



Universidade
Estadual de Goiás



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CÂMPUS CENTRAL – SEDE: ANÁPOLIS - CET
PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MOLECULARES**

JÉSSICA LORRANY CORNÉLIO

**REATIVIDADE E CARREAMENTO DO IBUPROFENO EM
HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES**

**Anápolis – GO
Dezembro – 2022**

JÉSSICA LORRANY CORNÉLIO

**REATIVIDADE E CARREAMENTO DO IBUPROFENO EM HIDRÓXIDOS DUPLOS
LAMELARES**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Renato Rosseto

Coorientador: Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Jr.

**Anápolis – GO
Dezembro – 2022**

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CC814 CORNÉLIO, Jéssica Lorrany
r REATIVIDADE E CARREAMENTO DO IBUPROFENO EM
HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES / Jéssica Lorrany CORNÉLIO;
orientador Renato Rosseto; co-orientador Paulo de Sousa
Carvalho Jr.. -- Anápolis, 2022.
80 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus
Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual
de Goiás, 2022.

1. hidróxidos duplos lamelares. 2. reatividade. 3.
complexos metálicos. 4. ibuprofeno. I. Rosseto, Renato,
orient. II. Carvalho Jr., Paulo de Sousa , co-orient.
III. Título.



ATA DA 229ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA CONCESSÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS MOLECULARES

REALIZADA EM: 19 de dezembro de dois mil e vinte e dois

PROGRAMA DE: Mestrado em Ciências Moleculares

CANDIDATO: Jéssica Lorrany Cornélio

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renato Rosseto – orientador – UEG

Prof. Dr. Luciano Ribeiro – membro titular – UEG

Prof. Dr. Marcelo do Nascimento Gomes – membro titular – (FAMA/Insichem)

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: “Reatividade e carregamento do ibuprofeno em hidróxidos duplos lamelares”. LOCAL: Auditório dos Programas de Pós-Graduação *Stricto sensu* do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás. Iniciou às 10:00:00 AM em sessão pública, após exposição de cerca de 31 minutos, o candidato foi arguido oralmente, pelos membros da banca, tendo demonstrado suficiência de conhecimento e capacidade de sistematização no tema de sua dissertação, sendo aprovado com correções.

Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é assinada pelos membros da banca, e pelo candidato.

Membros da Banca:

Prof. Dr. Renato Rosseto

Prof. Dr. Luciano Ribeiro

Prof. Dr. Marcelo do Nascimento Gomes

Discente: Jéssica Lorrany Cornélio



Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO RIBEIRO, Docente de Ensino Superior**, em 21/03/2023, às 16:06, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **JÉSSICA LORRANY CORNÉLIO, Usuário Externo**, em 21/03/2023, às 18:23, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **RENATO ROSSETO, Docente de Ensino Superior**, em 23/03/2023, às 08:47, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **MARCELO DO NASCIMENTO GOMES, Usuário Externo**, em 15/10/2024, às 13:54, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador **45855366** e o código CRC **4E9EEFCD**.



RESUMO

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são uma classe de medicamentos mundialmente utilizados, que apresentam baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade e reações adversas. O carreamento destes fármacos proporciona uma alteração na farmacocinética e na biodistribuição do fármaco, proporcionando maior estabilidade e diminuição das reações. Como carreadores promissores apresentam-se os hidróxidos duplos lamelares (HDL) com ampla versatilidade e proporcionando estabilidade ao fármaco. Contudo, a compreensão da interação entre o fármaco e a matriz inorgânica - HDL, é de extrema importância, uma vez que o fármaco pode sofrer modificações químicas, influenciando, na compatibilidade/estabilidade do produto de interação entre a matriz inorgânica e o fármaco. O presente trabalho tem como objetivo sintetizar HDL de Mg/Fe e Mg/Al pelo método de coprecipitação, de forma a interação com ibuprofeno (IBU), como fármaco modelo, para estudo das condições de carreamento e de reatividade, pela investigação das misturas sólidas, e realização da incorporação pelo método de troca iônica, através das misturas em solução utilizando diferentes solventes (água, dimetilsulfóxido, acetona e clorofórmio) e diferentes pH reacionais. As caracterizações dos compostos sintetizados foram realizadas por análises de espectroscopia vibracional de infravermelho (IV), microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplado com espectrômetro de energia dispersiva de raios X (EDX) e análise por difração de raios X (DRX). Ensaio de dessorção dos híbridos de incorporação e de dissolução do complexo formado foram monitorados por espectroscopia eletrônica molecular na região do ultravioleta/visível (UV-vis) em solução tampão fosfato (pH 7,4). Observou-se que nas misturas sólidas ocorre reação entre os HDL e IBU com interação de reatividade. Em meio aquoso a se depender do pH utilizado e em diferentes solventes ocorre a incorporação ou reatividade do IBU com a matriz. A reação entre HDL Mg/Fe com IBU em meio aquoso com controle de pH 9,0 e a reação em acetona apresentaram capacidade de carreamento em torno de 27%, as reações nas mesmas condições para o HDL Mg/Al não foram identificadas evidências de carreamento. Em meio aquoso sem controle de pH e com controle de pH 7,0, comprovou-se a reatividade entre HDL Mg/Fe com IBU, e do HDL Mg/Al com IBU evidenciado pelo acompanhamento das bandas fortes por volta de $1540-1580\text{ cm}^{-1}$ e $1405-1440\text{ cm}^{-1}$, conforme identificado na literatura para complexos com IBU. A partir dos resultados, conclui-se que a incorporação pelo método de troca iônica depende da rota de síntese (pH e solvente) e a capacidade de carreamento assemelha com estudo recorrente. E confirma-se a formação de complexo entre o metal (III) com IBU pela reação entre o HDL e o IBU, possibilitando propor uma estrutura comparativa com os da literatura para o novo produto formado neste trabalho, com abertura a perspectivas importantes na compreensão das interações entre o IBU e matrizes carreadoras de intercalação ou reatividade e na obtenção de uma nova formulação.

Palavras chaves: hidróxidos duplos lamelares; reatividade; complexos metálicos; ibuprofeno.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a class of medicines used worldwide; they have low solubility, low bioavailability and adverse reactions. The carrying of these drugs provides a change in the pharmacokinetics and biodistribution of the drug, providing greater stability and reduction of adverse reactions. As promising carriers, Layered double hydroxides (LDH) are presented with wide versatility and providing stability to the drug. However, understanding the interaction between the drug and the inorganic matrix (LDH), is extremely important, once the drug(s) may suffer chemical changes, influencing the compatibility/stability of the product, of the interaction between the inorganic matrix and the drug. The present work aimed to synthesize LDH of Mg/Fe and Mg/Al by the coprecipitation method, for the interaction with ibuprofen (IBU), as a model drug, to study the carrier and reactivity conditions, through the investigation of solid mixtures, and carrying out the incorporation by the ion exchange method, through mixtures in solution using different solvents (water, dimethylsulfoxide, acetone and chloroform), and different reaction pH. The characterizations of the synthesized compounds were performed by infrared vibrational spectroscopy (IR); scanning electron microscopy (SEM) coupled with energy-dispersive X-ray spectrometer (EDX); and by X-ray diffraction (XRD) analysis. Desorption assays of the incorporation and dissolution hybrids of the formed complex were monitored by molecular electron spectroscopy in the ultraviolet/visible (UV-Vis) region in phosphate buffer solution (pH 7,4). It was observed that in solid mixtures there is a reaction between LDH and IBU with reactivity interaction. In aqueous medium, depending on the pH used and the different solvents, the incorporation or reactivity of IBU with the matrix occurs. The reaction between LDH and IBU in aqueous medium with pH 9,0 control, and the reaction in acetone, showed a carrying capacity of around 27%, the reactions under the same conditions LDH Mg/Al, no evidences of carrying was identified. In aqueous medium without pH control and with pH 7.0 control, the reactivity between LDH Mg/Fe with IBU and LDH Mg/Al with IBU was confirmed, as evidenced by the monitoring of the strong bands around $1540\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$ and $1405\text{--}1440\text{ cm}^{-1}$, as identified in the literature for complexes with IBU. From the results, it is concluded that the incorporation by the ion exchange method depends on the synthesis route (pH and solvent) and the carrying capacity resembles the recurrent study. And the complex formation between the metal (III) and IBU is confirmed by the reaction between LDH and IBU, making it possible to propose a comparative structure with those in the literature for the new product formed in this work, opening up to important perspectives in the understanding of the interactions between the IBU and matrices that carry intercalation or reactivity and in obtaining a new formulation.

Keywords: Layered double hydroxides; reactivity; metal complexes; ibuprofen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação das estruturas representativas dos AINEs.	12
Figura 2 – Representação da estrutura química do IBU.	13
Figura 3 – Esquema do mecanismo da ação do AINEs.	14
Figura 4 – Representação dos tipos de nanopartículas utilizados como sistemas de liberação.	15
Figura 5 – Representação esquemática da estrutura do HDL.	17
Figura 6 – Padrões de DRX do HDL e HDL-IBU da literatura.	20
Figura 7 – Espectro no IV (ATR) do a) HDL Mg/Fe e b) HDL Mg/Al.	29
Figura 8 – Micrografia do HDL Mg/Fe.	30
Figura 9 – Micrografia do HDL Mg/Al.	30
Figura 10 – Mapa de elementos da microanálise de EDS do HDL Mg/Fe.	31
Figura 11 – Mapa de elementos da microanálise de EDS do HDL Mg/Al.	32
Figura 12 – Comparação dos difratogramas de a) DRX do HDL Mg/Fe e b) DRX do HDL Mg/Al.	33
Figura 13 – Espectro no IV (ATR) do	34
Figura 14 – Difratograma do IBU utilizado nas sínteses.	35
Figura 15 – Espectros no IV do a) IBU utilizado, b) HDL Mg/Fe e c) HDL Mg/Fe– IBU pH 9,0 sintetizado.	36
Figura 16 – Micrografia do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em água a 60°C com controle de pH 9,0.	37
Figura 17 – Difratograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU em água a 60 °C com controle de pH 9,0.	38
Figura 18 – Cinética de dessorção do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU em água a 60 °C com controle de pH 9,0.	39
Figura 19 – Espectro no IV (ATR) do HDL Mg/Fe com IBU em acetona a 60 °C.	40

Figura 20 – Micrografia do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em acetona a 60°C.	41
Figura 21 – Difratoograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU a 60 °C em acetona.	42
Figura 23 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre HDL Mg/Fe e IBU à temperatura ambiente após 20 dias.	44
Figura 24 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre HDL Mg/Al e IBU à temperatura ambiente após 20 dias.	45
Figura 25 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre a) HDL Mg/Fe e IBU com 45 dias e b) HDL Mg/Al e IBU com 45 dias.	46
Figura 26 – Espectro no IV (ATR) do a) HDL Mg/Fe com IBU em H ₂ O a 60 °C por 2 dias e b) HDL Mg/Al com IBU em H ₂ O a 60 °C por 2 dias.	48
Figura 27 – Micrografia do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em água a 60°C por 2 dias.....	48
Figura 28 – Espectros do trabalho de Zordok e colaboradores (2012) a) de IBU e b) o complexo $Y(IBU)_2(H_2O)_2Cl$	49
Figura 29 – Micrografia do produto de reação do HDL Mg/Al com IBU em água a 60 °C.	50
Figura 30 – Mapa de elementos da microanálise de EDS HDL Mg/Al com IBU em água a 60 °C.	51
Figura 31 – Difratoograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Al e IBU a 60 °C em água.....	52
Figura 32 – Espectros no IV do produto de reação a) IBU, b) HDL Mg/Fe com IBU em meio aquoso e c) do produto de reação $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ com IBU em água a 60 °C por 2 dias.	54
Figura 34 – Espectro no IV (ATR) do HDL Mg/Fe com IBU em clorofórmio a 60 °C...56	56
Figura 35 – Estrutura teórica de $La(L)_3$ anidro obtido na literatura.....	57
Figura 36 – Modo de coordenação de Y(III) com IBU.	58
Figura 37 – Cinética de dissolução do produto da reação do HDL Mg/Fe e IBU em água a 60 °C por 2 dias em tampão pH 7,4.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferentes rotas sintéticas de HDL- IBU na literatura.	19
Tabela 2 – Exemplos de excipientes que apresentam interações/ incompatibilidades com ativos.	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ATG	Análise termogravimétrica
COX	Cicloxygenase
COX-1	Cicloxygenase-1
COX-2	Cicloxygenase-2
COX-3	Cicloxygenase-3
DRX	Difração de raios X
EDX	Energia dispersiva de raios X
EM	Espectroscopia de massas
HDL	Hidróxidos duplos lamelares
IV	Infravermelho
IBU	Ibuprofeno
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
Uv-vis	Ultravioleta/visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)	12
2.2 DIFERENTES SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	14
2.3 HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES (HDL)	16
2.4 ROTAS SINTÉTICAS DA REAÇÃO ENTRE HDL E AINE ENCONTRADOS NA LITERATURA	18
2.5 INTERAÇÃO DOS EXCIPENTES COM OS FÁRMACOS	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. METODOLOGIA	24
4.1 SÍNTESE DAS MATRIZES INORGÂNICAS	24
4.1.1 Hidróxido duplo lamelar (HDL – Mg/Fe).....	24
4.1.2 Hidróxido duplo lamelar (HDL – Mg/Al).....	25
4.2 INTERAÇÃO DO IBU AOS SÓLIDOS INORGÂNICOS.....	25
4.2.1 Misturas sólidas do HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al com IBU à temperatura ambiente por 45 dias	25
4.2.2 Incorporação/Reação entre HDL Mg/Fe com IBU	25
4.2.3 Incorporação/Reação entre HDL Mg/Al com IBU	26
4.2.4 Reação entre HDL Mg/Fe com IBU com controle de pH.....	26
4.2.5 Reação entre HDL Mg/Al com IBU com controle de pH.....	26
4.2.6 Interação do IBU com FeCl ₃ e AlCl ₃	26
4.2.7 Purificação com hexano.....	27
4.2.8 SOLUBILIDADE DOS PRODUTOS OBTIDOS ATRAVÉS DAS SÍNTESES REALIZADAS	27
4.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES INORGÂNICAS E DOS HÍBRIDOS.....	27
4.3.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV).....	27

4.3.2	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplado com espectrofotômetro de energia dispersiva de raios X (EDX)	28
4.3.3	Difração de raios X em pó (DRX).....	28
4.3.4	Dessorção e/ou dissolução, dos compostos sintetizados, por espectroscopia na região do Ultravioleta/Visível em solução tampão fosfato (pH 7,4)	28
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO HDL Mg/Fe E DO HDL Mg/Al	29
5.2	INCORPORAÇÃO DO IBU AO HDL	33
5.3	MISTURAS SÓLIDAS ENTRE OS HDL E IBU	44
5.4	REAÇÃO ENTRE OS HDL E IBU EM SOLUÇÃO AQUOSA	47
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS / PERSPECTIVAS.....	60
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
	APÊNDICES	67
	ANEXOS	79

1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são uma classe de fármacos utilizados no tratamento da inflamação, tendo efeitos analgésicos e comuns no tratamento de artrite reumatoide e efeitos antipiréticos, redutores de febre (MONDAL; DASGUPTA; MAJI, 2016).

Considerado um dos AINEs mais utilizados comercialmente, o ibuprofeno (IBU), fármaco modelo deste trabalho, é administrado principalmente por via oral na forma de comprimidos, cápsulas, suspensões e soluções orais (ULLAH et al., 2016).

Embora eficaz, o IBU apresenta reações adversas, como irritabilidade gástrica, problemas renais e risco de doença do sistema nervoso central. Assim é amplamente estudado juntamente com sistemas de liberação controlada para minimização frente aos seus efeitos colaterais (SOUSA et al., 2017; BUSHRA; ASLAM, 2010).

Nos últimos anos o desenvolvimento de formulações de medicamentos com nanopartículas como agentes de carreamento vem sendo amplamente estudado e aplicado. Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) em inúmeros estudos são potenciais carreadores de princípios ativos, por apresentarem um equilíbrio favorável entre estabilidade química e biocompatibilidade. Assim, são promissores para promover a liberação sustentada de ativos no seu encapsulamento (JINDAL et al., 2017; RAYCHAUDHURI et al., 2020).

Formulações de fármacos com HDL são recorrentes na literatura, visando, a liberação controlada, a minimização das reações adversas e à diminuição da administração do princípio ativo em relação às formulações convencionais, contudo para o caso do IBU pesquisas sobre a complexação do IBU com diferentes metais são apresentados em estudos, desta forma o ponto de análise das condições de complexação do ativo na tentativa de incorporação ao HDL e a compreensão do meio reacional que favorece e influencia a reatividade e a forma com que o ativo se liga ao metal nessas interações é apenas parcialmente explorada (JANIĆIJEVIĆ et al., 2018; MATUSIK; DENG et al., 2020).

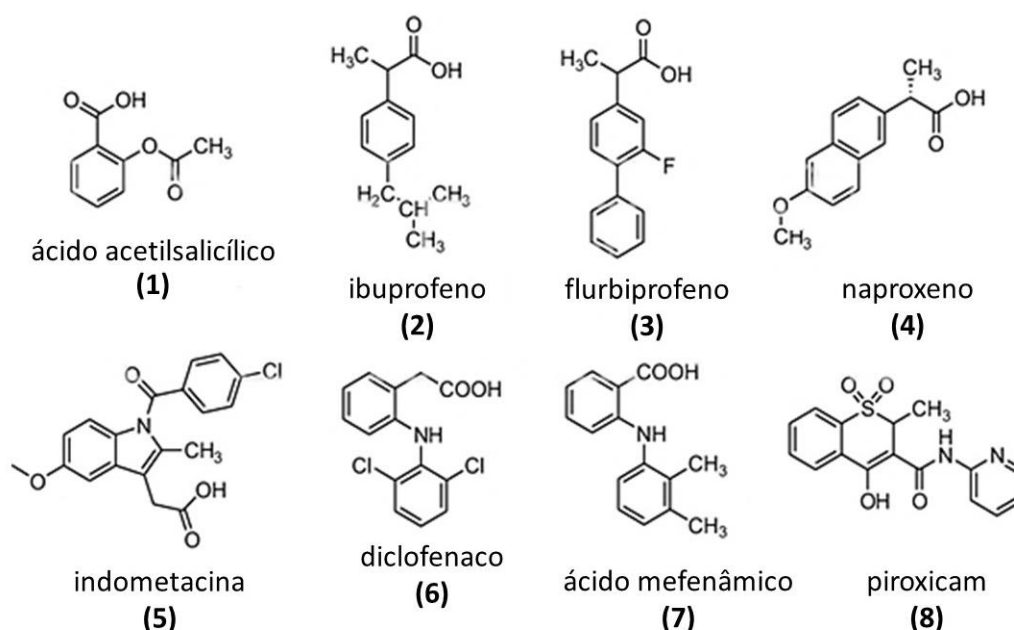
Essas vertentes motivaram o estudo das condições reacionais dos HDL aplicados como excipientes do IBU, de modo a compreender a interação do IBU com os cátions dos HDL em diferentes condições reacionais, investigando as condições que se obtém o carreamento e as condições que ocorre a reatividade.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)

Os AINEs (Figura 1) são classificados como um dos grupos de fármacos mais comumente prescritos, são utilizados no tratamento da inflamação, dor, febre e no tratamento primário e secundário de doenças cardiovasculares, sendo também prescritos em casos de osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

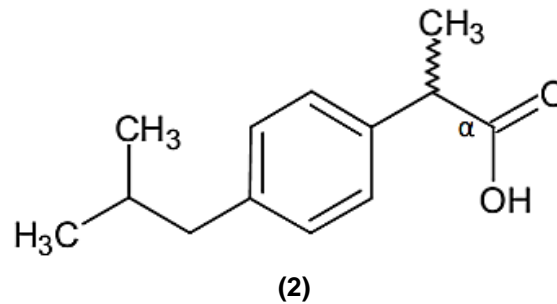
Figura 1 – Representação das estruturas representativas dos AINEs.



Fonte: Adaptado de Deb et. al. 2017.

O ibuprofeno (IBU), composto modelo deste trabalho, é um potente AINEs, constitui-se de um fármaco amplamente estudado e utilizado também para o tratamento da artrite reumatoide e osteoartrite, sendo um dos mais habitualmente utilizados por via oral e tópica com o objetivo de aliviar a dor e febre. A molécula do IBU apresenta anel benzeno com dois substituintes, conforme ilustrado na Figura 2 (ABIOYE; KOLA-MUSTAPHA; RUPARELIA, 2014).

Figura 2 – Representação da estrutura química do IBU.



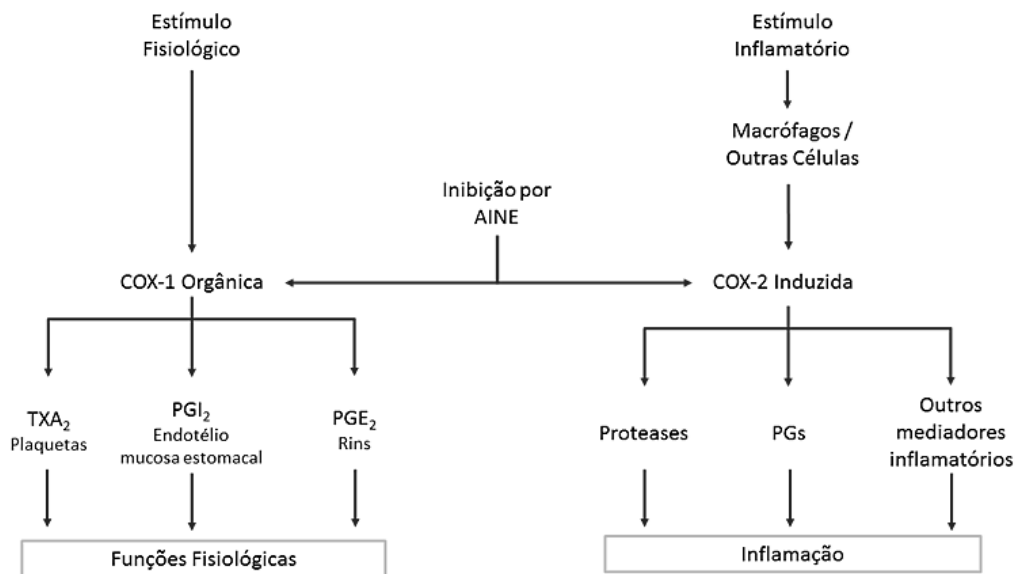
Fonte: Adaptação de ALVES, 2012.

O IBU na IUPAC é denominado como ácido (RS)-2-(4-(2-metilpropil)fenil) ácido propanoico, e se apresenta como dois enantiômeros. O enantiômero (S)-IBU que apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, sendo o outro enantiômero o (R)-IBU inativo. Devido ao custo de produção e isolamento do enantiômero (S) ser elevado, e em razão da presença da enzima isomerase 2-arilpropionil-CoA epimerase no organismo humano a que permite converter 50% a 60% de R-(-)-IBU no enantiômero S-(+)-IBU, o IBU é comercializado na forma de mistura racêmica (GEISLINGER et al., 1989; SEABRA, 2015).

Este composto se apresenta na forma de cristais incolores, com odor característico, praticamente insolúveis em água, mas solúveis em soluções aquosas diluídas alcalinas e de carbonatos, e em solventes orgânicos tais como: a acetona, o metanol, o cloreto de metileno, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio (Farmacopeia Portuguesa, 2010).

O seu mecanismo de ação das AINEs consiste na inibição direta da atividade da enzima cicloxigenase (COX), onde a COX-1 desempenha um papel importante na manutenção das funções normais a nível vascular, gástrico e renal, catalisando a formação de prostaglandinas de proteção. A COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios. Assim, as ações anti-inflamatórias dos AINEs são devidas à inibição da COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis, tais como irritação gástrica e efeitos renais tóxicos, são devidos à inibição da enzima constitutiva COX-1 (Figura 3) (MENG et al., 2015).

Figura 3 – Esquema do mecanismo da ação do AINEs.



Fonte: SILVA, 2014.

O IBU apresenta coeficiente de partição para a molécula de 3,97, uma das características que determina sua baixa solubilidade aquosa, sendo assim a taxa de dissolução das formas farmacêuticas sólidas atualmente disponíveis limitada. Desta forma, apresenta baixa biodisponibilidade em uma alta dose oral que causa graves efeitos adversos indesejados. Os principais efeitos colaterais do IBU são gastrite, dispepsia, dor epigástrica, azia, úlcera péptica/sangramento gastrointestinal e que são dependentes da dose administrada (IRVINE, AFROSE, ISLAM, 2017; AVDEEF, 2012).

O encapsulamento dos AINEs com uso de carreadores como excipientes destes fármacos tem se tornado uma estratégia para o uso seguro desses medicamentos. A melhora da eficácia e a redução das reações adversas gastrointestinais estão associados à diminuição do contato mucoso com os AINEs, por estarem encapsulados, reduzindo sua toxicidade (MOSANGI et.al., 2016).

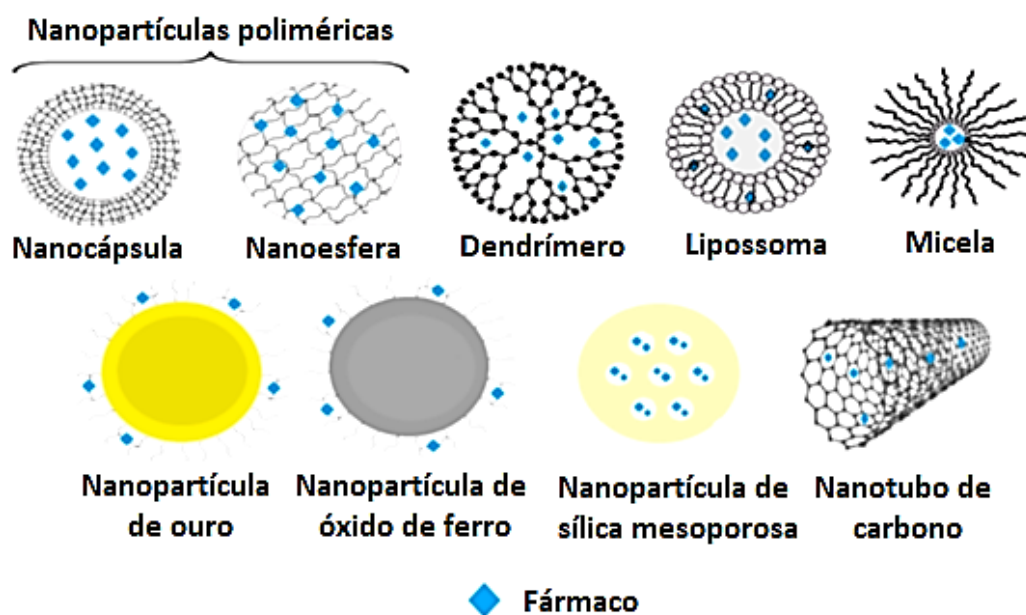
2.2 DIFERENTES SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos é uma área importante de pesquisa, porque um fármaco ou pró-fármaco, uma vez administrado, enfrenta enormes obstáculos a exemplo da degradação enzimática para que enfim possa alcançar as células alvo. Assim, é necessário um veículo auxiliar no transporte

do fármaco e na minimização frente as reações adversas que estes fármacos apresentam (MONDAL; DASTIDAR, 2020).

Há uma ampla diversidade de sistemas existentes (Figura 4) como veículos orgânicos tais como polímeros, lipossomas, dendrímeros, e veículos inorgânicos como pontos quânticos, nanopartículas metálicas (ouro ou de óxido de ferro), nanopartículas inorgânicas (MONDAL; DASTIDAR, 2020).

Figura 4 – Representação dos tipos de nanopartículas utilizados como sistemas de liberação.



Fonte: Adaptado de Gómez, 2017.

Entretanto, os carreadores de fármacos em sistemas de liberação controlada subsequente apresentam algumas limitações que ao enfrentarem o ambiente *in vivo* deparam com desafio frente a interação com proteínas séricas, diferentes tipos celulares, fluidos complexos e várias outras barreiras biológicas. Essas limitações são influenciadas pelo tamanho e estrutura química da molécula do fármaco, que deve ser compatível com o tamanho e ambiente químico dos poros do carreador, sendo então relatado por pesquisadores a busca por estratégias no tamanho da partícula e na superfície química, ao se obter e aplicar o carreador (MATHAES et. al., 2015).

No trabalho Mondal e colaboradores (2020), no qual aborda o uso dos veículos derivados de sistemas orgânicos-inorgânicos-híbridos (OIHS), tais como estruturas

orgânicas metálicas (MOFs), destaca que ao buscar uma forma de tornar a molécula do fármaco parte integrante do OIHS supera a limitação quanto ao carregamento.

Essa estratégia pode ser alcançada, ao escolher ou modificar a molécula de tal forma que pode atuar como um ligante/coligante, tornando-se assim uma parte estequiométrica do OIHS, como complexos de coordenação ou polímeros de coordenação, permitindo assim combinação infinita de ligantes e sais metálicos, resultando em uma diversidade estrutural e de composição química do OIHS, promovendo sua alta aplicabilidade como carreador (MONDAL, et al 2020).

Em Essa e colaboradores (2010) apresenta alguns veículos de sistema de liberação controlada, no qual as nanopartículas poliméricas são aplicadas no encapsulamento do IBU e aborda sobre o poli(ácido láctico) (PLA) que tem uma alta capacidade de encapsular fármacos lipofílicos como o IBU, sendo biodegradável e biocompatível. No entanto, afirma que essas nanopartículas são propensas a serem eliminadas pelo sistema reticuloendotelial após administração, e assim destaca a nanotecnologia furtiva (PEGuilação) como estratégia de modo a evitar o reconhecimento por células fagocitárias na circulação, prolongando assim o tempo de retenção da droga.

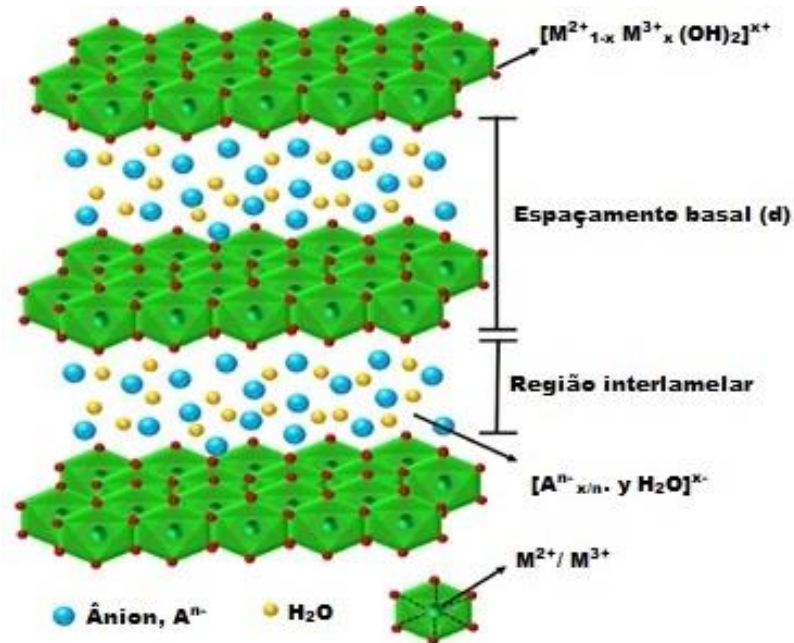
Também no trabalho de Cunha e colaboradores (2010) que apresenta o encapsulamento de fármacos em nanopartículas inorgânicas para liberação controlada, em destaque o HDL, que são característicos por terem menor toxicidade e englobar uma vasta gama de estudos, as estratégias frente a limitação como carreador baseia-se nas diferentes rotas de síntese que produzem compostos com diferentes propriedades, superfície e morfologia, como tamanho do poro e tamanho da partícula, e a aplicação de cátions poucos tóxicos e biocompatíveis, como Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} e Al^{3+} na síntese dos HDL, que viabiliza a utilização destes sólidos em inúmeros ramos, como em estudos com AINEs.

2.3 HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES (HDL)

Os HDLs, também conhecidos como argilas aniônicas, são capazes de incorporar inúmeros ânions inorgânicos e orgânicos na região interlamelar, de modo a neutralizar as cargas positivas das lamelas, cargas estas que provêm da substituição isomórfica na estrutura dos HDL de íons bivalentes por íons trivalentes, apresentando

estrutura bidimensionalmente organizada e poros flexíveis como os argilominerais, conforme representação da Figura 5 (AHMED; GASSER, 2012).

Figura 5 – Representação esquemática da estrutura do HDL.



Fonte: Adaptado de Mishra, Dash, Pandey, 2017.

Para que o composto fique estável, além da estabilidade das cargas, há o empilhamento das camadas do hidróxido duplo, que permanecem juntas, não somente pelas ligações de hidrogênio, mas pela atração eletrostática, das lamelas positivamente carregadas e dos ânions (MOSANGI et al., 2016).

Em virtude de sua alta versatilidade e por serem facilmente sintetizados por rotas químicas de baixo custo, os HDL apresentam ampla aplicabilidade, como aditivos em polímeros, suportes em catálise, remediação ambiental e em liberação controlada de fármacos (AHMED; GASSER, 2012)

Assim a diversificação de estudo abrange inúmeros âmbitos, no campo farmacêutico mostram-se promissores no encapsulamento de biomoléculas funcionais, em razão da sua característica de serem biodegradáveis e por proporcionarem o aumento das estabilidades térmica, química e fotoquímica dos compostos intercalados, além de possibilitar o direcionamento das substâncias a alvos específicos (MISHRA; DASH; PANDEY, 2017).

Os HDL são descritos no encapsulamento de fármacos principalmente anti-inflamatórios (SOUSA et al., 2017), antibióticos (WANG et al., 2009), anti-hipertensivo (ALI et al., 2012), antitumorais (BARAHUIE et al., 2014) e muitos outros.

2.4 ROTAS SINTÉTICAS DA REAÇÃO ENTRE HDL E AINE ENCONTRADOS NA LITERATURA

A coprecipitação é o método mais comumente empregado para síntese de HDL que consiste na adição lenta de uma solução aquosa contendo sais dos cátions metálicos em outra solução alcalina, que em caso de intercalação contém os ânions a serem intercalados (coprecipitação direta), para a precipitação do HDL (THEISS; AYOKO; FROST, 2016).

E para a intercalação do HDL o método de troca iônica, que baseia na mistura do HDL precursor com excesso de ânion a ser intercalado sobre agitação e condições específicas, que usualmente apresentam aquecimento de 60 °C e tempo de entre 24 h – 48 h (RIVES et al., 2013).

Outro método bastante utilizado consiste na reconstrução lamelar, baseado no “efeito memória”, sendo o HDL previamente calcinado, ocorrendo a formação de óxidos mistos que são imersos numa solução de ânions a ser intercalado, tendo a sua estrutura em camadas originalmente regenerada em solução aquosa ou aniônica (MASCOLO et al., 2015).

No Tabela 1 é observado a síntese de HDL em diferentes condições experimentais, reportados na literatura, no qual tem-se a incorporação do IBU à matriz inorgânica.

Tabela 1 – Diferentes rotas sintéticas de HDL- IBU na literatura.

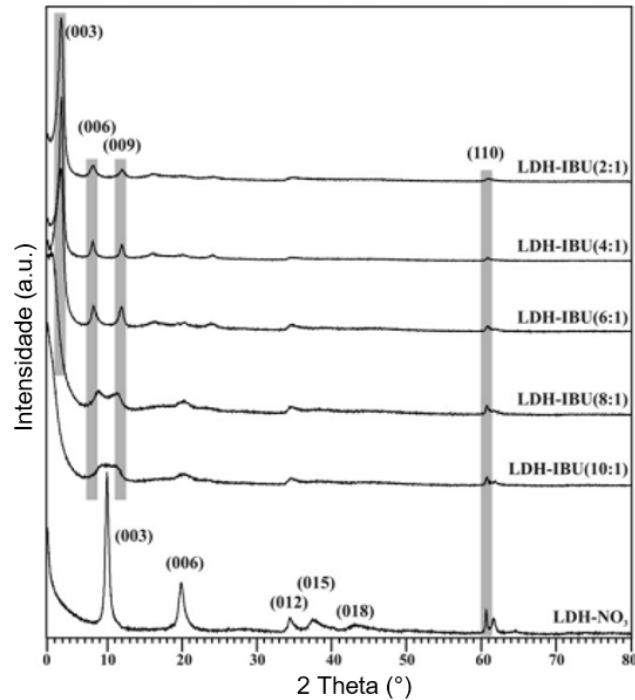
HDL	Método de incorporação	pH da síntese do HDL	Temperatura da síntese do HDL	Referências
Mg/Fe	Reconstrução	10	60 °C	Vrbková et al., 2020.
Mg/Fe	troca iônica	9	100 °C	Ay et al., 2009.
Mg/Fe	Coprecipitação	9	100 °C	Ay et al., 2009.
Mg/Al	Troca iônica	10	70 °C	Lu et al., 2013.
Mg/Al	Reconstrução	10	60 °C	Alcântara et al., 2010.
Mg/Al	Coprecipitação	10	80 °C	Wang et al., 2010.
Mg/Al	Reconstrução	10	80 °C	Gordijo et al., 2005.
Zn/Ti	Coprecipitação	9	80 °C	Djaballah et al., 2018.
Li/Al	troca iônica	-	60 °C	KHAN et al., 2001.

Fonte: Elaborado pelo autor.

No Tabela 1 são apresentados alguns exemplos. Observa-se no trabalho de Sousa e colaboradores (2017), no qual é descrito a obtenção e efetiva intercalação do IBU no espaço interlamelar do HDL Mg/Al, por coprecipitação direta em pH 9,0, no qual obtiveram o difratograma representado na Figura 6.

Segundo os autores, o difratograma (Figura 6) referente ao HDL Mg/Al com ausência do IBU apresenta à reflexão (003) referente à hidroxila ou forma de carbonato do HDL, com espaçamento em 8,70 Å. Enquanto a intercalação do IBU é observada através do aumento do pico em torno de $2\Theta = 4,00^\circ$ indicando um espaçamento maior de 22,2 Å. O deslocamento da reflexão em (003), indica um aumento da distância entre as camadas do HDL sugerindo a intercalação do IBU no espaço interlamelar (SOUSA et al., 2017).

Figura 6 – Padrões de DRX do HDL e HDL-IBU da literatura.



Fonte: Adaptado de SOUSA et al., 2017.

Os autores afirmam que a intercalação de IBU ao HDL foi efetiva e que com os ensaios *in vivo* obtiveram um aumento significativo no efeito analgésico de forma controlada após 24 horas, das amostras de HDL Mg/Al-IBU em relação ao IBU bruto, constatam assim que a intercalação contribui para a redução dos efeitos deste fármaco, prolongando sua meia-vida e conseqüentemente seu efeito analgésico. Porém, enfatizam a necessidade de estudos que tratem do comportamento de formação de complexo HDL-IBU (SOUSA et al., 2017).

Tendo que a compreensão do porquê ocorre a interação com o metal em diferentes estados, como cátion, complexo metálico e adsorção na superfície, é limitada, sendo o conhecimento da formação dessas interações entre excipientes e princípios ativos de extrema importância para o entendimento das diferentes possibilidades de ligação em sistemas fisiológicos e também devido a mudanças químicas que podem alterar a biodisponibilidade dos fármacos (ALVAREZ-ROS et al., 2000).

2.5 INTERAÇÃO DOS EXCIPIENTES COM OS FÁRMACOS

As substâncias ativas podem reagir com os excipientes, afetando a estabilidade do fármaco, tanto em soluções como em estado sólido, sendo um dos fatores para a diminuição na taxa de dissolução farmacológica. Além disso, outras impurezas presentes nos excipientes podem ser a causa de reações químicas adversas. Muitas diretrizes enfatizam a importância de testar a estabilidade química dos medicamentos como em suas substâncias a granel, bem como em seus produtos farmacêuticos finais em foco nos excipientes (GUMIENICZEK et.al., 2022; MASWADEH, 2016).

O Tabela 2 apresenta exemplos de trabalhos que identificam e analisam as condições e as interações dos excipientes com fármacos, determinando os possíveis mecanismos reacionais observados em cada estudo.

Tabela 2 – Exemplos de excipientes que apresentam interações/ incompatibilidades com ativos.

Ativos	Excipientes	Interação	Referências
Sitagliptina	ácido fumárico	Adição de Michael	Gumieniczek et al., 2019
IBU	monoestearato de alumínio (lubrificante)	Ligação de hidrogênio	Chaiya et al., 2021
Fosfato de codeína	Ácido cítrico	Reação de esterificação	Gressl et al., 2017
IBU	Polivinilpirrolidona	Ligações eletrostáticas	Maswadeh, 2016
Linagliptina	Estearato de magnésio	-	Gumieniczek et al., 2022
Indometacina	Copolímero de metacrilato	Complexação iônica	Lubach et al., 2018

Fonte: Elaborado pelo autor.

Para interação do IBU com os metais presentes em excipientes observa-se como nos estudos de Janićijević e colaboradores (2018) da funcionalização da diatomita e determina que a interação do hidróxido de alumínio e IBU forma de complexo, afirmando através das caracterizações que esta formação ocorre por meio de ligações coordenativas de ânion carboxilato.

Como também em trabalho de Nunez e colaboradores (2014), no qual realizou a síntese e caracterização de da interação do IBU com os metais Na⁺, Ag⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ e Hg²⁺, afirmando que obteve com todos os metais em estudos formação de

complexos metálicos, sendo com uma estequiometria de ligação de ligante a metal de 1:1 e 2:1 para $M = Na^+$, Ag^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} e a para $M = Cu^{2+}$, Zn^{2+} e Hg^{2+} respectivamente. Apontando o interesse de estudar esses metais com IBU em combinação promissora de propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antibacterianas.

E verifica-se nos estudos em Cornélio e colaboradores (2019), da reatividade de IBU em (hidr)óxidos de ferro, que o meio reacional influencia na dissolução da matriz e interação com fármaco, estando correlacionado com as interações da complexação do composto, como também na liberação do fármaco. Juntamente com trabalho realizado em Souza (2019) ao estudar a reação entre HDL Mg/Fe e o AAS, afirma que há majoritariamente, formação de complexo de Fe (III) com AS no sobrenadante da reação dependendo das rotas de síntese (pH, temperatura e solvente).

Como apresentado nos trabalhos busca-se melhor compreensão da estabilidade química dos fármacos na presença dos excipientes, estudando a interação presente em sua composição, a fim de evitar potenciais problemas de qualidade e possibilitar melhor taxa de dissolução, garantindo a vida útil do produto e segurança dos medicamentos (GRESSL et.al., 2017 GUMIENICZEK et.al., 2022).

E a determinação da interação dos HDL com IBU, se faz necessário para compreender as condições para obtenção de compostos intercalados com o IBU, e as condições de reatividade na obtenção de intermediários/complexos, para novas formulações, de forma a promover a aplicação como veículo de liberação e proteção na formação do medicamento, reduzindo limitações do carreador, reações adversas do fármaco e melhorando a adesão do paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar HDL de Mg/Fe e HDL de Mg/Al para incorporação do IBU em estudo da reatividade entre matriz carreadora e o fármaco.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Preparar HDL derivados de Mg/Fe e Mg/Al (razão molar M^{2+}/M^{3+} igual a 3)
- ✓ Reagir o IBU aos HDL em diferentes condições experimentais (pH e solventes)
- ✓ Caracterizar os compostos formados por espectroscopia na região do infravermelho (IV), microscopia eletrônica de varredura (MEV) com espectrometria de energia dispersiva de raios X (EDX) e difração de raios X em pó (DRX).
 - ✓ Isolar os produtos formados.
 - ✓ Realizar ensaios de dessorção e dissolução, monitorando por espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta/visível (Uv-vis) em solução tampão fosfato (pH 7,4).
 - ✓ Propor estrutura molecular para o produto de reação entre os HDL com IBU, por intermédio de correlações literárias.

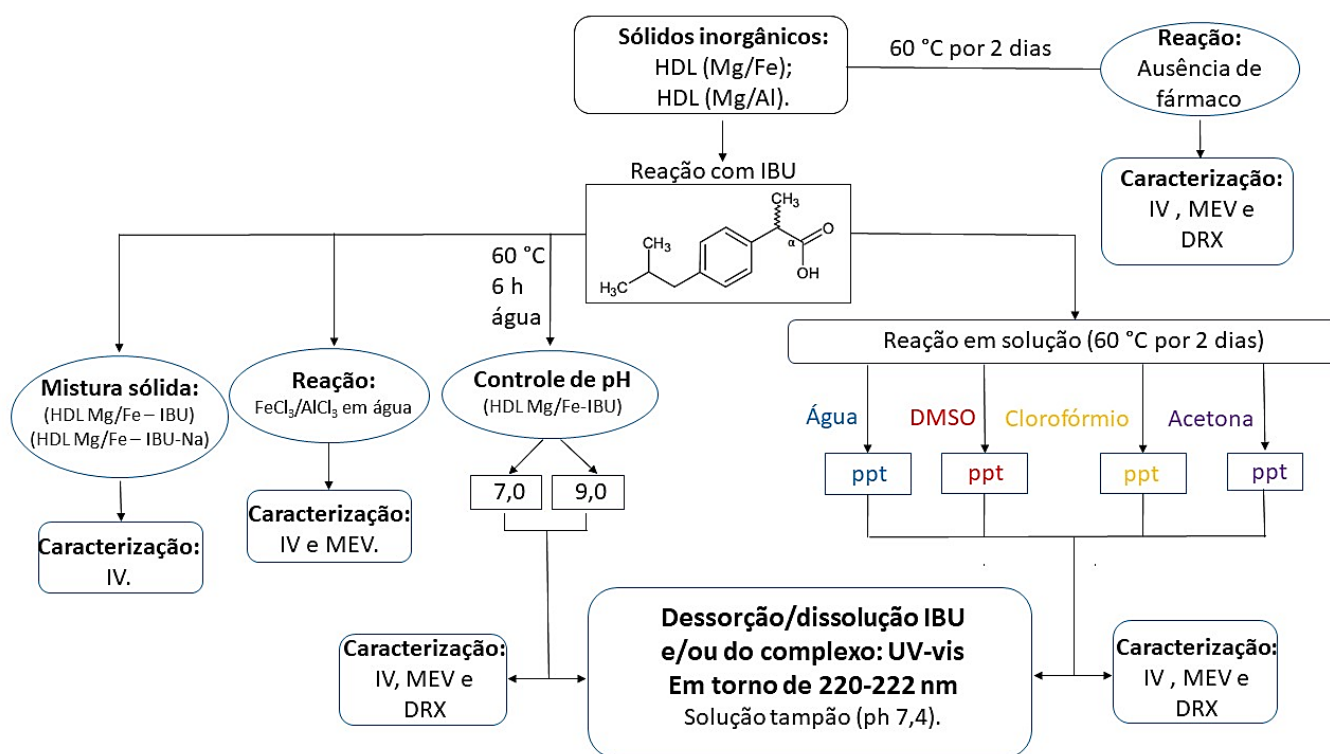
4. METODOLOGIA

4.1 SÍNTESE DAS MATRIZES INORGÂNICAS

As sínteses foram realizadas através do método de coprecipitação conforme descrito na literatura (KHAN et al., 2009). Os sais inorgânicos para a síntese dos HDLs e o IBU (adquirido comercialmente) foram utilizados sem nenhum tratamento prévio.

No Esquema 1 é apresentado um resumo dos procedimentos realizados na metodologia para facilitar o entendimento do que foi executado. A relação dos sólidos de origem, fármaco, pesagens, condições reacionais e sólido obtido são descritos no APÊNDICE A – Tabela 3.

Esquema 1 – Resumo dos procedimentos descritos na metodologia



4.1.1 Hidróxido duplo lamelar (HDL – Mg/Fe)

Para a síntese do HDL Mg/Fe (M^{2+}/M^{3+}) preparou-se uma solução aquosa contendo 0,16 mol de NaOH e 0,06 mol de Na_2CO_3 em 100 mL de água em que foi adicionado vagarosamente sobre uma solução contendo 0,083 mol de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e 0,028 mol de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ em 100 mL de água. Após a adição, o pH da solução foi ajustado para 10, deixando o sistema sob agitação constante e aquecimento de 80 °C

por 18 horas. O produto obtido foi centrifugado, lavado com água destilada (6 x 100 mL) e seco a 70°C por 12h. Obteve-se uma massa final de 9 g.

4.1.2 Hidróxido duplo lamelar (HDL – Mg/Al)

Para a síntese do HDL Mg/Al (M^{2+}/M^{3+}) preparou-se uma solução aquosa contendo 0,19 mol de e 0,11 mol de Na_2CO_3 em 100 mL de água em que foi adicionado vagarosamente sobre uma solução contendo 0,150 mol de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e 0,05 mol de $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ em 100 mL de água. Após a adição, o pH da solução foi ajustado para 10, deixando o sistema sob agitação constante e aquecimento de 80 °C por 18 horas. O produto obtido foi centrifugado, lavado com água destilada (6 x 100 mL) e seco a 70°C por 12h. Obteve-se uma massa final de 11 g.

4.2 INTERAÇÃO DO IBU AOS SÓLIDOS INORGÂNICOS

4.2.1 Misturas sólidas do HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al com IBU à temperatura ambiente por 45 dias

As misturas sólidas do IBU com o HDL Mg/Fe e o HDL Mg/Al, à temperatura ambiente, foram realizadas na proporção de 1:3 (m/m), no qual o fármaco sólido e o HDL sólido foram pulverizados juntos utilizando um almofariz e um pistilo de porcelana. As misturas foram armazenadas em um recipiente limpo e seco por 45 dias.

Neutralizou-se o IBU com NaOH, em uma solução equimolar contendo 2,002 g de IBU e 0,3898 g de NaOH em metanol, solubilizou-se, agitou manualmente por 2 minutos e secou-se em estufa a 60 °C, por 24 horas. Com o sólido seco, macerou-se e realizou-se as misturas sólidas do IBU-Na com o HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al sequenciando mesmo procedimento descrito acima.

4.2.2 Incorporação/Reação entre HDL Mg/Fe com IBU

A síntese do IBU com o HDL Mg/Fe foi realizada na proporção de 1:4 (m/m), em que foram necessários adicionar 0,5 g do HDL e 2,0 g do princípio ativo em 100 mL sob agitação constante a 60 °C por 48 horas. Os precipitados foram separados por centrifugação (rotação de 4000 rpm por 5 minutos), lavados com água deionizada (300 mL) e secos a 100 °C em estufa. Repetiu essa mesma síntese, porém utilizando diferentes solventes, como: DMSO, acetona (6 horas) e clorofórmio. Realizou-se o

mesmo procedimento reacional somente para o HDL Mg/Fe sem presença do princípio ativo, simulando o meio reacional.

4.2.3 Incorporação/Reação entre HDL Mg/Al com IBU

A síntese do IBU com o HDL Mg/Al foi realizada na proporção de 1:4 (m/m), em que foram necessários adicionar 0,5 g do HDL e 2,0 g do princípio ativo em 100 mL sob agitação constante a 60 °C por 48 horas. Os precipitados foram separados por centrifugação (rotação de 4000 rpm por 5 minutos), lavados com água deionizada (300 mL) e secos a 100 °C em estufa. Realizou-se o mesmo procedimento reacional somente para o HDL Mg/Al sem presença do princípio ativo, simulando o meio reacional.

4.2.4 Reação entre HDL Mg/Fe com IBU com controle de pH

A reação do IBU com o HDL Mg/Fe foi realizada na proporção de 1:4 (m/m) com controle de pH, em que foram necessários adicionar 0,5 g do HDL Mg/Fe e 2,0 g do princípio ativo em 100 mL sob agitação constante a 60 °C, com verificação e ajuste do pH de hora em hora por 6 horas, realizando para pH 7,0 em que o ajuste foi com solução de HCl (1 mol L⁻¹) e para pH 9,0 em que o ajuste foi com solução de NaOH (1 mol L⁻¹). Os precipitados foram separados por centrifugação (rotação de 4000 rpm por 5 minutos), lavados com água deionizada (300 mL) e secos a 100 °C em estufa.

4.2.5 Reação entre HDL Mg/Al com IBU com controle de pH

A reação do IBU com o HDL Mg/Al foi realizada na proporção de 1:4 (m/m) com controle de pH, em que foram necessários adicionar 0,5 g do HDL Mg/Fe e 2,0 g do princípio ativo em 100 mL sob agitação constante a 60 °C, com verificação e ajuste do pH de hora em hora por 6 horas, realizando para pH 9,0 em que o ajuste foi com solução de NaOH (1 mol L⁻¹). Os precipitados foram separados por centrifugação (rotação de 4000 rpm por 5 minutos), lavados com água deionizada (300 mL) e secos a 100 °C em estufa.

4.2.6 Interação do IBU com FeCl₃ e AlCl₃

Para realizar a reação do FeCl₃ com o IBU utilizou-se 0,52 g de FeCl₃.6H₂O e 1,09 g de IBU em 100 mL de água. Em seguida, colocou-se a solução sob agitação constante e aquecimento de 60 °C por 48 horas. Os precipitados foram separados por

centrifugação (rotação de 4000 rpm por 5 minutos), lavados com água deionizada (300 mL) e secos a 100 °C em estufa.

E para realizar da reação do AlCl_3 com o IBU utilizou-se 0,52 g de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1,09 g de IBU em 100 mL de água, e prosseguiu conforme descrito acima.

4.2.7 Purificação com hexano

Para a lavagem do produto de reação através da mistura em meio aquoso entre HDL Mg/Fe e IBU e do produto formado da mistura em meio aquoso entre HDL Mg/Al e IBU, adicionou-se 10 mL de hexano em 0,2 g de cada em quantidades mescladas para solubilizar. Após lavar o sólido com hexano, transferiu-se o solvente para um tubo de ensaio e o sólido para outro, secou-se em estufa os solventes de ambos os tubos.

4.2.8 SOLUBILIDADE DOS PRODUTOS OBTIDOS ATRAVÉS DAS SÍNTESES REALIZADAS

Parte das amostras foram testadas em diferentes solventes e temperaturas para conhecer a solubilidade do composto sintetizado em um determinado solvente. Os dados de solubilidade encontram-se no APÊNDICE B – Tabela 4

4.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES INORGÂNICAS E DOS HÍBRIDOS

Para a caracterização dos sólidos, do IBU puro e dos eventuais híbridos (HDL-IBU) foram empregadas as técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) por refletância total atenuada (IV-ATR), microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplado ao espectrofotômetro de energia dispersiva de raios X (EDX) e difração de raios X em pó (DRX).

4.3.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

As análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho foram realizadas com o auxílio do espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FT - IR) da marca Perkin Elmer modelo Frontier FT- IR Spectrometer em ATR com varredura na região entre 4000 cm^{-1} a 700 cm^{-1} na Universidade Estadual de Goiás (UEG).

4.3.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplado com espectrofotômetro de energia dispersiva de raios X (EDX)

As topografias dos HDL foram observadas com o auxílio de um microscópio eletrônico de varredura de bancada da marca Hitcachi modelo TM 3030 PLUS na UEG. A análise de espectrometria dispersiva de raios X também foram realizadas para verificar a composição química presente nos sólidos.

4.3.3 Difração de raios X em pó (DRX)

As amostras foram caracterizadas por DRX no Centro Regional para o desenvolvimento tecnológico e inovação na Universidade Federal de Goiás (UFG), realizadas em um difratômetro Bruker D8 Discover, utilizando-se radiação monocromática de um tubo com anodo de cobre acoplado a um monocromador, detector unidimensional Lynxeye®, intervalo de 2θ de 2° a 70° , com passo de $0,01^\circ$. As amostras foram mantidas em rotação de 15 rpm durante a medida.

4.3.4 Dessorção e/ou dissolução, dos compostos sintetizados, por espectroscopia na região do Ultravioleta/Visível em solução tampão fosfato (pH 7,4)

As análises foram realizadas na UEG em um espectrofotômetro Ultravioleta/Visível Lambda 25 na faixa de 200 a 600 nm. A dessorção e/ou dissolução dos compostos obtidos através das reações as matrizes inorgânicas com o IBU foram realizadas à temperatura ambiente em solução tampão fosfato (pH 7,4), no qual foram adicionados 5 mg do composto final para 250 mL de solução tampão. Ao final, mediu-se o pH final das soluções.

Realizou-se a curva de calibração do IBU para obtenção da base de cálculo para regressão linear conforme $y = 0,0458.x + 0,0303$, de acordo com Apêndice C – Figura 38.

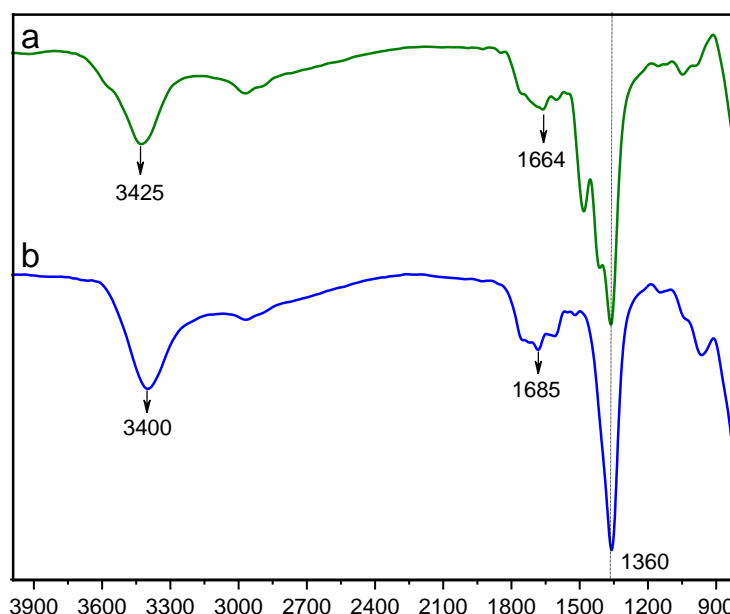
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO HDL Mg/Fe E DO HDL Mg/Al

As matrizes inorgânicas sintetizadas que foram utilizadas nos ensaios com IBU foram analisadas por meio da técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, no qual é apresentado, respectivamente, na Figura 7 – a) HDL Mg/Fe e Figura 7– b) HDL Mg/Al.

Os espectros apresentam na faixa de absorção entre 3400 e 3500 cm^{-1} o estiramento referente ao grupo O-H presente nas camadas do HDL. A banda em torno de 1650 cm^{-1} é atribuída à vibração das moléculas de água presentes na região interlamelar do HDL e em torno de 1350 cm^{-1} refere-se à presença de carbonato (HARAKETI, et. al., 2016; PAVEL, et. al., 2020).

Figura 7 – Espectro no IV (ATR) do a) HDL Mg/Fe e b) HDL Mg/Al.



Para obter informações sobre a morfologia, das matrizes sintetizadas, realizou-se um MEV-EDX, do HDL Mg/Fe (Figura 8) e do HDL Mg/Al (Figura 9). As micrografias dos HDL sugerem uma superfície extensamente rugosa com uma morfologia irregulares.

Figura 8 – Micrografia do HDL Mg/Fe.

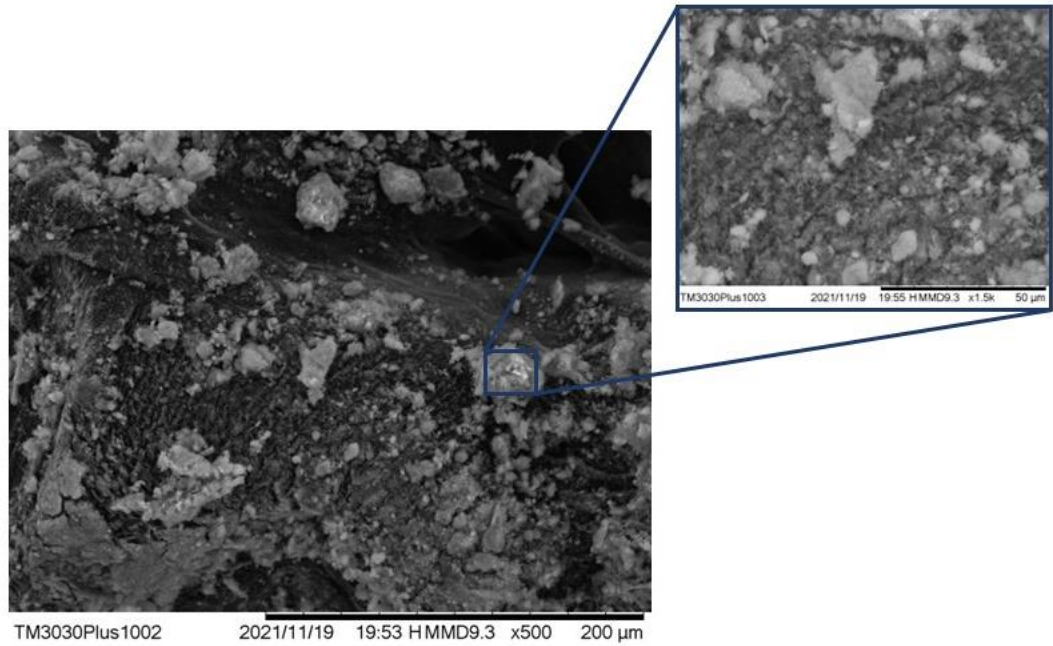
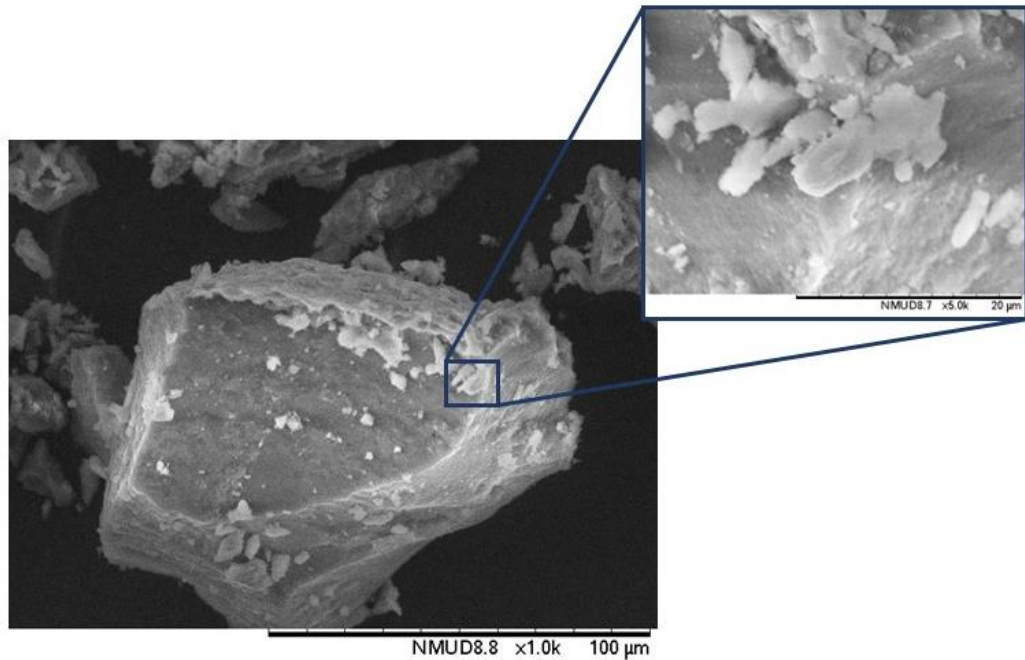


Figura 9 – Micrografia do HDL Mg/Al.



O resultado das análises elementares de EDX confirmam que as partículas para o HDL Mg/Fe consistem dos metais referentes (magnésio e ferro) conforme mapa de elementos na Figura 10. E para o HDL Mg/Al há presença dos metais de origem, magnésio e alumínio, como representado na Figura 11.

Figura 10 – Mapa de elementos da microanálise de EDS do HDL Mg/Fe.

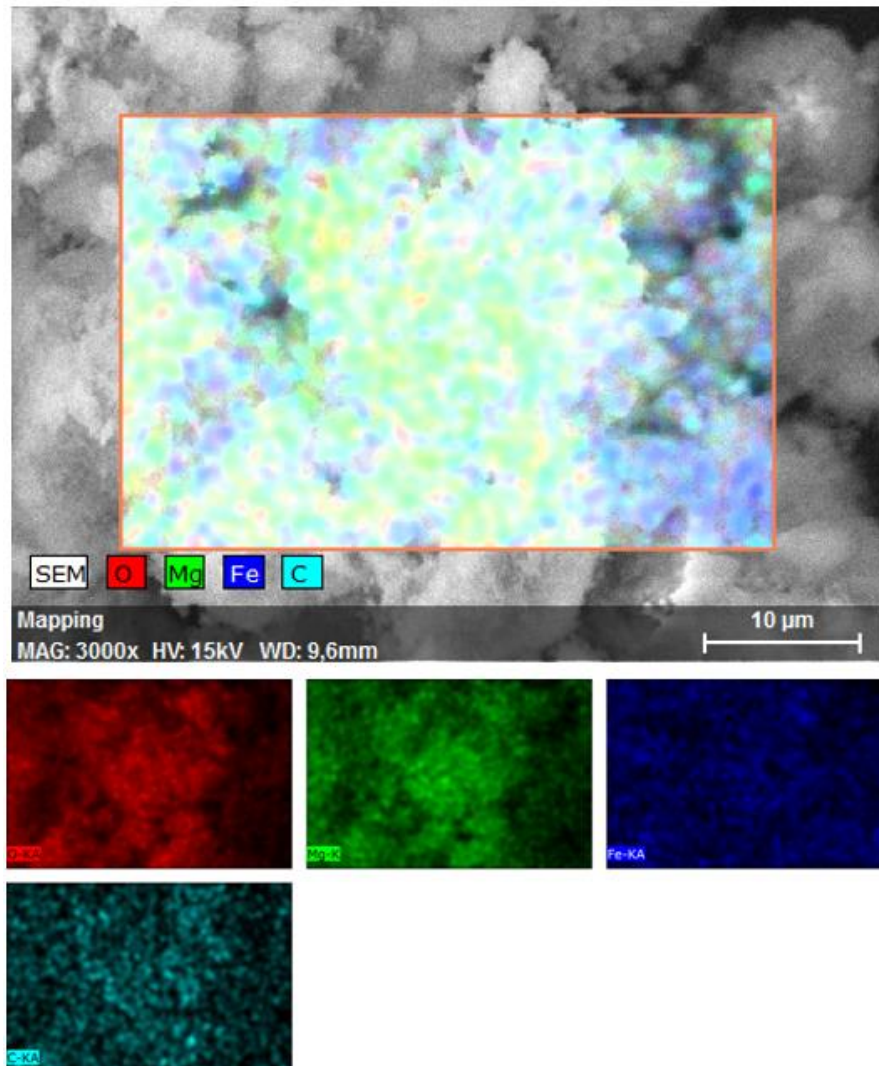
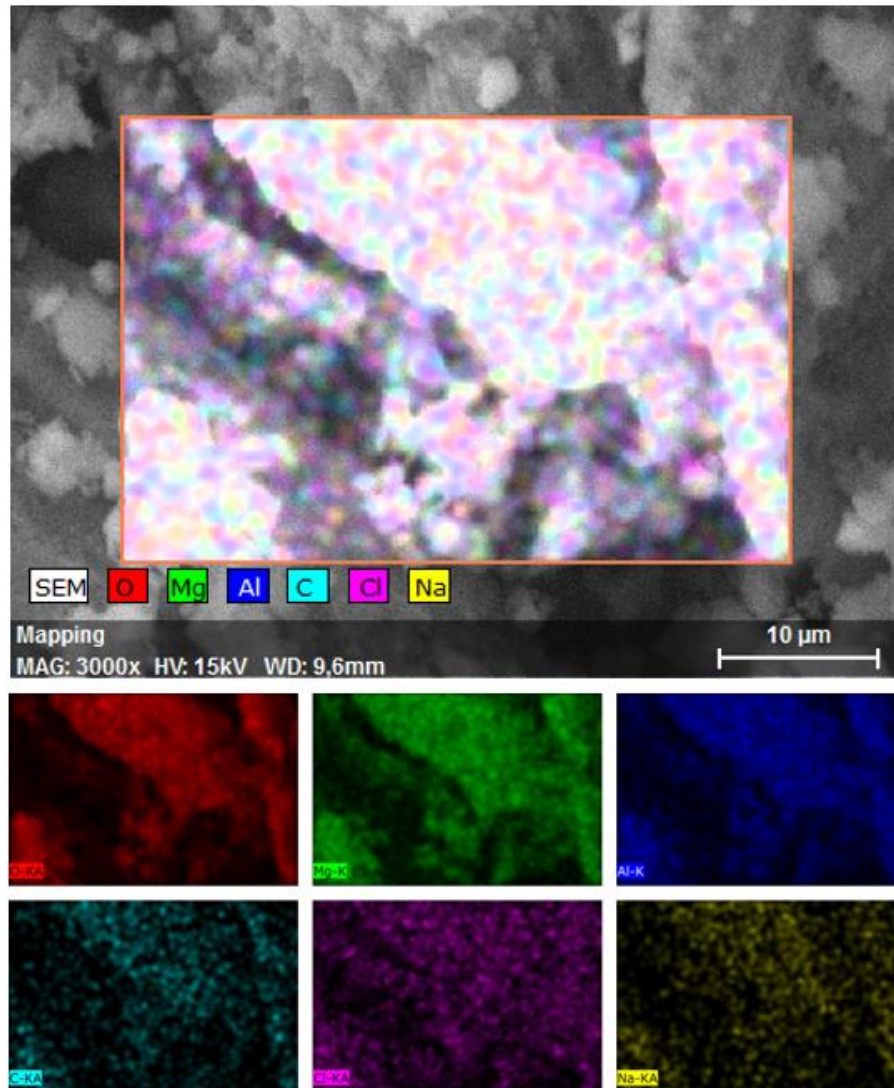


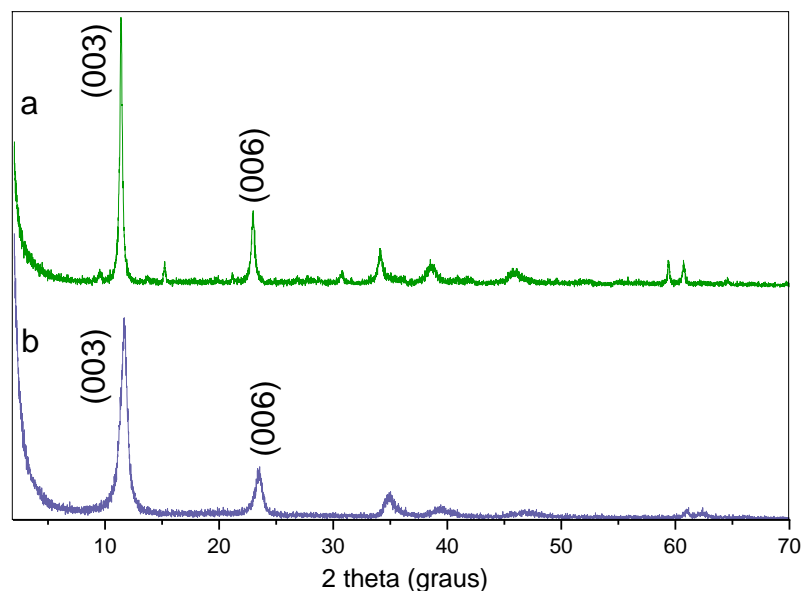
Figura 11 – Mapa de elementos da microanálise de EDS do HDL Mg/Al.



Com a análise do EDS de cada HDL, podemos verificar a distribuição dos elementos presentes na matriz e indicar a formação dos HDL pela presença dos metais de interação.

Outra caracterização realizada foi a difração de raios X para confirmação da estrutura lamelar das matrizes inorgânicas HDL Mg/Fe (Figura 12 - a) e do HDL Mg/Al (Figura 12 - b).

Figura 12 – Comparação dos difratogramas de a) DRX do HDL Mg/Fe e b) DRX do HDL Mg/Al.

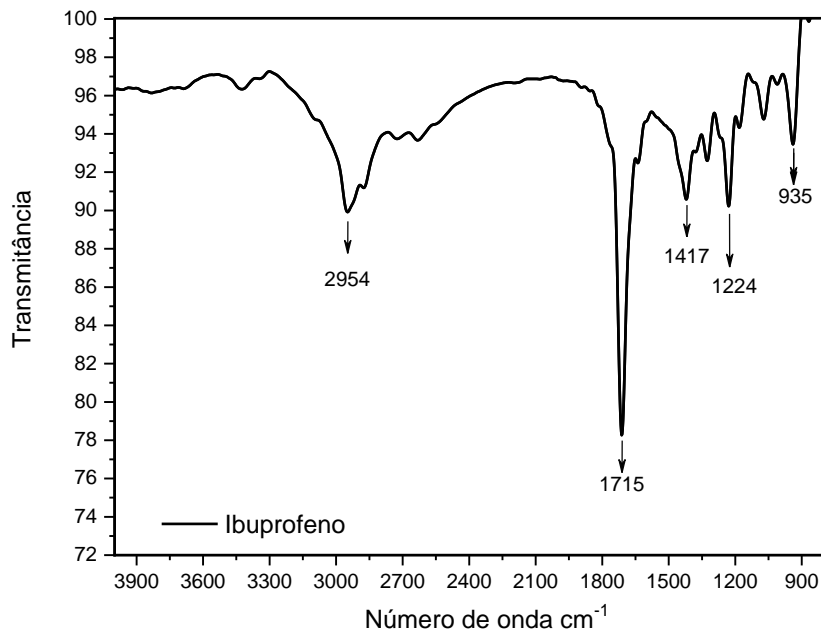


Observa-se comparando com os dados obtidos na literatura Anexo A, que os picos dos difratogramas dos HDL sintetizados são semelhantes com do estudo Yu e colaboradores (2018), que afirma que as reflexões em (003) e (006) são características do perfil do difratograma apresentado de um hidróxido duplo lamelar, indicando a formação do HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al no nosso trabalho.

5.2 INCORPORAÇÃO DO IBU AO HDL

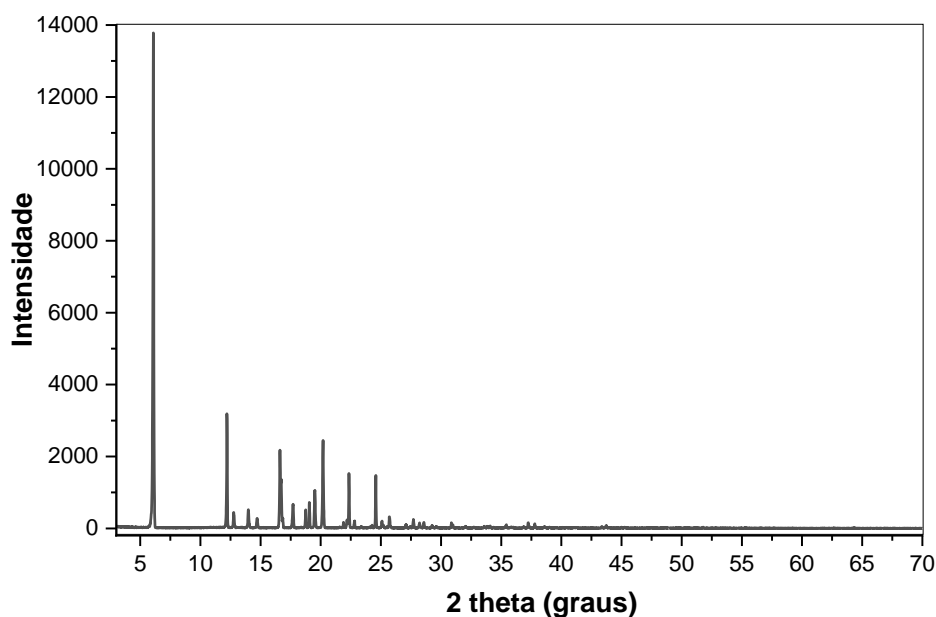
A Figura 13 mostra o espectro no IV do IBU, observa-se vibrações típicas de estiramento de alquila de IBU na região de 2955 cm^{-1} , uma banda por volta de 1720 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, do ácido carboxílico. A banda em 1400 cm^{-1} aplica-se à ligação C-C do anel aromático, em 1224 cm^{-1} refere-se ao estiramento da ligação C-O e a banda em 935 cm^{-1} atribui-se ligações CH fora do plano $\delta(\text{CH})$ (WANG, et. Al., 2010).

Figura 13 – Espectro no IV (ATR) do IBU.



Outra caracterização realizada foi a difração de raios X do IBU utilizado (Figura 14). Conforme apresentado por Janicijevic e colaboradores (2018), as reflexões mais acentuadas apresentadas no difratograma deste trabalho em $2\theta = 6,1^\circ$; $12,2^\circ$; $16,6^\circ$; $20,26^\circ$ e $22,3^\circ$ são análogas as apresentadas em seus estudos, que caracterizam a forma ácida do IBU.

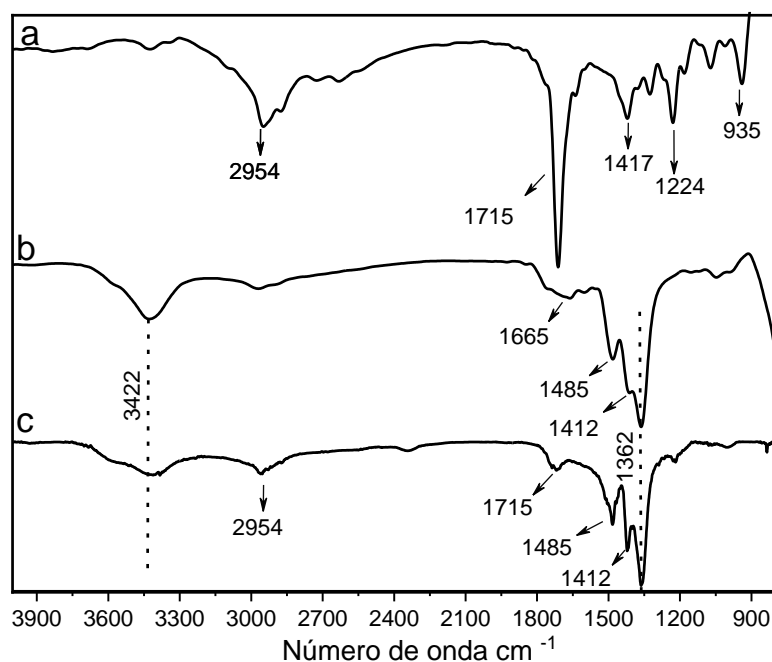
Figura 14 – Difratoograma do IBU utilizado nas sínteses.



Para maior compreensão das condições de incorporação realizou-se o ensaio dos HDL com o IBU em meio aquoso a 60 °C com controle de pH 9,0 por 6 horas. Para o produto de reação com controle de pH 9,0 observou-se após secagem coloração e aspecto análogos ao HDL de origem, o produto de reação HDL Mg/Fe-IBU marrom claro e HDL Mg/Al-IBU branco, ambos sólidos pulverizados.

Caracterizou-se estes, inicialmente pela técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), o produto de reação HDL Mg/Fe-IBU com controle de pH 9,0 (Figura 15) em que se observa bandas em 2955 cm^{-1} típicas de estiramento de alquila do IBU e banda em 3464 cm^{-1} associadas as vibrações de alongamento do grupo OH nas camadas de HDL e moléculas de água intercaladas. Em melhor elucidação, a Figura 11 demonstra os espectros de IBU e HDL Mg/Fe em comparação ao IV do produto da reação entre HDL Mg/Fe e IBU com controle de pH 9,0.

Figura 15 – Espectros no IV do a) IBU utilizado, b) HDL Mg/Fe e c) HDL Mg/Fe- IBU pH 9,0 sintetizado.

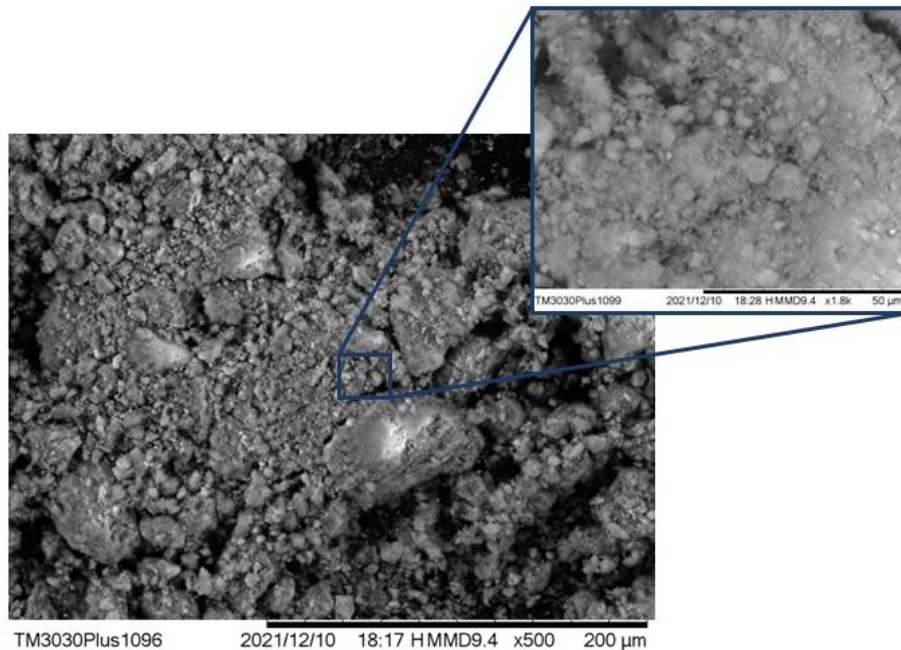


Conforme, descrito no trabalho de Ding, Tang e Li (2010) que sintetizou e caracterizou os HDL Mg/Fe e Mg/Al com IBU (Anexo B) e afirma que a intercalação do IBU ao HDL é evidenciada pela banda 2954 cm^{-1} que indica o estiramento alquila do IBU, pela presença da banda por volta de 1720 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e a banda fraca em aproximadamente em 1412 cm^{-1} atribuídas ao anel aromático do IBU, no produto de formação que contem bandas características do HDL, indicando a intercalação do IBU no espaço interlamelar.

Desta forma, o produto formado na reação entre o HDL Mg/Fe e IBU com controle de pH 9,0 (Figura 15 - c), neste trabalho, exibiu quando comparado ao espectro no IV do HDL Mg/Fe com IBU encontrado na literatura características análogas, evidenciando que o IBU foi intercalado ao HDL, nesta condição de reação. Contudo, para HDL Mg/Al-IBU (Apêndice D – Figura 39) não há evidências e presença das bandas de forma análoga ao produto de síntese do trabalho da literatura, indicando que não ocorreu uma interação de intercalação entre a matriz de HDL Mg/Al com IBU.

Com micrografia por MEV (Figura 16) do produto obtido da reação entre o HDL Mg/Fe e o IBU com controle de pH 9,0, a similaridade na morfológica em comparação ao HDL Mg/Fe de origem conforme Figura 8.

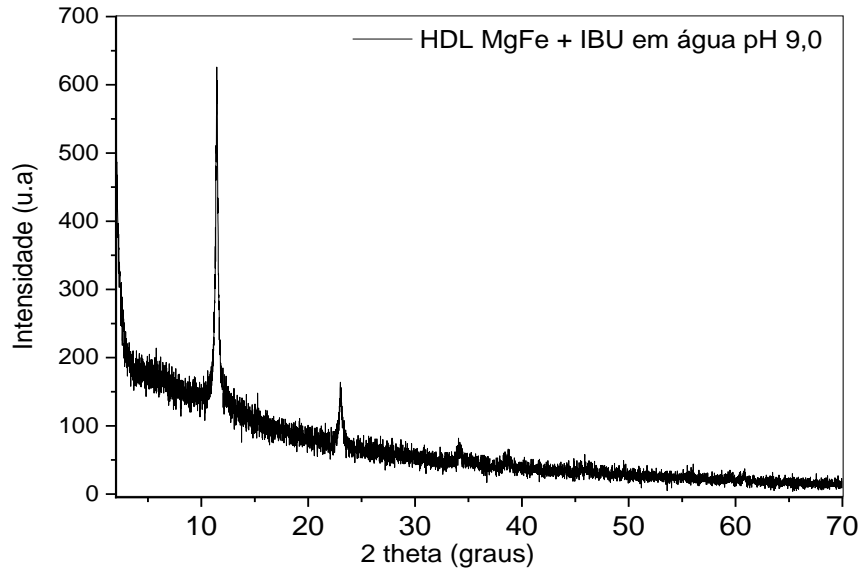
Figura 16 – Micrografia do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em água a 60°C com controle de pH 9,0.



E a análise de elementos de EDX confirma que o produto de reação contém partículas de magnésio e alumínio conforme mapa de elementos no Figura 40 - Apêndice E.

Em confirmação, observa-se o difratograma da Figura 17 que apresenta características de intercalação do IBU ao HDL, apresentando perfil análogo do difratograma representado do HDL puro (Figura 12-a), com deslocamento da reflexão em (003), que indica o aumento entre as camadas do HDL, conforme afirma Sousa e colaboradores (2017), sugerindo assim a intercalação.

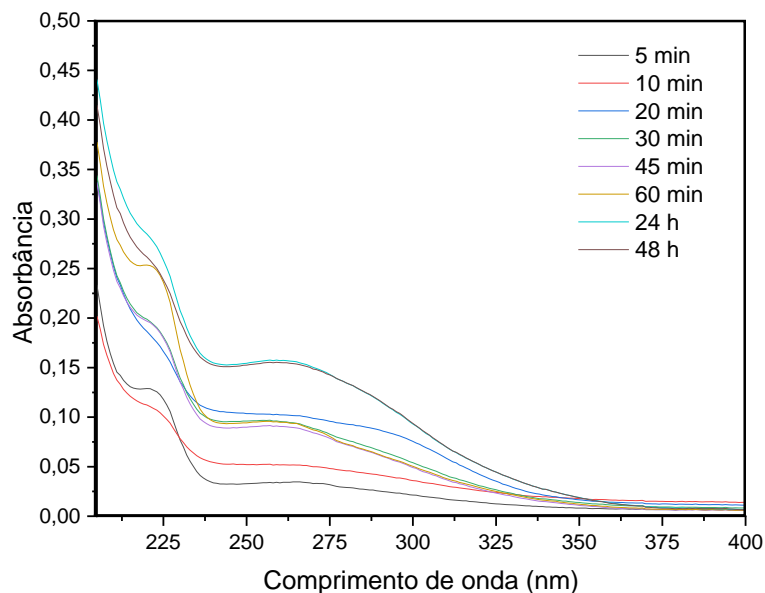
Figura 17 – Difrátograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU em água a 60 °C com controle de pH 9,0



E para o produto de reação HDL MgAl com IBU com controle de pH 9,0, a análise de DRX (Apêndice F – Figura 43) confirma a não intercalação do IBU a matriz inorgânica, em razão de não apresentar perfil difratograma característico de intercalação, sendo composto de outra interação entre a matriz e o IBU.

Na Figura 18 observa-se a cinética de dessorção do IBU em tampão pH 7,4, supostamente adsorvido à matriz inorgânica HDL Mg/Fe, do precipitado descrito acima da incorporação em água a 60 °C com controle de pH 9,0.

Figura 18 – Cinética de dessorção do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU em água a 60 °C com controle de pH 9,0.



Conforme o trabalho de Zhou e Jiang (2012), a absorbância detectada para o IBU nas amostras em estudo foi na faixa de 225 nm e nos estudos de Du e colaboradores (2006), a absorbância máxima observada das amostras em estudo apresentam descolamento de 222 nm para 220 nm, justificando que esse deslocamento é em razão da molécula apresentar transição $\pi - \pi^*$. A liberação do IBU neste trabalho apresenta mesmo comportamento, identificando na faixa de 222 nm para o IBU em solução tampão pH 7,4 e 220 nm para o IBU presente no produto de reação com HDL.

Quantificado com base de regressão linear ($y = 0,0458.x + 0,0303$) conforme Figura 38 (Apêndice C), nota-se que a dessorção do IBU na Figura acima apresentou uma liberação máxima de $5,9 \text{ mg/L}^{-1}$ com uma capacidade de carregamento de aproximadamente de 27,8% em 24 h. Conforme estudos realizados por Gaskell, Há & Hamilton (2018), que analisam a eficiência da intercalação do IBU em alguns HDL, apresenta que pra o HDL Mg/Fe que teve o IBU incorporado por troca iônica há uma eficiência de 27,50%, desta forma a eficiência do produto de reação HDL Mg/Fe com IBU com controle de pH 9,0, apresenta uma capacidade próxima a descrita neste trabalho. O pH final dessa cinética foi de 7,20.

De forma a confirmar a não intercalação do IBU no HDL Mg/Al com controle de pH 9,0, realizou-se a cinética de dessorção do IBU em tampão pH 7,4, contudo não

houve detecção do composto no meio, determinando assim que a matriz não incorporou o IBU.

Buscando compreender a incorporação do IBU aos HDL e formação de interação entre a matriz e fármaco em meio aquoso, realizou-se outras sínteses utilizando HDL Mg/Fe com IBU em diferentes solventes (DMSO, acetona e clorofórmio) a fim de averiguar se a obtenção de incorporação depende do solvente utilizado na síntese.

Realizou-se a síntese entre os HDL e IBU empregando DMSO como solvente. Porém, a quantidade de precipitado formado foi significativamente baixa, não sendo possível realizar uma caracterização completa no IV do precipitado, pois ocorreu completa solubilização no sobrenadante (DMSO) da síntese, apresentando uma coloração análoga ao sólido do HDL de original.

Utilizou-se como solvente a acetona, um solvente mais volátil comparado ao DMSO. Após remover a acetona da reação entre HDL Mg/Fe e IBU em acetona, e isolar o composto final obteve-se o espectro no IV (Figura 19) e as micrografias no MEV acoplado ao EDX (Figura 20).

Figura 19 – Espectro no IV (ATR) do HDL Mg/Fe com IBU em acetona a 60 °C.

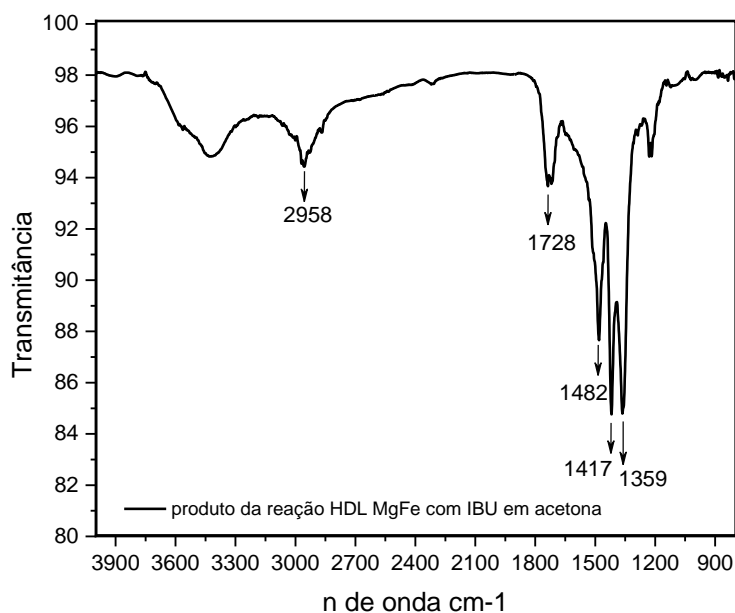
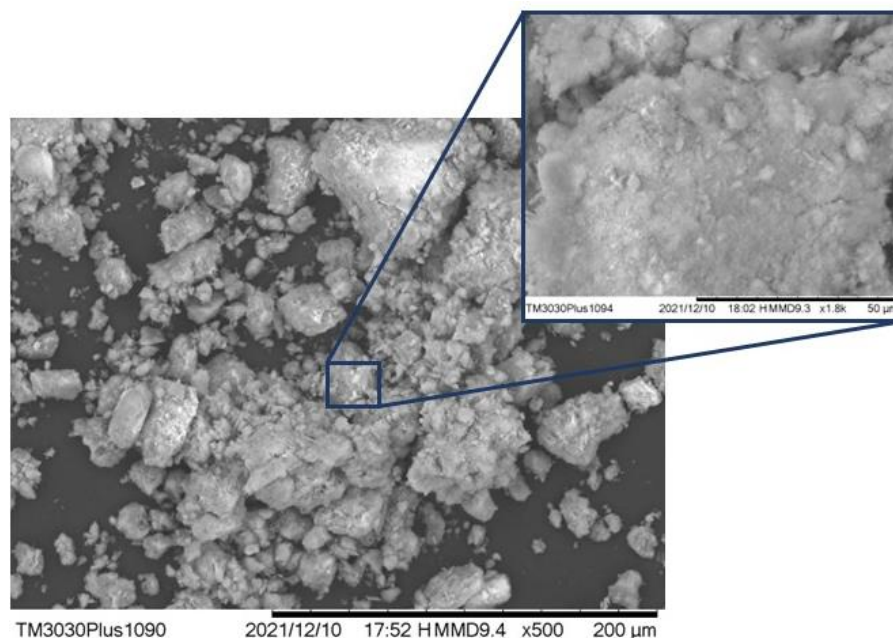


Figura 20 – Micrografia do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em acetona a 60°C.



E a análise de elementares de EDX confirmam que o produto de reação contém partículas de magnésio e alumínio conforme mapa de elementos na Figura 41 – Apêndice E.

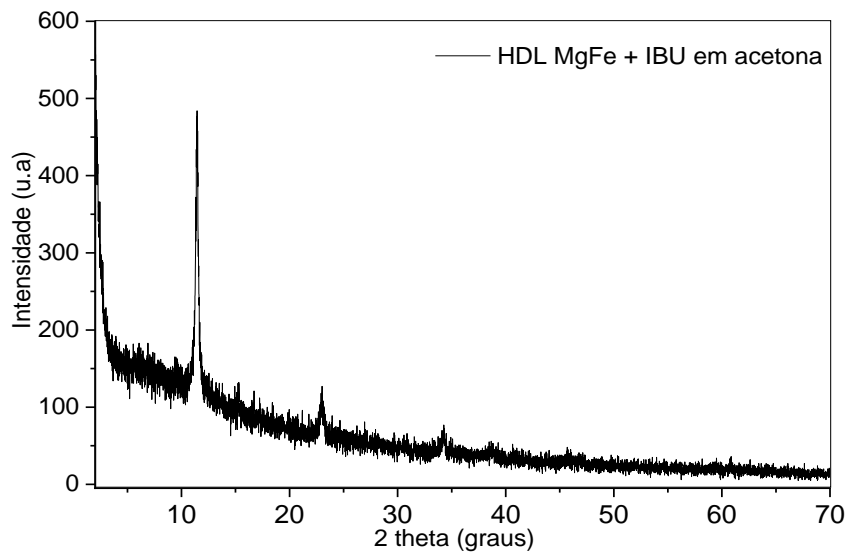
O espectro no IV (Figura 19) do precipitado obtido da reação entre HDL Mg/Fe e IBU em acetona possui bandas semelhantes ao do espectro no IV do produto de reação entre HDL Mg/Fe e IBU em meio aquoso com controle de pH 9,0 (Figura 15 - c). Enquanto que o espectro no IV do HDL MgAl com IBU em acetona (Figura 44 - Apêndice G) não apresentou características de intercalação, semelhante ao produto de reação Mg/Al com IBU com controle de pH 9,0, indicando uma possível interação de reatividade e a cinética de dessorção para este produto também não apresentou detecção do IBU.

E observa-se com as micrografias que as morfologias são semelhantes ao comparadas com a do HDL Mg/Fe de origem e com o mapa de elementos verifica a presença dos metais de origem do HDL. Sugere-se então que entre HDL Mg/Fe e IBU em acetona ocorreu provável intercalação do IBU na matriz inorgânica.

Confirma-se a intercalação com o difratograma Figura 21, que sugere a intercalação do IBU ao HDL, por apresentar aspecto similar ao difratograma do HDL e

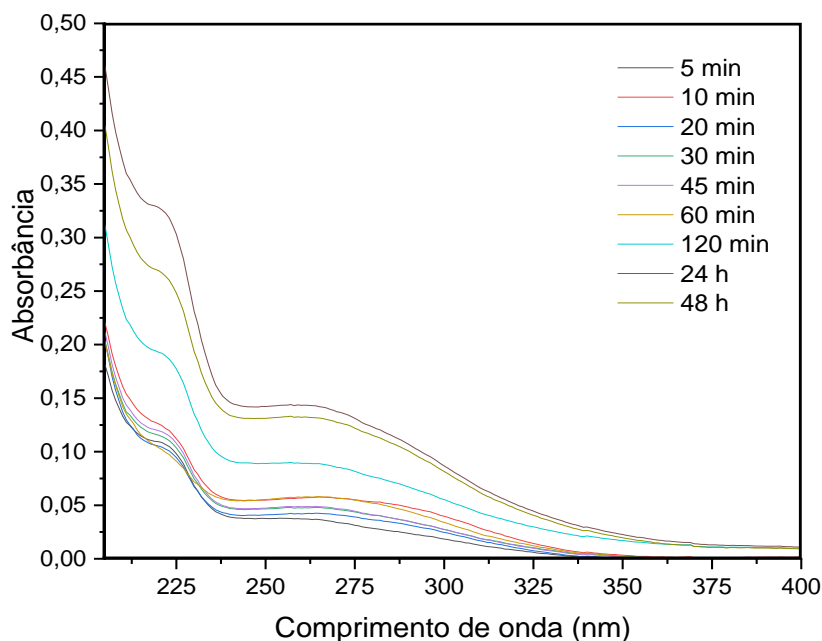
do produto de reação HDL com IBU em pH 9,0 (Figura 17), constatando também o deslocamento das reflexões que caracterizam o aumento das camadas do HDL ao comparar com o difratograma do HDL original (Figura 12-a), evidenciando a intercalação

Figura 21 – Difratograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU a 60 °C em acetona.



Já a cinética de dessorção do IBU supostamente adsorvido à matriz inorgânica do HDL Mg/Fe, da forma a confirmar a incorporação na condição reacional em solvente acetona a 60 °C pode ser observada pela Figura 22.

Figura 22 – Cinética de dessorção do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU em acetona a 60 °C.



A dessorção do IBU na Figura 22, em que quantificado com base de regressão linear ($y = 0,048.x$), apresentou uma liberação máxima de $6,8 \text{ mg/L}^{-1}$ com uma capacidade de carregamento de aproximadamente 32,5% após 24 h. O pH final dessa cinética foi de 7,20.

Nos casos descritos de incorporação do IBU na matriz inorgânica neste trabalho, obteve-se uma capacidade de carregamento acima de 27%, apresentando uma capacidade similar ao estudo realizada por Gaskell, Há & Hamilton (2018). Eles afirmam que os HDL Mg/Fe e Mg/Al apresentaram maior capacidade em seus estudos, contudo os produtos obtidos pelo método de troca iônica apresentam menor capacidade de carregamento do que por coprecipitação direta.

Para o HDL MgAl nas condições experimentais de intercalação descritos acima, mesmo em condições similares não apresentaram resultado análogo, indicando uma eventual reatividade entre matriz e fármaco.

Ao analisar as intercalações evidenciadas acima constata-se que o pH e solvente são parâmetros essenciais para intercalação do IBU ao HDL Mg/Fe, e ensaios sem controle de pH em meio aquoso indicam interação entre a matriz inorgânica HDL

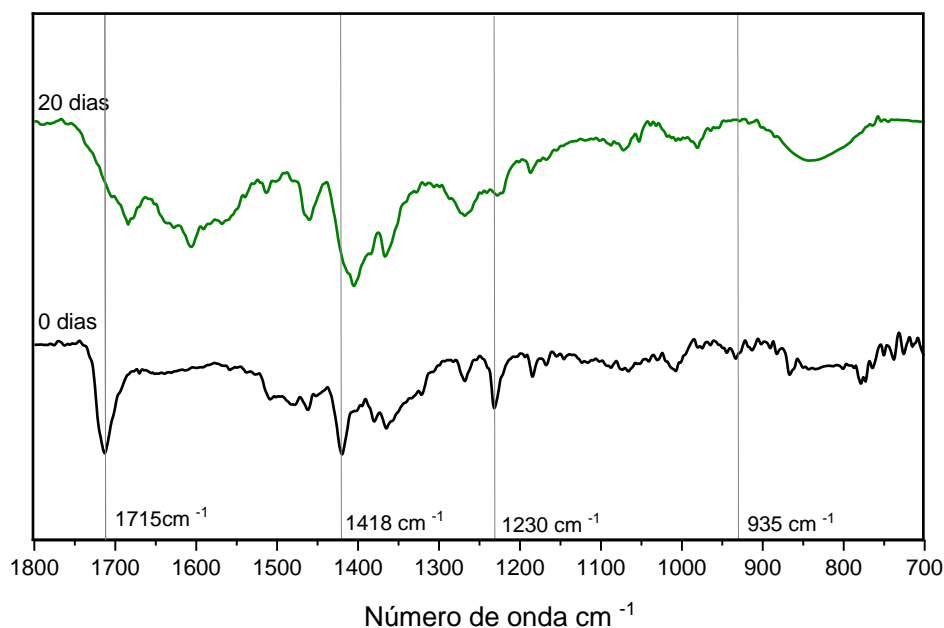
Mg/Fe com IBU de reatividade, de mesmo modo para as interações entre HDL Mg/Al com IBU.

5.3 MISTURAS SÓLIDAS ENTRE OS HDL E IBU

Estudos preliminares foram realizados com misturas sólidas do HDL Mg/Fe com IBU e HDL Mg/Al com IBU à temperatura ambiente, em busca de investigar a compatibilidade e eventual reatividade entre a matriz e fármaco. A técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) foi empregada para verificar através das bandas de absorção na região do IV, possíveis interações entre as matrizes inorgânicas e o IBU.

A Figura 23 ilustra os espectros no IV da mistura sólida entre o HDL Mg/Fe e o IBU em tempo zero e após 20 dias à temperatura ambiente.

Figura 23 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre HDL Mg/Fe e IBU à temperatura ambiente após 20 dias.

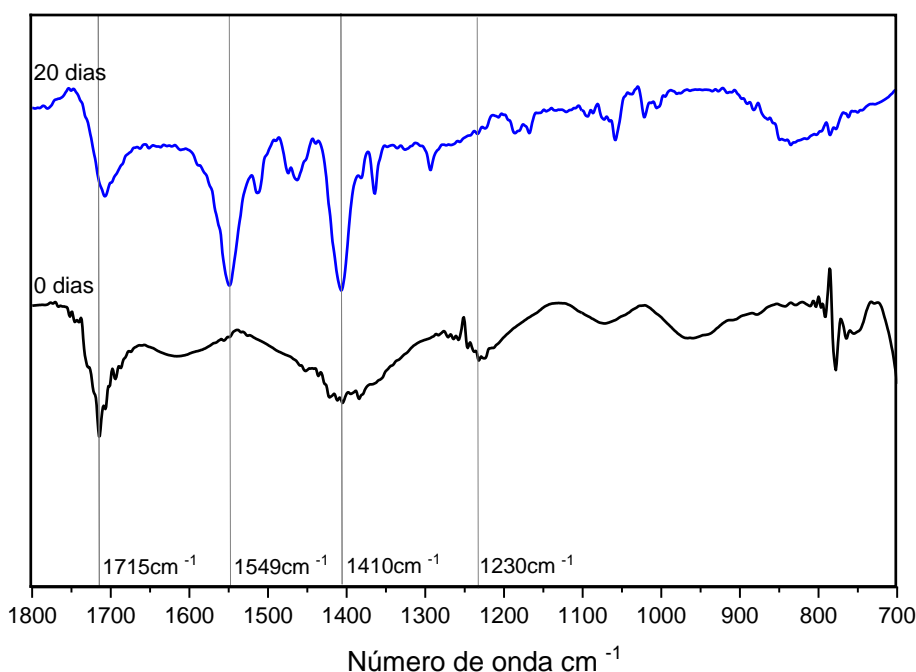


Com o decorrer do tempo de armazenamento mudanças espectroscópicas da mistura foram detectadas e alterações no aspecto do composto. As bandas do tempo zero são bem próximas as características do IBU, conforme Figura 12, porém, constata-se uma atenuação em algumas bandas com o passar do tempo. Comparando o

espectro no tempo zero com o espectro de 20 dias, nota-se que no decorrer das semanas, as bandas em 1715 cm^{-1} , 1418 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} e 935 cm^{-1} apresentam pequeno deslocamento e menor intensidade. Estes fatores sugerem que há reatividade entre o HDL Mg/Fe e o IBU.

E na Figura 24 apresenta os espectros no IV da mistura sólida entre o HDL Mg/Al e o IBU em tempo zero e após 20 dias à temperatura ambiente.

Figura 24 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre HDL Mg/Al e IBU à temperatura ambiente após 20 dias.

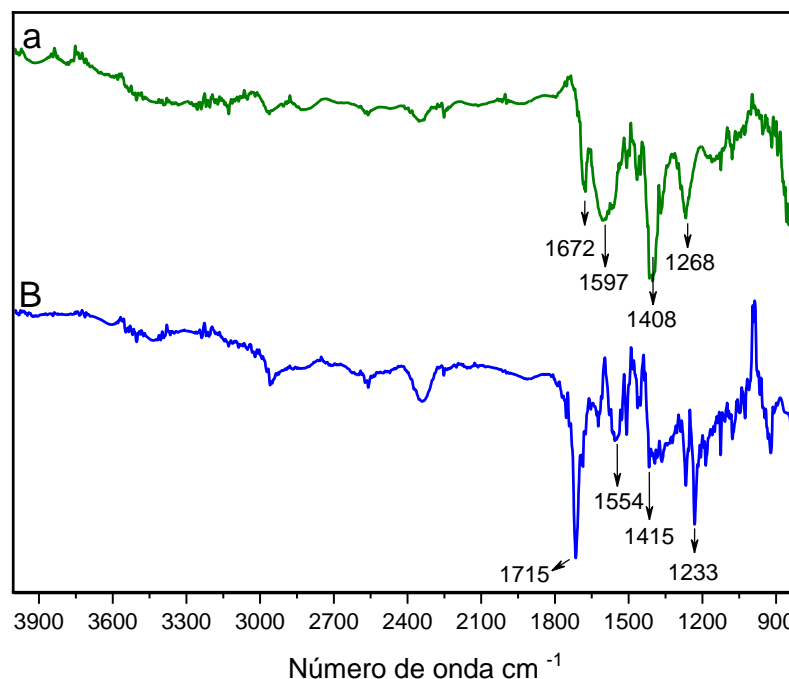


Também se observa com o decorrer do tempo de armazenamento que há mudanças espectroscópicas. Tal como a mistura anterior, a de Mg/Al com IBU, apresenta bandas do tempo zero bem próximas as características do IBU, e comparando o tempo zero com o espectro de 20 dias, as bandas em 1230 cm^{-1} apresentam pequeno deslocamento e menor intensidade, e para esta mistura é detectado uma banda forte em 1549 cm^{-1} no espectro de 20 dias; e maior intensidade na banda de 1410 cm^{-1} . Estes fatores sugerem que há reatividade entre o HDL Mg/Al e o IBU.

Devido à possível interação de reatividade com 20 dias da mistura sólida, deixou-se o sistema por mais tempo, 45 dias, buscando isolar o possível complexo formado entre a reação do HDL Mg/Fe e o IBU; e HDL Mg/Al com IBU. Na Figura 25-a

observa-se o espectro no IV da mistura sólida entre HDL Mg/Fe e IBU com 45 dias e na Figura 25-b observa-se o espectro no IV da mistura sólida entre HDL Mg/Al e IBU com 45 dias.

Figura 25 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre a) HDL Mg/Fe e IBU com 45 dias e b) HDL Mg/Al e IBU com 45 dias.



Observa-se que os espectros da Figura 23 e Figura 24 em comparação com o espectro da Figura 25, possuem diferenças espectrais, indicando que a mistura sólida entre dos HDL e o IBU, após 45 dias, continua interagindo com surgimento de novas bandas e a atenuação das bandas características do IBU, indicativo de formação de um novo composto, possivelmente a formação de um complexo. E para o composto da mistura HDL Mg/Al com IBU observa-se a permanência da banda característica do IBU em 1715 cm^{-1} que implica que ainda há presença do IBU na mistura, mas que o surgimento de novas bandas supõe a formação ainda em andamento do complexo.

Ressalta-se ainda uma mudança de coloração observada no composto da mistura HDL Mg/Fe com IBU, no qual em tempo zero, a mistura sólida apresentava uma coloração levemente amarronzada e após apresentou um aumento gradativo na coloração amarronzada com aspecto viscoso.

Para verificar a interação da matriz em formação com IBU em solução, realizou-se a mistura sólida dos HDL com IBU após ser neutralizado com hidróxido de sódio, HDL-IBU/Na (Figura 45 - Apêndice H). E foi possível verificar que a neutralização não impede a interação com a matriz, apresentando mudança no aspecto e mudança espectral do mesmo modo do observado para mistura anterior, não neutralizada.

5.4 REAÇÃO ENTRE OS HDL E IBU EM SOLUÇÃO AQUOSA

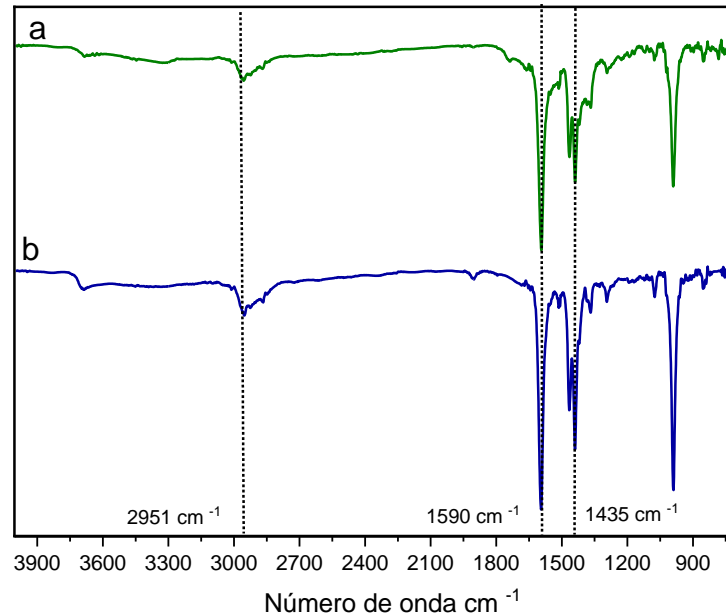
Seguindo a metodologia de incorporação por troca iônica, interagiu-se o HDL Mg/Fe com o IBU em meio aquoso através de uma reação em água a 60 °C por 2 dias, o composto formado apresentou mudança de coloração e aspecto viscoso. E o mesmo procedimento foi realizado para Mg/Al com IBU, mas o produto desta reação não apresentou mudança de aspecto e permaneceu como sólido pulverizado, coloração branca com presença de aglomerações no sobrenadante.

Para melhor caracterização dos compostos de formação, foi utilizado o hexano para remover o IBU em excesso presente nos produtos de reação, e devido à alta volatilidade deste solvente (ponto de ebulição do hexano: 39,6 °C), facilitando o isolamento do complexo. Investigando a compatibilidade e eventual reatividade entre os HDL e IBU das reações descritas, empregou-se a técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) para verificar através das bandas de absorção na região do IV, as possíveis interações.

Os sólidos após lavagem apresentaram espectro no IV com mesmas bandas características dos sólidos antes da lavagem, somente teve mudança no aspecto do produto de reação HDL Mg/Fe com IBU, não comendo mais viscosidade e apresentando como sólido pulverizado. Os sólidos formados apresentaram solubilidade em DMSO.

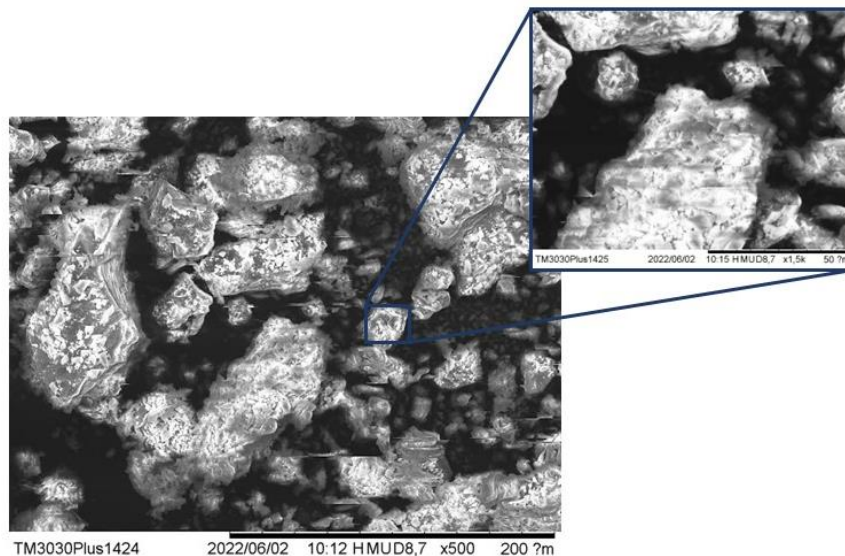
Na figura 26 observa-se que os compostos isolados, a) HDL Mg/Fe com IBU e b) HDL Mg/Al com IBU, apresentam perfil espectral semelhantes, tendo em ambos a presença de uma nova banda em aproximadamente 1590 cm^{-1} , faixa característica do alongamento carboxilato, deslocamento da faixa em 1417 cm^{-1} e a ausência da banda em 1709-1720 cm^{-1} característica da carbonila do IBU. Constata-se perfil distinto dos híbridos de incorporação das reações com controle de pH 9,0 e em acetona.

Figura 26 – Espectro no IV (ATR) do a) HDL Mg/Fe com IBU em H₂O a 60 °C por 2 dias e b) HDL Mg/Al com IBU em H₂O a 60 °C por 2 dias.



A fim de compreender os compostos formados realizou-se análises por microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplado ao EDX. Na Figura 27 é apresentado o MEV do produto formado através da reação do HDL Mg/Fe e IBU em água e o mapa de elementos do EDX na Figura 42 – Apêndice E.

Figura 27 – Micrografia do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em água a 60°C por 2 dias.

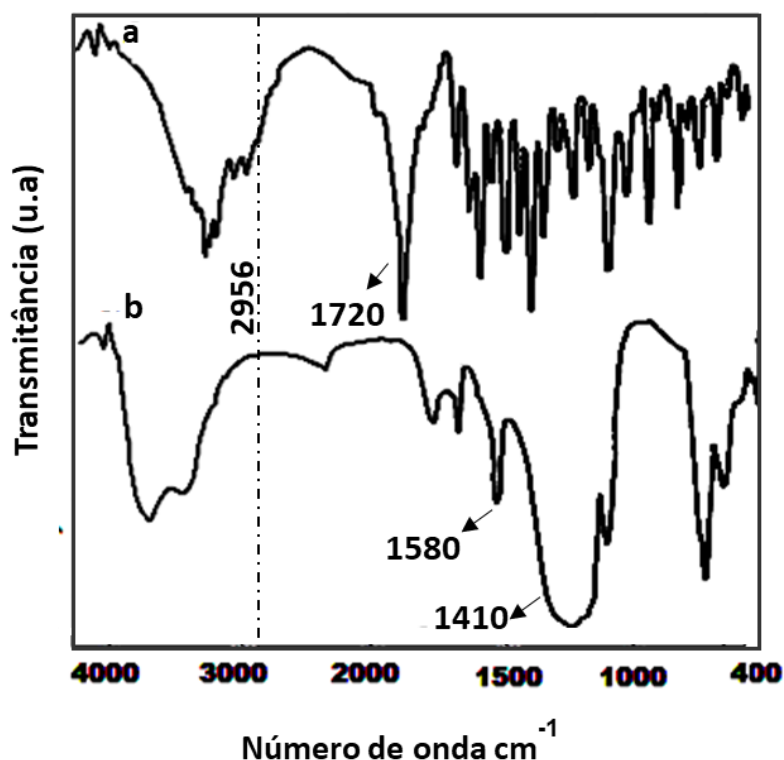


A micrografia obtida por MEV (Figura 27) do produto obtido da reação entre o HDL Mg/Fe e o IBU em meio aquoso, apresenta muita luminosidade na obtenção das imagens, que se deve pela presença de orgânico que se justifica em razão do IBU no composto.

No trabalho descrito por Zordok e colaboradores (2012) sobre formação de complexos de IBU com alguns metais, Y(III), Zr(IV), e U(VI), destacamos a formação com o Y (III) em comparação aos nossos estudos, em razão de ser o metal III do estudo, contudo os demais metais apresentaram comportamentos análogos.

Desta forma, os autores confirmam a formação de complexo com IBU, através de caracterizações, como o IV (Figura 28), que analisam ser característico desta formação duas bandas muito fortes presentes em 1551–1580 cm^{-1} e 1410–1430 cm^{-1} com pequena faixa de variação dependente do metal, sendo atribuídas a (COO^-) , trechos assimétricos e simétricos, respectivamente, indicando coordenação bidentada de carboxilato. Assim, afirmam que essa coordenação do IBU com metal ocorre através dos oxigênios dos carboxilatos. Como demonstrado na Figura 26-a o espectro do produto da reação HDL Mg/Fe com IBU apresenta bandas análogas as descritas na literatura na Figura 28-b.

Figura 28 – Espectros do trabalho de Zordok e colaboradores (2012) a) de IBU e b) o complexo $\text{Y}(\text{IBU})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}$.



Fonte: Adaptação do ZORDOK et al., 2012.

Os resultados deste trabalho para o produto de reação entre HDL Mg/Fe e IBU vão ao encontro do estudo citado, confirmando a reatividade do metal tridentado com o IBU.

O difratograma do produto de reação do HDL Mg/Fe com IBU (Figura 46 - Apêndice I) não é conclusivo, por apresentar baixo grau de cristalinidade dificultando a análise das fases e observação do resultado.

Para maior compreensão das condições para formação do composto realizou-se o ensaio em água a 60 °C com controle de pH 7,0, e este apresentou mesmo comportamento que na reação sem controle de pH entre HDL Mg/Fe com IBU, apresentando também aspectos análogos de caracterização, distintos do produto da reação que indicou intercalação do HDL Mg/Fe com IBU com controle de pH 9,0.

Para o produto de reação do HDL Mg/Al e IBU em água na Figura 29 é apresentado o MEV do produto formado e o mapa de elementos do EDX na Figura 30.

Figura 29 – Micrografia do produto de reação do HDL Mg/Al com IBU em água a 60 °C.

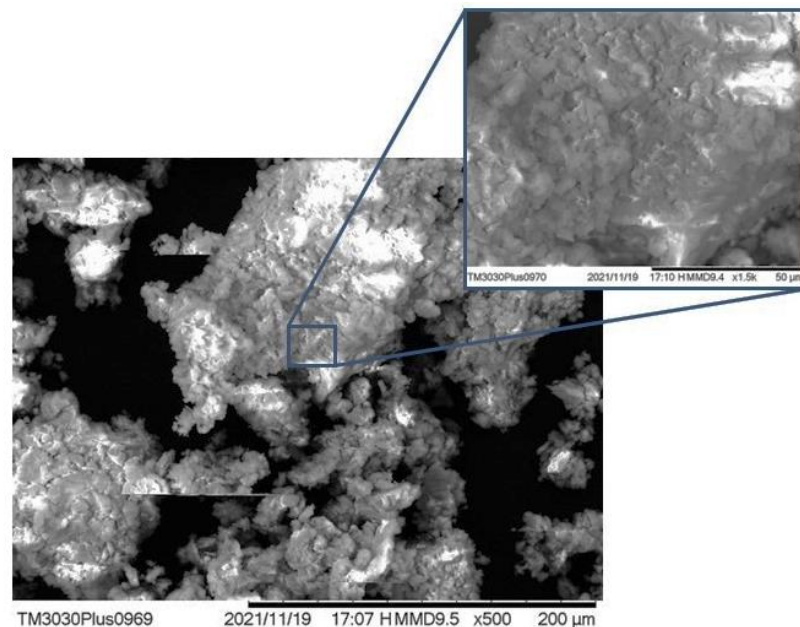
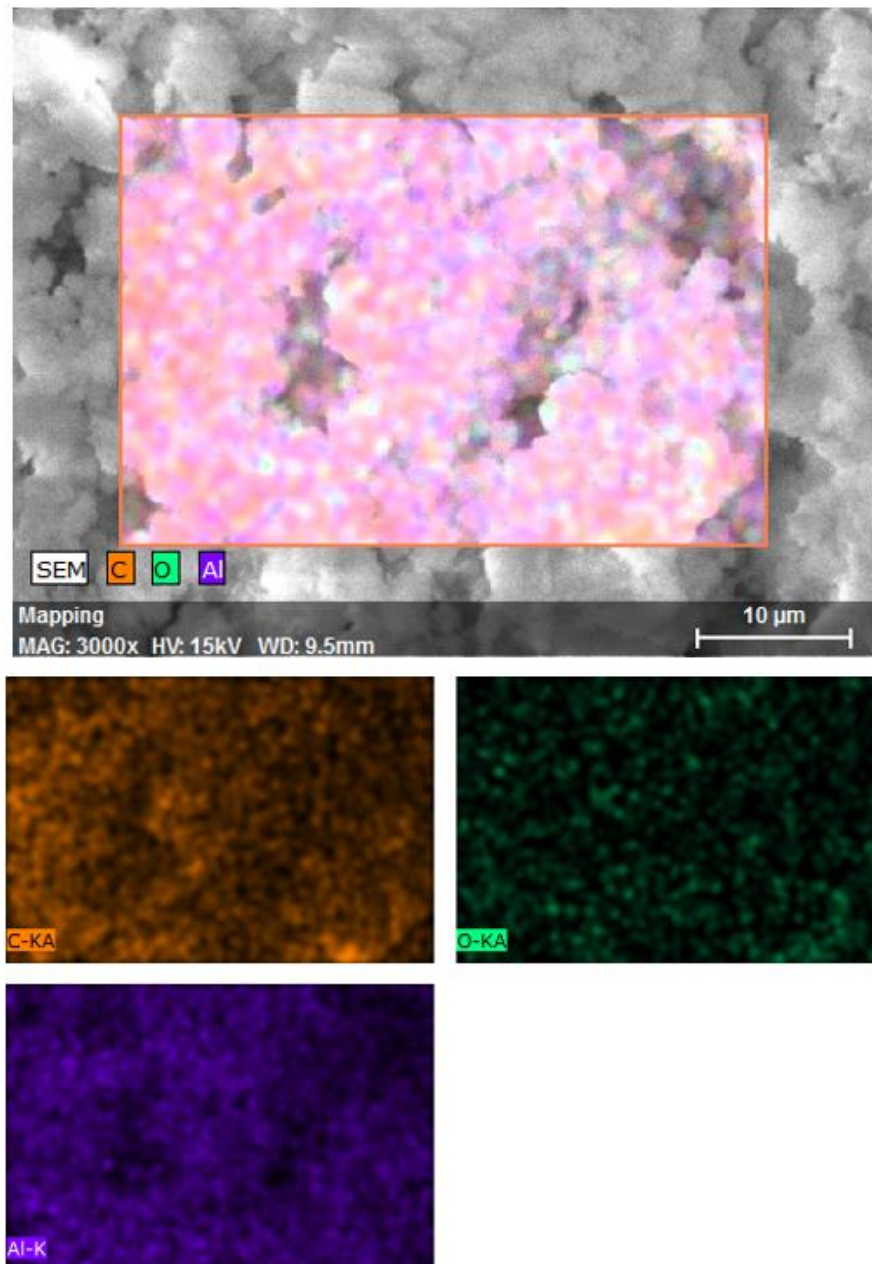


Figura 30 – Mapa de elementos da microanálise de EDS HDL Mg/Al com IBU em água a 60 °C.

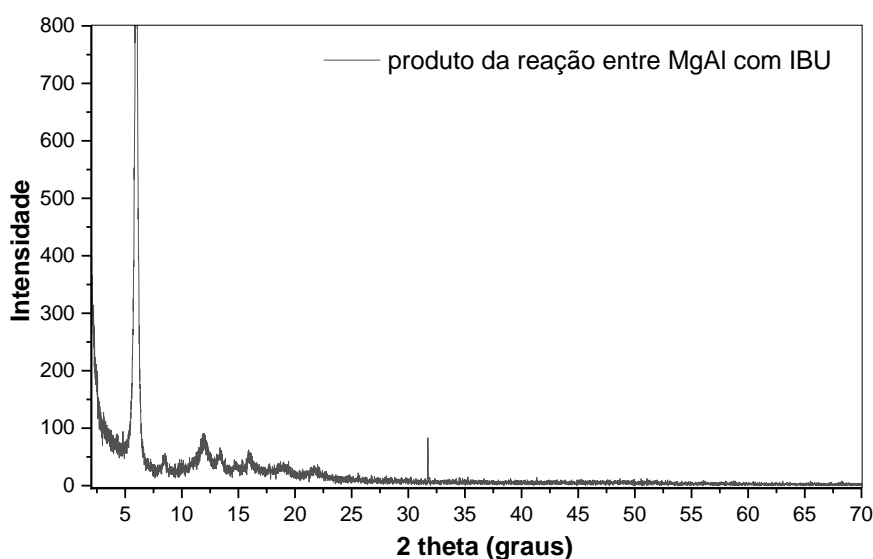


Nas análises na Figura 30 observa-se que não há presença do magnésio, o que pode sugerir a formação de um complexo de alumínio (III) com IBU, sugerindo que o magnésio presente no HDL foi eliminado durante a etapa de lavagem do composto, indicando uma preferência pelo metal trivalente da matriz inorgânica (HDL) em estudo, a depender das condições reacionais em presença do IBU.

Confirmando a formação do complexo com o HDL Mg/Al, o trabalho de Janicijevic e colaboradores (2018), que destaca a formação de complexo pela interação do IBU com hidróxido de alumínio, afirmam a formação do complexo pela presença da banda em 1593 cm^{-1} e 1441 cm^{-1} , conforme podemos verificar as bandas em 1590 cm^{-1} e em 1435 cm^{-1} conforme Figura 26-b, do produto de reação HDL Mg/Al com IBU deste trabalho, paralelamente mesmo comportamento do produto de reação HDL Mg/Fe e IBU.

Ao averiguar o mesmo comportamento de interação do HDL Mg/Al com IBU e HDL Mg/Fe com IBU, buscando melhor entender a reatividade destes, a análise difratograma Figura 31, reação entre HDL Mg/Al e IBU a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ em água, possibilita identificar concomitantemente, comportamento para o produto de reação HDL Mg/Fe com IBU, por apresentar maior grau de cristalinidade.

Figura 31 – Difratograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Al e IBU a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ em água.



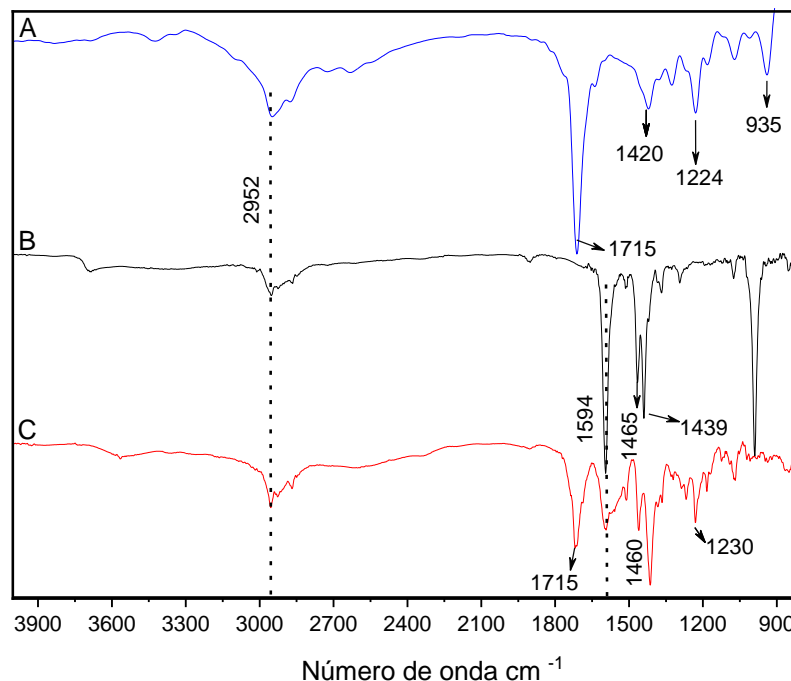
Observa-se que o difratograma não apresenta características de intercalação, por ser distinto do difratograma do HDL Mg/Fe com IBU com controle e pH 9,0 indicado na Figura 17. Conforme observado no difratograma do IBU na Figura 14, confirma-se que o composto apresenta reflexões bem características do IBU em aproximadamente $2\theta = 6,0^\circ$, $12,0^\circ$ e $16,0^\circ$, contudo este apresenta reflexões distintas do IBU e do HDL, indicando possível deslocamento das reflexões ou novas fases, então evidenciando formação de um novo produto, possível complexo de IBU com o metal (III) da matriz.

Realizou-se também ensaio somente com o HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al sem presença do fármaco seguindo as mesmas condições da formação do complexo (sem controle de pH), para verificar a estabilidade do HDL nas condições propostas e compreender a reatividade em presença do IBU. E observa-se que não há alteração no espectro e nem nas características do precipitado em comparação ao HDL de origem usado, constatando assim que não há influência das condições ao HDL, obtendo reatividade em presença de IBU.

Com indícios de formação de complexo das interações descritas acima com preferência ao metal III dos HDL, realizou-se a reação entre $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ com IBU em água a 60°C por 2 dias, para averiguar se ocorre interação do IBU com o íon Fe^{3+} livre no meio reacional aquoso. O composto de reação apresentou mesmo aspecto final que o produto de reação HDL Mg/Fe-IBU, coloração ficou marrom escuro e o sólido com aspecto viscoso.

Na Figura 32, observa-se a comparação dos espectros IV do IBU (Figura 32 - a), do produto de reação HDL Mg/Fe com IBU em meio aquoso (Figura 32 - b) e do precipitado da reação entre $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ com IBU em água a 60°C por 2 dias (Figura 32 - c).

Figura 32 – Espectros no IV do produto de reação a) IBU, b) HDL Mg/Fe com IBU em meio aquoso e c) do produto de reação $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ com IBU em água a 60°C por 2 dias.

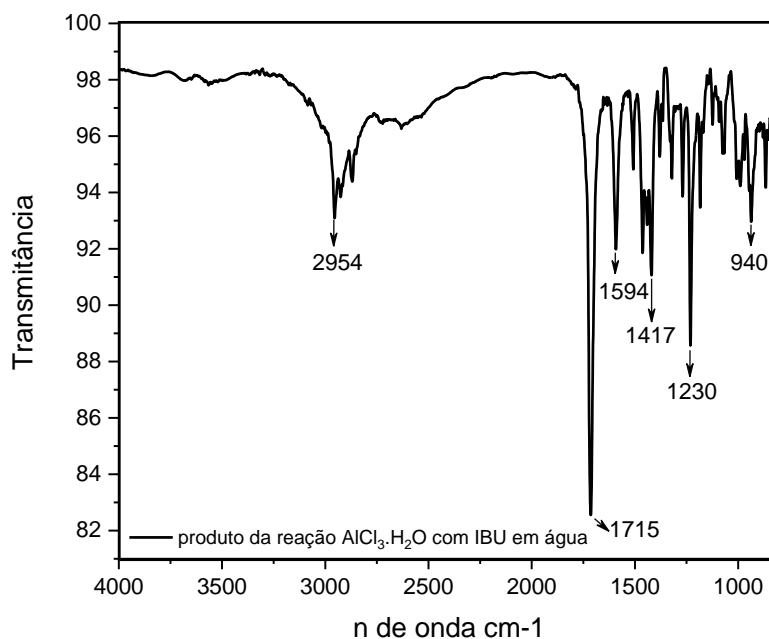


O espectro no IV representado na Figura 32-c não é conclusivo, da formação de complexo por observa-se a presença das duas bandas muito fortes características na faixa em $1551\text{--}1590\text{ cm}^{-1}$ e $1420\text{--}1440\text{ cm}^{-1}$, com uma similaridade com o produto reacional do HDL Mg/Fe com IBU em meio aquoso com excesso de IBU no composto, por apresentar a bandas caraterística em 1715 cm^{-1} , característica do IBU.

Sugerindo assim que o íon Fe^{3+} livre tem uma possível reatividade com o IBU, identificando a possível formação de um novo produto análogo com a reação do HDL com IBU em água, mas não em sua formação total, tendo presença da banda característica do IBU podendo representar o excesso do mesmo no meio ou a intercalação deste em parte do composto.

A reatividade do íon Al^{3+} livre com IBU, realizou-se a reação entre $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ com IBU em água a 60°C por 2 dias. O composto não alterou aspecto do produto final da reação, análogo ao produto de reação HDL Mg/AL-IBU. Na Figura 33, observa-se o espectro no IV do $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em reação com IBU.

Figura 33 – Espectros no IV produto de reação $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ com IBU em água a 60 °C por 2 dias.

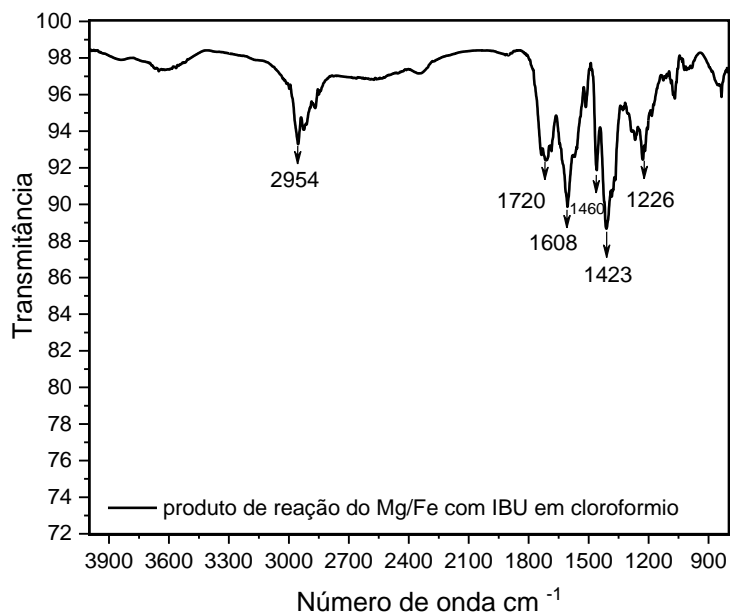


O espectro no IV representado na Figura 33, apresenta picos similares ao composto de reação do o íon Fe^{3+} livre, apresentando as mesmas bandas na faixa em 1715 cm^{-1} , característica do IBU, mas observa-se a presença das duas bandas muito fortes na faixa em $1551\text{--}1590 \text{ cm}^{-1}$ e $1420\text{--}1440 \text{ cm}^{-1}$ características da formação de complexo, com uma similaridade com o produto reacional do HDL Mg/Fe-IBU e Mg/Al-IBU em meio aquoso.

Sugerindo então que como íon Fe^{3+} livre, o íon Al^{3+} livre, apresentam uma possível formação de um novo produto análogo com a reação do HDL com IBU em água, contudo não em sua formação total, por ser observado bandas características do IBU podendo representar o excesso do mesmo no meio ou a intercalação deste em parte do composto.

Com intuito de averiguar a influência do solvente, e em razão que o produto de reação HDL Mg/Fe com IBU em meio aquoso após isolado, mostrou-se insolúvel em clorofórmio, realizou-se uma síntese utilizando clorofórmio como solvente, para verificar a reatividade entre HDL Mg/Fe e IBU neste. A Figura 34 apresenta a o espectro no IV do precipitado obtido da reação entre HDL Mg/Fe com IBU em clorofórmio.

Figura 34 – Espectro no IV (ATR) do HDL Mg/Fe com IBU em clorofórmio a 60 °C.



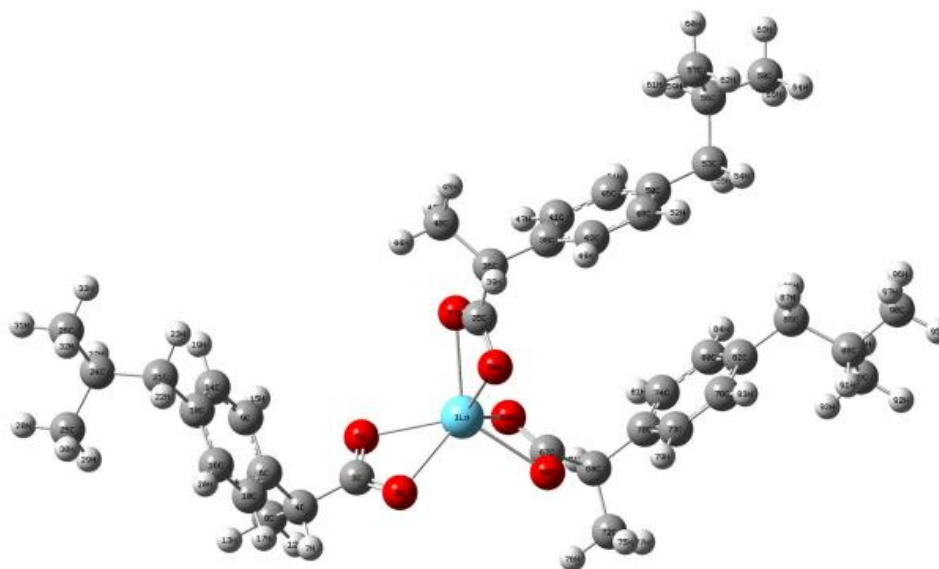
O espectro no IV representado na Figura 34 não é conclusivo se há interação do IBU ao HDL Mg/Fe neste solvente, por apresentar as bandas características em 1460 cm^{-1} e 1720 cm^{-1} , sendo similar ao espectro do produto de reação entre HDL Mg/Fe e IBU em meio aquoso com controle de pH 9,0, mas com ausência da banda por volta de 1384 cm^{-1} . E também não é conclusivo para interação de reatividade pela ausência da banda muito forte em $1551\text{--}1580 \text{ cm}^{-1}$ característica do complexo, mas apresentando a banda em 1423 cm^{-1} também característica do deslocamento da banda de 1417 cm^{-1} do IBU, como no produto de reação HDL Mg/Fe-IBU.

Obtém-se então na reação do HDL Mg/Fe com IBU em clorofórmio a formação do complexo, ao apresentar aspectos similares com o produto formado em estudo, mas com possível presença de componentes incorporados, não havendo reação completa.

Em comparação a literatura, podemos confirmar a análise do produto de reação entre o IBU e os metais trivalentes da estrutura dos HDL tal como dos espectros da Figura 26, com os estudos do trabalho Gálico e colaboradores (2014), que relata sobre a obtenção de complexos de IBU com metais lantanídeos trivalentes, em que as caracterizações constataam essa formação, que por meio da análise de IV corrobora a semelhança dos complexos para cada metal distinto em estudo, por terem as mesmas bandas fortes e características por volta de $1540\text{--}1580 \text{ cm}^{-1}$ e $1405\text{--}1440 \text{ cm}^{-1}$.

Devido a mesma característica espectral destes autores com presente trabalho em concordância com outros trabalhos na literatura apresentados, definiu-se por meio dessas observações propor, que a estrutura para o produto formado no presente estudo é similar a proposta dos autores para com metal lantânio, conforme Figura 35.

Figura 35 – Estrutura teórica de La(L)_3 anidro obtido na literatura.

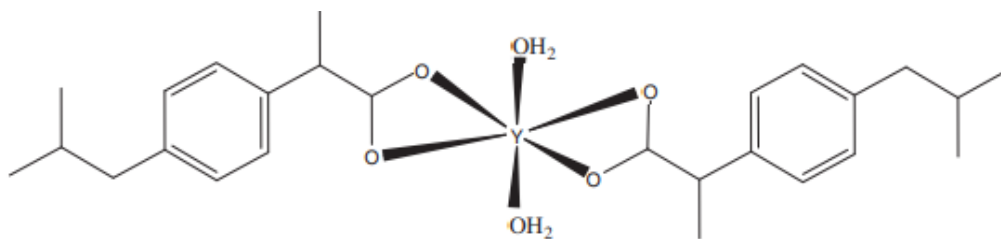


Fonte: GÁLICO, 2014.

Essa proposta se deve em razão que os autores analisam metais trivalentes, do mesmo modo dos metais utilizados neste trabalho (Fe^{3+} e Al^{3+}), mas se faz necessário analisar a variação de metal que pode influenciar na coordenação do ligante, desta forma podemos estender a análise estrutural em comparação a demais metais.

Como em estudo, já comparado anteriormente utilizando os espectros do complexo de IBU com Y(III) , apresentado no trabalho de Zordok e colaboradores (2012), e para obtenção da estrutura os autores destacam a proposta de formulação conforme Figura 36 por meio de suas caracterizações, e assim podemos analisar como proposta para nosso produto a interação e comportamento do IBU na complexação deste metal.

Figura 36 – Modo de coordenação de Y(III) com IBU.

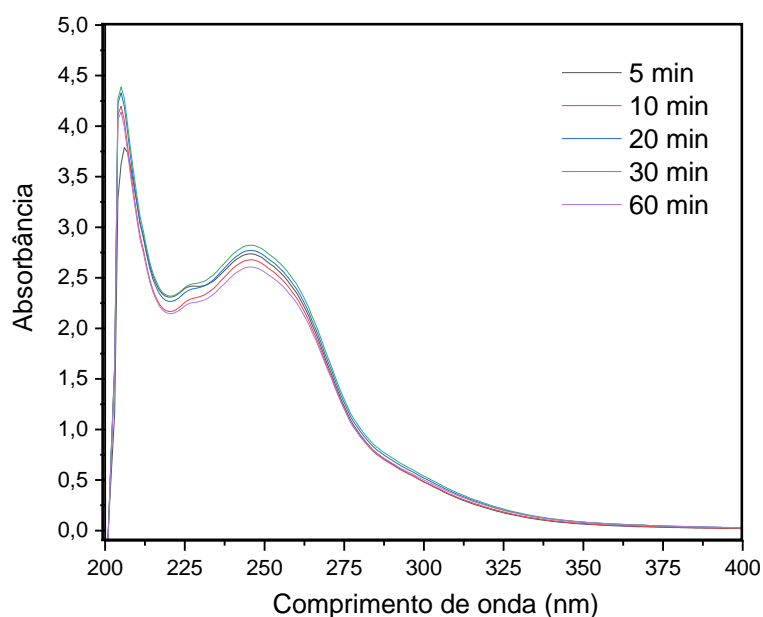


Fonte: ZORDOK et. al, 2012.

Com a análise dos trabalhos citados podemos observar a concordância nos resultados e as características obtidas para os complexos de IBU, e afirmar a formação do complexo entre HDL Mg/Fe-IBU e HDL Mg/Al-IBU deste trabalho que independente do metal há uma similaridade entre os produtos formados, por ser característico do IBU a complexação com metais por meio de ligações coordenativas com ânion carboxilato.

Com confirmação da formação do complexo com objetivo de investigar a ação do produto de reação de interação do HDL Mg/Fe-IBU, realizou-se a cinética de dissolução do IBU em tampão pH 7,4, em que foi observado a liberação total de imediato e a dissolução do complexo HDL Mg/Fe com IBU conforme demonstrado na Figura 37.

Figura 37 – Cinética de dissolução do produto da reação do HDL Mg/Fe e IBU em água a 60 °C por 2 dias em tampão pH 7,4.



Observa-se na Figura 37 que o produto de reação HDLMg/Fe-IBU também libera no meio o IBU em pouco tempo de dissolução, contudo há uma maior absorvibilidade deste composto de formação que em comparação ao IBU livre.

Na Figura 37 nota-se que o complexo em tampão pH 7,4, apresenta deslocamento na faixa do comprimento de onda, sendo sua liberação em aproximadamente 246 nm, e não em 225-220 nm, distinto também das desorções das amostras determinadas como de incorporação. Esse deslocamento da faixa de comprimento de onda do complexo, indica que a molécula do IBU apresentou uma interação com o metal, sendo essa transição em razão da ligação com o metal III da estrutura, indicando a formação de um novo produto.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS / PERSPECTIVAS

Portanto no presente trabalho confirma-se a obtenção de HDL conforme a caracterizações realizadas, e que a depender do meio e pH ocorre a intercalação do IBU com HDL Mg/Fe. Obtendo na reação em meio aquoso com controle de pH 9,0, que apresentou capacidade de carreamento de aproximado de 26% e na reação em acetona, com capacidade de carreamento de 28%. Enquanto que para o HDL Mg/Al não foi identificado evidências de interação nessas condições do estudo.

Nas condições em meio aquoso sem controle de pH e com controle de pH 7,0, comprovou-se a reatividade entre HDL Mg/Fe com IBU, e do HDL Mg/Al com IBU, apresentando formação de complexo, conforme foi evidenciado pelas caracterizações, que assemelham aos estudos apresentados que definem como característica dos complexos de IBU as bandas fortes por volta de 1540–1580 cm^{-1} e 1405–1440 cm^{-1} , em que estão em concordância dos dados mesmo que para diferentes metais. E foi identificado uma preferência pelo metal III do HDL para formação dos complexos, em razão dos indicadores e não presença do metal II no produto final.

Sendo assim possível através da literatura propor, de forma não conclusiva, possíveis estruturas para os novos produtos (complexos) formados, e por meio deste enfatizar a recorrência da formação de complexos de IBU com outros metais.

Em futuros trabalhos buscasse-a comprovação da estrutura dos produtos de formação das reações das matrizes inorgânicas contendo Fe (III) com IBU, e contendo Al (III) com IBU, atribuindo a justificativa da preferência pelo metal III em estudo na complexação, por meio da busca do entendimento do mecanismo reacional e da constante de formação da base desta reação, pela realização das caracterizações como espectroscopia de massas e ressonância magnética e uma cristalização em massa.

Destaca-se então destacar a importância do estudo para distinguir as condições em que há intercalação do fármaco ou reatividade, com perspectiva frente a limitação da matriz carreadora por meio da complexação em estudos de liberação, atribuindo a aplicação promissora da combinação em complexo na atividade anti-inflamatória.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIOYE, A.; KOLA-MUSTAPHA, A.; RUPARELIA, K. Impact of *in situ* granulation and temperature quenching on Crystal habit and micromeritic properties of ibuprofen-cationic dextran conjugate cristanules. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 462. n. 1-2. p. 83-102. Fev. 2014.
- AVDEEF, A. Absorption and Drug Development (Solubility, Permeability, and Charge State) || Octanol-Water Partitioning, 174–219, 2012.
- AHMED, I. M.; GASSER, M. S. Adsorption study of anionic reactive dye from aqueous solution to Mg-Fe-CO₃ layered double hydroxide (LDH). **Applied Surface Science**. 259, p. 650-656, 2012.
- ALCÂNTARA, A. C. S.; ARANDA, P.; DARDER, M.; RUIZ-HITZKY, E. Bionanocomposites based on alginate–zein/layered double hydroxide materials as drug delivery systems. **Journal of Materials Chemistry**, Missouri, 20(42), 9495, Apr. 2010.
- ALI, S.H.H.A.; QUBAISI, M.A.; HAKIM, M.N. Controlled release and angiotensin-converting enzyme inhibition properties of an antihypertensive drug based on a perindopril erbumine-layered double hydroxide nanocomposite. **International Journal of Nanomedicine**, 7, 2129-2141, 2012.
- ALVAREZ-ROS, M. C.; SÁNCHEZ-CORTÉS, S.; GARCÍA-RAMOS, J. V. Vibrational study of the salicylate interaction with metallic ions and surfaces. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. 56 (12), 2471-2477, 2000.
- ALVES, Andreia Alexandra dos Santos. **Investigação de co-cristais de (R,S)- e (S) Ibuprofeno**. 119f. Dissertação (Mestrado) – Química Avançada e Industrial. Universidade de Coimbra, Porto, 2012.
- AY, A. N.; ZÜMREOGLU-KARAN, B.; TEMEL, A.; & RIVES, V. Bioinorganic Magnetic Core–Shell Nanocomposites Carrying Antiarthritic Agents: Intercalation of Ibuprofen and Glucuronic Acid into Mg–Al–Layered Double Hydroxides Supported on Magnesium Ferrite. **Inorganic Chemistry**, Salamanca, 48(18), 8871–8877, 2009.
- BARAHUIE, F.; HUSSEIN, M.Z.; ARULSELVAN, P.; FAKURAZI, S.; ZAINAL, Z. Drug Delivery system for an anticancer agent, chlorogenate-Zn/Al-layered double hydroxide nanohybrid synthesized using direct co-precipitation and ion exchange methods. **Journal of Solid State Chemistry**, 217, 31-41, 2014.
- BUSHRA, R.; ASLAM, N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. Oman medical journal, v. 25, n. 3, p. 155, 2010.
- CHAIYA, P., CHINPAISAL, C., LIMMATVAPIRAT, S., & PHAECHAMUD, T. Alteration of crystallinity and thermal properties from incompatibility between ibuprofen and boundary lubricants. **Materials Today: Proceedings**. 47, 3500-3508, Apr. 2021.
- CORNÉLIO, J.L; LEMES, L.O.; OLIVEIRA, I.N.; ROSSETO, R. **Incorporação e reatividade de ibuprofeno em (hidr)óxidos de ferro: influência do ph e meio reacional**. Anais eletrônicos: 3º lugar na XXXII jornada brasileira de iniciação científica em química no 59º congresso brasileiro de química, 2019, João Pessoa. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2019/trabalhos/13/1533-21490.html>. Acesso em: 10 de julho de 2022.

CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, 33, 159-171, 2010.

DEB, P. K.; MAILABARAM, R. P.; AL-JAIDI, B.; SAADH, M. J. Molecular Basis of Binding Interactions of NSAIDs and Computer-Aided Drug Design Approaches in the Pursuit of the Development of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Selective Inhibitors. In: AL-KAF, A. G. A. (Ed). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Croatia: InTech, p.102, 2017.

DJABALLAH, R.; BENTOUAMI, A.; BENHAMOU, A.; BOURY, B.; ELANDALOUSSI, E. H. The use of Zn-Ti layered double hydroxide interlayer spacing property for low-loading drug and low-dose therapy. Synthesis, characterization and release kinetics study. **Journal of Alloys and Compounds**, 739, 559–567, 2018.

DING, P.; TANG, S. F.; & LI, Z. Z. Influence of Metal Cations on the Structure and Release Property of Layered Double Hydroxide-Ibuprofen Host-Guest Materials. **Advanced Materials Research**, 152-153, 556–559, Oct. 2010.

DU, L., LIU, X., HUANG, W., & WANG, E. A study on the interaction between ibuprofen and bilayer lipid membrane. **Electrochimica Acta**, 51(26), 5754–5760, Jun. 2006.

ESSA, S.; RABANEL, J. M.; HILDGEN, P. Effect of polyethylene glycol (PEG) chain organization on the physicochemical properties of poly(D, L-lactide) (PLA) based nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Québec, 75(2), 96–106, Mar. 2010.

GÁLICO, D. A.; HOLANDA, B. B. C.; GUERRA, R. B.; LEGENDRE, A. O.; RINALDO, D.; TREU-FILHO, O.; BANNACH, G. (2014). Thermal and spectroscopic studies on solid ibuprofen complexes of lighter trivalent lanthanides. **Thermochimica Acta**, São Paulo, 575, 226–232, Nov. 2013.

GASKELL, E. E.; HA, T.; & HAMILTON, A. R. Ibuprofen intercalation and release from different layered double hydroxides. **Therapeutic Delivery**, 9(9), 653–666, 2018.

GEISSLINGER, G; STOCK, K. P.; BACH, G. L.; LOEW, D.; BRUNE, K. Pharmacological differences between R(-)-and S(+)-ibuprofen. , 27(3-4), 455–457, 1989.

GÓMEZ, N. L. **Nanopartículas Estimulo-Respuesta para Liberación de Fármacos**. 20 f. Trabajo de Conclusión (Graduación em Farmácia) – Facultad de farmacia, Universidad Complutense, Madrid, 2017.

GORDIJO, C. R.; BARBOSA, C. A. S.; DA COSTA FERREIRA, A. M.; CONSTANTINO, V. R. L.; OLIVEIRA SILVA, D. de. Immobilization of Ibuprofen and Copper-Ibuprofen Drugs on Layered Double Hydroxides. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, 94(5), 1135–1148, 2005.

GUMIENICZEK, A.; BERECKA-R, A.; MROCZEK, T.; WOJTANOWSKI, K.; DABROWSKA, K.; STEPIEN, K. Determination of chemical stability of sitagliptin by LC-UV, LC-MS and FT-IR methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 164, 789-807, 2019.

GUMIENICZEK, A.; BERECKA-R, A.; TREBACZ, H.; BARZYCKA, A.; LEYK, E.; WESOLOWSKI, M. DSC, FT-IR and NIR with Chemometric Assessment Using PCA and HCA for Estimation of the Chemical Stability of Oral Antidiabetic Drug Linagliptin in the Presence of Pharmaceutical Excipients. **Molecules**, 27, 4283, Jul. 2022.

GRESSL, C.; BRUNSTEINER, M.; DAVIS, A.; LANDIS, M.; PENCHEVA, K.; SCRIVENS, G., SLUGGETT, G. W.; WOOD, G. P. F.; WOELFLER, H. G.; KHINAST, J. G.; & PAUDEL, A. Drug-Excipient Interactions in the Solid State: The Role of Different Stress Factors. **Molecular Pharmaceutics**, 14, 4560-4571, 2017.

HALFORD, G.; LORDKIPANIDZE, M.; WATSON, S. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. **Platelets**, v. 23, n. 6, p. 415-422, 2012.

HARAKETI, M.; HOSNI, K.; SRASRA, E. Intercalation of salicylic acid into ZnAl and MgAl layered double hydroxides for a controlled release formulation. **Colloid Journal**, 78 (4), p. 533-541, 2016.

IRVINE, J., AFROSE, A., ISLAM, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 44(2), 173–183, 2017.

JANIĆIJEVIĆ, J.; MILIĆ, J.; CALIJA, B.; MICOV, A.; STEPANOVIĆ-PETROVIC, R.; TOMIĆ, M.; KRAJIŠNIK, D. Potentiation of ibuprofen antihyperalgesic effect using inorganically functionalized diatomite. **Journal of Materials Chemistry B**, 2018.

JINDAL, A. B. The effect of particle shape on cellular interaction and drug delivery applications of micro- and nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, Rajasthan - India 532(1), 450–465, Sep. 2017.

KHAN, A. I.; LEI, L.; NORQUIST, A. J.; O'HARE, D. Chemical Communications. **Inorganic Chemistry Laboratory**, Oxford, (22), 2342–2343, Jul. 2001.

KHAN, A. I.; RAGAVAN, A.; FONG, B.; MARKLAND, C.; O'BRIEN, M.; DUNBAR, T. G.; WILLIAMS, G. R.; O'HARE, D. Recent developments in the use of layered double hydroxides as host materials for the storage and triggered release of functional anions. **Industrial and Engineering Chemistry Research**. 48, p. 10196-10205, 2009.

LEVIS, K. A.; LANE, M. E.; CORRIGAN, O. I. Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, 253(1-2), 49–59, 2003.

LU, X.; MENG, L.; LI, H.; DU, N.; ZHANG, R.; HOU, W. Facile fabrication of ibuprofen–LDH nanohybrids via a delamination/reassembling process. **Materials Research Bulletin**, 48(4), 1512–1517, 2013.

LUBACH, J. W., & HAU, J. Solid-State NMR Investigation of Drug-Excipient Interactions and Phase Behavior in Indomethacin-Eudragit E Amorphous Solid Dispersions. **Pharmaceutical Research**, 35(3), 65, Feb. 2018.

MASCOLO, G.; MASCOLO, M. C. On the synthesis of layered double hydroxides (LDHs) by reconstruction method based on the “memory effect.” **Microporous and Mesoporous Materials**, 214, 246–248, 2015.

MASWADEH, H. M. Incompatibility study of ibuprofen in ternary interactive mixture by using differential scanning calorimetry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 123(3), 1963–1971, May. 2015.

MATHAES, R; WINTER, G; BESHEER, A; ENGERT, J. Non-spherical micro- and nanoparticles: fabrication characterization and drug delivery applications. **Department of Pharmacy**. Munich, April. 2015.

MATUSIK, J; DENG, Y. Fumonisin B1 Interaction with Mg-Al and Mg-Fe Layered Double Hydroxides: Removal Efficiency and Mechanisms. **Materials**. 13(19), 4344, 2020.

MENG, Z.; LI, X.; LV, F.; ZHANG, Q.; CHU, P. K.; ZHANG, Y. Structure, molecular simulation, and release of aspirin from intercalated Zn-Al-layered double hydroxides. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. 135, 339-345, 2015.

MISHRA, G.; DASH, B.; PANDEY, S. Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials. **Applied Clay Science**. 153, p. 172–186, 2018.

MONDAL, S.; DASTIDAR, P. Designing Metallogelators Derived from NSAID-based Zn(II) Coordination Complexes for Drug-Delivery Applications. **Chemistry – An Asian Journal**, Kolkata, 2020.

MONDAL, S.; DASGUPTA, S.; MAJI, K. **MgAl – Layered double hydroxide nanoparticles for controlled release of salicylate**. Materials Science and Engineering: C. 68, 557-564, 2016.

MONTEIRO, B.; STEAGALL, P. V. Antiinflammatory Drugs. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. v. 49, n. 6, p. 993–1011, 2019.

Monografia do Ibuprofeno (2010). **Farmacopeia Portuguesa**, VIII Edição.

MOSANGI, D.; MOYO, L.; KESAVAN, P. S.; RAY, S. S. Acetyl salicylic acid- ZnAl layered double hydroxide functional nanohybrid for skin care application. **RSC Advances**. 6, 2016.

NÚÑEZ, C.; FERNÁNDEZ-LODEIRO, A.; FERNÁNDEZ-LODEIRO, J.; CARBALLO, J.; CAPELO, J. L.; LODEIRO, C. Synthesis, spectroscopic studies and in vitro antibacterial activity of Ibuprofen and its derived metal complexes. **Inorganic Chemistry Communications**, 45, 61–65, Apr. 2014.

PAVEL, O. D.; ŞERBAN, A.; ZĂVOIANU, R.; BACALUM, E., & BÎRJEGA, R. Curcumin Incorporation into Zn₃Al Layered Double Hydroxides—Preparation, Characterization and Curcumin Release. **Crystals**, 10(4), 244, Mar. 2020.

RAYCHAUDHURI, R.; NAIK, S.; SHREYA, A.; PANDEY, A.; KANDPAL, N.; Pullulan based stimuli responsive and sub cellular targeted nanoplatfoms for biomedical application: Synthesis, nanoformulations and toxicological perspective. **International Journal of Biological Macromolecules**, 161, p.1189-1205, 2020.

REN, Y.; WU, Q.; ZHONG, J.; QIN, Z.; SHAO, L.; TANG, H.; KONG, C.; LI, Y. Exploring uranyl/salicylate/hematite binary and ternary complexes by attenuated-total-reflection infrared spectroscopy. **Chemistry Select** . 3, 4570-4575, 2018.

RIVES, V.; del ARCO, M.; MARTÍN, C. Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). **Journal of Controlled Release**, 169 (1-2), 28-39, 2013.

- SEABRA, Carolina Isabel Ribeiro. **Farmacocinética do Ibuprofeno**. 89f. Dissertação (Pós-Graduação) – Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2015.
- SILVA, A. I. M. **Potencial utilização do ácido acetilsalicílico como anticancerígeno**. 59 f. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014
- SOUSA, R.; JOUIN, J.; MASSON, O.; REMONDIERE, F.; LEMARCHAND, A.; COLAS, M.; ALVES, C. N. Structure and analgesic properties of layered double hydroxides intercalated with low amounts of ibuprofen. **Journal of the American Ceramic Society**, 100(6), p. 2712–2721, 2017.
- SOUZA, I. N. O. **Estudo da reatividade do ácido acetilsalicílico com hidróxidos duplos lamelares derivados de ferro**. 58 f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Moleculares) – Universidade estadual de Goiás, campus Anápolis -CCET, 2019.
- THEISS, F. L.; AYOKO, G. A.; FROST, R. L. Synthesis of layered double hydroxides containing Mg 2+, Zn 2+ , Ca 2+ and Al 3+ layer cations by co-precipitation methods - A review. **Applied Surface Science**, Queensland, 383, 200–213, Aprl. 2016.
- TITA, D., JURCA, T., FULIAS, A., MARIAN, E., & TITA, B. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 112(1), 407–419, 2013.
- ULLAH, N.; HUANG, Z.; SANAEE, F.; DIMITRESCU, A. R.; ALDAWSARI, F.; JAMALI, F.; BHARDWAJ, A.; ISLAM, N. U.; MARTÍNEZ, C. A. V. NSAIDs do not require the presence of a carboxylic acid to exert their anti-inflammatory effect – why do we keep using it? **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 6, p. 1018-1028, 2016.
- VILETTI, F.; SANCHES, A. C. C. Uso Indiscriminado E/Ou Irracional De Antiinflamatórios Não Esteroidais (Aines) Observados Em Uma Farmácia De Dispensação. **Visão Acadêmica**, v. 10, n. 1, p. 69–76, 2009.
- VRBKOVÁ, E.; VYSKOČILOVÁ, E. Mixed Oxides as Successful Sorption Materials for Some Active Pharmaceutical Ingredients. **University of Chemistry and Technology**, Praga, Czech Republic, Apr. 2020.
- WANG, J.; ZHOU, J.; LI, Z.; SONG, Y.; LIU, Q.; JIANG, Z.; ZHANG, M. Magnetic, Luminescent Eu-Doped Mg-Al Layered Double Hydroxide and Its Intercalation for Ibuprofen. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, 16(48), 14404–14411, 2010.
- WANG, J.; LIU, Q.; ZHANG, G.; LI, Z.; YANG, P.; JING, X.; ZHANG, M.; LIU, T.; JIANG, Z. Synthesis, sustained release properties of magnetically functionalized organic-inorganic materials: amoxicillin anions intercalated magnetic layered double hydroxides via calcined precursors at room temperature. **Solid State Sciences**. 11, 1597-1601, 2009.
- YANG, Y.; DUAN, J.; JING, C. Molecular-scale study of salicylate adsorption and competition with catechol at goethite/aqueous solution interface. **The Journal of Physical Chemistry C**. 117 (20), p. 10597-10606, 2013.
- YU, J.; ZHU, Z.; ZHANG, H.; QIU, Y.; YIN, D. **Mg-Fe layered double hydroxide assembled on biochar derived from rice husk ash: facile synthesis and application in efficient**

removal of heavy metals. Environmental Science and Pollution Research, 25 (24), 24293-24304, 2018.

XIANG, T.-X., & ANDERSON, B. D. Effects Of Molecular Interactions On Miscibility And Mobility Of Ibuprofen In Amorphous Solid Dispersions With Various Polymers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 108, 178-186, Nov. 2018.

XU, S. et al. Effect of salicylic acid intercalated layered double hydroxides on ultraviolet aging properties of bitumen. **Materials and Structures/Materiaux et Constructions**, v. 49, n. 4, p. 1235–1244, 2016.

ZORDOK, W. A.; SADEEK, S. A.; EL-SHWINIY, W. H. Spectroscopic, thermal analysis, and antimicrobial evaluation of new Y(III), Zr(IV), and U(VI) ibuprofen complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, Zagazig-Egypt, 65(2), 353–369, Jan. 2012.

ZHOU, Z.; JIANG, J. Q. Detection of Ibuprofen and Ciprofloxacin by Solid-Phase Extraction and UV/Vis Spectroscopy. **Journal of Applied Spectroscopy**, 79, 477-481, May. 2012.

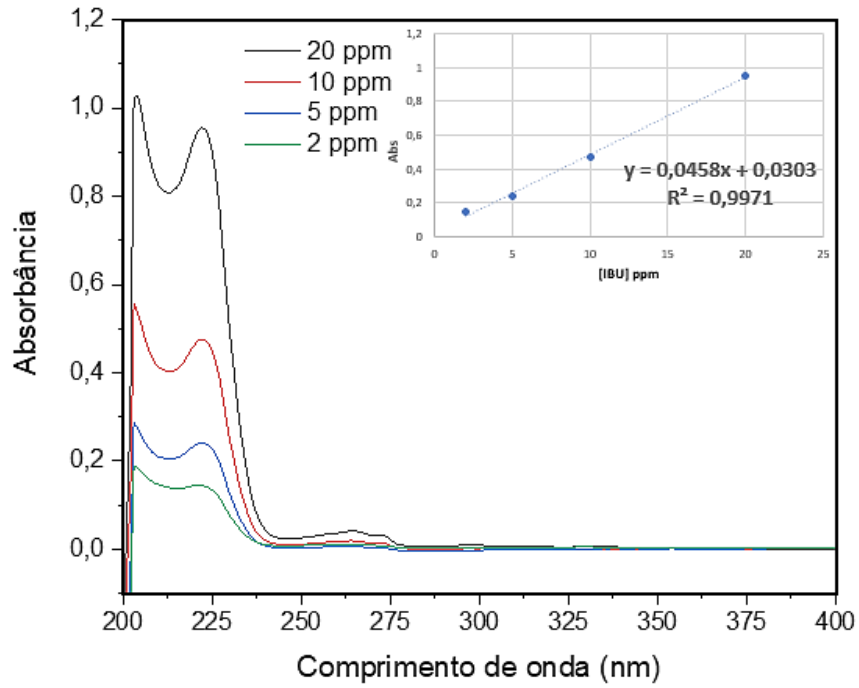
APÊNDICES

APÊNDICE A – Tabela 3 – Relação das composições do composto, fármaco, pesagens, condições reacionais e sólido de alguns compostos sintetizados neste trabalho.

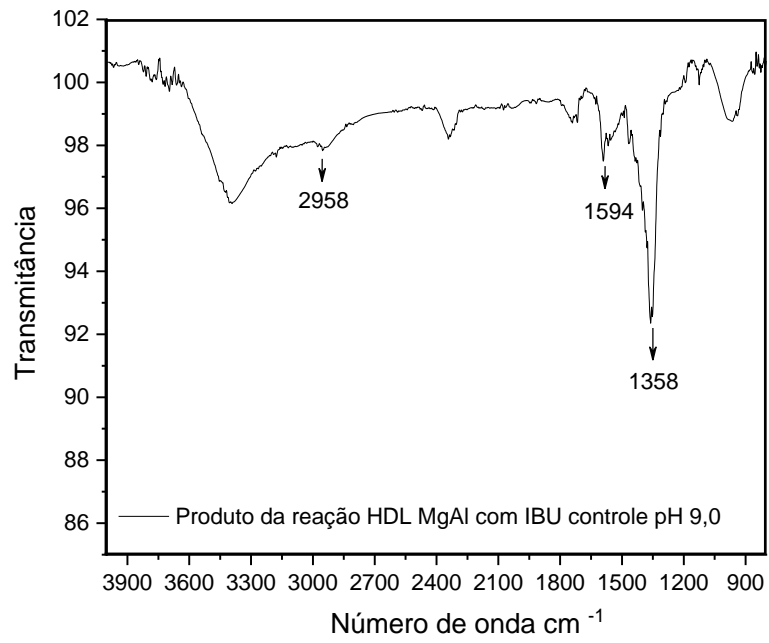
Composto	Parâmetros									Característica final
	Sólido reacional	Massa sólido	Massa do IBU	Condições reacionais						
				solvente	pH _i	pH _f	T _i	T _f	H	
Mg/Fe + IBU	HDL Mg/Fe	0,4133 g	2,5010 g	Água	7,02	6,67	68°C	65°C	48	Sólido marrom escuro, com aspecto viscoso (cera de vela). Superfície com sobrenadante incolor, alguns sólidos suspensos (flocos).
Mg/Al + IBU	HDL Mg/Al	0,4015 g	2,5063 g	Água	7,08	6,62	63°C	55°C	48	Sólido branco, com sobrenadante esbranquiçado com as partículas suspensa em forma de flocos finos.
Mg/Fe+ IBU controle de pH 7,0	HDL Mg/Fe	0,4044 g	2,0022 g	Água	7,10	7,34	63°C	61°C	6	Sólido marrom escuro, com aspecto viscoso (cera de vela). Superfície com sobrenadante incolor.
Mg/Fe+ IBU pH 9,0	HDL Mg/Fe	0,4500 g	1,8507g	Água	9,14	9,30	59°C	65°C	6	Sólido marrom escuro, com aspecto viscoso (cera de vela). Superfície com sobrenadante incolor.
FeCl₃. 6H₂O + IBU	FeCl ₃ . 6H ₂ O	0,5139 g	1,0428 g	Água	6,06	-	59°C	62°C	48	Sólido marrom escuro, com aspecto viscoso (cera de vela). Superfície com sobrenadante incolor.
Mg/Fe+ IBU em acetona	HDL Mg/Fe	0,4032 g	2,5165 g	Acetona	-	-	56°C	58°C	6	Sólido com coloração marrom claro, conforme o HDL de origem, mas com líquido com solubilização.
Mg/Fe+ IBU em Clorofórmio	HDL Mg/Fe	0,5018 g	2,0036 g	Clorofórmio	-	-	64°C	65°C	48	Sólido marrom escuro, com aspecto viscoso (cera de vela). Superfície com sobrenadante incolor.
Mg/Fe+ IBU em DMSO	HDL Mg/Fe	0,5087 g	2,0080 g	DMSO	-	-	56°C	62°C	48	Todo o sólido formado ficou solubilizado no solvente. Apresentando a coloração marrom claro.

APÊNDICE C

Figura 38 – Curva de calibração do IBU em tampão pH 7,4.



APÊNDICE D - Figura 39 – Espectros no IV do HDL Mg/Al- IBU pH 9,0 sintetizado.



APÊNDICE E – MAPAS DE ELEMENTOS.

Figura 40 – Mapa de elementos da microanálise de EDS do produto da síntese do HDL Mg/Fe com IBU em água a 60°C com controle de pH 9,0.

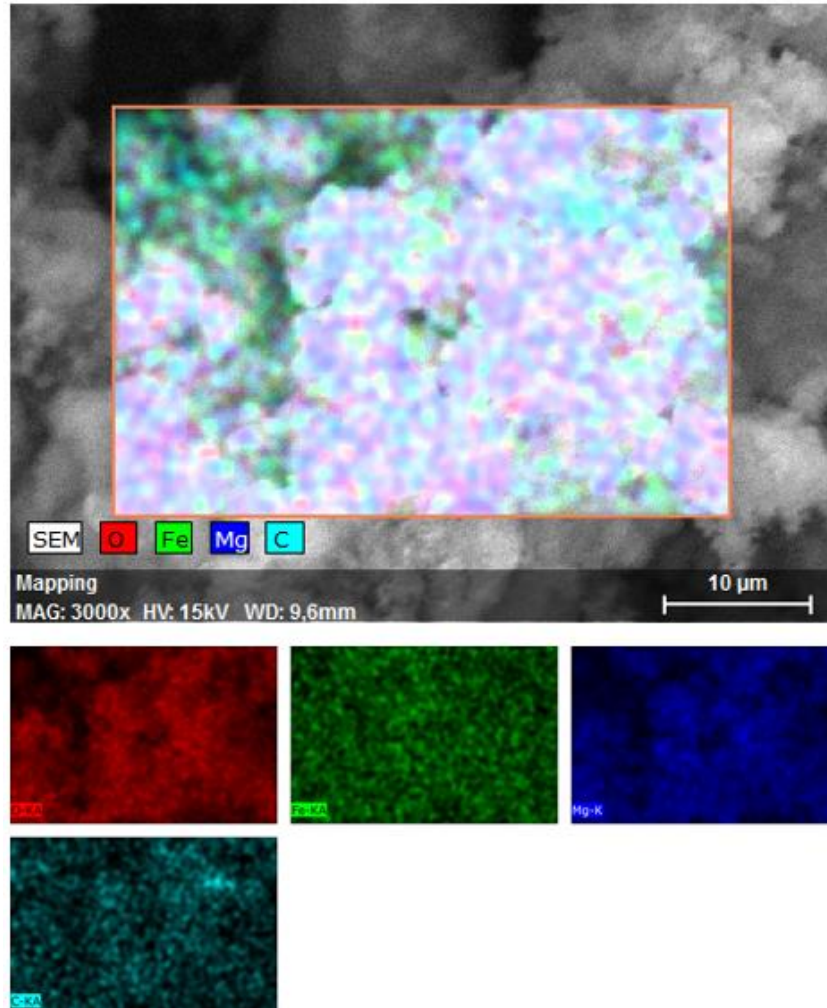


Figura 41 – Mapa de elementos da microanálise de EDS HDL Mg/Fe com IBU em acetona a 60 °C.

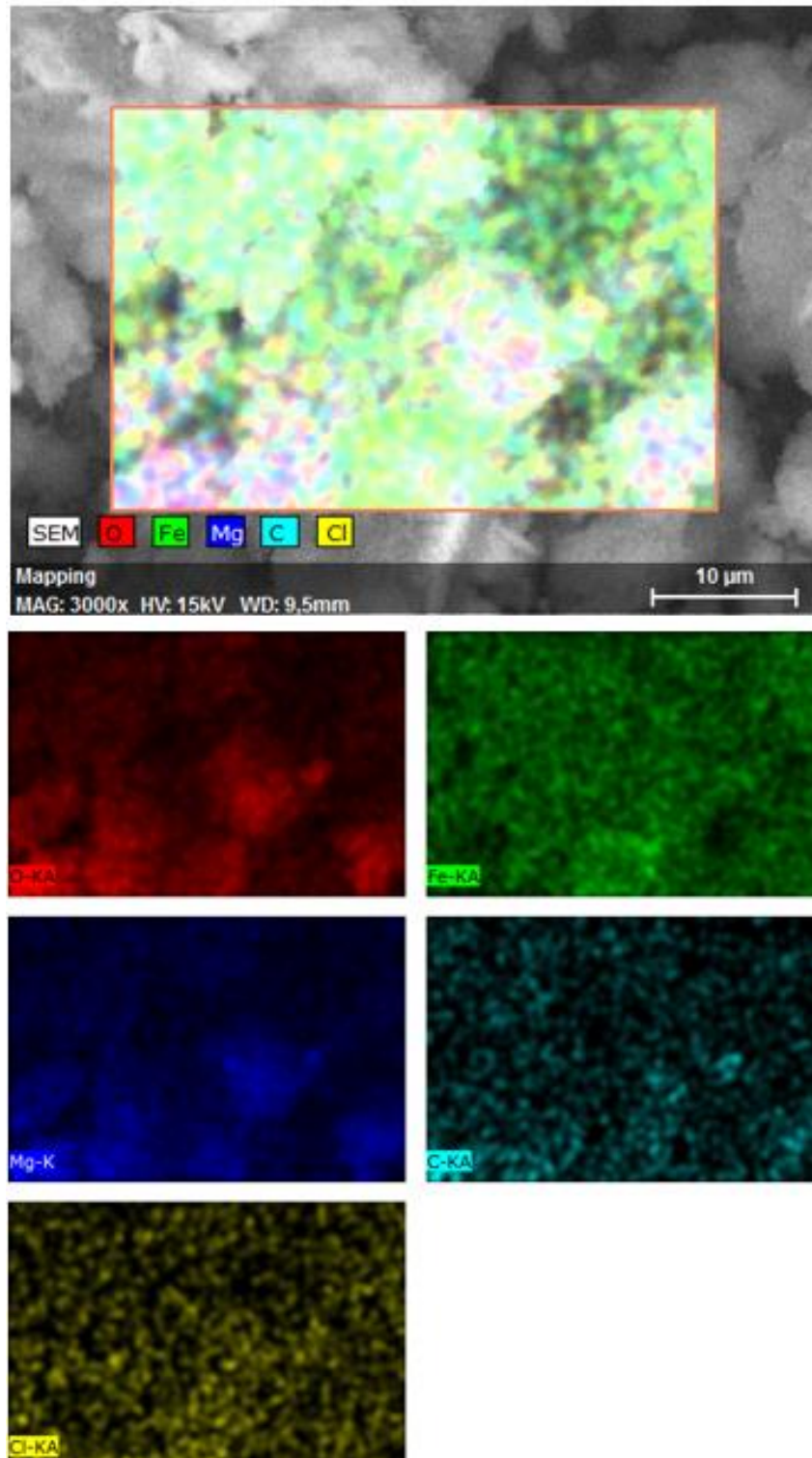
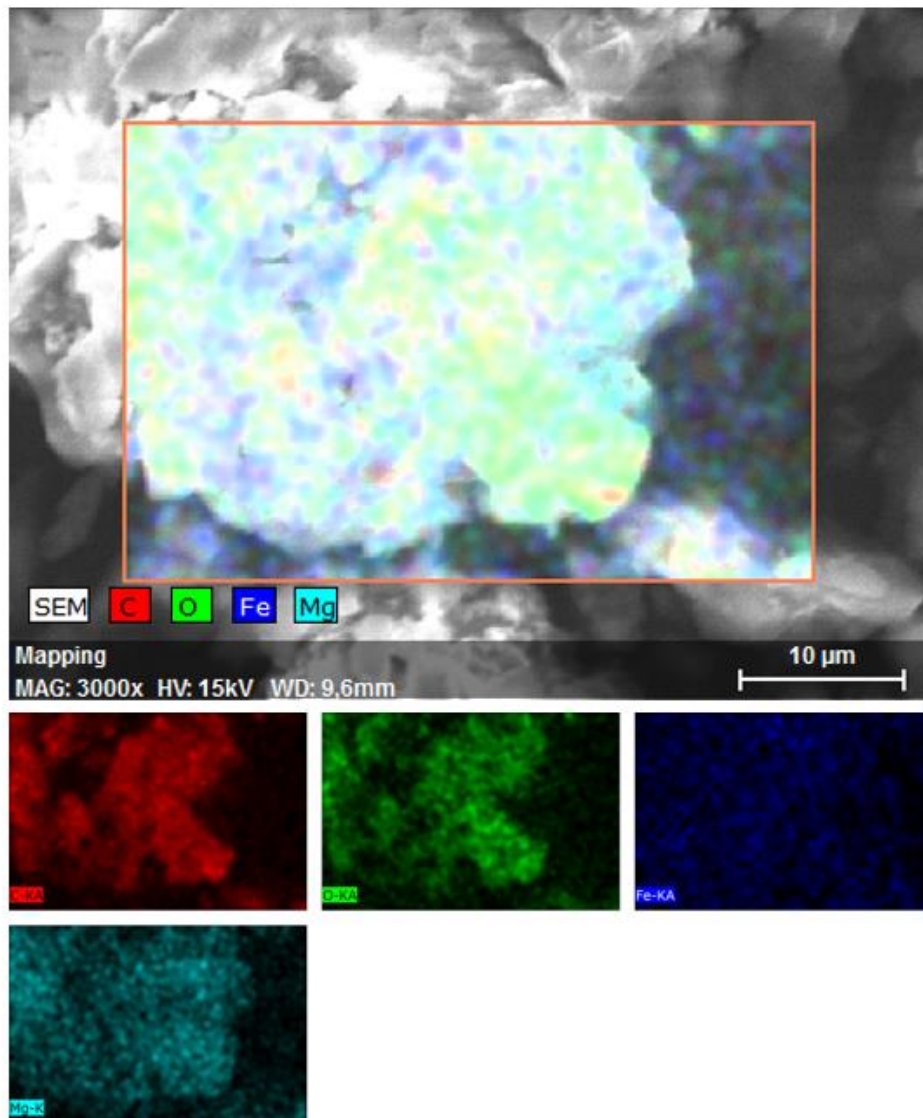
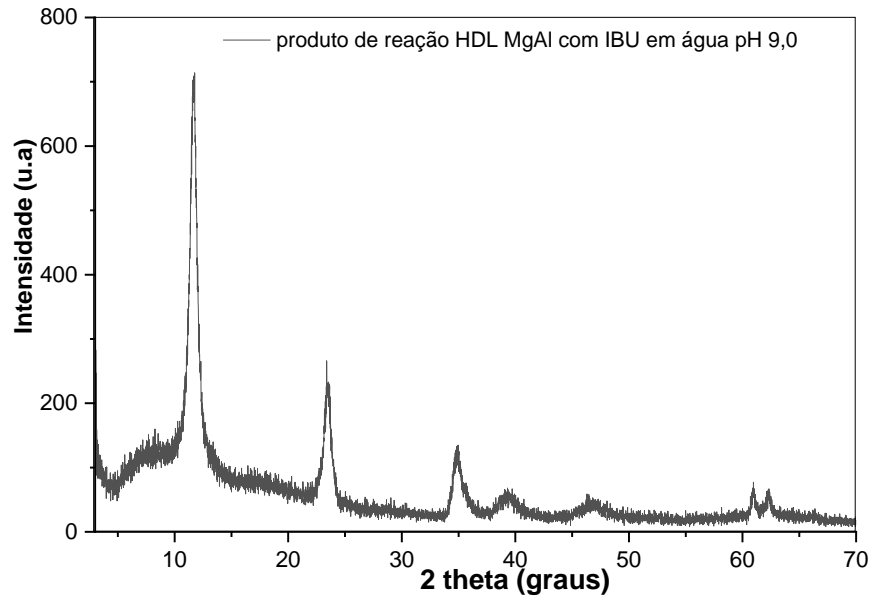


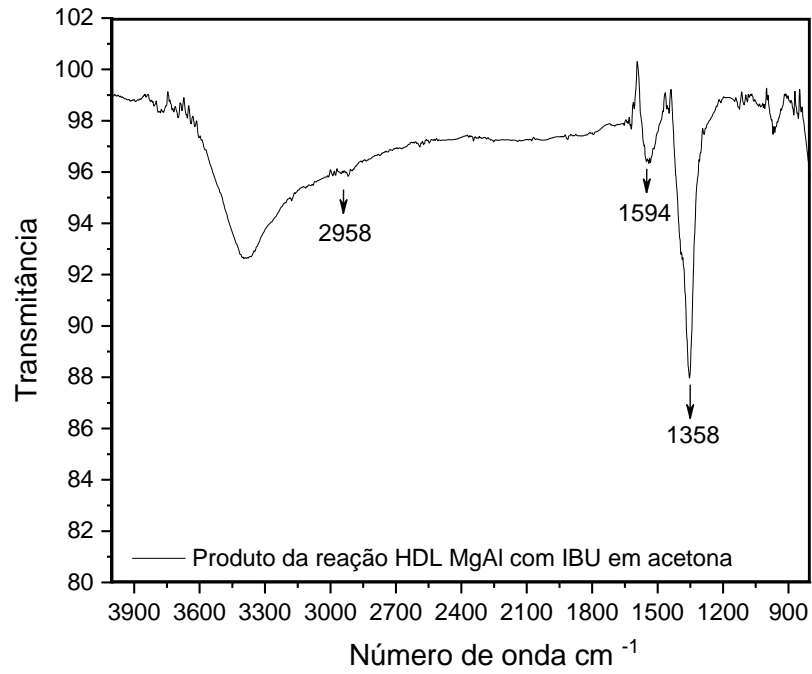
Figura 42 – Mapa de elementos da microanálise de EDS HDL Mg/Fe com IBU.



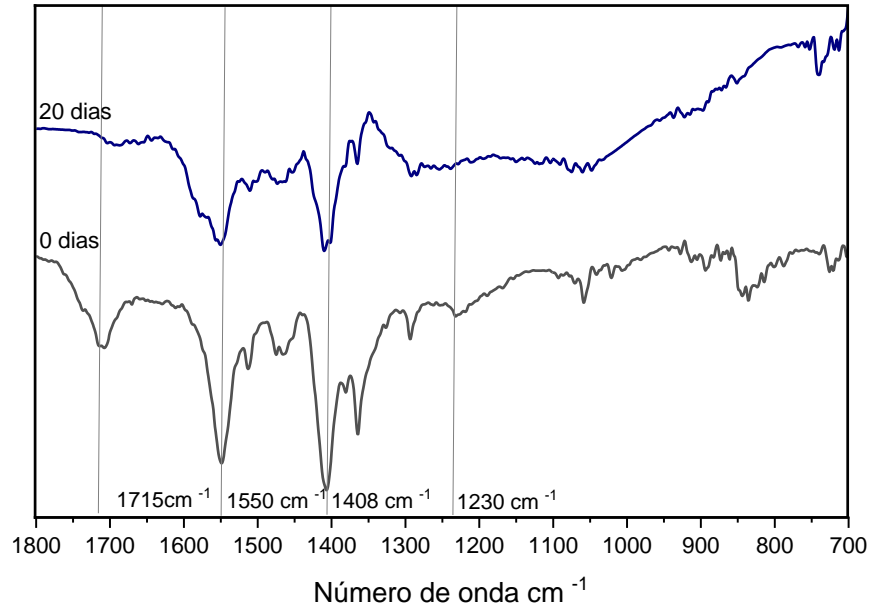
APÊNDICE F – Figura 43 – Difratoograma do HDL Mg/Al- IBU pH 9,0 sintetizado.



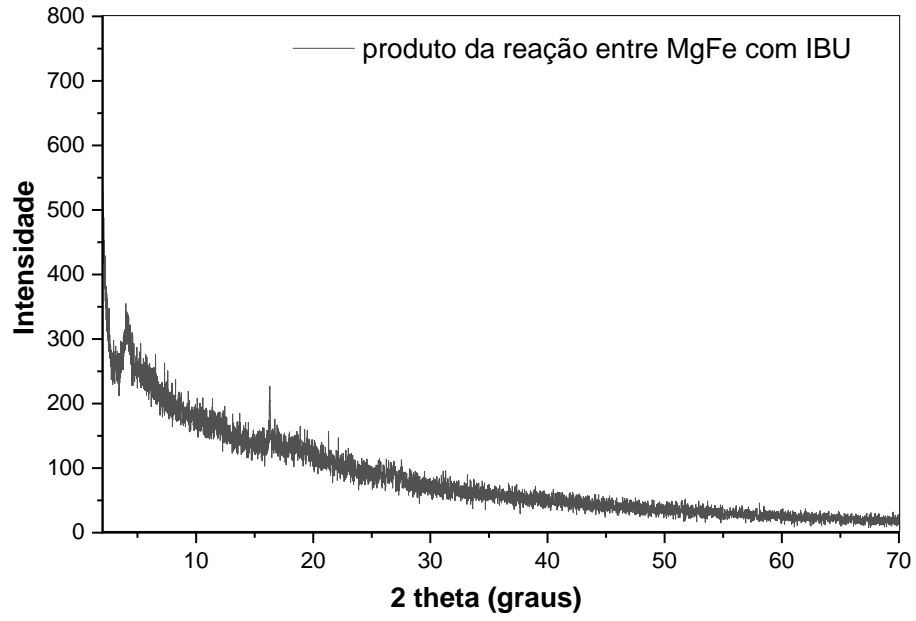
APÊNDICE G – Figura 44 – Espectro no IV (ATR) do HDL Mg/Al com IBU em acetona a 60 °C.



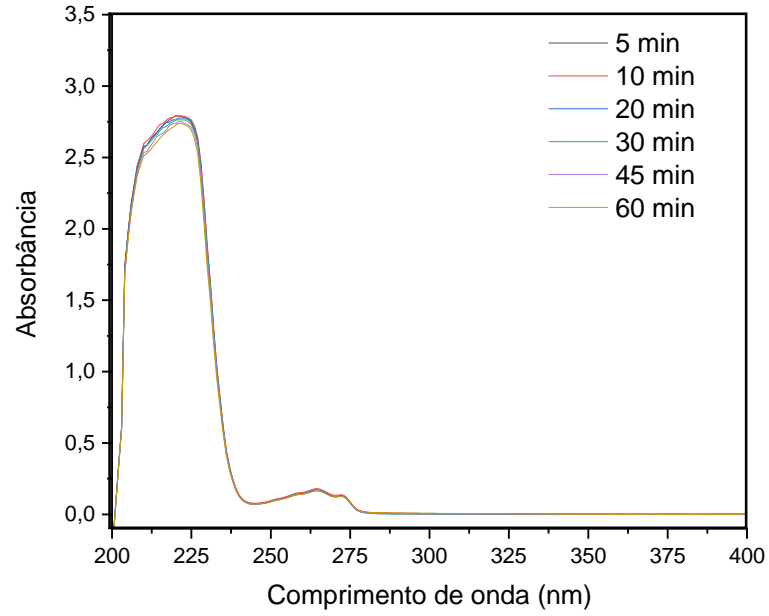
APÊNDICE H – Figura 45 – Espectros no IV (ATR) da mistura sólida entre HDL Mg/Fe com IBU à temperatura ambiente do 0 e 20 dias.



APÊNDICE I – Figura 46 – Difratoograma do precipitado formado na reação entre HDL Mg/Fe e IBU a 60 °C em água.

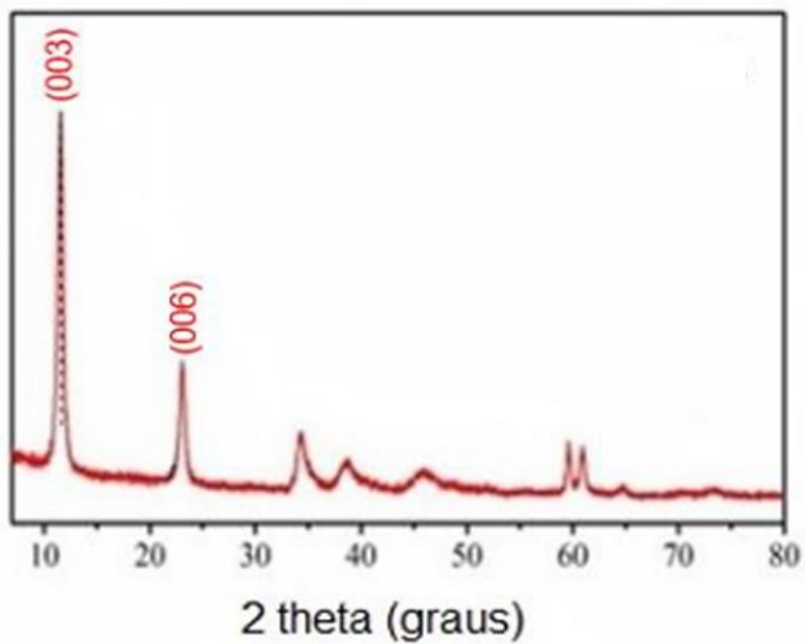


APÊNDICE J – Figura 47 – Cinética de dissolução do produto da reação do IBU em tampão pH 7,4.



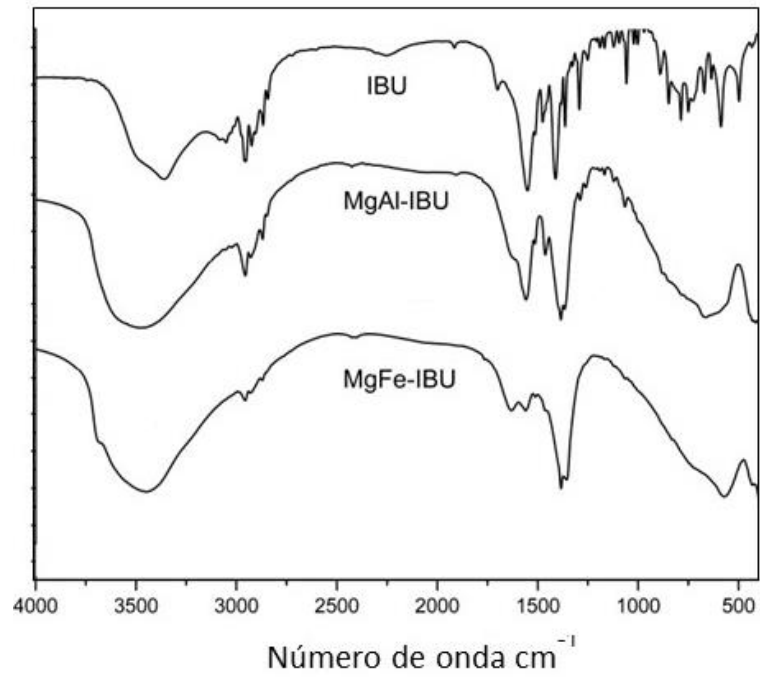
ANEXOS

ANEXO A – Difratoograma do HDL Mg/Fe, de acordo com Yu e colaboradores (2018).



Fonte: YU, et al. 2018.

ANEXO B – Espectros no IV do IBU, dos HDL Mg/Al com IBU incorporado e Mg/Fe com IBU incorporado de acordo com estudos Ding, Tang e Li (2010).



Fonte: Ding, Tang e Li, 2010.