UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

Vanessa Roberta Rodrigues da Cunha

**INTERCALAÇÃO DE FÁRMACOS
COM ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA
(ÁCIDO MEFENÂMICO E PIROXICAM) EM HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR**

São Paulo

Data de Depósito na CPG

26/10/07

Vanessa Roberta Rodrigues da Cunha

**INTERCALAÇÃO DE FÁRMACOS
COM ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA
(ÁCIDO MEFENÂMICO E PIROXICAM) EM HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR**

**Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em
Química (Química Inorgânica)**

Orientadora: Profa. Dra. Vera Regina Leopoldo Constantino

São Paulo

2007

Vanessa Roberta Rodrigues da Cunha

Título da Dissertação de Mestrado:

Intercalação de fármacos com atividade antiinflamatória

(Ácido Mefenâmico e Piroxicam) em Hidróxido Duplo Lamelar

**Dissertação apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para obtenção de
Título de Mestre em Química (Química Inorgânica)**

Aprovado em:-----

Banca Examinadora

Prof.Dr.-----

Instituição:-----

Assinatura:-----

Prof.Dr.-----

Instituição:-----

Assinatura:-----

Prof.Dr.-----

Instituição:-----

Assinatura:-----

Eu dedico este trabalho que representa uma parte muito importante da minha vida

Aos meus pais José Roberto e Lourdette pela compreensão e dedicação

Aos meus irmãos Cristiano e Eduardo pelo apoio e amizade

À Profa. Dra. Vera Constantino, minha orientadora,

pela paciência e grande dedicação

Ao Prof. Dr. Marcos Makoto que deu início à minha

grande jornada como estudante de pós-graduação

Às minhas amigas Ana Lucia, Daniela, Katia, Nilsa e Tamara pela

paciência, compreensão, apoio, ajuda, e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos, por todo o amor, compreensão e apoio dedicados durante todos esses anos.

À Profa. Dra. Vera, pelo grande apoio, carinho, paciência e confiança fornecidos durante esses anos.

Aos meus professores e professoras da graduação, Francisco Comninou, Hugo Melendéz, Marcos Makoto, Elizete, Sassano, Danitza Suárez, Maria de Fátima, Héctor, Nilson pela grande confiança, incentivo e ajuda fornecida para o meu desenvolvimento no curso e ingresso na pós-graduação.

Aos meus colegas de grupo e amigos César e Jairo pelos conselhos, ajuda e conhecimento fornecidos para o desenvolvimento do meu projeto.

Ao meu colega de grupo Marcos Bizeto, pelos conselhos e ajuda para o desenvolvimento deste trabalho.

Às minhas grandes amigas Ana Lucia, Daniela, Katia, Nilsa e Tamara pelo companheirismo, grande apoio nos momentos difíceis e por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu colega de grupo Danilo, pela ajuda.

Ao meu grande amigo Rodriguez, pelos momentos de descontração e os conselhos.

À Profa. Dra. Márcia Temperini e à Celly (IQ-USP) pelo registro dos espectros Raman e colaboração na interpretação.

À Profa. Juliana Marchetti e à Fabiana (FCF-USP, Ribeirão Preto) pela ajuda com os experimentos de solubilização e desintercalação dos materiais híbridos.

À Cida pelo apoio técnico.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Estado de São Paulo, FAPESP, pela bolsa e auxílios concedidos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa concedida.

A todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso.

Não importam quais sejam os obstáculos e as dificuldades.

*Se estamos possuídos de uma inabalável determinação,
conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias,
devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.*

(Dalai Lama)

RESUMO

(Cunha, V.R.R.) Intercalação de fármacos com atividade antiinflamatória (Ácido Mefenâmico e Piroxicam) em Hidróxido Duplo Lamelar. 2007. n° de págs: 121. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Química Inorgânica, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A intercalação de espécies de interesse biológico e terapêutico em Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) vem se mostrando uma estratégia interessante para a obtenção de sistemas de armazenamento ou carregadores de drogas. No presente trabalho foram investigadas rotas sintéticas e parâmetros experimentais para a intercalação dos ânions derivados dos fármacos ácido mefenâmico e piroxicam em HDL de Mg^{2+} e Al^{3+} . Os sólidos foram caracterizados por difratometria de raios X, análises elementar e térmica, microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia no infravermelho e Raman.

Os difratogramas de raios X dos materiais híbridos HDL-mefenamato isolados por co-precipitação (pH=9-9,5) mostram, além de fase do tipo HDL, alguns picos finos e de baixa intensidade que podem estar relacionados com a presença de um sal de mefenamato. Os melhores resultados foram obtidos empregando uma relação molar ânion/ Al^{3+} =1. Nos processos de reconstituição e troca iônica, os picos finos não são observados. Os espectros vibracionais mostram que o ácido mefenâmico está na forma desprotonada e intacto. Os ânions mefenamato se arranjam em uma bicamada no espaço interlamelar (d_{003} ~21-22 Å).

Os híbridos HDL-piroxicamato obtidos por co-precipitação são constituídos de pelo menos duas fases. À medida que a razão ânion/ Al^{3+} diminui, observa-se o aumento na formação de fase HDL.

Palavras-Chaves: (Hidróxido Duplo Lamelar, Argilas Aniônicas, Hidrotalcita, Ácido Mefenâmico, Piroxicam, Materiais Híbridos Orgânico-Inorgânicos)

ABSTRACT

(Cunha, V.R.R.) Intercalation of drugs with antiinflammatory activity (Mefenamic Acid and Piroxicam) in Layered Double Hydroxide. 2007. n° de págs: 121. Master Thesis- Graduate Program in Inorganic Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Intercalation of biological and therapeutical species into Layered Double Hydroxides (LDHs) has been shown an interesting strategy to get drug storage or drug carriers systems. In this work it were investigated synthetic routes and experimental parameters for intercalation of anions derived from mefenamic acid and piroxicam drugs into LDH of Mg^{2+} e Al^{3+} composition. The isolated solids were characterized by X-ray diffractometry, elemental and thermal analysis, scanning electron microscopy and infrared and Raman spectroscopies.

Besides LDH phase, XRD patterns of LDH-mefenamate hybrid materials isolated by coprecipitation (pH=9-9.5) shown some narrow and low intensity peaks that can be related to a mefenamate salt phase. Improved data were obtained using an anion/ Al^{3+} molar ratio equal 1. When employing reconstruction and ion exchange methods, narrow peaks are no observed. Vibrational spectra indicate that mefenamic acid is deprotonated and integral between the layers. Guest anions are arranged in a bylayer in the interlayer space (d_{003} ~21-22 Å).

LDH-piroxicamate hybrids materials obtained by coprecipitation are constituted by at least two phases. An increase in LDH phase formation it is observed when the molar ratio anion/ Al^{3+} decreases.

Keywords: (Layered Double Hydroxide, Anionic Clays, Hydrotalcite, Mefenamic Acid, Piroxicam, Hybrid Organic-Inorganic Materials)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRX - Difractometria de raios X

UV-vis - Espectroscopia eletrônica no ultravioleta e visível

IV - Espectroscopia vibracional no infravermelho

FTIR - Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier.

FT-Raman - Espectroscopia Raman com transformada de Fourier.

TGA - Análise termogravimétrica

DTG - Termogravimetria derivada (curva referente à primeira derivada da curva TGA)

DSC - Calorimetria exploratória diferencial

DTA – Análise térmica diferencial

MS - Espectrometria de Massa

CHN - Análise química dos elementos C, H e N

MEV - Microscopia eletrônica de varredura

MET – Microscopia eletrônica de transmissão

ICP-AES - Espectroscopia de Emissão Atômica

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

XPS – Espectroscopia de fotoemissão de raios X

EDX – Energia dispersiva de raios X

ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS

ÁCIDO MEFENÂMICO

PIROXICAM

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Representação esquemática de um material com estrutura bidimensionalmente organizada.
- Figura 2** - Representação esquemática da estrutura da brucita.
- Figura 3** - Representação esquemática da estrutura da hidrotalcita.
- Figura 4** - Curvas de medida de pH em função do tempo para vários antiácidos: (a) bicarbonato de sódio, (b) gel de hidróxido de alumínio, (c) hidróxido de magnésio, (d) silicato de alumínio sintético, (e) silicato de magnésio (f) HDL, (g) metassilicato de alumínio e magnésio.
- Figura 5** - Esquema ilustrando de modo simplificado a motivação dos trabalhos realizados sobre intercalação em HDL de espécies orgânicas de interesse farmacológico.
- Figura 6** - Representação da estrutura molecular do ácido mefenâmico. Código de cores: cinza (C), azul claro (H), vermelho (O) e azul escuro (N). Estruturas obtidas utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge).
- Figura 7** - Representação dos polimorfos I (a) e II (b) do ácido mefenâmico.
- Figura 8** - Representação da estrutura molecular do piroxicam (a). Código de cores: cinza (C), azul claro (H), vermelho (O), azul escuro (N) e amarelo (S). A estrutura esquemática da molécula com caráter zwitteriônico (b). Estruturas geradas utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge).
- Figura 9** - Representação dos polimorfos I (α) e II (β) do piroxicam.
- Figura 10** - Difratogramas de raios X dos materiais HDLs $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ e $\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$.
- Figura 11** - Difratogramas de raios X dos materiais HDL $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$, Ácido Mefenâmico e Mefenamato de sódio. (*) picos não indicados na ref; (*) polimorfo II do ácido mefenâmico.
- Figura 12** - Curvas **a**-TGA(-)/DSC(-) (linha base corrigida) e **b**-DTG(--)-MS(-) do $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3$.
- Figura 13** - Curvas **a**-TGA(-)/DSC(-) e **b**-DTG(--)-MS(-) do sal mefenamato de sódio.
- Figura 14** - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais HDL $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$, ácido mefenâmico e mefenamato de sódio. Superior: $3700\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$; inferior: $2000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$.
- Figura 15** - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3$, ácido mefenâmico e mefenamato de sódio.
- Figura 16** - Difratogramas de raios X dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.
- Figura 17** - Representação esquemática simplificada do arranjo proposto para os ânions mefenamato na região interlamelar do HDL. Estrutura do mefenamato gerada utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge)

Figura 18 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.

Figura 19 - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.

Figura 20 - Curvas TGA(-)/DSC(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.

Figura 21 - Curvas DTG(-)/MS(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.

Figura 22 - Difractogramas de raios X dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Figura 23 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Figura 24 - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Figura 25 - Curvas TGA(-)/DSC(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Figura 26 - Curvas DTG(-)/MS(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Figura 27 - Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ em duas ampliações diferentes: (a) 5 000 vezes e (B) 40 000 vezes.

Figura 28 - Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do (a) $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ (b) $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ na mesma ampliação (10 000 vezes).

Figura 29 - Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do (a) $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ (b) $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ na mesma ampliação (30 000 vezes).

Figura 30 - Difractogramas de raios X dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Figura 31 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Figura 32 - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Figura 33 - Curvas TGA(-) e DSC(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Figura 34 - Curvas DTG(-)/MS(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Figura 35 - Concentração de íons Mg^{2+} e Al^{3+} liberados no teste de solubilização do $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8 / T = 37°C (t=5min-12h).

Figura 36 - Concentração de íons Mg^{2+} e Al^{3+} liberados no teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8 / T = 37°C (t= 5min-1h).

Figura 37 - Relação Mg^{+2}/Al^{+3} em mol durante o teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8/T=37°C **(a)** t = 5min-12h e **(b)** t = 5min-1h.

Figura 38 - Variação do valor do pH no teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8 / T=37°C; pH do ensaio de 5 min até 12h.

Figura 39 - Teste de Liberação do $Mg_3Al.3mef-40min-cop$ em tampão fosfato pH=6,8/T=37°C.

Figura 40 - Difrátogramas de raios X dos materiais piroxicam monohidrato, piroxicam, $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$. Superior: 1,5-70°; inferior: 3-36°.

Figura 41 - Representação da estrutura do piroxicam, de uma das formas de ressonância do piroxicam monohidrato e do cristal de piroxicam monohidrato.

Figura 42 - Representação esquemática simplificada dos arranjos propostos para os ânions piroxicamato na região interlamelar do HDL. Estrutura do piroxicamato gerada utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge).

Figura 43 - Espectros vibracionais na região do infravermelho do piroxicam e piroxicam monohidrato. **(a)** 3700-1500 cm^{-1} ; **(b)** 2000-500 cm^{-1} .

Figura 44 - Espectros Raman dos materiais HDL-carbonato, piroxicam e piroxicam monohidrato.

Figura 45 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$. Superior: 3700-1500 cm^{-1} ; Inferior: 2000-500 cm^{-1} .

Figura 46 - Espectros Raman dos materiais $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$. Inserção: espectro Raman do piroxicamato de sódio.

Figura 47 - Curvas **a**-TGA(-)/DSC(-) e **b**-DTG(--)-MS(-) do piroxicam monohidrato.

Figura 48 - Curvas TG(-) e DSC(--) dos materiais $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$.

Figura 49 - Curvas DTG(--)/MS(-) dos materiais $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Comparação das propriedades de várias nanopartículas inorgânicas.
- Tabela 2:** Trabalhos publicados sobre fármacos intercalados em hidróxidos duplos lamelares.
- Tabela 3:** Parâmetros das celas unitárias dos polimorfos I e II do ácido mefenâmico.
- Tabela 4:** Reagentes empregados nas sínteses dos HDLs e em outros experimentos.
- Tabela 5:** Condições experimentais utilizadas no método da co-precipitação e reconstituição para obtenção dos HDLs intercalados com o ânion do ácido mefenâmico (Mef).
- Tabela 6:** Condições experimentais utilizadas no método da co-precipitação para obtenção dos materiais intercalados com o ânion do piroxicam (Pirox).
- Tabela 7:** Condições experimentais utilizadas no método da co-precipitação e troca iônica para obtenção dos HDLs intercalados com o ânion do ácido mefenâmico (Mef).
- Tabela 8:** Distância interplanar (d_{hkl}) e 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para o HDL Mg_3Al -carbonato e Mg_3Al -cloreto, obtidos dos dados de difratometria de raios X.
- Tabela 9:** Valores estimados para os parâmetros **a** e **c** do Mg_3Al -carbonato e Mg_3Al -cloreto.
- Tabela 10:** Valores dos ângulos 2θ de Bragg e as distâncias interplanares $d(\text{\AA})$ para o ácido mefenâmico e mefenamato de sódio obtidos por difratometria de raios X.
- Tabela 11:** Dados de análise elementar (CHN) dos materiais HDLs-Mef sintetizados.
- Tabela 12:** Dados de análise de metais dos materiais HDLs-Mef sintetizados.
- Tabela 13:** Distâncias interplanares (d_{hkl}) e valores de 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para os HDLs $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.
- Tabela 14:** Valores estimados para os parâmetros **a** e **c** dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.
- Tabela 15:** Distância interplanar (d_{hkl}) e 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para os HDLs: $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.
- Tabela 16:** Distância interplanar (d_{hkl}) e 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para os HDLs: $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.
- Tabela 17:** Fórmulas propostas para os materiais HDL-mef.
- Tabela 18:** Concentração dos ânions mefenamato em 100g de material obtido, através dos dados de análise elementar para os HDLs-Mef sintetizados.
- Tabela 19:** Valores de análise elementar (CHN) para os materiais Mg_3Al -Pirox sintetizados.

SUMÁRIO

I. Introdução.....	16
I.1. Hidróxidos Duplos Lamelares.....	16
I.2. Espécies orgânicas de interesse farmacológico.....	33
I.2.1. Ácido Mefenâmico.....	33
I.2.2. Piroxicam.....	38
II. Objetivos.....	41
III. Parte Experimental.....	41
III.1 Reagentes.....	41
III.2.Preparação dos hidróxidos duplos lamelares e dos sais de sódio derivados do ácido mefenâmico e piroxicam.....	42
III.2.1. Síntese do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ e Mg_3Al-Cl^-	42
III.2.2.Síntese dos sais de sódio derivados do ácido mefenâmico e piroxicam.....	43
III.2.3.Síntese dos materiais $Mg_3Al-Mef$ e $Mg_3Al-Pirox$ pelo método da co-precipitação.....	44
III.2.4. Síntese do material $Mg_3Al-Mef$ pelo método de reconstituição.....	45
III.2.5- Síntese do material $Mg_3Al-Mef$ pelo método da troca iônica.....	46
III.3. Ensaios preliminares de solubilização dos materiais $Mg_3Al-CO_3^{2-}$, Ácido Mefenâmico e $Mg_3Al.3mef-40min-cop$ em solução de HCl (pH = 1,8).....	49
III.4. Teste preliminar de desintercalação com o material $Mg_3Al.3mef-40min-cop$ em solução tampão fosfato de pH=6,8.....	50
III.5. Métodos de Caracterização.....	51
III.5.1. Difractometria de raios X no pó	51
III.5.2. Análise Térmica.....	51
III.5.3. Análise Elementar.....	52
III.5.4. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho.....	52
III.5.5. Espectroscopia Raman.....	52
III.5.6. Espectroscopia Eletrônica no Ultravioleta-Vísivel.....	52
III.5.7. Microscopia Eletrônica de Varredura	53
III.6. Equipamentos.....	53
IV. Resultados e Discussões	54
IV.1. Precursores HDL-carbonato, HDL-cloreto, Ácido Mefenâmico e Mefenamato de sódio.....	55

IV.2. Intercalação do ânion mefenamato em HDL-Mg ₃ Al	66
IV.2.1. Intercalação do ânion mefenamato via métodos da co-precipitação e reconstituição.....	69
IV.2.2. Intercalação do ânion mefenamato em HDL-Mg ₃ Al com diferentes razões ânion/alumínio	77
IV.2.3. Intercalação do ânion mefenamato em HDL-Mg ₃ Al utilizando diferentes intervalos de tempo de agitação e tratamento térmico.....	86
IV.2.4. Ensaios preliminares de solubilização dos materiais Mg ₃ Al-CO ₃ ²⁻ , Ácido Mefenâmico e Mg ₃ Al.3mef-40min-cop em solução de HCl (pH=1,8).....	93
IV.2.5. Teste preliminar de desintercalação com o material Mg ₃ Al.3mef-40min-cop em solução tampão fosfato de pH=6,8.....	98
IV.3. Intercalação do piroxicamato em HDL Mg ₃ Al pelo método da co-precipitação.....	100
V. Conclusões.....	113
VI. Perspectivas futuras	115
VII. Referências Bibliográficas.....	116

ANEXO A - Curva de calibração de mefenamato de sódio (C₁₅H₁₄NO₂Na·H₂O) em tampão fosfato

ANEXO B - Difrátogramas de raios X dos polimorfos do ácido mefenâmico

ANEXO C - Difrátogramas de raios X dos materiais Mg₃Al.5mef-168h-t.i. e Mg₃Al.5mef-24h-cop

ANEXO D - Espaçamento basal (Å) de alguns minerais

ANEXO E - Difrátogramas de raios X do mefenamato de sódio e Mg₃Al.3mef-24h-cop

ANEXO F - Difrátograma de raios X do resíduo do material Mg₃Al.3mef-40min-cop do ensaio de liberação no tampão fosfato (pH=6,8)

ANEXO G - Súmula Curricular

I. INTRODUÇÃO

I.1. Hidróxidos Duplos Lamelares

Materiais híbridos orgânico-inorgânicos são explorados de maneira crescente no meio acadêmico e industrial como uma alternativa criativa para obtenção de materiais com grande versatilidade e várias possibilidades de aplicações comerciais. Um dos exemplos mais antigos de materiais constituídos de componentes orgânicos e inorgânicos vem das indústrias de tintas e polímeros, nas quais se empregam cargas e pigmentos inorgânicos (TiO_2 , por exemplo) dispersos em misturas orgânicas (solventes, surfactantes, polímeros etc.).^{1,2,3} A hidroxiapatita (hidróxido fosfato de cálcio) e o colágeno são os principais constituintes dos ossos e exemplo de um material híbrido orgânico-inorgânico natural.⁴ Os materiais híbridos são homogêneos devido à mistura de seus componentes em nível molecular, ou seja, usualmente em escala de nanômetros a sub-micrômetros.² Essa classe de materiais pode oferecer uma série de vantagens em relação a outras: condições experimentais brandas de reação (*soft chemistry*), diversidade de métodos de preparação (por exemplo os métodos sol-gel e "self-assembling", no qual espécies se organizam ao redor de unidades que servem como moldes ou direcionadores estruturais), propriedades diferenciadas em relação aos componentes orgânicos e inorgânicos que lhes deram origem como maior estabilidade química, fotoquímica, térmica e mecânica entre outras.⁵ Esses materiais apresentam um grande potencial de aplicações em diferentes áreas como, por exemplo, no desenvolvimento de biomateriais, catalisadores, fibras, filmes, membranas, sensores, carregadores de fármacos entre outras.²

Tian et al.⁶ relataram a síntese e a caracterização de materiais biocompatíveis e biodegradáveis à base de tetraetilortossilicato (TEOS) e poli(ϵ -caprolactana), PCL, com potencial indicação de uso em implantes ósseos. O desenvolvimento de novos materiais para catálise heterogênea tem envolvido a preparação de suportes híbridos orgânico-inorgânicos, nos quais o

catalisador é aplicado na superfície de diferentes suportes, como sílica, alumina e materiais zeolíticos.⁷ Em um outro exemplo, Raman e Brinker⁸ prepararam membranas com porosidade controlada a partir da hidrólise e co-condensação do metiltrietilortossilicato com TEOS. As membranas exibiram boa permeabilidade frente aos gases CO₂, CH₄, He e N₂ e apresentaram seletividade para o par CO₂ e CH₄. Alguns materiais híbridos orgânico-inorgânicos já estão sendo comercializados para uso como componentes de partes de automóveis (correias do motor e partes externas que requerem resistência mecânica), protetores solares, tecidos resistentes às chamas, embalagens para alimentos e material odontológico.^{3,5}

Os híbridos podem ser classificados de acordo com a natureza das interações que envolvem a interface entre os constituintes orgânicos e inorgânicos.^{3,5} Nos materiais da **classe I**, a interface envolve interações fracas como ligações de hidrogênio e outras interações de van der Waals. Já nos híbridos da **classe II**, pelo menos alguns dos componentes orgânicos e inorgânicos estão ligados através de uma ligação química forte (covalente, ou iônica ou ligação ácido-base de Lewis, também denominada *covalente coordenada*). Nesse contexto, os sólidos inorgânicos lamelares que contêm espécies orgânicas intercaladas (moléculas pequenas, polímeros sintéticos, biopolímeros) podem ser considerados *materiais híbridos orgânico-inorgânicos*, uma vez que, além da natureza da matriz e do intercalado, a "mistura" das partes ocorre em escala nanométrica e os métodos de síntese dos híbridos envolvem condições brandas de temperatura e pressão.

A intercalação de espécies orgânicas em hidróxidos duplos lamelares (HDLs) tem recebido significativas atenções devido às diversas possíveis aplicações para esses materiais híbridos orgânico-inorgânicos. Os HDLs são sólidos inorgânicos que possuem propriedades que permitem empregá-los como trocadores de ânions, catalisadores, precursores ou suporte para catalisadores, adsorventes, na síntese de materiais cerâmicos avançados, na preparação de eletrodos modificados e também em aplicações medicinais como antiácidos.^{9,10,11,12,13,14}

Os hidróxidos duplos lamelares, também conhecidos como *compostos do tipo hidrotalcita* ou como *argilas aniônicas*, apresentam estruturas bidimensionalmente organizadas e poros flexíveis como os argilo-minerais (Figura 1). Esses materiais são capazes de incorporar espécies negativas na região interlamelar de modo a neutralizar as cargas positivas das lamelas.^{15,16,17,18,19,20} Os HDLs possuem ocorrência natural e podem também ser sintetizados em laboratório através de rotas simples e de baixo custo, que permitem o isolamento de sólidos de alta pureza.¹⁶

Exemplos: caulinita, mica, grafite.

Figura 1 – Representação esquemática de um material com estrutura bidimensionalmente organizada.

Os HDLs possuem fórmula geral $[M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_x(OH)_2](A^{n-})_{x/n} \cdot zH_2O$ (M = íon metálico e A^{n-} = ânion interlamelar) e uma estrutura semelhante à da brucita, o mineral de fórmula $Mg(OH)_2$ (Figura 2).²¹

Figura 2 - Representação esquemática da estrutura da brucita.

Na brucita, as lamelas são neutras e os cátions Mg^{2+} estão localizados no centro dos octaedros enquanto os ânions hidroxila ocupam os vértices. Esses octaedros compartilham suas arestas formando camadas planas e neutras (Figura 2), que se empilham em um arranjo “face a face”, estabelecendo ligações de hidrogênio. A substituição isomórfica, na estrutura da brucita, de cátions divalentes por cátions trivalentes, resulta na formação de camadas positivamente carregadas. Para neutralizar a carga positiva das lamelas, há ânions entre as camadas que, juntamente com moléculas de água, promovem o empilhamento das camadas formando a estrutura do tipo da hidrotalcita, o mineral de composição $[Mg_6Al_2(OH)_{16}](CO_3) \cdot 4H_2O$. Uma representação esquemática da estrutura da hidrotalcita é mostrada na Figura 3.^{15,16}

Figura 3 - Representação esquemática da estrutura da hidrotalcita.

A versatilidade dos HDLs está relacionada com a ampla variedade de ânions que podem ser intercalados, incluindo ânions orgânicos (carboxilatos, sulfonatos, fosfonatos, polímeros aniônicos, macrocíclos) e inorgânicos (haletos, sulfato, nitrato, fosfato, cromato, arsenato, polioxometalatos)^{11,22,23,24,25,26,27,28,29} e, também, com o fato de sua estrutura acomodar diferentes íons

metálicos e diferentes razões M^{2+}/M^{3+} . Em alguns HDLs, as lamelas suportam cátions metálicos em estado de oxidação (+1) como o lítio ³⁰ e (+4) como o titânio.³¹ Porém, na natureza, as variações são poucas e o carbonato é o ânion preferido em razão da sua habilidade em ocupar sítios interlamelares muito bem definidos do ponto de vista cristalográfico e manter fortes ligações eletrostáticas e ligações de hidrogênio com as lamelas.³² Em função de sua estrutura, os HDLs apresentam variadas e notáveis propriedades estruturais, químicas, eletrônicas, iônicas, ópticas e magnéticas.¹⁶

A biocompatibilidade do HDL com composição da hidrotalcita o torna um interessante aliado nas áreas medicinal e farmacológica, nas quais suas propriedades como antiácido são estudadas já há algum tempo.^{33,34,35,36} O HDL de magnésio-alumínio e carbonato é encontrado comercialmente com o nome TALCID®, um antiácido patenteado pela empresa Bayer AG.^{16,,37,38}

Um bom antiácido deve ser caracterizado pelas seguintes propriedades: rápido efeito de neutralização; efeito tamponante na faixa de pH 3-5, evitando assim que o pH do suco gástrico se torne muito alcalino; atividade estável mesmo na presença de outros componentes do suco gástrico.¹⁶ O gráfico da Figura 4 mostra o desempenho do $MgAlCO_3$ -HDL e de vários outros compostos utilizados como antiácidos.¹⁶ Pelo gráfico, pode-se notar que o $MgAlCO_3$ -HDL é o composto que melhor se adapta às características de um bom antiácido.

Figura 4 - Curvas de medida de pH em função do tempo para vários antiácidos: (a) bicarbonato de sódio, (b) gel de hidróxido de alumínio, (c) hidróxido de magnésio, (d) silicato de alumínio sintético, (e) silicato de magnésio (f) HDL, (g) metassilicato de alumínio e magnésio.¹⁶

Nos últimos anos vem crescendo o número de trabalhos que tratam do emprego de nanopartículas inorgânicas como ouro, tubos de carbono, fulerenos, sílica, Fe_3O_4 e HDLs como cápsulas de armazenamento ou carregadores de espécies de interesse biológico e terapêutico.³⁹ Os carregadores podem ser classificados em quatro grupos principais: carregadores virais, compostos catiônicos orgânicos, proteínas recombinantes e nanopartículas inorgânicas. Os carregadores virais são os mais eficientes, mas apresentam muitos efeitos colaterais tais como respostas imunes e mutação dos genes. Os carregadores catiônicos (lipídios e polímeros) podem evitar tais problemas, porém geralmente são tóxicos para a célula. Em contraste, as partículas inorgânicas apresentam a vantagem da baixa toxicidade, facilidade de síntese e de controle de tamanho, mas a desvantagem da baixa eficiência na transferência celular. A Tabela 1 mostra algumas propriedades das partículas inorgânicas de interesse para uso clínico.

Tabela 1: Comparação das propriedades de várias nanopartículas inorgânicas.³⁹

Tipo	Tamanho (nm)	Forma	Citotoxicidade (mg/mL)	Biodegradação	Eliminação^(a)
Au	1-100	esférica/bastão	> 0,05	não	A, C ou M
C (nanotubos)	1-10	tubular	> 0,05	não	A, C ou M
$\text{C}_{60,70,80}$	~1	esférica	~500 ^(b)	não	A, C ou M
HDL	30-200	lamelar	~1	sim	Dissolução
SiO_2	5-100	esférica	~1	não	A, C ou M
Fe_3O_4	1-50	esférica	0,5-2,0	não	A, C ou M

(a) A = acumulação; C = circulação; M = metabolização

(b) em unidades de mg/kg de ratos

Os materiais inorgânicos geralmente apresentam propriedades promissoras para serem utilizados como carregadores, tais como baixa toxicidade, biodisponibilidade[†], superfície que pode ser funcionalizada, biocompatibilidade e promoção da liberação sustentada. Por isso o crescente interesse

[†] Biodisponibilidade é uma medida da porcentagem da dose administrada da substância com atividade terapêutica que alcança o sistema de circulação e está disponível no local de ação.

na pesquisa e desenvolvimento desses materiais para serem utilizados como novos carregadores não-virais de drogas. Apesar das vantagens apresentadas pelos carregadores inorgânicos, a estabilidade química das nanopartículas inorgânicas (exceto HDL), inicialmente uma propriedade excelente para manter a integridade do material durante o processo de liberação do fármaco, faz com que sua biodegradação no plasma e citoplasma do corpo humano seja comprometida. Como resultado, essas partículas serão acumuladas nas células, ou circularão pelo plasma ou serão metabolizadas. Isso ocorre devido à dificuldade encontrada para essas grandes partículas sofrerem exocitose. O HDL é a única exceção por causa da sua alcalinidade e capacidade de lenta degradação em meio ácido, como o do citoplasma ($\text{pH}=4-6$), resultando em íons como Mg^{2+} , Al^{3+} , CO_3^{2-} , Cl^- , que podem deixar a célula através dos canais iônicos, como os íons K^+ e Ca^{2+} . Assim, o HDL parece apresentar um equilíbrio entre estabilidade química e biodegradabilidade e, por isso, ser altamente promissor para liberação de biomoléculas na célula.

No presente ano (2007), dois artigos de revisão foram publicados sobre materiais híbridos constituídos por HDLs e moléculas orgânicas de interesse para as indústrias farmacêutica e de cosméticos.^{40,41} Na Tabela 2 estão relacionados os artigos reportados até o momento sobre a intercalação de fármacos em hidróxidos duplos lamelares.

Tabela 2: Trabalhos publicados sobre fármacos intercalados em hidróxidos duplos lamelares.

FÁRMACO	Composição do HDL M ²⁺ /M ³⁺	Métodos de caracterização	Ref.
diclofenaco, gemfibrozil, ibuprofeno, naproxeno, ácido 2-propilpentanóico, ácido 4-bifenilacético, ácido tolfenâmico	Li/Al ₂	DRX; CHN; IV; TGA	42
ibuprofeno	Mg ₂ /Al	IV; TGA; CHN	43
ácido salicílico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido aspártico	Mg ₃ /Al	DRX; TGA/DTA; IV; CHN	44
indometacina, cetoprofeno, ácido tioprofênico	Mg ₃ /Al	DRX; CHN; UV-vis	45
ácido 1-hidroxiethylideno-1,1-difosfônico	Mg ₂ /Al e Mg ₃ /Al	DRX; CLAE; RMN	46
2-carboxilato-Indol	Zn ₂ /Al e Zn ₃ /Al	DRX; IV	47
ácido salicílico, naproxeno	Mg ₂ /Al	DRX; IV; RMN, TGA/DTA	48
indometacina	Mg ₂ /Al	DRX; IV; RMN, TGA/DTA	49
ácido fólico	Mg ₂ /Al	DRX; TGA/DTA; ICP-AES; CHN;	50
diclofenaco	Mg ₂ /Al	DRX; XPS	51
fenbufeno	Mg ₂ /Al e Li/Al ₂	DRX; IV; TGA; ICP-AES	52
fenbufeno	Mg ₂ /Al	DRX; MET; XPS	53
captotecina	Mg ₂ /Al	DRX; IV; UV-vis; MET	54
naproxeno	Mg ₂ /Al	DRX; IV; TG; ICP-AES; CHN; UV-vis	55
ibuprofeno	Mg ₃ /Al	IV; Raman; DRX; TGA; EPR	56
ibuprofeno, diclofenaco, indometacina	Mg ₂ /Al	DRX; IV; Raman; RMN	57
ácido ferúlico	Mg/Al	DRX; TGA; MEV	58
5-fluorouracil	Mg ₂ /Al	DRX; IV; TGA	59
fenoximetilpenicilina	Mg ₃ /Al	DRX; IV; CHN; MEV	60
cordicepina (ou 3-desoxiadenosina)	Mg/Al	DRX; IV; MET; Eletroforose Capilar	61
ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico	Mg ₂ /Al	DRX; IV; TGA/DTA; Área Superficial	62
protoporfirina IX e ácido perfluoroheptanóico	Mg ₂ /Al	DRX; IV; UV-vis; TGA	63
gramicidina, anfotericina	Mg ₃ /Al		
ampicilina, ácido nalidixico	Mg ₂ /Al	DRX; IV; UV-vis	64
succinato de cloramfenicol	Mg ₂ /Al	DRX; TGA; UV-vis	65
ácido indol-3-acético	Zn/Al, Zn(OH) ₃	DRX; IV; TGA/DTA; MEV	66
podofilotoxina	Mg ₃ /Al	DRX; UV-vis; MET	67
celecoxib	Mg/Al	DRX; IV; DSC; área superficial	68

Desde as primeiras publicações em 2001 sobre a intercalação de espécies de interesse farmacológico em HDLs, observa-se não apenas o aumento no número de trabalhos, como também o depósito de patentes pelos grupos de O'Hare,^{69,70} Choy,^{71,72} e Costantino,⁷³ que trabalham na síntese e caracterização de HDLs há muitos anos. Outras patentes recentes foram encontradas relatando o uso de HDLs para liberação sustentada de bisfosfonatos (tratamento de osteoporose)⁷⁴ e HDLs contendo íons Fe(III) nas lamelas para tratamento de deficiência de ferro no organismo.⁷⁵

As propriedades dos HDLs (como o caráter antiácido) podem ser combinadas com as propriedades do composto intercalado, resultando em um híbrido no qual a estabilidade química, térmica e/ou fotoquímica, entre outras, é sensivelmente aumentada em relação ao fármaco livre. Além disso, o material intercalado poderá sofrer um processo de liberação sustentada, decorrente da dissolução da matriz lamelar em função do ataque ácido ou de uma reação de troca aniônica.^{40,41} Essas propriedades permitem que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontado como promissor para uso como suporte para o armazenamento e a liberação sustentada da substância intercalada, que pode ser um fármaco como os antiinflamatórios não-esteroidais,^{42,43,45,56} as drogas anticancerígenas,^{50,54} um regulador de crescimento vegetal,⁷⁶ porfirina para uso em terapia fotodinâmica,⁶³ aminoácidos,⁷⁷ herbicidas,⁷⁸ ou mesmo a molécula de DNA em trabalho de terapia genética.^{79,80} A aplicação do HDL como, por exemplo, excipiente no tratamento de úlcera e em terapia de desordens digestivas já é descrita há mais tempo.¹⁶

A intercalação de moléculas biologicamente ativas na estrutura de HDLs é de interesse não apenas pelo fato da matriz ser biocompatível, mas também por outros efeitos reportados em estudos recentes:

a) *Possível liberação sustentada da droga mediada por alterações no pH.*

Ambrogi et al.⁴³ realizaram um estudo de liberação "*in vitro*" do antiinflamatório ibuprofeno em HDL de magnésio e alumínio simulando as condições de pH do intestino delgado (pH=7,5). A liberação foi

realizada comparando os comportamentos do HDL-IBUt.i. (ibuprofeno intercalado no HDL através do método da troca iônica), HDL-IBU (mistura física do sal de sódio do ibuprofeno com o HDL-Cl⁻) e do Neo-Mindol® (forma comercial do ibuprofeno na forma de sal de sódio) em pH 7,5. As quantidades do ibuprofeno liberadas ao longo de 100 min foram determinadas utilizando a espectrofotometria no UV-Vis. O perfil de liberação do HDL-IBUt.i. foi diferente do observado para o Neo-Mindol®. A forma comercial e a mistura física HDL-IBU apresentaram uma liberação imediata do fármaco. O ensaio com a amostra HDL-IBUt.i. mostrou que, após 20 min, 60% da droga foi liberada e que os 40% restantes foram liberados após 100 min. Essas diferenças provavelmente estão relacionadas com o mecanismo de liberação do fármaco intercalado, pois a liberação ocorre através da troca iônica entre os íons derivados do ibuprofeno e os íons fosfato presente na solução tampão. O difratograma de raios X do sólido remanescente após a liberação confirma esse mecanismo devido ao desaparecimento do pico basal em $d_{003} = 21,7\text{\AA}$ referente ao HDL-IBUt.i., e o aparecimento do pico em $10,9\text{\AA}$ referente aos íons fosfato intercalados. A liberação “*in vitro*” do HDL-IBUt.i. utilizando aproximadamente as condições do meio gástrico não foi estudada. Essas condições não favoreceram uma liberação sustentada devido à rápida dissolução do HDL em baixos valores de pH, sendo necessário o recobrimento entérico do material.

b) *Aumento da solubilidade de substâncias pouco solúveis em água.*

Ambrogi et al.⁴⁵ também desenvolveram um trabalho sobre o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis como a indometacina, cetoprofeno e o ácido tioprofênico em HDL de magnésio e alumínio. A solubilidade é uma propriedade muito importante dos fármacos, pois tem um papel crucial na liberação e absorção dessas moléculas no plasma sanguíneo, ou seja, na sua biodisponibilidade. As medidas de solubilidade do fármaco livre, intercalado e do material formado pela mistura física do HDL-fármaco foram determinadas em um ensaio a 37°C no qual o pó do material foi colocado em um

meio contendo suco gástrico (pH =1,2) sem pepsina. A quantidade de fármaco liberada nos tempos pré-estabelecidos foi determinada pela espectrofotometria no UV-Vis. Os três fármacos, quando intercalados em HDL, apresentaram um aumento na solubilidade enquanto a molécula livre e a mistura física não mostraram modificações. Para a indometacina, por exemplo, a concentração do fármaco livre e da mistura física no ensaio de 3h foi aproximadamente seis vezes menor do que a concentração do fármaco previamente intercalado. Segundo os autores, o aumento na solubilidade pode estar relacionado à ausência de cristalinidade do material intercalado, ocorrendo a liberação direta da forma iônica pela rápida dissolução do HDL em meio ácido.

c) aumento da estabilidade química de substâncias frente à luz, calor, umidade, oxigênio molecular etc.

Wei et al.⁵⁵ realizaram um estudo sobre a decomposição térmica do antiinflamatório naproxeno em HDL de magnésio e alumínio utilizando as técnicas de difratometria de raios X e absorção no infravermelho “*in situ*”. As mudanças observadas durante o processo de decomposição usando tais técnicas estão de acordo com os dados de análise térmica. A espectroscopia no infravermelho e a difratometria de raios X mostram que a decomposição do naproxeno intercalado ocorre aproximadamente em 250°C, temperatura na qual se observa o desaparecimento de bandas características da molécula e a desidroxilação do HDL. Esse estudo possibilita concluir o notável aumento da estabilidade do naproxeno quando intercalado em HDL, visto que para a molécula livre a temperatura de decomposição é de 170°C.

d) liberação sustentada pode manter a concentração plasmática do fármaco em níveis desejados por um período maior de tempo.

Li et al.⁵² realizaram um estudo sobre o potencial de liberação do antiinflamatório fenbufeno intercalado na matriz de HDL de magnésio/alumínio e lítio/alumínio. O teste de desintercalação foi realizado a

temperatura constante de 37°C em uma solução de tampão fosfato pH=7,8. As alíquotas retiradas do sobrenadante em tempos pré-estabelecidos foram filtradas e as quantidades de fármaco liberado pela troca iônica com os íons fosfato foram determinadas por espectrofotometria no UV-Vis. A curva de liberação do fenbufeno na matriz HDL-Li/Al mostra que nos primeiros 10 min ocorre uma alta liberação e atinge um nível constante em 20 min. O máximo liberado utilizando essa matriz foi de 40%. O perfil encontrado para a matriz HDL-Mg/Al mostra uma rápida liberação nos primeiros 15 min, porém menor do que a visualizada para a matriz HDL-Li/Al. A quantidade de fenbufeno liberada aumenta linearmente ao longo do ensaio de 120 min e atinge o valor de 59%. Segundo os autores, a explicação para o diferente comportamento da liberação do fenbufeno nas matrizes HDL-Mg/Al e HDL-Li/Al pode ser devida a maior interação do ânion orgânico com o HDL-Li/Al, uma vez que essa matriz possui maior densidade de carga que a HDL-Mg/Al.

e) superfície da matriz de HDL pode ser modificada para atingir células ou tecidos específicos para diminuir riscos de toxicidade.

Li et al.⁵³ estudaram a liberação, em condições semelhantes as encontradas no trato gastrointestinal, do antiinflamatório fenbufeno intercalado na matriz de HDL de Magnésio/Alumínio recoberto pelo polímero Eudragit S 100. Esse estudo foi desenvolvido devido ao comportamento básico da matriz de HDL, impossibilitando sua passagem sem decomposição de suas lamelas no meio ácido do estômago, expondo assim precocemente o fármaco. Os resultados obtidos mostraram o comportamento desejado do híbrido recoberto, ocorrendo a passagem do HDL-fármaco pelo estômago e possibilitando a liberação sustentada do fármaco nas condições do intestino delgado.

f) passagem através da membrana celular via fagocitose, atingindo alvos específicos.

Choy et al.⁵⁰ realizaram um estudo sobre o aumento da permeabilidade de fármacos nas células quando intercalados em HDL de Mg/Al. Os autores escolheram para estudo o ácido fólico e o metotrexato (MTX), utilizados no tratamento de câncer. O MTX apresenta uma baixa meia-vida no plasma, por isso são necessárias altas dosagens desse fármaco aumentando assim a probabilidade de interação com células não cancerígenas. Os resultados obtidos indicam que o material contendo o MTX intercalado é mais eficiente na supressão do desenvolvimento das células cancerígenas que o fármaco livre. A intercalação do MTX em HDL provavelmente diminui a decomposição dessa molécula durante o transporte.

g) *diminuição de efeitos colaterais de antiinflamatórios (lesões gastrointestinais).*

Del Arco et al.⁴⁹ realizaram um estudo *“in vivo”* do material obtido pela intercalação do antiinflamatório indometacina em HDL de magnésio e alumínio (HDL-indometacina) comparando-o com a indometacina livre e a mistura física do HDL-carbonato com a indometacina. O fármaco indometacina, assim como todos os antiinflamatórios não esteroidais não seletivos a COX-2 (enzima responsável pela resposta inflamatória no organismo), causam muitos problemas gastrointestinais. A intercalação desses compostos em HDL pode ser de grande ajuda para contornar os seus efeitos colaterais. Os autores realizaram um experimento *“in vivo”* utilizando ratos Seventeen Swice dos dois sexos. Para a realização do experimento, os ratos não foram alimentados durante 20 h. Somente uma solução contendo 8% de sacarose e 0,2% de NaCl foi dada 2 h antes do experimento para evitar a presença de qualquer líquido no estômago enquanto a indometacina responsável pela ulceração fosse liberada. Após a administração oral das três amostras contendo indometacina, os ratos foram engaiolados por 5 h para ocorrer a completa solubilização do fármaco. Após esse período, as cobaias foram sacrificadas. O estômago foi retirado e analisado através da utilização de microscópio óptico para visualizar o grau e a área de ulceração. Os resultados mostraram que a administração da indometacina livre causou

danos hemorrágicos ao estômago em 88% dos ratos enquanto para os intercalados em HDL, de 70%. Os pontos de ulceração encontrados na superfície do estômago foram cerca de $0,401\% \pm 0,100\%$ para a indometacina livre enquanto apenas $\frac{1}{4}$ dos ratos tratados com HDL-indometacina apresentaram cerca de $0,106\% \pm 0,033\%$, indicando a *performance* superior dos materiais intercalados. Para checar se esses resultados foram favoráveis devido à habilidade de proteção dada pelo HDL, foi comparado o material intercalado com a mistura física (HDL-carbonato + indometacina). Os resultados mostraram o decaimento nos pontos de ulceração para $0,229\% \pm 0,037\%$, um valor intermediário entre os encontrados para a indometacina livre e a intercalada. Esses resultados podem estar relacionados com a presença do HDL-carbonato na mistura física, que tem propriedades antiácidas.

Alguns trabalhos recentes merecem breves comentários por apresentarem inovações em relação aos anteriores. Trikeriotis e Ghanotakis⁶⁴ relataram a síntese e a caracterização de antibióticos intercalados em HDLs. A inovação mostrada nesse artigo está na intercalação de uma espécie orgânica neutra (artigos anteriores tratavam da intercalação de fármacos aniônicos). O antibiótico gramicidina não possui carga. Logo, para realizar a intercalação desse material em HDL foi realizada primeiramente a incorporação dessa espécie hidrofóbica em micelas de colato de sódio para, em seguida, efetuar a intercalação por troca iônica usando o HDL-nitrato. A caracterização através da espectroscopia eletrônica UV-vis provou a intercalação da gramicidina no HDL.

Choy et al.⁶⁶ mostraram os resultados obtidos na comparação entre duas matrizes inorgânicas HDL/Zn-Al e sal básico lamelar de zinco na intercalação e desintercalação do ácido indol-3-acético (IAA) utilizado em cosméticos e ingredientes dermatológicos. De acordo com os dados de difratometria de raios X e espectroscopia vibracional no IV, o ânion IAA apresenta maior interação com o sal básico lamelar de zinco do que com o HDL /Zn-Al devido à coordenação do ânion ao metal divalente nas lamelas da matriz (enxertia do ânion na lamela). Essa interação resultou em uma quantidade maior de fármaco imobilizado e na liberação lenta do ânion orgânico. Esses resultados possibilitam o

desenvolvimento de uma nova matriz para o suporte e liberação de fármacos. O "Nanohybrid Research Center" (Coreia do Sul), fundado em 2001 pelo Dr. Jin-Ho Choy, trabalha no desenvolvimento de sistemas híbridos constituídos de HDL (ou sal básico lamelar) e espécies orgânicas de interesse para uso como drogas ou em cosméticos.⁸¹ Dois produtos patenteados estão disponibilizados para comercialização: *Vitabrid-C* para liberação de vitamina C e *IAA-Brid* para liberação de IAA. A julgar pela formulação dos dois produtos disponíveis no *site* da empresa, a matriz inorgânica é o sal básico lamelar de zinco $[Zn_5(OH)_8(\text{ânion})_2 \cdot xH_2O]$ intercalado com as espécies orgânicas (as partículas do material híbrido são recobertas com sílica).

Recentemente, Ambrogi et al.⁶⁸ propuseram a imobilização do antiinflamatório celecoxib (uma molécula neutra) em HDL-carbonato calcinado como um meio de evitar a cristalização do fármaco amorfo quando armazenado para uso posterior. Quando não cristalino, a solubilidade da substância é maior, logo, uma das estratégias para aumentar a solubilidade de fármacos muito pouco solúveis é promover a amorfização do sólido. No estudo em questão, o HDL calcinado foi suspenso em solução etanólica contendo o fármaco solubilizado e posteriormente a mistura foi seca a vácuo. Os testes de solubilização das moléculas orgânicas foram realizados em meio de fluido gástrico. Os resultados mostraram que em determinadas concentrações do fármaco no HDL, a cristalização é suprimida e a solubilidade é aumentada nas condições avaliadas.

Tammaro et al.⁶⁵ publicaram um trabalho sobre possíveis aplicações do antibiótico succinato de cloramfenicol intercalado em HDL na liberação sustentada transdérmica, quando incorporado em um polimérico (policaprolactona) biocompatível e biodegradável. Segundo os autores, o efeito local da droga evita a administração de altas doses ao paciente, diminuindo efeitos colaterais do fármaco. O híbrido incorporado ao polímero pode ser empregado em artigos cirúrgicos como suturas, membranas, placas para reconstituição óssea, auxiliando na reparação e regeneração do tecido. A síntese do nanohíbrido foi realizada através da troca iônica de ânions nitrato intercalado em HDL-Mg/Al pelos ânions succinato de cloramfenicol. Após a incorporação do nanohíbrido ao polímero, foram obtidos

filmes de 0,15 mm de espessura. O material foi caracterizado por difratometria de raios X e análise termogravimétrica, além de suas propriedades mecânicas. O processo de liberação em solução salina fisiológica mostrou resultados interessantes, pois foi visualizada a presença de dois estágios. No estágio inicial, acontece uma rápida liberação, na qual uma pequena fração da droga é liberada; o segundo estágio, mais lento, estende-se por um longo período. Esse comportamento é muito diferente e mais lento se comparado com as amostras nas quais o antibiótico está incorporado diretamente na matriz polimérica. É desejável, para as aplicações sugeridas pelos autores, que a liberação se prolongue por 24 h ou mesmo por dias.

A Figura 5 mostra um esquema simplificado e abreviado das vantagens observadas na intercalação de fármacos em HDLs. Como já foi mencionado anteriormente, o encapsulamento da droga em estruturas lamelares pode aumentar o "tempo de prateleira" da substância, de modo a manter as especificações físicas, químicas, terapêuticas e toxicológicas do medicamento durante o período de armazenamento. Além de promover a estabilidade do fármaco, os sistemas híbridos devem direcionar a substância para alvos específicos (tecidos), regular a liberação da espécie de interesse e ser seguro para uso *in vivo*. Quanto ao último requisito, cabe ressaltar que os HDLs não apresentam toxicidade quando ingeridos oralmente (propriedade reconhecida há tempo) ou administrados na forma parenteral.⁷² Partículas com diâmetro entre 100 e 300 nm não causam problemas de obstrução de vasos sanguíneos e não são tóxicas mesmo na concentração de 400 mg / kg (testes realizados com ratos).

Figura 5 - Esquema ilustrando de modo simplificado a motivação dos trabalhos realizados sobre intercalação em HDL de espécies orgânicas de interesse farmacológico.

I.2. Espécies orgânicas de interesse farmacológico

As moléculas orgânicas escolhidas para estudo no presente trabalho, ácido mefenâmico e piroxicam, apresentam atividade farmacológica e pertencem à classe dos antiinflamatórios não esteroidais. Esses medicamentos podem causar reações adversas gastrointestinais graves incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que pode ser fatal.⁸²

I.2.1. Ácido Mefenâmico

O ácido mefenâmico ou ácido 2-(2,3-dimetilfenil)aminobenzóico (princípio ativo do medicamento Ponstan®), derivado do ácido fenâmico, é um potente inibidor da síntese de prostaglandina, que está intimamente ligada ao processo inflamatório.^{83,84,85,86,87} Possui fórmula molecular $C_{15}H_{15}O_2N$ e a fórmula estrutural mostrada na Figura 6. O ácido mefenâmico é indicado em casos de dor muscular, traumática e dentária, cefaléias, dismenorréia primária, síndrome pré-menstrual, dor pós-operatório e pós-parto.⁸²

Figura 6 - Representação da estrutura molecular do ácido mefenâmico. Código de cores: cinza (C), azul claro (H), vermelho (O) e azul escuro (N). Estruturas obtidas utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge).

Observa-se que o anel benzênico que contém o grupo carboxila, o próprio grupo -COOH e o átomo de nitrogênio são coplanares. A soma dos ângulos das três ligações ao redor do nitrogênio é quase 360°, indicando que a hibridização no átomo de nitrogênio pode ser considerada do tipo sp^2 . As interações de ressonância e a ligação de hidrogênio entre o oxigênio da carboxila e o hidrogênio do grupo amina (Figura 6) são responsáveis pela coplanaridade de parte da molécula.^{88,89} Cálculos de mecânica molecular mostram que o par de elétrons livres do nitrogênio está em ressonância com os anéis.

No estado sólido, o ácido mefenâmico pode se cristalizar em duas formas, designadas forma I e forma II. A forma I é a mais estável e sua estrutura cristalina já é conhecida há algum tempo.^{90,91} A forma II é metaestável e a sua estrutura foi resolvida recentemente por difração de raios X de monocristal.⁹² A Figura 7 mostra que, para os dois polimorfos, o ácido orgânico forma dímeros nos quais os grupos carboxila interagem com o nitrogênio amínico através de ligações de hidrogênio intramoleculares e que os grupos carboxila de moléculas vizinhas interagem por ligações de hidrogênio intermoleculares.

Figura 7 - Representação dos polimorfos I (a) e II (b) do ácido mefenâmico.⁹²

A diferença no empacotamento cristalino das formas I e II é devida ao ângulo de torção entre os anéis aromáticos, conforme mostra a Figura 7. Os valores dos parâmetros das celas unitárias dos dois polimorfos estão apresentados na Tabela 3, conforme reportado na referência 92.

Tabela 3: Parâmetros das celas unitárias dos polimorfos I e II do ácido mefenâmico.⁹²

Parâmetros	Forma Ia)	Forma II
Fórmula química	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N
Massa molecular	241,29	241,29
Sistema cristalino	P1	P1
Grupo espacial	Triclínico	Triclínico
a (Å)	14,556	7,6969
b (Å)	6,811	9,1234
c (Å)	7,657	9,4535
α (°)	119,57	107,113
β (°)	103,93	91,791
γ (°)	91,30	101,481
V(Å ³)	631,766	618,89
Z	2	2

a) J.F. McConnell e F.Z. Company, Cryst. Struct. Comm. 1976, conforme citação da ref. 92.

O polimorfo I é obtido a partir de soluções de acetona ou etanol enquanto o polimorfo II é obtido por recristalização em dimetilformamida (DMF).^{91,92} Quando aquecida, a forma I se transforma na II em aproximadamente 160-190°C (a variação na temperatura de transição está relacionada com a taxa de aquecimento); nota-se que quanto maior a velocidade de aquecimento menor a temperatura de transição de fase.⁹¹ Além do aquecimento e da utilização de solvente específico, pode-se transformar a forma I na forma II através da compressão do sólido.⁹³ A forma II apresenta ponto de fusão entre 230-231°C.⁹¹ Os dois polimorfos são incolores, e a forma II se decompõe após a fusão.

O ácido mefenâmico apresenta constante ácida K_a igual a $7,94 \times 10^{-5}$ ($pK_a = 4,2$) e o valor da sua solubilidade diverge na literatura. Romero et al.⁹¹ reportaram que a solubilidade do ácido mefenâmico é igual a 40 µg/mL em água a 25°C. Em outro trabalho, Park e Choi⁹⁴ encontraram que a solubilidade do ácido mefenâmico é $29,6 \pm 5,48$ µg/mL em tampão pH = 6,8 e $0,40 \pm 0,14$ µg/mL em

solução de HCl de pH igual a 1,2. Kato et al.⁹⁵ reportaram que a solubilidade do ácido mefenâmico (em mg/100 mL a 40°C) em água é $0,08 \pm 0,01$ mg/100 mL, em mistura H₂O:EtOH (1:1) é $23,04 \pm 1,22$ e em etanol é $1045,2 \pm 32,7$. Em acetato de etila, a solubilidade do polimorfo I é ca. de 23 mg/mL (25°C). Recentemente, Avdeef et al.⁹⁶ publicaram um trabalho sobre a solubilidade de várias moléculas pouco solúveis (glibenclamida, progesterona, ácido mefenâmico, entre outros) e seus comportamentos frente a diferentes solventes. Os autores encontraram que a solubilidade em água do ácido mefenâmico é de 21 ± 5 ng/mL a 25°C.

Em vários solventes e misturas de solventes, a solubilidade do polimorfo II é maior que a do polimorfo I, assim como a velocidade de dissolução.⁹¹ Em água ou mistura de água e etanol (1:1), a solubilidade do polimorfo II alcança um valor máximo em aproximadamente 40-50 h (a 25°C) e depois diminui em virtude da transformação no polimorfo I.. Segundo Kato et al.⁹⁵, a forma II é totalmente transformada na forma I após ca. de 450 h em suspensão aquosa a 28°C. Em etanol, tal transformação é acelerada e ocorre em menos de 1 h.

No momento da elaboração de plano de estudo referente a esta Dissertação de Mestrado, não havia nenhum trabalho publicado sobre a intercalação do ânion derivado do ácido mefenâmico em HDL. No presente ano (2007), Del Arco et al.⁶² publicaram um artigo que trata da intercalação dos ânions derivados dos ácidos mefenâmico e meclofenâmico em HDL de Mg²⁺ e Al³⁺ na razão molar 2:1, através dos métodos da co-precipitação, reconstituição e troca iônica. Os sólidos foram caracterizados utilizando as técnicas de difratometria de raios X, espectroscopia vibracional na região do IV, medida de área superficial e análise térmica (TGA/DTA). Os resultados obtidos mostraram que ocorre a intercalação do ânion orgânico utilizando os três métodos. A reação de troca iônica conduziu à formação de HDL com maior quantidade de fármaco enquanto que os materiais sintetizados via reconstituição formaram duas fases (uma com o ânion orgânico e outra com o íon carbonato). A distância basal obtida para os materiais através da difração de raios X variou entre 21,3-22,3 Å. O

arranjo proposto para o mefenamato e meclofenamato na região interlamelar do HDL é o de uma bicamada, com o grupo carboxilato voltado para as lamelas carregadas positivamente.

I.2.2. Piroxicam

O fármaco piroxicam ou 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1-1-dióxido, derivado dos ácidos enólico e oxicam, possui fórmula molecular $C_{15}H_{13}O_4N_3S$ e a fórmula estrutural mostrada na Figura 8. O piroxicam é o princípio ativo de medicamentos como o Feldene®, utilizado em casos de artrite reumatóide (inflamação crônica das articulações), osteoartrite (processo degenerativo das articulações), distúrbios músculo-esqueléticos agudos (que afetam músculos, tendões ou ligamentos), gota aguda (artrite associada à deposição de cristais nas articulações), dor pós-operatória e pós-traumática e cólicas menstruais.^{82,97}

Figura 8 - Representação da estrutura molecular do piroxicam (a). Código de cores: cinza (C), azul claro (H), vermelho (O), azul escuro (N) e amarelo (S). A estrutura esquemática da molécula com caráter *zwitteriônico* (b). Estruturas geradas utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge).

A molécula de piroxicam possui características de um *zwitterion* (Figura 8b), ou seja, ao se desprotonar o grupo fenol e protonar a piridina, formam-se espécies dipolares que, quando dissolvidas em água, podem agir como uma base ou como um ácido de Brönsted.⁹⁸ A forma *zwitteriônica* do piroxicam apresenta várias estruturas ou híbridos de ressonância.⁹⁹ O valor de pKa referente à desprotonação do grupo enol é $pK_{a1}=1,86$ e o valor referente à desprotonação da piridina é $pK_2=5,46$.¹⁰⁰ A solubilidade do piroxicam é 0,0320 mg/mL em pH =4 e 4,79 mg/mL em pH = 7,8.¹⁰⁰

Figura 9 - Representação dos polimorfos I (β) e II (α) do piroxicam.¹⁰²

O piroxicam apresenta três formas polimorfas, mas apenas a estrutura de duas foram resolvidas por difração de raios X de monocristal.^{101,102} A Figura 9 mostra a estrutura das formas I e II. Ao contrário do ácido mefenâmico, os polimorfos do piroxicam apresentam arranjos cristalinos muito distintos. A forma I apresenta interação através do grupo sulfônico de uma molécula com o grupo amida de outra molécula. Na forma II, a interação ocorre através do grupo sulfônico de uma molécula com o grupo enólico de outra. A obtenção das formas I e II está intimamente ligada à polaridade dos solventes utilizados. Para a obtenção da forma I, são utilizados solventes apolares (benzeno,

clorofórmio) e para a forma II, empregam-se solventes polares (álcoois alifáticos).¹⁰³ Os pontos de fusão observados para os polimorfos I e II são 202,6°C e 199,7°C, respectivamente.

O piroxicam apresenta o fenômeno de “*mechromism*”, ou seja, quando aplicado um estresse mecânico, as moléculas neutras no cristal (incolores, independentemente do polimorfo) sofrem um processo de transferência de próton intramolecular, resultando em um sólido amorfo amarelo que contém certa fração de moléculas carregadas.⁹⁹ O piroxicam fundido e suas soluções em solventes polares que apresentam moléculas na forma *zwitteriônica* também são amarelos. Os compostos como piroxicam-ciclodextrina e os complexos metálicos que contêm o fármaco na forma *zwitteriônica* ou similar ao *zwitterion*, respectivamente, são coloridos. A coloração amarelada presente em vários compostos cristalinos e soluções do piroxicam é atribuída à extensão da conjugação nas moléculas *zwitteriônicas*.⁹⁹

Até o presente momento não há nenhum trabalho reportado na literatura sobre a intercalação do ânion piroxicamato em Hidróxidos Duplos Lamelares.

II. OBJETIVO

O principal objetivo deste trabalho é intercalar os fármacos ácido mefenâmico e piroxicam (em suas formas aniônicas) em HDLs de magnésio-alumínio. Para tanto foram avaliadas duas rotas sintéticas (co-precipitação e reconstituição) e diferentes condições experimentais (por exemplo, pH, tempo de reação e relação molar ânion/ Al^{3+}).

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Reagentes

A Tabela 4 apresenta os reagentes utilizados, bem como a fórmula, procedência e grau de pureza das substâncias. Todos os reagentes foram utilizados sem purificação prévia. Reagentes higroscópicos como os cloretos dos cátions magnésio e alumínio foram adequadamente secos a vácuo na presença de sílica gel ativada.

Tabela 4: Reagentes empregados nas sínteses dos HDLs e em outros experimentos.

Reagentes	Fórmula	Procedência	Pureza (%)
Cloreto de Magnésio hexahidratado	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	Synth	>99
Cloreto de Alumínio hexahidratado	$AlCl_3 \cdot 6H_2O$	Aldrich	>99
Carbonato de Sódio	Na_2CO_3	Merck	>99
Hidróxido de Sódio	$NaOH$	Merck	>99
Fosfato Monobásico de Potássio	KH_2PO_4	QM	P.A.
Ácido Mefenâmico	$C_{15}H_{15}NO_2$	Laboratório de Manipulação Buenos Ayres	>98
Piroxicam	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$	Laboratório de Manipulação Buenos Ayres	>98
Etanol Absoluto	C_2H_5OH	Merck	>99
Ácido Clorídrico	HCl	Synth	P.A.

III.2. Preparação dos hidróxidos duplos lamelares e dos sais de sódio derivados do ácido mefenâmico e piroxicam

III.2.1- Síntese do $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ e $\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$

Na síntese da matriz de HDL $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ foram utilizados 17,8 mmols de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 5,9 mmols de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ enquanto na síntese da matriz de HDL $\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$ empregou-se 26,2 mmols de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 8,74 mmols de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Na preparação do HDL-carbonato, em um balão de 500 mL de três bocas, colocou-se 150 mL de água desionizada. Ao balão, adaptaram-se dois funis de adição: um contendo a solução aquosa dos sais metálicos (0,1 mol/L) e outro contendo a solução aquosa de Na_2CO_3 . O eletrodo de hidrogênio utilizado para monitorar o pH foi colocado na terceira boca.

Primeiramente, ajustou-se o pH da água desionizada contida no balão para o valor 9-9,5 com solução aquosa de Na_2CO_3 0,2 mol/L. Em seguida, iniciou-se a adição da solução dos sais metálicos a uma velocidade de 1 mL min^{-1} , com agitação constante e à temperatura ambiente, para a precipitação do $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$. Ao término da adição da solução contendo íons CO_3^{2-} , o pH da mistura foi mantido igual a 9 pela adição de solução de NaOH 2 mol/L, até o fim da adição dos sais metálicos. Terminada essa etapa, os funis de adição e o eletrodo foram retirados. O balão contendo o precipitado branco em suspensão foi vedado com tampas e mantido à temperatura ambiente e sob agitação por 24 h.

O sólido foi separado por centrifugação a 7000 rpm, lavado sete vezes por aproximadamente 8 min cada lavagem a 7000 rpm com água desionizada. O sólido foi secado a vácuo na presença de sílica gel por 48 h. Após esse período, o sólido foi triturado em almofariz, transferido para um frasco de vidro e guardado no armário do laboratório.

O HDL-CO_3^{2-} foi caracterizado por difratometria de raios X, análise térmica, espectroscopia vibracional no infravermelho, espectroscopia Raman, microscopia eletrônica de varredura e análise elementar de metais.

O HDL-Cl⁻ foi preparado de maneira análoga ao HDL de carbonato, mas todas as etapas acima descritas foram realizadas em atmosfera de nitrogênio gasoso. Na preparação do HDL contendo cloreto, a solução de Na₂CO₃ foi substituída pela solução de NaOH 2 mol/L. As soluções dos cátions metálicos e de NaOH foram preparadas com água desionizada e livre de dióxido de carbono. O HDL-Cl⁻ foi caracterizado por difratometria de raios X.

III.2.2– Síntese dos sais de sódio derivados do ácido mefenâmico e do piroxicam

O procedimento de preparação dos sais mefenamato de sódio e piroxicamato de sódio utilizados para comparação com os materiais sintetizados com esses respectivos ânions em HDL é descrito a seguir.

Em um balão de 500 mL de três bocas, colocou-se 2,0 g (8,3 mmols) de ácido mefenâmico no estado sólido. Ao balão, adaptaram-se dois funis de adição: um contendo aproximadamente 85 mL de água desionizada e outro contendo 8,3 mmols de NaOH dissolvidos em aproximadamente 170 mL de água.

Em seguida, iniciou-se a adição concomitante da água e da base a uma velocidade de 1 mL min⁻¹, com agitação constante e à temperatura ambiente, para a solubilização do ácido orgânico. O eletrodo de hidrogênio utilizado para monitorar o pH foi colocado na terceira boca. A solubilização do ácido mefenâmico ocorreu em pH=9-9,5. Ao término da adição o pH permaneceu entre 9-9,5. Terminada essa etapa, a solução foi rotoevaporada a temperatura igual a 38°C por 3 h. Após esse período, o sólido foi triturado em almofariz, transferido para um frasco de vidro e guardado no armário do laboratório.

A preparação do piroxicamato de sódio foi efetuada utilizando o mesmo procedimento descrito para o mefenamato de sódio. As quantidades de reagentes utilizadas foram: 1,5 g (4,5 mmols) de piroxicam sólido, 45 mL de água desionizada e uma solução contendo 0,18 g (4,5 mmols) de NaOH

dissolvidos em 45 mL de água desionizada. Porém após a adição da quantidade estequiométrica de NaOH, foi obtida uma suspensão de coloração amarela intensa (valor do pH entre 8-8,5). O sólido amarelo foi separado por filtração, lavado com água e seco em dessecador contendo agente secante.

Os sólidos isolados pela reação dos fármacos com solução de soda foram caracterizados por difratometria de raios X, análise térmica, espectroscopia vibracional no infravermelho e espectroscopia Raman.

III.2.3– Síntese dos materiais Mg_3Al -Mef e Mg_3Al -Pirox pelo método da co-precipitação

O procedimento empregado na preparação, secagem e armazenamento dos materiais contendo o ânion do ácido mefenâmico (abreviado como Mef) foi o mesmo descrito para o Mg_3Al -Cl. Assim, colocou-se uma agulha (conectada a uma mangueira ligada ao cilindro de N_2) diretamente na suspensão mantendo sempre o sistema sob atmosfera dinâmica de N_2 . A solubilização do ácido mefenâmico para a obtenção de sua forma iônica ocorre em pH=9-9,5. Nas sínteses foram empregadas as razões molares $mef/Al^{3+} = 1, 3$ e 5 e as concentrações das soluções de ácido mefenâmico dissolvido em meio alcalino eram praticamente iguais. Na etapa de isolamento do sólido, a suspensão foi filtrada, lavada com água desionizada e, por último, com álcool etílico.

Alguns compostos sofreram tratamento térmico como será descrito a seguir. Após a completa adição da solução dos cátions metálicos foi realizado um tratamento térmico na suspensão após sua filtração. Em um balão de 500 mL de três bocas imerso em um recipiente de vidro contendo silicone apoiado em um agitador magnético com aquecimento, colocou-se aproximadamente 100 mL de água desionizada. Em seguida, adicionou-se uma parte do material HDL ainda úmido. Ao balão adaptou-se um condensador de refluxo, ajustando-se à temperatura para 70°C. Após o tratamento térmico, o sólido em suspensão foi separado por filtração, lavado com água e etanol e seco a vácuo em presença de

sílica gel ativada. Posteriormente, o sólido foi triturado em almofariz, transferido para um frasco de vidro e guardado no armário do laboratório.

Os processos de preparação, secagem e armazenamento dos materiais contendo o piroxicam na forma de ânion (abreviado como Pirox) foram os mesmos utilizados para o HDL Mg_3Al -mef, diferenciando-se apenas na lavagem (o material foi lavado apenas com água). A solubilização do piroxicam para obtenção do ânion piroxicamato ocorre em $pH=9,5-10$.

As razões molares dos cátions Mg^{2+} e Al^{3+} , o pH de reação, o solvente, o tempo de reação e o tempo de agitação utilizados na preparação dos materiais Mg_3Al -Mef e Mg_3Al -Pirox são mostrados nas **Tabelas 5 e 6**, respectivamente. Os nomes dos materiais preparados são indicados através da seguinte abreviação: $Mg_3Al.y(\text{ânion})-x-z$, onde:

y = razão molar entre ânion/ Al^{3+} ;

ânion = espécie desejada na região interlamelar (Mef ou Pirox);

x = tempo de agitação ou de tratamento térmico do material após a adição dos metais;

z = método de síntese.

Os compostos Mg_3Al -Mef e Mg_3Al -Pirox foram caracterizados por difratometria de raios X, análise térmica, espectroscopia vibracional no infravermelho, espectroscopia Raman e análise elementar. Alguns materiais foram ainda caracterizados por microscopia eletrônica de varredura.

III.2.4- Síntese do material Mg_3Al -Mef pelo método de reconstituição

A intercalação do ânion Mef em HDL foi realizada a partir da reconstrução estrutural do precursor $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ (calcinado) em uma solução contendo o ânion orgânico.

Primeiramente, 0,5 g do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ foi colocado em um cadinho de porcelana e calcinado em forno a $500^\circ C$ por 4 h. Paralelamente foi preparada a vidraria para síntese em atmosfera inerte colocando cerca de 100 mL de água desionizada no balão. Após a calcinação, o sólido contido no

cadinho foi adicionado rapidamente ao balão saturado previamente com gás N_2 . Em seguida, foram adaptados rapidamente três tampas de vidro esmerilhado ao balão e vedadas com *Parafilm*. A suspensão foi mantida sob agitação por 1 dia (**Tabela 5**, entrada **Mg₃Al.3mef-24h-rec**). No dia seguinte, foi preparada uma solução de mefenamato de sódio 0,1 mol/L (reagindo ácido mefenâmico com NaOH em proporções estequiométricas) e adicionada rapidamente à suspensão do balão, que foi vedado e deixado sob agitação por mais 1 dia.

O processo de lavagem foi realizado como descrito no item anterior (2.1). Terminada a lavagem, os tubos de centrífuga com o material foram colocados em dessecador a vácuo contendo sílica gel. Após a secagem, o sólido foi triturado, transferido para um frasco de vidro e armazenado.

O material Mg₃Al.3mef-24h-rec foi caracterizado por difratometria de raios X, análise térmica, espectroscopia vibracional no infravermelho, espectroscopia Raman e análise elementar.

III.2.5- Síntese do material Mg₃Al-Mef pelo método da troca iônica

Primeiramente, uma solução contendo ânions mefenamato foi preparada pela adição de 15 mL de uma solução aquosa contendo 7,3 mmols de NaOH em 70 mL de água contendo 7,3 mmols de ácido mefenâmico. As quantidades de reagentes utilizadas para a síntese do material Mg₃Al.5mef-168h-t.i. foram as seguintes: 1,46 mmols do HDL Mg₃Al-Cl suspensos em aproximadamente 50 mL de água desionizada e 7,30 mmols de ânions mefenamato em solução preparada como descrito acima.

Em um balão de 500 mL de três bocas, colocou-se o pó do HDL Mg₃Al-Cl em água. Ao balão, adaptaram-se um funil de adição contendo a solução do ânion mefenamato e um eletrodo. Em seguida, a solução de mefenamato foi adicionada à suspensão. Após a adição, a suspensão obtida foi mantida sob fluxo de N_2 por cerca de 1h. Após esse período, as tampas de vidro esmerilhadas foram adaptadas rapidamente ao balão e vedadas com *Parafilm*. A suspensão foi mantida sob agitação por 7 dias.

Durante esse período, o N₂ no balão foi renovado duas vezes (no segundo e sexto dia). Os processos de lavagem, secagem e armazenamento foram efetuados como descrito no item 2.1.

Nas Tabelas 5 e 6 são mostradas as condições de reação utilizadas nas sínteses para a obtenção dos HDLs intercalados com os ânions mefenamato e piroxicamato.

Tabela 5: Condições experimentais utilizadas no método da co-precipitação e reconstituição para obtenção dos HDLs intercalados com o ânion do ácido mefenâmico (Mef).

Método	Código da amostra	Razão molar ânion/ Al ³⁺	pH de reação	Tempo de adição da solução de Mg ²⁺ e Al ³⁺ (min)	Tempo de agitação da suspensão	Tratamento Térmico
Reconstituição	Mg ₃ Al.3mef-24h-rec	3	11,5	---	24 h	---
Co-precipitação	Mg ₃ Al.5mef-30min-cop	5	9-9,7	120	30 min	---
	Mg ₃ Al.3mef-1hT.T.-cop	3	9-9,5	162	---	1h / 70°C
	Mg ₃ Al.3mef-24hT.T.-cop	3	9-9,5	162	---	24h / 70°C
	Mg ₃ Al.3mef-24h-cop	3	9-9,5	162	24 h	---
	Mg ₃ Al.3mef-40min-cop	3	9-9,5	115	40 min	---
	Mg ₃ Al.1mef-60min-cop	1	9-9,5	150	60 min	---

Tabela 6: Condições experimentais utilizadas no método da co-precipitação para obtenção dos materiais intercalados com o ânion do piroxicam (Pirox).

Método	Co-precipitação		
Código da amostra	Mg ₃ Al.1pirox-60min-cop	Mg ₃ Al.3pirox-70min-cop	Mg ₃ Al.5pirox74min-cop
Razão molar ânion/Al ³⁺	1	3	5
pH de reação	9-9,5	10-10,5	10
Tempo de adição da solução Mg ²⁺ e Al ³⁺ (min)	60	70	74
Tempo de agitação (h) da suspensão HDL- pirox-	1	24	48

Durante o período de trabalho foram realizadas 20 sínteses na tentativa de intercalação do ânion mefenamato em HDL Mg₃Al, porém algumas não serão discutidas porque não foram obtidos resultados satisfatórios quanto à formação de material lamelar com intercalação do ânion de interesse. Dentre as sínteses que não resultaram em um material intercalado com mefenamato, escolheu-se duas amostras para exemplo. Os parâmetros de síntese utilizados para esses dois materiais estão mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Condições experimentais utilizadas no método da co-precipitação e troca iônica para obtenção dos HDLs intercalados com o ânion do ácido mefenâmico (Mef).

Método	Co-precipitação	Troca Iônica
Código da amostra	Mg ₃ Al.5mef-24h-cop ^{a)}	Mg ₃ Al.5mef-168h-t.i.
Razão molar ânion/Al ⁺³	5	5
pH de reação	9-9,5	9,7
Tempo de adição da solução Mg ²⁺ e Al ³⁺ (min)	86	---
Tempo de adição da solução de mefenamato (min)	-----	98
Tempo de agitação (h) da suspensão HDL- ânion-	24	168

a) essa amostra difere da Mg₃Al.5mef-30min-cop no tempo de agitação após o término da adição da mistura de cátions metálicos.

III.3. Ensaios preliminares de solubilização do material Mg₃Al-CO₃²⁻, Ácido Mefenâmico e Mg₃Al.3mef-40min-cop em solução de HCl (pH = 1,8)

Os ensaios de solubilização dos compostos Mg₃Al-CO₃²⁻, Ácido Mefenâmico e Mg₃Al.3mef-40min-cop (ver Tabela 5) foram realizados em quintuplicata utilizando o aparelho de dissolução ou dissolutor “Dissolution Test Station”, modelo Hanson Research, do laboratório da Profa. Dra. Juliana Maldonado Marchetti da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USP).

A seguir será mostrado o procedimento empregado para a realização do ensaio de solubilização do Mg₃Al-CO₃²⁻ em pH=1,8, simulando o pH do meio estomacal. O efeito tampão foi estudado monitorando-se os valores de pH ao longo da reação do HDL-CO₃²⁻ com ácido clorídrico.

Inicialmente 150 mL de HCl 0,01 mol/L (pH=1,8) foram adicionados em um tudo de vidro de 200 mL imerso no banho termostatizado do dissolutor à temperatura constante de 37°C. Em seguida, 200 mg do HDL de fórmula [Mg_{3,2}Al(OH)_{8,4}](CO₃)_{0,5}·2,3H₂O foram pesados e suspensos na solução de HCl. A suspensão foi mantida em sistema semi-aberto sob agitação a uma velocidade de rotação de 100 rpm e temperatura constante durante o ensaio de 12 h. Para manter o volume constante, a cada alíquota de 1 mL retirada da suspensão, 1 mL de solução de HCl era repostado imediatamente. As alíquotas retiradas foram filtradas em filtro Millex™ GV (Durapore® PVDF – polyvinylidene difluoride,

0,22 μm , Millipore), armazenadas em frascos de vidro e em seguida o pH foi medido. Os frascos foram devidamente vedados e armazenados na geladeira para serem analisados posteriormente no Instituto de Química da USP. Análises de metais foram realizadas para determinar as quantidades de íons Mg^{2+} e Al^{3+} presentes nas alíquotas retiradas em 8 intervalos diferentes de tempo. Embora o teste tenham sido realizado em quintuplicata, mediu-se a quantidade de cátions metálicos em apenas 2 amostras retiradas no mesmo intervalo de tempo. Os resultados foram lançados em gráfico mostrando as variações dos valores de pH em função do tempo, da concentração molar dos metais em função do tempo e da razão entre os metais $\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ em função do tempo.

O procedimento empregado nos ensaios com o ácido mefenâmico e o $\text{Mg}_3\text{Al-Mef}$ foi o mesmo descrito acima para o HDL-CO_3^{2-} .

III.4. Teste preliminar de desintercalação com o material $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ em solução tampão fosfato de pH=6,8

A solução tampão fosfato 0,06 mol/L de pH=6,8 utilizada para o teste de desintercalação (ou liberação) foi preparada através da adição de 59,26 mL de solução de NaOH 0,1 mol/L em 100 mL de uma solução de fosfato monobásico de potássio (KH_2PO_4) 0,1 mol/L.

A seguir será mostrado o procedimento empregado para a realização do teste de desintercalação do $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ simulando o pH=6,8 do intestino delgado, onde grande parte dos fármacos é absorvida. O teste não foi realizado em quintuplicata devido à falta de aparelhagem apropriada (como a utilizada no teste de solubilização).

Inicialmente 150 mL de tampão fosfato (pH=6,8) foram adicionados a um béquer de 250 mL, contendo uma jaqueta, apoiado em um agitador magnético. Para a circulação de água, a jaqueta foi conectada ao aparelho QUIMIS utilizado para fazer o banho termostatizado à temperatura de 37°C. Em seguida, 200 mg do $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ foram pesados e suspensos no tampão fosfato. A suspensão foi mantida em sistema semi-aberto sob agitação e temperatura constante de 37°C durante

o ensaio de 6 h. Para manter o volume constante, a cada alíquota de 1 mL retirada da suspensão, 1 mL de tampão era repostado imediatamente. As alíquotas retiradas foram filtradas em filtro Millex™ GV (Durapore® PVDF – polyvinylidene difluoride, 0,22 µm, Millipore) e armazenadas em frascos de vidro.

A quantidade de íons mefenamato liberados no meio tamponado foi determinada por espectrofotometria no UV, monitorando a absorbância dos íons mefenamato em 285 nm. Os resultados foram lançados em gráfico mostrando os valores da concentração molar do ânion mefenamato liberado em função do tempo. A curva padrão de mefenamato de sódio em solução de fosfato monobásico de potássio (KH₂PO₄) 0,1 mol/L foi obtida através da diluição com tampão fosfato de uma solução estoque 1,85 x 10⁻⁴ mol/L de mefenamato de sódio (C₁₅H₁₄NO₂Na·H₂O) em tampão fosfato (pH=6,8). A curva padrão se encontra no Anexo A.

III.5. Métodos de Caracterização

III.5.1. Difractometria de raios X no pó

Os difratogramas de raios X no pó (DRXP) das amostras foram obtidos no difratômetro Rigaku, modelo Miniflex, utilizando raios X gerados por um ânodo de Cu (K_α), operando em 30 kV de tensão e 15 mA de corrente, e filtro de Ni. Utilizou-se uma faixa de varredura (2θ) de 1,5 a 70°, a um passo de 0,03° a cada segundo.

III.5.2. Análise Térmica

Os dados de análise térmica foram obtidos em aparelho TGA/DSC modelo 490 PC Luxx, da Netzsch, acoplado a um espectrômetro de massa QMS 403C Aeolos, utilizando cadinho de Al₂O₃. As condições utilizadas para as medidas foram as seguintes: ar sintético (marca Oxigás) como gás de purga a uma vazão de 50 mL min⁻¹; velocidade de aquecimento de 10 °C min⁻¹ a partir da temperatura

ambiente até 1000°C; N₂ (marca Oxigás) como gás de proteção para a balança TGA/DSC a uma vazão de 20 mL min⁻¹.

III.5.3. Análise Elementar

As análises elementares (CHN) foram realizadas em equipamento Perkin Elmer modelo 2400 da Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. As análises de metais foram efetuadas em um equipamento Spectro Analytical Instruments. Para tanto as amostras foram dissolvidas em solução de ácido nítrico 1% (v/v).

III.5.4. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em um aparelho FTIR-Bomem, modelo-MB série 102. Os espectros foram obtidos na região entre 4000-400 cm⁻¹, com uma resolução de 4 cm⁻¹, empregando-se os sólidos dispersos em KBr no acessório de reflectância difusa.

III.5.5. Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram registrados em um espectrômetro FT-Raman Bruker modelo FRS100/S, do Laboratório de Espectroscopia Molecular (IQ-USP), utilizando a linha em 1064 nm de um laser Nd:YAG (Coherent COMPASS 1064-500N) com divisor de feixe de quartzo e detector de Ge refrigerado com nitrogênio líquido.

III.5.6. Espectroscopia Eletrônica no Ultravioleta-Vísivel

Os espectros eletrônicos das soluções de mefenamato foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-1650PC.

III.5.7. Microscopia Eletrônica de Varredura

As micrografias para análise de morfologia foram realizadas na Central Analítica do IQ-USP, utilizando-se um microscópio eletrônico de varredura com emissão de campo (FE-SEM) JEOL modelo JSM-7000F. As amostras foram preparadas através da dispersão dos sólidos em acetona e agitação no ultra-som por aproximadamente 40 min. Em seguida, foi preparado um filme através da adição de gotas da dispersão sobre o suporte de alumínio. Uma cobertura de ouro foi aplicada sobre as amostras por *sputtering*, utilizando o equipamento Sputter Edwards Scancoat Six do Laboratório de Espectroscopia Molecular do IQ-USP. A espessura do filme é controlada por uma microbalança de quartzo Edwards modelo FTM6.

III.6. Equipamentos

Para a obtenção do sal de sódio após a solubilização do ácido mefenâmico, foi utilizado o rotoevaporador Brinkmann modelo Buchi 461 water Bath.

A separação dos sólidos do meio reacional e a lavagem foram efetuadas na centrífuga Hermle Z383, que possui controle de velocidade e tempo. A velocidade de centrifugação empregada foi 7000 rpm por um período médio de 7 minutos.

A água desionizada utilizada nas sínteses foi obtida em um desionizador Elga Purelab Máxima.

O sonificador Cole-Parmer modelo 8893 foi utilizado para fazer a dispersão dos materiais em acetona na preparação dos filmes para a obtenção das imagens de MEV.

Para pesagem de reagentes e amostras, foram utilizadas as balanças Digital Marte AL-500 e Digital Sartorius Research R 160 P.

As medidas de pH foram feitas empregando-se o pHmetro Digimed- DM 20.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir serão descritos brevemente os métodos de síntese utilizados na obtenção dos hidróxidos duplos lamelares que serão discutidos neste trabalho.

O método da co-precipitação a pH constante consiste na adição de uma solução aquosa contendo os sais dos cátions divalentes e trivalentes sobre uma solução aquosa contendo o ânion a ser intercalado, sob agitação constante e, geralmente, à temperatura ambiente (em alguns casos a síntese é realizada a 80°C). A adição da solução dos cátions ocorre concomitante a adição de uma solução de uma base (NaOH ou KOH), que mantém o pH constante para a co-precipitação simultânea dos hidróxidos desses cátions. O par de cátions co-precipitados para a formação do hidróxido duplo lamelar apresenta um pH particular de síntese, sendo que para o Mg^{2+} e Al^{3+} está entre 9 e 10.^{15,16}

O método da reconstituição consiste na reconstrução da estrutura do HDL a partir dos óxidos mistos dos cátions divalentes e trivalentes (obtidos após calcinação do HDL-carbonato) em água ou em uma solução contendo o ânion que se deseja intercalar. A reação geral de hidratação dos óxidos mistos é a seguinte:

Esse método está baseado no chamado “efeito memória”, uma vez que os óxidos mistos possuem a capacidade de regenerar ou reconstruir a estrutura lamelar do precursor. Até o momento, esse efeito foi observado somente para os pares Mg/Al e Mg/Fe.^{15,16}

O método da troca iônica consiste na substituição do ânion que ocupa a região interlamelar do HDL (geralmente é utilizado um HDL de cloreto ou nitrato) por um o ânion de interesse. O ânion substituinte deve apresentar maior capacidade de estabilização da lamela ou estar em maior proporção que o ânion do material precursor. Esse método tem a eficiência de troca como a maior limitação, que na maioria das vezes é baixa e pode conduzir à formação de material co-intercalado ou de mistura de fases.^{15,16}

IV.1. Precursores HDL-carbonato, HDL-cloreto, Ácido Mefenâmico e Mefenamato de sódio

Os difratogramas de raios X do HDL-carbonato e do HDL-cloreto sintetizados são apresentados na Figura 10. As distâncias interplanares encontradas através da equação de Bragg e dos valores de 2θ coincidem com os valores reportados na literatura para esses materiais, ou seja, HDL contendo carbonato e cloreto.^{12,15,26} A amostra $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ apresenta espaçamento basal referente ao plano (003) igual a 7,8 Å e a amostra $\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$, igual a 7,7 Å. A possível presença de fase contendo íons carbonato não pôde ser detectada no padrão de difração de raios X do material com Cl^- , porque ânions cloreto e ânions carbonato intercalados em HDLs geram praticamente o mesmo valor de espaçamento basal.

Figura 10 - Difratogramas de raios X dos materiais HDLs $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ e $\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$.

Considerando que os picos basais estão relacionados com a organização das lamelas ao longo do eixo cristalográfico c , através da largura na meia altura dos picos basais (003) e (006) dos DRX mostrados na Figura 10, pode-se notar a grande organização estrutural e pureza de fase dos materiais

isolados, ou seja, os difratogramas dos HDLs-carbonato e cloreto são concordantes com a literatura.¹⁶

Os índices de Miller (hkl) e as respectivas distâncias interplanares (d_{hkl}) se encontram na Tabela 8.

Os valores estimados para os parâmetros cristalográficos **c** (relacionado com a variação do espaçamento basal e corresponde a três vezes a distância entre duas camadas adjacentes; é calculado através da multiplicação do valor $d(003)$ por 3, ou seja, $c=3d_{003}$) e **a** (relacionado com a distância entre dois centros metálicos adjacentes na lamela, sendo calculado através da multiplicação do valor do pico $d(110)$ por 2, ou seja, $a=2d_{110}$) se encontram na Tabela 9.

Tabela 8: Distância interplanar (d_{hkl}) e 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para o HDL Mg_3Al -carbonato e Mg_3Al -cloreto, obtidos dos dados de difratometria de raios X.

$\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$		$\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$		hkl
2θ	d (Å)	2θ	d (Å)	
11,4	7,77	11,4	7,73	(003)
22,8	3,90	23,1	3,85	(006)
34,6	2,59	34,7	2,59	(012)
38,9	2,31	38,9	2,31	(015)
46,4	1,96	46,4	1,95	(018)
60,5	1,53	60,6	1,53	(110)
61,7	1,50	62,0	1,50	(113)

Tabela 9: Valores estimados para os parâmetros **a** e **c** do Mg_3Al -carbonato e Mg_3Al -cloreto.

$\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$		$\text{Mg}_3\text{Al-Cl}^-$	
a (Å)	c (Å)	a (Å)	c (Å)
3,06	23,3	3,06	23,2

O valor do parâmetro cristalográfico $c = 23 \text{ \AA}$ para os HDLs-carbonato e cloreto está de acordo ao encontrado na literatura para os HDLs com o politipo[‡] 3R (sistema romboédrico com a cela unitária hexagonal).¹⁷

[‡] Politipismo ocorre quando compostos que possuem a mesma composição química são idênticos em duas dimensões, mas diferentes na terceira. No caso dos HDLs, as camadas do tipo da brucita podem se empilhar em diferentes seqüências, gerando estruturas que diferem no parâmetro cristalográfico **c**.

Para a matriz HDL-carbonato, o conteúdo de metais encontrado foi de 7,34% de Al e 21,4 de %Mg, dando uma razão molar Mg/Al igual a 3,2. O padrão de difração de raios X para o HDL carbono (discutido anteriormente) é apresentado na Figura 11 juntamente com o do ácido mefenâmico e do sal mefenamato de sódio. Observa-se que os padrões são muito distintos e que tanto o ácido quanto o sal apresentam picos seis vezes mais intensos que os do HDL.

Os valores de 2θ para os picos finos e intensos encontrados para o ácido mefenâmico (veja a Tabela 10) concordam de modo satisfatório com a literatura,^{104,105} e indicam que se trata principalmente da forma I (fase β), o polimorfo mais estável.^{65,92} Alguns picos podem ser indexados como pertencentes ao polimorfo II (veja picos marcados com asteriscos azuis na Figura 11 e o ANEXO B).^{95,106} Amostras comerciais de ácido mefenâmico podem apresentar hábitos cristalinos diferentes e formar misturas dos polimorfos I e II.¹⁰⁷ As condições de cristalização do ácido mefenâmico como natureza do solvente, temperatura de recristalização e concentração da solução têm destacada influência nas características dos sólidos obtidos (morfologia, fase cristalina, grau de agregação etc.).

Figura 11 - Difratomogramas de raios X dos materiais HDL $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$, Ácido Mefenâmico e Mefenamato de sódio. (*) picos não indicados na ref.105; (*) polimorfo II do ácido mefenâmico, conforme ref.106.

Tabela 10: Valores dos ângulos 2θ de Bragg e as distâncias interplanares $d(\text{\AA})$ para o ácido mefenâmico e mefenamato de sódio obtidos por difratometria de raios X.

Ácido mefenâmico		Mefenamato de sódio	
2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$
6,27	14,08	4,74	18,62
11,6 (a)	7,63	9,33	9,47
13,8	6,40	13,9	6,36
14,3	6,21	14,4	6,14
15,1	5,86	14,9	5,93
15,8	5,62	17,3	5,12
16,3 (a)	5,44	19,6	4,53
16,8	5,26	20,5	4,32
17,9 (a)	4,95	21,2	4,19
20,1	4,43	23,1	3,85
21,3	4,17	24,2	3,68
23,8 (a)	3,74	25,8	3,45
25,1	3,54	28,1	3,18
25,5 (a)	3,49	29,6	3,01
26,1	3,41	32,9	2,72
27,7	3,21	38,2	2,35
30,3	2,94	40,2	2,24
31,3	2,86	41,7	2,16
31,9	2,80		

(a) Picos do Polímorfo II

Apenas dois artigos tratam da preparação e caracterização do sal mefenamato de sódio.^{105,108}

O DRX do sal (obtido de uma mistura metanólica contendo 50% do ácido e 50% da base) é reportado apenas em um dos trabalhos.¹⁰⁵ Observa-se que alguns picos concordam com aqueles observados no DRX mostrado na Figura 11 e listados na Tabela 10. Os picos discordantes com a literatura estão marcados com asteriscos vermelhos na Figura 11. Ressalta-se que os picos mais intensos, observados na região de baixo ângulo do mefenamato de sódio, aparecem na região de maior ângulo na ref.¹⁰⁵ (pico mais intenso em $2\theta = 38,2^\circ$, indicado pela flecha na Figura 11).

Os perfis das curvas TGA e DSC (Figura 12a) da amostra $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ concordam com aqueles reportados na literatura.^{109,110,111,112,113} A perda de massa ocorre em uma faixa de temperatura comum para as matrizes com carbonato. A primeira etapa está relacionada com a eliminação das moléculas de água extrínsecas (de adsorção) e intrínsecas (de intercalação) e envolve um processo

endotérmico que ocorre da temperatura ambiente até 245°C (temperatura obtida pela análise da curva DTG mostrada na Figura 12b). A segunda etapa ocorre entre 245°C até aproximadamente 510°C e corresponde à desidroxilação das lamelas e à descarbonatação, ou seja, a decomposição dos ânions carbonato. Esses dois processos são endotérmicos,¹¹⁴ como mostra a curva DSC. O processo exotérmico que se evidencia a partir de aproximadamente 700°C corresponde à formação das fases cristalinas MgO e MgAl₂O₄.¹¹⁴

Figura 12 - Curvas **a**-TGA(-)/DSC(-) (linha base corrigida) e **b**-DTG(--)-MS(-) do Mg₃Al-CO₃.

A curva DTG (Figura 12b) foi utilizada para melhor distinguir as etapas de decomposição térmica. Para o HDL-carbonato, observa-se até 245°C somente a perda de moléculas de H₂O, evidenciada pela análise da curva de perda de substância com massa igual a 18u. Os perfis das curvas DTG e de água liberada evidenciam a presença de moléculas que interagem diferentemente com o HDL-carbonato. As moléculas de água que são liberadas ao redor de 127°C podem ser aquelas adsorvidas na superfície externa das partículas enquanto que aquelas liberadas em ca. 182°C estariam

alojadas no espaço interlamelar. Acima de 260°C, ocorre a desidroxilação e a descarbonatação do HDL, com a perda concomitante de substâncias com massas 18u e 44u. No intervalo de 450-665°C, a amostra ainda perde, embora em pequena quantidade, água e dióxido de carbono. A equação química de decomposição do HDL-carbonato preparado neste trabalho é:

A seguir, será discutido apenas o comportamento térmico do sal mefenamato de sódio por ser o ânion a espécie que se deseja intercalar na região interlamelar da matriz do HDL.

Figura 13 - Curvas **a**-TGA(-)/DSC(-) e **b**-DTG(--)-MS(-) do sal mefenamato de sódio.

As curvas TGA e DSC registradas para o sal mefenamato de sódio (Figura 13a) apresentam três etapas de perda de massa. A primeira etapa de perda de massa ocorre da temperatura ambiente até 130°C e está relacionada com a eliminação de moléculas de água de hidratação (processo endotérmico). A quantidade de água eliminada na primeira etapa corresponde a 6,2% da massa do sal.

O ponto de fusão do mefenamato de sódio é 254,7°C, segundo Bani-Jaber et al.¹⁰⁸ Neste trabalho foi encontrado 255,7°C, valor concordante ao reportado pelos autores.

A segunda etapa, que ocorre a partir de 260°C e se estende até aproximadamente 500°C, está relacionada com a decomposição do ânion orgânico em H₂O e CO₂ (processo exotérmico),¹¹⁵ e corresponde a aproximadamente 60% da massa total do sal de sódio. No intervalo de 650-850°C, observa-se um evento exotérmico responsável pela perda de ca. 13,5% da massa do composto. O resíduo obtido a 1000°C corresponde a 19% da massa inicial, mas a curva TGA parece sugerir que a decomposição ainda não finalizou nessa temperatura.

As intensidades dos gases liberados e a curva DTG para o mefenamato de sódio (Figura 13b) mostram que, nos intervalos entre 260-500°C e 650-850°C, a amostra perde água e CO₂, ou seja, a decomposição do mefenamato ocorre em duas etapas gerando um intermediário estável. Os resultados de análise de voláteis concordam com o dado da curva TGA, isto é, o composto ainda perde massa acima de 850°C. Considerando-se que o sal possui a fórmula mínima C₁₅H₁₄NO₂Na·H₂O, a porcentagem esperada de perda de massa referente à eliminação da molécula de água (6,4%) é muito próxima do valor obtido experimentalmente (6,2%). Supondo que o composto gera Na₂O como resíduo, espera-se obter ao final do processo um sólido com massa referente a 11% da massa inicial. O resíduo obtido a 1000°C corresponde a 19% da massa do mefenamato de sódio monohidratado, o que implica que a decomposição não ocorreu completamente no intervalo de temperatura registrado. O dióxido de nitrogênio (NO₂) e o monóxido de nitrogênio (NO) podem ser os possíveis produtos liberados de nitrogênio, porém em menor quantidade que o CO₂ e a H₂O. Essa detecção foi comprometida por falta de massa adequada para obter o registro de suas intensidades.

A Figura 14 apresenta os espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) do HDL carbonato, do ácido mefenâmico e do mefenamato de sódio monohidratado.

Figura 14 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais HDL Mg₃Al-CO₃²⁻, ácido mefenâmico e mefenamato de sódio. Superior: 3700-500 cm⁻¹; Inferior: 2000-500 cm⁻¹.

O aparecimento de bandas largas na região de 3550 cm^{-1} (Figura 14), comum a todos HDLs, é referente ao estiramento O-H das moléculas de água extrínsecas (adsorvidas na lamela), intrínsecas (interlamelares) e também dos grupos hidroxila das lamelas. A banda de absorção na região próxima de 1645 cm^{-1} é atribuída à deformação angular das moléculas de água. Na região de 1380 cm^{-1} , observa-se a banda referente ao estiramento ν_3 do CO_3^{2-} .¹⁶ A banda larga na região de 630 cm^{-1} é atribuída à deformação metal-oxigênio das lamelas do HDL.^{16,113,116}

O espectro Raman do HDL-carbonato (Figura 15) apresenta uma banda em 1062 cm^{-1} referente ao estiramento simétrico ν_1 CO_3^{2-} e 551 cm^{-1} referente ao $\nu_{\text{M-O}}$ das lamelas.¹⁶ A banda referente ao estiramento ν_3 do CO_3^{2-} também é ativo no Raman, porém a intensidade é muito baixa, por isso não foi possível visualizá-la.⁵⁶

Figura 15 - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3$, ácido mefenâmico e mefenamato de sódio.

Considerando a estrutura do ácido mefenâmico, as principais bandas de absorção esperadas na região do infravermelho são referentes aos seguintes modos de vibração: ν N-H livre (3400 cm^{-1}), ν O-H livre ($\sim 3500\text{ cm}^{-1}$), ν C-H do anel aromático ($3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$), ν CH de grupo metila ligado a anel aromático ($2930\text{-}2920\text{ cm}^{-1}$ e $2870\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$), ν C=O ($1710\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$), ν C=C do anel benzênico ($1600\text{-}1585\text{ cm}^{-1}$ e $1500\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$), δ O-H ($1440\text{-}1395\text{ cm}^{-1}$), δ_{as} CH₃ (1450 cm^{-1}), δ_s CH₃ (1375 cm^{-1}), ν C-N de amina aromática secundária ($1250\text{-}1240\text{ cm}^{-1}$), ν C-O ($1320\text{-}1210\text{ cm}^{-1}$), δ N-H de amina aromática secundária ($\sim 1220\text{ cm}^{-1}$), δ CH aromático (1160 cm^{-1}), δ CH aromático no plano ($1060\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$), δ CH aromático (742 cm^{-1}).^{117,118,119}

Na tentativa de atribuir as bandas observadas no espectro FTIR do ácido mefenâmico (Figura 14), deve-se considerar que, no estado sólido, tanto no polimorfo I quanto no II, os grupos carboxila interagem por ligações de hidrogênio formando dímeros (com centro de simetria) e, também, que há interação de hidrogênio intramolecular entre o grupo amina e o grupo carboxila (N-H...O=C-OH) (Figura 7).^{92,120} Assim, algumas modificações devem ocorrer em relação às bandas mencionadas acima para um ácido carboxílico.

Segundo a literatura,^{90,107} a banda de absorção em 3311 cm^{-1} no espectro FTIR do ácido mefenâmico (Figura 14) pode ser atribuída ao estiramento N-H. O deslocamento da banda para valores de frequência menores que o esperado para o ν NH é devido à formação de ligações de hidrogênio, que diminuem a constante de força da ligação N-H. Alguns estudos mostram que a banda de absorção em 3311 cm^{-1} é característica do polimorfo I (a forma II apresenta banda em 3345 cm^{-1}).⁹⁰

A literatura reporta que os espectros vibracionais no infravermelho e Raman da maioria dos ácidos carboxílicos no estado condensado apresentam bandas intensas devido ao acoplamento dos modos de estiramento do grupo carbonila nos dímeros cíclicos centrossimétricos.¹¹⁸ A banda referente ao estiramento antissimétrico do C=O do dímero ocorre na região de $1800\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ e o modo é ativo somente no infravermelho. Já a banda atribuída ao estiramento simétrico da carbonila ocorre em região de menor frequência e o modo é ativo somente no espectro Raman. Os derivados alquil-substituídos do

ácido benzóico, por exemplo, apresentam bandas em $1710\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{as}}\text{ C=O}$, ativa no IV) e em $1686\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{s}}\text{ C=O}$, ativa no Raman).¹¹⁸ Com base nessas informações, pode-se atribuir a banda em 1655 cm^{-1} do espectro FTIR do ácido mefenâmico (Figura 14) ao $\nu_{\text{as}}\text{ C=O}$ e a banda em 1625 cm^{-1} do espectro FT-Raman (Figura 15) ao $\nu_{\text{s}}\text{ C=O}$. Tal atribuição parece plausível, considerando-se que essas bandas praticamente desaparecem nos espectros FTIR e FT-Raman do mefenamato de sódio (Figuras 14 e 15, respectivamente).

Observa-se que as bandas em 1443 , 1329 e 895 cm^{-1} do espectro FTIR do ácido mefenâmico (Figura 14), características do grupo carboxila, não estão presentes no espectro FTIR do sal de sódio (Figura 14), de modo que podem ser atribuídas aos modos de vibração $\delta\text{ O-H}$ no plano, $\nu\text{ C-O}$ e $\delta\text{ O-H}$ fora do plano de dímeros, respectivamente.^{117,118} Já nos espectros Raman, observa-se que a desprotonação do ácido mefenâmico coincide com o desaparecimento das bandas em 1405 e 1336 cm^{-1} (Figura 15), que podem, então, estar relacionadas com os modos $\delta\text{ O-H}$ no plano e $\nu\text{ C-O}$, que são ativos no Raman.¹¹⁸ Espera-se que as bandas referentes a um mesmo modo de vibração apresentem valores de frequência muito próximos nos espectros FTIR e Raman. Isso não está sendo observado no caso do ácido mefenâmico porque as bandas nos espectros FTIR são muito largas, ou seja, devem ser a somatória de duas ou mais bandas muito próximas.

Os espectros FT-Raman do ácido mefenâmico e mefenamato de sódio apresentam bandas intensas em $1607\text{-}1604$ e 1582 cm^{-1} que são atribuídas ao estiramento C=C do anel aromático.¹¹⁸ No espectro FTIR da difenilamina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-C}_6\text{H}_5$), a banda em 1603 cm^{-1} não é observada enquanto que aquela em 1595 cm^{-1} é muito intensa.¹¹⁹ Por outro lado, a banda em 1500 cm^{-1} também referente ao $\nu\text{ C=C}$ é intensa no espectro FTIR, mas muito fraca no espectro Raman.

Considerando-se o espectro vibracional no infravermelho do mefenamato de sódio, os dois trabalhos encontrados na literatura atribuem as bandas em 1580 e 1390 cm^{-1} aos estiramentos antissimétrico e simétrico do grupo carboxilato, respectivamente.^{105,108} No sal de cálcio, as bandas em 1583 e 1384 cm^{-1} foram atribuídas aos modos $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ e $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ respectivamente.¹⁰⁵ Analisando o

espectro FTIR do mefenamato de sódio (Figura 14), nota-se a presença das bandas em 1580 e 1396 cm^{-1} , atribuídas na literatura aos modos de vibração antissimétrico e simétrico do grupo carboxilato, o que confirma a desprotonação do grupo carboxílico e formação do sal.^{105,108} Na literatura, para outros ácidos orgânicos como o ibuprofeno (fármaco antiinflamatório), o espectro no IV do ibuprofenato de sódio mostra as bandas relativas ao $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ e $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ em 1551 e 1414 cm^{-1} respectivamente.⁵⁶ Ambrogi et al.⁴³ observaram essas bandas relativas ao estiramento -COO^- em 1552 e 1396 cm^{-1} .

IV.2. Intercalação do ânion mefenamato em HDL-Mg₃Al

Inicialmente foi realizado um trabalho para a obtenção do HDL contendo o ânion de interesse no domínio lamelar. Primeiramente foram comparadas amostras com diferentes densidades lamelares, diferentes métodos, e as iniciais dificuldades para a solubilização do ácido mefenâmico levaram a utilização do álcool juntamente com a água.⁹¹ Através dos dados obtidos anteriormente para esses materiais foram estabelecidos para as amostras que serão discutidas nesta dissertação que o método da troca iônica e a razão $\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ igual a 4 não são tão eficientes para a obtenção de materiais intercalados. Para ultrapassar a dificuldade encontrada na solubilização do ácido mefenâmico em água, foram realizados testes que mostraram que o pH, o tempo de adição da base e a posterior agitação estão intimamente ligados à solubilização do material. Para tanto, foram utilizados pH (9-9,5) e adição da base a uma velocidade de aproximadamente 0,5 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

O $\text{Mg}_3\text{Al}\cdot 5\text{mef}\cdot 168\text{h}\cdot \text{t.i.}$ e o $\text{Mg}_3\text{Al}\cdot 5\text{mef}\cdot 24\text{h}\cdot \text{cop}$ são exemplos de produtos de síntese que não apresentaram êxito na intercalação do mefenamato na região interlamelar. Os dados obtidos pela difratometria de raios X para o $\text{Mg}_3\text{Al}\cdot 5\text{mef}\cdot 168\text{h}\cdot \text{t.i.}$ mostraram um perfil muito semelhante ao HDL-cloreto, ou seja, não foi visualizada a presença de picos em baixo ângulo (2θ), que indicariam o aumento no espaçamento basal, e conseqüentemente a intercalação do ânion mefenamato (veja ANEXO C).

O difratograma de raios X do $\text{Mg}_3\text{Al}_5\text{mef-24h-cop}$, por sua vez, não apresentou picos referentes à formação de material lamelar, mas apenas picos finos e intensos (ver ANEXO C). Alguns picos concordam com o espaçamento observado para o mefNa^+ , mas não são os picos mais intensos desse sal. Outros picos podem ser do polimorfo II do ácido mefenâmico, mas, novamente, não é o pico mais intenso desse polimorfo. Esses picos finos também não concordam com o espaçamento esperado para o $\text{Mg}(\text{OH})_2$; um pico de baixa intensidade em $2\theta = 18,3^\circ$ pode ser indexado como pertencente ao mineral $\text{Al}(\text{OH})_3$ na forma gibbsita (veja tabela no ANEXO D).

Considerando os resultados mencionados acima, optou-se pelos métodos da co-precipitação e reconstituição, utilizando uma quantidade menor de ânion mefenamato em relação ao cátion Al^{3+} , um menor tempo de agitação após a adição dos metais e o tratamento térmico.

A seguir, as amostras citadas na Tabela 5 serão analisadas em três partes para o melhor entendimento da influência dos parâmetros de síntese na obtenção de cada material. Primeiramente serão comparados os materiais obtidos através dos métodos da co-precipitação e da reconstituição. Na segunda parte será analisado o efeito da variação na razão molar $\text{Mef}/\text{Al}^{3+}$ (excesso do ânion mefenamato em relação ao alumínio) nas sínteses por co-precipitação. Finalmente serão discutidas as vantagens e desvantagens encontradas quando foram empregados diferentes intervalos de tempo de agitação, bem como o tratamento térmico das suspensões obtidas após término da adição dos metais.

Os valores de porcentagem (m/m) dos elementos C, H, N, Mg e Al estão mostrados nas Tabelas 11 e 12 para os HDLs intercalados com os íons mefenamato. Para os materiais de fórmula $[\text{Mg}_3\text{Al}(\text{OH})_8]\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, espera-se 35,2% de C, 5,3% de H, 2,7% de N, 14,0% de Mg e 5,3% de Al.

Uma proposta de fórmula ou composição para as amostras indicadas nas Tabelas 11 e 12 será realizada após a interpretação dos dados das demais técnicas de caracterização empregadas (difratometria de raios X, espectroscopia vibracional, análise térmica e microscopia eletrônica de varredura).

Tabela 11: Dados de análise elemental (CHN) dos materiais HDLs-Mef sintetizados.

Método	Abreviação	% C	%H	% N
Reconstituição	Mg ₃ Al.3mef-24h-rec	20,5	3,5	1,5
Co-precipitação	Mg ₃ Al.5mef-30min-cop	52,3	6,0	3,9
	Mg ₃ Al.3mef-1hT.T.-cop ^{a)}	31,2	5,1	2,0
	Mg ₃ Al.3mef-24hT.T.-cop ^{a)}	21,2	4,7	1,4
	Mg ₃ Al.3mef-24h-cop ^{a)}	30,5	5,2	2,1
	Mg ₃ Al.3mef-40min-cop	35,6	5,4	2,6
	Mg ₃ Al.1mef-60min-cop	27,5	4,8	1,9

^{a)} mesma síntese dividida em 3 frações após a adição completa dos metais: 1) 1h T.T. (Tratamento Térmico) a 70°C;
2) 24h T.T. a 70°C e 3) 24h sob agitação sem T.T.

Tabela 12: Dados de análise de metais dos materiais HDLs-Mef sintetizados.

Método	Abreviação	% Mg	%Al	razão molar Mg/Al
Reconstituição	Mg ₃ Al.3mef-24h-rec	17,2	6,6	2,9
Co-precipitação	Mg ₃ Al.5mef-30min-cop	3,8	2,4	1,8
	Mg ₃ Al.3mef-1hT.T.-cop	11,2	7,1	1,8
	Mg ₃ Al.3mef-24hT.T.-cop	13,3	9,2	1,6
	Mg ₃ Al.3mef-24h-cop	11,5	7,0	1,8
	Mg ₃ Al.3mef-40min-cop	21,4	7,3	3,3
	Mg ₃ Al.1mef-60min-cop	14,1	6,0	2,6

IV.2.1. Intercalação do ânion mefenamato *via* métodos da co-precipitação e reconstituição

Os produtos isolados através dos métodos da co-precipitação e da reconstituição na tentativa de intercalação do ânion mefenamato no HDL serão analisados em conjunto como já estabelecido anteriormente.

Os padrões de difração de raios X para os materiais $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$, mostrados na Figura 16, apresentam perfis semelhantes ao encontrado para a matriz $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ na região acima de $2\theta=30^\circ$, ou seja, visualiza-se a presença das reflexões (012), (110) e (113) típicas da formação de HDL. Na região de baixo ângulo, nota-se um maior deslocamento dos picos, significando aumento de espaçamento basal, ou seja, a intercalação do fármaco.

Figura 16 - Difratomogramas de raios X dos materiais $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$.

O pico fino em $2\theta=16,2^\circ$ (marcado na Figura 16 com um círculo) não pode ser indexado como o pico basal (0012) do HDL por ser muito fino. Segundo a literatura,⁹⁵ o polimorfo II do ácido mefenâmico apresenta pico nesse valor de ângulo, mas não se trata do pico mais intenso dessa

substância. Os picos marcados com asterisco azul em $2\theta = 4,71$ e $19,6^\circ$ no DRX da amostra $\text{Mg}_3\text{Al}.\text{3mef-24h-cop}$ podem ser indexados como picos referentes ao mefenamato de sódio (ver Tabela 10), sugerindo que pequena quantidade de sal pode estar na superfície do HDL. A quantidade deve ser pequena em virtude da baixa intensidade dos picos do sal, que é muito mais cristalino que os híbridos de HDL obtidos (veja Anexo E).

Nota-se a ausência do pico de reflexão (006) nos HDLs contendo o mefenamato, tanto para o material $\text{Mg}_3\text{Al}.\text{3mef-24h-rec}$ quanto para o $\text{Mg}_3\text{Al}.\text{3mef-24h-cop}$. Essa ausência também foi observada em dois trabalhos, realizados por grupos diferentes, envolvendo a intercalação do ânion do fármaco ibuprofeno $[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}]$ em HDL.^{56,57} No artigo de Del Arco et al.⁶², os difratogramas de raios X das amostras de HDLs intercalados com mefenamato apresentam o pico (006), mas com menor intensidade que os picos (003) e (009). A intensidade relativa dos picos (00 ℓ) depende da natureza da espécie intercalada e da presença de diferentes fases no material. Hibino e Tsunashima¹²¹ observaram que um intercalado contendo elementos químicos que possuem alto fator de espalhamento (como o molibdênio) pode afetar a intensidade relativa dos picos (00 ℓ). Esses autores também relatam que HDLs contendo ambos os íons adipato ($^-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2^-$) e nitrato (espécies que contêm átomos com baixo fator de espalhamento) geram um difratograma de raios X bastante complexo na região referente aos picos (00 ℓ).

Thomas et al.¹²² fizeram a simulação dos difratogramas de raios X do HDL-carbonato hidratado e anidro na tentativa de interpretar o fato da intensidade relativa dos picos (003) e (006) (I_{003}/I_{006}) aumentar à medida que o HDL perde as moléculas de água na região interlamelar. Os autores observaram que a diminuição do número de átomos de oxigênio nas galerias, em virtude da desidratação, é responsável pela diminuição significativa do pico (006). Os constituintes das lamelas e os da região interlamelar anidra difratam fora de fase provocando o aumento da relação entre as intensidades dos picos (003) e (006). Considerando esses fatos relatados na literatura, pode-se dizer

que a natureza e o arranjo das espécies intercaladas nas amostras HDL-mefenamato devem estar provocando a ausência do pico (006).

Os valores das distâncias interplanares para as amostras $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$ se encontram na Tabela 13. Os valores estimados para os parâmetros **c** e **a** se encontram na Tabela 14.

Tabela 13: Distâncias interplanares (d_{hkl}) e valores de 2θ ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$) para os HDLs $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$.

$Mg_3Al.3mef-24h-rec$		$Mg_3Al.3mef-24h-cop$		hkl
2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$	
~3,8	~23,7	~4,00	~22	(003)
11,2	7,9	12,1	7,3	(009)
23	3,9	23,3	3,8	(0018)
34,6	2,6	34,9	2,6	(012)
39,1	2,3	38,5	2,3	(015)
45,9	2,0	45,6	2,0	(018)
60,5	1,53	60,7	1,5	(110)

Tabela 14: Valores estimados para os parâmetros **a** e **c** dos materiais $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$.

$Mg_3Al.3mef-24h-rec$		$Mg_3Al.3mef-24h-cop$	
c ($\text{\AA}$)	a ($\text{\AA}$)	c ($\text{\AA}$)	a ($\text{\AA}$)
~71	3,06	~66	~3

Os valores do parâmetro **a** para os materiais $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$, concordam com os HDLs-cloreto e carbonato, ou seja, à distância entre dois centros metálicos adjacentes se mantém. O parâmetro **c**, que está relacionado com a variação do espaçamento basal, aumenta de 23 $\text{\AA}$ (HDL-cloreto e carbonato) para 66-71 $\text{\AA}$ para esses materiais, respectivamente. Essa variação indica a inserção da espécie orgânica na região interlamelar. A variação do espaçamento basal para esses materiais está concordante com o trabalho de Del Arco et al.,⁶² no qual os valores encontrados do parâmetro **c** para os materiais reconstituídos e co-precipitados foram respectivamente 66,9 $\text{\AA}$ e 63,4 $\text{\AA}$.⁶²

Considerando que o ácido mefenâmico possui aproximadamente as dimensões 10,5 x 7,8 x 3 Å (Figura 6), pode-se propor que o ânion mefenamato está arranjado entre as lamelas do HDL na forma de uma bicamada com os grupos carboxilato próximos às camadas positivas (Figura 17). Esse tipo de arranjo também foi proposto por Del Arco et al.⁶² para o mefenamato intercalado em HDL Mg₂Al.

Figura 17 - Representação esquemática simplificada do arranjo proposto para os ânions mefenamato na região interlamelar do HDL. Estrutura do mefenamato gerada utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge).

Os espectros vibracionais no IV das amostras Mg₃Al.3mef-24h-rec e Mg₃Al.3mef-24h-cop são mostrados na Figura 18. Os materiais híbridos formados apresentam bandas características do composto orgânico, ou seja, é visualizada a banda em 1610 cm⁻¹ referente ao νC=C, além das bandas atribuídas ao ν_{as}COO⁻ em 1578 cm⁻¹, ao νC=C do anel benzênico em 1500 cm⁻¹, ao ν_sCOO⁻ em 1377 cm⁻¹ e ao νC-N em 1284 cm⁻¹.^{117,119}

Figura 18 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.

Nos espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, mostrados na Figura 19, são visualizadas as bandas em 1610 cm^{-1} e 1584 cm^{-1} referentes ao $\nu\text{C}=\text{C}$ do anel benzênico e ao $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$, respectivamente; a banda em $1384\text{--}1382\text{ cm}^{-1}$ é atribuída ao $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ do composto orgânico. Essa banda não poderia ser atribuída ao íon CO_3^{2-} uma vez que a intensidade da banda referente ao estiramento ν_3 do ânion carbonato é muitíssimo fraca no espectro Raman (ver Figura 15).⁵⁶ O modo referente ao estiramento simétrico do carbonato é permitido no espectro Raman e a banda ocorre em 1061 cm^{-1} . Como não é possível visualizar uma banda com intensidade apreciável para as amostras mostradas na Figura 19, pode-se concluir que, se há ânions carbonato no material, a quantidade deve ser pequena.

Nota-se que a banda atribuída ao $\nu\text{ M-O}$ em aproximadamente $548\text{--}550\text{ cm}^{-1}$ é mais pronunciada no $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$, em relação às demais bandas próximas atribuídas ao mefenamato (504 e 574 cm^{-1}), que no material $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$. Isso pode indicar que há mais

ânions mefenamato presente na segunda amostra. Esse fato é comprovado através dos dados de análise de CHN (Tabela 11).

Nota-se que as bandas em $1293\text{-}1274\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{C-N}$) e 1224 cm^{-1} ($\delta\text{ N-H}$) presentes no espectro Raman do mefenamato de sódio (Figura 15) sofrem alterações significativas nos materiais intercalados (tomando a banda 1160 cm^{-1} como referência). As bandas em 1293 e 1274 cm^{-1} aparecem como uma única banda larga e intensa em 1284 cm^{-1} ; a banda em 1224 cm^{-1} é ligeiramente intensificada. Tais intensificações podem sugerir alterações estruturais e/ou eletrônicas envolvendo o grupo amina que se liga aos anéis aromáticos do ânion mefenamato.

Figura 19 - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$.

As curvas TGA e DSC apresentadas na Figura 20 são referentes aos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$. Através das curvas é possível identificar dois eventos de perda de massa. Os valores de temperatura inicial e final de cada evento térmico foram determinados através de

derivadas das curvas TGA (DTG), apresentadas na Figura 21 juntamente com as curvas de massa das substâncias voláteis liberadas. A primeira etapa correspondente à desidratação e ocorre a partir da temperatura ambiente até ~240°C para o material $Mg_3Al.3mef-24h-cop$; a segunda etapa, que está relacionada a desidroxilação das lamelas do HDL juntamente com a decomposição de material orgânico está aproximadamente na faixa de 245°C- 600°C. Para o material $Mg_3Al.3mef-24h-rec$, essas etapas estão entre a temperatura ambiente até 230°C (desidratação) e 235-600°C (desidroxilação das lamelas/decomposição do mefenamato). Com essas informações, pode-se notar que o material obtido através do método da co-precipitação apresenta maior estabilidade térmica para a decomposição em relação à amostra obtida através da reconstituição. Para ambos os materiais, a segunda etapa de decomposição, responsável pela liberação de H_2O e CO_2 , foi estendida se comparada ao HDL- CO_3 (245-510°C) e ao mefenamato de sódio (250-500°C).

Figura 20 - Curvas TGA(-)/DSC(-) dos materiais $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$.

Através da curva TGA foi possível determinar a quantidade total de água (extrínseca e intrínseca). Para a amostra $Mg_3Al.3mef-24h-cop$ é de 8,5% e para o $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ é de 7,0% da

massa total dos materiais. Como pode ser visto através das curvas DSC, a eliminação de água ocorre por um processo endotérmico, assim como a desidroxilação, enquanto que a decomposição do material orgânico ocorre por um processo exotérmico. Os dados de TGA-DSC não indicam o aumento da estabilidade térmica do composto orgânico no HDL, uma vez que se observa diminuição da temperatura de decomposição do material. O sal mefenamato de sódio sofre decomposição a partir de 250°C, enquanto que o composto $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ permanece estável até 230°C e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$ até 245°C. Nota-se que o material $Mg_3Al.3mef-24h-cop$ apresenta a liberação de CO_2 principalmente à aproximadamente 500°C, enquanto a amostra $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ libera CO_2 no intervalo de 350-500°C, talvez pela presença de ânions carbonato no material.

Figura 21- Curvas DTG(—)/MS(---) dos materiais $Mg_3Al.3mef-24h-rec$ e $Mg_3Al.3mef-24h-cop$.

IV.2.2. Intercalação do ânion mefenamato em HDL-Mg₃Al com diferentes razões ânion/alumínio.

As amostras Mg₃Al.1mef-60min-cop, Mg₃Al.3mef-40min-cop e Mg₃Al.5mef-30min-cop, que serão discutidas neste item, foram preparadas usando diferentes razões molares do ânion mefenamato em relação ao alumínio.

Os difratogramas de raios X mostrados na Figura 22 indicam a formação de material lamelar juntamente com picos deslocados para região de baixos valores de 2θ, significando aumento de espaçamento basal, ou seja, a intercalação do ânion orgânico. Esse deslocamento é mais evidente no difratograma da amostra Mg₃Al.1mef-60min-cop, para o qual o pico basal (003) está mais intenso e bem definido (indicando um material organizado) se comparado com o material Mg₃Al.3mef-40min-cop. Apesar de não apresentar um pico tão intenso quanto o Mg₃Al.1mef-60min-cop, a amostra Mg₃Al.3mef-40min-cop apresenta o basal (003) bem definido e com uma distância interlamelar concordante com o trabalho de Del Arco et al.⁶²

Figura 22 - Difratogramas de raios X dos materiais Mg₃Al.1mef-60min-cop, Mg₃Al.3mef-40min-cop e Mg₃Al.5mef-30min-cop.

No processo de síntese, o tempo de agitação da suspensão após a adição dos sais de magnésio e alumínio, fator importante para a obtenção de material lamelar, foi menor para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$. Porém, para todos esses materiais o tempo de agitação após o término da adição dos sais foi curto para evitar a contaminação com ânions carbonato. A possível explicação para a baixa cristalinidade do material $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$ pode estar relacionada ao excessivo conteúdo colocado do ânion mefenamato na tentativa de garantir uma maior intercalação do ânion orgânico. Embora os resultados de análise elementar mostrem considerável conteúdo de matéria orgânica para o $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$ (Tabela 11), indicando possível mistura com um sal de mefenamato, o DRX dessa amostra não apresenta quantidade significativa de picos finos (indicativo de mefenamato adsorvido).^{62,44}

A presença dos picos finos marcados com asterisco azul em $2\theta = 16,2$ e $19,6^\circ$ nos difratogramas das amostras $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$ pode explicar porque o conteúdo de carbono está maior que o esperado (Tabela 11). Esse fato pode estar relacionado a uma possível adsorção de ânions mefenamato (na forma de um sal) ou do polimorfo II nas arestas e superfície basal do HDL.

Os valores das distâncias interplanares para as amostras $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$ se encontram na Tabela 15.

Tabela 15: Distância interplanar (d_{hkl}) e 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para os HDLs: $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

$\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$		$\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$		$\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$		hkl
2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$	
4,1	21,3	4,2	21,0	3,9	22,6	(003)
12,5	7,1	12,6	7,0	-----	-----	(009)
23	3,8	23	3,8	-----	-----	(0018)
35,0	2,6	34,9	2,6	-----	-----	(012)
38,8	2,3	38,6	2,3	-----	-----	(015)
46,0	2,0	46,2	2,0	-----	-----	(018)
60,8	1,52	61,1	1,51	60,1	1,54	(110)

Nota-se a ausência da reflexão (006) quando há a intercalação do ânion orgânico, fato já discutido anteriormente. Os valores dos parâmetros **a** e **c** para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$ estão concordantes com a literatura (**a**=3,04 e **c**=63,9 Å).⁶²

Os espectros vibracionais no IV desses materiais encontram-se na Figura 23 e confirmam a presença do ânion mefenamato no HDL, uma vez que são observadas as bandas referentes ao $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ (1574 cm^{-1} e 1578 cm^{-1}), $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ (1370 cm^{-1} e 1373 cm^{-1} e 1380 cm^{-1}), $\nu\text{C}=\text{C}$ do anel benzênico (1500 cm^{-1}) e $\nu\text{C}-\text{N}$ em 1284 cm^{-1} .^{91,119}

Figura 23- Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Através dos espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$, mostrados na Figura 24, nota-se que as bandas são mais finas e definidas que nos espectros IV. A banda em 1380 cm^{-1} é referente ao $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ do composto orgânico e não aos íons CO_3^{2-} . Conforme a discussão feita anteriormente para os materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-rec}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-}$

24h-cop. Outras bandas referentes aos ânions mefenamato como o $\nu\text{C}=\text{C}$ do anel benzênico em 1607 cm^{-1} confirmam sua presença nesses materiais.¹¹⁷

Diferentemente das demais amostras apresentadas até o momento, o material $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$ não apresenta a banda em 1285 cm^{-1} intensificada. Talvez o íon mefenamato esteja em um ambiente diferente em relação às demais amostras.

Figura 24- Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

Os dados das curvas TGA-DSC (Figura 25) indicam o aumento da estabilidade térmica do ânion mefenamato no HDL para esses materiais, sendo que a temperatura de decomposição do $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$ ocorre a partir de 275°C , do $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ ocorre a partir de 294°C enquanto para o $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$ ocorre a partir de 280°C . O processo de decomposição do composto orgânico é um processo exotérmico que ocorre juntamente ao processo de desidroxilação das lamelas (processo endotérmico). A curva DSC mostra a sobreposição do primeiro processo em relação ao segundo, confirmando a eliminação de matéria orgânica. Através da curva TGA foi possível também determinar a quantidade total de água adsorvida e interlamelar dos materiais: para o

Mg₃Al.1mef-60min-cop é de 10,5%, para o Mg₃Al.3mef-40min-cop é de 12,5% e para o Mg₃Al.5mef-30min-cop é de 9,0%.

Figura 25 - Curvas TGA (-)/DSC(-) dos materiais Mg₃Al.1mef-60min-cop, Mg₃Al.3mef-40min-cop e Mg₃Al.5mef-30min-cop.

Os valores de temperatura inicial e final de cada etapa do processo de decomposição térmica foram determinados através de derivadas das curvas de massa (DTG), apresentadas na Figura 26 juntamente com as curvas de massa das substâncias voláteis liberadas confirmando os processos discutidos anteriormente para esses materiais.

Figura 26 - Curvas DTG(–)/MS(–) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1mef-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-30min-cop}$.

As imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) da amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ em duas ampliações diferentes (Figura 27) revela a presença de bastões de aproximadamente 2 μm de comprimento x 70 nm de largura, organizados paralelamente ou em um arranjo que lembra um crisântemo. A morfologia desse material é muito diferente do HDL- CO_3 (Figura 28 e 29). Nota-se um aumento no tamanho das partículas se comparadas àquelas da matriz carbonato. Medida de área superficial foi realizada para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, porém não foi possível a detecção pelo aparelho porque a área é muito baixa. Como mostra as imagens de MEV, o material tem pequena área em virtude do tamanho das partículas. A presença de substâncias orgânicas no meio no qual a co-precipitação dos cátions ocorre pode conduzir a uma morfologia diferente daquela observada quando a precipitação acontece na presença de ânions pequenos e inorgânicos como carbonato e cloreto (placas hexagonais).

(a)

(b)

Figura 27- Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ em duas ampliações diferentes: (a) 5 000 vezes e (b) 40 000 vezes.

(a)

(b)

Figura 28 - Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do (a) $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ (b) $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$ na mesma ampliação (10 000 vezes).

(a)

(b)

Figura 29 - Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do (a) $\text{Mg}_3\text{Al} \cdot 3\text{mef} \cdot 40\text{min} \cdot \text{cop}$ (b) $\text{Mg}_3\text{Al} \cdot \text{CO}_3^{2-}$ na mesma ampliação (30 000 vezes).

Várias imagens de MEV de regiões distintas da amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ não revelaram a presença de partículas com morfologia diferente dos bastões. Logo, pode-se propor que, se há íons carbonato ou cloreto na amostra, esses íons devem estar co-intercalados com os íons mefenamato (não formam uma fase distinta). As fases responsáveis pelos picos finos do DRX das amostras (provavelmente um sal de mefenamato) devem apresentar uma morfologia diferente da fase HDL. Como a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ só mostra partículas de um tipo de hábito cristalino, pode-se propor que ou a fase de sal está em baixa quantidade ou está depositada sobre a superfície do HDL. O registro das imagens de MEV das demais amostras, bem como dados de EDX, poderá auxiliar no melhor esclarecimento da composição e estrutura das amostras híbridas preparadas neste trabalho.

IV.2.3. Intercalação do ânion mefenamato em HDL- Mg_3Al utilizando diferentes intervalos de tempo de agitação e tratamento térmico.

Os produtos isolados através dos métodos da co-precipitação com as variações nos tempos de agitação e tratamento térmico serão discutidos a seguir.

Os padrões de difração de raios X para os materiais sintetizados apresentam perfis semelhantes aos encontrados na matriz $\text{Mg}_3\text{Al-CO}_3^{2-}$, caracterizados pelo deslocamento dos picos para região de baixos valores de 2θ , significando aumento de espaçamento basal, ou seja, a intercalação do ânion orgânico (Figura 30). A finalidade do tratamento térmico é aumentar a cristalinidade dos materiais, ou seja, aumentar a organização estrutural do HDL. O pico basal (003) está mal definido para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ onde o tratamento térmico a 70°C foi realizado no período de 24h. Nota-se o aparecimento da reflexão (0015) que não foi visualizada para os outros materiais. Observa-se novamente o pico em $2\theta = 16,3^\circ$, marcado com **o**, que pode estar relacionado com o polimorfo II do ácido mefenâmico.

O difratograma do material $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$, que passou apenas por 1h de tratamento térmico a 70°C , não apresenta os picos finos, e o pico basal (003) está mais definido se comparado

com a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$. A presença dos picos finos marcados por um asterisco em $2\theta=4,7^\circ$ e $19,6^\circ$ nos difratogramas das amostras $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$ e em $2\theta=20,3^\circ$ para o material $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ pode explicar o porquê do conteúdo do elemento carbono estar maior que o esperado (Tabela 11). Esse fato pode estar relacionado a uma possível adsorção de ânions mefenamato na superfície e arestas do HDL.¹¹⁹

Figura 30 - Difratogramas de raios X dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Os valores das distâncias interplanares para as amostras $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ se encontram na Tabela 16.

Tabela 16: Distância interplanar (d_{hkl}) e 2θ ($\lambda=1,54\text{\AA}$) para os HDLs: $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

$\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$		$\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$		$\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$		$\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$		hkl
2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$	2θ	$d(\text{\AA})$	
4,2	21	4,0	22	3,9	23	4,0	22	(003)
12,6	7,0	12,1	7,3	11,6	7,6	12,1	7,3	(009)
---	---	---	---	18,5	4,8	---	---	(0015)
23,4	3,8	23,3	3,8	23,3	3,8	22,8	3,8	(0018)
35,1	2,6	34,9	2,6	34,6	2,6	35,0	2,6	(012)
38,6	2,3	38,5	2,3	39,2	2,3	38,6	2,3	(015)
46,5	1,9	45,6	2,0	46,4	1,9	45,8	2,0	(018)
61,1	1,5	61,0	1,5	60,9	1,5	60,8	1,5	(110)
----	----	----	----	61,9	----	----	----	(113)

Os espectros vibracionais no IV dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$ estão mostrados na Figura 31.

Figura 31 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Os materiais híbridos formados apresentam bandas características do composto orgânico como as bandas largas referentes ao $\nu_{as}COO^-$ em 1573-1578 cm^{-1} e ao ν_sCOO^- 1371-1379 cm^{-1} .

Os espectros Raman mostrados na Figura 32 foram utilizados para identificar a banda em 1385 cm^{-1} referente ao ν_sCOO^- do composto orgânico e não aos íons CO_3^{2-} . Outras bandas referentes aos ânions mefenamato como o $\nu C=C$ do anel benzênico em 1607-1609 cm^{-1} confirmam sua presença nesses materiais.¹¹⁷ Para todas as amostras a banda larga em 1286 cm^{-1} está intensificada (em relação à banda em 1160 cm^{-1}) quando comparadas ao espectro do mefenamato de sódio.

Figura 32 - Espectros Raman dos materiais Mg₃Al.3mef-40min-cop, Mg₃Al.3mef-24h-cop, Mg₃Al.3mef-24hT.T.-cop e Mg₃Al.3mef-1hT.T.-cop.

As análises térmicas para esses materiais são mostradas nas Figuras 33 e 34. O processo de decomposição do composto orgânico é um processo exotérmico que está ocorrendo juntamente ao processo de desidroxilação das lamelas (endotérmico).^{16,114} A curva DSC mostra a sobreposição do primeiro processo em relação ao segundo, confirmando a eliminação de matéria orgânica (Figura 33).

Através da curva TGA foi possível também determinar a quantidade total de água adsorvida e interlamelar dos materiais. Para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$ é de 7,4%, para o $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ é de 8,5%, para o $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$ é de 8,3%.

Os valores de temperatura inicial e final de cada etapa do processo de decomposição térmica foram determinados através de derivadas das curvas TGA (DTG), apresentadas na Figura 34 juntamente com as curvas de massa das substâncias voláteis, liberadas confirmando os processos discutidos anteriormente para esses materiais. Os dados das curvas DTG/MS (Figura 34) indicam que a estabilidade térmica do ânion mefenamato no HDL para esses materiais é igual ou um pouco maior, pois para todos a temperatura de decomposição é maior se comparado ao mefenamato de sódio (260 °C). A temperatura de decomposição do $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$ ocorre a partir de 280°C, para o $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ ocorre a partir de 250°C enquanto para o $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$ ocorre a partir de 280°C. Na amostra $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$ é visualizado um aumento na estabilidade do material intercalado devido à temperatura de decomposição ser de 294 °C como já foi discutido anteriormente, o seja, superior à temperatura de decomposição do sal mefenamato de sódio.

Figura 33 - Curvas TGA(-) e DSC(-) dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-40min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24hT.T.-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-1hT.T.-cop}$.

Figura 34 - Curvas DTG(—)/MS(---) dos materiais $Mg_3Al.3mef-40min-cop$, $Mg_3Al.3mef-24h-cop$, $Mg_3Al.3mef-24hT.T.-cop$ e $Mg_3Al.3mef-1hT.T.-cop$.

A seguir, na Tabela 17, serão mostradas as fórmulas propostas para os materiais HDL-mef, através dos dados obtidos de análise elementar e de metais e a porcentagem de H_2O (curvas TGA). As fórmulas foram propostas considerando que para a amostra obtida por reconstituição os íons carbonato se encontram co-intercalados com os íons mefenamato. Para as amostras obtidas por co-precipitação, considerou-se que a quantidade de carga das lamelas não balanceada pelos íons mefenamato são neutralizadas pelo íon cloreto (uma vez que a banda de carbonato nos espectros Raman é praticamente inexistente).

Para a amostra $Mg_3Al.5mef-30min-cop$, que apresenta alto conteúdo de carbono, foram calculadas duas fórmulas: uma considerando apenas a quantidade de mefenamato necessário para neutralizar a carga das lamelas ($Mg_{1,8}Al(OH)_{5,6}(mef).2,1H_2O$) e outra considerando a possibilidade de enxertia, ou seja, íons mefenamato substituindo íons OH^- na esfera de coordenação do cátion metálico

($\text{Mg}_{1,8}\text{Al}(\text{OH})_{4,2}(\text{mef})_{2,3,5}\text{H}_2\text{O}$). A última proposta fornece um valor de análise elementar próximo ao obtido experimentalmente, embora não se possa comprovar se houve realmente enxertia ou se o excesso de carbono se deve à presença de um sal de mefenamato precipitado junto com o HDL. As fórmulas propostas não são as únicas possíveis, mas tentou-se chegar a uma composição a partir não só dos valores de análise química mas também dos demais dados de caracterização.

Tabela 17: Fórmula proposta para os materiais HDL-mef.

Amostra	Fórmula Proposta	Mg/Al ^{a)}	%C	%H	%N	%H ₂ O
Mg ₃ Al.3mef- 24h-rec	$\text{Mg}_{2,9}\text{Al}(\text{OH})_{7,8}(\text{mef})_{0,40}(\text{CO}_3)_{0,30} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$	2,9 (2,9) ^{b)}	20,6 (20,5)	4,3 (3,5)	1,5 (1,5)	6,4 (7,0)
Mg ₃ Al.5mef- 30min-cop	$\text{Mg}_{1,8}\text{Al}(\text{OH})_{4,2}(\text{mef})_{2,3,5}\text{H}_2\text{O}$ $\text{Mg}_{1,8}\text{Al}(\text{OH})_{5,6}(\text{mef})_{,2,1}\text{H}_2\text{O}$	1,8 1,8 (1,8)	52,6 40,6 (52,3)	5,7 5,4 (6,0)	4,1 3,2 (3,9)	9,2 8,5 (9,0)
Mg ₃ Al.3mef- 1hT.T.-cop	$\text{Mg}_{1,8}\text{Al}(\text{OH})_{5,6}(\text{mef})_{0,60}\text{Cl}_{0,40} \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$	1,8 (1,8)	30,9 (31,2)	4,8 (5,1)	2,4 (2,0)	7,2 (7,4)
Mg ₃ Al.3mef- 24hT.T.-cop	$\text{Mg}_{1,6}\text{Al}(\text{OH})_{5,2}(\text{mef})_{0,30}\text{Cl}_{0,70} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$	1,6 (1,6)	19,7 (21,2)	4,4 (4,7)	1,5 (1,4)	8,5 (8,5)
Mg ₃ Al.3mef- 24h-cop	$\text{Mg}_{1,8}\text{Al}(\text{OH})_{5,6}(\text{mef})_{0,60}\text{Cl}_{0,40} \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$	1,8 (1,8)	30,6 (30,5)	4,9 (5,2)	2,3 (2,1)	8,2 (8,3)
Mg ₃ Al.3mef- 40min-cop	$\text{Mg}_{3,2}\text{Al}(\text{OH})_{8,4}(\text{mef})_{,3,8}\text{H}_2\text{O}$	3,2 (3,2)	32,3 (35,6)	5,4 (5,4)	2,5 (2,6)	12,3 (12,5)
Mg ₃ Al.1mef- 60min-cop	$\text{Mg}_{2,6}\text{Al}(\text{OH})_{7,6}(\text{mef})_{0,70}\text{Cl}_{0,30} \cdot 2,6\text{H}_2\text{O}$	2,6 (2,6)	28,3 (27,5)	5,1 (4,8)	2,2 (1,9)	10,5 (10,5)

a) razão em mol

b) () valor experimental

A Tabela 18 mostra a quantidade do ânion mefenamato presente em 100 g do material isolado, calculada através dos dados das análises elementares, utilizando a fórmula proposta para cada material, considerando-se que o elemento carbono vem apenas do mefenamato exceto para o Mg₃Al.3mef-24h-rec, onde foi considerada a contaminação na síntese pelos ânions carbonato.

Tabela 18: Concentração dos ânions mefenamato em 100g de material obtido, através dos dados de análise elementar para os HDLs-Mef sintetizados.

Abreviação	Fórmula Proposta	ânion g/100 g de material
Mg ₃ Al.3mef-24h-rec	Mg _{2,9} Al(OH) _{7,8} (mef) _{0,40} (CO ₃) _{0,30} .1,3H ₂ O	27,4
Mg ₃ Al.5mef-30min-cop	Mg _{1,8} Al(OH) _{4,2} (mef) _{2,3} .5H ₂ O	70,1
	Mg _{1,8} Al(OH) _{5,6} (mef).2,1H ₂ O	54,2
Mg ₃ Al.3mef-1hT.T.-cop	Mg _{1,8} Al(OH) _{5,6} (mef) _{0,60} Cl _{0,40} .1,4H ₂ O	41,3
Mg ₃ Al.3mef-24hT.T.-cop	Mg _{1,6} Al(OH) _{5,2} (mef) _{0,30} Cl _{0,70} .1,3H ₂ O	14,5
Mg ₃ Al.3mef-24h-cop	Mg _{1,8} Al(OH) _{5,6} (mef) _{0,60} Cl _{0,40} .1,6H ₂ O	40,9
Mg ₃ Al.3mef-40min-cop	Mg _{3,2} Al(OH) _{8,4} (mef).3,8H ₂ O	43,2
Mg ₃ Al.1mef-60min-cop	Mg _{2,6} Al(OH) _{7,6} (mef) _{0,70} Cl _{0,30} .2,6H ₂ O	37,8

IV.2.4. Ensaios preliminares de solubilização dos materiais Mg₃Al-CO₃²⁻, Ácido Mefenâmico e Mg₃Al.3mef-40min-cop em solução de HCl (pH = 1,8).

A discussão será baseada principalmente no comportamento do HDL-carbonato e do Mg₃Al.3mef-40min-cop frente ao ataque ácido, pois em pH= 1,8 não foi possível determinar a quantidade de ácido mefenâmico solubilizado. Nas condições experimentais empregadas (200 mg de mefH, 150 mL de HCl 0,01 mol/L e retirada alíquotas de 1 mL) não foi possível observar a banda de absorção do ácido mefenâmico na região UV do espectro eletrônico nem mesmo utilizando uma cubeta de 1 cm de caminho óptico e volume de 1 mL. Como foi mencionado anteriormente, o ácido mefenâmico é muito pouco solúvel em água e a alta concentração de íons hidrônio deve diminuir a solubilidade do ácido. Logo, para a quantificação do mefH seria preciso coletar um volume muito maior de suspensão do mefH no ácido clorídrico para análise.¹⁰⁷

Os dados obtidos da análise de metais para o HDL-carbonato em função do tempo (Figuras 35 e 36) mostram que as concentrações em massa tanto do íon Mg²⁺ quanto do íon Al³⁺ aumentam até aproximadamente 15 minutos e depois permanecem praticamente constantes até o término do ensaio de 12 horas.

Figura 35 - Concentração de íons Mg^{2+} e Al^{3+} liberados no teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8 / T = 37°C (t = 5min-12h).

Figura 36- Concentração de íons Mg^{2+} e Al^{3+} liberados no teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8 / T = 37°C (t= 5min-1h).

Considerando que a fórmula do HDL-carbonato utilizado no presente trabalho é $[Mg_{3,2}Al(OH)_{8,4}](CO_3)_{0,5} \cdot 2,3H_2O$, pode-se escrever a seguinte equação de reação do material em ácido clorídrico:

A Figura 37 mostra a razão molar entre os íons Mg^{+2}/Al^{+3} na solução durante as 12 h de ensaio e 1h de ensaio. Ao longo do tempo nota-se que a relação molar entre os íons Mg^{+2} e Al^{+3} permanece em torno de 3. Considerando os erros inerentes ao experimento realizado, esse é um valor satisfatório quando comparado ao valor esperado (3,2).

(a)

(b)

Figura 37 - Relação Mg^{+2}/Al^{+3} em mol durante o teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8/T=37°C (a) t = 5min-12h e (b) t = 5min-1h.

Kokot¹²³ estudou as reações de neutralização do HCl com a hidrotalcita através do método do *pH-stat*, ou seja, ajustou-se o pH da água destilada em 3 ou 4,2. Em seguida, adicionou-se determinada massa de hidrotalcita em pó e manteve-se o pH constante pela adição de solução de ácido clorídrico sob agitação constante e temperatura controlada. O autor monitorou as quantidades de Mg^{2+} , Al^{3+} e Cl^- em função do tempo de reação de neutralização e observou que a concentração de Mg^{2+} cresce linearmente em relação à concentração de ácido neutralizado. A liberação de íons alumínio ocorre com menor velocidade, mostra duas fases e é dependente do pH (a velocidade de liberação em pH= 4,2 diminui quando comparado ao experimento realizado em pH= 3). A quantidade de íons cloreto em solução é menor que aquela adicionada, sugerindo que esses íons são trocados pelos íons carbonato presentes no espaço interlamelar. O sólido isolado em pH= 4,2 não apresenta banda de absorção no infravermelho referente aos íons carbonato, o que corrobora com a interpretação dada. Nas condições em que Kokot realizou o experimento, o processo de neutralização da hidrotalcita ocorre através de duas reações distintas: no estágio inicial o próton ataca o íon carbonato e a carga das lamelas passa a ser neutralizada pelo íon cloreto; posteriormente a reação predominante é a neutralização das lamelas com liberação dos cátions em solução.

Considerando os dados das Figuras 36 e 37, observa-se que após 12 h as quantidades de Mg^{2+} e Al^{3+} liberadas em solução correspondem a aproximadamente 58% e 57%, respectivamente, das quantidades desses cátions na amostra de HDL-carbonato. Portanto, nas condições experimentais empregadas neste trabalho, a solubilização do HDL não foi completa. Após 12 h do início do experimento, ainda era possível observar a presença de um sólido, indicando que realmente não ocorreu total neutralização. A Figura 37 mostra que, na primeira leitura após 5 min, a razão molar Mg^{2+}/Al^{3+} é aproximadamente 2,3; porém considerando o desvio nos valores de concentração de magnésio (Figura 36), não é prudente tirar qualquer conclusão sobre a possível diferença de velocidade na liberação dos cátions Mg^{2+} e Al^{3+} . Segundo os dados de Kokot¹²³, quanto menor o valor do pH, maior a velocidade de liberação do alumínio. Pode-se esperar que em pH = 1,8 a liberação dos

cátions ocorra com velocidades similares e que as reações de neutralização de íons carbonato e de íons hidroxila das lamelas aconteçam simultaneamente.

Na Figura 38 é mostrado o gráfico de variação de pH em função do tempo de reação. O perfil da curva mostra o efeito tamponante da matriz carbonato frente ao ataque ácido.¹⁶

Figura 38 - Variação do valor do pH no teste de solubilização do $Mg_3Al-CO_3^{2-}$ em solução de HCl pH=1,8 / T=37°C; pH do ensaio de 5 min até 12h.

No experimento de solubilização da amostra $Mg_3Al.3mef-40min-cop$ em solução de ácido clorídrico de pH = 1,8 não foi possível determinar a quantidade de íons mefenamato em solução porque nesse valor de pH ocorre a sua protonação e precipitação na forma de ácido mefenâmico.⁹⁵ Nas condições empregadas neste trabalho não foi possível identificar a banda de absorção do ácido mefenâmico no espectro eletrônico das alíquotas retiradas de tempo em tempo. O monitoramento do pH da suspensão contendo $Mg_3Al.3mef-40min-cop$ mostrou que entre 10 e 30 min o pH se manteve em cerca de 2,1; após 6 h de reação o valor do pH era de 2,3 enquanto que após 12 h era de 2,5. Esses dados mostram que o comportamento é diferente do observado para o HDL-carbonato. Cabe ressaltar que as amostras contendo íons mefenamato intercalado em HDL são muito hidrofóbicas, de modo que

o sólido fica suspenso na superfície do líquido (não dispersa em meio aquoso) e que nos testes de solubilização o sólido ficou aderido na haste do agitador mecânico. Poucos trabalhos na literatura tratam da desintercalação de ânions orgânicos em HDL de magnésio e alumínio simulando o pH do suco gástrico.^{43,44,124} Nesses estudos, os autores observaram a liberação sustentada da espécie intercalada (íons salicilato, aspartato, glutamato, ibuprofenato e citrato). Tronto et al.^{44,124} observaram que em meio HCl ocorre a troca de íons glutamato, aspartato e citrato por íons cloreto conforme mostram os DRX dos sólidos que restam no final dos experimentos.

IV.2.5. Teste preliminar de desintercalação com o material $Mg_3Al_3mef-40min-cop$ em solução tampão fosfato de pH=6,8.

No valor de pH 6,8 não ocorre a dissolução das lamelas do HDL, conforme estudos publicados.¹²³ Na Figura 39 foi mostrado o valor de concentração molar em função do tempo no teste realizado na desintercalação ou liberação do composto $Mg_3Al_3mef-40min-cop$ em um ensaio de 6 h simulando o pH=6,8 do intestino delgado. Os dados obtidos mostram que praticamente não houve a liberação ou desintercalação dos íons mefenamato. A baixa porcentagem visualizada deve estar relacionada à baixa solubilidade do ácido mefenâmico. Segundo Bani-Jaber et al.,¹⁰⁸ que propõem o uso farmacêutico do mefenamato de sódio ao invés do ácido mefenâmico, os íons mefenamato dissolvidos em tampão fosfato pH 7,4 sofrem hidrólise e precipitam na forma do polimorfo II (caracterização do sólido por DSC). Se isso estiver ocorrendo no experimento de liberação do HDL-mefenamato (íons hidrogenofosfato ocupariam o espaço interlamelar e os íons mefenamato liberados seriam protonados e precipitados como mefH), seria necessário adicionar ao meio tamponado algum surfactante catiônico que interagisse com o mefenamato e evitasse a precipitação do mefH.

Figura 39 - Teste de Liberação do $\text{Mg}_3\text{Al}_2(\text{OH})_6$ -40min-cop em tampão fosfato pH=6,8/T=37°C.

A quantidade de sólido em suspensão após 12 h em contato com a solução tamponada não foi suficiente para o registro de um difratograma de raios X. Tentou-se preparar uma amostra do sólido na forma de filme orientado, mas o sólido só secou após longo período de tempo e o DRX mostrou apenas um halo referente ao suporte de vidro (ANEXO F). Esse teste deve ser repetido utilizando maior quantidade de HDL-mefenamato, de modo a permitir posterior caracterização do sólido por DRX e espectroscopia vibracional.

VI.3. Intercalação do piroxicamato em HDL Mg_3Al pelo método da co-precipitação

Na Figura 40 são mostrados os difratogramas de raios X do piroxicam e piroxicam monohidrato. O padrão observado para o piroxicam concorda com o esperado para o polimorfo I (ou fase β).¹²⁵ Além dos picos da forma I, há picos extras no DRX do piroxicam que podem ser indexados como a forma II (fase α). Os picos da fase II estão indicados na Figura 40 (inferior). Logo, o fármaco usado neste trabalho contém o polimorfo I e II, mas o II está em menor quantidade.

Conforme escrito na parte experimental (item III.2.2), tentou-se isolar o sal de piroxicam na forma sódica. No decorrer da síntese, observou-se que à medida que o NaOH era adicionado à suspensão aquosa de piroxicam, o sólido orgânico foi se dissolvendo. Porém, após a completa adição da quantidade de NaOH necessária para neutralizar os prótons do grupo enol do piroxicam, observou-se a formação de um sólido de cor amarelo intenso (cor “gema”). O sólido colorido foi isolado por filtração a vácuo, lavado com água e seco em dessecador com secante.

Inicialmente, acreditou-se que o sólido amarelo era o piroxicamato de sódio, mas as várias técnicas de caracterização usadas neste trabalho mostram que o sólido isolado é o piroxicam monohidrato. O difratograma de raios X mostrado na figura 40 concorda com aquele reportado na literatura para o piroxicam monohidrato.¹²⁵ A possível explicação para a obtenção do monohidrato deve estar relacionada com o seguinte fato experimental reportado na literatura¹²⁶: a solubilidade do polimorfo I em solução aquosa tamponada (pH 7-7,8) aumenta até aproximadamente 2 h de agitação e depois decresce devido à formação do monohidrato, que é menos solúvel que a forma I. Segundo os autores, os cristais incolores da forma I, observados no fundo do recipiente, tornam-se amarelos após o pico de solubilização, ou seja, são transformados para a forma piroxicam monohidrato. Logo, neste trabalho, no processo de filtração da mistura do piroxicam sólido com solução de NaOH (item II.2.2), os ânions piroxicamato (sódio como contra-íon) foram eliminados no filtrado e o piroxicam monohidrato foi recolhido no filtro.

Figura 40 - Difrátogramas de raios X dos materiais piroxicam monohidrato, piroxicam, $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$. Superior: 1,5-70°; inferior: 3-36°.

A Figura 41 mostra a estrutura do piroxicam (forma I) e de uma das estruturas de ressonância do piroxicam monohidrato. Observa-se que na forma hidratada, o hidrogênio do grupo enol é transferido para o nitrogênio piridínico, gerando a forma *zwitteriônica*. Além dessa reação ácido-base

intramolecular, observa-se que a estrutura do monohidrato é diferente daquela do piroxicam, uma vez que ocorre uma torção no ângulo das ligações C8-C9-N10-C11. A formação do grupo enolato induz a rotação das ligações citadas de modo a favorecer no monohidrato a ligação de hidrogênio O-17...H-N10.¹⁰² A Figura 41 mostra também uma fração da estrutura do sólido hidratado e as ligações de hidrogênio entre a forma *zwitteriônica* e as moléculas de água.

Figura 41 - Representação da estrutura do piroxicam, de uma das formas de ressonância do piroxicam monohidrato e do cristal de piroxicam monohidrato.¹⁰²

O método e a razão molar Mg^{2+}/Al^{3+} utilizados para sintetizar os HDLs intercalados com o ânion derivado do piroxicam foram o da co-precipitação e a razão 3, devido aos melhores resultados obtidos com os testes realizados na intercalação da mesma matriz com o ânion mefenamato, discutido

anteriormente. O único parâmetro que diferencia os materiais $Mg_3Al.1\text{pirox-60min-cop}$, $Mg_3Al.3\text{pirox-70min-cop}$ e $Mg_3Al.5\text{pirox-74min-cop}$ é o excesso do ânion desejado em relação ao alumínio (ver Tabela 6). Os difratogramas de raios X das amostras $Mg_3Al.3\text{pirox-70min-cop}$ e $Mg_3Al.5\text{pirox-74min-cop}$ mostrados na Figura 40 apresentam picos finos semelhantes aos encontrados para o piroxicam livre, mas os valores de d não permitem caracterizá-los como pertencentes a uma determinada substância. Não são visualizadas as reflexões (012), (110) e (113) características da estrutura de um HDL.¹⁶

As três amostras preparadas mostram picos em $2\theta = 5,97$ e $12,1^\circ$ relacionados com as distâncias interplanares 14,8 e 7,31 Å, respectivamente. Esses picos podem sugerir a presença de uma fase lamelar contendo o ânion piroxicamato intercalado. Para a amostra $Mg_3Al.1\text{pirox-60min-cop}$, além dos picos já comentados, são também observados picos referentes à formação de material lamelar, indicados pelas flechas na Figura 40 (superior). Esse dado sugere que à medida que a razão piroxicamato/ Al^{3+} diminui, aumenta a possibilidade de formação da fase lamelar de HDL. Pode-se concluir, então, que as três amostras isoladas são misturas heterogêneas de pelo menos duas fases (uma de HDL intercalado com pirox⁻ e outra de um sal de pirox⁻). Não foi encontrado nenhum estudo de determinação estrutural de um sal de piroxicamato (forma enolato) que pudesse dar informações sobre o arranjo das ligações C8-C9-N10-C11, ou seja, se o ânion possui estrutura similar a do piroxicam neutro ou a do *zwitterion*. Assim, as duas estruturas foram consideradas no arranjo para o ânion piroxicamato em bicamada na região interlamelar, como o mostrado na Figura 42.

Nos arranjos sugeridos, tentou-se maximizar as interações de hidrogênio entre as hidroxilas da lamela e os grupos enolato e sulfóxido do íon convidado, além de propor um arranjo que gerasse uma galeria com altura de aproximadamente 10 Å (14,8-4,8). Vários outros arranjos são possíveis para bicamadas.

Figura 42 - Representação esquemática simplificada dos arranjos propostos para os ânions piroxicamato na região interlamelar do HDL. Estrutura do piroxicamato gerada utilizando o *software* Chemdraw 3D-ultra 7.0 (Cambridge)

Através da fórmula geral $[\text{Mg}_3\text{Al}(\text{OH})_8]\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, esperava-se encontrar os seguintes valores de composição em massa: 28,2%C, 4,4%H e 6,6%N. Os dados da análise elementar confirmam que a quantidade de piroxicamato nos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$ é muito superior ao esperado (Tabela 19). A massa do ânion (g) em 100 g de material é de 78,6% para o $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e 81,6% para o $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$, sendo que esperava-se 51,8% (ver Tabela 19). Para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$, a quantidade do ânion no material é de 44,2% (g/100g), um valor não tão discrepante em relação ao esperado.

Tabela 19: Valores de análise elementar (CHN) para os materiais Mg_3Al -Pirox sintetizados.

Método	Razão molar Pirox-/Al ³⁺	Abreviação	% C	%H	% N
Co-precipitação	1	$\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$	24,1	3,6	5,1
	3	$\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$	42,8	4,3	9,9
	5	$\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$	44,5	4,2	10,5

As análises de metais e de água da amostra $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$ mostram que a razão molar $\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ é 3,5 (a quantidade de sódio encontrada é insignificante) e a porcentagem de água é 8,0%. Considerando o perfil do DRX dessa amostra e os dados de análise química, propõe-se que se

trata principalmente de um sal misto de Mg e Al. A seguinte fórmula pode ser proposta para o $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$: $\text{Mg}_{3,5}\text{Al}(\text{pirox})_4(\text{OH})_{6,7} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (%C=43,2; %N=10,1; %H=4,12; % H_2O =8,0).

Os espectros vibracionais no IV do piroxicam e piroxicam monohidrato são mostrados na Figura 43.

Figura 43 - Espectros vibracionais na região do infravermelho do piroxicam e piroxicam monohidrato. (a) 3700-1500 cm^{-1} ; (b) 2000-500 cm^{-1} .

As bandas em 3394 cm^{-1} e 3340 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento N-H dos polímeros II e I, respectivamente. A espectroscopia no IV, assim como a difratometria de raios X, revela que a amostra de piroxicam é uma mistura dos polímeros I e II. O modo $\nu\text{O-H}$ do grupo enol ocorre como uma banda larga na região de 2800 cm^{-1} .¹²⁵ Na região de alta energia do espectro IV também são observadas as bandas referentes ao $\nu\text{C-H}$. Nos espectros vibracionais da Figura 43 inferior, observa-se que a formação do *zwitterion* (piroxicam monohidrato) provoca o aparecimento da banda em 1398 cm^{-1} , atribuída ao estiramento antissimétrico $\text{C-O}^{-1/2}$ (grupo enolato está em ressonância com C7-C8-C9-O19) conforme mostra a figura 41.¹¹⁶

Segundo a literatura¹¹⁶ as bandas fortes em 1352 cm^{-1} , 1182 cm^{-1} e 1151 cm^{-1} são atribuídas aos modos $\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$ e $\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$, respectivamente. Essas bandas são deslocadas para 1331 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$) e 1161 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$) na forma *zwitteriônica* (piroxicam monohidrato). Na região de $1630 - 1530\text{ cm}^{-1}$, aparecem as bandas referentes aos modos $\nu\text{C}=\text{C}$ e $\nu\text{C}=\text{N}$ dos anéis aromáticos.

Os espectros Raman do HDL-carbonato, piroxicam e piroxicam monohidrato estão mostrados na Figura 44. O perfil do espectro do piroxicam é concordante com a forma ou polímero I, com exceção da banda fraca em 1543 cm^{-1} , marcada com asterisco, que é referente ao polímero II.¹²⁵

Figura 44 - Espectros Raman dos materiais HDL-carbonato, piroxicam e piroxicam monohidrato.

As bandas em 1607 cm^{-1} e 1598 cm^{-1} são características da presença de anéis aromáticos. As bandas de estiramento SO_2 são muito fracas no espectro Raman. As novas bandas que aparecem em 1465 e 1399 cm^{-1} no espectro do piroxicam monohidrato são atribuídas respectivamente aos modos $\nu_{\text{C-O}}^{-1/2}$ e $\nu_{\text{asC-O}}^{-1/2}$. Pode-se observar que o modo referente ao $\nu_{\text{CO}_3^{2-}}$ do HDL-carbonato em 1064 cm^{-1} não é coincidente com qualquer banda do piroxicam.

Os espectros no IV dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$ não apresentam bandas na região de $3300 - 3100\text{ cm}^{-1}$ que possam ser atribuídas aos polímeros I ou II (Figura 45).

Figura 45 - Espectros vibracionais na região do infravermelho dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$. Superior: $3700-1500\text{ cm}^{-1}$; Inferior: $2000-500\text{ cm}^{-1}$.

Os espectros mostram bandas largas semelhantes ao espectro do piroxicam monohidrato. Para os materiais $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$, a banda atribuída ao $\nu_{\text{as}}\text{C-O}^{-1/2}$ é observada em 1404 cm^{-1} . Essa banda praticamente desaparece no espectro do $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$ e surge uma banda em 1358 cm^{-1} . Lembrando que essa amostra possui picos no DRX de fase HDL e que o espectro IV abaixo de 1000 cm^{-1} é semelhante ao de HDLs (bandas largas), pode-se inferir que a ligação C-O do grupo enolato está deslocada para menor frequência em razão da formação de ligação de hidrogênio com grupos -OH da lamela do HDL.

Os espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$ (Figura 46) mostram com nitidez superior que os espectros FTIR que o piroxicam se encontra na forma de ânion piroxicamato. Nota-se que o perfil das três amostras é semelhante ao do sal de sódio (espectro inserido na Figura 46).

Figura 46 - Espectros Raman dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$, $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$. Inserção: espectro Raman do piroxicamato de sódio.¹⁰²

No espectro Raman das três amostras (Figura 46) não é observada a modificação na região de $1400\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ que ocorre no espectro FTIR. A banda em 1358 cm^{-1} (ativa no FTIR) não aparece no espectro Raman. Isso parece sugerir que essa banda não é do $\nu_{\text{as}}\text{CO}_2$, mas do modo $\nu_3\text{CO}_3^{2-}$ que não é ativo no Raman.¹²⁷ Voltando a analisar o difratograma de raios X da amostra $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$, é possível notar um alargamento no pico em $2\theta \sim 12^\circ$ em relação ao mesmo pico nas amostras $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$. O alargamento pode ser devido à formação de fase com carbonato intercalado.

Os resultados de análise térmica do piroxicam monohidrato são mostrados na Figura 47.

Figura 47 - Curvas a-TGA(-)/DSC(-) e b-DTG(--)-MS(-) do piroxicam monohidrato.

As curvas TGA e DSC registradas para esse material (Figura 47a) apresentam três etapas de perda de massa. A primeira etapa de perda de massa ocorre da temperatura ambiente até 160°C e está relacionada com a eliminação de moléculas de água de hidratação (processo endotérmico). A quantidade de água eliminada na primeira etapa corresponde a 5,4% da massa do piroxicam monohidrato. A fusão do piroxicam monohidrato (processo endotérmico) ocorre a $200,3^\circ\text{C}$; na literatura

a temperatura desse processo é de 202,0°C.¹²⁵ A segunda etapa está relacionada com a decomposição do ânion orgânico em H₂O e CO₂ (processo exotérmico)¹¹⁵ e ocorre a partir de 208°C e se estende até aproximadamente a 458°C (corresponde a aproximadamente 80% da massa total do piroxicam monohidrato). No intervalo de 460-700°C, observa-se um outro evento exotérmico de perda de massa.

As curvas DTG e MS para o piroxicam monohidrato (Figura 47b) mostram que, nos intervalos entre 208-458°C e 460-700°C, a amostra perde água e CO₂, ou seja, a decomposição do piroxicam monohidrato ocorre em duas etapas gerando um intermediário estável. Considerando-se que o composto possui a fórmula mínima C₁₅H₁₃SN₃O₄·H₂O, a porcentagem esperada de perda de massa referente à eliminação da molécula de água (5,2%) é muito próxima do valor obtido experimentalmente (5,4%). Na decomposição do piroxicam monohidrato não ocorre a formação de resíduo por se tratar de uma molécula orgânica, ou seja, há a liberação dos gases CO₂, H₂O, SO_x e NO_x. As quantidades dos gases SO_x e NO_x são muito pequenas e por isso, não foi possível detectá-los. Seria necessário usar um cadinho maior que o usual, que permite o registro das curvas a partir de uma massa maior de sólido.

As curvas TGA-DSC e DTG-MS para os materiais Mg₃Al.1pirox-60min-cop, Mg₃Al.3pirox-70min-cop e Mg₃Al.5pirox-74min-cop são mostradas nas Figuras 48 e 49, respectivamente. Os valores de temperatura inicial e final de cada etapa do processo de decomposição térmica foram determinados através das curvas DTG. A primeira etapa de decomposição está relacionada à perda de água (processo endotérmico), mostrada na Figura 48, e ocorre a partir da temperatura ambiente até aproximadamente 220 °C para as três amostras.

Figura 48 - Curvas TG(-) e DSC(--) dos materiais $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$.

Figura 49 - Curvas DTG(--) / MS(-) dos materiais $Mg_3Al.1pirox-60min-cop$, $Mg_3Al.3pirox-70min-cop$ e $Mg_3Al.5pirox-74min-cop$.

Nota-se pelas curvas de massa que há dois tipos de moléculas de água. A quantidade de água eliminada na primeira etapa corresponde a 7,6% da massa do $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$, 10,6% do $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ e 13,0% do $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$. As segunda e terceira etapas estão relacionadas à decomposição dos materiais e ocorrem aproximadamente entre 226-350°C e 350-450°C; pelas curvas de massa, visualiza-se baixa liberação de CO_2 e H_2O . Na quarta etapa de decomposição (processo exotérmico) os materiais $\text{Mg}_3\text{Al.5pirox-74min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.3pirox-70min-cop}$ apresentam um perfil semelhante, ou seja, a liberação dos gases ocorre em dois intervalos de temperatura, 450-550 °C e 575-670 °C. Pela curva DSC (Figura 48), nota-se principalmente a presença de dois eventos exotérmicos nessa faixa de temperatura. A amostra $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$ apresenta um evento de decomposição (processo exotérmico) entre 460-650°C, ou seja, para esse material não foi visualizada a formação de um intermediário entre 550-600°C. Logo, o piroxicamato na amostra $\text{Mg}_3\text{Al.1pirox-60min-cop}$ está em um ambiente ou vizinhança diferente do piroxicamato nas outras duas amostras, indicando que realmente a razão $\text{pirox-}/\text{Al}^{3+}$ afeta a estrutura do material isolado. Para as três amostras, o padrão de decomposição não é similar ao do piroxicam monohidrato.

V. CONCLUSÕES

Através dos métodos da co-precipitação a pH constante e da reconstituição foi possível a síntese de hidróxidos duplos lamelares de Mg(II)-Al(III) contendo o ânion derivado do ácido mefenâmico intercalado entre as lamelas. No método da co-precipitação, observam-se nos DRXs, além de uma fase do tipo HDL, alguns picos finos e de baixa intensidade que podem estar relacionados com a presença de uma fase de um sal de mefenamato. Esses picos só são observados quando se utiliza tal método. No processo de reconstituição, troca iônica ou simplesmente de adsorção de íons mefenamato (sódio como contra-íon) sobre HDL-carbonato, os picos finos não são observados. Esses dados mostram que, uma vez que as lamelas estão formadas, os cátions não devem se combinar com os íons mefenamato para gerar sal pouco solúvel.

As sínteses realizadas na tentativa de intercalação do ácido mefenâmico nos hidróxidos duplos lamelares apresentaram melhores resultados quando foi empregada a relação molar ânion/ Al^{3+} = 1. O tratamento térmico não auxilia na obtenção de materiais com maior grau de cristalinidade. Quando os sólidos são isolados logo após o término da adição dos cátions metálicos (40-60 min), a relação molar Mg/Al se mantém próxima ao esperado (razão = 3). Quando esse intervalo de tempo se estende para 24 h ou para um tempo até menor, mas com tratamento térmico, as razões Mg/Al tendem a 1,8. Parece que há um processo de dissolução e reprecipitação do HDL, no qual os íons magnésio são excluídos da estrutura lamelar. Os sólidos com maior densidade de carga lamelar que são formados devem maximizar as interações entre os íons mefenamato e a estrutura inorgânica. A baixíssima solubilidade do ácido mefenâmico em água, bem como a baixa velocidade de desprotonação e solubilização em meio básico são fatores que dificultam a sua utilização e pode gerar materiais híbridos contendo misturas de fases. A presença das bandas referentes ao grupo carboxilato, amina e ao anel aromático mostram que o ácido mefenâmico está na forma desprotonada e intacto nos materiais híbridos formados. Segundo dados de difração de raios X, os ânions mefenamato se arranjam em uma

bicamada no espaço interlamelar ($d_{003} \sim 21\text{-}22 \text{ \AA}$). A reação de decomposição do ânion orgânico em HDL é muito diferente daquela observada para o mefenamato de sódio, assim como a morfologia dos materiais híbridos em relação ao HDL-carbonato ou cloreto.

O ensaio de solubilização da matriz HDL-carbonato em solução de HCl pH=1,8 / 37°C mostrou o caráter tamponante esperado. Nessas condições, a velocidade de dissolução dos cátions magnésio e alumínio é praticamente igual. O teste preliminar de desintercalação do material $\text{Mg}_3\text{Al}_3\text{mef-40min-cop}$ mostrou que não houve a liberação dos íons mefenamato em meio tampão fosfato pH = 6,8 / 37°C. apresentou um perfil de liberação sustentada, porém não houve muita liberação do ânion mefenamato devido talvez à falta de uma concentração adequada para a troca eficiente dos ânions fosfatos da solução tampão pelos ânions mefenamato presentes na região interlamelar.

Tentou-se preparar HDL intercalado com o ânion derivado do piroxicam através do método da co-precipitação utilizando-se três diferentes razões ânion/ Al^{3+} . Através dos difratogramas de raios X dos três materiais obtidos, pode-se observar a formação de pelo menos duas fases: a de um sal do ânion piroxicamato e a de HDL-piroxicamato. À medida que a razão ânion/ Al^{3+} diminui, observa-se o aparecimento dos picos (110) e (113), referentes à formação de fase HDL. Logo, no material $\text{Mg}_3\text{Al}_1\text{pirox-60min-cop}$ a fase HDL deve estar em maior quantidade que a do sal de piroxicamato. Os resultados de difratometria de raios X e de espectroscopia vibracional (Raman e no IV) atestam que não há contaminação com piroxicam monohidrato e piroxicam nas amostras isoladas. O comportamento térmico das amostras também é muito diferente daquele observado para o piroxicam monohidrato. Os valores de análise elementar encontrados para a amostra $\text{Mg}_3\text{Al}_1\text{pirox-60min-cop}$ não são tão discrepantes em relação aos valores esperados quanto os determinados para os materiais $\text{Mg}_3\text{Al}_3\text{pirox-70min-cop}$ e $\text{Mg}_3\text{Al}_5\text{pirox-74min-cop}$.

V. PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudo abriu caminhos para a obtenção de novos materiais de HDLs de magnésio e alumínio com a intercalação de ânions orgânicos de interesse farmacêutico. Com respeito especificamente aos derivados dos ácidos mefenâmico e piroxicam, os seguintes estudos poderão ser realizados:

- a) realizar síntese por co-precipitação empregando a razão molar $Mg/Al = 2$, $mef/Al = 1$ e soluções de cátions e mefenamato mais diluídas para evitar a presença de fases contaminantes;
- b) explorar o efeito dos parâmetros de síntese na morfologia dos híbridos de HDL-mefenamato;
- c) realizar testes de solubilização de HDL-mefenamato em $pH = 1,8$ e caracterizar o sólido residual;
- d) repetir o teste de liberação de mefenamato intercalado em HDL em meio que simule o trato gastrointestinal com adição de surfactantes;
- e) realizar testes de liberação com o mefenamato suportado em HDL-carbonato e, também, da mistura física (HDL-cloreto ou carbonato e ácido mefenâmico);
- f) explorar outros sistemas com outras combinações de cátions. Por exemplo, HDLs que contenham zinco como cátion bivalente além de outras matrizes como os sais básicos lamelares para a intercalação de ânions orgânicos.
- g) caracterizar os sólidos obtidos por RMN de carbono-13 para verificar se há alterações estruturais significativas no ânion quando confinado entre as lamelas.
- h) sintetizar o HDL-piroxicam empregando razão molar $Mg/Al = 3$, $pirox/Al = 1$ e usando soluções mais diluídas de cátions metálicos e de piroxicamato;
- i) preparar HDL-piroxicamato por troca iônica e reconstituição;
- j) realizar sínteses em meio contendo misturas de solventes (por exemplo água e etanol) para auxiliar na solubilização dos ácidos orgânicos e de possíveis produtos pouco solúveis.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Judeinstein, P., Sanchez, C., J. Mater. Chem., 6: 511-525, 1996.
2. José, N.M., Prado, L. A. S. A., Quim. Nova, 28: 281-288, 2005.
3. Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M., Armstrong, F., "Inorganic Chemistry", 4a. ed., Oxford, Oxford University Press, editora Bookman, 2006.
4. Martin, T.J., Grill, V., Aust. Prescr., 23: 130-132, 2000.
5. Sanchez, C., Lebeau, B., Chaput, F., Boilot, J. P., Adv. Mater., 23: 1969-1994, 2003.
6. Tian, D., Blacher, S., Dubois, Ph., Jérôme, R., Polymer, 39:855-864, 1998.
7. Farrusseng, D., Julbe, A., Lopez, M., Guizard, C., Catal. Today, 56: 211-220, 2000.
8. Raman, N.K., Brinker, C.J., J. Membr. Sci., 105: 207-273, 1995.
9. Braterman, P.S., Xu, Z. P., Yarberry, F., Layered Double Hydroxides (LDHs). In: S. M. Auerbach, K. A. Carrado e P. K. Dutta (eds). "Handbook of Layered Materials", New York, Marcel Dekker, Inc., Cap. 8: 373-474, 2004.
10. Sels, B. F., De Vos, D. E., Jacobs, P. A., Catal. Rev., 43: 443-488, 2001.
11. Rives, V., Ulibarri, M. A., Coord. Chem. Rev., 181: 61-120, 1999.
12. Trifirò, F., Vaccari, A., Hydrotalcite-like Anionic Clays (Layered Double Hydroxides). In: G. Alberti e T. Bein (eds). "Solid State Supramolecular Chemistry: Two and Three-Dimensional Inorganic Networks", New York, Pergamon, Cap. 8: 251-291, 1996.
13. Ballarin, B., Gazzano, M., Seeber, R., Tonelli, D., Vaccari, A., J. Eletroanal. Chem., 445: 27-37, 1998.
14. Therias, S., Mousty, C., Appl. Clay Sci., 10:147-162, 1995.
15. De Roy, A., Forano, C., Besse, J. P., Abstracts of Papers of the American Chem. Soc., 202: 127-ETR, 1991.
16. Cavani, F., Trifiro, F., Vaccari, A., Catal. Today, 11: 173-301, 1991.
17. Vaccari, A., Catal. Today, 41: 53-71, 1998.
18. Vaccari, A., Appl. Clay Sc., 10: 1-3, 1995.
19. Crepaldi, E. L., Valim, J. B., Quim. Nova, 21: 300-311, 1998.
20. Pinnavaia, T. J., Mater. Chem., 245: 283-300, 1995.
21. De Roy, A., Forano C., El Maki K., Besse J.P., Anionic Clays: Trends in Pillaring Chemistry. In: M. Ocelli e H.E. Robson (eds), 2: 108-169, 1992.
22. Cervilla, A., Llopis, E., Ribera, A., Corma, A., Fornes, V., Rey, F., J. Chem. Soc. Dalton Trans., 20: 2953-2957, 1994.

23. Tagaya, H., Ogata, S., Morioka, H., Kadokawa, J., Karasu, M., Chiba, K., J. Mater. Chem., 6: 1235-1237, 1996.
24. Crepaldi, E. L., Pavan, P. C., Valim, J. B., J. Mater. Chem., 10: 1337-1343, 2000.
25. Bonnet, S., Forano, C., De Roy, A., Besse, J. P., Maillard, P., Momenteau, M., Chem. Mater., 8: 1962-1968, 1996.
26. Yun, S. K., Pinnavaia, T. J., Inorg. Chem., 35: 6853-6860, 1996.
27. Kaneyoshi, M., Jones, W., Chem. Phys. Letters, 296: 183-187, 1998.
28. Evans, J., Pillinger, M., Zhang, J. J., J. Chem. Soc. Dalton Trans., 14: 2963-2974, 1996.
29. Oriakhi, C. O., Farr, I. V., Lerner, M. M., J. Mater. Chem., 6: 103-107, 1996.
30. O'Hare D., Inorganic Intercalation Compounds. In: D.W. Bruce and D. O'Hare (eds). "Inorganic Materials", Chichester, John Wiley & Sons, Cap. 4: 165-235, 1992.
31. Saber, O., Tagaya, H., J. Inclusion. Phenom., 45: 109-116, 2003.
32. Radha, A. V., Kamath, P. V., Shivakumara, C., J. Phys. Chem. B, 111: 3411-3418, 2007.
33. Cosnier, S., Mousty, C., Gondran, C., Lepellec, A., Mater. Sc. & Eng. C-Biomimetic and Supramolecular Syst., 26: 442-447, 2006.
34. Oh, J.M., Park, M., Kim, S.T., Jung, J.Y., Kang, Y.G., Choy, J.H., J. Phys. Chem. Solids, 67: 1024-1027, 2006.
35. Zhang, H., Zou, K., Guo, S.H., Duan, X., J. Solid. State Chem., 179: 1792-1801, 2006.
36. Choy, J.H., Sc. Tech. Hybrid. Mat. Solid State. Phenom., 111: 1-6, 2006.
37. Serna, C.J., White, J.L., Hem, S.L., J. Pharm. Sc., 67: 324-327, 1978.
38. Peterson, C.L., Perry, D.L., Masood, H., Lin, H., White, J.L., Hem, S.L., Fritsch, C., Haeusler, F., Pharm. Res., 10: 998-1004, 1993.
39. Xu, Z.P., Zeng, Q.H., Lu, G.Q., Yu, A. B., Chem. Eng. Sci., 61:1027-1040, 2006.
40. Del Hoyo, C., Appl. Clay Sc., 36: 103-121, 2007.
41. Choy, J.H., Choi, S.J., Oh, J.M., Park, T., Appl. Clay Sc., 36:122-132, 2007.
42. Khan, A.I., Lei, L.X., Norquist, A.J., O'Hare, D., Chem. Comm., 22:2342-2343, 2001.
43. Ambroggi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Perioli, L., Int. J. Pharm., 220: 23-32, 2001.
44. Tronto, J., Crepaldi, E.L., Pavan, P.C., Paula, C.C., Valim, J.B., Mol. Cryst. Liq. Cryst., 356:227-237, 2001.
45. Ambroggi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Nocchetti, M., Perioli, L., J. Pharm. Sci., 92: 1407-1418, 2003.

46. Nakayama, H., Takeshita, K., Tsuchiko M., J. Pharm. Sci., 92: 2419-2426, 2003.
47. bin Hussein, M. Z., Long, C. W., Mat. Chem. Phys., 85: 427-431, 2004.
48. Del Arco, M., Gutiérrez, S., Martín, C., Rives, V., Rocha, J., J. Solid State Chem., 177:3954-3962, 2004.
- 49 Del Arco, M., Cebadera, E., Gutierrez, S., Martín, C., Montero, M.J., Rives, V., Rocha, J., Sevilla, M.A., J. Pharm. Sc., 93: 1649-1658, 2004.
50. Choy, J.H., Jung, J.S., Oh, J.M., Park, M., Jeong, J., Kang, Y.K., Han, O.J., Biomat., 25:3059-3064, 2004.
51. Dupin, G.C., Martinez, H., Guimon, C., Dumitriu, E., Fechete, I., Appl. Clay Sci., 27: 95-106, 2004.
52. Li, B.X., He, J, Evans, D.G., Duan, X., Appl. Clay Sci., 27: 199-207, 2004.
53. Li, B., He, J., Evans, D.V., Duan, X., Int. J. Pharm., 287: 89-95, 2004.
54. Tyner, K.M., Schiffman, S.R., Giannelis, E.P., J. Control. Release, 95:501-514, 2004.
55. Wei, M., Shi, S.X., Wang, J., Li, Y., Duan, X., J. Solid. State. Chem.,177: 2534-2541, 2004.
56. Gordijo, C.R., Barbosa, C.A.S., Ferreira, A.M.C., Constantino, V.R.L., Silva, D.O., J. Pharm. Sci., 94:1135-1148, 2005.
57. Mohanambe, L., Vasudevan, S., J. Phys. Chem. B., 109 (32): 15651-15658, 2005.
58. Schoubben, A., Blasi, P., Giovagnoli, S., Nocchetti, M., Ricci, M., Perioli, L., Rossi, C., Pharm. Res., 23: 604-613, 2005.
59. Wang, Z., Wang, B., Gao, L., Xu, L., J. Solid. State. Chem.,178: 736-741, 2005.
60. Li, W.Z., Lu, J., Chen, J.S., Li, G.D., Jiang, Y.S., Li, L.S., Huang, B.Q., J. Chem. Technol. Biotechnol., 81:89-93, 2006.
61. Yang, Q.Z., Yang, J., Zhang, C.K., Int. J. Pharm., 326: 148-152, 2006.
62. Del Arco, M., Fernandez, A., Martin, C., Rives, V., Appl. Clay. Sci., 36: 133-140, 2007.
63. Kantonis, G., Trikeriotis M., Ghanotakis, D.F., J. Photochem. Photobiol. A., 185: 62-66, 2007.
64. Trikeriotis, M., Ghanotakis, D. F., Int. J. Pharm., 332: 176-184, 2007.
65. Tamaro, L., Costantino, U., Bolognese, A., Sammartino, G., Marenzi, G., Calignano, A., Tete, S., Mastrangelo, F., Califano, L., Vittoria, V., Int. J. Antimicrob. Ag., 29: 417-423, 2007.
66. Yang, J.H., Han, Y.S., Park, M., Park, T., Hwang, S.J., Choy, J.H., Chem. Mater., 19: 2679-2685, 2007.
67. Xue, Y.H., Zhang, R., Sun, X.Y., Wang, S.L., J. Mater. Sci. Mater. Med., DOI 10.1007/s 10856-007-3221-4, 2007.

68. Ambrogi, V., Perioli, L., Marmottini, Fabio., Rossi, Carlo., Eur. J. Pharm.Biopharm., 66: 253–259,2007.
69. O'Hare, D.M., Drug delivery system comprising a drug intercalated between a Layered Double Hydroxide, *WO 0247729*, 2002.
70. O'Hare, D.M., Drug Delivery System, *US pat. 20040052849*, 2004.
71. Choy, J.H., Park, T., Kim, S.T., Son, Y.H., Pharmaceutical composition for the treatment of cancer comprising LMH-RA Complex, *WO 2006091009*, 2006.
72. Park, T., Choy, J.H., Oh, J.M., Jung, J.S., Injectable drug carrier comprising Layered Double Hydroxide, *WO 2006/129893*, 2006.
73. Marenzi, G., Bolognese, A., Califano, L., Calignano, A., Costantino, U., Sammartino, G., Vittoria, V., Controlled-delivery system of pharmacologically active substances, preparation process and medical use thereof, *WO 2007/010584*, 2007.
74. Stockel; R. F., Bisphosphonates inorganic carriers, *US pat. 20060013893*, 2006.
75. Slaghek, T. M., Batenburg, L. F., Fischer, H. R., Preparation for treatment of mineral deficiency, *WO 2007/067043*, 2007.
76. Hussein, M.Z., Zainal, Z., Yahaya, A.H., Foo, D.W.V., J. Control. Rel., 82:417-427, 2002.
77. Nakayama, H., Wada, N., Tsuhako, M., Int. J. Pharm., 269:469-478, 2004.
78. Cardoso, L.P., Celis, R., Cornejo, J., Valim, J.B., J. Agric. Food Chem., 54:5968-5975, 2006.
79. Kwak, S.Y., Jeong, Y.J., Park J.S., Choy, J.H., Solid State Ionics, 151:229-234, 2002.
80. Choy, J.H., Oh, J.M., Park, M., Sohn, K.M., Kim, J.W., Adv. Mater., 16: 1181-1184, 2004.
81. <http://www.nanohybrid.com>, acessado em agosto de 2007.
82. <http://bulario.bvs.br>, acessado em outubro de 2007.
83. Abignente, E., DeCaprariis, P., Anal. Profi. Drug. Substan., 11: 313-346, 1982.
84. Sato, J., Owada, E., Ito, K., Niida, Y., Wakamatsu, A., Umetsu, M., J. Chromatogr., 493: 239-243, 1989.
85. Niopas, I., Georgarakis, M., J. Liq. Chromatogr., 18: 2675-2682, 1995.
86. Aly, F.A., Al-Tamimi, S.A., Alwarthan, A., Anal. Chim. Acta., 416: 87-96, 2000.
87. Ioannou, P.C., Rusakova, N.V. Andrikopoulou, D.A., Glynou, K.M., Tzompanaki, G.M., Analyst, 123: 2839-2843, 1998.
88. Dhanaraj, V., Vijayan, M., Acta Cryst., B44: 406-412, 1988.
89. Lozano, J.J., Pouplana, R., López, M., Ruiz, J., J. Mol. Struc. (Theochem), 335:215-227, 1995.
90. Gilpin, R. K., Zhou, W., J. Pharm. Biomed. Anal., 37: 509-515, 2005.

91. Romero, S., Escalera, B., Bustamante, P., *Int. J. Pharm.*, 178: 193-202, 1999.
92. Lee, E.H., Byrn, S.R., Carvajal, M.T., *Pharmaceut. Res.*, 23: 2375-2380, 2006.
93. Chan, H.K., Doelker, E., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 11:315-332, 1985.
94. Park, S.H., Choi, H.K., *Int. J. Pharm.*, 321: 35-41, 2006.
95. Kato, F., Otsuka, M., Matsuda, Y., *Int. J. Pharm.* 321: 18-26, 2006.
96. Avdeef, A., Bendels, S., Tsinman, O., Tsinman, K., Kansy, M., *Pharm. Res.*, 24: 530-545, 2007.
97. Adams, S.S., Bresloff, P., Mason, C.G., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28: 256-257, 1976.
98. Gwak, H.S., Choi, J.S., *Int. J. Pharm.*, 297: 156-161, 2005.
99. Sheth, A. R., Lubach, J. W., Munson, E. J., Muller, F. X., Grant, D. J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 127:6641-6651, 2005.
100. Jinno, J., Oh, D.M., Crison, J.R., Amidon, G.L., *J. Pharm. Sci.*, 89: 268-274, 2000.
101. Sheth, A.R., Bates, S., Muller, F.X., Grant, D.J.W., *Crystal Growth & Design*, 4: 1091-1098, 2004.
102. Taddei, P., Torreggiani, A., Simoni, R., *Biopolim.*, 68-78, 2000.
103. Vrecer, F., Srcic, S., Smid-Korbar, J., *Int. J. Pharm.*, 68:35-41, 1991.
104. Adam, A., Schrimpl, A.L., Schmidt, P.C., *Drug Devel. Ind. Pharm.*, 26:477-487, 2000.
105. Topacli, A., Ide, S., *J. Pharm.Biomed. Anal.*, 21: 975-982, 1999.
106. Otsuka, M., Kato, F., Matsuda, Y., *Solid State Ionics*, 172:451-453, 2004.
107. Panchagnula, R., Sundaramurthy, P., Pillai, O., Agrawal, S, Raj, Y.A., *J. Pharm. Sci.*, 93:1019-1029, 2004.
108. Bani-Jaber, A., Hamdan, I., Al-Khalidi, B., *Chem. Pharm. Bull.*, 55: 1136-1140, 2007.
109. Rey, F., Fornés, V., Rojo, J.M., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 88: 2233-2238, 1992.
110. Constantino, V.R.L., Pinnavaia, T.J., *Inorg. Chem.*, 4: 883-892, 1995.
111. Reichle, W.T., *Chemetech*, 16: 58-63, 1986.
112. Yun, S.K., Pinnavaia, Y.J., *Chem. Mater.*, 7: 352-359, 1986.
113. Miyata, S., *Clays Clay Miner.*, 28: 50-55, 1980.
114. Stanimirova, T., Hibino, T., Balek, V., *J. Therm. Anal. Calorim.*, 84: 473-478, 2006.
115. Ribeiro, A.Y., Oliveira, J.D.S., Leles, M.I.G., Juiz, S.A., Ionashiro, M., *J. Therm. Anal.*, 46: 1645-1655, 1996.
116. López, T., Bosch, P., Asomoza, M., Gómez, R., Ramos, E., *Mater. Lett.*, 31: 311-316, 1997.
117. Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 3.ed., editora: Guanabara Koogan S.A., Cap.3: 65-74, 1987.

118. Dollish, F.R., Fateley, W.G., Bentley, F.F., Characteristic Raman Frequencies of Organic Compounds, editora John Wiley & Sons, Inc., Cap. 4, 5, 8, 9, 13 e 18, 1974.
119. Sett, P., De, A.K., Chattopadhyay, S., Mallick, P.K., Chem. Phys, 276: 211-224, 2002.
120. Fang, L., Numajiri, S., Kobayashi, D., Ueda, H., Nakayama, K., Miyamae, H., Morimoto, Y., J. Pharm., Sc., 93:144-154, 2004.
121. Hibino, T., Tsunashima, A., Chem. Mat., 9: 2082–2089, 1997.
122. Thomas, G.S., Radha, A.V., VishnuKamath, P., Kannan, S., J. Phys. Chem. B., 110: 12365 12371, 2006.
123. Kokot, Z., Pharmazie, 43: 249-251, 1988.
124. Tronto, J., Reis, M.J., Silvério, F., Balbo, V.R., Marchetti, J.M., Valim, J.B., J. Phys. Chem. Solids, 65: 475-480, 2004.
125. Vrecer, F., Vrbinc, M., Meden, A., Int.J.Pharm, 256: 3-15, 2003.
126. Sheth, A.R., Zhou, D., Muller, F.X., Grant, D.J.W., J. Pharm. Sc., 93: 3013-3026, 2004.
127. Nakamoto, K., Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, 5^{ed.}, John Wiley & Sons Inc., 1997.

ANEXO A

Curva de calibração de mefenamato de sódio ($C_{15}H_{14}NO_2Na \cdot H_2O$) em tampão fosfato

ANEXO B

Difratogramas de raios X dos polimorfos do ácido mefenâmico (conforme ref. 95)

ANEXO C

Difratogramas de raios X dos materiais $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-168h-t.i.}$ e $\text{Mg}_3\text{Al.5mef-24h-cop.}$

- * Mefenamato de sódio monohidratado
- o Ácido mefenâmico polimorfo II ($2\theta = 16,3$ e $25,6^\circ$).
- δ Gibsita ($2\theta = 18,3^\circ$ ou $d = 4,85 \text{ \AA}$)

ANEXO D

Espaçamento basal (Å) de alguns minerais

Brucita $\text{Mg}(\text{OH})_2$	Gibbsita $\text{Al}(\text{OH})_3$	Baierita $\text{Al}(\text{OH})_3$	Norsdtrandita $\text{Al}(\text{OH})_3$	Boemita $\text{AlO}(\text{OH})$
4,77 (9)	4,85 (10)	4,71 (10)	4,79 (10)	6,11 (10)
2,37 (10)	4,37 (5)	4,35	4,33 (3)	3,16 (6)
1,79 (5)	4,32 (3)	3,20 (3)	4,22 (2)	2,35 (6)
1,57 (4)	2,45 (3)	2,22 (10)	2,39 (4)	1,86 (2)
		1,72 (4)	2,27 (4)	1,85 (2)

() Intensidade relativa em escala de 0-10

Ref.: G.W. Brindley e G. Brown, Crystal Structures of Clay Minerals and their X-Ray Identification, Mineralogical Society, Londres, 1980.

ANEXO E

Difratogramas de raios X do mefenamato de sódio e $\text{Mg}_3\text{Al.3mef-24h-cop}$

ANEXO F

Difratograma de raios X do resíduo do material $Mg_3Al.3mef-40min-cop$ do ensaio de liberação no tampão fosfato (pH=6,8)

ANEXO G

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome: Vanessa Roberta Rodrigues da Cunha

Endereço: Rua Antônio Camardo, nº06

Tatuapé- São Paulo, SP- Brasil

Telefones: (11) 6192-2586

(11) 8678-9557

Educação

Colégio Positivo

Paria Grande, SP, 1998

EESG Paulo Novaes de Carvalho

São Paulo, SP, 1999-2000

Universidade de Guarulhos

Bacharelado e Licenciatura em Química

Guarulhos, SP, fevereiro de 2002 a julho de 2005

Universidade de São Paulo

Instituto de Química

Mestrado em Química

Título do Projeto: Intercalação de fármacos com atividade antiinflamatória (ácido mefenâmico e piroxicam) em Hidróxido Duplo Lamelar

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Regina Leopoldo Constantino

Início em agosto de 2005

Bolsas recebidas

Fapesp - Mestrado

Projeto: Intercalação de fármacos com atividade antiinflamatória (ácido mefenâmico e piroxicam) em Hidróxido Duplo Lamelar
Abrangência: abril de 2006 a julho de 2007.

CNPq - Mestrado

Projeto: Intercalação de fármacos com atividade antiinflamatória (ácido mefenâmico e piroxicam) em Hidróxido Duplo Lamelar
Abrangência: agosto de 2005 a março de 2006

Fapesp - Iniciação Científica

Projeto: Intercalação de fármaco com atividade anti-hiperlipidêmica (pravastatina) em Hidróxido Duplo Lamelar
Local: Instituto de Química da USP
Abrangência: fevereiro a julho de 2005
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Regina Leopoldo Constantino

Monitorias

Monitoria no Programa PAE (Programa de Aperfeiçoamento de Ensino)

Disciplina: QFL 2142- Fundamentos de Química- Transformações (ministrada para os alunos do curso de Química)
Primeiro semestre de 2006
Docente Responsável: Prof.^a Dr.^a Ana Maria da Costa Ferreira

Trabalhos apresentados em eventos científicos

Cunha, V. R. R., Constantino, V.R.L., "Layered Double Hydroxide Intercalated by the Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug Mefenamic Acid", V Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais, Florianópolis ,SC, 2006.

Bizeto, M.A., Shiguihara, A.L., Cunha, V.R.R., Constantino, V.R.L., "Materiais Porosos para uso em Nanotecnologia", Tecniq - Seminário sobre Tecnologia na Indústria Química, São Paulo, SP, 2006.

Perotti, G.F., Cunha, V.R.R., Tronto, J., Constantino, V.R.L., "Intercalação de Corantes do Extrato de Urucum em Hidróxido Duplo Lamelar", 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2007.

Participação em cursos e eventos científicos

"2º Workshop: Métodos Experimentais", realizado no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, São Paulo, SP, nos dias 13 e 14 de fevereiro de 2006.

"II Workshop on Modern Topics in Raman Spectroscopy", realizado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo - IQUSP, São Paulo, SP, no período de 24 a 28 de julho de 2006.

"V Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais", realizado em Florianópolis, SC, no período de 8 a 12 de outubro de 2006.

"Workshop Granulometria a Laser e Visualização de Partículas", realizado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, São Paulo, SP, no dia 19 de outubro 2006.

"Nanotec 2006 - II Feira e Congresso Internacional de Nanotecnologia", realizada no ITM Expo, São Paulo, SP, no período de 6 a 8 de novembro.