



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
MEDICINAL E MODELAGEM MOLECULAR

JEOVAN DO ESPIRITO SANTO VALENTE

**INTERCALAÇÃO DE ÁCIDO CAFÉICO EM HIDRÓXIDO DUPLO  
LAMELAR PELO MÉTODO DE TROCA IÔNICA: NOVAS  
FORMULAÇÕES LESHIMANICIDA**

Belém-PA

2018

JEOVAN DO ESPIRITO SANTO VALENTE

**INTERCALAÇÃO DE ÁCIDO CAFÉICO EM HIDRÓXIDO DUPLO  
LAMELAR PELO MÉTODO DE TROCA IÔNICA: NOVAS  
FORMULAÇÕES LESHIMANICIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Programa de Pós-graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular para obtenção do grau de Mestre em Química Medicinal.

Área de concentração: Química Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Nahum Alves.

Co-orientador: Prof. Dra. Carla Carolina Ferreira Meneses

Belém-PA

2018

JEOVAN DO ESPIRITO SANTO VALENTE

**INTERCALAÇÃO DE ÁCIDO CAFÉICO EM HIDRÓXIDO DUPLO  
LAMELAR PELO MÉTODO DE TROCA IÔNICA: POSSÍVEL  
APLICAÇÃO LESHIMANICIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Programa de Pós-graduação em Química  
Medicinal e Modelagem Molecular para  
obtenção do grau de Mestre em Química  
Medicinal.

Área de concentração: Química Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Nahum Alves.

Co-orientador(a): Profa. Dra. Carla Carolina

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Cláudio Nahum Alves  
**PPGQM3 – ICEN – UFPA – Orientador**

---

Profa. Dra. Carla Carolina Ferreira Meneses  
**LPDF - UFPA – Co-orientador**

---

Prof. Dr. Jerônimo Lameira Silva  
**PPGQM3 – Membro**

---

Prof. Dr. Carlos Alberto Brito da Silva Junior  
**Campos Ananindeua– UFPA – Membro Externo**

Julgada em 28 de Março de 2018

Conceito: \_\_\_\_\_



**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DO ALUNO JEOVAN DO ESPÍRITO SANTO VALENTE NO DIA 28 DE MARÇO DE 2018.**

Ao vigésimo oitavo dia do mês de março de 2018, às 14 horas, na sala de aula do laboratório de Química Farmacêutica na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará, realizou-se a sessão pública de defesa de Dissertação de Mestrado do candidato ao título de Mestre em Química Medicinal e Modelagem Molecular, **JEOVAN DO ESPÍRITO SANTO VALENTE**, a Banca Examinadora foi constituída pelos professores: Prof. Dr. Claudio Nahum Alves (UFPA) Presidente, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Carolina Ferreira Meneses- (UFPA) Coorientadora, Prof. Dr. Paulo Robson Monteiro de Sousa (UFPA) – membro externo, Prof. Dr. Jerônimo Lameira Silva- membro interno-(UFPA). Após apresentação da sua dissertação intitulada **“INTERCALAÇÃO DE ÁCIDO CAFEÍCO EM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PELO MÉTODO DE TROCA IÔNICA: POSSÍVEIS APLICAÇÕES LESHIMANICIDA”**. A Banca emite o seguinte parecer:

**APROVADO**

**APROVAÇÃO CONDICIONAL**, devendo o(a) candidato(a) satisfazer, no prazo máximo de 90 dias, às exigências listadas na Folha de Modificações de Dissertação de Mestrado anexa à presente ata.

**REPROVADO.**

Belém, 28 de março de 2018.

Prof. Dr. Cláudio Nahum Alves-Orientador (Presidente)UFPA

Prof. Dr. Carla Carolina Ferreira Meneses-(Coorientadora)-UFPA

Prof. Dr. Jerônimo Lameira Silva (membro interno) UFPA

Prof. Dr. Carlos Alberto Brito da Silva Junior (Membro Externo) UFPA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a)

---

VALENTE, JEOVAN DO ESPIRITO SANTO VALENTE  
INTERCALAÇÃO DE ACIDO CAFEICO EM HIDROXIDO DUPLO  
LAMINARES PELO  
METODO DE TROCA IONICA:NOVAS FORMULAÇÕES  
LESHIMANICIDA / JEOVAN DO ESPIRITO SANTO VALENTE  
VALENTE. — 2018  
38 f.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Química  
Medicinal e Modelagem Molecular (PPGQM3), Instituto de Ciências da  
Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2018.

Orientação: Prof. Dr. CLAUDIO NAHUM ALVES ALVES

Coorientação: Profa. Dra. CARLA CAROLINA FERREIRA  
MENESES.

1. Carreadores. HDL. Ácido caféico. Caracterizações físico-químicas.. I.  
ALVES, CLAUDIO NAHUM ALVES, *orient.* II. Título

---

CDD 540

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus; por tudo que Ele representa em minha vida;

À minha família, por tudo que ela representa em minha vida; especialmente à minha mãe Joana do Espírito Santo Valente pelos esforços realizados em minha educação e caráter;

Ao Laboratório de Planejamento e desenvolvimento de Fármacos (LPDF), pela estrutura necessária para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular da Universidade Federal do Pará;

Aos colegas de trabalho: Robson Sousa e Beatriz Bentes etc;

Ao Prof. Dr. Cláudio Nahum Alves, pela orientação, paciência e confiança;

Ao Prof. Dra. Carla Carolina Ferreira Meneses, pela co-orientação e ensinamentos;

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender”

*Marie Curie*

## RESUMO

Os sistemas de liberação controlada de fármacos exibem inúmeras vantagens em relação aos de liberação tradicionais, como permitir o uso do fármaco em menores concentrações, maior eficiência e a minimização de efeitos colaterais. A melhora no desenvolvimento de liberação controlada de fármacos depende principalmente da escolha de um suporte adequado capaz de controlar a liberação da droga de forma eficaz. Desta forma, o uso de determinados materiais híbridos inorgânicos, tal como os hidróxidos duplos lamelares (HDL), são de grande interesse devido às suas propriedades. O Ácido caféico (AC), proveniente de diversas fontes naturais, apresenta diferentes atividades biológicas, dentre as quais, destaca-se a leishmanicida. No entanto, o AC apresenta baixa estabilidade física e química, e seu efeito biológico está relacionado a altas concentrações, por isso, torna-se um promissor candidato para sistemas de liberação controlada de fármacos. Neste trabalho, a metodologia de troca iônica foi utilizada para a intercalação de moléculas de ácido caféico (AC) entre as camadas de HDL/MgAl. Isto, objetivando a obtenção de formulações de AC mais estáveis em relação ao fármaco livre. Caracterizações físico-químicas foram usadas para análise da estrutura e morfologia dos compostos híbridos obtidos, tais como DRX, FT-IV e MEV.

**Palavras-chave:** Carreadores. HDL. Ácido caféico. Caracterizações físico-químicas.



## ABSTRACT

The drug delivery systems shows several advantages when compared with traditional release systems, such as allowing the employment of lower concentrations of drug, having greater efficiency, and minimizing side effects. The improvement of drug delivery depends strictly on the choice of and adequate support allowing to effectively controlling the drug release. Thus, the use of inorganic hybrid materials, such as layered double hydroxides (LDH) is of great interest because of their properties. Caffeic acid (CA), coming from several natural sources, exhibits different biological activities with featured for the leishmanicidal activity. In this work, the ion exchange methodology was used for the intercalation of Caffeic acid (CA) molecules between the LDH/MgAl layers. This, in order to obtain more stable AC formulations compared to free drug. Physico-chemical characterizations were used for analysis of the structure and morphology of the hybrid compounds obtained, such as XRD, FT-IR and SEM.

**Keywords:** Carriers. LDH. Caffeic acid. Physico-chemical characterization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Estrutura química dos hidroxicinamatos (a) e 2D do ácido caféico (b).	<b>03</b>
<b>Figura 2</b>	Equilíbrio do ácido caféico em solução	<b>04</b>
<b>Figura 3</b>	Representação esquemática: (esquerda) da estrutura dos HDL, (direita) de um octaedro formado por um cátion metálico coordenado com ânions hidroxilas nas arestas.	<b>06</b>
<b>Figura 4</b>	Ilustração dos possíveis polítipos para os HDL.	<b>06</b>
<b>Figura 5</b>	Esquema dos métodos empregados para obtenção dos HDL	<b>11</b>
<b>Figura 6</b>	Esquema da estrutura do HDL e as técnicas que caracterização de cada região.	<b>12</b>
<b>Figure 7</b>	Espectros de difração de raios-X para o HDL e HDL-AC.	<b>18</b>
<b>Figure 8</b>	Espectros de IV HDL-MgAl e HDL-AC.	<b>19</b>
<b>Figure 9</b>	MEV do HDL (A) e híbrido composto (B) da intercalação.	<b>20</b>
<b>Esquema 1</b>	Fluxograma da Síntese.	<b>15</b>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Algumas argilas aniônicas naturais, com sistema cristalino e o grupo espacial a que pertencem especificados. **07**
- Tabela 2** Combinações de cátions di- e trivalentes estudados e produzidos. **08**

## LISTA DE ABREVIACOES, SIGLAS E SÍMBOLOS

DRX	Difratometria de raios X
Raman	Espectroscopia Raman
IR	Espectroscopia no infravermelho
UV-vis	Espectroscopia eletrônica no ultravioleta e visível
TG	Análise Termogravimétrica
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
ICP	<i>Inductively Coupled Plasma</i>
AC	cido Caféico
HDL	Hidróxidos Duplos Lamelar
HDL-AC	Complexo HDL-cido Caféico
M <sup>2+</sup>	Metal com carga divalente
M <sup>3+</sup>	Metal com carga trivalente
A <sup>m-</sup>	nion com carga negativa
	ngstron
	Aproximadamente

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
1.1. Ácido Caféico (AC)	<b>02</b>
1.2. Estrutura dos Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)	<b>05</b>
1.3 Propriedades dos Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)	<b>08</b>
1.3.1 Estabilidade térmica	<b>08</b>
1.3.2 Capacidade de troca iônica	<b>09</b>
1.3.3 Efeito de memória	<b>10</b>
1.4 Química Preparação dos Hidróxidos Duplos Lamelares	<b>11</b>
1.5 Caracterização Físico-química de Materiais Híbridos Inorgânicos	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
2.1. Objetivo Geral	<b>13</b>
2.2. Objetivo Específico	<b>13</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>14</b>
3.1 Materiais	<b>14</b>
3.2 Procedimentos Experimentais de Síntese das Amostras	<b>14</b>
3.3 Caracterizações Físico-químicas	<b>16</b>
3.3.1 Difração de Raios X (DRX)	<b>16</b>
3.3.2 Espectroscopia no Infravermelho (IV)	<b>17</b>
3.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	<b>17</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>17</b>
4. 1 Análise de Difração de Raios X (DRX)	<b>17</b>
4. 2 Análise de Infravermelho (IV)	<b>18</b>
4.3 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	<b>20</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<b>21</b>
<b>6. PERSPECTIVAS DO TRABALHO</b>	<b>21</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b>	

## 1. INTRODUÇÃO

A busca por novos alvos terapêuticos é um campo crescente na pesquisa acadêmica e na indústria farmacêutica, existindo a necessidade de compostos fármaco-específicos capazes de atuar em células ou em componentes celulares de forma precisa e eficaz. Com base nisso, os fármacos intercalados em nanopartículas têm-se mostrado como potenciais estratégias para o tratamento de doenças como a leishmaniose (RAY et al., 2017; SHAFIEI et al., 2008).

A leishmaniose é uma doença parasitária e endêmica para os países americanos, africanos, asiáticos e europeu (KEDZIERSKI, 2011), onde mais de 350 milhões de pessoas em mais 88 países estão em risco de infecção por esta doença tropical negligenciada, especialmente nos países em desenvolvimento, como na América Latina, onde 11 espécies dermatóricas diferentes que podem afetar os seres humanos são conhecidos (DESJEUX, 2001). Entre essas espécies, destaca-se a *leishmania amazonensis*, espécie responsável por causar a forma mais grave de leishmaniose (CARVALHO et al., 2012), especialmente na região amazônica no Brasil, devido à presença de sete diferentes espécies enzoóticas de *Leishmania* (GIUDICE et al., 2007), envolvendo hospedeiros e vetores de moscas diferentes que são comumente encontrados nesta região (LAINSON, 2010).

As doenças endêmicas ainda afetam fortemente a América latina e outras regiões do globo, estima-se que cerca 1000 pacientes morram todos os anos por causa de doenças como a Leishmaniose (BRAZIL, 2016). A disseminação desta doença é principalmente atribuída aos insetos que através de sua saliva ou fezes, atingem inúmeras pessoas em poucas horas (KEDZIERSKI, 2011), além disso, em muitos casos o animal pode ser o reservatório do protozoário, e com isto também se tornar um disseminador. A grande problemática sobre esta doença é que a maioria dos tratamentos disponíveis como quimioterápicos, e outras substâncias que possuem um alto custo, além de serem altamente tóxicas (BARATA et al., 2000; KEDZIERSKI, 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso da quimioterapia como um dos tratamentos mais eficazes para esta doença. No entanto, estes fármacos têm demonstrado falha devido à sua limitada eficácia, como a resistência do parasita torna-se mais predominante. Neste contexto, o uso de compostos isolados a partir de microorganismos (KEDZIERSKI, 2011a) e

plantas medicinais (AL-SOKARI et al., 2015; BREZAN et al., 2007), demonstraram atividade leishmanicida, demonstram ser uma alternativa ao tratamento dessa enfermidade. Entre estes compostos, destaca-se o ácido Cafeico (AC) que tem demonstrado ser uma substância com potencial atividade anti-leishmanicida (BELKHELFA-SLIMANI; DJERDJOURI, 2017).

Atualmente, inúmeras classes de compostos com atividade farmacêutica variada têm sido estudadas em sistemas de liberação controlada formados a partir de hidróxidos duplos lamelares (HDL) (MARTI, 2004; MARTI; ARCO; FERNA, 2010), a exemplo do ácido Cafeico (AC) (WEI et al., 2010). Os HDL apresentam biodisponibilidade, baixa toxicidade, alta biocompatibilidade, alta capacidade de inserção de espécies iônicas entre suas camadas e possibilidade de funcionalização de sua superfície (FARAJI; WIPF, 2009), além de exibem propriedades semelhantes ao muco gástrico, diminuindo ou até eliminando os efeitos colaterais causados pelo fármaco livre (GRÜBEL et al., 1997).

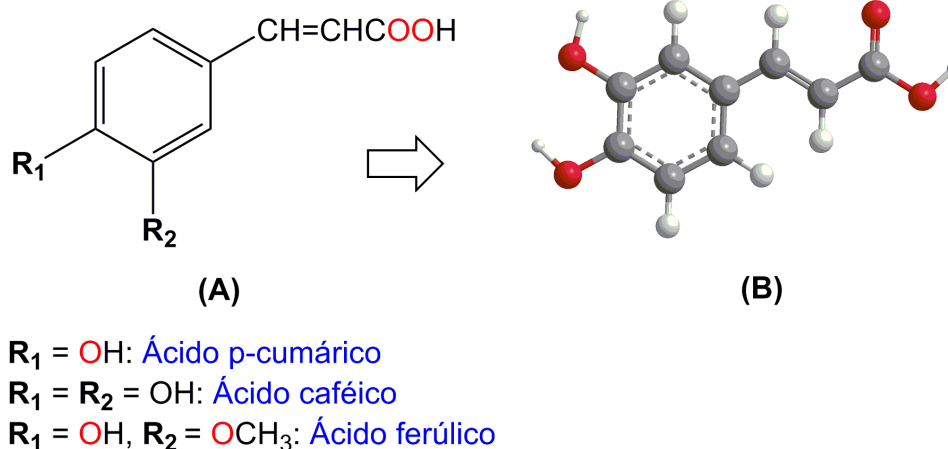
Neste contexto, o presente trabalho propõe a intercalação do AC em hidróxidos duplos lamelares (HDL/MgAl = 2) via método de troca iônica, a fim de obter um carreador a partir de HDL biocompatível com o AC, que possibilite a liberação controlada e o aumento da estabilidade química deste fármaco. Técnicas de caracterizações físico-químicas foram usadas para análise da estrutura e morfologia dos compostos híbridos obtidos, tais como, difração dos raios X (DRX) e Raman e infravermelho (IV) espectroscopia.

### 1.1. Ácido Caféico (AC)

Os ácidos fenólicos apresentam um grupo funcional carboxila e são divididos em duas classes: os ácidos hidroxibenzoicos e os hidroxicinâmicos (DE OLIVEIRA; BASTOS, 2011). Os ácidos hidroxicinâmicos (Figura 1 a) estão presentes em vários alimentos e bebidas de origem vegetal, tais como, café, ervas, ameixa e outros frutos (MILENE ANGELO; JORGE, 2007). Um interessante composto dessa classe é o ácido caféico (Figura 1 b), que neutraliza radicais livres que possam causar danos oxidativos nas membranas celulares e DNA. Este composto é um dos hidroxicinamatos mais amplamente distribuídos e pode ser encontrado em diversas formas como ésteres e amidas (CHEN; HO, 1997). Esse ácido ajuda prevenir danos às nossas células causados pela luz ultravioleta e também apresenta muitas outras atividades biológicas além do poder

antioxidante, como por exemplo, anti-hipertensiva, anti-fibrótica, antiviral, antitumorigênica (RAJENDRA PRASAD et al., 2011).

**Figura 1.** Estrutura química dos hidroxicinamatos (a) e 2D do ácido caféico (b).



Alguns autores observaram o efeito hipoglicemiante deste ácido, demonstrando que este composto fenólico pode reduzir os níveis de glicose no sangue (CHEN et al., 2003; JUNG, 2006). Ácidos fenólicos têm sido reportados como importantes antioxidantes, com capacidade “scavenging” de radicais livres e poder quelante de metais como ferro.

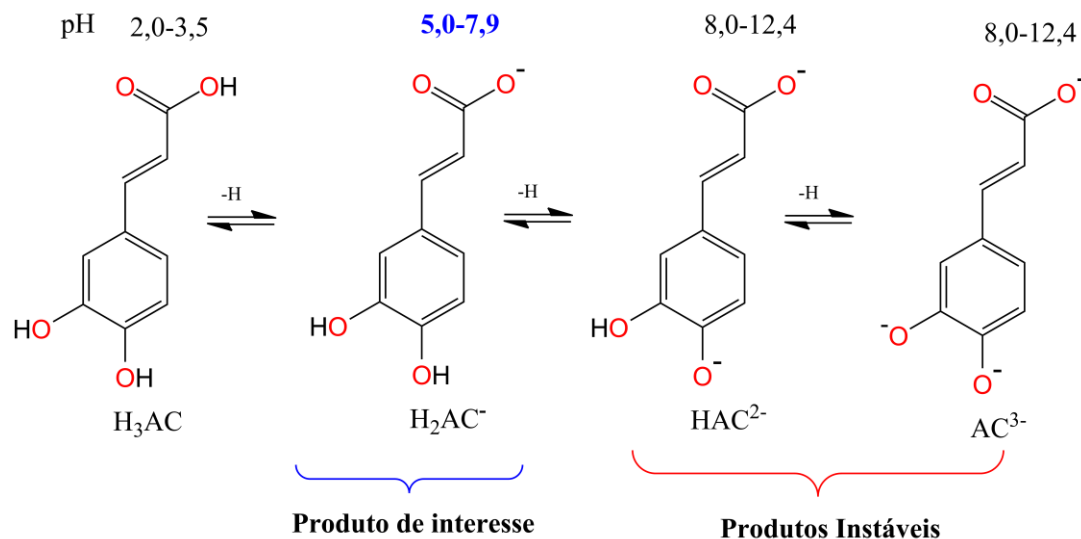
Conhecidamente absorvido pela corrente sanguínea, o ácido caféico apresenta capacidade de proteger *in vitro* a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, além de apresentar um grande poder inibidor de dano no DNA dependente de ferro (BENEVIDES BAHIENSE et al., 2017; CHAO; HSU; YIN, 2009). Além disso, o ácido caféico (3,4-dihidroxi ácido cinâmico) é um dos compostos fenólicos mais importantes, apresentando diversas propriedades farmacológicas. Esta molécula tem sido relatado por sua grande variedade de atividades biológicas, incluindo antioxidante (MASEK, 2016), antitrombose (LU et al., 2015), anti-hipertensiva (JIANG et al., 2005), anti-fibrótica (HONG et al., 2016).

Um estudo realizado por Kuenzing et al. (1984), demonstrou que o ácido caféico e o ácido ferúlico podem desempenhar um papel na defesa do organismo contra a carcinogênese, inibindo a formação de compostos N-nitrosos (KUENZING et al, 1984).



Estéres de ácidos fenólicos podem apresentar uma maior lipofilicidade com células eucarióticas, o que resulta em uma melhor interação com as mesmas e, no caso dos neutrófilos, essa interação possivelmente resultaria em uma maior efetividade antioxidante (GOMES et al., 2001). Destaca-se atividade leishmanicida.

Apesar das inúmeras atividades biológicas descritas para o ácido caféico, esta biomolécula apresenta pontos negativos em relação à sua solubilidade e estabilidade ao estresse ambiental, tal como, fotossensibilidade, variação de temperatura e difícil controle da oxidação química em solução (esquema 1) (PINHO; SOARES; HENRIQUES, 2015). Portanto, grandes quantidades de AC são administradas para a obtenção do efeito farmacológico desejado, o que acarreta o aparecimento de toxicidade decorrente da ação do fármaco em outros sítios. Alterações na estrutura química molecular do fármaco por estratégias sintéticas, visando aumentar a afinidade do fármaco pelo tecido em disfunção, são algumas vezes propostas para minimizar esse problema. No entanto, o desenvolvimento de novos protótipos pode ser laborioso. Logo, o processo de carreamento do AC torna-se uma interessante estratégia, uma vez que apresenta baixo custo e resultados promissores.



**Figura 2.** Equilíbrio do ácido caféico em solução

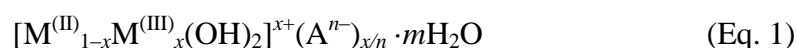
Fonte: (PINHO; SOARES; HENRIQUES, 2015).

Atualmente, o desenvolvimento de novas formulações de AC a partir de sistemas de carreamento controlado de fármacos (SCCF), tal como os HDL e polímeros, têm-se mostrado

uma estratégia segura e eficiente, isto porque agrega ao AC estabilidade química (PINHO; SOARES; HENRIQUES, 2015; WEI et al., 2010b). Os SCCF têm contribuído para controlar as velocidades de liberação no organismo de diversas moléculas bioativas (SILION; HRITCU; JABA, 2010; ZHANG et al., 2006), modulando a velocidade com que essas substâncias atravessam as barreiras biológicas, penetram na circulação e atingem o alvo farmacológico, evitando assim, seu acúmulo em tecidos não específicos, onde pode ser potencialmente tóxico e elevando sua concentração no local onde deve exercer seu efeito farmacológico (SILION; HRITCU; JABA, 2010).

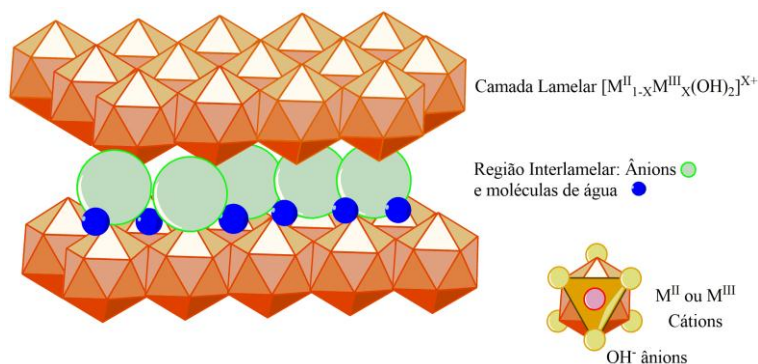
## 1.2. Estrutura dos Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)

As estruturas dos HDL são modificações da estrutura como a da brucita, onde sua estrutura pode sofrer alterações de composição com ligeiras modificações parciais isomórfica dos cátions bivalentes  $M^{2+}$  da brucita por cátions trivalente ( $M^{3+}$ ) (CREPALDI; VALIM, 1998), resultando em um excesso de carga nas lamelas que devem ser neutralizadas por ânions interlamelares. O resultado é uma série de compostos chamados hidróxidos duplo lamelares (HDL), Figura 2. Para que o sistema adquira a eletroneutralidade é necessário a presença de ânions entre as lamelas que, juntamente com as moléculas de água promovem o empilhamento das camadas do hidróxido duplo com um domínio interlamelar pouco ordenado. Nesse caso, as lamelas são mantidas juntas por ligações de hidrogênio e por atração eletrostática entre as lamelas positivamente carregadas e os ânions interlamelares, como a da Equação 1 (CUNHA et al., 2010).



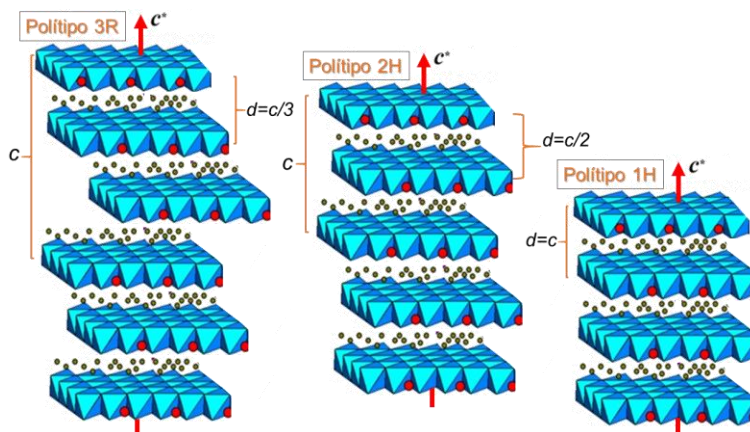
Na equação 1,  $M^{2+}$  e  $M^{3+}$  são respectivamente os cátions bivalente e trivalente,  $A^{n-}$  representa a compensação dos ânions interlamelar para as cargas positivas das lamelas dos hidróxidos,  $x$  refere-se a fração molar dos metais  $M^{3+}/(M^{3+} + M^{2+})$  normalmente em um intervalo entre 2 e 4 (GU et al., 2014), e  $m = 1 - 3x/2$  representa a quantidade de moléculas de água de hidratação (CAVANI F, TRIFIRÒ F, 1991; EVANS; DUAN, 2006).

**Figura 3.** Representação esquemática: (esquada) da estrutura dos HDLs, (direita) de um octaedro formado por um cátion metálico coordenado com ânions hidroxilas nas arestas.



De modo geral, as camadas dos HDL podem ser empilhadas de acordo com duas simetrias: romboédrica (grupo espacial chamado 3Rm) ou hexagonal (grupo espacial chamado P63mmc) (PAUSCH, 1986). Na simetria romboédrica o parâmetro  $c$  da célula unitária corresponde a três vezes o espaçamento basal ( $c=3d$ ). Na simetria hexagonal o parâmetro  $c$  corresponde a duas vezes o espaçamento basal ( $c=2d$ ). Para a estrutura da hidrotalcita denominando as camadas como ABC, obtemos a simetria romboédrica com a sequência BC-CA-AB-BC, e para a simetria hexagonal a sequência BC-CB-BC (PAUSCH, 1986). Simplificando, os polítipos que correspondem a estas sequências de empilhamento também são denominados 3R, 2H e 1H, sendo o último extremamente raro, pertencendo ao sistema hexagonal e tendo distância interlamelar igual a  $c$ . O polítipo 3R é o mais encontrado nos HDL naturais e sintéticos (RIVES, 2001), o polítipo 2H está associado à síntese de HDL em condições de elevadas temperatura e pressão e o polítipo 1H é raro e está associado à HDL com elevada hidratação (HE et al., 2006a). A Figura 3 ilustra a diferença entre os polítipos 3R, 2H e 1H.

**Figura 4.** Ilustração dos possíveis polítipos para os HDL.



Neste contexto, adotando o empilhamento 3R das camadas com reflexões (003), (006) e (110), é possível calcular os parâmetros de rede  $a$  e  $c$  da célula unitária. O parâmetro  $a$  da célula unitária corresponde à média da distância entre dois íons metálicos,  $d(M-M)$ , situados nas camadas. Já o parâmetro  $c$  é igual a três vezes o espaçamento basal  $d$  para diferentes ânions inorgânicos, e é diretamente influenciado pela carga dos cátions, tipo de ânion interlamelar e pela quantidade de água presente na estrutura dos HDL (HESSE et al., 2013; KHAN; O'HARE, 2002). Na tabela 1 estão listadas várias argilas aniônicas naturais, com as respectivas composições, nome dado ao mineral e de simetrias.

**Tabela 1.** Algumas argilas aniônicas naturais, com sistema cristalino e o grupo espacial a que pertencem especificados.

<i>Composição</i>			<i>Mineral</i>	
$M^{II}$	$M^{III}$	$A^{n-}$	Romboédrica (3R), R3m	Hexagonal (2H), P6 <sub>3</sub> mmc
<i>Mg</i>	Al	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	Hidrotalcita	Manasseita
<i>Mg</i>	Cr	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	Estictita	Barbetonita
<i>Mg</i>	Fe	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	Piroaurita	Esjogrenita
<i>Ca</i>	Al	OH	-	Hidrocalumita
<i>Ni</i>	Al	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	-	Tacovita

Em adição, na síntese de HDL contendo mais de um cátion di- e/ou trivalente também é possível, o que amplia ainda mais as possibilidades de variação na composição química dos HDL (KAMEDA; YOSHIOKA, 2011). Os cátions divalentes podem ser: Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Pd<sup>2+</sup> e Pt<sup>2+</sup>; já os cátions trivalentes podem ser Al<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Ni<sup>3+</sup>, Mn<sup>3+</sup>, Co<sup>3+</sup>, Sc<sup>3+</sup>, Ga<sup>3+</sup>, La<sup>3+</sup>, V<sup>3+</sup>, Sb<sup>3+</sup>, Y<sup>3+</sup> e In<sup>3+</sup>. Outros cátions, além dos citados, podem fazer parte da composição de um HDL. Nos últimos anos vários trabalhos (CHISEM; JONES, 1994; KRIVOVICHEV et al., 2010b; NAYAK et al., 1997) têm mostrado a síntese de HDL contendo Li<sup>+</sup> combinado ao Al<sup>3+</sup>. Além do Li<sup>+</sup> foram mostradas na literatura sínteses de HDL contendo Si<sup>4+</sup> e Ti<sup>4+</sup> combinados com C<sup>02+</sup> (TAYLOR, 1984). A Tabela 2 mostra diversas combinações de cátions di- e trivalentes que já foram estudados e produzidos (TRIFIRO; VACCARI, 1996; VACCARI, 1998).

**Tabela 2.** Combinações de cátions di- e trivalentes estudados e produzidos.

Cátion	M <sup>III</sup>								
M <sup>II</sup>	Al	Fe	Cr	Co	Mn	Ni	Sc	Ga	Ti*
Mg									
Ni									
Zn									
Cu									
Co									
Mn									
Fe									
Ca									
Li**									

\*Tetravalente, \*\*Monovalente

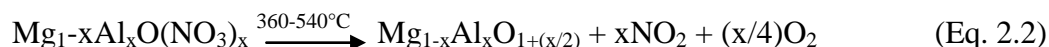
### 1.3 Propriedades dos Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)

Os HDL possuem propriedades que permitem inúmeras aplicações, tais como, estabilidade térmica, capacidade de troca iônica, efeito memória, elevada área de superfície e porosidade (MINGOS, 2006; PENG *et al.*, 2015; RIVES, 2001). Em seguida abordaremos um pouco cada uma dessas propriedades.

#### 1.3.1 Estabilidade Térmica

A hidrotalcita e seus sintéticos ([Mg-Al-CO<sub>3</sub>]) são os HDLs mais estudados quanto a estabilidade térmica (LABAJOS; RIVES; ULIBARRI, 1992; NYAMBO; WILKIE, 2009; WEI *et al.*, 2004). Observa-se, tanto para o mineral natural quanto para materiais sintéticos, que existem faixas de temperatura onde certas espécies são decompostas. Estas faixas variam pouco de um material para outro. Em atmosfera inerte, tem-se a perda de água de hidratação em uma faixa que vai da temperatura ambiente até cerca de 200°C. De 200°C até cerca de 450°C nota-se a decomposição de parte das hidroxilas e do carbonato intercalado, formando um óxido-hidróxido duplo. De 450°C até cerca de 600°C observa-se a decomposição do restante das hidroxilas formando um óxido duplo de magnésio, com colapso da estrutura lamelar. Esta sequência pode sofrer variações conforme a razão entre os cátions (CREPALDI; VALIM, 1998; XU; ZENG, 2001).

A estabilidade térmica dos ânions interlamelares é pouco influenciada pelas espécies constituintes da camada lamelar (tipo de cátions). Entretanto, a densidade de carga da camada lamelar pode influenciar na decomposição, devido ao aumento da interação eletrostática entre as camadas e o referido ânion. Segundo Vaccari (VACCARI, 1998), a temperatura de eliminação do ânion interlamelar pode variar desde a temperatura de 200°C para o bromato, até 1200-1240°C para o sulfato. Nas equações abaixo é apresentado as etapas de decomposição para o HDL intercalado com nitrato.

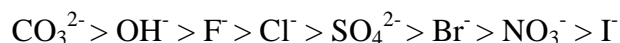


Lal e Howe (LAL; HOWE, 1980) estudaram a decomposição térmica de uma série de HDLs do sistema [Zn-Cr-A<sup>m</sup>]. Estes HDL apresentaram uma sequência de decomposição muito similar à descrita para o sistema [Mg-Al-CO<sub>3</sub>]. Os resultados mostraram que, para o caso dos ânions carbonato e nitrato interlamelares, a decomposição ocorreu em quatro faixas distintas, com o ânion interlamelar se decompondo em temperatura próxima a 300°C. Para os HDLs contendo haletos, foi observado que a decomposição ocorre em três faixas distintas, com os ânions se decompondo em faixa de temperatura mais elevada que a anteriormente citada, coincidindo com a segunda região de decomposição das hidroxilas. A grande estabilidade térmica destes ânions intercalados torna estes materiais de grande interesse, especialmente como catalisadores (LEI *et al.*, 2011; SONG; HU, 2014).

### 1.3.2 Capacidade de Troca Iônica

A capacidade de troca iônica do HDL é uma propriedade importante uma vez que possibilita a sínteses de novos compostos (BARAHUIE *et al.*, 2014; CUNHA *et al.*, 2010). Esta propriedade depende da razão dos cátions  $\text{M}^{2+}/\text{M}^{3+}$ , que determina a densidade de carga na lamela do HDL, e da cristalinidade do material. Em geral, a capacidade total de troca iônica é maior quanto maior for a densidade de carga e melhor for a cristalinidade do HDL (MINGOS, 2006).

A capacidade relativa dos ânions de estabilizar a estrutura lamelar também deve ser levada em consideração, pois quanto mais fraca a interação do ânion com a camada do HDL maior será a facilidade de troca iônica, mas este não é o único fator que deve ser levado em conta para avaliar esta facilidade. Ânions inorgânicos seguem a seguinte sequência de interação:



Então seguindo a ordem, observa-se que os HDL contendo ânions carbonato não são eficientes para a troca iônica, uma vez que estes tornam as lamelas bastante estáveis, enquanto que os HDLs intercalados com nitratos ou mesmo com cloreto, são mais adequados para esta finalidade (MINGOS, 2006). A eficiência na utilização de HDL intercalado com nitratos já foi demonstrada para remoção de ânions inorgânicos, em solução aquosa, com Cr(VI), na forma de cromato e dicromato (HOURI *et al.*, 1998). A capacidade total de troca foi de 2 e 1,2 mmol g<sup>-1</sup>, respectivamente, ambos em concentração de 300 ppm. Em alguns casos, a capacidade máxima de troca pôde ser excedida, quando, além da ocupação dos sítios internos do HDL, os ânions ocupam os sítios externos por adsorção.

### 1.3.3 Efeito de Memória

Os métodos de adsorção apesar de serem eficientes no tratamento de efluentes, apresentam a desvantagem de causar uma poluição secundária devido à transferência do poluente para o sólido, sendo necessária a eliminação da substância adsorvida e a regeneração do material adsorvente. Em muitos casos, estes processos tornam-se inviáveis, pois são difíceis de serem realizados e podem elevar os custos do tratamento do efluente.

No caso de materiais como o HDL, a regeneração do adsorvente pode ser realizada devido a uma propriedade chamada “Efeito de Memória” (EL GAINI *et al.*, 2009; GUO *et al.*, 2013; LV *et al.*, 2006), que refere-se à capacidade de regeneração da estrutura original destes materiais após decomposição térmica, pela simples adição de água ao produto final. Quando a hidrotalcita é calcinada acima de 450 °C, temperatura em que ocorre a desidroxilação e decomposição do ânion carbonato, a ausência dos picos de difração correspondentes aos planos (003), (006) e (012) característicos deste tipo de material (Figura 7a), revelam que a sua estrutura lamelar foi destruída.

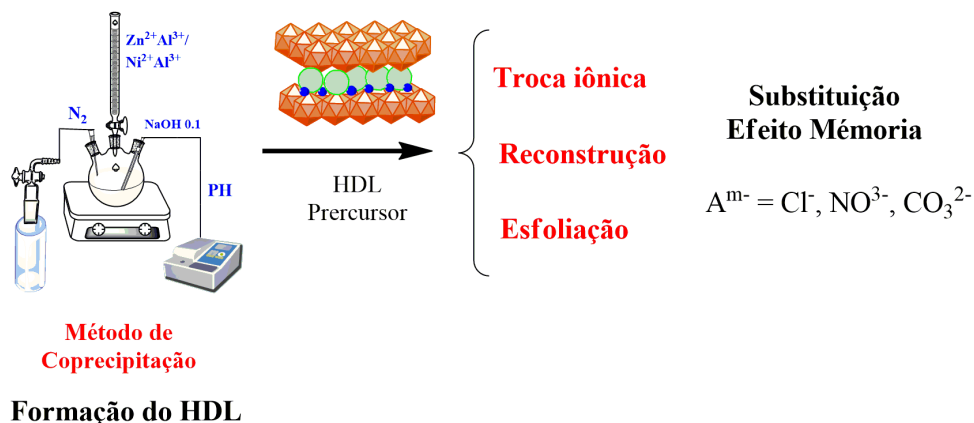
A análise de difração de raios X após a calcinação do material, revela então o surgimento de dois novos picos correspondentes aos planos (111) e (200) que correspondem a formação de uma fase de óxido misto com estrutura do tipo MgO, chamado periclásio (Figura 7b). O óxido formado tem a capacidade de recuperar a estrutura da hidrotalcita até mesmo se exposto ao ar, através da regeneração de carbonato e água (HE et al., 2006a; LV et al., 2006; MINGOS, 2006).

Entre as várias propriedades interessantes dos HDL ainda destaca-se a sua boa biodisponibilidade, baixa toxicidade, alta biocompatibilidade, alta capacidade de inserção de espécies iônicas, possibilidade de funcionalização da superfície, aumento da estabilidade das espécies inseridas (FARAJI; WIPF, 2009), promovendo a liberação sustentada e possibilidade de controle do alvo celular através da morfologia e tamanho das partículas inorgânicas (BARAHUIE ET AL., 2014; CUNHA, 2012). Além de, propriedades alcalina e lenta degradação em meio (Cunha et al., 2010). Desta forma, este sistema inorgânico se destaca como potencial candidato para ser usado como veículo carreador de substâncias com potencial atividade biológica.

#### 1.4 Química Preparação dos Hidróxidos Duplos Lamelares

A química de preparação dos HDL é simples e baratos para sintetizar tanto em laboratório quanto na indústria. Muitos métodos permitem a preparação de materiais com diversas propriedades físicas e químicas adequados para inúmeras aplicações, tais como: a co-precipitação (GERDS et al., 2012), troca iônica (PRASANNA; KAMATH, 2009), reconstrução (DEL ARCO et al., 2004), exfoliação (SONG; HU, 2014), sol-gel (AKOLEKAR; BHARGAVA, 2005) e síntese hidrotermal, Figura 4 (GU et al., 2014).

**Figura 5.** Esquema dos métodos empregados para obtenção dos HDL.

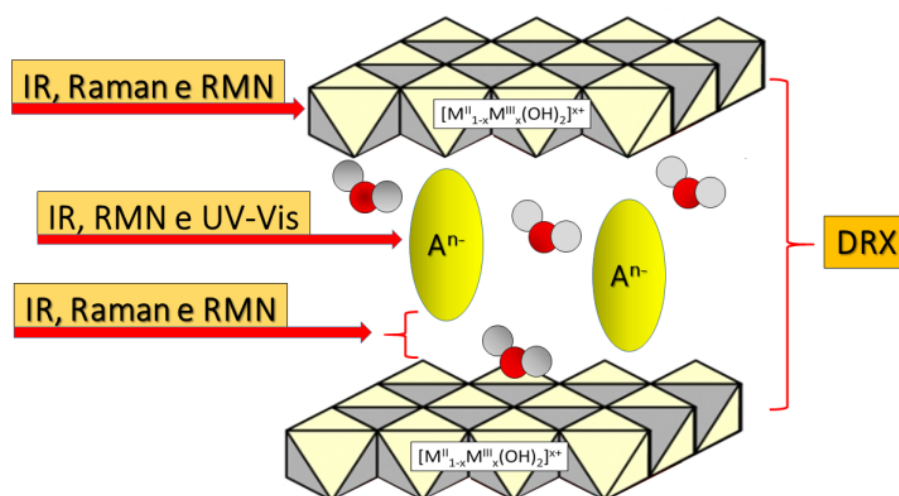




### 1.5 Caracterização Físico-química de Materiais Híbridos Inorgânicos

Várias técnicas são usadas para caracterizar a estrutura dos HDL (Figure 5), como análise térmica diferencial, microscopia eletrônica de varredura (MEV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN H1) (SIDERIS *et al.*, 2008), absorção estendida de raios X de estrutura fina (*extended X-ray absorption fine structure (EXAFS)*), absorção de raios X perto da borda da estrutura (*X-ray absorption near edge structure (XANES)*), ICP (*Inductively Coupled Plasma*) para quantificar a relação de metais, CHN (análise química dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio), espalhamento de nêutrons, recentemente através da análise da Função de Distribuição do Par (*Pair Distribution Function, PDF*) (AIMOZ, 2012; NEILSON *et al.*, 2010) dentre outras. No presente estudo, a caracterização foi feita através de difração dos raios X (DRX), análise térmica, microscopia eletrônica de varredura (MEV), ultravioleta e visível (UV-Vis), espectroscopia na região do infravermelho (IR) e Raman

**Figura 6.** Esquema da estrutura do HDL e as técnicas que caracterização de cada região.



## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Intercalação e Caracterização Físico-Química do Fármaco Antileishmanicida Ácido Caféico em hidróxidos duplos lamelares (HDL).

### 2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Usar o método de troca iônica com razão molar dos cátions  $M^{2+}/M^{3+}$  igual a 2, para a obtenção de nanohíbridos de HDL-AC;
- ✓ Identificar propriedades físico-químicas através das análises de difração de raios X (DRX), espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) e microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- ✓ Quantificar o ácido caféico intercalado na estrutura nanohíbrida HDL-AC usando espectrofotometria –visível (UV-vis).

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Materiais

O fármaco AC foi obtido a partir da empresa *Sigma-Aldrich Brazil Ltda.* Os seguintes reagentes foram usados:

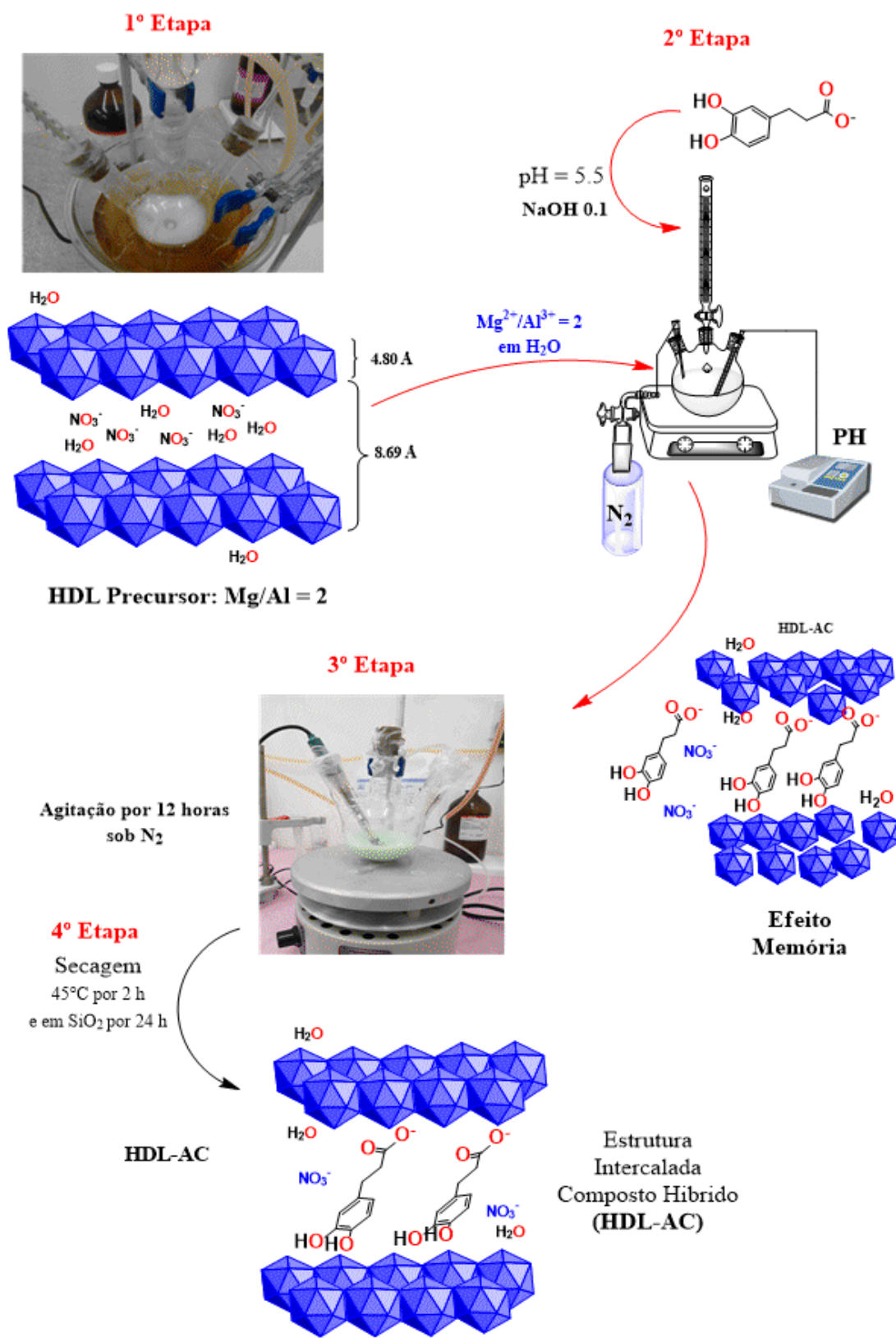
- ✓  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (*Sigma-Aldrich*, 98%);
- ✓  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (*Sigma-Aldrich*, 98%);
- ✓ NaOH (*Sigma-Aldrich*, 98%);
- ✓  $\text{CH}_3\text{OH}$  todos de grau analítico;
- ✓ A água utilizada em todas as etapas de sínteses foi purificada com um *ELGA Purelab Option labwater* e descarbonizada.

#### 3.2 Procedimentos Experimentais de Síntese das Amostras

Inicialmente o método de coprecipitação foi usado para sintetizar os HDL puro (GORDIJO et al., 2005). A estrutura do HDL de Mg-Al- $\text{NO}_3$  (razão molar de  $\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 2$ ) foi preparada via co-precipitação através da adição gota a gota da solução aquosa de  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$  e  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ . O pH da mistura foi mantido constante (pH 10) por adição simultânea de NaOH, sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e agitação magnética em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 24 h a  $80^\circ\text{C}$ . O produto foi centrifugado a 5000 rpm durante 5 min três vezes, e o sólido obtido foi lavado várias vezes com água decarbonatada até o pH atingir 7. Por fim, o sólido foi secado a  $60^\circ\text{C}$  durante 24h na estufa (esquema 2).

Cerca de 1 g da matrix precursora (Mg-Al- $\text{NO}_3$ ) foi adicionada em 50ml de água deionizada e decarbonatada com agitação constante de 1000 rpm à  $25^\circ\text{C}$ . Em seguida, uma solução contendo 2 g de ácido caféico com o pH 5,5, previamente ajustado com solução de NaOH 0,1 a 0,5 mol/L, foi rapidamente transferido para a solução de metais.

O “gel” formado permaneceu sob agitação e fluxo de  $\text{N}_2$  por 12h. O produto formado foi isolado por centrifugação, seguido por filtração, lavagem e posteriormente transferida para uma estufa para secar a  $45^\circ\text{C}$  por 2 h. Por fim, a amostra foi mantida em um dessecador com  $\text{SiO}_2$  por 24 h (esquema 2).



**Esquema 1.** Fluxograma da Síntese.

### 3.3 Caracterizações Físico-químicas

Todas as amostras foram preparadas para caracterização física e química e analisadas usando os equipamentos e as metodologias abaixo :



Difratômetro Advence  
D8 (Bruker, Alemanha)



Espectrofotômetro UV-vis  
(Shimadzu UV2600)



Espectrofotômetro  
Nicolet 6700



MEV JEOL-  
JEM-6700



Netzsch  
(STA 449F3)

#### 3.3.1 Difração de Raios X (DRX)

Os padrões de DRX dos pós foram registados com radiação  $\text{CuK}\alpha_1$  2 $\theta$  em uma faixa de 20-80°  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$  em um ângulo  $\theta/2\theta$  difratômetro avançado D8 (Bruker, Alemanha), com um passo de 0,04° e tempo de exposição de 2,8 s por passo. Além disso, as amostras foram analisadas com o uso do programa Peakoc (MASSON, 2010) usando a função de divisão pseudo-Voigt (THOMPSON, P.; COX, D. E.; HASTINGS, 1987) para ajustar os perfis experimentais.

### 3.3.2 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho foram coletados em um espectrofotômetro Nicolet 6700. As análises foram realizadas no modo de absorbância na faixa de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Todas as medições foram feitas em temperatura ambiente.

### 3.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

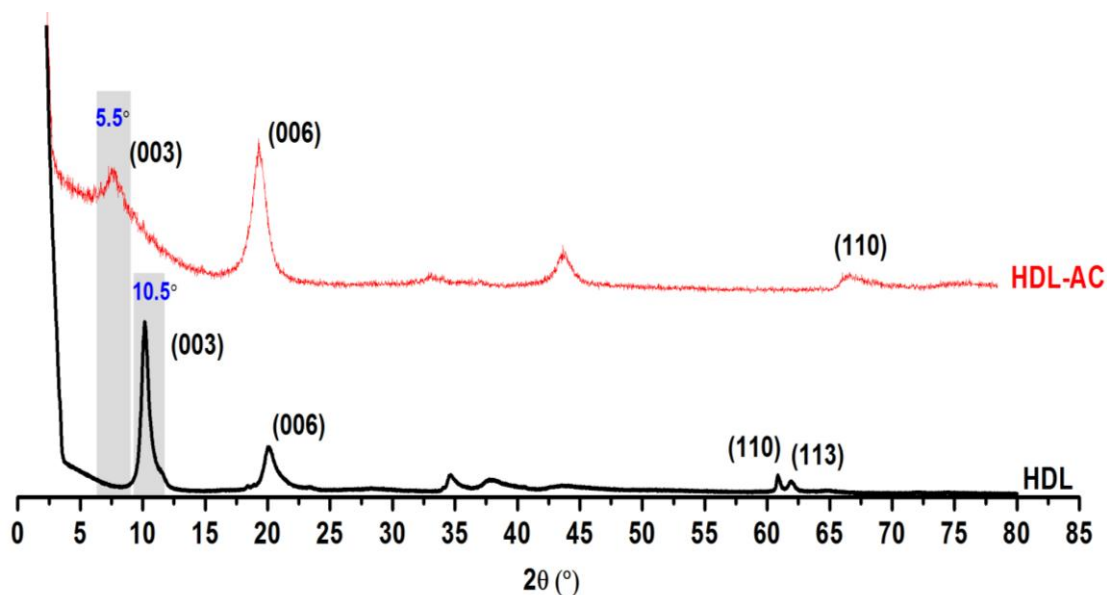
A microscopia eletrônica de varredura (MEV) para análise da morfologia das amostras foram realizadas utilizando um microscópio eletrônico de varredura com emissão de campo (MEV) *JEOL* modelo *JEOL-JEM-6700* em 5.0 kV. As amostras foram preparadas depositando o pó em uma fita de carbono dupla face aderida à porta amostra de alumínio.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Análise de Difração de Raios X (DRX)

Os padrões de DRX obtidos para os dois materiais HDL e HDL-AC sintetizados exibem características típicas de materiais do tipo hidrotalcita, mostrando reflexões simétricas (00 $l$ ), figura 6 (TRIFIRO; VACCARI, 1996). A indexação destas duas estruturas é baseada na simetria romboédrica (polítipo 3R1) (CAVANI F, TRIFIRÒ F, 1991; TRIFIRO; VACCARI, 1996). Para o HDL as reflexões basais (003) e (006) são facilmente identificadas como uma série de equidistantes picos simétricos em ângulos inferiores a 32° em  $2\theta$ . As reflexões assimétricas para os planos não basais (012), (015) e (018) também são observadas entre 35° e 50° em  $2\theta$  (Figura 7). Assim, usando o plano (003) foi possível estimar o valor do espaçamento basal ( $d$ ) para o HDL sintetizado correspondendo a 8,69 Å, o qual é característico de HDL intercalado com ânions de nitrato (TRIFIRO; VACCARI, 1996), apresentando uma camada lamelar com espessura de 4,80 Å, conseqüentemente, com altura da galeria interlamelar de 4,3 Å.

**Figura 7.** Espectros de difração de raios-X para o HDL e HDL-AC.

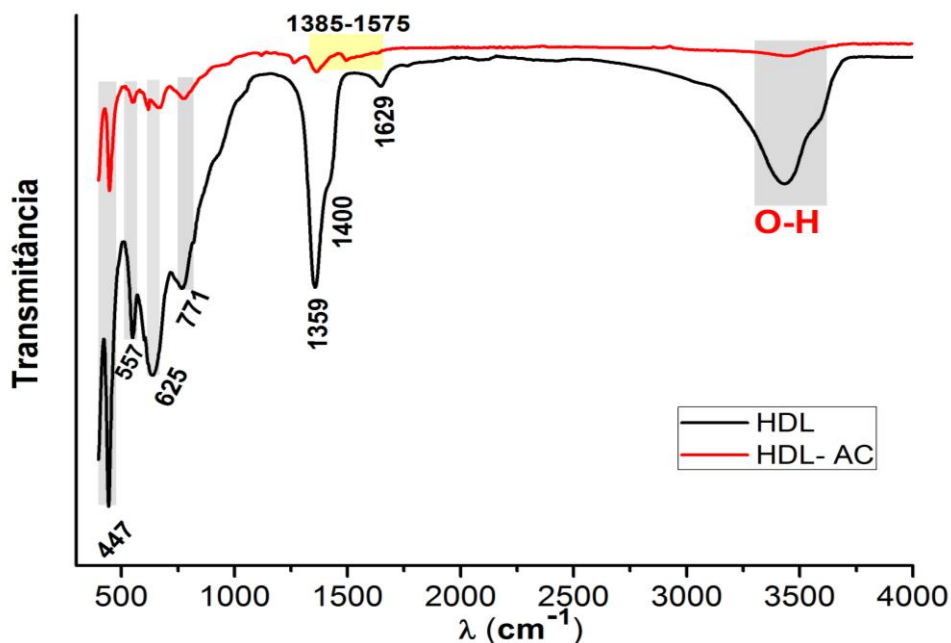


A intercalação de AC em HDL é confirmada com o aumento do espaçamento basal alcançando o valor de  $14.74 \text{ \AA}$ , e o deslocamento dos planos basais (003) e (006) a menores ângulos ( $5,5$  e  $11,65^\circ$  em  $2\theta$ , respectivamente), isto quando comparado com o HDL ( $10,16^\circ$  e  $20,08^\circ$ ,  $2\theta$ ). Desta forma, pode-se destacar que o processo de intercalação do AC em HDL foi bem sucedido, o qual provocou bruscas alterações na estrutura do HDL principalmente no plano (003) referente a região interlamelar (Figura 7). Além disso, pode ser observado um largo e assimétrico pico para o plano (003) referente à presença excessiva de ânions  $\text{OH}^-$  na região intercalarmelar. Tal fato, também pode indicar uma substituição parcial dos ânions  $\text{NO}_3^-$  pelos ânions do AC.

#### 4. 2 Análise de Infravermelho (IV)

As medidas espectroscópicas desempenham um papel importante no entendimento das estruturas dos HDL, neste estudo teremos como principal foco a medida na região do infravermelho médio de  $400$  a  $4000 \text{ cm}^{-1}$ , estando relacionado com as vibrações dos íons das camadas lamelares e ânions interlamelares (WANG et al., 1999). Os espectros de IV do HDL-MgAl e AC intercalados são mostrados na Figura 8.

**Figura 8.** Espectros de IV HDL-MgAl e HDL-AC.



Os espectros das amostras apresentados na figura 6 são mostradas bandas em torno de 447, 557, 675 e 771  $\text{cm}^{-1}$ , características de ligações dos grupos O-M-O e M-O (M = Mg, Al) localizados nas camadas dos HDLs (DEL ARCO et al., 2004; KANNAN et al., 1995; RIVES; ARCO; MARTÍN, 2014; ROMÁN et al., 2012). Para o HDL também é observado duas bandas uma a 1359  $\text{cm}^{-1}$  e outra a 1400  $\text{cm}^{-1}$ , o que pode indicar a presença de  $\text{CO}_3^{2-}$  tanto no espaço interlamelar quanto adsorvido nas camadas do HDL, isto devido a uma possível contaminação durante o processo de síntese. Para ambas amostras, em torno de 3500  $\text{cm}^{-1}$  observa-se uma larga banda, correspondente aos estiramentos da ligação O-H das moléculas de água existentes nos espaços interlamelares ou adsorvidas na superfície das camadas lamelares (Figura 8). Além disso, somente no espectro do HDL é observado uma banda em torno de 1629  $\text{cm}^{-1}$  do modo (HOH) atribuído às moléculas de água entre as suas camadas, que também corresponde aos modos de vibrações dos grupos hidróxidos das camadas lamelares M-OH (M = Mg, Al), mostrado na figura 6 (ANDRADE et al., 2000; KANNAN et al., 1995; VALCHEVA-TRAYKOVA; DAVIDOVA; WEISS, 1993). Para amostra intercalada observa-se suaves bandas em 1386  $\text{cm}^{-1}$  e 1575  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 7, em amarelo), indicando a formação de fortes ligações de hidrogênio entre os grupos de  $\text{COO}^-$  dos ânions do AC intercalado e as hidroxilas das camadas dos HDLs (ZHANG et al., 2006). Em adição, essa região sobrepõe-se as bandas 1447, 1521 e 1617  $\text{cm}^{-1}$  referente ao

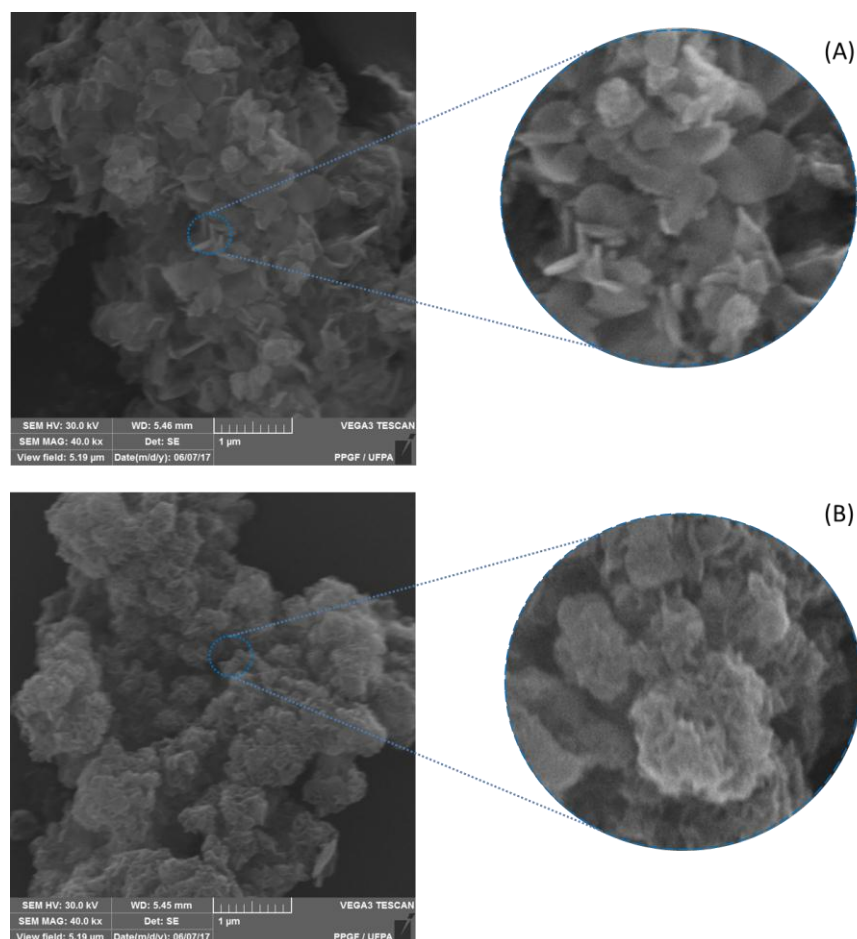


estiramento C=C do anel aromático (WEI et al., 2010b). Esses resultados indicam que o ácido caféico foi intercalado em HDL-Mg-Al.

#### 4.3 Análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A fim de confirmar que a intercalação foi bem-sucedida, as amostras foram ainda estudadas através de microscopia eletrônica de varredura (MEV). As imagens do MEV mostram que a morfologia do HDL é uniforme com partículas de formato hexagonal e bordas arredondadas, como mostra a Fig. 8 (A), além de ser possível observar claramente as estruturas lamelares da amostra mesmo com a menor ampliação. Por outro lado, após a intercalação, a estrutura do HDL sofre drásticas mudanças, com menor uniformidade e maior grau de agregação das partículas, possivelmente devido à inserção do fármaco AC entre as camadas do HDL, Figura 9 (B) (AISAWA et al., 2001).

**Figura 9.** MEV do HDL (A) e híbrido composto (B) da intercalação.



## 5. CONCLUSÃO

Por meio dos padrões de DRX foi possível identificar a estrutura cristalina do HDL e do material híbrido, HDL-AC, onde o valor do espaçamento basal foi usado como um indicativo de intercalação do AC entre as camadas interlamelares do HDL, uma vez que, ocorreu um aumento significativo do HDL para o HDL-AC (8.69 Å e 14.74 Å, respectivamente). Já a espectroscopia no infravermelho confirmou a intercalação do AC na estrutura híbrida através das vibrações 1386, 1575, 1447, 1521 e 1617  $\text{cm}^{-1}$ . Desta forma, através do processo de síntese estipulado foi possível obter uma matriz inorgânica bem definida e uma amostra híbrida promissora para diversas aplicações.

## 6. PERSPECTIVAS DO TRABALHO

Por fim, melhorar o processo de encapsulamento através das informações a partir da rota de síntese usada neste trabalho. Realizar o processo de quantificação e liberação do fármaco das novas formulações obtidas a partir da rota de síntese estipulada neste estudo. Isto, com o objetivo de se obter estruturas híbridas melhoras (HDL-AC), a fim de propor para possíveis avaliações da atividade antileishmania.

## 7. REFERÊNCIAS

AL-SOKARI, S. S. et al. Evaluation of antileishmanial activity of albaha medicinal plants against *Leishmania amazonensis*. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

ANDRADE, A et al. Synthesis and characterization of a diruthenium-ibuprofenato complex comparing its anti-inflammatory activity with that of a copper(II)-ibuprofenato complex. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 81, n. 1–2, p. 23–7, Jul. 2000.

BARAHUIE ET AL. Development of Drug Delivery Systems Based on Layered Hydroxides for Nanomedicine. p. 7750–7786, 2014.

BARATA, L. E. S. et al. Anti-leishmanial activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues. **Phytochemistry**, v. 55, p. 589–595, 2000.

BELKHELFA-SLIMANI, R.; DJERDJOURI, B. Caffeic acid and quercetin exert caspases-independent apoptotic effects on *Leishmania major* promastigotes, and reactivate the death of infected phagocytes derived from BALB/c mice. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 4, p. 321–331, Apr. 2017.

BENEVIDES BAHIENSE, J. et al. Potential anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities of *Sambucus australis*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 991–997, Jan. 2017.

BRAZIL. Leishmaniose visceral - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN - São Paulo. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvsp.def>>.

BRENZAN, M. A. et al. Antileishmanial activity of crude extract and coumarin from *Calophyllum brasiliense* leaves against *Leishmania amazonensis*. **Parasitology Research**, v. 101, n. 3, p. 715–722, 2007.

CARVALHO, A. K. et al. *Leishmania* (V.) *braziliensis* and *L.* (L.) *amazonensis* promote differential expression of dendritic cells and cellular immune response in murine model. **Parasite Immunology**, v. 34, n. 8–9, p. 395–403, 2012.

CAVANI F, TRIFIRÒ F, V. A. coldysis T&y, I I ( I99 I ) 173-301 Elsevier Science Publishers.

p. 173–301, 1991.

CHAO, P.; HSU, C.; YIN, M. Anti-inflammatory and anti-coagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. **Nutrition & Metabolism**, v. 6, n. 1, p. 33, 2009.

CHEN, J. H.; HO, C. T. Antioxidant activities of caffeic acid and its related hydroxycinnamic acid compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, p. 2374–2378, 1997.

CHEN, W.-C. et al. Release of  $\beta$ -Endorphin by Caffeic Acid to Lower Plasma Glucose in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Hormone and Metabolic Research**, v. 35, n. 4, p. 251–258, Apr. 2003.

CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: Síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, 1998.

CUNHA, 2012. Materiais híbridos orgânico-inorgânico: espécies de interesse farmacológico imobilizadas em hidróxidos duplo lamelares. **Química Nova** p. 1–134, 2012.

CUNHA, V. R. R. et al. Hidróxidos duplos lamelares: Nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, 2010.

DE OLIVEIRA, D. M.; BASTOS, D. H. M. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. **Química Nova**, v. 34, n. 6, p. 1051–1056, 2011.

DEL ARCO, M. et al. Mg,Al layered double hydroxides with intercalated indomethacin: Synthesis, characterization, and pharmacological study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, p. 1649–1658, 2004.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 3, p. 239–243, 2001.

EVANS, D. G.; DUAN, X. Preparation of layered double hydroxides and their applications as additives in polymers, as precursors to magnetic materials and in biology and medicine. **Chemical communications (Cambridge, England)**, n. 5, p. 485–96, Feb. 2006.

FARAJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 2009.

GIUDICE, A. et al. Resistance of Leishmania (Leishmania) amazonensis and Leishmania (Viannia) braziliensis to nitric oxide correlates with disease severity in Tegumentary Leishmaniasis. **BMC infectious diseases**, v. 7, p. 7, 2007.

GOMES, A. J. et al. The antioxidant action of Polypodium leucotomos extract and kojic acid: Reactions with reactive oxygen species. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 11, p. 1487–1494, 2001.

GORDIJO, C. R. et al. Immobilization of ibuprofen and copper-ibuprofen drugs on layered double hydroxides. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 94, n. 5, p. 1135–48, May 2005.

GRÜBEL, P. et al. Interaction of an aluminum-magnesium containing antacid and gastric mucus: possible contribution to the cytoprotective function of antacids. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 11, p. 139–145, 1997.

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. 235–48, Jan. 2014.

HONG, Q. et al. Antithrombotic activities of ferulic acid via intracellular cyclic nucleotide signaling. **European Journal of Pharmacology**, v. 777, p. 1–8, 2016.

JIANG, R.-W. et al. Chemistry and biological activities of caffeic acid derivatives from Salvia miltiorrhiza. **Current medicinal chemistry**, v. 12, n. 2, p. 237–246, 2005.

JUNG, U. J. Antihyperglycemic and Antioxidant Properties of Caffeic Acid in db/db Mice. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 2, p. 476–483, Mar. 2006.

KANNAN, S. et al. Synthesis and physicochemical properties of cobalt aluminium hydrotalcites. **Journal of Materials Science**, v. 30, n. 6, p. 1462–1468, 1995.

KEDZIERSKI, L. Leishmaniasis. **Human Vaccines**, v. 7, n. 11, p. 1204–1214, Nov. 2011a.

- KEDZIERSKI, L. Leishmaniasis. **Human Vaccines**, v. 7, n. 11, p. 1204–1214, 27 Nov. 2011b.
- LAINSON, R. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 13–32, 2010.
- LU, Y. et al. Inhibitory effect of caffeic acid on ADP-induced thrombus formation and platelet activation involves mitogen-activated protein kinases. **Scientific reports**, v. 5, n. August, p. 13824, 2015.
- MARTI, C. Mg,Al Layered Double Hydroxides with Intercalated Indomethacin: Synthesis Characterization and Pharmacological Study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 93, n. 6, p. 1649–1658, 2004.
- MARTI, C.; ARCO, M.; FERNA, A. Solubility and release of fenbufen intercalated in Mg , Al and Mg , Al , Fe layered double hydroxides ( LDH ): The effect of Eudragit s S 100 covering. **Journal of Solid State Chemistry**. v. 183, p. 3002–3009, 2010.
- MASEK, A. Determination of Antioxidant Activity of Caffeic Acid and p-Coumaric Acid by Using Electrochemical and Spectrophotometric Assays. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 54, p. 10644–10658, Dec. 2016.
- MASSON. **Peakoc Program**, 2010.
- MILENE ANGELO, P.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v. 66, n. 1, p. 1–9, 2007.
- PINHO, E.; SOARES, G.; HENRIQUES, M. Evaluation of antibacterial activity of caffeic acid encapsulated by  $\beta$ -cyclodextrins. **Journal of Microencapsulation**, v. 32, n. 8, p. 804–810, 2015.
- RAJENDRA PRASAD, N. et al. Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 349, n. 1–2, p. 11–19, Mar. 2011.
- RAY, S. et al. In vivo pharmacological evaluation and efficacy study of methotrexate-encapsulated polymer-coated layered double hydroxide nanoparticles for possible application in the treatment of osteosarcoma. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 2, p. 259–

275, 3 Apr. 2017.

RIVES, V.; ARCO, M.; MARTÍN, C. Applied Clay Science Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release : A review. **Advances in Physical Chemistry**, v. 89, p. 239–269, 2014.

RIVES, V.; DEL ARCO, M.; MARTÍN, C. Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): a review. **Journal of controlled release**. v. 169, p. 28–39, 2013.

ROMÁN, M. S. S. et al. Characterisation of Diclofenac , Ketoprofen or Chloramphenicol Succinate encapsulated in layered double hydroxides with the hydrotalcite-type structure. **Applied Clay Science**. v. 55, p. 158–163, 2012.

SHAFIEI, S. et al. Layered Double Hydroxides for Diagnostic Applications. **International Congress of Evaluation of Medical Diagnosis Modern Technologies**. p. 1–16, 2008.

SILION, M.; HRITCU, D.; JABA, I. M. In vitro and in vivo behavior of ketoprofen intercalated into layered double hydroxides. **Journal of Materials Science**. p. 3009–3018, 2010.

THOMPSON, P.; COX, D. E.; HASTINGS, J. B. Rietveld Refinement of Debye-Scherrer Synchrotron X-ray Data from A1203. p. 79–83, 1987.

TRIFIRO, F.; VACCARI, A. Hydrotalcite-like anionic clays (layered double hydroxides). **Comprehensive Supramolecular Chemistry**, v. 7, p. 251–291, 1996.

VALCHEVA-TRAYKOVA, M. L.; DAVIDOVA, N. P.; WEISS, A. H. Thermal decomposition of Mg, Al-hydrotalcite material. **Journal of Materials Science**, v. 28, n. 8, p. 2157–2162, 16 Dec. 1993.

WANG, J. A. et al. Cationic and anionic vacancies in the crystalline phases of sol-gel magnesia-alumina catalysts. **Chemistry of Materials**, v. 11, p. 308–313, 1999.

WEI, Y. et al. Isolation of Caffeic Acid From Eupatorium Adenophorum Spreng By High-Speed Countercurrent Chromatography and Synthesis of Caffeic Acid-Intercalated Layered Double Hydroxide. **Journal of liquid chromatography & related technologies**, v. 33, n. 6, p. 837–845,

2010a.

WEI, Y. et al. Isolation of Caffeic Acid From Eupatorium Adenophorum Spreng By High-Speed Countercurrent Chromatography and Synthesis of Caffeic Acid-Intercalated Layered Double Hydroxide. **Journal of liquid chromatography & related technologies**, v. 33, n. 6, p. 837–845, 2010b.

ZHANG, H. et al. Nanostructural drug-inorganic clay composites: Structure, thermal property and in vitro release of captopril-intercalated Mg–Al-layered double hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 179, n. 6, p. 1792–1801, Jun. 2006.