UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO – PROPG/UFPE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FELIPE DE ALBUQUERQUE MARINHO

DESENVOLVIMENTO DE NOVO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTENDO DAPSONA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO

Recife
2023

FELIPE DE ALBUQUERQUE MARINHO

DESENVOLVIMENTO DE NOVO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTENDO DAPSONA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Amanda Damasceno Leão

Recife

2023

Catalogação na fonte:
Bibliotecária: Kyria Macedo, CRB4:1693

M338d Marinho, Felipe de Albuquerque
Desenvolvimento de novo sistema de liberação contendo dapsona e hidróxidos duplos lamelares para incremento da taxa de dissolução/ Felipe de Albuquerque Marinho. – 2023.
70 f. : il., tab.

Orientador: José Lamartine Soares Sobrinho.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2023.
Inclui referências.

1. Hanseníase. 2. Dapsona. 3. Solubilidade. 4. Sistemas de Liberação de Medicamentos. I. Soares Sobrinho, José Lamartine (orientador). II. Título.

617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 - 099)

FELIPE DE ALBUQUERQUE MARINHO

DESENVOLVIMENTO DE NOVO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTENDO DAPSONA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Aprovado em: 30/06/2023.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Prof.ª Dr.ª Luise Lopes Chaves (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Alagoas

_____

Prof.ª Dr.ª Nathalia Bezerra de Lima (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Àqueles que nunca me desampararam,

Vovó Margarida e Vovô Marinho *(in memoriam)*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pelo dom da vida, pelas incontáveis bençãos, pelas oportunidades e orientações em minha trajetória, pela sua presença comigo em todas as situações.

Aos meus avós paternos, **Margarida** e **Marinho**, por todo amor, carinho, cuidado e atenção a mim doados. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Ao meu irmão, **Fábio Marinho**, pela união, irmandade, apoio e por sempre acreditar em mim. Te amo, irmão.

Ao meu pai, **Zeca**, pelo amor e dedicação ofertados. Por sempre me lembrar do meu valor e de sentir orgulho de mim. Obrigado.

A todos os meus familiares que, de alguma maneira, torceram para que eu realizasse os meus maiores sonhos.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho**, pelos ensinamentos, confiança e oportunidades concedidas desde a iniciação científica até o presente momento. Por me ensinar a confiar no processo e aproveitar cada momento pensando na formação.

À minha coorientadora, **Prof.ª Dr.ª Amanda Damasceno Leão**, por nunca desistir de mim, por acreditar no meu potencial e me motivar a seguir em frente, mesmo quando eu já não tinha mais forças. Por se preocupar com a minha saúde e se mostrar disponível a qualquer dia e horário. Serei eternamente grato por ter você ao meu lado, Amanda.

Ao **Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor** pela oportunidade de estágio como professor auxiliar na disciplina de Introdução à Biofarmácia e pela troca de conhecimentos que tanto contribuíram para a minha formação de mestre e futuro docente.

Às **Prof.ª Dr.ª Luise Lopes e Nathalia de Lima** por aceitarem participar da banca avaliadora e por suas contribuições ímpares, além de se mostrarem disponíveis para futuras parcerias em publicação de artigos e demais trabalhos acadêmicos.

À **Coordenação de Apoio ao Pessoal Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de estudos durante o Mestrado, essencial para que eu me dedicasse exclusivamente aos estudos e finalizasse o curso com êxito.

A todos os meus colegas do NCQMC, pelas trocas de conhecimento e oportunidades de crescimento pessoal e profissional, em especial a **Rafaela Moreno, Rousy, Juci, Thaissa, Lucas Danda e Rafaela Carvalho**. Sou grato a vocês pelas trocas diárias, amizade e momentos de descontração.

Ao meu grande amigo **Igor**, por quem eu tenho uma imensa admiração e consideração, por ter me ajudado tanto com este trabalho e ter me motivado a chegar até aqui. Pelas longas conversas e suporte emocional. Sem você, eu não teria ido tão longe. Conte sempre comigo.

Aos meus amigos **Paty**, **Everton e Jurssan**, por estarem em minha vida há tanto tempo me proporcionando momentos dos quais nunca me esquecerei. Não tenho palavras para agradecer o carinho de cada um vocês. Gratidão.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos pelo incentivo e por todas as demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente com este trabalho.

“Não é o crítico que importa, nem aquele que mostra como o homem forte tropeça, ou onde o realizador das proezas poderia ter feito melhor. Todo o crédito pertence ao homem que está de fato na arena; cuja face está arruinada pela poeira e pelo suor e pelo sangue; aquele que luta com valentia; aquele que erra e tenta de novo e de novo; aquele que conhece o grande entusiasmo, a grande devoção e se consome em uma causa justa; aquele que ao menos conhece, ao fim, o triunfo de sua realização, e aquele que na pior das hipóteses, se falhar, ao menos falhará agindo excepcionalmente, de modo que seu lugar não seja nunca junto àquelas almas frias e tímidas que não conhecem nem vitória nem derrota.”

THEODORE ROOSEVELT em trecho do discurso “Cidadania em uma República”, proferido na Sorbonne em 1910.

RESUMO

A dapsona, medicamento antibiótico presente no esquema terapêutico da Hanseníase (HANS), apresenta problemas relacionados à sua baixa solubilidade aquosa, limitada pela sua baixa taxa de dissolução nos fluidos biológicos, o que gera flutuações nos níveis plasmáticos e acarretam defeitos de biodisponibilidade. Essas oscilações provenientes da sua absorção irregular implicam a ocorrência elevada de reações adversas e complicações clínicas ao paciente portador da doença. Dentro desse panorama, a presente dissertação objetivou o incremento na taxa de dissolução aquosa da dapsona para solucionar seus impasses intrínsecos de biodisponibilidade oral. Para tal propósito, realizou-se a obtenção de um novo sistema à base de dapsona e hidróxidos duplos lamelares (HDL), pelo método de coprecipitação, sendo posteriormente caracterizado pelas técnicas difratometria de raios X e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier. O percentual de dapsona no sistema, segundo ensaio de carregamento de fármaco (*drug loading*), foi de 29,2%. Os resultados das caracterizações sugeriram a adsorção do fármaco nas lamelas positivamente carregadas do HDL, resultando na desorganização parcial das lamelas e na leve perda de cristalinidade do fármaco. Para a análise dos perfis de liberação, o sistema foi submetido ao teste de dissolução usando meio ácido (pH 1,2) e meio básico (pH 6,8), no qual foi observado o aumento na taxa de dissolução da dapsona na solução alcalina. Sendo assim, é possível concluir que o inédito sistema de liberação evidenciou um incremento expressivo na taxa de dissolução da dapsona, podendo ser considerado promissor para futuras aplicações tecnológicas.

Palavras-chave: hanseníase; dapsona; argila; solubilidade; sistemas de liberação de medicamentos.

ABSTRACT

Dapsone, an antibiotic drug for the leprosy therapeutical scheme, shows challenges associated with its low aqueous solubility, limited by the low dissolution rate in biological fluids, which generates fluctuations in plasmatic levels and leads to bioavailability defects. These oscillations arising from its irregular absorption imply a high occurrence of adverse reactions and clinical complications in patients with the disease. In this sense, the present dissertation aimed to increase the rate of aqueous dissolution of dapsone to solve its intrinsic issues of oral bioavailability. For this goal, a new system based on dapsone and layered double hydroxides (LDH) was obtained, by the co-precipitation method, being later characterized by the techniques of X-ray diffraction and Fourier-transform infrared spectroscopy. The percentage of dapsone in the system, according to the drug loading assay, was 29.2%. The characterization results suggested drug adsorption on the positively charged LDH lamellae, resulting in partial disorganization of the lamellae and a slight loss of drug crystallinity. To analyze the drug release profiles, the system was submitted to a dissolution test using an acid medium (pH 1.2) and a basic medium (pH 6.8), in which an increase in the dissolution rate of dapsone was observed in the alkaline medium. In conclusion, the novel release system showed an expressive increase in the rate of dapsone dissolution and may be considered promising for future technological applications.

Keywords: leprosy; dapsone; clay; solubility; drug delivery systems.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - ESTRUTURA DO HDL 22
FIGURA 2 – FÓRMULA REPRESENTATIVA DO HDL 22
FIGURA 3 - FÓRMULA ESTRUTURAL DA DAPSONA. 32
FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO DO APARATO DE SÍNTESE DOS HDL MG_2AL-CL E MG_2AL-DAP POR COPRECIPITAÇÃO. 38
FIGURA 5 - DIFRATOGRAMA DE RAIOS- X DA DAPSONA. 43
FIGURA 6 - DIFRATOGRAMA DE RAIOS -X DO HDL MG_2AL-CL. 44
FIGURA 7 - DIFRATOGRAMA DE RAIOS-X DE MG_2AL-CL, MG_2AL-DAP E MF. 45
FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DA DAPSONA OBTIDA PELO SOFTWARE UCSF CHIMERA® (VERSÃO 1.16) EM COMPARAÇÃO COM O ÍON CL-. 46
FIGURA 9 - DIFRATOGRAMAS COMPARATIVOS DE MG_2AL-DAP, MG_2AL-CL E DAPSONA. 47
FIGURA 10 - DIFRATOGRAMAS COMPARATIVOS DE MG_2AL-CL, MG_2AL-DAP, MF: MG_2AL-CL + DAP E DAPSONA. 47
FIGURA 11 - DIFRATOGRAMAS COMPARATIVOS DE MG2AL-DAP, MF: MG2AL-CL + DAP E DAPSONA. 48
FIGURA 12 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO IV COM TRANSFORMADA DE FOURIER DA DAP. 49
FIGURA 13 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO IV COM TRANSFORMADA DE FOURIER DE MG_2AL-CL. 51
FIGURA 14 - ESPECTROS VIBRACIONAIS DE DAP, MG_2AL-CL, MF MG_2AL-CL + DAP, COM DESTAQUE ÀS DIFERENÇAS NAS REGIÕES DE ABSORÇÃO DO HDL. 51
FIGURA 15 - ESPECTROS VIBRACIONAIS DE DAP, MG_2AL-CL, MG_2AL-DAP E MF: MG_2AL-CL+DAP, COM DESTAQUE ÀS DIFERENÇAS DE INTENSIDADE DAS BANDAS DA DAPSONA NO SISTEMA E NA MISTURA FÍSICA. 53
FIGURA 16 - ESQUEMA REPRESENTATIVO DO EFEITO MESOMÉRICO DA DAPSONA. 54
FIGURA 17 - REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DA DAP, DESTACANDO A PORÇÃO NUCLEOFÍLICA (EM VERMELHO E AZUL) E ELETROFÍLICA (EM BRANCO – ÁTOMOS DE H LIGADOS AO GRUPO NH_2). 55
FIGURA 18 - GRÁFICO COMPARATIVO DAS DISSOLUÇÕES DE DAP, MG_2AL-CL, MG_2AL-DAP E MF MG_2AL-CL + DAP EM SOLUÇÃO TAMPÃO DE HCL PH=1.2. 57

FIGURA 19 - GRÁFICO COMPARATIVO DAS DISSOLUÇÕES DE DAP, MG_2AL-CL, MG_2AL-DAP E MF MG_2AL-CL + DAP EM SOLUÇÃO TAMPÃO FOSFATO PH=6.8, COM RECORTE EM 60 MIN. 57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSES DO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB) E SUAS CARACTERÍSTICAS REFERENTES À SOLUBILIDADE E À PERMEABILIDADE DE FÁRMACOS. 20
TABELA 2 - PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA DAPSONA. 32
TABELA 3 - PARÂMETROS DE LIPINSKI E SEUS VALORES PARA O FÁRMACO DAPSONA..... 34
TABELA 4 - ESTRUTURAS POLIMÓRFICAS DA DAPSONA EM SUAS FORMAS CRISTALINAS E PARÂMETROS DE REDE. 35
TABELA 5 - REAGENTES UTILIZADOS NA SÍNTESE DOS HDL E TAMPÕES. 37
TABELA 6 - REAGENTES UTILIZADOS NO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO. 37
TABELA 7 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS UTILIZADAS PARA A SÍNTESE DE MG_2AL-CL. 39
TABELA 8 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS UTILIZADAS PARA A SÍNTESE DE MG_2AL-DAP..... 40
TABELA 9 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS E ANALÍTICAS UTILIZADAS NO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO..... 41
TABELA 10 - PADRÕES CRISTALINOS PARA O POLIMORFO III DA DAPSONA. 43
TABELA 11 - PARÂMETROS CRISTALOGRÁFICOS DA EQUAÇÃO DE BRAGG E SEUS SIGNIFICADOS..... 44
TABELA 12 - DISTÂNCIAS INTERPLANARES, 2Θ E PARÂMETRO CRISTALOGRÁFICO C PARA MG_2AL-CL, MG_2AL-DAP E MF MG_2AL-DAP..... 45
TABELA 13 - VALORES CARACTERÍSTICOS DE NÚMERO DE ONDA ENCONTRADOS PARA AS ATRIBUIÇÕES DO FÁRMACO DAPSONA..... 50
TABELA 14 - MODIFICAÇÕES NAS FREQUÊNCIAS VIBRACIONAIS FTIR (CM^{-1}) OBSERVADAS PARA MG_2AL-DAP, MF MG_2AL-CL + DAP E DAPSONA..... 52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg	*Microgramas*
5-FU	*5-fluorouracil*
Al	*Alumínio*
Cl	*Cloreto*
cm	*Centímetro*
Cr	*Cromo*
DAP	*Dapsona*
DRX	*Difratometria de Raios X*
FDA	*Food and Drug Administration*
FTIR	*Espectrofotometria na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier*
H	*Hidrogênio*
HANS	*Hanseníase*
HCPT	*10-hidroxicamptotecina*
HDL	*Hidróxidos duplos lamelares*
IAA	*Ácido indol-3-acético*
MeOH	*Metanol*
MF	*Mistura física*
Mg	*Magnésio*
mg	*Miligrama*
ml	*Mililitros*
nm	*Nanômetro*
Θ	*Teta*
ºC	*Graus Celsius*
OMS	*Organização Mundial de Saúde*

PF	*Ponto de fusão*
pH	*Potencial Hidrogeniônico*
rpm	*Rotações por minuto*
SCB	*Sistema de Classificação Biofarmacêutica*
SUS	*Sistema Único de Saúde*
Uv-vis	*Ultravioleta visível*
Zn	*Zinco*
λ	*Comprimento de onda*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

2 OBJETIVOS 18

2.1 OBJETIVO GERAL 18

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO 18

3 REVISÃO DA LITERATURA 19

3.1 SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS 19

3.2 HIDROXIDOS DUPLOS LAMELARES 21

3.2.1 Aplicações dos Hidróxidos Duplos Lamelares 25

3.2.2 Biocompatibilidade dos Hidróxidos Duplos Lamelares 27

3.2.3 Síntese Química dos Hidróxidos Duplos Lamelares 28

3.2.3.1 *Coprecipitação* 28

3.2.3.2 *Substituição do Ânion Interlamelar por Troca iônica ou Calcinação* 29

3.2.3.3 *Método do Sal-Óxido* 30

3.2.3.4 *Síntese Hidrotérmica* 30

3.2.3.5 *Síntese por micro-ondas* 30

3.3 DAPSONA 31

3.3.1 Aspectos físico-químicos da dapsona 32

3.3.2 Polimorfismo 34

4 MATERIAIS E MÉTODOS 37

4.1 REAGENTES E SOLVENTES 37

4.2 SÍNTESE DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DE Mg_2Al-Cl E Mg_2Al-DAP 38

4.3 PREPARO DAS MISTURAS FÍSICAS 40

4.4 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO 40

4.4.1 Difratometria de Raios-X 40

4.4.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) 40

4.5 CARREGAMENTO DE FÁRMACO (DRUG LOADING) 41

4.6 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO 41

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 43

5.1 DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X 43

5.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) 48
5.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....56
6 CONCLUSÕES 61
7 REFERÊNCIAS.....62

1 INTRODUÇÃO

A baixa solubilidade aquosa e a insuficiente taxa de dissolução de muitos fármacos ainda são reconhecidas como um desafio constante para a tecnologia farmacêutica, apesar das modernas inovações globais em ciência e tecnologia, pois acometem cerca de 40% das formulações disponíveis no mercado e 90% dos candidatos a novos fármacos (ABOU-TALEB; FATHALLA; ABDELKADER, 2020). Dentro desse contexto, o desenvolvimento de estratégias para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água tem sido uma das prioridades da indústria farmacêutica, visto que esses fármacos apresentam variações em sua biodisponibilidade oral, decorrentes do processo de dissolução limitado ou variável, o que implica níveis plasmáticos fora de sua janela terapêutica (ZHANG et al., 2011).

A dapsona, um dos fármacos presentes no esquema medicamentoso atualmente recomendado pela OMS, para tratamento da HANS, demonstra grande impasse no que diz respeito à baixa solubilidade em meios aquosos, o que resulta em uma absorção errática e lenta, com oscilações nos níveis plasmáticos. Essas flutuações resultantes do seu problema de solubilidade acarretam falhas de biodisponibilidade oral e maior incidência de reações adversas e complicações clínicas, como metemoglobinemia, anemia hemolítica e fotosensibilidade, responsáveis por reduzir a qualidade de vida dos pacientes com HANS (TORTELLY et al., 2021).

Em razão disso, várias técnicas têm sido empregadas para solucionar esse impasse, como redução de tamanho de partículas (AL-KASSAS; BANSAL; SHAW, 2017), uso de polimorfos e diferentes formas amorfas (XU et al., 2020), cocristais (BOLLA; NANGIA, 2016), complexos de inclusão com ciclodextrinas (JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018), lipossomas (KOVAČEVIĆ; MÜLLER; KECK, 2020) e dispersões sólidas (BENZOATE, 2019). Nas últimas décadas, matrizes e excipientes inorgânicos também têm se mostrado promissores para facilitar a dissolução de fármacos pouco solúveis em água (SALGUERO et al., 2020).

Dentro do grupo dos materiais inorgânicos argilominerais com aplicação farmacêutica, encontram-se os hidróxidos duplos lamelares (HDL). Esses materiais têm sido amplamente utilizados como carregadores aniônicos de moléculas biologicamente ativas. Além disso, os HDL são capazes de promover incremento de solubilidade,

alteração da cinética de liberação e maior estabilidade térmica às espécies químicas com os quais estão interagindo (AMEENA SHIRIN et al., 2021).

Os trabalhos de (AMBROGI et al., 2007), por exemplo, já demonstraram o carreamento e o aumento na taxa de dissolução aquosa de fármacos pouco solúveis, como a indometacina e o ácido tioprofênico. Em adição, Leão et al. (2019) foram pioneiros em obter sistemas de liberação de fármacos à base de hidróxidos duplos lamelares de magnésio e zinco em meio orgânico (metanol), para incremento da taxa de dissolução da glibenclamida e coadministração de nutrientes funcionais. Ainda, vale salientar que a segurança biológica do próprio HDL, para uso terapêutico, já foi cientificamente atestada pelo Food and Drug Administration (FDA), responsável por aprovar a comercialização do medicamento antiácido Talcid® pela empresa BAYER (CAPSONI et al., 2018).

Dessa forma, este estudo propõe o desenvolvimento inédito de um sistema de liberação contendo DAP e HDL, com o intuito de incrementar a taxa de dissolução do presente fármaco, buscando melhorar a sua baixa biodisponibilidade oral e, consequentemente, contribuir com o tratamento farmacológico do paciente portador de HANS.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um sistema híbrido inédito de HDL-DAP para promover o aumento na taxa de dissolução do fármaco.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Sintetizar os HDL de Mg_2Al-Cl e Mg_2Al-DAP pelo método da coprecipitação;
- Produzir uma mistura física com os componentes da síntese para verificar a influência do método empregado;
- Caracterizar estruturalmente e espectroscopicamente o sistema obtido e sua mistura física;
- Determinar o *drug loading* após a incorporação da DAP no HDL, por intermédio da quantificação por espectroscopia de absorção no ultravioleta (UV);
- Avaliar o incremento na taxa de dissolução do sistema de Mg_2Al-DAP e da mistura física frente ao fármaco isolado, mediante estudos de dissolução *in vitro* em meios ácido e básico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS

Devido aos constantes avanços científicos e tecnológicos nas áreas de Química Medicinal e Combinatória, novas entidades químicas têm sido identificadas como potenciais candidatos a fármacos nos últimos anos. Estudos reportam que até 90% desses protótipos são descartados antes mesmo de atingirem a etapa de pré-formulação, por causa de problemas intrínsecos de solubilidade (ABOU-TALEB; FATHALLA; ABDELKADER, 2020). Quando administrados por via oral, essas entidades químicas apresentam baixa solubilidade aquosa e uma absorção limitada ou irregular, visto que a quantidade de fármaco disponível na corrente sanguínea depende majoritariamente da sua velocidade de dissolução. Quando esta é menor que a velocidade de absorção, o processo de dissolução torna-se a etapa limitante da absorção, levando a uma drástica redução na biodisponibilidade oral e a prejuízos na ação terapêutica (HUANG et al., 2016).

A solubilidade de um fármaco corresponde à quantidade de substância que passa para a solução quando o equilíbrio é estabelecido entre o soluto em solução e o excesso não dissolvido da substância à determinada temperatura. A dissolução, por sua vez, equivale à transferência de moléculas ou íons no estado sólido em solução, a qual é controlada pela afinidade relativa entre as moléculas da substância sólida e aquelas do solvente (HUSSEIN; AHMED, 2022). Junto à permeabilidade, a solubilidade e a taxa de dissolução de um fármaco são características físico-químicas responsáveis por influenciar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, uma vez que a substância ativa deve ser previamente solubilizada nos líquidos biológicos antes que seja absorvida pelo trato gastrointestinal (NDAYISHIMIYE et al., 2022).

Haja vista que a solubilidade e a permeabilidade são os principais fatores que controlam a biodisponibilidade de fármacos, é possível classificá-los em quatro categorias segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), proposto por Amidon em 1995 (Tabela 1). O SCB consiste em uma classificação científica de fármacos baseada na solubilidade aquosa e na permeabilidade intestinal que se correlacionam com a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo* de produtos farmacêuticos.

Quando combinada com as características da dissolução in vitro, o SCB leva em consideração os dois fatores acima mencionados, os quais comandam a taxa e a extensão da absorção de fármacos administrados por via oral em formas farmacêuticas solidas e, por fim, sua biodisponibilidade. Portanto, o SCB é uma ferramenta fundamental no desenvolvimento de formulações, especialmente no caso de formas farmacêuticas orais (HAZNAR-GARBACZ et al., 2022).

Tabela 1 - Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e suas características referentes à solubilidade e à permeabilidade de fármacos.

Classe do SCB	***Característica***
Classe I	*Alta solubilidade e alta permeabilidade*
Classe II	*Baixa solubilidade e alta permeabilidade*
Classe III	*Alta solubilidade e baixa permeabilidade*
Classe IV	*Baixa solubilidade e baixa permeabilidade*

Fonte – Autoria própria.

Os fármacos pertencentes à classe II apresentam problemas de biodisponibilidade devido à sua dissolução instável ou incompleta frente aos fármacos de maior solubilidade. Para as moléculas pertencentes a essa classe do SCB, a dissolução é o passo determinante em sua absorção. Assim, a baixa solubilidade aquosa associada à sua absorção lenta e variável, decorrente da dissolução tardia nos fluidos gastrintestinais, gera amplas oscilações de concentração plasmática, as quais acarretam defeitos na eficácia do medicamento e maior ocorrência de reações adversas (KUMAR; SIRIL, 2014). Isso acontece porque variações nos níveis plasmáticos podem induzir concentrações fora da janela terapêutica, o que pode reduzir a eficácia do medicamento (efeito subterapêutico) ou aumentar o risco de toxicidade (efeito tóxico) (MARWAH et al., 2022).

Uma vez que a maioria dos novos fármacos são projetados para serem inseridos em formas farmacêuticas sólidas orais, um dos grandes obstáculos da indústria farmacêutica tem sido elaborar estratégias para melhorar a solubilidade desses fármacos em meio aquoso, cujas dissolução, absorção e biodisponibilidade oral sejam reprodutíveis e adequadas ao seu uso clínico.

Na era contemporânea, a tecnologia farmacêutica oferece recursos para incrementar a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água. A título de exemplo,

as estratégias tecnológicas mais empregadas para amenizar essa dificuldade são a mudança da estrutura cristalina, a redução no tamanho de partículas, a formação de sais mais solúveis, a obtenção de pró-fármacos, o uso de surfactantes, a complexação com ciclodextrinas, as dispersões sólidas e a associação com argilominerais (BUTAR-BUTAR et al., 2023); (JADAM; JUBRI; SARIJO, 2023).

Não obstante, algumas desvantagens cruciais devem ser pontuadas nessas abordagens. A micronização, por exemplo, é uma técnica de redução de tamanho de partículas que pode implicar a instabilidade física da formulação, através da formação de aglomerados. Além disso, polímeros em dispersões sólidas podem sofrer decomposição durante a síntese dos sistemas a depender do método de obtenção utilizado. Outra desvantagem inclui a absorção de umidade durante o armazenamento, o que impulsiona a separação de fases da dispersão e a formação de cristais (RAHMAN; HAIDER, 2023).

Nas últimas décadas, materiais inorgânicos, como os argilominerais, têm se destacado graças à capacidade de adsorção em sua superfície e da troca iônica por outras entidades químicas eletricamente carregadas. Vários trabalhos na literatura científica mostram estudos recentes de melhora da solubilidade e da taxa de dissolução de fármacos, como praziquantel, carprofeno e glibenclamida, em sistemas constituídos de hidróxidos lamelares (LEÃO et al., 2019); (TIMÓTEO et al., 2019);(CAPSONI et al., 2018).

Dentro desse cenário, os hidróxidos duplos lamelares (HDL) têm despertado o interesse de muitos pesquisadores em todo o mundo, no que tange à sua potencialidade de incrementar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água e de modular a cinética de liberação (ROJAS et al., 2014).

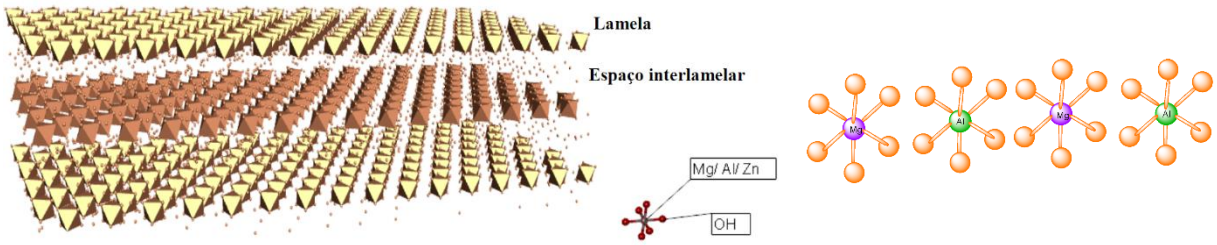
3.2 HIDROXIDOS DUPLOS LAMELARES

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) são materiais inorgânicos compostos pelo empilhamento de camadas multiformes de hidróxidos de cátions di e trivalentes com ânions hidratados nos espaços interlamelares. Sua estrutura básica é similar à brucita [$Mg(OH)_2$], mineral constituído estruturalmente de íons magnésio no centro de octaedros rodeados por ânions hidroxila em suas extremidades, o que resulta em um material eletricamente neutro. Os cátions trivalentes presentes no HDL geram uma carga

positiva excedente nas lamelas, as quais são estabilizadas por ânions para manter a neutralidade, como grupamentos hidroxila, nitratos, carbonatos e sulfatos, localizados entre as camadas em conjunto com moléculas de água (AMEENA SHIRIN et al., 2021a); (ROJAS et al., 2014).

Essas unidades octaédricas formam camadas planas ao compartilhar suas arestas com os íons hidróxidos perpendiculares ao plano. Tais camadas se empilham umas sobre as outras, originando as multicamadas unidas por meio de ligações de hidrogênio. Essa disposição tridimensional pode ocorrer em simetrias diversas, o que origina celas unitárias hexagonal ou romboédrica (MENG et al., 2015). A Figura 1 representa a organização estrutural de um HDL.

Figura 1 - Estrutura do HDL



Fonte – DASMACENO, 2016.

Dessa maneira, os HDL são um grande grupo de materiais organizados em lamelas sobrepostas, positivamente carregadas, com estrutura organizada e poros flexíveis, contendo entidades aniônicas nos seus domínios interlamelares. Eles podem ser encontrados na natureza em depósitos salinos e metamórficos, como a hidrotalcita, um HDL natural formado pelos cátions Mg^{2+} e Al^{3+}, com ânion CO_3^- intercalado, ou podem ser obtidos através de rotas sintéticas, com composição química variada e de elevada pureza (ARRABITO et al., 2019). Estes compostos, também conhecidos como “argilas aniônicas” ou “compostos do tipo Hidrotalcita”, possuem a seguinte fórmula representativa:

Figura 2 – Fórmula representativa do HDL

$$[M_{1-x}^{2+}M_x^{3+}(OH)_2]^{x+}(A^{n-})_{x/n}\bullet nH_2O]$$

Fonte – CUNHA, 2010.

Onde M^{2+} e M^{3+} são cátions metálicos divalentes e trivalentes, nesta ordem; o valor de x é igual a proporção molar de $M^{3+}/(M^{2+}+M^{3+})$; A é o ânion interlamelar de valência n, e m representa o número de moléculas de água contida no espaço

interlamelar. A substituição dos cátions das lamelas é bastante variável, podendo-se fazer uso de cátions divalentes (Zn, Co, Cu, Ni, Mg, Fe) e trivalentes (Cr, Co, Fe, Al, Mn, Ga, lantanídeos) (TAVIOT-GUÉHO et al., 2018).

A mesma flexibilidade se aplica ao ânion presente no espaço interlamelar, com objetivo de balancear a carga positiva das lamelas, podendo ser substituído por diversos ânions, como $(CO_3)^{2-}$, Cl^-, NO_3^-, ou polioxametalatos, biomoléculas, fármacos, ou até DNA. Esta possibilidade de variação na composição do HDL proporciona a grande gama de materiais que apresentam a fórmula geral pertencente a esta classe, apresentando diferentes aplicações (AMEENA SHIRIN et al., 2021a). Vale reforçar que existe uma grande afinidade dos HDL pelo ânion carbonato em razão de sua habilidade em ocupar sítios interlamelares, formando materiais cristalograficamente bem definidos, e com ligações covalentes fortes com as lamelas (LI et al., 2023).

A estrutura do HDL é fortemente influenciada pela natureza e distribuição dos ânions intercalados, os quais compensam a carga residual positiva das lamelas e estabilizam a estrutura lamelar. Isso significa que quanto maior for a capacidade estabilizante do ânion, mais espontânea será a formação do argilomineral. A sequência da capacidade de estabilização dos ânions é $I^- > NO_3^- > Br^- > SO_4^- > Cl^- > F^- > OH^- > CO_3^{2-}$ (XU; BRATERMAN, 2010). Além disso, o espaçamento interlamelar pode ser expandido para acomodar o ânion intercalante, a depender do tamanho molecular. Vale a pena salientar que ânions que apresentam grupamentos funcionais orgânicos tendem a direcionar mais o crescimento das lamelas e a produzirem um sequenciamento em diversas direções, o que implica padrões de agregação variados (RIVES; DEL ARCO; MARTÍN, 2014). Nesse cenário, dois conceitos são fundamentais para explicar o comportamento dos ânions aquosos no espaçamento interlamelar dos HDL: água intrínseca e água extrínseca.

Denomina-se água de hidratação ou intrínseca as moléculas de água presentes no espaço interlamelar em conjunto com os ânions que fazem parte da estrutura cristalina do HDL. Em contrapartida, as moléculas de água adsorvidas na superfície da lamela e entre os cristalitos constituem a água extrínseca. A quantidade de água extrínseca varia de acordo com a umidade relativa da atmosfera em contato com o HDL; e seu grau de hidratação total consiste no somatório das moléculas de água nos domínios intrínseco e extrínseco. Em termos práticos, os HDL não tendem a intercalar grande quantidade de água ou moléculas neutras, visto que as lamelas e os ânions

interlamelares são unidas por uma grande interação eletrostática, diferentemente das argilas catiônicas (NAKAYAMA; HATAKEYAMA; TSUHAKO, 2010).

Historicamente, não se acreditava que era viável intercalar moléculas neutras nos espaços interlamelares devido a sua incompatibilidade eletrostática. Contudo, Wang et al. (2005) foram capazes de intercalar o 5-fluorouracil (5-FU) (quimioterápico sem carga) inicialmente a partir de um carbonato precursor calcinado (MgAl-CO_3), e posterior intercalação por coprecipitação. Apesar dessa molécula ser neutra e apenas levemente ácida, os autores mencionam a sua ionização em condições alcalinas, sendo possível observar a intercalação no HDL modificado. Em adição, Pang et al. (2015) intercalaram um fármaco anticancerígeno hidrofóbico derivado da camptotecina, o 10-hidroxicamptotecina (HCPT), em Zn_2Al-NO_3. Como o HCPT era muito pouco solúvel em água, o HDL foi inicialmente intercalado com ânions sebacato pelo método de coprecipitação. A partir da obtenção deste composto, o HCPT foi então encapsulado por interação hidrofóbica em um meio etanoico, preservando assim a sua forma de lactona biologicamente ativa.

Outro aspecto importante em relação às cargas eletroestáticas das lamelas é que elas proporcionam fenômenos de superfície no HDL e o atribuem a função de adsorvato. Sendo assim, os ânions podem ser adsorvidos nas lamelas em diferentes intensidades, a depender da natureza das forças envolvidas (MAKYU et al., 2019). Nesse contexto, a adsorção pode ser classificada quanto a sua intensidade em quimissorção ou fisissorção.

A quimissorção consiste em um fenômeno de adsorção que envolve a troca ou compartilhamento de elétrons formadores de uma reação química. É altamente específica, e nem todas as superfícies sólidas dispõem de sítios ativos capazes de adsorver o adsorvato quimicamente. Por outro lado, a fissisorção contempla interações inespecíficas e fracas, como de Van der Valls, com entalpia de ordem de condensação/vaporização. Na adsorção química, essa variação de calor é similar à entalpia de reação, isto é, maior que 20Kcal/mol (MOSTAFA et al., 2016).

Embora o processo de intercalação normalmente resulte em quimissorção, a sorção na superfície das camadas é geralmente conduzida por forças físicas, que são mais fracas e mais sensíveis do que aquelas encontradas na quimissorção. Em outras palavras, isso significa que a sorção pode ser revertida ou modificada por pequenas

mudanças no pH do meio de reação (HATAMI; FOTOVAT; HALAJNIA, 2018). Hunter et al. (2016) afirmam que os ânions intercalados demonstram estabilidades distintas em sua estrutura, logo é totalmente viável arquitetar um HDL que atue preferencialmente como trocador de ânions, ou como um material sólido que conceda sua superfície hidroxilada para sorção ou processos catalíticos.

3.2.1 Aplicações dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) apresentam uma série de propriedades estruturais, químicas e físicas, como capacidade de adsorção e troca iônica, estabilidade térmica, alcalinidade, porosidade e elevada área superficial, em virtude dos inúmeros rearranjos de cátions e ânions que podem compor a sua estrutura. Outras de suas características incluem a facilidade de produção e baixo custo de síntese, biocompatibilidade, baixa citotoxicidade, proteção do fármaco intercalado e incremento de solubilidade (CAPSONI et al., 2018); (GU et al., 2014). Essa extensa gama de benefícios justifica suas aplicações, sobretudo, nas áreas farmacêutica (DAMASCENO LEÃO et al., 2023), química (ZHAN et al., 2014) e agrícola (ZHENLAN et al., 2009).

No campo farmacêutico, os HDL têm sido amplamente utilizados como carreadores de fármacos, visto que eles possuem alta biocompatibilidade, estabilidade e capacidade de carga. Essa carga positiva no HDL tem relação com muitas das aplicações relacionadas a sistemas de liberação e fármacos. Cao et al. (2011) obtiveram um sistema à base de Zn–Al–NO_3 com diclofenaco intercalado para administração ocular. Conforme reportado pelos autores, o mecanismo de interação entre os constituintes do sistema ocorre da seguinte forma: o HDL carregado positivamente se liga à córnea e à conjuntiva carregadas negativamente, o que aumenta o tempo de residência no olho, bem como a biodisponibilidade e o efeito do fármaco no local de aplicação.

Outra aplicação farmacêutica interessante é a entrega de genes ao seu local de ação. Nakayama et al. (2010) encapsularam mononucleotídeos e DNA em HDL de cloreto e carbonato, utilizando reação de intercalação, com o intuito de avaliar o perfil de liberação dessas moléculas biológicas. Este estudo comprova a aplicação do HDL como agente de entrega de moléculas biológicas, visto que o HDL carregado positivamente pode transportar DNA/RNA carregado negativamente e ser liberado em alvos específicos para o tratamento de patologias.

Nesse sentido, a intercalação de espécies orgânicas em HDL ultimamente tem recebido atenção significativa por causa da vasta aplicabilidade como carregadores de substâncias biologicamente ativas, como fármacos, vitaminas, aminoácidos e nucleotídeos, além de sua habilidade de direcionamento de substâncias para tecidos específicos (ZHANG et al., 2013).

Merecem atenção especial os artigos de Choi et al. (2018) com a intercalação de metotrexato para a quimioterapia do câncer de mama, as pesquisas de Xu & Lu (2014) utilizando nanopartículas inorgânicas para liberação de linfócitos T na imunoterapia, Rojas et al. (2014) com a avaliação da cinética de liberação de sistemas híbridos lamelares contendo ibuprofeno e naproxeno, Rives et al. (2020) com o desenvolvimento e simulação de dinâmica molecular de novos nanocompósitos magnéticos visando aplicação biomédica, e os trabalhos de Meng et al. (2015) com a intercalação de fármacos anti-inflamatórios, como o ácido acetilsalicílico (aspirina), para atenuação de suas reações adversas ulcerativas.

Sabe-se que o HDL possui uma natureza alcalina e, portanto, degrada-se completamente no estômago; diante disso, um revestimento entérico deve ser utilizado para preservar a estrutura das lamelas e modificar a liberação do fármaco (BARKHORDARI; YADOLLAHI, 2016). Suas vantagens primordiais consistem na elevada estabilidade química, boa biocompatibilidade e solubilidade dependente de pH. O HDL possui uma alta capacidade de troca de ânions de modo que pode intercalar vários ânions entre os espaços interlamelares, além de sustentar a liberação de ânions intercalados (KUTHATI; KANKALA; LEE, 2015). Essa solubilidade dependente do pH justifica o emprego de HDL como matriz para liberação modificada de fármacos, uma vez que isso favorece o processo de dissolução das lamelas em meio ácido ou o processo troca iônica em meio básico. Nesse contexto, o ânion intercalado poderá ser trocado com os outros íons presentes no meio intestinal e/ou modificar a cinética de liberação do fármaco (GUO et al., 2017).

Maggi et al. (2023) recentemente publicaram um trabalho científico que evidenciou o aumento da solubilidade e da taxa de dissolução do zaltoprofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE), usado no tratamento de artrite reumatoide e dor pós-operatória, mediante a associação com o HDL de Zn-Al-NO_3, pelo método de coprecipitação. Consoante os autores da pesquisa, o incremento da solubilidade e da taxa de dissolução do zaltoprofeno ocorreu por efeito da capacidade de

desorganização estrutural provocada pelo HDL no momento da intercalação, causando alterações no retículo cristalino do fármaco e melhorando sua solubilização.

3.2.2 Biocompatibilidade dos Hidróxidos Duplos Lamelares

A biocompatibilidade de carregadores de fármacos é um dos pontos mais críticos quando se propõe o desenvolvimento de novos sistemas de liberação com aplicação tecnológica, visto que toda formulação farmacêutica deve garantir segurança e eficácia ao tratamento farmacológico do paciente. Carregadores catiônicos (lipídios e polímeros) geralmente se acumulam no interior da célula ou sofrem metabolização hepática gerando metabólicos tóxicos, o que impossibilita sua biodegradação ou eliminação por exocitose. Em contraste, materiais inorgânicos, como os HDL, apresentam um grande potencial de carregamento de fármacos, uma vez que não se acumulam nos tecidos, mas se desestruturam nos fluidos biológicos, liberando cátions e ânions que serão eliminados através de canais iônicos (DAMASCENO LEÃO et al., 2023); (BI; ZHANG; DOU, 2014).

Cunha et al. (2016) já confirmaram a biocompatibilidade dos HDL em ratos. No estudo, os ratos receberam implantação intramuscular de preparação estéril de Mg_2Al-Cl e Zn_2Al-Cl. Após 20 dias de implantação, o HDL demonstrou baixa toxicidade e melhor biocompatibilidade sem sinal de inflamação ou reconstrução tecidual. As vantagens de biocompatibilidade já demonstradas pelo HDL em estudos científicos têm atraído a atenção de indústrias farmacêuticas, como a BAYER, que começou a comercializar o antiácido Talcid®, no qual o próprio HDL de Mg_2Al-CO_3 exerce sua ação terapêutica (CAPSONI et al., 2018). Após esse lançamento, outros produtos foram patenteados e hoje se encontram disponíveis no mercado, nos quais os HDL funcionam como matrizes de liberação modificada de fármacos. A título de exemplo, podem-se citar o Vitabrid C®, para liberação de vitamina C, e o IAA-Brid®, para liberação do ácido indol-acético (IAA) (GAO et al., 2014).

À vista disso, é indubitável reconhecer as vantagens dos HDL frente ao seu uso como carregador de fármacos e outras moléculas biologicamente ativas, visto que sua biocompatibilidade, baixa toxicidade, alta capacidade de inserção de espécies iônicas, grande versatilidade de funcionalização e solubilidade dependente de pH os tornam fortemente recomendados para o desenvolvimento de novos medicamentos e

otimização de formulações farmacêuticas pré-existentes (AMEENA SHIRIN et al., 2021), (NAGARAJ et al., 2015).

3.2.3 Síntese Química dos Hidróxidos Duplos Lamelares

Os HDL podem ser encontrados em minerais na natureza, como a hidrotalcita, a piroaurita (HDL-MgFe) e tacovita (HDL-NiAl), nos quais os ânions interlamelares consistem em carbonato (CO_3^-), na maioria das vezes, embora cloreto e sulfato também estejam presentes em outros tipos de HDL de origem natural. Além de sua prevalência em solos sedimentares, é mais habitual encontrar a argila aniônica sendo produzida em laboratório, haja vista que sua síntese imprime vários benefícios ao material, por exemplo, elevado grau de pureza e maior homogeneidade na forma e tamanho de partícula (FENG et al., 2022).

A síntese dos HDL pode ser classificada em dois grandes grupos: direta e indireta. A diferença entre elas se baseia no fato de que, na direta, pode-se obter o material prontamente, sem a necessidade de precursores; enquanto, na indireta, se faz uma reação de substituição por troca iônica na presença de um HDL precursor (LEÃO et al., 2019); (DONG et al., 2020). Dentre as diversas vias sintéticas diretas propostas para o preparo destes materiais, as principais são:

3.2.3.1 Coprecipitação

Este método consiste na adição lenta de uma solução de cátions metálicos e de uma base ao meio reacional contendo o ânion a ser intercalado, geralmente em agitação vigorosa, à temperatura ambiente. A solução alcalina é responsável por manter o pH básico ideal para que cada HDL seja sintetizado e precipitado juntamente com a espécie química em reação (WANG et al., 2023).

Comumente denominado de método de Miyata (1975), a coprecipitação é bastante utilizada no desenvolvimento de sistemas de liberação híbridos com fármacos intercalados, enzimas e outras biomoléculas, ou até mesmo para sintetizar as argilas inorgânicas isoladamente. Ela se destaca dentre os demais métodos devido a sua praticidade de aplicação (requer única etapa – *one pot*), maior confiabilidade e custo-benefício, além da maior capacidade de carregamento de fármaco. Ainda, a coprecipitação é capaz de gerar materiais com menor tamanho de partícula, cristalinidade controlada e menor contaminação com CO_2, evitando assim a formação de íons

carbonato em sua constituição (MALLAKPOUR; HATAMI; HUSSAIN, 2020); (ZHAO et al., 2015).

Esse método pode ser empregado em pH constante ou variável, sendo que, para a síntese em pH constante, são adicionadas simultaneamente a solução salina dos cátions e a solução alcalina. As vantagens da coprecipitação a pH constante frente a pH variável incluem a maior uniformidade de materiais e a maior versatilidade quanto ao controle das condições experimentais, prevenindo o aparecimento e precipitação de outras fases. De forma ilustrativa, são condições controláveis a concentração das soluções, o fluxo de gotejamento, o pH do meio reacional, o nível de agitação e a temperatura da síntese (LEÃO et al., 2019); (DINARI; HAGHIGHI; ASADI, 2019).

3.2.3.2 Substituição do Ânion Interlamelar por Troca iônica ou Calcinação

Este método é baseado no deslocamento dos ânions interlamelares dos HDL, o qual pode acontecer por dois mecanismos principais: a troca iônica e a calcinação. No caso da troca iônica, o HDL precursor é previamente preparado para que seu ânion interlamelar seja trocado por um ânion de interesse em uma solução aquosa ou meio ácido, sob agitação constante. Essa reação pode proporcionar uma eficácia satisfatória de substituição do íon em pouco tempo e de forma altamente específica (OLYA et al., 2020); (BARAHUIE et al., 2014).

Alternativamente, o ânion de interesse pode ser intercalado por calcinação (500-800º C) do HDL precursor com posterior reconstituição. Durante o aquecimento, os HDL se transformam em solução de óxido metálico misto. A reconstrução deste material para HDL é dada através de reação de reidratação, que consiste na imersão da mistura de óxidos na solução contendo os ânions que serão intercalados para estabilizar as lamelas. A reconstituição oferece algumas vantagens específicas, como a preparação de argilominerais altamente básicos, a inserção de biomoléculas e a regeneração de HDL contaminados por compostos orgânicos ou ânions carbonato (MISHRA; DASH; PANDEY, 2018), (KURODA et al., 2018).

Fatores concernentes ao ânion substituinte são cruciais na efetividade da substituição iônica, como a maior capacidade relativa de estabilização das lamelas do ânion substituinte e a alta concentração do precursor no meio reacional. A presença de impurezas oriundas do íon precursor, a necessidade de soluções concentradas do

ânion e a baixa eficiência de troca do íon são limitações do presente método (YANG et al., 2012).

3.2.3.3 Método do Sal-Óxido

O método do sal-óxido envolve uma reação sólido-líquido entre uma suspensão de óxido metálico bivalente e uma solução aquosa de cloreto de metal trivalente em conjunto com o ânion a ser intercalado. Em conformidade com Boehm, pesquisador responsável por desenvolver o presente método em 1977, o HDL de Zn-Cr-Cl foi obtido pela primeira vez usando uma suspensão de óxido de zinco e uma suspensão aquosa de cloreto de cromo, adicionando lentamente uma solução aquosa com agitação vigorosa por alguns dias.

Embora este método resulte em materiais de elevada pureza, sua aplicação é limitada por duas razões particulares: em primeiro lugar, deve ser factível obter o óxido do metal divalente para que este reaja com a solução metálica trivalente sem reagir com água instantaneamente; em segundo, o material deve formar um sal solúvel com o ânion de interesse a ser intercalado (M. et al., 2017); (DONG et al., 2020).

3.2.3.4 Síntese Hidrotérmica

Neste método, realiza-se a dissolução dos sais metálicos em frasco contendo água deionizada, sendo esta solução então transferida para autoclave e aplicado tratamento hidrotérmico. Após a formação do precipitado, ele é filtrado, lavado com álcool etílico e seco em estufa. Sobre ele, se adiciona uma solução do ácido cuja base conjugada se pretende intercalar. Algumas vantagens incluem melhor morfologia e tamanho de partícula, maior área superficial do HDL e alta pureza, além de ser simples e barato frente à coprecipitação. Mesmo que esta via sintética apresente todos esses benefícios, ela não é tão comum entre os pesquisadores, pois normalmente demanda temperatura e pressão elevadas, as quais podem afetar o tamanho do cristalito (DOS SANTOS et al., 2021); (SUN et al., 2014); (ARAI; OGAWA, 2009).

3.2.3.5 Síntese por micro-ondas

O método de síntese por micro-ondas possui vantagens, como alta taxa de aquecimento e utilização de energia térmica, o que reduz o tempo de síntese e aumenta a qualidade das propriedades do argilomineral, como cristalinidade, tamanho de partícula, morfologia e dispersão. A despeito disso, a depender da potência da radiação,

pode haver modificação das propriedades acima mencionadas. É também descrito na literatura que este método possui requisitos elevados de equipamento, podendo ser combinado com outros métodos, por exemplo, com o tratamento hidrotérmico (LI et al., 2023); (KUANG et al., 2022); (BENITO; LABAJOS; RIVES, 2009).

3.3 DAPSONA

Os cientistas Eric Fromm e J. Whitmann foram os pioneiros em elucidar a síntese da DAP a partir do precursor p-nitrosotiofenol no início do século XX, todavia suas propriedades terapêuticas só foram difundidas em 1943 (FROMM; WHITMANN, 1908); (BARR, 2011). A partir deste ano, foram reportados os primeiros estudos *in vivo* que comprovaram a ação antimicrobiana da DAP, passando a ser administrada como tratamento padrão da HANS apenas em 1948 (OLIVEIRA et al., 2014); (BUTTLE et al., 1937). Depois da comprovação da segurança e eficácia da DAP, a OMS passou a recomendar o seu uso em conjunto com a clofazimina e rifampicina como poliquimioterapia da HANS. A contar desse momento, novas indicações foram pesquisadas para administração do fármaco (LEMMER et al., 2012).

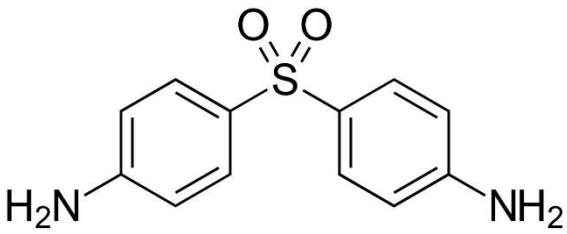
Assim como as sulfonamidas, seu mecanismo de ação atua inibindo a síntese do ácido diidrofólico por competição com o para-aminobenzoato (PABA) pelo sítio ativo da dihidropteroato sintetase. O modo como a dapsona funciona afeta diretamente a síntese do DNA, que é essencial para a divisão das células bacterianas. A DAP é geralmente administrada por via oral e, após ser absorvida no TGI, possui uma biodisponibilidade superior a 89% (MAHALE et al., 2020).

Além de bacteriostático, a DAP tem potencial antiprotozoário e anti-inflamatório, sendo utilizado para o tratamento de gonorreia e outras infecções cutâneas. Por causa de suas reações adversas graves de metemoglobinemia e anemia hemolítica, a DAP é mais comumente utilizada em preparações tópicas para a terapia da HANS, acne vulgar e dermatite herpetiforme. A DAP também tem sido usada como agente antimalárico e representa uma primeira linha de terapia para o tratamento de actinomicetoma, normalmente em combinação com outros antibióticos (GUL et al., 2021); (MOLINELLI et al., 2019); (WOZEL; BLASUM, 2014).

3.3.1 Aspectos físico-químicos da dapsona

Conhecida quimicamente como 4-(4-aminofenil) sulfonilanilina, a DAP é um fármaco antibiótico bacteriostático pertencente à classe farmacológica das sulfonas, indicado no tratamento da HANS. Sua fórmula estrutural é composta de duas porções anilina (grupo fenil ligado ao grupo amina), nas quais o átomo de enxofre se liga a dois átomos de oxigênio por dupla ligação, formando o grupo sulfonil, como mostra a Figura 3 (TIWARI et al., 2018).

Figura 3 - Fórmula estrutural da dapsona.



Fonte – Autoria própria.

A DAP, que tem fórmula molecular $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ e massa molar = 248,30 g/mol, se apresenta como um pó cristalino de coloração branca ou levemente amarelado, sem odor e fotossensível, sendo necessário manter o recipiente do fármaco bem fechado e protegido da luz. A coloração amarelada, por sua vez, é resultante de sua exposição à luz sem que, entretanto, haja modificação de sua estabilidade química. Em metanol, tem baixo valor de absorbância na região do ultravioleta, com valor máximo em λ=295 nm. No espectro de infravermelho, sua faixa de leitura vai de 3800 – 650 cm^{-1}, e seu ponto de fusão varia de 175-181º C, com perda de massa inferior a 1,5% em 105ºC por 3h (USP, 2005).

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas da dapsona.

Propriedades físico-químicas da DAP	
Fórmula molecular	*$C_{12}H_{12}N_2O_2S$*
Peso molecular	*248,30 g/mol*
pKa	*2,41*
pKb	*11,59*
Absorção no Uv-vis	*295 nm*
Absorção no IV	*3800 – 650 cm^{-1}*
Ponto de Fusão	*175-181 ºC*

Aspecto/Características organolépticas	*Pó branco inodoro e levemente amargo*
Estabilidade	*Fotossensível*
Biodisponibilidade	*89%*

Fonte – Autoria própria.

A DAP é praticamente insolúvel em água (0,284 mg/ml), moderadamente solúvel em álcool etílico, solúvel em acetona e metanol, e facilmente solúvel em ácidos minerais diluídos. Sua baixa solubilidade aquosa reduz a velocidade de absorção do fármaco e afeta diretamente a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica.

Encontram-se reportadas na literatura informações sobre a solubilidade da DAP em água (MARTINS; CALDERINI; PESSINE, 2012) e em soluções aquosas binárias de n-propanol, isopropanol e 1,4-dioxano (ZHU et al., 2018). Li et al. (2019) realizaram um estudo de solubilidade com doze monosolventes orgânicos diferentes, dentre eles o metanol, utilizando um método gravimétrico. Os pesquisadores explicam que o comportamento da DAP nos solventes vai depender da influência do somatório das propensões de doares e aceptores de H no solvente. A estrutura molecular da DAP possui grupos que podem atuar tanto como doadores quanto como receptores de hidrogênio, conforme ilustrado na Figura 3. Essa característica possibilita a formação de ligações de H entre as moléculas do solvente e do soluto, o que influencia diretamente a capacidade de dissolução.

Ainda sobre a pesquisa anterior, os dados obtidos para o metanol revelam que há chances semelhantes da DAP funcionar tanto como uma base de Lewis quanto um ácido neste meio, uma vez que a propensão de aceitar ligações de H (0,47) e para doar (0,43) são próximas entre si. Vale a pena reforçar que outros fatores complexos devem ser avaliados, como a polaridade e o impedimento estérico dos solventes, a constante dielétrica e a densidade de energia de coesão.

De acordo com outro estudo mais recente de Dr. Li (2021), a DAP solúvel pode agir como uma base de Lewis, interagindo com átomos de H ácidos da água, devido aos pares de elétrons livres presentes nos átomos de O e N. Essa interação é mais forte com a água do que com moléculas, como metanol, acetona e etanol, pois a água é mais ácida em termos de doação de hidrogênio, conforme indicado pelos descritores de acidez de ligação de H utilizados no estudo.

A absorção e a permeabilidade da DAP estão intimamente relacionadas a alguns parâmetros físico-químicos, como o log P (coeficiente de partição), peso molecular e a contagem de aceptores e doadores de ligação de H na molécula (Li et al., 2019). A regra dos 5 de Lipinski é bastante utilizada para avaliar as propriedades fármaco-similares *(drug-likeness)* de possíveis moléculas candidatas a novos fármacos, pois prevê a probabilidade de um composto ter um alto risco de absorção ou permeabilidade, com base nas quatro propriedades supracitadas. Logo, se duas ou mais condições forem violadas, pode-se considerar que a molécula não apresenta características adequadas para ser um fármaco, ou seja, uma característica *drug-like* em termos de solubilidade e permeabilidade, o que refletirá em problemas de biodisponibilidade oral (RAJENDRAN et al., 2020); (LIPINSKI; DOMINY; FEENEY, 1997).

Os critérios para se considerar uma boa permeabilidade, segundo a Regra de Lipinski, são os seguintes: log P≤ 5, massa molecular ≤ 500 Da, número de aceptores de ligações de hidrogênio ≤ 5 e número de doadores de ligações de hidrogênio ≤ 5, como mostra a Tabela 3. É interessante perceber que a DAP atende os critérios acima para um fármaco de boa permeabilidade, sendo classificado como Classe II pelo SCB (baixa solubilidade e alta permeabilidade).

Tabela 3 - Parâmetros de Lipinski e seus valores para o fármaco dapsona.

Regra dos 5 de Lipinski	
Log P	*0,97*
Área superficial polar	*86,19 Å²*
Massa molecular	*248,30 g/ml*
Aceptores de ligações de hidrogênio	*4*
Doadores de ligações de hidrogênio	*2*
Número de violações	*0*
Ligações com rotação simples	*2*

Fonte – Autoria própria.

3.3.2 Polimorfismo

O polimorfismo consiste na capacidade de um material sólido apresentar-se de formas diferentes através de alterações no ordenamento molecular de seu cristal. Em

tese, todos os fármacos teriam essa habilidade de existir em diversas formas cristalinas, porém, limitações termodinâmicas e cinéticas podem impedir o fenômeno de polimorfismo. Denominam-se solvatos ou pseudopolimorfos as moléculas de solvente que constituem o retículo cristalino, cujas alterações em seu empacotamento molecular implicam modificações nas propriedades físico-químicas, como solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade e ponto de fusão, oriundas das diferenças de energias termodinâmicas entre elas (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

É descrita na literatura a existência de quatro formas polimórficas diferentes para a DAP, além de três solvatos e um hidrato contendo diclorometano, 1,4- dioxano e tetrahidrofurano (BRAUN et al., 2017). Sendo assim, o uso de polimorfos distintos de dapsona pode ocasionar variações em suas propriedades físico-químicas e, consequentemente, na biodisponibilidade oral do antimicrobiano. Os polimorfos são nomeados em algarismos romanos e classificados em ordem decrescente do ponto de fusão, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - Estruturas polimórficas da dapsona em suas formas cristalinas e parâmetros de rede.

Polimorfos de DAP			
Polimorfo	***Ponto de Fusão***	***Forma Cristalina***	***Parâmetros de Rede***
Polimorfo I	*179 ºC*	*-*	*-*
Polimorfo II	*177 ºC*	*ortorrômbica*	*a = 7,998(1) Å b= 25,174(2) Å c = 5,878(1) Å*
Polimorfo III	*177 ºC*	*ortorrômbica*	*a= 8,057(2) Å, b = 25,554(6) Å c = 5,756(2) Å*
Polimorfo IV	*170 ºC*	*-*	*-*

Fonte – Autoria própria.

A Forma III é o polimorfo mais estável da DAP a 25ºC; entretanto, o aquecimento desta Forma III leva sua transição sólido-sólido para a Forma II, sendo esta conversão transmutável. A Forma III tem sua estrutura cristalina referente ao sistema ortorrômbico e sofre uma transição de fase em cerca de 80 ºC, demonstrando uma nova conformação estrutural: a Forma II. Esta nova fase apresenta um perfil difratométrico muito semelhante ao da Forma III, com parâmetros cristalográficos pertencentes à mesma simetria do grupo espacial da Forma III, isto é, ortorrômbica e com quatro moléculas por célula unitária. A Forma II apresenta menor volume de célula que a

Forma III, visto que a primeira exibe uma estrutura mais densamente compactada, porém seus valores de parâmetros de rede são iguais. Já a Forma IV da DAP é caracterizada como uma fase metaestável, obtida a partir da Forma III, após sofrer resfriamento em temperatura < 70 °C (BRAUN et al., 2017).

A dapsona é considerada um fármaco da Classe II de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), devido à sua baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade. Essa característica pode resultar em uma ação terapêutica reduzida devido à baixa taxa de dissolução. Por esse motivo, é justificável desenvolver novas formulações que melhorem a solubilidade da DAP, aumentando assim sua eficácia terapêutica e reduzindo possíveis reações adversas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Em todo processo de síntese, foi utilizada água deionizada e todos os demais solventes foram de grau analítico. Os reagentes e as amostras foram pesados em uma balança analítica digital Shimadzu ay-220, e as medidas de pH foram feitas em pHmetro Digimed –DM 20. No ensaio de dissolução, foram empregados os equipamentos dissolutor Vankel® 7010 VK e o espectrofotômetro Varian Cary® 50 Bio UV-Vis. As Tabelas 5 e 6 listam todos os reagentes utilizados, bem como suas fórmulas e procedências em ambos os testes.

Tabela 5 - Reagentes utilizados na síntese dos HDL e tampões.

Reagente	***Fórmula***	***Procedência***
Cloreto de Alumínio Hexahidratado	$Al(Cl)_3.6H_2O$	*Sigma-Aldrich®*
Cloreto de Magnésio Hexahidratado	$Mg\ (Cl)_2.6H_2O$	*Sigma-Aldrich®*
Hidróxido de Potássio	*KOH*	*Sigma-Aldrich®*
Metanol (PA)	CH_3OH	*Sigma-Aldrich®*
Fosfato de sódio bibásico	Na_2HPO_4	*FMAIA®*
Fosfato de potássio monobásico	KH_2PO_4	*FMAIA®*
Ácido clorídrico	*HCl*	*Química Moderna®*
Cloreto de potássio	*KCl*	*Dinâmica®*
Hidróxido de sódio	*NaOH*	*Merck®*
Dapsona	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$	*FURP®*

Fonte – Autoria própria.

Tabela 6 - Reagentes utilizados no ensaio de dissolução.

Reagente	***Fórmula***	***Procedência***
Fosfato de sódio bibásico	Na_2HPO_4	*FMAIA®*
Fosfato de potássio monobásico	KH_2PO_4	*FMAIA®*
Ácido clorídrico	*HCl*	*Química Moderna®*
Cloreto de potássio	*KCl*	*Dinâmica®*
Hidróxido de sódio	*NaOH*	*Merck®*
Dapsona	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$	*FURP®*

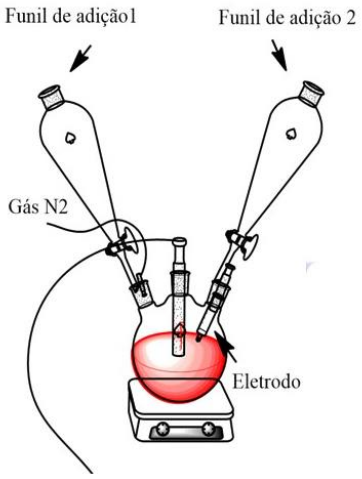
Fonte – Autoria própria.

4.2 SÍNTESE DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DE MG_2AL-CL E MG_2AL-DAP

A síntese dos HDL à base de alumínio e magnésio, Mg_2Al-Cl e Mg_2Al-DAP, foi realizada mediante o método da coprecipitação a pH constante, proposto por Miyata (1975), no qual se adiciona a solução salina dos cátions e a solução alcalina concomitantemente, sob gotejamento, agitação e atmosfera de N, em solução metanólica. Optou-se por este método por ele ser em uma única etapa (*one-pot*) e dispor de uma maior capacidade de carreamento de fármaco frente aos outros métodos. Além disso, a coprecipitação é capaz de gerar materiais com menor tamanho de partícula, cristalinidade satisfatória e contaminação com íons carbonato inferior aos demais métodos (LEÃO; ALVAREZ-LORENZO; SOARES-SOBRINHO, 2020); (MIYATA; OKADA, 1977). O solvente orgânico CH_3OH foi escolhido levando em conta a boa solubilidade da DAP neste meio.

O sistema reacional consistiu em um balão de três entradas de 1000 ml, acoplado a dois funis de adição e a um eletrodo com maior sensibilidade a soluções orgânicas, como ilustrado na Figura 4. Em um dos funis de adição, uma solução aquosa de KOH (0,2 mol/L) foi adicionada gota a gota à solução metanólica no balão até alcançar o pH levemente acima de 9,5. Logo após, iniciou-se a adição dos sais $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (3,9168 x 10^{-3} mol) e $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ (1,3056 x 10^{-3} mol) no outro funil de adição, nesta proporção, até atingir o pH 9,5.

Figura 4 - Representação do aparato de síntese dos HDL Mg_2Al-Cl e Mg_2Al-DAP por coprecipitação.



Fonte – DAMASCENO, 2020.

A diferença entre o procedimento de síntese do HDL de Mg_2Al-Cl e Mg_2Al-DAP está no fato de que, no primeiro caso, a solução metanólica presente no balão de três entradas não possuía o fármaco, enquanto, no segundo caso, o fármaco foi previamente solubilizado nesta solução orgânica. Além disso, durante a síntese de Mg_2Al-DAP, o balão de três bocas foi revestido externamente com papel alumínio, a fim de proteger a DAP da degradação proveniente da sua exposição à luz.

Os sistemas foram mantidos sob agitação magnética constante, temperatura ambiente, pH 9,5±0,5 e atmosfera de N para prevenir a contaminação por carbonatos. Após a formação do precipitado e o término do gotejamento da solução dos cátions, o sistema se manteve nas condições de síntese durante 12h. Em seguida, o composto foi centrifugado por 5 minutos a uma rotação de 5000 rpm, em tubos Falcon de 50 ml, e lavado 6 vezes com metanol e 3 vezes com água deionizada.

As lavagens com metanol foram realizadas para retirar o excesso de fármaco que não interagiu com as lamelas, e as lavagens com água, por sua vez, tiveram a finalidade de remover o excesso de íons cloreto. Dada a última lavagem, o sobrenadante foi descartado, e o precipitado foi submetido à secagem em estufa à 50°C por 12h. Por fim, o sólido seco foi triturado em almofariz e armazenado em frasco apropriadamente vedado em dessecador. As Tabelas 7 e 8 apresentam as condições experimentais utilizadas na síntese dos HDL sozinho (Mg_2Al-Cl) e com o fármaco (Mg_2Al-DAP), respectivamente.

Tabela 7 - Condições experimentais utilizadas para a síntese de Mg_2Al-Cl.

Síntese de Mg_2Al-Cl			
Solvente Orgânico	CH_3OH (100 ml)	**Volume (KOH)**	200 ml
n de $MgCl_2$	7,8701 x 10^{-3} mol	**Concentração (KOH)**	0,2 M
n de $AlCl_3$	2,5680 x 10^{-3} mol	**pH**	9,5
Massa de $MgCl_2$	1,60 g	**Maturação**	12h
Massa de $AlCl_3$	0,62 g	**Lavagem**	6x CH_3OH e 3x H_2O
Volume (sais)	200 ml	**Centrifugação**	5 min / 5000 rpm
Massa (KOH)	2,24 g	**Tempo de secagem**	12h / 50ºC

Fonte – Autoria própria.

Tabela 8 - Condições experimentais utilizadas para a síntese de Mg_2Al-DAP.

Síntese de Mg_2Al-DAP			
Solvente Orgânico	CH_3OH (100 ml)	**Volume (sais)**	200 ml
Massa DAP	1,6124 g	**pH**	9,5
Massa de $AlCl_3$	1,5678 g	**Maturação**	12h
Massa de $MgCl_2$	2,640 g	**Lavagem**	6x CH_3OH e 3x H_2O
Concentração (KOH)	0,2 M	**Centrifugação**	5 min / 5000 rpm
Volume (KOH)	200 ml	**Tempo de secagem**	12h / 50ºC

Fonte – Autoria própria.

4.3 PREPARO DAS MISTURAS FÍSICAS

No preparo das misturas físicas, foram pesadas 25 mg de HDL Mg_2Al-Cl e 25 mg de DAP (proporção 1:1). Em seguida, a mistura foi homogeneizada em almofariz e conduzida para caracterização.

4.4 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

4.4.1 Difratometria de Raios-X

As análises de difração de raios-X foram realizadas no difratômetro Shimadzu, raios-X - 7000, usando raios X gerados por um ânodo Cu(Kα), operado a 40 Kv de tensão, corrente de 30mA e filtro de Ni. Foi utilizada uma variação angular (2ɵ) de 4-60°, com velocidade de varredura contínua de 2 °C/min.

4.4.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram gerados pelo equipamento Jasco, modelo FT/IR 6800A, obtidos na região de 400 a 7800 cm^{-1}, na resolução de 4 cm^{-1}, equipado com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) mais cristal de composto de seleneto de zinco.

4.5 CARREGAMENTO DE FÁRMACO (DRUG LOADING)

O drug loading ou carreamento de fármaco é uma análise que consiste em determinar o quanto de fármaco será adsorvido ou intercalado pelo sistema de liberação Mg_2Al-DAP. Esse valor foi obtido ao submeter o sistema em solução metanólica acidificada (metanol: tampão ácido pH 1.2), na proporção 3:2, em agitação por 2 horas, para sua completa desestruturação e liberação da DAP no meio. Posteriormente, o fármaco foi quantificado em espectrofotômetro UV-vis a 295 nm, consoante o método de doseamento apresentado na Farmacopeia Brasileira – 6ª edição (BRASIL, 2020).

4.6 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

O ensaio de dissolução foi conduzido em triplicata sob os parâmetros indicados na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2020) de temperatura 36,5±0,5 °C, aparato II, agitação de 150 rpm, em tampão fosfato pH = 6,8 e tampão ácido clorídrico pH 1,2, visando simular o meio fisiológico gastrointestinal. As especificações deste experimento podem ser conferidas na Tabela 9.

Tabela 9 - Condições experimentais e analíticas utilizadas no ensaio de dissolução.

Condições Experimentais e Analíticas de Dissolução	
Aparato	II (pá)
Temperatura	36,5±0,5º C
Rotação	150 rpm
Meio Ácido	Tampão HCl (pH= 1,2)
Meio Básico	Tampão fosfato (pH 6.8)
Centrifugação	10.000 rpm por 5 min
Fator de diluição	5 e 10

Fonte – Autoria própria.

O ensaio de dissolução in vitro foi conduzido em triplicata, pesando-se o equivalente a 50 mg de sistema e de mistura física, além de 14,6 mg de DAP, considerando

o drug loading de 29,2%. Estas quantidades de amostra foram baseadas na disponibilidade de insumos remanescentes da síntese para o teste de dissolução.

A dissolução em meio ácido e alcalino foi realizada no período de 10 horas. Alíquotas de 1,5 ml foram coletadas de cada cuba nos intervalos de 5, 10, 15, 30, 45, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540 e 600 min, com reposição de meio. As amostras foram coletadas com intervalo de 30 segundos entre si com o auxílio de pipetas de Pasteur de 1,5 ml. Em seguida, foram transferidas alíquotas de 1 ml para tubos Eppendorf, sendo o excedente da amostra devolvido à respectiva cuba de dissolução.

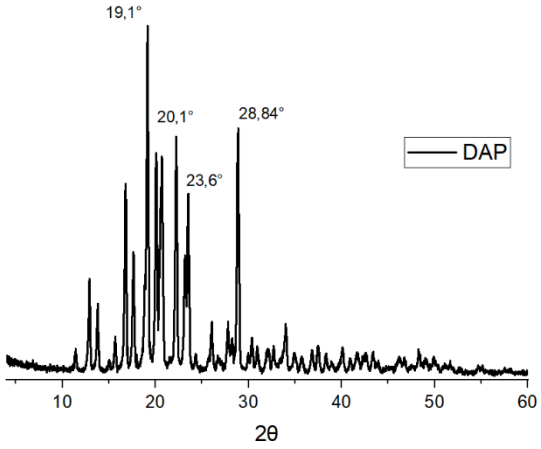
Durante o ensaio, as amostras foram centrifugadas de 6 em 6 unidades, a 10.000 rpm por 5 minutos. A concentração de dapsona dissolvida a cada intervalo de tempo pré-determinado foi dada por espectrofotometria de UV-vis, no comprimento de onda $\lambda_{máx}$ = 295 nm. Para a determinação do comprimento de onda, foram realizadas varreduras das soluções de DAP em ambos os meios, ácido e básico, com fotopico em 295 nm. As curvas de calibração foram geradas utilizando 5 pontos dentro do intervalo de quantificação do fármaco na região ultravioleta, isto é, entre 2 e 10 µg/ml.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X

O difratograma de raios-X da DAP na Figura 5 apresenta picos característicos de maior intensidade em 19,1°, 20,1°, 23,6° e 28,84º, correspondentes à sua forma cristalina mais estável (Polimorfo III), em consonância com o relatado por Braun et al. (2017) e demonstrado na Tabela 10.

Figura 5 - Difratograma de raios- X da dapsona.



Fonte – Autoria própria.

Tabela 10 - Padrões cristalinos para o polimorfo III da dapsona.

Padrões Cristalinos	
Picos característicos (2θ)	19,1° 20,1º 23,6° 28,84°
Forma cristalina	Polimorfo III (sistema ortorrômbico)
Parâmetros de rede	A= 8,057(2) Å B = 25,554(6) Å C = 5,756(2) Å

Fonte – Autoria própria.

Visando analisar os difratogramas de Mg_2-Al-Cl, Mg_2-Al-DAP e MF Mg_2-Al-Cl + DAP, foram estimados os valores do parâmetro cristalográfico **c.** O parâmetro **c** se refere à variação do espaçamento basal e equivale a três vezes a distância entre duas camadas adjacentes. Seu valor é atingido mediante a multiplicação do pico (003) por 3. A Equação de Bragg foi utilizada para calcular as distâncias interplanares (dhkl) para o plano (003), e o significado de cada variável se encontra na Tabela 11.

Tabela 11 - Parâmetros cristalográficos da Equação de Bragg e seus significados.

Equação de Bragg

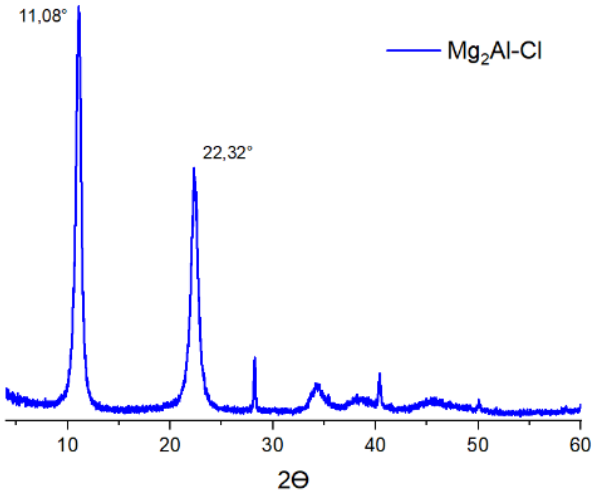
$$n\lambda = 2.d.sen\theta$$

Parâmetro Cristalográfico	Significado
n	Ordem de difração
d	Distância entre planos
λ	Comprimento de onda da radiação
θ	Ângulo em graus

Fonte *– Autoria própria.*

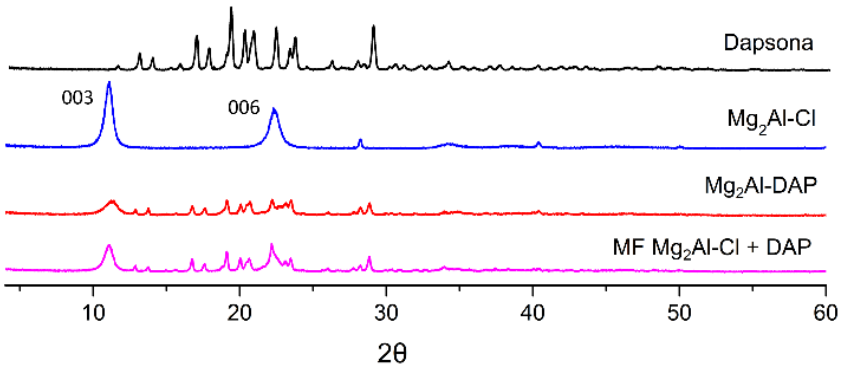
Os picos característicos do HDL Mg_2Al-Cl aparecem em 2**θ** em 11,08° e 22,32°, e correspondem aos planos (003) e (006), nesta ordem, indicados na Figura 6. Entretanto, só é possível verificar a presença do plano (003) nas amostras de Mg_2Al-DAP e MF Mg_2-Al-Cl + DAP, uma vez que se percebe a sobreposição dos picos característicos da DAP no plano (006), o que torna difícil sua diferenciação. Esses planos característicos organizam as lamelas ao longo do eixo **c**, como mostram os difratogramas na Figura 7.

Figura 6 - Difratograma de raios -X do HDL Mg_2Al-Cl.



Fonte – Autoria própria.

Figura 7 - Difratograma de raios-X de Mg_2Al-Cl, Mg_2Al-DAP e MF.



Fonte – Autoria própria.

As distâncias (dhkl) para o plano (003) foram calculadas pela Equação de Bragg e resultaram em um d_{003} de 8,02 Å para o HDL e mistura física, e 7,80 Å para o sistema Mg_2Al-DAP. As distâncias interplanares mostraram-se em convergência com aqueles relatados por Miyata (1975) para o HDL de Mg_2Al-Cl. Assim sendo, é possível evidenciar a qualidade do material argilomineral Mg_2Al-Cl mediante a análise dos valores do parâmetro **c** e de sua distância interplanar (d_{003}), como evidenciado na Tabela 12 (MIYATA, 1975); (TAVIOT-GUÉHO et al., 2018); (HUANG et al., 2023).

A manutenção do pico 003 em valores muito próximos de 2ɵ de Mg_2-Al-DAP aos valores obtidos para o HDL sem o fármaco indicam a presença do íon cloreto no espaço interlamelar, mesmo com a adição da DAP em meio reacional. Para fins comparativos, o HDL de Mg_2Al-DAP apresentou valor de 2ɵ igual a 11,34º (d= 7,80Å), muito similar ao HDL sem o fármaco com 2ɵ=11,04° e d=8,02 Å. Em relação à MF: Mg_2Al-Cl + DAP, constataram-se os mesmos valores do HDL sem o fármaco (2ɵ=11,04° e d=8,02 Å), demonstrando que não houve deslocamento do pico principal (003) tampouco a intercalação da DAP entre as lamelas do HDL presente nesta amostra.

Tabela 12 - Distâncias interplanares, 2ɵ e parâmetro cristalográfico c para Mg_2Al-Cl, Mg_2Al-DAP e MF Mg_2Al-DAP.

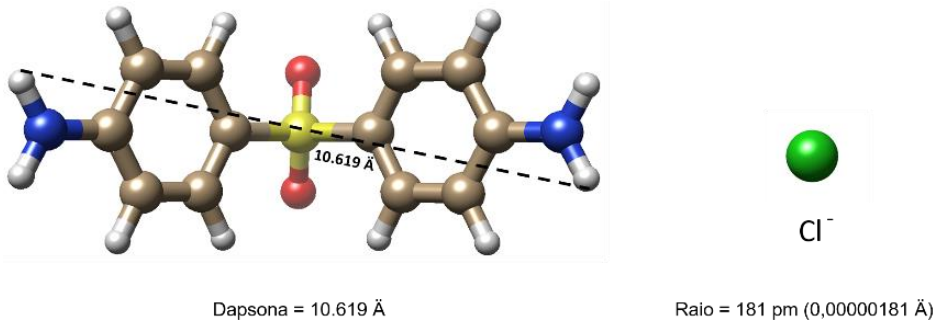
hkl (003)			
Amostra	**2ɵ (°)**	**d (Å)**	**c (°)**
Mg_2Al-Cl	11,04	8,02	24,06
Mg_2Al-DAP	11,34	7,80	23,40

MF: Mg_2Al-Cl + DAP	11,04	8,02	24,06

Fonte – Autoria própria.

A intercalação da DAP possivelmente não ocorreu devido à não ionização da molécula no pH de síntese do HDL (9,5). Como a DAP é uma base fraca (pKa=2,41 e pKb=11,59), em meios mais alcalinos, ela se encontra predominantemente em sua forma molecular ou não ionizada, o que impede a interação com os cátions das lamelas e a substituição dos ânions Cl- no espaço interlamelar. Outro fator responsável pela não intercalação da DAP pode ser o seu tamanho molecular (10.619 Å) frente aos íons Cl^-, o que reduz a capacidade do fármaco de se adaptar e de se ajustar entre as lamelas do HDL. Os íons Cl^-, por sua vez, são bem menos volumosos (0.00000181Å) que a DAP, assim como possuem uma maior densidade de carga negativa, o que explica a preferência deste ânion pela intercalação na estabilização das lamelas (LEÃO et al., 2019). A comparação entre as dimensões da DAP e os íons cloreto pode ser mais bem evidenciada na Figura 8.

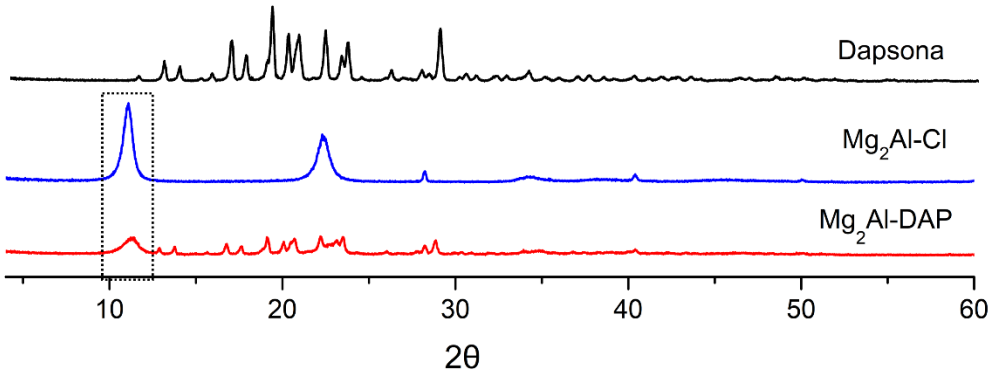
Figura 8 - Representação espacial da dapsona obtida pelo software UCSF Chimera® (versão 1.16) em comparação com o íon Cl-.



Fonte – Autoria própria.

Em relação ao sistema Mg_2Al-DAP, observa-se uma perda de cristalinidade deste composto quando comparado ao HDL isolado, caracterizada pela redução de intensidade do seu pico característico no plano cristalográfico (003). Essa diminuição de intensidade pode ser explicada pela desorganização estrutural das lamelas, causada pela adsorção da DAP na camada externa do HDL (Figura 9). Devido à sobreposição dos sinais de difração de DAP e HDL em (006), não foi possível concluir alterações na intensidade do pico deste plano.

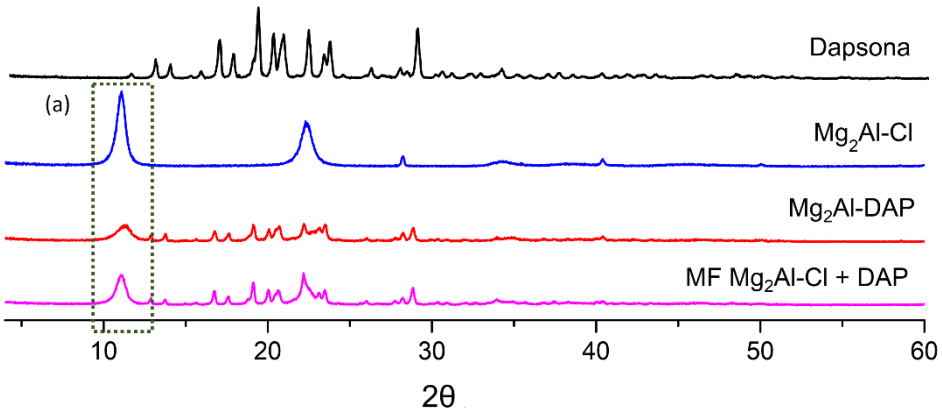
Figura 9 - Difratogramas comparativos de Mg_2Al-DAP, Mg_2Al-Cl e dapsona.



Fonte – Autoria própria.

Para a mistura física (MF) Mg_2Al-Cl + DAP, pode-se identificar a presença do pico 003 do HDL e a DAP em sua forma cristalina, o que sugere a ausência de interação entre ela e a estrutura lamelar do HDL (Figuras 10 e 11).

Figura 10 - Difratogramas comparativos de Mg_2Al-Cl, Mg_2Al-DAP, MF: Mg_2Al-Cl + DAP e dapsona.

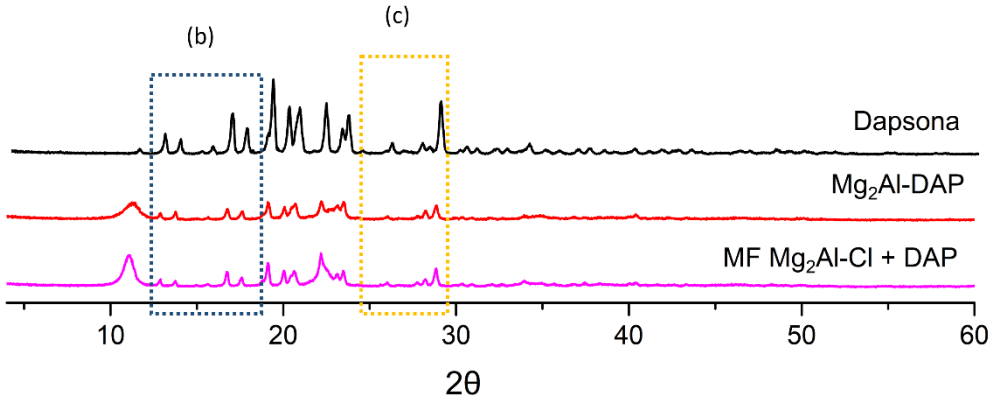


Fonte – Autoria própria.

Em (a), observa-se a preservação do pico 003 do HDL na amostra de MF: Mg_2Al-Cl + DAP, sem deslocamento de 2ɵ, como já esperado, indicando que não houve a intercalação do fármaco na MF. A redução da intensidade deste pico aconteceu por causa da proporção de HDL utilizada nesta amostra (1:1). Em contrapartida, mesmo na ausência de um deslocamento significativo de 003 em Mg_2Al-DAP, verifica-

se uma maior perda de intensidade deste pico no sistema binário (DL = 29,2%) frente à MF, visto que a adsorção do fármaco às lamelas ocasionou a desestruturação parcial da argila aniônica.

Figura 11 - Difratogramas comparativos de Mg2Al-DAP, MF: Mg2Al-Cl + DAP e dapsona.



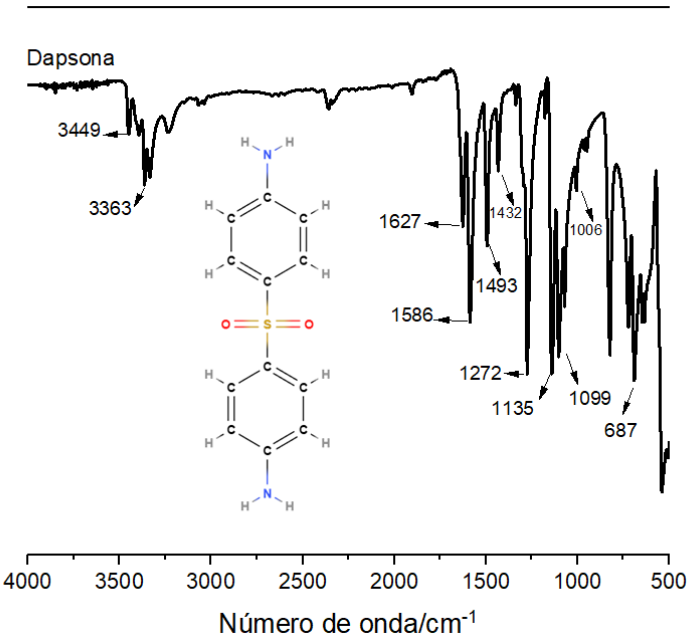
Fonte – Autoria própria.

Em (b) e (c), é possível constatar a manutenção dos picos referentes à DAP em MF: Mg_2Al-Cl + DAP, visto que eles apresentam intensidade proporcional ao percentual de fármaco na MF (50%), comprovando que não houve interações que gerassem variação do seu padrão difratométrico. Quanto ao sistema binário Mg_2Al-DAP, percebe-se uma diminuição mais significativa de intensidade nos picos característicos da DAP. Essa atenuação de intensidade acontece devido à incompleta desestruturação das lamelas do HDL, proveniente da adsorção do fármaco na camada externa das lamelas.

5.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Com o intuito de investigar a interação química entre DAP e Mg_2Al-Cl na amostra de Mg_2Al-DAP, foram realizadas análises espectroscópicas por FTIR, como mostra a Figura 12. Os espectros vibracionais referentes à DAP foram atribuídos em concordância com os estudos de Ildiz (2012) e Chaves et al. (2015).

Figura 12 - Espectro vibracional na região do IV com transformada de Fourier da DAP.



Fonte – Autoria própria.

No que concerne ao espectro de infravermelho da DAP, destacam-se duas bandas de intensa absorção em 1135 e 1272 cm^{-1}, que correspondem às deformações axiais simétricas e assimétricas do grupamento sulfonil, $\nu_{s,as}(SO_2)$, nesta ordem. Outra banda de intensidade significativa ocorre em 1586 cm^{-1}, e condiz com a vibração de deformação angular simétrica no plano do grupo amina ($-NH_2$), como descrito por Chaves et al. (2015). Em 687 cm^{-1}, nota-se a presença de vibrações de deformação axial, ν(C-S), atribuídas à ligação C-S, como relatado por Ildiz & Alkyuz (2012). Ademais, a absorção com número de onda em 1627 cm^{-1} se refere ao estiramento axial do grupamento amina, $\delta(NH_2)$.

Ainda em relação à caracterização espectroscópica da DAP, é possível verificar bandas de absorção entre 3300 e 3500 cm^{-1}, as quais estão associadas às deformações simétrica e assimétrica da ligação N-H $\nu_{s,as}(NH_2)$, em consonância com os resultados de Chaves et al. (2015). Além das vibrações características dos grupamentos sulfonil e amina que constituem a DAP, foram observadas vibrações de deformação δ(CCC) e δ(HNC) em 1006 e 1099 cm^{-1}, respectivamente. Por último, os números de onda 1432 e 1496 cm^{-1} indicam as absorções de estiramento da ligação dupla do carbono aromático ν(C=C). A Tabela 13 mostra os números de onda referentes a cada uma das atribuições supracitadas.

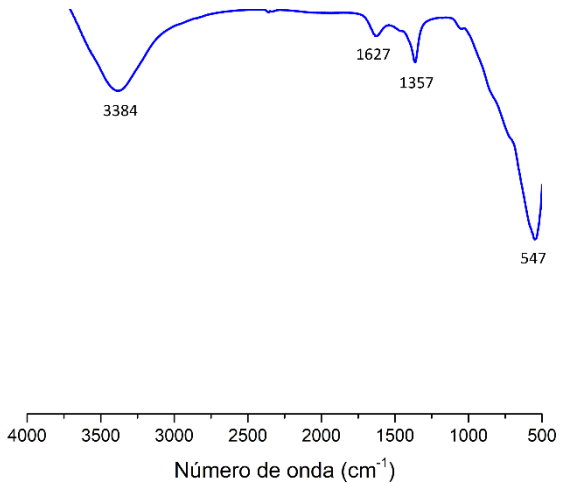
Tabela 13 - Valores característicos de número de onda encontrados para as atribuições do fármaco dapsona.

Atribuições	***δ (cm^{-1}) experimental da DAP***
v_s - SO_2	*1135*
v_{as} - SO_2	*1272*
Estiramento δ -NH_2	*1627*
Deformação angular -NH_2	*1586*
v C-S	*687*
Estiramento v C=C	*1432 e 1493*
Estiramento -NH_2	*3363, 3449*
δ(CCC)	*1006*
δ(HNC)	*1099*

Fonte – Autoria própria.

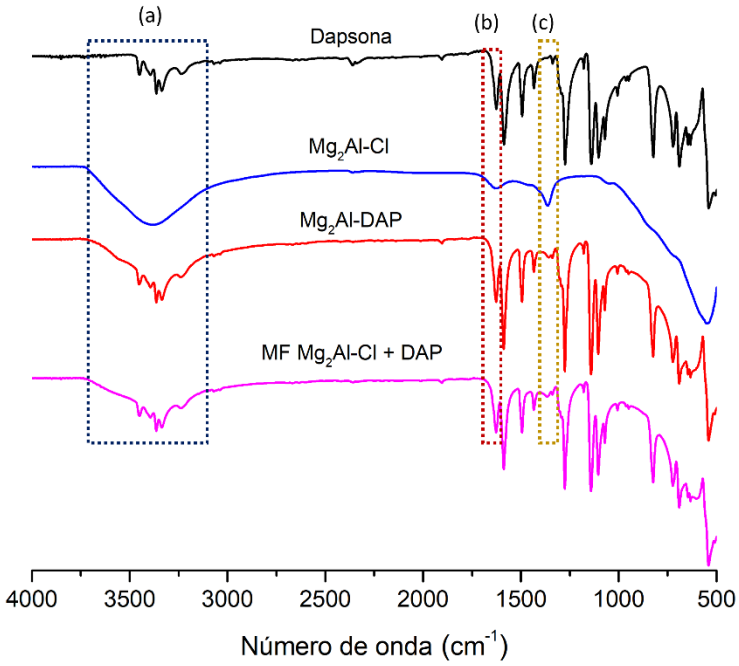
No tocante aos espectros vibracionais de Mg_2Al-Cl, a banda larga na região próxima a 3500 cm^{-1} é atribuída ao estiramento do grupo hidroxila das moléculas de água de hidratação e cristalização e às hidroxilas das lamelas, característico de todos os HDL, conforme Klopproge et al. (2017). Não obstante, a absorção que acontece em 1627 cm^{-1} corresponde à deformação angular das moléculas de água. Em 1357 cm^{-1}, constata-se uma banda de estiramento C-O decorrente de uma pequena fração de CO_2, que pode ter entrado em contato com o meio reacional durante a síntese e formado o sal carbonato. Klopproge et al. (2017) também relatam que o sinal analítico de baixa intensidade da vibração em 547 cm^{-1} é decorrente do efeito dos modos translacionais de rede, fenômeno caracterizado pela deformação das ligações Mg-OH e Al-OH nas lamelas do HDL. A Figura 13 representa o espectro vibracional no infravermelho do argilomineral Mg_2Al-Cl com suas bandas características e números de onda correspondentes.

Figura 13 - Espectro vibracional na região do IV com transformada de Fourier de Mg_2Al-Cl.



Fonte – Autoria própria.

Figura 14 - Espectros vibracionais de DAP, Mg_2Al-Cl, MF Mg_2Al-Cl + DAP, com destaque às diferenças nas regiões de absorção do HDL.



Fonte – Autoria própria.

Na Figura 14, observam-se todos os sinais característicos da DAP no espectro vibracional do sistema Mg_2Al-DAP, atestando sua presença na estrutura do HDL e sua estabilidade nas condições analíticas de síntese. Em (a), é possível verificar a redução de intensidade no sinal vibracional da ligação -OH de Mg_2Al-Cl em 3384 cm^{-1} no

sistema híbrido e na mistura física frente ao HDL isolado, além da sobreposição de duas bandas vibracionais entre 3300 e 3500 cm^{-1}, referentes às deformações simétrica e assimétrica da ligação N-H da DAP. Comparativamente, pode-se verificar que a intensidade da banda de OH se apresenta maior em Mg_2Al-DAP do que em MF Mg_2Al-Cl + DAP, e isto pode ser um indicativo de uma maior interação do fármaco com as lamelas no sistema frente à mistura física, na qual os componentes não estão ligados quimicamente. Em (b), há o desaparecimento da banda de deformação angular das moléculas de água de Mg_2Al-Cl em 1627 cm^{-1}, possivelmente devido à sobreposição com outra banda da DAP no mesmo número de onda (estiramento δ $-NH_2$). Em (c), a banda de estiramento C-O decorrente da presença de CO_2 no HDL torna-se ausente nos espectros do sistema e da mistura física.

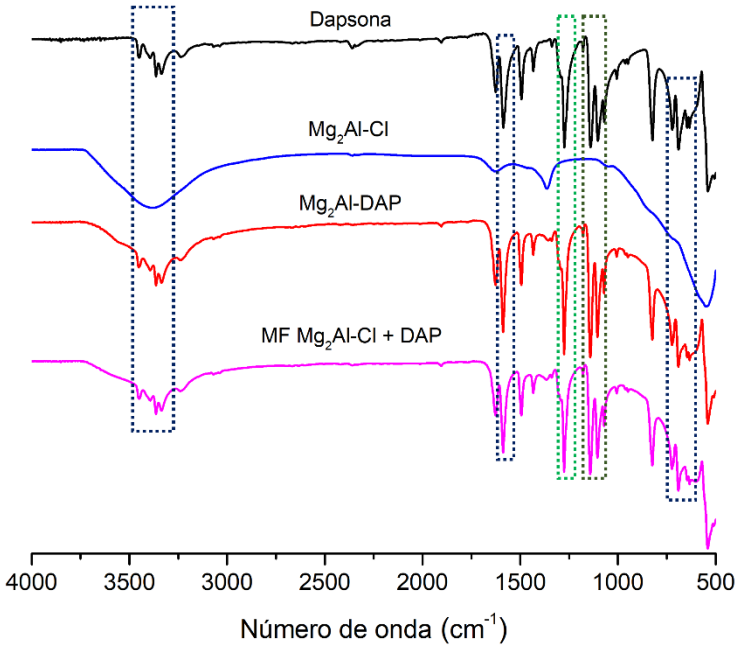
Tabela 14 - Modificações nas frequências vibracionais FTIR (cm^{-1}) observadas para Mg_2Al-DAP, MF Mg_2Al-Cl + DAP e dapsona.

Atribuições	*δ (cm^{-1}) experimental DAP*	*δ (cm^{-1}) experimental do Mg_2-Al-DAP*	*δ (cm^{-1}) experimental da MF Mg_2-Al+ DAP*
v_s - SO_2	*1135*	*1135*	*1136*
v_{as} - SO_2	*1272*	*1270*	*1270*
Estiramento δ *-NH_2*	*1627*	*1627*	*1627*
Deformação angular - NH_2	*1586*	*1586*	*1586*
v C-S	*687*	*686*	*686*
Estiramento v C=C	*1432, 1493*	*1435, 1497*	*1428, 1492*
Estiramento -NH_2	*3363, 3449*	*3363, 3452*	*3363, 3450*
δ(CCC)	*1006*	*1008*	*1001*
δ(HNC)	*1099*	*1105*	*1106*

Fonte – Autoria própria.

Além disso, não houve diferenças significativas no deslocamento das bandas de infravermelho entre os espectros de absorção da DAP, Mg_2Al-DAP e Mg_2Al-Cl + DAP, visto que elas se apresentam na mesma região ou muito próximas entre si, as quais sinalizam a ausência de interações fortes entre HDL-DAP. A Tabela 14 evidencia as semelhanças entre as frequências vibracionais da dapsona frente aos sinais analíticos do sistema e da mistura física.

Figura 15 - Espectros vibracionais de DAP, Mg_2Al-Cl, Mg_2Al-DAP e MF: Mg_2Al-Cl+DAP, com destaque às diferenças de intensidade das bandas da dapsona no sistema e na mistura física.



Fonte – Autoria própria.

Todavia, apesar de não serem detectadas grandes variações nos deslocamentos das bandas nos espectros de infravermelho supracitados, é possível reconhecer alterações na intensidade em que essas vibrações acontecem, o que reforça a hipótese da existência de interações fracas entre o fármaco e a porção externa das lamelas, já sugeridos pela difratometria de raios-X. A Figura 15 apresenta a variação de intensidade entre as bandas de absorção do fármaco no sistema e na mistura física.

Com base na análise dos espectros de vibração acima, observa-se um aumento predominante nas intensidades das bandas características da DAP frente ao sistema Mg_2Al-DAP; no entanto, a diferença de intensidade dos sinais analíticos do fármaco em relação à MF Mg_2Al-Cl + DAP parece variar de acordo com a atribuição específica a que se refere.

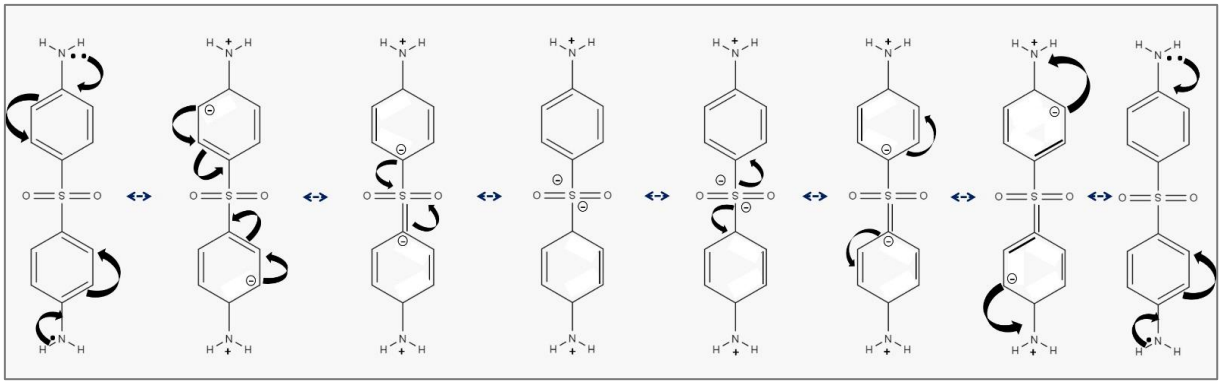
Com relação ao sistema Mg_2Al-DAP, destaca-se o aumento de intensidade das bandas relacionadas às vibrações de deformação axial simétrica e assimétrica do grupamento sulfonil ($\nu_{s,as}$-SO_2) da DAP, bem como dos sinais vibracionais de deformação

δ(HNC) e de deformação angular do grupo amina (NH). Em adição, nota-se o aumento na intensidade das bandas entre 3300 e 3500 cm^{-1}, relacionadas às deformações simétrica e assimétrica da ligação N-H da DAP. Por outro lado, a análise dos dados revelou uma diminuição de intensidade na banda correspondente à deformação axial da ligação C-S do fármaco frente ao sistema híbrido com HDL.

À vista disso, pode-se considerar que há uma maior tendência de incremento de intensidade das atribuições encontradas em Mg_2Al-DAP frente à DAP isolada, e que os valores de intensidade no sistema sofrem variações mais expressivas quando comparados àqueles na mistura física, cujas intensidades são bem mais próximas daquelas mencionadas para a DAP. Como já esperado, a similaridade entre as intensidades das atribuições do fármaco frente à mistura física pode predizer a ausência de interação entre elas.

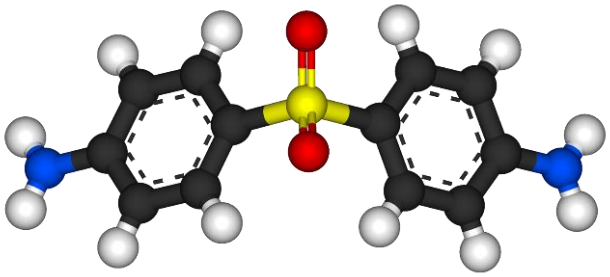
Para Mg_2Al-DAP, as modificações relativas às vibrações dos grupamentos químicos da DAP em Mg_2Al-DAP podem ser atribuídas à uma leve perda de cristalinidade do fármaco e à desorganização superficial das lamelas do HDL, provavelmente decorrente das interações fracas entre o fármaco e a argila. Apesar da ausência de ionização da DAP no pH da síntese (9,5), o efeito mesomérico envolvido na aromaticidade da molécula foi suficiente para possibilitar a existência dessas interações eletrostáticas entre os grupamentos amina e sulfonil da DAP e as lamelas do HDL. A Figura 16 demonstra o efeito mesomérico envolvido na estrutura química da DAP.

Figura 16 - Esquema representativo do efeito mesomérico da dapsona.



Fonte – Autoria própria.

Figura 17 - Representação espacial da DAP, destacando a porção nucleofílica (em vermelho e azul) e eletrofílica (em branco – átomos de H ligados ao grupo NH_2).



Fonte – MENDES, 2011.

Mendes et at. (2011) conduziram um estudo científico sobre a propriedade geométrica para a estrutura da DAP usando cálculos funcionais de densidade híbrida, a fim de reconstruir o mapeamento de sua densidade de carga. Os resultados desta pesquisa comprovaram que a simetria da porção sulfona é essencial para o efeito de ressonância entre os dois anéis de anilina. Os pesquisadores também concluíram que a influência doadora de elétrons da fração sulfona na posição para é fundamental para a estabilidade desta molécula por efeito de ressonância.

Em adição, a presença de um anel benzeno (fenil) ligado ao enxofre na DAP pode ser considerada doadora de elétrons, pois o grupo fenil é capaz de doar elétrons para a fração sulfona através de efeitos indutivos e ressonantes. Isso pode aumentar a densidade eletrônica na região da fração sulfona, tornando-a ligeiramente mais doadora de elétrons. Os achados deste estudo também ressaltam que as porções amina da DAP são responsáveis pela deslocalização de elétrons nos anéis de anilina, além de que a reatividade da molécula está altamente associada à transferência de elétrons ao longo da sua estrutura.

Rajendran et al. (2020) corroboram com os resultados supracitados quando realizam um estudo teórico sobre as propriedades eletrostáticas da DAP, a fim de definirem as regiões eletrostáticas positivas e negativas onde as interações ligante-receptor possivelmente ocorrem. Por meio do mapeamento das superfícies eletrostáticas, os cientistas concluem que a região negativa (nucleofílica) da molécula se concentra predominantemente no grupamento sulfonila ($-SO_2$), assim como a região positiva

(eletrofílica) compreende os hidrogênios ligados ao grupamento amina (-NH_2) da molécula, como representado na Figura 17.

A nucleofilia da porção sulfona é resultante da interação entre os seus átomos de oxigênio e enxofre. O S exibe uma carga atômica positiva muito alta (2.36 e), visto que está ligado a dois átomos de O mais eletronegativos que ele em ambos os lados (- 1.27e). Em relação ao grupo NH_2, percebe-se que a carga de ambas as aminas primárias também é negativa (-1.07 e) com os dois átomos de H positivos cada (porção eletrofílica). O grupo fenil ligado ao N também contribui para essa polarização, então para dissipar esse excesso de carga negativa, os elétrons do N participam da ressonância da molécula, agindo como um mecanismo de estabilização de carga elétrica.

Dessa forma, os pares de elétrons das aminas aromáticas e do grupo sulfonil presentes na estrutura molecular da DAP podem realizar ressonância com os elétrons das ligações pi do anel benzênico, gerando um deslocamento de carga negativa ao longo da estrutura do fármaco. Essa maior densidade de carga negativa, sobretudo na nuvem eletrônica do grupamento sulfonil, irá interagir eletrostaticamente com as lamelas positivas do HDL, resultando na adsorção do fármaco.

5.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

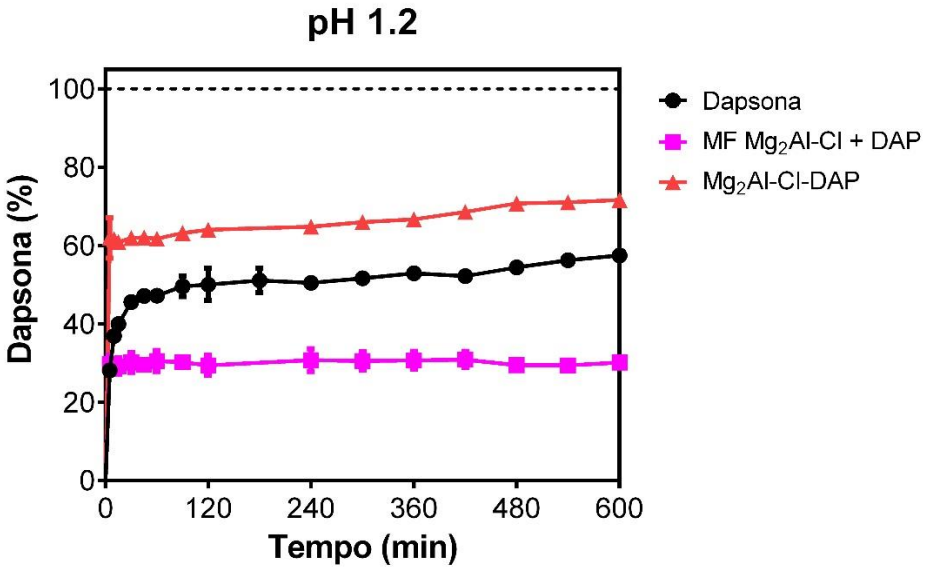
Durante o ensaio de dissolução, as alíquotas correspondentes à cada réplica no tempo pré-definido foram quantificadas através da função linear:

$$\mathbf{y = ax + b}$$

Onde:
y = absorvância/nm
x = concentração de DAP (µg/ml)
b = ponto de intersecção com o plano cartesiano
a = coeficiente angular

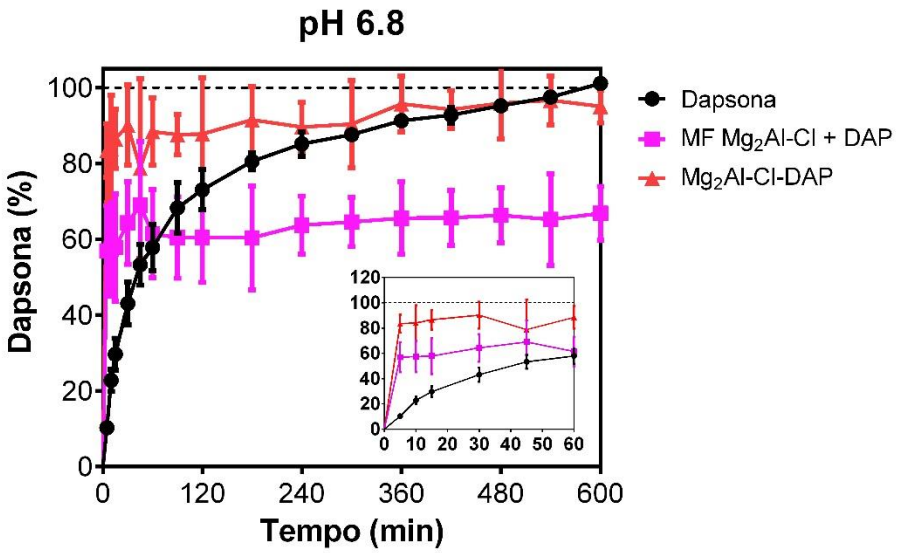
Na curva de calibração, o coeficiente de correlação linear obtido foi superior a 0,999, e os resultados foram plotados nas Figuras 18 e 19. A Figura 19 ainda contempla um recorte do perfil de liberação no intervalo de 60 minutos.

Figura 18 - Gráfico comparativo das dissoluções de DAP, Mg_2Al-Cl, Mg_2Al-DAP e MF Mg_2Al-Cl + DAP em solução tampão de HCl pH=1.2.



Fonte – Autoria própria.

Figura 19 - Gráfico comparativo das dissoluções de DAP, Mg_2Al-Cl, Mg_2Al-DAP e MF Mg_2Al-Cl + DAP em solução tampão fosfato pH=6.8, com recorte em 60 min.



Fonte – Autoria própria.

No meio ácido (pH 1.2), os resultados mostram que o fármaco começa a se dissolver de forma imediata desde o início do teste e atinge um percentual de 45% em 30 minutos, permanecendo constante até 90 minutos, a partir do qual alcança o máximo de 57% ao fim da dissolução (Figura 18).

Em relação à mistura física, verifica-se uma liberação imediata de 30% de fármaco em 5 minutos, conservando-se nesse patamar até o término do experimento. Tal percentual se encontra muito próximo ao resultado da DAP sozinha no dado intervalo de tempo; contudo, a partir de 10 minutos, a mistura física apresenta valores inferiores de liberação comparados ao fármaco isolado. Uma provável explicação para isso consiste na alteração das características do meio de dissolução provocada pela solubilização de Mg_2Al-Cl em pH ácido, o que pode dificultar o processo de dissolução da DAP, levando a uma taxa de dissolução mais lenta para o fármaco.

Ainda em pH ácido, o sistema Mg_2Al-DAP alcança 62% de fármaco liberado em apenas 5 minutos de dissolução. Esse fenômeno acontece possivelmente por efeito da rápida desestruturação de Mg_2Al-Cl no meio, visto que os hidróxidos duplos lamelares são materiais pH-dependentes e geralmente se solubilizam em valores de pH abaixo de 4 (CUNHA et al., 2010). Trata-se então de um sistema de liberação imediata, com percentual máximo de dissolução igual a 72%, como ilustra a Figura 18. Esses valores se mostram superiores ao da DAP isolada, demonstrando liberação máxima de 57% em t = 600 min. No ponto referente ao tempo médio de esvaziamento gástrico, 180 minutos, ($m_{dissolvida}$ = 65%), também é possível visualizar um incremento na taxa de dissolução do fármaco, a qual se mantém praticamente invariável até o final do ensaio.

No tocante ao perfil de liberação da DAP em meio básico (pH 6.8), verifica-se uma dissolução parcial do fármaco desde o início do experimento, porém esse processo acontece de forma mais gradativa, mostrando o mesmo percentual em massa dissolvida do meio ácido em 30 minutos (45%). Todavia, nota-se que esse percentual não atinge um platô, mas segue aumentando progressivamente até alcançar 100% (Figura 19).

A mistura física, por sua vez, apresentou uma maior taxa de dissolução em relação ao fármaco sozinho nos primeiros 60 minutos, com liberação de 60%. Daí em diante, houve um aumento progressivo da taxa de dissolução até 67%, enquanto que

o fármaco isolado se dissolveu completamente no meio básico utilizado, atingindo sua concentração máxima, como demonstrado na Figura 19.

Para o sistema Mg_2Al-DAP, em pH 6.8, observa-se um perfil de liberação imediata da DAP na qual a taxa de dissolução se mostra consideravelmente superior ao fármaco sozinho, como demonstrado no recorte de 60 minutos na Figura 19. Em apenas 5 minutos, o sistema binário atinge 75% de dissolução e segue liberando o fármaco lentamente até cerca de 90%. Comparativamente, foram necessárias 2 horas de dissolução da DAP sozinha para atingir o mesmo percentual de fármaco dissolvido, o que, inicialmente, confere ao sistema um notável aumento na taxa de dissolução (t = 5 min). Ao final de 60 minutos, o sistema Mg_2Al-DAP chega a liberar cerca de 80% do antibiótico, enquanto que o fármaco sozinho se dissolve até 57% em massa, demonstrando um aumento considerável em sua taxa de dissolução.

Nesse sentido, este aprecíavel incremento na taxa de dissolução está relacionado à desorganização estrutural da DAP fracamente adsorvida nas lamelas do HDL. A análise difratométrica é sugestiva no que tange à redução de cristalinidade da dapsona após sua adsorção no HDL, uma vez que o espectro apresenta uma diminuição significativa de intensidade nos picos característicos do fármaco presente no sistema híbrido. Por conseguinte, os dados apresentados sinalizam um processo de desorganização estrutural responsável por reduzir levemente a cristalinidade da DAP, haja vista que quanto menor o nível organizacional do empacotamento cristalino das moléculas, maior será a sua solubilização (LEÃO et al., 2019); (BARI et al., 2014). Sendo assim, o incremento da taxa de dissolução ao final dos 60 minutos versus o fármaco sozinho (forma cristalina III) demonstra a capacidade deste HDL melhorar a taxa de dissolução da DAP em meio intestinal e, desta forma, aumentar sua biodisponibilidade.

Por fim, o mecanismo de liberação da dapsona, em pH 6.8, pode ser explicado pelo simples desprendimento dos íons das lamelas em contato com a solução tampão. Isso acontece por causa das fracas ligações eletrostáticas que unem o fármaco à superfície das lamelas carregadas positivamente. Substituições de íons também podem acontecer na superfície do HDL em virtude da troca dos íons cloreto (Cl^-) interlamelares por íons fosfato (PO_4^{3-}) presentes no meio em excesso, os quais deslocam a DAP das lamelas carregadas positivamente para a solução que simula o pH intestinal. Tal deslocamento acontece, mais especificamente, no momento em que

os íons PO_4^{3-} são adsorvidos na camada externa do HDL, antes mesmo de serem intercalados no espaçamento interlamelar. Além disso, vale salientar que a maior velocidade de liberação do fármaco em pH básico pode ter acontecido em função da preservação estrutural do HDL neste meio, uma vez que a argila aniônica é praticamente insolúvel em soluções de pH maior que 4 (CUNHA et al., 2010).

6 CONCLUSÕES

Mediante os resultados supracitados, é possível inferir as seguintes conclusões sobre o estudo realizado. Inicialmente, foram sintetizados os HDL de composição inorgânica e híbrida, incluindo o sistema contendo DAP adsorvida, através do método de coprecipitação a pH constante.

As técnicas de caracterização empregadas foram essenciais para analisar as interações entre DAP e HDL, proporcionando uma compreensão mais detalhada de sua estrutura cristalina e das propriedades espectroscópicas desse sistema. Essa análise correlacionou o efeito mesomérico da DAP e a existência de interações fracas entre os grupamentos nucleofílicos do fármaco e as lamelas carregadas positivamente presentes na argila.

Observou-se que o sistema Mg_2Al-DAP apresentou uma desorganização estrutural parcial das lamelas do HDL, seguida de uma leve perda de cristalinidade da DAP, em comparação com as amostras de Mg_2Al-Cl e DAP isoladas. Essas alterações foram atribuídas às ligações eletrostáticas entre as lamelas, decorrentes do processo de adsorção do fármaco. Tal informação foi crucial para entender as interações moleculares entre o fármaco e o HDL no sistema híbrido obtido.

Além disso, o estudo constatou que o sistema Mg_2Al-DAP apresentou melhorias na solubilidade aquosa da DAP. Tanto em meio alcalino quanto em meio ácido, verificou-se um incremento considerável na taxa de dissolução do fármaco frente ao seu IFA isolado.

Portanto, os dados obtidos consideram o sistema Mg_2Al-DAP uma abordagem promissora para o incremento da taxa da dissolução da DAP e, consequentemente, de sua biodisponibilidade oral. Indubitavelmente, esta pesquisa contribui significativamente para o desenvolvimento de uma nova formulação farmacêutica com o fármaco dapsona, e abre caminho para futuras investigações na área de sistemas de liberação de fármacos com materiais argilominerais.

REFERÊNCIAS

ABOU-TALEB, H. A.; FATHALLA, Z.; ABDELKADER, H. Comparative studies of the effects of novel excipients amino acids with cyclodextrins on enhancement of dissolution and oral bioavailability of the non-ionizable drug carbamazepine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 155, n. September, p. 105562, 2020.

AL-KASSAS, R.; BANSAL, M.; SHAW, J. Nanosizing techniques for improving bioavailability of drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 260, p. 202–212, 2017.

AMBROGI, V. et al. Use of calcined Mg-Al-hydrotalcite to enhance the stability of celecoxib in the amorphous form. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 2, p. 253–259, 2007.

AMEENA SHIRIN, V. K. et al. Advanced drug delivery applications of layered double hydrox-ide. **Journal of Controlled Release**, v. 330, n. August 2020, p. 398–426, 2021.

ARAI, Y.; OGAWA, M. Preparation of Co-Al layered double hydroxides by the hydrothermal urea method for controlled particle size. **Applied Clay Science**, v. 42, n. 3–4, p. 601–604, jan. 2009.

ARRABITO, G. et al. Layered double hydroxides: A toolbox for chemistry and biology. **Crystals**, v. 9, n. 7, 1 jul. 2019.

AY, A. N. et al. Layered double hydroxide–borate composites supported on magnetic nano-particles: preparation, characterization and molecular dynamics simulations. **Journal of Porous Materials**, v. 27, n. 3, p. 735–743, 1 jun. 2020.

BARAHUIE, F. et al. Drug delivery system for an anticancer agent, chlorogenate-Zn/Al-layered double hydroxide nanohybrid synthesized using direct co-precipitation and ion ex-change methods. **Journal of Solid-State Chemistry**, v. 217, p. 31–41, 2014.

BARKHORDARI, S.; YADOLLAHI, M. Carboxymethyl cellulose capsulated layered double hydroxides/drug nanohybrids for Cephalexin oral delivery. **Applied Clay Science**, v. 121–122, p. 77–85, 1 mar. 2016.

BARR, J. A short history of dapsone, or an alternative model of drug development. **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, out. 2011.

BENITO, P.; LABAJOS, F. M.; RIVES, V. Microwaves and layered double hydroxides: A smooth understanding. **Pure and Applied Chemistry**, Anais...2009.

BENZOATE, E. Application of Solid Dispersion Technique to. p. 1–18, 2019.

BI, X.; ZHANG, H.; DOU, L. Layered double hydroxide-based nanocarriers for drug de-livery. **Pharmaceutics**, 17 jun. 2014.

BOLLA, G.; NANGIA, A. Pharmaceutical cocrystals: Walking the talk. **Chemical Communications**, v. 52, n. 54, p. 8342–8360, 2016.

BRAUN, D. E. et al. Molecular level understanding of the reversible phase transformation between forms III and II of dapsone. **Crystal Growth and Design**, v. 17, n. 10, p. 5054–5060, 4 out. 2017.

BUTAR-BUTAR, M. E. T. et al. Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Antiviral Drugs. **Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 1, 30 abr. 2023.

CAO, F. et al. Zn-Al-NO3-layered double hydroxides with intercalated diclofenac for ocular delivery**. International Journal of Pharmaceutics**, v. 404, n. 1–2, p. 250–256, 14 fev. 2011.

CAPSONI, D. et al. Improving the Carprofen Solubility: Synthesis of the Zn2Al-LDH Hybrid Compound. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 267–272, 1 jan. 2018.

CHAVES, L. L. et al. Rational and precise development of amorphous polymeric systems with dapsone by response surface methodology. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 662–671, 1 nov. 2015.

CHOI, G. et al. Emerging nanomaterials with advanced drug delivery functions; focused on methotrexate delivery. **Coordination Chemistry Reviews**. Elsevier B.V., 15 mar. 2018.

CUNHA, V. R. R. et al. Hidróxidos Duplos Lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse terapêutico e biológico. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 159–171, 2010.

CUNHA, V. R. R. et al. Accessing the biocompatibility of layered double hydroxide by intramuscular implantation: Histological and microcirculation evaluation. **Scientific Reports**, v. 6, 2 ago. 2016.

DAMASCENO, A. **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**. NANOPARTÍCULAS GASTRORRESISTENTES DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES E GLIBENCLAMIDA: da síntese monitorada por NIR à nanotoxicidade em modelo animal diabético. 2020.

DAMASCENO LEÃO, A. et al. Efficacy and safety of nanoparticles of glibenclamide and organomodified layered double hydroxides in diabetics rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 634, 5 mar. 2023.

DINARI, M.; HAGHIGHI, A.; ASADI, P. Facile synthesis of Zn-Al-EDTA layered double hydroxide/poly (vinyl alcohol) nanocomposites as an efficient adsorbent of Cd (II) ions from the aqueous solution. **Applied Clay Science**, v. 170, p. 21–28, 15 mar. 2019.

DONG, K. et al. Cinnamaldehyde and doxorubicin co-loaded graphene oxide wrapped meso-porous silica nanoparticles for enhanced mcf-7 cell apoptosis. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 10285–10304, 2020.

DOS SANTOS, G. E. DE S. et al. Layered double hydroxides/biochar composites as adsorbents for water remediation applications: recent trends and perspectives. **Journal of Cleaner Production.** Elsevier Ltd,15 fev. 2021.

FENG, X. et al. A review on heavy metal ions adsorption from water by layered double hydroxide and its composites. **Separation and Purification Technology**. Elsevier B.V., 1 fev. 2022.

GAO, X. et al. In vitro controlled release of vitamin C from Ca/Al layered double hydroxide drug delivery system. **Materials Science and Engineering C**, v. 39, n. 1, p. 56–60, 1 jun. 2014.

GU, Z. et al. Influence of hydrothermal treatment on physicochemical properties and drug release of anti-inflammatory drugs of intercalated layered double hydroxide nanoparticles. **Pharmaceutics**, v. 6, n. 2, p. 235–248, 22 maio 2014.

GUL, J. et al. Synthesis, characterization and drug delivery application of Dapsone based double tailed biocompatible nonionic surfactant. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 239, 1 set. 2021.

GUO, M. et al. Insight into Flufenamic Acid Cocrystal Dissolution in the Presence of a Polymer in Solution: From Single Crystal to Powder Dissolution. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, p. 4583–4596, dez. 2017.

HATAMI, H.; FOTOVAT, A.; HALAJNIA, A. Comparison of adsorption and desorption of phosphate on synthesized Zn-Al LDH by two methods in a simulated soil solution. **Applied Clay Science**, v. 152, p. 333–341, 1 fev. 2018.

HUANG, S. et al. A New Extrudable Form of Hypromellose: AFFINISOLTM HPMC HME. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 106–119, fev. 2016.

HUANG, Y. et al. Efficient Adsorption Capacity of MgFe-Layered Double Hydroxide Loaded on Pomelo Peel Biochar for Cd (II) from Aqueous Solutions: Adsorption Behaviour and Mechanism. **Molecules**, v. 28, n. 11, 1 jun. 2023.

ILDIZ, G. O.; AKYUZ, S. Conformational analysis and vibrational spectroscopic studies on dapsone. **Optics and Spectroscopy** (English translation of Optika i Spektroskopiya), v. 113, n. 5, p. 495–504, 2012.

JADAM, M. L.; JUBRI, Z.; SARIJO, S. H. Release behavior and cytotoxicity of captopril-intercalated layered double hydroxide for an antihypertensive drug delivery system. **Journal of Porous Materials**, v. 30, n. 1, p. 223–233, 1 fev. 2023.

JANSOOK, P.; OGAWA, N.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 272–284, 2018.

KOVAČEVIĆ, A. B.; MÜLLER, R. H.; KECK, C. M. Formulation development of lipid nanoparticles: Improved lipid screening and development of tacrolimus loaded nanostructured lipid carriers (NLC). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 576, n. December 2019, p. 118918, 2020.

KUANG, H. et al. Microwave-assisted synthesis of NiCo-LDH/graphene nanoscrolls composite for supercapacitor. **Carbon**, v. 190, p. 57–67, 30 abr. 2022.

KUMAR, R.; SIRIL, P. F. Ultrafine carbamazepine nanoparticles with enhanced water solubility and rate of dissolution. **RSC Advances**, v. 4, n. 89, p. 48101–48108, 2014.

KURODA, Y. et al. Precise size control of layered double hydroxide nanoparticles through reconstruction using tripodal ligands. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 37, p. 12884–12892, 2018.

KUTHATI, Y.; KANKALA, R. K.; LEE, C. H. Layered double hydroxide nanoparticles for biomedical applications: Current status and recent prospects. **Applied Clay Science**, Elsevier Ltd, 1 ago. 2015.

LEÃO, A. D. et al. In-line monitoring of layered double hydroxide synthesis and insights on formation mechanism and kinetics. **Applied Clay Science**, v. 179, 2019.

LEÃO, A. D.; ALVAREZ-LORENZO, C.; SOARES-SOBRINHO, J. L. One-pot synthesis of the organomodified layered double hydroxides - glibenclamide biocompatible nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 193, 1 set. 2020.

LEMMER, H. et al. Solvatomorphism of the antibacterial dapsone: X-ray structures and thermal desolvation kinetics. **Crystal Growth and Design**, v. 12, n. 3, p. 1683–1692, 7 mar. 2012.

LI, H. et al. Insights into the effect mechanism of nano LiAl-LDHs on the early hydration of sulphoaluminate cement-based materials. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 25, n. 4, 1 abr. 2023.

LI, W. et al. Solubility measurement, correlation and mixing thermodynamics properties of dapsone in twelve mono solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 280, p. 175–181, 15 abr. 2019.

LIPINSKI, C. A.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Drug delivery reviews Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**. [s.l: s.n.].

M, R. et al. Layered Double Hydroxides: Tailoring Interlamellar Nanospace for a Vast Field of Applications. **Journal of Material Science & Engineering**, v. 06, n. 04, 2017.

MAGGI, L. et al. Zaltoprofen-layered double hydroxide hybrids to enhance zaltoprofen solubil-ity and dissolution rate. **Applied Clay Science**, v. 231, 3 jan. 2023.

MAHALE, A. et al. Dapsone prolong delayed excitotoxic neuronal cell death by interacting with proapoptotic/survival signaling proteins. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 8, 1 ago. 2020.

MAK YU, T. et al. Exploring the surface reactivity of the magnetic layered double hydroxide lithium-aluminum: An alternative material for sorption and catalytic purposes. **Applied Surface Science**, v. 467–468, p. 1195–1203, 15 fev. 2019.

MALLAKPOUR, S.; HATAMI, M.; HUSSAIN, C. M. Recent innovations in functionalized layered double hydroxides: Fabrication, characterization, and industrial applications. **Advances in Colloid and Interface Science**, Elsevier B.V., 1 set. 2020.

MARTINS, M. H.; CALDERINI, A.; PESSINE, F. B. T. Host-guest interactions between dap-sone and β-cyclodextrin (Part II): Thermal analysis, spectroscopic characterization, and solubility studies. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 74, n. 1–4, p. 109–116, dez. 2012.

MENDES, A. P. S. et al. A geometric and electronic study of dapsone. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, v. 8, n. 8, p. 1428–1431, ago. 2011.

MENG, Z. et al. Structure, molecular simulation, and release of a spirin from intercalated Zn-Al-layered double hydroxides. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 339–345, 1 nov. 2015.

MISHRA, G.; DASH, B.; PANDEY, S. Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials. **Applied Clay Science**. Elsevier Ltd, 1 mar. 2018.

MIYATA, S. The syntheses of hydrotalcite-like compounds and their structures and physico-chemical properties-i: The systems Mg2+-Al3+-No3-, Mg2+-Al3+-Cl-, Mg2+-Al3+-ClO4-, Ni2+-Al3+-Cl- and Zn2+-Al3+-Cl-. **Clays and Clay Minerals**, v. 23, n. 5, p. 369–375, 1975.

MIYATA, S.; OKADA, A. Synthesis of hydrotalcite-like compounds and their physicochemical properties-The systems Mg2+-Al3+-SO42- and Mg2+-Al3+-CrO42-. **Clays and Clay Minerals**, v. 25, n. 1, p. 14–18, 1977.

MOLINELLI, E. et al. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 15, n. 5, p. 367–379, 4 maio 2019.

MOSTAFA, M. S. et al. Water decontamination via the removal of Pb (II) using a new genera-tion of highly energetic surface nanomaterial: Co+2Mo+6 LDH. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 461, p. 261–272, 1 jan. 2016.

NAGARAJ, V. J. et al. Synthesis, Characterization, and in Vitro Drug Delivery Capabilities of (Zn, Al)-Based Layered Double Hydroxide Nanoparticles. **Journal of Nanotechnology**, v. 2015, 2015.

NAKAYAMA, H.; HATAKEYAMA, A.; TSUHAKO, M. Encapsulation of nucleotides and DNA into Mg-Al layered double hydroxide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 393, n. 1–2, p. 105–112, 2010.

OLIVEIRA, F. R. et al. Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsone. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Sociedade Brasileira de Quimica, 2014.

OLYA, N. et al. Synthesis, characterization and protective functioning of surface decorated Zn-Al layered double hydroxide with SiO2 nanoparticles. **Surface and Coatings Technology**, v. 387, 15 abr. 2020.

PANG, X. et al. The preparation and characterization of lactone form of 10-hydroxycamptothecin-layered double hydroxide nanohybrids. **Applied Clay Science**, v. 104, p. 128–134, 1 fev. 2015.

RAHMAN, A.; HAIDER, MD. F. Solubility of Drugs, Their Enhancement, Factors Affecting and Their Limitations: A Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 79, n. 2, abr. 2023.

RAJENDRAN, N. D. et al. A theoretical study of chemical bonding and topological and electrostatic properties of the anti-leprosy drug dapsone. [s.d.].

RIVES, V.; DEL ARCO, M.; MARTÍN, C. Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: A review. **Applied Clay Science**, fev. 2014.

ROJAS, R. et al. Release kinetics from LDH-drug hybrids: Effect of layers stacking and drug solubility and polarity. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 463, p. 37–43, 2014.

SALGUERO, Y. et al. Ciprofloxacin-intercalated layered double hydroxide-in-hybrid films as composite dressings for controlled antimicrobial topical delivery. **Materials Science and Engineering C**, v. 111, n. January, p. 110859, 2020.

SUN, Y. et al. Hydrothermal Synthesis of Modified Hydrophobic Zn-Al-layered Double Hydroxides Using Structure-Directing Agents and Their Enhanced Adsorption Capacity for p-Nitrophenol. [s.l: s.n.].

TAVIOT-GUÉHO, C. et al. Tailoring Hybrid Layered Double Hydroxides for the Development of Innovative Applications. **Advanced Functional Materials**, 4 jul. 2018.

TIMÓTEO, T. R. R. et al. Layered double hydroxides of CaAl: A promising drug delivery system for increased dissolution rate and thermal stability of praziquantel. **Applied Clay Science**, v. 180, 1 nov. 2019.

TIWARI, R. et al. Development, Characterization and Transdermal Delivery of Dapsone and an Antibiotic Entrapped in Ethanolic Liposomal Gel for the Treatment of Lapromatous Leprosy. **The Open Nanomedicine Journal**, v. 5, n. 1, p. 1–15, 2018.

TORTELLY, V. D. et al. Adverse effects of polychemotherapy for leprosy in 13 years of follow-up at a university hospital**. Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 2, p. 224–227, 2021.

WANG, Z. et al. Synthesis and properties of Mg2Al layered double hydroxides containing 5-fluorouracil. **Journal of Solid-State Chemistry**, v. 178, n. 3, p. 736–741, 2005.

XU, J. et al. Mifepristone polymorph with enhanced solubility, dissolution, and oral bioavailability. **Steroids**, v. 159, n. March, p. 108649, 2020.

XU, Z. P.; BRATERMAN, P. S. Synthesis, structure, and morphology of organic layered double hydroxide (LDH) hybrids: Comparison between aliphatic anions and their oxygenated analogs. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 1–2, p. 235–242, mar. 2010.

YANG, Y. et al. Transformation mechanism of magnesium and aluminum precursor solution into crystallites of layered double hydroxide. **Chemistry of Materials. Anais**.10 jan. 2012.

ZHAN, T. et al. Structural characterization and electrocatalytic application of hemoglobin immobilized in layered double hydroxides modified with hydroxyl functionalized ionic liquid. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 433, p. 49–57, 1 nov. 2014.

ZHANG, L. et al. Nanocarriers for oral drug delivery. **Journal of Drug Targeting**, v. 21, n. 6, p. 515–527, 2013.

ZHANG, P. et al. Near-infrared and mid-infrared investigations of Nadodecylbenzenesulfate intercalated into hydrocalumite chloride (CaAl-LDH-Cl). **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 79, n. 3, p. 548–553, 2011.

ZHAO, P. et al. Electrochemical deposition to construct a nature inspired multilayer chitosan/layered double hydroxides hybrid gel for stimuli responsive release of protein. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 3, n. 38, p. 7577–7584, 19 ago. 2015.

ZHENLAN, Q. et al. Synthesis and release behavior of bactericides intercalated Mg-Al layered double hydroxides. Colloids and Surfaces A: **Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 348, n. 1–3, p. 164–169, 20 set. 2009.

ZHU, Y. et al. Equilibrium solubility and preferential solvation of 1,1″-sulfonylbis(4-aminobenzene) in binary aqueous solutions of n-propanol, isopropanol and 1,4-dioxane. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 122, p. 102–112, 1 jul. 2018.