

MILTON CÉSAR JÚNIOR SOARES

**COMPOSTOS LAMELARES COMO MATRIZES HOSPEDEIRAS PARA
ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO PROLONGADA DE GABAPENTINA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa - Campus de Rio Paranaíba, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Química, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Jairo Tronto

Coorientador: Frederico Garcia Pinto

**RIO PARANAÍBA – MINAS GERAIS
2021**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Universidade Federal de Viçosa - Campus Rio Paranaíba

T

S676c
2021

Soares, Milton César Júnior, 1968-
Compostos lamelares como matrizes hospedeiras para armazenamento e liberação prolongada de Gabapentina / Milton César Júnior Soares. – Rio Paranaíba, MG, 2021.
153 f.: il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Jairo Tronto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Química, 2021.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvcrp.2022.010>

Modo de acesso: <https://www.locus.ufv.br/>.

1. Fármacos. 2. Liberação sustentada. 3. Hidróxidos duplos lamelares. I. Tronto, Jairo, 0971-. II. Universidade Federal de Viçosa. Química. Mestrado Multicêntrico em Química de Minas Gerais. III. Título.

615.1


MILTON CÉSAR JÚNIOR SOARES

**COMPOSTOS LAMELARES COMO MATRIZES HOSPEDEIRAS PARA
ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO PROLONGADA DE GABAPENTINA**


Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa - Campus de Rio Paranaíba, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Química, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 09 de julho de 2021

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 MILTON CESAR JUNIOR SOARES
Data: 26/06/2023 11:37:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Milton César Júnior Soares
Autor

Documento assinado digitalmente
 JAIRO TRONTO
Data: 26/06/2023 13:00:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Jairo Tronto
Orientador

*Dedico este trabalho, a minha mãe,
Irani Maria da Conceição,
Grande mulher, amiga e incentivadora
que sonhou comigo esta trajetória,
Luz da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Um trabalho de pesquisa nunca se faz sozinho. Ao contrário, ele representa um esforço integrado de uma série de profissionais dedicados e congregados pelo interesse do crescimento pessoal, através do conhecimento científico e da pesquisa. No momento que terminamos uma fase desta pesquisa e concluindo esta fase do nosso trabalho, é por demais importante para mim deixar aqui, de forma eloquente e afetiva, meus sinceros e permanente reconhecimentos a todos que permitiram, de uma forma ou outra, a sua realização.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realizar a pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de estudos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Prof. Dr. Jairo Tronto, orientador, mestre e educador emérito, pela orientação sempre competente e segura deste trabalho e, em especial, pela condução qualificada do Programa de Pós-Graduação em Química, a quem alunos, orientandos, pesquisadores, devemos-lhe incessante gratidão.

Aos docentes do Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Federal de Viçosa - Campus de Rio Paranaíba - MG, pela contribuição em minha formação. Em especial àqueles que me auxiliaram diretamente na execução deste trabalho, com análises, discussões ou orientações seguras e eficazes nos laboratórios e fora deles. Particularmente ao Prof. Dr. Frederico Garcia Pinto e ao Prof. Dr. Geraldo Humberto Silva, pela amizade e parceria.

A Prof. Dra. Martha Elisa Ferreira de Almeida pelo cuidado, carinho, atenção e condução nos trabalhos envolvendo os animais durante esta pesquisa, minha simpatia e eterna gratidão.

Ao Instituto de Ciência Exatas e Tecnológicas da UFV - Campus de Rio Paranaíba por ter permitido a execução deste trabalho.

Aos professores Dr. Jairo Tronto, Dr. Frederico Garcia Pinto e Dr. Hugo Christiano Soares Melo por terem aceitado compor a banca de defesa deste trabalho e pelas valiosas discussões e sugestões em relação a dissertação.

A Joyce Fabíula Rodrigues, aluna da iniciação científica, Bacharel em Química e parceira incondicional na condução deste trabalho, onde divido todos os créditos nesta pesquisa, que com incansável e persistente ajuda durante todo o processo de pesquisa, análises e coleta de dados minha eterna e carinhosa gratidão, sempre.

Aos Técnicos Jader Alves Ferreira e Vinícius Guimarães Nasser, colegas, amigos e funcionários dos laboratórios da Universidade Federal de Viçosa - Campus de Rio Paranaíba, com sua ajuda incansável e prestativa no decorrer de todo o processo de análises e coletas de dados, colaborando de forma eficiente com a investigação de minha pesquisa, eternamente grato.

Aos amigos, colegas do LCL – Laboratório de Compostos Lamelares da UFV - Campus de Rio Paranaíba: Valber Duarte, Ana Cristina, Ana Rita, Silas, Roberta, Brenda, Victor, Vander, Niely Ester, Lídio Júnior, Geovanna, Bruno Garcia entre outros.

Ao Departamento de Química Fundamental da Universidade de São Paulo e ao Laboratório de Sólidos Lamelares, por terem permitido a execução de pesquisas e análises na área de liberação *in vitro* e termoanalítica em especial à Prof.^a Dra. Vera Regina Leopoldo Constantino e a doutoranda Denise Eulálio por me acompanhar neste processo de investigação e análises, eternamente grato.

Ao Grupo de Físico-Química de Sólidos e Interfaces (GFQSI)- UFJF, em especial ao Prof. Dr. Alexandre Amaral Leitão pelos cálculos efetuados nas medidas de partículas e Dr. Sergio Rodrigues Filhos pelo acompanhamento nos cálculos de espaçamentos basal, obrigado.

Aos amigos que por muitas vezes aturaram minha ausência devido aos trabalhos que eu tive que realizar nos momentos de diversão, por estarem sempre ao meu lado me apoiando, muita gratidão.

A minha Terapeuta Geovana Oliveira Carvalho Silva, pelo carinho os cuidados primorosos comigo, durante todo o processo de estudos e preparos desta pesquisa, onde me acompanhou com paciência, e muitas palavras positivas para a minha conclusão desta etapa, minha eterna gratidão.

Aos meus colegas de trabalho, amigos Professores do Colégio Nossa Senhora das Graças - CNSG e da Faculdade de Patos de Minas - FPM, por me apoiarem e incentivar sempre na minha busca eterna do saber, Gratidão sempre.

As minhas Irmãs queridas e amadas, Célida e Camila e meus irmãos amados Lucas, Daniel e Pedro, todos os sobrinhos e sobrinhas, que seja este trabalho um incentivo para que também busquem seus sonhos, minha eterna Gratidão por acreditarem na minha capacidade.

A todos que de qualquer maneira contribuíram para este trabalho.

“ Estudo sem pensamento é trabalho perdido; pensamento sem estudo é perigoso ”.

Confúcio

“ Uma coletânea de pensamentos é uma farmácia moral onde se encontram remédios para todos os males ”.

Voltaire

RESUMO

SOARES, Milton César Júnior, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa - Campus de Rio Paranaíba, julho de 2021, **Compostos Lamelares como matrizes hospedeiras para armazenamento e liberação prolongada de Gabapentina**. Orientador: Jairo Tronto. Coorientador: Frederico Garcia Pinto.

O desenvolvimento de novos materiais para serem utilizados como matrizes para o armazenamento e a liberação prolongada de fármacos é um campo de pesquisa que vem apresentando um desenvolvimento considerável nos últimos anos. Diversos materiais produzidos para liberação controlada de fármacos têm sido reportados na literatura. Dentre estes materiais utilizados estão os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) e os Sais Básicos Lamelares (SBL). HDLs sintéticos são materiais formados pelo empilhamento de lamelas de hidróxidos mistos de cátions bivalentes e trivalentes contendo ânions hidratados intercalados entre essas lamelas. Os SBLs são sólidos com estrutura lamelar, pertencentes a família dos HDLs, tendo em comum o fato que ambos apresentam camadas do tipo da brucita. O presente trabalho tem como foco as sínteses e caracterização de ZnAl-HDL e Zn-SBL intercalados com o fármaco Gabapentina- GABA e o estudo da liberação *in vitro* da Gabapentina intercalada no ZnAl-HDL e Zn-SBL. O HDL foi sintetizado pelo método de coprecipitação a pH constante por troca iônica e tratamento hidrotérmico e o SBL foi usado o método de sal-base e troca iônica, ambos foram submetidos a uma solução de Gabapentina concentrada, a partir de um precursor pelo método direto de precipitação. Os materiais sintetizados foram caracterizados por difração de raios X no pó (DRXP), Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-HPLC) e o estudo de Liberação *in vitro*. De acordo com os resultados obtidos com os cálculos da equação de Bragg, é possível deduzir que, o Fármaco Gabapentina está intercalado aos ZnAl-GABA-HDL-TH, ZnAl-GABA-HDL-TI, e ao ZnAl-GABA-SBL que o DRXP apresentou picos basais coincidentes com a intercalação do fármaco entre as lamelas, os espectros analisados de FTIR-ATR apresentam bandas em regiões características da presença de NH_3^+ , C=O, -COOH nos HDLs e bandas em regiões característica de $-\text{NH}_3^+$, NO_2 e o grupo O-H no SBL podendo inferir que estes grupos estão presentes na estrutura do material lamelar. A Gabapentina foi quantificada no cromatógrafo de alta eficiência - HPLC com método específico para o respectivo fármaco e nos comprimentos de onda 218 nm e 220 nm e através do coeficiente de variação os resultados foram expressos, e analisados quantitativamente e qualitativamente sendo possível notar a presença da Gabapentina liberada em ambos

comprimentos de ondas e em quatro pH diferentes. O HDL e o SBL submetidos a liberação prolongada em um dissolutor específico para esse material, validando o método, a liberação aconteceu nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8 apresentando um perfil de liberação prolongada do fármaco Gabapentina.

Palavras-chave: Dissertação. Compostos lamelares. Hidróxidos duplos lamelares. Sais básicos lamelares. Gabapentina. Liberação controlada.

ABSTRACT

SOARES, Milton César Júnior, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa - Campus de Rio Paranaíba, July 2021, **Lamellar compounds as host matrices for storage and sustained release of Gabapentin**. Advisor: Jairo Tronto. Co-advisor: Frederico Garcia Pinto.

The development of new materials to be used as matrices for storage and sustained release of drugs is a field of research that has shown considerable development in recent years. Several materials produced for controlled release of drugs have been reported in the literature. Among these materials are Layered Double Hydroxides (LDH) and Layered Basic Salts (LBS). Synthetic LDH are materials formed by stacking lamellae of mixed hydroxides of bivalent and trivalent cations containing hydrated anions intercalated between these lamellae. SBLs are solids with lamellar structure, which belong to the LDH family, have in common the fact that both present brucite-like layers. The present work focuses on the synthesis and characterization of ZnAl-LDH and Zn-LBS intercalated with the Gabapentin-GABA drug and the study of the *in vitro* release of Gabapentin intercalated in ZnAl-LDH and Zn-SBL. The LDH was synthesized by coprecipitation method at constant pH value by ion exchange and hydrothermal treatment, and the LBS was used the base-salt and ion exchange method, both were subjected to a concentrated Gabapentin solution from a precursor by direct precipitation method. The synthesized materials were characterized by powder X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy with attenuated total reflection (FTIR-ATR), High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and the *in vitro* release study. According to the results obtained with the calculations of the Bragg equation, it is possible to deduce that, the drug Gabapentin is intercalated with ZnAl-GABA-HDL-TH, ZnAl-GABA-HDL-TI, and ZnAl-GABA-SBL, that the RXPD showed basal spacing values coincident with the intercalation of the drug between the lamellae, the analyzed FTIR-ATR spectra show bands in regions characteristic of the presence of -NH_3^+ , C=O , -COOH in the LDHs and bands in regions characteristic of -NH_3^+ , NO_2 , and the O-H group in the LBS and can conclude that these groups are present in the structure of the Lamellar material. The gabapentin were quantified in the high efficiency chromatograph - HPLC with a specific method for the respective drug and at 218 nm and 220 nm wavelengths, and through the coefficient of variation the results were expressed and analyzed quantitatively and qualitatively, being possible to notice the presence of gabapentin released in both wavelengths and at four different pH values. The LDH and the LBS submitted to sustained release in a dissolutor specific for this material, validating the method,

the release occurred at pH values 1.2; 2.0; 4.5, and 6.8 presenting a sustained release profile of the gabapentin drug.

Keywords: Dissertation. Layered compounds. Layered double hydroxide. Layered double salt. Gabapentin. Control release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática de estrutura da Esmectita.....	25
Figura 2	Representação esquemática da estrutura em dupla camada idealizada por Feitknecht.....	27
Figura 3	Representação esquemática de um HDL.....	31
Figura 4	Representação esquemática dos diferentes polítipos para os HDLs.....	32
Figura 5	Domínios de pH e faixas ótimas para formação de alguns HDLs	38
Figura 6	Aplicações dos HDLs.....	41
Figura 7	Estrutura de hidroxissais lamelares proposta pelo modelo de Löuer.....	43
Figura 8	Estrutura do hidroxinitrato de Zinco (a), visão lateral de uma lamela (b) e visão superior de uma lamela (c)	44
Figura 9	Medicamento Neurontim - Gabapentina.....	53
Figura 10	Estrutura da Gabapentina.....	54
Figura 11	Esquema das oscilações na concentração plasmática de fármacos com baixa solubilidade.....	60
Figura 12	Dissolutor Pharmatest - PTWS610 - Apêndice C.1.....	75
Figura 13	Método da cesta no dissolutor.....	77
Figura 14	Prensa hidráulica Caver - Apêndice C.2.....	79
Figura 15	Demonstração de material prensado para obtenção dos comprimidos de cada Amostra de: ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA- SBL - Apêndice C.3.....	79
Figura 16	Comprimidos prensados de cada amostra: ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL - Apêndice C.4.....	79
Figura 17	Comprimidos de Zn-GABA-SBL, ZnAl-GABA-HDL-TI e ZnAl-GABA HDL-TH - Apêndice C.5.....	79
Figura 18	Processo de dissolução com dados referenciais, cesto, rotação, e temperatura com o material - Apêndice C.6.....	80
Figura 19	Processo de coleta e filtração das amostras com filtro HPPTFE - 0,45µm - Apêndice C.7.....	81
Figura 20	Difratograma para: (a) Gabapentina (GABA), (b) ZnAl-NO ₃ -HDL, (c) ZnAl-GABA-HDL-TI e (d) ZnAl-GABA-HDL-TH.....	85
Figura 21	Difratograma para:(a) GABA, (b) Zn-NO ₃ -SBL e (c) Zn-GABA-SBL.....	88

Figura 22	Espectros de FTIR-ATR para: (a) Gabapentina (GABA), (b) ZnAl-NO ₃ HDL, (c) ZnAl-GABA-HDL-TI e (d) ZnAl-GABA-HDL-TH.....	91
Figura 23	Espectros de FTIR-ATR para: (a) GABA, (b) Zn-NO ₃ -SBL e (c) Zn-GABA-SBL.....	93
Figura 24	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no pH _{inicial} = 1,2, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	97
Figura 25	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no pH _{inicial} = 2,0, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	99
Figura 26	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no pH _{inicial} = 4,5, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	100
Figura 27	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no pH _{inicial} = 6,8, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	102
Figura 28	Porcentagens de GABA liberado em solução em função do tempo, a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH, em soluções com diferentes valores de pH _{inicial} , medidos nos comprimentos de onda de 218 nm (a) e 220 nm (b)	104
Figura 29	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no pH _{inicial} = 1,2, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	106
Figura 30	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no pH _{inicial} = 2,0, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	107
Figura 31	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no pH _{inicial} = 4,5, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	109
Figura 32	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no pH _{inicial} = 6,8, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	110

Figura 33	Porcentagens de GABA liberado em solução em função do tempo, a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI, em soluções com diferentes valores de $pH_{inicial}$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm (a) e 220 nm (b).....	112
Figura 34	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $pH_{inicial} = 1,2$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	114
Figura 35	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $pH_{inicial} = 2,0$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	116
Figura 36	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $pH_{inicial} = 4,5$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	117
Figura 37	Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $pH_{inicial} = 6,8$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	119
Figura 38	Porcentagens de GABA liberado em solução em função do tempo, a partir da amostra Zn-GABA-SBL, em soluções com diferentes valores de $pH_{inicial}$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm (a) e 220 nm (b)	122

Apêndice – B

Figura 39. B.1	Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm- $pH = 1,2$	141
Figura 40. B 2	Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm- $pH = 1,2$	141
Figura 41. B.3	Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm- $pH = 2,0$	143
Figura 42. B.4	Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm- $pH = 2,0$	143
Figura 43. B.5	Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm- $pH = 4,5$	145
Figura 44. B.6	Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm- $pH = 4,5$	145
Figura 45. B.7	Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm- $pH = 6,8$	147
Figura 46. B.8	Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm- $pH = 6,8$	147

LISTA DE TABELAS

Tabela I	Algumas argilas aniônicas, com suas fórmulas e simetrias e os seus respectivos sistemas cristalinos e os grupos espaciais.....	26
Tabela II	Fatores que influenciam na síntese de HDL.....	33
Tabela III	Combinações de cátions bivalentes com trivalentes que produziram HDLs.....	34
Tabela IV	Exemplos de ânions intercalados em HDLs segundo diversos autores e pesquisadores.....	34
Tabela V	Alguns hidróxidos simples e Duplos em camadas.....	47
Tabela VI	Raios iônicos de íons metálicos em hidróxidos duplos lamelares (HDLs) e sais básicos lamelares (SBLs).....	48
Tabela VII	Esquema de dosagem da Gabapentina- Neurotim.....	56
Tabela VIII	Determinação de solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB).....	59
Tabela IX	Procedimento de coprecipitação a pH constante do HDL.....	67
Tabela X	Procedimento de coprecipitação a pH constante e solução aniônica NaNO ₃	67
Tabela XI	Procedimento da Troca Iônica com o Fármaco GABA.....	68
Tabela XII	Procedimento do Tratamento Hidrotérmico com o Fármaco GABA ...	69
Tabela XIII	Procedimento de Síntese intercalado com nitrato.....	70
Tabela XIV	Procedimento de Troca iônica do Zn-NO ₃ -SBL e o Fármaco GABA...	70
Tabela XV	Preparo da curva padrão (stock) de Gabapentina - GABA.....	72
Tabela XVI	Descrição dos procedimentos para preparo das soluções empregadas para análise no dissolutor na liberação <i>in vitro</i> (soluções tampão) e soluções para o preparo dos tampões.....	77
Tabela XVII	Preparo dos comprimidos com amostra de ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL.....	80
Tabela XVIII	Preparo das amostras de comprimidos e diluição no dissolutor em diferentes valores de pH.....	80
Tabela XIX	Tempo utilizado para cada amostra de pH e suas alíquotas para análise	81
Tabela XX	Posição dos picos no difratograma da GABA.....	84

Tabela XXI	Posição dos picos no difratograma dos HDLs: Precursor, troca aniônica (TI) e tratamento hidrotérmico (TH)84
Tabela XXII	Posição dos picos no padrão no difratograma da DRXP dos SBLs Precursor e Troca Aniônica.....85
Tabela XXIII	Processo de dissolução do comprimido de ZnAl-GABA-HLD- TI no intervalo de tempo de: 0 até 24 horas e valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....94
Tabela XXIV	Processo de dissolução do comprimido de ZnAl-GABA-HLD- TH no intervalo de tempo de: 0 até 24 horas e valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....95
Tabela XXV	Processo de dissolução do comprimido de ZnAl-GABA-SBL no Intervalo de tempo de: 0-24 horas e valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....95
Tabela XXVI	Valores de pH das soluções iniciais e finais no dissolutor no final em cada experimento.....96
Tabela XXVII	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TH com pH = 1,2 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.....97
Tabela XXVIII	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TH com pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....98
Tabela XXIX	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TH com pH = 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....100
Tabela XXX	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TH com pH = 6,8 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....101
Tabela XXXI	Dados da liberação <i>in vitro</i> da amostra de Zn-GABA-HDL-TH nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....103
Tabela XXXII	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TI com pH = 1,2 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....105

Tabela XXXIII	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TI com pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....	107
Tabela XXXIV	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TI com pH = 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....	108
Tabela XXXV	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-HDL-TI com pH = 6,8 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm em relação ao percentual e ao tempo.....	110
Tabela XXXVI	Dados da liberação <i>in vitro</i> da amostra de ZnAl-GABA-HDL-TI nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....	111
Tabela XXXVII	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-SBL com pH = 1,2 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.....	114
Tabela XXXVIII	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-SBL com pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.....	115
Tabela XXXIX	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-SBL com pH = 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.....	117
Tabela XL	Liberação <i>in vitro</i> da amostra Zn-GABA-SBL com pH = 6,8 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.....	118
Tabela XLI	Dados da liberação <i>in vitro</i> da amostra de Zn-GABA-SBL nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....	121
Tabela XLI. B.1	Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH = 1,2 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	140
Tabela XLII. B.2	Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220nm.....	142
Tabela XLIII. B.3	Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH = 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	144
Tabela XLIV. B.4	Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH = 6,8 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.....	146

Tabela XLV. B.5	Curva de calibração, R^2 , desvio padrão e os Limites de detecção e quantificação para amostras de Gabapentina-GABA nos pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....	148
Tabela XLVI. B.6	Determinação da média e erro padrão da curva da GABA nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.....	149

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
AUC	Área Under the Curve
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRXP	Difração de raios X no pó
FDA	Food and Drug Administration
FTIR-ATR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada
GABA	Gabapentina
HDL	Hidroxidos Duplo Lamelar
HPLC	High Performance Liquid Chromatograph
HSD	Sais duplos de hidróxido
LD	Limite de detecção
LDS	Sais duplos lamelares
LHS	Hidroxissais lamelares
LiAl-HDL	Hidróxido duplo lamelar de lítio-alumínio
LQ	Limite de quantificação
MeO	Designa a um óxido de um metal bivalente
MgAl-HDL	Hidróxido duplo lamelar de alumínio e magnésio
MII-MIII-X	Designa a um ânion de interesse contendo o cátion bivalente MII, o trivalente MIII e o ânion X
MII-MIII-Y	Designa a um ânion de interesse contendo o cátion bivalente MII, o trivalente MIII e o ânion Y
MNDA	Myeloid Cell Nuclear Differentiation Antigen (antígeno de diferenciação nuclear de células mielóides)
NPH	Neutral Protamine Hagedorn - designa a uma insulina Humulin Neutra
pH	Potencial Hidrogênionico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBL	Sal básico lamelar
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SNC	Sistema nervoso central

UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
ZnAl-GABA-HDL	Hidróxido duplo lamelar de zinco-alumínio-gabapentina
ZnAl-GABA-HDL-TH	Hidróxido duplo lamelar de zinco-alumínio-gabapentina por tratamento hidrotérmico
ZnAl-GABA-HDL-TI	Hidróxido duplo lamelar de zinco-alumínio-gabapentina por troca iônica.
ZnAl-HDL	Hidróxido duplo lamelar de zinco-alumínio
ZnAl-NO₃-HDL	Hidróxido duplo lamelar de zinco-alumínio-nitrato
Zn-GABA-SBL	Sal básico lamelar de zinco com Gabapentina
Zn-NO₃-SBL	Sal Básico lamelar de zinco-nitrato (Precursor)
Zn-SBL	Sal básico lamelar de zinco

SUMÁRIO

I. Introdução	24
I. 1. Argilas	24
I. 1.1. Breve Histórico	24
I. 2. Hidróxidos Duplos Lamelares	29
I. 2. 1. Estruturas dos Hidróxidos Duplos Lamelares.....	30
I. 2. 2. Composição Química Hidróxidos Duplos Lamelares.....	33
I. 3. Propriedades dos Hidróxidos Duplos Lamelares	35
I. 4. Síntese de Hidróxido Duplos Lamelares	36
I. 4. 1. Método de Síntese.....	36
I. 4. 1. 1. Método de Síntese Direta	36
I. 4. 1. 1. 1 - Método de Síntese - Coprecipitação.....	37
I. 4. 1. 2. Método de Síntese Indireta	38
I. 4. 2. Métodos de Troca Iônica em Solução.....	39
I. 5. Tratamento Hidrotérmico	39
I. 6. Aplicações dos Hidróxidos Duplos Lamelares	40
I. 6. 1. Farmacêuticos e Medicinais.....	41
I. 7. Sais Básicos Lamelares	42
I. 7. 1. Estruturas.....	42
I. 7. 2. Composição química dos Sais Básicos Lamelares.....	45
I. 7. 3. Propriedades dos Sais Básicos Lamelares.....	49
I. 7. 4. Métodos Sínteses de Sais Básicos Lamelares.....	50
I. 7. 4. 1 Método do Sal-Base	51
I. 7. 5. Aplicações dos Sais Básicos Lamelares.....	51
I. 8. O Fármaco - Gabapentina	52
I. 8. 1. Breve Histórico.....	52
I. 8. 2. Dor Neuropática.....	54
I. 8. 3. Epilepsia.....	55
I. 8. 4. Solubilidade dos fármacos	57
I. 9. Interação dos Hidróxidos Duplos Lamelar, Sais Básicos Lamelar e Gabapentina	61
II. Objetivos e Justificativas	63
II. 1. Objetivo geral.....	63
II. 2. Objetivos específicos.....	64

III. Parte Experimental.....	65
III. 1. Reagentes.....	65
III. 2. Sínteses dos Hidróxidos duplos Lamelar e Sais Básicos Lamelar.....	66
III. 2.1. Síntese Direta por Coprecipitação a pH Constante dos Hidróxidos Duplos Lamelar (HDL)	66
III. 2. 2. Troca Iônica dos Hidróxidos Duplos Lamelar.....	68
III. 2. 3. Tratamento Hidrotérmico dos Hidróxidos Duplos Lamelar.....	68
III. 2. 4. Síntese dos Sais Básicos Lamelares (SBL)	69
III. 2. 4. 1. Síntese do SBL intercalado com Nitrato.....	69
III. 2. 4. 2. Síntese do SBL intercalado com o Fármaco.....	70
III. 3. Métodos de Caracterização	70
III. 3. 1. Difração de Raios X no Pó (DRXP)	71
III. 3. 2. Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR)	71
III. 3. 3. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - CLAE.....	71
III. 3. 3. 1. Método.....	71
III. 3. 3. 2. Solução Padrão.....	72
III. 3. 3. 3. Validação	73
III. 3. 3. 3. 1 Seletividade.....	74
III. 3. 3. 3. 2 Linearidade.....	74
III. 3. 3. 3. 3 Exatidão.....	75
III. 3. 3. 3.4 Precisão.....	75
III. 3. 4. Estudo de Liberação <i>in vitro</i>	75
III.3.4.1 Método de Liberação <i>in vitro</i>	76
III.3.4.2 Utilização do Dissolutor.....	79
IV. Resultados e Discussão.....	82
IV. 1. Síntese Direta por Coprecipitação a pH Constante.....	82
IV. 2. Troca Iônica.....	82
IV. 3. Tratamento Hidrotérmico dos Precipitados.....	83
IV. 4. Difração de Raios X no Pó (DRXP)	83
IV. 4. 1. Difratoograma dos Hidróxidos Duplos Lamelar.....	85
IV. 4. 2. Difratoograma do Sal Básicos Lamelar.....	87
IV. 5. Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier com Acessório de Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR) para o Hidróxidos Duplos lamelar.....	88
IV. 6. Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR) para o Sal Básico. Lamelar.....	91
IV. 7. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - CLAE.....	93

IV. 8. Liberação <i>in vitro</i>	94
IV. 8. 1. Liberação <i>in vitro</i> com a amostra ZnAl-GABA-HDL-TH nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5; 6,8.....	97
IV. 8. 2. Liberação <i>in vitro</i> com a amostra ZnAl-GABA-HDL-TI nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5; 6,8.....	105
IV. 8. 3. Liberação <i>in vitro</i> do ZnAl-GABA-SBL.....	113
V. Conclusões.....	123
VI. Referências Bibliográficas.....	126
VII. Anexos.....	139
Apêndice A.....	139
Apêndice B.....	140
Apêndice C	150

I. INTRODUÇÃO

O presente trabalho consta de três partes: a primeira se refere a parte introdutória de estudos e pesquisa sobre os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs), Sais Básicos Lamelares (SBLs) e o fármaco Gabapentina (GABA) e os objetivos deste projeto. A segunda parte se refere ao desenvolvimento de métodos de síntese para preparar os HDLs e SBLs intercalados com GABA, além da caracterização das amostras produzidas. A terceira parte é referente aos estudos de liberação *in-vitro* realizados com os HDLs e SBLs intercalados com GABA.

I. 1 - Argilas

I. 1.1 - Breve Histórico

Dentre os silicatos minerais mais importantes, tem destaque o grupo dos Filossilicatos (da palavra grega *phyllon* que significa *folha*), constituído de muitos membros que apresentam hábito foliado ou lamelar. Devido as suas propriedades únicas, em parte devido ao seu pequeno tamanho de grão e sua grande relação de área superficial e volume, estes materiais têm sido utilizados há séculos pela humanidade. Eles têm sido aplicados em diferentes áreas, como, por exemplo, construção civil, produtos farmacêuticos e cosméticos, ornamentos, agricultura etc. Dentro do grupo dos Filossilatos estão os argilominerais, compostos que apresentam predominantemente estruturas com folhas constituídas de tetraedros de SiO_4 . De maneira simples, podemos dividir os argilominerais em duas classes: as argilas catiônicas, que geralmente são encontradas na natureza associadas a formações metamórficas; e as aniônicas, com estrutura do tipo do mineral brucita, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, que não são facilmente encontradas na natureza, porém podem ser preparadas em laboratório por processos relativamente simples¹⁻³. É importante salientar que para os geólogos, o termo argila indica o tamanho de grão de vários minerais na fração $< 2 \mu\text{m}$. Neste trabalho, contudo, o termo tem implicações tanto para a composição como para o tamanho de grão.

As argilas catiônicas são constituídas de camadas negativamente de hidróxidos de metais e de não metais. Os aluminossilicatos ($\text{Al}_4\text{Si}_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4$) e os magnésiosilicatos ($\text{Mg}_6\text{Si}_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4$) são exemplos destas argilas^{1,2}. O grupo das Esmectitas são argilominerais organizados em lamelas 2:1, sendo constituídas por duas folhas de silicatos tetraédricos (T) e uma folha ao centro de aluminato octaédrica (O) unindo ambas as folhas por átomos de oxigênio. Elas podem por sua vez ser diferenciadas pela localização da carga (camada octaédrica ou tetraédrica) e pela a natureza dos cátions que ocupam a camada octaédrica³. A representação esquemática da estrutura de uma argila catiônica é apresentada na Figura 1.

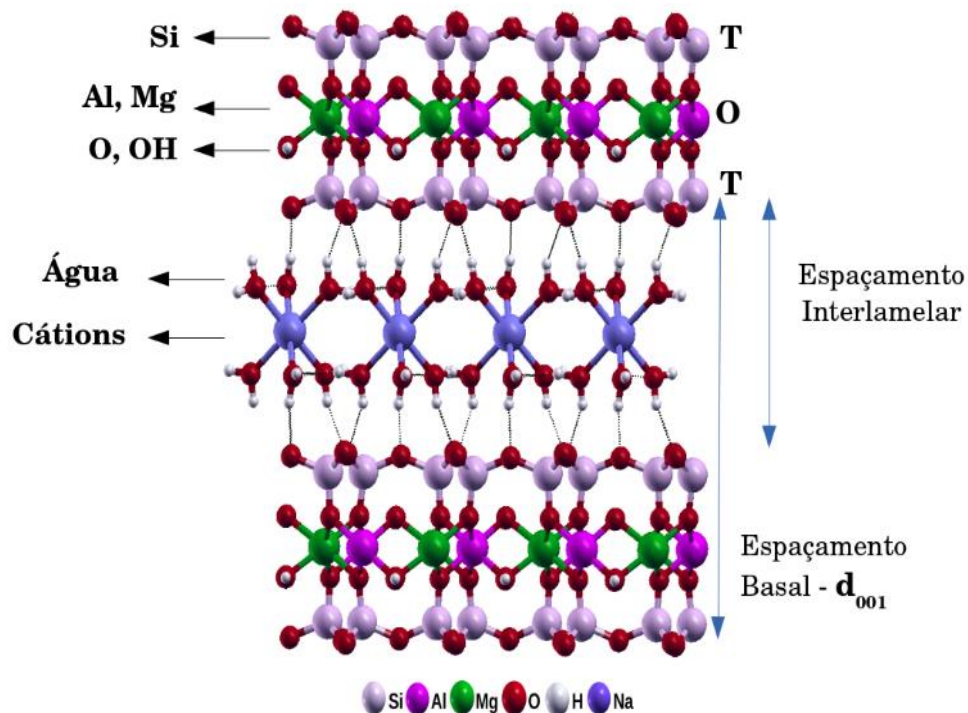


Figura 1: Representação esquemática de estrutura da Esmectita³.

Argilas aniônicas, também conhecidas como Hidróxidos Duplos Lamelares, são constituídas de lamelas de hidróxido metálico carregadas positivamente, com ânions hidratados intercalados entre as lamelas². Um exemplo de argila aniônica é a hidrotalcita, um mineral constituído de cátions Mg^{2+} e Al^{3+} e ânions CO_3^{2-} . Na tabela I estão representados outros exemplos de argilas aniônicas com suas respectivas simetrias e fórmulas e respectivos sistemas.

Tabela I: Algumas argilas aniônicas, com suas respectivas fórmulas e simetrias com seus respectivos sistemas cristalinos e os grupos espaciais⁴.

NOME	FÓRMULA	SIMETRIA <i>R: 3R, R3m</i> <i>H: 2H, P6₃mmc</i>	COMPOSIÇÃO		
			<i>M^{II}</i>	<i>M^{III}</i>	<i>A^{m-}</i>
Hidrotalcita	Mg ₆ Al ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Romboédrico	Mg	Al	CO ₃ ²⁻
Manasseita	Mg ₆ Al ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Hexagonal	Mg	Al	CO ₃ ²⁻
Piroaurita	Mg ₆ (Fe ⁺³) ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Romboédrico	Mg	Fe	CO ₃ ²⁻
Sjögrenite	Mg ₆ (Fe ⁺³) ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Hexagonal	Mg	Fe	CO ₃ ²⁻
Stichtita	Mg ₆ Cr ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Romboédrico	Mg	Cr	CO ₃ ²⁻
Barbertonita	Mg ₆ Cr ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Hexagonal	Mg	Cr	CO ₃ ²⁻
Takovita	Ni ₆ Al ₂ (OH) ₁₈ ·4H ₂ O	Romboédrico	Ni	Al	CO ₃ ²⁻
Reevesita	Ni ₆ Fe ₂ (OH) ₁₆ CO ₃ ·4H ₂ O	Romboédrico	Ni	Fe	CO ₃ ²⁻
Honessita	Ni ₆ Fe ₂ ⁺³ (SO ₄)(OH) ₁₆ ·4H ₂ O	Romboédrico	Ni	Fe	SO ₃ ²⁻
Hidrocalumita	[Ca ₂ Al(OH) ₆](OH)·6H ₂ O	Hexagonal	Ca	Al	OH ⁻

O termo “argilas aniônicas” é usado para designar Hidróxidos Duplos Lamelares naturais ou sintéticos, com espécies aniônicas e moléculas de água intercaladas no domínio interlamelar⁵. Esta designação é devido a um paralelo com o termo “argilas catiônicas”⁶.

A primeira descrição destes minerais ocorreu na Suécia, em 1842, com a descoberta pelo geólogo Carl Hochstetter de um mineral branco, facilmente macerado, resultando em um pó fino semelhante ao talco que foi chamado de hidrocalcita⁷.

A primeira fórmula da hidrotalcita foi apresentada pelo professor Manasse: [Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃·4H₂O]. O autor foi o primeiro a reconhecer os hidroxicarbonato de magnésio e alumínio que ocorrem na natureza, mas tem a excelente propriedade de ser capaz de se ligar a ácidos. Em 1930, foi verificado que a hidrotalcita possui uma simetria: romboédrica (hidrotalcita propriamente dita) e hexagonal (chamada de manasseita, em homenagem a E. Manasse)⁸⁻¹⁰.

Em 1941, Frondel fez uma publicação onde abordava célula unitária e grupo espacial de urbaita (Tl (As,Sb)₃ S₅), seligmanita (CuPbAsS₃) e samsonita (Ag₄MnSb₂S₆). Whitlockita: um

novo fosfato de cálcio, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, as interrelações entre estes minerais e a constituição e poliformismo dos grupos peroaurivita e sjögrenita¹¹.

Em 1942, são atribuídas a Feitknecht as primeiras sínteses de uma série de compostos com estrutura similar à do tipo hidrotalcita. Um longo tempo passou entre a descoberta da hidrotalcita e a publicação de sua real estrutura devido à natureza não estequiométrica destes materiais e à dificuldade de encontrar cristais suficientemente grandes para as análises em monocristal. A caracterização dessas argilas aniônicas seguiu um estudo paralelo com hidróxidos mistos e no final da década de 60 foi reconhecido o composto do tipo da hidrotalcita e Feitknecht propôs com este trabalho uma estrutura que denominou de *duplas camadas*¹². A figura 2 apresenta a estrutura em dupla camada idealizada por Feitknecht para a hidrotalcita. Sua ideia era de que os compostos sintetizados eram constituídos por camadas de hidróxidos de um tipo de cátion, intercalados com uma camada de hidróxidos de outros cátions, como representado na Figura 2.

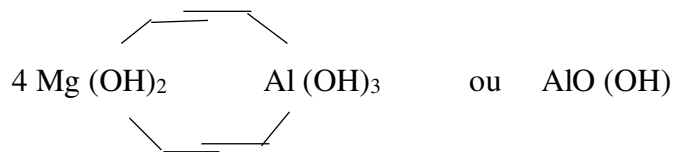


Figura 2: Representação esquemática da estrutura em dupla camada idealizada por Feitknecht⁶.

A estrutura seria composta por uma camada principal de Mg(OH)_2 , como a estrutura da brucita, intercalada com camadas desordenadas de gibsite, Al(OH)_3 , ou bohemita (AlO(OH)).

Em 1968 foi realizado um trabalho baseado em análises de raios X e foi concluído que os dois cátions existem na mesma lamela e os íons carbonato (CO_3^{2-}) estariam localizados na região interlamelar, juntamente com moléculas de água^{13,14}, o que pode ser visto na Figura 3. E os trabalhos descreviam a estrutura da esjogrenita e piroautita¹⁴. A hidrotalcita foi estudada posteriormente.

Em 1926, segundo Molstad e Dodge a máxima atividade para o sistema $\text{ZnO}:\text{Cr}_2\text{O}_3$ está numa proporção atômica de Cr:Zn de 20:80 e que os catalisadores mais ativos são os que contém zinco em excesso e a maior atividade é obtida com 25% de Cr. Assim foram preparados pelos autores óxidos mistos de Zn e Cr para catalisar a síntese de metanol¹⁵. Anos mais tarde, a composição deste catalisador foi reconhecida como um composto do tipo da hidrotalcita.

Em 1970, um material foi preparado por um método similar de coprecipitação a partir de óxidos mistos que foi patenteado como catalisador. Esta patente se configurou como a primeira menção a um composto do tipo hidrotalcita como catalisador¹⁶. Em 1972, o mineral foi produzido e encontrado sinteticamente, um composto do tipo hidrotalcita que seria usado com antiácido estomacal por duas empresas independentes, a Bayer AG e a Kyoga Chemical Industry Co., que iniciaram a produção de hidroxicarbonato de Mg e Al, originando um composto do tipo da hidrotalcita. No caso da Bayer AG, o material foi patenteado como nome comercial de Talcid[®], sendo comercializado até hoje na forma de comprimidos para mastigar, pastilhas e também na forma líquida por suspensão.

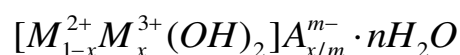
Na literatura, o primeiro artigo científico que trata de compostos do tipo da hidrotalcita foi escrito por Miyata et al. em 1971¹⁷. Estes pesquisadores realizaram extensos estudos sobre a síntese e a propriedades físico-químicas desses materiais do tipo hidrotalcita bem como a aplicação deles como catalisadores heterogêneos básicos, e usaram de forma especial as sínteses em reações de troca iônica¹⁷.

Devido ao grande número de inusitadas propriedades dos HDL, existe um grande interesse pela comunidade científica, pelas indústrias farmacêutica e química, que trabalhos utilizando estes materiais como matrizes para o armazenamento e liberação prolongada de fármacos sejam desenvolvidos.

I. 2 - Hidróxidos Duplos Lamelares

Vários termos têm sido utilizados para designar os Hidróxidos Duplos Lamelares - HDL (naturais ou sintéticos), dentre eles, argilas aniônicas, compostos do tipo da hidrotalcita, compostos do tipo piroaurita, hidróxidos metálicos, mistos, sais duplos lamelares, hidroxissais etc.^{6,7,18}. Dentre estes, os mais utilizados são Hidróxidos Duplos Lamelares compostos do tipo da hidrotalcita, argilas aniônicas. Alguns trabalhos reportados na literatura sobre HDL sintéticos, tem denominado estes materiais com nomes de minerais, dependendo de sua similaridade em composição e estrutura com minerais. Entretanto, segundo a *International Mineralogical Association*, o termo mineral refere-se a “*blocos inorgânicos de rochas que são caracterizados por determinadas composições químicas e uma estrutura cristalina definida*”, portanto, sólidos de ocorrência natural geralmente resultante de processos inorgânicos apresentando estrutura interna ordenada com composição química e propriedades próprias, apresentam um arranjo atômico com uma unidade química básica, denominada célula unitária que se repete organizada e tridimensionalmente pela extensão do mineral e que se reflete, frequentemente, em sua superfície externa com formas geométricas e faces características como um cristal¹⁹. Assim, ao se referir a HDL sintéticos, faz se necessário especificar o nome do mineral similar, seguido do termo *sintético*, ou ainda, os termos *compostos do tipo da (o)*, seguindo do nome do mineral similar²⁰.

O HDL é um material formado pelo empilhamento de lamelas de hidróxidos mistos de cátions bivalentes e trivalentes contendo ânions hidratados intercalados entre essas lamelas. Estes compostos podem ser representados pela seguinte fórmula geral:



No qual:

M^{2+} representa um cátion bivalente;

M^{3+} representa um cátion trivalente;

A^{m-} representa o ânion intercalado com carga m^- .

A H_2O e os ânions que estão intercalados possuem propriedades físicas e estruturais que se assemelham a de um estado quase líquido.

Formas abreviadas também são utilizadas para representar esses materiais. Alguns autores, para descrever o sistema no qual o HDL é composto, simbolizam esses materiais como MII-MIII, MII-MIII-X, ou ainda MII/MIII-X (em que X representa o ânion intercalado). Essas notações abreviadas não fornecem informações sobre a estrutura e/ou não representam completamente a composição química.

I.2.1 - Estruturas dos Hidróxidos Duplos Lamelares

A estrutura das lamelas de um HDL é similar à do mineral brucita, $Mg(OH)_2$, onde os cátions magnésio estão localizados no centro de octaedros, que possuem em seus vértices ânions hidroxila. Estes octaedros compartilham suas arestas formando camadas planas e neutras, que se mantem juntas por ligações de hidrogênio. Na estrutura do HDL, alguns cátions bivalentes são isomorficamente substituídos por cátions trivalentes e a lamela passa a apresentar uma carga residual positiva. Para que o sistema adquira a eletroneutralidade, é necessária a presença de ânions entre as lamelas, que juntamente com moléculas de H_2O , promovem o empilhamento das camadas com um domínio interlamelar pouco ordenado. Neste caso, as lamelas são mantidas juntas não apenas por ligações de hidrogênio, como ocorre no caso da brucita, mas pela atração eletrostática entre as lamelas positivamente carregadas e os ânions interlamelares. A Figura 3 abaixo apresenta a representação esquemática da estrutura de um HDL.

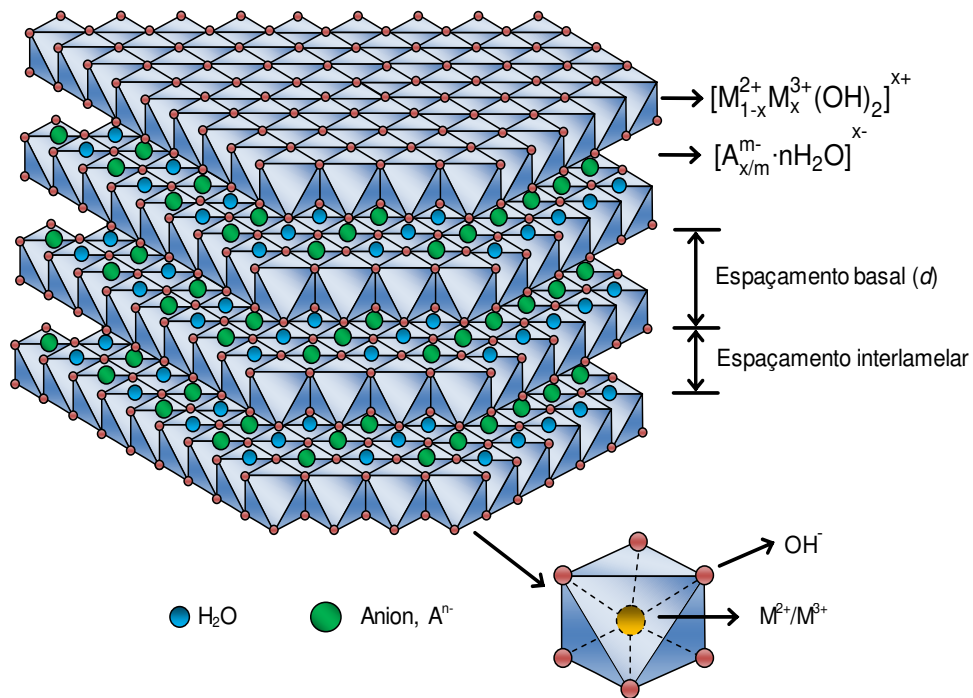


Figura 3: Representação esquemática de um HDL²¹.

O HDL pode exibir duas seqüências diferentes de empilhamento das lamelas, romboédrica ou hexagonal e podem ser estruturalmente distinguíveis apenas por análises de difração de raios X. A hidrotalcita possui uma seqüência de empilhamento romboédrica 3R, com parâmetros de cela unitária a , e $c = 3c'$ (onde c' é a espessura de uma camada de brucita), por exemplo, o polítipo manasseita cristaliza em uma seqüência hexagonal 2H, onde $c = 2c'$, e uma terceira seqüência descrita na literatura como 1H está relacionada à HDL altamente hidratados contendo sulfato^{1,4}. Estes modelos das seqüências de empilhamento dos polítipos 3R, 2H e 1H, podem ser observados na Figura 4 e também apresentados estes polítipos na Tabela I.

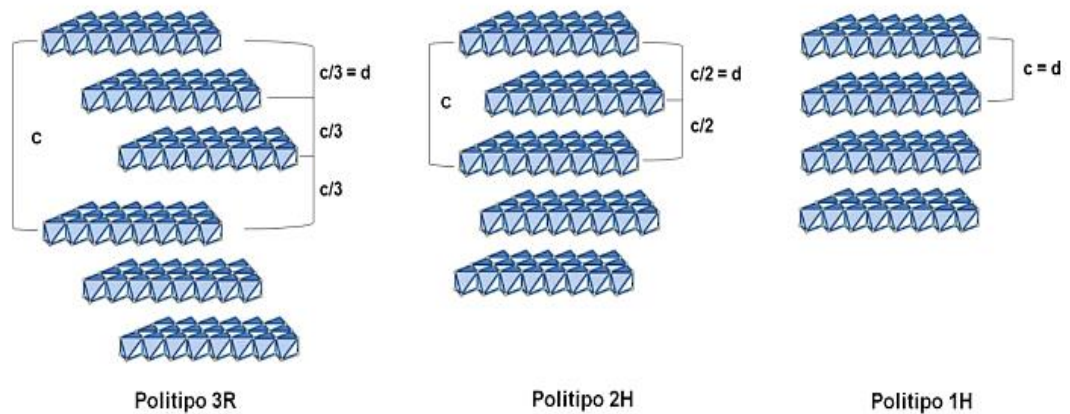


Figura 4: Representação esquemática dos diferentes polítipos para os HDL^{4,22}.

As hidrotalcitas sintéticas possuem geralmente uma simetria romboédrica, pertencendo ao grupo espacial 3R e os parâmetros da célula unitária, são: a correspondendo a distância entre os dois cátions metálicos e o parâmetro c variando de acordo com o tamanho do ânion interlamelar e o grau de hidratação, correspondendo a três vezes a distância simples de uma camada metálica à outra, $c = 3d$ (distância interlamelar, d)²³.

Em 1930 Feiknecht^{12,13}, fez reagir soluções diluídas de sais metálicos com base. Anos depois, surgiu um grande interesse por parte dos pesquisadores em estudar os aspectos relacionados à síntese desses materiais³.

Devido a possibilidade de combinação de diversos cátions e ânions uma grande variedade de HDL pode ser preparada. Para isso, os cátions bivalentes e trivalentes devem possuir raio iônico próximos ao raio do cátion Mg^{2+} que é de 0,65 Å, para que possam ser acomodados em sítios octaédricos, formando as lamelas². Porém para a síntese destes materiais com boa organização estrutural e pureza de fase é necessário o controle de diversos parâmetros, como, por exemplo, a razão entre os cátions bivalentes e trivalentes $M(II)/M(III)$, o valor do pH, a temperatura de cristalização (tratamento hidrotérmico), etc³. A Tabela II apresenta os fatores que influenciam na preparação de HDL.

Tabela II: Fatores que influenciam na síntese de HDL².

Variáveis estruturais	Variáveis na preparação
Tamanho do cátion	pH
x : razão molar de M(III) / (MIII + MII)	Método de precipitação
Estequiometria de cátions	Temperatura de precipitação
Mistura de cátions	Concentração de reagentes
Balanceamento de ânions	Envelhecimento
Quantidade de água intercalada	Lavagem e secagem
Tamanho de morfologia do cristal	Presença de impurezas

I. 2.2 - Composição Química dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Os cátions metálicos que podem fazer parte da camada inorgânica, devem obrigatoriamente apresentar coordenação octaédrica e raio iônico na faixa entre 0,50-0,74Å²⁴.

Diferentes HDLs podem ser preparados variando-se os cátions metálicos, a proporção entre estes, assim como ânion interlamelar.

A razão entre os cátions metálicos constituintes do HDL é responsável pela densidade de carga das lamelas. A alteração na razão entre cátions ocasiona uma variação na densidade de carga das lamelas, que interfere na quantidade de ânions e na posição destes ânions intercalados no domínio interlamelar (espaço entre duas lamelas adjacentes) e na capacidade de troca iônica^{4,24}. Quanto menor o valor desta razão, maior a densidade de carga na lamelar e, conseqüentemente, uma maior quantidade de ânions é intercalada, já que para cada cátion trivalente tem-se uma quantidade equivalente de ânions intercalados (em termos de carga) e um aumento desta razão reduz a densidade da carga e também na quantidade relativa de ânions²⁴.

As combinações de cátions bivalentes e trivalentes, utilizados na obtenção de HDLs são apresentados na Tabela III.

Tabela III: Combinações de cátions bivalentes com trivalentes que produziram HDL⁴.

<i>Cátions Bivalente</i>	<i>Cátions trivalentes</i>														
	Al	Fe	Cr	Co	Mn	Ni	Sc	Ga	Ti*	La	V	Sb	Y	In	Zr*
Mg	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X
Ni	X	X	X	X	X	X				X					
Zn	X		X												
Cu	X		X												
Co	X	X	X	X					X	X					
Mn	X		X		X			X							
Fe	X	X													
Ca	X														
Li**	X														
Cd	x														

* *Tetraivalente*, ** *monovalente*

Os ânions mais utilizados para preparação de HDL são haletos, oxiânions, ânions complexos, polioxometalatos, polímeros aniônicos, carboxilatos, tensoativos, sulfatos orgânicos polímeros aniônicos, macrociclos, biomoléculas, compostos lamelares, corantes, nucleotídeos, vitaminas, fosfatos e fosfonatos, compostos orgânicos e ácido sórbico. A Tabela IV mostra exemplos da variedade de ânions que já foram intercalados em HDL.

Tabela IV: Exemplos de ânions intercalados em HDL segundo diversos autores e pesquisadores²⁰.

Ânions	Exemplos	Autores	Referências
Ácido sórbico	C ₆ H ₈ O ₂ -ZnAl	Meng et al	61
Ânions complexos	[Fe(CN) ₆] ⁴⁻ , [NiCl ₄] ²⁻ , [IrCl ₆] ²⁻ , [PtCl ₆] ²⁻	Beres et al., Okada et al., Besse et al.	44,45
Biomoléculas	Peptídeos, ATP, DNA	Choy et al. Seftel et al., Nakayama et al.	47,48,49,50
Carboxilatos	Tereftalato, benzoato	Jones et al.	51,52
Compostos lamelares.	(Mg ₂ Al(OH) ₆ ⁺ [Mg ₃ (OH) ₂ /Si ₃ AlO ₁₀] ⁻	Allmann	25
Corantes	Cl ácido azul 9 , índigo carmim(IC)	Auxilio et al., Gaini et al	64,65
Fosfatos e Fosfonatos	H ₂ PO ₄ ⁻ , HPO ₄ ²⁻ , C ₆ H ₅ PO ₃ H ⁻	Costatino et al.	53

Haletos	F ⁻ , Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻	Vaccari et al., Besse et al.	7,19
Macro ciclos	ftalocianinas e porfirinas	Carrado, Constantino et al.	43,46
Nucleotídeos	AMP, ADP, ATP, CMP, UMP	Aisawa et al	62
Oxo-ânions	CO ₃ ²⁻ , SO ₄ ²⁻ , NO ₃ ⁻ , CrO ₄ ²⁻ , Cr ₂ O ₇ ²⁻ , silicatos; HSeO ₃ ⁻ , SeO ₃ ²⁻ , SeO ₄ ²⁻ , BO ₃ ³⁻ , IO ₃ ⁻	Vaccari et al., Besse et al., Goh et al	7,19, 60
Orgânicos	Lactato, acrilato, tereftalato	Jaubertie et al	59
Polímeros aniônicos	Poli(acrilato), poli(estireno-sulfonato)	Vavysse et al., Leroux et al.	57,58
Polioxo-metalatos,	Vanadatos, molibdatos, tungstos	Ulibarri e Rives	56
Tensoativos – Sulfatos orgânicos	dodecil-sulfato, octil-sulfato, dodecilbenzeno-sulfonato	Vance et al., Valim et al.	54,55
Vitaminas A, C e E	Ácidos: retinóico, ascórbico, indolacético, cítrico, salicílico e corante ácido (índigo carmim, food Blue)	Hwang et. al	63

I. 3 - Propriedades dos Hidróxidos Duplos Lamelares.

O HDL possui propriedades interessantes, como, por exemplo^{3,4,7,25}:

- i) Alta área superficial (100-300m²/g)² e porosidade, que estão relacionados com sua aplicabilidade como absorventes e catalisadores;
- ii) Propriedades básicas: que estão relacionadas aos produtos de decomposição de HDL de MgAlCO₃, como por exemplo, espécies MgO possuem sítios básicos⁷;
- iii) Efeito memória: que é a propriedade de reconstrução da estrutura por contato do material calcinado com uma solução contendo ânion²; especificamente para os HDL de Mg/Al e Zn/Al;
- iv) Capacidade de troca iônica: Propriedade de troca de ânions interlamelares por outros ânions que é utilizada na preparação de novos materiais²⁶;
- v) Propriedades eletroquímicas: alguns HDL podem apresentar condutibilidade iônica devido a mobilidade dos ânions intercalados no espaço lamelar⁴;

- vi) Estabilidade térmica, é uma propriedade importante que o HDL possui, sendo que as temperaturas de decomposição térmica são dependentes de ânion intercalado, cristalinidade, da razão molar entre os cátions⁴.

I. 4 - Síntese de Hidróxidos Duplos Lamelares

I. 4.1 - Método de Síntese

O HDL pode ser sintetizados por diferentes métodos. Esses métodos podem ser divididos em:

- i) Métodos de síntese direta, onde o HDL é obtido diretamente a partir de sais ou óxidos, sendo os métodos mais difundidos: sal-base ou de coprecipitação^{7,19,28}, método do sal-óxido^{19,29}, método sol-gel^{30,31}, de síntese hidrotérmica³², o de hidrólise induzida³³ e o preparação eletroquímica³⁴;
- ii) Métodos de síntese indireta, primeiramente um HDL precursor é preparado por um dos métodos de síntese direta e posteriormente tem seu ânion interlamelar substituído por um ânion de interesse. Diferentes métodos de síntese indireta têm sido desenvolvidos, dentre eles, os métodos de troca aniônica simples¹⁹, troca aniônica por regeneração de material calcinado³⁵ e troca aniônica, usando fase dupla, com a formação de um sal entre os tensoativos³⁶.

A seguir, serão detalhados os métodos que foram utilizados para execução deste trabalho.

I. 4.1.1 - Método de Síntese Direta

Os principais métodos utilizados em síntese direta são:

I. 4.1.1.1 - Método de síntese - Coprecipitação:

O método de coprecipitação pode ser subdividido em três metodologias diferentes:

- i) O método de coprecipitação a pH crescente: também chamado de método da titulação, consiste na precipitação simultânea (coprecipitação), quando se adiciona uma solução alcalina, contendo o ânion a ser intercalado sobre uma solução contendo os cátions. Como os cátions trivalentes tendem a precipitar em valores de pH mais baixos que os bivalentes, dificilmente serão obtidos HDL puros através deste tipo de método¹⁹;
- ii) O método de coprecipitação a pH decrescente: O processo experimental do *método de coprecipitação a pH decrescente* consiste em adicionar uma solução contendo os sais dos cátions sobre uma solução que contém a base e o ânion a ser intercalado. Este método é bastante simples e tem apresentado bons resultados²⁸;
- iii) O método de coprecipitação a pH constante. A preparação de HDL pelo *método de coprecipitação a pH constante* é o processo de síntese mais utilizado para obtenção de vários tipos de HDL. Este método geralmente apresenta resultados altamente satisfatórios, com a obtenção de materiais com boa organização estrutural e pureza de fase. Neste método, uma solução contendo os sais dos cátions metálicos é adicionada sobre uma solução contendo o ânion a ser intercalado. Durante a síntese, uma solução contendo NaOH ou KOH é adicionada para manter o pH constante num valor considerado como ótimo para coprecipitação^{7,19,37}. A Figura 5 abaixo apresenta as faixas de pH para obtenção de alguns HDL. O qual foi utilizado neste trabalho.

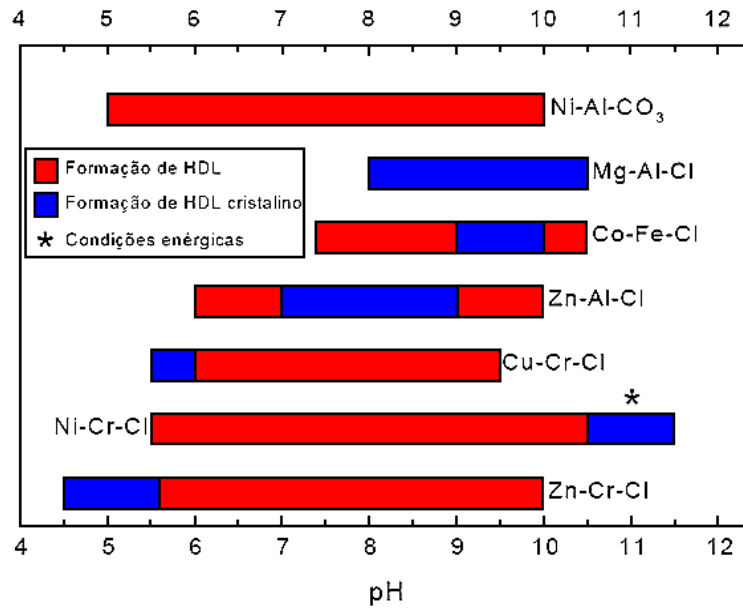


Figura 5: Domínios de pH e faixas ótimas para formação de alguns HDLs³⁷.

Os processos de coprecipitação são feitos, na maioria das vezes, em temperatura ambiente, mas também é possível proceder em temperatura elevada (55 °C)³⁸. A concentração das soluções pode variar entre 0,1-0,5 mol·L⁻¹. Quanto à velocidade de adição, uma baixa saturação é obtida quando a adição da solução dos cátions metálicos é lenta, por exemplo, até 1 mL·min⁻¹ em escala laboratorial, enquanto uma alta saturação ocorre quando a velocidade de adição da solução dos cátions é rápida. A condição de baixa saturação é empregada para obtenção de materiais mais cristalinos, pois acarreta uma maior velocidade de nucleação e, conseqüentemente, muitas partículas de tamanho reduzido³⁹.

I.4.1.2 – Método de Síntese Indireta

Os métodos de síntese indireta envolvem a substituição do ânion interlamelar de um HDL precursor. Nestes métodos, a difusão dos ânions interlamelares que é altamente favorável no HDL, possibilita o preparo de novos HDL através de reações de substituição. Esta substituição pode ser realizada de várias formas e envolve a capacidade dos ânions envolvidos na reação para estabilizar a estrutura lamelar. A ordem da capacidade de estabilização dos

ânions inorgânicos simples nas camadas dos HDL foi primeiramente descrita por Miyata²⁶, como segue.



A efetividade da reação de troca iônica é dependente da carga, tamanho e da geometria do ânion a ser substituído, bem como do ânion a ser intercalado⁴⁰.

Os métodos empregados para a substituição do ânion interlamelar são:

I.4.2 - Métodos de Troca Iônica em Solução.

Neste método a troca iônica é processada em uma solução concentrada do ânion de interesse, normalmente um HDL contendo íons cloreto ou nitrato é utilizado como precursor. Neste método, a eficiência de troca é bastante variada, uma vez que o ânion que se deseja intercalar deve apresentar uma maior capacidade de estabilização da lamela (tendo assim uma maior tendência de ser intercalado) e/ou estar em maior proporção que o ânion do HDL precursor^{19,37}, como mostrado na Equação abaixo:



I. 5 - Tratamento Hidrotérmico

O tratamento hidrotérmico é baseado no aumento da pressão que ocorre em um sistema com volume constante quando a temperatura é aumentada. Na maioria casos, a aplicação de alta temperatura e alta pressão é usada para produzir uma melhor cristalização da amostra e aumento no tamanho do cristalito.

Ulibarri et al.⁴¹, demonstraram a existência de correlação entre diminuição da área específica e da temperatura do tratamento hidrotérmico em que foram submetidos a LiAl-HDL.

Miyata também observou um aumento no tamanho do cristalito com a temperatura e o tempo utilizados no tratamento hidrotérmico de MgAl-CO₃-HDL⁴².

Muitos pesquisadores utilizaram o tratamento hidrotérmico com o objetivo de melhorar a organização estrutural e a pureza de fase dos HDL⁴³. Logo após a precipitação, o material em suspensão é lavado para a retirada de possíveis contaminantes (NO₃⁻, Cl⁻ etc.), sendo então suspenso novamente em H₂O destilada e submetido ao tratamento hidrotérmico. A suspensão é mantida por um determinado tempo, normalmente 24 h, em um reator à temperatura e pressão controladas. Alguns autores realizaram o tratamento hidrotérmico ressuspensando o sólido em uma solução contendo o ânion de interesse em um pH considerado como ideal, normalmente entre 7,0 e 8,0, para se evitar a contaminação por íons OH⁻ e, ou, CO₃²⁻.

I. 6 - Aplicações dos Hidróxidos Duplos Lamelares.

Devido a propriedades apresentadas como alta área superficial e porosidade aos produtos de decomposição, aos seus efeitos de “memória” ou de trocas iônicas e de condutibilidade eletroquímica, bem como de estabilidade térmica, os HDL podem ser aplicados em diversas áreas, dependendo de sua composição, cristalinidade, estabilidade térmica e outras propriedades físico-químicas. Aqui serão apresentadas algumas aplicações e potenciais aplicações para os HDL, tais como catalisadores, suporte para catalisadores, veículos para transporte de moléculas, trocadores de íons, adsorventes, na área industrial, medicinal (na qual se destina este trabalho), na área eletroquímica, etc⁷. Na Figura 6 são apresentadas algumas dessas aplicações dos HDL.

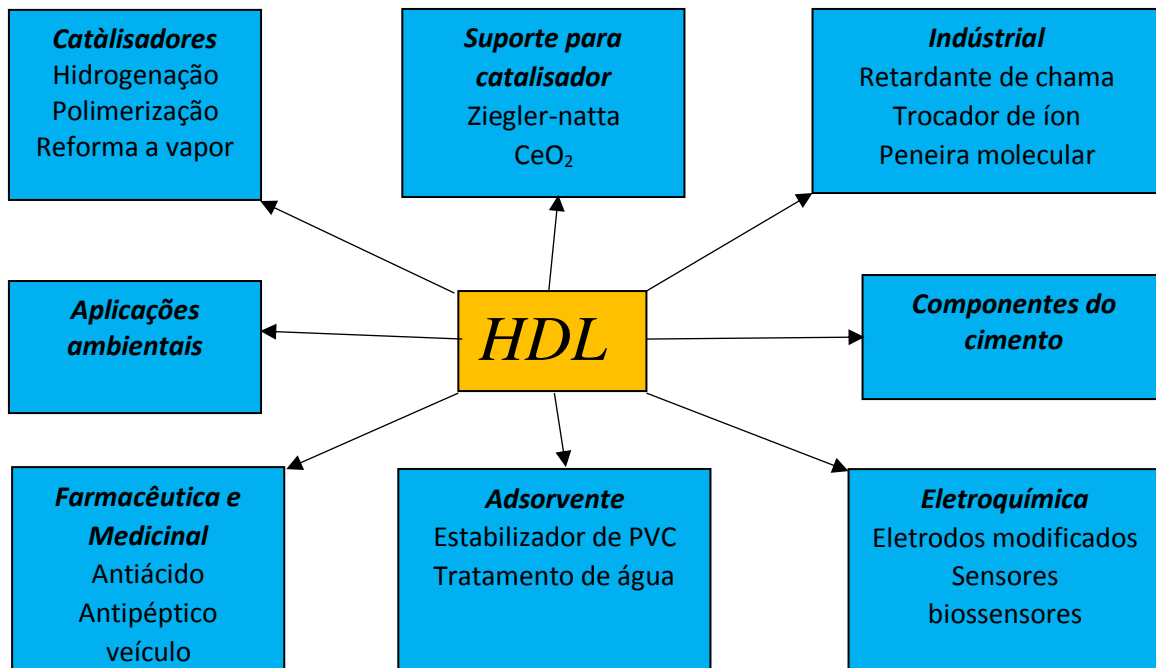


Figura 6: Aplicações dos HDLs.

O objetivo desta pesquisa foi a aplicação do HDL na área farmacêutica e medicinal, que abordaremos de forma mais aprofundada daqui para frente.

I.6.1 - Farmacêuticos e Medicinais

Nos últimos anos, um desenvolvimento crescente nas pesquisas relacionadas à utilização do HDL na área Biológica, Farmacêutica e Médica tem ocorrido, uma vez que esses compostos possuem baixa ou nenhuma toxicidade, boa biocompatibilidade e capacidade de liberação controlada⁶⁶. O HDL pode ser utilizado no desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas para o tratamento de câncer, excipientes para anti-inflamatórios e cosméticos⁶⁷.

Tronto et al. realizaram estudos de intercalação *in vitro* de vários ânions orgânicos de interesse farmacêutico, como: aminoácidos, citrato intercalado em MgAl-HDL, silicato, glutamato e aspartato, obtendo bons níveis de intercalação⁶⁸⁻⁹¹. Os materiais híbridos apresentaram um perfil de liberação prolongada com um efeito tamponante bastante pronunciado. Os resultados foram promissores para utilização destes materiais como matrizes

na liberação prolongada de fármacos. O HDL é utilizado como antiácido estomacal e no tratamento de úlcera gástrica⁷²⁻⁷⁸. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* confirmam a eficácia do HDL como antiácido. A empresa Bayer AG iniciou a produção da hidrotalcita como antiácido e patenteou este material como nome comercial de Talcid[®]. A utilização do HDL como matriz na administração prolongada de fármacos é bastante vantajosa, uma vez que quando submetidos a um “ataque” ácido, estes materiais sofrem dissolução das folhas inorgânicas e podem liberar os ânions intercalados (fármacos) de forma gradativa⁶⁸.

O'Hare et al. estudaram a liberação controlada de compostos de atividade farmacêutica, como diclorofenaco e gemfibrozil intercalado em LiAl-HDL⁷⁹. Os perfis de liberação em diferentes valores de pH (meio de dissolução) foram comparados. Para Diclorofenaco, a liberação de ânions para solução foi mais lenta em pH = 7,0 do que em pH = 4,0.

Choy et al. produziram nanocompósitos híbridos com a intercalação de biomoléculas de DNA e ATP em MgAl-HDL^{66,80-82}. Espectroscopias na região do infravermelho têm sido muito utilizados para confirmação da manutenção da integridade das biomoléculas na região interlamelar do HDL produzido. O autor tem explorado a utilização desses materiais para o desenvolvimento de novos reservatórios de DNA ou materiais transportadores de material genético para as células, protegendo as biomoléculas da degradação e auxiliando no transporte até alvos específicos do organismo. Uma vez dentro das células, o HDL é dissolvido por lisossomos, resultando na liberação das moléculas intercaladas dos compostos. Estes compostos híbridos podem promover novas oportunidades de aplicação destes materiais na terapia gênica e na liberação controlada de moléculas biologicamente ativas.

I.7 - Sais Básicos Lamelares

I.7.1 – Estruturas

Os Sais Básicos Lamelares (SBLs), são sólidos com estrutura lamelar, pertencentes a família dos Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs), tendo em comum o fato que ambos apresentam camadas do tipo da brucita, $Mg(OH)_2$.

Além de Sais Básicos Lamelares (SBLs), estes compostos também podem ser nomeados como Hidroxissais Lamelares, ou Sais Duplos Lamelares, este último quando a lamela é constituída de dois tipos diferentes de cátions bivalentes.

Os hidroxissais podem ser classificados pelo modelo de Löuer, que seguem o empilhamento característico dos Hidroxinitratos de zinco e níquel e tem validade para outros tipos de Hidroxissais Lamelares, com raios similares ao zinco e níquel⁸³, representado na Figura 7 abaixo.

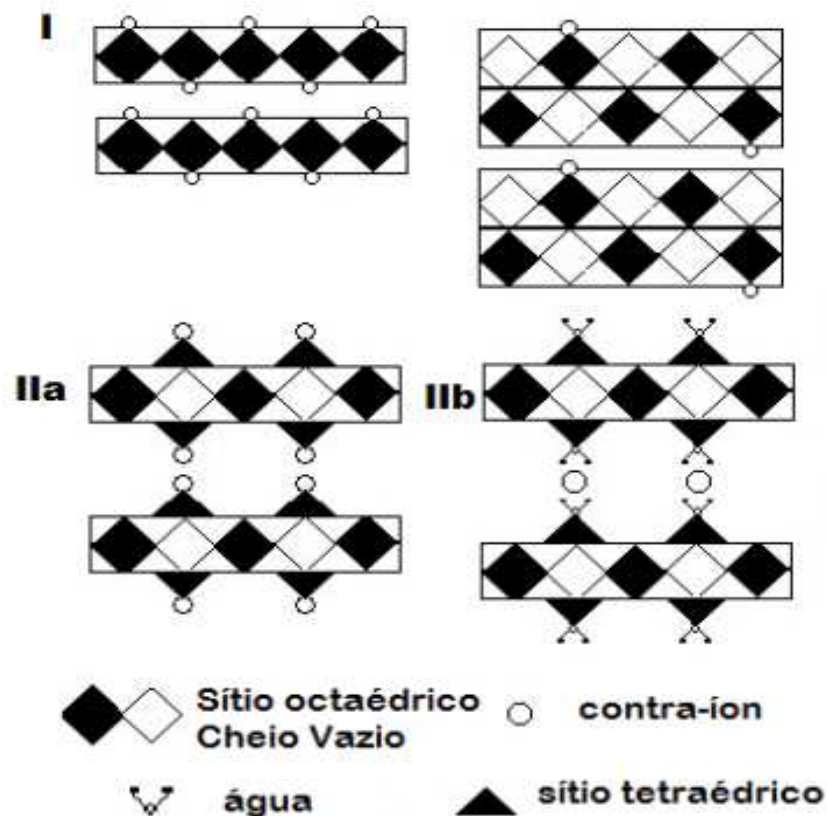


Figura 7: Estrutura de hidroxissais lamelares proposta pelo modelo de Löuer⁸⁴.

A estrutura I é composta por lamelas com sítios octaédricos preenchidos ou vazios e o contra-íon é ligado diretamente a ela. As estruturas II têm como característica o deslocamento dos metais bivalentes dos sítios octaédricos para a posição tetraédrica acima e abaixo da vacância octaédrica e consequente geração de cargas positivas nas lamelas. A estrutura II (a) consiste na ligação do contra-íon diretamente no metal bivalente do sítio tetraédrico⁸³, enquanto na estrutura II (b), a molécula de H₂O está ligada ao sítio tetraédrico e faz “ponte” entre a lamela e o contra-íon. Um exemplo deste tipo de estrutura é o Hidroxinitrato de Zinco ($Zn_5(OH)_8(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$) apresentada na Figura 8^{85,86}.

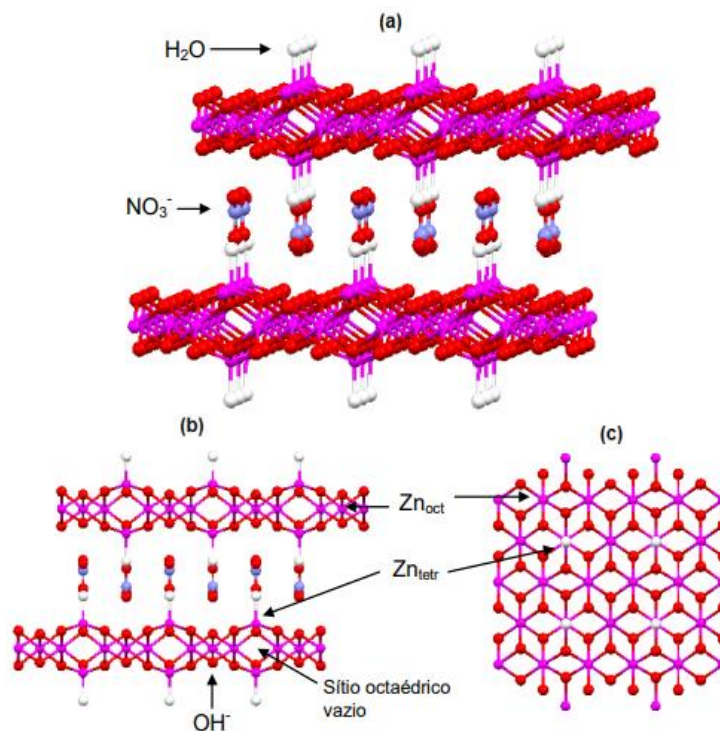


Figura 8: Estrutura do hidroxinitrato de zinco (a), visão lateral de uma lamela (b) e visão superior de uma lamela (c) ³⁹.

No caso do SBL de zinco, a estrutura das lamelas é formada apenas por cátions Zn^{2+} , apresentando vacâncias em sítios octaédricos, e a compensação de cargas é realizada pela presença de grupamentos aniônicos completando a coordenação tetraédrica do metal bivalente. Nesses últimos, os tetraedros são localizados fora da camada do tipo da Brucita, acima e abaixo das lacunas octaédricas⁸⁷, como mostra na figura abaixo, onde: o zinco apresentado nas figuras

b e c “tetr” e “oct” indicam que o zinco presente em um sítio tetraédrico ou octaédrico, respectivamente³⁹.

A estrutura dos hidroxissais lamelares deriva da estrutura do tipo brucita, onde uma fração dos grupos de hidróxido estrutural é substituída por moléculas de H₂O e ânions, resultando em compostos formulados como: $M(OH)_{2-x}(A^{m-})_{x/m} \cdot nH_2O$ ⁸⁸.

Como mencionado anteriormente, o princípio estrutural do HDL é a substituição dos íons Me^{2+} por outros íons metálicos M^{3+} nas camadas de hidróxido do tipo brucita. Já no caso dos SBLs, a substituição de Me^{2+} por íons M^{2+} , em compostos $[Me^{2+}_{1-x} - Me^{3+}_x(OH)_2]^{x+}$, produz uma densidade de carga positiva que é gerada por vacâncias nas estruturas octaédricas das lamelas. Ânions e moléculas de água são ligados entre as camadas. Os ânions intercalares podem ser trocados por outros ânions^{89,90}.

I. 7.2 - Composição Química dos Sais Básicos Lamelares.

A estrutura do tipo brucita pode sofrer modificações, substituindo o íon Mg^{2+} por íons bivalentes como exemplo, Zn^{2+} , Cu^{2+} , entre outros e a substituição dos íons OH^- por outros monovalentes ou até mesmo H₂O e essa modificação gera os hidroxissais lamelares⁸⁷.

Os SBL podem ser representados pela seguinte fórmula geral^{87,88}:

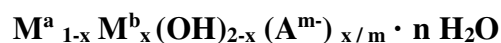


Onde:

M^{2+} é um cátion metálico com carga 2+;

A^{m-} é um ânion com mesma carga que o íon hidroxila e diâmetro parecido.

Os SBL podem conter dois tipos de cátions nos sítios octaédricos como mostrados na Figura 8, formando compostos chamados de hidroxissais duplos lamelares (LDS), representado pela seguinte fórmula geral^{87,91}.



Onde:

M^a e M^b correspondem a metais bivalentes como Cu, Co, Ni, Mg, Zn, Cd, Fe e Mn.

A^{m-} é um ânion situado entre as camadas catiônicas com a mesma carga que o íon hidroxila e diâmetro parecido e pode ser: (monovalentes Cl_2 , NO_3^- , Br_2 , ClO_4^- , MnO_4^- e NO_2^- ou bivalente, SO_4^{2-} e CO_3^{2-}).

Os sais duplos de hidróxido compreendem uma classe de materiais em camadas que são semelhantes aos HDLs e mostram uma reatividade intracristalina comparável.

Os compostos em camadas são um tipo especial de compostos em que os cristais são construídos pelo empilhamento bidimensional unidades conectadas entre si por forças fracas^{92,93}. Os exemplos mais simples desse tipo de material são grafite, a hidróxidos alcalino-terrosos ou de metais de transição.

Meyn, M., et. al descreveram um trabalho preparando hidroxissais duplos lamelares por reação de um óxido sólido MeO com uma solução de nitrato $M(NO_3)_2$: ZnO com soluções de $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ e $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$; NiO com $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$; e CuO com $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ e $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$. Os hidroxissais duplos se formam quando um óxido MeO é combinado com outros íons metálicos bivalentes Me^{2+} . As composições típicas dos SBL são $[(Me, M)_2(OH)_3NO_3]$ e $[(Me, M)_5 \cdot (OH)_8](NO_3)_2$.

Há também estruturas mais complexas, como as observadas em camadas sais de hidróxido $(-M^{2+}(OH)_{2-x} (A^{m-})_{x/m} \cdot nH_2O)$. A Tabela V abaixo lista alguns desses compostos⁹⁴.

Tabela V: Alguns hidróxidos simples e duplos em camadas^{95,96}.

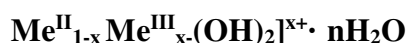
Material	Composição química
Brucita	Mg(OH) ₂
Gibbsita	Al(OH) ₃ monoclinico
Bayerita	Al(OH) ₃ monoclinico
Nordstrandite	Al(OH) ₃ triclinico
Doyleita	Al(OH) ₃ triclinico
Hidrotalcita Natural	Mg ₆ Al ₂ (OH) ₁₆ (CO ₃)·4H ₂ O
Manassita	Mg ₃ Al(OH) ₈ (CO ₃) _{0.5} ·2H ₂ O (2H)
Meixnerite	Mg ₃ Al(OH) ₈ (CO ₃) _{0.5} ·2H ₂ O (3R)
Sjogrenie	Mg ₃ Fe(OH) ₈ (CO ₃) _{0.5} ·2.25H ₂ O (2H)
Stichite	Mg ₃ Cr(OH) ₈ (CO ₃) _{0.5} ·2H ₂ O (3R)
Takovita	Ni ₃ Al(OH) ₈ (CO ₃) _{0.5} ·2H ₂ O (3R)
Piroaurita	Mg ₃ Fe(OH) ₈ (CO ₃) _{0.5} ·2.25H ₂ O (3R)
Hidrocalumita	Ca ₂ Al(OH) ₆ (CO ₃) _{0.11} (OH) _{0.78} ·2.38H ₂ O (3R)
Wermilandita	Mg(Al,Fe) _{0.5} SO ₄ ·2H ₂ O
Hidroxissulfato de ferro(II-III)	[Fe ^{II} ₄ Fe ^{III} ₂ (OH) ₁₂][SO ₄ ·nH ₂ O]

Os sais básicos lamelares trocam facilmente surfactantes aniônicos pelos ânions de nitrato entre lamelas. Em relação aos ânions ácidos de cadeia curta, os SBLs são menos reativos que os HDLs. A capacidade de troca de ânions é devida à troca de ânions incorporados na camada de hidróxido (como no nitrato de cobre básico [Cu₂(OH)₃NO₃]) ou de ânions ligados como regiões da camada de hidróxido carregada positivamente. A carga positiva se origina de um excesso de íons metálicos bivalentes como nos sais básicos de zinco [Zn₅(OH)₈](NO₃)₂·2H₂O ou [Zn₅(OH)₈] Cl₂·H₂O. A disposição dos íons de alquil sulfato de cadeia longa no espaço entre camadas é deduzida a partir das medições do espaçamento basal. Em muitos SBLs, os ânions surfactantes são amplamente inclinados para as camadas de hidróxido e agregados em bicamadas. Alcanos sulfonatos secundários técnicos, cujas misturas de isômeros são dispostas no filme bimolecular, de maneira que seja alcançada uma constante separação entre cliques.

Os derivados orgânicos dos SBLs absorvem moléculas neutras entre as Lamelas. Típica é a adsorção interlamelar de alcanóis primários, como hexanol, octanol e decanol, pelos derivados de alquil sulfato⁹⁷.

A reação de um óxido sólido com uma solução aquosa de um sal metálico fornece um procedimento geral para preparar hidróxidos duplos em camadas, hidroxissais duplos lamelares e cloretos e nitratos hidróxidos (básicos):

- (i) A combinação de um óxido de MeO com soluções contendo íons Me^{3+} produz hidróxidos duplos em camadas, um grupo de compostos que atualmente atraem grande interesse de vários grupos de pesquisa. a fórmula geral é:



- (ii) Hidroxissais duplos se formam quando um óxido de MeO é combinado com outros íons de metal bivalentes M^{2+} as composições típicas (idealizadas) são $[(Me, M)_2(OH)_3NO_3]$ e $[(Me, M)_5 - (OH)_8] \cdot (NO_3)_2$.
- (iii) Um óxido MeO também pode reagir com uma solução salina contendo o mesmo cátion bivalente, por exemplo, a reação de ZnO com uma solução de ZnCl fornece o cloreto de hidroxizinc $[Zn_5(OH)_8]Cl_2 \cdot H_2O$.

Os raios iônicos dos íons metálicos (Me^{2+} , M^{2+}) nos sais duplos de hidróxidos não diferem em mais de 0,05 Å. diferenças maiores dos raios iônicos Me^{2+} e M^{3+} são toleradas nos hidróxidos duplos em lamelas conforme indicado na Tabela VI abaixo:

Tabela VI: Raios iônicos de íons metálicos hidróxidos duplos lamelares (HDLs) e sais básicos lamelares (SBLs)⁹⁷.

hidróxidos duplos lamelares			sais básicos lamelares		
cátions	rad (Å)	diferença (Å)	cátions	rad (Å)	diferença (Å)
Li ⁺ , Al ³⁺	0,68, 0,51	0,17	Zn ²⁺ , Co ²⁺	0,74, 0,72	0,02
Zn ²⁺ , Cr ³⁺	0,74, 0,63	0,11	Zn ²⁺ , Ni ²⁺	0,74, 0,69	0,05
Cu ²⁺ , Cr ³⁺	0,72, 0,63	0,09	Zn ²⁺ , Cu ²⁺	0,74, 0,72	0,02
Cu ²⁺ , Al ³⁺	0,72, 0,51	0,21	Ni ²⁺ , Cu ²⁺	0,69, 0,72	0,03
Zn ²⁺ , Al ³⁺	0,74, 0,51	0,23	Cu ²⁺ , Co ²⁺	0,72, 0,72	0,00
Mg ²⁺ , Al ³⁺	0,66, 0,51	0,15			
Ni ²⁺ , Al ³⁺	0,69, 0,51	0,18			
Ca ²⁺ , Al ³⁺	0,99, 0,51	0,48			

A conversão de um óxido em um HDL foi descrita pela primeira vez por Boehm et al.⁹⁸, eles prepararam zinco-cromo hidróxido $[Zn_2Cr(OH)_6]NO_3 \cdot 2H_2O$ reagindo ZnO com soluções de $Cr(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. Este procedimento foi iniciado pela observação de que o ZnO assume uma cor violeta quando impregnado com uma solução etanólica de nitrato de cromo⁹⁹.

A reação de um óxido sólido com soluções aquosas de sal metálico já é conhecida há muito tempo. Sabatier¹⁰⁰, Recoura¹⁰¹, e Mailhe¹⁰², descreveu a formação de sais duplos de hidróxido por reação de CuO (ou cobre e oxigênio) com soluções de sais de Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} e Cd^{2+} . Estudos estruturais de sais duplos de hidróxidos foram relatados por Feitknecht e Maget¹⁰³, que prepararam sais duplos de hidróxidos de CuO e $NiCl_2$, $CoCl_2$, $ZnCl_2$. Soluções $CdCl_2$ e $MgCl_2$.

Os SBLs podem ser incorporados em matrizes poliméricas e considerando a versatilidade do espaço entre camadas do polímero, os íons ou moléculas podem ser intercalados nestas camadas conferindo diferentes características às matrizes.

I. 7.3 - Propriedades dos Sais Básicos Lamelares.

Os hidroxissais lamelares e sais duplos lamelares possuem propriedades bem interessantes, algumas delas são:

- i)* Apresentam baixa toxicidade, excelente biocompatibilidade, baixo custo de produção e fácil obtenção¹⁰⁴.
- ii)* De acordo com as características estruturais dos SBLs, uma grande variedade de ânions pode ser intercalada entre as lamelas, desde estruturas simples até moléculas com atividades nutricionais/nutacêuticas¹⁰⁵.
- iii)* Apresentam uma reatividade intracristalina comparável aos HDLs¹⁰⁶.

- iv) Há a substituição dos íons Me^{2+} por outros íons metálicos (M^{2+} ou M^{3+}) nas camadas carregadas positivamente e ânions e moléculas de H_2O entre as lamelas¹⁰⁶.
- v) Os sais duplos são muito reativos a ânions orgânicos e surfactantes aniônicos⁹⁷.
- vi) Os raios iônicos de íons (Me^{+2} , M^{+2}) nos sais duplos de hidróxidos não se diferem em mais de $0,05 \text{ \AA}$ ¹⁰⁶.
- vii) Possuem capacidade de intercalar diversos tipos de moléculas ($\text{Cu}_2(\text{OH})_3(\text{CH}_3\text{COO}) \cdot \text{H}_2\text{O}$; $(\text{Cu}/\text{Zn})(\text{OH})_{2-x}(\text{NO}_3)_x \cdot n\text{H}_2\text{O}$; $\text{Mg}_2(\text{OH})_{3,24}(\text{NO}_3)_{0,76} \cdot 0,24\text{H}_2\text{O}$; $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{NO}_3$; $\text{Co}_7(\text{OH})_{12}(\text{NO}_3)_2$; $\text{Co}^{\text{II}}(\text{OH})_{2-x}(\text{NO}_3)_x \cdot \text{H}_2\text{O}$, dentre outros e podem ser incorporados em matrizes poliméricas, considerando a versatilidade de seu espaço intercamada, os íons ou moléculas que podem ser intercaladas nessas camadas conferem características diferentes às matrizes¹⁰⁶.
- viii) Os métodos de sínteses de hidrólises de sais e óxidos, hidrólise de ureia, precipitação com soluções salinas, reações com estado sólido, tratamento termal, reações hidrotermais, hidrólise em meio propilo, têm suas próprias vantagens e desvantagens e podem ser aplicados de acordo com a propriedade do produto e qualidade do cristal exigida¹⁰⁶.

I. 7.4 - Métodos de Síntese dos Sais Básicos Lamelares

Os SBL podem ser produzidos por diferentes métodos de síntese. Os mais comuns descritas na literatura são: os métodos de hidratação de óxido e sal, de sal e ureia (solução), de sal e ureia (fundido), tratamento térmico e tratamento hidrotermal o método direto apresentado abaixo que foi utilizado para este experimento:

I. 7.4.1 - Método do *Sal-Base*

Este procedimento é o método mais utilizado na síntese de hidroxissais, esta metodologia consiste em precipitar o hidroxinitrato de zinco partindo de uma solução que contém o sal de zinco e a esta solução é adicionada de uma base^{107,108}.

A síntese desse material foi dividida em duas etapas: a primeira com a síntese direta do hidroxissal e a segunda com a troca iônica do ZnCu-SBL.

- O método por meio direto foi sintetizado com uma solução preparada a partir da dissolução de um hidroxissal precursor (mistura de dois sais bivalentes) em H₂O e a essa solução foi adicionado NaOH gota a gota sob agitação constante e atmosfera de N₂.
- Para a troca iônica do ZnCu-SBL é adicionado o precursor a uma solução de ácido 1-naftalenoacético em H₂O, ficando a dispersão sob agitação constante em atmosfera inerte durante 24 horas, a fim de promover uma melhor homogeneização do material. Após a troca o material é lavado e seco em dessecador na presença de sílica gel ativada.

Outros métodos menos usuais também vêm sendo descritos na literatura como síntese via aquecimento de acetatos metálicos¹⁰⁹, sínteses hidrotermais¹¹⁰ e métodos sol-gel¹¹¹.

I.7.5 - Aplicações dos Sais Básicos Lamelares

Os SBLs possuem diversas características e propriedades que lhe rendem diversas aplicações em potencial. Na literatura existem estudos que tratam de suas propriedades para aplicações como precursores de óxidos metálicos com crescimento topotático¹¹², incorporação topotática de cátions bivalentes¹¹³, filmes epitaxiados¹¹⁰, catalisadores para esterificação de

ácidos graxos¹¹⁴, utilizados como trocadores aniônicos com propriedade de retenção seletiva de ânions¹¹⁵, materiais com propriedades magnéticas¹¹⁶, entre outras aplicações.

Foi realizado uma pesquisa completa em diversas fontes como, por exemplo, Master Journal, Athenus.com, Science.gov, World Wide Science.org, Web of Science, entre outros sobre a aplicação dos SBLs como fármacos e não foi encontrado nenhuma aplicação em nenhuma tese, artigo, periódico ou dissertação sobre o assunto até o momento desta pesquisa.

Esta pesquisa se concentra no fármaco Gabapentina, intercalado em HDLs e SBLs de zinco em alumínio pelos processos de troca iônica e tratamento hidrotérmico, objetivando a produção de um fármaco de liberação prolongada.

I. 8 - O Fármaco - Gabapentina

I. 8. 1 - Breve Histórico

A Gabapentina 2[1-(amino metil) ciclohexano ácido acético é um fármaco da classe dos anticonvulsivantes, análogo de GABA. Patentada em 1977 pela empresa Wyeth-PBG¹¹⁷ e aprovada em 1993 para epilepsia e em 2002 para NPH- *Neutral Protamine*, utilizada no tratamento da neuralgia pós-herpética em adultos e para o tratamento adjuvante de convulsões de início parcial em pacientes com 3 anos de idade ou mais¹³⁵, produzido pela empresa Pfizer, a Gabapentina é um anticonvulsivante de segunda geração projetado para ser um agonista GABA ativo no SNC, com alta lipossolubilidade com o objetivo de facilitar a travessia pela barreira hematoencefálica com o nome comercial Neurotim[®] como visto na Figura 9 abaixo.



Figura 9: Medicamento Neurontim - Gabapentina¹¹⁸.

O medicamento foi desenvolvido para o tratamento da epilepsia e acabou também por passar a ser utilizado para o tratamento de dor, ocasionadas pelos nervos periféricos. Indicada, portanto no tratamento da dor neuropática (dor devido à lesão e/ou mau funcionamento dos nervos e/ou do sistema nervoso) em adultos; como monoterapia o tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade e terapia adjunta das crises epilépticas parciais (convulsões), com ou sem generalização secundária (crise com maior comprometimento do sistema nervoso central acompanhado de perda da consciência), em pacientes a partir de 12 anos de idade.

A Gabapentina deve agir modulando (regulando) as transmissões das mensagens entre as células do sistema nervoso, reduzindo a atividade excitatória responsável pela dor neuropática e pelas crises convulsivas. É agonista gabaérgico e age sobre os canais de Sódio e Cálcio^{123,135}. No entanto, o seu mecanismo não é totalmente conhecido. A Gabapentina apresenta massa molar: $171,237 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$, meia-vida biológica: 5 a 7 h, $\text{pK}_{a1} = 3,68$ a 25°C (ácido carboxílico) e $\text{pK}_{a2} = 10,70$ (amina primária)¹³⁵ A fórmula estrutural da Gabapentina é apresentada na Figura 10.

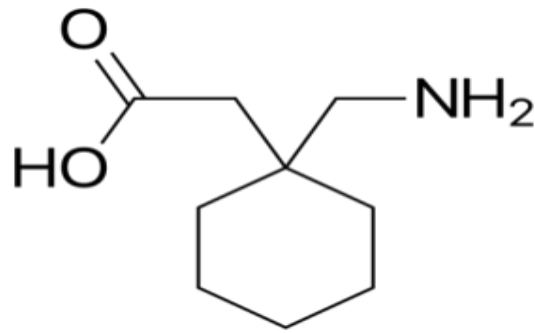


Figura 10 – Estrutura da Gabapentina¹¹⁹.

I. 8. 2 - Dor Neuropática

Descrita pela primeira vez pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, em 1994, como “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso”, a dor neuropática afeta 2% a 3% da população geral, e sua definição continua a ser reavaliada. Transtornos causados pela dor neuropática incluem radiculopatia cervical ou lombar, polineuropatia diabética, neuropatia pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Pacientes com dor neuropática possuem prejuízos no humor, na qualidade de vida, nas atividades diárias e ocupacionais¹²⁰.

Exemplos de dor neuropática incluem a dor fantasma devida à ruptura de grandes nervos periféricos, a dor com a avulsão do plexo por causa de lesões em raízes nervosas e a dor que se sucede a acidente vascular cerebral, como consequência do rompimento do trato spino-trigêmeo talâmico ou nas suas projeções corticais¹²¹.

Existem muitas teorias para tentar explicar os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da dor neuropática. No entanto, a maioria delas é fundamentada em modelos neuroquímicos excessivamente teóricos e complexos, de pouco entendimento entre os próprios neurologistas. Um simples ferimento no nervo periférico focal desencadeia uma série de processos periféricos e centrais no sistema nervoso que podem contribuir para dor persistente e sensação anormal. Inflamação, mecanismos reparadores de tecidos neurais em resposta à injúria

e a reação dos tecidos adjacentes à lesão podem levar a um estado de hiper excitabilidade, um fenômeno denominado sensibilização periférica¹²².

Após a lesão do nervo, alguns pacientes desenvolvem alteração na distribuição e conformação de canais que promovem aumento da excitabilidade axonal das fibras finas nociceptivas que muitas vezes, gerada longe do foco da lesão inicial acarretando o surgimento de sintomas de características neuropáticas. Não é por acaso que um dos tratamentos mais eficazes para a dor neuropática é o uso dos anticonvulsivantes que agem sobre os canais de sódio, tais como Gabapentina¹²³.

Gabapentina é indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos a partir de 18 anos de idade. A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos não foi estabelecida.

I. 8.3 - Epilepsia

A eficácia da Gabapentina como terapia adjuvante (em combinação a outros anticonvulsivantes) foi estabelecida em estudos multicêntricos, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos conduzidos em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 3 anos de idade) com crises parciais refratárias¹²⁴.

Alguns anticonvulsivantes têm sido utilizados para gestão da dor desde 1960 e, juntamente com os antidepressivos, constituem uma das classes de medicamentos mais importantes para o tratamento da dor¹²⁵.

Em estudos clínicos adultos e pacientes pediátricos, a partir de 12 anos de idade, a faixa de dose eficaz variou de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a administração de 300 mg, três vezes ao dia no 1º dia, ou ajustando a dose como apresentado na Tabela VII. Então, a dose pode ser aumentada em três doses igualmente divididas até um máximo de 3600 mg/dia. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos

abertos de longo prazo. O intervalo máximo entre as doses no esquema de três vezes ao dia não deve ultrapassar 12 horas, para minimizar o risco de convulsões¹²⁴.

É indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da monoterapia em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas.

TABELA VII – Esquema de dosagem da Gabapentina- Neurotim¹²⁴

Esquema de dosagem – titulação inicial			
Dose	Dia 1	Dia 2	Dia3
Manhã	-	300 mg	300 mg
Tarde	-	-	300 mg
Noite	300 mg	300 mg	300 mg

A absorção é boa após administração oral e independente da ingestão de alimentos. A concentração plasmática máxima ocorre após duas a três horas^{126,127}. A ligação a proteínas é baixa (menor que 3% a 5%) e sua distribuição ocorre amplamente, envolvendo quase todos os tecidos (volume de distribuição de 58 litros)¹²⁶. Não é metabolizada, não provoca indução enzimática e atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica. Sua eliminação é renal sob forma inalterada e uma pequena porção ocorre pelas fezes. A meia-vida de eliminação é de cinco a nove horas¹²⁸.

O mecanismo exato de ação com os receptores GABA é desconhecido; no entanto, os pesquisadores sabem que a gabapentina atravessa livremente a barreira hematoencefálica e atua nos neurotransmissores. A gabapentina tem um grupo ciclohexila na estrutura do neurotransmissor GABA como uma estrutura química. Embora tenha uma estrutura semelhante ao GABA, não se liga aos receptores GABA e não influencia a síntese ou a captação de GABA. A gabapentina atua mostrando uma alta afinidade para os locais de ligação em todo o cérebro correspondentes à presença dos canais de cálcio dependentes de voltagem, especialmente alfa-2-delta-1, que parece inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios na área pré-sináptica que participam de epileptogênese. Embora não haja evidências de ação direta nos receptores de

serotonina, dopamina, benzodiazepina ou histamina, a pesquisa mostrou que a gabapentina aumenta os níveis de serotonina no sangue total em indivíduos saudáveis de controle^{119,123,135,170}.

O mecanismo de ação dos anti-hiperálgicos, como a Gabapentina, consiste na redução da hiperexcitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal induzida pela lesão que é responsável pela sensibilização central¹²⁹. Acredita-se que a ação anti-hiperálgica ocorre por ligação pós-sináptica da Gabapentina à subunidade alfa₂-delta de canais de cálcio dependente da voltagem nos neurônios do corno dorsal da medula espinal, diminuindo a entrada de cálcio nas terminações nervosas e reduzindo a liberação de neurotransmissores. Vários outros mecanismos celulares foram propostos para explicar analgesia da Gabapentina, incluindo efeitos em receptores Myeloid Cell Nuclear Differentiation Antigen (NMDA), canais de sódio, vias monoaminérgicas e no sistema opióide^{126,130-133,135}. Os efeitos colaterais mais comuns são sonolência, ataxia, tontura sensação de mal-estar, fadiga/astenia (cansaço), febre, dor de cabeça (cefaleia), lombar (nas costas) e abdominal (na barriga), edema (inchaço) facial e periférico, infecção viral, dor, sintomas de gripe, lesão acidental, edema generalizado^{131,133,135}.

I. 8.4 - Solubilidade dos fármacos

A ação terapêutica dos fármacos depende, essencialmente, da sua concentração no local de ação, para as formas farmacêuticas sólidas administradas oralmente os processos de desintegração e dissolução são etapas determinantes na quantidade de fármaco que atinge a corrente sanguínea. Se a velocidade de dissolução for menor que a de absorção, a dissolução torna-se então a etapa crítica, a qual pode comprometer fortemente a biodisponibilidade do medicamento no organismo¹³⁴. A Gabapentina é absorvida principalmente no intestino delgado proximal por meio de um sistema de transporte de L-aminoácido saturável; como resultado, a biodisponibilidade do medicamento diminui com o aumento das doses. Os comprimidos

gastroretentivos de Gabapentina são especificamente formulados para inchar ao entrar em contato com o fluido gástrico até um tamanho que promova a retenção gástrica por aproximadamente 8-10 horas quando tomado com uma refeição; isso permite a liberação gradual e lenta da droga no intestino delgado proximal, seu principal local de absorção. Após a administração de Gabapentina comprimidos gastroretentivos em indivíduos saudáveis, o tempo para as concentrações plasmáticas máximas do fármaco aumentou (cerca de 4-6 horas a mais). Os alimentos têm apenas um efeito mínimo na farmacocinética das formulações convencionais (de liberação imediata) de Gabapentina, mas aumentam a biodisponibilidade dos comprimidos gastroretentivos de Gabapentina. A administração de Gabapentina comprimidos de liberação prolongada com alimentos também aumenta a exposição sistêmica do medicamento em comparação com a exposição em jejum¹³⁵.

A biodisponibilidade de Gabapentina não é proporcional à dose; isto é, conforme a dose aumenta, a biodisponibilidade diminui. A biodisponibilidade da Gabapentina é de aproximadamente 60%, 47%, 34%, 33% e 27%, após 900, 1200, 2400, 3600 e 4800 mg / dia administrados em 3 doses divididas, respectivamente. Os alimentos têm apenas um efeito ligeiro na taxa e extensão da absorção da Gabapentina (aumento de 14% na AUC e C_{max})¹³⁵.

As características físico-químicas dos fármacos, principalmente sua solubilidade em líquidos biológicos e a permeabilidade influem substancialmente na sua concentração terapêutica. A solubilidade corresponde à quantidade máxima que uma substância pode dissolver-se em um solvente à determinada temperatura e está diretamente relacionada com sua estrutura molecular, especialmente com a polaridade das ligações, tendo em vista que o processo de solubilização envolve a quebra de ligações intermoleculares no soluto, separação das moléculas de solvente e a interação entre o solvente e a molécula de soluto.

No entanto, alguns outros fatores também determinam a fração de fármaco que estará disponível para exercer a ação farmacológica, aspectos fisiológicos como degradação no meio

estomacal, metabolismo no lúmen e parede intestinal, além do metabolismo hepático são etapas que contribuem na redução da quantidade biodisponível de fármaco¹³⁷.

Como a solubilidade e a permeabilidade são os principais fatores que controlam a extensão e velocidade de absorção dos fármacos são, portanto, usados como parâmetros para enquadrá-los no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) conforme demonstrado na tabela IX abaixo. O SCB é parte integrante das *guidelines* da *Food and Drug Administration* (FDA) e divide os fármacos em classes de acordo com sua solubilidade aquosa e permeabilidade gastrointestinal buscando correlacionar o comportamento farmacocinético *in vivo* a partir das medições *in vitro* destes parâmetros¹³⁸.

Tabela VIII: Determinação de solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o sistema de classificação Biofarmacêutica (SCB).

<i>Classe do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB)</i>	<i>Característica</i>
Classe I	Alta solubilidade e alta permeabilidade
Classe II	Baixa solubilidade e alta permeabilidade
Classe III	Alta solubilidade e baixa permeabilidade
Classe IV	Baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Fonte: Leão, A. D¹³⁹.

Fármacos da classe I e III, possuem alta solubilidade e apresentam boas disponibilidades comparadas aos da Classe II e IV, o nosso fármaco em questão: a Gabapentina, pertence à classe III com propriedades aprimoradas de estabilidade física e Solubilidade^{140,141}, com biodisponibilidade rápida, em parte por saturação do sistema de transporte, transportadora mediada por *L*- amino ácido.

Fármacos pouco solúveis, como os pertencentes às classes II e IV, são os que apresentam maiores problemas de biodisponibilidade por apresentarem dissolução limitada, variável ou

imprevisível quando comparado aos fármacos de maior solubilidade. Desta forma, formulações convencionais para essas classes de fármacos podem gerar flutuações na sua concentração plasmática como ilustrado na Figura 11. As variações na concentração podem levar a níveis plasmáticos fora da faixa terapêutica (janela terapêutica) ocasionando baixa eficácia do medicamento, como demonstrado em (b) ou risco de toxicidade (a), na figura abaixo ¹³⁸.

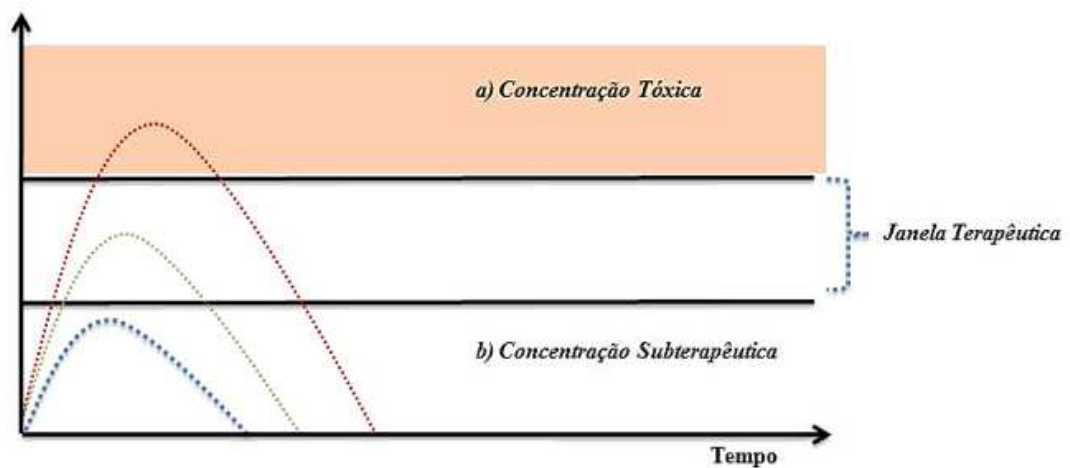


Figura 11: Esquema das oscilações na concentração plasmática de fármacos com baixa solubilidade. Fonte: Leão, A. D.¹³⁹.

Como a grande maioria das novas moléculas tem por finalidade ser incorporada em formas farmacêuticas sólidas orais, um dos maiores desafios da indústria farmacêutica atualmente consiste em desenvolver estratégias para melhorar a solubilidade destes fármacos em meios aquosos, buscando uma dissolução e absorção reprodutíveis e adequadas melhorando sua biodisponibilidade¹⁴⁰.

Atualmente, a tecnologia farmacêutica fornece estratégias para melhorar a taxa de dissolução de fármacos com baixa solubilidade. Algumas das abordagens largamente utilizadas são: modificação na estrutura cristalina, alteração no tamanho de partícula, formação de sais, uso de surfactantes, obtenção de pró-fármacos, associação com argilominerais^{141,143, 168}, complexação com ciclodextrinas¹⁴², dispersões sólidas¹⁴².

No entanto, algumas desvantagens importantes podem ser observadas nessas estratégias, a complexação com ciclodextrinas, por exemplo é um processo de alto custo, cuja eficácia nem sempre compensa o gasto financeiro¹⁴². O desenvolvimento de pró-fármacos mostra-se um processo complexo e dispendioso, necessitando estudos profundos relacionados aos processos metabólicos pelos quais a molécula irá passar, enquanto processos de redução do tamanho de partícula como a micronização podem levar à instabilidade da formulação, promovendo formação de aglomerados.

No caso do uso de polímeros em dispersões sólidas, alguns sistemas apresentam instabilidade e tornam-se sujeitos às transições cristalinas acarretando problemas de estabilidade e solubilidade do produto farmacêutico¹⁴². Dependendo do método de obtenção utilizado, os polímeros podem sofrer decomposição durante a preparação dos sistemas, além de alterações durante o armazenamento, como absorção de umidade, levando a separação de fases da dispersão e formação de cristais¹³⁶.

Os materiais inorgânicos, como os argilominerais, vêm recebendo atenção considerável nas últimas décadas em decorrência da capacidade de adsorção de substâncias em sua superfície e troca de seus íons formadores por outros materiais carregados¹⁴³. Na literatura, encontram-se vários trabalhos relatando melhora na solubilidade de vários fármacos, devido a mudança de sua estrutura cristalina para uma forma amorfa¹⁴⁴.

Ainda dentro deste grupo, os hidróxidos duplos lamelares, também denominados de argilas aniônicas, são alvo de muitas pesquisas relacionadas à sua capacidade de melhorar a solubilidade de fármacos, além de proporcionar alteração em sua cinética de liberação.

I. 9 - Interação dos Hidróxidos Duplos Lamelares, Sais Básicos Lamelares e Gabapentina.

As interações dos HDLs e SBLs com a Gabapentina são muito semelhantes devido à similaridade de estruturas e composições destes materiais. Estes materiais têm sido aplicados

como carregadores para armazenamento, transporte e entrega de compostos intercalados como fármacos, DNA etc. para terapia gênica¹⁴⁵.

Os HDLs apresentam uma baixa toxicidade, alta biocompatibilidade, alta capacidade de troca aniônica com sítios de superfície para funcionalização e um equilíbrio adequado entre a estabilidade química e a biodegradabilidade, e os SBLs podem aumentar a estabilidade das espécies intercaladas e promover sua absorção subcelular para fins biomédicos¹⁴⁵.

Os HDLs sintetizados permitem um isolamento de sólido de alta pureza que favorece um resultado satisfatório de síntese e caracterização junto a sua aplicação do fármaco neuropático, podendo então ser transportado e liberado em sítios apropriados de forma lenta e controlada, aumentando sua eficácia terapêutica e diminuindo seus efeitos colaterais.

Apesar da estabilidade química das moléculas, uma das vantagens apresentadas pelos carregadores e de manter a integridade do material durante o processo de liberação do fármaco, fazendo com que sua biodegradação no plasma e citoplasma do corpo humano seja comprometida^{146,147}, onde, essas partículas ou serão acumuladas nas células, ou circularão no plasma, ou serão metabolizadas, devido à dificuldade que essas partículas encontram para sofrer exocitose. O HDL é a única exceção devido sua alcalinidade e capacidade de lenta degradação em meio ácido como o do citoplasma (pH = 4,6) resultando em íons como Mg^{2+} , Al^{3+} , CO_3^{2-} , Cl^- , que podem deixar a célula através dos canais iônicos competentes ou disponíveis¹⁴⁷. Assim, os HDLs podem apresentar um equilíbrio favorável entre estabilidade química e biodegradabilidade e, por isso, ser altamente promissor e promover a liberação prolongada de ânions orgânicos na célula¹⁴⁵.

Em relação aos SBLs, por terem sido menos estudados, suas aplicações na área farmacêutica são limitadas, mas, assim como os HDLs, estes materiais têm alto potencial para serem aplicados como matrizes de liberação prolongada de fármacos.

A intensão da administração do fármaco intercalado em HDLs e SBLs por via enteral (absorção pelo trato digestivo), é que estes materiais comecem a se dissolver no suco gástrico do estômago, liberando de forma prolongada o fármaco, evitando altas concentrações, diminuindo assim possíveis efeitos colaterais. Além disso, ação tamponante proporcionada pela matriz lamelar protegerá a mucosa gástrica. Parte do material prosseguirá no sistema digestivo e irá se dissolver de forma mais lenta devido aos valores de pH básico desta região (pH = 6,8 - 8,5), valores de pH em que estes materiais são estruturalmente mais estáveis.

Após levantamento de pesquisa aprofundada, não foi encontrado nenhum trabalho, pesquisa ou informações sobre o estudo de síntese e liberação controlada com HDLs e SBLs com o fármaco Gabapentina, o que torna este trabalho e pesquisa inédito.

II - OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

II. 1 - Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral o estudo da síntese e da caracterização de ZnAl-NO₃-HDL o qual foi preparado através da síntese por coprecipitação a pH constante (7,5 - 8,0) com soluções catiônicas de Zn(NO₃)₂·6H₂O e Al(NO₃)₃·9H₂O e com uma solução aniônica de NaNO₃, originando o HDL precursor e o Zn-NO₃-SBL que também foi preparado por síntese direta, utilizando como solução catiônica Zn(NO₃)₂·6H₂O e uma solução de NaOH originando o SBL precursor, ambos sendo intercalado com o fármaco Gabapentina, para promover diminuição da dosagem aplicada, maior tempo de ação farmacológica, melhor efeito tamponante e um maior tempo de prateleira.

II. 2. - Objetivos específicos

1. Sintetizar o HDL do tipo ZnAl-NO₃-HDL através do método direto de coprecipitação a pH constante, e dos métodos indiretos por troca iônica e por tratamento hidrotérmico afim de obter qual melhor intercalação com o fármaco- Gabapentina.
2. Sintetizar o SBL do tipo Zn-NO₃-SBL pelo método direto de coprecipitação a pH constante, para obter melhor intercalação com o fármaco- Gabapentina.
3. Utilizar um conjunto de técnicas de análise para caracterizar os materiais produzidos. Dentre elas, difração de raios X no pó (DRXP), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR), Cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE - (HPLC), Estudo de Liberação *in vitro*.
4. Realizar a liberação *in vitro* dos ânions intercalados em soluções tamponadas com diferentes valores de pH (1,2; 2,0; 4,5 e 6,8). Sendo estes valores de pH semelhantes ao pH estomacal e intestino grosso, possibilitando um completo entendimento do comportamento dos HDLs e do SBLs no trato digestivo.
5. Avaliar o perfil da dissolução dos HDLs e dos SBLs obtidos em meios ácidos e básicos das misturas físicas e avaliar o aumento da taxa de dissolução para o fármaco.

Finalmente, utilizar o conjunto dos dados obtidos para identificar as relações entre os métodos de síntese e as propriedades dos materiais obtidos, possibilitando desta forma um melhor entendimento das estruturas e das potenciais aplicações dos HDLs e SBLs como matrizes para liberação prolongada de Gabapentina.

III - PARTE EXPERIMENTAL

O projeto e a maioria das análises de pesquisa que resultou neste trabalho foi realizado no Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Federal de Viçosa - no Departamento LCL - Laboratório de Compostos Lamelares da UFV- Campus de Rio Paranaíba - MG, sob orientação do Dr. Jairo Tronto e Coorientação do Dr. Frederico Garcia Pinto no período de março de 2018 a abril de 2021, e outras partes das análises foram realizadas no Departamento de Química Fundamental da Universidade de São Paulo e ao Laboratório de Sólidos Lamelares da USP-SP e no Departamento do Grupo de Físico-Química de Sólidos e Interfaces (GFQSI)- UFJF - MG.

III.1 - Reagentes

Os reagentes que foram utilizados nesse trabalho apresentaram um grau de pureza Analítica e foram utilizados sem uma prévia purificação. Os reagentes que foram utilizados suas fórmulas moleculares e procedências, são apresentadas no apêndice A.

A H₂O utilizada foi ultrapura tipo 1 através do sistema Milipore MilliQ[®], de acordo com a exigência do experimento. Já nos procedimentos de sínteses, trocas e tratamentos, a H₂O utilizada no preparo das soluções, na lavagem do material sólido, foi a descarbonatada por aquecimento com ebulição e resfriada por borbulhamento constante e lento com o gás inerte (N₂). Os reagentes hidrocópicos, como nitratos dos cátions monovalentes, bivalentes e trivalentes foram previamente secos à vácuo na presença de sílica gel ativada. O fármaco de estudo foi utilizado seco e armazenado de forma adequado para análises de procedência também apresentada no apêndice A.

III. 2 - Sínteses dos Hidróxidos Duplos Lamelar e Sais Básicos Lamelar

Os HDLs utilizados e preparados nessa pesquisa foram sintetizados pelo método de coprecipitação a pH constante, troca iônica e tratamento hidrotérmico e o SBL pelo método direto de coprecipitação a pH constante, e a troca iônica que posteriormente foram intercalados com o fármaco Gabapentina.

III. 2.1 - Síntese Direta por Coprecipitação a pH Constante dos Hidroxidos Duplos Lamelar (HDL)

Por meio do método de coprecipitação a pH constante, foram preparados os HDLs intercalados com a GABA e o SBL intercalado com GABA.

Os HDLs foram preparados na razão = 2:1; sendo: $2\text{Zn}^{+2}:1\text{Al}^{+3}$. Neste método, uma solução contendo $6,0 \times 10^{-3}$ mol de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $3,0 \times 10^{-3}$ mol de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ em 100 mL de H_2O descarbonatada, foi adicionada a uma velocidade de $1 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ sob vigorosa agitação e na presença de N_2 a uma solução contendo $1,5 \times 10^{-2}$ mol do ânion GABA que seria intercalado em 440 mL de água descarbonatada. O valor do pH foi mantido constante nessa mistura através da adição de uma solução de 1,0 mol de NaOH em 500 mL de H_2O . O valor de pH escolhido para essa síntese foi de $7,5 (\pm 0,5)$, conforme dados apresentados na Tabela IX. A suspensão foi mantida sob agitação constante durante toda a síntese à temperatura ambiente. O material sólido obtido foi lavado por filtração à vácuo por três ciclos de água descarbonatada e 2 ciclos com 200 mL (cada ciclo) de álcool. O material obtido foi submetido a um tratamento hidrotérmico (descrito a seguir), com o objetivo de aumentar a cristalinidade do material por 24 horas e em seguida o material obtido foi lavado e filtrado à vácuo conforme o método realizado anteriormente e em seguida foi seco a vácuo na presença de sílica. O material resultante, nomeado de ZnAl-GABA-HDL.

Tabela IX: Procedimento de Coprecipitação a pH constante do HDL

Solução de cátions				
Reagentes	n (mol)	Volume de H₂O (mL)	N_{2(g)} (cm³·min⁻¹)	pH (±0,5)
Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	6,0x10 ⁻³	100	100	7,5
Al(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	3,0x10 ⁻³	100		
Solução do ânion				
(GABA)	1,5x10 ⁻²	440		
Solução de hidróxido de sódio				
NaOH	1	500		

Outra síntese foi feita pelo mesmo método de coprecipitação a pH constante, usando os mesmos valores da solução catiônica anteriormente citados, porém como precursor e como solução aniônica de 1,5x10⁻³ mol de NaNO₃ em 440 mL de H₂O descarbonatada sob vigorosa agitação e na presença de N₂. O pH foi mantido constante nessa mistura através da adição de uma solução de 1,0 mol de NaOH em 500 mL de H₂O. O valor de pH escolhido para essa síntese foi de 7,5 (± 0,5). De acordo com tabela X. A suspensão foi mantida sob agitação constante durante toda a síntese à temperatura ambiente. O material sólido obtido foi lavado por filtração à vácuo por três ciclos de H₂O descarbonatada e 2 ciclos com 200 mL de álcool (cada ciclo) e em seguida o material obtido foi lavado e filtrado à vácuo e após estar seco o material foi calcinado em O₂ à 550 °C por 4 horas para em seguida fazer a troca aniônica (descrito a seguir) com a GABA. O material resultante, nomeado de ZnAl-NO₃-HDL, sendo este o precursor.

Tabela X: Procedimento de Coprecipitação a pH constante e solução aniônica NaNO₃

Solução de cátions				
Reagentes	n (mol)	Volume de H₂O (mL)	N_{2(g)} (cm³·min⁻¹)	pH (±0,5)
Zn (NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	6,0x10 ⁻³	100	100	7,5
Al((NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	3,0x10 ⁻³	100		
Solução do ânion				
NaNO ₃	1,5x10 ⁻³	440		
Solução de hidróxido de sódio				
NaOH	1	500		

III. 2.2 - Troca Iônica dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Para verificar a possibilidade de troca iônica entre o precursor e o ânion de estudo, a GABA, foi preparado o precursor pelo método de coprecipitação a pH constante entre os cátions descritos acima (seção III.2.1) com o ânion NaNO_3 , para realização da troca aniônica com o fármaco.

Foram pesados o precursor ($\text{ZnAl-NO}_3\text{-HDL}$) já calcinado em O_2 à $550\text{ }^\circ\text{C}$ por 4 horas e 5 vezes o valor do precursor de GABA e diluídos em 250 mL de H_2O descarbonatada como excesso, colocados em solução sob agitação constante na presença de gás N_2 por 24 horas, mantendo o valor do pH em 7,5 ($\pm 0,5$) de acordo com tabela XI abaixo, após esse tempo foi lavado o material e filtrado à vácuo em 3 ciclos de H_2O descarbonatada e 2 ciclos de álcool e em seguida foi seco a vácuo na presença de sílica. O material resultante, nomeado de ZnAl-GABA-HDL-TI.

Tabela XI: Procedimento da Troca Iônica com o Fármaco GABA.

Troca Iônica					
Precursor	Calcinação em $\text{O}_2/^\circ\text{C}$	Volume de H_2O (mL)	$\text{N}_{2(\text{g})}$ ($\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$)	pH ($\pm 0,5$)	GABA
ZnAl- NO_3 -HDL	550 $^\circ\text{C}$ por 4 h	250	100	7,5	5 vezes +
Processo de lavagem à vácuo pós 24 h					
H_2O - descarbonatada		3 ciclos			
Álcool		2 ciclos			

III.2.3 - Tratamento Hidrotérmico dos Hidróxidos Duplos Lamelar.

Após a síntese do precursor pelo método de precipitação a pH constante conforme apresentados na (seção III.2.1), uma parte do material ainda úmido foi resuspenso em uma solução contendo o ânion de interesse: 5 g de GABA, em uma solução com valor de pH = 7,5 ($\pm 0,5$), tendo o cuidado de não deixar que o pH apresente valores altos, evitando uma possível competição com os íons OH^- com o ânion intercalado a GABA. A suspensão foi transferida

para um reator de aço inox sob vigorosa agitação por 48 horas à uma temperatura de 65 °C e presença do gás N₂ de acordo com os dados apresentados na Tabela XII, após o tratamento, foi lavado em 5 ciclos de filtração à vácuo sendo que nos 2 últimos ciclos foram lavados com álcool, na sequência, deixado secar à vácuo na presença de sílica. O material resultante, nomeado de ZnAl-GABA-HDL-TH.

Tabela XII: Procedimento da Tratamento Hidrotérmico com o Fármaco GABA.

Tratamento Hidrotérmico					
Precursor	GABA (g)	Volume de H₂O (mL)	N_{2(g)} (cm³·min⁻¹)	pH (±0,5)	Temperatura (° C)
ZnAl-NO ₃ -HDL	5	250	100	7,5	65
Suspensão		Vigorosa agitação no reator por 48 h			
Processo de lavagem à vácuo pós 48 h					
H ₂ O - descarbonatada		3 ciclos			
Álcool		2 ciclos			

III. 2.4 - Síntese dos Sais Básicos Lamelares (SBL)

A síntese do SBL foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a síntese de um hidroxissal precursor pelo método direto e a segunda foi preparado a troca iônica intercalada com o Fármaco GABA.

III. 2.4.1 - Síntese do SBL intercalado com Nitrato

A síntese do hidroxissal precursor foi realizada por método direto com algumas alterações conforme descrito por Newman¹⁰⁷, onde uma solução de cátions que continha 0,050 mols do precursor Zn (NO₃)₂·6H₂O em 0,1 L de H₂O Milli-Q. A essa solução foi adicionado gota a gota 1,25x10⁻² L de NaOH a 2,0 mol·L⁻¹ sob agitação constante e atmosfera de N₂ conforme tabela abaixo. O material obtido a partir do processo de síntese direta foi lavado e seco em dessecador sob pressão reduzida na presença de sílica gel ativada.

Tabela XIII: Procedimento de síntese intercalado com nitrato

Solução de cátions			
Reagentes	n (mol·L⁻¹)	Volume de H₂O Milli-Q (L)	N_{2(g)} (cm³·min⁻¹)
Zn (NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O	0,050	0,1	100
Solução de NaOH			
NaOH	2	1,25x10 ⁻²	

III. 2. 4. 2 - Síntese do SBL intercalado com Fármaco

Para a troca iônica do Zn-NO₃-SBL foi adicionado 1,250 g do precursor a uma solução formada por 5,00x10⁻² mol de GABA em 0,20 L de H₂O Milli-Q, a dispersão formada ficou sob agitação constante em atmosfera inerte durante 24 horas, a fim de promover uma melhor homogeneização do material, conforme apresentado na Tabela XIV. O material resultante, nomeado de Zn-GABA-SBL. O material obtido a partir do após a troca iônica foi lavado e seco em dessecador na presença de sílica gel ativada.

Tabela XIV: Procedimento de Troca iônica do Zn-NO₃-SBL e o Fármaco GABA.

Solução de cátions				
Reagentes	n (mol·L⁻¹)	Massa (g)	Volume de H₂O Milli-Q (L)	N_{2(g)} (cm³·min⁻¹)
Zn (NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O	-	1,250	-	100
Solução de NaOH				
GABA	5,00x10 ⁻²	8,56185	0,20	

III. 3 - Métodos de Caracterização

Este trabalho foi conduzido em três instituições diferentes como parceria, devido equipamentos diferentes e também como exigência da vigilância sanitária e da farmacocinética. Para caracterizar os compósitos formados e determinar suas propriedades, foram necessárias várias técnicas de análises, tais como: difração de raios X no pó (DRXP), espectroscopia no

infravermelho por transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR), cromatografia líquida de alta eficiência- CLAE - (HPLC), estudos de liberação *in vitro*.

III. 3.1 - Difração de Raios X no Pó (DRXP)

As análises foram realizadas utilizando um difratômetro de raios X SHIMADZU XRD-6000, que utiliza o cátodo de cobre e um monocromador de grafite para selecionar a região de emissão $K\alpha_1$ do cobre ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). O potencial da fonte foi de 30,0 KV e corrente de 30,0 mA. Os padrões de difração de raios X no pó foram obtidos a faixa de varredura (2θ) de 4 a 70° em um passo de 0,02° a cada 1,2 segundos. Para as análises de difração de raios X em pó, as amostras foram previamente maceradas em almofariz de ágata e coadas em micro peneira para a obtenção de partículas uniformes, mantendo uma uniformidade da análise de DRXP, as amostras foram preparadas com cerca de 0,5 g do material a ser analisado, o qual foi colocada na forma de pó em um porta amostra de alumínio.

III.3.2 - Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR)

Para as análises dos materiais por FTIR-ATR, foram realizadas em um espectrofotômetro FT/IR-4100 Type A- JASCO com acessório de ATR PRO 450-S. Os espectros foram obtidos com 40 varreduras, em uma faixa de comprimento de onda de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} ¹⁴⁸. As amostras foram previamente secas, macerados para melhor análise, passando o branco para aferir o equipamento e posteriormente correr as amostras.

III. 3.3 - Cromatografia líquida de alta eficiência- CLAE - (HPLC)

III. 3.3.1 - Método

Foi utilizado um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) da marca Agilent 1260 Infinity II. Empregou-se uma coluna Agilent 1260 Infinity II eclipse Plus C18A Merck, como tamanho da partícula 5 μm ; 4,6 mm de diâmetro interno x 250 mm de comprimento, as quais foram mantidas a 28° C. A fase móvel foi constituída de (27,0: 73,0), metanol e água acidificada (HCl) com valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8. O fluxo do efluente foi de 1,500 mL·min⁻¹. O volume de amostra injetado foi de 20,00 μL . A detecção foi realizada em comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm por um tempo de 13 min. Para fase móvel os eluentes obedecem aos critérios de pureza, baixa viscosidade, diluição sem perda dos compostos e polaridade adequada para a realização da separação dos componentes das amostras¹⁴⁹.

III. 3.3.2 - Solução Padrão

As soluções padrão (stock) de GABA foi preparada dissolvendo 0,100 mg·mL⁻¹ de cada amostra em 25 mL de H₂O acidificada com HCl com valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8, para a curva padrão da GABA que foi feito uma análise no HPLC (UPLC) em triplicata para cada comprimento de onda 218 nm e 220 nm para que posteriormente fazer a caracterização *in vitro* conforme apresentado na Tabela XV:

Tabela XV: Preparo da curva padrão (stock) de GABA.

Pontos para análise	concentração em mg·mL ⁻¹	Volume da solução stock	Volume final (mL)	Volume de H ₂ O acidificada (tampão- mL)	Volume do precursor (mL)
0	0,0	0,0	25,0	-	-
1	0,001	0,25	25,0	23,75	1,0
2	0,004	1,0	25,0	23,00	1,0
3	0,008	2,0	25,0	22,00	1,0
4	0,012	3,0	25,0	21,00	1,0
5	0,016	4,0	25,0	20,0	1,0
6	0,020	5,0	25,0	19,00	1,0
7	0,024	6,0	25,0	18,00	1,0
8	0,028	7,0	25,0	17,00	1,0
9	0,032	8,0	25,0	16,00	1,0
10	0,036	9,0	25,0	15,00	1,0
11	0,040	10,0	25,0	14,00	1,0

12	0,044	11,0	25,0	13,00	1,0
13	0,048	12,0	25,0	12,00	1,0
14	0,052	13,0	25,0	11,00	1,0

III. 3.3.3 - Validação

Para validação metodológica foram calculados o Limite de Detecção (LD) e o Limite de Quantificação (LQ) da amostra e foram respeitados os parâmetros de seletividade, linearidade, exatidão e precisão.

Para se calcular os limites de detecção e de quantificação baseando nos parâmetros da curva analítica que apresenta maior confiabilidade estatística, pois leva em consideração o intervalo e confiança da regressão^{150,151,152}. O LD neste caso é definido como a concentração mínima de uma substância que pode ser medida e informada com 99 ou 95% de confiança. O LQ é considerado como sendo o valor mínimo de concentração, usado para marcar a fronteira entre a detecção qualitativa e as medições quantitativas^{152,153}, que segundo a Anvisa¹⁵⁴ pode ser determinado com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas neste experimento. Estes parâmetros podem ser obtidos através das equações abaixo:

$$LD = (3 \times s) / S$$

$$S = \Delta y / \Delta x$$

Onde:

LD = Limite de detecção;

s = Desvio padrão das leituras da amostra;

S = inclinação da curva analítica (coeficiente angular).

$$LQ = (10 \times s) / S$$

Onde:

LQ = limite de quantificação;

s = Desvio padrão das leituras da amostra;

S = inclinação da curva analítica.

O sinal LD, corresponde ao início da zona em quem é possível distinguir com confiança com 95% o sinal branco do sinal da amostra, com isso será possível analisar e identificar se o analito está presente ou não na amostra.

O LD, analisa se o método é sensível ou não, logo, quanto menor o LD, mais sensível o método e quanto maior o LD menos sensível o método será. E a menor concentração do analito pode-se detectar a amostra, mas não necessariamente quantificar, mas sob as condições experimentais estabelecidas se pode constituir o LD. A faixa entre LD e LQ (Tabela XLV. B.5 -apêndice B) é considerada como sendo uma zona de detecção qualitativa¹⁵¹.

III. 3.3.3.1 - Seletividade

A seletividade foi avaliada comparando as análises das injeções da base móvel do UPLC (HPLC) das soluções padrão GABA para comprovar a existência de interferentes. Com isso foi possível verificar se nenhum interferente teve eluição no tempo de retenção das amostras de interesse. A manutenção da linha de base no tempo das amostras é uma comprovação que não há nenhum interferente na análise.

III. 3.3.3.2 - Linearidade

A linearidade e o intervalo foram determinados através da construção da curva de calibração com a solução padrão de GABA (solução stock), preparando através desta, soluções de concentrações de 0,001 mg·mL⁻¹; 0,004 mg·mL⁻¹; 0,008 mg·mL⁻¹; 0,012 mg·mL⁻¹; 0,016 mg·mL⁻¹; 0,020 mg·mL⁻¹; 0,024 mg·mL⁻¹; 0,028 mg·mL⁻¹; 0,032 mg·mL⁻¹; 0,036 mg·mL⁻¹; 0,040 mg·mL⁻¹; 0,044 mg·mL⁻¹; 0,048 mg·mL⁻¹; 0,0520 mg·mL⁻¹, para os comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8, conforme dados apresentados nas Tabelas XV e XVI e segundo o critério da RDC 899/2003¹⁵⁴, o coeficiente de correlação (R^2) deve ser como mínimo igual a 0,99 (conforme Tabelas XLV. B.5 e XLVI. B.6 no Apêndice B).

III. 3.3.3. 3 - Exatidão

O ensaio de exatidão foi realizado, utilizando soluções de baixa, média e alta concentração. Realizado mediante a preparação da solução padrão (stock), determinada por uma mesma corrida analítica e em corridas diferentes, bem como as soluções de cada amostra em seus respectivos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8; de ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH, Zn-GABA-SBL, feita as análises em triplicata para cada amostra e os cálculos necessários segundo resolução- RE 899/2003¹⁵³ de quantidade de recuperação do método.

III. 3. 3. 3. 4 - Precisão

Este parâmetro e avaliado a partir da análise de 6 determinações de igual concentração teórica (20 µg/mL), efetuadas em diferentes dias, com analistas diferentes, porém com o mesmo equipamento^{154,155}, para obtenção de melhor precisão nas análises.

III. 3. 4 - Estudo de Liberação *in vitro*

Os dados que estão apresentados neste trabalho foram realizados a maior parte deles na Universidade de São Paulo (USP), por se tratar de um fármaco e necessitar de um dissolutor específico para a coleta dos dados e maior confiabilidade do aparelho de acordo com a farmacopeia brasileira^{158,168} e a leitura das amostras no UPLC (HPLC) foram realizadas na Universidade Federal de Viçosa - Campus Rio Paranaíba - MG.

As análises de liberação foram realizadas através de um Dissolutor Pharmatest - PTWS610 (figura 12 - apêndice C-1), que consiste de um banho de água termostaticado com aquecimento e regulação de temperatura para manter entre 37°C ± 0,5°C durante a execução do teste, com circulação e isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa que possa influir na dinâmica do sistema; plataforma móvel, hastes de material inerte, aço inox ou

revestimento de teflon; motor agitador com regulagem de velocidade de rotação; cubas e os aparatos distintos para a modalidade de procedimento pelo método de cestas (Figura 13)¹⁵⁶.

III. 3. 4. 1.- Método de Liberação *in vitro*

O método de cesta usa-se cubas cilíndricas de fundo arredondado, de material transparente e inerte, podendo ser de vidro ou plástico, para que não ocorra interação entre o material do recipiente e o fármaco, além de ter a tampa para evitar ou minimizar a evaporação do meio, e com aberturas que permitam a introdução da amostra e a retirada das alíquotas para análise^{156,157}. A amostra foi colocada dentro da cesta seca, antes do início do teste, durante sua execução, uma distância de 25 ± 2 mm deve ser mantida entre a parte inferior da cesta e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução¹⁵⁶. As alíquotas foram retiradas e repostas na mesma proporção do meio de dissolução usado para cada amostra durante todo o processo, levando em conta todos os parâmetros necessários de temperatura e concentração do meio de solução utilizado.

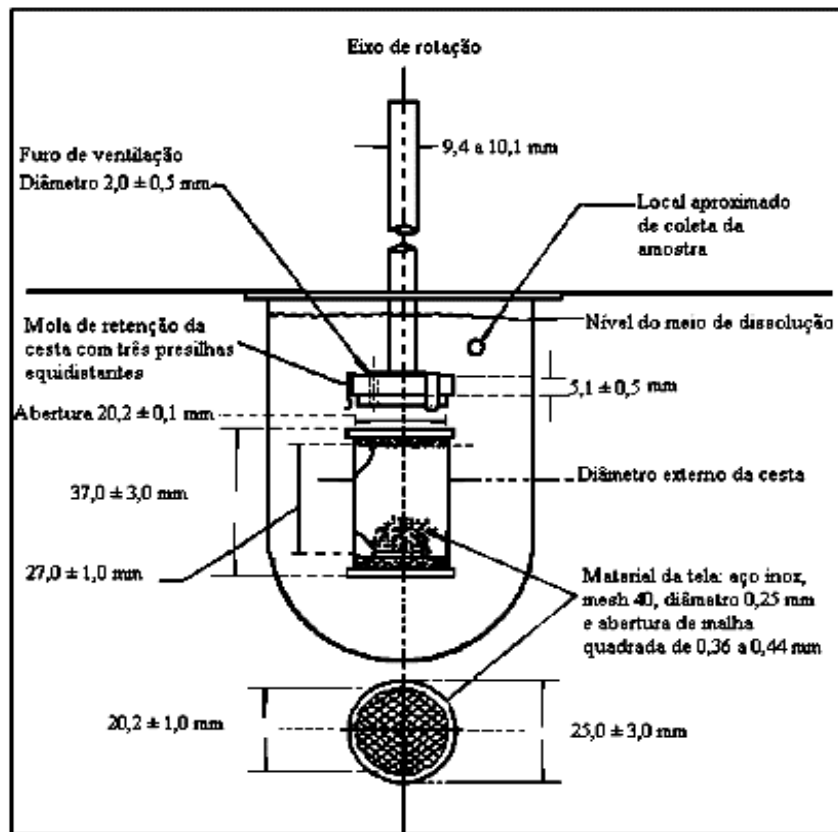


Figura 13: Método da cesta no dissolutor¹⁵⁸.

O meio de dissolução utilizado, foi previamente preparado com procedimento adequado, em soluções tampão com valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8 ($\pm 0,05$), conforme dados apresentados na Tabela XVI.

Tabela XVI: Descrição dos procedimentos para preparo das soluções empregadas para a análise no dissolutor na liberação *in vitro* (soluções tampão) e soluções para o preparo dos tampões.

Solução tampão / pH	Volume (L)	Modo de preparo
Solução de Ácido Clorídrico pH = 1,2	2	Foram adicionados 500 mL de solução cloreto de potássio 0,2 mol em um balão volumétrico de 2 L. Em seguida, acrescentou-se 850 mL da solução de HCl 0,2 mol e completou-se o volume com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Solução de ácido clorídrico pH = 2,0	2	Foram adicionados 500 mL de solução cloreto de potássio 0,2 mol em um balão volumétrico de 2 L. Em seguida, acrescentou-se 130 mL da solução de HCl 0,2 mol e completou-se o volume com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Solução de Bifalato de potássio (KHP)	1	Foram adicionados 250 mL de solução Bifalato de potássio 0,2 mol em um balão volumétrico de 1 L. Em seguida, acrescentou-se 211 mL da solução de HCl 0,2 mol e completou-se o volume com H ₂ O ultra purificada com

pH = 2,4		emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Solução de Acetato pH = 4,5	2	Foram dissolvidos 5,98 g de acetato de sódio em um balão volumétrico de 2 L. Em seguida, adicionou-se 28 mL de ácido acético 2 N e completou-se o volume com H ₂ O a ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Solução de Fosfato pH = 6,8	2	Foram adicionados 500 mL de solução de fosfato de potássio monobásico 0,2 mol em um balão volumétrico de 32 L. Em seguida, adicionou-se 224 mL de solução de NaOH 0,2 mol e completou-se o balão com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Soluções	Volume (L)	Procedimentos
KCl 0,2 mol/L	1	Preparou-se 14,91 g de cloreto de potássio em um balão de 1 L. Em seguida, completou-se volume com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
HCl 0,2 mol/L	1	Pipetou-se 16,72 mL de HCl P.A. em um balão de 1 L em seguida completou-se com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Ácido acético 2 mol/L	1	Adicionou-se 116 mL de ácido acético glacial em um balão de 1 L. Em seguida, completou-se o volume com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
Fosfato de potássio monobásico 0,2 mol/L	1	Dissolveu-se 27,22 g de fosfato de potássio em um balão de 1 L e completou o volume com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).
NaOH 0,2 mol/L	1	Dissolveu-se 8,0 g de NaOH em um balão de 1 L e completou-se o volume com H ₂ O ultra purificada com emprego do equipamento Milli-Q (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).

Fonte: experimento¹⁵⁸

As amostras foram dadas em três (3), sendo elas, Zn-GABA-SBL, ZnAl-GABA-HDL-TH e ZnAl-GABA-HDL-TI e cada amostra foi analisada em quatro valores diferentes de pH (1,2; 2,0; 4,5 e 6,8). Para maior confiabilidade dos resultados, todas as análises de liberação *in vitro* foram realizadas em triplicata. O teste avaliou a quantidade de fármaco dissolvido em um determinado volume do meio, neste experimento 500 mL de solução para cada valor de pH escolhido (1,2; 2,0; 4,5 e 6,8), mantendo a temperatura constante em 37° C +/- 0,5°C e rotação de 100 rpm, usando o método de cesta, com dispositivo para promover agitação do meio de forma constante e suave, tomando cuidado para eliminar qualquer fonte externa de vibração que pudesse causar interferência na hidrodinâmica do sistema¹⁶⁹. Foi determinado o tempo de coleta de 30 min, 1 h; 2 h; 3 h, 4 h; 6 h; 8 h; 12 h; 16 h e 24 h, conforme apresentado na Tabela

XIX. Nesta etapa, foram tomados todos os cuidados no momento da coleta, filtração e armazenamento das amostras para posterior leitura no HPLC (UPLC). O procedimento seguiu os parâmetros de exigência da Anvisa¹⁶⁸. A solução de onde foram retiradas as amostras foram recolhidas e armazenadas de forma adequada para serem analisadas por HPLC (UPLC). No final do experimento, após a coletas de material, a solução acidificada que foi utilizada no experimento, também foi recolhida para análise.

III. 3.4.2 - Utilização do Dissolutor

As amostras de liberação *in vitro* foram realizadas com o fármaco Gabapentina e ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL em um dissolutor Pharmatest - PTWS610, (Figura 13- no Apêndice C.1) com agitação constante vertical, velocidade de agitação de 100 rpm e temperatura controlada $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ durante o período do ensaio, segundo a Farmacopeia Brasileira.

No preparo dos comprimidos foram usados 0,055 g de cada amostra para 12 alíquotas, sendo 4 valores diferentes de pH e em triplicata, após a prensagem dos comprimidos foi pesado novamente os comprimidos para obtenção da nova massa que seria utilizada durante o experimento no dissolutor apresentado na Tabela XVIII, os comprimidos foram prensados na Prensa hidráulica Caver 4350 - 12 TONS ilustrado na Figura 14 do Apêndice C.2 com espessura de 1,5 mm e 5 mm de diâmetro ilustrados nas Figuras 15, 16 e 17 do Apêndice C.3,C.4 e C.5 respectivamente.

TABELA XVII: Preparo dos comprimidos com amostra de ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL.

Amostra	pH	Massa (gramas)			Massa (mg) pós-prensassem			Média (mg)
		1	2	3	1	2	3	
ZnAl-GABA-HDL-TI	1,2	0,055	0,055	0,055	47	50	50	49,0
	2,0	0,055	0,055	0,055	47	50	51	49,3
	4,5	0,055	0,055	0,055	50	50	50	50,0
	6,8	0,055	0,055	0,055	52	52	52	52,0
ZnAl-GABA-HDL-TH	1,2	0,055	0,055	0,055	47	47	47	47,0
	2,0	0,055	0,055	0,055	50	48	48	48,6
	4,5	0,055	0,055	0,055	50	52	55	52,3
	6,8	0,055	0,055	0,055	52	52	52	52,0
Zn-GABA-SBL	1,2	0,055	0,055	0,055	49	47	47	47,6
	2,0	0,055	0,055	0,055	48	50	50	49,3
	4,5	0,055	0,055	0,055	51	52	52	51,6
	6,8	0,055	0,055	0,055	52	52	52	52,0

As amostras foram feitas em triplicatas conforme dados apresentados na tabela XVII e após a normalização das amostras e preparo dos comprimidos, estes foram diluídos com a H₂O acidificada em 500 mL, apresentando os valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5; e 6,8, conforme dados apresentados na Tabela XVIII para cada amostra de ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL, e ilustrado na Figura 18 do Apêndice C.6.

Tabela XVIII: Preparo das amostras de comprimidos e valores de diluição no dissolutor em diferentes valores de pH.

Amostras	Volume(H ₂ O) _{ac} (mL)	pH	Comprimidos (mg)		
			1	2	3
ZnAl-GABA-HDL-TI	500	1,2	47	50	50
		2,0	47	50	51
		4,5	50	50	50
		6,8	52	52	52
ZnAl-GABA-HDL-TH	500	1,2	47	47	47
		2,0	50	48	48
		4,5	50	52	55
		6,8	52	52	52
Zn-GABA-SBL	500	1,2	49	47	47
		2,0	48	50	50
		4,5	51	52	52
		6,8	52	52	52

As amostras foram submetidas a liberação no dissolutor, adicionando o comprimido dentro da cesta de dissolução e emergindo o aparelho na solução tampão para cada pH tendo o

cuidado de observar se há a formação de bolhas na superfície das amostras e tendo o cuidado em retirar as mesmas segundo procedimento do método descrito na Farmacopeia Brasileira¹⁵⁸, iniciando assim a agitação conforme velocidade pré-fixada, em intervalos de tempos também pré-fixados, onde foi retirado alíquota de 5,0 mL de cada amostra para análise tomando o cuidado de retirar a alíquota entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto, feito isso em 10 alíquotas diferentes sendo a 1ª e 2ª de 30 min cada, as 3ª, 4ª e 5ª a cada uma hora, 6ª e 7ª a cada duas horas, 8ª e 9ª a cada 4 horas e a 10ª com 24 horas, conforme apresentado na Tabela XIX, a retirada dos 5,0 mL das amostras e os colocava em um empendófilo por filtração com filtro HPPTFE - 0,45 µm apresentado na Figura 19 do Apêndice C.7, para análise posterior no HPLC(UPLC), foi reposto nas cubas das amostras os 5,0 mL da H₂O acidificada em cada valor pH específico e temperatura controlada dentro dos parâmetros do experimento, seguindo a Farmacopeia Brasileira. E nas soluções preparadas para cada amostra com os valores de pH_{iniciais} de 1,2, 2,0, 4,5 e 6,8, que foram adicionados nas cubas do dissolutor para a realização do experimento com reposição da solução no meio de dissolução, após a coleta de cada material como apresentado na Tabela XIX, não foi feito os cálculos de fator de correção de volumes por não achar necessário, devido ao grande volume utilizado nas cubas o que não alterou de forma significativa a concentração do meio.

Tabela XIX: Tempo utilizado para cada amostra de pH e suas alíquotas para análise

Alíquota	Tempo (horas)		pH 1,2	pH 2,0	pH 4,5	pH 6,8
			Volume retirado e reposto para os diferentes valores de pH (mL)			
01	0 – 30'	30'	5,0	5,0	5,0	5,0
02	30' – 1	30'	5,0	5,0	5,0	5,0
03	1 – 2	1	5,0	5,0	5,0	5,0
04	2 – 3	1	5,0	5,0	5,0	5,0
05	3 – 4	1	5,0	5,0	5,0	5,0
06	4 – 6	2	5,0	5,0	5,0	5,0
07	6 – 8	2	5,0	5,0	5,0	5,0
08	8 – 12	4	5,0	5,0	5,0	5,0

09	12 – 16	4	5,0	5,0	5,0	5,0
10	16 – 24	8h	5,0	5,0	5,0	5,0

Fonte: experimento

IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão apresentados os resultados da síntese e da caracterização dos materiais produzidos com HDLs e SBLs intercalados com o GABA.

IV.1 - Síntese direta por coprecipitação a pH constante

Os materiais derivados da síntese direta de HDLs intercalados com GABA apresentaram boa organização estrutural e pureza de fase (ZnAl-GABA-HDL), com a síntese realizada em meio básico, num valor de $\text{pH} = 7,5 (\pm 0,5)$. Nos difratogramas desse material, apresentado na Figura 20 (b), foi observada além da fase referente a intercalação de GABA, uma fase referente a intercalação de íons NO_3^- (interferentes) na estrutura do HDL. Este íon nitrato é referente aos reagentes da síntese $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. Após o tratamento hidrotérmico, a fase relativa à presença de NO_3^- desapareceu, conforme apresentado nos difratogramas da Figura 20 (c) e (d) e relatado na parte de discussão dos resultados.

Para os SBLs, não foi possível a intercalação de GABA por método direto (*Síntese direta por coprecipitação a pH constante*). Para estes materiais, a síntese somente foi possível por método de troca aniônica, como descrito a seguir.

IV.2 - Troca Iônica

Além de método direto de síntese, o ZnAl-GABA-HDL também foi produzido por reação de troca aniônica. Para isto, foi utilizado um precursor de ZnAl- NO_3 -HDL. Para este material, o difratograma apresentou boa cristalinidade e pureza de fase como, Figura 20 (b). Após a reação de troca, nomeado como ZnAl-GABA-HDL-TI, apresentou picos basais

referentes a intercalação do GABA, Figura 20 (c). Este material foi submetido a um tratamento hidrotérmico, nomeado como ZnAl-GABA-HDL-TH. Este tratamento melhorou a cristalinidade do material, como pode ser observado na intensidade de picos basais e largura na meia-altura do difratograma da Figura 20 (d).

A síntese do Zn-GABA-SBL foi realizada a partir de uma reação de troca aniônica com o precursor de Zn-NO₃-SBL. O SBL precursor apresentou boa cristalinidade e pureza de fase para a intercalação dos ânions NO₃⁻ com valor de pH de síntese de 7,5 (± 0,5), conforme apresentado no difratograma da Figura 21 (b). O sólido obtido, após a reação de troca aniônica, apresentou boa cristalinidade e pureza de fase, como pode ser observado no difratograma da Figura 21 (c).

IV. 3 - Tratamento Hidrotérmico dos Precipitados

O tratamento hidrotérmico foi realizado apenas nos ZnAl-GABA-HDLs sintetizados por coprecipitação e por troca aniônica. Os materiais foram submetidos a condições adequadas de temperatura e pH (suspensão).

IV. 4 - Difração de Raios X no pó (DRXP)

A caracterização de GABA puro, HDLs (ZnAl-NO₃-HDL, ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH) e os SBL (Zn-NO₃-SBL e Zn-GABA-SBL) foi primeiramente realizada por DRXP.

A classificação dos picos, determinada pela difração de raios X no pó, foi realizada em comparação com o composto GABA puro e os precursores de HDLs e SBLs. Os espaçamentos basais dos compostos lamelares foram calculados por meio da posição dos picos basais ($00l$) nos difratogramas e pela equação de Bragg ($n\lambda = 2 d_{hkl} \cdot \sin\theta$)¹⁶⁰, onde o n é a ordem de “reflexão” do pico (número inteiro chamado ordem de interferência), λ (comprimento de onda

dos raios X), d_{hkl} o espaçamento interplanar para o pico hkl e θ o ângulo de Bragg, determinado pelo pico de difração. O tratamento é válido para qualquer ânion intercalado e neste trabalho, o espaçamento basal (d) foi determinado pela média dos valores obtidos em cada um dos picos basais de cada amostra, conforme apresentados nas Tabelas XX, XXI, XXII.

Tabela XX - Posição dos picos no difratograma da GABA

Picos	(2θ)
Δ	7,96
•	15,28
◼	23,85
\diamond	32,33

Tabela XXI - Posição dos picos no difratograma dos HDLs: Precursor, troca aniônica (TI) e tratamento hidrotérmico (TH).

Planos (hkl)	Pico (2θ)	d_{hkl} (Å)	d_{hkl} (Å) Média
ZnAl-NO₃-HDL			
(003)	10,6°	8,34	8,3
(006)	20,2°	4,39	
(009)	34,4°	2,60	
ZnAl-GABA-HDL-TI			
(003)	6,035°	14,63	14,5
(006)	11,69°	7,56	
(009)	18,02°	4,92	
(012)	23,46°	3,79	
(015)	34,54°	2,59	
ZnAl-GABA-HDL-TH			
(003)	6,035°	14,63	14,4
(006)	11,58°	7,635	
(009)	18,9°	4,69	
(012)	23,57°	3,78	
(015)	34,66°	2,585	

Tabela XXII - Posição dos picos no padrão no difratograma da DRXP dos SBLs precursor e troca aniônica.

Planos (<i>hkl</i>)	Pico (2Θ)	d_{hkl} (\AA)	d_{hkl} (\AA) Média
Zn-NO₃-SBL			
(003)	9,3°	9,501	9,7
(006)	18,2°	4,870	
(009)	27,1°	3,287	
Zn-GABA-SBL			
(003)	4,6°	19,194	14,5
(006)	9,1°	9,710	
(009)	13,6°	6,505	

IV. 4.1 - Difratograma dos Hidróxidos Duplos Lamelar

Na Figura 20 são apresentados os difratogramas da GABA, ZnAl-NO₃-HDL- precursor, ZnAl-GABA-HDL-TI e ZnAl-GABA-HDL-TH.

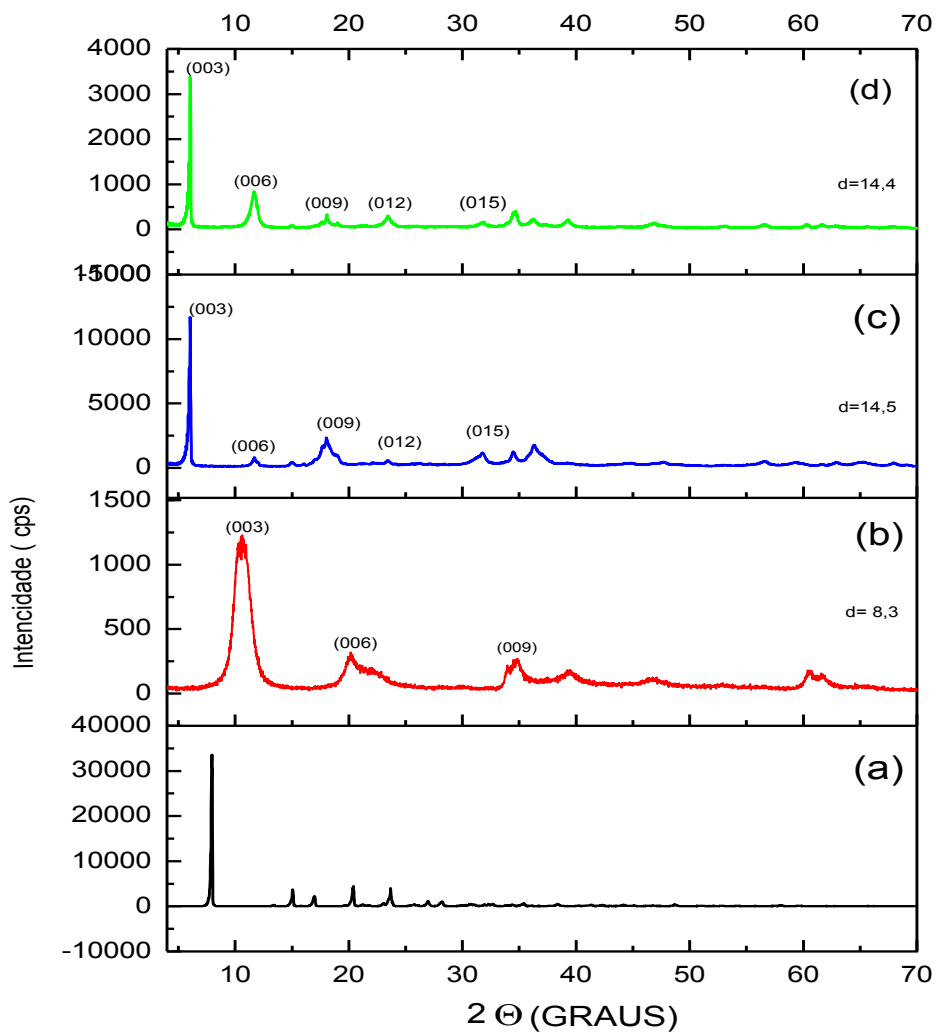


Figura 20: Difratogramas para: (a) GABA, (b) ZnAl-NO₃-HDL, (c) ZnAl-GABA-HDL-TI e (d) ZnAl-GABA-HDL-TH.

No difratograma do GABA puro apresentado na Figura 20 (a), é possível observar a presença de picos situados em 2Θ igual a $7,96^\circ$, $15,28^\circ$, $23,84^\circ$ e $32,33^\circ$, que indica a presença de um material cristalino. Não foi encontrado na literatura nenhum difratograma de GABA para que fosse realizada uma análise comparativa dos resultados e para o cálculo de parâmetros de rede, geralmente é necessária uma análise de difração de raios X em monocristal para determinar a estrutura cristalina deste tipo de composto.

No difratograma do ZnAl-NO₃-HDL, Figura 20 (b), é possível notar a repetição de picos basais (00 l) localizados em 2Θ igual a $10,6^\circ$, $20,2^\circ$ e $34,4^\circ$. Por meio da utilização da equação de Bragg e de valores de 2Θ dos picos basais, o espaçamento basal encontrado para este material foi de $8,3 \text{ \AA}$. Descontando o valor da espessura da lamela da brucita, ($4,8 \text{ \AA}$) temos um valor de espaçamento interlamelar de $3,5 \text{ \AA}$, que é referente a intercalação de NO₃⁻ entre as lamelas^{1,2,7,17}.

Por meio do difratograma da Figura 20 (c), do ZnAl-GABA-HDL-TI, é possível notar a presença de picos basais localizados nas posições de 2Θ iguais a $6,03^\circ$, $11,69^\circ$, $18,02^\circ$, $23,46^\circ$ e $34,54^\circ$. Esta variação na posição dos picos basais deste material em relação ao ZnAl-NO₃-HDL, indica que a reação de troca de íons NO₃⁻ por GABA ocorreu. Para este material, o espaçamento basal calculado por meio da equação de Bragg e da posição dos picos basais (00 l) foi de $14,5 \text{ \AA}$. Este valor é coincidente com o valor encontrado para intercalação de GABA em HDLs, realizado por meio de cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT) realizados em parceria com o Grupo de Físico-Química de Sólidos e Interfaces (GFQSI) da Universidade Federal de Juiz de Fora, coordenado pelo Prof. Dr. Alexandre Amaral Leitão.

O difratograma para o ZnAl-GABA-HDL-TH é apresentado na Figura 20 (d). Neste difratograma é possível notar que ocorreu um deslocamento dos picos basais (00 l) em relação ao ZnAl-GABA-HDL-TI. Este deslocamento pode ser justificado por uma mudança na posição dos íons interlamelares, que provavelmente estão mais alinhados entre si, ou ainda, por uma

diferença na quantidade de H₂O de intercalação. Os valores de 2Θ para os picos basais deste material foram 6,03°; 11,58°; 18,9°; 23,57° e 34,66°. O espaçamento basal calculado para este material foi de 14,4 Å.

IV. 4.2 - Difratoograma dos Sais Básicos Lamelar

Na Figura 21 são apresentados os difratogramas do GABA puro, Zn-NO₃-SBL e Zn-GABA-SBL. O difratograma do GABA puro, Figura 21 (a), foi anteriormente discutido na seção IV.4.1.

O difratograma Zn-NO₃-SBL é exibido na Figura 21 (b). Neste difratograma pode ser observado um padrão de repetição nos picos basais (00*l*), localizados nas posições 2Θ iguais a 9,3°, 18,2° e 27,1°. Por meio da equação de Bragg e dos valores médios de 2Θ dos picos basais, o valor do espaçamento basal calculado foi de 9,7 Å. Descontando o valor da espessura da lamela da brucita, que é de 4,8 Å, o valor do espaçamento basal foi 4,9 Å. Este valor de espaçamento basal encontrado se aproxima dos valores reportados na literatura^{107,115,161}.

O difratograma do material submetido a reação de troca (Zn-GABA-SBL) é apresentado na Figura 21 (c). Neste difratograma é possível notar uma modificação na posição picos basais (00*l*), que indica que o processo de troca ocorreu, com a intercalação de GABA entre as lamelas do SBL. Para este material, os valores de 2Θ dos picos basais encontrados no difratograma foram 4,6°, 9,1° e 13,6°. O espaçamento basal obtido para este SBL foi de 19,4 Å. Este valor é coincidente com o tamanho do GABA intercalado entre as lamelas do SBL, conforme cálculos de DFT previamente realizados. Por meio da altura e largura na meia-altura dos picos basais (003), (006) e (009) é possível notar que ambos os materiais, Figura 21 (b) e (c), apresentam uma boa organização estrutural e pureza de fase.

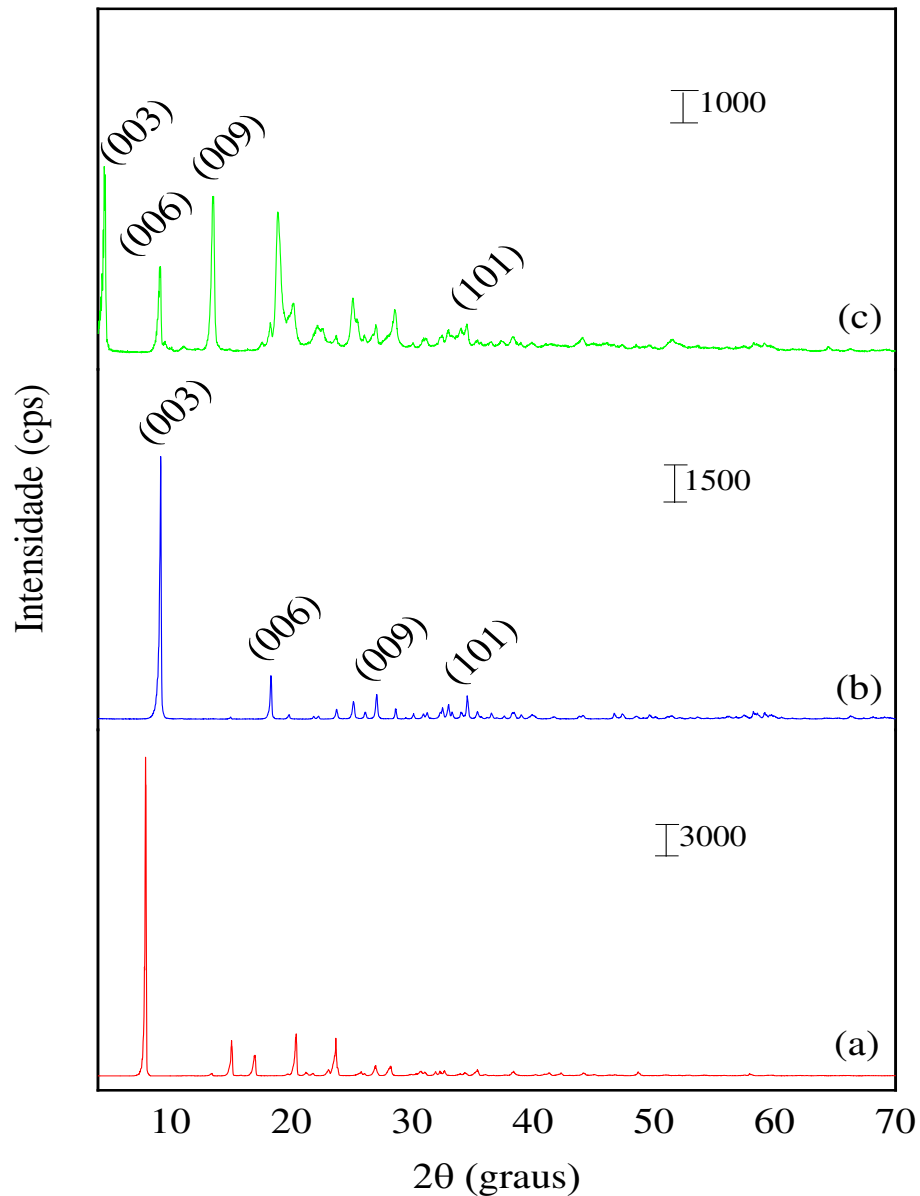


Figura 21: Difratoograma para: (a) GABA, (b) Zn-NO₃-SBL e (c) Zn-GABA-SBL.

IV. 5 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier com Acessório de Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR) para os Hidróxidos Duplos Lamelar.

A Figura 22 apresenta os espectros FTIR-ATR de GABA pura, ZnAl-NO₃-HDL precursor e ZnAl-GABA-HDL-TI e ZnAl-GABA-HDL-TH. É possível verificar na Figura 22 (a), GABA pura, a presença de bandas na região entre 2930 e 2850 cm⁻¹, características do

estiramento de carbonos primários e secundários, há uma pequena banda que aparece na região 2160 cm^{-1} que é relativa à absorção de ligações C=N e C=C. A presença desta banda se repete no espectro da Figuras 22 (b) e com deslocamento para 2036 cm^{-1} os espectros (c) e (d). A banda localizada em 1540 cm^{-1} é característica da deformação angular de grupo amina (-NH₂). A deformação angular deste grupo amina, também pode ser notada nos espectros 22 (b), (c) e (d), com a presença de bandas localizadas 1563 cm^{-1} . As bandas localizadas na região entre 1390 e 1290 cm^{-1} são atribuídas a deformação axial devido ao acoplamento angular no plano da ligação (O-H) e a deformação de (C-O), característicos do grupo carboxílico (-COOH) presente na estrutura da GABA. A banda em 710 cm^{-1} , é referente a deformação angular de cadeia -(CH₂)_n-. A banda em 1180 cm^{-1} ocorre devido a presença de grupo (C-N) alifático^{163,164,165}.

Na figura 22 (b), referente ao espectro do ZnAl-NO₃-HDL precursor é possível observar a presença de uma banda larga localizada em 3400 cm^{-1} , esta banda é proveniente do estiramento dos grupos (O-H) das lamelas e de moléculas de H₂O adsorvidas e intercaladas no material. A banda localizada em 2160 cm^{-1} é atribuída à absorção de ligações C=N e C=C. As bandas fortes localizada em 1345 cm^{-1} e fraca localizada em 674 cm^{-1} são referentes ao estiramento vibracional do grupo (N-O) que corresponde à presença dos íons NO₃⁻ livres, e nos materiais tratados dos espectros (c) e (d) observa-se a diminuição na intensidade dessas bandas, que significa que houve a decomposição do NO₃⁻ e H₂O, o que era esperado. As bandas localizadas entre 1540 e 1563 cm^{-1} de deformação angular (N-H) de aminas, que também se repete nos espectros 23 (a), (c) e (d) comprovando a presença do -NH₂ da Gabapentina-GABA em todos os espectros da análise. A banda localizada em 543 cm^{-1} conhecida como impressões digitais, são estiramentos atribuído aos grupos (M-O) e as flexões dos grupos (M-O-M) em que M = Zn²⁺ e Al³⁺ ^{163,164,165}.

A Figura 22 (c) é referente ao espectro do ZnAl-GABA-HDL-TI. A banda presente na região de 3252 cm^{-1} , está associada a presença de hidroxilas, como discutido anteriormente no espectro (b). As bandas localizadas na região de 2932 a 2852 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento de grupos (C-H) alifáticos de carbonos primários e secundários. Estas bandas também são notadas nos espectros (a) e (d). As bandas que aparecem na região entre 2364 e 2000 cm^{-1} , que são atribuídas as vibrações dos grupos (C=N) e (C=C), também se repetem nos espectros 22 (a), (b) e (d). As bandas na região de 1540 e 1563 cm^{-1} são referentes a deformação angular (N-H) de aminas, cuja presença também se repete nos espectros 22 (a), (b) e (d). Na região de 1345 a 1395 cm^{-1} aparecem bandas relacionadas a de deformação axial assimétrica e simétrica do grupo (NO_2), respectivamente. Estas bandas se repetem nos espectros 22 (a), (b) e (d). A banda localizada em 718 cm^{-1} apresenta deformação angular de cadeia $-(\text{CH}_2)_n-$, comprovando a presença deste na estrutura da GABA^{163,164,165}.

A Figura 22 (d) apresenta o espectro de FTIR-ATR do ZnAl-GABA-HDL-TH. Como era esperado, este espectro é bastante similar ao encontrado na Figura 22 (c). As bandas na região entre 2932 e 2852 cm^{-1} , que também aparecem nos espectros (a) e (c), estão relacionadas ao estiramento do grupo (C-H) alifático de carbonos primários e secundários. As bandas presentes na região entre 1540 e 1563 cm^{-1} são atribuídas deformação angular do grupo (N-H) de aminas, esta banda também se repete nos espectros 22 (a), (b) e (c). As bandas na região entre 1345 e 1395 cm^{-1} são devidas a deformação axial assimétrica e simétrica do grupo (NO_2). A banda em 718 cm^{-1} ocorre devido a deformação angular de cadeia $-(\text{CH}_2)_n-$, como discutido anteriormente^{163,164}.

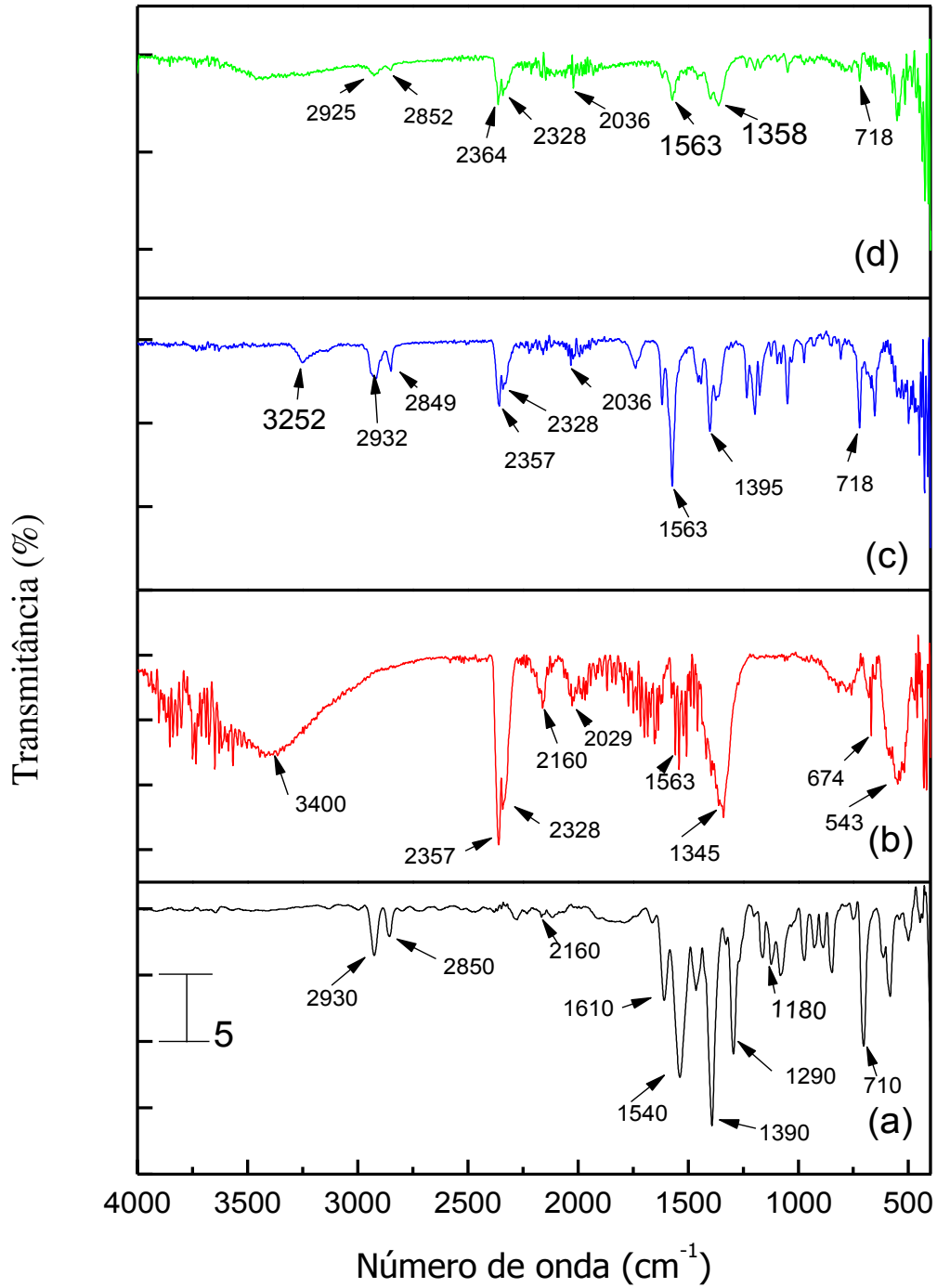


Figura 22: Espectros de FTIR-ATR para: (a) Gabapentina (GABA), (b) ZnAl-NO₃-HDL, (c) ZnAl-GABA-HDL-TI e (d) ZnAl-GABA-HDL-TH.

IV. 6 - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier com Acessório de Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR) para o Sal Básico Lamelar

A Figura 23 apresenta os espectros de FTIR-ATR para GABA, Zn-NO₃-SBL e Zn-GABA-SBL. Nos espectros das Figuras 23 (b) e (c) é possível observar bandas localizadas na região entre 3541 e 3406 cm⁻¹, provenientes do estiramento de grupos O-H das lamelas e também das moléculas de H₂O adsorvidas e intercaladas nos materiais.

No espectro da GABA pura, Figura 23 (a), as duas bandas de absorção presentes na região entre 2950 e 2800 cm⁻¹, são vibrações provenientes do alongamento entre as ligações da molécula de -NH₃⁺. As bandas localizadas na região entre 1580 e 1530 cm⁻¹ são correspondentes as vibrações derivadas da deformação das ligações na molécula de -NH₃⁺, como também a ionização do grupo carboxilato assimétrico.

No espectro do Zn-NO₃-SBL, Figura 23 (b), o aparecimento de bandas na região entre 1450 e 700 cm⁻¹, está relacionada a presença de íons nitrato presentes no material precursor. A presença de nitrato no material submetido a reação de troca aniônica (Zn-GABA-SBL), pode ser notada pelo aparecimento das bandas localizadas na região entre 1426 e 1320 cm⁻¹ e também a banda em 721 cm⁻¹, atribuída as vibrações simétricas de NO₂. Para os espectros 23 (b) e (c), a presença de bandas em 1049 cm⁻¹, está relacionada as ligações N-O do grupo O-NO₂¹⁰⁷. Ainda para os espectros 23 (b) e (c), é possível notar a presença de várias bandas na região abaixo de 700 cm⁻¹, estas bandas são atribuídas a estiramentos das ligações metal-oxigênio^{86,162}.

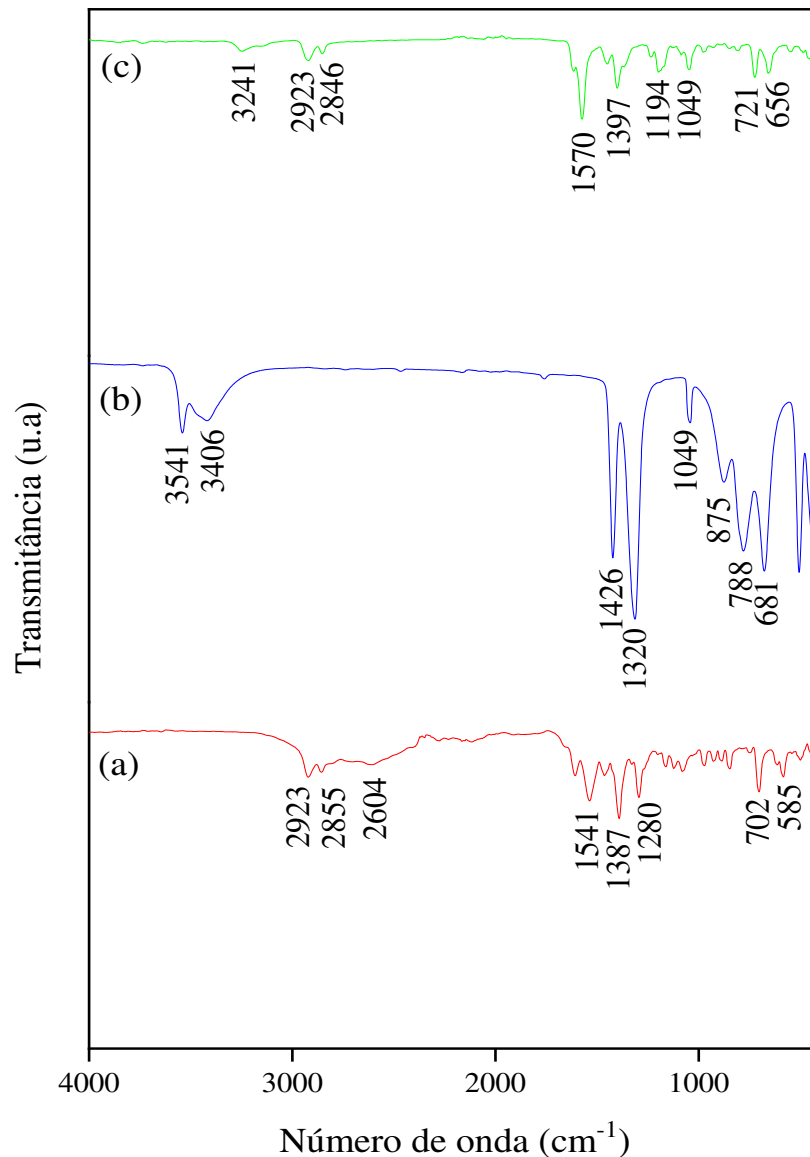


Figura 23: Espectros de FTIR-ATR para: (a) GABA, (b) Zn-NO₃-SBL e (c) Zn-GABA-SBL.

IV. 7 - Cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE - (HPLC)

Com a solução padrão (stock) de GABA descrita no item (III. 3. 3. 2), foi preparado a curva analítica usando todos os parâmetros necessários para a análise¹⁵⁰ e a obtenção de dados apresentado na Tabela XV. Logo após, foram injetados as quatorze (14) amostras dos pontos da curva padrão no cromatógrafo para passagem das amostras e coleta de dados, usando o método descrito no item (III.3.3.1). Em cada valor de pH separadamente, e entre um valor de pH e outro, foi realizado a limpeza da coluna para não haver contaminação entre as análises dos

diferentes valores de pH e em dois comprimentos de ondas diferentes (218 nm e 220 nm). As tabelas com os diferentes valores de pH e comprimentos de onda, assim como as curvas padrão para determinação de GABA por HPLC (UPLC) nos HDLs e SBLs são apresentados no Apêndice B.

IV. 8 - Liberação *in vitro*

Durante o processo de coleta de cada material no dissolutor, seguindo todos os procedimentos adequados e propostos para verificar a liberação nos tempos de cada amostra de troca aniônica (ZnAl-GABA-HDL-TI), tratamento hidrotérmico (ZnAl-GABA-HDL-TH) e SBL (Zn-GABA-SBL), o volume da solução tampão foi medido, tomando o cuidado de manter sempre o mesmo volume durante todo o experimento de liberação *in vitro*. O processo de dissolução dos comprimidos, nas soluções com diferentes valores de pH (1,2, 2,0, 4,5 e 6,8), foi realizado até a dissolução total dos comprimidos. Os tempos de dissolução para cada comprimido estão apresentados nas Tabelas XXIII, XXIV e XXV, onde os valores de X nas tabelas indicam o tempo alcançado.

Tabela XXIII: Processo de dissolução do comprimido de ZnAl-GABA-HDL-TI, no intervalo de tempo de 0 até 24 horas e valores de pH = 1,2, 2,0, 4,5 e 6,8.

Tempo (h)	pH = 1,2	pH = 2,0	pH = 4,5	pH = 6,8
0,5	X	X	X	X
1	X	X	X	X
2	X	X	X	X
3	X	X	X	X
4	X	X	X	X
6	-	-	X	X
8	-	-	X	X
12	-	-	X	X
16	-	-	-	X
24	-	-	-	X

Tabela XXIV: Processo de dissolução do comprimido de ZnAl-GABA-HDL-TH no intervalo de tempo de 0 até 24 horas e valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.

Tempo (h)	pH = 1,2	pH = 2,0	pH = 4,5	pH = 6,8
0,5	X	X	X	X
1	X	X	X	X
2	-	X	X	X
3	-	X	X	X
4	-	X	X	X
6	-	-	X	X
8	-	-	X	X
12	-	-	X	X
16	-	-	-	X
24	-	-	-	X

Tabela XXV: Processo de dissolução do comprimido de ZnAl-GABA-SBL no intervalo de tempo de 0 a 24 horas e valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.

Tempo (h)	pH = 1,2	pH = 2,0	pH = 4,5	pH = 6,8
0,5	X	X	X	X
1	X	X	X	X
2	X	X	X	X
3	-	X	X	X
4	-	X	X	X
6	-	-	X	X
8	-	-	-	X
12	-	-	-	X
16	-	-	-	X
24	-	-	-	X

Ao final de cada experimento foi analisado o valor do pH da solução no dissolutor para verificar se houve alguma alteração de pH no meio de coleta da liberação para cada amostra conforme os valores de pH encontrados são apresentados na tabela XXVI.

Tabela XXVI: Valores de pH das soluções iniciais e finais no dissolutor em cada experimento.

Amostras	pH Inicial (+/- 0,05)	Número do Comprimido	Massa (mg)	pH Final (+/- 0,05)	Média do pH Final (+/- 0,05)
ZnAl-GABA-HDL-TI	1,2	1	47	1,21	1,20
		2	50	1,22	
		3	50	1,18	
	2,0	1	47	1,92	1,93
		2	50	1,94	
		3	51	1,94	
	4,5	1	50	4,62	4,61
		2	50	4,62	
		3	50	4,61	
	6,8	1	52	6,73	6,72
		2	52	6,72	
		3	52	6,73	
ZnAl-GABA-HDL-TH	1,2	1	47	1,20	1,17
		2	47	1,16	
		3	47	1,16	
	2,0	1	50	1,94	1,94
		2	48	1,95	
		3	48	1,95	
	4,5	1	50	4,62	4,62
		2	52	4,63	
		3	55	4,62	
	6,8	1	52	6,73	6,72
		2	52	6,72	
		3	52	6,71	
ZnAl-GABA-SBL	1,2	1	49	1,16	1,15
		2	47	1,12	
		3	47	1,17	
	2,0	1	48	1,92	1,94
		2	50	1,94	
		3	50	1,95	
	4,5	1	51	4,62	4,62
		2	52	4,62	
		3	52	4,62	
	6,8	1	52	6,80	6,79
		2	52	6,79	
		3	52	6,78	

IV. 8.1: Liberação *in vitro* com a amostra ZnAl-GABA-HDL-TH nos valores de pH 1,2; 2,0; 4,5; 6,8.

A tabela XXVII apresenta os tempos, massa do comprimido, massa de GABA no comprimido, massas de GABA liberadas em solução em função do tempo e os percentuais de GABA liberados em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH nos experimentos de liberação *in vitro*, com $\text{pH}_{\text{inicial}}$ da solução de 1,2.

Tabela XXVII: Liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-HDL-TH com $\text{pH} = 1,2$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	Massa de GABA no comprimido (mg)	Massa de GABA liberado (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	47,0	9,42	0,0	0,0
	0,5			9,41	99,90
	1			9,42	100
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	47,0	9,51	0,0	0,0
	0,5			10,04	105,6
	1			10,04	105,6

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, segundo os dados da Tabela XXVII, é apresentado na Figura 24.

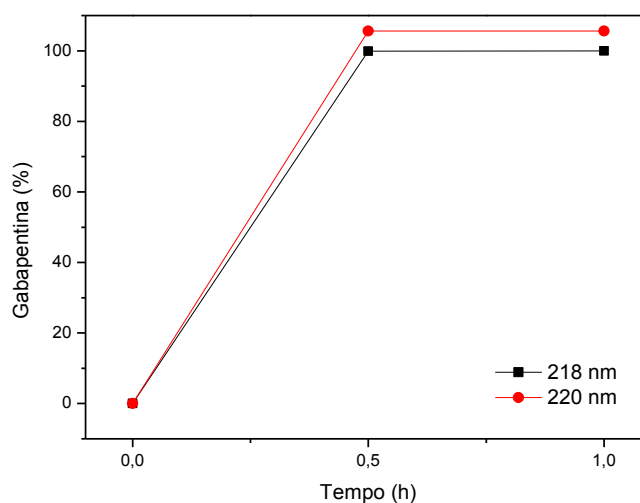


Figura 24: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

A partir do perfil de liberação do gráfico da Figura 24, é possível notar que a liberação total da GABA no material ocorreu logo após 30 min. Esta liberação rápida ocorreu devido ao pH ácido da solução, que ocasiona do desmantelamento da estrutura lamelar do HDL e libera a GABA para a solução. Além disso, a GABA apresenta uma solubilidade muito alta em valores de pH baixos.

A tabela XXVIII apresenta os tempos, massa do comprimido, massa de GABA no comprimido, massas de GABA liberadas em solução em função do tempo e os percentuais de GABA liberados em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH nos experimentos de liberação *in vitro*, com pH_{inicial} da solução de 2,0.

Tabela XXVIII: Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH com pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	Massa de GABA no comprimido (mg)	Massa de GABA liberado (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	48,6	1,65	0,0	0,0
	0,5			1,08	65,45
	1			1,497	90,73
	2			1,768	107,15
	3			1,88	114,0
	4			2,05	124,24
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	48,6	1,67	0,0	0,0
	0,5			1,12	67,0
	1			1,53	91,6
	2			1,79	107,2
	3			1,92	114,9
	4			1,97	117,9

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH com solução de pH_{inicial} = 2,0, segundo os dados da Tabela XXVIII, é apresentado na Figura 25.

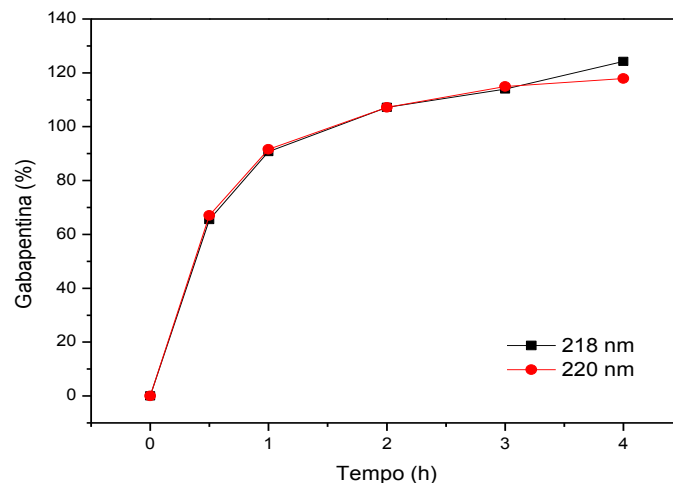


Figura 25: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

A partir do perfil de liberação do gráfico da Figura 25 é possível notar que a liberação total da GABA no material ocorreu próximo a 2 horas conforme apresentado na Tabela XXVIII. A quantidade de GABA liberada em solução foi crescente e, como esperado, com valores muito próximos nos dois comprimentos de onda analisados. É possível notar ainda, que o processo de liberação foi gradual e crescente em função do tempo. O que caracteriza um processo de liberação prolongada do fármaco. A dissolução total do comprimido ocorreu após 4 h. com resultado já esperado devido ao pH ser baixo e a amostra ser muito solúvel em meio ácido. Valores de porcentagem acima de 100% após 2 h de experimento, podem ter ocorrido devido a erros analíticos.

A Tabela XXIX apresenta os tempos, massa do comprimido, massa de GABA no comprimido, massas de GABA liberadas em solução em função do tempo e os percentuais de GABA liberados em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH nos experimentos de liberação *in vitro*, com $\text{pH}_{\text{inicial}}$ da solução de 4,5.

Tabela XXIX: Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH com pH = 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	Massa de GABA no comprimido (mg)	Massa de GABA liberado (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	52,3	1,26	0,0	0,0
	0,5			0,894	70,95
	1			0,97	76,99
	2			1,06	84,12
	3			1,20	95,23
	4			1,28	101,6
	6			1,46	115,87
	8			1,43	113,5
	12			1,77	140,5
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	52,3	1,25	0,0	0,0
	0,5			0,88	70,40
	1			0,96	76,24
	2			1,05	84,0
	3			1,18	94,4
	4			1,27	101,6
	6			1,45	116,0
	8			1,43	114,4
	12			1,77	141,6

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, segundo os dados da Tabela XXIX, é apresentado na Figura 26.

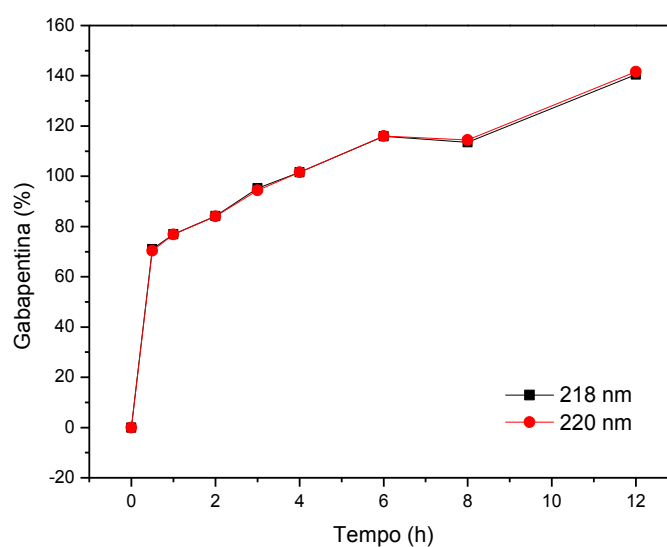


Figura 26: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

A partir do perfil de liberação do gráfico da Figura 26, é possível notar que a liberação da GABA para solução, ocorreu de forma gradual e crescente em função do tempo. Quando comparado aos estudos anteriores realizados em soluções com $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ 1,2 e 2,0, a amostra submetida na solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$ apresentou uma liberação mais lenta que os anteriores. Este resultado ocorreu porque o HDL apresenta uma estrutura mais estável nesse valor de pH de solução, ou seja, apesar da destruição das lamelas acontecer devido ao ataque ácido, neste caso, a quantidade de prótons (H_3O^+) é menor quando comparado aos experimentos anteriores e a liberação de GABA ocorre mais lentamente. É importante salientar que após 8 h de experimento, ainda havia material sólido na cuba. A dissolução completa do comprimido ocorreu após 12 h.

A Tabela XXX apresenta os dados da liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH com $\text{pH}_{\text{inicial}}$ de 6,8, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXX: Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH com $\text{pH} = 6,8$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	Massa de GABA no comprimido (mg)	Massa de GABA liberado (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	52,0	6,64	0,0	0,0
	0,5			4,38	65,96
	1			2,46	37,05
	2			6,67	100,45
	3			4,96	74,7
	4			11,82	178,01
	6			7,99	120,3
	8			6,12	92,17
	12			7,04	106,02
	16			6,99	105,27
	24			7,95	119,72
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TH	0,0	52,0	6,21	0,0	0,0
	0,5			4,10	66,02
	1			2,46	39,6
	2			6,43	103,5
	3			4,72	76,0
	4			11,34	182,6
	6			7,68	123,7
	8			6,07	97,74
	12			6,17	99,35
	16			6,08	97,9
	24			7,02	113,0

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TH com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, segundo os dados da Tabela XXX, é apresentado na Figura 27.

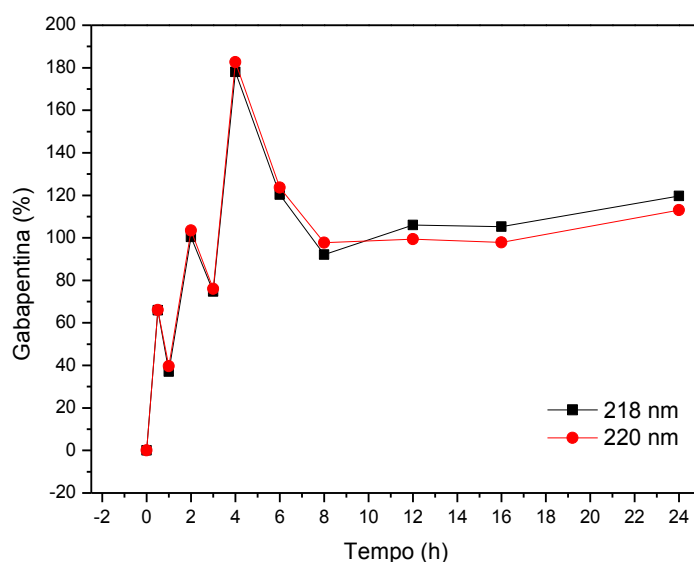


Figura 27: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

A partir do perfil de liberação GABA em função do tempo do gráfico da Figura 27, é possível notar que ocorreu uma grande variação das medidas de porcentagem de GABA até 5 h de experimento. Estudos anteriores reportados na literatura, e também constatado pelo tempo maior de solubilização do comprimido (24 h) neste experimento, revelam que neste valor de $\text{pH}_{\text{inicial}}$ da solução de 6,8 (próximo de pH neutro), a estrutura do HDL é bastante estável. Este fato, aliado a baixa solubilidade da GABA pura neste valor de pH^{135} , pode ter colaborado para a variação das porcentagens de GABA em solução encontrados até 5 h de experimento. Após 8 h de experimento, as pastilhas aparentemente não se desintegraram, mas conforme os dados obtidos no HPLC (UPLC), a liberação de GABA ainda estava acontecendo. Após 12 h de experimento ainda havia material sólido na cuba.

A Tabela XXXI apresenta de forma geral, as massas das amostras de ZnAl-GABA-HDL-TH, tempo de análise, área medida HPLC (UPLC), massas de GABA liberadas, porcentagens de GABA liberadas, analisados nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8 nos experimentos de liberação *in vitro*.

Tabela XXXI: Dados da liberação *in vitro* da amostra de ZnAl-GABA-HDL-TH nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.

pH	Amostra (mg)	Tempo de análise (h)	$\lambda = 218 \text{ nm}$			$\lambda = 220 \text{ nm}$		
			$(y = 10,808x - 9,2169)$			$(y = 10,079x - 8,661)$		
			Área Média	Massa de GABA liberada (mg)	% de GABA liberada	Área Média	Massa de GABA liberada (mg)	% de GABA liberada
1,2	47	0,5	92,56	9,41	99,90	87	10,04	105,6
		1	92,6	9,42	100	87,47	10,04	105,6
2,0	48,6		$(y = 86,964x - 66,201)$			$(y = 81,372x - 65,12)$		
		0,5	28,1	1,08	65,45	26,37	1,12	67,0
		1	64	1,497	90,73	59,57	1,53	91,6
		2	87,57	1,768	107,15	81,1	1,79	107,2
		3	97,43	1,88	114,0	90,77	1,92	114,9
4,5	52,3		$(y = 80,731x - 59,679)$			$(y = 75,551x - 55,186)$		
		0,5	12,53	0,894	70,95	11,54	0,88	70,40
		1	18,67	0,97	76,99	17,57	0,96	76,24
		2	25,9	1,06	84,12	24,44	1,05	84,0
		3	37	1,20	95,23	34	1,18	94,4
		4	43,64	1,28	101,6	40,97	1,27	101,6
		6	58,24	1,46	115,87	54,47	1,45	116,0
		8	55,6	1,43	113,5	52,64	1,43	114,4
12 h	83,77	1,77	140,5	78,67	1,77	141,6		
6,8	52		$(y = 10,535x - 7,0506)$			$(y = 9,8426x - 6,5028)$		
		0,5	39,14	4,38	65,96	33,94	4,10	66,02
		1	18,9	2,46	37,05	17,73	2,46	39,6
		2	63,27	6,67	100,45	56,8	6,43	103,5
		3	45,27	4,96	74,7	39,97	4,72	76,0
		4	117,53	11,82	178,01	105,3	11,34	182,6
		6	77,17	7,99	120,3	69,17	7,68	123,7
		8	57,47	6,12	92,17	53,33	6,07	97,74
		12	67,17	7,04	106,02	53,97	6,17	99,35
		16	66,6	6,99	105,27	53,37	6,08	97,9
24	76,77	7,95	119,72	62,67	7,02	113,0		

A Figura 28 apresenta uma comparação com a porcentagem de GABA liberada em solução, nos experimentos de liberação *in vitro* para o ZnAl-GABA-HDL-TH, nas soluções com os valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ de 1,2, 2,0, 4,5 e 6,8, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm, Figura 28 (a), e 220 nm, Figura 28 (b).

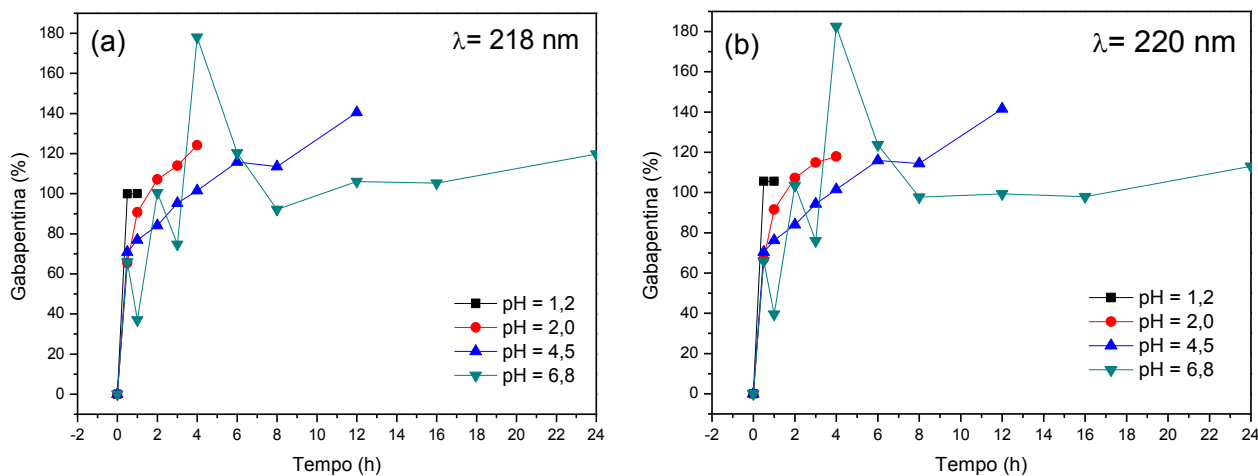


Figura 28: Porcentagens de GABA liberado em solução em função do tempo, a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TH, em soluções com diferentes valores de $\text{pH}_{\text{inicial}}$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm (a) e 220 nm (b).

Em soluções com valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ mais ácidos, a dissolução das amostras ocorreu em tempos menores, não caracterizado um comportamento de liberação prolongada. Resultados análogos foram demonstrados em estudos anteriores reportados na literatura, utilizando HDLs intercalados com aminoácidos²⁰ e HDLs intercalados com biomoléculas⁴⁷⁻⁵⁰, com fosfatos e fostatados⁵³, polímeros aniônicos^{57,58}, com compostos orgânicos^{59, 68-91}, nucleotídeos⁶², vitaminas⁶³ e os HDLs intercalados com fármacos^{66,67,79}, e nanocompostos híbridos^{66,80-82}. Esta liberação rápida ocorre devido ao “ataque” ácido, dos prótons (H_3O^+) em solução às hidroxilas das lamelas do HDL, “destruindo” a estrutura lamelar e liberando a GABA para solução. Em valores de pH mais altos, como, por exemplo, $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, é possível notar que os perfis das curvas de liberação são diferentes, estas curvas apresentam um perfil de liberação prolongada. Para a solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, a estabilidade do material lamelar, somado a baixa solubilidade da GABA neste pH pode ter contribuído para a grande variação de porcentagem encontrada nas 5 primeiras horas do experimento.

IV. 8.2 - Liberação *in vitro* com amostra ZnAl-GABA-HDL-TI nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5; 6,8.

O processo de liberação do ZnAl-GABA-HDL-TI aconteceu da mesma forma e os mesmos parâmetros que os utilizados no estudo anterior.

A Tabela XXXII apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXXII - Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com pH = 1,2 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	49,0	15,51	0,0	0,0
	0,5			21,98	141,7
	1			16,5	106,4
	2			13,49	86,97
	3			13,56	87,43
	4			13,81	89,03
	6			13,66	88,07
	15			15,50	99,93
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	49,0	15,46	0,0	0,0
	0,5			22,28	144,11
	1			16,29	105,36
	2			13,55	87,64
	3			13,57	87,77
	4			13,63	88,16
	6			13,65	88,29
	15			15,25	98,64

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TI com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, segundo os dados da Tabela XXXII, é apresentado na Figura 29.

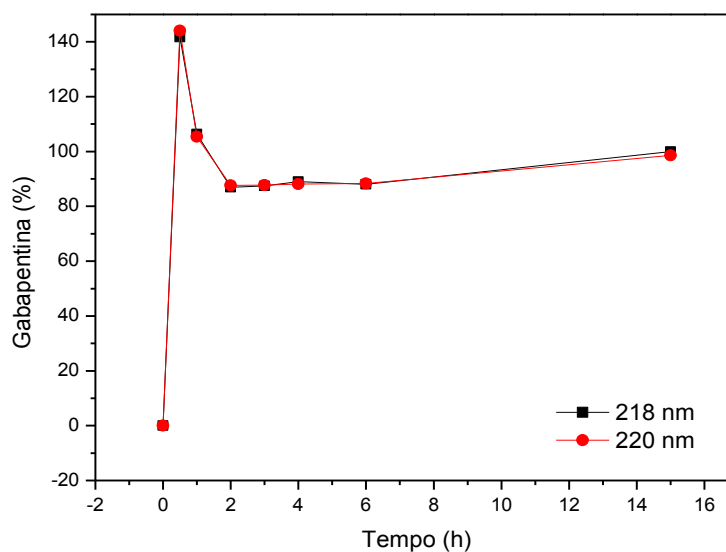


Figura 29: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

O perfil do gráfico da Figura 29, mostra que a liberação de GABA para solução ocorreu nos primeiros 30 min., entretanto, neste experimento, após 1 h o comprimido tinha se desintegrado parcialmente, partículas sólidas ficaram descompactadas no fundo da cuba e era esperado que sua dissolução ocorresse nas próximas horas, o que não aconteceu, pois, até 15 h de experimento ainda havia material sólido no fundo da cuba.

Este material sólido que permaneceu na cuba, muito provavelmente era ZnAl-NO₃-HDL, lembrando que havia íons NO₃⁻ remanescentes da reação de troca aniônica com o material precursor (ZnAl-NO₃-HDL). Reações de troca entre os íons NO₃⁻ e Cl⁻ (provenientes da solução da cuba) são comuns em HDLs.

A Tabela XXXIII apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXXIII: Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	49,3	2,33	0,0	0,0
	0,5			1,76	75,53
	1			2,35	100,85
	2			2,65	113,73
	3			2,36	101,28
	4			2,51	107,72
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	49,3	2,35	0,0	0,0
	0,5			1,79	76,17
	1			2,35	100
	2			2,66	113,19
	3			2,42	102,97
	4			2,54	108,08

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TI com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, segundo os dados da Tabela XXXIII, é apresentado na Figura 30.

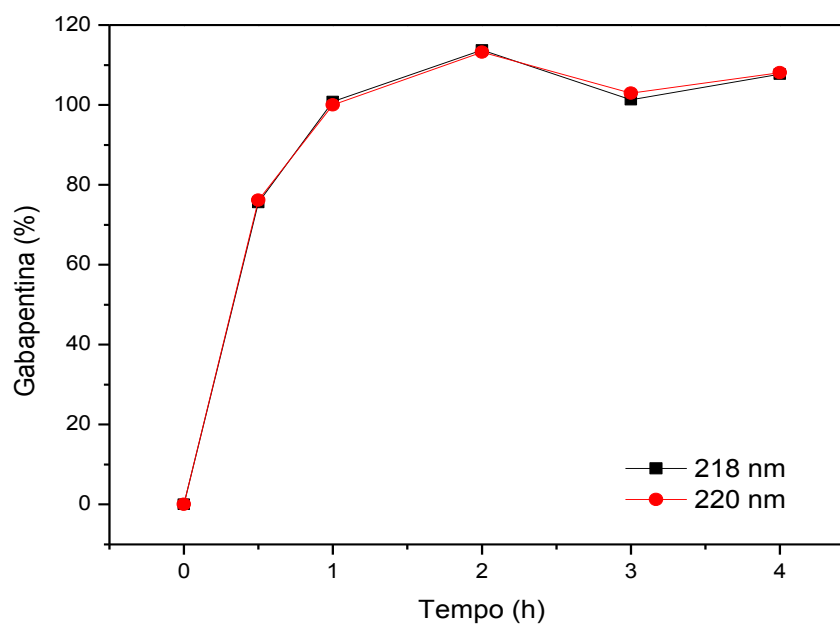


Figura 30: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

Após 1 h de experimento, a dissolução de GABA em solução a partir do comprimido foi de 100%. Após 2 h o comprimido havia se desintegrado parcialmente e após 4 horas a amostra já tinha sido toda desintegrada. Como explicado anteriormente para o ZnAl-GABA-HDL-TI, em soluções com valores de pH baixos, ocorre da destruição do material lamelar, devido ao ataque ácido, e liberação rápida do fármaco. Também neste caso, a curva de liberação *in vitro* em função do tempo não apresentou perfil de liberação prolongada.

A Tabela XXXIV apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXXIV: Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com $\text{pH} = 4,5$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	50,0	2,12	0,0	0,0
	0,5			1,57	74,05
	1			1,6	75,47
	2			2,25	106,13
	3			2,34	110,4
	4			2,34	110,4
	6			2,28	107,5
	8			2,14	100,94
				2,42	114,15
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	50,0	2,12	0,0	0,0
	0,5			1,56	73,58
	1			1,59	75
	2			2,23	105,18
	3			2,24	105,66
	4			2,33	109,9
	6			2,28	107,5
	8			2,20	103,77
				2,40	113,2

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TI com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, segundo os dados da Tabela XXXIV, é apresentado na Figura 31.

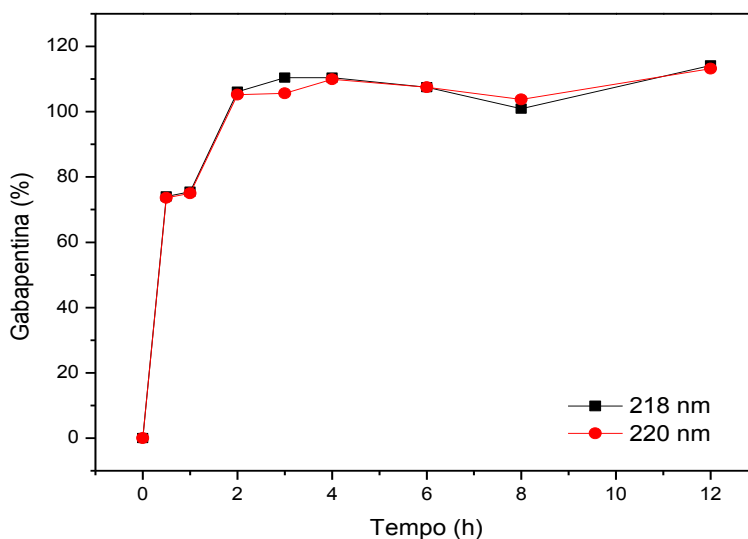


Figura 31: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no $pH_{inicial} = 4,5$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

No $pH_{inicial}$ de solução de 4,5 a amostra começou a desintegrar com 2 h de experimento, entre 3 h e 4 h de experimento a pastilha já estava pequena e fina e após as 6 h havia de solubilizado completamente.

O perfil de liberação da curva mostra que a GABA foi 100 % liberada para a solução após 2 h de experimento. Como reportado anteriormente, neste mesmo valor de $pH_{inicial}$ de solução, o ZnAl-GABA-HDL-TH liberou 100 % da GABA para solução após 4 h de experimento e o comprimido foi solubilizado após 12 h. Este resultado sugere que o tratamento hidrotérmico, que proporciona uma melhora na organização estrutural dos HDLs (estrutura mais cristalina), ver Figura 20, que por sua vez apresenta uma velocidade mais lenta de liberação do fármaco para solução.

A Tabela XXXV apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com solução com $pH_{inicial} = 6,8$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXXV: Liberação *in vitro* da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com pH = 6,8 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
ZnAl-GABA-HDL-TI	0,0	52,0	13,58	0,0	0,0
	0,5			5,97	43,9
	1			8,34	61,4
	2			8,46	62,3
	3			12,86	94,7
	4			10,10	74,4
	6			17,82	131,2
	8			10,42	76,7
	12			15,44	113,7
	16			17,37	127,9
	24			21,14	155,7
	30			15,80	116,3
	48			19,23	141,6
	ZnAl-GABA-HDL-TI			0,0	52,0
0,5		5,78	43,4		
1		7,94	59,6		
2		8,83	66,3		
3		12,58	94,4		
4		10,00	75,07		
6		17,23	129,4		
8		11,02	82,7		
12		15,33	115,1		
16		17,32	130		
24		21,24	159,2		
30		15,88	119,2		
48		16,67	125,2		

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o ZnAl-GABA-HDL-TI com solução de pH_{inicial} = 6,8, segundo os dados da Tabela XXXV, é apresentado na Figura 32.

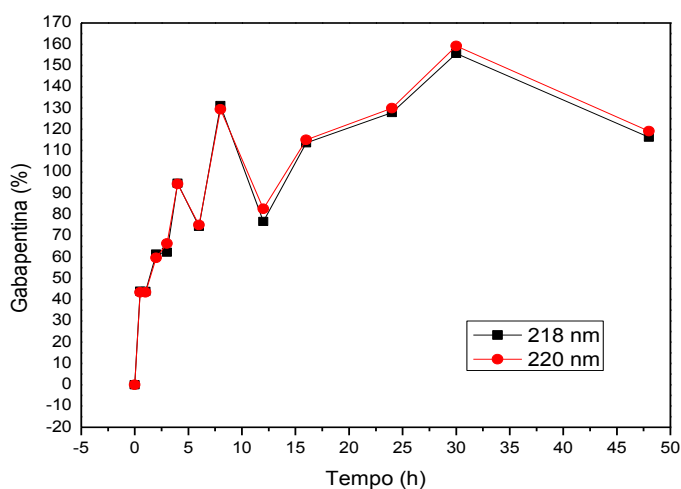


Figura 32: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI no pH_{inicial} = 6,8, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

No experimento de liberação *in vitro* para a amostra ZnAl-GABA-HDL-TI com $\text{pH}_{\text{inicial}}$ de solução igual a 6,8, o perfil da curva de liberação de GABA em função do tempo, apresenta o mesmo comportamento de variação de porcentagem de GABA nas primeiras 5 h de experimento que o apresentado para ZnAl-GABA-HDL-TH, ver Figura 27. Com dito anteriormente, estudos reportados na literatura e também constatado neste experimento pelo tempo maior de solubilização do comprimido (48 h), neste valor de $\text{pH}_{\text{inicial}}$ da solução de 6,8 a estrutura do HDL é estável. Além do fato da baixa solubilidade da GABA pura neste valor de pH ,¹³⁵ o que pode ter colaborado para a variação das porcentagens de GABA em solução encontrados até 8 h de experimento. Após 8 h de experimento, as pastilhas aparentemente não se desintegraram, mas conforme os dados obtidos no HPLC (UPLC), a liberação de GABA ainda estava acontecendo. Após 48 h de experimento ainda havia material sólido na cuba.

A Tabela XXXVI apresenta as massas das amostras de ZnAl-GABA-HDL-TI, tempo de análise, área medida HPLC (UPLC), massas de GABA liberadas, porcentagens de GABA liberadas, analisados nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, nos valores de pH 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8 nos experimentos de liberação *in vitro*.

Tabela XXXVI: Dados da liberação *in vitro* da amostra de ZnAl-GABA-HDL-TI nos valores de $\text{pH} = 1,2; 2,0; 4,5$ e $6,8$.

pH	Amostra (mg)	Tempo de análise (h)	$\lambda = 218 \text{ nm}$			$\lambda = 220 \text{ nm}$		
			$(y = 10,808x - 9,2169)$			$(y = 10,079x - 8,661)$		
			Área Média	Massa de GABA liberada (mg)	% de GABA liberada	Área Média	Massa de GABA liberada (mg)	% de GABA liberada
1,2	49	0,5	228,37	21,98	141,7	215,87	22,28	144,11
		1	169,5	16,5	106,4	155,6	16,29	105,36
		2	136,7	13,49	86,97	127,77	13,55	87,64
		3	137,33	13,56	87,43	128,17	13,57	87,77
		4	140,1	13,81	89,03	128,73	13,63	88,16
		6	138,5	13,66	88,07	128,93	13,65	88,29
		15	158,367	15,50	99,93	145,1	15,25	98,64
			$(y = 86,964x - 66,201)$			$(y = 81,372x - 65,12)$		
		0,5	86,93	1,76	75,53	81,03	1,79	76,17

2,0	49,3	1	139,03	2,35	100,85	125,83	2,35	100
		2	164,63	2,65	113,73	151,27	2,66	113,19
		3	139,77	2,36	101,28	132,47	2,42	102,97
		4	152,27	2,51	107,72	141,57	2,54	108,08
			$(y = 80,731x - 59,679)$		$(y = 75,551x - 55,186)$			
4,5	50,0	0,5	67,03	1,57	74,05	62,8	1,56	73,58
		1	69,5	1,6	75,47	64,73	1,59	75
		2	121,87	2,25	106,13	113,37	2,23	105,18
		3	129,2	2,34	110,4	121,33	2,24	105,66
		4	128,8	2,34	110,4	121,07	2,33	109,9
		6	124,43	2,28	107,5	116,9	2,28	107,5
		8	113,17	2,14	100,94	111,03	2,20	103,77
		12	135,77	2,42	114,15	126,67	2,40	113,2
			$(y = 10,535x - 7,0506)$		$(y = 9,8426x - 6,5028)$			
6,8	52	0,5	55,83	5,97	43,9	50,37	5,78	43,4
		1	80,83	8,34	61,4	71,70	7,94	59,6
		2	82,13	8,46	62,3	80,47	8,83	66,3
		3	128,4	12,86	94,7	117,37	12,58	94,4
		4	99,367	10,10	74,4	91,93	10,00	75,07
		6	180,77	17,82	131,2	163,13	17,23	129,4
		8	102,73	10,42	76,7	102,03	11,02	82,7
		12	155,63	15,44	113,7	144,40	15,33	115,1
		16	176,03	17,37	127,9	163,97	17,32	130
		24	215,67	21,14	155,7	202,60	21,24	159,2
		30	159,43	15,80	116,3	149,87	15,88	119,2
		48	195,57	19,23	141,6	157,60	16,67	125,2

A Figura 33 apresenta uma comparação com a porcentagem de GABA liberada em solução, nos experimentos de liberação *in vitro* para o ZnAl-GABA-HDL-TI, nas soluções com os valores de $pH_{iniciais}$ de 1,2, 2,0, 4,5 e 6,8, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm, Figura 33 (a), e 220 nm, Figura 33 (b).

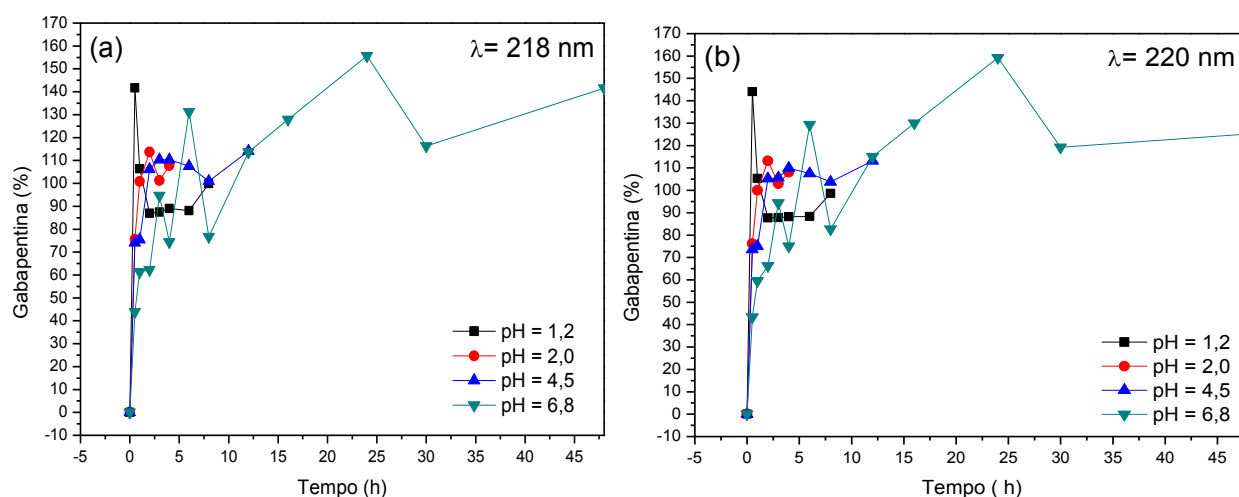


Figura 33: Porcentagens de GABA liberado em solução em função do tempo, a partir da amostra ZnAl-GABA-HDL-TI, em soluções com diferentes valores de $pH_{inicial}$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm (a) e 220 nm (b).

A Figura 33 apresenta uma comparação dos diferentes perfis de liberação apresentados pelo ZnAl-GABA-HDL-TI em função dos diferentes valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ das soluções. Os perfis de liberação das curvas são muito semelhantes aos apresentados e discutidos anteriormente para o ZnAl-GABA-HDL-TH, Figura 28. Em soluções com valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ mais ácidos, a dissolução das amostras ocorreu em tempos menores, não caracterizado um comportamento de liberação prolongada. Como descrito anteriormente, esta liberação rápida ocorre devido ao “ataque” ácido, dos prótons (H_3O^+) em solução às hidroxilas das lamelas, liberando a GABA para solução. Em valores de pH mais altos as curvas passam a apresentar um perfil de liberação prolongada. Para a solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, como também descrito anteriormente, a estabilidade do material lamelar, somado a baixa solubilidade da GABA neste pH pode ter contribuído para a grande variação de porcentagem encontrada nas primeiras horas do experimento.

IV. 8. 3 - Liberação *in vitro* do Zn-GABA-SBL

As análises no HPLC (UPLC) de cada amostra são apresentadas nas figuras e tabelas abaixo.

A Tabela XXXVII apresenta os valores das porcentagens de GABA liberados em função do tempo, determinados por HPLC (UPLC), nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm para o Zn-GABA-SBL, no valor de pH da solução de 1,2. A partir desta tabela foi construído o gráfico de porcentagem de GABA em função do tempo que está apresentado na Figura 34. Ambas as curvas apresentaram um perfil de liberação rápida. Essa dissolução rápida do comprimido provavelmente ocorreu devido ao “ataque” ácido ao material, que ocasionou o desmantelamento da estrutura lamelar do SBL e liberação da GABA intercalado para a solução.

Vale ressaltar que a GABA é extremamente solúvel em meio ácido ($4,5 \times 10^3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ a 25°C), o que também pode ter colaborado para a velocidade de liberação do fármaco em solução.

A Tabela XXXVII apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela –XXXVII - Liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com $\text{pH} = 1,2$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
Zn-GABA-SBL	0,0	47,6	10,23	0,0	0,0
	0,5			8,224	80,39
	1			11,39	111,34
	2			11,090	108,40
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
Zn-GABA-SBL	0,0	47,6	10,3	0,0	0,0
	0,5			8,267	80,26
	1			11,5	111,65
	2			11,15	108,25

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o Zn-GABA-SBL com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, segundo os dados da Tabela XXXVII, é apresentado na Figura 34.

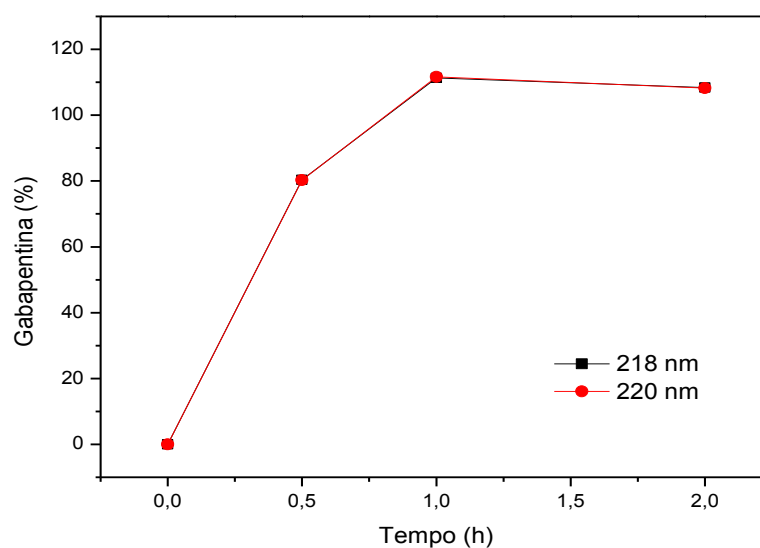


Figura 34 - Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

Na liberação *in vitro* do Zn-GABA-SBL com o $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, pode se observar que houve uma liberação de cerca de 80% de GABA nos primeiros 30 min. Após 1 h de experimento a liberação do GABA para a solução foi de 100%.

A Tabela XXXVIII apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXXVIII: Liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com $\text{pH} = 2,0$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

$\lambda = 218 \text{ nm}$					
Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
Zn-GABA-SBL	0,0	49,3	1,684	0,0	0,0
	0,5			1,08	64,17
	1			1,31	77,83
	2			1,83	108,73
	3			1,93	114,67
	4			2,03	120,61
	6			1,92	114,08
$\lambda = 220 \text{ nm}$					
Zn-GABA-SBL	0,0	49,3	1,724	0,0	0,0
	0,5			1,12	64,96
	1			1,35	78,30
	2			1,88	109,04
	3			1,96	113,69
	4			2,06	119,49
	6			1,96	113,69

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o Zn-GABA-SBL com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, segundo os dados da Tabela XXXVIII, é apresentado na Figura 35.

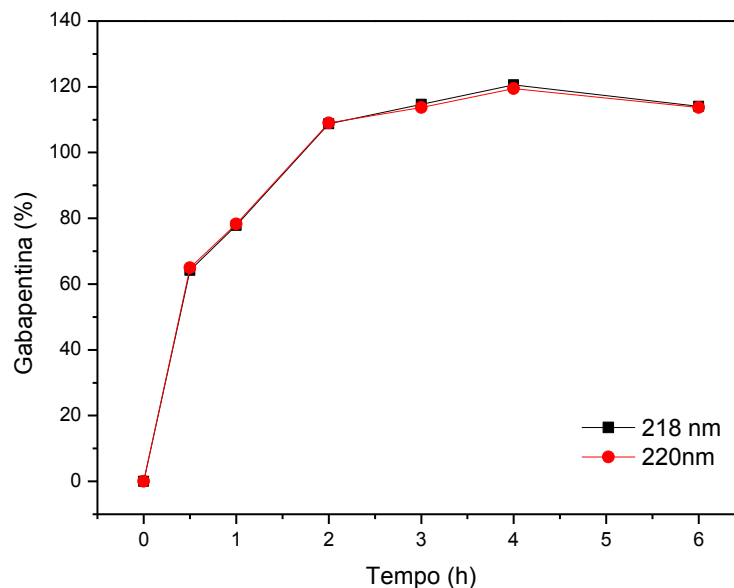


Figura 35: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

Em solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$ o perfil de liberação de GABA é gradual e crescente em função do tempo, o que caracteriza comportamento de liberação prolongada. Após 30 min. de experimento, a porcentagem de GABA liberada foi de 65%, em 1 h de foram liberados 78% de GABA e após 2 h a porcentagem liberada foi total. A dissolução completa do comprimido foi alcançada após 4 h de experimento.

Este resultado, quando comparado aos obtidos com os ZnAl-GABA-HDL-TH e ZnAl-GABA-HDL-TI para este mesmo valor de $\text{pH}_{\text{inicial}}$, indica que o Zn-GABA-SBL possui uma estabilidade estrutural maior, o que proporciona taxas de liberação GABA menores, ou seja, este material é capaz de proporcionar uma liberação prolongada mais eficiente neste valor de pH da solução quando comparado aos HDLs aqui estudados.

A Tabela XXXIX apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XXXIX: Liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com pH = 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
Zn-GABA-SBL	0,0	51,6	1,37	0,0	0,0
	0,5			0,80	58,4
	1			1,027	74,9
	2			1,289	94,1
	3			1,572	114,7
	4			1,731	126,3
	6			1,800	131,4
Zn-GABA-SBL	0,0	51,6	1,3632	0,0	0,0
	0,5			0,79	57,9
	1			1,02	74,8
	2			1,28	93,9
	3			1,56	114,4
	4			1,72	126,2
	6			1,79	131,3

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o Zn-GABA-SBL com solução de pH_{inicial} = 4,5, segundo os dados da Tabela XXXIX, é apresentado na Figura 36.

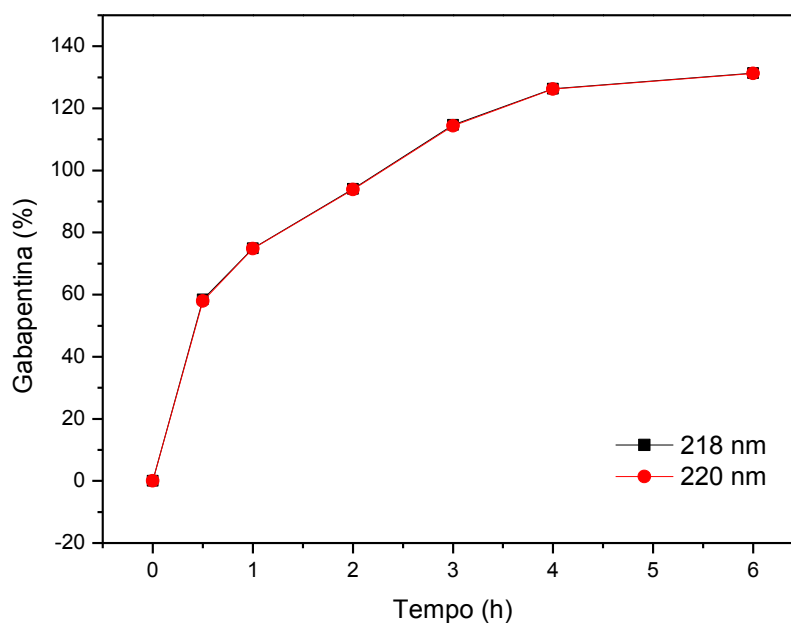


Figura 36: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no pH_{inicial} = 4,5, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

No $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$ a liberação de GABA a partir Zn-GABA-SBL aconteceu de forma crescente e gradual, de forma mais lenta quando comparado com as soluções com valores de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$ e $2,0$. Após 30 min. de experimento, 58% de GABA haviam sido liberados para solução, com 1 h de experimento foram liberados 75%, com duas 2 h a porcentagem liberada foi de 94%. Após 3 h de experimento a porcentagem de GABA liberada em solução foi total. A dissolução total do comprimido ocorreu após 6 h de experimento.

A Tabela XL apresenta os valores de liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, em relação ao percentual e ao tempo.

Tabela XL: Liberação *in vitro* da amostra Zn-GABA-SBL com $\text{pH} = 6,8$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm em relação ao percentual e ao tempo.

Amostra	Tempo (h)	Massa do Comprimido (mg)	GABA Massa presente (mg)	Liberação GABA (mg)	Percentual de liberação (%)
Zn-GABA-SBL	0,0	52,0	5,2	0,0	0,0
	0,5			2,33	44,80
	1			2,82	54,23
	2			3,44	66,15
	3			4,11	79,04
	4			4,41	84,80
	6			5,30	101,92
	8			6,06	116,54
	12			7,11	136,73
	16			7,54	145,00
Zn-GABA-SBL	0,0	52,0	5,18	0,0	0,0
	0,5			2,31	44,60
	1			2,81	54,25
	2			3,42	66,02
	3			4,09	78,95
	4			4,39	84,75
	6			5,28	101,93
	8			6,03	116,41
	12			7,08	136,68
	16			7,52	145,17

O gráfico de porcentagem de GABA liberada na solução em função do tempo, para o Zn-GABA-SBL com solução de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, segundo os dados da Tabela XL, é apresentado na Figura 37.

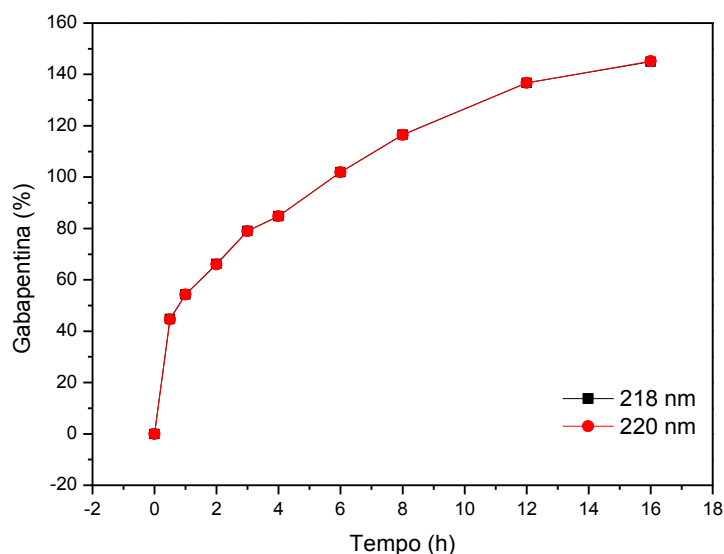


Figura 37: Porcentagens de GABA liberado em solução a partir da amostra Zn-GABA-SBL no $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm.

Para a solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$ a GABA liberada a partir do Zn-GABA-SBL apresentou um perfil de liberação prolongada. Após 30 min. de experimento 45% de GABA haviam sido liberadas para solução, 54% foram liberados com 1 h, 66% com 2 h, 79% com 3h, 85% com 4h, e a liberação total ocorreu após 6 h. A dissolução completa do comprimido ocorreu após 24 h.

Os perfis de liberação prolongada da amostra de Zn-GABA-SBL, em soluções com valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ de 1,2 , 2,0 , 4,5 e 6,8, apresentam em comparação às amostras de ZnAl-GABA-HDL-TH e ZnAl-GABA-HDL-TI, uma dissolução em tempos maiores, mostrando assim melhores resultados, caracterizando um comportamento de liberação prolongada mais eficiente em comparação com as amostras de HDLs. Para as soluções com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, nos primeiros 30 min, os HDLs apresentaram liberação total, enquanto o Zn-GABA-SBL apresentou a liberação total após 1 h de experimento. Para as soluções com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 2,0$, as amostras de HDLs apresentaram perfis de liberação prolongada com 100% de GABA liberada após 1 h para o ZnAl-GABA-HDL-TI e 2 h para o ZnAl-GABA-HDL-TH.

No caso do SBL, este apresentou um resultado semelhante de liberação in vitro quando comparado ao ZnAl-GABA-HDL-TH, ou seja, liberou 100% de GABA para a solução após 2

h de experimento. Para as soluções com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, as amostras de HDLs e do SBL apresentaram perfis de liberação prolongada bem diferentes entre eles, no qual o ZnAl-GABA-HDL-TI apresentou a liberação de 100% de GABA após 2 h, enquanto que o ZnAl-GABA-HDL-TH após 4 h. Já o Zn-GABA-SBL a liberação total de GABA em solução ocorreu após 3 h de experimento, sendo que neste valor de $\text{pH}_{\text{inicial}}$ de solução, o melhor resultado foi obtido para o ZnAl-GABA-HDL-TH. Em soluções de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, a amostra de Zn-GABA-SBL teve um comportamento de liberação bastante diferente em comparação aos HDLs, no qual o Zn-GABA-SBL apresentou uma liberação prolongada de forma crescente e uniforme até os 100% de liberação da GABA e no caso dos HDLs, houve grandes variações de concentração entre as medidas, até a liberação de 100% de GABA, conforme explicado anteriormente. A amostra de ZnAl-GABA-HDL-TH apresentou um comportamento de liberação prolongada e a dissolução completa do comprimido ocorreu com 24 h, para o ZnAl-GABA-HDL-TI a dissolução completa do comprimido ocorreu com 48 h e para o Zn-GABA-SBL essa dissolução ocorreu com 16 h.

Por meio das tabelas e dos perfis de liberação *in vitro* obtidos para o Zn-GABA-SBL, pode ser observado que o uma liberação prolongada para este material seria mais efetiva em soluções com valores de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$. No caso da GABA, estudos prévios reportados na literatura indicam que o melhor pH de absorção deste medicamento seja entre valores de pH entre 5,6 e 8,5¹³⁵. No aparelho digestório humano, valores de pH próximos à estes, são encontrados a partir do duodeno até o intestino delgado, que, seria então, os locais ideais para maior absorção desse medicamento.

A Tabela XLI apresenta as massas das amostras de Zn-GABA-SBL, tempo de análise, área medida HPLC (UPLC), massas de GABA liberadas, porcentagens de GABA liberadas,

analisados nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, nos valores de pH 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8 nos experimentos de liberação *in vitro*.

Tabela XLI: Dados da liberação *in vitro* da amostra de Zn-GABA-SBL nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.

pH	Amostra (mg)	Tempo de análise (h)	$\lambda = 218 \text{ nm}$			$\lambda = 220 \text{ nm}$		
			Área Média	Massa de GABA liberada (mg)	% de GABA liberada	Área Média	Massa de GABA liberada (mg)	% de GABA liberada
1,2	47,6		$(y = 10,808x - 9,2169)$			$(y = 10,079x - 8,661)$		
		0,5	79,67	8,224	80,39	74,67	8,267	80,26
		1	113,87	11,39	111,34	107,27	11,5	111,65
		2	110,60	11,090	108,40	103,70	11,15	108,25
2,0	49,3		$(y = 86,964x - 66,201)$			$(y = 81,372x - 65,12)$		
		0,5	27,57	1,08	64,17	26,00	1,12	64,96
		1	48,03	1,31	77,83	45,13	1,35	78,30
		2	93,07	1,83	108,73	87,70	1,88	109,04
		3	101,30	1,93	114,67	94,70	1,96	113,69
		4	110,17	2,03	120,61	103,30	2,06	119,49
4,5	51,6		$(y = 80,731x - 59,679)$			$(y = 75,551x - 55,186)$		
		0,5	5,03	0,80	58,4	4,90	0,79	57,9
		1	23,30	1,027	74,9	21,97	1,02	74,8
		2	44,43	1,289	94,1	41,73	1,28	93,9
		3	67,27	1,572	114,7	62,97	1,56	114,4
		4	80,10	1,731	126,3	75,00	1,72	126,2
6,8	52		$(y = 10,535x - 7,0506)$			$(y = 9,8426x - 6,5028)$		
		0,5	17,47	2,33	44,80	16,30	2,31	44,60
		1	22,7	2,82	54,23	21,17	2,81	54,25
		2	29,23	3,44	66,15	27,20	3,42	66,02
		3	36,30	4,11	79,04	33,83	4,09	78,95
		4	39,50	4,41	84,80	36,77	4,39	84,75
		6	48,83	5,30	101,92	45,50	5,28	101,93
		8	56,83	6,06	116,54	52,93	6,03	116,41
		12	67,90	7,11	136,73	63,20	7,08	136,68
16	72,47	7,54	145,00	67,53	7,52	145,17		

A Figura 38 apresenta uma comparação com as porcentagens de GABA liberadas em solução, nos experimentos de liberação *in vitro* para o Zn-GABA-SBL, nas soluções com os valores de pH_{iniciais} de 1,2, 2,0, 4,5 e 6,8, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm, Figura 38 (a), e 220 nm, Figura 38 (b).

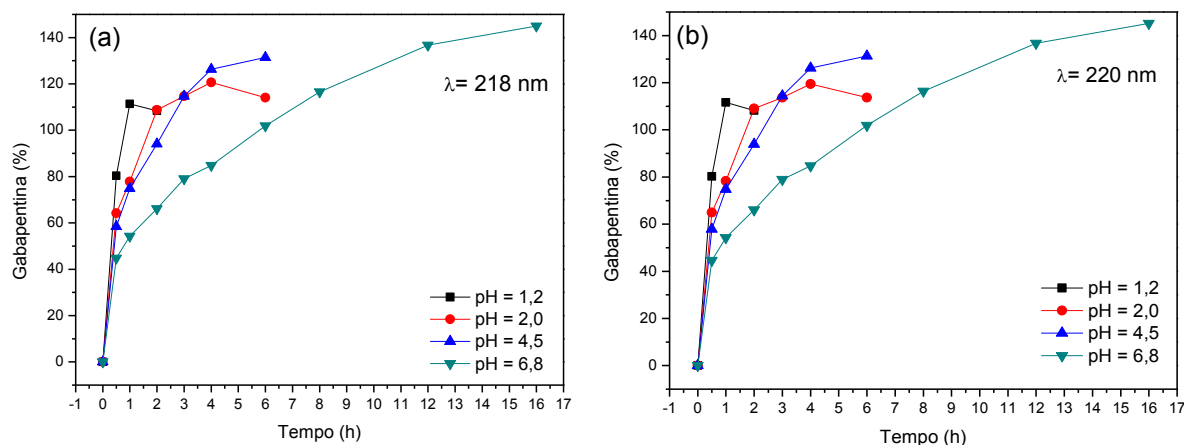


Figura 38 - Porcentagens de GABA liberadas em solução em função do tempo, a partir da amostra Zn-GABA-SBL, em soluções com diferentes valores de $\text{pH}_{\text{inicial}}$, medidos nos comprimentos de onda de 218 nm (a) e 220 nm (b).

A Figura 38 apresenta uma comparação dos diferentes perfis de liberação apresentados pelo ZnA-GABA-SBL em função dos diferentes valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ das soluções. Os perfis de liberação das curvas são muito semelhantes, mostrando um comportamento eficiente nos dois valores de comprimentos de onda medidos. Pode ser observado por meio dos gráficos, que existe uma estabilidade devido a linearidade no comportamento de liberação prolongada da amostra nos diferentes comprimentos de onda medidos. Nos valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ de 1,2, 2,0 e 4,5, os perfis de liberação das curvas são semelhantes, os quais apresentam uma liberação de aproximadamente 80% de GABA no tempo de 2 h de experimento. Também é possível notar que para solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, diferentemente do ocorrido para os HDLs, onde uma grande variação na concentração de GABA foi observada ponto a ponto, para o SBL esta variação não ocorreu, o que pode ser justificado pela presença de uma matriz lamelar diferente.

V – CONCLUSÕES

Após a realização de vários procedimentos experimentais, onde foi buscado as possibilidades de compostos lamelares serem aplicados como matrizes de armazenamento e liberação do fármaco GABA, foram obtidos alguns resultados interessantes e inéditos, uma vez que não foi encontrado na literatura nenhum trabalho reportando o armazenamento e a liberação do fármaco GABA em matrizes inorgânicas.

Os resultados apresentados comprovaram que os diferentes métodos de síntese empregados foram eficientes para produção de HDLs e SBL intercalados com GABA.

Os resultados das análises DRXP nos materiais sintetizados, demonstraram a presença de compostos lamelares, com picos basais (00 l) com boa razão de altura e largura na meia altura, que são indicativos de materiais com alta organização estrutural e pureza de fase. Os valores de espaçamento basal obtidos por meio dos valores dos picos basais (00 l) e da equação de Bragg, somados aos cálculos de DFT realizados pelo grupo do Prof. Alexandre Leitão, comprovam a presença de GABA intercalada nos materiais sintetizados, demonstrando a efetividade dos métodos de síntese utilizados na produção destes materiais.

Os espectros FTIR-ATR apresentados para os compostos lamelares intercalados com GABA, apresentam bandas características da presença de grupamentos -NH₂, C=O, C=N, C=C, -COOH, (-CH₂)_n presentes na estrutura da GABA, o que indica a presença de GABA nos HDLs e SBL sintetizados.

O HPLC (UPLC) utilizado neste trabalho, apresentou dados importantes na curva padrão feita para determinação de GABA, obedecendo os padrões necessários para a caracterização do fármaco. É importante ressaltar que as medidas foram em dois comprimentos de ondas de 218 nm e 220 nm, com obtenção de um bom resultado de coeficiente de correlação. As análises das quantidades de GABA em solução nos experimentos de liberação *in vitro*, realizados em diferentes valores de pH_{inicial} das soluções (1,2, ,2,0, 4,5 e 6,8), foram obtidos

em dois diferentes comprimentos de onda (218 nm e 220 nm). Os valores encontrados de porcentagem de GABA em solução foram muito semelhantes nos dois comprimentos de onda analisados.

No estudo de liberação *in vitro* foi possível verificar os perfis de liberação de GABA nas diferentes matrizes lamelares, HDLs e SBL. Em soluções com valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ mais ácidos, os materiais apresentaram um perfil de liberação não prolongada, com a dissolução rápida das amostras, o que pode ser justificado pela destruição das matrizes lamelares devido ao “ataque” do próton (H_3O^+) às lamelas. Em soluções com valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ mais altos as curvas passam a apresentar um perfil de liberação prolongada. Para os ZnAl-GABA-HDLs, os experimentos com a solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, apresentaram grande variação percentual entre as medidas de GABA, o que pode ter ocorrido devido a estabilidade do material lamelar, somado a baixa solubilidade da GABA neste valor de pH. O Zn-GABA-SBL teve um comportamento de liberação prolongada superior aos dos HDLs estudados, apresentando uma liberação, uniforme, crescente e gradativa chegando a 100% liberado no limite de 6 horas de liberação e chegando até 16 horas de dissolução do material durante o experimento. A amostra de ZnAl-GABA-HDL-TH, também apresentou um comportamento de liberação prolongada, no qual a amostra submetida a solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, ultrapassou o limite de tempo reportado na literatura (8 horas) para dissolução do comprimido. Neste valor de $\text{pH}_{\text{inicial}}$, a dissolução total do comprimido ocorreu em 24 horas. Na solução com $\text{pH}_{\text{inicial}} = 4,5$, 100% de GABA foi liberado em 4 horas e a dissolução do comprimido ocorreu com 12 horas. Na amostra de ZnAl-GABA-HDL-TI, foi obtido um resultado satisfatório apenas na amostra submetida a solução com o valor de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 6,8$, onde a liberação prolongada ocorreu até 8 horas, porém com muitas variações nas medidas de porcentagens liberadas, como reportado nas amostras de HDLs. O processo de dissolução do comprimido para esta amostra ocorreu com o tempo de 48

h após. No material submetido a solução com pH inicial de $\text{pH} = 4,5$ a dissolução de todo material aconteceu em 12 h.

Concluindo, o objetivo do trabalho foi alcançado, pois o fármaco de estudo, a GABA, foi intercalada em duas matrizes lamelares diferentes, HDLs e SBL. Os estudos de liberação *in vitro*, demonstraram que para valores de $\text{pH}_{\text{iniciais}}$ de solução 4,5 e 6,8, as matrizes apresentaram perfis de liberação prolongada, sendo que o melhor resultado foi obtido para o Zn-GABA-SBL e para o ZnAl-GABA-HDL-TH

Os materiais sintetizados apresentaram potencial para serem utilizados como matrizes de armazenamento e liberação sustentada do fármaco GABA. Dando sequência ao trabalho, novos estudos envolvendo a liberação *in vivo*, precisam ser realizados para se comprovar a eficiência destas matrizes lamelares em serem humanos.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - CAVANI, F.; TRIFIRÒ F.; VACCARI A. Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. **Catalysis Today**, n.11, p.53-71, 1998.
- 2 - VACCARI, A. Clays and catalysis: a promising future. **Applied Clay Science**, n.14, p.161-198, 1999.
- 3 - REICHLER, W. T. Synthesis of anionic clay minerals (mixed metal hydroxides hydrotalcite). **Solid States Ionics**, n.22, p.135-141, 1986.
- 4 - CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Layered double hydroxides: structure, synthesis proprieties and applications. **Química Nova**, n.21, p.300-311, 1998.
- 5 - CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Layered double hydroxides: structure, synthesis proprieties and applications. **Química Nova**, n.21(3), p.300, 1998.
- 6 - CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Layered double hydroxides: structure, synthesis proprieties and applications. **Química Nova**, n.21, 1998.
- 7- CAVANI, F.; TRIFIRÒ F.; VACCARI A. Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. **Catalysis Today**, v.11, p.173-301, 1991.
- 8 - MANASSE, E.; Toscana, A. S. The group 13 metals Aluminum, Gallium, Indium and Thallium chemical pattern and peculiarities, Sc. Nat. **Proc. Verb**, v.24, 1915.
- 9 - RAJAMATHI, M.; THOMAS, G. S.; KAMATH, P. V. The many ways of making anionic clays. **Chem. Sci.**, v.113, p.671-680, 2001.
- 10 - FONSECA, C. G.; DE CARVALHO, G. S. G.; WYPYCH, F.; DINIZ, R.; LEITÃO, A. A. Na + como uma sonda para investigação estrutural de esmectitas desidratadas usando espectros de NMR calculados por DFT. **Applied Clay Science**, v.126, p.132-140, 2016.
- 11 - FRONDEL, C. Constitution and polymorphism of the pyroaurite and sjogrenite groups. **The American Mineralogist**, v.26, n.5, p.295-315, 1941.
- 12 - FEITKNECHT, W. Zur Kenntnis der Doppelhydroxyde und basischen Doppelsalze III. Über Magnesium-Aluminiumdoppelhydroxyd. **Helvetica Chimica Acta**, v.25, p.131, 1942.
- 13 - TAYLOR, H. F. W. Segregation and cation-ordering in sjögrenite and pyroaurite. **Mineralogical Magazine**, v.37, p.33, 1969.
- 14 - TAYLOR, H. F. W. Crystal structures of some double hydroxide minerals. **Mineralogical Magazine**, v.39, n.304, p.377-389, 1973.
- 15 - MOLSTAD, M. C.; DODGE, B.F. Zinc oxide-chromium oxide catalysts for methanol synthesis. **Industrial & Engineering Chemistry**, v.27, p.134, 1935.
- 16 - CAVANI, F.; TRIFIRÒ, F.; VACCARI A. Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. **Catalysis Today**, v.11, 1991.

- 17 - MIYATA, S.; KUMURA, T.; HATTORI, H.; TANABE, K. Physico chemical properties and structure of magnesia-alumina. **Nippon Kugaku Zasshi**, 92, 514. 1971.
- 18 - OCCELLI, M. L.; ROBSON, H. Synthesis of Microporous Materials. In: ROY, A.; FORANO, C.; EL-MALKI, K.; BESSE, J. P. **Anionic Clays: Trends in Pillaring Chemistry**. New York: Van Nostrand Reinhold, 1992, p.108-169.
- 19 - KLEIN C.; HURLBUT C. S. **Manual of Mineralogy**. John Wiley & Sons, 21st edition, New York, 596p.1999.
- 20 - TRONTO, J. **Síntese, caracterização e estudo das propriedades de hidróxidos duplos lamelares intercalados com polímeros condutores**. 2006. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
- 21- TRONTO, J., BORDONAL A. C., NAAL Z., VALIM J. B. Regente polímeros/hidróxidos duplos em camadas intercalados nanocompósitos. **Mater Science Advanced Topics**, p.3-30, 2013.
- 22 - CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM. J. B. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v.33, p.159-171, 2010.
- 23 - VELU, S.; SUZUKI, K.; OKASAKI, M.; OSAKI, T.; TOMURA, S.; OHASHI, F. Synthesis of new Sn-incorporated layered double hydroxides and their thermal evolution to mixed oxides. **Chem. Mater**, v.11, n.8, p.2163, 1999.
- 24 - PRADO, R. G. **Catalisadores heterogêneos derivados de hidróxidos duplos lamelares de Mg-Al e Ca-Al em reações de transesterificação para a produção de biodiesel**. 154 f. Tese (Doutorado em Ciências-Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.
- 25 - ALLMAN, R. **Chimia**, v.24, p.99, 1970.
- 26 - MIYATA, S. Anion-exchange properties of hydrotalcite - like compounds. **Clays Clay Miner**, v.31, p. 305-311, 1983.
- 27 - BENÍCIO, L. P. F.; SILVA, R. A.; LOPES. J. A.; EULÁLLIO, D.; DOS SANTOS, R. M. M.; DE AQUINO, L. A.; VERTUGTZ, L.; NOVAIS, R. F.; DA COSTA, L. M.; PINTO, F. G.; TRONTO, J. Layered double hydroxides: nanomaterials for applications in agriculture. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v.39, p.1-13, 2015.
- 28 - REICHLER, W.T. Synthesis of anionic clay minerals (mixed metal hydroxides, hydrotalcite). **Solid State Ionics**, v.22, p.135-141, 1986.
- 29 - BOEHM, H. P.; STEINLE, J.; VIEWEGER, C. [Zn₂Cr(OH)₆]X·2H₂O, New Layer Compounds Capable of Anion Exchange and Intracrystalline Swelling. **Angewandte Chemie-International Edition**, v.16, p.265, 1977.
- 30 - LOPEZ, T.; BOSCH, P.; RAMOS, E.; GOMEZ, R.; NOVARO, O.; ACOSTA, D.; FIGUERAS, F. Synthesis and characterization of sol– gel hydrotalcites. Structure and texture. **Langmuir**, v.12, p.189, 1996.

- 31 - WANG, J. A.; MORALES, A.; BOKHIMI, X.; NOVARO, O.; LOPEZ, T.; GOMEZ, R. Cationic and Anionic Vacancies in the Crystalline Phases of Sol–Gel Magnesia–Alumina Catalysts. **Chemistry of Materials**, v.11, p.308-313, 1999.
- 32 - REICHLER, W.T. Synthesis of anionic clay minerals (mixed metal hydroxides, hydrotalcite). **Solid State Ionics**, v.22, p.135-141, 1986.
- 33 - TAYLOR, R. M. The rapid formation of crystalline double hydroxy salts and other compounds by controlled hydrolysis. **Clay Minerals**, v.19, p.591, 1984.
- 34 - INDIRA, L.; DIXIT, M.; KAMATA, P. V. Electrosynthesis of layered double hydroxides of nickel with trivalent cations. **Journal of Power Sources**, v.52, p.93, 1994.
- 35 - KOOLI, F.; DEPEGE, C.; ENNAQADI, A.; DE ROY, A.; BESSE, J. P. Rehydration of Zn-Al layered double hydroxides. **Clays and Clay Minerals**, v.45, p.92, 1997.
- 36 - CREPALDI, E. L.; PAVAN, P. C.; VALIM, J. B. Adsorption of sodium dodecylsulfate on a hydrotalcite-like compound. Effect of temperature, pH and ionic strength. **Chemical Communications**, v.154, p.399-410, 1999.
- 37 - OCCELLI, M. L.; ROBSON, H. Synthesis of Microporous Materials. In: ROY, A.; FORANO, C.; EL-MALKI, K.; BESSE, J. P. **Anionic Clays: Trends in Pillaring Chemistry**. New York: Van Nostrand Reinhold, 1992.
- 38 - KOOLI, F.; CHISEM, I. C.; VUCELIC, M.; JONES, W. Synthesis and Properties of Terephthalate and Benzoate Intercalates of Mg–Al Layered Double Hydroxides Possessing Varying Layer Charge. **Chemistry of Materials**, v.8, p.1969-1977, 1996.
- 39 - MARANGONI, R. **Materiais multifuncionais obtidos a partir da intercalação de corantes aniônicos em hidróxidos duplos e hidroxissais lamelares e dispersos em polímeros**. 2009. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.
- 40 - PREVOT, V.; FORANO, C.; BESSE, J. P. Intercalation of Anionic Oxalato Complexes into Layered Double Hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v.153, p.301-309, 2000.
- 41 - ULIBARRI, M. A.; CORNEJO, J.; HERNÁNDEZ, M. J. Effects of hydrothermal treatment on textural properties of $[Al_2Li(OH)_6]_2CO_3 \cdot nH_2O$. **Journal of Materials Science**, v.22, p.1168-1172, 1987.
- 42 - MIYATA, S. Physico-chemical Properties of Synthetic Hydrotalcites in Relation to Composition. **Clays Clay Miner.**, v.28, p.50-56, 1980.
- 43 - CARRADO, K. A.; FORMAN, J. E.; BOTTO, R. E.; WINANS, R. E. Incorporation of phthalocyanines by cationic and anionic clays via ion exchange and direct synthesis. **Chemistry of Materials**, v.5, p.472, 1993.
- 44 - BERES, A.; PALINKO, I.; FUDALA, A.; KIRICSI, I.; KIYOZUMI, Y.; MIZUKAMI, F.; NAGY, J.B. Behaviour of Hydrotalcite and Its Fe (CN)₆- Pillared Derivative on Heat Treatment. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.56, p.311, 1999.

- 45 - BEAUDOT, P.; DE ROY, M. E.; BESSE, J.P. Intercalation of noble metal complexes in LDH compounds. **Journal of Solid State Chemistry**, v.177, p.2691-2698, 2004.
- 46 - BARBOSA, C. A. S.; FERREIRA, A. M. D. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; COELHO, A. C. V. Preparation and Characterization of Cu(II) Phthalocyanine Tetrasulfonate Intercalated and Supported on Layered Double Hydroxides. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v.42, p.15-23, 2002.
- 47 - CHOY, J. H.; KWAK, S. Y.; JEONG, Y. J.; PARK, J. S. Inorganic Layered Double Hydroxides as Nonviral Vectors. **Angewandte Chemie-International Edition**, v.39, p.4042, 2000.
- 48 - CHOY, J. H.; KWAK, S.Y.; PARK, J.S.; JEONG, Y.J. Cellular uptake behavior of [γ -32P] labeled ATP-LDH nanohybrids Electronic supplementary information (ESI) available: histogram for Mg solubility of Mg₂Al-LDH as a function of pH; FITC-LDH exchange rate according to NaCl concentration (FITC= fluorescein 5-isothiocyanate); cytotoxicity test of Mg₂Al-NO₃-LDH. **Journal of Materials Chemistry**, v.11, p.1671, 2001.
- 49 - SEFTEL, E. M.; DYININOV, E.; LUTIC, D.; POPOVICI, E.; CIOCOIU, C. **Journal of Optoelectronics and Advanced Materials**, v.7, p.2869-2874, 2005.
- 50 - NAKAYAMA, H.; WADA, N.; TSUHAKO, M. Intercalation of amino acids and peptides into Mg-Al layered double hydroxide by reconstruction method. **International Journal of Pharmaceutics**, v.269, p.469-478, 2004.
- 51 - KANEYOSHI, M.; JONES, W. Exchange of interlayer terephthalate anions from a Mg-Al layered double hydroxide: formation of intermediate interstratified phases. **Chemical Physics Letters**, v.296, p.183, 1998.
- 52 - SUZUKI, E.; INOUE, A.; ONO, Y. **Chemistry Letters**, v.1291, 1988.
- 53 - COSTATINO, U.; CASCIOLA, M.; MASSINELLI, L.; NOCCHETTI, M.; VIVANI, R. Intercalation and grafting of hydrogen phosphates and phosphonates into synthetic hydrotalcites and ac-conductivity of the compounds thereby obtained. **Solid State Ionics**, v.97, p.203, 1997.
- 54 - YOU, Y.W.; ZHAO, H. T.; VANCE, G. F. Hybrid organic-inorganic derivatives of layered double hydroxides and dodecylbenzenesulfonate: Preparation and adsorption characteristics. **Journal of Materials Chemistry**, v.12, p.907, 2002.
- 55 - CREPALDI, E. L.; PAVAN, P. C.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. Chemical, structural, and thermal properties of Zn (II)-Cr (III) layered double hydroxides intercalated with sulfated and sulfonated surfactants. **Journal of Colloid and Interface Science**, v.248, p.489, 2002.
- 56 - RIVES, V.; ULIBARRI, M. A. Layered double hydroxides (LDH) intercalated with metal coordination compounds and oxometalates. **Coordination Chemistry Reviews**, v.181, p.61, 1991.
- 57 - MOUJAHID, E. M.; BESSE, J. P.; LEROUX, F. Poly (styrene sulfonate) layered double hydroxide nanocomposites. Stability and subsequent structural transformation with changes in temperature. **Journal of Materials Chemistry**, v.13, p.258, 2003.

- 58 - VAYSSE, C.; GUERLOU-DEMOURGUES, L.; DUGUET, E.; DELMAS, C. Acrylate intercalation and in situ polymerization in iron-, cobalt-, or manganese-substituted nickel hydroxides. **Inorganic Chemistry**, v.42, p.4559, 2003.
- 59 - JAUBERTIE C.; HOLGADO, M.; SAN ROMÁN, M.; RIVES, V. Estrutural caracterização e delaminação de lactate intercalado Zn, Hidróxidos duplos em camadas de Al. **Chem.Mater**, v.18, n.13, p.3114-3121, 2006.
- 60 - GOH, K. H.; LIM, T. T.; DONG, Z. Application of layered double hydroxides for removal of oxyanions: a review. **Walter Research**, v.42, p.1343-1368, 2008.
- 61- MENG, J.; ZHANG, H.; EVANS, D. G.; DUAN, X. Estudo da estrutura supramolecular de hidróxidos duplos em camadas intercaladas de Zn-Al com ácido sórbico e sua decomposição térmica. **Chinese Science Bulletin**, v.50, p.2575-2581, 2005.
- 62- AISAWA S., HIROSE, K., OHNUMA Y., TAKAHASHI, S. Intercalação de nucleotídeo para hidróxidos duplos em camadas por reação de troca iônica. **Applied Clay Science**, v.28, p.137-145, 2005.
- 63 - HWANG, S. H.; HAN, Y. S.; CHOY, J. H. Intercalação de moléculas orgânicas funcionais com funções farmacêuticas, cosmeceúticas e neutracêuticas em hidróxidos duplos em camadas e sais básicos de zinco. **Bulletin Korean Chemical Society**, v.22, n.9, p.1019-1022, 2001.
- 64- AUXILIO, A.; AMDREWS, P.; JUNK, P.; SPICCIA, L. O comportamento de adsorção do CI Ácido Azul 9 em hidróxidos duplos revestidos de Mg-Al calcinados. **Corantes e Pigmentos**, v.81, n.2, p.103-112, 2009.
- 65 - GAINI, L.; LAKRAIMI, M.; SEBBAR, E.; MEGHEA, A.; BAKASSE, M. Remoção do corante índigo carmim da água para hidróxidos duplos em camada calcada com Mg-Al- CO_3 . **Journal of Hazardous Materials**, v.161, p.627-632, 2009.
- 66 - CHOY, J. H.; CHOI, S. J.; OH, J. M.; PARK, T. Clay minerals and layered double hydroxides for novel biological applications. **Applied Clay Science**, v.36, p.122-132, 2007.
- 67 - DEL-HOYO, C. Layered double hydroxides and human health: an overview. **Applied Clay Science**, v.36, p.103-121, 2007.
- 68 - TRONTO, J. **Síntese, caracterização e estudo das propriedades de hidróxidos duplos lamelares intercalados com polímeros condutores**. 8. 2006. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
- 69 - TRONTO, J.; CREPALDI, E. L.; PAVAN, P. C. Organic anions of pharmaceutical interest intercalated in magnesium aluminum LDHs by two different methods. **Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology**, v.356, p.227-237, 2001.
- 70 - TRONTO, J.; CARDOSO, L. P.; VALIM, J. B.; MARCHETTI, J. M.; BENTLEY, M. V. B. Studies of the intercalation and "in vitro" liberation of amino acids in magnesium aluminium layered double hydroxides. **Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology**, v.79, p.390, 2003.

71 - TRONTO, J.; DOS REIS, M. J.; SILVERIO, F.; BALDO, V. R.; MARCHETTI, J. M.; VALIM, J. B. In vitro release of citrate anions intercalated in magnesium aluminium layered double hydroxides. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v.65, p.475-480, 2004.

72 - PLAYLE, A. C.; GUNNING, S. R.; LLEWELLYN, A. F. The in vitro antacid and anti-pepsin activity of hydrotalcite. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v.49, p.298, 1974.

73 - MONES, J.; CARRIO, I.; SAINS, S.; BERNA, L.; CLAVE, P.; LISZKAY, M.; ROCA, M.; VILARDELL, F. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. **European Journal of Nuclear Medicine**, v.22, n.10, p.1123-8, 1995.

74 - PETERSON, C. L.; PERRY, D. L.; MASSOOD, H.; LIN, H. H.; WHITE, J. L.; HEM, S. L.; FRITSCH, C.; HAEUSLER, F. Characterization of Antacid Compounds Containing Both Aluminum and Magnesium. I. Crystalline Powders. **Pharmaceutical Research**, v.10, p.998, 1993.

75 - ULIBARRI, M. A.; HERNANDEZ, M. J.; CORNEJO, J.; SERNA, C. J. Textural properties of hydrotalcite-like compounds $\text{Al}_2\text{Li}(\text{OH})_6\text{]}^+\text{X}1/\text{mm}^-\cdot n\text{H}_2\text{O}$ (where $\text{Xm}^- = \text{CO}_3^{2-}$, NO_3^- , Cl^-). **Materials Chemistry and Physics**, v.14, p.569-579, 1986.

76 - KOKOT, Z. Studies of neutralizing properties of antacid preparations. Part 3: Constant pH neutralization of hydrochloric acid by hydrotalcite. **Pharmazie**, v.43, p.249, 1988.

77 - TARNAWSKI, A.; PAI, R.; ITANI, R.; WYLE, F. A. The antacid Talcid adsorbs and neutralizes all proteins secreted by H. pylori including VacA cytotoxin: a new mechanism for its ulcer-healing action? **Digestion**, v.60, p.449, 1999.

78 - WATTERS, K. J.; MURPHY, G. M.; TOMKIN, G. H.; ASHFORD, J. J. An evaluation of the bile acid binding and antacid properties of hydrotalcite in hiatus hernia and peptic ulceration. **Current Medical Research and Opinion**, v.6, p.85, 1979.

79 - KHAN, A. I.; LEI, L. X.; NORQUIST, A. J.; O'HARE, D. Intercalation and controlled release of pharmaceutically active compounds from a layered double hydroxide Electronic supplementary information (ESI) available: Fig. S1: X-ray diffraction patterns of (a) $[\text{LiAl}_2(\text{OH})_6]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ and (b) LDH/Ibuprofen intercalate. **Chemical Communications**, v.22, p.2342, 2001.

80 - CHOY, J. H.; KWAK, S. Y.; JEONG, Y. J.; PARK, J. S. Inorganic layered double hydroxides as nonviral vectors. **Angewandte Chemie-International Edition**, v.39, p.4042, 2000.

81 - CHOY, J. H.; KWAK, S. Y.; PARK, J. S.; JEONG, Y. J. Cellular uptake behavior of $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ labeled ATP-LDH nanohybrids Electronic supplementary information (ESI) available: histogram for Mg solubility of $\text{Mg}_2\text{Al-LDH}$ as a function of pH; FITC-LDH exchange rate according to NaCl concentration (FITC= fluorescein 5-isothiocyanate); cytotoxicity test of $\text{Mg}_2\text{Al-NO}_3\text{-LDH}$. **Journal of Materials Chemistry**, v.11, p.1671, 2001.

82 - CHOY, J. H.; PARK, J. S.; KWAK, S. Y.; JEONG, Y. J.; HAN, Y. S. Layered double hydroxide as gene reservoir. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v.341, p.1229, 2000.

- 83 - LOUËR, M.; LOUËR, D.; GRANDJEAN, D. Etude structurale des hydroxynitrates de nickel et de zinc. I. Classification structurale. **Acta Crystallographica**, v.29, p.1696-1703, 1973.
- 84 - OLIVEIRA, H. B. **Materiais multifuncionais obtidos a partir da intercalação de corantes aniônicos em hidróxidos duplos e hidroxissais lamelares e dispersos em polímeros**. 2016. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.
- 85 - ROJAS, R.; BARRIGA, C.; ULIBARRI, M. A.; MALET, P.; RIVES, V. Layered Ni(II)-Zn(II) hydroxyacetates. Anion exchange and thermal decomposition of the hydroxysalts obtained. **Journal of Materials Chemistry**, v.12, p.1071-1078, 2002.
- 86 - BISWICK, T.; JONES, W.; PACULA, A.; SERWICKA, E.; PODOBINSKI, J. The role of anhydrous zinc nitrate in the thermal decomposition of the zinc hydroxy nitrates $Zn_5(OH)_8(NO_3)_2 - 2H_2O$ and $ZnOHNO_3 - H_2O$. **Journal of Solid State Chemistry**, v.180, p.1171-1179, 2007.
- 87- ARIZAGA, G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; WYPYCH, F. Layered hydroxide salts: synthesis, properties and potential applications. **Solid State Ionics**, v.178, p.1143- 1162, 2007.
- 88- ARIZAGA, G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; WYPYCH, F. Layered hydroxide salts: synthesis, properties and potential applications. **Solid State Ionics**, v.178, p.1143- 1162, 2007.
- 89- MEYN, M.; BENEKE, K.; LAGALY, G. Anion-exchange reactions of layered double hydroxides. **Inorganic Chemistry**, v.29, p.5201-5207, 1990.
- 90 - HANSEN, C. B.; TAYLOR, R. M. Formation of synthetic analogues of double metal-hydroxy carbonate minerals under controlled pH conditions: II. The synthesis of desautelsite. **Clay Miner**, v.26, n.4, p.507-525, 1991.
- 91 - MORIOKA, H.; TAGAYA, H.; KARASU, M.; KADOKAWA, J.; CHIBA, K. Preparation of hydroxy double salts exchanged by organic compounds. **Mater. Res.**, v.13, n.4, p.848, 1998.
- 92 - SCHÖLLHORN, R. Materials and Models: Faces of Intercalation Chemistry. In: WHITTINGHAM, S. M.; JACOBSON, A. J. **Intercalation Chemistry**. New York: Academic Press, 1982.
- 93 - SCHÖLLHORN, R. Materials and Models: Faces of Intercalation Chemistry. In: MÜLLER-WARMUTH, W.; SCHÖLLHORN, R. **Progress Intercalation Research**, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994.
- 94 - WYPYCH, F.; SATYANARAYANA, K.G. **Clay Surfaces: Fundamentals and Applications**. 1ª ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
- 95 - WYPYCH, F.; SATYANARAYANA, K.G. **Clay Surfaces: Fundamentals and Applications**. 1ª ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
- 96 - ARIZAGA, G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G., WYPYCH, F. Layered hydroxide salts: synthesis, properties and potential applications. **Solid State Ionics**, v.178, p.1143- 1162, 2007.

- 97 - MEYN, M.; BENEKE, K.; LAGALY, G. Anion-exchange reactions of layered double hydroxides. **Inorganic Chemistry**, v.32, p.120-1215, 1993.
- 98 - BOEHM, H. P.; STEINLE, J.; VIEWEGER, C. $[Zn_2Cr(OH)_6]X \cdot 2H_2O$, New Layer Compounds Capable of Anion Exchange and Intracrystalline Swelling. **Angewandte Chemie-International Edition**, v.16, p.265, 1977.
- 99 - MORRISON, S. R.; BONELLE, J. P. J. **CaTal**, v.25, p.416-424, 1972.
- 100 - SABATIER, O. C. R. Hydrogénations directes réalisées en présence du nickel réduit; préparation de l'hexahydrobenzène. **Hebd. Seances Acad. Sci**, v.132, n.5, 1901.
- 101 - RECOUTA, A. C. R. **Hebd. Seances Acad. Sci.**, v.132, p.1414, 1901.
- 102 - MAILHE, A. Action d'un oxyde ou d'un hydrate métallique sur les solutions des sels des autres métaux. **Annales de la Faculté des sciences de Toulouse**, v.27, p. 362, 1902.
- 103- FEITKNECHT, W.; MAGET, K. Über Doppelhydroxyde und basische Doppelsalze. Über basische Doppelchloride des Kupfers. **Helvetica Chimica Acta**, v.32, p.1653-1667, 1949.
- 104 - WYPYCH, F.; SATYANARAYANA, K.G. **Clay Surfaces: Fundamentals and Applications**. 1^a ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
- 105 - HWANG, S. H.; HAN, Y. S.; CHOY, J. H. Intercalação de moléculas orgânicas funcionais com funções farmacêuticas, cosmecêuticas e neutracêuticas em hidróxidos duplos em camadas e sais básicos de zinco. **Bulletin Korean Chemical Society**, v.22, n.9, p.1019-1022, 2001.
- 106 - ARIZAGA, G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; WYPYCH, F. Layered hydroxide salts: synthesis, properties and potential applications. **Solid State Ionics**, v.178, p.1143- 1162, 2007.
- 107 - NEWMAN, N.; STEVEN, P.; JONES, W. Comparative study of some layered hydroxide salts containing exchangeable interlayer anions. **Journal of Solid State Chemistry**, v.148, n.1, p.26-40, 1999.
- 108 - HENRIST, C.; TRAINA, K.; HUBERT, C.; TOUSSAINT, G.; RULMONT, A.; CLOOTS, R. Study of the morphology of copper hydroxynitrate nanoplatelets obtained by controlled double jet precipitation and urea hydrolysis. **Journal of Crystal Growth**, v.254, p.176, 2003.
- 109 - MASCIOCCHI, N.; CORRADI, E.; SIRONI, A.; MORETTI, G.; MINELLI G.; PORTA, P. Preparation, Characterization, and ab initio X-Ray Powder Diffraction Study of $Cu_2(OH)_3(CH_3COO) \cdot H_2O$. **Journal of Solid State Chemistry**, v.131, p.252, 1997.
- 110 - NISHIZAWA, H.; YUASA, K. Preparation of Anion Exchangeable Layered Mixed Basic Salt $Ni_{1-x}Zn_x(OH)_2(OCOCH_3)_{2x} \cdot nH_2O$ Thin Film under Hydrothermal Conditions. **Journal of Solid State Chemistry**, v.141, p.229, 1998.
- 111 - POUL, L.; JOUINI, N.; FIÉVET, F. Layered hydroxide metal acetates (metal= zinc, cobalt, and nickel): elaboration via hydrolysis in polyol medium and comparative study. **Chemical Materials**, v.12, p.3123, 2000.

112 - AUDEBRAND, N.; AUFFREDIC, J. P.; LOUER, D. X-ray Diffraction Study of the Early Stages of the Growth of Nanoscale Zinc Oxide Crystallites Obtained from Thermal Decomposition of Four Precursors. General Concepts on Precursor-Dependent Microstructural Properties. **Chemistry of Materials**, v.10, p. 2450, 1998.

113 - STÄHLIN, W.; OSWALD, H. R. The infrared spectrum and thermal analysis of zinc hydroxide nitrate. **Journal of Solid State Chemistry**, v.3, p.252-255, 1971.

114 - CORDEIRO, C. S.; ARIZAGA, G. G. C.; RAMOS, L. P.; WYPYCH, F. A new zinc hydroxide nitrate heterogeneous catalyst for the esterification of free fatty acids and the transesterification of vegetable oils. **Catalisys Communication**, v.9, p.2140, 2008.

115 - TAGAYA, H.; SASAKI, N.; MORIOKA, H.; KADOKAWA, J. Preparation of new inorganic - Organic layered compounds, hydroxy double salts, and preferential intercalation of organic carboxylic acids into them. **Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology Section A: Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v.341, n.2, p.413-418, 2000.

116 - HORNICK, C.; RABU, P.; DRILLON, M. Hybrid organic-inorganic multilayer materials: influence of π electrons as magnetic media in a series of bridged-layer compounds $M_2(OH)_4-xAx/2$ ($M=Cu(II)$ or $Co(II)$, $A=dicarboxylate$ anion). **Polyhedron**, v.19, p.259, 2000.

117 - GENNARO, A. R. **Remington - A ciência e a prática da farmácia**. 20ª ed. Buenos Aires: Guanabara Koogan, 2003.

118 - PECKHAM, A. M.; EVOY, K. E.; OCHS, L.; COVVEY, J. R. Gabapentin for Off-Label Use: Evidence-Based or Cause for Concern? **Subst Abuse**, v.12, 2018.

119 - MCE. **Gabapentin**. Disponível em:
<https://www.medchemexpress.com/Gabapentin.html>. Acesso em: 19 de janeiro de 2021.

120 - GILRON, I.; BAILEY, J. M.; TU, D.; HOLDEN, R. R.; JACKSON, A. C.; HOULDEN, R. L. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. **Lancet**, v.374, n.9697, p.1252-61, 2009.

121 - JENSEN, T. S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. **European Journal of Pain**, v.6, n.A, p.61-68, 2002.

122 - DWORKIN, R. H.; BACKONJA, M.; ROWBOTHAM, M. C.; ALLEN, R. R.; ARGOFF, C. R.; BENNETT, G. J.; BUSHNELL, M. C.; FARRAR, J. T.; GALER, B. S.; HAYTHORNTHWAITE, J. A.; HEWITT, D. J.; LOESER, J. D.; MAX, M. B.; SALTARELLI, M.; SCHMADER, K. E.; STEIN, C.; THOMPSON, D.; TURK, D. C.; WALLACE, M. S.; WATKINS, L. R.; WEINSTEIN, S. M. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. **Arch Neurol.**, v.60, n.11, p.1524-1534, 2003.

123 - SCHESTATSKY, P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Rev HCPA**, v.28, n.3, p.177-187, 2008.

124- Pfizer- **Laboratórios Pfizer Ltda** – MS- 1.0216.0273.LLD_Bra
CDSv19.0_16Mar2017_v4NEUCAP_18_VPS17/out/2019.vid bula aprovada pela ANVISA em 16/12/2019.

- 125 - PARK, H. J.; MOON, D. E. Pharmacologic Management of Chronic Pain. **Korean J. Pain**, v.23, n.2, p.99-108, 2010.
- 126 - GIDAL, B.; BILLINGTON, R. New and emerging treatment options for neuropathic pain. **Am J Manag Care**, v.12, n.9, p.269-278, 2006.
- 127 - ELWES, R. D. B.; BINNIE, C. D. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. **Clin Pharmacokinet**, v.30, n.6, p.403-415, 1996.
- 128 - COMSTOCK T. I.; SICA, D. A.; BOCKBRADER, H. N. Gabapentin pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. **J Clin Pharmacol**, v.30, p.862, 1990.
- 129 - MANEUF, Y. P.; GONZALEZ, M. I.; SUTTON, K. S.; CHUNG, F. Z.; PINNOCK, R. D.; LEE, K. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. **Cell Mol Life Sci.**, v.60, n.4, p.742-750, 2003.
- 130 - TAYLOR, C. P.; GEE, N. S.; SU, T. Z.; KOCSIS, J. D.; WELTY, D. F.; BROWN, J. P.; DOOLEY, D. J.; BODEN, P.; SINGH, L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. **Epilepsy Res.**, v.29, n.3, p.233-249, 1998.
- 131 - DAHL, J. B.; MATHIESEN, O.; MOINICHE, S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? An review of gabapentin and pregabalin in the treatment of postoperative pain. **Acta Anaesthesiol**, v.48, p.1130-1136, 2004.
- 132 - SILLS, G. J. Not another gabapentin mechanism. **Epilepsy Curr.**, v.5, n.2, p.75-77, 2005.
- 133 - ROWBOTHAM, M. C. Treatment of neuropathic pain: perspectives on current options. **Pain**, p.107-119, 2005.
- 134 - MALTAIS, M.; VARGAS, R.; DIPAOLO, T. Development of a new formulation for direct compression of a natural product. **Journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research**, v.4, n.1, p.2, 2015.
- 135 - PUBCHEM. **Gabapentin**. Centro Nacional de informações sobre Biotecnologia. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin>. Acesso em: 03 de maio de 2021.
- 136 - BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.105, n.9, 2016.
- 137 - GUAN, J.; HAN, J.; ZHANG, D.; CHU, C.; LIU, H.; SUN, J.; HE, Z.; ZHANG, T. Increased dissolution rate and oral bioavailability of hydrophobic drug glyburide tablets produced using supercritical CO₂ silica dispersion technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.86, n.3, p.376-382, 2014.
- 138 - AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification of in vitro drug product dissolution and in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, vol.12, n.413, 1995.

- 139 - LEÃO, A. **Sistemas híbridos de glibenclamida e hidróxidos duplos lamelares para incremento de solubilidade e coadministração de micronutrientes funcionais.** 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.
- 140 - AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification of in vitro drug product dissolution and in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, vol.12, n.413, 1995.
- 141 – VICTORIA, A. M. Recursos minerais e Farmacêuticos e Cosméticos. Recursos Minerais de Minas Gerais. 2018.
- 142 - LAITINEN, R.; LOBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.453, n.1, p.65-79, 2013.
- 143 - FUKAMI, T.; FURUISHI, T.; SUSUKI, T.; HIDAKI, S.; UEDA, H.; TOMONO, K. Improvement in solubility of poorly water soluble drug by cogrinding with highly branched cyclic dextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v.56, n.1-2, p.61-64, 2006.
- 144 - SAWANT, K. D.; NAIK, T. A. Necessity of establishing chemical integrity of polymorphs of drug substance using a combination of NMR, HPLC, elemental analysis, and solid-state characterization techniques: case studies. **Organic Process Research and Development**, v.17, n.3, p.519-532, 2013.
- 145 - NUNES, C. D.; VAZ, P. D.; FERNANDEZ, A. C.; FERREIRA, P. R. Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.66, n.3, p.357-365, 2007.
- 146 - REDDY, L. S.; BETHUNE, S. J.; KAMPF, J. W.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystals and Salts of Gabapentin: pH-dependent cocrystal stability and solubility. **Cryst. Growth.**, v.9, p.378-385, 2009.
- 147 - CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v.33, p.159-171, 2010.
- 148 - PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 1ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
- 149 - GRUBERT, L. C. **O que é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência?** Disponível em: <https://freitag.com.br/blog/o-que-e-a-cromatografia-liquida-de-alta-eficiencia/>. Acesso em: 29 de abril de 2021.
- 150 - FELIZZOLA, J. F.; COSTA, C. F. G.; VASCONCELOS, S. S. **Passo a passo para uso do cromatógrafo gasoso modelo GC-CP3800 variam para análises de gases de efeito estufa**. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, p.68, 2014.

- 151 - RIBEIRO, F. A. L. et al. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. **Química Nova**, v.31, n.1, p.164-171, 2008.
- 152 - QUALIDADE, I. P. **Guia para aceitação de calibrações em laboratórios químicos: guia LAB/G01**. 3ª ed. Caparica: IPAC, 2000.
- 153 - FUNK, W.; DAMMANN, V.; DONNEVERT, G. **Quality assurance in analytical chemistry**. New York: VCH, 1995.
- 154 - BRASIL. **Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html. Acesso em: 06 de maio de 2021.
- 155 - ICH. **Use ICHQ6A**. Disponível em: <http://www.ich.org/cache/comp/276-254-1.html>. Acesso em 05 de setembro de 2019
- 156 - XU, Z. P.; ZENG, Q. H.; LU, G. Q.; YU, A. B. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. **Chemical Engineering Science**, v.61, n.3, p.1027-1040, 2006.
- 157 - SOKOLOVA, V.; EPPLE, M. Inorganic nanoparticles as carriers of nucleic acids into cells. **Angew Chem. Int. Ed. Engl.**, v.47, p.1382-1395, 2008.
- 158 - BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed. Brasília: ANVISA, 2010.
- 159 - OLIVEIRA, C. L. **Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) - Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.
- 160 - CALLISTER-JR, W. D; RETHWISCH, D. G. **Ciência e Engenharia de Materiais: uma introdução**. 8ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.
- 161 - THOMAS, N. Mechanochemical synthesis of layered hydroxy salts. **Materials Research Bulletin**, v. 47, n. 11, p. 3568-3572, 2012.
- 162 - RUIZ, C. V.; RODRÍGUEZ-CASTELLÓN, E.; GIRALDO, O. Structural analysis and conduction mechanisms in polycrystalline zinc hydroxide nitrate. **Inorganic Chemistry**, v. 57, n. 15, p. 9067-9078, 2018.
- 163 - PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 1ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
- 164 - BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 1ª ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004.
- 165 - PERIOTO, D. **Tabela de valores de absorção no espectro no infravermelho para compostos orgânicos**. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/periotto/tabela-de-valores-de-absoro-no-espectro-de-infravermelho-para-compostos-orgnicos>. Acesso em: 06 de maio de 2021.

166 - BRASIL. **Resolução RE nº 483 de 19 de março de 2002**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-483-de-19-de-marco-de-2021-309557207>. Acesso em: 06 de maio de 2021.

167 - BRASIL. **Resolução RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010**. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 06 de maio de 2021.

168 - BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Teste de dissolução. Volume 1 -5ª ed. Brasília: ANVISA, 2010.

169 - SILVA, J. S. da et al. **Utilização de argilas fibrosas e tubulares para a liberação modificadas de fármacos: uma revisão**. Matéria (Rio de Janeiro) [online]. 2016, v. 21, n. 1 [acessado 31 maio 2021], pp. 204-212. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1517-707620160001.0018>>. Epub Jan-Mar 2016. ISSN 1517-7076. <https://doi.org/10.1590/S1517-707620160001.0018>.

170 - YASAEI R, KATTA S, SAADABADI A. Gabapentin. [Atualizado em 20 de maio de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493228/>

VII – Anexos

Apêndice A**Lista de Reagentes**

Reagente	Fórmula Molecular	Marca	Pureza
Ácido Clorídrico	HCl	Química moderna	36,5-38,0%
Ácido Acético Glacial	CH ₃ COOH	Isofar	>99,7%
Ácido Sulfúrico	H ₂ SO ₄	Dinâmica	>95%
Ar Sintético	20% O ₂ , 80% N ₂	Air Liquid	99,996%
Acetato de sódio Trihidratado	NaC ₂ H ₃ O ₂ ·3H ₂ O	Êxodo científica	99,0-101,0%
Carbonato de Magnésio e Alumínio	MgAlCO ₃	CAAI	>40%
Cloreto de Potássio	KCl	Vetec	99,0-101%
Cloreto de Sódio	NaCl	Mallinkrodt	> 99,5%
Fosfato de Potássio Monobásico	KH ₂ PO ₄	Dinâmica	>99%
Hidróxido de Sódio	NaOH	Dinâmica	>98%
Nitrato de Alumínio(III) Nonaidratado	Al(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	Mallinkrodt	99%
Nitrato de Zinco(II) Hexaidratado	Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	Merck	98%
Nitrato de sódio	NaNO ₃	Neon	>99%
Nitrogênio	N ₂	White-Martins	99,999%
Biftalato de potássio	C ₈ H ₅ KO ₄	Dinâmica	99,5 %

Apêndice B

A TABELA XLI. B.1, apresenta os valores obtidos para a obtenção da curva analítica do fármaco GABA, que foi realizado em triplicata nos dois comprimentos de ondas de 218 nm e 220 nm com valor de $\text{pH}_{\text{inicial}} = 1,2$, para determinar as equações das curvas e os coeficientes de correlação e as curvas de calibração, são apresentados nas Figuras (39.B.1 e 40.B.2)

Tabela XLI. B.1: Determinação da curva padrão de GABA no valor de $\text{pH} = 1,2$ nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm

Amostras	$\lambda = 218 \text{ nm}$				$\lambda = 220 \text{ nm}$			
	1	2	3	Média	1	2	3	Média
0	-5,80	-3,00	-5,00	-4,60	-5,70	-5,60	-5,30	-5,53
1	3,80	3,70	3,90	3,80	3,60	4,50	3,70	3,93
2	10,90	11,40	11,20	11,17	10,20	10,70	10,50	10,47
3	21,50	21,10	20,80	21,13	20,10	19,80	19,40	19,77
4	33,10	32,40	32,90	32,80	30,90	30,30	30,70	30,63
5	47,10	45,60	45,50	46,07	44,00	42,60	42,40	43,00
6	53,30	52,40	54,30	53,33	49,80	48,90	50,70	49,80
7	64,70	63,60	64,90	64,40	60,30	59,40	60,60	60,10
8	77,60	76,40	77,10	77,03	72,40	71,40	71,90	71,90
9	85,80	85,40	85,90	85,70	80,10	79,70	80,20	80,00
10	98,40	97,60	98,30	98,10	91,90	91,60	91,80	91,77
11	107,80	108,90	107,10	107,93	100,60	101,60	100,00	100,73
12	119,40	119,10	119,00	119,17	111,50	111,20	111,10	111,27
13	133,00	132,90	132,70	132,87	124,10	124,00	123,90	124,00
14	149,10	144,40	149,40	147,63	139,10	135,70	134,70	136,50

Analisando as Figuras (39-B.1 e 40.B.2) da curva da-GABA com o pH no valor de 1,2 e nos comprimentos de onda de 218nm e 220 nm, foi realizado o experimento injetando a amostra de GABA com este valor de $\text{pH} = 1,2$ no HPLC (UPLC) e após a leitura dos dados obtidos, observou-se que nos dois comprimentos de onda há uma linearidade da curva sem nenhum ajustamento nos resultados, e as retas podem ser consideradas um bom resultado para

a calibração da GABA no valor de pH = 1,2, se aproximando muito os valores de coeficiente de determinação (R^2) obtidos que foram acima de 0,99. Este parâmetro permite uma estimativa de qualidade da curva obtida. E o coeficiente de determinação sendo maior que 0,99 é considerado um excelente resultado estando dentro do que seria esperado A ANVISA^{154,158} recomenda um coeficiente igual ou superior a 0,99.

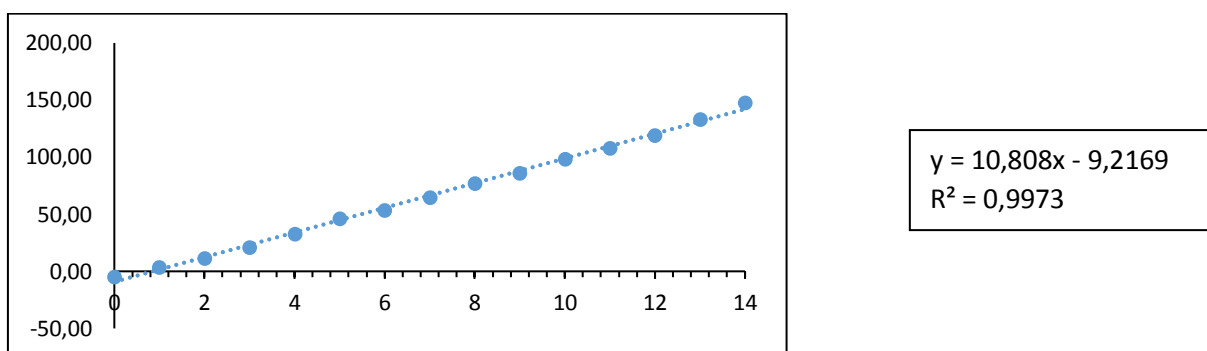


Figura 39. B.1: Curva da Gabapentina -GABA- 218 nm- pH 1,2

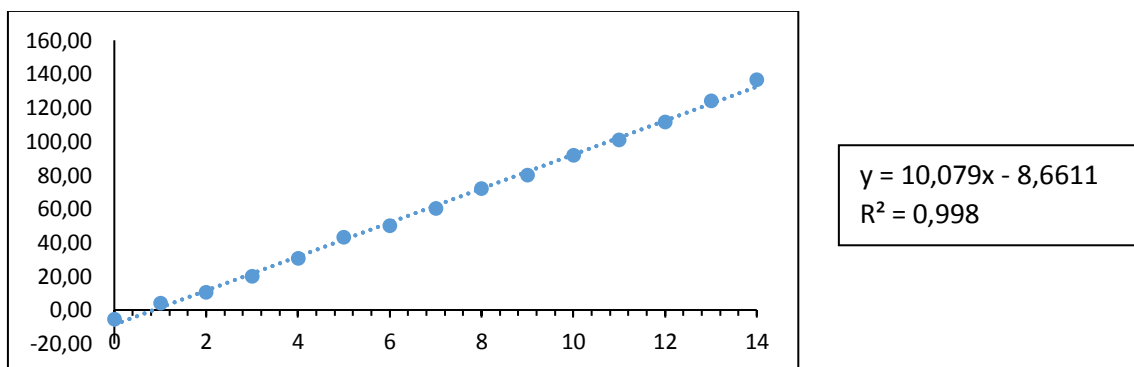


Figura 40. B.2: Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm pH 1,2

A Tabela XLII. B.2, apresenta os valores obtidos para a obtenção da curva analítica do fármaco GABA, que foi realizado em triplicata nos dois comprimentos de ondas de 218 nm e 220 nm com valor de $pH_{inicial} = 2,0$, para determinar as equações das curvas e os coeficientes de correlação e as curvas de calibração, são apresentados nas Figuras (41.B.3 e 42.B.4)

Tabela XLII. B.2 - Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH = 2,0 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm

Amostras	$\lambda = 218 \text{ nm}$				$\lambda = 220 \text{ nm}$			
	1	2	3	Média	1	2	3	Média
0	-17,00	-15,70	-15,00	-15,90	-17,00	-13,80	-15,00	-15,27
1	23,30	23,20	23,20	23,23	21,80	21,80	22,60	22,07
2	88,70	89,20	89,20	89,03	83,20	84,20	83,40	83,60
3	181,80	181,20	182,40	181,80	169,80	169,30	170,40	169,83
4	271,70	272,70	271,60	272,00	253,60	254,70	253,60	253,97
5	343,70	346,30	343,80	344,60	320,90	323,50	231,20	291,87
6	445,10	446,40	443,40	444,97	415,50	416,80	413,90	415,40
7	539,50	543,40	540,30	541,07	503,90	507,20	504,30	505,13
8	634,70	632,90	629,70	632,43	592,30	590,80	587,80	590,30
9	713,40	713,40	708,20	711,67	666,00	666,20	661,20	664,47
10	802,50	804,30	799,50	802,10	748,90	750,70	746,60	748,73
11	908,00	925,80	903,40	912,40	847,40	864,00	843,30	851,57
12	974,70	977,30	972,30	974,77	909,70	912,20	907,50	909,80
13	1055,7	1053,0	1050,9	1053,2	985,30	983,00	980,90	983,07
14	1180,0	1153,5	1179,0	1170,8	1101,1	1076,7	1100,3	1092,7

Analisando as Figuras (41-B.3 e 42.B.4) da curva da GABA com o valor de pH = 2,0 e nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, foi realizado o experimento injetando a amostra de GABA com este valor de pH = 2,0 no HPLC (UPLC) e após a leitura dos dados obtidos, observou-se que nos dois comprimentos de onda há uma linearidade da curva sem nenhum ajustamento nos resultados como também apresentado no pH = 1,2, e as retas podem ser consideradas um bom resultado para a calibração da GABA no valor de pH = 2,0, se aproximando muito os valores de coeficiente de correlação (R^2) obtidos que foram acima de 0,99. Este parâmetro permite uma estimativa de qualidade da curva obtida. E o coeficiente de

correlação sendo maior que 0,99 é considerado um excelente resultado estando dentro do que seria esperado ANVISA^{154,158} recomenda um coeficiente igual ou superior a 0,99.

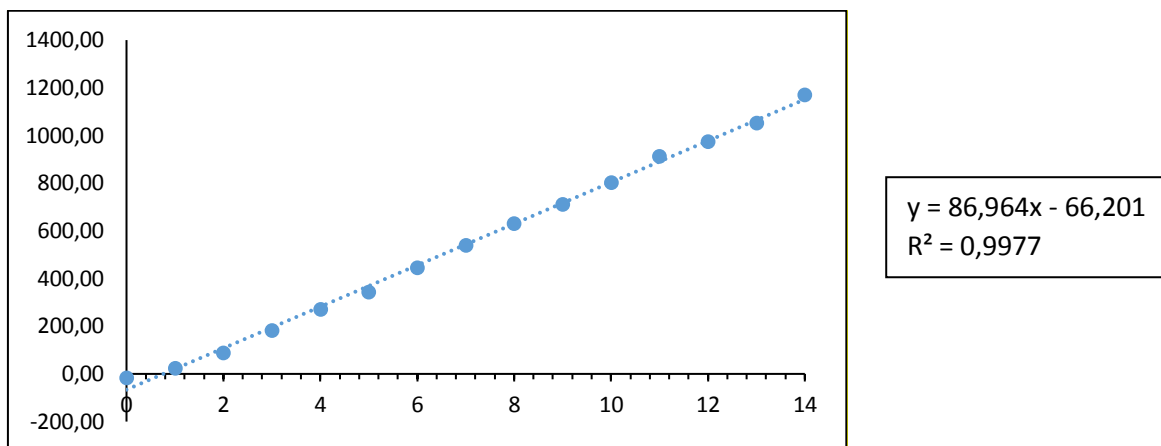


Figura 41. B.3 - Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm pH 2,0

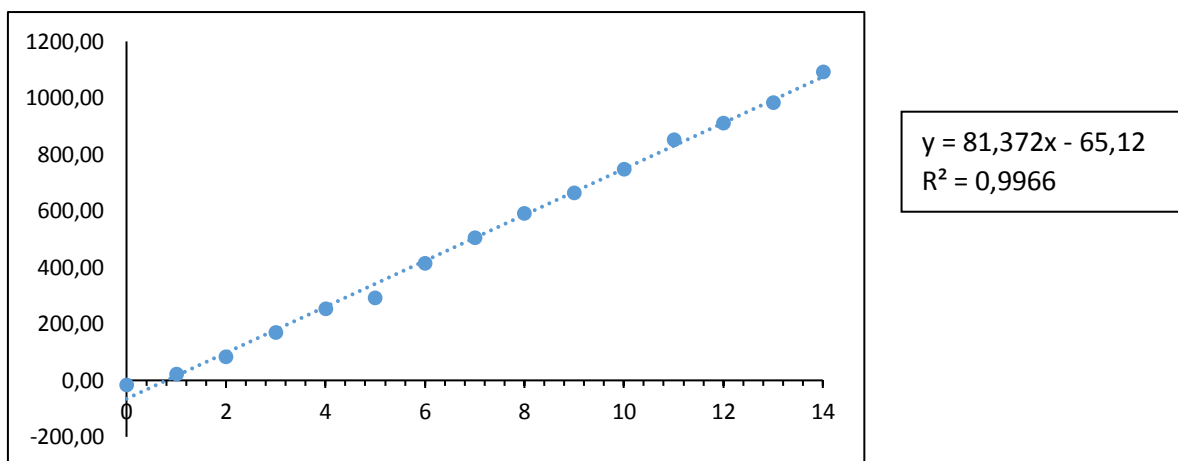


Figura 42. B.4 - Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm pH 2,0

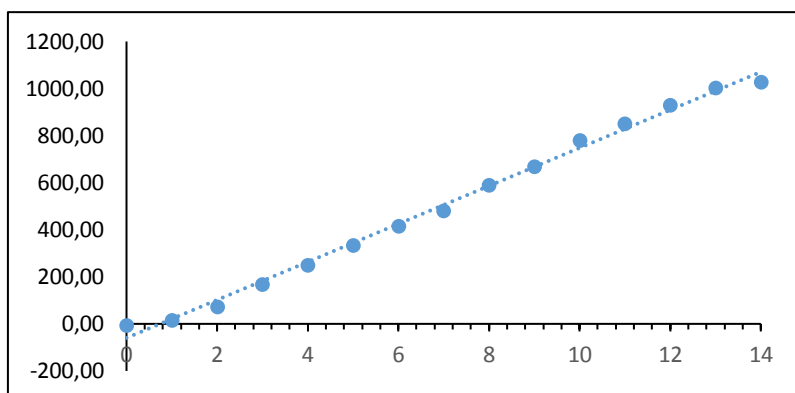
A Tabela XLIII. B.3, apresenta os valores obtidos para a obtenção da curva analítica do fármaco GABA, que foi realizado em triplicata nos dois comprimentos de ondas de 218 nm e 220nm com valor de $pH_{inicial} = 4,5$, para determinar as equações das curvas e os coeficientes de correlação e as curvas de calibração, são apresentados nas Figuras (43.B.5 e 44.B.6)

Tabela XLIII. B.3 - Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH= 4,5 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm

Amostras	$\lambda = 218 \text{ nm}$				$\lambda = 220 \text{ nm}$			
	1	2	3	Média	1	2	3	Média
0	-7,50	0,00	-8,80	-5,43	-6,70	-9,20	-8,00	-7,97
1	16,40	16,40	16,30	16,37	15,60	15,60	15,50	15,57
2	72,30	72,90	73,20	72,80	67,90	68,50	68,70	68,37
3	167,00	168,30	167,30	167,53	156,40	157,60	156,60	156,87
4	247,80	250,10	248,30	248,73	231,80	233,90	232,40	232,70
5	333,80	335,60	333,20	334,20	312,40	313,90	311,60	312,63
6	414,80	416,20	414,50	415,17	387,90	389,40	378,70	385,33
7	458,80	491,90	490,60	480,43	490,60	460,20	458,90	469,90
8	589,00	592,40	591,20	590,87	550,90	554,20	553,00	552,70
9	670,40	671,70	666,40	669,50	626,80	628,20	623,30	626,10
10	779,40	782,80	781,10	781,10	728,70	732,10	730,50	730,43
11	848,00	852,80	851,30	850,70	792,00	797,40	796,00	795,13
12	915,70	938,30	939,40	931,13	855,70	877,20	878,50	870,47
13	1000,00	1004,40	1001,60	1002,00	934,90	939,20	936,80	936,97
14	1025,20	1031,20	1022,90	1026,43	958,60	964,30	956,70	959,87

Analisando as Figuras (43-B.5 e 44.B.6) da curva da-GABA com o valor de pH = 2,0 e nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, foi realizado o experimento injetando a amostra de GABA com este valor de pH = 4,5 no HPLC (UPLC) e após a leitura dos dados obtidos, observou-se que nos dois comprimentos de onda há uma linearidade com suave deformações da curva e não foi feito nenhum ajustamento nos resultados como também apresentado no pH= 4,5 e as retas podem ser consideradas um bom resultado para a calibração da GABA no valor de pH = 4,5, se aproximando muito os valores de coeficiente de correlação (R^2) obtidos que foram acima de 0,99. Este parâmetro permite uma estimativa de qualidade da curva obtida. E o coeficiente de determinação sendo maior que 0,99 é considerado um excelente

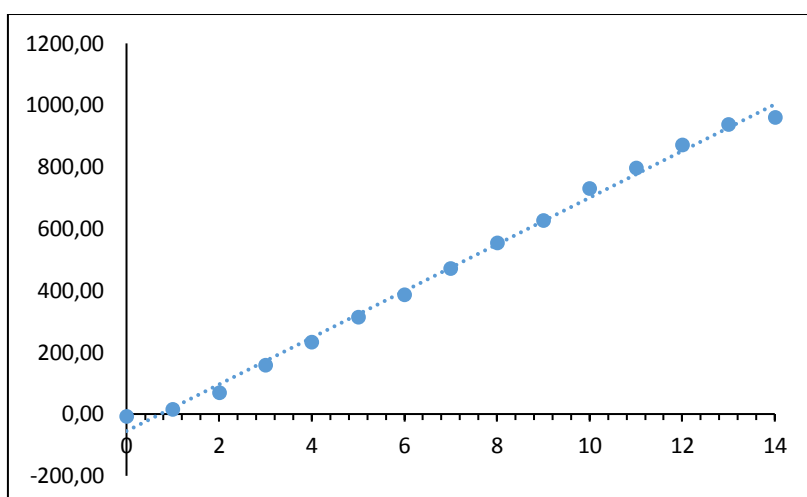
resultado estando dentro do que seria esperado. A ANVISA^{154,158} recomenda um coeficiente igual ou superior a 0,99.



$$y = 80,731x - 59,679$$

$$R^2 = 0,9949$$

Figura 43. B.5 - Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm - pH 4,5



$$y = 75,551x - 55,186$$

$$R^2 = 0,9955$$

Figura 44. B.6 - Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm - pH 4,5

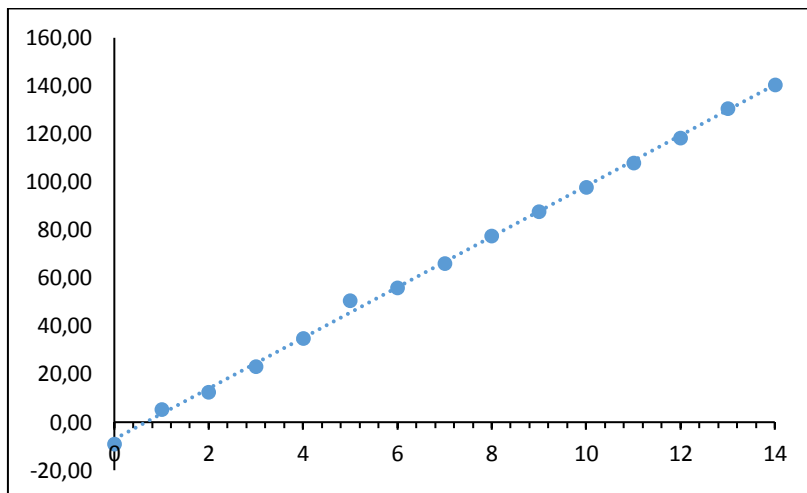
A Tabela XLIV. B.4, apresenta os valores obtidos para a obtenção da curva analítica do fármaco GABA, que foi realizado em triplicata nos dois comprimentos de ondas de 218 nm e 220 nm com valor de $pH_{inicial} = 6,8$, para determinar as equações das curvas e os coeficientes de correlação e as curvas de calibração, são apresentados nas Figuras (45.B.7 e 46.B.8)

Tabela XLIV. B.4 - Determinação da curva padrão de GABA no valor de pH = 6,8 nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm

Amostra	$\lambda = 218 \text{ nm}$				$\lambda = 220 \text{ nm}$			
	1	2	3	Média	1	2	3	Média
0	-9,80	-8,60	-8,70	-9,03	-10,00	-9,00	-8,50	-9,17
1	4,80	5,60	6,10	5,50	4,70	5,50	5,90	5,37
2	12,60	12,80	12,30	12,57	12,10	12,20	12,00	12,10
3	23,20	22,70	23,80	23,23	21,90	21,50	22,40	21,93
4	34,10	36,10	34,80	35,00	32,30	33,90	32,70	32,97
5	51,00	49,80	51,10	50,63	47,90	46,80	48,00	47,57
6	55,50	56,40	55,80	55,90	51,90	52,90	52,40	52,40
7	65,70	66,00	66,60	66,10	61,40	61,90	62,40	61,90
8	76,50	79,20	77,00	77,57	71,70	74,20	72,10	72,67
9	85,80	89,70	87,30	87,60	80,10	83,90	81,70	81,90
10	96,90	98,70	97,70	97,77	90,50	92,40	91,40	91,43
11	109,00	105,70	109,10	107,93	101,80	98,90	102,00	100,90
12	117,60	118,60	119,10	118,43	109,80	110,80	111,40	110,67
13	131,30	129,30	131,70	130,77	122,60	120,80	123,10	122,17
14	140,30	139,50	141,40	140,40	131,00	130,40	132,00	131,13

Analisando as Figuras (45-B.7 e 46.B.8) da curva da-GABA com o valor de pH = 2,0 e nos comprimentos de onda de 218 nm e 220 nm, foi realizado o experimento injetando a amostra de GABA com este valor de pH = 6,8 no HPLC (UPLC) e após a leitura dos dados obtidos, observou-se que nos dois comprimentos de onda há uma linearidade com suave deformações da curva e não foi feito nenhum ajustamento nos resultados como também apresentado no pH = 6,8 e as retas podem ser consideradas um bom resultado para a calibração da GABA no valor de pH = 6,8, se aproximando muito os valores de coeficiente de correlação (R^2) obtidos que foram acima de 0,99. Este parâmetro permite uma estimativa de qualidade da curva obtida. E o coeficiente de determinação sendo maior que 0,99 é considerado um excelente resultado

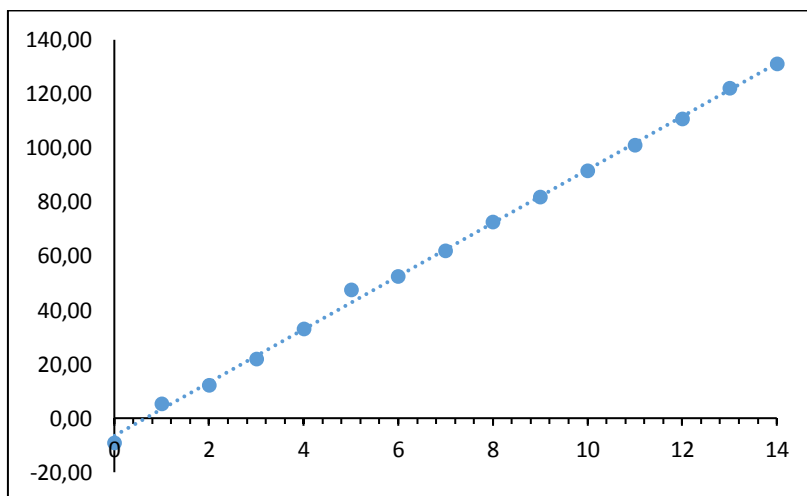
estando dentro do que seria esperado. A ANVISA^{154,158} recomenda um coeficiente igual ou superior a 0,99.



$$y = 10,535x - 7,0506$$

$$R^2 = 0,9987$$

Figura 45. B.7 - Curva da Gabapentina - GABA- 218 nm - pH 6,8



$$y = 9,8426x - 6,5028$$

$$R^2 = 0,9985$$

Figura 48. B.8 - Curva da Gabapentina - GABA- 220 nm - pH 6,8

Fazendo uma correlação entre os valores de pH citados neste trabalho, nas curva da GABA, e possível verificar que há uma semelhança entre eles tanto no R^2 quanto na linearidade entre eles, nos seus respectivos pHs e comprimento de ondas, nota-se também um melhor valor obtido nos pH = 6,8 e 1,2 valores praticamente iguais, lembrando que a gabapentina tem uma solubilidade muito boa em H_2O cerca $4,49 \times 10^3$ mg/L a $25^\circ C$ e em soluções alcalinas e ácidas seria muito solúvel cerca de $25,7 \mu g/mL$ ambos em cada 100 mg/mL de solução¹³⁵.

Após a verificação, leitura e análise dos dados obtidos nas tabelas e gráficos nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8 foi possível identificar a equação da curva de calibração da GABA, e também obter a equação no gráfico e o coeficiente de correlação (R^2) das amostras nos seus respectivos pH e nos comprimentos de ondas de 218 nm e 220 nm, além de obter os valores de limites de detecção e quantificação para as amostras descritas acima e conforme a Tabela XLV. B.5, vale ressaltar que para as análises e construção das figuras não foi feito nenhum melhoramento nas curvas, retirando alguns pontos sendo fiel a todos os dados calculados:

Tabela XLV. B.5 - Curva de calibração, R^2 , desvio padrão e os Limites de detecção e quantificação para amostras de Gabapentina-GABA nos pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.

pH	Comprimentos de onda - λ (nm)	Equação da curva de calibração	R^2	Desvio Padrão (σ) (mL)	Limite de detecção-LD ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Limite de quantificação-LQ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1,2	218	$y = 10,808x - 9,2169$	0,9973	0,7000	0,2230	0,7437
	220	$y = 10,079x - 8,6611$	0,9980	0,5564	0,1645	0,5486
2,0	218	$y = 86,964x - 66,201$	0,9977	2,5796	0,0976	0,3255
	220	$y = 81,372x - 65,12$	0,9966	6,4103	0,2603	0,8678
4,5	218	$y = 80,731x - 59,679$	0,9949	3,7727	0,1625	0,5484
	220	$y = 75,551x - 55,186$	0,9955	3,7307	0,1723	0,5782
6,8	180	$y = 10,535x - 7,0506$	0,9987	0,9348	0,2815	0,9384
	220	$y = 9,8426x - 6,5028$	0,9985	0,7178	0,2302	0,7675

Analisando o coeficiente de correlação (R^2) de cada amostra é possível verificar uma boa linearidade entre as amostras com os valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8, seguindo os critérios da RDC899/203¹⁵⁴, sendo no mínimo igual a 0,99 e em todos os valores de pH, com seus respectivos comprimentos de onda, ultrapassaram o valor de 0,99 conforme apresentado na Tabela XLV. B.5 apresentada anteriormente. Os desvios padrões calculados apresentam valores amostrais que estão distribuídos em torno da média de cada amostra e que quanto maior o desvio padrão, significa que os valores amostrais estão bem distribuídos em torno da média, enquanto o menor valor do desvio padrão significa que estão condensados próximos a média. Contudo, as amostras com os valores de pH = 1,2 e 6,8 nos comprimentos de ondas de 218 nm

e 220 nm, apresentam um desvio padrão bem pequenos (baixo), isso pode indicar que a amostra é mais homogênea. As amostras nos valores de pH = 2,0 e 4,5, nos comprimentos de onda 218 nm e 220 nm, apresentam um desvio padrão um pouco mais alto é mostrando que a amostra apresenta um maior desvio padrão mais heterogênea, conforme Tabela XLV. B.5 Nos limites de detecção analisados na tabela acima, pode-se verificar que os valores apresentados seria a mais baixa concentração de analito (Gabapentina-GABA) encontrada que pode ser detectada de forma confiável e distinto de zero (ou o nível de ruído do sistema)¹⁶⁶, com isso pode se verificar que todas as amostras estão abaixo de 1 e acima de 0 (zero), observando que estão todas bem próximos do zero, o que indica a amostra pode ser detectada neste menor número indicando que as amostras estão presentes e podem ser detectadas¹⁶⁶. No limite de quantificação, pode se detectar a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, as condições experimentais apresentadas na Tabela XLV. B.5 valores possíveis que podem ser quantificados nas amostras de GABA. Com o erro padrão, pode-se estimar um intervalo de confiança para a média obtida em cada valor de pH, e como as médias podem variar de um pH para o outro e os comprimentos de onda também, pode-se observar na Tabela XLVL. B.6, que os valores utilizados do erro padrão apresenta um nível de significância aceitável e estimar que quanto menor o desvio padrão, mais homogênea é a amostra^{166,167}.

Tabela XLVI. B.6 - Determinação da média e erro padrão da curva da GABA nos valores de pH = 1,2; 2,0; 4,5 e 6,8.

Amostras pH	Comprimento de ondas	R²	Média	Desvio padrão	Erro padrão
1,2	218	0,9973	66,44	0,7000	0,180
	220	0,9980	61,89	0,5564	0,143
2,0	218	0,9977	542,55	2,5796	0,666
	220	0,9966	504,48	6,4103	1,655
4,5	218	0,9949	505,44	3,7727	0,974
	220	0,9955	473,67	3,7307	0,963
6,8	218	0,9987	66,09	0,9348	0,241
	220	0,9985	62,40	0,7178	0,185

Apêndice C

Figuras



Figura 12.C 1 - Dissolutor Pharmatest - PTWS610



Figura 14.C2 - Prensa Hidráulica Caver



Figura 15. C 3 - Demonstração de material prensado para obtenção dos comprimidos de Cada amostra: ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL.



Figura 16. C 4 - Comprimidos prensados de cada Amostra: ZnAl-GABA-HDL-TI, ZnAl-GABA-HDL-TH e Zn-GABA-SBL



Figura 17. C 5 - Comprimidos de Zn-GABA-SBL, ZnAl-GABA-HDL-TI e ZnAl-GABA-HDL-TH

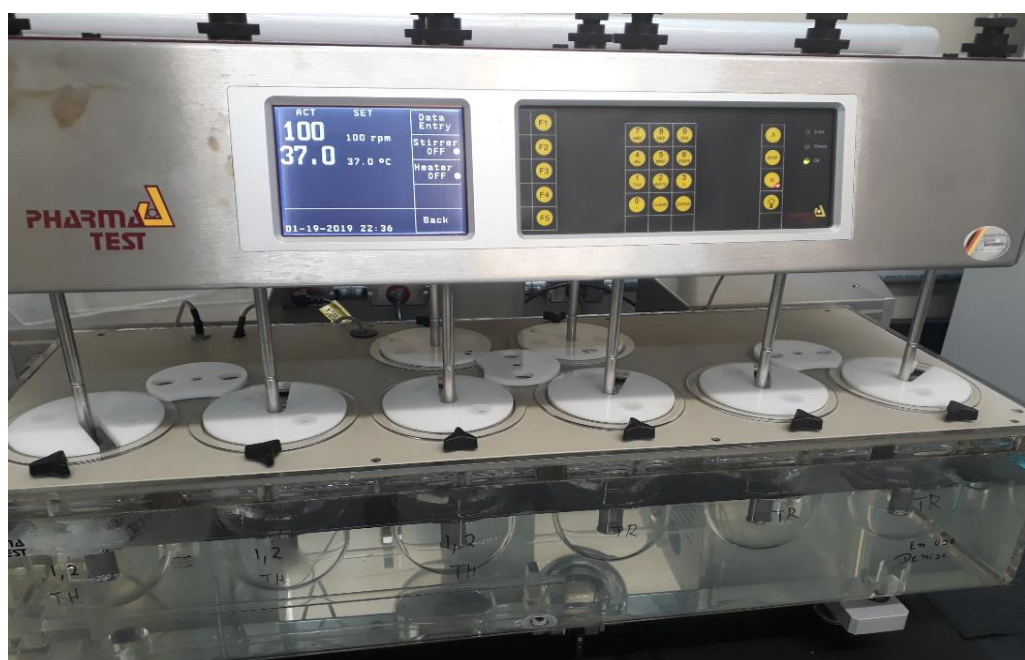


Figura 18. C 6 - Processo de dissolução com dados referenciais, cesto, rotação e temperatura com o material.

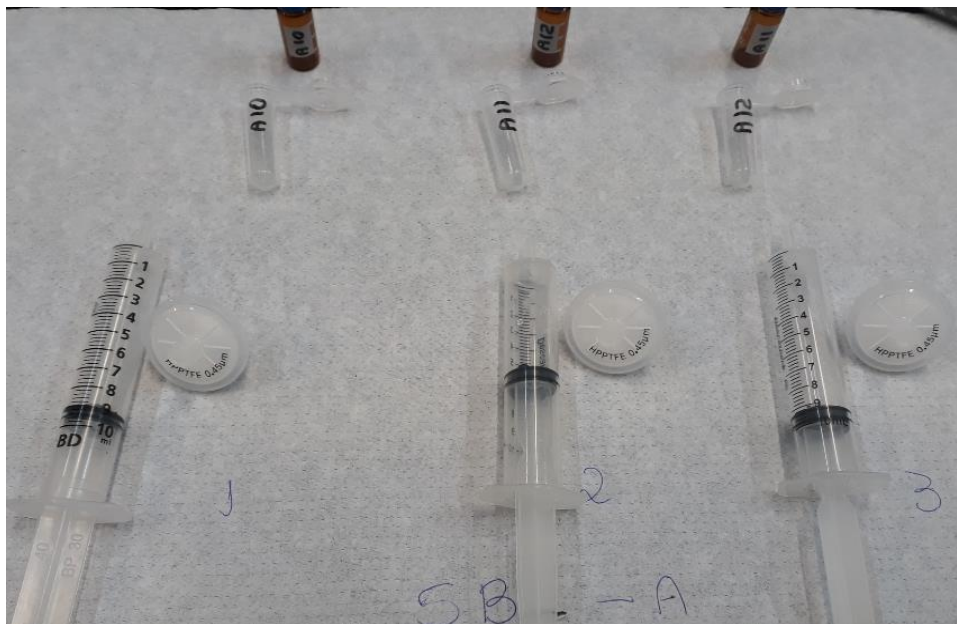


Figura 19. C 7 - Processo de coleta e filtração das amostras com filtro HPPTFE - 0,45µm