

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

NÁJILA MIKAELI PAULI

**ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA VITAMINA B3
INTERCALADA EM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES E
HIDROXISSAIS LAMELARES**

MEDIANEIRA

2022

NÁJILA MIKAELI PAULI

**ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA VITAMINA B3 INTERCALADA EM
HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES E HIDROXISSAIS LAMELARES**

**Study of the release kinetics of vitamin B3 intercalated in layered double
hydroxides and layered hydroxide salts**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito para obtenção do título de Licenciado em Química – Licenciatura da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Trindade Cursino.

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Renata Mello Giona

MEDIANEIRA

2022



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

NÁJILA MIKAELI PAULI

**ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA VITAMINA B3 INTERCALADA EM
HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES E HIDROXISSAIS LAMELARES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado como requisito para obtenção do título
de Licenciado em Química da Universidade
Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 23/junho/2022

Ana Cristina Trindade Cursino
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Renata Mello Giona
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Ismael Laurindo Costa Junior
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Juliane Maria Bergamin Bocardi
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

MEDIANEIRA

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a oportunidade da vida e todos os momentos proporcionados devido a isto.

A minha família, minha mãe Silvia, meu pai Eladio e minha irmã Flávia por tanta paciência durante estes anos, por escutarem sobre meu curso e projeto de iniciação científica mesmo não compreendendo nada do assunto. Por terem confiança nas minhas escolhas e desejarem sempre o melhor para mim.

A minha prima Karoline que sempre foi minha inspiração, antes mesmo da faculdade, que me incentivou a entrar na pesquisa e me ajudou sempre que necessário. Você é minha inspiração de mulher na ciência, te admiro mil!

A minha orientadora Prof^a. Dr^a Ana Cursino, não existem palavras o suficiente para lhe agradecer, por acreditar no meu potencial mesmo eu não acreditando, pela paciência de sempre, por me ajudar nos momentos de angústia, ansiedade. Além de professora, orientadora, mãe científica, sempre foi uma grande amiga e sempre será meu exemplo. Gratidão por compartilhar tudo da iniciação científica, inclusive esta família científica, minhas sis Gabriela, Liana e Maria. Gurias, não sabem o quanto sou grata a vocês, as minis Cursinos que sempre me ajudaram em tudo sem medir esforços.

A Prof^a. Dr^a Renata Mello Giona minha co-orientadora por me receber tão bem, por me ajudar no desenvolvimento desse trabalho, pela confiança, pelo ensino, pela disponibilidade e compreensão.

Aos amigos que estiveram lá desde o início Danieli, Nicole, Kelli, Nicoli, Gabriel, Tainá e Junior, pela paciência de ouvir tantas vezes sobre meus estudos, apoio, vocês sempre foram fundamentais na minha vida e nesta jornada.

Aos meus colegas de laboratório (LAMAFL) que sempre estiveram presentes Gabriela, Maria, João, Ana e Ariany, seja para rir quando carbonizava as vitaminas ou me ajudar sem medir esforços. Roberta que se tornou parte do laboratório também, por compartilhar todos os momentos, pelos surtos e trabalhos juntas.

A todos os professores do curso de Licenciatura em Química pelo aprendizado e amizade, enquanto ajudaram em minha formação acadêmica e pessoal. Agradeço, sobretudo, aqueles que auxiliaram na realização desse trabalho. Todos sempre serão lembrados.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Medianeira pelo espaço e apoio financeiro para a realização do meu projeto.

A Universidade Federal da Integração Latino-Americana pela cooperação com as análises de difratometria.

E a todos que participaram desse trabalho e desta etapa acadêmica de alguma forma.

Nothing in life is to be feared, it's only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.
(Marie Curie)

RESUMO

Considerando que muitas vitaminas podem ser facilmente degradadas, este estudo visa à utilização de duas matrizes inorgânicas, os hidróxidos duplos lamelares (HDL) e os hidroxissais lamelares (HSL), como uma opção de liberador lento e que propicie maior estabilidade térmica para administração de vitaminas. Os HDLs apresentam como fórmula geral $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}]_{x/n}.yH_2O$, em que M^{2+} corresponde a um cátion metálico divalente, M^{3+} corresponde a um cátion metálico trivalente e A^{n-} corresponde ao ânion intercalado. Já os HSLs possuem fórmula geral $M^{2+}(OH)_{2-x}(A^{n-})_{x/n}.yH_2O$, em que M^{2+} corresponde a um cátion metálico divalente, o Zn^{2+} e A^{n-} corresponde aos ânions intercalados. Inicialmente preparou-se o composto HDL/B3 intercalado com a vitamina B3 pelo método de co-precipitação. Posteriormente, realizou-se a caracterização do HDL/B3 e dos HSLs por difratometria de raios X (DRX), espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR) e análise termogravimétrica (TGA/DSC). A avaliação da liberação ocorreu pelo ajuste dos dados experimentais usando modelos de Elovich, Freundlich, Bhaskar, Primeira Ordem e Segunda-Ordem. A caracterização por DRX comprovou a intercalação da vitamina B3 nas matrizes lamelares com o valor das distâncias basais calculadas pela Lei de Bragg (HDL/B3 = 15,4 Å - bicamada; HSL/B3-1 = 15,43 Å - bicamada e 9,92 Å, - monocamada; HSL/B3-2 = 9,63 Å - monocamada). Por meio das medidas FTIR, observaram-se bandas características da vitamina B3 corroborando o identificado pelo DRX. Com a análise de TGA/DSC, analisou-se que a vitamina B3 pura inicia sua decomposição térmica em 155 °C e, após a intercalação houve uma melhora no aumento da estabilidade térmica em 163 °C (HDL/B3) e 175 °C (HSL/B3-1 e HSL/B3-2). Fez-se possível ainda com a análise termogravimétrica, estimar a fórmula geral dos compostos, sendo $Zn_{0,75}Al_{0,25}(OH)_2(Vitamina\ B3)_{0,54}.1,06H_2O$ (HDL/B3), $Zn_5(OH)_8(Vitamina\ B3)_{5,66}.2,87H_2O$ (HSL/B3-1), $Zn_5(OH)_8(Vitamina\ B3)_{9,7}.5,06H_2O$ (HSL/B3-2). A liberação sustentada da vitamina B3 para o HDL/B3 foi de 20,57% em 79,64 horas, para o HSL/B3-1 foi de 68,8% e para o HSL/B3-2 foi de 56,9% em 44,1 h, respectivamente. Os modelos de Elovich, Freundlich, Bhaskar e Segunda-Ordem apresentaram coeficientes de correlação satisfatórios (R^2 entre 0,97-0,98) para o HDL/B3, enquanto para o HSL/B3-1 foi ajustada com dois modelos (Bhaskar – R^2 0,98; Segunda-Ordem – R^2 de 0,97), já o HSL/B3-2 foi o modelo de Bhaskar (R^2 – 0,96). Logo, os híbridos organo-inorgânicos obtidos referentes à vitamina B3 possuem propriedades nutracêuticas, significativa melhora na estabilidade térmica e liberação lenta, sendo adequados para possíveis aplicações na indústria de alimentos com valor nutricional agregado.

Palavras-chave: vitamina B3; hidróxidos duplos lamelares; hidroxissais lamelares; estabilidade térmica; intercalação; cinética de liberação.

ABSTRACT

Considering that many vitamins can be easily degraded, the present work aims to use two inorganic matrices, layered double hydroxides (HDL) and layered hydroxide salts (HSL), as an option for a slower release and to provide better thermal stability for vitamin administration. LDHs have the general formula $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}]_{x/n}.yH_2O$, where M^{2+} corresponds to a divalent metallic cation, M^{3+} corresponds to a trivalent metallic cation and A^{n-} corresponds to the intercalated anion. HSLs, on the other hand, have the general formula $M^{2+}(OH)_{2-x}(A^{n-})_{x/n}.yH_2O$, where M^{2+} corresponds to a divalent metallic cation, Zn^{2+} and A^{n-} correspond to intercalated anions. Initially, the compound HDL/B3 intercalated with vitamin B3 was prepared by the coprecipitation method. Subsequently, the characterization of HDL/B3 and HSLs (previously synthesized) was done by X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and thermal analysis (TGA). The release evaluation occurred by fitting the experimental data using Elovich, Freundlich, Bhaskar, First Order and Second Order models. XRD characterization confirmed the intercalation of vitamin B3 in layered matrices with the value of the basal distance calculated by Bragg's Law (HDL/B3 = 15.4 Å - bilayer; HSL/B3-1 = 15.43 Å - bilayer and 9.92 Å, - monolayer; HSL/B3-2 = 9.63 Å - monolayer). Using FTIR, characteristic bands of vitamin B3 were observed, corroborating what was identified by XRD results. With the TGA/DSC analysis, it was analyzed that pure vitamin B3 starts its thermal decomposition at 155 °C and, after intercalation, there was an improvement in thermal stability at 163 °C (HDL/B3) and 175 °C (HSL/B3-1 and HSL/B3-2). It was also possible with the thermogravimetric analysis to estimate the general formula of the compounds, being $Zn_{0.75}Al_{0.25}(OH)_2(Vitamina\ B3)_{0.54}.1,06H_2O$ (HDL/B3), $Zn_5(OH)_8(Vitamina\ B3)_{9,7.5}.0,06H_2O$ (HSL/B3-1) and $Zn_5(OH)_8(Vitamina\ B3)_{9,7.5}.0,06H_2O$ (HSL/B3-2). The sustained release of vitamin B3 for HDL/B3 was 20.57% up to 79.64 h, for HSL/B3-1 it was 68.8% and for HSL/B3-2, it was 56.9 % up to 44.1 h, respectively. The Elovich, Freundlich, Bhaskar and Second-Order models showed satisfactory correlation coefficients (R^2 between 0.97-0.98) for HDL/B3, while for HSL/B3-1 it was fitted with two models (Bhaskar – R^2 0.98; Second Order – R^2 of 0.97), whereas the HSL/B3-2 was Bhaskar's model (R^2 – 0.96). Therefore, the organic-inorganic hybrids obtained by niacin intercalation have nutraceutical properties, improving thermal stability and slow release, being suitable for applications in the food industry with added nutritional value.

Keywords: vitamin B3; layered double hydroxides; layered hydroxide salts; thermal stability; intercalation; release kinetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas do ácido nicotínico, forma ativa da vitamina B3.....	17
Figura 2 – Esquema do hidróxido duplo lamelar.....	18
Figura 3 - Esquema do hidroxissal lamelar.....	19
Figura 4 – Difractogramas de raios X dos sólidos: nicotinato de sódio (a), HDL/B3 (b), HSL/B3-1 (c) e HDL/B3-2 (d).....	26
Figura 5 – Ilustração da vitamina B3 intercalada entre as lamelas: HDL/B3 bicamada (a), HSL/B3-1 bicamada (b), HSL/B3-1 monocamada (c) e HSL/B3-2 monocamada (d).....	27
Figura 6 – Espectros de infravermelho dos sólidos: nicotinato de sódio (a), HDL/B3 (b), HSL/B3-1 (c) e HDL/B3-2 (d).....	28
Figura 7 – Representação da coordenação.	29
Figura 8 – Análise térmica dos sólidos obtidos: nicotinato de sódio (a), HDL/B3 (b), HSL/B3-1 (c) e HDL/B3-2 (d).....	30
Figura 9 – Curva de Calibração para quantificação da vitamina B3.	31
Figura 10 – Curva de liberação dos sólidos: HDL/B3, HSL/B3-1 e HSL/B3-2.....	32
Figura 11 – Modelos de cinética de Elovich, Freundlich, Bhaskar, Difusão Parabólica, Primeira Ordem e Segunda Ordem Modificada para liberação da vitamina B3 dos sólidos.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modelos cinéticos utilizados na liberação da vitamina B3.....	24
Tabela 2 – Principais bandas (FTIR) observadas nos espectros do hidróxido duplo lamelar e dos hidroxissais lamelares intercalados com a vitamina B3 e suas respectivas atribuições	28
Tabela 3 - Parâmetros cinéticos obtidos para liberação da vitamina B3 do hidróxido duplo lamelar e dos hidroxissais lamelares de zinco.....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATR	Refletância Total Atenuada
DRX	Difratometria de Raios X
DTA	Análise Térmica Diferencial
FTIR	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
HDL	Hidróxido Duplo Lamelar de Zinco e Alumínio Intercalado com vitamina B3
HNZ	Hidroxinitrato de Zinco
HSL/B3-1	Hidroxissal Lamelar de Zinco Intercalado com Vitamina B3
HSL/B3-2	Primeira Síntese de Hidroxissal Lamelar de Zinco Intercalado com Vitamina B3
JCPDS	Comitê de Padrões de Difração em Pó (Joint Committee on Powder Diffraction Standards)
LAMAFI	Laboratório de Materiais e Fenômenos de Interface
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADP	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
TGA	Análise Termogravimétrica
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana
UTFPR	Universidade Tecnológica Federal do Paraná
UV-Vis	Ultravioleta e Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Vitaminas	15
3.1.1 Vitamina B3	16
3.2 Compostos lamelares, hidróxidos duplos lamelares e hidroxissais lamelares	18
4 METODOLOGIA	22
4.1 Reagentes	22
4.2 Reação de co-precipitação para obtenção do composto HDL/B3	22
4.3 Reação de co-precipitação para obtenção do composto HSL/B3	22
4.4 Caracterização dos sólidos	23
4.5 Estudo da cinética de liberação da vitamina B3	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
5.1 Caracterização dos sólidos	26
5.2 Estudo da cinética de liberação de vitamina B3	31
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Alimentos processados industrialmente possuem uma longa vida útil, entretanto, estão sujeitos a uma série de fatores que alteram sua composição nutricional. A perda nutricional relacionada à degradação de vitaminas pode ser influenciada pelo pH, luz, presença de oxigênio, entre outros (CORREIA; FARAONI; PINHEIRO-SANT'ANA, 2008; AZEREDO, 2008).

Com o crescente interesse dos consumidores por alimentos processados e com propriedades nutracêuticas, há o incentivo de pesquisas e estudos para o avanço no desenvolvimento de novos produtos para este nicho de mercado (LIRA *et al.*, 2009). Tendo em vista que vitaminas podem ser facilmente degradadas, como opção de proteção, podem ser usadas matrizes inorgânicas, por sua relevância e baixo custo.

Os materiais inorgânicos como os hidróxidos duplos lamelares (HDL) vêm sendo utilizados pela indústria farmacêutica na produção de medicamentos como sistemas de liberação lenta, pela não toxicidade e por ser biocompatível. Tendo sua fórmula geral $[M^{2+}_{1+x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}]_{x/n}.yH_2O$, em que M^{2+} corresponde a um cátion metálico divalente, o Zn^{2+} , M^{3+} corresponde a um cátion metálico trivalente, o Al^{3+} e, A^{n-} corresponde aos ânions intercalados (CREPALDI; VALIM, 1998; GAO *et al.*, 2013).

Os materiais inorgânicos como os hidroxissais lamelares (HSL) são constituídos em especial por zinco e hidroxilas, possuem fórmula geral $[M^{2+}(OH)_{2-x}(A^{n-})_{x/n}.yH_2O$, em que M^{2+} corresponde a um cátion metálico divalente, o Zn^{2+} e A^{n-} corresponde aos ânions intercalados (ARIZAGA; SATYANARAYANA; WYPYCH, 2007). Assim como os HDLs, são biocompatíveis e possuem baixa toxicidade (DEL HOYO, 2007).

Dessa forma, este trabalho visa caracterizar compostos HSL e HDL e estudar a cinética de liberação da vitamina B3 intercalada em diferentes matrizes com lamelas carregadas positivamente (hidróxidos duplos lamelares e hidroxissais lamelares) com a intenção de desenvolver aditivos alimentícios com liberação lenta e com valor nutricional agregado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar hidróxidos duplos lamelares de zinco/alumínio e hidroxissais lamelares de zinco intercalados com a vitamina B3, bem como avaliar a cinética de liberação desses compostos com a finalidade de desenvolver aditivos alimentícios com maior estabilidade térmica, de liberação lenta e com valor nutricional agregado.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar pelo método de co-precipitação o hidróxido duplo lamelar de zinco/alumínio, na proporção de 3:1, intercalado com a vitamina B3 (HDL/B3).
- Caracterizar o hidróxido duplo lamelar de zinco/alumínio e os hidroxissais lamelares de zinco intercalados com a vitamina B3 utilizando técnicas de Difractometria de Raios X (XRD), Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FTIR) e Análise Termogravimétrica e Calorimetria Exploratória Diferencial (TGA/DSC).
- Realizar o estudo da cinética de liberação da vitamina B3 em meio aquoso nas distintas matrizes lamelares (HDL/B3 e HSL/B3) intercaladas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Vitaminas

Atualmente, os consumidores estão se tornando mais exigentes e conscientes com relação a alimentação, procurando produtos assíduos e práticos devido a rotina frenética no cotidiano (LEONARDI; AZEVEDO, 2018). Conseqüentemente, o consumo de alimentos industrializados se tornou atrativa, priorizando as opções com maior teor de nutrientes. Deste modo, houve um avanço no estudo de melhorias nas propriedades nutricionais dos alimentos, principalmente aqueles que se tornam alvo nos cardápios alimentares populares e que supram as necessidades nutricionais reais (CORREIA; FARAONI; PINHEIRO-SANT'ANA, 2008). Diversos produtos como grãos processados, massas, farinhas e pães tornam-se mais atrativos e nutritivos quando adicionadas vitaminas (MCGUIRE; BEERMAN, 2012).

As vitaminas são classificadas como micronutrientes essenciais para o crescimento natural e preservação da saúde. Agindo como coenzimas, além de ser imprescindível para diversas reações metabólicas do corpo humano (LIBERATO; PINHEIRO-SANT'ANA, 2006). Tendo isso em vista, a deficiência das mesmas leva ao mau desempenho do organismo e o surgimento de algumas doenças. Em contrapartida, o excesso delas leva a problemas como hipervitaminose (SUCUPIRA; XEREZ; DE SOUSA, 2012).

Sucupira *et al.* (2012) complementam que, como não são sintetizadas pelos humanos em quantidades necessárias, é preciso a ingestão por meio de alimentos.

As vitaminas são classificadas em duas maneiras com base na solubilidade: as lipossolúveis e as hidrossolúveis, ambas absorvidas principalmente no intestino delgado. As lipossolúveis como o nome já diz, são solúveis em gorduras, sendo elas: vitamina A (retinol) ou caroteno, D, E (tocoferol) e K. Já as hidrossolúveis, são vitaminas que são solúveis em água, sendo elas: a vitamina C (ácido ascórbico), ácido fólico ou B9 e B - vitaminas complexas – B1 ou tiamina, B2 ou riboflavina, B3 ou niacina, B5 ou ácido pantotênico, B6 ou piridoxina, B12 ou cobalamina, H ou

biotina (NOLLET; TOLDRÁ, 2012; MCGUIRE; BEERMAN, 2012; DAMODARAN; PARKIN; FENNEMA, 2010).

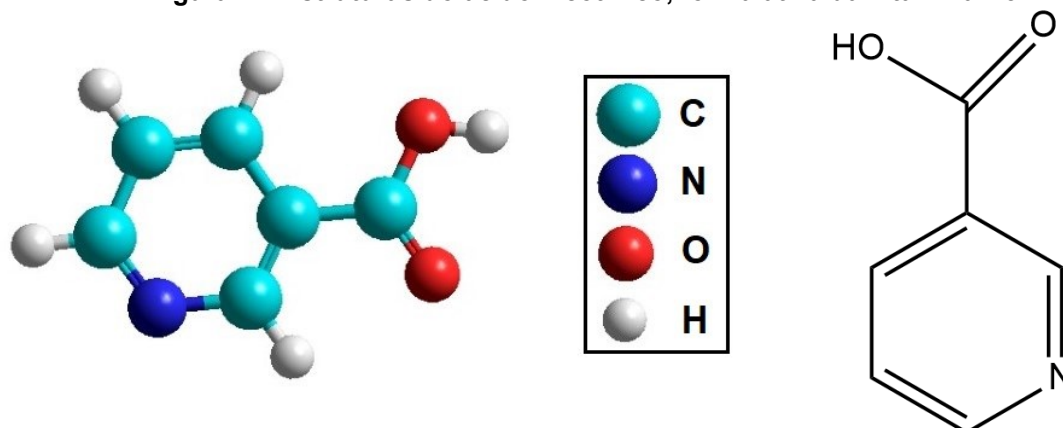
Segundo Mcguire e Beerman (2012), alguns nutrientes dos alimentos são destruídos mesmo quando preparados e armazenados da melhor forma possível, principalmente as vitaminas solúveis em água. A perda nutricional de vitaminas nos alimentos acontece nos processos de colheita, manipulação, cozimento, processamento, armazenamento, tratamentos térmicos e, até mesmo, em casa, informação esta citada também pelos autores Damodaran, Parkin e Fennema (2010).

Grande parte das vitaminas é muito sensível, sofrendo degradação/decomposição por diversos fatores como: pH, presença de oxigênio, umidade, temperatura, luz e diversos tipos de tratamentos, o que torna a sua biodisponibilidade menor ao longo da vida útil dos alimentos nas prateleiras de supermercado (LESKOVÁ *et al.*, 2006; SUCUPIRA; XEREZ; DE SOUSA, 2012).

3.1.1 Vitamina B3

A vitamina B3 ou niacina, representada na Figura 1, termo genérico para piridina 3-ácido carboxílico (ácido nicotínico) é estável em preparações como cozimento (calor úmido) e armazenamento, sendo possível transformar a nicotinamida em ácido nicotínico sem que ocorra perda da vitamina. Sob efeito da luz também não ocorrem perdas térmicas pertinentes ao processamento dos alimentos. Apesar disso, a perda da mesma pode suceder da lixiviação dos alimentos (COMBS; MCCLUNG, 2017; DAMODARAN; PARKIN; FENNEMA, 2010).

Figura 1 – Estruturas do ácido nicotínico, forma ativa da vitamina B3



Fonte: Autoria própria (2022)

Essa vitamina pode ser encontrada em carnes, leveduras de cerveja, farinhas de cereais, vegetais, amendoim, sementes e batatas (NOLLET; TOLDRÁ 2012; COMBS; MCCLUNG, 2017). É considerada de fundamental importância para o organismo, pois atua na síntese dos nucleotídeos NAD(H) e NADP(H), indispensáveis para a respiração celular, síntese de ácidos graxos, esteróides e inúmeras reações de oxidação e redução realizadas no corpo humano. Também é capaz de ajudar na diminuição do colesterol e na defesa de doenças cardiovasculares (KONDJOYAN *et al.*, 2018; COMBS; MCCLUNG, 2017; HENDLER, 1997).

Nollet e Toldrá (2012) descrevem que tais coenzimas se encontram em duas formas, sendo elas a reduzida, NADH ou NADPH, as quais são estáveis em meio básico e extintas em ácido, e a oxidada, NAD⁺ e NADP⁺, que são o oposto, estáveis em soluções ácidas e neutras e desintegradas em meios básicos.

A deficiência da niacina origina diversos problemas à saúde, principalmente na pele, primeiramente chamados de “mal del sol” em italiano, que significa “doença do sol”, e posteriormente chamados em italiano de “pelegra”, que é “pele áspera”. É um tipo de irritação intensa na pele, com ocorrência de dermatite, onde a pele vermelha engrossa e escurece. Traz também problemas neurológicos, como demência, ansiedade, irritabilidade, desconcentração e depressão, e problemas gastrointestinais, como a diarreia e perda de apetite, doença qual se não tratada corretamente pode ocasionar até a morte (MCGUIRE; BEERMAN, 2012). Em contrapartida, o excesso da mesma, também traz problemas, dentre eles oculares,

gastrointestinais bem como hepatotoxicidade (FOOD AND NUTRITION BOARD, 1998; HENDLER, 1997).

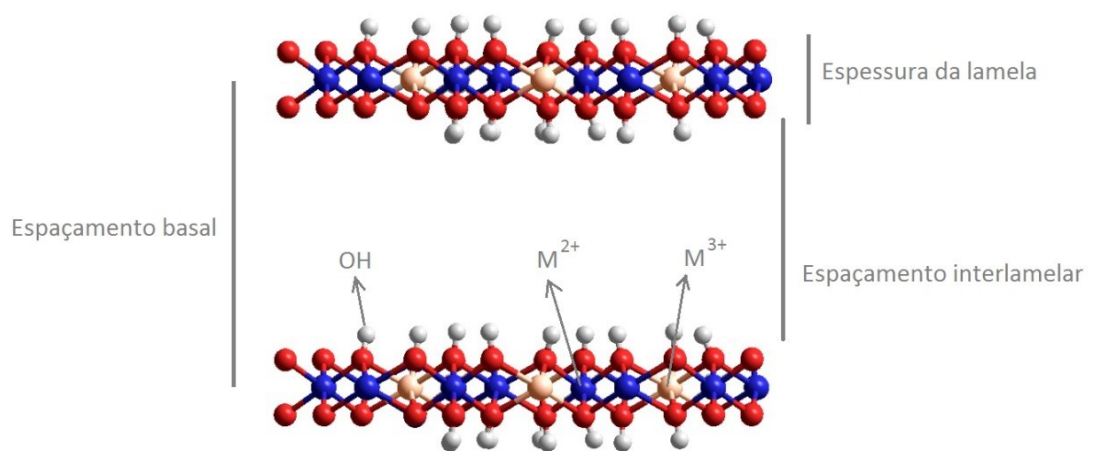
3.2 Compostos lamelares, hidróxidos duplos lamelares e hidroxissais lamelares

Constituído de unidades estruturais denominadas lamelas, os compostos lamelares possuem ligações covalentes ao longo das direções cristalográficas x, y do plano da lamela e se empilham, ao longo do eixo z, por meio de interações fracas na direção basal (DEL HOYO, 2007). As lamelas carregadas encontram-se vinculadas por forças eletrostáticas, em contrapartida, as lamelas neutras interagem, por exemplo, por interações de Van der Waals (LERF, 2004).

Os mais notáveis dessa categoria são os hidroxissais lamelares (HSL) e os hidróxidos duplos lamelares (HDLs) (MARANGONI; RAMOS; WYPYCH, 2009).

Os hidróxidos duplos lamelares (HDLs) esquematizados na Figura 2, possuem fórmula geral $[M^{2+}_{1+x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}]_x/n.yH_2O$, em que M^{2+} corresponde a um cátion metálico divalente como Mg^{2+} , Cu^{2+} entre outros, utilizado no presente trabalho o Zn^{2+} , e M^{3+} corresponde a um cátion metálico trivalente, sendo eles Cr^{3+} , Fe^{3+} entre outros, sendo o Al^{3+} utilizado neste trabalho e A^{n-} corresponde aos ânions intercalados (CREPALDI; VALIM, 1998).

Figura 2 – Esquema do hidróxido duplo lamelar

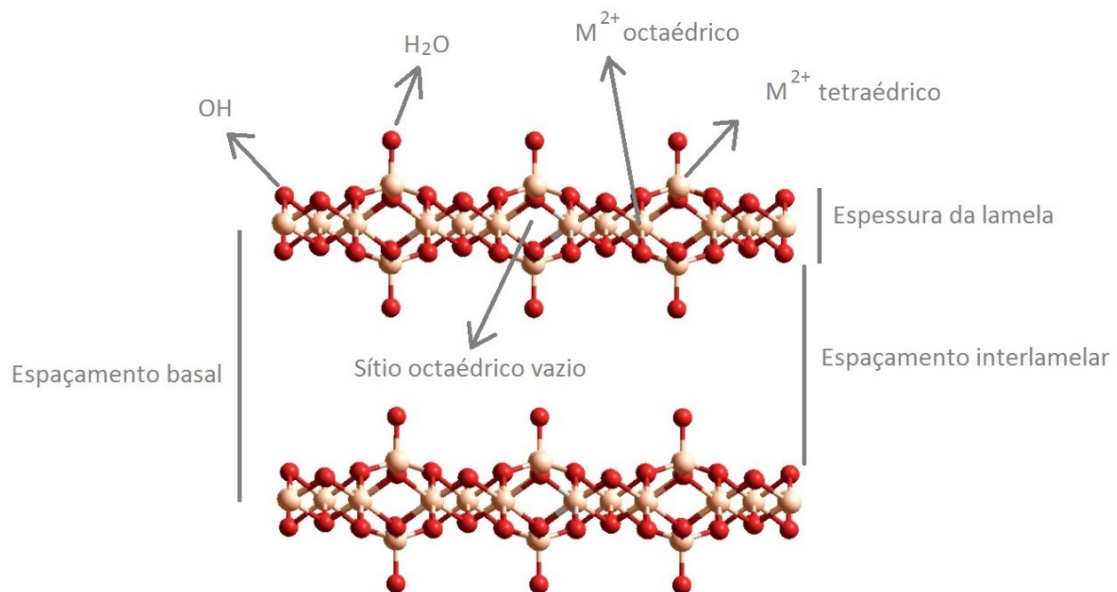


Fonte: Autoria própria (2022)

Os hidróxidos duplos lamelares possuem relevância de aplicação em catálise, eletroquímica e fotoquímica, polimerização, ciências biomédicas, magnetização, usos ambientais, entre outros (MAHJOUBI *et al.*, 2017; DUAN; EVANS, 2006; DAS; DAS; PARIDA, 2006). Carregados positivamente, possuem lamelas contendo metais ligados majoritariamente às hidroxilas e intercalados tem-se ânions e moléculas de água na região interlamelar (CUNHA, 2012). São materiais simples de sintetizar em laboratório, de baixo custo, com baixa toxicidade, ótima biocompatibilidade e, geralmente, são obtidos com alto grau de pureza (WYPYCH; SATYANARAYANA, 2004; DEL HOYO, 2007; MAHJOUBI *et al.*, 2017; CURSINO *et al.*, 2010).

Os hidroxissais lamelares, esquematizados na Figura 3, possuem fórmula geral $[M^{2+}(OH)_{2-x}(A^{n-})_{x/n}.yH_2O]$, em que M^{2+} corresponde a um cátion metálico divalente como Mg^{2+} , Cu^{2+} , sendo utilizado neste trabalho o Zn^{2+} e A^{n-} corresponde aos ânions intercalados (ARIZAGA; SATYANARAYANA; WYPYCH, 2007).

Figura 3 - Esquema do hidroxissal lamelar



Fonte: Autoria própria (2022)

Neste trabalho, o método de síntese utilizado será a co-precipitação. Para tal, serão necessários o controle de alguns critérios, como, temperatura, concentração dos reagentes, diferenças de solubilidade, bem como a natureza e o pH, uma vez que quando acrescido em abundância, o hidróxido é capaz de

favorecer a hidrólise do composto lamelar gerando o óxido do metal correspondente. Além de compreender em um método acessível, replicável e adequado à realização em grandes quantidades, desempenha bons resultados, maior homogeneidade e versatilidade dos materiais, devido a este controle das condições (ARIZAGA; SATYANARAYANA; WYPYCH, 2007; SANTOS, 2016; CREPALDI; VALIM, 1998).

O emprego de matrizes inorgânicas na proteção de vitaminas torna-se algo favorável, pois melhora sua estabilidade térmica, como relatado no trabalho de Gasser (2009), que utilizou para melhorar a estabilidade da vitamina C, hidróxidos duplo lamelares de zinco e ferro na proporção 2:1, respectivamente, bem como de magnésio e ferro para intercalá-la. Relatou ainda que apesar da adsorção da vitamina C é possível utilizar a matriz inorgânica (HDL) para uma liberação controlada.

Gao *et al.*, (2013) averiguaram que além de preservar a vitamina C da degradação, viabilizou o controle da liberação da mesma, ao utilizar HDLs de magnésio e alumínio, bem como magnésio e ferro para intercalar a vitamina C, na proporção de 3:1.

Mallakpour e Hatami (2018) demonstraram ao intercalar a vitamina B9 e nanopartículas de prata em HDL (2:1) de magnésio e alumínio, a capacidade de produzir uma matriz bio-polimérica, junto a vitaminas intercaladas. O qual se manifestou hábil inibidor em relação a crescimento de bactérias patogênicas, quando incorporado à quitosana na criação desta matriz bio-polimérica.

Zanotelli (2019) utilizou um hidroxissal lamelar (HSL), hidroxinitrato de zinco, para intercalação das vitaminas C, L1, B3, B5 e B11 e, posterior adsolubilização do aroma vanilina que agrega multifuncionalidade. Onde as vitaminas B3, L1, B5 e C foram intercaladas com sucesso, evidenciando a melhora da estabilidade térmica. A adsolubilização foi realizada nos compostos intercalados com as vitaminas B3 e L1, onde os ensaios de liberação da vanilina resultaram em uma liberação lenta.

Outro estudo interessante, realizado por Nath e Dolui (2018), utilizou o HDL (2:1) de magnésio e alumínio comitante a um hidrogel de celulose, a fim de aprimorar a estabilidade da vitamina B12, possibilitando uma liberação controlada *in vitro*. Além da melhora da propriedade térmica dos hidrogéis junto ao HDL, os estudos de liberação evidenciaram a vitamina B12 passando a ser liberada no fluido gástrico artificial, bem como no fluido intestinal artificial.

Kleyi *et al.* (2021), utilizaram HDL intercalado com vitamina B3 e diversas proporções (Zn:Al:ácido nicotínico), dos quais apresentaram melhor estabilidade térmica em comparação a forma pura da vitamina. Para o experimento de liberação controlada *in vitro* utilizaram a proporção (2:1:2) em pH 5,5 e 7,5, demonstrando grande potencial no uso de liberação em cuidados com a pele e outras aplicações tópicas.

Asadi *et al.* (2022), constataram ao intercalar a vitamina C em HDL (2:1) de magnésio e alumínio, uma melhora na estabilidade térmica assim como a liberação lenta da mesma. Destacando que são bons materiais para proteger e modificar a taxa de liberação e biodisponibilidade de biomoléculas.

4 METODOLOGIA

4.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico, sendo estes o nitrato de zinco hexaidratado ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (Dinâmica, 96% - PA), nitrato de alumínio nonahidratado ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) (Dinâmica, 98,5% - PA), ácido nicotínico (vitamina B3 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$)) (Synth, 99% - PA) e hidróxido de sódio (NaOH) (Dinâmica, 98% - PA).

4.2 Reação de co-precipitação para obtenção do composto HDL/B3

A síntese foi realizada pelo método de co-precipitação a temperatura ambiente. Fez-se uma solução de 0,03 mol de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 0,01 mol de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ em um volume de 100 mL. Posteriormente a mistura foi adicionada a uma solução utilizando 0,03 mol de ácido nicotínico (com um excesso de 3 vezes em relação a capacidade de troca iônica do HDL) e 0,03 mol de NaOH em 200 mL, sob vigorosa agitação. O pH foi corrigido com a adição de uma solução NaOH $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, até atingir pH próximo a 8, permanecendo assim em agitação por 24 horas. Após isso, fez-se a lavagem dos compostos cerca de 3 vezes e centrifugou-se a 5000 rpm durante 5 min com temperatura a 25°C . Os sólidos obtidos foram secos em estufa a 40°C e macerados para armazenamento em local adequado.

4.3 Reação de co-precipitação para obtenção do composto HSL/B3

As amostras de hidroxinitrato de zinco intercalado com a vitamina B3 (HSL/B3-1 e HSL/B3-2) foram previamente sintetizados pelo grupo Química de Interfaces, Catálise e Energias Renováveis, conforme descrito por Cursino *et al.* (2021). A síntese foi realizada pelo método de co-precipitação a temperatura ambiente. Brevemente, uma solução utilizando ácido nicotínico ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$) adicionou-

se uma solução de NaOH, obtendo-se nicotinato de sódio. Após isso, adicionou-se uma solução de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, atingindo um pH próximo a 6,7 concomitante a adição de uma solução de NaOH 1 mol.L^{-1} , permanecendo assim em agitação por 24 horas. Após isso, os compostos são lavados, centrifugados e secos.

4.4 Caracterização dos sólidos

Os sólidos obtidos foram caracterizados por difratometria de raios X, realizados na Universidade Federal Latino-Americana (UNILA), na qual se utilizou um difratômetro da marca PANalytical, modelo Empyrean com fonte de radiação de $CuK\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$, corrente de 30 mA e tensão de 40 kV.

Foi realizada espectroscopia vibracional na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), utilizando o espectrofotômetro da marca PerkinElmer, Modelo Spectrum 100s Spectrometer, com acessório de refletância total atenuada (ATR) empregando um selenato de zinco (ZnSe), com acumulação de 4 varreduras na faixa de $4000 \text{ a } 600 \text{ cm}^{-1}$ e resolução de 4 cm^{-1} .

A análise termogravimétrica (TGA/DSC) foi realizada por meio de um equipamento da marca PerkinElmer, modelo: STA 6000 Thermal-Analyzer, utilizando cadinhos de Al_2O_3 de $150 \text{ }\mu\text{L}$, fluxo de oxigênio de 20 mL.min^{-1} , velocidade de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ e medida entre $40 \text{ e } 900^\circ\text{C}$, onde foram usados de 4 a 8 mg da amostra para cada análise.

4.5 Estudo da cinética de liberação da vitamina B3

Para estudar a cinética de liberação da vitamina B3, colocou-se 50 mg do hidróxido duplo lamelar em 50 mL de água ultrapura e para os hidroxissais utilizou-se 1,1 mg em contato com 3 mL, utilizada como solvente com pH 7,0 mantendo a temperatura a 25°C , em um frasco fechado, conforme metodologia semelhante à descrita por Ahmad *et al.* (2015). Após isso, fez-se a medida da abosorbância em variações de tempo pré-determinadas durante o período de 44,12 horas para os sólidos HSL/B3-1 e HSL/B3-2, já para o sólido HDL/B3 um total de 79,64 horas,

utilizando a espectroscopia na região do ultravioleta e do visível (UV-Vis) com o espectrofotômetro da marca Thermo Scientific modelo Evolution 260 Bio, de feixe duplo, utilizando cubeta de quartzo e varredura como referência a banda da vitamina B3 em 260 nm.

A partir da curva de calibração usada na quantificação da vitamina B3 foi preparada com sete alíquotas de solução padrão 1231,1 mg.L⁻¹, na faixa de 12,31 e 184,66 mg.L⁻¹, determinou-se concentração de vitamina B3 liberada. Foi monitorada a banda de 260 nm do espectro de absorção UV-Vis da vitamina B3.

Conhecidas as concentrações liberadas de vitamina B3, essas foram utilizadas para a construção das curvas de liberação em função do tempo. Os modelos cinéticos de Bhaskar, Difusão Parabólica, Elovich, Freundlich, Primeira Ordem e Segunda Ordem foram testados quanto o ajuste dos dados experimentais de liberação (Tabela 1).

Tabela 1 – Modelos cinéticos utilizados na liberação da vitamina B3

Modelo cinético	Equação	Parâmetros
Elovich	$1 - \frac{Mt}{Mi} = a \ln(t) + b$	Mt/Mi = fração de vitamina liberada; t= tempo em h; a= constante; b= constante.
Freundlich	$\ln\left(1 - \frac{Mt}{Mi}\right) = \ln(k) + a \ln(t)$	Mt/Mi = fração de vitamina liberada; t= tempo em h; k= constante de velocidade.
Bhaskar	$\log\left(1 - \frac{Mt}{Mi}\right) = -kt^{0,65}$	Mt/Mi = fração de vitamina liberada; t= tempo em h; k= constante de velocidade.
Difusão Parabólica	$\frac{1 - \frac{Mt}{Mi}}{t} = k_d t^{-0,5} + a$	Mt/Mi = fração de vitamina liberada; t= tempo em h; k _d = constante de velocidade; a= constante.
Primeira Ordem	$-\ln\left(1 - \frac{Mt}{Mi}\right) = k_1 t$	Mt/Mi = fração de vitamina liberada; t= tempo em h; k ₁ = constante de velocidade de Primeira Ordem.
Segunda Ordem	$\frac{t}{\frac{Mt}{Mi}} = \frac{t}{k_2 Mi} + t$	Mt/Mi = fração de vitamina liberada; t= tempo em h; Mi= massa inicial (mg.g ⁻¹); k ₂ = constante de velocidade de Segunda Ordem.

Fonte: Adaptado de Djaballah *et al.* (2018); Abniki *et al.* (2021); Ho e Mckay (1999)

A Tabela 1 apresenta os parâmetros dos ajustes cinéticos para a vitamina B3. Conforme o coeficiente de correlação (R^2) observado para cada um deles, em que quanto mais próximo de 1,0 melhor serão os resultados, indicando o melhor modelo ajustado.

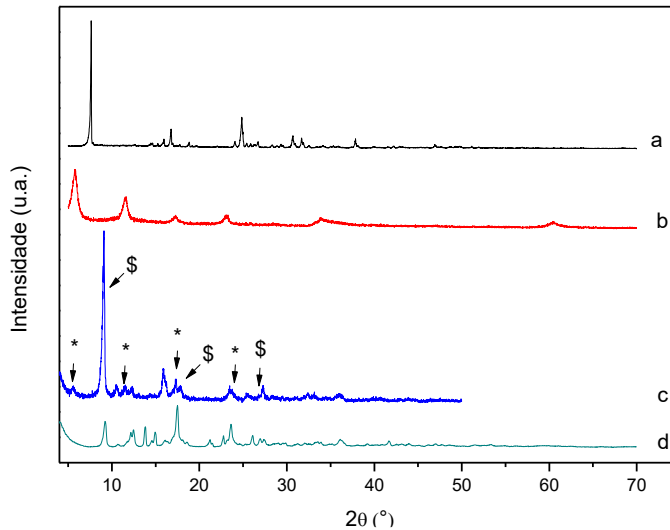
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Caracterização dos sólidos

O hidróxido duplo lamelar de zinco e alumínio na proporção 3:1, apresentou uma distância basal de 8,84 Å, conforme observado por Mahjoubi *et al.* (2017). Por meio do difratograma de raios X foi possível confirmar a intercalação do nicotinato (vitamina B3) no hidróxido duplo lamelar, denominado HDL/B3 (Figura 4-b) e representado na Figura 5-a.

O produto de intercalação apresenta distância basal de 15,4 Å, calculado pela Lei de Bragg, que corresponde à intercalação de uma bicamada da vitamina entre as lamelas, uma vez que o tamanho da vitamina B3 e a espessura da lamela são de aproximadamente 4,4 Å e 4,8 Å, respectivamente (ZANOTELLI, 2019).

Figura 4 – Difratogramas de raios X dos sólidos: nicotinato de sódio (a), HDL/B3 (b), HSL/B3-1 (c) e HDL/B3-2 (d)



Fonte: Autoria própria (2022)

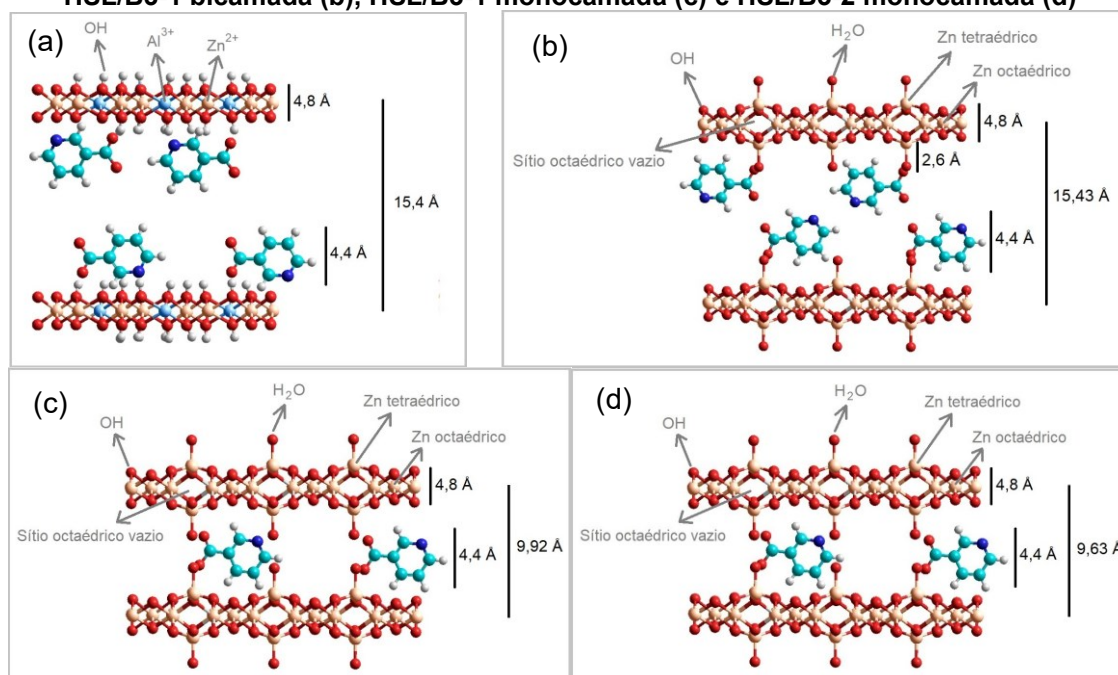
A distância basal do hidroxinitrato de zinco é de 9,77 Å, de acordo com a ficha 24-1460 do JPCDS (CURSINO *et al.*, 2010).

O produto de intercalação do hidroxissal lamelar, denominado HSL/B3-1, possui uma distância basal de 9,92 Å, comprovando a intercalação do ânion nicotinato (Figura 4-c), esquema representativo na Figura 5-b. Nota-se que esse

produto de intercalação apresenta uma mistura de fases, sendo uma referente à intercalação de uma monocamada da vitamina, apresentando picos referentes à repetição lamelar, denotados por (\$) e outra referente à intercalação de uma bicamada da vitamina no espaço interlamelar, com distância basal de 15,43 Å, esquema representativo na Figura 5-c, cujos picos estão marcados por (*).

Já o produto de intercalação HSL/B3-2 (9,63 Å), apresentou apenas a fase referente à intercalação de uma monocamada da vitamina (Figura 4-d; 5-d).

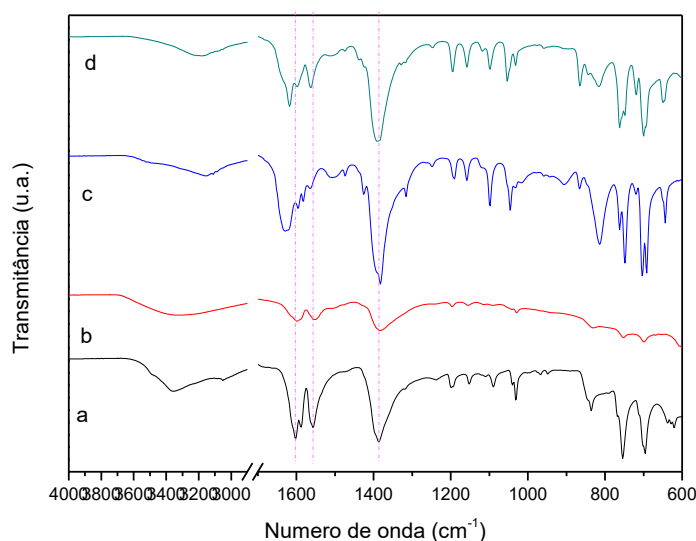
Figura 5 – Ilustração da vitamina B3 intercalada entre as lamelas: HDL/B3 bicamada (a), HSL/B3-1 bicamada (b), HSL/B3-1 monocamada (c) e HSL/B3-2 monocamada (d)



Fonte: Autoria própria (2022)

Por meio das análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho comprova-se a intercalação, uma vez que apresenta bandas características do sal da vitamina B3 (Figura 6-a), conforme descrito na tabela 2 abaixo.

Figura 6 – Espectros de infravermelho dos sólidos: nicotinato de sódio (a), HDL/B3 (b), HSL/B3-1 (c) e HDL/B3-2 (d)



Fonte: Autoria própria (2022)

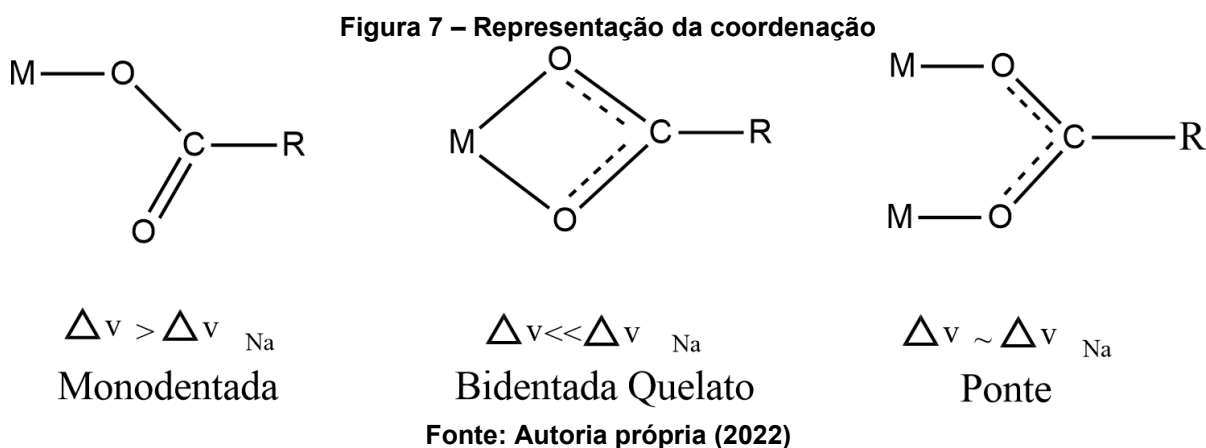
Tabela 2 – Principais bandas (FTIR) observadas nos espectros do hidróxido duplo lamelar e dos hidroxissais lamelares intercalados com a vitamina B3 e suas respectivas atribuições

Nicotinato de sódio (cm ⁻¹) (a)	HDL/B3 (cm ⁻¹) (b)	HSL/B3-1 (cm ⁻¹) (c)	HSL/B3-2 (cm ⁻¹) (d)	Atribuições
1558, 1386	1552, 1382	1564, 1382	1564, 1390	COO ⁻ as e s
1600	1596	1600	1602	C=C anel aromático

Fonte: Silverstein *et al.* (2006); Pavia *et al.* (2009); Chesalov *et al.* (2013)

Embora a distância basal do HNZ e dos hidroxissais lamelares intercalados com a vitamina B3 sejam próximas, os compostos de intercalação não possuem banda característica de nitrato em 1365 cm⁻¹, confirmando a substituição dos aniões de nitrato pelos ânions da vitamina (CURSINO *et al.*, 2010).

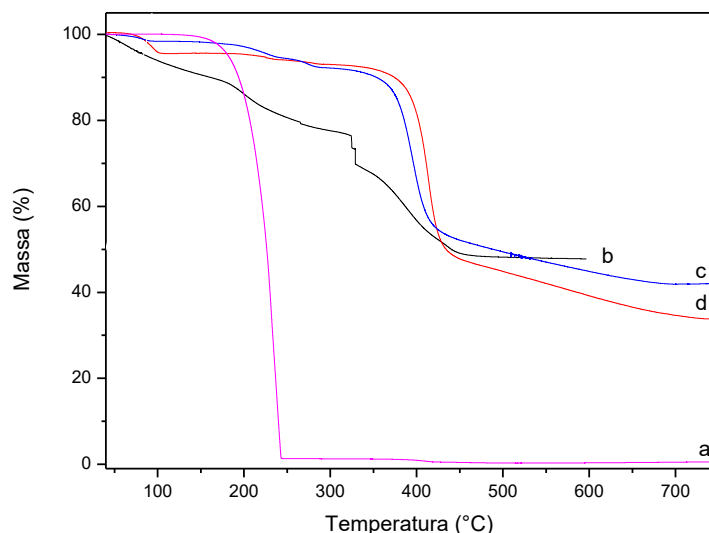
Utilizando a variação entre a separação de duas bandas assimétricas e simétricas ($\Delta v = v_{as} - v_s$), quando correlacionadas a Δv do sal da vitamina e do composto lamelar, torna-se possível qualificar as formas de coordenação do ânion com o metal da lamela, sendo os tipos de coordenação representados na Figura 7 (NAKAMOTO, 2009).



Isso posto, as variações conformes as frequências citadas acima, o HDL/B3 ($\Delta v = 170 \text{ cm}^{-1}$), HSL/B3-1 ($\Delta v = 182 \text{ cm}^{-1}$), HSL/B3-2 ($\Delta v = 174 \text{ cm}^{-1}$) e para o sal de sódio da vitamina B3 ($\Delta v = 172 \text{ cm}^{-1}$) apresentam valores similares que se denota que a ligação entre o ânion e o centro metálico está em ponte, com exceção do composto HSL/B3-1 que apresentou uma variação maior ao da vitamina pura, indicando a coordenação como monodentada.

Por meio da análise termogravimétrica, pode-se observar que a decomposição térmica da vitamina B3 pura inicia em $155 \text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 8-a). Após a intercalação, no composto HDL/B3, a decomposição da matéria orgânica inicia-se em aproximadamente $318 \text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 8-b). Com isso pode-se comprovar uma melhora da estabilidade térmica de $163 \text{ }^\circ\text{C}$.

Figura 8 – Análise térmica dos sólidos obtidos: nicotinato de sódio (a), HDL/B3 (b), HSL/B3-1 (c) e HDL/B3-2 (d)



Fonte: Autoria própria (2022)

Para o produto de intercalação HSL/B3-1, observa-se na Figura 8-c, que após a intercalação, a decomposição da matéria orgânica inicia-se em aproximadamente 330 °C, comprovando uma melhora na estabilidade de 175 °C. O produto de intercalação HSL/B3-2 também inicia sua decomposição em 330 °C (Figura 8-d).

Dessa forma, tem-se que as matrizes lamelares, hidroxissais lamelares (HSL/B3-1 e HSL/B3-2) e hidróxido duplo lamelar (HDL/B3), protegem a vitamina aumentando significativamente sua temperatura inicial de decomposição térmica. Um comparativo entre as duas matrizes, mostra que os HSLs possuem melhor estabilidade térmica que os HDLs.

Posterior a análise termogravimétrica (TGA/DTA) dos compostos de intercalação, por meio da porcentagem de sólido sem água de hidratação e a porcentagem final de óxido dos respectivos metais, calculou-se a quantidade da vitamina B3 estimada nos mesmos. Ponderando a fórmula geral para os hidroxissais lamelares $Zn_5(OH)_8(NO_3)_{2-x}(Vitamina\ B3)_x \cdot nH_2O$ e para o hidróxido duplo lamelar $Zn_{0,75}Al_{0,25}(OH)_2(Vitamina\ B3)_{(0,25/m)} \cdot nH_2O$.

As curvas de análise térmica do HSL/B3-1 apresentam dois eventos importantes, em que o primeiro corresponde à perda de água até 223,54 °C com massa 95,70% e o segundo compreende a queima de matéria orgânica e

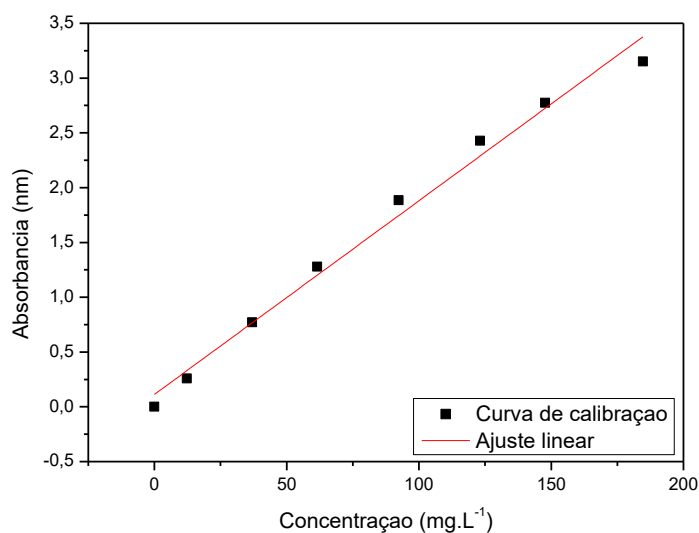
desidroxilação da lamela até 732,68 °C, formando o óxido de zinco (ZnO) com massa 42,01%. Com isso, a composição inicial do produto de intercalação é $Zn_5(OH)_8(\text{Vitamina B3})_{5,66} \cdot 2,87H_2O$.

Para o composto HSL/B3-2, a perda de água termina em 223,54 °C com uma massa seca de 94,77% e a temperatura em 745,6 °C está relacionada a massa residual de 33,89%, assim chegou-se a estimativa da fórmula $Zn_5(OH)_8(\text{Vitamina B3})_{9,7} \cdot 5,06H_2O$. Considerando-se a massa seca para o HDL/B3 a temperatura de 176,36 °C com 89,05% e a massa residual sendo em 590,96 °C com 47,78%, estimou-se a sua fórmula como $Zn_{0,75}Al_{0,25}(OH)_2(\text{Vitamina B3})_{0,54} \cdot 1,06H_2O$.

5.2 Estudo da cinética de liberação de vitamina B3

A curva de calibração para determinação da concentração de vitamina B3 utilizada para quantificação está representada na Figura 9, a qual apresentou $R^2 = 0,99$ para o ajuste linear, sendo portanto, considerado o ajuste satisfatório.

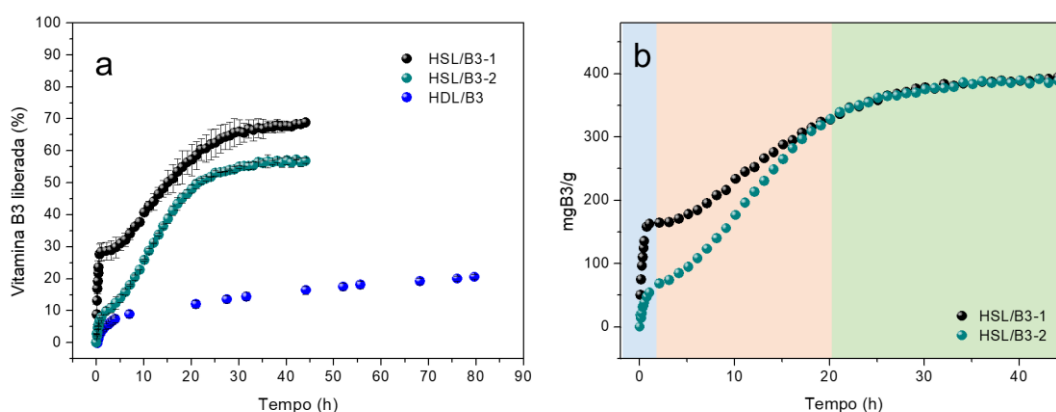
Figura 9 – Curva de Calibração para quantificação da vitamina B3



Fonte: Autoria própria (2022).

Na Figura 10 é apresentada a porcentagem de liberação da vitamina B3 em função do tempo pelos sólidos HDL/B3, HSL/B3-1 e HSL/B3-2, a 25 °C.

Figura 10 – Curva de liberação dos sólidos: HDL/B3, HSL/B3-1 e HSL/B3-2



Fonte: Autoria própria (2022).

Observou-se que a liberação da vitamina B3 para o HDL/B3 (Figura 10-a) foi mais rápida nas primeiras 7 h, tendo sido liberada aproximadamente 9% de B3 nesse período. Após esse tempo o processo ocorreu de forma mais lenta e, nas 73 h seguintes, aproximadamente 11% de vitamina foi liberada, totalizando 20,57% B3 na solução, em um período total de 79,64 h (3 dias e 7,64 h). Com relação à quantidade máxima liberada, um valor similar foi obtido por Majoni e Hossenlopp (2014), que observaram diferentes taxas de liberação ao estudar a cinética de três compostos diferentes (isômeros) intercalados em uma matriz lamelar de Zn e Cu a 40 °C, sendo esses *o*, *m* e *p*-hidroxicinamato. Um deles liberou 22%, outro 40% atingindo estabilidade em 15 h e por fim, outro teve sua porcentagem em 100% em 5 horas. Os autores atribuíram essa diferença na porcentagem liberada aos diferentes momentos de dipolo dos isômeros, isso é, a molécula com maior momento de dipolo possivelmente teria maior afinidade com a matriz lamelar em comparação com os outros isômeros. Sugere-se então que a baixa liberação da vitamina B3 deve estar relacionada à uma forte interação ou, até mesmo, à coordenação em ponte entre o carboxilato (ânion) e o metal da lamela do HDL aqui sintetizado.

Apesar da liberação ser sustentada, cerca de 80% da vitamina no HDL/B3 não foi liberada no tempo estudado. Porém, a vitamina ainda está sendo liberada, embora muito lentamente, como pode ser observado na Figura 10-a, o que demonstra potencial para aumentar a estabilidade durante a vida útil de alimentos. Além disso, mesmo liberando uma baixa quantidade, se utilizado em alimentos, é

importante considerar que, quando o material entrar em contato com o ácido estomacal, a vitamina é disponibilizada instantaneamente (WEI *et al.*, 2004).

Para o sólido HSL/B3-1 (Figura 10-b), inicialmente a liberação ocorreu de forma rápida e, em cerca de 1 h, aproximadamente 28,4% do ânion do qual está mais fracamente adsorvida foi liberado (HUANG; BRAZEL, 2001; SAN ROMÁN *et al.*, 2013), o que é conhecido como efeito Burst. Seguido de forma mais lenta entre 2 e 20,12 horas a taxa de liberação foi de 30%, totalizando 58,4% que pode ser relacionada a difusão do ânion no espaço interlamelar (AHMAD *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2013). De 21 até 44,1 horas, ou seja, 23 horas, 10% foram liberados, totalizando 68,8%. Essa liberação mais lenta pode ser explicada pela liberação de ânions que sofrem forte interação e encontram-se alocados entre as lamelas (AHMAD *et al.*, 2015; CONSTANTINO *et al.*, 2008). Cerca de 40% de vitamina não foi liberada e isso provavelmente pode ser atribuído a estar fortemente incorporada nos sítios positivos das lamelas do HSL, resultando no aprisionamento do ânion dentro do hospedeiro ou, até mesmo, a uma coordenação efetiva entre carboxilato (ânion) e metal da lamela. As três etapas de liberação podem ser visualizadas na Figura 10-b.

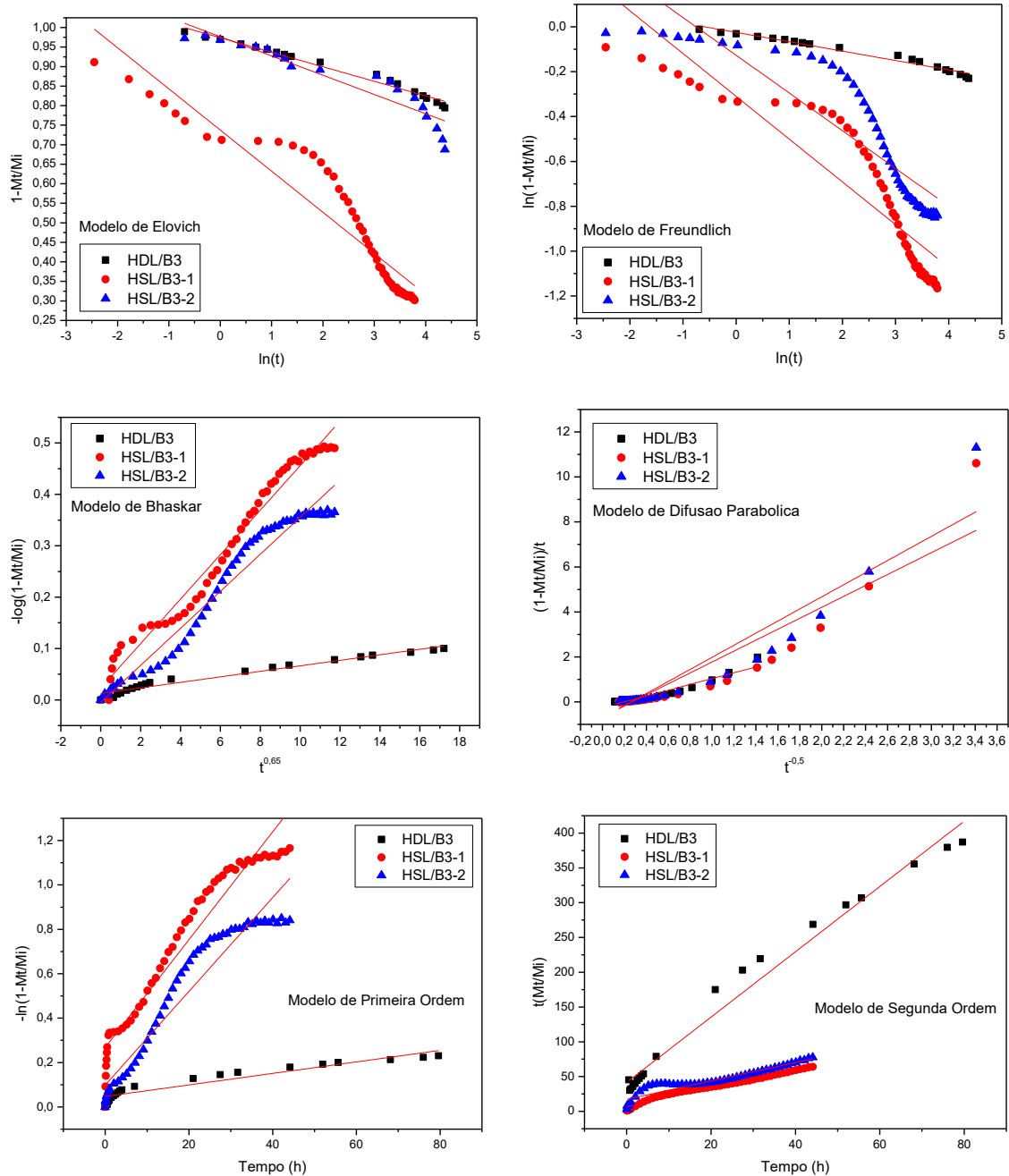
Da mesma forma, para o HSL/B3-2 (Figura 10-b), a liberação também ocorreu em três etapas: ocorreu a liberação de 8% na primeira hora, também atribuído ao efeito Burst. Após, a liberação ocorreu também de forma mais lenta até 20,2 horas, liberando nesse intervalo 38%, totalizando 46% de liberação. Entre 20,2 até 44,1 horas (1 dia e 20,12 h) somente 9%, totalizando 56,9% de liberação. Nota-se que houve uma maior liberação de vitamina de HSL/B3-1 comparado à HSL/B3-2, o que pode ser atribuído às interações mais fortes entre ânion-matriz do HSL/B3-2, já que esse apresenta intercalação de uma monocamada da vitamina. De fato, estudos de liberação com HDL de Mg/Al com carnosina e ácido gálico intercalados, sendo que o primeiro apresentou intercalação em bicamada e ácido gálico em monocamada, mostraram que a percentagem máxima liberada de carnosina foi maior do que do ácido gálico (KONG *et al.*, 2010).

Com relação ao tempo de liberação, tanto o HSL/B3-1 como o HSL/B3-2 apresentaram uma liberação sustentada de vitamina mesmo após 40 horas, período que é superior a outros trabalhos envolvendo intercalação de ânions em matrizes lamelares (QI; ZHANG; LI, 2013; MAJONI; HOSSENLOPP, 2014). Por exemplo,

cefotaxima intercalada em HDL de Zn e Al apresentou porcentagem de liberação de 89,31% em 12 horas em tampão fosfato a 37 °C (ABD ELHALEEM *et al.*, 2020).

Os dados das curvas de liberação foram ajustados, conforme a Figura 11, utilizando os modelos cinéticos de Elovich, Freundlich, Bhaskar e Difusão Parabólica, Primeira Ordem e Segunda Ordem Modificado (Figura 11), em que M_t/M_i indica a fração de vitamina B3 liberada, suas respectivas constantes (DJABALLAH *et al.*, 2018; ABNIKI *et al.*, 2021; HO; MCKAY, 1999).

Figura 11 – Modelos de cinética de Elovich, Freundlich, Bhaskar, Difusão Parabólica, Primeira Ordem e Segunda Ordem Modificada para liberação da vitamina B3 dos sólidos



Fonte: Autoria própria (2022)

O modelo de Elovich assume que as superfícies sólidas são energeticamente heterogêneas e explica uma série de processos, incluindo difusão da superfície (DJABALLAH *et al.*, 2018). Já o modelo de Freundlich explica a liberação de uma superfície plana com sítios heterogêneos com base em um processo controlado por difusão.

Bhaskar descreve se a difusão através da partícula é a etapa limitante da velocidade. O modelo de Difusão Parabólica elucida que o processo de liberação é controlado por um processo de difusão, como difusão intrapartícula ou difusão superficial. O modelo de Primeira Ordem indica que a liberação é dependente da dissolução do ânion da matriz lamelar (ABD ELHALEEM *et al.*, 2020) e a velocidade depende da quantidade de anions no HDL. O modelo de Segunda Ordem Modificado descreve que a liberação do fármaco se dá por meio de difusão superficial.

Esses modelos utilizados nesse trabalho, são amplamente usados para o tratamento de dados de HDLs intercalados com moléculas orgânicas (DJABALLAH *et al.*, 2018; MOHSIN *et al.*, 2013; AHMAD, R. *et al.*, 2015). Os parâmetros obtidos para cada ajuste estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros cinéticos obtidos para liberação da vitamina B3 do hidróxido duplo lamelar e dos hidroxissais lamelares de zinco

Modelo de Elovich		
HDL/B3	HSL/B3-1	HSL/B3-2
a = -0,0372 b = 0,97395 r ² = 0,97788	a = -0,10532 b = 0,73756 r ² = 0,88871	a = -0,1130 b = 0,88803 r ² = 0,8458
Modelo de Freundlich		
HDL/B3	HSL/B3-1	HSL/B3-2
k = 0,9756 a = -0,0418 r ² = 0,96972	k = 0,73352 a = -0,1906 r ² = 0,81568	k = 0,880945 a = -0,16815 r ² = 0,79694
Modelo de Bhaskar		
HDL/B3	HSL/B3-1	HSL/B3-2
k = 0,0053 r ² = 0,96624	k = 0,04331 r ² = 0,9755	k = 0,0360 r ² = 0,96197
Modelo de Difusão Parabólica		
HDL/B3	HSL/B3-1	HSL/B3-2
k _d = 1,28989 a = -0,25485 r ² = 0,90985	k _d = 2,43005 a = -0,65629 r ² = 0,86879	k _d = 2,68836 a = -0,70606 r ² = 0,89549
Modelo de Primeira Ordem		
HDL/B3	HSL/B3-1	HSL/B3-2
k ₁ = 0,00259 r ² = 0,90747	k ₁ = 0,02427 r ² = 0,93505	k ₁ = 0,02111 r ² = 0,91996
Modelo de Segunda Ordem		
HDL/B3	HSL/B3-1	HSL/B3-2
k ₂ = 6,40117x10 ⁻⁵ r ² = 0,98119	k ₂ = 2,65323x10 ⁻⁴ r ² = 0,97302	k ₂ = 8,4504x10 ⁻⁵ r ² = 0,899

Fonte: Autoria própria (2022)

Para a liberação de B3 do HDL/B3, os modelos de Elovich, Freundlich, Bhaskar e Segunda-Ordem apresentaram coeficientes de correlação satisfatórios

(R^2 entre 0,97-0,98). Assim, a liberação de B3 pode estar ocorrendo por vários mecanismos baseados em dissolução-difusão.

Djaballah e colaboradores (2018) obtiveram bons coeficientes de correlação na liberação de ibuprofeno intercalado em um HDL de Zn/Ti com os modelos de Difusão Parabólica e Segunda Ordem ($R^2 = 0,9988$ e $0,9680$, respectivamente).

Mohsin *et al.* (2013) ao realizarem os ajustes da cinética de liberação do cinamato intercalado em um hidroxissal lamelar em água deionizada, também relataram que o melhor modelo foi o de Pseudo-Segunda Ordem ($R^2 = 0,9990$) com $k_2 = 9,09 \times 10^{-6} \text{ L.mg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

A liberação da vitamina de HSL/B3-1 e HSL/B3-2 parece não estar ocorrendo por apenas um mecanismo, já que o ajuste dos dados experimentais utilizando pelas equações linearizadas não formam uma linha reta única (Figura 11), embora os coeficientes de correlação linear do modelo de Bhaskar foram satisfatórios (R^2 de 0,98 e 0,96 para HSL/B3-1 a HSL/B3-2, respectivamente). Também, para o HSL/B3-1, o modelo de segunda-ordem apresentou um R^2 de 0,97. Para uma melhor compreensão do mecanismo envolvido na liberação da vitamina das matrizes de hidroxissais, sugere-se, como trabalho futuro, que os dados do processo todo sejam divididos em etapas para se verificar qual modelo se ajustaria a cada etapa do processo.

6 CONCLUSÃO

Por meio da análise dos difratogramas de raios x, comprova-se a intercalação da vitamina B3 no hidróxido duplo lamelar de zinco e alumínio na proporção de 3:1 e nos hidroxissais lamelares de zinco. Sendo as distâncias basais calculadas pela Lei de Bragg, as quais resultaram em 15,4 Å para o HDL/B3 que corresponde à intercalação de uma bicamada da vitamina entre as lamelas, 9,92 Å e 15,43 Å para o HSL/B3-1 que apresentou uma mistura de fases, referente a intercalação de uma monocamada e uma bicamada da vitamina no espaço interlamelar, respectivamente. E 9,63 Å para o HSL/B3-2, correspondendo a uma monocamada da mesma.

Observa-se, por meio da espectroscopia vibracional no infravermelho, bandas características da vitamina B3 corroborando o observado pelo DRX.

Com a análise de TGA/DSC, observou-se que a vitamina B3 pura inicia sua decomposição térmica em 155 °C e, após a intercalação, a decomposição inicia-se em aproximadamente 318 °C para o HDL/B3 e 330 °C para os compostos HSL/B3-1 e HSL/B3-2. Conclui-se então uma melhora no aumento da estabilidade térmica em 163 °C e 175 °C para esses, respectivamente.

Fez-se possível ainda com a análise termogravimétrica, estimar a fórmula geral dos compostos, sendo $Zn_{0,75}Al_{0,25}(OH)_2(Vitamina\ B3)_{0,54}.1,06H_2O$ (HDL/B3), $Zn_5(OH)_8(Vitamina\ B3)_{5,66}.2,87H_2O$ (HSL/B3-1) e $Zn_5(OH)_8(Vitamina\ B3)_{9,7}.5,06H_2O$ (HSL/B3-2).

No estudo cinético da vitamina B3 no HDL/B3, observou-se que o máximo liberado foi de 20,57% em um período total de 79,64 horas (3 dias e 7,64 h), sugere-se que a baixa liberação deve estar relacionada à uma forte interação ou até mesmo, a coordenação em ponte entre o carboxilato (ânion) e o metal da lamela do HDL. Os modelos de Elovich, Freundlich, Bhaskar e Segunda-Ordem deram bons coeficientes de correção (R^2 entre 0,97-0,98). Assim, a liberação pode estar ocorrendo por vários mecanismos baseados em dissolução-difusão.

Para o HSL/B3-1, a liberação ocorreu em três etapas, a primeira aproximadamente 28,4% foi liberado do qual está mais fracamente adsorvida e que pode ser atribuído ao efeito Burst. Seguido de forma mais lenta com taxa de

liberação de 30%, totalizando 58,4% relacionada a difusão do ânion do espaço interlamelar. Finalizando com mais 10% (68,8% total), essa liberação mais lenta pode ser explicada pela liberação de ânions das camadas mais internas.

Da mesma forma ocorreu para o HSL/B3-2, totalizando 56,9% de liberação. Nota-se que houve uma maior liberação de vitamina de HSL/B3-1 comparado à HSL/B3-2, o que pode ser atribuído às interações mais fortes entre ânion-matriz do HSL/B3-2, uma vez que esse apresenta intercalação de uma monocamada da vitamina.

Embora os coeficientes de correlação linear do modelo de Bhaskar foram satisfatórios (R^2 de 0,98 e 0,96 para HSL/B3-1 a HSL/B3-2, respectivamente), a liberação parece não estar ocorrendo por apenas um mecanismo já que o ajuste dos dados experimentais utilizando as equações linearizadas não formam uma linha reta. Para o HSL/B3-1, o modelo de segunda-ordem também apresentou um R^2 de 0,97. Sugere-se, como trabalho futuro, que os dados do processo todo sejam divididos em etapas para se verificar qual modelo se ajustaria a cada etapa do processo.

Logo, os híbridos organo-inorgânicos obtidos referentes à vitamina B3 possuem propriedades nutracêuticas, significativa melhora na estabilidade térmica e liberação lenta, sendo adequados para possíveis aplicações na indústria de alimentos.

REFERÊNCIAS

- ABD ELHALEEM, M. B. *et al.* Chemisorption and sustained release of cefotaxime between a layered double hydroxide and polyvinyl alcohol nanofibers for enhanced efficacy against second degree burn wound infection. **RSC advances**, v. 10, n. 22, p. 13196-13214, 2020.
- ABNIKI, M.; MOGHIMI, A.; AZIZINEJAD, F. Synthesis of calcium-layered double hydroxide based nanohybrid for controlled release of an anti-inflammatory drug. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 68, n. 2, p. 343-352, 2021.
- AHMAD, R. *et al.* Evaluation of controlled-release property and phytotoxicity effect of insect pheromone zinc-layered hydroxide nanohybrid intercalated with hexenoic acid. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 51, p. 10893-10902, 2015.
- ARIZAGA, G. G. C.; SATYANARAYANA, K. G.; WYPYCH, F. Layered hydroxide salts: Synthesis, properties and potential applications. **Solid State Ionics**, v. 178, n. 15–18, p.1143–1162, 2007.
- ASADI, P.; KHODAMORADI, E.; DINARI, M. Facile and fast preparation of layered double hydroxide as a nanocarrier for ascorbic acid under ultrasonic irradiation. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 17, n. 2, p. 143-152, 2022.
- AZEREDO, H. M. C. de. Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 16, n. 1, p. 89-97, 2008.
- CHESALOV, Y. A., CHERNOBAY, G. B., ANDRUSHKEVICH, T. V. FTIR study of the surface complexes of β -picoline, 3-pyridine-carbaldehyde and nicotinic acid on sulfated TiO₂ (anatase). **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 373, p. 96–107, 2013.
- COMBS, G. F., Jr.; MCCLUNG, J. P. Niacin. In: **The Vitamins**. [s.l.]: Elsevier, 2017. p. 331-350.
- CORREIA, L. F. M.; FARAONI, A. S.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. Efeitos do processamento industrial de alimentos sobre a estabilidade de vitaminas. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 19, n. 1, p. 83-95, 2008.
- COSTANTINO, U. *et al.* Hydrotalcite-like compounds: versatile layered hosts of molecular anions with biological activity. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 107, n. 1-2, p. 149-160, 2008.
- CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: Síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química nova**, v. 21, p. 300-311, 1998.
- CUNHA, V. R. R. da. **Materiais híbridos orgânico-inorgânico: espécies de interesse farmacológico imobilizadas em hidróxidos duplos lamelares**. 2012. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Química, São Paulo, 2012.

CURSINO, A. C. T. *et al.* Intercalation of anionic organic ultraviolet ray absorbers into layered zinc hydroxide nitrate. **Journal of Colloid and Interface Science**, v.347, p.49-55, 2010.

CURSINO, A. C. T. *et al.* Multifunctional food supplements based on layered zinc hydroxide salts intercalated with vitamin anions and adsolubilized with vanillin. **Journal of food science and technology**, v. 58, n. 10, p. 3963-3971, 2021.

DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L.; FENNEMA, O. R. **Química de alimentos de Fennema**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

DAS, J.; DAS, D.; PARIDA, K. M. Preparation and characterization of Mg–Al hydrotalcite-like compounds containing cerium. **Journal of colloid and interface science**, v. 301, n. 2, p. 569-574, 2006.

DEL HOYO, C. Layered double hydroxides and human health: An overview. **Applied Clay Science**, 36(1–3), 103–121, 2007.

DJABALLAH, R. *et al.* The use of Zn-Ti layered double hydroxide interlayer spacing property for low-loading drug and low-dose therapy. Synthesis, characterization and release kinetics study. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 739, p. 559-567, 2018.

DUAN, X.; EVANS, D. G. (Ed.). **Layered double hydroxides**. Springer Science & Business Media, 2006.

Food and Nutrition Board - Niacin. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, Folate and Choline. National Academies Press: Washington DC, pp. 122–132, 1998.

GAO, X. *et al.* Intercalation and controlled release properties of vitamin C intercalated layered double hydroxide. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 203, 2013.

GASSER, M. S. Inorganic layered double hydroxides as ascorbic acid (vitamin c) delivery system—Intercalation and their controlled release properties. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 73, n. 1, p. 103-109, 2009.

HENDLER, S. S. **A enciclopédia de vitaminas e minerais**. Rio de Janeiro: Campus, 1997.

HO, Y.; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process biochemistry**, v. 34, n. 5, p. 451-465, 1999.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of controlled release**, v. 73, n. 2-3, p. 121-136, 2001.

KLEYI, P. E. *et al.* Zn/Al Layered double hydroxides nanostructure as effective controlled release vehicle of nicotinic acid for topical applications. **Applied Clay Science**, v. 215, p. 106304, 2021.

KONDJOYAN, A. *et al.* Predicting The Loss Of Vitamins B3 (Niacin) And B6 (Pyridoxamine) In Beef During Cooking. **Journal of Food Engineering**, 2018.

- KONG, X. *et al.* Antioxidant drugs intercalated into layered double hydroxide: Structure and in vitro release. **Applied Clay Science**, v. 49, n. 3, p. 324-329, 2010.
- LEONARDI, J. G.; AZEVEDO, B. M. Métodos de conservação de alimentos. **Revista Saúde em Foco**, v. 10, n. 1, p. 51-61, 2018.
- LERF, A. Different modes and consequences of electron transfer in intercalation compounds. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 65, n. 2-3, p.553-563, 2004.
- LEŠKOVÁ, E. *et al.* Vitamin losses: Retention during heat treatment and continual changes expressed by mathematical models. **Journal of Food Composition and analysis**, v. 19, n. 4, p. 252-276, 2006.
- LIBERATO, S. C.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. Fortificação de alimentos industrializados com vitaminas. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 2, p. 215-231, 2006.
- LIRA, C. R. G. *et al.* Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. **Rev. Bras. Farm**, v. 90, n. 1, p. 45-49, 2009.
- MAHJoubi, F. Z. *et al.* 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**, v. 11, n. 1, p. 90-100, 2017.
- MAJONI, S.; HOSENLOPP, J. M. Controlled release kinetics in hydroxy double salts: Effect of host anion structure. **Advances in Physical Chemistry**, 2014.
- MALLAKPOUR, S.; HATAMI, M. Green and eco-friendly route for the synthesis of Ag@Vitamin B9-LDH hybrid and its chitosan nanocomposites: Characterization and antibacterial activity. **Polymer**, 2018.
- MARANGONI, R.; RAMOS, L. P.; WYPYCH, F. New multifunctional materials obtained by the intercalation of anionic dyes into layered zinc hydroxide nitrate followed by dispersion into poly (vinyl alcohol) (PVA). **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 330(2), p. 303–309, 2009.
- MCGUIRE, M.; BEERMAN, K. A. **Nutritional sciences: from fundamentals to food**. Cengage Learning, 2012.
- MOHSIN, S. M. N. *et al.* Synthesis of (cinnamate-zinc layered hydroxide) intercalation compound for sunscreen application. **Chemistry Central Journal**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2013.
- NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds - Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry**. 6. ed. Hoboken: Wiley, 2009.
- NATH, J.; DOLUI, S. K. Synthesis of carboxymethyl cellulose-g-poly (acrylic acid)/LDH hydrogel for in vitro controlled release of vitamin B12. **Applied Clay Science**, v. 155, p. 65-73, 2018.
- NOLLET, L. M. L.; TOLDRÁ, F. (Ed.). **Food analysis by HPLC**. CRC press, 2012.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introduction to Spectroscopy**. Ed. Belmont, Cengage Learning, California, 2009.

QI, F.; ZHANG, X.; LI, S. A novel method to get methotrexatum/layered double hydroxides intercalation compounds and their release properties. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 74, n. 8, p. 1101-1108, 2013.

SAN ROMÁN, M. S. *et al.* Drug release from layered double hydroxides and from their polylactic acid (PLA) nanocomposites. **Applied clay science**, v. 71, p. 1-7, 2013.

SANTOS, R. M. M. dos. **Materiais derivados de hidróxidos duplos lamelares: síntese, caracterização e aplicação em adsorção e processos avançados de oxidação**. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2016.

SILVERTEIN, M. R.; BASSLER, C. G.; MORRIL, C. T. **Identificação de Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2006.

SUCUPIRA, N. R.; XEREZ, A. C. P.; DE SOUSA, P. H. M. Perdas vitamínicas durante o tratamento térmico de alimentos. **Journal of Health Sciences**, v. 14, n. 2, 2012.

WEI, M. *et al.* Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 177, n. 7, p. 2534-2541, 2004.

WYPYCH, F., SATYANARAYANA, K. G., **Clay surfaces: fundamentals and applications**. Amsterdam: Elsevier, Amsterdam, 2004.

ZANOTELLI, N. C. **Suplemento alimentício multifuncional obtido por meio da intercalação de vitaminas em hidroxissais lamelares e posterior adsolubilização de aroma**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, 2019.