



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE
MATERIAIS (P²CEM)

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO DA INTERCALAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA EM
HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR DE NÍQUEL E FERRO

ELENILSON RIVANDO DOS SANTOS

São Cristóvão – Sergipe

2025

ELENILSON RIVANDO DOS SANTOS

**ESTUDO DA INTERCALAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA EM
HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR DE NÍQUEL E FERRO**

Orientadora: Profª. Dra. Iara de Fatima Gimenez

Coorientadora: Dra. Candice Nóbrega Carneiro

São Cristóvão – Sergipe

2025

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

O48e Santos, Elenilson Rivando dos
Estudo da intercalação de sulfadiazina de prata em hidróxido duplo lamelar de níquel e ferro / Elenilson Rivando dos Santos ; orientadora Iara de Fatima Gimenez. - São Cristóvão, 2025.
85 f.: il.

Dissertação (mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais)
– Universidade Federal de Sergipe, 2025.

1. Hidrotalcita. 2. Ligas de ferro-níquel. 3. Agentes anti-infecciosos. I. Gimenez, Iara de Fatima orient. II. Título.

CDU 66.017

ESTUDO DA INTERCALAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA EM HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR DE NÍQUEL E FERRO

Elenilson Rivando dos Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS.

Aprovada por:

Documento assinado digitalmente
 IARA DE FATIMA GIMENEZ
Data: 19/07/2025 08:17:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Iara de Fatima Gimenez

Documento assinado digitalmente
 KATLIN IVON BARRIOS EGUILUZ
Data: 16/07/2025 12:11:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Katlin Ivon Barrios Eguiluz

Documento assinado digitalmente
 LEDJANE SILVA BARRETO
Data: 17/07/2025 13:00:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Ledjane Silva Barreto

SÃO CRISTÓVÃO, SE – BRASIL

Julho/2025

*Ninguém existe com um propósito,
ninguém pertence a nenhum lugar
e todo mundo vai morrer.*

Morty Smith

*A minha mãe Zuleide dos Santos
(in memoriam), que sempre me deu
apoio para fazer o que eu achasse melhor.*

Dedico

AGRADECIMENTOS

À minha Mãe, Zuleide (*in memoriam*), que mesmo já tendo ido embora esteve comigo em todos os momentos, pois sempre haverá um pedaço da Sra. em mim, e eu sou grato por isso.

À minha orientadora Profa. Iara por ter me aturado durante dois anos e sempre ter acreditado nas coisas que eu estava fazendo, dando não só incentivo como também aprendizado.

À minha irmã Arlene por todo suporte que ela me deu e pelo incentivo de fazer o curso de mestrado.

Às amigas Candice e Rayne com quem tive o prazer de dividir diversos momentos de melancolia e alegria no laboratório e por aí, sou grato também por toda a ajuda laboratorial que me deram.

Às minhas tias Ivoneide e Dona Lurdes por todo o apoio que me deram quando me mudei para Aracaju, bem como sua acolhida familiar.

Aos meus amigos Layse, Anderson e Mikael que apesar da distância estiveram presentes durante esse período, seja para ouvir alguma reclamação ou “lorota” e fazer render uma conversa.

À minha colega Yslaine Andrade, por toda disponibilidade quando precisei de algum suporte analítico e de tratamento de dados.

Aos Centro de Laboratórios de Química Multiusuários (CLQM/UFS), Grupo de Pesquisa em Química Biológica e Materiais (QUIBIOM/UFS), Núcleo de Energias Renováveis e Eficiência Energética de Sergipe (NERES) do Sergipe Parque Tecnológico (Sergipe Tec), Laboratório de Tecnologia de Nanosistemas Carreadores de Substâncias Ativas (TecNano/UFAL), Centro Multiusuário de Nanotecnologia (CMNano/UFS) e ao Centro Integrado de Manufatura e Tecnologia (CIMATEC) por todo o suporte analítico prestado para o preparo caracterização dos materiais.

Aos membros da banca de avaliação, ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (P²CEM/UFS) e à CAPES pela concessão da bolsa de mestrado durante os meses de execução do curso e da pesquisa.

Resumo da Dissertação apresentada ao P²CEM/UFS como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais (M.Sc.)

ESTUDO DA INTERCALAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA EM HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR DE NÍQUEL E FERRO

Elenilson Rivando dos Santos

Julho/2025

Hidróxidos duplos lamelares (HDL) são materiais argilosos da classe hidrotalcita e que possuem como estrutura camadas formadas por hidróxidos mistos de dois cátions metálicos, estruturados em forma de empilhamento bidimensional. Nos últimos anos vem ganhando maior destaque principalmente por conta da sua propriedade de reconstrução e troca aniônica, o que possibilita a incorporação de substâncias biologicamente ativas que sejam carregadas negativamente, na região intercamada. Essa propriedade neutraliza as cargas positivas, o que gera não só a possibilidade de adsorver materiais carregados positivamente na superfície do HDL, mas também de intercalar espécies químicas. O presente trabalho objetivou o preparo e caracterização de NiFe-HDL por rota de coprecipitação, avaliando a modificação do pH do mesmo durante a síntese e verificação da possível aplicação como carreador do fármaco sulfadiazina de prata (SDZ-Ag). Os materiais preparados foram caracterizados por difração de raios-X (DRX) e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR). Assim, foi possível observar que para a síntese de NiFe-HDL pelo método selecionado apresenta maior cristalinidade e rendimento quando a solução precursora é preparada com pH 9,0 e que esse mesmo HDL pode ser empregado no processo de intercalação por troca aniônica. Comprovou-se a intercalação da SDZ-Ag por DRX, uma vez que houve um deslocamento do pico referente ao plano basal (0 0 3) de 0,775 nm para 1,06 nm quando posto sob envelhecimento em uma solução de 1000 ppm do fármaco, e diminuição de banda em 1834 cm^{-1} que pode ser atribuída a troca aniônica. No teste de liberação, o híbrido obteve uma excelente resposta, uma vez que em até 4 h conseguiu estabilizar a taxa de liberação da SDZ-Ag em meio aquoso e em solução PBS com pH fixado em 7,4, o que demonstra uma potencialidade para aplicação do material como um carreador do fármaco.

Palavras-chave: Hidróxido duplo lamelar, intercalação, NiFe, sulfadiazina de prata.

Abstract of the Dissertation presented to P²CEM/UFS as part of the requirements for obtaining the degree of Master in Materials Science and Engineering (M.Sc.)

STUDY OF INTERCALATION OF SILVER SULFADIAZINE IN LAMELLAR
DOUBLE HYDROXIDE OF NICKEL AND IRON

Elenilson Rivando dos Santos

July/2025

Layered double hydroxides (LDH) are clayey materials of the hydrotalcite class and have a structure made up of layers formed by mixed hydroxides of two metal cations, structured in a two-dimensional stacking form. In recent years, it has been gaining greater prominence mainly due to its reconstruction and anion exchange properties, which allow the incorporation of biologically active substances that are negatively charged in the interlayer region. This property neutralizes positive charges, which generates not only the possibility of adsorbing positively charged materials on the HDL surface, but also of intercalating chemical species. The present work aimed to prepare and characterize NiFe-LDH by coprecipitation route, evaluating the modification of its pH during synthesis and verifying its possible application as a carrier of the drug silver sulfadiazine (SDZ-Ag). The prepared materials were characterized by X-ray diffraction (XRD) and Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). Thus, it was possible to observe that the synthesis of NiFe-HDL by the selected method presents greater crystallinity and yield when the precursor solution is prepared with pH 9,0 and that this same HDL can be used in the anion exchange intercalation process. The intercalation of SDZ-Ag was confirmed by XRD, since there was a shift of the peak related to the basal plane (0 0 3) from 0.775 nm to 1.06 nm when aged in a 1000 ppm solution of the drug, and a decrease in the band at 1834 cm⁻¹ that can be attributed to anion exchange. In the release test, the hybrid obtained an excellent response, since within 4 h it was able to stabilize the release rate of SDZ-Ag in aqueous medium and in PBS solution with pH set at 7,4, which demonstrates the potential for application of the material as a drug carrier.

Keywords: Layered double hydroxide, intercalation, NiFe, silver sulfadiazine.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE TABELAS	XII
ÍNDICE DE QUADROS	XIII
ÍNDICE DE ABREVIACÕES	XIV
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo Geral	3
2.2 Objetivos Específicos	3
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 Hidróxidos Duplos Lamelares.....	4
3.1.1 Estrutura, composição e propriedades	5
3.1.2 Métodos de síntese de HDLs	10
3.1.3 Principais aplicações de HDLs	12
3.2 Sistemas de Entrega de Medicamentos	14
3.3 Sulfadiazina de prata	17
4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	19
4.1 Materiais.....	19
4.2 Preparo dos HDLs de Níquel e Ferro	19
4.3 Técnicas de Caracterização	20
4.3.1 Difração de raios X (DRX).....	20
4.3.2 Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	21
4.3.3 Análise termogravimétrica (TG/DTG)	21
4.3.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	21
4.3.5 Adsorção de nitrogênio e área superficial.....	21
4.3.6 Composição elementar.....	22
4.3.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	22

4.3.8 Microscopia eletrônica de transmissão (MET) e difração de elétrons.....	22
4.4 Intercalação do Fármaco no NF	23
4.5 Cinética de Liberação da SDZ-Ag Intercalada no NF	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
5.1 Seleção de pH para Preparo de NF.....	25
5.1.1 Morfologia dos NF.....	30
5.1.2 Escolha do NF9 para intercalação.....	35
5.2 Caracterização Complementar do NF9	35
5.2.1 Comportamento térmico	35
5.2.2 Área superficial e volume de poros	36
5.2.3 Composição elementar.....	38
5.3 Intercalação da SDZ-Ag no NF9.....	39
5.3.1 Morfologia do híbrido NF e SDZ-Ag	44
5.3.2 Comportamento térmico do híbrido NF e SDZ-Ag	45
5.3.3 Área superficial e volume de poros do híbrido de NF e SDZ-Ag	49
5.3.4 Composição elementar do híbrido de NF e SDZ-Ag.....	50
5.4 Cinética de Liberação da SDZ-Ag	51
5.4.1 Aplicação de modelos cinéticos.....	53
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
7 PUBLICAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	57
REFERÊNCIAS	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura de um HDL. Fonte: Adaptado de [5].....	6
Figura 2. Representação esquemática da síntese do NF variando o pH da solução. Fonte: Autor.....	20
Figura 3. Representação esquemática do processo de intercalação da SDZ-Ag no NF9. Fonte: Autor.....	23
Figura 4. Difratoformas para a síntese de NF a partir da variação do pH da solução precursora. Fonte: Autor.....	27
Figura 5. Espectros de FT-IR para a síntese de NF a partir da variação do pH da solução precursora. Fonte: Autor.....	29
Figura 6. MEV para as amostras NF8 (A), NF9 (B), NF10 (C), NF11 (D) e NF12 (E), obtidas com magnificação de 1500x. Fonte: Autor.....	31
Figura 7. MET para as amostras NF8 (A), NF9 (B), NF10 (C), NF11 (D) e NF12 (E), obtidas com magnificação de 40.000x. Fonte: Autor.....	32
Figura 8. MET para a amostra NF9 obtida com magnificação de 100000x. Fonte: Autor.....	33
Figura 9. Padrão ED das amostras NF9 (A) e NF12 (B). Fonte: Autor.	34
Figura 10. Curva TG/DTG para a amostra NF9. Fonte: Autor.	36
Figura 11. Isotermas de adsorção/dessorção de N ₂ do NF9. Fonte: Autor.....	37
Figura 12. Distribuição do volume de poros pelo BJH do NF9. Fonte: Autor.....	37
Figura 13. Difratoformas para a intercalação de SDZ-Ag na estrutura do NF9. Fonte: Autor.....	39
Figura 14. Espectros de FT-IR para a intercalação de SDZ-Ag na estrutura do NF9. Fonte: Autor.....	42

Figura 15. MET para a amostra NFS10, obtidas com magnificação de 40.000x (A) e 100000x (B). Fonte: Autor.	44
Figura 16. Padrão ED da amostra NFS10. Fonte: Autor.	45
Figura 17. Curva TG/DTG para a SDZ-Ag. Fonte: Autor.	46
Figura 18. Curva TG/DTG da amostra NFS10. Fonte: Autor.	46
Figura 19. Curvas de DSC para as amostras NF9 e NFS10. Fonte: Autor.	48
Figura 20. Isotermas de adsorção/dessorção de N ₂ do NFS10. Fonte: Autor.	49
Figura 21. Distribuição do volume de poros pelo BJH do NFS10. Fonte: Autor.	50
Figura 22. Capacidade de liberação (%) da SDZ-Ag intercalada no NFS10 em água deionizada e PBS (pH = 7,4). Fonte: Autor.	51
Figura 23. Gráficos dos ajustes para a capacidade de liberação da SDZ-Ag utilizando modelos cinéticos: (A) água e (B) PBS no modelo de pseudo-primeira ordem; (C) água e (D) PBS no modelo de pseudo-segunda ordem; (E) água e (F) PBS no modelo de difusão intrapartícula. Fonte: Autor.	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Rendimento experimental para a síntese de NF a partir da variação do pH da solução precursora. Fonte: Autor.....	25
Tabela 2. Espaçamento do plano basal para o NF com diferentes valores de pH na síntese. Fonte: Autor.....	28
Tabela 3. Composição elementar do NF9 e NF12. Fonte: Autor.	38
Tabela 4. Massa de SDZ-Ag presente no NF9 após intercalação. Fonte: Autor.....	41
Tabela 5. Comparativo da composição elementar entre o NF9 e o NFS10. Fonte: Autor.	50
Tabela 6. Parâmetros e coeficientes de correlação obtidos a partir do ajuste da capacidade de liberação da SDZ-Ag intercalada no NF. Fonte: Autor.	53

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Combinações conhecidas de cátions presentes na síntese de HDL até os anos 90. Fonte: Adaptado de De Roy et al. 1992 [22].	7
--	---

ÍNDICE DE ABREVIACÕES

BET	Análise de área superficial / Método Brunauer, Emmet e Teller
BJH	Método de Barrett-Joyner-Hanelda
β-Ni(OH)₂	Fase beta do hidróxido de níquel (II) (mineral <i>theophrastite</i>)
CHN	Deteção de carbono, hidrogênio e nitrogênio
CIMATEC	Centro integrado de manufatura e tecnologia
CLQM	Centro de laboratórios de química multiusuários
CMNano	Centro multiusuário de nanotecnologia
DRX	Difratometria de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial (do inglês: <i>Differential scanning calorimetry</i>)
DTG	Termogravimetria derivada (do inglês: <i>Differential Thermogravimetric Analysis</i>)
ED	Difração de elétrons
EDX	Espectroscopia de fluorescência de raios X por energia dispersiva (do inglês: <i>Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i>)
EI	Espaço interlamelar
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (do inglês: <i>Fourier Transform Infrared</i>)
HDL	Hidróxido duplo lamelar
ICSD	Banco de dados de estrutura cristalina inorgânica (do inglês: <i>Inorganic Crystal Structure Database</i>)
IUPAC	União internacional de química pura e aplicada (do inglês: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MET	Microscopia eletrônica de transmissão

NF	Hidróxido duplo lamelar de níquel e ferro
NFS	Hidróxido duplo lamelar de níquel e ferro com sulfadiazina de prata
PBS	Solução tampão de fosfato
SDZ-Ag	Sulfadiazina de prata ($C_{10}H_9AgN_4O_2S$)
TecNano	Laboratório de tecnologia de nanosistemas carreadores de substâncias ativas
TG	Análise termogravimétrica
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UFS	Universidade Federal de Sergipe
UV-Vis	Região do ultravioleta e visível

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos produtos tecnológicos vem aumentando ao longo dos anos, principalmente em função do avanço científico e da necessidade de criação de técnicas ou bens de consumo prático que atendam às necessidades da sociedade [1]. Materiais híbridos que funcionam como uma plataforma de entrega de medicamentos estão sendo cada vez mais desenvolvidos através de nanomateriais inorgânicos, promovendo não só um diagnóstico simplificado, mas também meios de terapia do câncer ou ferramentas antirretrovirais [2, 3].

Ao serem produzidos, tais materiais conseguem em sua estrutura, uma incorporação de dois ou mais componentes orgânicos ou inorgânicos, promovendo um sistema simplificado de entrega medicamentosa e que muitas vezes consegue superar as limitações do carreamento convencional [4]. Uma classe de argilas aniônicas, os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) vêm sendo estudada principalmente por conta de suas propriedades e estrutura lamelar, o que garante uma gama de aplicabilidades que varia desde processos de adsorção ao suporte para carreamento de fármacos de maneira controlada [4, 5].

Os HDLs pertencem à classe das argilas inorgânicas e sua estrutura se dá na forma de um empilhamento de camadas carregadas positivamente de hidróxidos provenientes de cátions divalentes e trivalentes em forma 2D, tendo recebido nos últimos anos maior destaque na síntese de novos produtos, principalmente em áreas medicinais e farmacológicas [3-6]. Além disso, possuem uma boa biocompatibilidade, baixa toxicidade, ajuste na composição química, capacidade de troca iônica e uma área superficial facilmente ajustável, o que faz com que este possa ser utilizado como uma plataforma de transporte de fármacos por meio da intercalação de tais espécies em suas lamelas [5-8].

A sulfadiazina é um tipo de fármaco com potencial antimicrobiano pertencente à classe das sulfonamidas e que pode ser encontrada na forma de Sulfadiazina de Prata (SDZ-Ag), bem como de sódio. Geralmente sua utilização é voltada para o tratamento de infecções bacterianas no trato urinário em sua forma sódica [9], enquanto na forma de SDZ-Ag é comumente administrada de forma tópica para o tratamento de infecções oriundas de queimaduras e escoriações [10, 11].

Recentemente, diversos trabalhos que tratam da intercalação de HDLs vêm sendo reportados na literatura, principalmente aqueles aplicados à liberação de fármacos de forma controlada [4, 6-8]. Isso evidencia que o processo pode ser facilmente replicável quando em condições favoráveis, já tendo sido reportado na literatura matrizes de HDL de CaAl intercalado com ciprofloxacina [4], CoCo intercalado com acetilacetona [6] e ainda MgAl intercalado com SDZ-Ag [10] e metotrexato [12].

Nesta dissertação de mestrado, foi demonstrado que o processo de intercalação de fármacos utilizados para o tratamento de infecções bacterianas pode ser alcançado por meio de troca iônica na síntese e envelhecimento de HDLs. Para tal efeito, foram sintetizados HDLs de NiFe verificando o método de síntese por coprecipitação com tratamento hidrotermal variando o pH da solução precursora. Além disso, a SDZ-Ag foi intercalada nos espaços interlamelares das galerias do HDL preparado, visando a investigação da modificação das propriedades estruturais dos materiais sintetizados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar o processo de síntese de HDL com composição NiFe pelo método de coprecipitação e a intercalação do antibiótico aniônico SDZ-Ag na estrutura do material.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar o HDL de composição Ni-Fe via coprecipitação com tratamento hidrotermal;
- Intercalar o antibiótico SDZ-Ag no HDL;
- Caracterizar os materiais sintetizados por meio de difratometria de raios X (DRX), análise termogravimétrica (TG/DTG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia eletrônica de transmissão (MET) com difração de elétrons (ED), análise de área superficial (BET), análise elementar e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR);
- Caracterizar o HDL intercalado com o fármaco a partir das técnicas que foram utilizadas no HDL sintetizado;
- Testar a cinética de liberação do fármaco intercalado em meio aquoso.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo apresenta uma discussão sobre as principais questões advindas das estruturas, propriedades, composição, síntese e aplicações de HDLs, bem como o mecanismo de intercalação deste material com íons carregados negativamente e como este processo pode ser aplicado para o desenvolvimento de novos produtos que possam ser aplicados como carreadores de fármacos. O item 3.1 traz os aspectos gerais de nanomateriais sintetizados a base de HDL bem como a sua modificação estrutural através do processo de intercalação. A seção 3.2 apresenta um levantamento acerca das principais tecnologias desenvolvidas e publicadas sobre sistemas de entrega de fármacos através de HDLs e finalizando, o item 3.3 apresenta um breve histórico e principais características do fármaco utilizado nesta pesquisa.

3.1 Hidróxidos Duplos Lamelares

Os HDLs representam uma classe de materiais que podem ser obtidos de maneira natural ou sintética e que são conhecidos há mais de 150 anos, quando foi descoberta a existência do mineral hidrotalcita [13]. Atualmente diversos são os nomes utilizados para se referir aos HDLs, tais como sais duplos lamelares, hidróxidos metálicos mistos ou ainda materiais do tipo hidrotalcita, porém todos dizem respeito à classe dos materiais que são formados por camadas de hidróxidos divalentes com uma fração dos metais sendo substituídos por cátions metálicos trivalentes, onde essas camadas são empilhadas de modo 2D com forças eletrostáticas e ânions atuando entre estas para compensar a neutralidade do material [5, 14].

Tendo sido descoberta em 1842 na Suécia, a hidrotalcita só foi determinada corretamente de modo estequiométrico como $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ pela primeira vez por Manasse no ano de 1915 [15]. Ainda assim, levaram-se mais alguns anos até que outras formulações variando a composição de HDL pudessem ser sintetizadas, sendo chamadas de estruturas de folhas duplas, e somente a partir da década de 1960 que de fato as propriedades e características da microestrutura de HDLs puderam ser mais bem compreendidas com os primeiros estudos de DRX demonstrando a cristalografia do material argiloso [16-18].

Anos mais tarde, e com uma extensiva pesquisa sobre os HDLs nem todas as características destes materiais foram totalmente compreendidas, como a variabilidade na composição estequiométrica, os arranjos do empilhamento das camadas, como se ordenam os cátions mistos divalentes e trivalentes para compensar o excesso de cargas positivas. Adicionalmente, a forma como se organizam os ânions intercalados com as moléculas de água nos espaços interlamelares também não era plenamente compreendida, o que facilmente ainda gera certa controvérsia em dados publicados na literatura, havendo então a necessidade de estudar cada vez mais os padrões de síntese e de estrutura destes compostos, principalmente por conta de suas propriedades que são ajustáveis [19].

3.1.1 Estrutura, composição e propriedades

Os HDLs são materiais argilosos cuja principal propriedade é a capacidade de troca iônica, o que melhora consideravelmente a ocorrência de outras propriedades tais como elétricas, iônicas, magnéticas e ópticas, de acordo com sua composição química. Tais propriedades fazem com que o material apresente boa versatilidade para aplicação, podendo ser utilizado tanto na forma de grãos, como disperso em meios sólidos ou líquidos, e ainda na forma de pó [5, 10, 13].

De forma geral, um HDL apresenta estrutura cristalina que pode variar de acordo com a razão molar de cátions e ânions intercalados presentes em composição, e que variam de acordo com o método de síntese e se apresenta na fórmula geral (Equação 1):



Onde:

M^{2+} é o cátion divalente metálico;

M^{3+} é o cátion trivalente metálico;

A^{n-} é o ânion que será intercalado e é n-valente;

y diz respeito ao número de moles de água;

x é a razão expressa em $M^{3+} / (M^{3+} + M^{2+})$.

Um dos fatores primordiais para a obtenção de um HDL é a proporção química e valência dos cátions divalentes e trivalentes que serão incorporados na síntese do material, o que favorece a relação entre tais cátions e os ânions presentes nas lamelas do material,

proporcionando sua versatilidade de aplicações. A Figura 1 apresenta uma adaptação do esquema estrutural proposto por Tang et al. [5] que representa uma estrutura comum dos materiais à base de hidrotalcita, os íons metálicos são expressos por metais de transição com valência 2+ e 3+.

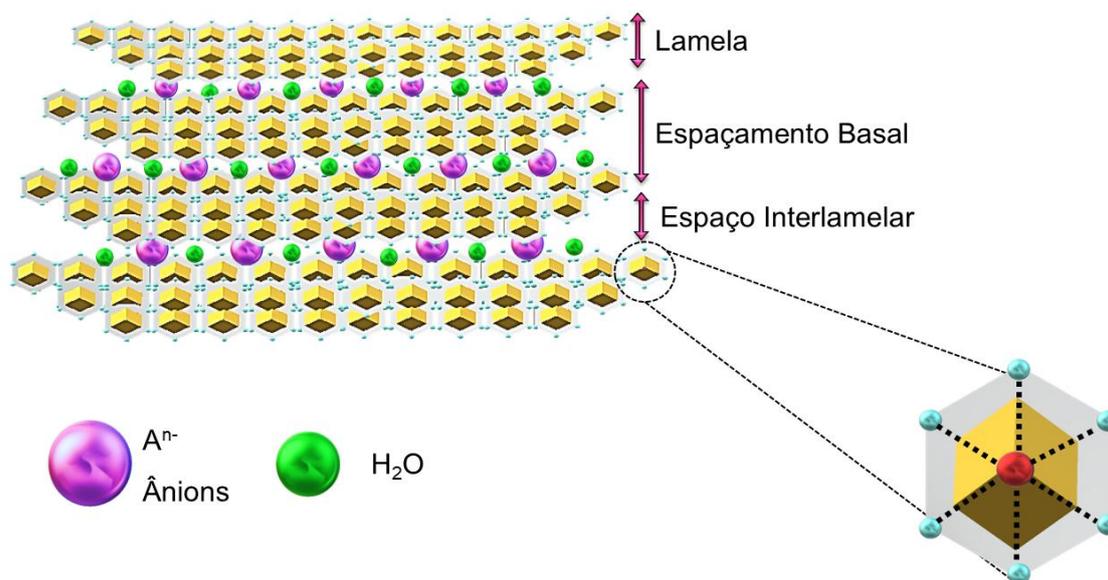


Figura 1. Estrutura de um HDL. Fonte: Adaptado de [5].

Os cátions divalentes presentes nos precursores da síntese e que são empregados na estrutura do HDL são substituídos parcialmente por cátions trivalentes de maneira que ocorra uma compensação das cargas entre as camadas dos hidróxidos [19]. O HDL mais utilizado conforme descrito na literatura é o do tipo MgAl-HDL, que basicamente são lamelas do tipo brucita, o hidróxido de magnésio ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), que carregam em sua estrutura cargas positivas como resultado da troca de cátions divalentes por cátions de Al^{3+} , que são trivalentes. Ainda que as lamelas da brucita original sejam neutras, os cátions de magnésio inseridos no interior de octaedros ligam-se com ânions hidroxila através de interações eletrostáticas [20], estabilizando o material antes que este sofra a substituição parcial dos cátions por íons de alumínio, fazendo com que a estrutura lamelar do material não seja perdida [13, 18].

O termo “duplo” presente na nomenclatura de um HDL diz respeito aos dois tipos de cátions metálicos presentes na estrutura do material e à presença de cátions que possuem valências distintas na mesma lamela [21], que geralmente são de cátions divalentes e trivalentes, embora seja possível sintetizar com outras combinações (Quadro 1), gerando combinações relatadas na literatura, como é o caso do NiFe-HDL (NF) sintetizado neste trabalho.

Cátions			M^{3+}										M^{4+}				M^{6+}	
M^{2+}	Al	Fe	Cr	Ga	Co	Ln	Ni	Mn	La	V	Sb	Y	Sc	Ti	Ce	Zr	Sn	Mo
Mg	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X			X		
Ni	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X				
Zn	X	X	X	X	X	X	X		X					X	X		X	
Cu	X	X	X	X	X									X				
Co	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X		X
Mn	X	X	X	X				X										
Fe	X	X																
Ca	X	X	X						X									
Cd	X																	
M^+																		
Li	X																	

Quadro 1. Combinações conhecidas de cátions presentes na síntese de HDL até os anos 90. Fonte: Adaptado de De Roy et al. 1992 [22].

A razão molar entre os cátions $M^{2+}:M^{3+}$ representa a principal influência das propriedades do HDL final, uma vez que altera não só a densidade de cargas, mas também a quantidade de ânions que poderão ser intercalados e ainda a sequência de empilhamento das lamelas [13, 14, 19], além disso caso a razão molar ultrapasse 6, o produto formado será predominantemente a fase de hidróxido do metal M^{2+} , e caso a razão molar seja menor do que 1, ocorre a formação do hidróxido simples do metal M^{3+} [5].

Outra sugestão que o termo “duplo” pode trazer, é que apenas dois cátions distintos podem estar presentes nas lamelas de um HDL, porém a síntese controlada de sistemas de HDLs com múltiplos cátions já vêm sendo reportada na literatura com êxito na utilização de cátions divalentes e trivalentes, como é o caso do MgNiAl-HDL e do ZnAlFe-HDL ambos utilizados em processos de adsorção para a remoção de compostos danosos em águas residuais [23, 24]. Outrossim, é possível formar HDLs com a combinação de outros cátions (Quadro 1) podendo estes serem monovalentes como é o caso de um LiAl-HDL [25] e, ainda HDLs mistos de Zr e Ti com cátions tetravalentes [26]. Além disso, diversas outras combinações vindo sendo relatadas na literatura, como é o caso do NF estudado neste trabalho.

Um HDL possui como célula unitária o tipo hexagonal, porém quando a razão molar entre os cátions divalentes e trivalentes for igual a 1, a célula unitária formada é ortorrômbica [5, 19, 27]. Quanto aos aspectos cristalográficos, ao realizar a análise de DRX no pó de um HDL, como resultados, os difratogramas terão padrões relacionados aos da brucita, com reflexões (0 0 1) que representa o empilhamento das camadas de

hidróxido, reflexões ($h k 0$) que são associadas à como as lamelas se organizam em seu interior e por fim ($0 k l$) que se relacionam à ordenação das lamelas umas às outras [19].

Quando do tipo hexagonal, o HDL pode ser dividido em três tipos quanto a distância interlamelar: 3R possui uma distância interlamelar igual a $c/3$ e pode ser encontrado em boa parte dos HDLs sejam estes sintéticos ou não; 2H que possui distância interlamelar igual a $c/2$ que está associado à sínteses com altas temperaturas e por fim o tipo 1H que tem uma distância interlamelar igual a c , sendo muito raro de encontrar já que são HDLs com alta hidratação e intercalados com ânions sulfatos [19, 27].

Neste contexto, o espaçamento basal de um HDL (Figura 1) que possui simetria 3R será descrito como a soma entre a espessura de uma camada de hidróxido e o tamanho do ânion presente na lamela, o que varia a depender dos precursores da síntese e ainda de processos de intercalação [5, 13, 14]. Já quando a simetria estrutural é do tipo 2H ou 1H, a soma entre a espessura de cada lamela com o tamanho do ânion presente no espaço interlamelar é menor do que o espaçamento basal encontrado, o que é atribuído à presença de moléculas de água alojadas entre a lamela e o ânion interlamelar [28].

Para que as lamelas fiquem estáveis na estrutura, surge a necessidade de intercalar ânions hidratados entre elas, e assim, a presença de ânions hidratados confere eletroneutralidade à estrutura, além de originar atrações entre as lamelas adjacentes e tais ânions, ou seja, as lamelas estarão organizadas de forma que fiquem estabilizadas através de forças eletrostáticas de atração entre os ânions interlamelares e as lamelas que já possuem caráter positivo [13, 19].

A região interlamelar presente em um HDL é composta por ânions em seu estado hidratado e ainda moléculas de água que são arranjadas de modo aleatório para gerar estabilidade nas ligações entre uma camada de hidróxido e outra, além disso tais ânions apresentam liberdade de movimento, o que garante a quebra de ligações e formação de novas, principalmente em forma de ligações de Van der Waals e interação eletrostática [13, 18-20]. Tais ânions favorecem a propriedade de troca iônica do HDL, pois assim é possível remover e inserir ânions específicos na microestrutura do material, para aplicações específicas, uma vez que o tamanho do espaçamento basal depende do tipo e do tamanho das moléculas que estão intercaladas no mesmo [4, 14].

Outro ponto de interesse é que o ânion presente na estrutura é o que determina a interação entre as lamelas do material e a espécie química intercalada no mesmo, o que também gera modificação na rede cristalina e na simetria das camadas do HDL [13, 19].

Além disso, os ânions interlamelares são o que garante a estabilidade da estrutura em lamelas, pois quanto mais estável o material, mais fácil o HDL é formado de forma sintética. A literatura reporta que não existe uma limitação específica para a intercalação de espécies químicas de caráter aniônico para compensar as cargas positivas das camadas de hidróxido divalentes e trivalentes [5].

Quanto maior for a carga do ânion, maior será a sua facilidade de ser intercalado na estrutura do HDL, principalmente porque melhora a capacidade de serem formadas ligações de hidrogênio entre os átomos, o que também gera uma interação eletrostática mais forte entre as camadas e o intercalante [29]. No que diz respeito à ânions inorgânicos, geralmente presentes nos precursores para a síntese de um HDL, a facilidade de intercalação e troca iônica é seguida da seguinte forma [29]: $\text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{OH}^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- \gg \text{I}^-$.

Além disso, os HDLs possuem diversas propriedades que fazem com que o material seja amplamente utilizado em atividades específicas, como é o caso da sua moderada área superficial e porosidade [5, 30], fazendo com que este possa ser aplicado como adsorvente, principalmente no tratamento de águas residuais [23, 24]. Capacidade de efeito memória, que consiste na reconstrução lamelar ao colocar o material em contato com uma solução que contenha ânions que passarão a integrar as lamelas do HDL [30, 31], capacidade de troca iônica que permite a troca dos ânions interlamelares por outros ânions, principalmente orgânicos, que são utilizados na preparação de nanomateriais e biomateriais [4, 14].

Outra propriedade é a basicidade do material, fazendo com que os subprodutos da decomposição de um HDL, como é o caso do MgAl-CO_3 que forma MgO com sítios básicos em sua estrutura e ainda possuem boa estabilidade térmica que está relacionada à decomposição térmica do material, relacionando diretamente com o ânion que está intercalado, a razão molar entre os cátions do HDL e o grau de cristalinidade dele [13]. Por fim, uma outra propriedade que vem sendo mais estudada atualmente é decorrente de atividade eletroquímica, pois apresenta boa condutividade iônica em função da mobilidade aniônica nas lamelas do material [32].

3.1.2 Métodos de síntese de HDLs

Os HDLs podem ser encontrados de forma natural como é o caso da hidrotalcita, mas também podem facilmente serem preparados em laboratório a partir de vários métodos de síntese, sendo estes divididos em dois grupos, os métodos diretos (coprecipitação, hidrólise sustentada com ureia, tratamento hidrotermal e sol-gel) que fazem uso de precursores químicos de partida para a formação dos hidróxidos e ainda os métodos indiretos (troca aniônica e efeito memória), onde ocorre a reconstituição ou regeneração de um HDL que fora calcinado ou passado por uma modificação para a formulação de um novo material [5].

O método de coprecipitação é mais utilizado para a síntese de HDLs, principalmente por utilizar equipamentos simples durante a sua realização, empregando condições brandas e facilmente replicáveis, o que oferta um maior rendimento quando comparado com outros métodos [5, 33]. A reação ocorre entre sais metálicos como nitratos, carbonatos, sulfatos e cloretos com bases que incluem o KOH, NaOH e NH₄OH, o que garante uma precipitação simples e simultânea entre os cátions metálicos, desde que o meio reacional esteja supersaturado e o pH preferencialmente básico [34]. Por ser um método de precipitação, o ajuste de pH torna-se imprescindível, podendo ser fixado em um valor constante ou acima da condição de precipitação do hidróxido metálico que seja mais solúvel, além disso, os subprodutos da síntese podem ser facilmente removidos do sólido com etapas de lavagem, centrifugação e secagem [4, 35].

O método de hidrólise de cátions metálicos sustentada por ureia é realizado como forma de decomposição e foi proposto como uma forma de melhorar o método de coprecipitação, porém é mais lento quando comparado com a precipitação dos hidróxidos, e ainda que o HDL formado seja melhor distribuído e possua tamanhos de partícula mais uniformes, o produto resultante ainda possui muitos componentes na forma de resíduos no sólido, sendo necessária uma nova etapa de purificação [36]. Este método é realizado em temperaturas de 60 °C, pois assim a ureia sofre o processo de hidrólise e o NH₃ começa a ser liberado na solução, o que causa a formação do HDL de forma mais homogênea [5, 37].

A síntese hidrotérmica geralmente acompanha a coprecipitação, porém por envolver uma reação onde a solução precursora acontece em um reator de autoclave, faz com que a nucleação e cristalização do HDL seja facilitada. Adicionalmente, por ser

realizada de forma fechada e com pressões e temperaturas elevadas faz com que a perda de reagente por volatilização seja evitada, garantindo um maior controle não só sobre a estrutura cristalina do material como também a sua morfologia, resultado esse evidenciado no NF sintetizado por Suppasso et al. [38] sendo um método mais atrativo do que somente a coprecipitação.

Por fim, o último método direto é o de sol-gel, onde se utiliza uma mistura de alcóxidos metálicos com íons específicos dos metais alvo e solventes orgânicos. Durante a síntese, o pH precisa ser ajustado com ácido, para que assim ocorra a hidrólise do material e seja formado o sol, que posteriormente é envelhecido até que seja formado o gel [5]. O método possui mais vantagens frente aos demais pois os precursores são misturados entre si a nível atômico, o que garante maior controle sobre o tamanho das partículas de HDL que são geradas, e com isso a área superficial se torna maior, como pode ser visto no CoCo-HDL proposto por Sangtam et al. [6], onde o método também foi vantajoso pois dificultou a adsorção de CO_2 atmosférico, impedindo que fosse intercalado CO_3^{2-} no material final.

Enquanto isso, os métodos indiretos consistem na modificação da estrutura de um HDL para formular um novo produto a partir da estrutura inicial dele. O primeiro método consiste na reconstrução por efeito memória, realizado a partir da reidratação das lamelas do material após ser calcinado, geralmente em $500\text{ }^\circ\text{C}$, pois é quando ocorre a descarbonatação e desidroxilação do HDL, transformando-o em óxidos mistos dos metais utilizados durante a síntese [39]. Sua realização ocorre após a remoção da água presente na superfície do HDL por adsorção e nas lamelas dele, assim como os demais ânions que estão intercalados, uma vez que os materiais desta classificação possuem como propriedade a capacidade de recapturar ânions hidratados e reconstruir as camadas de hidróxidos [40].

A propriedade de reconstrução por efeito memória é altamente empregada como forma de trocar os ânions que estão presentes nas lamelas do HDL, podendo fazer com que essa metodologia seja utilizada para a intercalação de moléculas de interesse [41]. Além disso, esse método faz com que as propriedades do material sejam alteradas, principalmente propriedades químicas, pois altera e distorce o espaçamento interlamelar do HDL a depender dos novos ânions hidratados que foram incorporados nas suas lamelas. Isso garante novas propriedades para o HDL, como é o caso do MgAl-HDL proposto por Munhoz et al. [10] que fora reconstruído utilizando uma solução contendo

ânions de sulfadiazina de prata, o que fez com que o material sofresse uma alteração em sua microestrutura, alterando as propriedades químicas da superfície do mesmo e ainda o ganho de propriedades bactericidas.

Semelhante ao efeito memória, o método de troca aniônica também realiza uma modificação na estrutura do HDL, pois se baseia na sintonia direta dos ânions que já existem nas lamelas do material e que serão substituídos por outros ânions de interesse. Tal método pode ser realizado de duas formas. Na primeira, a intercalação dos novos ânions é realizada ainda durante a síntese do HDL por coprecipitação ou por hidrólise suportada por ureia, onde a solução intermediária do novo ânion é colocada na solução que contém os cátions M^{2+} e M^{3+} [5, 42], pois os ânions de baixa valência contidos na solução precursora e a H_2O favorecem a troca pelos ânions que são posteriormente inseridos, já que possui alta valência.

A outra forma de troca aniônica se dá pela troca espontânea dos ânions durante o envelhecimento direto da amostra de HDL, onde uma parcela do sólido, ao ser envelhecida por um tempo de normalmente 24 h acaba fazendo a troca dos ânions interlamelares provenientes dos precursores da síntese do HDL por novos ânions que estão contidos na solução. Isso ocorre pela diferença de valência das espécies químicas, favorecendo o processo de intercalação, como descrito para o ZnAlGa-HDL proposto por Donnadio et al. [43] que substituiu o NO_3^- por ânions de $H_2PO_4^-$.

3.1.3 Principais aplicações de HDLs

Devido à variedade de composição para a estrutura dos HDLs em função da possibilidade de combinar vários ânions e cátions na síntese do material, estes apresentam extensas propriedades, que possibilitam seu uso na ciência e tecnologia de materiais principalmente por conta da sua estrutura específica e das propriedades químicas e físicas, além da possibilidade de diversificar o material em função da decomposição térmica [44].

Por se tratar de um material com moderada área superficial, que varia de 50 a 200 $m^2 \cdot g^{-1}$ [5], os HDLs apresentam um bom potencial para serem aplicados em atividades de tratamento de efluentes industriais e em processos de adsorção, muitas das vezes o adsorvato acaba não só sendo adsorvido na superfície do HDL, mas também acaba sendo degradado em sua fase líquida, o que melhora consideravelmente o processo de tratamento [45].

Já atuando somente como um adsorvente comum no tratamento de águas residuais, os HDLs apresentam boa aplicabilidade. Abdelkader et al. [39] ao utilizar o MgFe-HDL obteve boa capacidade de adsorção do corante alaranjado de metila mesmo com uma área superficial relativamente típica para essa classe de material (de 50 a 200 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ [5]), enquanto Mohamed et al. [23] ao utilizar o MgNiAl-HDL para adsorver o corante vermelho do Congo, também obteve resultados semelhantes e satisfatórios. Outra forma de adsorção também foi estudada, dessa vez com íons fosfato em águas residuais, em que Benhiti et al. [37] conseguiu com êxito valores aceitáveis de capacidade de adsorção ao utilizar o MgAl-HDL em sua forma de hidrotalcita.

Ainda no ramo industrial, em função de serem materiais que carregam cargas específicas provenientes dos metais na composição dos hidróxidos, são capazes de atuar como suporte na síntese de polímeros uma vez que alteram a porosidade do produto e podem ser aplicados tanto em detecções de cromatografia [46], quanto no aumento da resistência à corrosão em polifluoreto de vinilideno quanto submetidos à ambientes marítimos [47]. Além disso, alguns HDLs sobretudo os que contém cátions de Fe^{3+} , possuem alta potencialidade na síntese de eletrodos que podem ser aplicados tanto para a detecção de oxigênio em reações de pirólise [48], quanto na produção de células elétricas [49].

Outrossim, os HDLs possuem propriedades redox quando em sua composição estão inseridos cátions provenientes de metais de transição, como Ni(II) e Fe(III), e com uma basicidade ajustável em função da seleção de ânions específicos que ocupam o espaço interlamelar, fazendo com que eles possam ser inseridos em operações de catálise para acelerar a realização de reações químicas, tais como na produção de gás hidrogênio em células de *battery-electrolyser* com menor emissão de carbono [50] e ainda em sistemas de produção e avaliação da redução de oxigênio gasoso funcionando como células eletrocatalíticas [51, 52].

Outra área de interesse para aplicação é na medicina, principalmente por conta de sua estrutura lamelar e ainda da composição ajustável, pois desde a década de 1960 já se utilizava HDLs como um dos agentes para o controle de ácido gástrico, por conta da basicidade do material [53]. Além disso, os HDLs possuem boa biocompatibilidade de algumas composições químicas presentes no material [43] sua aplicação de forma medicinal vem sendo cada vez mais relatada na literatura. Estudos recentes fazem uso da sua capacidade de troca aniônica e de armazenar altas quantias de ânions, muitas vezes

podendo carrear fármacos específicos com ação antibiótica, antioxidante, cardiovascular e ainda para tratamento de câncer, o que melhora não só a engenharia do produto, mas também a distribuição do medicamento de forma controlada e sustentada viabilizando novos sistemas farmacocinéticos [2, 4, 6, 7, 10, 14, 34, 43].

3.2 Sistemas de Entrega de Medicamentos

Um dos métodos de síntese de HDLs, consiste na modificação de sua estrutura lamelar para retirar ou substituir os ânions presentes no espaço interlamelar, a qual recebe o nome de método de intercalação [5, 40] e se dá em função das forças de ligação entre as camadas de hidróxido serem fracas entre si, o que possibilita a intercalação de uma variedade de ânions [14].

Por conta da propriedade de troca aniônica, uma das aplicações de HDLs que vem ganhando maior destaque atualmente é na medicina, atuando como um material que dá suporte a fármacos, garantindo o transporte deles e ainda uma liberação controlada e sustentada, o que viabiliza a formulação de novos produtos com propriedades farmacocinéticas mais favoráveis [3, 5, 7, 14]. Diversos são os estudos relatados na literatura que fazem uso da intercalação de espécies farmacológicas como uma forma de sintetizar novos sistemas que sejam aplicados em atividades farmacêuticas, principalmente, ficando evidente que a propriedade intelectual de tais compostos tem aumentado consideravelmente, assim como o crescente número de depósitos em bases de patentes como exposto no estudo de Santos et al. [3].

Para que um fármaco seja intercalado de maneira satisfatória nas lamelas do HDL é necessário que este possua caráter aniônico para compensar as cargas positivas das camadas de hidróxidos mistos. Adicionalmente, como as camadas possuem ainda forças eletrostáticas, o caráter negativo dos fármacos faz com que a liberação destes ânions seja feita de maneira facilitada através de processos de troca aniônica [4, 5, 15].

A intercalação dos fármacos na estrutura lamelar faz com que o espaçamento basal dele aumente, melhorando então as propriedades superficiais já que aumenta a área superficial e com isso a liberação medicamentosa é realizada de maneira mais assertiva, estabilizando o fármaco não só nas camadas, como também na superfície do material, evitando a degradação acelerada durante o transporte das espécies químicas [3, 14, 19, 54, 55].

Para que um fármaco seja intercalado nas lamelas do material, além do seu caráter aniônico, é preciso levar em consideração o tamanho da molécula [4]. Entretanto, hoje a literatura já reporta diversos tipos de fármacos sendo intercalados nas lamelas de um HDL, principalmente aqueles com composição MgAl que são mais estáveis [5]. As principais aplicações dos fármacos empregados são como antibióticos [4, 6, 10, 56], analgésicos e anti-inflamatórios [57], antirretrovirais [58], antioxidantes [54], antipsicóticos [59], imunossupressores [60], antitumorais [61, 62].

Parte dos HDLs que são descritos na literatura com fármacos intercalados possuem em sua composição Mg^{2+} e Al^{3+} , uma vez que a hidrotalcita apresenta fases cristalinas bem definidas, assim como uma estabilidade melhor quando sintetizada com ânions CO_3^{2-} [5, 13, 14]. Wang et al. [14] conseguiu com êxito sintetizar um MgAl-HDL através do método hidrotérmico, e após, realizou uma breve etapa de exfoliação para intercalar ânions do fármaco metotrexato, utilizado para o tratamento de artrite reumatoide. O material final possuiu boa cristalinidade, assim como foi possível intercalar boa parte do fármaco contido na solução, esse mesmo fármaco também foi intercalado com sucesso em outro MgAl-HDL, mas dessa vez verificando os aspectos termodinâmicos do material [12].

Souza et al. [57] também sintetizou um HDL a base de MgAl pelo método de coprecipitação, sendo que os ânions do fármaco ibuprofeno, utilizado como analgésico, foram inseridos nas lamelas do material ainda na etapa de precipitação do HDL. Além disso, ele foi capaz de determinar uma taxa de liberação do fármaco em meio aquoso ao longo do tempo acima de 50% para as primeiras 4 h.

Nas pesquisas de Mallakpour et al. [34], Donnadio et al. [43] e Gao et al. [54] foi possível intercalar ácidos utilizados para o tratamento específico de algumas patologias, como o ácido fólico, ácido fosfórico e ácido ascórbico. Em todas as pesquisas, mesmo após a intercalação, os HDLs apresentaram boa cristalinidade que fora similar à encontrada em materiais do tipo hidrotalcita, além do que os materiais foram empregados como intermediários, isto é, após a sua síntese com a intercalação estes foram utilizados como precursores para o preparo de novos materiais.

Com o objetivo de promover o transporte de fármacos em meio aquoso, Malaei et al. [55] realizaram a intercalação de dois ânions distintos nas lamelas de um CaAl-HDL, tendo sido possível intercalar dextrana e Fe_3O_4 no material. Outros dois estudos que

fizeram uso de um HDL à base de CaAl foram os de Fontes et al. [58] e Pontes-Neto et al. [59], onde foi possível intercalar efavirenz, que é um medicamento utilizado para a diminuição da carga viral de HIV-1 no sangue, e olanpazine, medicamento utilizado para o tratamento de episódios de mania, respectivamente. Ambos os HDLs passaram pelo processo de intercalação pelo método da troca aniônica e obtiveram bons resultados durante os testes de liberação do fármaco em meio aquoso. Além disso, um NiAl-HDL também foi estudado para a intercalação do olanpazine, apresentando bons resultados de cristalinidade [59].

Durante a pandemia do SARS-CoV-2, muitos estudos foram conduzidos para propor uma solução efetiva para o transporte de fármacos, mitigando os problemas causados pelo vírus no corpo humano [3]. Tal foi o caso do MgAl-HDL sintetizado por Rejinold et al. [63] pelo método coprecipitação e intercalando o material com a niclosamida por meio de uma simples esfoliação, medicamento aprovado anteriormente para o tratamento de doenças causadas por parasitas e para o uso como anti-inflamatório.

Outra classe de fármacos que vem sendo utilizada em processos de intercalação são os antibióticos, pois sabe-se que estes podem aumentar o efeito bactericida natural do HDL, haja vista que na composição do material existem cátions que muitas vezes podem migrar por difusão para o citoplasma de bactérias, causando a morte destas [43]. Sangtam et al. [6] propôs a síntese de um CoCo-HDL pelo método de coprecipitação e intercalado com acetilacetona, para verificar o poder bactericida do material e constatou que somente o HDL sem o fármaco já possuía um poder bactericida, e atribuindo isso ao fato de que íons cobalto já apresentam certa toxicidade para bactérias tanto gram-negativas, quanto gram-positivas.

Por outro lado, Jadam et al. [4] sintetizou um CaAl-HDL e intercalou com o fármaco ciprofloxacina pelo método de coprecipitação, e com isso identificou que o processo de intercalação é ótimo quando o HDL é posto em solução $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ do fármaco. Além disso, ao aumentar a concentração do fármaco em solução os autores notaram que ele fica adsorvido na superfície do material, sugerindo que a propriedade de troca iônica é efetiva também em processos de adsorção.

Outros dois materiais sintetizados e que foram intercalados com antibióticos de amplo espectro, sendo a sulfadiazina de prata [10] e a amoxicilina [56], apresentaram taxa de liberação rápida em meio aquoso, assim como uma potencialidade de atuar como

precursor para a produção de membranas poliméricas para a pele, para que o efeito bactericida seja melhor em infecções causadas por escoriações ou por queimaduras [10].

3.3 Sulfadiazina de prata

Antibióticos são fármacos sintéticos e naturais utilizados para o tratamento de infecções, em humanos ou animais, causadas por bactérias e alguns fungos e protozoários, geralmente de maneira bacteriostática. Ou seja, não ocorre a destruição total da bactéria, mas sim o impedimento do crescimento e reprodução, fazendo com que elas acabem desaparecendo em função do decréscimo da população de bactérias [64].

Dentre os antibióticos, destacam-se aqueles classificados como sulfas ou sulfonamidas e que são a primeira classe de fármacos com boa efetividade contra infecções, sobretudo causadas na pele, como é o caso da SDZ-Ag [9]. Porém, tal classe possui um espectro de ação bacteriológica um tanto quanto limitado, que gerou o avanço nas pesquisas por novas soluções capazes de aumentar o espectro de ação, levando à descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 [65]. A penicilina que possui uma atividade bactericida superior à proposta das sulfonamidas, pode ser produzida de maneira simples por fungos, apesar de atualmente ser produzida em escala industrial [64, 65].

É bem estabelecido que, no corpo humano, a pele atua como primeira e segunda linhas de defesa para garantir a imunidade do sistema, logo dentre principais lesões que podem acometer este órgão estão as queimaduras e feridas em sua estrutura [9]. Na ausência de pele, a chance do desenvolvimento de uma proliferação de microrganismos patogênicos como bactérias é alto [66]. Em casos de infecções na pele, a utilização da prata e compostos que contenham o cátion em sua formulação é indicada, principalmente por conta da sua atividade antimicrobiana, pois o íon Ag reage ativamente com o DNA da bactéria, impedindo o seu crescimento e replicação [67]. Neste contexto, um dos principais fármacos utilizados para este caso, é a SDZ-Ag.

A SDZ-Ag é um fármaco com boa capacidade antimicrobiana e que possui um espectro de ação bem diversificado, tanto para bactérias gram-positivas, quanto gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, sendo utilizado também contra alguns fungos, como *Candida albicans* e *Enterobacter* [64]. Sua ação se dá principalmente em função da propriedade bacteriostática, pois atua principalmente diminuindo a proliferação das bactérias em função da sua não reprodução e do decaimento

celular [64, 66-68]. Quando comparada com outros fármacos de classificação das sulfonamidas, a SDZ-Ag possui vantagens, tais como liberação controlada e estabilidade em manter concentrações aceitáveis no sangue, garantindo disponibilidade a nível citoplasmático. Adicionalmente, possui uma rápida resposta de penetração tanto na pele, quando no líquido pleural, e ainda apresenta solubilidade na urina, e assim diminui consideravelmente o risco de causar lesões renais através da sua utilização [9, 68].

Ainda que a SDZ-Ag seja uma boa opção para o tratamento de infecções causadas na pele principalmente se forem causadas por queimaduras [9, 10], o fármaco mostra certa toxicidade em alguns estudos clínicos, principalmente se dosada em concentrações altas, o que impossibilita o tratamento da pele de modo assertivo [66], havendo a necessidade de substituir parcialmente concentrações de fármaco, ou criar um produto intermediário que atue como carreador do fármaco, liberando-o de maneira facilitada e de forma controlada ao longo de períodos de tempo mais espaçados [10].

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Este capítulo apresenta a metodologia prática empregada na realização do trabalho, sendo dividido em cinco seções. Nestas, são reunidos todos os materiais químicos empregados nos ensaios, a metodologia empregada para a síntese do NF, as técnicas de caracterização utilizadas nos materiais preparados, qual o método escolhido para a intercalação do fármaco na estrutura do NF. Por fim, um breve teste de liberação controlada do fármaco em meio aquoso.

4.1 Materiais

Os reagentes foram adquiridos e utilizados sem processamento adicional por apresentarem alto grau de pureza. Para a síntese do HDL foram utilizados o $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (98% de pureza) e NaOH (97% de pureza em massa) fornecidos pela NEON, São Paulo-Brasil; o $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (98% de pureza) e Na_2CO_3 (99,5% de pureza) fornecidos pela ACS Científica, São Paulo-Brasil. Para a intercalação do fármaco foi utilizada a SDZ-Ag ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{AgN}_4\text{O}_2\text{S}$, 98% de pureza em massa) fornecida pela Sigma-Aldrich Co., LLC (St. Louis, MO, EUA). Para o preparo da solução tampão fosfato-salino para a verificação da cinética de liberação do fármaco, foram utilizados o NaCl (99% de pureza) e KCl (99,6%) fornecidos pela Dinâmica Química Contemporânea, São Paulo-Brasil; Na_2HPO_4 , (98% de pureza) e KH_2PO_2 (98% de pureza) fornecidos pela NEON, São Paulo-Brasil.

4.2 Preparo dos HDLs de Níquel e Ferro

O HDL de níquel e ferro (NF) na razão molar 3:1 foi preparado pela coprecipitação de 100 mL de uma solução contendo 8,72 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 4,04 g de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ dissolvidos sob agitação constante (Figura 2). Após a dissolução completa, foi adicionada à solução inicial uma solução contendo 1 mol.L⁻¹ de NaOH e 0,5 mol.L⁻¹ de Na_2CO_3 a partir da dissolução de 2 g e 2,65 g dos dois reagentes respectivamente em 50 mL de água deionizada. A mistura permaneceu sob agitação durante 10 min, e o pH da solução resultante foi ajustado para valores de 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 e 12,0, utilizando solução de NaOH a 1 mol.L⁻¹ [69]. Após o ajuste do pH, as soluções foram levadas para reator de autoclave e colocados em estufa de secagem durante 24 h em uma temperatura de 120 °C. Decorrido o tempo de reação, o sólido

precipitado foi filtrado, lavado com água deionizada e seco em estufa durante 24 h à 60 °C. As cinco amostras de NF preparadas foram nomeadas de acordo com o pH da síntese e seguiram para a realização de técnicas de caracterização.

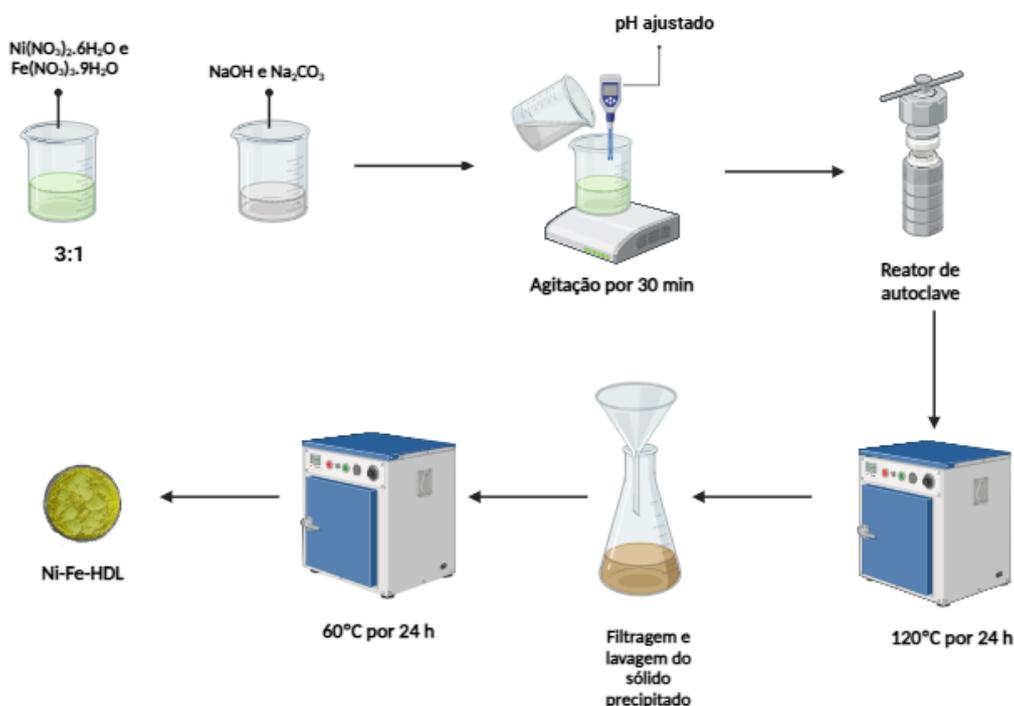


Figura 2. Representação esquemática da síntese do NF variando o pH da solução. Fonte: Autor.

4.3 Técnicas de Caracterização

Os materiais preparados com a variação do pH na coprecipitação com tratamento hidrotermal foram caracterizados para selecionar o mais apropriado para as demais caracterizações e processo de intercalação do fármaco. Todas as caracterizações foram realizadas com a amostra em sua forma de pó.

4.3.1 Difração de raios X (DRX)

Os padrões de DRX para as amostras de NF que foram sintetizadas e as que passaram pelo processo de intercalação foram determinados à temperatura ambiente utilizando um difratômetro Shimadzu XDR-7000 (com radiação $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, operando à 40 kV, 30 mA, filtro de Ni e detector de cintilação) oriundo do Laboratório de Tecnologia de Nanosistemas Carreadores de Substâncias Ativas (TecNano-UFAL) da Universidade Federal de Alagoas – Campus AC. Simões. Os difratogramas foram adquiridos em uma faixa de 2θ de 3 a 80° em sistema de varredura contínua ($2^\circ \cdot \text{min}^{-1}$) e passo de $0,02^\circ$.

4.3.2 Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de FT-IR dos NF foram obtidos através do método de pastilhas de KBr na faixa de 450 a 4000 cm^{-1} em um espectômetro Spectrun Two da PerkinElmer localizado no Núcleo de Energias Renováveis e Eficiência Energética de Sergipe do SergipeTec Parque Tecnológico. As pastilhas foram prensadas manualmente contendo 0,15 g de KBr e 0,02 g de amostra macerada.

4.3.3 Análise termogravimétrica (TG/DTG)

As curvas termogravimétricas das amostras foram obtidas em um analisador térmico simultâneo Shimadzu TG-50A, onde a amostra, aproximadamente 10 mg, foi submetida a uma temperatura controlada na faixa de 30 a 950 °C em porta amostra de platina e uma faixa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, gás inerte (N_2) com vazão de 100 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. A análise foi realizada no Centro de Laboratórios de Química Multiusuários (CLQM-UFS) da Universidade Federal de Sergipe – Campus São Cristóvão.

4.3.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A análise foi realizada utilizando um equipamento DSC Q10 V9.9 Build 303 da marca TA Instruments, onde aproximadamente 10 mg do material foi aquecido em um cadinho de platina sendo submetido a uma temperatura controlada na faixa a partir da temperatura ambiente a 500 °C, gás inerte (N_2) com vazão de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. A análise foi realizada no Centro Integrado de Manufatura e Tecnologia (CIMATEC).

4.3.5 Adsorção de nitrogênio e área superficial

A área superficial foi obtida pelo método Brunauer-Emmett-Teller (BET) enquanto o volume de poros e a área de superfície por raio foram obtidas pelo método de Barret-Joyner-Halenda (BJH). As análises de adsorção/dessorção de nitrogênio foram realizadas com um equipamento Quantachrome (NOVA-1200e) a 77,3 K na faixa P/P0 de 0,05 a 0,95. Cerca de 100 mg de cada material passou pelo processo de degasagem a 300 °C sob vácuo durante 6 h antes das análises. A análise foi realizada nas instalações do CLQM-UFS.

4.3.6 Composição elementar

A determinação da composição de ferro e níquel elementar foi realizada utilizando um espectrômetro de fluorescência de raios X (EDX) de energia dispersiva modelo Ray Ny RDX-720 da Shimadzu. A voltagem aplicada ao tubo de raios X foi de 15 keV e 50 keV, com uma corrente de 100 μ A com tempo morto do detector em 40% e um colimador de 10 mm. Os espectros foram obtidos sequencialmente de 0 a 40 keV e o tempo de irradiação foi de 100 s em atmosfera à vácuo.

Enquanto a detecção de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foi determinada utilizando 30 mg de massa da amostra medida em folha de estanho em um equipamento LECO CHN628, sendo operado com hélio (99,995%) e oxigênio (99,999%) com temperatura do forno a 950 °C e temperatura de *afterburner* a 850 °C. O equipamento foi calibrado com padrão de EDTA (41%C, 5,5%H e 9,5%N), em um intervalo de massa entre 10 e 200 mg. Ambas as análises foram realizadas nas instalações do CLQM-UFS.

4.3.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica e microestrutural as amostras foram determinadas por MEV utilizando um microscópio JEOL (JSM-5700), com operação entre 5 kV e 15 kV, enquanto as amostras foram preparadas sendo recobertas com prata usando uma metalizadora/evaporadora DENTON VACUUM (Desk V) para melhorar o contraste das imagens. As análises foram realizadas no Centro Multiusuário de Nanotecnologia (CMNano-UFS) da Universidade Federal de Sergipe – Campus São Cristóvão.

4.3.8 Microscopia eletrônica de transmissão (MET) e difração de elétrons

Para a análise complementar da morfologia dos NF, as amostras foram inicialmente suspensas em isopropanol e submetidas a um tratamento ultrassônico por 20 min para que as partículas fossem dispersas, sendo gotejadas algumas gotas do líquido sobrenadante sobre telas de cobre cobertas por uma fina camada de carbono e Formvar. O equipamento utilizado foi um microscópio modelo JEOL (1400-Plus), operando na voltagem 120 kV. Além disso, foi realizada no mesmo equipamento a técnica de difração de elétrons (ED) objetivando a caracterização dos planos e distâncias interplanares presentes nas amostras. A análise foi realizada nas instalações do CMNano-UFS.

4.4 Intercalação do Fármaco no NF

Para a intercalação do antibiótico, foi utilizada a amostra NF9, que corresponde ao NF sintetizado com pH 9,0, pois foi a amostra que apresentou melhor grau de cristalinidade e rendimento na síntese, sendo o motivo dessa seleção abordado no capítulo posterior (item 5.1). O método de intercalação foi o de envelhecimento e troca iônica conforme descrito por Donnadio et al. [43] com algumas adaptações. Inicialmente, 1 g do NF9 foi adicionado a uma solução da SDZ-Ag, preparada com 100 mL de água deionizada, nas concentrações 100, 500, 1000, 2500 e 5000 ppm. O NF9 foi envelhecido nas soluções à temperatura ambiente por 24 h, filtrado, lavado com água deionizada e seco em estufa à 60 °C por 24 h (Figura 3).

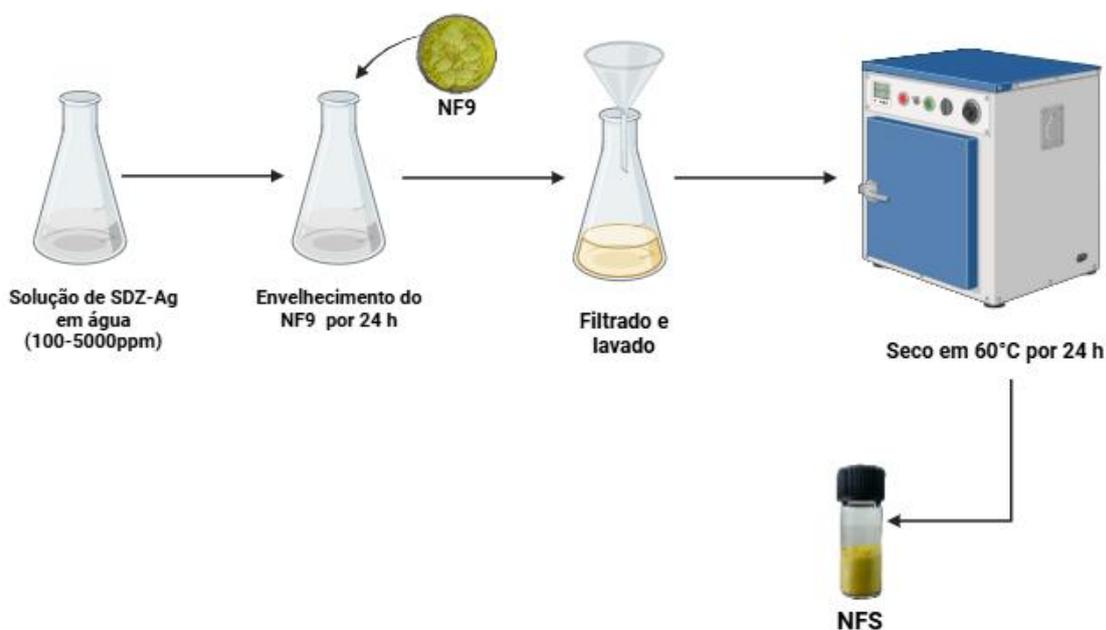


Figura 3. Representação esquemática do processo de intercalação da SDZ-Ag no NF9. Fonte: Autor.

O sobrenadante contendo SDZ-Ag foi analisado por espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) utilizando um espectrofotômetro (UV-1800 Shimadzu) com um $\lambda_{\text{máx}} = 265$ nm objetivando calcular a concentração final do líquido após o envelhecimento de 24 h e assim determinar a massa de fármaco presente no NF9. A análise foi realizada nas dependências do CLQM-UFS. Após, as amostras foram renomeadas como NFSx, onde Sx corresponde a concentração de SDZ-Ag utilizada nas soluções do processo de envelhecimento com troca iônica, partindo para a etapa de caracterização.

4.5 Cinética de Liberação da SDZ-Ag Intercalada no NF

Para a verificação da cinética de liberação do fármaco intercalado no NF9, foi selecionada a amostra NFS10 e o motivo de tal escolha é discutida posteriormente em função da caracterização dos materiais (item 5.3). Assim sendo, o procedimento de liberação do fármaco foi ligeiramente adaptado da metodologia proposta por Jadam et al. [4] e Rebitski et al. [56] sendo inicialmente preparada uma solução tampão de fosfato-salino (PBS) com pH 7,4 para simular o equilíbrio plasmático de um organismo humano no que diz respeito a pele.

Para a solução PBS, foram misturados respectivamente e sob agitação constante 8 g de NaCl, 1,44 g de Na₂HPO₄, 0,2 g KCl e 0,24 g de KH₂PO₂ em 1 L de água deionizada, após a mistura de todos os reagentes o pH da solução foi ajustado para 7,4 utilizando solução 1 mol.L⁻¹ de NaOH.

Os experimentos foram realizados em temperatura ambiente e em triplicata, onde 0,2 g do NFS10 foi colocado em suspensão em 100 mL do meio apropriado, neste caso a solução PBS com pH 7,4 e água deionizada respectivamente, sob agitação constante de 100 rpm. Em intervalos de tempo apropriados foram retiradas alíquotas de 3 mL da solução, e o quantitativo de SDZ-Ag liberada foi medido utilizando um espectrofotômetro de UV-VIS (UV-1800 Shimadzu) com um $\lambda_{\text{máx}} = 265 \text{ nm}$ [70]. A cinética de liberação (%) foi calculada utilizando a Equação 2.

$$\text{Cinética de Liberação (\%)} = \frac{C_t \cdot V}{m} \cdot 100 \quad (2)$$

Onde:

C_t = concentração da SDZ-Ag no tempo t (mg.L⁻¹);

m = massa inicial presente no NFS10 intercalado (mg)

V = volume total presente no meio de liberação (L).

Após a medição, a alíquota foi adicionada novamente à solução, objetivando manter o volume constante próximo a 100 mL [56, 70]. Os dados da cinética de liberação na solução PBS e na água deionizada foram ajustados de acordo com os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste tópico serão discutidos os resultados obtidos para esta pesquisa, levando em consideração os aspectos sobre variação do pH da síntese do NF e como as propriedades estruturais do material se modificam. Subsequentemente, é trazida a abordagem referente ao processo de intercalação da SDZ-Ag no NF que obteve melhor resultado e como o processo de troca iônica em HDLs faz com que as propriedades do material sejam alteradas. Por fim, como a proposta da pesquisa é sintetizar um híbrido de HDL com antibiótico, foi feita uma análise de avaliação da cinética de liberação do fármaco intercalado.

5.1 Seleção de pH para Preparo de NF

Objetivando determinar o rendimento da síntese do NF, diferentes valores de pH foram empregados na solução precursora contendo os cátions Ni^{2+} e Fe^{3+} . Por se tratar de uma reação que ao final teria como principal material um HDL, apenas valores de pH básico foram utilizados na variação do pH. O rendimento da síntese foi calculado levando em consideração o preparo de um HDL contendo em sua composição níquel e ferro, logo o produto seria o $\text{Ni}_{2,25}\text{Fe}_{0,75}(\text{OH})_6$, contando com uma massa teórica calculada de 3,3398 g para quando utilizada solução precursora na razão 3:1 dos metais escolhidos.

A Tabela 1 apresenta os valores para as massas experimentais, bem como o rendimento da reação de coprecipitação com tratamento hidrotérmal para o NF variando o pH da solução. Os valores encontrados foram obtidos em triplicata.

Amostra	pH	Massa Experimental (g)	Rendimento (%)
NF8	8,0	$3,0112 \pm 0,0134$	90,1611
NF9	9,0	$3,3229 \pm 0,0018$	99,4940
NF10	10,0	$3,0034 \pm 0,1289$	89,9275
NF11	11,0	$2,8553 \pm 0,1182$	85,4931
NF12	12,0	$2,8555 \pm 0,2792$	85,4991

Tabela 1. Rendimento experimental para a síntese de NF a partir da variação do pH da solução precursora. Fonte: Autor.

Para estes dados experimentais, a amostra com melhor rendimento em % para a massa correlacionada com o valor teórico calculado foi NF sintetizado com o pH 9,0. Isto é um indicativo de que nestas condições o NF9 demonstra melhor reprodutibilidade, utilizando a mesma metodologia deste estudo é possível sintetizar uma maior massa quando o pH é ajustado para este valor.

Além disso, é possível ainda inferir que ao aumentar o pH para valores maiores do que 9,0, o rendimento da síntese decai em 10% para o NF10 e 14% para as amostras de NF11 e NF12, podendo significar que durante a síntese do NF outros produtos acabaram sendo formados em menor quantidade por conta da maior disponibilidade de íons OH^- . Estes produtos em pH na faixa de 10-12 acabam se cristalizando e não são solúveis em água, mas quando formados em pH na faixa 8-9 apresentam cristalinidade insignificante e acabaram sendo lixiviados durante a lavagem do material, como os compostos $\beta\text{-Ni(OH)}_2$ e $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ encontrados no estudo proposto por Suppasso et al. [38] que não foram identificados nos NF8 e NF9.

A difratometria de raios X (DRX) é uma das principais técnicas de caracterização para materiais cristalinos, promovendo uma análise acerca da microestrutura destes. O padrão de DRX pode ser investigado a partir da formação de periodicidade no material, o que confere a este a cristalinidade, permitindo medir as distâncias basais dos HDLs a partir dos picos característicos que representam uma sequência do empilhamento das lamelas [5, 19].

A Figura 4 apresenta os difratogramas das cinco amostras sintetizadas, na qual todas apresentam reflexões de maior intensidade, simetria e nitidez nos ângulos menores que 35° e semelhantes em $2\theta = 11,5^\circ$ e 23° , correspondentes aos planos (0 0 3) e (0 0 6) e que determinam a estrutura lamelar e o espaçamento basal de hidróxidos duplos [19]. Além disso, outras reflexões com ângulos superiores a 35° e com menores intensidades estão presentes em $2\theta = 33,6^\circ$, $38,8^\circ$, $60,1^\circ$, $61,2^\circ$ e $70,1^\circ$ que correspondem aos planos característicos em (0 1 -1), (0 1 5), (1 1 0), (1 1 3) e (0 2 -2) de materiais com fases da hidrotalcita e representam toda a organização hexagonal da estrutura do HDL [1, 19]. Todos os dados de DRX foram comparados com a ficha cristalográfica disponível no banco de dados de estrutura cristalina inorgânica (ICSD: 81963) [71] da hidrotalcita a título de verificação da formação específica da fase de HDL.

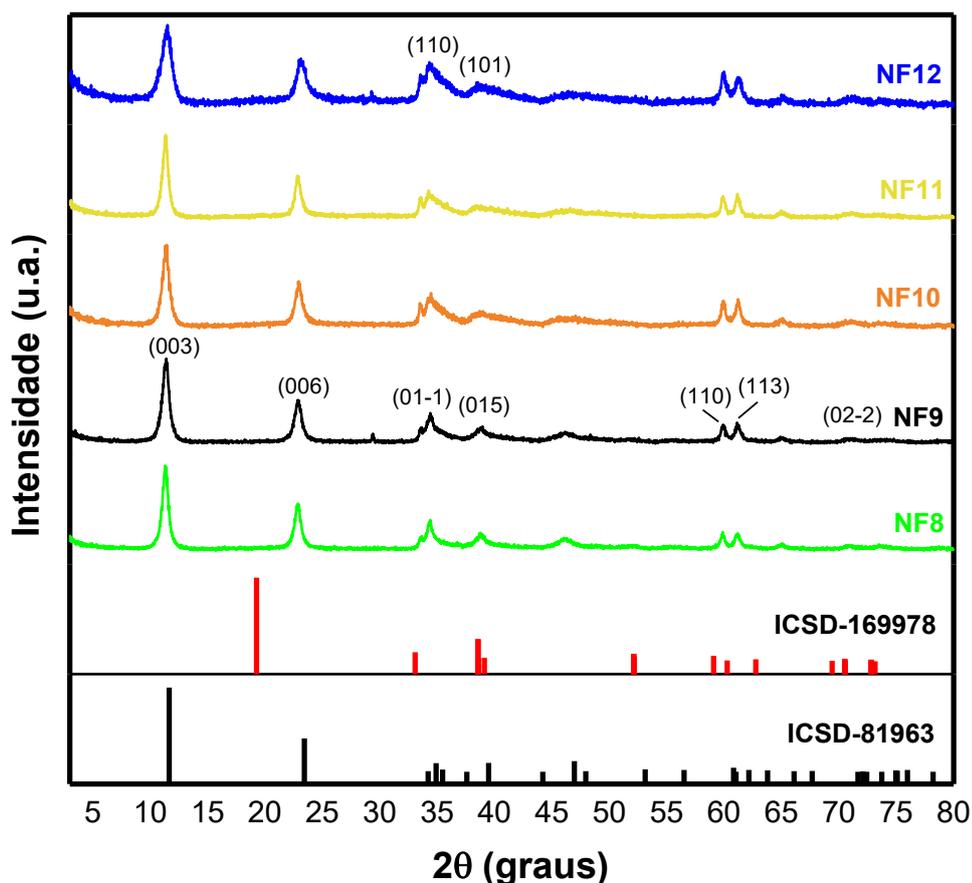


Figura 4. Difratogramas para a síntese de NF a partir da variação do pH da solução precursora. Fonte: Autor.

Além disso, é possível notar na amostra NF12 o aparecimento de duas reflexões em $2\theta = 33,3^\circ$ e $38,8^\circ$ que podem estar relacionadas à presença de planos em, (1 1 0) e (1 0 1) característicos de β -Ni(OH)₂ (ICSD: 169978) [72], o que implica que a partir do aumento do pH utilizado na solução precursora do NF, os cátions disponíveis na solução, bem como as hidroxilas presentes na solução passam a gerar fases β do hidróxido de níquel (II). Ou seja, essa fase pode ser obtida a partir da cristalização a altas temperaturas durante o tratamento hidrotermal da soluções contendo os cátions di e tri valentes, sendo que em soluções com pH menores como 8 e 9 não ocorre a formação do material, similar ao que ocorreria para o NF sintetizado por Suppasso et al. [38].

De forma comparativa, o pico referente ao plano (0 0 3) é o que possui maior intensidade, assim como um menor alargamento de sua meia altura e meia largura. A posição é adotada para elucidar que determinada estrutura formada diz respeito a um material a base de hidrotalcita, pois corresponde à primeira posição cristalográfica

indicada para HDLs, que seria o plano (0 0 x), com x sendo este um plano paralelo aos eixos a e b e com notação em múltiplos de 3 para o HDL [19].

De posse dos dados do ângulo de difração da posição em (0 0 3) para os materiais preparados, é possível calcular o espaçamento basal d_{003} por meio equação de Bragg levando em consideração de que o HDL possui estrutura octaédrica com simetria hexagonal. Tal parâmetro está associado à contribuição das camadas bem como do espaço interlamelar do material para a intercalação de ânions e, além disso, é possível calcular o espaço interlamelar (EI) do material, através de $d_{003} - 4,8$, onde o 4,8 corresponde à altura teórica das camadas de cátions presentes na hidrotalcita [19]. A Tabela 2 apresenta os valores para espaçamento basal do plano em (0 0 3) e o espaçamento interlamelar para as cinco amostras preparadas.

Amostra	d_{003} (Å)	E.I (Å)
NF8	7,73	2,93
NF9	7,81	3,01
NF10	7,70	2,90
NF11	7,78	2,98
NF12	7,67	2,87

Tabela 2. Espaçamento do plano basal para o NF com diferentes valores de pH na síntese. Fonte: Autor.

O espaçamento basal do NF pode variar entre 7,70 e 9,0 Å a depender das condições de sua síntese bem como da natureza dos ânions precursores que foram utilizados para a intercalação durante a sua preparação. Ademais Wijitwongwan et al. [73] encontrou um espaçamento basal de 7,79 Å em seu material utilizando íons carbonato no processo de síntese, bastante similar aos 7,81 Å encontrados para o NF9 deste estudo que contou com ânions nitrato e carbonato como precursores para a síntese.

A técnica de FT-IR consiste na identificação de frequências vibratórias que acontecem em certos níveis de energia bem definidos, atribuídos a tipos específicos de ligações químicas, a depender da fórmula molecular e dos níveis de energia presentes nas amostras, permitindo sobretudo avaliar quais são as principais interações presentes em um material tipo HDL [4].

Os espectros de FT-IR (Figura 5) possibilitam a compreensão acerca das características dos grupos funcionais presentes na microestrutura dos NF sintetizados. Sendo assim, para todos os materiais preparados foram identificadas bandas de absorção na faixa de 3506 cm^{-1} além de uma banda de baixa intensidade em 1642 cm^{-1}

características do alongamento e flexão de grupamentos hidroxila (O-H) ligados aos íons metálicos Ni^{2+} e Fe^{3+} presentes na forma de estiramento [74, 75].

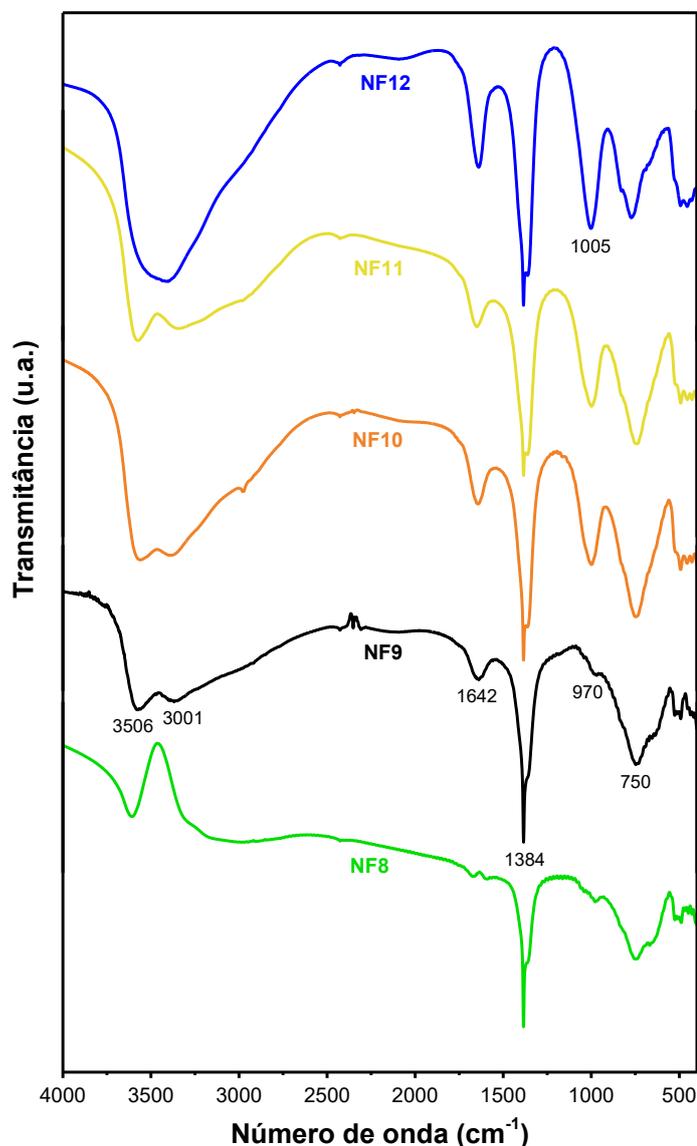


Figura 5. Espectros de FT-IR para a síntese de NF a partir da variação do pH da solução precursora. Fonte: Autor.

Adicionalmente, foi identificada uma banda em torno de 3001 cm^{-1} que diz respeito à presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de água presentes no material com os ânions que estão intercalados [75] e bandas em 970 cm^{-1} e 750 cm^{-1} que são atribuídas a vibrações de íons carbonato de modo simétrico [76, 77].

Nos cinco materiais preparados foi identificada uma banda de absorção com perfil estreito em 1384 cm^{-1} que é atribuída às vibrações simétricas características de íons nitratos presentes na estrutura, o que faz sentido uma vez que os precursores dessa síntese

foram sais nitrato. Além disso, a intensidade da banda leva a entender que os íons nitrato são predominantes na microestrutura [49, 77, 78]. Vale destacar, contudo, que todas as amostras apresentam um obro em 1372 cm^{-1} não resolvido junto à banda atribuída ao íon nitrato. Tal banda é atribuída aos estiramentos característicos do íon carbonato, indicando a existência de uma mistura de ânions no material.

Por fim, nas amostras NF10, NF11 e NF12 nota-se uma banda próxima à 1005 cm^{-1} , que no NF10 é relativamente fraca, mas que aumenta com o aumento do pH na preparação do LDH. Essa banda é característica do $\beta\text{-Ni(OH)}_2$ em forma de vibração simétrica N-O, onde é possível determinar que em pH alto ocorre a formação de fases residuais de hidróxido e hidroxí-nitrato de níquel (II) no método de coprecipitação com tratamento térmico [79].

Pela não existência de bandas referentes à formação de $\beta\text{-Ni(OH)}_2$, as amostras NF8 e NF9 apresentam melhor seletividade para a utilização dos materiais para a intercalação dos fármacos. Além disso, como o NF9 apresenta maior intensidade, isso sugere que as estruturas cristalinas deste HDL estão melhor formadas e que parte dos ânions intercalados estão melhor dispostos e com boa estabilidade térmica [80].

5.1.1 Morfologia dos NF

Na Figura 6 é possível observar as imagens de MEV para as cinco amostras de NF, que representam o efeito da variação do pH da solução precursora para a síntese. Independente do pH utilizado, a morfologia é basicamente caracterizada através da presença de partículas irregulares que possivelmente se formaram por meio de agregação de partículas primárias de NF para o NF8 (Figura 6A), NF9 (Figura 6B), NF10 (Figura 6C), NF11 (Figura 6D) e NF12 (Figura 6E). Com a análise foi possível somente identificar a morfologia resultantes das diferentes condições de preparação, verificando a superfície do HDL e a sua topografia. Ademais, quando o pH da solução atinge seu valor máximo, que foi de 12,0 (Figura 6E) é possível identificar a formação de partículas irregulares de formato esférico, similar a partículas sedimentadas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ indicando que, com o aumento do pH da síntese outras fases podem acabar se formando, como verificado na Figura 4. Nas imagens, a presença de $\beta\text{-Ni(OH)}_2$ não fica evidente, uma vez que por se tratar um hidróxido, essa fase possui a mesma morfologia de um HDL, além do que nas imagens de MEV (Figura 6E) só foram identificados em sua maioria agregados provavelmente pertencentes à fase *theophrastite* [38, 81].

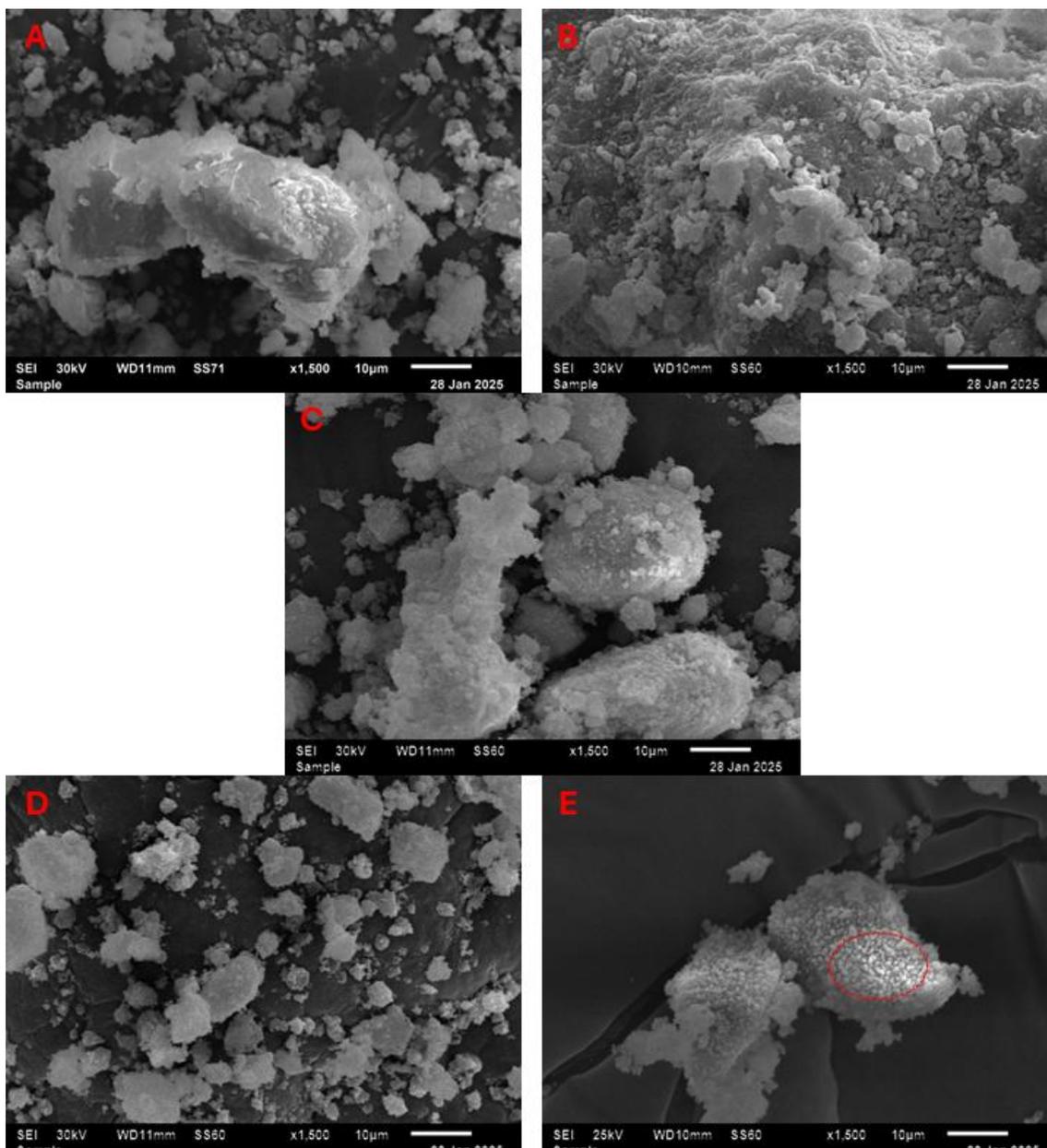


Figura 6. MEV para as amostras NF8 (A), NF9 (B), NF10 (C), NF11 (D) e NF12 (E), obtidas com magnificação de 1500x. Fonte: Autor.

Uma vez que não foi possível determinar totalmente a morfologia do NF sintetizado para este estudo pela possível presença de outras fases, uma análise de TEM foi realizada nas cinco amostras, e pode ser visualizada na Figura 7. Em todas as amostras fica evidente a formação de placas típicas de um material a base de HDL, podendo verificar que elas possuem tamanhos variados, indicativo de que a variação do pH pode influenciar diretamente na cristalização do material [82].

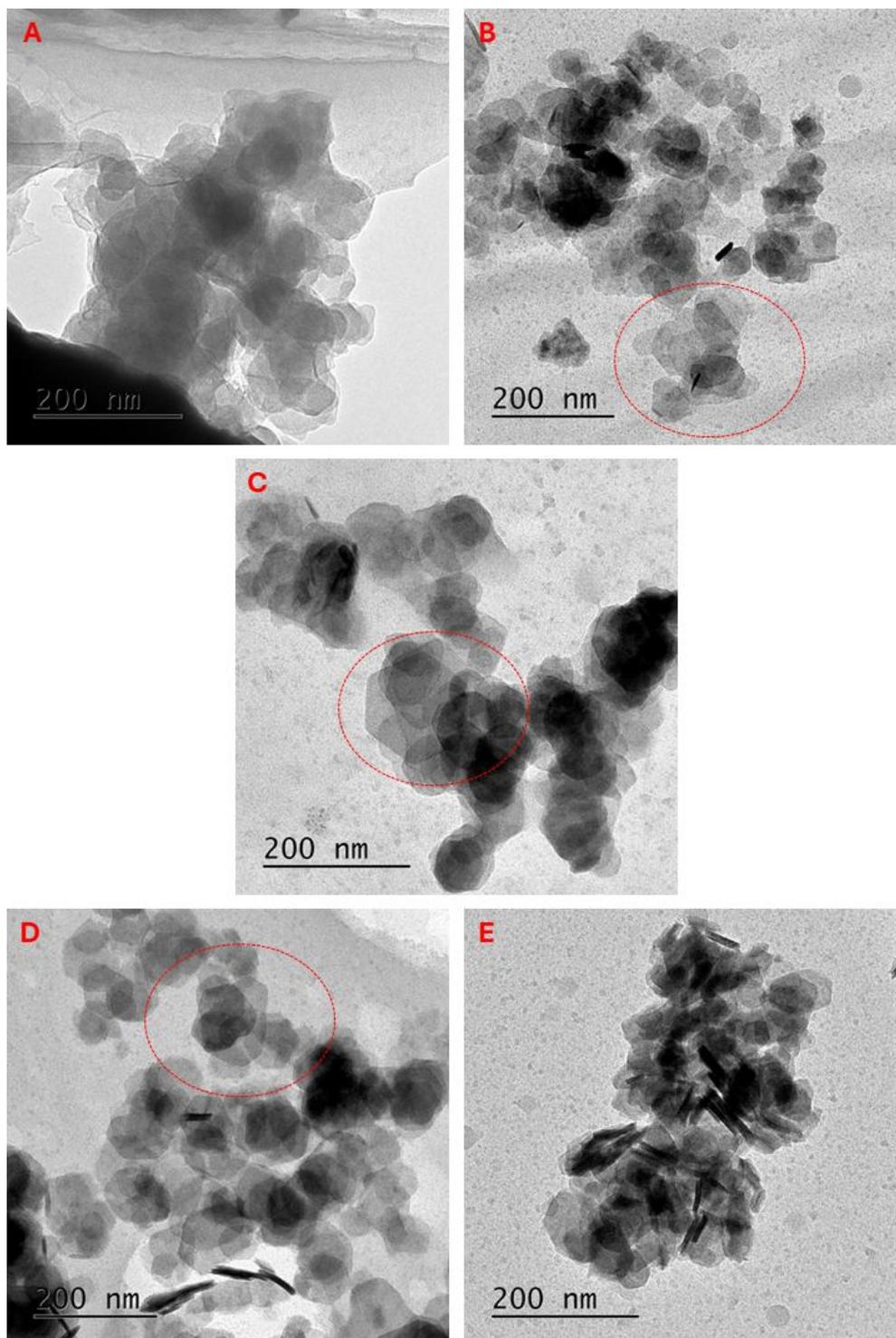


Figura 7. MET para as amostras NF8 (A), NF9 (B), NF10 (C), NF11 (D) e NF12 (E), obtidas com magnificação de 40.000x. Fonte: Autor.

Das cinco amostras, três apresentaram uma melhor definição no que diz respeito à formação de um formato hexagonal, sendo aquelas preparadas em pH 9,0 (Figura 4B), 10,0 (Figura 4C) e 11,0 (Figura 4D). O formato hexagonal característico para essas três amostras foi também identificado em outros estudos que utilizaram a síntese de NF [82-86], o que afirma que os materiais preparados nesta pesquisa também são HDLs.

A partir da Figura 7 foi determinado que a amostra NF9 era a que possuía maior cristalinidade devido a presença de franjas de retículo nas imagens, bem como formatos hexagonais mais definidos. A Figura 8 apresenta uma micrografia do NF9 com maior magnificação, onde é possível verificar essa morfologia característica, além disso ao utilizar o *software* ImageJ® as placas hexagonais da amostra apresentam um tamanho de aproximadamente 45 nm refletindo a direção que é paralela à superfície do material.

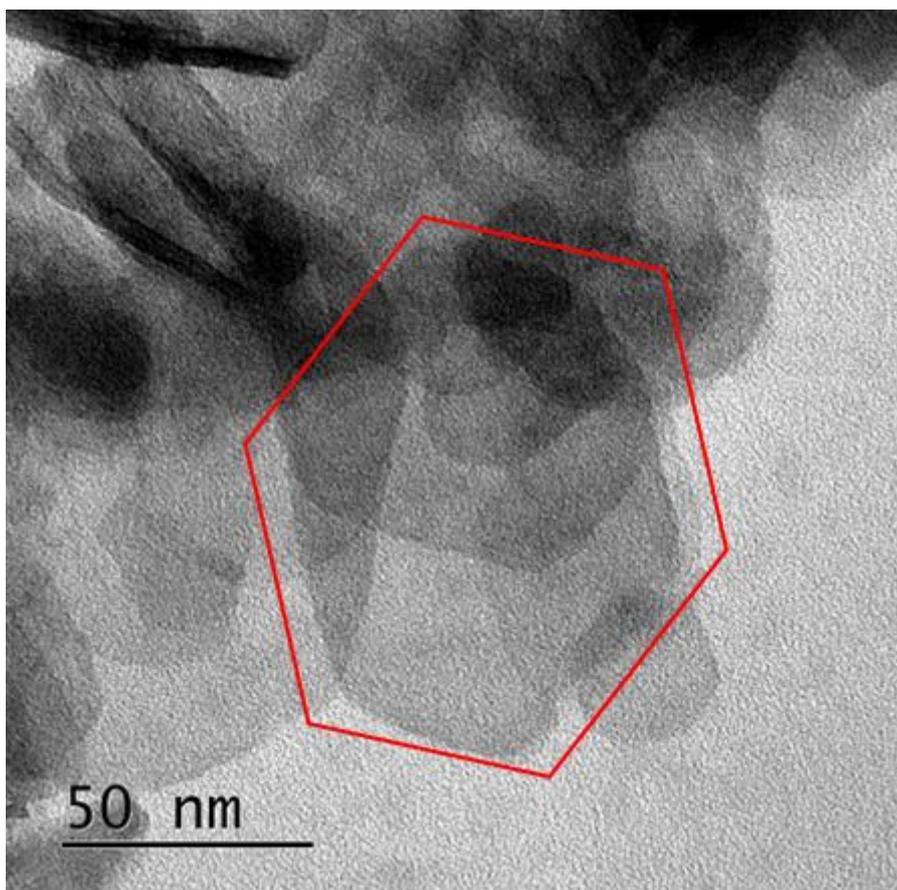


Figura 8. MET para a amostra NF9 obtida com magnificação de 100000x. Fonte: Autor.

Tendo como base a Figura 7, foi possível determinar de maneira sistemática as distâncias interplanares do NF9 analisando o padrão ED da amostra (Figura 9A), utilizando o *software* CrysTBox® que permite uma visualização cristalográfica do material, bem como uma análise automática do padrão de difração de elétrons [87]. Além disso, foi utilizada a Figura 7E para verificar a formação de β -Ni(OH)₂ através do padrão ED (Figura 9B) na amostra NF12 e como o pH da síntese do HDL favorece para essa formação.

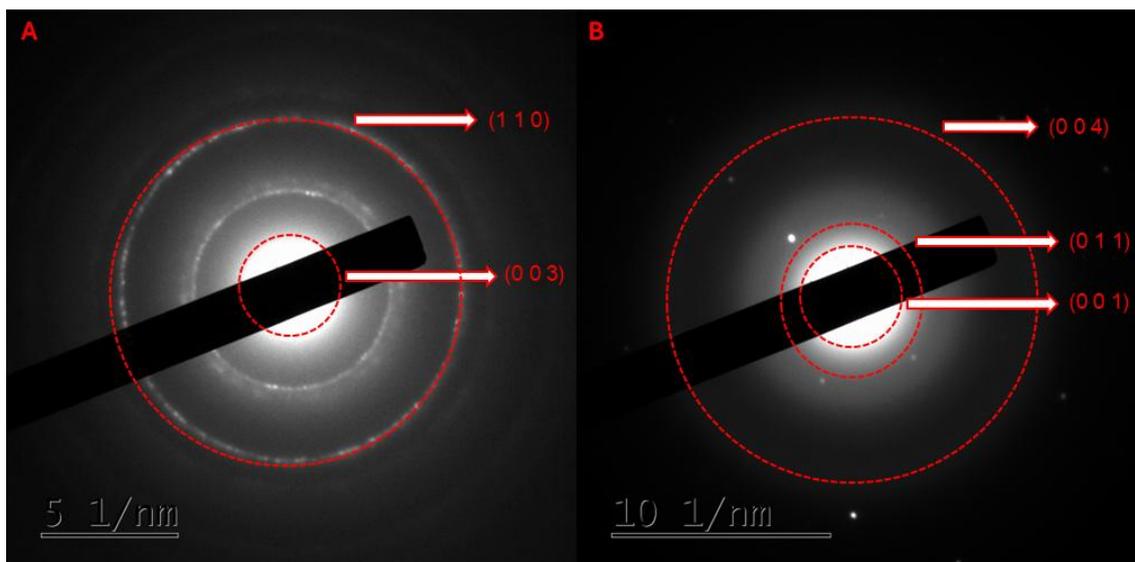


Figura 9. Padrão ED das amostras NF9 (A) e NF12 (B). Fonte: Autor.

Para a amostra NF9 é possível verificar a presença de anéis de difração muito bem definidos para dois planos, e, com base na ficha cristalográfica ICSD-81963, foram identificadas distâncias interplanares de 0,513 nm e 0,153 nm correspondentes aos planos cristalográficos (0 0 3) e (1 1 0) presentes no NF. Tais resultados estão em concordância com os picos de difração encontrados na Figura 4, o que confirma que o material possui uma boa ordenação na estrutura no que diz respeito ao empilhamento das camadas de HDL e ao espaçamento basal, o que indica que o material se formou em uma só fase de NF, semelhante a outros estudos descritos na literatura [19, 85, 86].

Enquanto isso, para a amostra NF12, após a análise ED do material e com a comparação para o ICSD-169978 foram identificadas as distâncias interplanares de 0,412 nm, 0,116 nm e 0,248 que estão relacionados aos planos cristalográficos (0 0 1), (0 0 4) e (0 1 1). Ambos confirmam a presença de β -Ni(OH)₂ na amostra que teve o maior valor de pH durante a síntese, corroborando os resultados encontrados para o padrão de DRX (Figura 4), bem como os agregados presentes na imagem de MEV (Figura 6E) para o NF12 [88]. É importante destacar que o que de fato leva a entender que esse material diz respeito ao β -Ni(OH)₂ é a ocorrência dos planos (0 0 1) e (0 1 1) que determinam respectivamente o espaçamento basal entre as camadas de hidróxido de níquel (II) e o empilhamento das camadas de estruturas hexagonais do material [88].

5.1.2 Escolha do NF9 para intercalação

Para as etapas posteriores de intercalação do fármaco foi necessário selecionar apenas uma das amostras do NF e, para tal, a amostra NF9 foi selecionada por apresentar alto rendimento com relação às outras amostras. Além disso, esta foi a amostra que apresenta melhor cristalinidade (Figura 4), e sem a presença de fases do β -Ni(OH)₂ [71], o que fez com que esta amostra apresentasse um maior espaçamento basal, característica essencial para a intercalação de ânions. Além disso, o espaçamento específico e o obro em 1372 cm⁻¹ representam a presença de íons nitrato misturados com carbonato, e com isso uma maior facilidade de troca iônica para a intercalação [73].

Outro ponto de interesse é que a intensidade no sinal formado para o espectro de FT-IR foi maior (Figura 5), e sem a presença de bandas de outras fases como da *theophrastite* [80], que representam a formação de outros compostos indesejados para um HDL e que podem apresentar dificuldade de remoção. Além disso, o NF9 apresentou a formação de uma estrutura hexagonal específica de um material à base de HDL [82-86]. Antes que a intercalação fosse realizada, algumas caracterizações complementares foram realizadas no NF9 a fim de verificar a sua composição e demais propriedades, a serem discutidas a seguir.

5. 2 Caracterização Complementar do NF9

Após a seleção do NF9 para o processo de intercalação do fármaco, algumas análises adicionais foram realizadas para determinar outras propriedades do material.

5.2.1 Comportamento térmico

A Figura 10 apresenta a curva TG/DTG da amostra NF9, onde é possível identificar quatro perdas de massa. A primeira perda ocorre em uma temperatura máxima de 66,9 °C e representa uma perda de 4,77% de sua massa, estando relacionada a perda de água presente na superfície do material e que ocorre em materiais com estrutura similar à hidrotalcita [4].

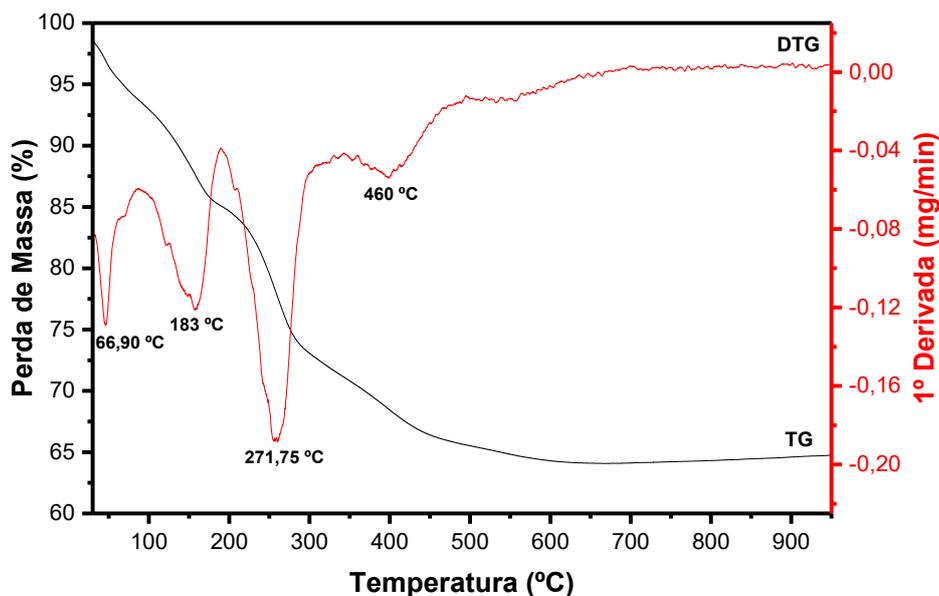


Figura 10. Curva TG/DTG para a amostra NF9. Fonte: Autor.

A segunda perda de massa ocorre com um decréscimo de 6,64% com temperatura máxima de 183 °C e diz respeito à remoção de mais uma parcela das moléculas de água presentes no material, particularmente a água interlamelar do HDL [5]. A outra perda de massa identificada ocorre em 271,75 °C e representando 11,69% de massa, relacionada às reações de descarbonatação e desidroxilação dos íons carbonato que estão intercalando o material e são advindos do precursor utilizado na síntese, Na_2CO_3 . A degradação resulta na produção de óxidos metálicos que posteriormente atuam no processo de regeneração do HDL a partir da sua propriedade de efeito memória [31, 39].

Por fim, a última perda de massa ocorre em 460 °C, que previamente não havia sido reportada para NF que contém em suas lamelas íons carbonato intercalados, e esta ocorre com uma perda de 3,99% da massa e pode estar relacionada com a degradação de íons nitratos que estão intercalados no material e são provenientes dos precursores em sua síntese [89].

5.2.2 Área superficial e volume de poros

A Figura 11 apresenta as isotermas que foram obtidas após a análise de adsorção de nitrogênio. De acordo com a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), a isoterma apresenta um comportamento que diz respeito ao tipo IV(a) e que se caracteriza a partir da presença de uma histerese do tipo H3, que indica que o material é formado por poros em formato de fenda e com as partículas agregadas em formato de

placas, ou seja, as estruturas do HDL não são rígidas e possui espaços abertos entre as partículas, correspondentes à estrutura lamelar do NF9 [90].

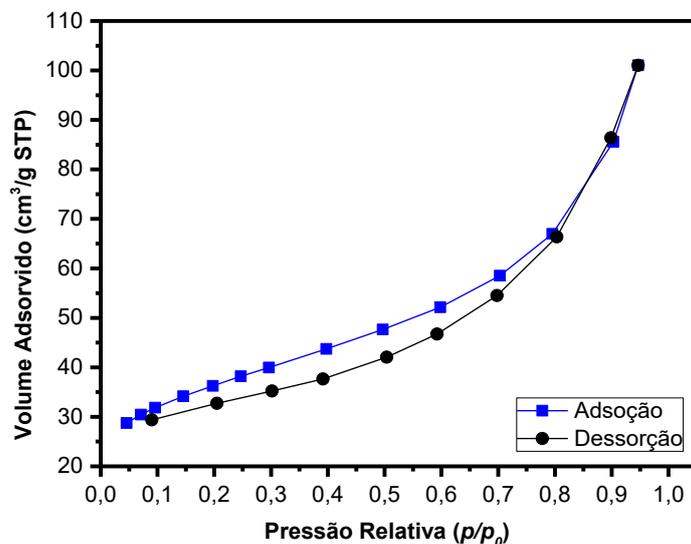


Figura 11. Isotermas de adsorção/dessorção de N_2 do NF9. Fonte: Autor.

A isoterma, por ser do tipo IV(a), reflete diretamente a presença de mesoporos na superfície do material e em toda a faixa de pressão analisada. Adicionalmente, de acordo com o gráfico de volume dos poros (Figura 12) é possível que existam ainda nanoporos em função da concentração e da variação de volume menores que 2,0 nm, e o volume de acordo com o método Barrett-Joyner-Halenda (BJH) apresentou um valor de $0,1123 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$. O diâmetro médio dos poros foi de aproximadamente 1,62 nm, o que é indicado por conta da maior intensidade de variação do volume nesta região.

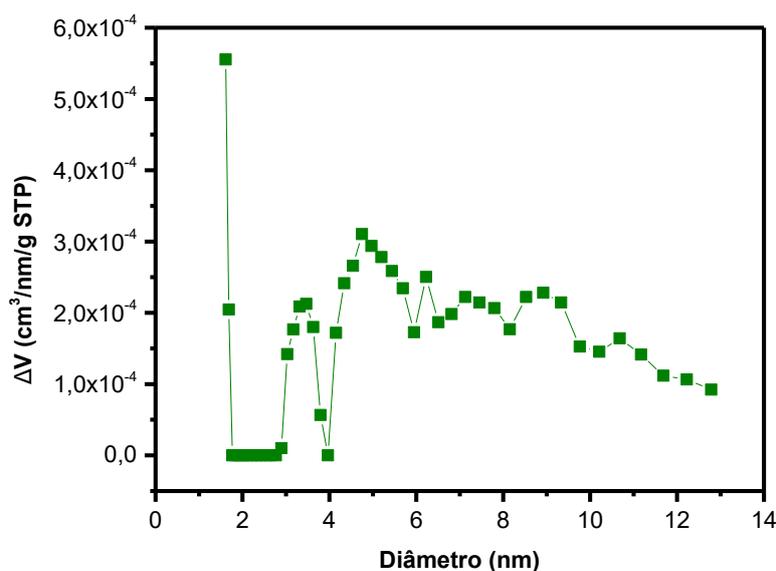


Figura 12. Distribuição do volume de poros pelo BJH do NF9. Fonte: Autor.

A área superficial determinada para o NF9 foi de $117,23 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, similar a áreas encontradas para outros materiais à base de HDL, como é o caso do MgAl-HDL proposto por Heravi et al., [91] com valor de $111,19 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. Outros dois valores superiores para a área superficial foram determinados para um MgAl-HDL e NaCa-HDL, que foram de $151,52 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ e $162,01 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, respectivamente [92, 93].

Yang et al., determinou para o seu NF uma área superficial de $98,06 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ [94], menor do que a encontrada para este estudo, mesmo assim sendo um indicativo de que o HDL sintetizado com cátions Ni^{2+} Fe^{3+} possui muitos sítios ativos em sua superfície, e essa diferença nos valores seria um indicativo de que tais sítios acabaram sendo cobertos por nanofolhas características do próprio HDL em sua síntese [95]. Quanto maior a área superficial de um HDL, maior será a potencialidade de aplicação deste em processos de adsorção, principalmente no tratamento de águas superficiais [91, 92].

5.2.3 Composição elementar

A composição elementar do NF9 foi obtida a partir da análise de EDX em conjunto com CHN (Tabela 3). Foi possível identificar que o NF9 possui 1,30% (p/p) de nitrogênio em sua composição, estando de acordo com a presença da banda característica a 1384 cm^{-1} , obtida no espectro de FT-IR (Figura 5), relacionada diretamente aos ânions NO_3^- que são intercalados nas lamelas do material [49].

Amostra	Ni (%p/p)	Fe (%p/p)	Razão molar	C (%p/p)	H (%p/p)	N (%p/p)
NF9	79,06	20,94	3,69	1,55	2,98	1,30
NF12	11,80	4,52	2,48	2,47	2,85	1,14

Tabela 3. Composição elementar do NF9 e NF12. Fonte: Autor.

Outro ponto de interesse é que a razão molar de cátions Ni^{2+} para Fe^{3+} no NF9 foi de 3,69. Este valor é menor do que a razão molar de Ni/Fe contida na solução que fora utilizada na síntese do material, sugerindo que na coprecipitação do HDL e posterior tratamento térmico, outros produtos acabaram se formando como o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ por conta de o meio estar alcalino e com um pH de 9,0 e estes não apresentam cristalinidade [38]. Logo, é possível inferir que a reação entre os sais de nitrato de níquel e ferro não foi concluída de maneira total, e como não foram indicadas fases do $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ na análise de DRX (Figura 4) talvez os contaminantes não tenham cristalizado ou simplesmente foram lixiviados na etapa de lavagem do material após a sua síntese.

Para o NF12, a razão molar Ni/Fe foi de 2,48, sendo menor que do NF9 para esta pesquisa, o que confirma uma agregação de outros compostos tais como o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, e a morfologia encontrada para as imagens de MEV, mostrando aglomerados de partículas esféricas similares (Figura 6E) [38]. Um outro indicativo se dá em função da presença de $\beta\text{-Ni(OH)}_2$, e como a estrutura dessa fase é semelhante ao do NF9 não foram identificadas no MEV desta amostra [81].

5.3 Intercalação da SDZ-Ag no NF9

Após a seleção da amostra NF9, esta passou pelo processo de envelhecimento em solução contendo a SDZ-Ag em diferentes concentrações, para estimular a propriedade de troca aniônica do HDL e assim intercalar o fármaco em sua microestrutura. A natureza cristalina da SDZ-Ag foi verificada a partir da ocorrência de diferentes picos cristalinos com intensidade variada, com maior expressividade em $8,8^\circ$, $10,4^\circ$, $16,1^\circ$, $18,5^\circ$, $20,7^\circ$, $24,3^\circ$, $27,9^\circ$ e $33,3^\circ$ (Figura 13), correspondendo aos picos característicos do fármaco [96].

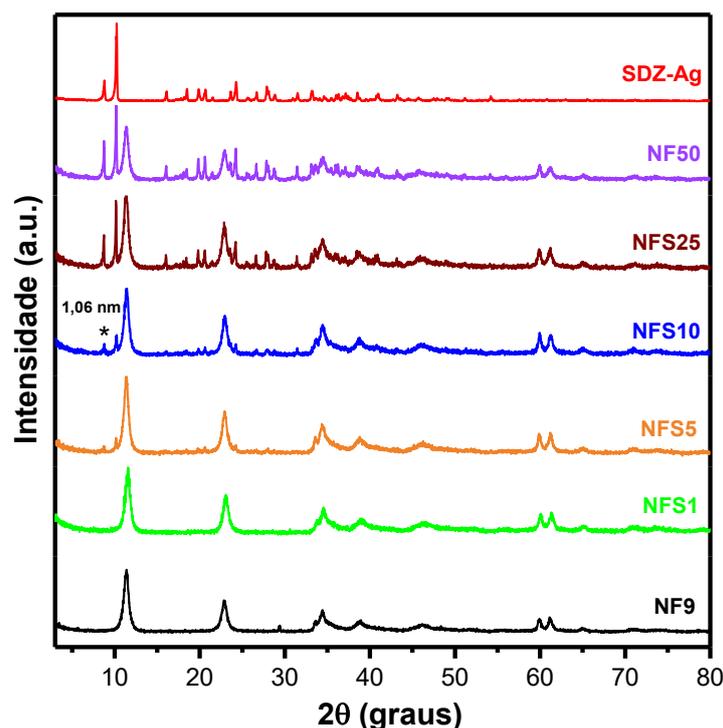


Figura 13. Difratomogramas para a intercalação de SDZ-Ag na estrutura do NF9. Fonte: Autor.

Ao analisar os difratogramas do sistema HDL:SDZ-Ag (Figura 13), obtido pelo método de envelhecimento, é possível identificar que em todas as amostras ocorre o aparecimento dos picos referentes às reflexões características do HDL. Além disso, a amostra NFS1 que representa a concentração de 100 ppm de SDZ-Ag não apresenta picos

referentes ao fármaco, o que evidencia que nesta concentração não ocorreu cristalinidade suficiente para SDZ-Ag na amostra NF9. A partir da amostra NFS5 é possível notar um pequeno aparecimento de uma reflexão da SDZ-Ag em $10,4^\circ$, mas ainda com um sinal fraco.

Com uma concentração de 1000 ppm de SDZ-Ag em solução, foi identificado o aparecimento de novas reflexões em $2\theta = 8,78^\circ$ e $2\theta = 10,16^\circ$, onde a segunda corresponde diretamente à SDZ em sua forma cristalina [96, 97]. Além disso, um fenômeno encontrado para esse processo de intercalação, foi que a medida em que a concentração do fármaco aumenta na solução de envelhecimento, a reflexão aproximada em $2\theta = 10,2^\circ$ sofre um aumento de maneira proporcional, o que indica que a SDZ-Ag está em excesso no NF9, principalmente na área superficial do material, havendo a necessidade de fazer lavagens com um solvente, preferencialmente o metanol para a remoção do excesso do fármaco [10].

Por outro lado, a reflexão que aparece inicialmente na amostra NFS10 em $2\theta = 8,78^\circ$ representa um sinal novo no NFS10, próximo ao sinal do fármaco e que possui um espaçamento basal em d_{003} de 1,06 nm, valor este maior do que o d_{003} encontrado para o NF9 que fora de 0,775 nm, sugerindo que o fármaco se alojou nas lamelas do NF e estas sofreram uma leve expansão para acomodar os ânions em sua microestrutura próximos a superfície do NF, indicando que a metodologia proposta para a troca aniônica através do envelhecimento do HDL em solução pode ser utilizada com a finalidade de intercalar este fármaco.

Nos estudos de Munhoz et al. [10] e Malafatti et al. [98] estes comprovaram que a mesma SDZ-Ag pôde ser intercalada na estrutura de MgAl-HDL pelo método de reconstrução lamelar, que utiliza a propriedade de efeito memória do HDL, porém nestes estudos eles encontraram novos espaçamentos basais menores do que para NF, tendo sido respectivamente 0,99 nm e 1,02 nm para o d_{003} . Os resultados sugerem que mais de uma metodologia pode ser utilizada com o intuito de intercalar SDZ-Ag nas lamelas de um HDL.

Outros estudos de intercalação de fármacos são descritos na literatura pelo método de troca aniônica, e nesses estudos o aumento do espaçamento basal após a intercalação é discreto, porém essa medida depende intrinsecamente do tamanho do fármaco a ser intercalado. Chen et al. [99] em seu MgFeAl-HDL que possuía inicialmente 0,760 nm

para o espaçamento basal em d_{003} , e após a troca aniônica dos íons Cl^- para o fármaco amoxicilina apresentou um espaçamento de 0,800 nm.

Por outro lado, Pontes-Neto et al. [100] em seu CaAl-HDL saiu de um espaçamento de 0,884 nm para 0,858 nm ao intercalar o fármaco olanpazina em sua microestrutura pela troca aniônica. Tais valores não são similares aos presentes neste estudo, porém esses resultados dependem intrinsecamente do tamanho do fármaco de interesse para a intercalação, mas apresentam reprodutibilidade no que diz respeito ao método de envelhecimento para o preparo de HDLs intercalados como nanocarreadores de fármacos.

Após o envelhecimento do NF9 nas soluções de SDZ-Ag em diferentes concentrações, o sobrenadante teve a sua concentração final determinada por espectrofotometria de UV-Vis com o intuito de verificar a massa total do fármaco presente no HDL (Tabela 4). Os dados foram coletados em triplicata, em destaque para a amostra NFS10 que possui um total de $88,4407 \text{ mg.g}^{-1}$ de SDZ-Ag atrelada a sua microestrutura.

Amostra	Massa de SDZ-Ag (mg.g^{-1}) no NF9
NFS1	$7,5923 \pm 0,6549$
NFS5	$39,2841 \pm 0,1520$
NFS10	$88,4407 \pm 0,5449$
NFS25	$209,3431 \pm 1,4298$
NFS50	$399,9175 \pm 0,7692$

Tabela 4. Massa de SDZ-Ag presente no NF9 após intercalação. Fonte: Autor.

É importante destacar que como a intercalação aconteceu via de regra em função a propriedade de troca aniônica do NF, parte do fármaco não chega a ficar entre as camadas do HDL. Esse fenômeno ocorre, principalmente, por conta da sua área superficial que faz com que através de forças eletrostáticas e da especiação da SDZ-Ag acabem atraindo a parte neutra da sulfadiazina, que se liga com os cátions de Ni^{2+} e Fe^{3+} presentes na camada do NF, ocorrendo então o que é chamado de adsorção por troca aniônica em conjunto com a intercalação de moléculas na estrutura de um HDL [4, 10, 98].

A Figura 14 apresenta os espectros de FT-IR para as amostras que foram intercaladas, onde é possível verificar bandas características tanto do material lamelar proveniente do NF9, quanto bandas que são atreladas a espécies farmacológicas da família das sulfonamidas, no caso a SDZ-Ag. De forma geral, as amostras NFS1 e NFS5

apresentam pouca modificação no que diz respeito às bandas características do HDL presentes no NF9 e o aparecimento de novas bandas que estejam atreladas ao fármaco, o que indica que nessas concentrações a troca aniônica não pode ser realizada com maior assertividade.

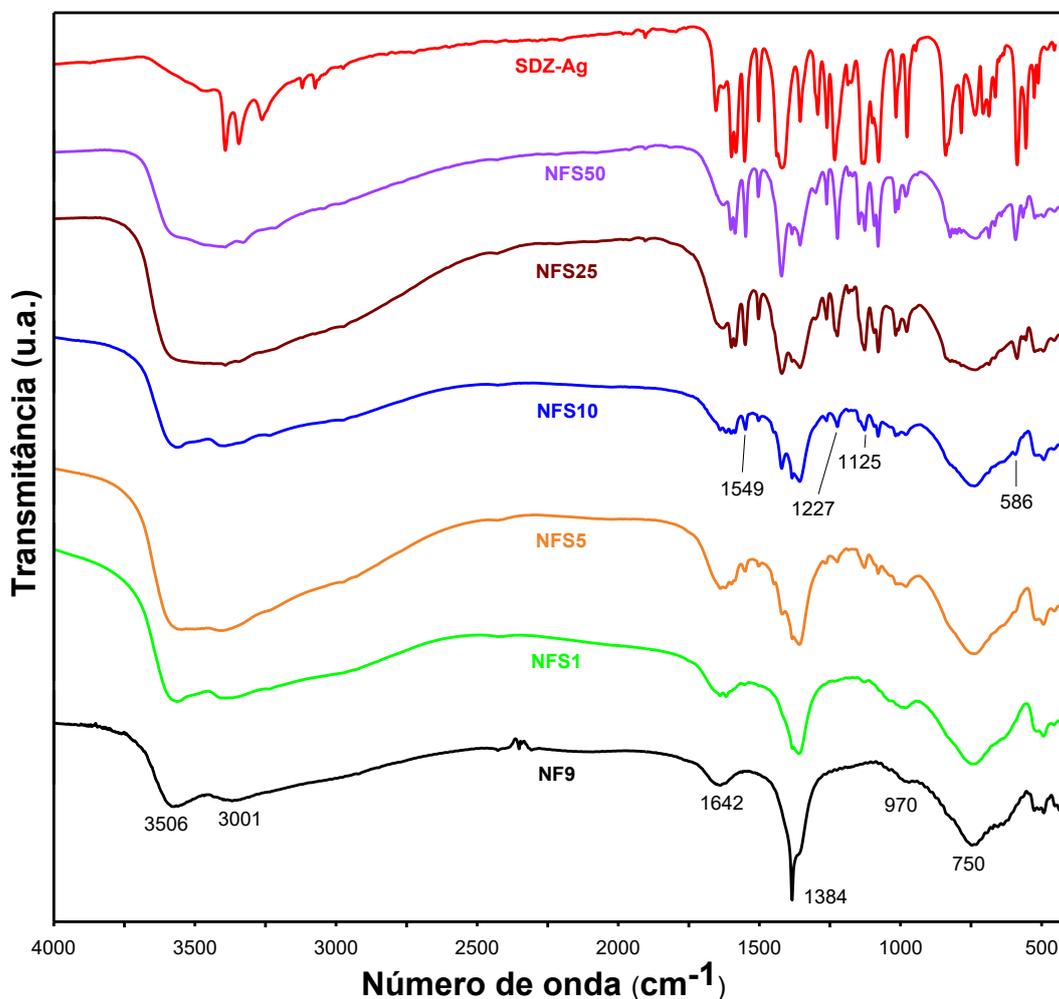


Figura 14. Espectros de FT-IR para a intercalação de SDZ-Ag na estrutura do NF9. Fonte: Autor.

Com base na Figura 14, é possível notar o aparecimento inicial nas amostras NFS1 e NFS5 de bandas em 1559 e 1125 cm^{-1} atribuídas aos modos alongamentos assimétricos de ligações S=O presentes em estruturas de sulfonamidas, o que seria um indicativo de que o fármaco iniciou sendo adsorvido na superfície do material [10].

No espectro da amostra NFS10 é possível observar uma diminuição gradativa nos ânions intercalados que estavam presentes no NF9, principalmente em 1384 cm^{-1} que diz respeito a presença de NO_3^- de modo simétrico e da banda em 3001 cm^{-1} que está relacionada a presença de CO_3^{2-} de modo simétrico, sugerindo que esses ânions foram

deslocados das lamelas do HDL via troca aniônica, dando lugar ao fármaco em solução. Além disso, ocorre uma diminuição na intensidade do sinal que representa a presença de hidroxilas (O-H) em seu estiramento assimétrico na estrutura de um HDL em 1642 cm^{-1} , que dizem respeito a presença de água interlamelar do HDL, possivelmente mais um fundamento de que parte dessa água esteja saindo das lamelas do material em função da troca aniônica [98].

Outras bandas características da estrutura da SDZ-Ag estão presentes na amostra NFS10, principalmente atribuídas aos alongamentos assimétricos de ligações S=O, presentes em 586 cm^{-1} , 1125 cm^{-1} , 1227 cm^{-1} , onde é possível verificar que o sinal destas cresce à medida em que a concentração do fármaco aumenta. Isso sugere que o fármaco além de intercalar passou a ficar alojado na superfície do material [10, 98], exigindo a necessidade de remover esse excesso com algum solvente, como o metanol [10].

No espectro da SDZ-Ag ocorre a presença de um pico em 1549 cm^{-1} que representa os grupos de estruturas fenílicas conjugadas a grupamentos assimétricos de NH_2 , e este também aumenta à medida em que a concentração cresce, sendo evidenciado em 1549 cm^{-1} na amostra NFS10, estando ali devido a formação de ligações de hidrogênio com as moléculas de água que estão dentro das lamelas do material [98, 101, 102].

Quando a concentração de SDZ-Ag aumenta nas amostras NFS25 e NFS50, é possível identificar excesso de fármaco nas bandas, quando comparada com o NFS10, pois apresentam um sinal de maior intensidade das bandas características presentes no fármaco, indicando que a adsorção e recristalização do fármaco na área superficial do HDL ocorre em maior quantidade para essas concentrações [10].

Os resultados obtidos para o DRX e FT-IR sugerem que a intercalação da SDZ-Ag acontece de maneira mais satisfatória nas lamelas do NF9 quando utilizada uma solução de concentração de 1000 ppm do fármaco, resultados estes expressos na amostra NFS10. Além disso, quanto maior a concentração da solução, picos e bandas da SDZ-Ag pura são identificados mais claramente nos difratogramas e nos espectros de FT-IR, o que sugere a adsorção do fármaco na superfície do NF [10]. Por esse motivo, a amostra NFS10 que apresentou uma sugestão de intercalação mais controlada foi selecionada para a realização de caracterizações complementares, bem como a verificação da cinética de liberação do fármaco intercalado em sua estrutura.

5.3.1 Morfologia do híbrido NF e SDZ-Ag

A Figura 15A apresenta parcialmente uma morfologia característica de um HDL com uma ampliação de 40000x, com a presença de placas hexagonais que estão empilhadas uma sobre as outras [103].

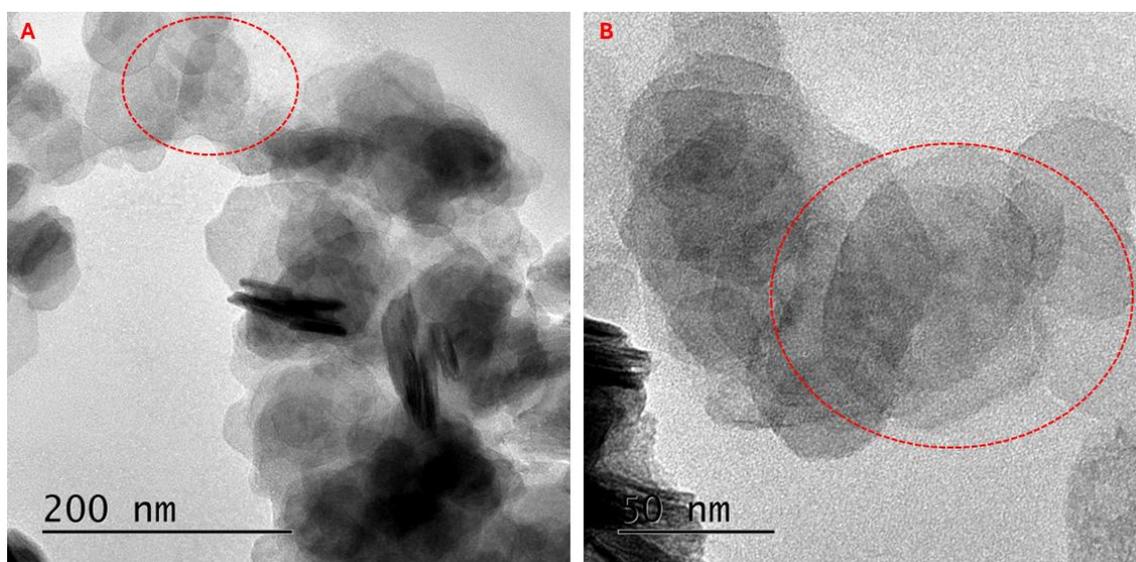


Figura 15. MET para a amostra NFS10, obtidas com magnificação de 40.000x (A) e 100000x (B). Fonte: Autor.

Ao ampliar a imagem, para uma magnificação de 100000x (Figura 15B) a morfologia para o NFS10 apresenta uma estrutura porosa, resultado que pode sugerir a intercalação de espécies farmacológicas nas lamelas do NF [4, 56]. As placas hexagonais sofrem leve modificação por conta do aumento das distâncias interlamelares do HDL em função da troca aniônica, o que aumenta não só o espaço entre as camadas de hidróxido, identificado a partir da análise de DRX, mas também a porosidade do material [4].

A partir da Figura 15B, foi possível determinar as distâncias interplanares presentes na amostra NFS10 (Figura 16) por meio do padrão ED e utilizando o software CrystBox®. Ao comparar com a ficha cristalográfica ICSD-81963 foram identificados anéis de difração bem definidos para os planos característicos de um HDL, com distâncias interplanares de 0,524 nm e 0,160 nm e correspondem aos planos cristalográficos (0 0 3) e (1 1 0) presentes no NFS10.

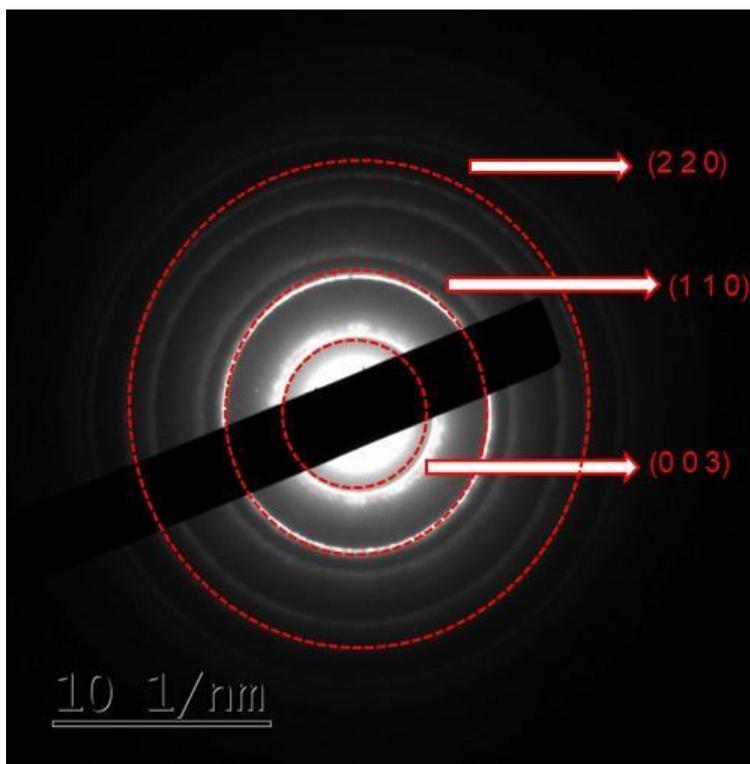


Figura 16. Padrão ED da amostra NFS10. Fonte: Autor.

A presença desses planos está em concordância com o difratograma da amostra NF9 (Figura 4). Além disso, foi identificado um plano adicional pertencente à família dos planos associados à disposição dos cátions metálicos presentes na camada de hidróxido [19], sendo este o plano (2 2 0) com um espaçamento de 0,081 nm, que sugere uma distorção no empilhamento do HDL [5, 19].

5.3.2 Comportamento térmico do híbrido NF e SDZ-Ag

Objetivando avaliar a estabilidade térmica dos materiais, a Figura 17 apresenta as curvas de TG/DTG da SDZ-Ag pura utilizada nesse estudo, que apresenta uma grande perda de massa de 31,92% em torno de 350 °C, comum para antibióticos da classe das sulfonamidas [104]. A segunda perda de massa que ocorre na faixa de 700 a 740 °C pode indicar a degradação de toda a parte orgânica do fármaco e na formação de AgO e ainda de prata metálica [10, 104].

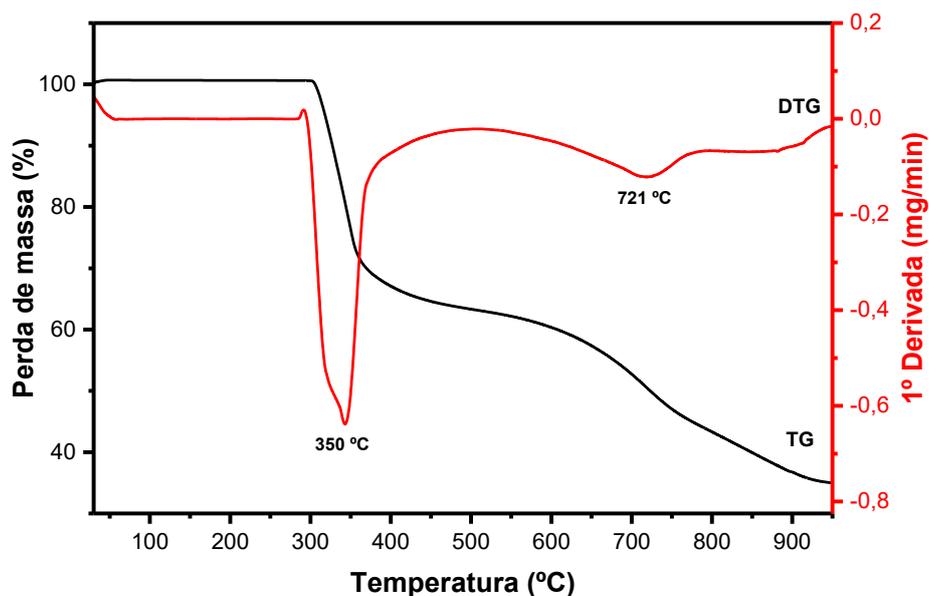


Figura 17. Curva TG/DTG para a SDZ-Ag. Fonte: Autor.

A curva TG/DTG da amostra NFS10 (Figura 18) que indica a intercalação da SDZ-Ag apresenta um perfil similar ao encontrado para o NF9 (Figura 10), onde a primeira e segunda perdas de massa acontecem nas temperaturas de 50 °C e 172 °C e representam respectivamente perda de água na superfície e nas lamelas do HDL com perdas de 1,25% e 9,16% [4].

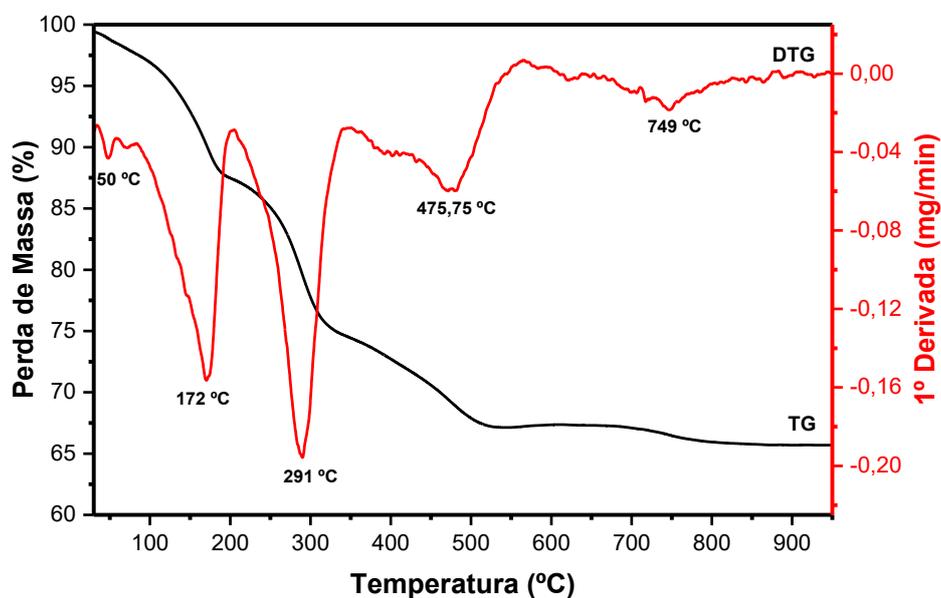


Figura 18. Curva TG/DTG da amostra NFS10. Fonte: Autor.

Uma hipótese para a diminuição da perda de massa inicial que é referente à água adsorvida na superfície é que durante o envelhecimento da amostra parte da SDZ-Ag

tenha também sido adsorvida na superfície externa do NF9, o que explica a diminuição de perda [98].

Ainda que a temperatura onde ocorra caracteristicamente a perda de massa em função da água adsorvida em um HDL tenha feito com que a perda fosse reduzida, as moléculas de SDZ-Ag que estão intercaladas e adsorvidas na superfície de maneira física não contribuem para a alteração na estabilidade térmica do fármaco, uma vez que foi identificada uma perda de massa gradativa que ocorre de 291 °C até 475,75 °C somando 17,32% de perda, o que representa duas formas de interação entre o fármaco e o NF9 [98, 105].

É possível que as moléculas de SDZ-Ag que estão de fato intercaladas nas lamelas do material tenham uma estabilidade térmica aumentada, uma vez que o fármaco está alojado nas galerias bidimensionais do HDL, sendo uma das razões do por que a terceira perda de massa tem seu início em 290 °C, e não em 271,75 °C como acontece no NF9 puro, portanto seria plausível a hipótese de que tanto as moléculas de CO_3^{2-} quanto a própria SDZ-Ag só comecem a sofrer degradação nessa nova faixa, que vai até 470 °C onde ocorre a degradação de íons NO_3^- ambos misturados nas lamelas [4, 98, 105].

O último pico presente da DTG do NFS10 tem seu ponto máximo em 749 °C com uma perda de massa de 1,49% e representa a decomposição de todos os demais ânions que estão presentes nas lamelas do HDL, formando como produto óxidos metálicos mistos, tais como AgO, NiO e até mesmo Fe_2O_3 em razão da composição do material e pelo aumento da temperatura [10, 85, 86, 104-106].

A fim de propiciar uma comparação mais adequada, a Figura 19 apresenta as curvas de DSC para as duas amostras, onde para o HDL é possível identificar um perfil característico e típico de decomposição térmica para materiais preparados a base da hidrotalcita, com três eventos endotérmicos em 63,33, 184,97 e 274,51 °C atrelados à perda de água presentes na superfície do HDL e nas lamelas do mesmo [107], enquanto o quarto pico endotérmico em 424,69 °C está relacionado a decomposição dos ânions presentes nas lamelas do material, nesse caso as hidroxilas, carbonatos e nitratos [12].

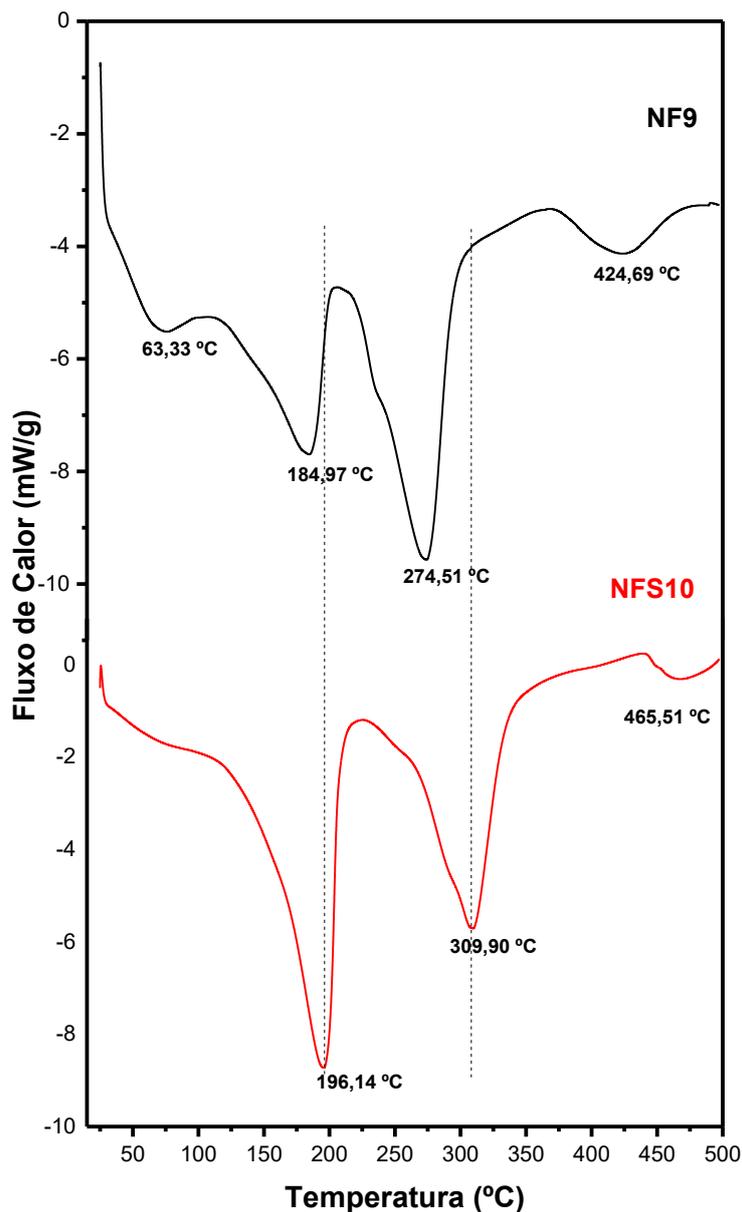


Figura 19. Curvas de DSC para as amostras NF9 e NFS10. Fonte: Autor.

Já com relação ao NFS10, é possível identificar um perfil de decomposição térmica similar ao NF9 que serviu para a intercalação, havendo perda de água na superfície do material e aquela que já estava intercalada no mesmo. Além disso, é possível notar um pico endotérmico em 465,51 °C que está associado à decomposição das hidroxilas, dos ânions precursores presentes nas lamelas do HDL e ainda à SDZ-Ag. A temperatura de decomposição do fármaco acontece num intervalo de 330 a 370 °C [109], e como o último pico endotérmico apresentou um aumento de temperatura, é possível inferir que a intercalação da SDZ-Ag no NF9 garantiu mais estabilidade térmica ao HDL [12, 107].

5.3.3 Área superficial e volume de poros do híbrido de NF e SDZ-Ag

A Figura 20 apresenta as isotermas obtidas para o NFS10, onde é possível determinar por meio das diretrizes da IUPAC que a isoterma encontrada também apresenta um comportamento do tipo IV(a), caracterizando-se pela presença de uma histerese do tipo H3, igual ao resultado obtido para o NF9 que também possui poros em formato de fenda com partículas agregadas em formato de placa [90].

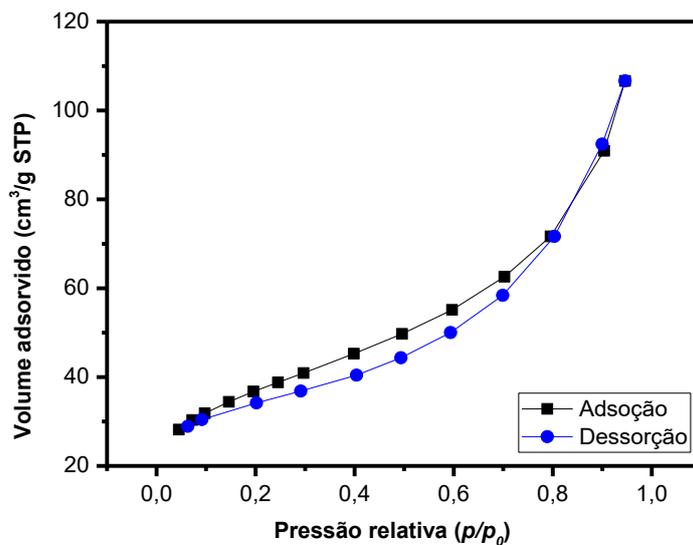


Figura 20. Isotermas de adsorção/dessorção de N_2 do NFS10. Fonte: Autor.

Por ser uma isoterma do tipo IV(a), é possível afirmar que na superfície do material existem mesoporos em toda a faixa de pressão analisada, assim como estão presentes nanoporos em função da variação de volume dos poros (Figura 21) ter sido menor que 2,0 nm uma vez que o diâmetro médio dos poros foi de 1,804 nm [90].

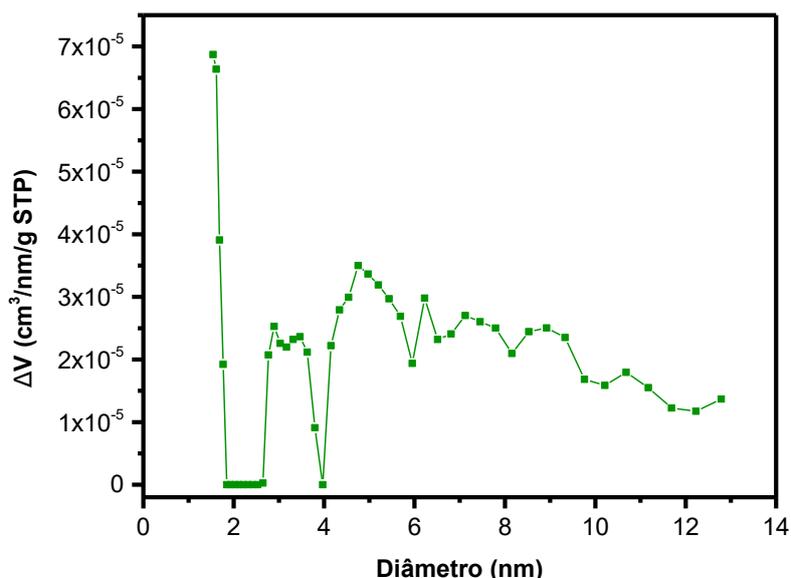


Figura 21. Distribuição do volume de poros pelo BJH do NFS10. Fonte: Autor.

A área superficial encontrada para o NFS10 foi de $121,22 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ enquanto o volume dos poros pelo BJH foi de $0,1218 \text{ cm}^3.\text{g}^{-1}$, tais valores são maiores do que os obtidos para o NF9, o que sugere que esse aumento se deu pela modificação da textura dos poros do NF em função da intercalação da SDZ-Ag nas lamelas do material a partir da substituição dos ânions carbonato e nitrato presentes nas galerias do HDL inicialmente [4, 6]. Além disso, o resultado sugere que esse aumento se deu também em função do fenômeno de precipitação do fármaco na superfície do NF pela troca aniônica [10].

5.3.4 Composição elementar do híbrido de NF e SDZ-Ag

Para a composição elementar do NFS10 (Tabela 5) é possível notar um aumento nos teores de C, N e H, principalmente por conta da inclusão de SDZ-Ag nas lamelas do material. A partir do teor de carbono é possível calcular qual a porcentagem de carga do fármaco que está incluída nas lamelas do NFS10, tendo sido encontrado um valor de 17,30% (p/p), o que sugere uma intercalação bem-sucedida [4].

Amostra	Ni (%p/p)	Fe (%p/p)	Razão molar	C (%p/p)	H (%p/p)	N (%p/p)
NF9	79,06	20,94	3,69	1,55	2,98	1,30
NFS10	11,55	3,92	2,81	5,82	3,02	1,69

Tabela 5. Comparativo da composição elementar entre o NF9 e o NFS10. Fonte: Autor.

No NF9 a razão molar de níquel para ferro foi determinada em 3,69, e quando o mesmo HDL passou pelo envelhecimento na solução de SDZ-Ag essa razão molar diminuiu para 2,81. Em ambos os casos, a razão molar Ni/Fe foi menor do que o expresso

na solução precursora dos metais para a síntese, e um dos motivos para essa diminuição é que ao realizar o processo de intercalação a carga efetiva das camadas dos hidróxidos mistos de Ni e Fe acaba mudando, alterando então os parâmetros da célula unitária e consequentemente faz com que o HDL intercalado possua melhor estabilidade de ligação entre uma camada de hidróxido e outra a medida em que a razão molar diminui em todo o material [106].

5.4 Cinética de Liberação da SDZ-Ag

O estudo da cinética de liberação do fármaco em meio aquoso foi realizado somente com a amostra NFS10 utilizando água deionizada e uma solução PBS com pH 7,4 para simular as condições do pH plasmático [4]. Assim, a Figura 22 apresenta as duas curvas de liberação da SDZ-Ag nos dois meios aquosos e seu perfil cinético relacionado à porcentagem do fármaco que é liberado em função do tempo.

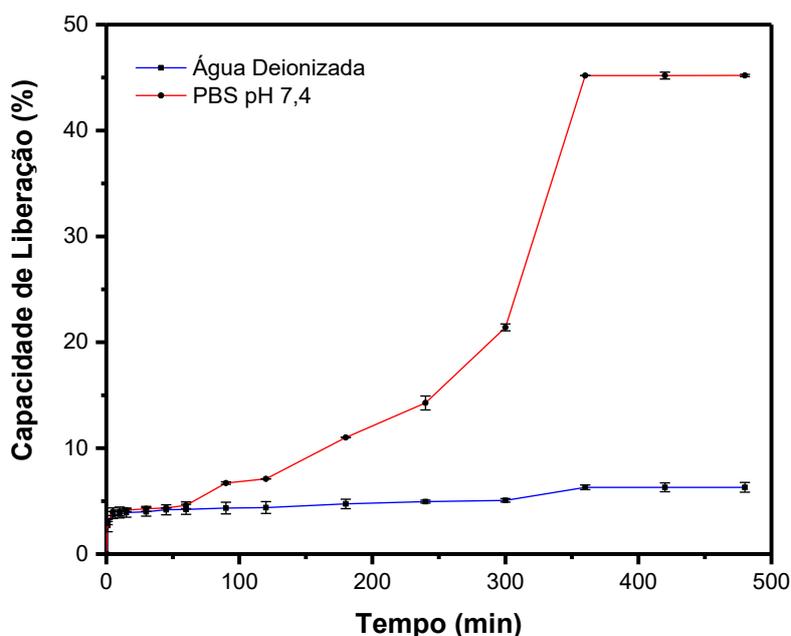


Figura 22. Capacidade de liberação (%) da SDZ-Ag intercalada no NFS10 em água deionizada e PBS (pH = 7,4). Fonte: Autor.

O NFS10 apresentou um perfil de liberação da SDZ-Ag intercalada em contato com água deionizada (curva inferior), alcançando a estabilidade em 420 min de contato e sob agitação, atingindo 6,30% ($\pm 0,41$). Ainda que o valor seja considerado baixo, expressa uma capacidade de liberação do fármaco quando intercalado no NF, porém é possível que parte da SDZ-Ag detectada na água após o intervalo de tempo tenha sido proveniente do fármaco adsorvido na superfície do material, como já fora identificado em

outro sistema de HDL que intercalou a SDZ-Ag [10], e portanto não expressa de maneira significativa como o fármaco seria liberado ao longo do gradiente de concentração, havendo a necessidade de investigar essa taxa de liberação em um pH controlado e que disponha de ânions capazes de estimular a propriedade de troca iônica inerente ao HDL [56, 99].

Enquanto isso, na solução de PBS com o pH sustentado em 7,4 é possível identificar que houve uma liberação da SDZ-Ag de maneira persistente e lenta até chegar em sua saturação, com duas etapas de liberação, sendo uma delas rápida e realizada de maneira precoce, seguida por um processo relativamente lento. Esse comportamento em duas etapas pode favorecer o tratamento terapêutico uma vez que uma liberação rápida inicialmente pode fornecer uma dose terapêutica de imediato, seguida de uma liberação mais controlada e sustentada que permite a manutenção da dose inicial do fármaco ao longo de um período determinado [109].

Uma hipótese para a estabilização da liberação da SDZ-Ag com um platô inicial na solução PBS em 45,19% ($\pm 0,33$) é de que os ânions do fármaco interagem com as lamelas do HDL por conta de forças eletrostáticas, e estas levam a uma diminuição da densidade de cargas presentes no material, o que conseqüentemente diminui o espaçamento entre uma camada e outra após a etapa de intercalação, fazendo com que o ânion fique mais estável quando dentro das galerias do HDL e dificulte consideravelmente a sua saída [12]. Além disso, a facilidade da liberação da SDZ-Ag após o platô pode também ser explicada através da troca iônica entre o fármaco intercalado e a carga negativa proveniente dos ânions PO_4^{3-} que estão presentes na solução PBS uma vez que contribui de forma significativa para a remoção do fármaco anteriormente intercalado nas lamelas do HDL [43, 56, 98].

O perfil de liberação da SDZ-Ag para o híbrido de NF e o fármaco intercalado está alinhado a outros estudos que utilizaram o mesmo agente antimicrobiano quando realizado um estudo cinético em PBS, como relatado na literatura [110]. Outrossim, parte da SDZ-Ag que fora liberada após os 240 min de maneira rápida pode ser atribuída ao fármaco que está adsorvido na superfície do material, e o restante da fração liberada após as 4 h de maneira lenta é atribuída à troca iônica entre os ânions fosfato que são constituintes do PBS e as moléculas de SDZ-Ag presentes nas lamelas do NF.

Malafatti et al. [98], intercalou com sucesso a SDZ-Ag em um híbrido de MgAl-HDL estruturado em fibras do polímero de ácido polilático, resultando em uma liberação em até 4 h de interação com o meio aquoso, e que nesse período acontece somente o processo de dessorção do fármaco presente na superfície. Após o período, a propriedade de troca iônica começa a surtir efeito no sistema e a SDZ-Ag intercalada começa a ser trocada pelos ânions disponíveis no meio [98, 110-112].

5.4.1 Aplicação de modelos cinéticos

A partir dos dados experimentais e da taxa de liberação da SDZ-Ag, para promover uma previsão do processo e mecanismo de liberação, os dados da capacidade de liberação foram ajustados nos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem (Equação 3) [113], pseudo-segunda ordem (Equação 4) [114] e difusão intrapartícula (Equação 5) [115].

$$\ln(q_e - q) = \ln \ln(q_e) - k_1 \cdot t \quad (3)$$

Onde, q_e é a porcentagem de remoção, t é o tempo (min) e k_1 é a constante de pseudo-primeira ordem (min^{-1}).

$$\frac{1}{q} = \frac{1}{k_2 \cdot q_e^2} + \frac{1}{q_e} \cdot t \quad (4)$$

Onde q_t e q_e correspondem respectivamente à capacidade de adsorção em função do tempo e no equilíbrio, respectivamente ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$), k_2 ($\text{h}^{-1}(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$) é a constante da taxa de pseudo-segunda ordem.

$$q = k_i \cdot t^{0.5} \quad (5)$$

Onde, q é a quantidade de adsorbato adsorvida ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$) no tempo (t em min) e k_i é a taxa constante de difusão intrapartícula ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \text{h}^{-0.5}$).

Após aplicação dos modelos cinéticos, a Tabela 6 apresenta os parâmetros obtidos após os ajustes, bem como seus valores de coeficiente correlação (R^2) e as constantes utilizadas para cada um deles.

Líquido	Pseudo-primeira ordem			Pseudo-segunda ordem			Difusão intrapartícula	
	q_e	k_1	R^2	q_e	k_2	R^2	k_i	R^2
Água	2,9861	0,0034	0,6040	6,2699	0,0065	0,9733	0,1818	0,7230
PBS 7,4	96,1010	0,0161	0,6011	70,9200	0,000027	0,1021	1,9779	0,7626

Tabela 6. Parâmetros e coeficientes de correlação obtidos a partir do ajuste da capacidade de liberação da SDZ-Ag intercalada no NF. Fonte: Autor.

O valor do coeficiente de correlação mostra que a capacidade de liberação da SDZ-Ag no NF é melhor descrita pelo mecanismo de pseudo-segunda ordem, com um valor de $R^2 = 0,9733$ quando posto em comparação com os demais valores. Quando os dados de um sistema cinético são melhores ajustáveis nesse modelo é possível inferir que o período temporal do experimento foi limitado e que ocorre uma interação rápida entre o adsorvente e o adsorbato [112, 116], uma vez que a capacidade de liberação na água deionizada está relacionada diretamente a quantidade de fármaco que está adsorvida na superfície do material.

Logo, o processo de dessorção é explicado pelo mecanismo descrito no modelo de pseudo-segunda ordem, o que mostra que referente à parcela de SDZ-Ag que está adsorvida no NF, esta possui uma liberação mais rápida na água do que no PBS no tempo de 240 min.

A Figura 23 apresenta os gráficos dos três ajustes para os dois meios reacionais utilizados nesta pesquisa.

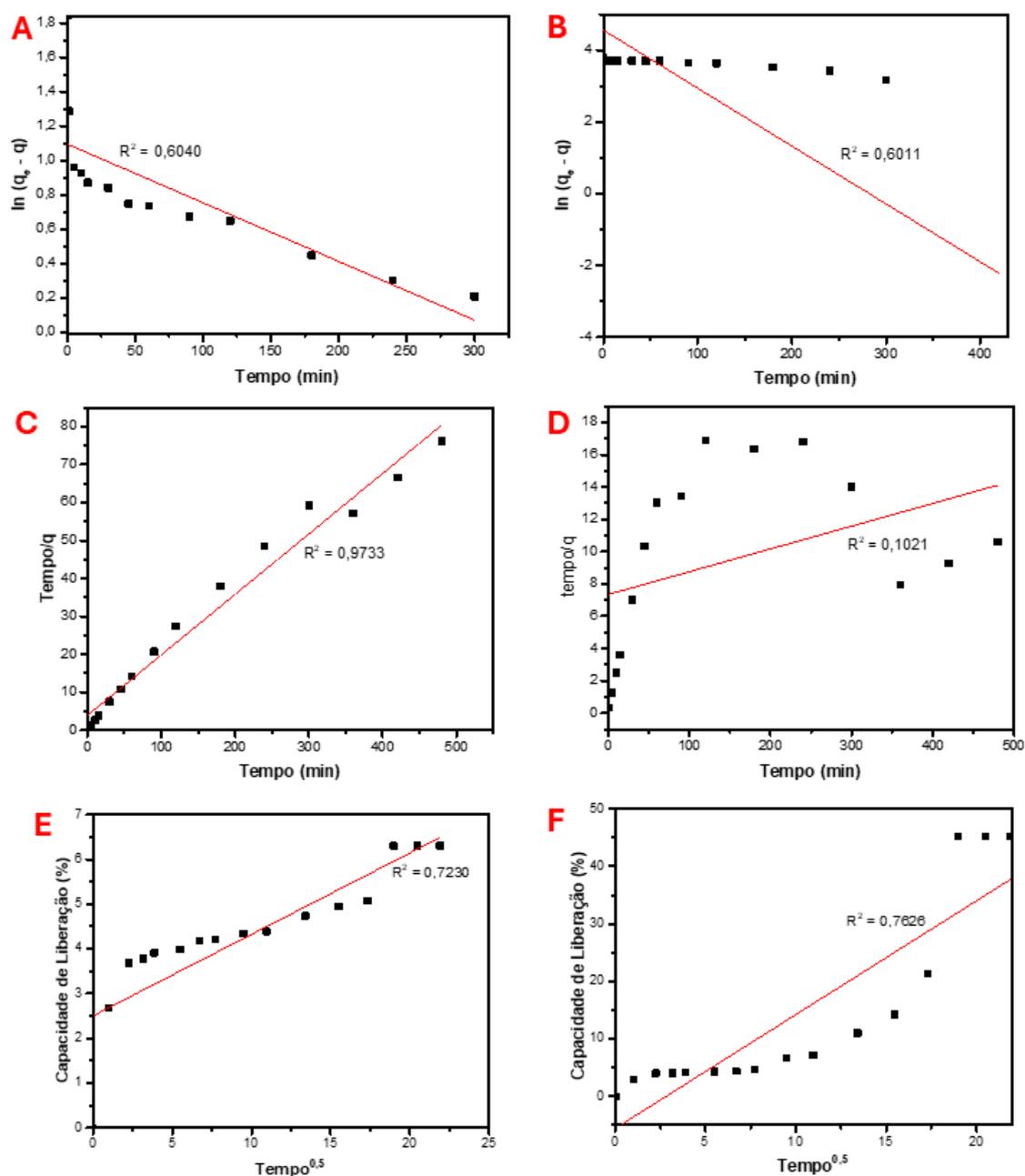


Figura 23. Gráficos dos ajustes para a capacidade de liberação da SDZ-Ag utilizando modelos cinéticos: (A) água e (B) PBS no modelo de pseudo-primeira ordem; (C) água e (D) PBS no modelo de pseudo-segunda ordem; (E) água e (F) PBS no modelo de difusão intrapartícula. Fonte: Autor.

Uma vez que os dados expressos na Figura 23 e na Tabela 6 mostram que para o caso da liberação da SDZ-Ag intercalada no NF não foram mais bem ajustados para os modelos de difusão intrapartícula e pseudo-primeira ordem, isso indica que esses experimentos não se enquadram no tipo de processo de desorção para ambos os modelos, não podendo explicar a taxa de liberação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta pesquisa foi demonstrado que é possível preparar novos sistemas de HDL a partir de sais nitrato, como é o caso do NF empregado no trabalho que foi obtido com características inerentes aos materiais a base da hidrotalcita, com reflexões características de HDL, comportamento térmico e composição química esperados com base na literatura.

O NF foi escolhido por conta da disposição de íons de Fe^{3+} que dentre outras propriedades já possui certa capacidade antimicrobiana, além disso por conter ferro em sua composição o HDL já apresenta melhor seletividade química para o processo de adsorção e intercalação de espécies da família das sulfonamidas, garantindo a potencialidade de utilizar o material no carreamento de fármacos, uma vez que boa parte da síntese de NF se dá para aplicações em células eletrocatalíticas.

A alta cristalinidade do NF, bem como sua área superficial moderada deixam clara que a superfície do material pode ser utilizada para processos de adsorção, e que a propriedade de troca aniônica pode ser explorada uma vez que foi possível desenvolver o HDL híbrido com a SDZ-Ag a partir da intercalação dela nas lamelas do material, expressando que além disso o material aqui formulado é promissor não só como um carreador de fármaco, como também de outras substâncias aniônicas.

A intercalação foi sobretudo constatada através do padrão DRX do material, onde é possível verificar um deslocamento do plano (0 0 3) que é relacionado aos materiais a base de HDL, para ângulos menores e valores de 2θ , verificando que houve a existência de uma fase intercalada, com o aumento do espaçamento basal do NF de 0,775 nm para 1,06 nm, mantendo a identidade do HDL.

No sistema HDL:SDZ-Ag, a síntese pelo método de envelhecimento em solução se mostrou altamente viável para o fármaco em questão, gerando um material com a intercalação e que demonstrou boa capacidade de liberação em até 4 h tanto em meio aquoso, quando em solução que simula o pH do sangue e da pele humana, o que corrobora para o entendimento de que esse híbrido pode ser utilizado como um carreador que é capaz de proporcionar uma liberação controlada e prolongada da SDZ-Ag durante um tratamento bactericida, retardando a liberação para garantir bons níveis citoplasmáticos.

7 PUBLICAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ao longo da realização desta pesquisa de mestrado, inicialmente foi publicado um estudo de prospecção tecnológica realizado com o intuito de verificar o estado da arte tecnológica referente a utilização de HDLs como sistemas de carreamento de fármacos.

Santos, E. R. dos; Martins, R. N. dos S.; Gimenez, I. de F. Prospecção tecnológica de hidróxidos duplos lamelares e sua aplicação na liberação de fármacos. *Braz. J. Prod. Eng.*, 2024, 10, 319–333.

Após, foram utilizados dois fármacos pertencentes ao mesmo grupo das sulfonamidas, sendo em suas formas de sais de prata (SDZ-Ag) e a sulfadiazina de sódio, sendo que a segunda foi empregada em um estudo paralelo sobre a adsorção do fármaco na superfície do NF, estando sob revisão no periódico *ACS Omega*.

Santos, E. R. dos; Martins, R. N. dos S.; Almeida, Y. A.; Carneiro, C. N.; Puma, C. A. L.; Viana, R. S.; Gimenez, I. de F. Preparation of synthetic NiFe-Based LDH: Adsorption of Sodium Sulfadiazine from Aqueous Solution. *ACS Omega*, em revisão.

Por ter apresentado uma boa intercalação no caso da utilização da SDZ-Ag, o NF preparado nesse estudo demonstra potencialidade no emprego como um sistema de liberação de fármaco, principalmente em pH próximo ao do sangue e da pele, sendo assim estudos posteriores para avaliar o potencial de citotoxicidade do NF antes e a após a sua intercalação serão realizados para garantir que de fato o material pode ser utilizado como um biomaterial.

Além disso, por possuir em sua estrutura íons Fe^{3+} e a própria SDZ-Ag, serão realizados testes microbiológicos com bactérias provenientes de infecção corriqueiras na pele, para avaliar o potencial bactericida do NF antes e após a sua intercalação.

REFERÊNCIAS

- [1] Cunha, V. R. R.; Ferreira, A. M. C.; Constantino, V. R. L. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. *Química Nova*, 2010, 33, 159-171.
- [2] Senapati, S.; Mahanta, A. K.; Kumar, S.; Maiti, P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2018, 3, 1-19.
- [3] Santos, E. R. dos; Martins, R. N. dos S.; Gimenez, I. de F. Prospecção tecnológica de hidróxidos duplos lamelares e sua aplicação na liberação de fármacos. *Braz. J. Prod. Eng.*, 2024, 10, 319–333.
- [4] Jadam, M. L.; Mohamad, S. A. S.; Zaki, H. M.; Jubri, Z.; Sarijo, S. H. Antibacterial activity and physicochemical characterization of calcium-aluminium-ciprofloxacin-layered double hydroxide. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2021, 62, 102314.
- [5] Tang, S.; Yao, Y.; Chen, T.; Kong, D.; Shen, W.; Lee, H. K. Recent advances in the application of layered double hydroxides in analytical chemistry: A review. *Anal. Chim. Acta*, 2020, 1103, 32-48.
- [6] Sangtam, A. R.; Richa, K.; Saikia, P.; Longkumer, N.; Sinha, U. B.; Goswamee, R. L. Synthesis and characterization of Co(II)–Co(III) LDH and Ac@Co(II)–Co(III) LDH nanohybrid and study of its application as bactericidal agents. *Results Chem.*, 2022, 4.
- [7] Molaei, M. J. Two-dimensional (2D) materials beyond graphene in cancer drug delivery, photothermal and photodynamic therapy, recent advances and challenges ahead: A review. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2021, 61, 101830.
- [8] Acharya, R.; Alsharabasy, A. M.; Saha, S.; Rahaman, Sk. H.; Bhattacharjee, A.; Halder, S.; Chakraborty, M.; Chakraborty, J. Intercalation of shRNA-plasmid in Mg–Al layered double hydroxide nanoparticles and its cellular internalization for possible treatment of neurodegenerative diseases. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2019, 52, 500-508.
- [9] Bharate, S. S. Modulations of biopharmaceutical properties of acidic drugs using cationic counterions: a critical analysis of FDA-approved pharmaceutical salts. *Int. J. Pharm.*, 2021, 607, 120993.

- [10] Munhoz, D. R.; Bernardo, M. P.; Malafatti, J. O. D.; Moreira, F. K. V.; Mattoso, L. H. C. Alginate films functionalized with silver sulfadiazine-loaded [Mg-Al] layered double hydroxide as antimicrobial wound dressing. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, 141, 504-510.
- [11] Vaz, L. V.; Balcão, V. M.; Oliveira, J. M. J.; Tubino, M.; Jozala, A.; Yoshida, V. M. H.; Vila, M. M. D. C. Development and characterization of a hydrogel containing silver sulfadiazine for antimicrobial topical applications. Part II: stability, cytotoxicity and silver release patterns. *Braz. J. Pharm. Sci.*, 2022, 58, 1-23.
- [12] Liu, S. Q.; Li, S. P.; Li, X. D. Intercalation of methotrexatum into layered double hydroxides via exfoliation-reassembly process. *Appl. Surf. Sci.*, 2015, 330, 253–261.
- [13] Cavani, F.; Trifirò, F.; Vaccari, A. Hydrotacite-type anionic clays: Preparation, properties and applications. *Catal. Today*, 1991, 11, 173-301.
- [14] Wang, P.; Zhang, X.; Zhou, B.; Meng, F.; Wang, Y.; Wen, G. Recent advance of layered double hydroxides materials: Structure, properties, synthesis, modification and applications of wastewater treatment. *J. Envir. Chem. Eng.*, 2023, 11, 111191.
- [15] E, Manasse. *Atti Soc Toscana Sc Nat. Proc. Verb.*, 1915, 24 1-92.
- [16] Feitknecht, W.; Gerber, M. Zur Kenntnis der Doppelhydroxyde und basischen 100 Doppelsalze III. Über Magnesium-Aluminiumdoppelhydroxyd, *Helv. Chim. Acta*, 1942, 25, 131–137.
- [17] Taylor, H. F. W. Segregation and cation-ordering in sjögrenite and pyroaurite. *Miner. Mag.*, 1969, 37, 338–342.
- [18] Misra, C.; Perrotta, A. J. Composition and Properties of Synthetic Hydrotalcites. *Clays Clay Miner.*, 1992, 40, 145–150.
- [19] Evans, D. G.; Slade, R. C. T. *Structural aspects of layered double hydroxides*. Struct Bond, 2006, 119, 1-87.
- [20] Rives, R. *Layered Double Hydroxides: Present and future*. Nova Publishers, 2001, 1-439.
- [21] Crepaldi, E. L.; Valim, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. *Química Nova*, 1998, 21, 300–311.

- [22] De Roy, A.; Forano, C.; El Malki, K.; Besse, J. P. Anionic clays: trends in pillaring chemistry. *Expanded clays and other microporous solids*, 1992, 7, 108-169.
- [23] Mohamed, E. A.; Ahmed, H. M.; Altalhi, A. A.; Al-Shamiri, H. A. S.; Negm, N. A. Highly efficient and rapid removal of Congo red dye from textile wastewater using facile synthesized Mg/Ni/Al layered double hydroxide. *Sci. reports*, 2025, 15, 2183.
- [24] May, Ix L. A.; Cipagauta, D. S.; Tzompantzi, F.; Pérez Hernández, R.; Meichtry, J. M.; Halac, E. B.; Litter, M. I. Arsenite removal by using ZnAlFe mixed metal oxides derived from layered double hydroxides. *Chemosphere*, 2024, 368, 143694.
- [25] Pan, Y.; Tao, H.; Su, H.; Liu, C.; Yu, J.; Lin, S. High mixing enhancement for continuous uniformity Li/Al-LDHs in lithium extraction from low grade salt lakes. *Separ. Purif. Techn.*, 2025, 354, 129282.
- [26] Soni, S.; Kumari, S.; Sharma, A.; Bhatia, S. K.; Sharma, A. K. Tetravalent metals modulated Zn-based layered double hydroxides and their mixed metal oxides for catalytic depolymerization of carbonyl-coordinating plastic waste. *Catal. Today*, 2025, 446, 115136.
- [27] Silvério, F. *Adsorção de aminoácidos em hidróxidos duplos lamelares: efeito da temperatura, pH e força iônica do meio*. Dissertação de Mestrado em Ciência, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto/SP, 2004.
- [28] Feitknecht, W. Über die α -Form der Hydroxyde zweiwertiger Metalle. *Helvetica Chimica Acta*, 1938, 21, 1, 766-784.
- [29] Miyata, S. Anion-Exchange Properties of Hydrotalcite-Like Compounds. *Clays Clay Miner.*, 1983, 31, 305–311.
- [30] Vaccaria, A. Clays and catalysis: a promising future. *Appl. Clay Sci.*, 1999, 14, 161-198.
- [31] Hu, J.; Xi, W.; Zhang, Y.; Wang, R.; Wang, H.; Gong, Y.; He, B.; Jin, J. Rational design of LDH-Derived NiFe layered double oxides as capacitive deionization anode for efficient chlorine ion storage with a “memory effect”. *Appl. Surf. Sci.*, 2025, 687, 162289.
- [32] Thenrajan, T.; Nagappan, S.; Kundu, S.; Wilson, J. Nickel iron based layered double hydroxides as effective electrochemical sensor towards epicatechin. *Inor. Chem. Commu.*, 2023, 153, 110861.

- [33] Chengqian, F.; Yimin, D.; Ling, C.; Zhiheng, W.; Qi, L.; Yaqi, L.; Ling, C.; Bo, L.; Yue- Fei, Z.; Yan, L.; Li, W. One-step coprecipitation synthesis of Cl intercalated FeSiO₂3O₄@MgAl LDH nanocomposites with excellent adsorption performance toward three dyes. *Sep. Purif. Technol.*, 2022, 295, 121227.
- [34] Mallakpour, S.; Hatami, M. Fabrication and characterization of pH-sensitive bio-nanocomposite beads having folic acid intercalated LDH and chitosan: Drug release and mechanism evaluation. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, 122, 157–167.
- [35] Figueiredo, M. P.; Suarez, E. D.; Petrilli, H. M.; Leroux, F.; Taviot-Guého, C.; Leopoldo, V. R. C. Limiting content of trivalent iron to form organic-inorganic single-phase layered double hydroxides hybrids by coprecipitation. *Appl. Clay Sci.*, 2022, 228, 106642.
- [36] Staal, L.B.; Pushparaj, S. S. C.; Forano, C.; Prevot, V. Ravnsbaek, D. B. Bjerring, M.; Nielsen, U. G. Competitive reactions during synthesis of zinc aluminum layered double hydroxides by thermal hydrolysis of urea. *J. Mater. Chem. A*, 2017, 5, 21795–21806.
- [37] Benhiti, R.; Ichou, A. A.; Zaghoul, A.; Aziam, R.; Carja, G.; Zerbet, M.; Sinan, F.; Chiban, M. Synthesis, characterization, and comparative study of MgAl-LDHs prepared by standard coprecipitation and urea hydrolysis methods for phosphate removal. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2020, 27, 45767–45774.
- [38] Suppaso, C.; Pongkan, N.; Intachai, S.; Ogawa, M.; Khaorapapong, N. Magnetically recoverable β Ni(OH)₂/ γ -Fe₂O₃/NiFe-LDH composites; isotherm, thermodynamic and kinetic studies of synthetic dye adsorption and photocatalytic activity. *Appl. Clay. Sci.*, 2021, 213, 106115.
- [39] Abdelkader, N. B. H.; Bentouami, A.; Derriche, Z.; Bettahar, N.; Ménorval, L. C. Synthesis and characterization of Mg-Fe layer double hydroxides and its application on adsorption of Orange G from aqueous solution. *Chem. Eng. J.*, 2011, 169, 231-238.
- [40] Kang, G. H.; Park, I. K. Reconstruction and intercalating anion exchange of ZnAl-layered double hydroxide. *Ceram. Int.*, 2022, 48, 3030–3036.
- [41] Liao, H.; Ni, G.; Tan, P.; Liu, Y.; Chen, K.; Wang, G.; Liu, M.; Pan, J. Borate narrowed band gap of nickel-iron layer double hydroxide to mediate rapid reconstruction kinetics for water oxidation. *Appl. Catal. B Environ.*, 2022, 317, 121713.

- [42] Kutlu, B.; Leuteritz, A.; Boldt, R.; Jehnichen, D.; Heinrich, G. Effects of LDH synthesis and modification on the exfoliation and introduction of a robust anion-exchange procedure. *Chem. Eng. J.*, 2014, 243, 394–404.
- [43] Donnadio, A.; Bini, M.; Centracchio, C.; Mattarelli, M.; Caponi, S.; Ambrogi, V.; Pietrella, D.; Di Michele, A.; Vivani, R.; Nocchetti, M. Bioinspired reactive interfaces based on layered double hydroxides-Zn rich hydroxyapatite with antibacterial activity. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2021, 7, 1361-1373.
- [44] Zhang, Q.; Sun, B.; Shanehsazzadeh, S.; Bongers, A.; Gu, Z. Engineering Zn/Fe Mixed Metal Oxides with Tunable Structural and Magnetic Properties for Magnetic Particle Imaging. *Nanomaterials*, 2024, 14, 23, 1964.
- [45] Zhang Y.; Zhou, H.; Zheng, Y.; Xiang, W. A new application for simultaneous phosphorus compounds removal and antibiotics degradation over magnesium-based layered double hydroxides. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2025, 464, 116329.
- [46] Liu, Q.; Yu, S.; Deng, Y.; Hu, Y.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Chen, W.; Tang, S. Ingenious design of novel layered double hydroxide/conjugated microporous polymer modified silica gel for diversified chromatographic applications. *Separation and Purification Technology*, 2025, 359, 130667.
- [47] Alqahtani, H. A.; AlGhamdi, J. M.; Mu'azu, N. D. Synergistic Effects of Zn-Rich Layered Double Hydroxides on the Corrosion Resistance of PVDF-Based Coatings in Marine Environments. *Polymers*, 2025, 17, 3, 331.
- [48] Gozzo, C. B.; Soares, M. R. S.; Destro, F. B.; Junior, J. B. S.; Leite, E. R. Facile deposition of NiFe-LDH ultrathin film on pyrolytic graphite sheet for oxygen evolution reaction in alkaline electrolyte. *Int. J. Hydrogen Energy*, 2022, 47, 8786-8798.
- [49] Fortunato, M.; Reverberi, A. P.; Fabiano, B.; Cardinale, A. M. Thermal Evolution of NiFe-NO₃ LDH and Its Application in Energy Storage Systems. *Energies*, 2024, 17, 1035.
- [50] Iranzo A.; Mulder, F. M. Nickel-iron layered double hydroxides for an improved Ni/Fe hybrid battery-electrolyser. *Mater. Adv.*, 2021, 2, 5076.

- [51] Lu, Z.; Xu, W.; Zhu, W.; Yang, Q.; Lei, X.; Liu, J.; Li, Y.; Sun, X.; Duan, X. Three-dimensional NiFe layered double hydroxide film for high-efficiency oxygen evolution reaction. *Chem. Commu.*, 2014, 50, 6479.
- [52] Park, K. R.; Jeon, J.; Choi, H.; Lee, J.; Lim, D.-Ha.; Oh, N.; Han, H.; Ahn, C.; Kim, B.; Mhin, S. NiFe layered double hydroxide electrocatalysts for an efficient oxygen evolution reaction. *ACS Appl. Energy Mater.*, 2022, 5, 8592-8600.
- [53] Beekman, S. M. Preparation and properties of new gastric antacids. I. Aluminum hydroxide-magnesium carbonate dried gels. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1960, 49, 191–200.
- [54] Gao, X.; Chen, L.; Xie, J.; Yin, Y.; Chang, T.; Duan, Y.; & Jiang, N. In vitro controlled release of vitamin C from Ca/Al layered double hydroxide drug delivery system. *Mater. Sci Eng. C*, 2014, 39, 1, 56-60.
- [55] Malaei, M. J. Magnetic two-dimensional Ca-Al layered double hydroxide/Fe₃O₄@dextran nanocomposites as drug delivery systems. *J. Crystal Growth*, 2023, 611, 1, 127186.
- [56] Rebitski, E. P.; Souza, G. P.; Santana, S. A. A.; Pergher, S. B. C.; Alcântara, A. C. S. Bionanocomposites based on cationic and anionic layered clays as controlled release devices of amoxicillin. *Appl. Clay Sci.*, 2019, 173, 35-45.
- [57] Souza, R.; Jouin, J.; Masson, O.; Remondiere, F.; Lemarchand, A.; Colas, M.; Thomas, P.; Lameira, J.; Bastos, G. N. T.; Lima, A. B.; Nascimento, J. L. M.; Anicete-Santos, M.; Monteiro, W. R.; Alves, C. N. Structure and analgesic properties of layered double hydroxides intercalated with low amounts of ibuprofen. *J. American Ceramic Society*, 2017, 100, 6, 2712-2721.
- [58] Fontes, D. A. F.; De Lyra, M. A. M.; De Andrade, J. K. F.; De Medeiros Schever, G. C. R.; Rolim, L. A.; Da Silva, T. G.; Soares, J. L. S.; Alves-Júnior, S.; Rolim-Neto, P. J. CaAl-layered double hydroxide as a drug delivery system: effects on solubility and toxicity of the antiretroviral efavirenz. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2016, 85, 281-288.
- [59] Pontes-Neto, J. G.; Fontes, D. A. F.; De Lyra, M. A. M.; De Brito, M. R. M.; Chaves, L. L.; Rolim-Neto, P. J.; Soares, M. F. L.; Quintans-Júnior, L. J.; De Freitas, R. M.; Soares-Sobrinho, J. L. Evaluation of antioxidant potencial of novel CaAl and NiAl layered double hydroxides loaded with olanzapine. *Life Sci.*, 2018, 207, 246-252.

- [60] Wang, X. F.; Liu, S. Q.; Li, S. P. Metrotrexatum intercalated layered double hydroxides: Statistical design, mechanism explore and bioassay study. *Mater. Sci. Eng. C*, 2015, 49, 330-337.
- [61] Shi, J.; Hu, P.; Bao, Q. Preparation method and application of layered double-metal hydroxide material based on tumor depolymerization. Depositante: *Shanghai Institute Ceramics*. CN 115487173A, 2022. Depósito: 31 ago. 2022. Concessão: 20 dez. 2022.
- [62] Gou, G.; Xue, B.; & Xu, S. Dextran-MLDH fluorouracil supermolecular assembly magnetic targeting sustained release tablet. Depositante: *Ningxia Medical University*. CN 103356499A, 2013. Depósito: 26 jul. 2013. Concessão: 23 out. 2013.
- [63] Rejinold, N. S., Piao, H., Choi, G., Jin, G., & Choy, J. Niclosamide-exfoliated anionic clay nanohybrid repurposed as an antiviral drug for tackling COVID-19; oral formulation with tween 60/eudragit S100. *Clays and Clay Miner.*, 2021, 69, 533-546.
- [64] Guimarães, D. O.; Momesso, L. S.; Pupo, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim. Nova*, 2010, 33, 3, 667-679.
- [65] Projan, S. J.; Shlaes, D. M.; Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here?. *Clin Microbiol. Infect.*, 2004, 10, 4, 18-22.
- [66] Hidalgo, E.; Dominguez, C. Study of cytotoxicity mechanisms of silver nitrate in human dermal fibroblasts. *Toxicol. Lett.*, 1998, 98, 169-179.
- [67] Poon, V. K.; Burd, A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns*, 2004, 30, 140-147.
- [68] Patel, K. K.; Surekha, D. B.; Tripathi, M.; Anjum, Md. M.; Muthu, M. S.; Tilak, R.; Agrawal, A. K.; Singh, S. Antibiofilm potential of silver sulfadiazine-loaded nanoparticle formulations: a study on the effect of DNase-I on microbial biofilm and wound healing activity. *Mol. Pharmaceutics*, 2019, 16, 3916-3925.
- [69] Tajat, N.; Mouhri, W. E.; Hayouri, W. E.; Nadif, I.; Idlahcen, A.; Bakas, I.; Badreddine, M.; Tamimi, M.; Assabbane, A.; Qourzal, S. Facile synthesis of Ag₂CO₃/Ag₂O@NiFe LDH nanohetrostructure with enhanced photocatalytic performance for MB dye degradation under visible light irradiation. *Colloids Surface A*, 2024, 681, 1-10.

- [70] Oshiro Junior, J. A.; Shiota, L. M.; Chiavacci, L. A. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. *Revista Matéria*, 2014, 19, 01, 24-32.
- [71] Bellotto, M.; Rebours, B.; Clause, O.; Lynch, J.; Bazin, D.; Elkaïm, E. A reexamination of hydrotalcite crystal chemistry. *J. Phys. Chem.*, 1996, 100, 8527-8534.
- [72] Kazimirov, V. Yu.; Smirnov, M. B.; Bourgeois, L.; Gerlou-Demourgues, L.; Servant, L.; Balagurov, A. M.; Natkaniec, I.; Khasanova, N. B.; Antipov, E. V. Atomic structure and lattice dynamics of Ni and Mg Hydroxides. *Sol. State Ion.*, 2010, 181, 39-40.
- [73] Wijitwongwan, R. P.; Saothanyanun, T. K.; Ogawa, M. Synthesis of NiFe layered double hydroxides with varied layer charge densities: the templating effect of dioctyl sulfosuccinate. *Dalton Transactions*, 2023, 52, 4692-4699.
- [74] Lafi, R.; Charradi, K.; Djebbi, M. A.; Amara, A. B. H.; Hafiane, A. Adsorption study of Congo Red dye from aqueous solution to Mg-Al-layered double hydroxide. *Adv. Powder Technol.*, 2016, 27, 232-237.
- [75] Chen, C.; Ruengkajorn, K.; Buffet, J-C.; O'Hare, D. Water adsorbancy of high surface area layered double hydroxides (AMO-LDHs). *RSC Adv.*, 2018, 8, 34650-34655.
- [76] Wang, Y.; Yang, L.; Peng, X.; Jin, Z. High catalytic activity over novel Mg-Fe/Ti layered double hydroxides (LDHs) for polycarbonate diols (PCDLs): synthesis, mechanism and application. *RSC Adv.*, 2017, 35181-35190.
- [77] Shabanian, M.; Hajibeygi, M.; Raeisi, A. FTIR characterization of layered double hydroxides and modified layered double hydroxides. *Woodhead Publishing Series in Composites Sci. Eng.*, 2020, 77-101.
- [78] Li, X.; Fortunato, M.; Cardinale, A. M.; Sarapulova, A.; Njel, C.; Dsoke, S. Electrochemical study on nickel aluminum layered double hydroxides as high-performance electrode material for lithium-ion batteries based on sodium alginate binder. *J. Solid-State Electrochemistry*, 2022, 26, 49-61.
- [78] Lawson, K.; Wallbridge, S. P.; Catling, A. E.; Kirk, C. A.; Dann, S. E. Determination of layered nickel hydroxide phases in materials disordered by sacking faults and interstratification. *J. Mater. Chem. A*, 2023, 11, 789-799.

- [80] Wang, Z.; Chen, Y.; Li, X.; Ma, J.; He, G.; He, H. A superior catalyst for ozone decomposition: NiFe layered double hydroxide. *J. Environ. Sci.*, 2023, 134, 2-10.
- [81] Wang, H.; Casalongue, H. S.; Liang, Y.; Dai, H. Ni(OH)₂ nanoplates grown on graphene as advanced electrochemical pseudocapacitor materials. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010 132, 7472–7477.
- [82] Hobbs, C.; Downing, C.; Jaskaniec, S.; Nicolosi, V. TEM and EELS characterization of Ni–Fe layered double hydroxide decompositions caused by electron beam irradiation. *npj 2D. Mater. Appl.*, 2021, 5, 1, 1–9.
- [83] Jiang, W.; Faid, A. Y.; Gomes, B. F.; Galkina, I.; Xia, L.; Lobo, C. M. S. Composition-Dependent Morphology, Structure, and Catalytical Performance of Nickel–Iron Layered Double Hydroxide as Highly-Efficient and Stable Anode Catalyst in Anion Exchange Membrane Water Electrolysis. *Adv. Funct. Mater.*, 2022, 32.
- [84] Zhao, Y.; Xu, M.; Ren, S.; Yu, J.; Li, T. Ultra-High Adsorption Capacity of Calcium-Iron Layered Double Hydroxides for HEDP Removal through Phase Transition Processes. *Environ. Sci. Technol.*, 2024, 58, 19514–19522.
- [85] Jaskaniec, S.; Hobbs, C.; Seral-Ascaso, A.; Coelho, J.; Browne, M. P.; Tyndall, D.; Sasaki, T.; Nicolosi, V. Low-temperature synthesis and investigation into the formation mechanism of high-quality Ni-Fe layered double hydroxides hexagonal platelets. *Scien. Reports*, 2018, 4179.
- [86] Munonde, T. S.; Zheng, H. The impact of ultrasonic parameters on the exfoliation of NiFe LDH nanosheets as electrocatalysts for the oxygen evolution reaction in alkaline media. *Ultras. Sonochemistry*, 2021, 76, 105664.
- [87] Klinger, M.; Jäger, A. Crystallographic Toolbox (CrysTBox): automated tools for transmission electron microscopists and crystallographers. *J. Appl. Crystallogr.*, 2015, 48, 2012-2018.
- [88] Vamvasakis, I.; Papadas, I. T.; Tzanoudakis, T.; Drivas, C.; Choulis, S. A.; Kennou, S.; Armatas, G. Visible-light photocatalytic H₂ production activity of β-Ni(OH)₂-Modified CdS mesoporous nanoheterojunction networks. *ACS Catal.*, 2018, 8, 9, 8726–8738.

- [89] Zhang, Z.; Zhou, D.; Bao, X.; Yu, H.; Huang, B. Thermal decomposition behavior of nickel-iron hydroxalcalite and its electrocatalytic properties of oxygen reduction and oxygen evolution reactions. *Int. J. Hydrogen Energy*, 2018, 43, 45, 20734-20738.
- [90] Thommes, M.; Kaneko, K.; Neimark, A. V.; Olivier, J.P.; Rodriguez-Reinoso, F.; Rouquerol, J. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem.*, 2015, 87, 1051–1069.
- [91] Heravi, M.; Srivastava, V.; Ahmadpour, A.; Zeynali, V.; Sillanpää, M. The effect of the number of SO₃⁻ groups on the adsorption of anionic dyes by the synthesized hydroxyapatite/Mg-Al LDH nanocomposite. *Envir. Sci. Poll. Research*, 2024, 31, 17426-17447.
- [92] Meili, L.; Lins, P. V.; Zanta, C. L. P. S.; Soletti, J. I.; Ribeiro, L. M. O.; Dornelas, C. B.; Silva, T. L.; Vieira, M. G. A. MgAl-LDH/Biochar composites for methylene blue removal by adsorption. *Appl. Clay Sci.*, 2019, 168, 11-20.
- [93] Asiabi, H.; Yamini, Y.; Alipour, M.; Shamsayei, M.; Hossenkhani, S. Synthesis and characterization of a novel biocompatible pseudo-hexagonal NaCa-layered double metal hydroxides for smart pH-responsive drug release of dacarbazine and enhanced anticancer activity in malignant melanoma. *Mater. Sci. Eng. C*, 2019, 97, 96-102.
- [94] Yang, Z.; Tan, X.; Zhang, C.; Sulfidation of Ni-Fe-LDH for enhanced Fenton-like catalysis: Experimental validation and theoretical calculation. *Separ. Purif. Technol.*, 2024, 336, 126320.
- [95] Li, Y.; Dai, T.; Wu, Q.; Lang, X.; Zhao, L.; Jiang, Q. Design heterostructure of NiS-NiS₂ on NiFe layered double hydroxide with Mo doping for efficient overall water splitting. *Mater. Today Energy*, 2022, 23, 100906.
- [96] Hegazy, A. A.; Sharaf, S. S.; El-Feky, G. S.; Shafei, A. E. L. Preparation and evaluation of the inclusion complex of silver sulfadiazine with cyclodextrin. *Int. J. Pharm. Phamaceut. Sci.*, 2013, 5, 1, 461-468.
- [97] Venkataraman, M.; Nagarsenker, M. Silver sulfadiazine nanosystems for burn therapy. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14, 254–264.

- [98] Malafatti, J. O. D.; Bernardo, M. P.; Moreira, F. K. V.; Ciol, H.; Inada, N. M.; Mattoso, L. H. C.; Paris, E. C. Electrospun poly(lactic acid) nanofibers loaded with silver sulfadiazine/[Mg-Al]-layered double hydroxide as an antimicrobial wound dressing. *Polym. Adv. Technol.*, 2020, 31, 1377–1387.
- [99] Chen, J.; Xu, F.; Wei, Y.; Qi, J. Dual-carrier drug-loaded composite membrane dressings of mesoporous silica and layered double hydroxides. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2022, 75, 103634.
- [100] Pontes-Neto, J. G.; Lyra, M. A. M.; Soares, M. F. L. R.; Chaves, L. L.; Soares-Sobrinho, J. L. Intercalation of olanzapine into CaAl and NiAl layered double hydroxides for dissolution rate improvement: synthesis, characterization and in vitro toxicity. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2019, 52, 986-996.
- [101] Shao, W., Wu, J., Wang, S.; Huang, M.; Liu, X.; Zhang, R. Construction of silver sulfadiazine loaded chitosan composite sponges as potential wound dressings. *Carbohydr. Polym.*, 2017, 157, 1963–1970.
- [102] Fajardo, A. R.; Lopes, L. C.; Caleare, A. O.; Britta, E. A.; Nakamura, C. V.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C. Silver sulfadiazine loaded chitosan/chondroitin sulfate films for a potential wound dressing application. *Mater. Sci. Eng. C.*, 2013, 33, 588–595.
- [103] Hobbs, C.; Downing, C.; Jaskaniec, S.; Nicolosi, V. TEM and EELS characterization of Ni–Fe layered double hydroxide decompositions caused by electron beam irradiation. *npj 2D. Mater. Appl.*, 2021, 5, 1, 1–9.
- [104] Shao, W.; Liu, H.; Liu, X.; Wang, S.; Wu, J.; Zhang, R.; Min, H.; Huang, M. Development of silver sulfadiazine loaded bacterial cellulose/sodium alginate composite films with enhanced antibacterial property. *Carbohydr. Polym.*, 2015, 132, 351-358.
- [105] Miao, Y. E.; Zhu, H.; Chen, D.; Wang, R.; Tjiu, W. W.; Liu, T. Electrospun fibers of layered double hydroxide/biopolymer nanocomposites as effective drug delivery systems. *Mater. Chem. Phys.*, 2012, 134, 623-630.
- [106] Bukhtiyarova, M. V. A review on effect of synthesis conditions on the formation of layered double hydroxides. *J. Sol. State Chem.*, 2019, 269, 494-506.

- [107] Xiao, G. F.; Zeng, H. Y.; Huang, Q. J.; Zhang, W.; Du, J. Z.; Duan, H. Z.; Chen, C. R. Facile preparation of modifying layered double hydroxides nanoparticles for drug delivery. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2018, 18, 8, 5256-5265.
- [108] Zepon, K. M.; Petronilho, F.; Soldi, V.; Salmoria, G. V.; Kanis, L. A. Production and characterization of cornstarch/cellulose acetate/silver sulfadiazine extrudate matrices. *Mater. Sci. Eng. C.*, 2014, 44, 225-233.
- [109] Kong, X.; Jin, L.; Wei, M.; Duan, X. Antioxidant drugs intercalated into layered double hydroxide: Structure and in vitro release. *Appl. Clay Sci.*, 2010, 49, 3, 324-329.
- [110] Souza, M. E.; Verdi, C. M.; Andrade, E. N. C.; Santos, R. C. V. Antiviral and antimicrobial (Antibacterial) potentiality of nano drugs. *Micro Nano Technol.*, 2019, 327-342.
- [111] Yang, K.; Yan, L. G.; Yang, Y. M.; Yu, S. Adsorptive removal of phosphate by Mg–Al and Zn–Al layered double hydroxides: kinetics, isotherms and mechanisms. *Sep. Purif. Technol.*, 2014, 124, 36-42.
- [112] Bernardo M. P.; Guimarães, G. G. F.; Majaron, V. F.; Ribeiro, C. Controlled release of phosphate from layered double hydroxide structures: dynamics in soil and application as smart fertilizer. *ACS Sustain Chem Eng.*, 2018, 6, 4, 5152-5161.
- [113] Lagergren, S. K. About the theory of so-called adsorption of soluble substances. *Sven. Vetenskapsakad. Handlingar*, 1898, 24, 1-39.
- [114] Ho, Y. S.; McKay, G. Sorption of dye from aqueous solution by peat. *Chem. Eng. J.*, 1998, 70, 115-124.
- [115] Weber, W.J.; Morris, J. C. Kinetics of adsorption on carbon from solution. *J. Sanit. Eng. Div. Am. Soc. Civ. Eng.*, 1963, 89, 31–59.
- [116] Haro, N. K.; Del Vecchio, P.; Marcilio, N. R.; Féris, L. A. Removal of atenolol by adsorption – study of kinetics and equilibrium. *J. Clean. Prod.*, 2017, 154, 214–219.