

CAPÍTULO 7

PREPARAÇÃO E ESTUDO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES (HDL) PARA APLICAÇÕES COMO CARREGADORES DE FÁRMACOS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.531112414107>

Data de submissão: 08/11/2024

Data de aceite: 11/11/2024

Caroline Inês Lisevski

Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Departamento de Física dos Materiais e Mecânica, São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/2393092066131485>

Alexandre Candido Teixeira

Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Departamento de Física dos Materiais e Mecânica, São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/1374124957941168>

Danilo Mustafa

Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Departamento de Física dos Materiais e Mecânica, São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/1345069009459056>

RESUMO: Os hidróxidos duplos lamelares (HDLs) apresentam uma versatilidade em sua composição que pode representar uma vantagem na introdução de diferentes íons polivalentes em suas camadas. Essa característica é muito importante quando se buscam determinadas aplicações. Não somente os metais catiônicos formadores de suas camadas podem ser substituídos, como os ânions inorgânicos Cl^- , SO_4^{2-} ou CO_3^{2-} que estão presentes entre as camadas dos HDLs podem ser facilmente trocados

por ânions similares, como sensibilizadores moleculares, frequentemente empregados como modificadores luminescentes ou moléculas “antena”. Pesquisas recentes têm demonstrado o potencial de aplicações dos hidróxidos duplos lamelares como carregadores de moléculas de interesse, atuando, por exemplo, como um possível agente controlador da liberação fármacos no organismo. Com o intuito de desenvolver um trabalho multidisciplinar, integrando a física e a química, este estudo consiste na preparação, caracterização e otimização de HDL com capacidade de armazenamento e transporte do fármaco ácido nicotínico (vitamina B_3).

PALAVRAS-CHAVE: Hidróxido duplo lamelar; Vitamina B_3 ; liberação de fármacos; troca iônica.

PREPARATION AND STUDY OF LAYERED DOUBLE HIDROXIDES (LDH) FOR DRUG DELIVERY APPLICATION

ABSTRACT: Layered double hydroxides (LDHs) have a versatile composition that can represent an advantage in the introduction of different polyvalent ions into their layers. This characteristic is very important when seeking certain applications. Not only can the cationic metals present in their layers be replaced, but inorganic anions such as Cl^- , SO_4^{2-} or CO_3^{2-} that are present between the layers of LDHs can be easily exchanged for similar anions, such as molecular sensitizers, often used as luminescent modifiers or “antenna” molecules. Recent research has demonstrated the potential for applications of layered double hydroxides as carriers of molecules of interest, acting, for example, as a possible agent controlling the release of drugs in the body. With the aim of developing a multidisciplinary work, integrating physics and chemistry, this study consists of the preparation, characterization and optimization of LDH with the capacity for storage and transport of the nicotinic acid (vitamin B₃).

KEYWORDS: Layered double hydroxide; vitamin B₃; drug delivery; ion exchange.

INTRODUCÃO

As vitaminas são compostos orgânicos necessários em pequenas quantidades pelos seres humanos para as funções metabólicas e fisiológicas do corpo. Como muitas delas não são sintetizadas pelo corpo humano, elas devem ser obtidas de fontes externas, por exemplo, da nutrição e/ou suplementação. As vitaminas podem ser classificadas com base em seu processo de absorção como vitaminas lipossolúveis (ou seja, vitaminas A, D, E e K) e vitaminas hidrossolúveis (ou seja, vitamina C e todas as vitaminas do complexo B)¹⁻³. A vitamina B₃, também conhecida como ácido nicotínico ou niacina, tem fórmula molecular C₆H₅NO₂ (Figura 1) e é uma vitamina hidrossolúvel, absorvida no estômago e intestino delgado. É encontrada naturalmente em alimentos de origem animal e vegetal. Desde 1950, é usada em altas doses para tratar dislipidemias (altos níveis de lipídios) e devido à sua alta absorção no organismo, o paciente pode apresentar efeitos colaterais como hiperglicemia, danos ao fígado e rubor⁴⁻⁶. Esses efeitos colaterais podem ser evitados se a vitamina B₃ for liberada lentamente no organismo após a ingestão, com o benefício adicional de diminuir a necessidade de ingestão frequente pelo paciente. Uma maneira de otimizar a ação do medicamento e minimizar os efeitos colaterais é armazenar a vitamina em um sistema hospedeiro de entrega que a libere lentamente quando em contato com a solução ácida do estômago humano⁷⁻⁹. Nesse sentido, hidróxidos duplos em camadas podem ser usados como sistemas hospedeiros.

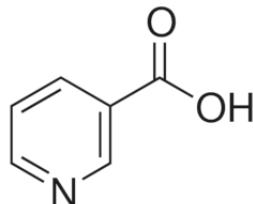


Figura 1. Representação da molécula da vitamina B₃ (ácido nicotínico).

Hidróxidos duplos lamelares (HDL) são materiais formados pelo empilhamento alternado de camadas metálicas e camadas contendo ânions, conforme esquematizado na Figura 2 ¹⁰. Com fórmula química geral $[M_{1-x}^{II} M_x^{III} (OH)_2]^{x+}$, as camadas metálicas dos HDLs são formadas por metais di e trivalentes M^{II} e M^{III} , respectivamente, podendo ser produzidas a partir de hidróxidos da forma $M^{II/III} (OH)_2$, nos quais a substituição parcial dos cátions divalentes por cátions metálicos trivalentes formam camadas com excesso de cargas positivas. Essas cargas, devendo ser compensadas, induzem a adsorção de ânions na superfície das camadas, próximos aos cátions trivalentes. A alternância entre camadas metálicas e ânions (A^{n-}) forma estruturas lamelares de fórmula química geral $[M_{1-x}^{II} M_x^{III} (OH)_2]^{x+} [A^{n-}]_{x/n} \cdot yH_2O$, os hidróxidos duplos lamelares.

HDLs sintéticos de diversas composições foram relatados na literatura científica, sendo $M^{II} = Zn, Mg, Ni, Fe$ e $M^{III} = Al, Fe, Mn, Ni$ os metais mais comumente encontrados. Uma grande variedade de ânions também podem ser encontrados no meio interlamelar: $A^{n-} = NO_3^-$, CO_3^{2-} , OH^- , Cl^- , SO_4^{2-} , dentre outros ¹¹⁻¹³.

Essa família de materiais lamelares tem atraído a atenção da comunidade científica principalmente pela versatilidade da sua composição e pela variedade de morfologias permitidas, tornando esse material apto para diversas aplicações como: suporte catalítico¹⁴, material eletrodo em baterias de Li-ion ¹⁵, sensibilizador em dispositivos fotovoltaicos ^{16,17} e transportador de fármacos (*drug delivery*) ¹⁸.

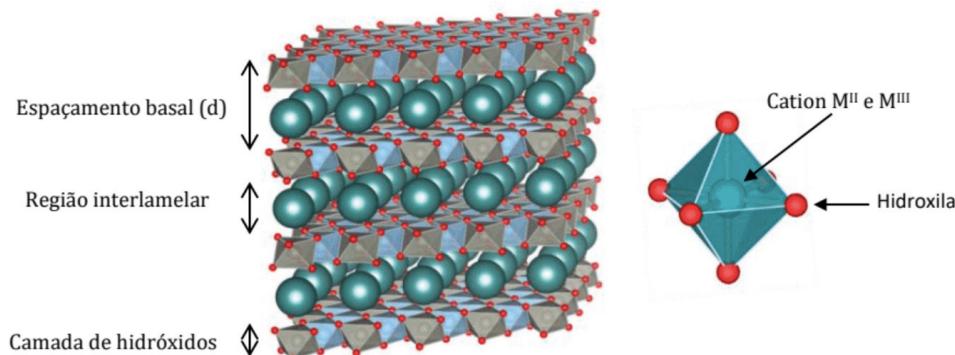


Figura 2. Estrutura dos hidróxidos duplos lamelares com suas camadas metálicas e regiões interlamelares acomodando ânions e água.

MATERIAIS E MÉTODOS

Síntese dos HDLs de Zn e Al contendo a vitamina B₃

A síntese de HDLs e suas modificações para diversas aplicações já são objetos de estudo do Laboratório de Nanomateriais e Aplicações (LNA) do IFUSP desde muito tempo¹⁹⁻²⁵. Nesse trabalho os HDLs intercalados com a molécula de vitamina B₃ foram sintetizados através da síntese por gotejamento (síntese lenta), como descrito em Kovanda et al.²⁶. Em 10 mL de água destilada foram dissolvidos aproximadamente 3,33 mmol de nitrato de alumínio ($Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, massa molar 375,13 g/mol) e aproximadamente 6,66 mmol de nitrato de zinco ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, massa molar 297,49 g/mol). Essa solução foi colocada para gotejar em 200 mL de água destilada onde foi dissolvido aproximadamente 7,0 mmol de ácido nicotínico ($C_5H_5NO_2$ – vitamina B₃, massa molar 123,11 g/mol). A solução está sob agitação constante e o pH é mantido em 8,0 durante a síntese com o uso do titulador automático Titrino 702 SM (Figura 3).

A solução resultante foi colocada em estufa a 60°C por dois dias. Após esse período há um gel decantado, o qual passa por um processo de centrifugação a 5000 rpm durante 3 minutos e lavado em água deionizada duas vezes. A seguir, o gel foi colocado para secar em estufa a 60°C durante 4 dias e o sólido obtido, macerado mecanicamente até virar pó. Para esta amostra sintetizada, a nomenclatura adotada foi ZnAlB3²⁷.



Figura 3. Titulador automático Titrino 702 SM ΩMetrohm durante a síntese de HDL.

Técnicas de caracterização

O HDL de ZnAlB3 resultante foi caracterizado através da técnica de difração raios X pelo método do pó (PXRD) e análise elementar (CHN). As medidas de PXRD foram realizadas em um difratômetro D8 Discover (Bruker), com fonte de radiação CuKa ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 40 kV e 30 mA) e um detector Lynxeye, usando a geometria de Bragg-Brentano. Os ângulos de detecção 2θ variaram de $4,0^\circ$ a 70° em intervalos de $0,05^\circ$, com tempo de integração de 1,5 s e velocidade de rotação de 20 rpm.

As concentrações de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foram medidas em um equipamento Analisador Elementar Perkin Elmer 2400 series ii usando o método de Pregl-Dumas. A massa de amostra utilizada para essa medida foi de 36 mg.

Liberação do Fármaco *in vitro*

O experimento de liberação (*release*) *in vitro* permite construir a curva de concentração do fármaco em função da intensidade de luz que atravessa a amostra.

Para os testes de *release* foram utilizadas as amostras como sintetizadas (ZnAlB3) e recobertas com os polímeros Eudragit e TEOS através do método sol-gel. Esse recobrimento foi feito para investigar se haveria alguma mudança no tempo de liberação da vitamina B₃. As amostras recobertas com o Eudragit foram chamadas de ZnAlB3-Eudragit enquanto as recoberta com TEOS, de ZnAlB3-TEOS.

O experimento foi realizado de modo a mimetizar as condições do estômago humano: a solução escolhida foi de PBS, pH de 1,9, temperatura da solução de 37 °C e sob agitação constante a uma taxa de 100 rpm. Foram dissolvidos 200 mg de amostra em 200 mL de solução PBS. Em diferentes intervalos de tempo alíquotas de 2 mL eram removidas da solução e a mesma quantidade de PBS era reposta. Para construir a curva de concentração da vitamina B₃, a amostra foi analisada no UV-Vis com faixa de coleta do espectro variando entre 260 nm e 400 nm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 4 são mostrados os difratogramas das amostras de HDLs de ZnAlB3, sintetizada nesse trabalho (curva vermelha) e de ZnAl-NO₃, sintetizado previamente no LNA (curva preta)²⁸. O difratograma sem a vitamina B₃ incorporado apresenta um pico bem definido em $9,97^\circ$, correspondente ao plano cristalino (003) e com distância entre lamelas de 8,905 Å, medidas que são características dos HDLs²⁹. No difratograma de ZnAlB3 observa-se um pico em $5,70^\circ$, correspondendo à distância entre lamelas de 15,524 Å. Também se observa um alargamento do pico, o qual pode estar relacionado com a intercalação da vitamina B₃ entre as lamelas do HDL³⁰.

	% C	% N	% H
ZnAlB3	12,80	3,06	3,34
Esperado	17,24	3,35	3,38

Tabela 1. Análise de CHN das amostras de ZnAlB3.

A proporção de carbono, hidrogênio e nitrogênio da amostra ZnAlB3 foi determinada pela técnica de CHN como mostra a Tabela 1. Existe uma diferença na proporção de carbono entre a amostra e o que seria o ideal, provavelmente devido ao excesso de água residual na amostra.

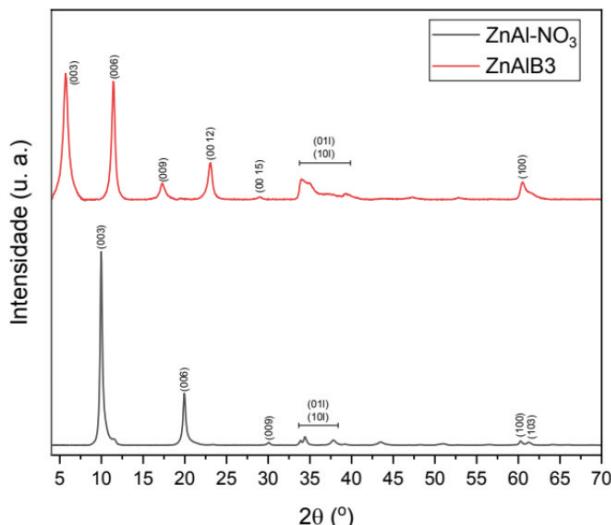


Figura 4. Difratogramas dos HDL ZnAl-NO₃ sintetizados anteriormente no LNA (curva preta) e dos HDL sintetizados com a vitamina B₃ intercalada ZnAlB3 (curva vermelha).

A técnica de TGA foi utilizada para determinar a temperatura de decomposição da vitamina B₃ e da água intercalada em sua estrutura. A curva mostrada na Figura 5 mostra duas perdas de massa: a primeira está entre a temperatura ambiente e 230 °C, onde ocorre um processo endotérmico, e essa perda é devida às moléculas de água na superfície e as intercaladas na estrutura. A segunda perda está entre 230 °C e 500 °C e essa perda de massa é devida à decomposição da vitamina B₃ e do processo de dehidroxilação dos componentes HDL.

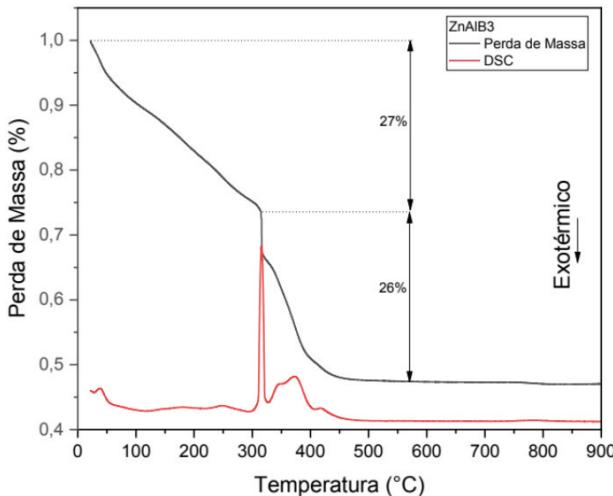


Figura 5. Análise de TGA (curva preta) e DSC (curva vermelha) da amostra ZnAlB3.

O espectro de FTIR da amostra ZnAlB3 (Figura 6) mostra picos intensos e finos em bandas de absorção correspondentes aos grupos funcionais e pode ser usado para inferir a conectividade molecular. A larga banda em 3500 cm^{-1} é devida ao modo de oscilação das ligações do grupo hidroxila $O-H$ e moléculas de H_2O . O pico centrado em 1600 cm^{-1} é devido à ligação $C-C$ e o pico centrado em 1556 cm^{-1} devido à ligação $N-O$. O pico centrado em 1384 cm^{-1} é devido ao modo de vibração antissimétrico do ânion de nitrato e ambos os picos centrados em 1197 cm^{-1} e 1156 cm^{-1} são associados à vibração da ligação $C-O$. As bandas localizadas entre 1120 cm^{-1} e 1030 cm^{-1} são associadas à vibração no plano $C-H$ e as localizadas entre 700 cm^{-1} e 615 cm^{-1} são atribuídas às vibrações $C-H$ fora do plano. Os picos centrados em 840 cm^{-1} , 750 cm^{-1} e 558 cm^{-1} são relacionados, respectivamente, ao modo de deformação simétrico do nitrato fora do plano, deformação da ligação $Al-OH$ e à translação $Zn/Al-OH$ ³¹⁻³⁴.

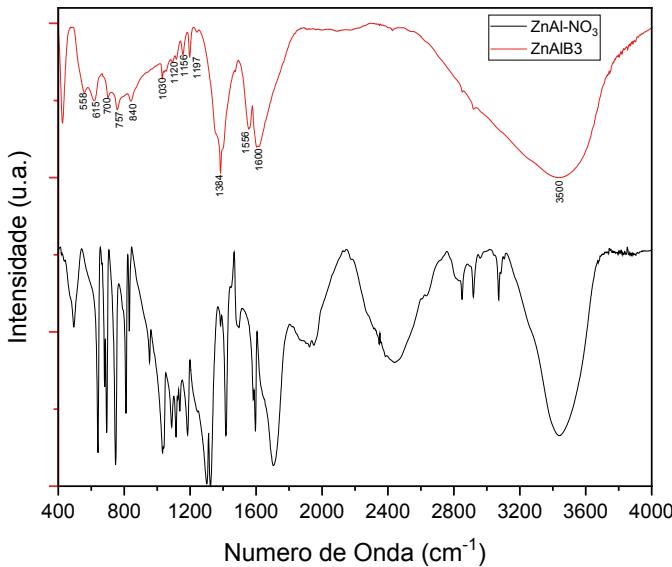


Figura 6. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR) dos HDL ZnAl-NO₃ sintetizados anteriormente no LNA (curva preta) e dos HDL sintetizados com a vitamina B₃ intercalada ZnAlB3 (curva vermelha).

O experimento de liberação da vitamina B₃ foi realizado em condições que mimetizam o estômago humano. Para isso foi utilizada uma solução PBS com pH ajustado para 1,9 e ela foi mantida à temperatura de 37 °C sob agitação constante a uma taxa de 100 rpm. Em diferentes intervalos de tempo foram retiradas alíquotas de 2 mL de solução e reposta a mesma quantidade de PBS. Foi realizada a calibração do experimento, utilizando apenas a vitamina B₃, como mostra a Figura 7. Os dados experimentais obtidos foram simulados com diferentes modelos matemáticos e, aquele que é mais compatível com o perfil observado experimentalmente é o Modelo de Hill. O Modelo de Hill é utilizado para descrever sistemas de liberação de fármaco, mas também pode ser aplicado a processos de absorção onde os sistemas não são lineares³⁵. Esse modelo, para nosso sistema, é descrito pela equação (1):

$$T = \frac{v_{max} \cdot \text{concentração}^n}{k^n + \text{concentração}^n} \quad (1)$$

Onde v_{max} é a resposta da transmitância quando essa se aproxima de um platô, k é a constante onde a resposta do sistema atinge metade do máximo e n é chamado de coeficiente de cooperatividade, que demonstra como a transmitância, em nosso caso, é afetada com o aumento da concentração da vitamina B₃. Para os dados da Figura 7, a equação (1) pode ser escrita como:

$$T = \frac{6,546 \cdot C^{0,223}}{1,309^{0,223} + C^{0,223}} \quad (2)$$

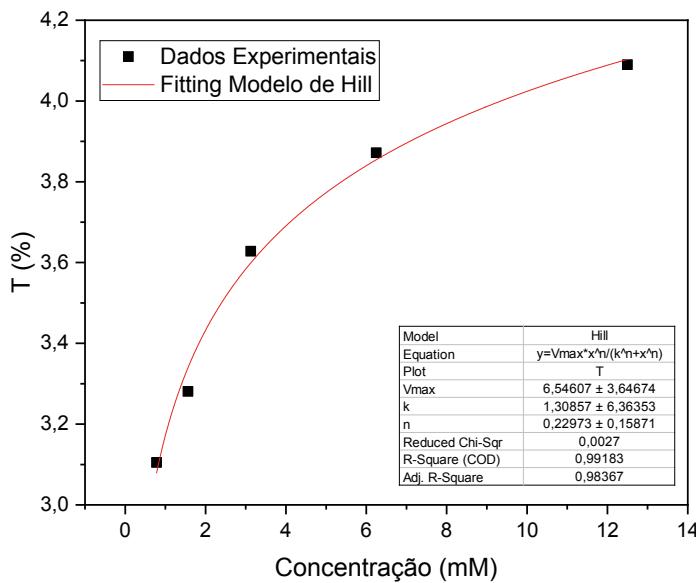


Figura 7. Curva de Calibração para a vitamina B₃.

Na Figura 8 observamos o perfil de release da vitamina B₃ intercalada nas diferentes amostras de HDL através de medidas de absorção. No primeiro minuto de release, a amostra recoberta com o polímero Eudragit apresenta a menor liberação (concentração de B₃ é 3,36 mM) quando comparada com as amostras ZnAlB3 (a concentração de B₃ é 3,50 mM) e com a amostra recoberta com TEOS, a qual apresenta a maior liberação do fármaco (concentração de 3,57 mM). Após 7 minutos as amostras ZnAlB3 e ZnAlB3-TEOS apresentam a máxima concentração de B₃ enquanto a amostra ZnAlB3-Eudragit apresenta o máximo de concentração após 15 minutos do início do experimento. Após 60 minutos, todas os testes atingem um valor constante de concentração de vitamina B₃ (3,193 mM para ZnAlB3, 3,112 mM para ZnAlB3-Eudragit e 3,282 mM para ZnAlB3-TEOS), o que sugere a completa liberação da vitamina B₃ do HDL.

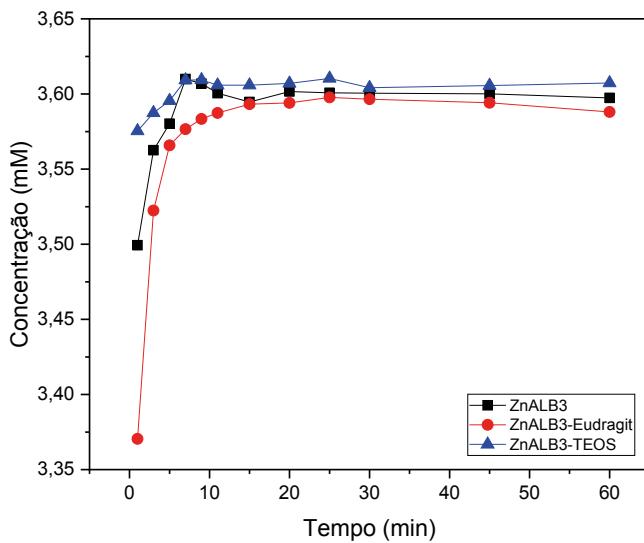


Figura 8. Perfil de release da vitamina B₃ em solução de PBS a 37 °C e agitação constante de 100 rpm das amostras ZnAIB3 (curva preta), ZnAIB3-Eudragit (curva vermelha) e ZnAIB3-TEOS (curva azul).

Cada um dos perfis de liberação da vitamina B₃ foi simulado com diferentes modelos matemáticos que representassem os dados experimentais obtidos, como mostrado na Figura 9. Para os HDL ZnAIB3 o modelo matemático que melhor se adequa aos dados é o Modelo de Primeira Ordem Modificado, descrito pela equação (3), onde o sistema de liberação é mais simples, com uma taxa de liberação mais rápida no início e diminui com o tempo ³⁶⁻³⁸.

$$C(t) = A_1 - A_2 e^{-kt} \quad (3)$$

onde A_1 é uma constante relacionada à concentração final ou assintótica do fármaco liberado, A_2 é uma constante que ajusta a amplitude da taxa com que o fármaco é liberado inicialmente, k é a constante de liberação de primeira ordem e t é o tempo.

Já os HDL ZnAIB3-Eudragit e ZnAIB3-TEOS apresentam uma liberação de fármaco que pode ser explicada pelo modelo matemático de Hill 1, onde os sistemas possuem um comportamento cooperativo. É descrito pela equação (4):

$$C(t) = C_0 + \frac{(C_{max} - C_0) \cdot t^n}{k^n + t^n} \quad (4)$$

onde C_0 é a concentração inicial do fármaco (em nosso caso $C_0 = 0$), C_{max} é a concentração máxima atingida pelo sistema, t é o tempo, k é a constante de dissociação do fármaco e n é o coeficiente de Hill, o qual indica o grau de cooperatividade do sistema: se $n=1$ o sistema possui uma cinética simples, ou seja, não apresenta cooperatividade; se $n > 1$ existe uma liberação com cooperação positiva, ou seja, o fármaco promove a sua própria liberação; se $n < 1$ há uma liberação com cooperatividade negativa, ou seja, o fármaco inibe a sua própria liberação. Em ambos os casos analisados, a vitamina B₃ apresenta uma cooperação positiva já que $n > 1$ ³⁵.

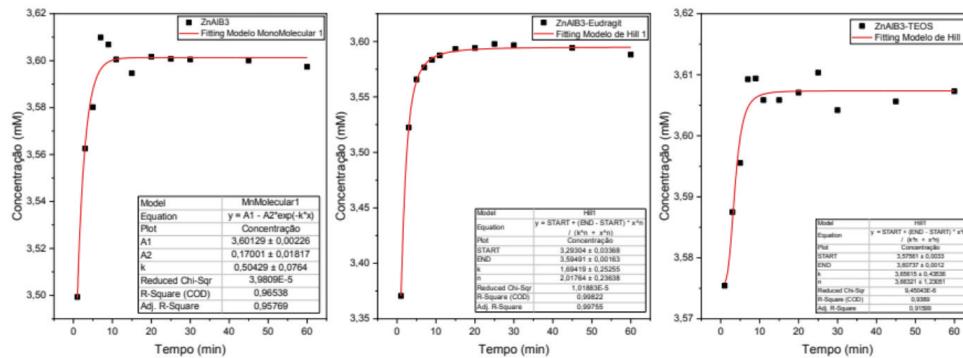


Figura 9. Modelagem matemática dos perfis de release da vitamina B₃: ZnAlB3 pode ser modelado pelo Modelo Mono Molecular 1, ZnAlB3-Eudragit e ZnAlB3-TEOS podem ser modelados pelo Modelo de Hill 1.

CONCLUSÕES

Em resumo, a pesquisa mostrada neste trabalho tratou da síntese de hidróxidos duplos lamelares (HDL) de ZnAl com a vitamina B₃ intercalada. A intercalação da vitamina B₃ entre as lamelas foi confirmada pelo aumento na distância interlamelar, bem como pelo alargamento do pico correspondente no difratograma de raios X. A análise de CHN revelou pequenas discrepâncias na proporção de carbono, sugerindo presença de água residual na amostra. Além disso, o estudo da liberação de vitamina B₃ em condições que simulam o ambiente estomacal sugerem que a amostra ZnAlB3 sem revestimento possui uma liberação rápida, enquanto amostras revestidas com Eudragit e TEOS apresentaram diferentes perfis de liberação, com a amostra ZnAlB3-Eudragit alcançando o pico de liberação mais lentamente. A modelagem matemática dos perfis de liberação mostrou que a amostra ZnAlB3 segue um modelo de primeira ordem modificado, enquanto as amostras revestidas seguem o modelo de Hill, indicando um comportamento cooperativo na liberação.

Por fim, embora o estudo seja preliminar, os resultados sobre o material sintetizado sugerem que o sistema proposto é promissor para aplicações em liberação controlada de fármacos.

REFERÊNCIAS

- (1) Albahrahi, A. A.; Greaves, R. F. Fat-Soluble Vitamins: Clinical Indications and Current Challenges for Chromatographic Measurement. *Clin Biochem Rev* **2016**, 37 (1), 27–47.
- (2) Bruno, E. J.; Ziegenfuss, T. N. Water-Soluble Vitamins. *Curr Sports Med Rep* **2005**, 4 (4), 207–213. <https://doi.org/10.1097/01.CSMR.0000306209.56939.48>.
- (3) Nollet, L. M. L. *Food Analysis by HPLC*, Second edi.; Marcel Dekker, Inc., 2000.

- (4) Milanowski, B.; Hejduk, A.; Bawiec, M. A.; Jakubowska, E.; Urbańska, A.; Wiśniewska, A.; Garbacz, G.; Lulek, J. Biorelevant In Vitro Release Testing and In Vivo Study of Extended-Release Niacin Hydrophilic Matrix Tablets. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21* (3), 83. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1600-z>.
- (5) CARLSON, L. A. Nicotinic Acid: The Broad-Spectrum Lipid Drug. A 50th Anniversary Review. *J Intern Med* **2005**, *258* (2), 94–114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01528.x>.
- (6) Sood, A.; Arora, R. Mechanisms of Flushing Due to Niacin and Abolition of These Effects. *The Journal of Clinical Hypertension* **2009**, *11* (11), 685–689. <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2008.00050.x>.
- (7) Rojas, R.; Palena, M. C.; Jimenez-Kairuz, A. F.; Manzo, R. H.; Giacomelli, C. E. Modeling Drug Release from a Layered Double Hydroxide-Ibuprofen Complex. *Appl Clay Sci* **2012**, *62*–63, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2012.04.004>.
- (8) Aguzzi, C.; Cerezo, P.; Viseras, C.; Caramella, C. Use of Clays as Drug Delivery Systems: Possibilities and Limitations. *Appl Clay Sci* **2007**, *36* (1–3), 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>.
- (9) Saha, S.; Ray, S.; Acharya, R.; Chatterjee, T. K.; Chakraborty, J. Magnesium, Zinc and Calcium Aluminium Layered Double Hydroxide-Drug Nanohybrids: A Comprehensive Study. *Appl Clay Sci* **2017**, *135*, 493–509. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2016.09.030>.
- (10) Goh, K.-H.; Lim, T.-T.; Dong, Z. Application of Layered Double Hydroxides for Removal of Oxyanions: A Review. *Water Res* **2008**, *42* (6–7), 1343–1368. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.10.043>.
- (11) Constantino, V. R. L.; Pinnavaia, T. J. Basic Properties of Mg_{2+1-X}Al_{3+x} Layered Double Hydroxides Intercalated by Carbonate, Hydroxide, Chloride, and Sulfate Anions. *Inorg Chem* **1995**, *34* (4), 883–892. <https://doi.org/10.1021/ic00108a020>.
- (12) Cunha, V. R. R.; Ferreira, A. M. da C.; Constantino, V. R. L.; Tronto, J.; Valim, J. B. Hidróxidos Duplos Lamelares: Nanopartículas Inorgânicas Para Armazenamento e Liberação de Espécies de Interesse Biológico e Terapêutico. *Quim Nova* **2010**, *33* (1), 159–171. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000100029>.
- (13) Crepaldi, E. L.; Valim, J. B. Hidróxidos Duplos Lamelares: Síntese, Estrutura, Propriedades e Aplicações. *Quim Nova* **1998**, *21* (3), 300–311. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000300011>.
- (14) Silva, C. G.; Bouizi, Y.; Fornés, V.; García, H. Layered Double Hydroxides as Highly Efficient Photocatalysts for Visible Light Oxygen Generation from Water. *J Am Chem Soc* **2009**, *131* (38), 13833–13839. <https://doi.org/10.1021/ja905467v>.
- (15) Liu, J.; Li, Y.; Huang, X.; Li, G.; Li, Z. Layered Double Hydroxide Nano- and Microstructures Grown Directly on Metal Substrates and Their Calcined Products for Application as Li-Ion Battery Electrodes. *Adv Funct Mater* **2008**, *18* (9), 1448–1458. <https://doi.org/10.1002/adfm.200701383>.
- (16) Lee, J. H.; Chang, J.; Cha, J.; Jung, D.; Kim, S. S.; Kim, J. M. Anthraquinone Sulfonate Modified, Layered Double Hydroxide Nanosheets for Dye-Sensitized Solar Cells. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (28), 8296–8299. <https://doi.org/10.1002/chem.201000703>.
- (17) Zhang, L.; Liu, J.; Xiao, H.; Liu, D.; Qin, Y.; Wu, H.; Li, H.; Du, N.; Hou, W. Preparation and Properties of Mixed Metal Oxides Based Layered Double Hydroxide as Anode Materials for Dye-Sensitized Solar Cell. *Chemical Engineering Journal* **2014**, *250*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.03.098>.
- (18) Bao, W.; Wang, J.; Wang, Q.; O'Hare, D.; Wan, Y. Layered Double Hydroxide Nanotransporter for Molecule Delivery to Intact Plant Cells. *Sci Rep* **2016**, *6* (1), 26738. <https://doi.org/10.1038/srep26738>.

- (19) Teixeira, A.; Morais, A.; Silva, I.; Breynaert, E.; Mustafa, D. Luminescent Layered Double Hydroxides Intercalated with an Anionic Photosensitizer via the Memory Effect. *Crystals (Basel)* **2019**, *9* (3), 153. <https://doi.org/10.3390/crust9030153>.
- (20) Teixeira, A. C.; Nunes Silva, I. G.; Morais, A. F.; Mustafa, D. Structural and Optical Properties of Pillared Eu³⁺-Containing Layered Double Hydroxides Intercalated by 2- to 12-Carbon Aliphatic Dicarboxylates. *Journal of Rare Earths* **2022**, *40* (2), 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.jre.2020.10.023>.
- (21) Morais, A. F.; Silva, I. G. N.; Lima, B. C.; Garcia, F. A.; Mustafa, D. Coordination of Eu³⁺ Activators in ZnAlEu Layered Double Hydroxides Intercalated by Isophthalate and Nitrilotriacetate. *ACS Omega* **2020**, *5* (37), 23778–23785. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02848>.
- (22) Morais, A. F.; Nanclares, D.; Silva, I. G. N.; Duarte, A.; Garcia, F. A.; Breynaert, E.; Mustafa, D. Mesostructuring Layered Materials: Self-Supported Mesoporous Layered Double Hydroxide Nanotubes. *Nanoscale* **2021**, *13* (27), 11781–11792. <https://doi.org/10.1039/D1NR02477A>.
- (23) Morais, A. F.; Silva, I. G. N.; Ferreira, B. J.; Teixeira, A. C.; Sree, S. P.; Terraschke, H.; Garcia, F. A.; Breynaert, E.; Mustafa, D. Eu³⁺ Doped ZnAl Layered Double Hydroxides as Calibrationless, Fluorescent Sensors for Carbonate. *Chemical Communications* **2023**, *59* (91), 13571–13574. <https://doi.org/10.1039/D3CC03066K>.
- (24) Morais, A. F.; Silva, I. G. N.; Sree, S. P.; de Melo, F. M.; Brabants, G.; Brito, H. F.; Martens, J. A.; Toma, H. E.; Kirschhock, C. E. A.; Breynaert, E.; Mustafa, D. Hierarchical Self-Supported ZnAlEu LDH Nanotubes Hosting Luminescent CdTe Quantum Dots. *Chemical Communications* **2017**, *53* (53), 7341–7344. <https://doi.org/10.1039/C7CC02097J>.
- (25) Teixeira, A. C.; Morais, A. F.; Silva, I. G. N.; Breynaert, E.; Mustafa, D. Luminescent Layered Double Hydroxides Intercalated with an Anionic Photosensitizer via the Memory Effect. *Crystals (Basel)* **2019**, *9* (3). <https://doi.org/10.3390/crust9030153>.
- (26) Kovanda, F.; Jindova, E.; Dousova, B.; Kolousek, D.; Plestil, J.; Sedlakova, Z. Layered Double Hydroxides Intercalated With Organic Anions And. *Acta Geodyn. Geomater.* **2009**, *6* (1), 111–119.
- (27) Lisevski, C. I.; Morais, A. F.; Aguero, N. F.; Teixeira, A. C.; Moreira Ribeiro, F. W.; Correra, T. C.; Guide Nunes da Silva, I.; Mustafa, D. Vitamin B₃ Intercalated in Layered Double Hydroxides: A Drug Delivery System for Metabolic Regulation. *ACS Omega* **2024**. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c03934>.
- (28) Morais, A. F. Preparação e Estudo de Nanotubos Luminescentes de Hidróxidos Duplos Lamelares (LDH) Contendo Íons Terras Raras. **2016**, 123.
- (29) Miyata, S. Anion-Exchange Properties of Hydrotalcite-like Compounds. *Clays Clay Miner* **1983**, *31* (4), 305–311. <https://doi.org/10.1346/CCMN.1983.0310409>.
- (30) Liu, J.; Song, J.; Xiao, H.; Zhang, L.; Qin, Y.; Liu, D.; Hou, W.; Du, N. Synthesis and Thermal Properties of ZnAl Layered Double Hydroxide by Urea Hydrolysis. *Powder Technol* **2014**, *253*, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.11.007>.
- (31) Teófilo Ferreira, L.; Barreto da Cunha Holanda, B.; Turra Alarcon, R.; Bannach, G. Estudo Térmico, Caracterização Espectroscópica e Difração de Raio X Do Cocristal de Ácido Salicílico Com Ácido Nicotínico Obtido Por Síntese Mecanoquímica. *Brazilian Journal of Thermal Analysis* **2017**, *6* (1). <https://doi.org/10.18362/bjta.v6i1.7>.
- (32) Zeng, R. C.; Li, X. T.; Liu, Z. G.; Zhang, F.; Li, S. Q.; Cui, H. Z. Corrosion Resistance of Zn-Al Layered Double Hydroxide/Poly(Lactic Acid) Composite Coating on Magnesium Alloy AZ31. *Front Mater Sci* **2015**, *9* (4), 355–365. <https://doi.org/10.1007/s11706-015-0307-7>.

- (33) Jana, S. Spectroscopic Characterization of Disulfiram and Nicotinic Acid after Biofield Treatment. *J Anal Bioanal Tech* **2015**, *6* (5). <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000265>.
- (34) Mahjoubi, F. Z.; Khalidi, A.; Abdennouri, M.; Barka, N. Zn-Al Layered Double Hydroxides Intercalated with Carbonate, Nitrate, Chloride and Sulphate Ions: Synthesis, Characterisation and Dye Removal Properties. *Journal of Taibah University for Science* **2017**, *11* (1), 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2015.10.007>.
- (35) Weiss, J. N. The Hill Equation Revisited: Uses and Misuses. *The FASEB Journal* **1997**, *11* (11), 835–841. <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.11.9285481>.
- (36) Fu, Y.; Kao, W. J. Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-Degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opin Drug Deliv* **2010**, *7* (4), 429–444. <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>.
- (37) Arifin, D. Y.; Lee, L. Y.; Wang, C.-H. Mathematical Modeling and Simulation of Drug Release from Microspheres: Implications to Drug Delivery Systems. *Adv Drug Deliv Rev* **2006**, *58* (12–13), 1274–1325. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.007>.
- (38) Zhou, H.; Mao, B.; Guo, S. Mathematical Modeling of Tumor Growth in Preclinical Mouse Models with Applications in Biomarker Discovery and Drug Mechanism Studies. *Cancer Research Communications* **2024**, *4* (8), 2267–2281. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0059>.