóstico de câncer de mama, do somatório dos últimos 5 anos, se tornando assim, o câncer mais prevalente do mundo (OMS, 2021). Já no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (INCA, 2022), em 2021 houve um elevado número de mortes, sendo 18.068 do sexo feminino e 227 do sexo masculino, neste mesmo ano, surgiram 66.280 novos casos em ambos os sexos.

É importante destacar que para essa patologia, em estágio inicial, o tratamento hormonal reduz as taxas de recorrência e mortalidade, com ou sem a quimioterapia. Os medicamentos quimioterápicos que são utilizados para a prevenção e tratamento do câncer de mama incluem anastrozol, exemestano, abemaciclib, tamoxifeno, raloxifeno, entre outros (AĞARDAN *et al.*, 2020; HAMILTON *et al.*, 2021). No Brasil, a Portaria Nº 1.008, de 30 de setembro de 2015, aprova o uso do citrato de tamoxifeno (TMXcit) como principal opção de tratamento para o câncer de mama (BRASIL, 2015). Esse fármaco atua como agonista dos receptores do estrogênio, sendo melhor empregado em mulheres que ainda apresentam alguma atividade estrogênica ovariana (ADDO; HAAS; GOODALL, 2021).

Segundo a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) o tamoxifeno possui nomenclatura (trifeniletileno 1- [4- (2-dimetilaminoetoxi) fenil] -1,2-difenil-1-buteno) (THOTAKURA *et al.*, 2017), está na classificação biofarmacêutica, classificado como classe II, ou seja, possui alta permeabilidade e baixa solubilidade em água, possuindo assim, baixa biodisponibilidade oral (10-20%) (ZAMANI *et al.*, 2019). Além disso, apresenta efeitos adversos, como hepatotoxicidade oxidativa, risco de causar câncer de endométrio e infiltração hepática. Ademais, existem achados sobre resistência ao tratamento com TMXcit, sendo relatado que cerca de 30-40% dos pacientes apresentaram resistência à atividade do fármaco após uso prolongado (MISHRA *et al.*, 2021; RAHEM *et al.*, 2020).

Dessa forma, recentemente, formulações vêm sendo desenvolvidas utilizando sistemas de liberação de fármacos para o tratamento do câncer de mama utilizando o TMXcit, como o uso de lipossomas (AĞARDAN *et al.*, 2020), microemulsões (DEHGHANI *et al.*, 2017), nanopartículas (ZHU, Zhihong *et al.*, 2017), micelas (MAZUMDAR *et al.*, 2018), e

argilominerais (SILVA *et al.*, 2019). Nessa perspectiva do câncer de mama, o uso de sistema de liberação controlada com argilominerais vêm apresentando diversas vantagens que podem propiciar uma melhoria na terapêutica empregada.

Dessa forma, os argilominerais apresentam uma ampla variedade de características estruturais. A laponita é um argilomineral bastante conhecida por suas características, como alta pureza, estabilidade para dispersão coloidal, além de uma alta superfície de contato (JANSSON *et al.*, 2019). Sendo um argilomineral sintético, datada pela primeira vez em 1960, é bastante usada na indústria de tintas. Atualmente ela é descrita como um mineral argiloso tetraoctaédrico sintético com uma composição semelhante a argila hectorita (CAPELLO *et al.*, 2019; CHRISTIDIS *et al.*, 2018).

Sendo assim, devido a essas características, os íons presentes na interlamela, estão relacionadas diretamente com a sua capacidade de troca catiônica, uma vez que quando em solução, o a LAP pode trocar esses íons, com outros íons presentes no meio, ocorrendo adsorção e interação tanto nas camadas superficiais da argila, como em seu espaço interlamelar (SADRI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

A vantagem deste argilomineral sintético, sob os de origem natural, se dá pelo menor tamanho de suas partículas, polidispersidade estrutural mais baixa (dimensão e carga superficial) e melhor estabilidade na água, quando comparada com a montmorilonita, por exemplo. Ela pode ser empregada para adsorver corantes, surfactantes e biomoléculas, bem como carrear fármacos garantindo a sua eficácia. Esta eficiência pode ser aumentada por meio de modificações estruturais usando ativação, como por exemplo, o uso de substâncias ácidas (CAPELLO *et al.*, 2019).

Até o momento, nenhum estudo explorou a adsorção usando LAP com o TMXcit. Portanto, o objetivo desse trabalho foi estudar e explicar condições experimentais de isoterma e cinética de adsorção para formação do sistema híbrido a partir de argilomineral associado ao TMXcit.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aspectos gerais do câncer de mama

No Brasil, é estimado que este câncer acomete em cerca de 66.280 novos casos no ano de 2022, sendo observado uma maior prevalência da doença nas regiões Sul e Sudeste. Somente no período de 2016-2020, os óbitos em mulheres por essa neoplasia corresponderam a cerca de 16,3% do total, sendo as maiores taxas de mortalidade associadas com o aumento da faixa etária da população (INCA, 2021, 2022).

Cerca de 90% da mortalidade observada neste câncer está associada com o desenvolvimento de metástases, sendo o câncer positivo para o receptor de estrogênio (ER+), o mais frequente dentre os subtipos (DAS *et al.*, 2022). O câncer de mama ER+ se caracteriza pelo crescimento exacerbado de células anormais do tecido mamário, que expressam esses receptores. O estrogênio é um hormônio essencial para o desenvolvimento e crescimento das células da mama e de outras partes do corpo, como os órgãos sexuais femininos, além de estar envolvido na regulação de várias reações corpóreas, como o metabolismo ósseo e o equilíbrio de cálcio. Logo, cânceres que apresentem o receptor ER+ tendem a crescer e se proliferar devido a ligação do estrogênio (DELALOGE et al., 2022; FERRARO et al., 2022).

Os sintomas mais comuns estão associados principalmente àqueles que interferem significativamente na qualidade de vida dos pacientes, alterando tanto o seu bem-estar físico, como mental e socioemocional. Vários pacientes relatam como principais sintomas dor, fadiga, distúrbios do sono e disfunção sexual, principalmente quando estão em tratamento com quimioterapia, além disso, sintomas psicológicos como a depressão também são muito citados (DAHABRE *et al.*, 2022; HE *et al.*, 2022). Enquanto isso, o diagnóstico pode ser determinado por diversos métodos, como biópsia patológica, ressonância magnética e ultrassonografia, além disso, já utilizados diversos meios envolvendo inteligência artificial para auxiliar na detecção e escolha de terapia (ANURADHA.; BHARADVAJA, 2022; ZENG et al., 2022).

Os tipos de tratamento comumente empregados, são a terapia endócrina e a quimioterapia, onde esses tratamentos exercem papel curativo ou paliativo (OMS, 2021; ZHU et al., 2022). Segundo a OMS (2021), o tratamento hormonal em cânceres com o receptor de estrogênio positivo é usualmente realizado com o medicamento TMXcit ou inibidores da aromatase.

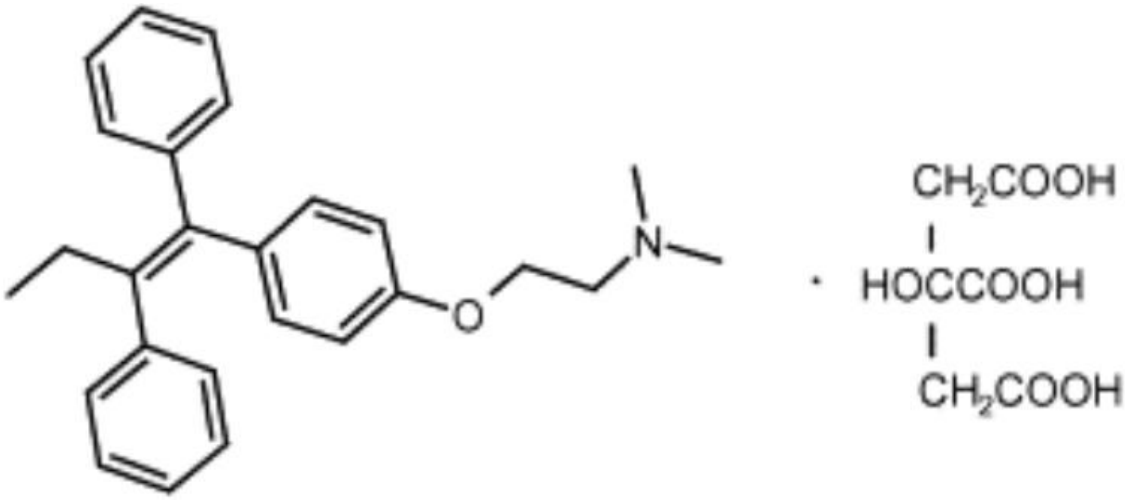
2.2 Citrato de Tamoxifeno (TMXcit)

No Brasil, a Portaria Nº 1.008, de 30 de setembro de 2015, aprovou o uso do TMXcit como terapêutica do câncer de mama (BRASIL, 2015). Esse é um fármaco com atividade antiestrogênica no tecido mamário, por isso é bastante empregado no tratamento do câncer de mama. Porém, a quantidade de efeitos adversos que estão associados ao seu uso, interferem na qualidade de vida dos pacientes, sendo também um problema para adesão do tratamento e obtenção de resultados clínicos satisfatórios (FRIEDMAN *et al.*, 2021; SEO; LEE; JO, 2021).

Este fármaco é aprovado para tratamento de pacientes do sexo feminino e masculino, sendo considerado por várias instituições internacionais, como pela *Food Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil e pela OMS (BRASIL, 2015; BRUFSKY; DICKLER, 2018; QUIRKE, 2017; OMS, 2021), sendo considerada por essas instituições como principal opção terapêutica para o tratamento do câncer de mama.

Segundo a IUPAC possui nomenclatura de (trifeniletileno 1- [4- (2-dimetilaminoetoxi) fenil] -1,2-difenil-1-buteno) (THOTAKURA *et al.*, 2017), e é um medicamento pertencente a classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), sendo assim, é um fármaco que possui alta permeabilidade e baixa solubilidade, demonstrrando excelente caráter lipofílico. Além disso, possui biodisponibilidade em cerca de 10-20% em administração oral, sendo a forma mais empregada (DEHGHANI *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2020; ZAMANI *et al.*, 2019) É administrado em seu formato associado com o um sal citrato como apresentado na Figura 1.

Figura 1. Modelo de fórmula estrutural do TMXcit.



Fonte: KOJIMA et al., (2008).

O seu mecanismo de ação está associado diretamente com a sua ligação ao DNA, onde ele altera ou bloqueia a síntese de RNAmensageiro (mRNA). Essa modulação gênica é a responsável pelos efeitos antitumorais observados neste fármaco, visto que ao interferir na transcrição do mRNA via inibição competitiva, o TMXcit induz à apoptose nas células tumorais do câncer. Apesar dessa afinidade por células cancerígenas – principalmente no câncer de mama – pode atuar em diferentes receptores e em outras vias metabólicas no organismo, desencadeando efeitos colaterais positivos (como a indução da ovulação na infertilidade feminina) e negativos (como o câncer de endométrio) (KOUCHAKZADEH; SHOJAOSADATI; SHOKRI, 2014; UNTEN *et al.*, 2022).

O comportamento farmacocinético deste medicamento, é bem elucidado devido suas características físico-químicas. Por possuir um caráter mais lipofílico, o TMXcit é bem permeado nas membranas celulares, porém essa característica interfere diretamente na sua solubilidade no ambiente aquoso corporal, contribuindo para a baixa distribuição do fármaco quando administrado oralmente. Outro ponto importante é a sua metabolização de primeira passagem pelo fígado, que reduz drasticamente a quantidade de fármaco ativo que chega à corrente sanguínea. Essa biotransformação, causada pelo citocromo P450 gera metabólitos ativos, como o endoxifeno que por sua vez se liga aos receptores de estrogênios e outros que podem interagir com medicamentos, porém em sua maioria produz metabólitos excretáveis (CHENG *et al.*, 2022; DEHGHANI *et al.*, 2017).

O TMXcit tem uma maior afinidade pelos receptores de estrogênio, sendo melhor empregado em cânceres que expressem esse receptor. Estudos farmacodinâmicos demonstram que esse fármaco é encontrado preferivelmente em tecidos tumorais em variados níveis de concentração. Isso ocorre principalmente pela ligação inibitória do fármaco à proteína quinase C presente nas células tumorais (DAURIO et al., 2016; KISANGA et al., 2004).

O propósito de estudos que buscam formas alternativas para o melhoramento da terapia antineoplásica à qual o TMXcit é empregado, busca não apenas contornar os problemas físico-químicos, mas também gerar uma diminuição nos efeitos adversos. Dentre esses, a atuação agonista do TMXcit no tecido uterino feminino, que a longo prazo pode induzir câncer de endométrio ou de útero e o câncer de fígado causado pelo extenso metabolismo de primeira passagem (ABU LILA *et al.*, 2021; MOHEBBI *et al.*, 2021).

Essas características são fundamentais na hora da escolha do tratamento a ser empregado para o câncer de mama. Principalmente a identificação da presença do receptor positivo para estrogênio. Segundo a *American Cancer Society* (MEGAHED *et al.*, 2022), 75%

dos pacientes que são diagnosticados com câncer de mama, apresentam a positividade para ER. Logo, a atividade antiestrogênica do TMXcit nesses tumores é mais efetiva pela seletividade que o fármaco apresenta (ABU LILA et al., 2021; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

2.3 Sistemas de liberação de fármacos (SLF) para o câncer de mama

Os obstáculos presentes na quimioterapia empregada no câncer, revelam uma necessidade da aplicação dos arsenais científicos que possam contorná-los. Sendo assim, pesquisadores de todo o mundo implementam e buscam novas formas de entrega de fármacos, sempre objetivando a melhoria, das características físico-químicos de uma molécula e da terapia a qual ela está relacionada (THORN *et al.*, 2021; VAN DER MEEL *et al.*, 2019).

Existem diversos tipos de SLF que podem atuar por meio da modulação da entrega dos fármacos, de sua especificidade ou de seu direcionamento. Por exemplo, a ativação desses sistemas depende de sua responsividade a um determinado estímulo, seja ele endógeno como pH (ZHU *et al.*, 2012) e enzimas (HAN *et al.*, 2017) ou estímulos exógenos como a luz (ZHAO *et al.*, 2019) e temperatura (GENG *et al.*, 2020).

Recentemente os estudos de sistemas de liberação de fármacos direcionados para o tratamento do câncer de mama tem tido bastante relevância e investimentos (CHAUDHURI *et al.*, 2022; CHENG *et al.*, 2022; RESEN *et al.*, 2022). Sendo assim, algumas propriedades devem ser consideradas para a obtenção de SLF, espera-se que sejam biodegradáveis, possuam capacidade de melhorar a biodisponibilidade de fármacos, tenham um tamanho nanométrico ou micrômetrico e consigam alcançar o alvo, com carreamento especifico do fármaco (KOUCHAKZADEH; SHOJAOSADATI; SHOKRI, 2014).

2.3.1 Laponita (LAP)

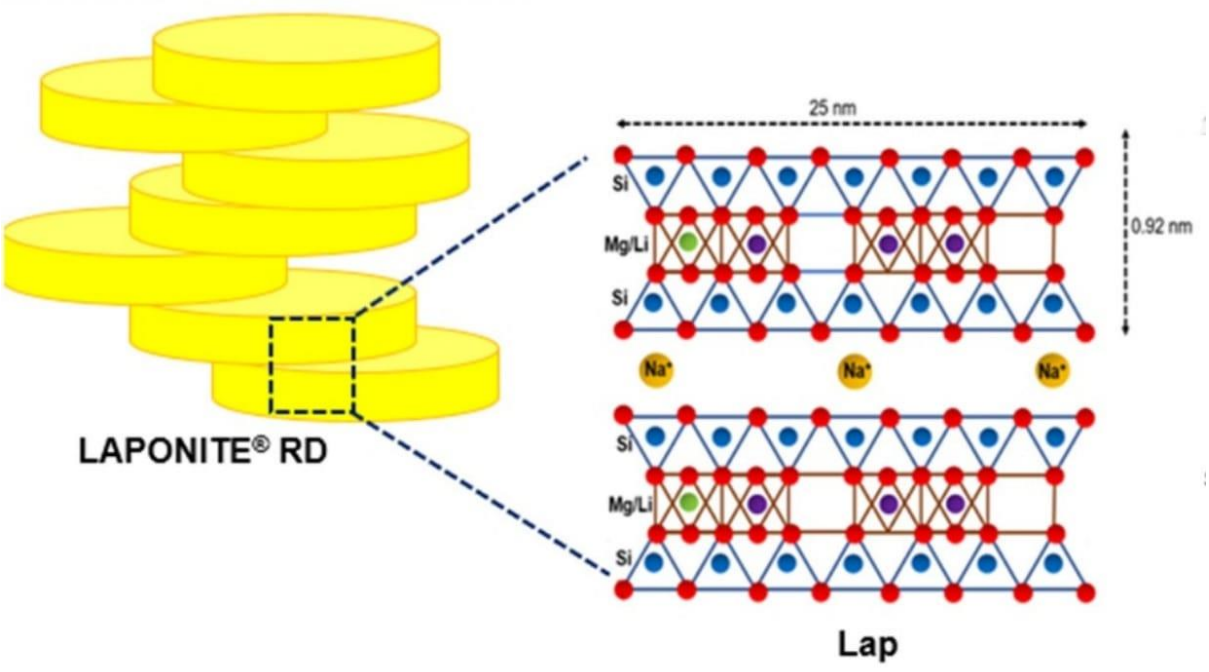
Sistemas de entrega de fármacos tem uma grande dependência do tamanho de partícula dos materiais envolvidos, por isso estudos de materiais em nanoescala vem ganhando considerável atenção nos últimos anos. Essas nanoestruturas são capazes de direcionar seletivamente, propriedades de resposta a estímulos e internalização celular, revelando assim um alto potencial em muitas aplicações biomédicas (JABERIFARD *et al.*, 2022). A formação de nanohíbridos é um meio empregado para obtenção de materiais intercalados, que visam a melhoria de características como solubilidade ou biodisponibilidade de fármacos, além de possibilitar uma melhor entrega dos fármacos, sendo caracterizados pela interação entre materiais com potencial intercalável (LAKSEE *et al.*, 2020).

Os minerais argilosos são um grupo de materiais inorgânicos caracterizados pela presença de camadas de silicato, de origem natural ou sintética, ambas possuindo a mesma base estrutural de silicato e dependendo do seu arranjo podem ser classificadas como filossilicato 1:1 e 2:1 (JOSHI; KEVADIYA; BAJAJ, 2010; NOTARBARTOLO *et al.*, 2022). Esses materiais possuem propriedades únicas que permitem o seu uso em diversas áreas, dentre elas o desenvolvimento de SLF (JANSSON *et al.*, 2019). Alguns exemplos de argilominerais que vêm sendo usados na terapia anticâncer são a montmorillonita (APPS et al., 2014; SILVA et al., 2019), haloisita (KAR *et al.*, 2019) e a laponita (GONÇALVES *et al.*, 2017).

Os argilominerais podem formar híbridos para o melhoramento da eficácia da terapêutica e diminuição dos efeitos colaterais (CÂMARA *et al.*, 2021; KAR *et al.*, 2019; ZEYNABAD; SALEHI; MAHKAM, 2017). Eles possuem um preço acessível, são biodegradáveis e têm diversas aplicações, tanto na área biomédica quanto em outros setores industriais, a exemplo engenharia (BOELTER *et al.*, 2020; HAMEDI; KOOSHA, 2020; HARIKRISHNAN *et al.*, 2020; KAR *et al.*, 2019; ZEYNABAD; SALEHI; MAHKAM, 2017).

A laponita é um argilomineral sintético, que possui fórmula estrutural $Na_{0,7}[(Si_8Mg_{5,5}Li_{0,3})O_{20}(OH)_4]$ (PERARO et al., 2020). Esta é organizada em camadas dispostas em forma de discos, onde o seu tamanho é de 25 nm (diâmetro) e 1 nm (espessura) (Figura 2).

Figura 2. Modelo de fórmula empírica da laponita.



Fonte: PERARO et al., (2020).

Este argilomineral pertence à família dos filossilicatos, e possui uma camada tetraédrica e duas camadas octaédricas, dessa forma é considerada uma argila do tipo 2:1. Os discos possuem uma carga negativa, que ocorre por causa da substituição de íons como Si^{4+} por Al^{3+} e Mg^{2+} por L^{1+}, que é contrabalanceada por cargas positivas presentes no espaço interlamelar, no qual estão presentes íons de sódio (Na^{+}), podendo assim ocorrer uma reação de troca catiônica (CHRISTIDIS *et al.*, 2018; GUPTA *et al.*, 2021; LAPASIN *et al.*, 2020).

Dessa forma, as características estruturais interferem diretamente nas características físico-químicas e em sua capacidade de troca catiônica, acontecendo tanto em suas camadas superficiais, como em seu espaço interlamelar (SADRI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). A vantagem deste argilomineral se dá pelo menor tamanho de suas partículas e polidispersidade estrutural menor (dimensão e carga superficial). Ela pode ser empregada para adsorver corantes (DEBNATH *et al.*, 2017), na engenharia de tecido ósseo (NAIR; SINDHU; NAIR, 2016) e fármacos (SUTERIO *et al.*, 2022). Esta eficiência pode ser aumentada por meio de modificações estruturais usando ativação, como por exemplo, o uso de substâncias ácidas (CAPELLO *et al.*, 2019), uso da temperatura (ZHAO *et al.*, 2022) ou adição de polímeros (JIN *et al.*, 2022; LARNAUDIE *et al.*, 2018).

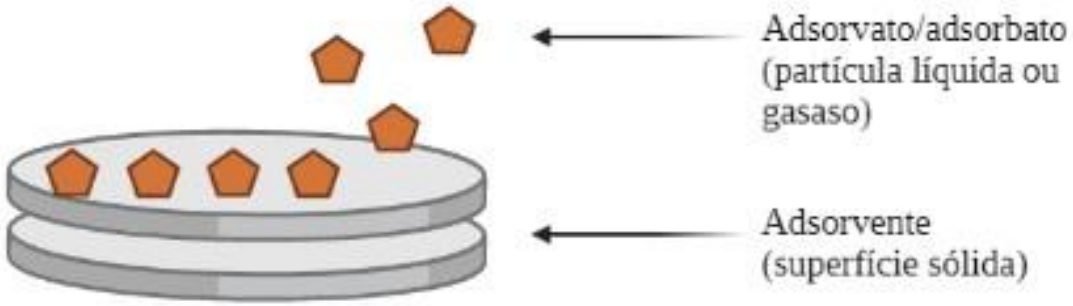
A laponita tem se mostrado uma importante ferramenta para melhorar características físico-químicas de fármacos, proporcionando uma maior solubilidade, contribuindo assim para o melhoramento da biodisponibilidade, desses fármacos. Um estudo realizado por Jiang e colaboradores (2019), demonstrou que a LAP possuiu afinidade e capacidade de aprisionamento do fármaco doxorrubicina (DOX), que também é empregado no tratamento do câncer. De acordo com os autores, foi observado que a formulação conseguiu atingir com especificidade células cancerígenas, apresentando alta eficiência no carreamento do fármaco, além de uma melhora significativa em sua solubilidade.

O estudo desenvolvido por Zhu et al., (2017), demostrou resultados utilizando o fármaco metotrexato (MTX), onde a eficiência de encapsulamento foi calculada em 85,39±1,27%, além de demonstrar direcionamento às células MCF-7, linhagem celular do câncer de mama. Outro estudo que relata a utilização de fármaco, para aumento de solubilidade, foi realizado por Câmara et al., (2021), onde os autores observaram que a presença de LAP na solução preparada foi capaz de aumentar em até 100 vezes a solubilidade da β-lapachona. Além disso, os autores observaram que uma das formulações contendo LAP (1,5%) e Tetronic 1304 (10%), obteve uma maior seletividade para células MCF-7 atingindo uma liberação sustentada de 140 horas.

2.3.2 Estudo de adsorção

A adsorção é uma operação de transferência de massa, que se caracteriza como um fenômeno físico-químico, onde um componente em fase líquida ou gasosa é transferido para a superfície de outro composto em fase sólida (GUO; WANG, 2019). A fase líquida é denominada adsorvato ou adsorbato, enquanto a fase sólida é denominada adsorvente, representado de forma geral na Figura 3.

Figura 3. Modelo representativo do processo de adsorção.



Fonte: Autoria própria (2022).

O que constitui essa transferência de compostos depende de diversos fatores físico-químicos: área superficial, propriedades do adsorvente, propriedades do adsorvato, temperatura, potencial de carga zero, equilíbrio das espécies, pH (na distribuição das espécies, na carga de superfície) (BEKAROĞLU; NURILI; İŞÇI, 2018) ou adsorventes (BERA *et al.*, 2021), meio em que estão inseridos (CIMEN *et al.*, 2021), tamanho de partícula (LI; ZHANG; SHU, 2022) tempo de contato (CÂMARA *et al.*, 2021), temperatura (ZHENG *et al.*, 2019), caráter iônico (SILVA et al., 2019), adição de polímeros e outros compostos (ABUKHADRA *et al.*, 2019; KOHAY *et al.*, 2017).

A determinação e conhecimento dessas variáveis em solução se torna importante para a determinação dos mecanismos que estão envolvidos na interação e formação do complexo fármaco/argila, facilitando assim a realização de estudos *in vitro* (SILVA *et al.*, 2020). Desse modo, Zheng et al., (2019), desenvolveram um sistema à base de LAP para o carreamento simultâneo das drogas DOX e MTX, onde foi observado que o sistema obtido tem preferência por ambientes ácidos (como ambientes tumorais) e que a sua eficácia de liberação foi melhor observada quando foi realizado a modificação do pH para perfis ácidos e através do tratamento

térmico. O mesmo foi observado por Qu; Xue & Luo, (2021), onde além do pH houve também a influência da concentração utilizada, resultando em uma eficiência do carreamento que demonstrou alto teor de carga.

Já para Câmara et al., (2021), o tempo de formação dos híbridos influenciou diretamente no perfil de liberação, promovendo a obtenção de controle prolongado para o fármaco em estudo. Outros estudos que também relacionam os estudos da influência desses parâmetros foram encontrados (BUJOK *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2021; PERARO *et al.*, 2020). Logo, alterações físico-químicas que possam ser empregadas na formulação, possuem a capacidade de auxiliar ou interferir no processo de adsorção.

2.3.2.1 Isotermas de adsorção

O princípio básico dos estudos de isotermas de adsorção, está diretamente relacionado com o processo químico envolvido nas interações entre material adsorvente e adsorbato. Logo, o uso tem sido bastante aplicado para conhecimento dos principais mecanismos de interação entre materiais em equilíbrio (YEO et al., 2022). Alguns modelos isotérmicos de adsorção propostos e bastante utilizados são os de Freundlich (FREUNDLICH, 1907), Langmuir (LANGMUIR, 1918) e Temkin (TEMKIN, 1979).

O modelo de isoterma de Freundlich (1907) avalia dois parâmetros, que admitem dois sítios logarítmicos ativos que não possuem uniformidade. Este modelo descreve superfícies heterogêneas e que o processo de adsorção é reversível em multicamada (ADELODUN *et al.*, 2016). Além disso, pode-se considerar que a aplicação de uma distribuição exponencial que dá uma caracterização aos sítios de adsorção que o adsorvente possui, sobrepondo as energias adsortivas (CINTRA, 2016; FREUNDLICH, 1906; GOMES, 2011; NASCIMENTO *et al.*, 2014; YANG, 1998). A forma linearizada e não linearizada, da equação de Freundlich estão descritas de acordo com as equações 1 e 2, respectivamente:

$$logQe = logK_f + \frac{1}{n} . logCe \quad (1)$$

$$Qe = K_F x C_e^{1/n} \quad (2)$$

Onde q_e representa a quantidade de fármaco adsorvido em equilíbrio (mg/g); C_e a concentração de equilíbrio em solução (mg/L); *1/n* representa a constante relacionada a

heterogeneidade da superfície; e K_F é a constante de capacidade de adsorção de Freundlich (L/mg).

No processo de linearização dos dados, o gráfico obtido sob ln_{Qe} em função da ln_{Ce}, logo esses dados trazem como resposta se os dados se adequam a isoterma de adsorção de Freundlich. Além disso, ao determinarmos K_F e *1/n* a partir do processo de regressão linear, fornece uma inclinação sobre *1/n* e uma intercepção em log_{KF} (NASCIMENTO *et al.*, 2014; SANTOS, 2017).

Já o modelo de Langmuir (1918), é um dos mais utilizados, propondo um sistema ideal, onde assume que todos os sítios de adsorção são equivalentes, a superfície é homogênea, e ocorre em monocamada, onde cada sítio só consegue comportar uma única molécula. Além disso, é estimado que as moléculas que são adsorvidas possuem a mesma energia, sendo independente da outras moléculas adsorvidas nos outros sítios (CINTRA, 2016; GOMES, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2014). O modelo de Langmuir pode ser obtido seguindo as seguintes equações 3 e 4, lineares e não lineares, respectivamente:

$$\frac{Ce}{Qe} = \frac{1}{Q_{máx}}\ Ce + \frac{Ce}{K_l . Q_{máx}} \qquad (3)$$

$$Qe = \frac{Q_{máx}\ x\ K_l x C_e}{1 + K_l\ x\ C_e} \qquad (4)$$

Onde *Qe* representa a quantidade de fármaco adsorvido em equilíbrio (mg/g); C_e a concentração de equilíbrio do adsorvato (mg/L); $Q_{máx}$ capacidade máxima de adsorção (mg/g); e K_L é a constante de Langmuir sobre a interação entre o adsorvato e o adsorvente (L/mg).

Para realizar a linearização dos dados, é contruído um gráfico de *Ce/Qe* em função de *Ce*, que busca definir se os dados obedecem ao modelo de Langmuir, sendo definido sobre o coeficiente de regressão linear (r^2), estando isso interligado com as porcentagens de variável dependente que possui o objetivo de explicar a variável que é independente. Logo, quanto mais próximo este valor for de 1, melhor os dados se aplicam a esse sistema. E, a partir da inclinação e intercepção de $1/(K_L.Qmáx)$ e $1/Qmáx$, respectivamente, descobrimos os valores de K_L e $Q_{máx}$ (GOMES, 2011; MONTEIRO, 2009).

Quando aplicados as isotermas de Langmuir, podemos predizer se o parâmetro de adsorção é favorável, linear, desfavorável ou irreversível, utilizando o resultado do R_L (MESQUITA; VIEIRA e SILVA, 2002), que pode ser calculado através da equação 5, abaixo:

$$R_L = \frac{1}{1+K_L . Q_{máx}} \quad (5)$$

Enquanto isso, o modelo de Temkin assume que o calor da adsorção de todas as moléculas está em queda no sentido linear, sendo isso ocasionado pelo aumento da cobertura superficial, ou seja, devido a diminuição dos sítios livres de adsorção pela entrada da molécula. Em resumo, este modelo leva em consideração os efeitos que estão associados com as interações indiretas entre o adsorvente/adsorvente (ALLEN *et al.*, 2003; A.O, 2012; AYAWEI; EBELEGI; WANKASI, 2017; TEMKIN, 1979). Esta, pode ser expressa pelas seguintes equações 7 e 8, lineares e não lineares, respectivamente:

$$Qe = \frac{RT}{bt}\ lna_T + \left(\frac{RT}{b}\right) lnCe \quad (6)$$

$$Qe = \frac{RT}{b_T} \ln aTx\ C_e \quad (7)$$

Onde a_T é a constante do isoterma de Temkin em equilíbrio (L/g); *bt* é a constante de isoterma de Temkin; *R* é a constante universal dos gases (8,314 J/mol/K); e *T* é a temperatura em Kelvin (298K).

Além do processo de linearização, deve-se levar em consideração a aplicabilidade de modelos não-lineares, pois estes podem auxiliar para a obtenção de resultados que mais se adequam a eles, visto que, apesar da linearização dos dados garantir um melhor ajuste de dados, em alguns casos esse processo pode levar a perda de um parâmetro e resultar em valores errados. Logo, a aplicabilidade desses modelos pode gerar um arranjo de dados mais robustos, pois estreita os resultados e garante a verificação completa de todos os parâmetros (CINTRA, 2016; MATTOS, 2013; MOUTA *et al.*, 2008; NASCIMENTO *et al.*, 2014).

2.3.2.2 Estudos de cinética de adsorção

Os estudos de cinética da adsorção são utilizados para avaliar qual a velocidade das moléculas que foram adsorvidas pelo adsorvente, bem como a aplicação das concentrações para a obtenção do tempo de equilíbrio de processo de acordo com o tempo que foi realizado o estudo (GOMES, 2011; SARMENTO, 2017). Por isso, diversos modelos de cinética lineares são aplicados para explicarem o funcionamento do processo de adsorção e a reação de cinética a partir da análise de transferência da adsorção entre os materiais envolvidos (ABDUL MANAP

et al., 2018; NASCIMENTO *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2017; SILVA, 2017). Sendo assim, os modelos de cinética que são mais aplicados são os de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich (NASCIMENTO *et al.*, 2014; SYAFIUDDIN *et al.*, 2018).

O modelo de cinética de pseudo-primeira ordem, proposto por Lagergen (1898), relaciona a taxa de adsorção de um sistema em fase líquida para a fase sólida (SYAFIUDDIN *et al.*, 2018). Essa taxa é descrita pela taxa de captação variada do adsorvente com o tempo que deve ser diretamente proporcional à diferença entre a quantidade de soluto que foi adsorvido em equilíbrio e a quantidade adsorvida em determinado tempo *t* (SILVA, 2017). Esse modelo é expresso pela equação 8, abaixo:

$$\ln\left(Q_{exp} - Q_t\right) = lnQe_{,cal} - K_{1_t} \quad (8)$$

Onde K_1 é a constante da velocidade de pseudo-primeira ordem (min^{-1}); *t* é o tempo (min); Q_t é a quantidade de material adsorvido no tempo (mg/g); e *Qe* é a quantidade de soluto adsorvido em equilíbrio (mg/g).

Para determinar a velocidade V_1 deve-se gerar uma curva linearizada formada entre ln*(Qe/Qt)* e *t*. O valor desses parâmetros depende da concentração inicial do adsorvato que irá variar de um sistema para o outro, onde geralmente diminui de acordo com o aumento da concentração devido a uma supersaturação dos sítios da fase sólida (OLIVEIRA *et al.*, 2017; SILVA, 2017).

Já o modelo de pseudo-segunda ordem proposto por Ho & McKay (1999), parte do princípio que o número de sítios que estão disponíveis na superfície do material adsorvente estão diretamente proporcionais à taxa de adsorção das espécies iônicas envolvidas (OLIVEIRA *et al.*, 2017; SILVA, 2017; SYAFIUDDIN *et al.*, 2018). Esta pode ser calculada a partir da seguinte equação 9:

$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{K_2.Qe_{,cal}^2} + \frac{1}{Qe_{cal}}\ t \quad (9)$$

Onde *Qe* é a quantidade de adsorvato que foi retido na material adsorvente em equilíbrio (mg/g); *Qt* é a quantidade adsorvato que foi retido no tempo *t* (mg/g); e K_2 é a constante de velocidade que a reação de pseudo-segunda ordem possui ($g.mg^{-1}.min^{-1}$).

Tanto o valor de *Qe*, quanto o de K_2 podem ser obtidos através da curva gerada no

gráfico onde relaciona-se o valor de *t/qt* e *t*, sendo os valor da inclinação e intercepção realocados para os cálculos de *Qe* e K_2 (SILVA, 2017; SYAFIUDDIN *et al.*, 2018).

Enquanto isso, o modelo de Elovich é utilizado para avaliar o perfil de adsorção de diversas espécies químicas dispersas em meio aquoso, além disso é muito observada em superfícies heterogêneas, bem como para verificar se o mecanismo de cinética ocorre por quimiossorção (ELOVICH; LARINOV, 1962; MCLINTOCK, 1967). É considerado por esse modelo que as dessorções e interações entre as moléculas não afetam a cinética de adsorção e que a taxa de adsorção diminui de forma exponencial de acordo com o aumento da quantidade adsorvida (CARDOSO, 2010; FRANÇA; GUES, 2017; LEAL, 2016; SILVA, 2015). Esse modelo pode ser expresso pela equação abaixo, 10:

$$Q_t = \frac{1}{\beta}\ln(\alpha\beta) + \frac{1}{\beta}\ln(t) \qquad (10)$$

Onde α é taxa que foi adsorvida inicialmente ($mg.g^{-1}.min^{-1}$); β é a constante de dessorção (mg/g); *Qt* é a quantidade de adsorvente adsorvido por quantidade de biomassa (mg/g); e *t* é o tempo (min).

Para extrair os valores de α e β, devemos montar o gráfico linear relacionando (q) e ln(t) e retirar deles o coeficiente linear e angular da reta para obter os valores respectivos dos dois parâmetros (FIDELES, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2014).

3. METODOLOGIA

3.1 Materiais

O TMXcit (CAS 54965-24-1, pureza de 99,9%, pKa de 8,85 e massa molecular de 563,64 g mol^{-1}, cedido pela Fagron. Metanol (CAS 67-56-1, pureza de 99% e massa molecular de 32,04 g mol^{-1}, obtido da Neon Comercial LTDA), foi utilizado como solvente. A laponita XLG foi fornecida pela Colormix e foi utilizada sem pré-tratamento.

3.2 Obtenção dos Nanohíbridos - Ensaio de Variação de concentração e aplicação dos modelos matemáticos

Para a obtenção dos NH, foi preparada uma solução com concentrações de 33,33 mg/L, 333,33 mg/L, 500 mg/L, 666,66 g/L, 1000 g/, 2000 mg/L e 2500 mg/L de TMXcit dissolvido em metanol. Posteriormente foi acrescido 0,1g de laponita. A solução foi mantida sob agitação em mesa agitadora orbital por 1h por 200 rpm a 25 ºC. Após o tempo sob agitação, a solução foi submetida centrifugação. O sobrenadante foi retirado para quantificar o TMXcit através do método de Espectrofotometria no Ultravioleta Visível ((Espectrofótometro UV-vis) Shimadzu UV TCC-240, Jap) a λ=274 nm (SILVA et al., 2019, 2020). O precipitado obtido, foi seco em estufa a 25 ºC e armazenado em dessecador.

A quantidade máxima de fármaco que foi adsorvido (*Qe)* no argilomineral e taxa de remoção do fármaco (R(%)) foram calculadas conforme as equações 10 e 11 (GUO; WANG, 2019; SILVA et al., 2019):

$$Qe = \frac{(C_i - C_e)\,x\,V}{m} \qquad (10)$$

$$R(\%) = \frac{(C_i - C_e)}{m} x\ 100 \qquad (11)$$

Onde *Qe* é a capacidade adsorvida (mg/g); *V* é o volume total da solução em (L); *m* é a massa do argilomineral (g); enquanto *Ci* e *Ce* são as concentrações iniciais e de equilíbrio, respectivamente.

Em seguida, os modelos de equilíbrio Langmuir, Freundlich e Temkin, foram aplicados, para os ajustes lineares e não lineares, conforme equações 1, 2, 3, 4, 6 e 7, que constam no item 2 (referencial teórico).

3.3 Obtenção dos Nanohíbridos - Ensaio de variação de tempo e aplicação dos modelos matemáticos

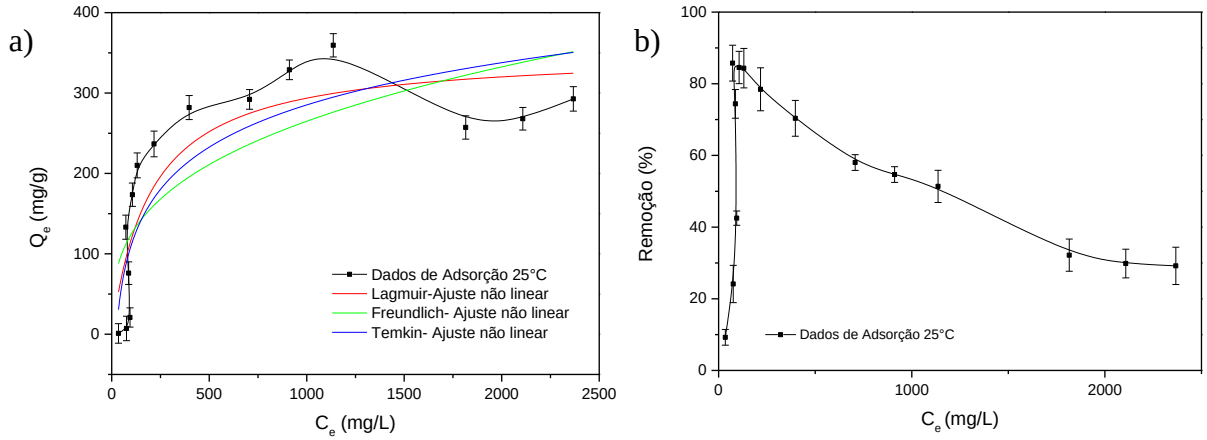
Para verificar a influência do tempo, a partir de uma concentração fixa (que obteve os melhores resultados de adsorção nos estudos de isoterma) de 1666,66 (mg/L) – 50 mg de TMXcit solubilizados em 30 mL de metanol. A avaliação foi realizada nos seguintes períodos de tempo 0, 1, 3, 6, 8, 10, 30, 60, 120 e 240 minutos de agitação em Shaker a 200 rpm. Após isso, as amostras foram transferidas para tubos de falcon e levadas para centrifugação, onde ocorreu o processo de redispersão dos sólidos por 15 minutos à 6000 rpm. Após essa etapa, foram pipetadas alíquotas do sobrenadante de cada amostra em balões volumétricos de 10 mL, que foram diluídos em metanol para realizar a diluição da amostra. Após a pipetagem, as amostras foram quantificadas pelo método de espectrofotometria UV-vis. Em seguida, os modelos de cinética de adsorção foram aplicados, pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich, conforme equações 8, 9 e 10. Todos os gráficos foram obtidos utilizando a interface do software Origin®, versão 8.5 e os experimentos realizados em triplicata.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Isotermas de adsorção

A partir da variação da concentração do material, fármaco TMXcit, é possível verificar o efeito na adsorção no argilomineral LAP, ou seja, no processo de remoção do fármaco em solução, sendo avaliado e ilustrado na Figura 3 e 4, para ajustes não lineares e lineares dos modelos matemáticos, a fim de verificar uma melhor estimativa dos parâmetros que empregam os processos interativos dos materiais.

Figura 4. (a) Efeito da concentração do fármaco TMXcit na adsorção com o argilomineral laponita sob ajuste dos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich e Temkin. (b) Porcentagem de remoção do fármaco TMXcit pela LAP.



Fonte: Autoria própria (2022).

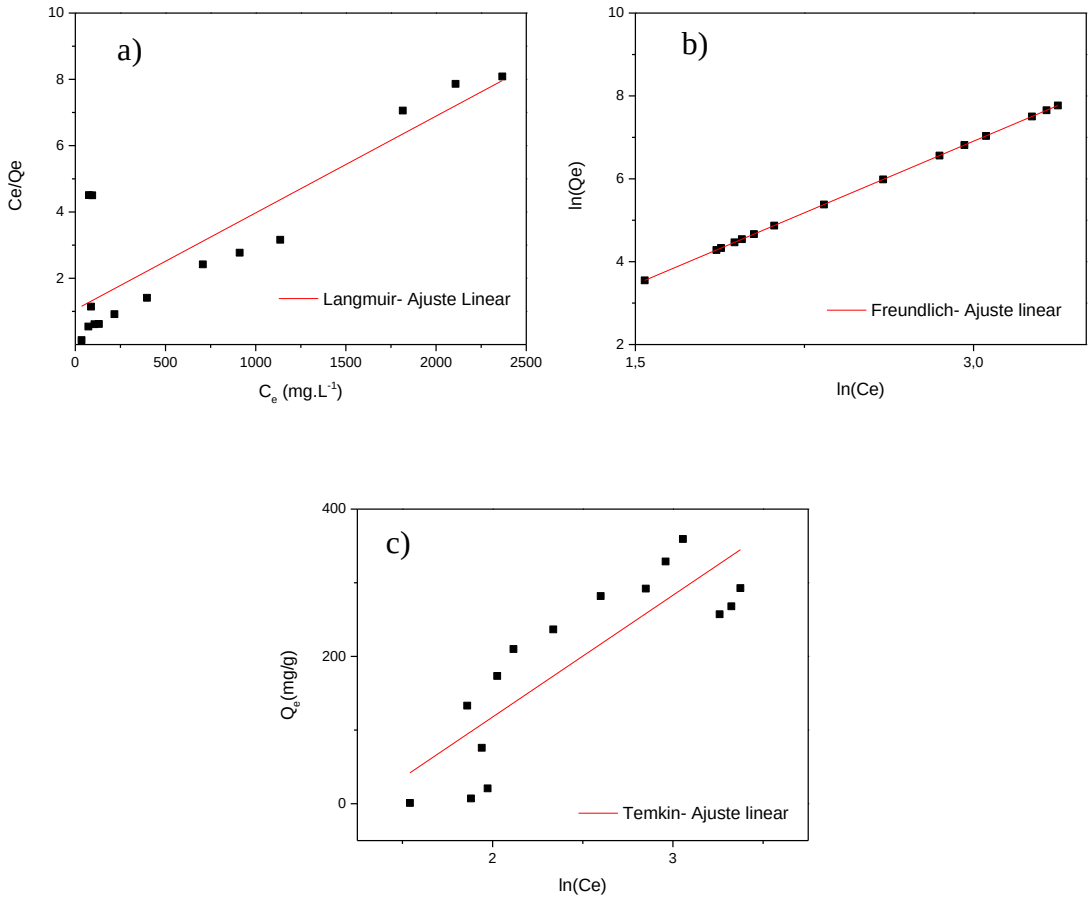
Os resultados apresentados demonstram que a quantidade de fármaco adsorvido a partir da LAP foi dependente da concentração inicial, variando progressivamente até alcançar uma quantidade máxima de adsorção de 359,37 mg/g de TMXcit adsorvido na LAP (Figura 3a), ao atingir a concentração de equilíbrio de 1135,94 mg/L. Esse valor representa 51,36 % (Figura 3b) de adsorção do fármaco no argilomineral, ou seja, mais da metade de fármaco que é adicionado ao sistema, interage com a LAP, como eficiência de encapsulamento. Porém, é importante destacar que no gráfico de remoção a capacidade máxima de adsorção atingiu 85,74%, quando a concentração de equilíbrio atingiu 72,37 mg/L, e com o aumento da concentração, há uma redução da eficiência de encapsulamento.

A adsorção ocorre por um mecanismo de complexação, onde há uma interação química

existente entre os materiais, e a posição e grupos funcionais presentes em ambos materiais determinarão o tipo de processo, se ocorre apenas fisiossorção ou quimissorção (HO; PORTER; MCKAY, 2002; MARTINEZ-VARGAS *et al.*, 2017). É importante destacar que ocorrendo a fisiossorção, há uma reversibilidade do processo, onde ligações de Van der Waals, podem predominar. Porém, ocorrendo quimiossorção o processo comumente é irreversível, no qual envolve a formação de ligações iônicas ou covalentes (LÓPEZ-LUNA et al., 2019). Por isso os modelos aplicados podem explicar tais fenômenos, dependendo dos seus ajustes.

A aplicação dos modelos não lineares (Figura 3a) e lineares (Figura 4a, 4b e 4c), estão demonstrados em valores na Tabela 1.

Figura 5. Ajustes lineares dos dados de isoterma de adsorção para (a) Langmuir, (b) Freundlich e (c) Temkin.



Fonte: Autoria própria (2022).

Tabela 1. Parâmetros de adsorção do TMXcit em LAP, seguindo os modelos de Freundlich, Langmuir e Temkin, pelos métodos lineares e não-lineares.

LANGMUIR					
Linear			**Não Linear**		
$q_{máx}$ **(mg.g^{-1})**	K_l **(L.mg^{-1})**	r^2	$q_{máx}$ **(mg.g^{-1})**	K_l **(10^{-3} L.mg^{-1})**	r^2
344,82	1,04	0,85	351,80	0,0050	0,77
FREUNDLICH					
Linear			**Não linear**		
nf	K_f **(mg.g^{-1}).(mg.L^{-1})$^{-1/n}$**	r^2	n_f	K_f **(mg.g^{-1}).(mg.L^{-1})$^{-1/n}$**	r^2
0,43	1,55	0,96	3,04	27,46	0,60
TEMKIN					
Linear			**Não Linear**		
b_T **(J.mol^{-1})**	a_T **(10^{-2} L.mg^{-1})**	r^2	b_T **(10^{-2} J.mol^{-1})**	a_T **(10^{-2} L.mg^{-1})**	r^2
71,79	5,1	0,84	0,0131	0,0430	0,72

Fonte: Autoria própria (2022).

O ajuste dos dados ao modelo de Langmuir, apresentou valores satisfatórios de r^2 tanto para o modelo linear (r^2 = 0,85) quanto para o modelo não-linear (r^2 = 0,77). Além disso o R_L (parâmetro de equilíbrio) calculado que permite prever a forma da isoterma de adsorção, obtiveram valores para linear (0,91) e não linear (0,36), aplicado seguindo a equação 5, uma isoterma do tipo favorável, uma vez que foi menor que 1 e maior que 0. O processo de adsorção de Langmuir se baseia em uma superfície homogênea, com sítios sendo ocupados por uma única molécula, onde os sítios possuem a mesma energia e as moléculas de fármaco não interferem umas nas outras (LÓPEZ-LUNA et al., 2019). A quantidade máxima adsorvida calculada ($q_{máx}$) (Tabela 1), pelo modelo foi de 344,82 mg/g para o linear e 351,80 mg/g para o não linear, o que está de acordo com os valores experimentais obtidos de 359,37 mg/g. Isso pôde ocorrer no sistema de estudo devido a capacidade de realização de troca catiônica da LAP e os cátions formados na solução metanólica de TMXcit, como observado por (SILVA et al., 2019) que associou também o fármaco TMXcit, ao argilomineral montmorillonita, obtendo uma capacidade de adsorção do TMXcit de 387, 5 mg/g.

O ajuste de dados, ao modelo de Freundlich, linear e não linear também obteve valores altos de r^2 para linear (r^2 = 0,96), e não linear (r^2 = 0,60). O valor de n_F para o ajuste linear (n_F = 0,43), indica que a reação é desfavorável, diferentemente do não-linear (n_F = 3,04) que indica que o processo de adsorção é favorável. Isso se dá já que o valor de n_F indica se o processo de adsorção é favorável ou não. Para a reação ser favorável o valor de n_F deve estar entre 1 e 10

(MELANI; STRÖHER; STRÖHER, 2021).

Outro modelo matemático que teve os dados ajustados com altos valores de r^2, foi o modelo de Temkin. Quando aplicados ao modelo linear, o coeficiente de regressão, para o modelo linear (r^2 = 0,84) foi maior que o não-linear (r^2 = 0,72), apresentando assim, valores bem próximos do modelo de Langmuir. O modelo de Temkin propõe que a queda linear do calor das moléculas é proporcional a ocupação nos sítios da superfície da argila. Apesar de ter resultados em valores de r^2 próximos aos do modelo de Langmuir, a isoterma de Temkin tem sido mais bem utilizada para explicar adsorção em meio gasoso (FOO; HAMEED, 2010; RANGABHASHIYAM *et al.*, 2014).

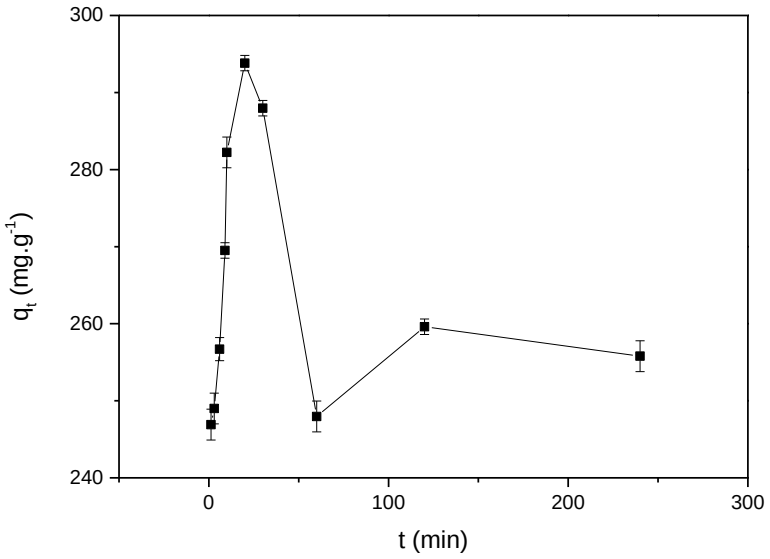
Para encontrar o melhor modelo de ajuste, diferentes funções de erro devem ser calculadas, e comparadas, para os modelos lineares e não lineares, e vão indicar o desvio entre os dados experimentais e os dados previstos. Porém, é importante destacar que é maior aplicado os modelos por ajustes não lineares, pois há erros menores ao linearizar os dados de sorção. Sendo assim foram atribuídos os estudos os modelos de adsorção não lineares, que atribui ao melhor ajuste (r^2) o modelo de Langmuir, assumindo formação de monocamada do fármaco sobre a superfície da argila (KHANDELWAL et al., 2020; SAHIN; TAPADIA, 2015).

4.2 Estudos de Cinética

O efeito do tempo na adsorção do TMXcit no argilomineral foi avaliado, utilizando a quantidade de equilíbrio de acordo com o tempo. A isoterma está apresentada na Figura 5 e demonstra a rápida adsorção do fármaco pelo argilomineral, em tempos de retenção máxima de 20 min, adsorvendo 293,81 mg/g de TMXcit. A reação, até máxima adsorção, ocorre em apenas uma etapa, porém, ao longo do processo é possível observar três etapas. A etapa inicial, de aumento da adsorção, a segunda etapa, de caimento do processo adsortivo e terceira etapa, de readoção. Essa alta adsorção, deve-se, como verificado anteriormente, pela alta afinidade que o TMXcit tem pela superfície do argilomineral, assim como pela reação ser favorável para acontecer.

Para determinar os processos dinâmicos de adsorção do fármaco, na superfície da LAP, uma regressão linear das isotermas dos modelos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e Elovich, foi aplicado, dos quais os parâmetros e valores, encontra-se na Tabela 2.

Figura 6. Efeito do tempo de contato na adsorção do TMXcit na superfície da LAP.



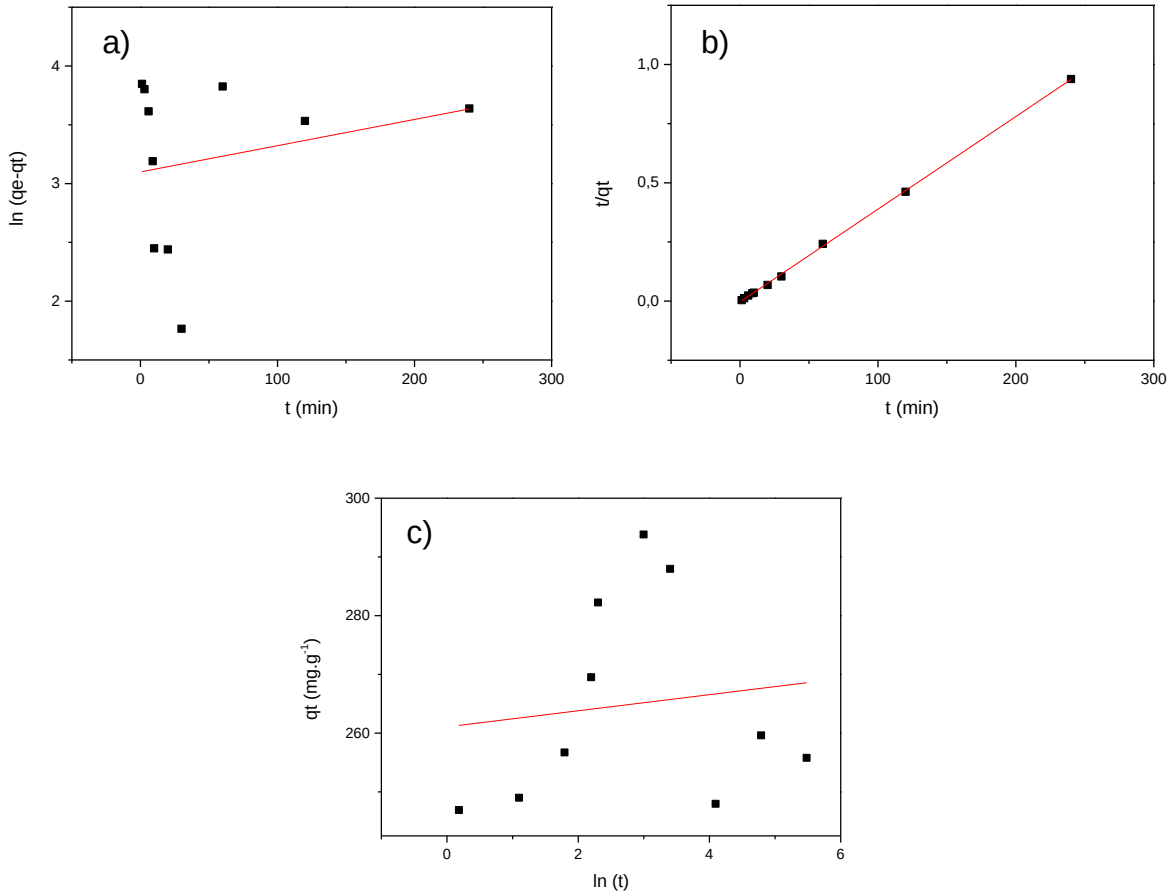
Fonte: Autoria própria (2022).

Tabela 2. Parâmetros cinéticos e coeficientes de regressão linear para a adsorção de TMXcit na superfície de LAP.

PSEUDO-PRIMEIRA ORDEM		
Qe$_{(exp)}$ (mg.g^{-1})	***K$_1$ (10^{-6} min^{-1})***	***r^2***
22,17	9,16	0,23
PSEUDO-SEGUNDA ORDEM		
Qe$_{(exp)}$ (mg.g^{-1})	**K$_2$ (10^{-3} g.mg^{-1}.min^{-1})**	***r^2***
255,75	5,6	0,9996
ELOVICH		
α (mg.g^{-1}min^{-1})	**β (g.mg^{-1})**	***r^2***
4,450745	3,56	0,1575

Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 7. Modelos cinéticos de a) pseudo—primeira ordem, b) pseudo-segunda ordem e c) Elovich.



Fonte: Autoria própria (2022).

Os valores de r^2 (0,99957) para os modelos de cinética de adsorção que foram aplicados, demonstram ajuste para o modelo de pseudo-segunda ordem. Isso sugere que o processo de adsorção está diretamente relacionado com as espécies iônicas que estão envolvidas nas reações entre adsorbato e adsorvente, interferindo diretamente no processo de cinética. A Figura 5, sugere que a velocidade de interação entre os materiais é rápida, como demonstrada pelo modelo de pseudo-segunda ordem, com velocidade k_2 5,6. 10^{-3} g.mg^{-1}.min^{-1}. Isso pode ocorrer pela diminuição dos sítios da superfície do argilomineral pela entrada do fármaco e a intensa troca catiônica inicial, seguida pelo equilíbrio após a supersaturação dos sítios e falta de ambiente para o fármaco se ligar. Além disso, o q_e teórico (mg/g) foi próximo ao valor experimental, o que indicou o melhor ajuste.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstraram que o sistema formado a partir da intercalação do TMXcit com a LAP, se ajusta melhor ao modelo de isoterma de adsorção de Langmuir, o que sugere que a reação de adsorção ocorre em uma superfície homogênea. Logo o melhor ajuste dos dados de isotermas, assume que o processo de adsorção ocorre por quimiossorção. Além disso, o processo de adsorção do sistema de nanohíbridos obtidos LAP/TMXcit é totalmente dependente da concentração inicial, havendo redução da eficiência de encapsulamento quando houve aumento da concentração. Enquanto os resultados dos estudos de cinética, a partir do ajuste dos dados onde a cinética de adsorção segue o modelo de pseudo-segunda ordem, o que propõe uma proporcionalidade entre os sítios e a quantidade de moléculas adsorvidas.

É importante destacar que para conhecer melhor as interações envolvidas, entre TMXcit e LAP seriam necessários mais estudos para confirmar a intercalação dos compostos, por métodos de caracterização. Mas, os fenômenos aqui descritos demonstram afinidade dos materiais, como sistemas promissores de carreamento e liberação do fármaco TMXcit para o tratamento do câncer do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

ABDUL MANAP, N. R.; SHAMSUDIN, R.; MAGHPOR, M. N.; ABDUL HAMID, M. A.; JALAR, A. Adsorption isotherm and kinetic study of gas-solid system of formaldehyde on oil palm mesocarp bio-char: Pyrolysis effect. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 6, n. 1, 2018. https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.12.067.

ABU LILA, A. S.; SOLIMAN, M. S.; KIRAN, H. C.; GANGADHARAPPA, H. V.; YOUNES, K. M.; KHAFAGY, E.-S.; SHEHATA, T. M.; IBRAHIM, M. M.; ABDALLAH, M. H. Tamoxifen-loaded functionalized graphene nanoribbons for breast cancer therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102499, 2021. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102499.

ABUKHADRA, M. R.; REFAY, N. M.; EL-SHERBEENY, A. M.; MOSTAFA, A. M.; ELMELIGY, M. A. Facile synthesis of bentonite/biopolymer composites as low-cost carriers for 5-fluorouracil drug; equilibrium studies and pharmacokinetic behavior. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 141, p. 721–731, 2019. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.057.

ADDO, R.; HAAS, M.; GOODALL, S. The Cost-Effectiveness of Adjuvant Tamoxifen Treatment of Hormone Receptor–Positive Early Breast Cancer Among Premenopausal and Perimenopausal Ghanaian Women. **Value in Health Regional Issues**, v. 25, p. 196–205, 2021. https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.05.005.

ADELODUN, A. A.; NGILA, J. C.; KIM, D.-G.; JO, Y.-M. Isotherm, Thermodynamic and Kinetic Studies of Selective CO2 Adsorption on Chemically Modified Carbon Surfaces. **Aerosol and Air Quality Research**, v. 16, n. 12, p. 3312–3329, 2016. https://doi.org/10.4209/aaqr.2016.01.0014.

AĞARDAN, N. B. M.; DEĞIM, Z.; YILMAZ; ALTINTAŞ, L.; TOPAL, T. Tamoxifen/raloxifene loaded liposomes for oral treatment of breast cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101612.

ALLEN, S. J.; GAN, Q.; MATTHEWS, R.; JOHNSON, P. A. Comparison of optimised isotherm models for basic dye adsorption by kudzu. **Bioresource Technology**, v. 88, n. 2, p. 143–152, 2003. https://doi.org/10.1016/S0960-8524(02)00281-X.

ANURADHA.; BHARADVAJA, N. Exploring different computational approaches for effective diagnosis of breast cancer. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 2022. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2022.11.004.

A.O, D. Langmuir, Freundlich, Temkin and Dubinin–Radushkevich Isotherms Studies of Equilibrium Sorption of Zn 2+ Unto Phosphoric Acid Modified Rice Husk. **IOSR Journal of Applied Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 38–45, 2012. https://doi.org/10.9790/5736-0313845.

APPS, M. G.; AMMIT, A. J.; GU, A.; WHEATE, N. J. Analysis of montmorillonite clay as a vehicle in platinum anticancer drug delivery. **Inorganica Chimica Acta**, v. 421, p. 513–518, 2014. https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.07.009.

AYAWEI, N.; EBELEGI, A. N.; WANKASI, D. Modelling and Interpretation of Adsorption Isotherms. **Journal of Chemistry**, v. 2017, p. 1–11, 2017. https://doi.org/10.1155/2017/3039817.

BEKAROĞLU, M. G.; NURILI, F.; İŞÇI, S. Montmorillonite as imaging and drug delivery agent for cancer therapy. **Applied Clay Science**, v. 162, p. 469–477, 2018. https://doi.org/10.1016/j.clay.2018.06.039.

BERA, H.; ABBASI, Y. F.; GAJBHIYE, V.; PING, L. L.; SALVE, R.; KUMAR, P.; KESAVAN, S.; SHAIKH, S. Chemosensitivity assessments of curdlan-doped smart nanocomposites containing erlotinib HCl. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 181, p. 169–179, 2021. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.152.

BOELTER, J. F.; BRANDELLI, A.; MEIRA, S. M. M.; GÖETHEL, G.; GARCIA, S. C. Toxicology study of nanoclays adsorbed with the antimicrobial peptide nisin on Caenorhabditis elegans. **Applied Clay Science**, v. 188, 2020. https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105490.

BRASIL. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. **Ministério da Saúde**. BRASIL, 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1008_30_09_2015.html>. Acesso em: 26 de dezembro de 2022.

BRUFSKY, A. M.; DICKLER, M. N. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. **The Oncologist**, v. 23, n. 5, p. 528–539, 2018. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0423.

BUJOK, S.; KONEFAŁ, M.; KONEFAŁ, R.; NEVORALOVÁ, M.; BEDNARZ, S.; MIELCZAREK, K.; BENEŠ, H. Insight into the aqueous Laponite® nanodispersions for self-assembled poly(itaconic acid) nanocomposite hydrogels: The effect of multivalent phosphate dispersants. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 610, p. 1–12, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.12.055.

CÂMARA, G. B. M.; BARBOSA, R. de M.; GARCÍA-VILLÉN, F.; VISERAS, C.; ALMEIDA JÚNIOR, R. F. de; MACHADO, P. R. L.; CÂMARA, C. A.; FARIAS, K. J. S.; DE LIMA E MOURA, T. F. A.; DREISS, C. A.; RAFFIN, F. N. Nanocomposite gels of poloxamine and Laponite for β-Lapachone release in anticancer therapy. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 163, p. 105861, 2021. DOI 10.1016/j.ejps.2021.105861. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098721001639.

CAPELLO, C.; LEANDRO, G. C.; MADURO CAMPOS, C. E.; HOTZA, D.; MATTAR CARCIOFI, B. A.; VALENCIA, G. A. Adsorption and desorption of eggplant peel anthocyanins on a synthetic layered silicate. **Journal of Food Engineering**, v. 262, p. 162–169, 2019. DOI 10.1016/j.jfoodeng.2019.06.010. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0260877419302596.

CARDOSO, N. F. **Remoção do corante azul de metileno de efluentes aquosos utilizando casca de pinhão in natura e carbonizada com adsorvente**. 2010. 1–54 f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível em:

https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/21692/000734456.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 22 nov. 2022.

CHAUDHURI, A.; SHRIVASTAVA, N.; KUMAR, S.; SINGH, A. K.; ALI, J.; BABOOTA, S. Designing and development of omega-3 fatty acid based self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of docetaxel with enhanced biopharmaceutical attributes for management of breast cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103117.

CHENG, Y.; SUN, R.; HE, M.; ZHANG, M.; HOU, X.; SUN, Y.; WANG, J.; XU, J.; HE, H.; WANG, H.; LAN, M.; ZHAO, Y.; YANG, Y.; CHEN, X.; GAO, F. Light-switchable diphtherin transgene system combined with losartan for triple negtative breast cancer therapy based on nano drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 618, 2022. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121613.

CHRISTIDIS, G. E.; ALDANA, C.; CHRYSSIKOS, G. D.; GIONIS, V.; KALO, H.; STÖTER, M.; BREU, J.; ROBERT, J. L. The nature of laponite: Pure hectorite or a mixture of different trioctahedral phases? **Minerals**, v. 8, n. 8, 2018. https://doi.org/10.3390/min8080314.

CIMEN, Z.; BABADAG, S.; ODABAS, S.; ALTUNTAS, S.; DEMIREL, G.; DEMIREL, G. B. Injectable and Self-Healable pH-Responsive Gelatin–PEG/Laponite Hybrid Hydrogels as Long-Acting Implants for Local Cancer Treatment. **ACS Applied Polymer Materials**, v. 3, n. 7, p. 3504–3518, 2021. https://doi.org/10.1021/acsapm.1c00419.

CINTRA, C. C. F. **Isoterma de adsorção de Langmuir com estruturas de erros autorregressivos regulares e irregulares**. Alfenas: 2016. Disponível em: https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/956. Acessado em: 22 nov. 2022.

DAHABRE, R.; ROZINER, I.; BENTLEY, G.; POIKONEN-SAKSELA, P.; MAZZOCCO, K.; SOUSA, B.; PAT-HORENCZYK, R. The moderating role of coping flexibility in reports of somatic symptoms among early breast cancer patients. **Social Science & Medicine**, v. 308, p. 115219, 2022. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115219.

DAS, S.; KULKARNI, S.; SINGH, Y.; KUMAR, P.; THAREJA, S. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for the treatment of ER+ breast cancer: An overview. **Journal of Molecular Structure**, v. 1270, p. 133853, 2022. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133853.

DAURIO, N. A.; TUTTLE, S. W.; WORTH, A. J.; SONG, E. Y.; DAVIS, J. M.; SNYDER, N. W.; BLAIR, I. A.; KOUMENIS, C. AMPK Activation and Metabolic Reprogramming by Tamoxifen through Estrogen Receptor–Independent Mechanisms Suggests New Uses for This Therapeutic Modality in Cancer Treatment. **Cancer Research**, v. 76, n. 11, p. 3295–3306, 2016. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2197.

DEBNATH, P.; CHAKRABORTY, S.; DEB, S.; NATH, J.; DEY, B.; BHATTACHARJEE, D.; SODA, H.; TOMINAGA, M.; SUZUKI, Y.; KAWAMATA, J.; HUSSAIN, S. A. Effect of nano clay Laponite on stability of SHG active J-aggregate of a thiacyanine dye onto LB films. **Applied Clay Science**, v. 147, p. 105–116, 2017. https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.07.013.

DEHGHANI, F.; FARHADIAN, N.; GOLMOHAMMADZADEH, S.; BIRIAEE, A.; EBRAHIMI, M.; KARIMI, M. Preparation, characterization and in-vivo evaluation of microemulsions containing tamoxifen citrate anti-cancer drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 479–489, 2017. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.09.033.

DELALOGE, S.; DUREAU, S.; D'HONDT, V.; DESMOULINS, I.; HEUDEL, P.-E.; DUHOUX, F. P.; LEVY, C.; LEREBOURS, F.; MOURET-REYNIER, M. A.; DALENC, F.; FRENEL, J.-S.; JOUANNAUD, C.; VENAT-BOUVET, L.; NGUYEN, S.; CALLENS, C.; GENTIEN, D.; RAPINAT, A.; MANDUZIO, H.; VINCENT-SALOMON, A.; … COTTU, P. Survival outcomes after neoadjuvant letrozole and palbociclib versus third generation chemotherapy for patients with high-risk oestrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 166, p. 300–308, 2022. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.014.

ELOVICH, S. Y.; LARINOV, O. G. Theory of Adsorption from Solutions of Non Electrolytes on Solid (I) Equation Adsorption from Solutions and the Analysis of Its Simplest Form, (II) Verification of the Equation of Adsorption Isotherm from Solutions. **Otdelenie Khimicheskih Nauk**, v. 2, p. 209–216, 1962.

FERRARO, E.; WALSH, E. M.; TAO, J. J.; CHANDARLAPATY, S.; JHAVERI, K. Accelerating drug development in breast cancer: New frontiers for ER inhibition. **Cancer Treatment Reviews**, v. 109, p. 102432, 2022. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102432.

FIDELES, R. A. **Adsorção dos corantes Auramina-O e Safranina-T em bagaço de cana carboxilado: estudos em sistemas mono- e bicomponente em batelada.** 2017. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2017. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/9443. Acessado em: 22 nov. 2022.

FOO, K. Y.; HAMEED, B. H. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. **Chemical Engineering Journal**, v. 156, n. 1, 2010. https://doi.org/10.1016/j.cej.2009.09.013.

FRANÇA, M. F. C.; GUES, R. A. **Aplicação do processo de adsorção para remoção de Chumbo**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, 2017. Disponível em: https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/16581/2/PG_COENQ_2017_1_16.pdf. Acessado em: 22 nov. 2022.

FREUNDLICH, H. Über die Adsorption in Lösungen. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 57U, n. 1, p. 385–470, 1907. DOI 10.1515/zpch-1907-5723. Disponível em: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/zpch-1907-5723/html.

FREUNDLICH, H. M. F. Over the adsorption in solution. **J. Phys. Chem**, v. 57, n. 385471, 1906.

FRIEDMAN, J. C.; BUYERS, E.; LAURIN, J.; HAMPANDA, K.; ALANIZ, V. I. Tamoxifen for the Treatment of Etonogestrel Implant-Associated Bleeding in an Adolescent Gynecology Practice. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, 2021. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2021.11.001.

GENG, S.; ZHAO, H.; ZHAN, G.; ZHAO, Y.; YANG, X. Injectable in Situ Forming Hydrogels of Thermosensitive Polypyrrole Nanoplatforms for Precisely Synergistic Photothermo-Chemotherapy. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 12, n. 7, p. 7995–8005, 2020. https://doi.org/10.1021/acsami.9b22654.

GOMES, D. A. A. Adsorção De N-Parafinas Na Faixa De C10 a C13 Sobre Adsorção De N-Parafinas Na Faixa De C10 a C13 Sobre. **Dissertação (Doutorado em Engenharia Química), Universidade Federal da Bahia, Salvador**, 2014.

GOMES, K. K. P. **Síntese E Caracterização De Aluminofosfato Impregnado Com Molibdênio/Zinco Visando A Dessulfurização Por Adsorção**. Natal: 2011. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/15910/1/KalyaneKPG_TESE.pdf. Acessado em: 22 nov. 2022.

GONÇALVES, J. L. S.; VALANDRO, S. R.; POLI, A. L.; SCHMITT, C. C. Influence of clay minerals on curcumin properties: Stability and singlet oxygen generation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1143, p. 1–7, 2017. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.073.

GUO, X.; WANG, J. Comparison of linearization methods for modeling the Langmuir adsorption isotherm. **Journal of Molecular Liquids**, v. 296, p. 111850, 2019. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111850.

GUPTA, R. K.; RHEE, H. W.; BEDJA, I.; ALHAZAA, A. N.; KHAN, A. Effect of Laponite® nanoclay dispersion on electrical, structural, and photovoltaic properties of dispersed [Poly(Ethylene oxide)-succinonitrile]-LiI-I2 solid polymer electrolyte. **Journal of Power Sources**, v. 490, 2021. https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2021.229509.

HAMEDI, S.; KOOSHA, M. Designing a pH-responsive drug delivery system for the release of black-carrot anthocyanins loaded in halloysite nanotubes for cancer treatment. **Applied Clay Science**, v. 197, 2020. https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105770.

HAMILTON, E.; CORTES, J.; OZYILKAN, O.; CHEN, S. C.; PETRAKOVA, K.; MANIKHAS, A.; JERUSALEM, G.; HEGG, R.; HUOBER, J.; CHAPMAN, S. C.; LU, Y.; HARDEBECK, M. C.; BEAR, M. M.; JOHNSTON, E. L.; MARTIN, M. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 21, n. 3, p. 181-190.e2, 2021. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.011.

HAN, H.; VALDEPÉREZ, D.; JIN, Q.; YANG, B.; LI, Z.; WU, Y.; PELAZ, B.; PARAK, W. J.; JI, J. Dual Enzymatic Reaction-Assisted Gemcitabine Delivery Systems for Programmed Pancreatic Cancer Therapy. **ACS Nano**, v. 11, n. 2, p. 1281–1291, 2017. https://doi.org/10.1021/acsnano.6b05541.

HARIKRISHNAN, S.; SEDEV, R.; BEH, C. C.; PRIEST, C.; FOSTER, N. R. Loading of 5-fluorouracil onto Halloysite nanotubes for targeted drug delivery using a subcritical gas antisolvent process (GAS). **Journal of Supercritical Fluids**, v. 159, 2020. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104756.

HE, X.; NG, M. S. N.; CHOI, K. C.; SO, W. K. W. Effects of a 16-week dance intervention on the symptom cluster of fatigue-sleep disturbance-depression and quality of life among patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. **International Journal of Nursing Studies**, v. 133, p. 104317, 2022. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104317.

HO, Y. S.; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process Biochemistry**, v. 34, n. 5, p. 451–465, 1999. DOI 10.1016/S0032-9592(98)00112-5. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032959298001125.

HO, Y. S.; PORTER, J. F.; MCKAY, G. Equilibrium Isotherm Studies for the Sorption of Divalent Metal Ions onto Peat: Copper, Nickel and Lead Single Component Systems. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 141, n. 1/4, p. 1–33, 2002. https://doi.org/10.1023/A:1021304828010.

INCA. Atlas da Mortalidade. 2022. **Instituto Nacional de Câncer**. Disponível em: https://www.inca.gov.br/app/mortalidade. Acessado em: 28 nov. 2022.

INCA. Câncer de Mama. 2021. **Instituto Nacional de Câncer**. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama. Acessado em: 28 nov. 2022.

JABERIFARD, F.; ARSALANI, N.; GHORBANI, M.; MOSTAFAVI, H. Incorporating halloysite nanotube/carvedilol nanohybrids into gelatin microsphere as a novel oral pH-sensitive drug delivery system. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 637, p. 128122, 2022. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.128122.

JANSSON, M.; LENTON, S.; PLIVELIC, T. S.; SKEPÖ, M. Intercalation of cationic peptides within Laponite layered clay minerals in aqueous suspensions: The effect of stoichiometry and charge distance matching. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 557, p. 767–776, 2019. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.09.055.

JIANG, T.; CHEN, G.; SHI, X.; GUO, R. Hyaluronic Acid-Decorated Laponite® Nanocomposites for Targeted Anticancer Drug Delivery. **Polymers**, v. 11, n. 1, p. 137, 2019. DOI 10.3390/polym11010137. Disponível em: http://www.mdpi.com/2073-4360/11/1/137.

JIN, L.; XU, Y.; CHEN, F.; YU, D.; LIANG, H.; LIANG, Z.; LIU, Z.; LI, H.; LIU, J.; TAN, H.; ZHAO, L. Mitochondria-targeted and pH-triggered charge-convertible polymeric micelles for anticancer therapy. **Materials & Design**, v. 224, p. 111290, 2022. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111290.

JOSHI, G. v.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using inorganic layered clay mineral. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 132, n. 3, p. 526–530, 2010. https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.04.003.

KAR, S.; KUNDU, B.; REIS, R. L.; SARKAR, R.; NANDY, P.; BASU, R.; DAS, S. Curcumin ameliorates the targeted delivery of methotrexate intercalated montmorillonite clay to cancer cells. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 135, p. 91–102, 2019. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.006.

KHANDELWAL, A.; NARAYANAN, N.; VARGHESE, E.; GUPTA, S. Linear and Nonlinear Isotherm Models and Error Analysis for the Sorption of Kresoxim-Methyl in Agricultural Soils of India. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 104, n. 4, p. 503–510, 2020. https://doi.org/10.1007/s00128-020-02803-2.

KISANGA, E. R.; GJERDE, J.; GUERRIERI-GONZAGA, A.; PIGATTO, F.; PESCI-FELTRI, A.; ROBERTSON, C.; SERRANO, D.; PELOSI, G.; DECENSI, A.; LIEN, E. A. Tamoxifen and Metabolite Concentrations in Serum and Breast Cancer Tissue during Three Dose Regimens in a Randomized Preoperative Trial. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 7, p. 2336–2343, 2004. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0538.

KOHAY, H.; SARISOZEN, C.; SAWANT, R.; JHAVERI, A.; TORCHILIN, V. P.; MISHAEL, Y. G. PEG-PE/clay composite carriers for doxorubicin: Effect of composite structure on release, cell interaction and cytotoxicity. **Acta Biomaterialia**, v. 55, p. 443–454, 2017. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.04.008.

KOJIMA, T.; KATOH, F.; MATSUDA, Y.; TERAOKA, R.; KITAGAWA, S. Physicochemical properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 352, n. 1–2, p. 146–151, 2008. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.10.021.

KOUCHAKZADEH, H.; SHOJAOSADATI, S. A.; SHOKRI, F. Efficient loading and entrapment of tamoxifen in human serum albumin based nanoparticulate delivery system by a modified desolvation technique. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 92, n. 9, p. 1681–1692, 2014. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2013.11.024.

LAGERGREN, S. K. About the theory of so-called adsorption of soluble substances. **Sven. Vetenskapsakad. Handingarl**, v. 24, 1898.

LAKSEE, S.; SANSANAPHONGPRICHA, K.; PUTHONG, S.; SANGPHECH, N.; PALAGA, T.; MUANGSIN, N. New organic/inorganic nanohybrids of targeted pullulan derivative/gold nanoparticles for effective drug delivery systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 162, p. 561–577, 2020. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.089.

LANGMUIR, I. THE ADSORPTION OF GASES ON PLANE SURFACES OF GLASS, MICA AND PLATINUM. **Journal of the American Chemical Society**, v. 40, n. 9, p. 1361–1403, 1918. DOI 10.1021/ja02242a004. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja02242a004.

LAPASIN, R.; GRASSI, M.; ABRAMI, M.; ŠEBENIK, U. Structural evolution of salt-free aqueous Laponite dispersions: A study based on low-field NMR relaxometry and rheological investigations. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 602, 2020. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125126.

LARNAUDIE, S. C.; BRENDEL, J. C.; ROMERO-CANELÓN, I.; SANCHEZ-CANO, C.; CATROUILLET, S.; SANCHIS, J.; COVERDALE, J. P. C.; SONG, J.-I.; HABTEMARIAM, A.; SADLER, P. J.; JOLLIFFE, K. A.; PERRIER, S. Cyclic Peptide–Polymer Nanotubes as Efficient and Highly Potent Drug Delivery Systems for Organometallic Anticancer

Complexes. **Biomacromolecules**, v. 19, n. 1, p. 239–247, 2018. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b01491.

LEAL, P. V. B. **Estudo da influência da modificação da caulinita na adsorção de eteramina**. 2016. Tese de doutorado – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2016. Disponível em: http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/12136. Acessado em: 22 nov. 2022.

LI, J.; ZHANG, B.; SHU, Y. Simulation of gas-solid adsorption process considering particle-size distribution. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, 2022. https://doi.org/10.1016/j.cjche.2022.02.021.

LIU, R.; XU, F.; WANG, L.; LIU, M.; CAO, X.; SHI, X.; GUO, R. Polydopamine-Coated Laponite Nanoplatforms for Photoacoustic Imaging-Guided Chemo-Phototherapy of Breast Cancer. **Nanomaterials**, v. 11, n. 2, p. 394, 2021. https://doi.org/10.3390/nano11020394.

LÓPEZ-LUNA, J.; RAMÍREZ-MONTES, L. E.; MARTINEZ-VARGAS, S.; MARTÍNEZ, A. I.; MIJANGOS-RICARDEZ, O. F.; GONZÁLEZ-CHÁVEZ, M. del C. A.; CARRILLO-GONZÁLEZ, R.; SOLÍS-DOMÍNGUEZ, F. A.; CUEVAS-DÍAZ, M. del C.; VÁZQUEZ-HIPÓLITO, V. Linear and nonlinear kinetic and isotherm adsorption models for arsenic removal by manganese ferrite nanoparticles. **SN Applied Sciences**, v. 1, n. 8, 2019. https://doi.org/10.1007/s42452-019-0977-3.

MARTINEZ-VARGAS, S.; MARTÍNEZ, A. I.; HERNÁNDEZ-BETETA, E. E.; MIJANGOS-RICARDEZ, O. F.; VÁZQUEZ-HIPÓLITO, V.; PATIÑO-CARACHURE, C.; HERNANDEZ-FLORES, H.; LÓPEZ-LUNA, J. Arsenic adsorption on cobalt and manganese ferrite nanoparticles. **Journal of Materials Science**, v. 52, n. 11, p. 6205–6215, 2017. https://doi.org/10.1007/s10853-017-0852-9.

MATTOS, T. B. **Modelos Não Lineares e suas Aplicações**. Juiz de Fora: 2013. Disponível em: https://www.ufjf.br/cursoestatistica/files/2014/04/Modelos-N%C3%A3o-Lineares-e-suas-Aplica%C3%A7%C3%B5es.pdf. Acessado em: 22 nov. 2022.

MAZUMDAR, S.; ITALIYA, K. S.; SHARMA, S.; CHITKARA, D.; MITTAL, A. Effective cellular internalization, cell cycle arrest and improved pharmacokinetics of Tamoxifen by cholesterol based lipopolymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1–2, 2018. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.022.

MCLINTOCK, I. S. The elovich equation in chemisorption kinetics. **Nature**, vol. 216, nº 5121, 1967. https://doi.org/10.1038/2161204a0.

MEGAHED, M. A.; EL-SAWY, H. S.; REDA, A. M.; ABD-ALLAH, F. I.; ABU ELYAZID, S. K.; LILA, A. E.; ISMAEL, H. R.; EL-SAY, K. M. Effect of nanovesicular surface-functionalization via chitosan and/or PEGylation on cytotoxicity of tamoxifen in induced-breast cancer model. **Life Sciences**, v. 307, p. 120908, 2022. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120908.

MELANI, L. B.; STRÖHER, G. R.; STRÖHER, G. L. Comparative Study Of Langmuir And Freundlich Isotherms On Green Coconut Shell Charcoal With Commercial Activated Carbon. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 22840–22851, 2021. https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-142.

MESQUITA, M. E.; VIEIRA E SILVA, J. M. Preliminary study of pH effect in the application of Langmuir and Freundlich isotherms to Cu–Zn competitive adsorption. **Geoderma**, v. 106, n. 3–4, p. 219–234, 2002. https://doi.org/10.1016/S0016-7061(01)00125-2.

MISHRA, A.; SRIVASTAVA, A.; PATERIYA, A.; TOMAR, M. S.; MISHRA, A. K.; SHRIVASTAVA, A. Metabolic reprograming confers tamoxifen resistance in breast cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 347, 2021. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109602.

MOHEBBI, S.; SHARIATIPOUR, M.; SHAFIE, B.; AMINI, M. M. Encapsulation of tamoxifen citrate in functionalized mesoporous silica and investigation of its release. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 62, 2021. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102406.

MONTEIRO, R. A. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE ADSORÇÃO DE U, Th, Pb, Zn e Ni PELAS FIBRAS DE COCO RAQUEL. **Educação e Pesquisa**, 2009.

MOUTA, E. R.; MELO, W. J. de; SOARES, M. R.; ALLEONI, L. R. F.; CASAGRANDE, J. C. Adsorção de selênio em latossolos. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 32, n. 3, 2008. https://doi.org/10.1590/s0100-06832008000300012.

NAIR, B. P.; SINDHU, M.; NAIR, P. D. Polycaprolactone-laponite composite scaffold releasing strontium ranelate for bone tissue engineering applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 143, p. 423–430, 2016. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.03.033.

NASCIMENTO, R. F. do; LIMA, A. C. A. de; VIDAL, C. B.; MELO, D. de Q.; RAULINO, G. S. C. **Adsorção: Aspectos teóricos e aplicações ambientais**. 2014.

NOTARBARTOLO, M.; MASSARO, M.; DE MELO BARBOSA, R.; EMILI, C.; LIOTTA, L. F.; POMA, P.; RAYMO, F. M.; SÀNCHEZ-ESPEJO, R.; VAGO, R.; VISERAS-IBORRA, C.; RIELA, S. Exploring the cellular uptake of hectorite clay mineral and its drug carrier capabilities. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 220, p. 112931, 2022. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112931.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; OLIVEIRA, C. R. B.; COQUEIRO, H. L.; GUSMÃO, L. C.; PASSOS, L. C. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 10, n. 4, p. 168–181, 2017. https://doi.org/10.5327/Z2447-211520161600054.

OMS. Câncer de Mama. 2021. **Organização Mundial da Saúde**. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer. Acessado em: 28 nov. 2022.

OMS. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. 2021. **Organização Mundial da Saúde.** Disponível em: https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action. Acessado em: 28 nov. 2022.

PERARO, G. R.; DONZELLI, E. H.; OLIVEIRA, P. F.; TAVARES, D. C.; GOMES MARTINS, C. H.; MOLINA, E. F.; DE FARIA, E. H. Aminofunctionalized LAPONITE® as

a versatile hybrid material for chlorhexidine digluconate incorporation: Cytotoxicity and antimicrobial activities. **Applied Clay Science**, v. 195, 2020. https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105733.

QU, B.; XUE, J.; LUO, Y. Self-assembled caseinate-laponite® nanocomposites for curcumin delivery. **Food Chemistry**, v. 363, 2021. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130338.

QUIRKE, V. M. Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00620.

RAHEM, S. M.; EPSI, N. J.; COFFMAN, F. D.; MITROFANOVA, A. Genome-wide analysis of therapeutic response uncovers molecular pathways governing tamoxifen resistance in ER+ breast cancer. **EBioMedicine**, v. 61, 2020. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103047.

RANGABHASHIYAM, S.; ANU, N.; GIRI NANDAGOPAL, M. S.; SELVARAJU, N. Relevance of isotherm models in biosorption of pollutants by agricultural byproducts. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 2, n. 1, 2014. https://doi.org/10.1016/j.jece.2014.01.014.

RESEN, A. K.; ATIROĞLU, A.; ATIROĞLU, V.; GUNEY ESKILER, G.; AZIZ, I. H.; KALELI, S.; ÖZACAR, M. Effectiveness of 5-Fluorouracil and gemcitabine hydrochloride loaded iron-based chitosan-coated MIL-100 composite as an advanced, biocompatible, pH-sensitive and smart drug delivery system on breast cancer therapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 198, p. 175–186, 2022. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.130.

SADRI, S.; JOHNSON, B. B.; RUYTER-HOOLEY, M.; ANGOVE, M. J. The adsorption of nortriptyline on montmorillonite, kaolinite and gibbsite. **Applied Clay Science**, v. 165, p. 64–70, 2018. https://doi.org/10.1016/j.clay.2018.08.005.

SANTOS, K. L. **Estudo do processo de adsorção para remoção de cafeína utilizando a argoila bentonita**. Ponta Grossa: 2017. Disponível em: https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/16542/1/PG_COENQ_2017_2_19.pdf. Acessado em: 22 nov. 2022.

SARMENTO, É. B. **Avaliação do uso do mesocarpo de "Coco verde" como adsorvente de íons de cobre (Cu2+) presente em águas residuárias industriais**. 2017. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017. Disponível em: https://pos-graduacao.uepb.edu.br/ppgcta/download/dissertacoes-defendidas/dissertacoes_2017/AVALIACAO-DO-USO-DO-MESOCARPO-DE-E2809CCOCO-VERDEE2809D-COMO-ADSORVENTE-DE-IONS-COBRE-Cu-2-PRESENTE-EM-AGUAS-RESIDUARIAS-INDUSTRIAIS-ERICA-BENTO-SARMENTO.pdf. Acessado em: 22 nov. 2022.

SEO, J.; LEE, D.; JO, H. G. Traditional Korean medicine treatment for tamoxifen associated adverse events of breast cancer patient: A CARE – Compliant case report. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 43, 2021. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101378.

SHARMA, A.; UPADHYAY, D. K.; SARMA, G. S.; KAUR, N.; GUPTA, G. das; NARANG, R. K.; RAI, V. K. Squalene integrated NLC based gel of tamoxifen citrate for efficient treatment of psoriasis: A preclinical investigation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, p. 101568, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101568.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019. https://doi.org/10.3322/caac.21551.

SILVA, D. T. C.; ARRUDA, I. E. S.; FRANÇA, L. M.; FRANÇA, D. B.; FONSECA, M. G.; SOARES, M. F. L. R.; IBORRA, C. V.; SOARES-SOBRINHO, J. L. Tamoxifen/montmorillonite system – Effect of the experimental conditions. **Applied Clay Science**, v. 180, p. 105142, 2019. https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.105142.

SILVA, D. T. C.; FONSECA, M. G.; BORREGO-SÁNCHEZ, A.; SOARES, M. F. R.; VISERAS, C.; SAINZ-DÍAZ, C. I.; SOARES- SOBRINHO, J. L. Adsorption of tamoxifen on montmorillonite surface. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 297, 2020. https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110012.

SILVA, N. C. **Adsorção de antibióticos em meio aquoso utilizando diferentes adsorventes**. 2015. Tese de doutorado – Universidade Estadual de São Paulo, Ilha Solteira, 2015. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/124531. Acessado em: 22 nov. 2022.

SILVA, R. D. **Encapsulação de montmorilonita por meio da polimerização radicalar controlada via RAFT em emulsão para produção de filmes nanoestruturados com propriedades anisotrópicas**. 2017. Universidade de São Paulo, Lorena, 2017. https://doi.org/10.11606/T.97.2017.tde-30062017-203112.

SUTERIO, N.; BAZZO, G. C.; RAUBER, G. S.; SILVA, A. H.; CAON, T.; PARIZE, A. L.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; STULZER, H. K. Laponite® gel formulation containing simvastatin for melanoma treatment. **Applied Clay Science**, v. 228, p. 106651, 2022. https://doi.org/10.1016/j.clay.2022.106651.

SYAFIUDDIN, A.; SALMIATI, S.; JONBI, J.; FULAZZAKY, M. A. Application of the kinetic and isotherm models for better understanding of the behaviors of silver nanoparticles adsorption onto different adsorbents. **Journal of Environmental Management**, v. 218, p. 59–70, 2018. DOI 10.1016/j.jenvman.2018.03.066. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301479718302998.

TEMKIN, M. I. The Kinetics of Some Industrial Heterogeneous Catalytic Reactions. 1979. p. 173–291. https://doi.org/10.1016/S0360-0564(08)60135-2.

THORN, C. R.; HOWELL, P. L.; WOZNIAK, D. J.; PRESTIDGE, C. A.; THOMAS, N. Enhancing the therapeutic use of biofilm-dispersing enzymes with smart drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 179, p. 113916, 2021. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113916.

UNTEN, Y.; MURAI, M.; KOSHITAKA, T.; KITAO, K.; SHIRAI, O.; MASUYA, T.; MIYOSHI, H. Comprehensive understanding of multiple actions of anticancer drug tamoxifen

in isolated mitochondria. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1863, n. 2, 2022. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2021.148520.

VAN DER MEEL, R.; SULHEIM, E.; SHI, Y.; KIESSLING, F.; MULDER, W. J. M.; LAMMERS, T. Smart cancer nanomedicine. **Nature Nanotechnology**, v. 14, n. 11, p. 1007–1017, 2019. https://doi.org/10.1038/s41565-019-0567-y.

YANG, C. Statistical Mechanical Study on the Freundlich Isotherm Equation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 208, n. 2, p. 379–387, 1998. https://doi.org/10.1006/jcis.1998.5843.

YEO, J. Y. J.; KHAERUDINI, D. S.; SOETAREDJO, F. E.; WAWORUNTU, G. L.; ISMADJI, S.; PUTRANTO, A.; SUNARSO, J. Experimental and modelling study of adsorption isotherms of amoxicillin, ampicillin and doripenem on bentonite-chitosan composite. **South African Journal of Chemical Engineering**, v. 43, p. 38–45, 2022. https://doi.org/10.1016/j.sajce.2022.09.013.

ZAMANI, M.; AGHAJANZADEH, M.; ROSTAMIZADEH, K.; KHEIRI MANJILI, H.; FRIDONI, M.; DANAFAR, H. In vivo study of poly (ethylene glycol)-poly (caprolactone)-modified folic acid nanocarriers as a pH responsive system for tumor-targeted co-delivery of tamoxifen and quercetin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, 2019. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101283.

ZENG, Q.; CHEN, C.; CHEN, C.; SONG, H.; LI, M.; YAN, J.; LV, X. Serum Raman spectroscopy combined with convolutional neural network for rapid diagnosis of HER2-positive and triple-negative breast cancer. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 286, p. 122000, 2022. https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.122000.

ZEYNABAD, F. B.; SALEHI, R.; MAHKAM, M. Design of pH-responsive antimicrobial nanocomposite as dual drug delivery system for tumor therapy. **Applied Clay Science**, v. 141, p. 23–35, 2017. DOI 10.1016/j.clay.2017.02.015. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169131717300728.

ZHAO, B.; LI, L.; LV, X.; DU, J.; GU, Z.; LI, Z.; CHENG, L.; LI, C.; HONG, Y. Progress and prospects of modified starch-based carriers in anticancer drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 349, p. 662–678, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.07.024.

ZHAO, H.; XU, J.; HUANG, W.; ZHAN, G.; ZHAO, Y.; CHEN, H.; YANG, X. Spatiotemporally Light-Activatable Platinum Nanocomplexes for Selective and Cooperative Cancer Therapy. **ACS Nano**, v. 13, n. 6, p. 6647–6661, 2019. https://doi.org/10.1021/acsnano.9b00972.

ZHENG, L.; ZHOU, B.; QIU, X.; XU, X.; LI, G.; LEE, W. Y. W.; JIANG, J.; LI, Y. Direct assembly of anticancer drugs to form Laponite-based nanocomplexes for therapeutic co-delivery. **Materials Science and Engineering: C**, v. 99, p. 1407–1414, 2019. https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.083.

ZHU, H.; ZHU, E.; XIE, Y.; LIU, D.; HU, Y.; SHI, Z.; XIONG, C.; YANG, Q. Hydrangea-like nanocellulose microspheres with high dye adsorption and drug encapsulation prepared by

emulsion method. **Carbohydrate Polymers**, v. 296, p. 119947, 2022. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119947.

ZHU, Q.; TALTON, J.; ZHANG, G.; CUNNINGHAM, T.; WANG, Z.; WATERS, R. C.; KIRK, J.; EPPLER, B.; KLINMAN, D. M.; SUI, Y.; GAGNON, S.; BELYAKOV, I. M.; MUMPER, R. J.; BERZOFSKY, J. A. Large intestine–targeted, nanoparticle-releasing oral vaccine to control genitorectal viral infection. **Nature Medicine**, v. 18, n. 8, p. 1291–1296, 2012. https://doi.org/10.1038/nm.2866.

ZHU, Z.; LI, Y.; YANG, X.; PAN, W.; PAN, H. The reversion of anti-cancer drug antagonism of tamoxifen and docetaxel by the hyaluronic acid-decorated polymeric nanoparticles. **Pharmacological Research**, v. 126, p. 84–96, 2017. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.011.