



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES – CFP
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA – UACEN
LICENCIATURA EM QUÍMICA

**HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR / DIPIRONA: ESTRATÉGIA DE SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO.**

CLEITON SARMENTO SOUTO

Cajazeiras – PB

2019

CLEITON SARMENTO SOUTO

**HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR / DIPIRONA: ESTRATÉGIA DE SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade Federal de Campina Grande,
Centro de Formação de Professores para
obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Profa Dr^a Albaneide Fernandes
Wanderley.

Cajazeiras – PB


2019

CLEITON SARMENTO SOUTO

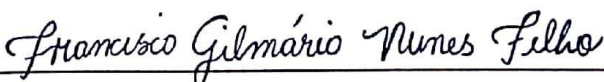
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química, da Unidade Acadêmica de Ciências Exatas e da Natureza (UACEN) do Centro de Formação de Professores (CFP), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus Cajazeiras-PB, como requisito para obtenção do título de Licenciado(a) em Química.

Aprovado em: 29/11/2019

BANCA EXAMINADORA



Orientadora – Professora Dr^a Albaneide Fernandes Wanderley – UFCG/UACEN



Examinador 1 – Mestre Francisco Gilmário Nunes Filho – UFPB/CCEN



Examinador 2 – Professor Especialista Luciano Gonçalves de Nóbrega – UFCG/UACV

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)

Josivan Coêlho dos Santos Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764

Cajazeiras - Paraíba

S728h Souto, Cleiton Sarmento.

Hidróxido Duplo Lamelar - Dipirona: estratégia de síntese,
caracterização e estudo de liberação de fármaco / Cleiton Sarmento
Souto. - Cajazeiras, 2019.

40f.: il.

Bibliografia.

Orientadora: Profa. Dra. Albaneide Fernandes Wanderley.

Monografia (Licenciatura em Química) UFCG/CFP, 2019.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me conceder saúde e forças para atingir meus objetivos.

A minha mãe Maria Cleide e meu pai Francisco Ozailton por todo amor, paciência e por sempre incentivar e acreditar no seu filho.

A minha irmã Amanda e meus irmãos Caio e Augusto pelo incentivo e apoio durante o curso.

A minha vó Maria Souto pelo carinho e por sempre ajudar nas conquistas do seu neto.

A minha namorada Aderlandia Fernandes por todo amor, amizade e por sempre me apoiar e ajudar nos momentos em que mais precisei.

A minha orientadora Albaneide Fernandes por todos os ensinamentos, incentivo, paciência, e por sempre acreditar no melhor de seus alunos.

A todos da minha família pelo incentivo e apoio ao longo dessa trajetória, em especial aos tios(as) (Chico; Wanderly; Isabel; Zenilda; Francisco; Zenilda).

A família que o quarto 15 me proporcionou.

A Damião, um irmão que a residência me deu, por todo incentivo, amizade e auxílio nesta caminhada.

A Higor, outro irmão que a residência me deu, pela amizade, companheirismo e por estar sempre disposto ajudar seu irmão mais novo.

A Matemática (vulgo Ediglecio) pelo incentivo, amizade, conselhos e por me mostrar como estudar.

Ao Novato pela amizade e por estar sempre disposto a tomar uma.

Ronier pela amizade e por me aceitar no quarto quando precisei.

Aos amigos que fiz durante o curso, que fizeram desta caminhada mais alegre e fácil, em especial (Juan, Tamires, Samila, Taline)

Aos amigos que a Química/Residência me deu, (Luizinho “Marcelo bento”; Itamar “Xiró”; Luiz “K”) pela amizade, companheirismo, alguns carregos e muitas risadas.

A todos os professores do curso de Química, que além de professores foram amigos, por todos os ensinamentos e apoio ao longo do curso, são eles: Albaneide Fernandes, Everton Vieira, José Gorete (Seu Zé), Luciano Leal, Fernando Portela, Ezequiel Fragoso, Carlos Davidson, Georgea Lima.

A Alcântara pelos ensinamentos e auxílios durante a pesquisa.

A Gilmário pelas análises da minha pesquisa além do apoio no meu início de curso.

Aos amigos da residência, que tornaram este espaço minha segunda casa, em especial (Manuel; Jardel “Forró boy”; Everton; Anderson; Bruno; Messias; Bruno “Safadão”; Adejunior; Guilherme; Odinei; Marleide; Renato; Vinicius, Walber.

Aos amigos(as) que fiz na cidade de Cajazeiras, por fazer deste um lugar melhor, em especial Marleide, Layane, Camila, Aiany, Breno.

Aos amigos na cidade de Tenente Ananias, pela amizade e por sempre lembrar de seu amigo, em especial (Vicente; Lucas Francisco, Alecsander, Felipe, Lucas, Rodrigo, Ewerton).

Ao amigo Jeferson, o maratonista da UACEN, pelos concelhos e amizade.

A todos os funcionários da UFCG, que de forma direta ou indireta ajudaram na minha formação acadêmica.

RESUMO

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) possuem propriedades interessantes e vasta aplicabilidade podendo ser utilizados para catalise, uso medicinal e como material adsorvente. Estes sólidos apresentam estruturas bidimensionalmente organizadas, com lamelas flexíveis. O presente trabalho objetivou sintetizar e caracterizar HDLs modificados com moléculas farmacológicas, avaliar o processo de liberação do fármaco e a estabilidade térmica do mesmo na estrutura híbrida. Para a síntese do HDL do sistema Cu-Zn- Al foi utilizado o método direto de co-precipitação em pH variável, a partir de soluções contendo os cátions metálicos. Para a síntese do HDL-Fármaco, pegou-se o HDL já sintetizado, e com ele ainda úmido, foi adicionado a uma solução alcoólica de dipirona, ficando lá até total evaporação da solução. A caracterização dos sólidos foi realizada a partir de análises de difratometria de raios X e espectroscopia na região do infravermelho. Os testes de emissão foram realizados adicionando-se 250 mg do HDL-Fármaco em 200 cm⁻³ de água destilada, sob agitação constante. Posteriormente, alíquotas de 10 cm⁻³ foram retiradas em intervalos entre 10 e 60 minutos, durante 7 horas de ensaio. As alíquotas retiradas do sistema foram analisadas por espectroscopia na região do UV/Vis. A partir do estudo realizado, foi possível obter a formação do HDL do sistema Cu,Zn,Al e o HDL com moléculas de fármacos em sua estrutura, denominado HDL-Dipirona. O sólido sintetizado apresentou capacidade de liberação controlada do fármaco, no período analisado, além de uma maior estabilidade térmica.

Palavras chave: *intercalação, troca iônica, co-precipitação*

ABSTRACT

Lamellar Double Hydroxides (HDL) have interesting properties and wide applicability and can be used for catalysis, medicinal use and as adsorbent material. These solids have two-dimensionally arranged structures with flexible coverslips. The present work aimed to synthesize and characterize modified HDLs with pharmacological molecules, to evaluate the drug release process and its thermal stability in the hybrid structure. For the HDL synthesis of the Cu-Zn-Al system, the direct method of co-precipitation at variable pH was used from solutions containing the metallic cations. For the synthesis of HDL-Drug, the already synthesized HDL was taken, and with it still wet, it was added to an alcoholic solution of dipyrone, remaining there until the total evaporation of the solution. The characterization of solids was performed by X-ray diffraction and infrared spectroscopy analysis. Emission tests were performed by adding 250 mg of HDL-Drug to 200 cm⁻³ of distilled water under constant agitation. Subsequently, 10 cm⁻³ aliquots were taken at intervals of 10 to 60 minutes for 7 hours of assay. Aliquots taken from the system were analyzed by UV / Vis spectroscopy. From the study, it was possible to obtain the formation of HDL Cu system, Zn, Al and HDL with drug molecules in its structure, called HDL-Dipyrone. The synthesized solid presented controlled release of the drug during the analyzed period, besides a higher thermal stability.

Key words: *intercalation, ion exchange, co-precipitation*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura do HDL	14
Figura 2. Esquema ilustrando a motivação por pesquisas voltadas a intercalação de fármacos a HDL's	20
Figura 3. Difratoograma de raios X do HDL sintetizado	27
Figura 4. Espectroscopia na região do infravermelho para o HDL	28
Figura 5. Espectroscopia na região do infravermelho para o HDL-Dipirona	29
Figura 6. Formula Estrutural da Dipirona	29
Figura 7. Teste de emissão do HDL-Dipirona com concentração	31
Figura 8: Teste de emissão do HDL-Dipirona com Número de mols	32
Figura 9. Espectros referentes a dipirona (A) e a dipirona após o tratamento térmico(B).	33
Figura 10. Espectros referentes a dipirona emitida pelo sólido sem o tratamento térmico (C) e com o processo térmico(D).....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Possíveis combinações de cátions metálicos M^{2+} e M^{3+} em HDL	14
Tabela 2. Principais aplicações do HDL em catálise	16
Tabela 3. Comparação das propriedades de algumas nanopartículas inorgânicas...	18
Tabela 4. Comprimentos de onda das novas bandas no IV do HDL-Dipirona.	30

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. Propriedades e estrutura dos HDLs	13
2.2 Aplicações	15
2.2.1 Uso de HDL para catálise.....	15
2.2.2 Aplicação de HDLs para remoção de poluentes.....	17
2.2.5 Por que a intercalação de moléculas de fármacos em HDL's motivam pesquisas na área.....	19
2.3 Métodos de Síntese de HDLs	21
2.4 Tratamento térmico do HDL	22
2.4.1 Efeito memória	23
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo Geral	23
3.2. Objetivos Específicos	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1. Síntese do HDL do sistema Cu, Zn Al-CO ₃	24
4.3 Obtenção do HDL-Dipirona	24
4.4 Caracterizações dos sólidos produzidos	24
4.4.1 Difractometria de raios X (DRX).....	24
4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)	25
4.4 Teste de liberação de fármaco	26
4.5 Estabilidade térmica	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
5.1 Caracterização do HDL- CO ₃	27
5.4 Caracterização do HDL-Dipirona.....	28
5.5 Teste de liberação de fármacos.....	30
5.6 Teste de estabilidade térmica.....	32
6. CONCLUSÃO	35
7. REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

A busca por novas metodologias que visem a síntese de novos materiais é uma vertente promissora da química que contribui com os avanços científicos e tecnológicos em diversas áreas. Os compostos lamelares ou bidimensionais possuem propriedades interessantes e vasta aplicabilidade, eles podem ser naturais ou sintéticos.

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs), também conhecidos como compostos tipo hidrotalcita ou argilas aniônicas, apresentam estruturas bidimensionalmente organizadas, com lamelas flexíveis como os argilominerais naturais. Esses materiais são capazes de incorporar espécies negativas na região interlamelar de modo a neutralizar as cargas positivas das lamelas através de interações eletrostáticas (SILVA, 2014).

A síntese de HDLs envolve rotas simples e de baixo custo. Os materiais lamelares formados possuem diversas possibilidades entre seus constituintes metálicos, muitas estruturas de HDLs são biocompatíveis, apresentando assim a característica de ser compatível com tecidos vivos, sendo um interessante sólido na área farmacológica (TAKASHI & YAMAGUCHI, 1991).

As propriedades de alguns HDLs como antiácido já foram comprovadas (CHOY, 2001), A hidrotalcita, $Mg-Al-CO_3^-$, é encontrada comercialmente com o nome Talcid, um antiácido patenteado pela empresa Bayer AG (CUNHA, et al, 2010). Observa-se um número crescente de artigos científicos e de patentes que focam a intercalação de produtos biologicamente ativos em HDL, como uma estratégia para aumentar a estabilidade das substâncias, para aplicação em terapias gênicas, liberação controlada de substâncias, entre outras aplicações.

Diante do exposto, o presente trabalho apresentou como objetivo sintetizar e caracterizar um HDL para posterior incorporação de moléculas farmacológicas e ensaios de liberação da molécula terapêutica, bem como, um levantamento bibliográfico amplo a respeito das aplicações destes compostos lamelares na área farmacêutica.

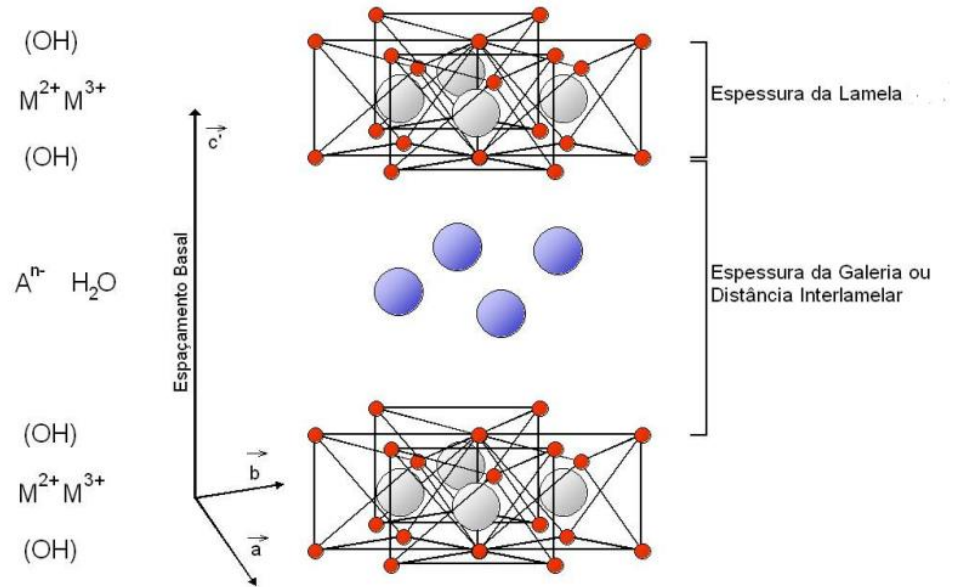
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Propriedades e estrutura dos HDLs

Os compostos lamelares vêm ganhando cada vez mais espaço perante as indústrias, devido sua alta versatilidade para diversas atividades. Estes compostos são conhecidos como lamelares devido os átomos que as constituem, ligados covalentemente, estarem organizados de modo a formar camadas, estas podem ser eletricamente neutras ou com cargas. A força que mantém as lamelas unidas são interações que ocorrem entre as lamelas, o que possibilita que espécies como íons, átomos ou moléculas entrem no espaço interlamelar. (CARDOSO, GUSHIKE, 2005).

Dentre os compostos lamelares, podemos destacar os hidróxidos duplos lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, devido apresentarem camadas carregadas positivamente. Para alcançar o equilíbrio eletrostático o HDL necessita de íons, de carga negativa. O termo Hidróxido Duplo Lamelar, se refere as características estruturais evidenciando a presença de dois cátions metálicos na lamela destes compostos (CREPALDI, VALIM, 1998). É importante destacar que o termo argilas aniônicas tem origem de suas análogas, as argilas catiônicas, na qual a estrutura assemelha-se a dos HDLs, que apresentam camadas formadas por aluminossilicatos carregadas negativamente (RODRIGUES, 2007).

A estrutura dos HDLs é do tipo Hidrotalcita, destacando-se a presença de dois cátions metálicos, bivalente e trivalente, ocupando o interior de octaedros, e nos vértices da estrutura é observado ânions hidroxilas. Os HDLs apresentam cargas positivas em suas lamelas justificadas devido a substituições isomórficas. Quando átomos metálicos bivalentes, presentes na estrutura, são substituídos isomorficamente por cátions de valência trivalentes, por exemplo Al^{3+} , a lamela adquire carga positiva. A estabilização ocorre com a hidratação e entrada de ânions para o espaço interlamelar, produzindo o empilhamento das camadas de 4 hidróxidos duplos. Portanto, a manutenção da estrutura depende da presença dos ânions interlamelares, que são pouco ordenados, como, carbonato, sulfato, nitratos, cloreto, fluoretos (CUNHA et al., 2010). Na Figura 1 está a representação da estrutura do HDL.

Figura 1. Representação da estrutura do HDL

Fonte: Adaptada de SOLYMOSSY (2005).

Apesar da terminologia Hidróxidos Duplos Lamelares fazer referência a presença de dois cátions metálicos nas lamelas, esta não é uma condição necessária. É possível observar na literatura a presença de diversos HDLs contendo mais de dois metais, ou até mesmo sendo formado por apenas um metal em dois estados de oxidação diferentes (CARDOSO, 2002). É possível obter HDLs com amplas variedades de proporções químicas e composição, variando-se a natureza dos cátions divalentes e trivalentes, sua relação e os ânions interlamelar. Uma das justificativas da grande quantidade de HDLs diferentes que podem ser sintetizados é o fato da grande possibilidade de combinações entre metais bivalentes e trivalentes, como é possível observar na Tabela 1 (BENÍCIO et al., 2015).

Tabela 1. Possíveis combinações de cátions metálicos M^{2+} e M^{3+} em HDL.

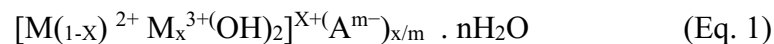
Cátion divalente	Cátion trivalente														
	Al	Fe	Cr	Co	Mn	Ni	Sc	Ga	Ti ⁽¹⁾	La	V	Sb	Y	In	Zr ⁽¹⁾
Mg	•	•	•	•	•		•	•		•	•	•	•	•	•
Ni	•	•	•	•	•	•		•		•					
Zn	•	•	•					•							
Cu	•		•												
Co	•	•	•	•					•	•					
Mn	•		•		•			•							
Fe	•	•													
Ca	•														
Li ⁽²⁾	•														
Cd	•														

⁽¹⁾tetravalente e ⁽²⁾ monovalente.

Fonte: BENÍCIO et al, 2015.

Os HDLs podem ser formados de maneira natural principalmente associados as rochas metamórficas, necessitando de alta temperatura e pressão, mas podem também serem formados em depósitos salinos, o que indicam que não são necessários de condições extremas. Assim, sínteses destes compostos podem ocorrer de maneira simples em laboratório (SANTOS, CORREA, 2011).

Rabelo e colaboradores (2012) apresentou uma fórmula geral para representas os HDLs, representada na Equação 1:



Onde:

M^{2+} e M^{3+} : representam os cátions metálicos bivalente e trivalentes; A^{m-} : representa um ânion intercalado com carga m^- ; X : é a fração molar do cátion M^{3+} dividido pelo total de cátions M^{2+} [$x = M^{3+} / (M^{2+} + M^{3+})$]; n : o número de moléculas de água.

Esta classe de matérias é considerada como versáteis devido sua aplicação em diversas áreas distintas, tais como, uso em medicamentos, uso como material adsorvente, catalise e precursor para catálise, além disso, estes compostos são facilmente modificados. As reações de intercalação são bastante abordadas quanto aos HDLs, devido uma simples troca nas espécies presente no espaço interlamelar modificam as suas propriedades e formam um novo material (CARDOSO, GUSHIKE, 2005).

2.2 Aplicações

Os HDLs são compostos bastante estudados pela ciência devido suas aplicações, dentre estas podemos citar seu uso como catalisador, precursores para catalise, adsorvente, aditivo para polímero, utilização na medicina, entre outras (SANTOS, CORREA, 2011).

2.2.1 Uso de HDL para catálise

Os Hidróxidos Duplos Lamelares possuem tanto capacidade catalítica como podem ser utilizados como suporte para catálise. Seu uso em catálise se deve a sua grande superfície básica, referente as bases de Lewis. Estes compostos também podem ser utilizados como suporte de catalisadores a partir de duas maneiras, a primeira é através da adsorção do catalisador na sua forma aniônica, e a outra forma pode ser através da calcinação deste, formando assim um oxi-hidróxido ou um óxido duplo (CREPALDI, VALIM, 1998).

A descoberta da aplicação de HDL's para atividades catalíticas abriu uma nova frente para o desenvolvimento de novos catalisadores industriais. O grande interesse no uso desses

compostos lamelares como catalisadores ocorre devido sua inércia química, facilidade de síntese, possibilidade de formação de diversos sistemas diferentes e reuso e reciclagem após sua vida útil (COSTA, 2011).

Um dos principais usos do HDL para catalise ocorre em reações de transesterificação, na formação do biodiesel, a partir desta prática foi possível estabelecer uma maior capacidade catalítica dos óxidos gerados após a calcinação do HDL. Logo, é possível estabelecer que o tratamento térmico de HDL's pode formar um sólido com propriedades otimizadas para uso como catalisador (CORDEIRO; et al, 2011).

A principal rota utilizada, atualmente, para produção indústria do biodiesel está baseada na reação de transesterificação, através da catálise homogênea. Um dos problemas relacionados ao uso desta tática está voltada para a dificuldade da separação do catalisador regenerado e os produtos da reação, este fator acarreta um incentivo a pesquisas voltadas a catalisadores heterogêneos eficientes para reações de transesterificação. Sabendo disto, observa-se outro ponto positivo sobre o uso de HDL's para catalise (COSTA, 2011).

A utilização dos HDL's para atividades catalíticas já foi evidenciada em diversas pesquisas apresentando-se como material adequado para diferentes reações (RIBEIRO, 2013). A tabela 2 representa as principais aplicações dos HDL's como catalisador evidenciando a vasta aplicabilidade deste sólido para esta atividade.

Tabela 2. Principais aplicações do HDL em catálise

APLICAÇÕES	CATALISADOR	REFERÊNCIA
Condensação aldólica de citral com acetona;	Mg/Al	NODA PEREZ, et al., 2004
Desidrogenação de isopropanol;	Mg/Al	CORMA et al., 1994
Produção de calçonas e flavononas de interesse farmacêutico;	Mg/Al	CLIMENT et al., 1995
Produção de Biodiesel;	Mg/Al	DI SERIO et al., 2012
Remoção de SO _x	Co; Cu/Mg/Al/Cr; Fe	POLATO et al., 2008
Reforma a vapor do etanol;	Ni/Mg/Al	LI et al., 2010
Reforma seca de metano;	Ni/Mg/Al	TSYGANOK et al., 2003
Síntese de metanol;	Cu/Zn/Al	BUSETTO et al., 1984
Fotocatálise (Conversão de dióxido de carbono em metanol);	Zn/Ga; Zn/Cu/Ga	AHMED et al., 2012

Reação de deslocamento água-gás;	Cu/Zn/Al; Ni/Zn/Al	FLUENTES et al., 2011
Remoção de oxianions;	Vários tipos de HDL	GOH et al., 2008
Adsorção de corantes.	Mg/Al	EL GAINI et al., 2009

Fonte: (RIBEIRO, 2013).

2.2.2 Aplicação de HDLs para remoção de poluentes

As argilas aniônicas são utilizadas como materiais adsorventes devido sua grande área superficial e a porosidade de sua estrutura. Devido a esta propriedade, estes compostos são bastante utilizados para remoção de espécies aniônicas e poluentes em meio aquoso (FILHO, 2009).

A adsorção é uma prática bastante utilizada para a retirada de composto, seja do meio aquoso ou meio gasoso, os compostos adsorvidos são conhecidos como adsorvato e o composto que provoca a adsorção é conhecido como adsorvente. Com esta prática ocorre a diminuição da concentração do adsorvato através do enriquecimento do adsorvente (LINS, 2018). A eficiência do processo de adsorção irá depender das propriedades superficiais. Este método possui eficácia até mesmo em baixas concentrações (PACHECO, 2019).

Além de ser utilizado para retirar impurezas do meio aquoso, HDLs podem ser utilizados para minimizar a quantidade de lama vermelha gerada pelas indústrias. A síntese de HDL a partir da lama vermelha ocorre através do método de co-precipitação utilizando soluções de cloreto de magnésio e a lama vermelha dissolvida em ácido clorídrico (CUNHA, CORREA, 2011). A lama vermelha é um resíduo formado através do processamento da bauxita e dentre seus empasses ambientais pode ser citado à contaminação da água da superfície e subterrânea; contato direto com animais, plantas e seres humanos; formação de nuvens alcalinas; e impacto visual sobre uma grande área. Hoje são confirmados a formação de HDLs a partir da lama vermelha, o que provoca uma diminuição significativa deste ao meio ambiente (CUNHA, CORREA, 2011).

Sabendo da capacidade dos HDLs em remover poluentes do meio ambiente, estes são constantemente utilizados em pesquisas para buscar uma métodos eficiente quanto a remoção de classes distintas de poluentes, tais como adsorção de herbicidas no meio aquoso (FREITAS, 2017); adsorção de corantes (AGUIAR, 2012); Recuperação do material catódico de baterias de íons lítio visando a obtenção de HDL de [Co-Al-Cl] (FREITAS, 2017); adsorção de resíduos de

fármacos no meio aquoso (PACHECO, 2019); e diminuição da quantidade de lama vermelha gerada pelas indústrias (CUNHA, CORREA, 2011).

2.2.3 Aplicações medicinais do HDL

Os HDLs também apresentam aplicações medicinais, os sintéticos do sistema [Mg-Al-CO₃] são usados como antiácido estomacal. Além disso, estes sólidos são constantemente abordados em pesquisas na indústria farmacêutica através do confinamento de moléculas de fármacos na estrutura lamelar do sólido (CUNHA, et al, 2010).

Uma aplicação interessante dos HDLs é na retenção e liberação de moléculas terapêuticas. O fármaco incorporado a estrutura da argila poderá sofrer um processo de liberação, decorrente da dissolução da matriz lamelar em função do ataque ácido ou de uma reação de troca iônica no interior das lamelas. Os HDL's são básicos, estes dissolvem-se rapidamente em pH baixo, mas a sua dissolução reduz-se consideravelmente para valores de pH mais elevados, permitindo a liberação lenta dos fármacos (WEI, et al., 2004). Essas propriedades permitem que os HDLs sejam promissores para uso como suporte para o armazenamento e a liberação da substância intercalada.

Diversos estudos estão utilizando nanopartículas para favorecer o desenvolvimento de fármacos. Esses estudos se caracterizam com a incorporação de moléculas farmacológicas a essas nanopartículas. A Tabela 3 representa a comparação entre alguns compostos utilizados para a formação dos híbridos com fármaco.

Tabela 3. Comparação das propriedades de algumas nanopartículas inorgânicas.

Tipo	Tamanho (nm)	Forma	Citotoxicidade (mg/mL)	Biodegradação	Eliminação
Au	1-100	Esférica- Bastão	>0,05	Não	A, C ou M
C _n (nanotubus)	1-10	Tubular	>0,05	Não	A, C ou M
C _{60,70,80}	~1	Esférica	~500 ^(b)	Não	A, C ou M
HDL	30-200	Lamelar	~1	Sim	Dissolução
SiO ₂	5-100	Esférica	~1	Não	A, C ou M
Fe ₃ O ₄	1-50	Esférica	0,5-2,0	Não	A, C ou M

(a) A=acumulação; C=circulação; M=metabolização; (b) em unidade de mg/kg de camundongos.

Fonte: (CUNHA, 2010)

Apesar das vantagens apresentadas pelas nanopartículas, a estabilidade química desses compostos (exceto HDL) faz com que sua biodegradação no plasma e citoplasma do corpo humano seja comprometida. Como resultado, essas partículas ou serão acumuladas nas células, ou circularão pelo plasma, ou serão metabolizadas. O HDL não apresenta este impasse devido à sua alcalinidade e capacidade de lenta degradação em meio ácido, resultando em íons como Mg^{2+} , Al^{3+} , CO_3^- , Cl^- , que podem deixar a célula através dos canais iônicos competentes ou disponíveis. A partir daí nota-se que o HDL apresenta um equilíbrio entre uma estabilidade química favorável e sua capacidade de biodegradabilidade. Com isso a utilização de híbridos entre HDL e fármacos apresentam resultados promissores quanto ao desenvolvimento de novos medicamentos (CUNHA, et al, 2010).

É nítido o aumento de depósitos de patentes e pesquisas a respeito dos híbridos entre HDLs e fármacos. Estudos a respeito deste tema já confirmam a eficácia de alguns destes híbridos e os relacionam a uma maior estabilidade do fármaco, proporcionando um maior tempo de prateleira, além de direcionar as moléculas farmacológicas para alvos específicos do organismo e promover uma liberação controlada (CUNHA, et al, 2010).

A absorção das moléculas de fármacos a partir dos híbridos tem sido investigado via administração enteral (pelo trato digestivo), tópico (efeito local) ou parenteral. A liberação da substância intercalada ao HDL pode ocorrer tanto a partir de reações de troca iônica no organismo, como também a partir de solubilização de meio ácido, visto que este sólido é facilmente solubilizado em pH ácido, como o encontrado no suco gástrico. Pontos positivos sobre a administração dos híbridos entre HDL e fármaco é a possibilidade de uma liberação controlada no organismo. (CUNHA, et al, 2010).

2.2.5 Por que a intercalação de moléculas de fármacos em HDL's motivam pesquisas na área

A Figura 2 apresenta a importância de pesquisas voltadas ao uso de HDLs intercalados com fármacos.

Figura 2. Esquema ilustrando a motivação por pesquisas voltadas a intercalação de fármacos a HDL's.



Fonte: CUNHA, 2007

Um dos pontos positivos quanto a essa prática é o aumento do tempo de prateleira, sendo possível observar uma menor decomposição do fármaco quando este encontrasse intercalado a estrutura do HDL. Esta afirmação foi confirmada em estudos de Wei, e colaboradores (2004), quando este realizou testes de decomposição com o Naproxeno, um anti-inflamatório derivado do ácido propiônico, e observou que o fármaco livre apresentava decomposição a uma temperatura de 443 K enquanto que o fármaco intercalado no HDL ficava inalterado até 523 °C.

A utilização do HDL como suporte para fármacos está também associado, além de uma liberação controlada, a diminuição de efeitos colaterais tendo em vista que os anti-inflamatório não esteroidais não seletivas a enzima COX-2, podem causar problemas gastrointestinais, com isto, a utilização da intercalação destes fármacos a estruturas de HDL's do sistema Al/Mg é favorável, visto que este sólido é usado como antiácido estomacal (Del Arco; et al, 2004).

A solubilidade de um fármaco é de sua importância para sua efetividade, visto que esta propriedade é diretamente relacionada com a absorção destas moléculas pelo organismo. Ambrogi e colaboradores (2007) realizaram testes de solubilidade dos fármacos indometacina,

cetoprofeno e o ácido tioprofênico (Ambos fármacos pouco solúveis) e estes sólidos intercalados em HDL. Os testes ocorreram em pH ácido simulando o estomago, a partir destes foi possível observar uma maior solubilidade dos fármacos intercalados na estrutura de HDL's.

Uma das principais aplicações da intercalação do fármaco na estrutura do HDL é a sua liberação controlada, sendo está diretamente relacionada a eficácia do medicamento (CUNHA, 2007). Estudos realizados por Li e colaboradores (2004) confirmaram uma emissão controlada do fármaco fenbufeno intercalado em HDLs dos sistemas Magnésio/Alumínio e Lítio/Alumínio. Os dois sólidos de HDL-Fármaco apresentaram uma alta liberação nos primeiros 10 min, mas após cerca de 20 min é atingido o equilíbrio.

A liberação do HDL-Fármaco no organismo pode ocorrer através de uma rota transdérmica, que ocorre com a passagem de substâncias ativas através da superfície da pele, uma administração local (CUNHA, 2007). Esta eficiência foi confirmada em pesquisas realizadas por Tammaro e colaboradores (2007), sendo constatado que o antibiótico succinato de cloranfenicol apresenta uma liberação transdérmica, que além de eficiente, diminui a possibilidade de efeitos colaterais devido diminuir a administração de muitas doses pelo paciente.

2.3 Métodos de Síntese de HDLs

Quando se fala em síntese de HDLs muitos fatores devem ser considerados como, por exemplo, tempo de adição das soluções, pH, temperatura, entre outros. Existem diversas formas de se realizar a síntese de HDLs, estas são subdivididas em reações diretas e reações indiretas. Nas reações diretas o composto é formado sem a presença de um precursor, já no método indireto ocorre através da modificação de um HDL já preparado (FILHO, 2009). Dentre as diversas formas de síntese serão descritas nesta pesquisa aquelas que são mais utilizadas e de maior simplicidade.

O método de co-precipitação com pH constante ou variável, consiste na adição controlada de uma solução contendo os cátions divalentes e trivalentes e uma solução contendo hidróxido e o ânion a ser intercalado. As condições que interferem neste tipo de reação são, concentração das soluções, velocidade de adição das soluções, grau de agitação, temperatura e pH final no caso da reação em pH variável (SILVA, 2017).

O método sal-óxido consiste da reação entre uma suspensão do óxido do metal divalente com uma solução do sal formado pelo cátion trivalente, controlando o tempo de adição, e

mantendo o pH levemente ácido, para que ocorra assim a hidrólise lenta do óxido do cátion bivalente. Este método apesar de ter algumas limitações quanto as combinações, ele apresenta excelentes resultados (FILHO, 2009).

A síntese hidrotérmica é um método direto que ocorre a condições de alta temperatura e pressão. Os óxidos di e trivalentes são suspensos em água e sobre esta é adicionado uma solução de ácido, cuja base conjugada é o ânion a ser intercalado (SILVA, 2014). “A pesar de eficiente, esta síntese é pouco utilizada, pois existem métodos mais simples e que apresentem resultados semelhantes” (RODRIGUES, 2007).

Dentre as reações indiretas pode ser citado o método de troca iônica. Os HDLs são formados por lamelas positivamente carregadas, aprisionando espécies aniônicas no domínio interlamelar por atração eletrostática, tornando este, favorável a uma reação de troca iônica. Com a troca de íons do espaço interlamelar o sólido apresenta novas prioridades, e assim se dá a formação de um novo HDL (RODRIGUES, 2007).

2.4 Tratamento térmico do HDL

O tratamento térmico de HDL's consiste em um processo no qual o sólido é submetido a altas temperaturas, esta técnica é capaz de modificar a estrutura do HDL, para que assim possa otimizar seu caráter catalítico em alguns processos ou para realização de uma síntese indireta.

O processo de modificação da estrutura do HDL através de altas temperaturas segue um perfil que pode variar de acordo com a composição química do sólido, propriedades dos cátions di e trivalentes, cristalinidade da amostra e atmosfera utilizada no tratamento. A decomposição dos HDL's através de tratamento térmico apresenta três etapas: primeiramente ocorre a remoção de água adsorvida da superfície externa e da região interlamelar; segunda, remoção de grupos hidroxilas das lamelas e; terceira etapa Remoção do ânion interlamelar (TEIXEIRA, 2011).

O HDL modificado a partir do tratamento térmico interfere substancialmente nas características texturais e morfológica do sólido, tais como área superficial, volume dos poros, estrutura e morfologia. Quando o HDL passa pelo tratamento térmico ocorre um colapso da estrutura lamelar original, transformando os hidróxi-carbonatos metálicos em óxidos dos metais, que desta forma apresentam características diferentes e com isto, novas aplicações possíveis (RIBEIRO, 2013).

2.4.1 Efeito memória

Após o tratamento térmico, ocorre uma modificação na estrutura do sólido provocado pela saída dos seus ânions interlamelares. O efeito memória é a capacidade do sólido de reconstruir suas lamelas (TEIXEIRA, 2011).

A reconstrução das lamelas pode ocorrer de duas maneiras, através da adição do sólido calcinado a uma solução ou pela simples exposição do sólido ao CO₂ atmosférico. O sólido calcinado quando adicionado em solução aquosa passa por uma reidratação do óxi-hidróxido misto gerado no processo e uma quantidade de ânions é intercalada para manter a eletroneutralidade, e com isso ocorre a recuperação da estrutura original sólido. Quando ocorre o efeito memória a partir do ar atmosférico o sólido calcinado recupera a sua estrutura original através da intercalação do íon carbonato vindo do CO₂ atmosférico (TEIXEIRA, 2011).

Quando a calcinação do HDL necessita de uma temperatura superior à da formação do espinélio a reconstrução da estrutura original por efeito memória tornasse impossível, com isto, é possível destacar que o efeito memória está diretamente relacionado com a temperatura utilizada no tratamento térmico (CARDOSO; VALIM, 2006).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Sintetizar o HDL-Dipirona e realizar ensaios para liberação destas moléculas.

3.2. Objetivos Específicos

- ✓ Sintetizar Hidróxidos Duplos Lamelares utilizando como método de síntese de co-precipitação a pH variável.
- ✓ Realizar síntese indireta para incorporação do fármaco a estrutura do HDL.
- ✓ Realizar pesquisa bibliográfica ampla sobre o tema;
- ✓ Caracterizar o HDL produzido e seus derivados por difração de raios-X e espectroscopia vibracional na região do infravermelho;
- ✓ Realizar testes para avaliar sua estabilidade térmica;
- ✓ Realizar ensaios para avaliar a emissão de moléculas de fármacos a partir do HLD sintetizado.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Síntese do HDL do sistema Cu, Zn Al-CO₃

Dentre os diferentes métodos para sínteses de HDLs foi optado pelo método direto co-precipitação em pH variável para a obtenção do sistema Cu, Zn Al-CO₃ segundo Santos, Correa (2011).

Inicialmente, preparou-se as soluções individuais dos cátions bivalentes Cu²⁺ e Zn²⁺, sendo respectivamente soluções de sulfato de cobre penta-hidratado (CuSO₄.5H₂O) e sulfato de zinco hepta-hidratado (ZnSO₄.7H₂O), ambas a uma concentração de 0,02 mol.dm⁻³. Em seguida, preparou-se uma solução alcalina utilizando alumínio metálico diluído em hidróxido de sódio (NaOH) à 1,33 mol.dm⁻³, obtendo uma concentração de Al³⁺ à 0,41 mol.dm⁻³.

Para o início da síntese, foi adicionado à solução alcalina em um béquer. As soluções de cátions bivalentes foram adicionadas a solução alcalina de Al³⁺ simultaneamente, a uma velocidade de 0,75 mL.min⁻¹. A síntese ocorreu sob agitação constante e a razão molar R(M²⁺/M³⁺) foi de 2,99.

Com o término do gotejamento, o precipitado foi filtrado e uma parte levada para secagem em uma estufa a 348 K, recebendo a denominação HDL-CO₃. Uma parte do sólido foi utilizada para síntese do HDL intercalado com dipirona.

4.3 Obtenção do HDL-Dipirona

Após a síntese do HDL-CO₃, o sólido foi filtrado e em seguida, ainda úmido, adicionado em solução alcoólica de dipirona, 0,1 mol.dm⁻³. O HDL permaneceu em contato com a solução até a total evaporação do solvente. Este sólido foi denominado HDL-Dipirona

4.4 Caracterizações dos sólidos produzidos

Todos os sólidos foram caracterizados por difratometria de raios X e espectroscopia na região do infravermelho. As análises foram realizadas no Núcleo de Pesquisa e Extensão Laboratório de Combustíveis e Materiais (NPELACOM) da UFPB - Campus I.

4.4.1 Difratometria de raios X (DRX)

Dentre os métodos de análise destacados na literatura para HDLs os que são mais amplamente utilizados é a difração de raios X no pó, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier e análise termogravimétrica. A difratometria de raios X consiste na

determinação da cristalinidade do material, bem como a medida das distâncias das linhas base ou, mais especificamente, dos planos reticulares. A radiação ao incidir sobre o material espalha-se quando atinge planos com orientação adequada, ocorre que esta radiação não percorre o sempre o mesmo caminho. Quando o valor do comprimento de onda coincidir com a distância intercamada do cristal, que corresponde ao valor de d na equação de Bragg (Eq. 2), obtém-se uma interferência construtiva e, assim, o máximo de difração. Willian Bragg estabeleceu uma relação matemática que permite calcular o valor de d , dependente do ângulo de incidência θ (RODRIGUES, 2007).

$$n\lambda = 2d\sin \theta \quad \text{Eq.2}$$

Onde n é a ordem de difração, λ é o comprimento de onda do raio X, d é a distância entre as camadas. Para HDLs a identificação do material formado deve ser fornecida por comparação com difratogramas existentes na literatura (BENÍCIO et al., 2015; RODRIGUES, 2007).

Os difratogramas de raios X dos materiais em estudo foram obtidos em um difratômetro de raios X Shimadzu, modelo XDR-6000, com fonte de radiação utilizada $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0,15406$ nm) trabalhando com uma voltagem de 40 kV e uma corrente elétrica de 30 mA. As varreduras serão realizadas no intervalo de 2θ de 3 a 80°, a um passo $0,02^\circ \text{ s}^{-1}$ e velocidade de $0,5^\circ \text{ min}^{-1}$.

4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho é uma técnica de identificação molecular que baseia-se na propriedade que algumas moléculas possuem de interagir (absorver) com a radiação eletromagnética nessa região (faixa que compreende 0,78 a 2,5 μm). Quando ela é absorvida pela amostra causa aumento na vibração e rotação molecular, devida a conversão de energia eletromagnética em energia vibracional e rotacional, que resulta em um espectro de vibração-rotação mostrando-se na forma de uma série de bandas. As bandas, identificadas no espectro, são apresentadas em número de onda ($1/\lambda$) e intensidade, sendo expressa em transmitância (T) ou absorvância (A), sendo $A = \log_{10} 1/T$ (RODRIGUES, 2007).

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro modelo PRESTIGE-21, da marca SHIMADZU, pela técnica de pastilha de KBr, contendo 1% de amostra. A varredura foi feita no intervalo de 400 a 4000cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 30 scans de acumulações.

4.4 Teste de liberação de fármaco

Inicialmente, 200 cm³ de água destilada foram adicionados em um béquer de 500 cm³ e posteriormente foram adicionadas 250 mg do HDL-Dipirona já devidamente lavado, sob agitação constante. O pH da mistura foi registrado a través de pHmetro de bancada.

Alíquotas de 10 cm³ foram coletadas em intervalos variando entre 10 e 60 min, durante 7 h de ensaio. Quando retirada cada alíquotas para análise, posteriormente eram adicionadas mais 10 cm³ de água ao sistema, para se manter um volume fixo. O fármaco recolhido em cada alíquota foi analisado quantitativamente por espectroscopia na região do UV/VIS no comprimento de onda de 270 nm. Para isto, foi preparada uma solução de dipirona 1,0.10⁻⁴ mol.dm⁻³ e diluída para obter as soluções de concentrações entre 9,0.10⁻⁵ a 1,0.10⁻⁶ mol.dm⁻³. A partir das soluções preparadas foi construída uma curva padrão segundo metodologia realizada por Cunha (2007). Sabendo que a concentração está diretamente relacionada a intensidade, segundo a lei de Beer (equação 3), foi utilizado o gráfico para encontrar as concentrações em cada alíquota retirada.

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} \cdot C \cdot L \quad \text{Eq. 3}$$

Sendo: A_{λ} :Absorvância (λ fixo); ϵ_{λ} : Constante (para λ fixo); L: Distância percorrida pelo feixe luminoso através da amostra.

Os ensaios ocorreram com um volume total de 200 cm³ até 04 horas de ensaio, após este tempo foram adicionados mais 50 cm³ de água destilada ao sistema e após 6 horas foram adicionados mais 150 cm³.

4.5 Estabilidade térmica

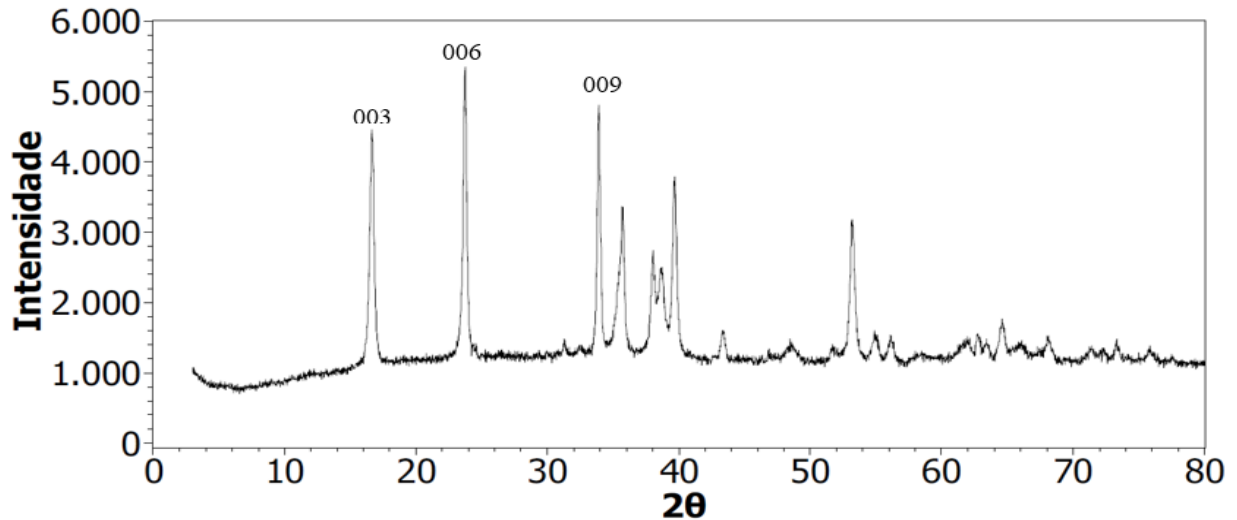
O teste de estabilidade térmica foi realizado com fármaco dipirona e com o HDL-Dipirona. Inicialmente pesou-se 100 mg das amostras (Dipirona sólida e HDL-Dipirona) em cadinhos que foram levados a estufa durante 30 min, permanecendo a uma temperatura de 473 K. A dipirona após o processo térmico foi adicionada em um balão de 250 cm³ que posteriormente foi completada com água destilada. O HDL quando retirado da estufa foi adicionado a um recipiente com água destilada, onde permaneceu por 15 minutos. Posteriormente, o sólido foi filtrado e a solução sobrenadante foi levado para análise juntamente com a solução preparada com a dipirona, após o tratamento térmico.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Caracterização do HDL- CO₃

O HDL-CO₃ sintetizado apresentou aspecto de pó fino, de coloração azulada, mas após o processo de secagem exibiu uma coloração marrom, este fato está associado a formação do óxido de cobre II (CuO). O difratograma de raios-X do HDL-CO₃ é mostrado na Figura 3.

Figura 3. Difratograma de raios X do HDL sintetizado.



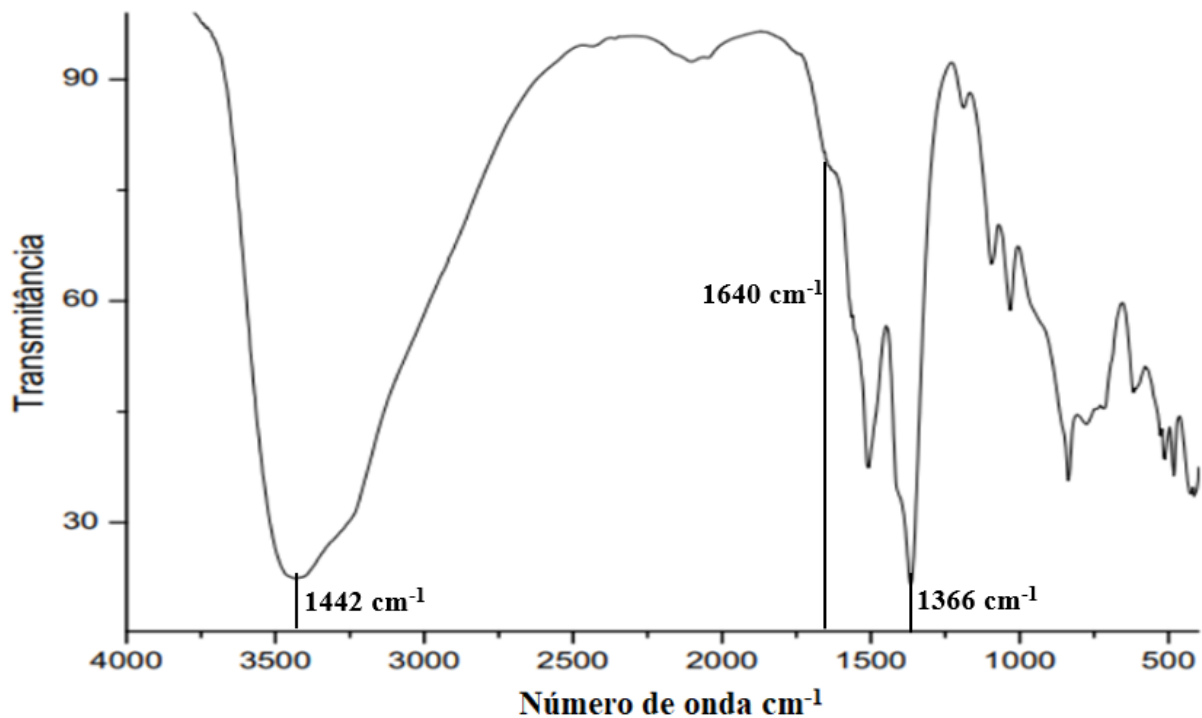
Observa-se a presença de picos finos e intensos, indicando boa organização do material formado. A partir da lei de Bragg, equação 4, foram calculados os espaçamentos basais, d , sendo estes de aproximadamente 5,39; 3,82; 2,64 Å, indicados respectivamente pelos planos (003), (006) e (009).

$$n\lambda = 2d\sin\Theta \quad (\text{Eq. 4})$$

Os valores determinados através da análise do DRX do sólido indicam uma estrutura com simetria romboédrica, apenas o pico (003) apresentou desvio dos padrões encontrados na literatura para hidrotalcita (Hidroxido Duplo Lamelar natural), como observado na carta Jcpds (No 14-0191). Este deslocamento em relação aos parâmetros estabelecidos por Rodrigues sugere a ocorrência de uma contração na distância interlamelar. Uma possível explicação para este desvio é a possibilidade da presença de íons hidroxila no domínio interlamelar.

O espectro na região do infravermelho para o HDL- CO₃ está representado na Figura 4.

Figura 4. Espectroscopia na região do infravermelho para o HDL



Observa-se uma banda intensa e larga, na região de 3442 cm^{-1} , associada ao estiramento assimétrico das hidroxilas coordenadas aos íons metálicos e das moléculas de água interlamelares (CHAGAS, et al, 2012). O ombro observado em comprimento de onda de aproximadamente 1640 cm^{-1} está associado a deformação angular da água adsorvida ou intercalada (SANTOS; CORREA, 2011).

Segundo Frost, et al, 2006, as bandas atribuídas ao íon carbonato estão entre $1410\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$, quando o carbonato estiver ligado, e entre $1320\text{ e }1380\text{ cm}^{-1}$ quando o íon for adsorvido. Ao observar o espectro do sólido não modificado é possível identificar uma banda referente ao estiramento do íon carbonato adsorvido, em um comprimento de onda de aproximadamente 1366 cm^{-1} . Observa-se a presença de bandas em região inferior a 1050 cm^{-1} , sendo estas associadas a deformações axiais entre metais e oxigênio (FONTES, 2016).

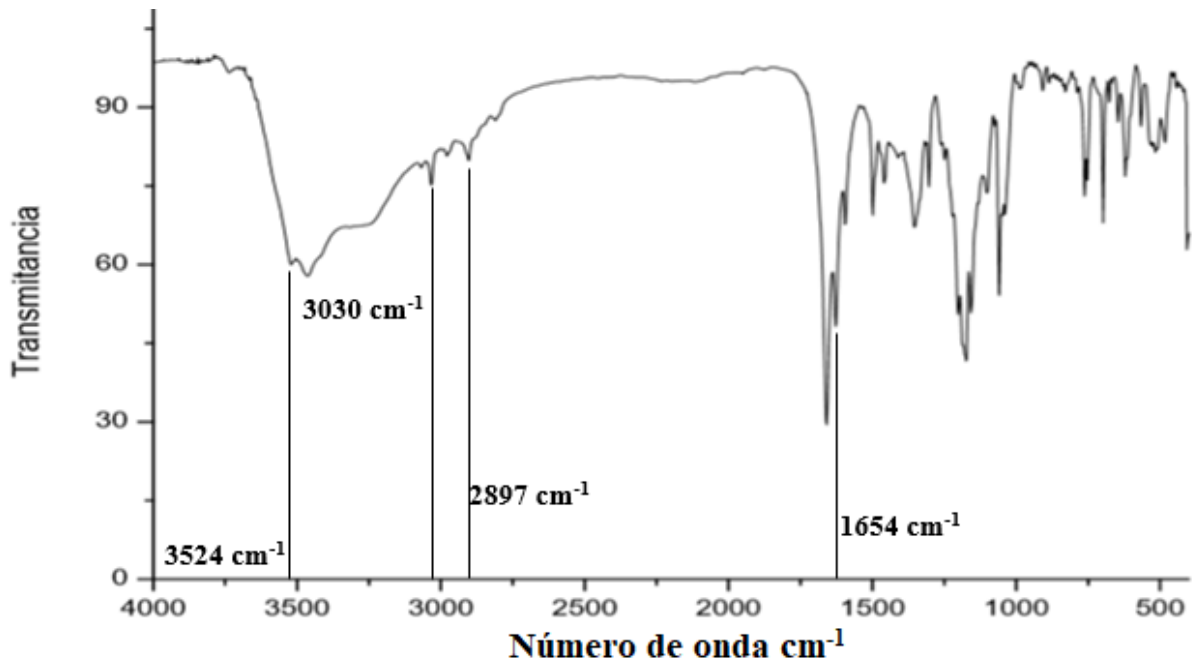
5.4 Caracterização do HDL-Dipirona

Segundo Santos e Corrêa (2011) o íon carbonato presente no espaço interlamelar é estável, dificultando reações de troca iônica, com isso, optou-se por colocar o HDL, logo após sua síntese, em contato com a solução alcoólica de dipirona, diminuindo a quantidade de CO_3^{2-} incorporado através do CO_2 adsorvido. A capacidade de estabilização da estrutura lamelar por alguns íons, segundo Santos e Correa (2011): $\text{CO}_3^{2-} > \text{OH}^- > \text{F}^- > \text{SO}_4^{2-} > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^-$

A proposta é fundamentada no fato de que quantidade de íons carbonato na estrutura do HDL, logo após sua síntese, é mais baixa, pois a grande maioria de CO_3^{2-} que o sólido adsorve é proveniente do CO_2 presente no ar, logo, se este sólido, após ser filtrado, for adicionado a uma solução de fármaco, ele chegará a solução com uma menor quantidade destes íons. Sabe-se que o gás CO_2 também fica dissolvido em meio aquoso, mais estas concentrações são mínimas quando comparada ao gás presente no ar.

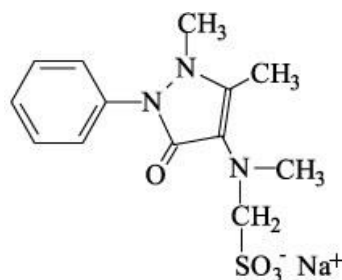
A Figura 5 apresenta o espectro na região do infravermelho para o sólido HDL-Dipirona.

Figura 5. Espectroscopia na região do infravermelho para o HDL-Dipirona



No espectro do HDL-Dipirona as bandas referentes ao sólido, HDL- CO_3 , se mantiveram, indicando que não houve mudança na constituição das lamelas. Nota-se a presença de novas bandas associadas a incorporação do íon do fármaco na estrutura bidimensional do HDL- CO_3 . A Figura 7 apresenta a fórmula estrutural da dipirona.

Figura 6. Fórmula Estrutural da Dipirona



Fonte: MOREIRA (2019).

A Tabela 4 registra as regiões de onda das novas bandas e o estiramento de ligação associado a cada comprimento de onda. As seguintes bandas foram identificadas a partir da tabela de correlação simplificada segundo Solomons e Fryhle (2008).

Tabela 4. Comprimentos de onda das novas bandas no IV do HDL-Dipirona.

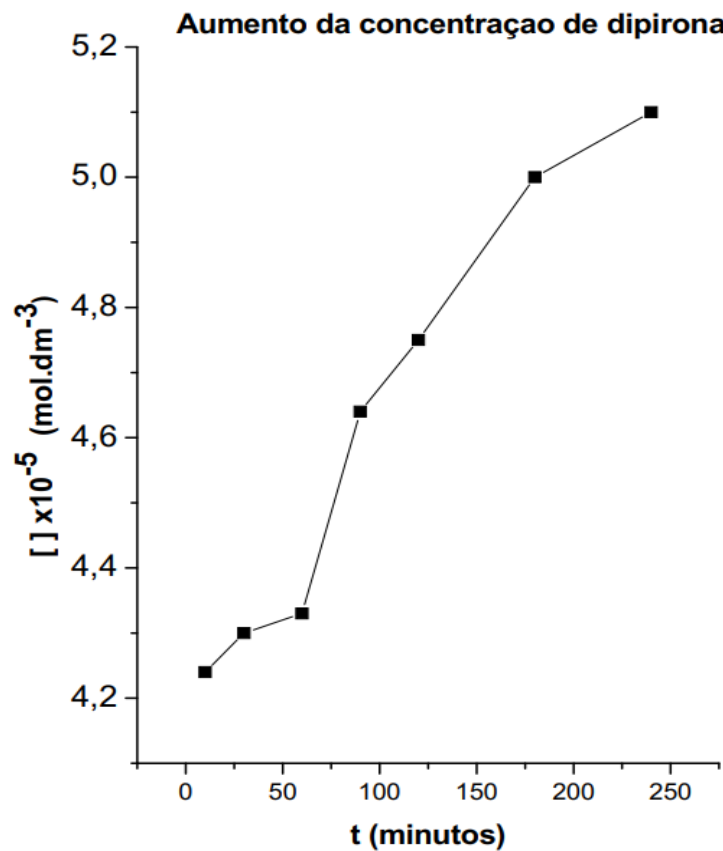
Número de onda de onda (cm⁻¹)	Ligação	Tipo de Vibração
3524	N-H de Aminas	Estiramento
3030	C-H de Alceno	Estiramento
2897	C-H de cadeias alifáticas	Estiramento
1654	C=O presente nas amidas	Estiramento

A partir das análises HDL-Dipirona há indícios da incorporação do ânion do fármaco na estrutura do HDL. Com isto, a rota de síntese proposta é eficaz, em condições brandas, sem a necessidade de altas temperaturas para calcinar o sólido.

5.5 Teste de liberação de fármacos

Os testes de emissão ocorreram em pH igual a 6,4, próximo do pH **de 6,8 presente no intestino delgado**. Segundo Cunha (2007) o intestino delgado é o local onde ocorre a maior absorção dos fármacos. A Figura 7 representa o aumento da concentração no decorrer do tempo de ensaio.

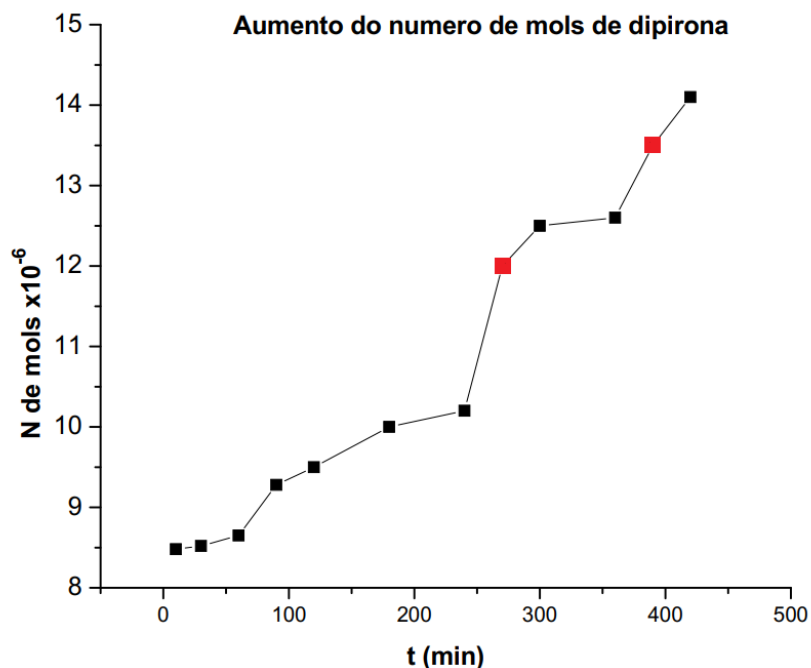
Figura 7: Teste de emissão do HDL-CO₃-Dipirona com concentração



Observa-se um aumento da concentração de dipirona presente no sistema com o passar do tempo. Estes dados mostram a eficiência do HDL-Dipirona em liberar moléculas de fármacos em um sistema com pH próximo ao encontrado no intestino delgado.

O aumento da concentração do fármaco ocorreu de forma lenta e controlada, mostrando a eficiência deste sólido para a emissão do medicamento. Segundo Genari (2016) a liberação controlada do fármaco faz com que a biodisponibilidade e a ação terapêutica apresentem-se por maior tempo.

Buscando identificar mais detalhes da emissão do fármaco, os testes tiveram continuidade, mas após o tempo de 240 min, após recolhida a alíquota 07 (sete), foram adicionados 50 cm³ de água destilada e 150 cm³ após o teste 10 (dez). Este ensaio ocorreu com o intuito de observar o comportamento do HDL-Dipirona após diminuição da concentração do fármaco, simulando assim a absorção do fármaco pelo organismo. A Figura 8 representa o aumento do número de mols liberados com o passar do tempo.

Figura 8: Teste de emissão do HDL-CO₃-Dipirona com Número de mols

Os pontos em vermelho representam as análises que ocorreram após as diluições. É possível observar que a emissão de moléculas de dipirona, quando não ocorre diluição, ocorrem de forma mais lenta, aproximadamente $7,17 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1}$, quando comparada com as emissões após a diluição, aproximadamente $6,00 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1}$, para a primeira diluição, e $3,00 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1}$, para a segunda diluição. Esse aumento na emissão de moléculas de Dipirona pode ser observado através da inclinação do gráfico, sendo possível observar uma maior inclinação entre os testes 07 (sete) – 08 (oito) e as análises 10 – 11.

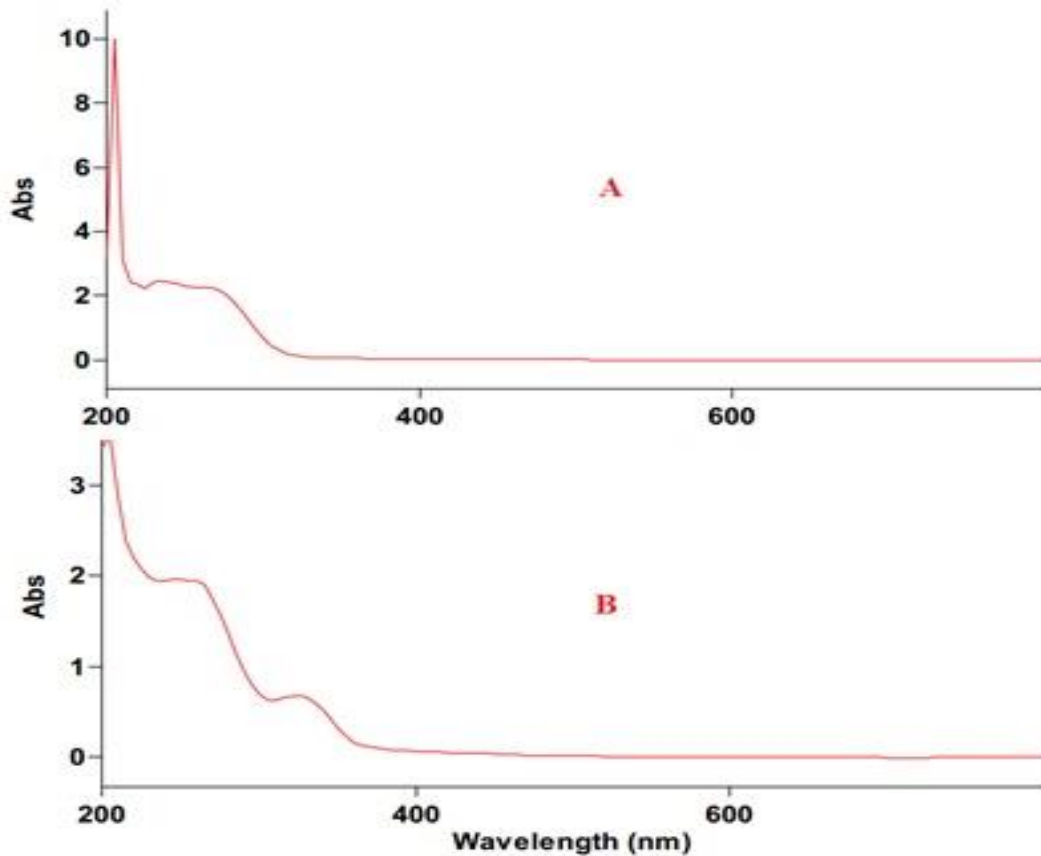
A partir destes resultados é possível constatar que quando o sistema que possui o HDL-Dipirona sofre uma diminuição da concentração, esta passa a emitir uma maior quantidade de do fármaco. Este resultado indica que o HDL-Dipirona pode, provavelmente, identificar a carência do medicamento no sistema, e com isto, liberar uma maior quantidade visando o aumento da concentração do fármaco.

5.6 Teste de estabilidade térmica

Os ensaios para avaliar a estabilidade térmica ocorreram com a dipirona sólida e o HDL-Dipirona. A temperatura usada nos testes foi de 473 K, pois, segundo estudo realizado por Souza e colaboradores (2007), a temperatura em que ocorre a decomposição do fármaco é de aproximadamente 473 K.

Foi possível observar que a dipirona após permanecer 30 minutos a uma temperatura de 473 K, não apresentou sua aparência de pó branco e passou a apresentar consistência oleosa de coloração escura. Na Figura 9 está representado o espectro de varredura na região do UV/Vis da amostra antes (A) e após o tratamento térmico (B).

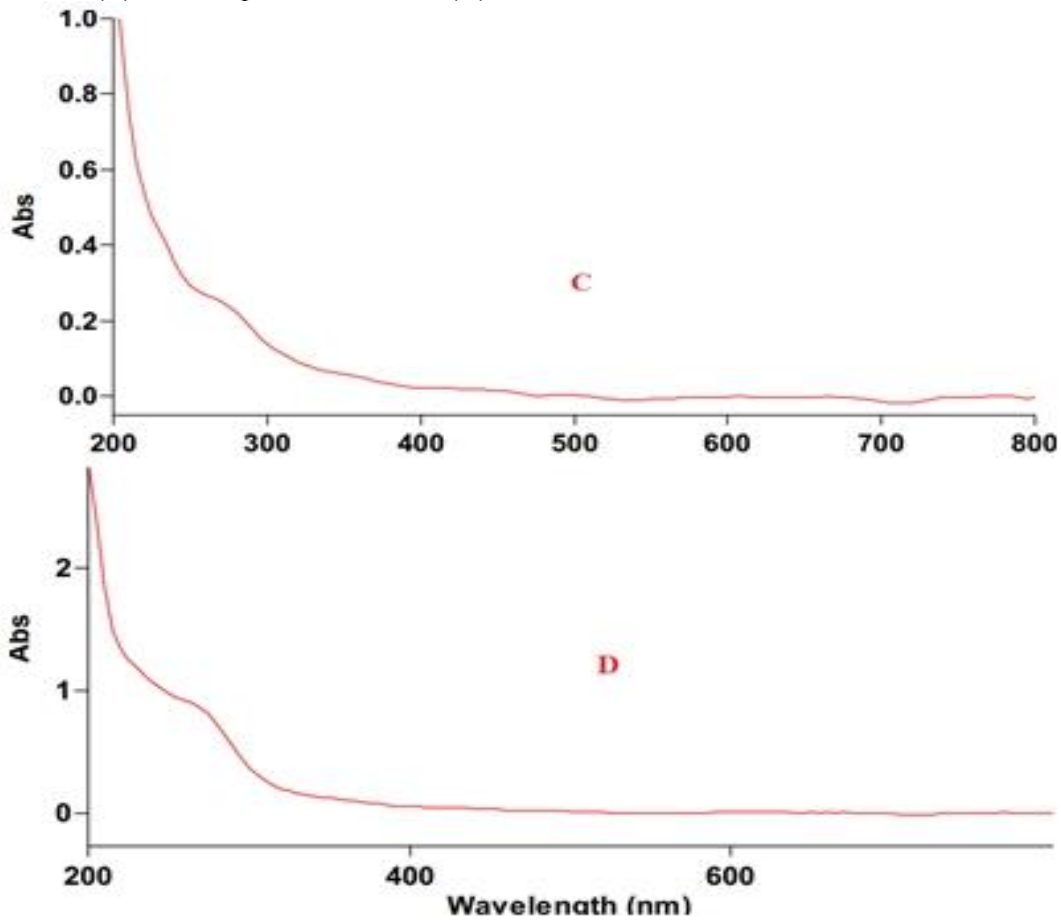
Figura 9. Espectros referentes a dipirona (A) e a dipirona após o tratamento térmico (B).



No espectro B observa-se a presença de um novo pico em um comprimento de onda de 326 nm, além do deslocamento do pico característico do fármaco que antes encontrava-se em 270 nm para 250 nm, indicando uma mudança estrutural provavelmente relacionada a decomposição do fármaco.

A Figura 10 apresenta os espectros da dipirona emitida pelo HDL-Dipirona sem o processo térmico (C) e após o tratamento térmico (D).

Figura 10. Espectros referentes a dipirona emitida pelo sólido sem o tratamento térmico (C) e com o processo térmico (D).



Ao comparar os espectros C e D é possível observar que o fármaco emitido pelo HDL após o tratamento térmico continua apresentando seu pico característico em 270 nm, além de não apresentar novos picos, indicando que a dipirona intercalada não sofreu processo de decomposição após aquecimento. A partir deste resultado é possível constatar que o fármaco incorporado a estrutura do HDL apresenta uma maior estabilidade térmica em relação ao fármaco livre, quando submetido a temperatura de 473 K.

6. CONCLUSÃO

O método de síntese de co-precipitação foi eficiente para a formação do HDL do sistema Cu, Zn, Al – CO₃. A partir do sólido sintetizado foi possível realizar síntese indireta para a formação da argila aniônica com moléculas de dipirona incorporado no espaço interlamelar. O HDL-Dipirona sintetizado apresentou bons resultados em relação a liberação do fármaco de forma controlada.

Através dos testes de emissão foi possível constatar que o HDL-Dipirona apresenta capacidade de liberar moléculas do fármaco de forma gradativa e lenta, o que torna o material um bom candidato para sistemas de carregamento de fármacos.

Quando realizado o teste de estabilidade térmica com a dipirona e com o HDL-Dipirona, foi possível constatar que as moléculas de fármacos presentes no espaço interlamelar do HDL possui uma maior estabilidade térmica.

Os resultados apresentados neste estudo indicam o HDL-Dipirona como um bom carregador de moléculas de fármacos, apresentando emissão controlada e maior estabilidade térmica, sendo estas características visadas pela indústria farmacêutica. Portanto, o sólido é considerado como um material importante para possíveis pesquisas farmacêuticas, podendo ser utilizado como um otimizador de fármacos.

7. REFERÊNCIAS

- AGUIAR, J. E. Remoção de corantes utilizando adsorventes nanoporosos. 2012. Dissertação de mestrado (Engenharia química), centro de tecnologia. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza.
- AHMED, N.; MORIKAWA, M.; IZUMI, Y. Photocatalytic conversion of carbon dioxide into methanol using optimized layered double hydroxide catalysts. *Catalysis Today*, v. 185, p.263-269, 2012.
- AMBROGI, V. PERIOLI, L. MARMOTTINI, F. ROSSI, C. Use of calcined Mg–Al–hydrotalcite to enhance the stability of celecoxib in the amorphous form. **ScienceDirect**. Volume 66, Issue 2, May 2007, Pages 253-259.
- BENÍCIO, L. P. F. et al. Layered double hydroxides: nanomaterials for applications in agriculture. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 39, n. 1, p. 1-13, 2015.
- BUSETTO, C.; DEL, PIERO, G.; MANARA, G. Catalysts for low-Temperature methanol Synthesis – preparation of Cu-Zn-Al mixed oxides via hydrotalcite-like precursors. *Journal of catalysis*, v. 85, p.260-266,1984.
- CARDOSO, L. P. Estudo da remoção de compostos orgânicos derivados da produção de poliéster presentes em efluentes industriais, por meio de sorção em hidróxidos duplos lamelares do sistema Mg-Al-CO₃. 2002. **Dissertação** (mestrado em ciências). Departamento de química, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- CARDOSO, L. P.; VALIM, J. B.; Study of acids herbicides removal by calcined Mg-AlCO₃–LDH. *J. Phys. Chem. Solids* 67, 987–993, 2006
- CARDOSO, W. da S.; GUSHIKEM, Y. Preparação de compostos lamelares: síntese do hidrogenofosfato de zircônio cristalino e sua intercalação com aminas. Um experimento para estudantes de graduação. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 723-726, 2005.
- CHAGAS, L. H. et al. Comparação estrutural entre amostras de materiais tipo hidrotalcita obtidas a partir de diferentes rotas de síntese. **Química Nova**, v. 35, n. 6, p. 1112 – 1117, 2012.
- CHOY, J-H.; KWAK, S.Y.; PARK, J. S.; JEONG, Y. J. Cellular up take behavior of [γ -³²P] labeled ATP-LDH nanohybrids. **Journal of Materials Chemistry**, v. 11, p. 1671-74, 2001.
- CLIMENT, M. J.; CORMA, A; IBORRA, S.; PRIMO, J. Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavonones of pharmaceutical interest. *Journal of Catalysis*, v. 151, p. 60-66, 1995.

CORDEIRO, C. S.; DA SILVA, F. R.; WYPYCH, F.; RAMOS, L. P. Catalisadores heterogêneos para a produção de monoésteres graxos (biodiesel). **Química Nova**. Vol. 34, No. 3, 477-486, 2011.

CORMA, A; FORNÉS, V.; REY, F. HYDROTALCITES AS BASE CATALYSTS: INFLUENCE OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND SYNTHESIS CONDITIONS ON THE DEHYDROGENATION OF ISOPROPANOL. *Journal of catalysis*, v. 148, p. 205-212, 1994.

COSTA, P. P. K. G. Catalisadores químicos utilizados na síntese de biodiesel. **EMBRAPA**. ISSN 2177-4439. Setembro, 2011.

CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 21, n. 3, p. 300-311, 1998.

CUNHA, M. V. P. O.; CORRÊA, J. A. M. Síntese e caracterização de hidróxidos duplos a partir da lama vermelha. **Cerâmica**, v. 57, n. 341, p. 85-93, 2011.

CUNHA, V. R. R. et al. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n1, p. 159-171, 2010.

CUNHA, V. R. R. Intercalação de fármacos com atividade anti-inflamatória (ácido mefenâmico) em Hidróxido Duplo Lamelar. 2007. **Dissertação** (Mestrado em Química Inorgânica). Instituto de Química da Universidade de São Paulo. São Paulo.

DA SILVA, J. M. HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES (HDLS) SINTETIZADOS A PARTIR DE DIFERENTES MINERAIS, COMO POTENCIAL FERTILIZANTE FOSFATADO. **Trabalho de conclusão de curso** – Universidade Federal de Viçosa, Engenharia agrônoma. Viçosa – Minas Gerais. 2017.

DEL ARCO, M.; FERNÁNDEZ, A.; MARTÍN, C.; RIVES, V. Release studies of different NSAIDs encapsulated in Mg,Al,Fe-hydrotalcites. **Applied Clay Science**, v.42, p.538-544, 2009.

DI SERIO, M.; MALLARDO, S.; CAROTENUTO, G.; TESSER, R.; SANTACESARIA, E. Mg/Al hidrotalcite catalyst for biodiesel production in continuous packed bed reactors. *Catalysis Today*, v. 195, p. 54-58, 2012.

EL GAINI, L.; LAKRAIMI, M. SEBBAR, E.; MEGHEA, A.; BAKASSE, M. Removal of indigo carmine dye from water to Mg-Al-CO₃ – calcined layered double hydroxides. *Journal of hazardous materials*, v. 161; p.627-632, 2009.

FILHO, J. F. M. Adsorção de cobalto em hidróxidos duplo lamelares de magnésio e alumínio: Efeito da temperatura, pH e força iônica do meio. 2009. **Dissertação** (mestrado em ciências). Departamento de química, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

FLUENTES, E. M.; FARO Jr., A. C. F.; SILVA, T. F. ASSAF, J. M.; RANGEL, M. C. A. Comparison between copper and nickel-based catalysts obtained from hydrotalcite-like precursors for wgsr, *Catalysis. Today*, v. 171, 290-296, 2011.

FONTES, D. A. F. Síntese e aplicação de hidróxidos duplos lamelares: adjuvantes funcionais para incremento de solubilidade e sistemas de liberação de fármacos. 2016. **TESE** (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Centro de ciências da saúde. Universidade Federal De Pernambuco, Recife.

FREITAS, L. L. Síntese de hidróxidos duplos lamelares (HDL) para adsorção de herbicidas e obtenção de HDL a partir do material catódico de baterias exauridas para aplicação como eletrodo. 2017. **Dissertação de mestrado** (Química) – Instituto de química Universidade Federal de Uberlândia. São Paulo.

FROST, R. L.; REDDY, B. J. *Espectrochim. Acta part A-molec. Biomolec. Spectrosc.* 2006, 65, 553.

GENARI, B. Sistema adesivo odontológico com nanocápsulas contendo fármacos. 2016. **Tese** (Doutorado em Odontologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

GOH, K.; LIM, T.; DONG, Z. Application of layered double hydroxides for removal of oxyanions: A review. *Water Research*, v. 42, p. 1343-1368, 2008.

LI, B.; HE, J.; EVANS, D, V., DUAN, X.; Enteric-coated layered double hydroxides as a controlled release drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 287,2004, p. 89-95.

LI, M.; WANG, X.; LI, S.; WANG, S. MA, X. Hydrogen production from ethanol steam reforming over nickel based catalysts derived from Ni/Mg/Al hydrotalcite-like compounds. *International Journal of Hydrogen energy*, v. 35, p. 6699-6708, 2010.

LINS, P. V. S. Síntese de compósitos MgAl-HDL/biocarvão de osso bovino para aplicação como agente adsorvente. 2018. **Dissertação de mestrado** (Engenharia química). Universidade Federal de Alagoas. Maceió.

MOREIRA, M. D. Dipirona. **Info Escola**. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/farmacologia/dipirona/>> Acesso em: 20 de setembro de 2019.

NODA PÉREZ, C.; PÉRES, C. A.; HENRIQUES, C. A.; MONTEIRO, J. L. F. Hydrotalcites as precursors for Mg,Al-Mixed oxides used as catalysts on the aldol condensation of citral with acetone. *Applied Catalysis a: General*, v. 272, p. 229-240, 2004.

PACHECO, Ingrid da Silva. Remoção dos contaminantes emergentes Diclofenaco e Ibuprofeno por adsorção em argilas aniônicas: processo em batelada. 2019. 86 f. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Graduação em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

POLATO, C. M. S.; HENRIQUES, C. A / RODRIGUES, A. C. C.; MONTEIRO, J. L. F. De-SO_x additives based on mixed oxides derived from Mg, Al-hydrotalcite-like compounds containing Fe, Cu, Co or Cr. *Catalysis Today*, v. 133-135, p. 534-540, 2008.

REBELO, M. M.; CUNHA, M. V. P. de O.; CORRÊA, J. A. M. Hidróxidos duplos lamelares à base de escória de alto forno. **Quim. Nova**, v. 35, n. 5, p. 883-888, 2012.

RIBEIRO, G. R. Avaliação de catalisadores de cobre derivados de hidróxidos duplos lamelares para reação de deslocamento água gás. 2013. **Dissertação de mestrado** (Engenharia de processos) Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria.

RODRIGUES, J. C. Síntese, caracterização e aplicações de argilas aniônicas do tipo hidrotalcita. 2007. 112 f. **Dissertação** (Mestrado em química) — Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007.

SANTOS, S. S. dos; CORRÊA, J. A. M. Síntese de hidróxidos duplos lamelares do sistema Cu, Zn, Al-COs: propriedades morfológicas, estruturais e comportamento térmico. **Cerâmica**, v. 57, n. 341, p. 274-280, 2011.

SILVA, L. P. R. Híbridos de Hidróxidos Duplos Lamelares e herbicidas: intercalação, liberação e eficiência dos princípios ativos. 2014. **Dissertação** (Mestrado em ciências), Departamento de química, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, C.B.. **Química Orgânica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 2008. 715 p.

SOLYMOSSY, V. Síntese, caracterização e estudo de propriedades catalíticas de hidróxidos mistos lamelares contendo Cu(II)/Mg(II)/Al(III). (2005). **Dissertação** (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SOUZA, J. M; XAVIER, J. C; CRUZ, A. M. F; SILVA, D. R; MOURA, M. F. V. DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DE ANALGÉSICOS. 2007. Disponível em: <<http://www.abq.org.br/cbq/2007/trabalhos/4/4-332-561.htm>>. Acesso em: 08 de novembro de 2019.

TAMMARO, L.; COSTANTINO, U.; BOLOGNESE, A.; SAMMARTINO, G.; MARENZI, G.; CALIGNANO, A.; TETE, S.; MASTRANGELO, F.; CALIFANO, L.; VITTORIA, V. Nanohybrids for controlled antibiotic release in topical applications. **Int. J. Antimicrob. Agents** v. 29, p. 417-423, 2007.

TEIXEIRA, T. P. F. Avaliação da eficiência do uso de hidrotalcitas calcinadas na remoção de azo corantes aniônicos presentes em efluentes de indústria têxtil. 2011. **Dissertação** (Mestrado em engenharia ambiental). Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, MG.

TSYGANOK, A.; TSONODA, T.; HAMAKAWA, S.; SUZUKI, K; TAKEHIRA, K; HAYAKAWA, T. Dry reforming of methane of over catalysts derived from nickel-containing Mg-Al layered double hydroxides. *Journal of Catalysis*, v. 213, p.191-203, 2003.

WEI M.; SHI, S.; WANG, J.; LI, Y.; DUAN, X. Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HTXRD. *Journal of Solid State Chemistry*, v. 177, p. 2534-2541, 2004.