



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**



TAYSA RENATA RIBEIRO TIMÓTEO

**DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA BASEADA
EM NOVOS COMPOSTOS DE GÁLIO COMO ALTERNATIVA DE UM NOVO
CICATRIZANTE**

RECIFE

2022

TAYSA RENATA RIBEIRO TIMÓTEO

**DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA BASEADA
EM NOVOS COMPOSTOS DE GÁLIO COMO ALTERNATIVA DE UM NOVO
CICATRIZANTE**

Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

RECIFE

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

T585d	<p>Timóteo, Taysa Renata Ribeiro Desenvolvimento de forma farmacêutica semissólida baseada em novos compostos de gálio como alternativa de um novo cicatrizante/ Taysa Renata Ribeiro Timóteo. – 2022. 110 f. : il.</p> <p>Orientador: Pedro José Rolim Neto. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2022. Inclui referências e apêndices.</p> <p>1. Química inorgânica. 2. Infecções cutâneas. 3. Nanoestruturas. 4. Química medicinal. I. Rolim Neto, Pedro José (orientador). II. Título.</p> <p>617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 - 001)</p>
-------	--

TAYSA RENATA RIBEIRO TIMÓTEO

**DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA BASEADA
EM NOVOS COMPOSTOS DE GÁLIO COMO ALTERNATIVA DE UM NOVO
CICATRIZANTE**

Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Aprovada em: 14 de março de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Jose Rolim Neto (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dra. Beate Saegesser Santos
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Paulo César Dantas da Silva
Universidade Estadual da Paraíba

Prof. Dr. Danilo Augusto Ferreira Fontes
Centro Acadêmico de Vitória (CAV)-UFPE

Prof. Dra. Salvana Priscylla Manso Costa
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva (Membro Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Alexandre Couto Carneiro Vieira (Membro Suplente)
Oficial Farmacêutico do Exército Brasileiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus e Nossa Senhora por se fazerem tão presentes em minha vida, por toda força a mim concedida nos momentos mais difíceis, por me protegerem e por não permitirem que minha fé se abale.

À minha Mãe, Lourdes, minha luz, que durante toda a minha vida fez o que podia e o que não podia para proporcionar minha educação. Serei eternamente grata por toda dedicação, por todas as orações, por todas as palavras de conforto e por cada ensinamento, principalmente o de nunca desistir e de que tudo dará certo.

Ao meu Pai, Paulo, que sei que sempre torce por mim. Obrigada por tudo.

À minha sobrinha/afilhada, Maria Cecília (Marie), por ter transmitido desde o seu primeiro dia de vida tanto amor e paz para a minha vida. Agradeço a Deus por você existir e por todos os nossos momentos juntas, já está tão grandinha e tão maravilhosa.

À minha sobrinha/afilhada, Maria Beatriz (MaBi), que trouxe tanto amor para minha vida.

Ao meu esposo, Müller, pela disponibilidade e apoio sempre. Obrigada pelo incentivo, por torcer e ficar feliz por todas as conquistas alcançadas, te amo.

Aos meus familiares, em especial a minha irmã, Lais e minha avó Nilza pelo apoio diário e incentivo.

Ao meu orientador, Pedro Rolim, que desde o início com o mestrado me deu a oportunidade de fazer parte dessa família que eu tanto amo. Seu caráter e sua simplicidade sempre foram e serão espelhos para mim. Obrigada por todo o suporte para o desenvolvimento deste trabalho, por cada ensinamento para a minha vida pessoal e por me incentivar em cada momento de fraqueza. Obrigada por tudo.

Ao Professor Marco Sacilotti, por sempre estar disponível e nos permitir conhecer cada vez mais sobre o gálio, obrigada por todo apoio e parceria.

Ao professor Elvis Joacir de França, por todo apoio e paciência na realização de análises essenciais para a finalização deste projeto.

À professora Eulália, por todo apoio e empenho para me ajudar, é uma grande pesquisadora, que eu admiro muito.

À Gricirene Correia, por toda disponibilidade para me ajudar. Obrigada!

À Camila Gomes (minha Camily), você é uma das pessoas que eu mais admiro. Mesmo não participando dos mesmos projetos de pesquisa, continuou sendo minha parceira, minha irmã. Obrigada por me escutar, me apoiar e estar comigo sempre, te amo para sempre.

À Victor Sales (Zé / Zezin), meu parceiro de pesquisa, amigo e irmão. Obrigada por ter vestido a camisa desse time que formamos. Cada esforço, seja pela discussão de uma técnica até a formação dos nossos artigos, tudo valeu muito a pena.

À Maria Clara, por toda ajuda em uma etapa tão importante deste projeto. Ter você nesse time foi tão bom, desde as mãozinhas pequeninas para amarrar coisas no banho-maria até as idas ao CRCN. Obrigada pela parceria.

Obrigada Cindy Aguilera, Laysa Barros e Adriana Yun, por todo apoio, amizade e carinho. Amo vocês.

Ao grupo “Analítico Depressão”, obrigada por tornar tudo mais leve e divertido. Amo vocês!

À família LTM, por todos os conhecimentos compartilhados. Tenho orgulho em fazer parte dessa família. Juntos sempre seremos mais fortes!

Ao Centro de Tecnologias Estratégicas para o Nordeste (CETENE), pelo suporte na realização de análises.

À CAPES pelo auxílio financeiro na forma de bolsa de estudo.

Ao PPGCF/UFPE, os secretários Nerilin e Rilvan e seu corpo docente, pela contribuição na minha formação.

“A persistência é o menor caminho do êxito ” (CHAPLIN, 1997)

RESUMO

O tratamento de infecções que acometem a pele geralmente é realizado com medicamentos antimicrobianos. A prescrição inapropriada e uso irracional desses medicamentos, podem desenvolver resistência bacteriana. Estudos relatam a necessidade de captação do elemento Ferro (Fe^{3+}) para a sobrevivência das bactérias. Dessa forma, como o gálio (Ga^{3+}) apresenta mimetismo com o Fe^{3+} , proporciona a capacidade de perturbar os processos biológicos das bactérias. Este trabalho teve como objetivo desenvolver nanoestruturas organometálicas para obtenção de uma pomada com atividade cicatrizante. As nanoestruturas de gálio foram produzidas através da técnica de MOCVD e CVD, utilizando como precursor o Trietilgálio (TEGa). As amostras foram caracterizadas por difração de raio X (DRX), termogravimetria (TG), tamanho de partícula por granulometria à laser, microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por energia Dispersiva (EDS), espectroscopia Raman, espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) com KBr. O teor de gálio foi determinado pela técnica de Espectrometria de absorção atômica por chama e Fluorescência de Raios-X por Energia Dispersiva (EDXRF). Ensaio de solubilidade foi realizado pelo método “*shake-flask*”, com o desenvolvimento de sistemas e misturas físicas (MF) entre nanoestrutura de gálio e excipientes inteligentes como Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) e Metal Organic Framework (MOF). Foi possível observar através das técnicas de caracterização, a formação de nanoestruturas de gálio, assim como, foi evidenciada estabilidade térmica. Foi verificado alto teor de gálio, apresentando média de 87,74% na amostra GaMOCVD-F e incremento de solubilidade através do desenvolvimento sistema e mistura física contendo a nanoestrutura de gálio e Hidróxidos Duplos Lamelares. A formulação da pomada que apresentou melhor aspecto sensorial e visual foi desenvolvida com 30% de lanolina, 0,02% de BHT e Vaselina líquida. Diante dos resultados obtidos, o desenvolvimento de pomada a base de nanoestruturas de gálio apresenta-se bastante promissor como alternativa tecnológica para veiculação de nanoestruturas metálicas de gálio.

Palavras-chave: química inorgânica; Infecções cutâneas; nanoestruturas; química medicinal.

ABSTRACT

The treatment of infections that affect the skin is usually carried out with antimicrobial drugs. Inappropriate prescribing and irrational use of these drugs can result in bacterial resistance. Studies report the dependence of iron uptake (Fe^{3+}) for the survival of bacteria, and thus, as gallium (Ga^{3+}) shows chemical similarity to iron $3+$, it has the ability to disrupt the biological processes of bacteria, reducing the chance of developing resistance, as well as having anti-inflammatory activities. This work aimed at the development and characterization of organometallic nanostructures, aiming to develop a healing ointment. The gallium nanostructures were produced using the Metal Organic Chemical Vapor Deposition (MOCVD) and Chemical Vapor Deposition (CVD) technique, using Triethylgallium (TEGa) as a precursor. The samples were characterized by X-ray diffraction (XRD), thermogravimetry (TG), laser particle size, scanning electron microscopy (SEM), energy dispersive spectroscopy (EDS), Raman spectroscopy, infrared absorption spectroscopy with Fourier transform (FTIR) and KBr. The gallium content was determined by the technique of Atomic Absorption Flame Spectrometry and Energy Dispersive X-Ray Fluorescence (EDXRF). Solubility testing was performed by the "shake-flask" method, with the development of systems and physical mixtures (MF) between gallium nanostructure and intelligent excipients such as Lamellar Double Hydroxides (LDH) and Metal Organic Framework (MOF). It was possible to observe through the characterization techniques, the formation of gallium nanostructures, as well as, thermal stability was evidenced. It was verified a high content of gallium, with an average of 87.74% in the GaMOCVD-F sample and increased solubility through system development and physical mixture containing gallium nanostructure and Lamellar Double Hydroxides. The ointment formulation that presented the best sensory and visual aspect was developed using 30% lanolin, 0.02% BHT, and liquid vaseline. In view of the results obtained, the development of ointment based on gallium nanostructures is very promising as a technological alternative for the placement of metallic gallium nanostructures.

Keywords: inorganic chemistry; skin infections; nanostructures; medicinal chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura da pele: (A) epiderme, (B) derme, (C) hipoderme. 1- haste capilar, 2- poros, 3- músculos eretores, 4- glândulas sebáceas, 5- glândulas sudoríparas, 6 folículos pilosos, 7 vasos sanguíneos.....	23
Figura 2 - Processo de cicatrização de feridas.....	27
Figura 3 - Aplicações Terapêuticas do Gálio.....	32
Figura 4 - Representação esquemática da deposição química de gálio, em placa de substrato de silício, sob atmosfera de nitrogênio, no equipamento de MOCVD.....	39
Figura 5- a) Imagem SEM de esferas de gálio cultivadas em substrato de Si. (b) visão expandida de alta qualidade de SEM de uma micro esfera de gálio, mostrando o suporte em forma de cone preso ao substrato de silício.....	40
Figura 6 - Estrutura do óxido de gálio cristalino, fase beta (β -Ga ₂ O ₃).....	42
Figura 7 - Parâmetros para obtenção de óxido de gálio em seus variados tipos de polimorfos.....	42
Figura 8 - Representação da estrutura do HDL.....	44
Figura 9 - Incorporação de Gálio na estrutura de Hidróxidos Duplos Lamelares.....	47
Figura 10 - Esquema de funcionamento de espectrômetro de absorção atômica por chama.....	48
Figura 11 - Representação esquemática da obtenção das amostras de nanoestruturas de gálio GaMOCVD, GaMOCVD-F e a OGaCVD.....	49
Figura 12 - Esquema do sistema de obtenção das amostras através do <i>Metal Organic Chemical Vapor Deposition</i> (MOCVD), evidenciado por estrelas (estrelas), onde: 1 e 2 representam as amostras retiradas das paredes do reator após o	50

processo de deposição e processo de deposição e 3 a amostra retirada do filtro do equipamento.....	
Figura 13 - Forno de oxidação do sistema CVD, <i>Chemical Vapor Deposition</i> : (a) vista frontal e (b) vista lateral.....	51
Figura 14 - Desenho esquemático do forno de oxidação do sistema CVD, <i>Chemical Vapor Deposition</i> , e o fluxo de oxigênio do cilindro do gás até o forno.....	51
Figura 15 - Esquemática da síntese de por co-precipitação, lavagem e secagem do HDL.....	52
Figura 16 - Equipamento de espectrometria de absorção atômica por chama (ajuste da chama).....	56
Figura 17 - Processo de digestão da amostra.....	57
Figura 18 - Equipamento de EDX-720 (Shimadzu) e tubo de polietileno.....	58
Figura 19 - Nanoestrutura de gálio obtido após o processo de síntese por MOCVD e seguido de pulverização. As gotículas evidenciam a grande concentração de gálio no material e sua instabilidade térmica ao ser manuseada.....	63
Figura 20 - Imagem do recipiente de quartzo utilizado no forno do sistema CVD após o processo de oxidação, evidenciando em seu interior a amostra OGaCVD.....	64
Figura 21 - Obtenção das amostras após calibração no tamis nº 35 (500µm).....	65
Figura 22 - Difractogramas das nanoestruturas de gálio (GaMOCVD, OGaCVD e GaMOCVD-F).....	66
Figura 23 - Difractograma do CaAl-HDL.....	67
Figura 24 - Análise de tamanho de partícula por granulometria à laser: (a) OGaCVD; (b) GaMOCVD; (c) GaMOCVD-F.....	68

Figura 25 - Curvas termogravimétricas das amostras OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F, com temperaturas variando entre 30- 600 °C.....	70
Figura 26 - Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier com KBr das nanoestruturas de gálio: OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F.....	72
Figura 27 - Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier do CaAl-HDL.....	74
Figura 28 - Espectro de Raman das nanoestruturas de gálio OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F.....	74
Figura 29 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV) com magnificações de 50.000 e 100.000X, designadas: (a) e (b) OGaCVD; (c) e (d) GaMOCVD; (e) e (f) GaMOCVD-F.....	77
Figura 30 - Diferentes estruturas formadas por partículas de gálio ao final sua formação no equipamento de MOCVD ou CVD.....	78
Figura 31 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV) da amostra de GaMOCVD-F com magnificações de 50.000x, apresentando alguns dados relativos aos tamanhos das partículas amorfas.....	79
Figura 32 - Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) por percentual atômico (At%) e peso atômico (Wt%), onde: (a) OGaCVD; (b) GaMOCVD; (c) GaMOCVD-F.....	80
Figura 33 - Curva de Calibração para quantificação da nanoestrutura à base de gálio.....	82
Figura 34 - Identificação de intensidade do Gálio metálico puro através do equipamento EDXRF.....	83
Figura 35 - Curva de calibração para quantificação da solubilidade da nanoestrutura à base de gálio (GaMOCVD-F).....	84
Figura 36 - Aspectos macroscópicos das formulações obtidas.....	86

LISTA DE QUADRO

Quadro 1-	Combinações de cátions divalentes com cátions trivalentes para o desenvolvimento de HDL.....	45
-----------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Obtenção de lotes de bancada (50 g) da pomada e suas composições.....	61
Tabela 2 - Relação entre o diâmetro médio das amostras de OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F, com seus respectivos percentuais de partículas nanométricas.....	69
Tabela 3 - Resultados das caracterizações das amostras OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F, pelas técnicas Tamanho de Partícula por Granulometria à Laser e Espectroscopia por Energia Dispersiva.....	81
Tabela 4 - Valores de pH dos cinco lotes de bancada da pomada de GaMOCVD-F.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

At%	Percentual atômico
AAS	Espectrometria de Absorção Atômica
CVD	<i>Chemical Vapor Deposition</i>
DRX	Difração de raios-X
DTA	Análise térmica diferencial
EDS	Espectroscopia por energia dispersiva
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Espectroscopia de absorção no IV com transformada de Fourier
FWHM	Largura Total na Metade do Máximo
GaMOCVD	Óxido de gálio obtido pelo equipamento de MOCVD
GaMOCVD-F	Óxido de gálio obtido no filtro do equipamento de MOCVD
Ga _x O _y	Óxido de gálio amorfo
HDL	Hidróxidos Duplos Lamelares
MOCVD	<i>Metal Organic Chemical Vapor Deposition</i>
OGaCVD	Óxido de gálio obtido no forno do equipamento de CVD
TG	Termogravimetria
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

LISTA DE SÍMBOLOS

Au	Elemento químico Ouro
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta
ϵ	Épsilon
k	Capa
θ	Teta
λ	Lambda
Å	Ångström
°C	Graus Celsius
cm ³	Centímetros cúbico
Fe	Elemento químico Ferro
Fe ²⁺	Cátion ferroso
Fe ³⁺	Cátion férrico
g	Gramas
Ga	Elemento químico Gálio
Ga ³⁺	Cátion gálico
h	Hora
kN	Kilonewton
Kv	Kilovolt
L	Litro
M	Metro
mA	Microampère
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mM	Milimolar
N ₂	Gás Nitrogênio
nm	Nanômetro
rpm	Rotações por minuto
sccm	Centímetros cúbicos de gás por minuto

slm	Taxa de fluxo de gás
Sr	Estrôncio
torr	Equivalente a mmHg
μm	micrômetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	OBJETIVOS.....	21
1.1.1	Objetivo Geral	21
1.1.2	Objetivos Específicos	21
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	23
2.1	A PELE	23
2.1.1	Estrutura e função.....	23
2.2	FERIDAS.....	24
2.3	CICATRIZAÇÃO EM LESÕES CUTÂNEA.....	27
2.4	FORMAS FARMACÊUTICAS SEMISSÓLIDAS.....	29
2.5	GÁLIO.....	31
2.5.1	Natureza química do elemento gálio e características físico-químicas.....	31
2.5.2	Aplicações terapêuticas com compostos à base de gálio.....	31
2.5.2.1	Agentes antimicrobianos no sistema biológico.....	32
2.5.2.2	Atividades anti-inflamatórias.....	36
2.5.3	Técnicas de obtenção de nanopartículas de gálio.....	38
2.5.3.1	<i>Metal organic chemical vapor deposition (MOCVD)</i>	39
2.5.3.2	Oxidação por <i>Chemical vapor deposition (CVD)</i>	40
2.5.3.3	Óxido de gálio.....	41
2.6	EXCIPIENTES INTELIGENTES: HIDRÓXIDO DUPLO LAMELAR.....	43
2.6.1	Aplicação de HDL no incremento de solubilidade.....	46
2.7	PRINCÍPIOS DE QUANTIFICAÇÃO PARA COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS.....	47
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	49
3.1	OBTENÇÃO DAS NANOESTRUTURAS DE GÁLIO.....	49
3.1.1	<i>Metal organic chemical vapor deposition (MOCVD)</i>	49
3.1.2	Oxidação por <i>chemical vapor deposition (CVD)</i>.....	50
3.2	SÍNTESE DE CaAl-HDL.....	52
3.3	MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS E MISTURAS FÍSICAS (EXCIPIENTE INTELIGENTE E NANOESTRUTURA DE GÁLIO.....	52

3.4	CARACTERIZAÇÃO DAS NANOESTRUTURAS DE GÁLIO E DO HDL.....	53
3.4.1	Difratometria de Raios-X (DRX).....	53
3.4.2	Tamanho de partícula por granulometria a laser.....	54
3.4.3	Termogravimetria (TG).....	54
3.4.4	Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier.....	55
3.4.5	Espectroscopia Raman.....	55
3.4.6	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e Espectroscopia por energia dispersiva (EDS).....	55
3.4.7	Quantificação de gálio por Espectrofotometria de absorção atômica por chama.....	56
3.4.8	Fluorescência de Raios-x por energia dispersiva (EDXRF).....	58
3.4.9	Ensaio de solubilidade da nanoestrutura de gálio, sistemas e misturas físicas.....	59
4	OBTENÇÃO DO LOTE DE BANCADA (LB) E CONTROLE DE QUALIDADE DA POMADA À BASE DE NANOESTRUTURAS DE GÁLIO.....	61
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	63
5.1	OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS DE NANOESTRUTURAS DE GÁLIO E HDL.....	63
5.2	CARACTERIZAÇÃO DAS NANOESTRUTURAS DE GÁLIO	65
5.2.1	Difratometria de Raios-X.....	65
5.2.2	Tamanho de partícula por granulometria à laser.....	67
5.2.3	Termogravimetria (TG).....	69
5.2.4	Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	71
5.2.5	Espectroscopia Raman.....	74
5.2.6	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia por energia dispersiva (EDS).....	76
5.2.7	Espectrometria de absorção atômica por chama.....	82
5.2.8	Fluorescência de Raios-x por energia dispersiva (EDXRF).....	83
5.2.9	Incremento de solubilidade.....	84

6	OBTENÇÃO DO LOTE DE BANCADA (LB) E CONTROLE DE QUALIDADE DA POMADA À BASE DE NANOESTRUTURAS DE GÁLIO.....	86
6.1	ASPECTOS MACROSCÓPICOS E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES.....	86
7	CONCLUSÃO.....	88
8	PERSPECTIVA.....	89
	REFERÊNCIAS.....	90
	APÊNDICE A- ARTIGO: THERAPEUTIC APPLICATIONS OF GALLIUM COMPOUNDS.....	106
	APÊNDICE B- CAPÍTULO DE LIVRO ELETRÔNICO: EFEITOS ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS DE GÁLIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE ESTUDOS IN VIVO.....	107
	APÊNDICE C- CAPÍTULO DE LIVRO ELETRÔNICO: RADIOMARCAÇÃO COM GÁLIO NA IDENTIFICAÇÃO DE TUMORES.....	108
	APÊNDICE D- ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF GALLIUM COMPOUNDS.....	109
	APÊNDICE E- COMPOSTOS A BASE DE GÁLIO NO DIAGNÓTICO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS.....	110

1 INTRODUÇÃO

As feridas cutâneas crônicas, apresentam estado inflamatório permanente, visto que, exibem prevalências de infecções (SALES et al., 2020). De acordo com a Organização Mundial de saúde (OMS), aproximadamente 700 mil pessoas morrem por ano, em todo o mundo, acometidas por infecções resistentes aos antimicrobianos. A utilização exacerbada ou inapropriada de medicamentos antimicrobianos pode desencadear resistência bacteriana, dificultando e limitando a eficácia do tratamento e ocasionando a geração de cepas multirresistentes (NAKANO, 2016; ROCHA, 2019; SALES *et al.*, 2021).

Visando contornar o desenvolvimento de resistência bacteriana ocasionada através dos antibióticos convencionais, os antimicrobianos inorgânicos é uma alternativa terapêutica enaltecadora. Os antimicrobianos inorgânicos apresentam diversas vantagens, possibilitando atingir um amplo espectro de bactérias e são menos vulneráveis a desenvolver resistência (HARRISON et al., 2008; LESSA, 2012; NAKANO, 2016; TIMÓTEO, *et al.*, 2020; SALES *et al.*, 2021).

Dentre os metais utilizados, o Gálio (Ga^{3+}) é considerado um potencial agente antimicrobiano por apresentar diversas similaridade com o ferro, como por exemplo, carga iônica e número de raio (CHITAMBAR, 2016). Devido a sua capacidade de substituir o ferro, diversos estudos mostram, que o Gálio pode ser considerado como um “cavalo de troia” contra bactérias (RZHEPISHEVSKA et al. 2011; CHOI; BRITIGAN; NARAYANASAMY, 2019).

Os carreadores do ferro (transferrina e lactoferrina) não apresentam a capacidade de diferenciar o Gálio do Ferro, devido às suas similaridades (Melnikov, Malzac e Coelho, 2008). Dessa forma, o Gálio na corrente sanguínea apresenta-se em forma de complexo com estas proteínas. Uma vez o Gálio capturado pela bactéria, as células sofrem interrupção na sua capacidade respiratória, bloqueando o processo dependente de Ferro, pois o Gálio não sofre redução intracelular, promovendo o bloqueio da proliferação celular (DA SILVA et al., 2009; CHITAMBAR, 2016).

A literatura evidencia que os compostos a base de gálio apresentam alternativas terapêuticas promissoras. Diante deste fato, a nanotecnologia apresenta como a aplicação potencial, a ação antimicrobiana de metais nanoestruturados (GRASS; RENSING; SOLIOZ, 2011). Dentre as atividades terapêuticas, a atividade

antineoplásica é bastante evidenciada (TIMÓTEO et al., 2020; CHITAMBAR, 2018; BERNSTEIN, 2013), assim como também, atividades anti-inflamatória (SALES et al., 2020), possibilitando a cicatrização mais rápida das feridas, e também, regulando citocinas pró-inflamatórias, no qual sintomas como dor, rubor, calor e edema são reduzidos (SALES et al., 2021). Estudos realizados com feridas infectadas com *K. pneumoniae* e formulação contendo citrato de gálio reduziu a inflamação, promoveu re-epitelização mais rápida e redução na carga bacteriana (THOMPSON et al., 2015).

Dessa forma, substâncias à base de Gálio apresentam um grande potencial, onde, além dos benefícios, a nanotecnologia apresenta diversas vantagens como, terapia-alvo e diminuição de toxicidade (COSTA, 2019).

Diante da relevância de um problema de saúde mundial, causado por feridas crônicas e resistência antimicrobiana, o desenvolvimento de medicamentos produzidos de formas eficaz e seguro à base de nanoestruturas de gálio surge como uma alternativa promissora, frente aos antimicrobianos convencionais. No qual, o doseamento deste elemento é de grande importância, para estabelecer a posologia adequada.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Desenvolver forma farmacêutica semissólida pomada, contendo nanoestruturas de um novo composto de gálio, como uma alternativa terapêutica para o tratamento de feridas.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Obter as nanoestruturas de gálio pela técnica MOCVD;
- Caracterizar as amostras de nanoestruturas de gálio obtidas;
- Avaliar as propriedades, de forma comparativa, das nanoestruturas de gálio com diferentes níveis de oxidação e cristalinidade;
- Dosear o teor de gálio da nanoestrutura através da técnica de espectrometria de absorção atômica por chama;
- Avaliar o incremento da solubilidade aquosa do Gálio em HDL de Ca^{2+} e Al^{3+} e

MOF;

- Realizar desenvolvimento racional da pomada contendo nanoestruturas de gálio;

2 REFERENCIAL TEÓRICO

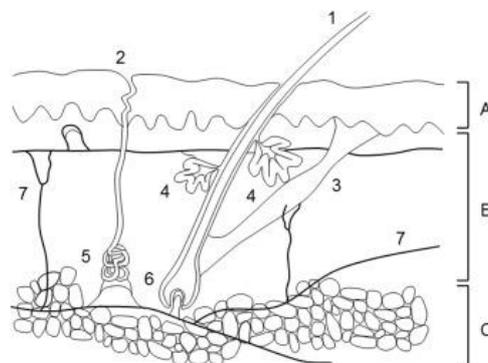
2.1 A PELE

2.1.1 Estrutura e função

A pele é caracterizada por ser o maior órgão do corpo humano, representando cerca de 15% do peso corporal de um adulto e indispensável para a sobrevivência humana e funcionamento fisiológico (LAI-CHEONG; MCGRATH, 2017). Esta, apresenta a capacidade de cobrir todo o corpo, pois sua área superficial possui aproximadamente 2m², com espessura em torno de 0,5 a 4 mm. Dentre as suas principais funções pode-se destacar a de barreira externa, protegendo contra infecções microbianas e impedindo a entrada de produtos químicos. A pele também apresenta a capacidade de prevenir a desidratação e de regular a temperatura corporal (CHANG et al., 2012).

Funcionando criticamente para viabilizar a homeostase do ambiente corporal interno, a pele é composta histologicamente por três camadas: Epiderme, derme e hipoderme (MIKESHA et al., 2013) (Figura 1). À nível celular, a pele apresenta estruturas celulares e lipídios entre as células. Dentre os lipídios, a ceramida é o mais prevalente, no qual proporciona funcionalidade de barreira da pele. Os queratinócitos são os responsáveis por produzirem os lipídios da pele, viabilizando a hidratação e uma pele intacta (MUFTI, AYELLO, SIBBLAD, 2016).

Figura 1- Representação esquemática da estrutura da pele: (A) epiderme, (B) derme, (C) hipoderme; 1- haste capilar, 2- poros, 3- músculos eretores, 4- glândulas sebáceas, 5- glândulas sudoríparas, 6 folículos pilosos, 7 vasos sanguíneos.



Fonte: TSAKOVSKA, et al., 2017.

A epiderme é formada pelo estrato córneo, através de uma via lipídica intersticial e um compartimento proteico, responsável por adicionar pigmentação e capaz de contribuir com o sistema imunológico (CHANG et al., 2012). Através dos capilares da derme, as células epidérmicas recebem nutrientes e oxigenação. Esta camada, possibilita sensações de dor, toque, temperatura, pressão, dentre outros fatores, através dos receptores nervosos que chegam até esta camada (MUFTI, AYELLO, SIBBLAD, 2016).

A derme é a estrutura que fica localizada logo após a epiderme, separadas por uma fina camada basal, é constituída de tecido conjuntivo denso fibroso, colágeno, elastina, vasos sanguíneos, nervos e glândulas. Esta camada pode ser classificada em papilar e reticular. A derme papilar localiza-se após a junção dérmico-epidérmica, apresentando fibrócitos, colágenos e vasos sanguíneos. A derme reticular tem característica mais espessa, devido ao fato que apresenta mais colágeno (LOSQUADRO, 2017), apêndices epidérmicos, como folículos capilares, glândulas sudoríparas, nervos e glândulas sebáceas (MUFTI, AYELLO, SIBBLAD, 2016). Diferentemente da epiderme, esta camada é muito vascularizada (PRISTA et al., 2003).

A hipoderme, é uma camada formada por tecido conjuntivo. Em sua constituição, essa camada apresenta células adiposas que são interligadas por fibras de colágeno. Esta camada apresenta funções de grande importância como amortecedor mecânico, barreira térmica e como reservatório de energia (BRONAUGH, MAIBACH, 2005).

Dessa forma, quando em seu estado íntegro e saudável, a pele é capaz de executar um papel importante na manutenção da homeostase fisiológica do corpo humano, apresentando papéis importantes como por exemplo, na síntese de vitamina D, excreção de água e sais. Dessa forma, é capaz de proporcionar proteção contra forças mecânicas e infecções, desequilíbrio de fluidos e desregulação térmica (WANG et al., 2017a; VOEGELI et al. 2012).

2.2 FERIDAS

A pele é o órgão mais exposto do corpo humano e esse fator aumenta a probabilidade de ocorrer danos na sua integridade (CHANG, 2012). Considerado

como problema de saúde pública, as alterações relacionadas a integridade da pele, como por exemplo, ferimentos, dermatoses e ulcerações, podem gerar aumento nos gastos públicos e prejudicar a qualidade de vida da população, principalmente aquelas com faixa etária mais avançada (RESENDE et al., 2006). Visto que, ao sofrer agressões provenientes de fatores patológicos intrínsecos e extrínsecos, sua estrutura pode ocasionar incapacidade funcional (LAI-CHEONG; MCGRATH, 2017).

Sabe-se que Milhões de pessoas são acometidas por queimaduras, feridas crônicas ou agudas, no qual se tornaram complicadas após processo infeccioso ou cicatrizes problemáticas (MEIER, NANNEY, 2006). Estima-se que nos Estados Unidos da América, as despesas anuais relacionados a feridas excedam um bilhão de dólares (SINGH; YOUNG; MCNAUGHT, 2017).

As feridas podem ser consideradas do tipo aguda, crônicas, secas ou infectadas. Podendo ser desenvolvida através de diversos fatores físicos ou mecânicos, como por exemplo: mordida de animais, ferimentos causados por objetos ou trauma (DREIFKE et al., 2015).

A cura das feridas pode ser caracterizada através do seu modo de cicatrização, por intenção primária ou secundária. É considerada intenção primária, quando as feridas podem ser fechadas com o auxílio de suturas (feridas aguda). E são consideradas intenção secundária, as feridas crônicas, no qual não exibem um processo de cicatrização comum, dessa forma, obtendo uma cicatrização tardia ou difícil de se prever (SPINCZYK; WIDEL, 2017).

As feridas agudas comumente, são feridas facilmente identificável, e na maioria das vezes podem ser ocasionadas por trauma mecânico, no qual, pode resultar em vários tamanhos e profundidade, independente da região do corpo. Cada ferida necessitando de cuidados e tratamentos específicos, visto que, podem ser do tipo lacerações simples ou complicadas, queimaduras ou em defeitos significativos no tecido (LEE; HANSEN, 2009).

As feridas agudas podem ocorrer mediante fatores como radiação, mudanças externas de temperaturas, contato por produtos químicos, apresentando cura em aproximadamente 8 a 12 semanas, espontaneamente. Já as feridas crônicas precisam de um tempo de cicatrização mais longo, de aproximadamente alguns meses, devido à inflamação prolongada (MOENI et al., 2020).

As feridas crônicas são consideradas problemas de saúde pública, visto que, geram gastos para a estrutura financeira da saúde. Estima-se que mais de US \$ 50 bilhões sejam gastos anualmente. Dentre as feridas crônicas, pode-se destacar as úlceras por pressão, úlceras venosas nas pernas e úlceras nos pés diabéticos (El-Mohri et al., 2017). Estudos mostram que a probabilidade de indivíduos acometidos pela diabetes desenvolverem úlceras crônicas no pé estão entre 10-25% (MARGOLIS et al., 2011; DARGAVILLE et al., 2013). Feridas crônicas também podem ocorrer devido a um processo de cicatrização falha, desenvolvendo complicações potencialmente graves (HAN e CEILLEY, 2017).

As feridas crônicas não são desencadeadas apenas devido aos três principais tipos citados anteriormente, estas podem ser desencadeadas também devido a uma lesão aguda ou cirúrgica, principalmente naqueles pacientes que apresentam sensação de dor prejudicada, como por exemplo em pacientes com neuropatia sensorial. Nesses casos, alguns pacientes podem não perceber a lesão, necessitando de inspeções rotineiras (SHEEHAN et al., 2003).

Acredita-se que aproximadamente 80% das feridas crônicas apresentam formação de biofilmes (MALONE et al., 2017; Duckworth et al., 2018). A formação de biofilmes tem sido considerada uma preocupação crescente, podendo causar o atraso na cicatrização, devido a infecção persistente (MALONE et al., 2017). Dessa forma, as terapias antibióticas convencionais podem ser ineficazes, uma vez que bactérias em biofilmes podem apresentar tolerância a antibióticos (OLSEN, 2015).

Estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2013), identificou que o maior índice de pacientes com feridas crônicas apresentava faixa etária entre 57 e 69 anos (28%), seguidos de 69 a 82 anos (27%), de 44 a 57 anos (24%), de 31 a 44 anos (11%). Dos pacientes atendidos, a maioria apresentava doenças de base, como diabetes e hipertensão. Quanto a classificação das feridas, 51% dos pacientes apresentavam úlceras venosas e 24% de etiologia diabética. Quanto ao número de feridas, 65% dos pacientes apresentavam apenas uma ferida, enquanto 23% apresentavam duas, 8% com três feridas e 4% com mais de três feridas.

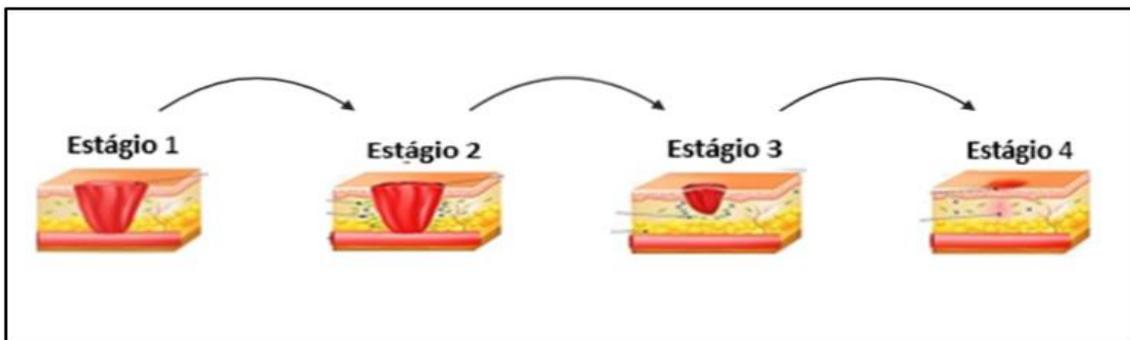
Para o tratamento de infecção em feridas, agentes antimicrobianos e antissépticos tópicos são utilizados desde os tempos mais antigos (SHAH, 2012). Esta aplicação oferece várias vantagens. Dentre elas: Administração local e fácil aplicação e toxicidade reduzida. Entretanto, o desenvolvimento de resistência bacteriana em

pacientes acometidos por feridas podem resultar em diversos danos e gerar custos adicionais de tratamento (PHILLIPS E YOUNG, 1995).

2.3 CICATRIZAÇÃO EM LESÕES CUTÂNEAS

Após a pele sofrer algum trauma, a reparação ou a cura deste tecido passa por um processo complexo. Este processo de reparação tecidual segue um sistema ordenado e controlado, onde é distinto em quatro fases: Hemostasia, Inflamação, Proliferação e Maturação ou Remodelação (SAOUDI et al., 2021). O reparo do tecido necessita da coordenação de várias células, fatores de crescimento e citocinas (KHUN et al., 2011; TAM et al., 2011). A figura 2 apresenta o processo de cicatrização de feridas, em quatro estágios.

Figura 2 - Processo de cicatrização de feridas.



Fonte: Adaptado de Moeini et al., 2020.

Após qualquer lesão na pele, é desencadeado uma resposta imune, visando a reparação desta lesão. O corpo humano é muito reativo para solucionar a lesão causada na pele visando fechar e protegê-la contra infecções. No processo de Hemostasia, o fluxo sanguíneo é diminuído (TÜRSEN, 2013). Inicialmente, ocorre uma saída de sangue e líquido linfático. Durante esse processo, um coágulo reparativo é formado. Após a vasoconstrição, o endotélio acometido é revestido de plaquetas que liberam adenosina difosfato (ADP), gerando a agregação de trombócitos, permitindo posteriormente a dilatação dos vasos (REINKE; SORG, 2012).

O segundo estágio ocorre com a inflamação, que pode durar de 24 horas - 4/6 dias (LATHA E BABU, 2001). A resposta inflamatória tem início em seguida da

vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular. Através da liberação de mediadores e citocinas, os glóbulos brancos são capazes de acelerar o processo de inflamação, induzindo diversas células através de quimiotaxia. O fator de crescimento derivado de plaquetas, crescimento transformador e o plaquetário IV são liberados através dos alfa-grânulos (REINKE; SORG, 2012).

Após 2 ou 3 dias à lesão, os macrófagos vão substituindo os neutrófilos, antes dos fibroblastos migrarem e iniciarem a replicação, pois os fibroblastos são os responsáveis pela síntese e renovação da matriz extracelular. Os macrófagos têm papel fundamental no processo inflamatório, contribuindo para eliminar corpos estranhos e reparar o tecido danificado, sua maior contribuição é a secreção de citocinas e fatores de crescimento, contribuindo com o processo de angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular, fundamental para o início da fase proliferativa (BROUGHTON, JANIS, ATTINGER, 2006; BARONI et al., 2012).

A fase proliferativa (terceiro estágio) é composta por quatro etapas: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Geralmente, esta fase tem início por volta do quarto dia após a lesão, podendo durar até duas semanas. No processo de epitelização, se a membrana basal estiver intacta, as células epiteliais migram para o local da lesão e a epiderme é restaurada em aproximadamente três dias. Se a membrana basal tiver sido lesionada, as células epiteliais começam a se proliferar com a tentativa de formação da barreira protetora (LAWRENCE e DIEGELMANN, 1994). No processo de angiogênese, ocorre a migração de células endoteliais e formação de capilares, estimulados pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A parte final da fase proliferativa envolve o desenvolvimento de tecido de granulação, formando uma nova matriz extracelular, onde as principais células são os fibroblastos e as células endoteliais (DAS e BAKER, 2016; BROUGHTON, JANIS, ATTINGER, 2006).

A fase de maturação ou remodelação (quarto estágio), que busca restaurar a função da barreira da pele, promove o fortalecimento e remodelação das fibras de colágeno. É possível observar diminuição do tamanho da cicatriz, no qual ela torna-se fina e menos avermelhada (WONG; GURTNER, 2012; ZENG et al., 2018). Esta etapa acontece geralmente durante a terceira semana, promovendo um aumento da resistência (COTRAN, 2005), porém, sem elevação na quantidade de colágeno. Durante esse processo, há um equilíbrio tanto na produção quanto na destruição das

fibras de colágeno, através da colagenase (TAZIMA, VICENTE, MORIYA, 2008). Os fibroblastos e leucócitos são capazes de secretar colagenases, promovendo a lise da matriz antiga e permitindo a reabsorção do colágeno. O colágeno produzido apresenta-se mais fino do que o colágeno encontrado naturalmente na pele (CHILDS; MURTHY, 2017). Esse processo envolvendo o colágeno pode acarretar no aparecimento de cicatrizes hipertróficas e queloides. O processo de maturação é mais intenso durante seis a oito semanas (TAZIMA, VICENTE, MORIYA, 2008).

Uma cicatrização inadequada pode ocorrer devido a interferência de diversos fatores. Dentre eles, má nutrição, oxigenação insuficiente, inflamação prolongada, infecção, idade e algumas doenças como por exemplo a diabetes (NAGORI e SOLANKI, 2011; YAMAUCHI et al., 2016). Uma cicatrização dificultada pode gerar morbidade grave, resultando em mais tempo de hospitalização (MACKAY e MILLER, 2003). Estima-se que aproximadamente 35% das feridas crônicas podem passar mais de 5 anos para cicatrizar (JANEIRO DA SILVA, 2012).

2.4 FORMAS FARMACÊUTICAS SEMISSÓLIDAS

Existem diversas vias de administração de fármacos, dentre elas, a administração entérica, contemplando a via oral, sublingual e retal. A administração parenteral direta, contemplando a via intravenosa, intramuscular, subcutânea e inalação. A administração parenteral indireta, contemplando a via cutânea, respiratória, conjuntival, geniturinária e intracanal. A administração tópica contemplando a pele e as membranas mucosas (MIGNANI et al., 2013).

Os produtos dermatológicos tópicos apresentam algumas vantagens como por exemplo a sua fácil administração (LU et al., 2016). As preparações tópicas são divididas em vários tipos de formas farmacêuticas: pomadas, géis, cremes, loções, soluções, suspensões, espumas e xampus (CHANG, 2012). Dentre elas, destacam-se as pomadas, emulsões e géis. Estas apresentam uma propriedade em comum que é a capacidade de adesão a superfície da pele, por um determinado tempo, antes de serem removidas através da lavagem ou devido ao uso. O comportamento reológico possibilita a essas formulações manter sua forma até a aplicação de uma força externa (LACHMAN et al., 2001).

Agentes terapêuticos de aplicação sistêmica ou local são utilizados visando a cicatrização das feridas, porém, o processo de recuperação é diretamente

influenciado pela adaptação ao tratamento, as propriedades físico-químicas e a determinação dos locais de ação (CHANG, 2012). As formulações de aplicação tópica quando comparado com as sistêmicas, promovem aumento de biodisponibilidade, ação direta e penetração mais profunda (DANTAS et al., 2016).

As formulações tópicas podem ser divididas em duas categorias: Sistemas transdérmicos, onde o objetivo é a absorção dos fármacos através da circulação sanguínea (absorção percutânea), visando tratamentos de doenças sistêmicas, ou seja, a pele não é o órgão alvo. E formulações dermatológicas tópicas, que tem como objetivo o tratamento local, liberando o fármaco na pele, visando o tratamento de alterações dermatológicas, onde a pele é o órgão alvo (ANSEL, 2013). Apesar das duas categorias apresentarem características e objetivos distintos, a eficácia destes dependerá da liberação do fármaco na formulação e de sua penetração/difusão pelas camadas da pele (SHAH et al., 1991).

A eficácia dos produtos semissólidos é criticamente dependente de fatores biológicos, como a integridade da pele, propriedades físico-químicas do fármaco e da formulação, que podem interferir na liberação do fármaco dentro ou através da pele. As pomadas têm a vantagem de formar uma barreira oclusiva e protetora sobre a pele, principalmente as produzidas através de bases oleosas, o que permite que os ingredientes ativos penetrem melhor, impedindo também a entrada de irritantes químicos e a perda de umidade no local (ANSEL, 2013; MAYBA & GOODERHAM, 2017).

Dentre as formas farmacêuticas semissólidas, as pomadas se destacam devido suas características reológicas, apresentando flexibilidade e boa espalhabilidade. Além de produzir efeito emoliente, proteger contra a perda de umidade e agem como agentes oclusivos (ANDJIC et al., 2022).

A penetração de fármacos trata-se de um processo complexo, visto que, eles dependem de vias de permeação através do estrato córneo. Estas vias podem ser intercelulares, intracelulares e foliculares. A absorção intercelular percorre o caminho em torno dos corneócitos, nas regiões ricas em lipídios. A absorção intracelular percorre o caminho através dos corneócitos e a absorção de apêndices envolve as glândulas sudoríparas, sebáceas e os folículos pilosos (BARRY, 2002). As vias de absorção mais significantes são a intercelular e intracelular, visto que, a via folicular

representa uma fração da área insignificante para penetração (BOLZINGER et al., 2012).

2.5 GÁLIO

2.5.1 Natureza química do elemento gálio e características físico-químicas

No ano de 1875, Paul-Emile Lecoq descobriu o elemento químico gálio, através de espectroscopia. Este elemento é um metal, do grupo IIIA, que apresenta número atômico 31 na tabela periódica. Obtido como um subproduto da extração de minérios de alumínio e zinco, apresenta coloração entre branco-cinza e baixo ponto de fusão (29,7 °C). Devido a esta temperatura de baixo ponto de fusão, torna-se líquido à temperatura ambiente ou até mesmo quando em contato com a pele (BERNSTEIN, 1998).

O gálio é trivalente em solução aquosa (Ga^{3+}), sob condições fisiológicas. Quando em pH 7,4 e sob temperatura 25 °C, a solubilidade do gálio em equilíbrio com $\text{GaO}(\text{OH})$ cristalino é aproximadamente 1 mM. Visando contornar os problemas relacionados a solubilidade, diversos estudos mostram o gálio em forma de sais, como por exemplo, o citrato de gálio e formas complexadas, como por exemplo o maltolado de gálio (GaM) (LESSA et al., 2012; TIEKINK; GIELEN, 2005).

A principal fonte de gálio (III) pode ser obtida através do óxido de gálio, este, quando presente em soluções aquosas, por exemplo, com bases como hidróxidos, podem desenvolver complexos insolúveis, reduzindo o pH e dificultando sua absorção. Quando o pH é aumentando, o $\text{Ga}(\text{OH})_3$ amorfo e altamente insolúvel, precipita e pode chegar a se converter em sua forma cristalina $\text{GaO}(\text{OH})$ (LESSA et al., 2012; TIEKINK; GIELEN, 2005).

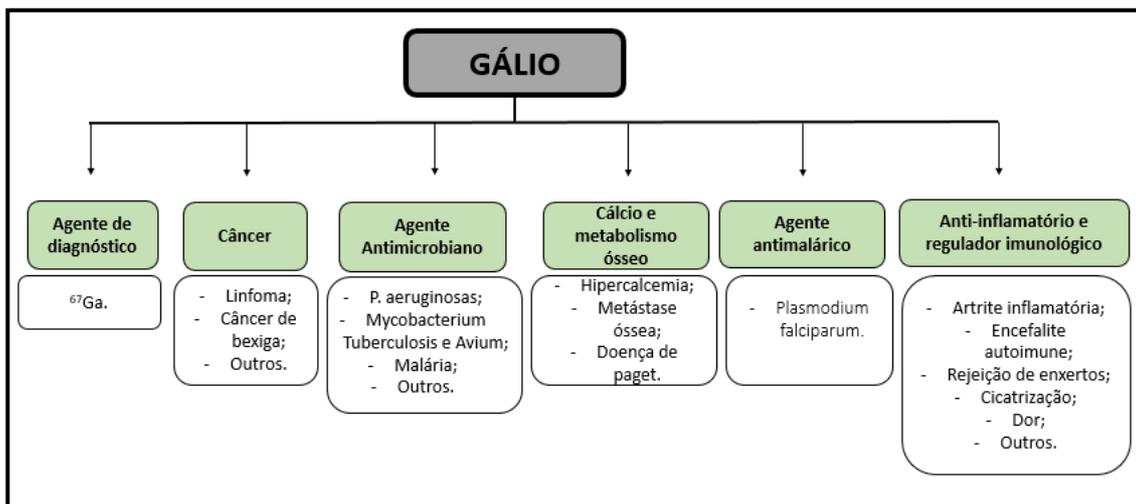
O óxido de gálio quando cristalino, pode apresenta 5 estruturas polimórficas (α , β , γ , δ e ϵ), a estrutura β apresenta-se como a mais estável (KUMAR et al., 2014). Estudos realizados por Ramalho (2017) obteve óxidos de gálio amorfo ($\alpha\text{-Ga}_x\text{O}_y$) sob diversas temperaturas. Foi possível observar resultados satisfatórios de atividade antimicrobiana e indício de aumento de proliferação celular.

2.5.2 Aplicações terapêutica com compostos à base gálio

Inicialmente, os estudos sobre o gálio eram voltados para o gálio radioativo, onde foi demonstrado o acúmulo de ^{67}Ga em linfonodos de pacientes com doença de Hodgkin (FREZZA et al., 2007). Apesar do gálio não apresentar um papel conhecido na fisiologia celular do corpo humano, este metal, apresenta similaridades com o ferro. Devido ao fato de mimetização de certas propriedades químicas com o ferro, o gálio pode interagir e ser absorvido por células tumorais e microrganismos. Além das aplicações do gálio para fins diagnósticos e terapêuticos, este elemento também apresenta propriedades semicondutoras utilizado na indústria eletrônica como o arseneto de gálio (BERNSTEIN, 1998; MOSKALYK, 2003).

Diversos estudos relatados na literatura, apresentam atividades terapêuticas relacionadas aos compostos de gálio. As atividades terapêuticas atingem um amplo espectro, envolvendo tratamentos antineoplásicos, atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e imunossupressoras, de metabolismo ósseo e hipercalcemia, antimalárico e rejeição de enxertos (figura 3) (TIMOTEO et al., 2020). O gálio também demonstrou em modelos animais experimentais, eficácia frente a supressão de artrite, encefalomielite e uveíte autoimune (BERNSTEIN, 1998; LESSA et al., 2012).

Figura 3 - Aplicações Terapêuticas do Gálio



Fonte: Adaptado de Chitambar, 2007.

2.5.2.1 Agentes antimicrobianos no sistema biológico

As classes de antimicrobianos diferem de acordo com suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas e seus mecanismos de ação. Apesar de todo esforço

e conhecimento da indústria farmacêutica em pesquisar e produzir novos medicamentos antimicrobianos mais eficazes, a utilização indiscriminada, assim como as prescrições inapropriadas, são um dos principais fatores para o desenvolvimento de resistência bacteriana (SANAJOTTO; PILOTO, 2014; MENESES-SILVA, 2012; TAVARES; SÁ 2014).

A resistência bacteriana é um problema mundial. Dessa forma, o desenvolvimento de alternativas farmacológicas é de grande relevância, visto que, os antibióticos se forem utilizados de forma inapropriada, podem desenvolver resistência. Os medicamentos envolvendo metais e compostos metálicos são capazes de atingir grupos de diversas biomoléculas, impossibilitando a geração de resistência (HARRISON et al., 2008; MILLER et al., 2009).

A ação antimicrobiana fornecida através dos metais foi argumentada pelo químico suíço Nägeli, onde idealizou o “efeito oligodinâmico”, que é um efeito de característica tóxica constatado em concentrações muito baixas (NAGELI, 1893). Apesar dessa limitação, os compostos metálicos vêm demonstrando grande interesse direcionado as aplicações clínicas (MINANDRI et al., 2014), tornando-se novas estratégias antibióticas (MORRISON et al., 2020).

Devido à necessidade do surgimento de novas drogas capazes de combater bactérias multirresistentes e pela carência de novos medicamentos antibióticos, o gálio (Ga^{3+}) vem demonstrando ações bacterianas promissoras, devido as suas propriedades farmacológicas em mimetizar o ferro (FIRMINO et al., 2019). Quando o Ga^{3+} é fornecido às células vivas, apresenta a capacidade de substituir o Ferro (Fe^{3+}), visto que, os principais carreadores do ferro (transferrina e lactoferrina), não conseguem distinguir um do outro, fazendo com que o Ga^{3+} no sangue, se apresente no plasma na forma de complexos com estas proteínas. Devido a este fato, o Ga^{3+} é considerado um “Cavalo de Tróia”, uma vez que perturba os processos de metabolismo bacterianos dependentes de Fe^{3+} (CHITAMBAR, 2010; RZHEPISHEVSKA et al., 2011; CHITAMBAR, 2012).

Uma vez que o gálio se liga a sideróforos, que são moléculas que fazem parte do sistema bacteriano de absorção de ferro, acredita-se que as bactérias são capazes de sequestrar o gálio através de seus sistemas de absorção de ferro. Diferentemente do Fe^{3+} , o Ga^{3+} não pode ser reduzido, e devido a este fato, diversos processos bacteriológicos são bloqueados. Referente à sua potencial atividade antibacteriana, o

gálio mostrou ser absorvido por bactérias Gram-positivas e negativas (OLAKANMI et al., 2010; FIRMINO et al., 2019).

As propriedades similares do gálio (III) com o íon ferro (III) estão relacionadas ao raio iônico octaédrico e o raio iônico tetraédrico de 0,620 Å e 0,47 Å respectivamente para o gálio e 0,645 Å e 0,49 Å respectivamente para o ferro (BERNSTEIN, 1998). O gálio é um elemento químico da família do boro e possui número de oxidação que pode ser de +1 ou +3, sendo este último o mais presente em seus compostos como os óxido e sais (LESSA, PARILHA, BERALDO, 2012). Essa propriedade deste elemento é importante, pois permite elucidar algumas ações antimicrobianas e antitumorais (CHITAMBAR, 2010).

Diversas enzimas que apresentam ferro em sua composição estão relacionadas com as funções críticas das bactérias, como metabolismo, respiração, síntese e reparo de DNA e resposta ao estresse oxidativo. Devido ao gálio apresentar semelhanças com o ferro, este promove múltiplos efeitos deletérios às células bacterianas. Uma grande parte das bactérias patogênicas necessitam de ferro e quando há um aumento na disponibilidade deste elemento químico no hospedeiro, o nível da doença pode se exacerbar (MINANDRI et al., 2014; LITWIN e CALDERWOOD, 1993).

O gálio apresenta a capacidade de inibir a síntese de DNA de bactérias, desenvolvendo modificações na sua estrutura e inibindo a atividade de enzimas como DNA polimerase e ribonucleotídeo redutase. A ribonucleotídeo redutase apresenta duas subunidades, R1 e R2. A porção R1 apresenta os sítios de ligação com o substrato e a porção R2 apresenta a ligação com os íons ferro, essenciais para a atividade da enzima. O gálio apresenta a capacidade de substituir o ferro, provocando uma mudança de conformação na estrutura (CHITAMBAR; NARASIMHAN et al., 1991).

Estudo realizado por DeLeon e colaboradores (2009) identificou que o gálio maltolado (GaM), apresentou eficácia na prevenção da proliferação de bactérias, assim como apresentou redução na mortalidade após *P. aeruginosa* ter colonizado a região acometida por queimadura. Estudo realizado por Kaneko e colaboradores (2007), evidenciou a atividade antimicrobiana do gálio através de estudos *in vitro*. O gálio foi capaz de inibir o crescimento bacteriológico de *P. aeruginosa*, assim como,

também foi capaz de impedir a formação de biofilme. Estes resultados obtidos são sugestivos de eficácia terapêutica através do bloqueio do metabolismo do ferro.

Estudo realizado por Eby (2005), relatou que foram obtidos excelentes resultados quando avaliado a aplicação de um tratamento tópico de 10 minutos com solução de nitrato de gálio a 14%. Os resultados foram promissores contra infecções bacterianas causadas por acne resistente ao tratamento, furúnculos e foliculites em humanos.

Estudos mostram as propriedades antibacterianas da curcumina associado com íons de gálio, visando potencializar o seu efeito. Jahangoshaei e colaboradores (2015) produziram a curcumina de gálio e dicetilcurcumina de gálio e avaliaram sua interferência na enzima peroxidase, que é uma das enzimas utilizadas por bactérias patogênicas. Além disso, também foi avaliado a ação desses complexos em células tumorais. Como resultado, os complexos apresentaram uma maior ação terapêutica em células tumorais, quando comparadas com inibição enzimática.

Lessa e colaboradores (2012) apresentaram uma revisão sobre os complexos de gálio e foi identificado que em relação às atividades antimicrobianas há algumas evidências de que o gálio é eficaz contra os organismos causadores de sífilis. Assim como outros estudos também identificaram eficácia contra tripanossomíase (LEVADITI et al., 1931) e tuberculose (OLAKANMI et al., 1997).

Estudo realizado por Gao e colaboradores (2019) propôs uma nova estratégia visando intervir em infecções relacionadas a implantes ósseos através da formação de ligas de metais de Magnésio com íons gálio e estrôncio (Ga e Sr 0,1% em peso). Foi identificado que as ligas contendo Ga e Sr apresentaram atividade antibacteriana *in vitro* para *S. aureus*, *S. epidermidis* e *E. Coli*. Demonstrando que o Ga desempenhou um papel fundamental contra a viabilidade de todas as cepas bacterianas selecionadas. A literatura também relata que quando há incorporação do gálio em implantes de Titânio, é promovido uma inibição bacteriana superior contra *Acinetobacter baumannii* (CHOCIS et al., 2016).

Xu e colaboradores (2019) desenvolveram uma estrutura artificial tridimensional antimicrobiana, à base de colágeno e nitrato de gálio, no qual foram avaliadas: atividade antimicrobiana, citotoxicidade e biocompatibilidade. De acordo com os testes antimicrobianos (*S. aureus* e *P. aeruginosa*) e de citotoxicidade, a estrutura contendo o gálio a 0,025% foi a que se apresentou mais promissora.

Apresentando tamanho de poro adequado, assim como alta porosidade e degradação enzimática. Foi verificado uma alta taxa de liberação de Ga^{3+} nas primeiras 24 h, assim como foi identificada uma citotoxicidade significativa, quando a fração de massa se apresentava maior que 0,05%. Desta forma, esta estrutura dérmica artificial pode bloquear a infecção de feridas e implantes e promover proliferação celular.

Qiao e colaboradores (2019) sintetizaram nanotubos funcionais de Polidopamina- SrTiO_3 com gálio. O gálio nesse revestimento foi capaz de evitar infecções, apresentando funções bacteriostáticas e bactericidas, além de não desenvolver resistência bacteriana, reduz as chances de revisões cirúrgicas. O Sr apresentou um efeito osteoindutor, estimulando a formação óssea. A ação sinérgica do Ga e Sr resultou proliferação celular.

2.5.2.2 Atividades anti-inflamatórias

Algumas células do sistema imunológico participam de respostas inflamatórias, dentre elas, podemos encontrar os macrófagos, monócitos, células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos e linfócitos (AKIRA; UEMATSU; TAKEUCHI, 2006). Dentre os processos agudos de inflamação, pode-se observar exsudação de proteínas fluidas e plasmáticas, resultando em migração de leucócitos, prevalecendo os neutrófilos e edema. Já no processo crônico de inflamação, envolve fibrinogênese e angiogênese, apresentando linfócitos e macrófagos, podendo desenvolver necrose tecidual (FUJIWARA; KOBAYASHI, 2005).

O aumento de fluxo sanguíneo, vasodilatação e aumento de permeabilidade são algumas das características de inflamação aguda (AHMED, 2011). Esses fatores vasculares contribuem para a presença de altas concentrações de transferrina e lactoferrina no local da inflamação (GARCÍA-MONTOYA et al., 2012; TSAN, 1978). A presença de proteases bacterianas e neutrófilas e o pH reduzido facilitam a liberação de Ga (III) das enzimas transportadoras, disponibilizando alta concentração no tecido infectado (BERNSTEIN, 1998; HOFFER, P. B.; HUBERTY, J.; KHAYAM-BASHI, 1977; MINANDRI et al., 2014).

Alguns estudos pré-clínicos disponíveis na literatura mostram resultados sobre a utilização do nitrato de gálio e outros compostos a base de gálio e suas atuações no sistema imunológico e nos processos inflamatórios (CHITAMBAR, 2017). Estudos in vivo demonstram que o gálio se acumula em locais de inflamação e apresenta

atividade anti-inflamatória e imunossupressora (BERNSTEIN et al., 2000). Outras pesquisas conduzidas em modelos animais demonstraram que o nitrato de gálio pode suprimir a artrite inflamatória, a encefalomielite autoimune experimental, o lúpus e a rejeição do aloenxerto cardíaco (MATKOVIC et al. 1991; WHITACRE et al., 1992; APSELOFF et al., 1997; OROSZ, et al., 1996; DROBYSKI et al., 1996).

O maltolato de gálio, aumentou a produção de quimiocinas induzidas por interferon- γ -IL-13, mas diminuiu a produção de IL-10 nas células do linfoma HUT (WU et al. 2015). O maltolato de gálio pode ser relevante para a patobiologia do linfoma, visto que os linfomas cutâneos podem surgir de um ambiente de base de inflamação crônica (WU, SELLS, HWANG, 2011).

Estudos clínicos realizados utilizando solução aquosa de uso tópico a 14% de nitrato de gálio, levou a uma redução da dor e da inflamação nas mãos artríticas de pacientes. O tratamento oral com 50 mL de uma solução a 1% de nitrato de gálio reduziu quase que completamente a dor em pacientes com osteoartrite. O tratamento da rigidez articular no ombro com nitrato de gálio tópico a 40% resultou em redução da dor com restauração completa do movimento e ausência de dor por mais de um ano após o tratamento (EBY, 2005).

Estudos *in vitro* demonstraram que o gálio (III) inibe a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1-beta, produzida por células semelhantes a macrófagos. Tem sido relatado que o gálio (III) é eficaz no tratamento da artrite induzida por *Mycobacterium butyricum* em ratos. A eliminação a longo prazo da dor da artrite pelo gálio (III) foi observada pela primeira vez em cavalos sendo tratados principalmente para doença navicular (EBY, 2005).

Bernstein (2008) avaliou os efeitos anti-inflamatórios do maltolato de gálio, por via oral em ratos apresentando artrite inflamatórias. Dentre essa condição inflamatória, duas categorias de artrite foram investigadas, a induzida por adjuvante e a artrite crônica. O maltolato de gálio foi capaz de reduzir o quadro inflamatório das articulações, degradação óssea, aumento do fígado e do baço e outras medidas de inflamação em relação a dose.

Os compostos de ferro são considerados em geral, pró-inflamatórios. Dessa forma, o elemento gálio apresenta a capacidade de agir como um mimético não-funcional do ferro, podendo contribuir para seu potencial anti-inflamatório (CHITABAR, 2010; WU et al., 2015).

Estudo realizado por Thompson e colaboradores (2015), avaliou uma formulação de citrato de gálio contra a *K. pneumoniae*. Dentre os resultados obtidos, foi verificado que as feridas infectadas quando comparadas aos grupos controles, pareciam apresentar inflamação reduzida, graus de reepitelização fechando mais rapidamente, assim como houve redução na carga bacteriana quando tratadas com o citrato de gálio. Através da técnica de microscopia eletrônica, foi verificado que o citrato de gálio impediu a formação de biofilme.

Devido à falta de tratamento para inflamação ocular relacionada a exposição à mostardas nitrogenadas (produto tóxico utilizado em guerras), Banin e colaboradores (2003) realizaram estudos visando a eficácia da desferrioxamina de gálio (Ga-DFO) em olhos inflamados de coelhos. Foi observado no grupo tratado que houve cicatrização mais rápida das erosões epiteliais da córnea, redução da inflamação na câmara anterior, melhor manutenção da pressão intra-ocular e alterações menos graves na íris.

Sales e colaboradores (2020), realizaram uma revisão sistemática da literatura entre o período de 2000 a 2019, relacionada a atividade anti-inflamatória envolvendo estudos pré-clínicos e clínicos dos compostos de gálio. O estudo evidencia as células que mediam a inflamação (neutrófilos, eosinófilos e linfócitos), citocinas importantes para o processo inflamatório, metaloproteinases de matriz, desempenhando função importante à cerca dos comportamentos celulares, como por exemplo, proliferação celular, diferenciação, angiogênese, apoptose, assim como defesa do hospedeiro.

2.5.3 Técnicas de Obtenção de nanopartículas de gálio

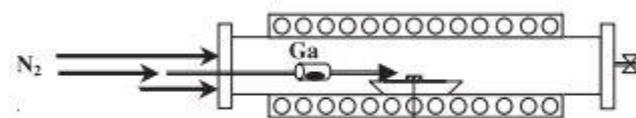
A obtenção de materiais com as propriedades desejadas depende muito dos métodos utilizados e seus precursores. As nanopartículas de Gálio podem ser sintetizadas através de vários métodos. Al-khamis e colaboradores (2009) descrevem algumas técnicas que podem desenvolver nanopartículas de gálio, como por exemplo: Evaporação térmica e deposição de Ga_2O_3 , Recozimento térmico de nitreto de gálio compactado em pó, Método Sol-gel, Tratamento térmico, *Metal Organic Chemical Vapor Deposition* (MOCVD), dentre outras.

2.5.3.1 Metal Organic Chemical Vapor Deposition (MOCVD)

A técnica de MOCVD consiste na deposição de um precursor organometálico sob determinada pressão e temperatura de crescimento. Devido ao organometálico ter contato com a região quente do reator, os átomos metálicos são depositados em substratos localizado no interior do reator. Este método utiliza gás nitrogênio (N₂) para o transporte do precursor e necessita do controle dos parâmetros de pressão, temperatura, tempo e fluxo, pois podem influenciar nas morfologias e propriedades dos materiais (Figura 4). O reator sofre um aquecimento devido à radiação infravermelha que fica localizada na parte superior da câmara de reação. A parte interior do reator apresenta um susceptor e converte a radiação eletromagnética em calor, aquecendo o substrato. Um termopar controla a temperatura no interior do reator. A temperatura de funcionamento pode variar entre 550 a 750 °C (OLIVEIRA, 2016).

A técnica de MOCVD surge como uma alternativa para síntese de óxidos, visto que os precursores organometálicos apresentam reduzida estabilidade térmica para decomposição (SCHULZ et al., 2013). Existem muitos relatos sobre a síntese de óxido de gálio pelo MOCVD (TAKIGUCHI, 2017).

Figura 4- Representação esquemática da deposição química de gálio, em placa de substrato de silício, sob atmosfera de nitrogênio, no equipamento de MOCVD.



Fonte: Adaptado de Chang & Wu (2002).

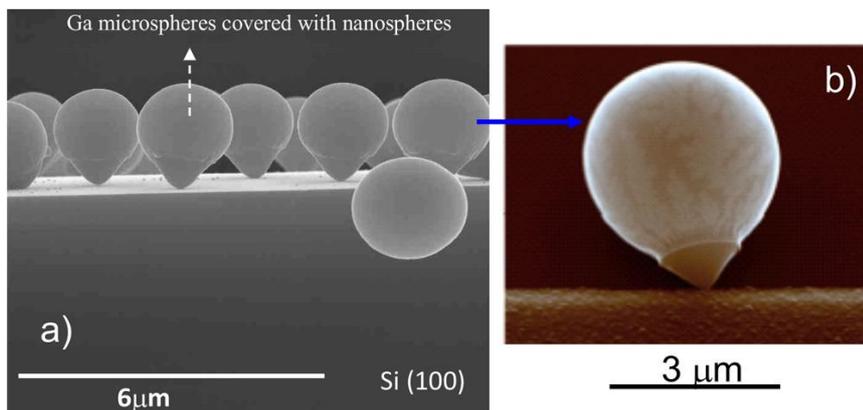
Kim e colaboradores (2004) desenvolveram nanofios de óxido de gálio em substratos de safira. Foi utilizado como precursor o trimetil-gálio, através da técnica de MOCVD, imagens revelaram nanoestruturas do tipo arame levemente curvadas, a análise de DRX evidenciaram que os nanofios eram totalmente amorfos.

Oliveira (2016) sintetizou o óxido de gálio, através da técnica de MOCVD, onde inicialmente as esferas de gálio foram depositadas no substrato de silício. O Trietilgálio

era o precursor, transporte de N_2 e temperatura de crescimento entre 550-750 °C e tempo de deposição de ~15 min, pressão de crescimento de 50 torr - 740 torr. Após esse processo a amostra foi submetida a oxidação à 900 °C, visando a obtenção da fase termodinamicamente estável do óxido de gálio.

De acordo com Sacilotti e colaboradores (2007), mudanças em alguns parâmetros podem fornecer diferentes morfologias. Como o gálio é um metal líquido, pois apresenta baixo ponto de fusão, esta característica deste metal pode ser modificada através da técnica de MOCVD. Sacilotti e colaboradores (2007) obtiveram o desenvolvimento de esferas cultivadas em substratos como o silício. Imagens de um substrato de silício e perpendicular ao substrato pode ser verificada coberta com microesferas de gálio (figura 5).

Figura 5 - a) Imagem SEM de esferas de gálio cultivadas em substrato de Si. (b) visão expandida de alta qualidade de SEM de uma micro esfera de gálio, mostrando o suporte em forma de cone preso ao substrato de silício.



Fonte: De Melo Jr et al., 2016.

2.5.3.2 Oxidação por Chemical Vapor Deposition (CVD)

A técnica de CVD foi inicialmente utilizada para obtenção de semicondutores nas indústrias eletrônicas. A modelagem computacional promoveu novos tipos e precursores, contribuindo para o crescimento dessa classe. Uma técnica adequada de CVD deve consistir em: transportar e medir a taxa de fluxo dos gases reagentes que entram no reator, aquecer e controlar a temperatura da deposição e remover os produtos de reações que saem do reator (RAMALHO, 2017).

O processo de CVD promove diversas reações químicas (GONÇALVES, 2002), consistindo em reações de um ou mais reagentes gasosos, geralmente aquecidos, transportado em direção aos substratos. Diversos materiais depositados podem ser filme, pó ou cristais individuais. Para que ocorra a reação química, é necessário o fornecimento de energia (OLIVEIRA, 2016).

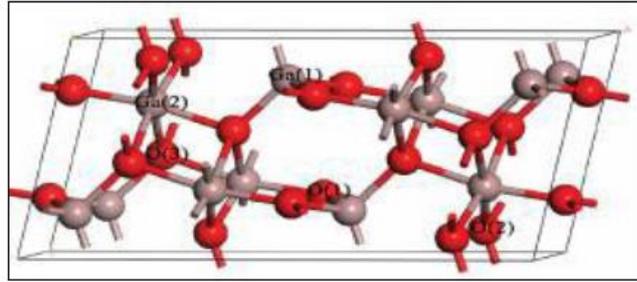
A literatura relata algumas técnicas que foram utilizadas visando o crescimento de nanoestruturas de β -Ga₂O₃, como por exemplo, epitaxia na fase vapor (VPE), redução carbotérmica, deposição por laser de pulso (PLD). Porém, uma das técnicas mais utilizadas é a técnica de CVD, que apresenta muitas vantagens, como baixo custo, alto rendimento do produto, com alta eficiência (KUMAR et al., 2014), uniformidade, versatilidade e menor temperatura de deposição (SPENCER e KARLIN, 1994). Ramalho (2017) descreve a obtenção de óxido de gálio, utilizando a técnica de CVD com fluxo de oxigênio em temperaturas que variam de 300, 500 e 700 °C.

2.5.3.3 Óxido de gálio

O óxido de gálio é um composto inorgânico bastante utilizado nas ciências dos materiais para a produção de semicondutores. Dependendo do processo de obtenção e da temperatura utilizada, o óxido de gálio pode gerar subproduto como o subóxido de gálio (Ga₂O), caracterizado pela redução do átomo de gálio de +3 para +1, perdendo dois átomos de oxigênio para posterior formação de dióxido de carbono. Esse subproduto é instável e relativamente volátil. O óxido de gálio é praticamente insolúvel em água e apresenta lenta reatividade com ácidos minerais (PATNAIK, 2002).

O óxido de gálio (Ga₂O₃), apresenta cinco estruturas polimórficas (α -, β -, γ -, δ - e ϵ -). A fase β (β -Ga₂O₃) é a mais termodinamicamente e quimicamente estável. As outras estruturas polimórficas apresentam-se metaestáveis, porém, quando são submetidas a uma temperatura suficientemente alta, aproximadamente 600 °C, transformam-se em fase β (ROY, HILL, OSBORN, 1952). O β -Ga₂O₃ apresenta estrutura cristalina monoclinica (Figura 6).

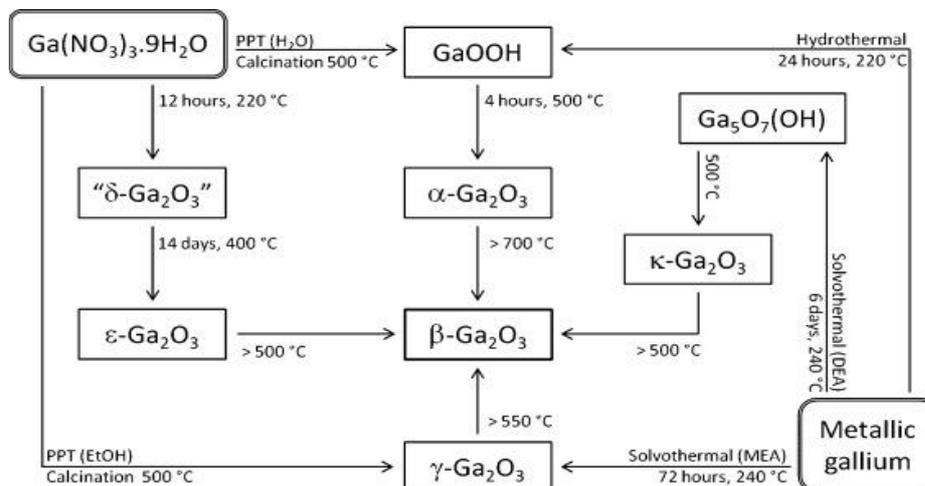
Figura 6: Estrutura do óxido de gálio cristalino, fase beta, (β -Ga₂O₃).



Fonte: Zhao e Yan, 2015.

Como todas as formas polimórficas metaestáveis apresentam a capacidade de se converter na forma mais estável, Playford e colaboradores (2013) apresentaram de forma esquemática como as formas metaestáveis transformam-se em β -Ga₂O₃ (Figura 7). A medida em que ocorre o aumento da temperatura, cada estrutura se converte em outro polimorfo, tornando-se estável quando atinge a forma β . Para a obtenção de alguma estrutura polimórfica (α -, γ -, δ - e ϵ -) pela rota de decomposição térmica, a conversão em β -Ga₂O₃ é difícil de evitar.

Figura 7- Parâmetros para obtenção de óxido de gálio em seus variados tipos de polimorfos.



Legenda: PPT: precipitado; DEA: dietanolamina e MEA: monoetanolamina

Fonte: Playford e colaboradores (2013).

Devido ao fato que, os óxidos amorfos apresentam composições indefinidas ou não estequiométricas, podem ser representados por A_xO_y . O (A) representa um cátion

metálico e (O) um ânion oxigênio, x e y são valores desconhecidos, representando a quantidade de átomos para a formação do material (OLIVEIRA, 2016).

Diversos estudos envolvendo o óxido de gálio apresentam suas propriedades voltadas para aplicações em sensores de gás, dispositivos optoeletrônicos e semicondutores (NOGALES et al., 2007; ZHOU et al., 2007). No entanto, estudo realizado por Ramalho (2017), mostrou a obtenção de óxidos de gálio amorfo (a-GaxOy) oxidado em diversas temperaturas, onde obteve resultados satisfatórios, de atividade antimicrobiana, e índice de viabilidade celular.

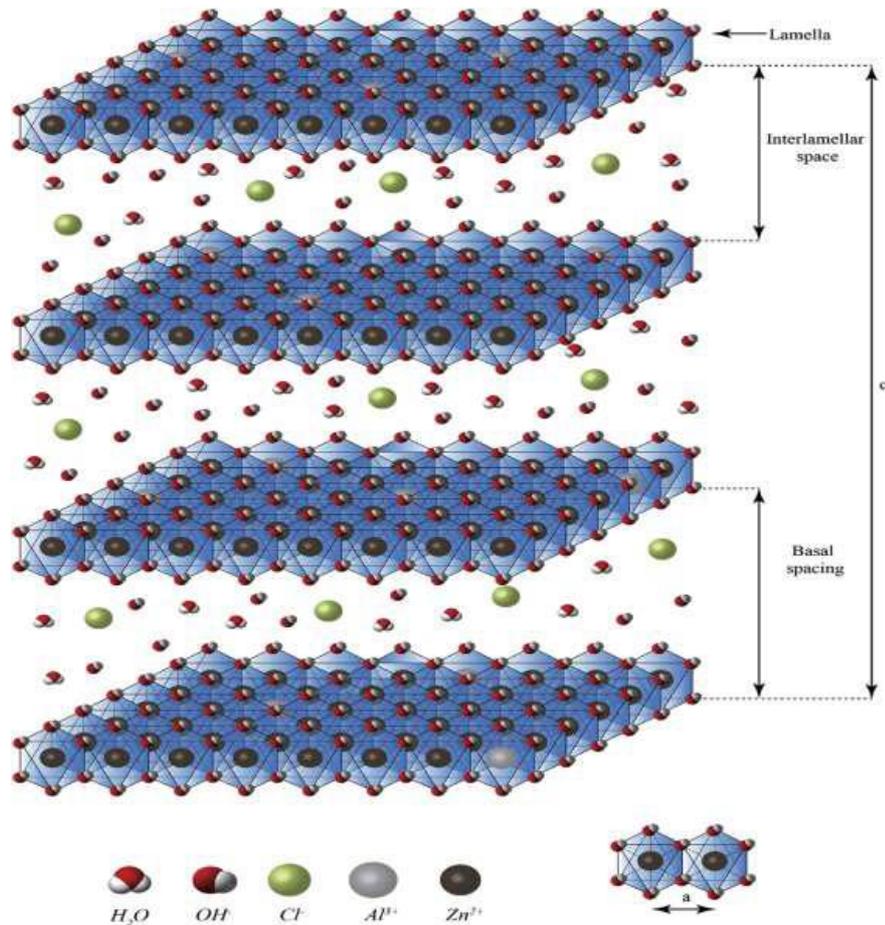
2.6 EXCIPIENTES INTELIGENTES: HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL), são materiais inorgânicos organizados bidimensionalmente em estruturas lamelares, conhecidos também como argilas aniônicas ou compostos do tipo hidrotalcita (POLESE et al., 2017). Esses materiais apresentam características promissoras, devido à sua capacidade multifuncional (MENG et al., 2017; SIPOS; PÁLINKÓ, 2016), abrangendo uma grande variedade de aplicações nas ciências dos materiais, ciências químicas e farmacêuticas como catalisadores, agentes adsorventes, moduladores de liberação de substâncias biologicamente ativas, cosméticos, aplicações ambientais (remoção de poluentes), indústria de refinação de petróleo, nanocompósitos bioativos, dentre outros. Suas formas de obtenção podem ser através de síntese em laboratórios por rotas simples e de baixo custo, obtendo o isolamento do material com alta pureza ou encontrados na natureza (AGUILERA et al., 2021; CAO, LI & LI, 2016; FERENCZ et al., 2016; FONTES, 2016; NEJATI et al., 2015; SURESH; KUMAR; PUGAZHENTHI, 2016; QU et al., 2016; ZHAN, et al., 2016).

A estrutura natural do HDL foi descoberta em 1842, porém só em 1942 o HDL foi sintetizado pela primeira vez por Feitknech (POLESE et al., 2017; QU et al., 2016). As estruturas dos HDL evidenciam uma fórmula geral $[M^{+2}_{1-x}M^{+3}_x(OH)_2]^{x+}(A^{m-})_{xm}.nH_2O$, onde M^{+2} e M^{+3} significam cátions metálicos di e trivalentes, respectivamente, capazes de ocuparem sítios octaédricos, A^{m-} representa o ânion de compensação e x representa a razão molar (AGUILERA, 2016; CAO, LI & LI, 2016; DJEBBI et al., 2016; FERENCZ et al., 2016; FONTES, 2016; MENG et al., 2017; POLESE et al., 2017; QU et al., 2016; ROCHA et al., 2018; SURESH, KUMAR; PUGAZHENTHI, 2016; TYAGI et al., 2017; TIMOTEO et al., 2019).

Na formação da estrutura do HDL, uma camada infinita e plana é formada, onde os diferentes octaedros partilham seus lados, no domínio interlamelar, encontram-se água e espécies aniônicas (BENDINELLI et al., 2016; CAO; LI; LI, 2016; SURESH; KUMAR; PUGAZHENTHI, 2016; VARGAS et al., 2016). Cada octaedro é formado por um cátion metálico no seu centro e seus vértices formados por hidroxilas, formando as lamelas carregadas positivamente (ZHAN et al., 2016), como mostrado na figura 8.

Figura 8 - Representação da estrutura do HDL.



Fonte: POLESE et al., 2017.

As lamelas são empilhadas uma sobre as outras e através de ligações de hidrogênio são mantidas unidas. A presença de ânions de compensação interlamelares fazem com que as lamelas consigam permanecer estabilizadas. Dessa forma, além das ligações de hidrogênio, ocorrem principalmente atrações eletrostáticas entre as lamelas e os ânions de compensação interlamelares (TIMOTEO et al., 2019; FONTES, 2016; POLESE et al., 2017).

Os HDL apresentam estrutura aberta e grande área superficial, na qual determinam sua alta capacidade de sorção. Além das características estruturais, o HDL apresenta diversas propriedades essenciais, como biocompatibilidade, baixo potencial de toxicidade e alergenicidade, estabilidade química e um sistema de solubilidade dependente do pH da solução na qual seja submetido (TIMOTEO et al., 2019; DJEBBI et al., 2016).

Os HDL apresentam diversas vantagens, dentre elas, composição flexível, dessa forma, a capacidade de alternância dos ânions aumenta a possibilidade de modificações das particularidades físicas e químicas dos HDL (MENG et al., 2017; POLESE et al., 2017; ROCHA et al., 2018; TYAGI et al., 2017). Além das variações dos ânions interlamelares, as camadas referentes aos íons metálicos di e trivalentes podem ser alteradas, gerando também modificações das características estruturais do HDL (quadro 1) (FONTES, 2016).

Quadro 1 – Combinações de cátions divalentes com cátions trivalentes para o desenvolvimento de HDL.

		M2+							
		Mg	Ni	Zn	Cu	Co	Mn	Fe	Ca
M3+	Al								
	Fe								
	Cr								
	Co								
	Mn								
	Ni								
	Sc								
	Ga								

Fonte: Adaptado de Liu et al., 2006; SUN et al., 2008.

Algumas metodologias podem ser utilizadas para o desenvolvimento sintético dos HDL (QU et al., 2016), dentre elas, o método de Co-precipitação e o método de hidrólise de ureia. No método de co-precipitação, que é o mais comumente utilizado (TIMOTEO, 2018; TIMOTEO et al., 2019; SILVA et al., 2019; MENG et al., 2017; TYAGI et al., 2017), as soluções aquosas de cátions metálicos di e trivalentes são utilizadas como precursores, onde são misturadas com uma base, geralmente

hidróxido de sódio (NaOH), para garantir o pH necessário e promover a precipitação dos íons metálicos como HDL (FERENCZ et al., 2015; FERENCZ et al., 2016).

2.6.1 Aplicação de HDL no incremento de solubilidade

A solubilidade é uma das propriedades físico-químicas mais relevantes para fármacos e é responsável por grande parte das dificuldades técnicas para o desenvolvimento de formas farmacêuticas, principalmente quando administradas por via oral (TIMOTEO et al., 2019), uma vez que, 40% dos ativos são classificados como fracamente solúveis em água (KUTHATI et al., 2015).

Os avanços da tecnologia farmacêutica vêm atribuindo melhorias significativas para essas dificuldades, através da utilização de adjuvantes inteligentes ou carreadores como polímeros, ciclodextrinas, agentes emulsificantes, dentre outros. (LAVRA, 2016; SUN; LEE, 2015).

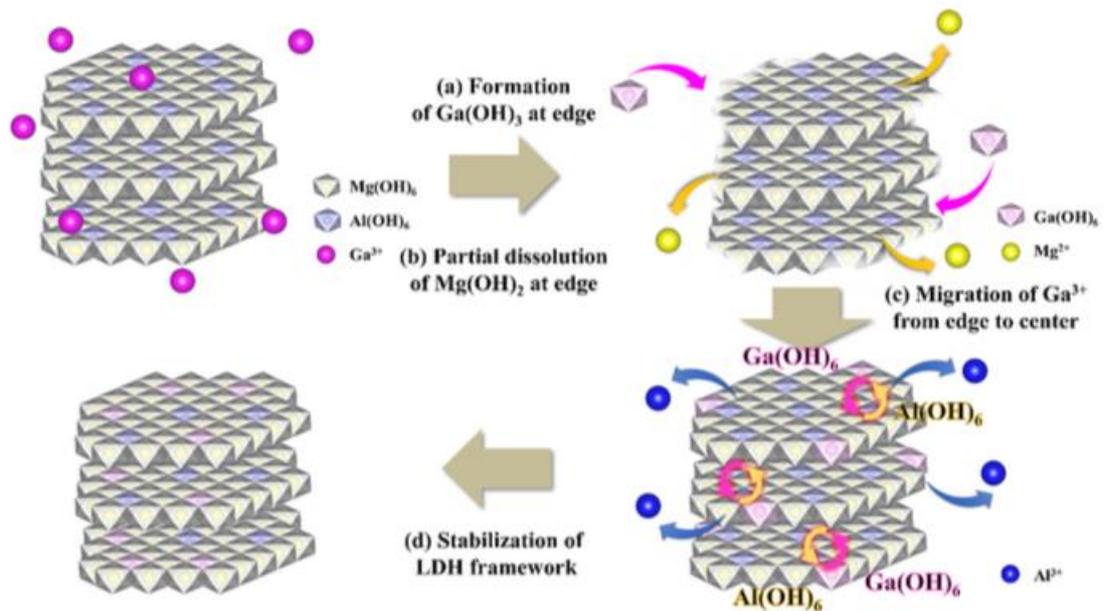
Timoteo e colaboradores (2019) obtiveram sistemas e misturas físicas em diferentes proporções do fármaco praziquantel (PZQ) e HDL de CaAl. O PZQ, é pertencente a classe II, de acordo com a classificação biofarmacêutica, apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade. Neste estudo, foi identificado através de ensaios de dissolução *in vitro*, sob condições *sink* e *non-sink*, que os hidróxidos duplos lamelares são bastante promissores, promovendo aos sistemas e MF o incremento de solubilidade quando comparado ao PZQ isolado.

Estudo realizado por Fontes e colaboradores (2016), desenvolveram sistemas contendo HDL e o fármaco efavirenz (EFZ). Os sistemas apresentaram promissores, aumentando a solubilidade do EFZ, possibilitando também um material com baixa toxicidade quando comparado ao EFZ isolado, que é um fármaco pertence à classe II, de acordo com a classificação biofarmacêutica.

A literatura reporta que o gálio é um metal insolúvel em água (RUDNEV, 2006), dessa forma, a utilização de excipiente inteligente visando incremento de solubilidade é promissor. Jeung, Kim e Oh (2020), incorporaram íons trivalentes de Ga^{3+} na estrutura de HDL de MgAl através de método hidrotermal pós-sintético. A incorporação do Ga^{3+} aumentou gradativamente, onde, na primeira etapa, houve dissolução parcial do Mg^{2+} e posteriormente, diminuição de Al^{3+} . Este procedimento foi hipotetizado através dos seguintes processos: Dissolução parcial do HDL na superfície, formação de $Ga(OH)_3$ amorfo na borda do HDL, Migração de Ga da borda

do HDL para o centro das lamelas, substituição do Al e posterior estabilização da estrutura do HDL (figura 9).

Figura 9 –Incorporação de Gálio na estrutura de Hidróxidos Duplos Lamelares.



Fonte: Jeung, Kim e Oh (2020).

2.7 PRINCÍPIOS DE QUANTIFICAÇÃO PARA COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS

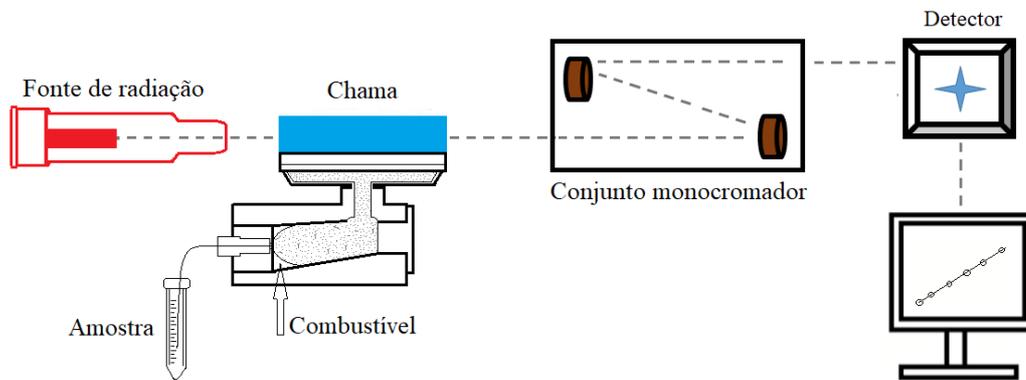
O princípio da técnica de espectrometria de absorção atômica (AAS) baseia-se na medição da absorção da intensidade da radiação eletromagnética, que é originada através de uma fonte de radiação primária, por átomos gasosos em seu estado fundamental (KRUG; NÓBREGA; OLIVEIRA, 2004). Uma variedade de elementos podem ser determinados quantitativamente, dentre eles, materiais de amostras biológicas, água, alimentos, plantas, metais, semi-metais (WELZ; SPERLING, 1999).

O espectro obtido de cada elemento químico evidencia linhas ressonantes e não ressonantes, característico da natureza dos átomos. A quantidade de radiação eletromagnética absorvida é diretamente proporcional à concentração obtidas dos átomos, no qual, após uma fonte de radiação, revela a passagem do estado fundamental para o estado excitado (DOS SANTOS, 2019).

O equipamento de espectrometria de absorção atômica por chama é constituído por alguns elementos essenciais como: lâmpada de cátodo oco,

responsável por emitir fonte de radiação. Chama, responsável por constituir o sistema de atomização, um monocromador e detector (LAJUNEN, 1992). A figura 10, mostra um esquema de funcionamento do espectrômetro de absorção atômica por chama.

Figura 10- Esquema de funcionamento de espectrômetro de absorção atômica por chama.



Fonte: Autoria Própria.

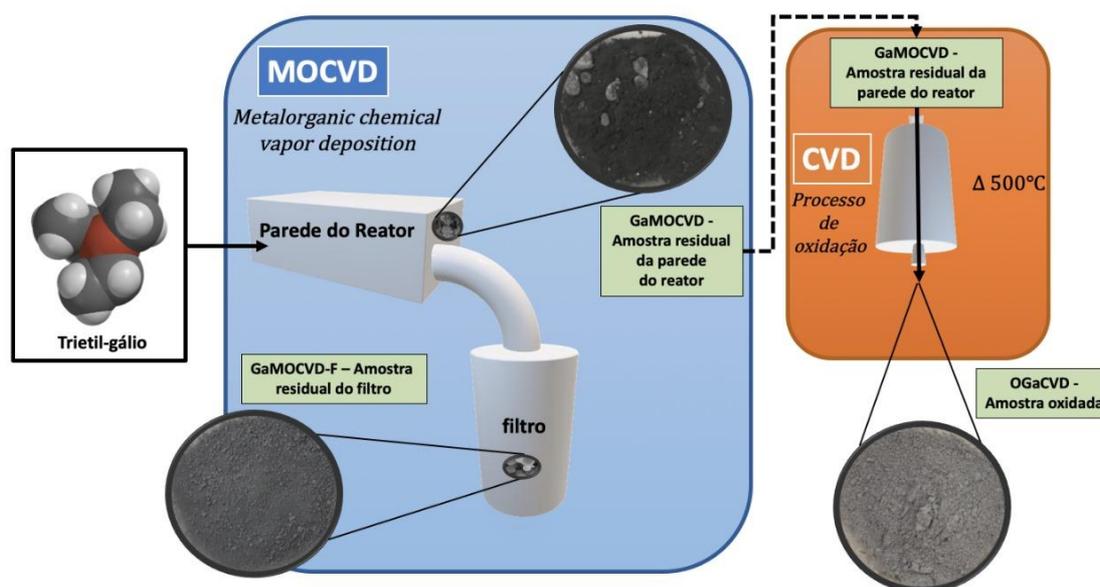
Primeiramente, a solução da amostra passa por um processo de aspiração e posteriormente, é expelida na forma de gotículas dispersa em gás e mediante um nebulizador, é transformada em aerossol. A solução da amostra a ser analisada chega na chama por meio de um fluxo de gás comprimido (gases combustível e oxidante) (LAJUNEN, 1992). Para a realização desta técnica, são utilizadas baixas concentrações elementares (mg/L) (AMORIM et al., 2008). O volume aspirado da amostra pode alternar entre 4 a 7 mL.min⁻¹, porém, apenas 5 a 10% é conduzido até a chama do equipamento (LAJUNEN, 1992; HARRIS, 2005).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 OBTENÇÃO DAS NANOESTRUTURAS DE GÁLIO

As amostras de nanoestruturas de gálio analisadas neste estudo foram resíduos adquiridos através da reação de deposição química do precursor organometálico Trietilgálio (TEGa) (Dock Chemicals – Alemanha), cedido pelo Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco. Através do equipamento de *Metal Organic Chemical Vapor Deposition* (MOCVD) foram obtidas três amostras: GaMOCVD (resíduo removido da parede do reator do equipamento), GaMOCVD-F (material removido do filtro do reator) e a OGaCVD (resíduo retirado da parede do reator e submetido ao processo de oxidação pelo forno de CVD) (figura 11).

Figura 11: Representação esquemática da obtenção das amostras de nanoestruturas de gálio GaMOCVD, GaMOCVD-F e a OGaCVD.



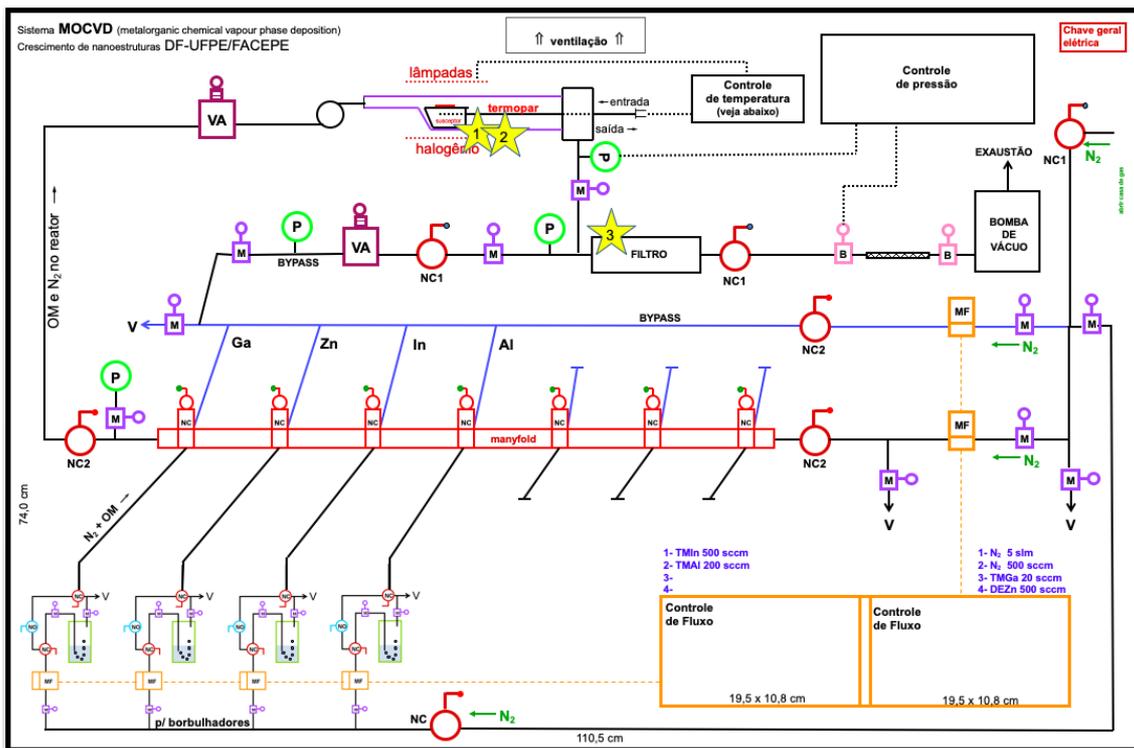
Fonte: Autoria própria.

3.1.1 *Metal Organic Chemical Vapor Deposition* (MOCVD)

Para o desenvolvimento das amostras de nanoestruturas de gálio foram utilizados como parâmetros um fluxo de organometálico trietilgálio de 1sccm, pressão de crescimento de 50 torr - 740 torr, fluxo de gás de transporte N₂ de 5000 sccm,

temperatura de crescimento de 550 °C – 750 °C e tempo de deposição de ~15 min (Figura 12), como descrito por Ramalho (2017) e Oliveira (2016).

Figura 12- Esquema do sistema de obtenção das amostras através do *Metal Organic Chemical Vapor Deposition* (MOCVD), evidenciado por estrelas (estrelas), onde: 1 e 2 representam as amostras retiradas das paredes do reator após o processo de deposição e 3 a amostra retirada do filtro do equipamento.



Fonte: Dados da pesquisa.

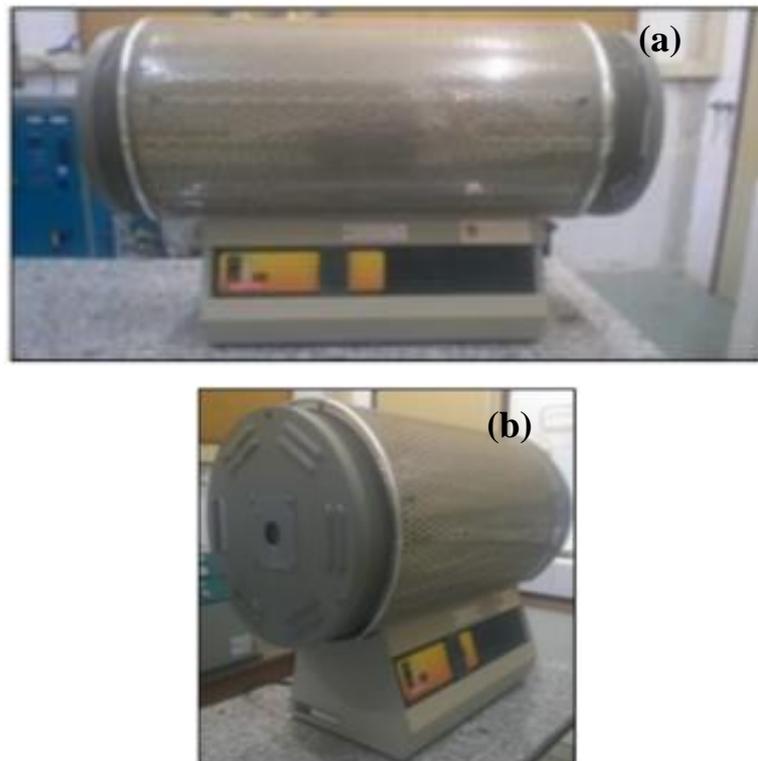
3.1.2 Oxidação por *Chemical Vapor Deposition* (CVD)

Após a deposição no sistema MOCVD, parte do material coletado do reator (GaMOCVD) foi submetido à oxidação em atmosfera de oxigênio, denominada posteriormente (OGaCVD) com um fluxo de 1 slm por 1 hora a 500 °C, baseando-se em resultados de estudos realizados por Ramalho (2017).

A parte da amostra da parede do reator que seguiu para o processo de oxidação, foi acondicionada em recipientes de quartzo (barcos). Os barcos foram introduzidos em um cilindro cerâmico horizontal do forno de oxidação do sistema CVD e foi estabilizado o fluxo de gás oxigênio de 1slm, sob atmosfera aberta.

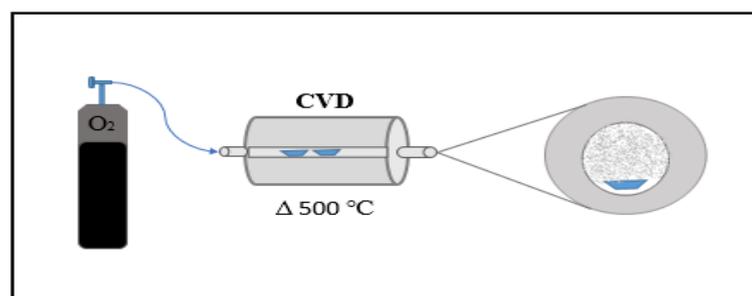
O forno de oxidação (Figura 13) é formado por um cilindro cerâmico horizontal apresentando orifício em cada extremidade lateral. As amostras são inseridas no interior do forno de oxidação através de um tubo de quartzo. Uma mangueira conduz o fluxo de oxigênio do cilindro do gás até um dos orifícios do forno. A outra extremidade permanece aberta para saída do fluxo e retirada do material após oxidação, semelhante ao desenho esquemático da Figura 14.

Figura 13- Forno de oxidação do sistema CVD, *Chemical Vapor Deposition*: (a) vista frontal e (b) vista lateral.



Fonte: Adaptado de Ramalho (2017).

Figura 14- Desenho esquemático do forno de oxidação do sistema CVD, *Chemical Vapor Deposition*, e o fluxo de oxigênio do cilindro do gás até o forno.



Fonte: Autoria própria.

3.2 SÍNTESE CaAl-HDL

Para a realização da síntese de HDL CaAl através do método de co-precipitação, foi realizada uma adaptação do método proposto por Shafiei e colaboradores (2013). O HDL foi sintetizado utilizando 500 mL de uma solução de nitrato de alumínio monohidratado a 0,050M (Sigma-Aldrich®- 99%), nitrato de cálcio Tetra hidratado 0,085M (Sigma-Aldrich®- $\geq 99\%$), esta solução manteve gotejamento com razão de 1mL/min sobre uma solução de hidróxido de sódio a 0,5M (Sigma-Aldrich®- $\geq 98\%$). A síntese apresentou valor de pH básico 10, sob agitação constante, à 25 °C e atmosfera de nitrogênio.

Posteriormente, ao fim do gotejamento dos sais, a suspensão foi mantida sob agitação por 14 horas. Em seguida, foi filtrada com auxílio de um tamis (abertura de malha de 325 μm).

Para lavagem do material, foi utilizado 350 mL de água ultra-purificada (A água ultra-purificada (Milli-q System®, MA, EUA) utilizada nesse procedimento, foi sonicada por 10 minutos (sonicador Limp Sonic®- LS-3D-2-X) para eliminação de CO_2 .), onde HDL retido no tamis foi ressuspendido, esse procedimento foi repetido.

A secagem foi realizada em estufa de circulação (Ethiktechnology®) a 60 °C durante 3 horas ou até o material não apresentar mais aspecto úmido. Após a secagem, o material passou por uma pulverização, com o auxílio de gral e pistilo (Figura 15).

Figura 15 – Esquemática da síntese de por co-precipitação, lavagem e secagem do HDL.



Fonte: Autoria própria.

3.3 MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS E MISTURAS FÍSICAS (EXCIPIENTE INTELIGENTE E NANOESTRUTURA DE GÁLIO)

Para realização do teste de solubilidade da nanoestrutura de gálio com excipientes inteligentes (Hidróxidos Duplos Lamelares e MOF). Foram desenvolvidos sistema e misturas físicas nas proporções 1:1 e 3:1 (HDL: Nanoestrutura de gálio). E com o excipiente inteligente MOF, foi desenvolvido mistura física 1:1 (MOF:Nanoestrutura de gálio). Os sistemas foram obtidos solubilizando a nanoestrutura de gálio + HDL em acetona, posteriormente submetido a agitação por 1 hora e estufa de circulação à 60 °C para evaporação completa do solvente. As misturas físicas foram preparadas através da homogeneização em gral e pistilo de vidro.

3.4 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOESTRUTURAS DE GÁLIO E DO HDL

As nanoestruturas de gálio foram caracterizadas por: Difratomia de Raios-X (DRX), Tamanho de partícula por granulometria à laser, Termogravimetria (TG), Microscopia eletrônica de varredura (MEV), Espectroscopia por energia dispersiva (EDS), Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier com KBR e Espectroscopia Raman, Espectrometria de Absorção atômica por Chama e Fluorescência de Raio-X por energia dispersiva (EDXRF). E para o HDL, foram realizadas técnicas como Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier e Tamanho de partícula.

3.4.1 Difratomia de Raios-X (DRX)

As análises de DRX foram realizadas utilizando o equipamento difratômetro de raios-X de alta resolução Rigaku, modelo SmartLab, detector D/Tex Ultra 250 ou cintilação. As análises foram realizadas na faixa angular de 00-70°, tamanho do passo de 0,01° e velocidade 1. Os tamanhos do cristal das amostras foram calculados pela equação de Scherrer (Equação 1) (SCHERRER, 1918), em função da largura total na metade do máximo (FWHM), por meio do software HighScore Plus (Malvern Panalytical).

Equação (1):
$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

Onde:

τ é o tamanho médio dos domínios ordenados (cristalinos), o qual pode ser menor ou igual ao tamanho das partículas;

K é um adimensional fator de forma, com um valor próximo da unidade. O fator de forma tem um valor típico de cerca de 0,9, mas varia com a forma real do cristalito;

λ é o raio-X de comprimento de onda;

β é a linha ampliando a metade do máximo de intensidade (FWHM), depois de subtrair o alargamento da linha, em radianos. Esta quantidade é também por vezes designado como $\Delta (2\theta)$;

θ é o ângulo de Bragg.

Para realização da análise de difração de raios-x da amostra de HDL foi utilizado o equipamento Shimadzu® modelo XRD-700, com radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,5418 Å), equipado com ânodo de cobre. O preparo da amostra foi feito utilizando suporte de vidro, de modo que uma fina camada do material pulverizado fosse disposto e analisado, a uma velocidade de 0,01°/s. O cálculo do espaçamento basal do composto lamelar foi obtido através da lei de Bragg:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

Onde: n é a ordem de reflexão do pico ($n=1$), λ é o comprimento de onda da radiação de raios X, d é a distância basal em ângstroms e θ é o ângulo de Bragg.

3.4.2 Tamanho de Partícula por Granulometria à Laser

As nanoestruturas de gálio e o HDL foram dispersas numa solução de tensoativo Triton X 100 a 0,02% e, posteriormente, foi submetido à sonicação durante 3 minutos. Para a análise da distribuição granulométrica foi utilizado um analisador da distribuição de partícula Microtac® S3500, com o tempo de medição de 30 segundos, e um fluxo de 70%. Foi utilizado o método Fraunhofer.

3.4.3 Termogravimetria (TG)

As curvas TG foram obtidas realizando análises em triplicata utilizando a termobalança modelo TGA-60 da marca Shimadzu®, em atmosfera de nitrogênio sob fluxo de 100 mL.min⁻¹. Uma massa amostral de aproximadamente 5 mg ($\pm 0,4$) das

nanoestruturas de gálio foram pesadas em porta amostras de alumina e analisado em uma faixa de temperatura de 30-600 ° C, com uma razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹. A calibração do equipamento foi realizada com padrão de oxalato de cálcio.

3.4.4 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de absorção no infravermelho das nanoestruturas de gálio foram obtidos utilizando um espectrômetro de absorção infravermelha por transformada de Fourier (IRTracer-100, espectro Shimadzu®), obtido através de 45 varreduras, no comprimento de onda de 4000 a 400 cm⁻¹ e resolução de 4 cm⁻¹ e plotados no OriginPro 2018 (OriginLab ®).

Para realização desta técnica, as nanoestruturas de gálio foram preparadas com KBr, em uma proporção aproximadamente de 1 mg da amostra para 100 mg de KBr, que foram pulverizadas até que um pó fino fosse obtido. A mistura foi então submetida a uma força de 78,5 kN usando a prensa hidráulica Shimadzu ® por 10 min.

O espectro de absorção no infravermelho do HDL foi analisado utilizando espectrômetro de IV (PerkinElmer® - Spectrum 400), com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. O espectro de IV foi obtido por meio de 16 varreduras, em comprimento de onda de 4000 a 400 cm⁻¹ e resolução de 4 cm⁻¹.

3.4.5 Espectroscopia Raman

As nanoestruturas de gálio foram analisadas em microscópio Raman confocal Senterra da Bruker equipado com objetivas de 50 e 100X. Os espectros Raman foram excitados por um laser de 532 nm, com potência de 5 mW e um tempo de integração de 10 segundos e 10 acumulações.

3.4.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e Espectroscopia por energia dispersiva (EDS)

As avaliações da morfologia das nanoestruturas de gálio foram realizadas utilizando um microscópio Jeol® JSM-5900 utilizando aumento de 50.000 a 100.000 vezes, após serem fixadas em fita de dupla face de carbono e metalizadas com ouro

por 15 min (Metalizador Baltec® SCD 050). As eletromicrografias foram obtidas em uma câmara com tensão de excitação de 15 KV. O percentual atômico foi observado a partir da técnica de espectroscopia por energia dispersiva (EDS) acoplada ao MEV.

3.4.7 Quantificação de gálio por Espectrofotometria de absorção atômica por chama

Para realização do doseamento da nanoestrutura de gálio foi empregado uma metodologia no equipamento espectrômetro de absorção atômica por chama Varian AA, utilizando o software SpectrAA 220 FS. Primeiramente, no equipamento, foi realizado a otimização dos parâmetros de análise, a partir de ajustes da lâmpada de cátodo oco de gálio (Agilent Technologies, Serial/Lot No.: 17R0237), assim como, o fluxo de gás também foi monitorado (fluxo de ar e fluxo de acetileno), de acordo com que a chama apresentasse coloração azulada, limpa e reta (figura 16).

Figura 16 - Equipamento de espectrometria de absorção atômica por chama (ajuste da chama).



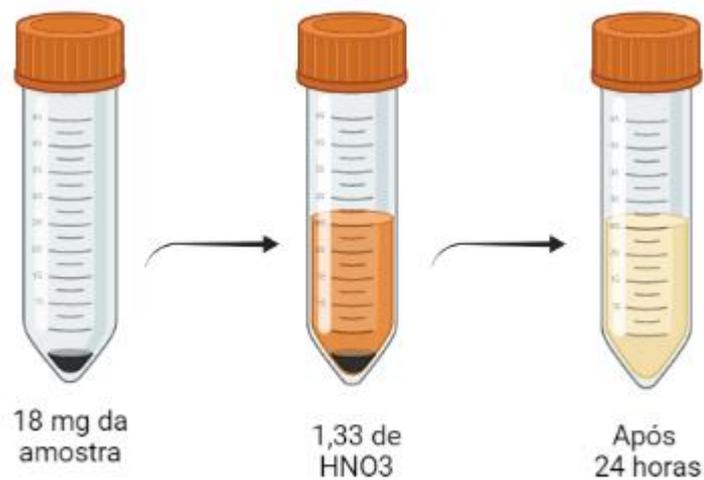
Fonte: Autoria própria.

Uma curva de calibração foi preparada utilizando o padrão de gálio (Merck) com uma solução de ácido nítrico (HNO_3) [1,33: 15] (ácido + água), 1,38 M. A concentração de Gálio no padrão era equivalente a 1000mg/L. A curva de calibração foi preparada utilizando cinco níveis de concentrações, apresentando intervalo entre 10 a 170

$\mu\text{g/mL}$. As leituras foram analisadas em comprimento de onda correspondente a 294,4 nm (Flame Atomic absorption spectrometry Analytical Methods- Agilent Technologies).

Para determinação analítica do teor de gálio da nanoestrutura, foi realizado uma digestão ácida, visando garantir a quebra da estrutura da amostra (MELO; SILVA, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2011; RODRIGUES, 2020), onde foi pesado 18 mg da nanoestrutura de gálio e adicionado 1,33 mL de ácido nítrico concentrado em sextuplicata, durante 24 horas, conforme mostra a figura 17.

Figura 17 - Processo de digestão da amostra.



Fonte: Autoria Própria.

Após as 24 horas, o volume foi completado para 50 mL com água milli-q, essa amostra foi denominada DG (Digestão Gálio).

Posteriormente, uma diluição 1:2 foi realizada, com a DG e solução de ácido nítrico [1,33:15], respectivamente.

Após a diluição, as leituras foram analisadas no aparelho de espectrometria de absorção atômica por chama (AAS). As concentrações das amostras foram calculadas de forma que estivessem dentro do intervalo da curva de calibração.

O teor de gálio foi calculado através das equações (1) e (2):

(1) $FDt: FD1 \times FD2$

FDt: fator de diluição total.

FD1: fator de diluição da digestão.

FD2: fator de diluição (1:2).

(2) [] x FDt

[] concentração obtida através do aparelho de AAS.

FDt: fator de diluição total.

As concentrações das amostras foram calculadas através da regressão linear obtida pela curva de calibração previamente analisada no software do equipamento de AAS, gerando uma equação da reta referente à concentração x absorbância.

3.4.8 Fluorescência de Raios-X por energia dispersiva (EDXRF)

Para determinação quali-quantitativa do teor de gálio na amostra, foi utilizado o equipamento EDX-720 da Shimadzu, o material foi acondicionado em tubos de polietileno cobertos por filme de polipropileno (SPEX SamplePrep) (MAGALHÃES, 2015) (figura 18). Como material de referência, foi utilizado o Gálio metálico puro (99,99%), cedido pelo departamento de física da UFPE.

Figura 18 – Equipamento de EDX-720 (Shimadzu) e tubo de polietileno.



Fonte: Autoria própria

Para realização da leitura da nanoestrutura de gálio, o equipamento foi previamente calibrado, utilizando padrão SUS (Shimadzu). Para determinação do elemento químico gálio, foi utilizada voltagem de 50 kV. Foram coletadas 10 amostras da nanoestrutura de gálio e analisadas individualmente quanto ao seu teor através da obtenção de intensidade.

3.4.9 Ensaio de solubilidade da nanoestrutura de gálio, sistemas e misturas físicas

O teste de solubilidade foi realizado através do método "*Shake-flask*" (VESELI; ŽAKELJ; KRISTL, 2019), onde foi utilizado dois solventes: Água e Água + Tween 80 (5%).

Primeiramente, foi pesado em tubo de ensaio, 100 mg da amostra de nanoestrutura de gálio, e adicionado 1 mL de cada solvente, em triplicata. Em seguida, foi submetido ao banho maria à 37 °C, sob agitação constante (100 rpm), durante 24 horas.

Posteriormente, o material foi filtrado utilizando papel filtro quantitativo faixa branca (Cientec) e centrifugado a 10.000 rpm durante 15 minutos. Em seguida, foi coletado 0,1 mL e completado para 2,5 mL com HNO₃ [1,33:15] (Ácido + água) e submetido a espectroscopia de absorção atômica por chama (SpectrAA 220 FS). Uma curva de calibração foi preparada apresentando intervalo entre 10 a 176 µg/mL, utilizando o padrão de gálio (Merck), seguido da adição do ácido nítrico [1,33:15] (Ácido + água).

Também foram realizados testes de solubilidade da nanoestrutura de gálio com excipientes inteligentes (Hidróxidos Duplos Lamelares e MOF), onde foram produzidos sistemas e misturas físicas nas proporções 1:1 e 3:1 (HDL: Nanoestrutura de gálio). Com o excipiente inteligente MOF, foi produzida mistura física 1:1 (MOF:Nanoestrutura de gálio). Os sistemas foram obtidos solubilizando a nanoestrutura de gálio + HDL em acetona, posteriormente submetido a agitação por 1 hora e estufa de circulação à 60 °C para evaporação completa do solvente. As misturas físicas foram preparadas através da homogeneização em gral e pistilo de vidro.

Foram pesados 100 mg do sistema e Misturas físicas em tubos de ensaio, e adicionado 2 mL de água, em triplicata. Em seguida, foi submetido ao banho maria à 37 °C, sob agitação constante (100 rpm), durante 24 horas.

Posteriormente, o material foi filtrado utilizando papel filtro quantitativo faixa branca (Cientec) e centrifugado a 10.000 rpm durante 15 minutos. Em seguida, foi coletado 0,1 mL e completado para 3,0 mL com HNO₃ [1,33:15] (Ácido + água) e submetido a espectrometria de absorção atômica por chama.

4 OBTENÇÃO DO LOTE DE BANCADA (LB) E CONTROLE DE QUALIDADE DA POMADA À BASE DE NANOESTRUTURAS DE GÁLIO

Após a caracterização da substância ativa (Nanoestrutura de gálio), lotes de bancada foram desenvolvidos de acordo com um planejamento quali-quantitativo, seguindo o recomendado pelo Handbook of Pharmaceutical Excipients (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2017) e o Formulário Médico-Farmacêutico (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2015). A pomada à base de nanoestrutura de gálio foi desenvolvida fundamentada nos resultados obtidos através dos estudos de pré-formulação e as boas práticas de fabricação (RDC N° 301/2019 da ANVISA).

Com o intuito de desenvolver a melhor formulação para a incorporação da substância ativa, foram desenvolvidas 5 formulações de bancada, denominadas F1, F2, F3, F4 e F5, variando concentrações e excipientes conforme a tabela 1.

Tabela 1 - Obtenção de lotes de bancada (50 g) da pomada e suas composições.

Matérias-Primas	LOTES				
	F1	F2	F3	F4	F5
GaMOCVD-F	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Lanolina	30%	30%	30%	-	30%
Vaselina líquida	-	-	-	30%	-
Amido	-	-	-	-	5%
CMC	1%	6%	-	-	-
BHT	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Vaselina sólida	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp
	100%	100%	100%	100%	100%

Legenda: carboximetilcelulose (CMC), hidroxitolueno butilado (BHT)

Fonte: Autoria própria.

Os respectivos lotes foram obtidos pela adição do BHT previamente dissolvido em propilenoglicol, seguido da incorporação da amostra de nanoestrutura de gálio. Posteriormente, foi adicionado a base da pomada cuja constituição também pode ser observada na tabela 3. Após manipulação, as pomadas foram acondicionadas em embalagens plásticas hermeticamente fechadas.

Através do toque e sensibilidade, a consistência foi avaliada observando as suas características, presença ou ausência de granulações. Como testes de controle de qualidade foram realizados os testes de centrifugação e pH. Para o primeiro teste foi pesado aproximadamente 10g de cada lote e em seguida levadas à centrífuga para realização do teste em ciclos de 1000, 2500 e 3500 rpm (rotações por minuto) durante 15 minutos em cada velocidade à temperatura ambiente. O pH das formulações foi verificado utilizando um pHmetro digital (Micronal). O equipamento foi previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS DE NANOESTRUTURAS DE GÁLIO E HDL

O material obtido da parede do reator do equipamento de MOCVD foi submetido à pulverização, visando obter maior uniformidade entre o tamanho das partículas. Entretanto, no processo de pulverização, foi verificada a formação de gotas de gálio. Essas gotas, surgiram devido ao gálio apresentar baixo ponto de fusão (29,7 °C), como pode ser evidenciado na figura 19.

Figura 19- Nanoestrutura de gálio obtido após o processo de síntese por MOCVD e seguido de pulverização. As gotículas evidenciam a grande concentração de gálio no material e sua instabilidade térmica ao ser manuseada.



Fonte: Dados da pesquisa.

Após a pulverização, o material obtido pela parede do reator foi dividido, dando origem à duas amostras, a amostra GaMOCVD e a amostra OGaCVD, que foi submetida ao processo de oxidação através da técnica de CVD. A amostra OGaCVD, que passa pelo processo de oxidação foi colocada em recipientes de quartzo (“barcos”). A figura 20 mostra um dos barcos quando retirado do forno de CVD, após o processo de oxidação.

Figura 20 - Imagem do recipiente de quartzo utilizado no forno do sistema CVD após o processo de oxidação, evidenciando em seu interior a amostra OGaCVD.



Fonte: Dados da pesquisa.

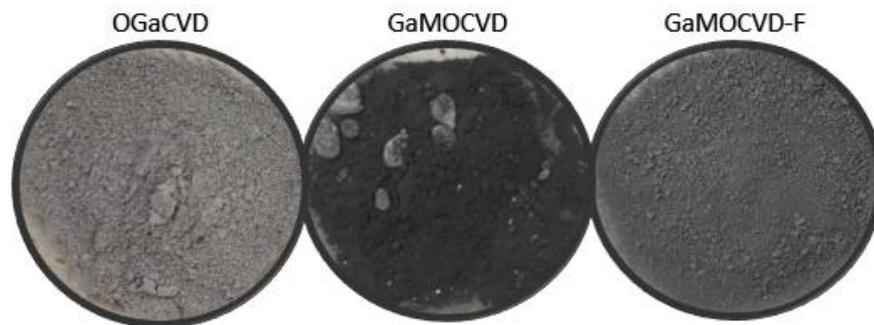
Foi possível observar uma mudança de coloração da amostra OGaVCD, de cinza escuro para cinza claro, após ter sido submetido ao processo de oxidação pelo forno de CVD. Essa mudança de coloração indica um desprendimento das cadeias de carbono presentes nas moléculas do material coletado nas paredes do reator e substituição por átomos de oxigênio provido do fluxo de O_2 conectado ao equipamento. Os materiais oxidados foram pulverizados para formarem uma única amostra.

A terceira amostra, denominada GaMOCVD-F, foi obtida através do filtro do equipamento de MOCVD, esta, apresentou o melhor rendimento (aproximadamente 12 gramas). Quando produzidos em escala industrial, por exemplo, na indústria de eletrônicos, pode-se obter alto rendimento deste material, visto que a substância precursora é capaz de apresentar-se retida no equipamento, possibilitando o seu reaproveitamento.

As amostras apresentadas nesse estudo, foram obtidas apenas com a finalidade de pesquisa, diferentemente do rendimento bem maior que se obtém em indústrias de eletrônicos (BERNSTEIN, 2012; KANEKO et al., 2007; MINANDRI et al., 2014).

As amostras foram calibradas em tamis nº 35 ($500\mu\text{m}$), visando uniformidade dos pós (Figura 21).

Figura 21- Obtenção das amostras após calibração no tamis nº 35 (500 μ m).



Fonte: Autoria própria.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOESTRUTURAS DE GÁLIO

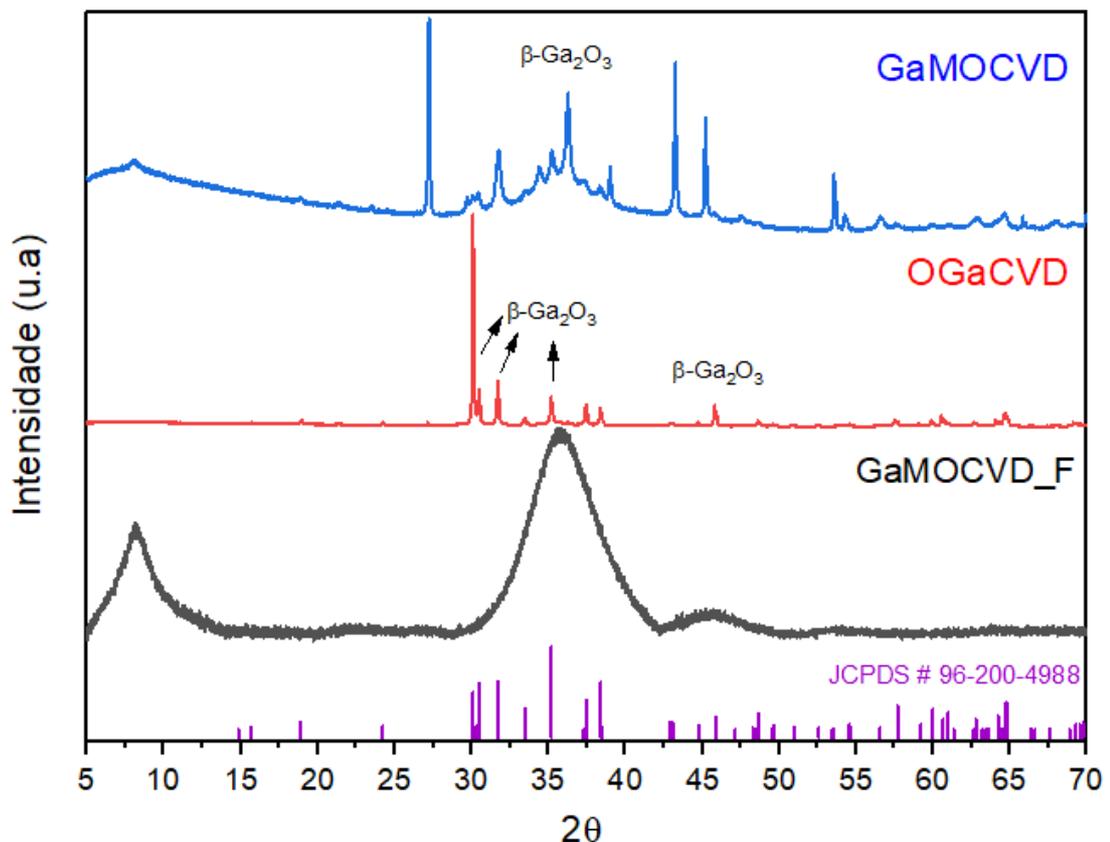
5.2.1 Difractometria de Raios-X (DRX)

O difratograma das nanoestruturas de gálio podem ser visualizados na figura 22. Foi observado que a amostra GaMOCVD apresentou picos característicos do polimorfo β -Ga₂O₃, assim como reportado por De Melo e colaboradores (2016). O difratograma obtido da amostra de OGaCVD apresentou padrão de fase cristalina de β -Ga₂O₃ (AKAZAWA, 2016; ZHUO et al., 2017). O difratograma da amostra GaMOCVD-F evidenciou alguns picos alargados em 8,17°, 35,72° e 45,49°, estes picos apresentam-se em regiões semelhantes aos encontrados nas amostras GaMOCVD e OGaCVD. Dessa forma, através dos picos evidenciados nas amostras, a fase majoritária determinada foi a β -Ga₂O₃.

Estudo realizado por YAO e colaboradores (2018) produziram β -Ga₂O₃, a partir dos precursores trimetilgálio e oxigênio como gás de transporte, utilizando a técnica de MOCVD, com temperatura variando entre 500-850°C. Foram identificados picos para β -Ga₂O₃ em 2 θ : 18.94°, 38.42°, 59.18° e 82.37°, esses picos corroboram com alguns encontrados no difratograma da amostra OGaCVD: 18.90°, 38.29°, 59.84°.

A presença de fase cristalina de β -Ga₂O₃ também corrobora com os resultados obtidos por Kumar e colaboradores (2014), onde afirma que alta temperatura promovida no equipamento CVD resulta na formação do polimorfo termoestável β -Ga₂O₃, em sua forma monoclinica.

Figura 22- Difratomogramas das nanoestruturas de gálio (GaMOCVD, OGaCVD e GaMOCVD-F).



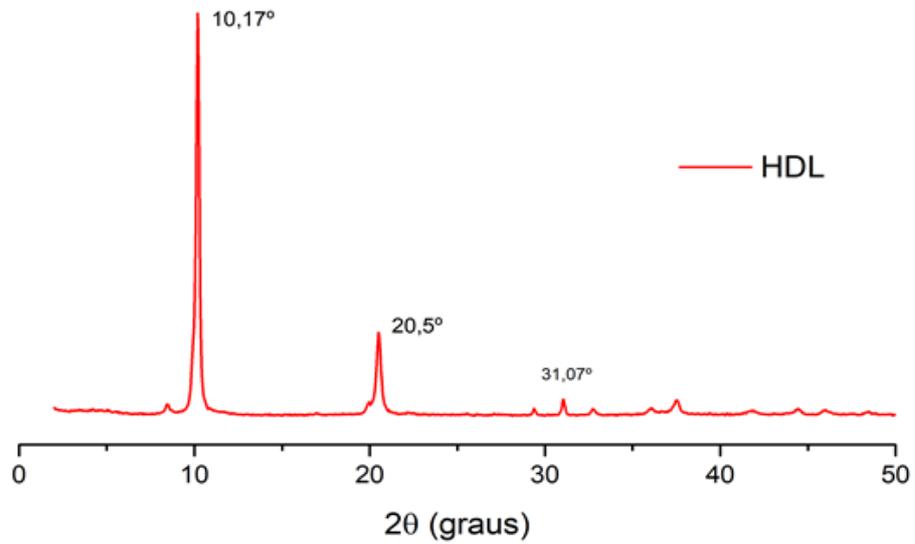
Fonte: Dados da pesquisa.

Através do software HighScore Plus e equação de Scherrer, em função da largura total na metade do máximo (FWHM), foi calculado o tamanho do cristal das nanopartículas de gálio. A amostra de GaMOCVD apresentou tamanho de cristal de 54,2 nm, amostra de OGaCVD apresentou 70,5 nm e a amostra GaMOCVD-F apresentou 2 nm. Estes resultados sugerem que a presença de halos difratométricos mais largos ocorre com a diminuição do tamanho do cristal.

De acordo com os resultados obtidos pela técnica de DRX, pode-se afirmar que a técnica de MOCVD é adequada para produzir partículas altamente nanoestruturadas de compostos de gálio sob condições de temperatura e pressão adequadas (TAKIGUCHI e MIYAJUMA, 2017).

O difratograma do CaAl-HDL evidenciou picos característicos do material (figura 23), representativos de estruturas lamelares, de acordo com o encontrado por Fontes (2016) e Gao et al., (2014). A aplicação da Lei de Bragg permitiu a constatação do espaçamento interlamelar do HDL, onde foi obtido um tamanho de 8,7 Å (VARGA et al., 2016; TIMOTEO et al., 2019).

Figura 23 - Difratoograma do CaAl-HDL.

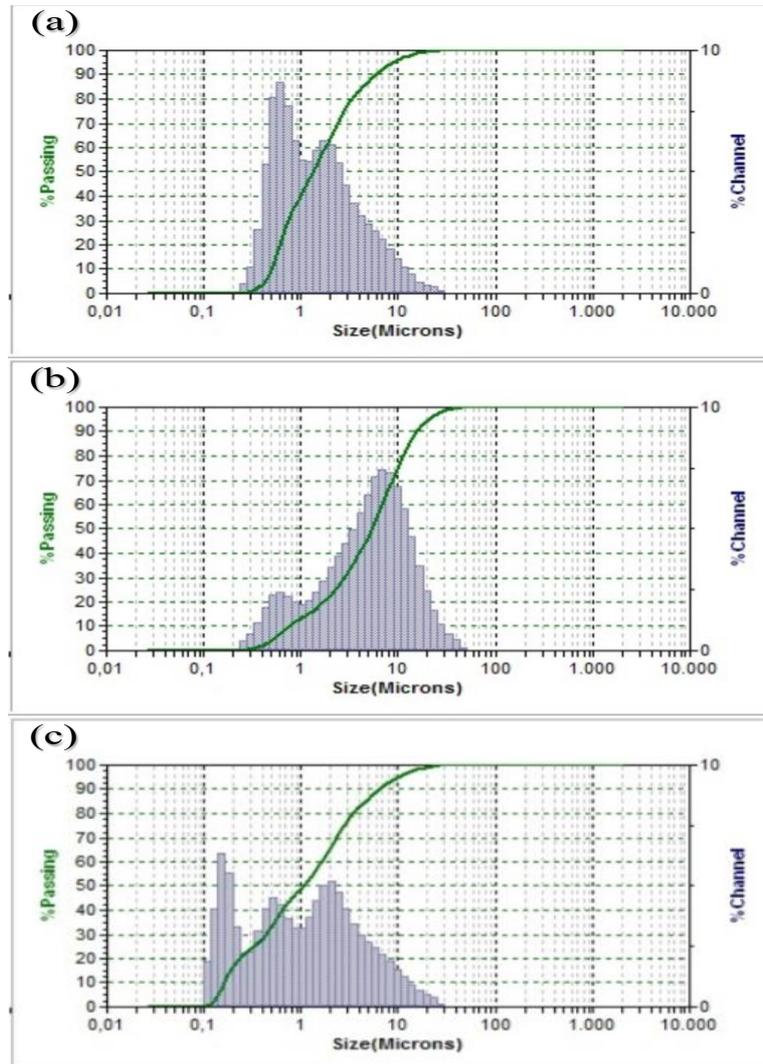


Fonte: Autoria própria.

5.2.2 Tamanho de Partícula por Granulometria à Laser

Foi possível observar que em relação ao tamanho de partícula, houve a variação quanto aos tamanhos e o diâmetro médio das amostras. A figura 24 evidencia a percentagem de partículas em função de seu tamanho em micrômetros.

Figura 24- Análise de tamanho de partícula por granulometria à laser: (a) OGaCVD; (b) GaMOCVD; (c) GaMOCVD-F.



Fonte: Dados da pesquisa.

Foi identificado na amostra OGaCVD, diâmetro médio de 2,48 μm , e partículas variando entre 0,493 e 8,80 μm . Dentre as partículas, 70% apresentou diâmetro inferior ao diâmetro médio. Aproximadamente 40,18% das partículas, evidenciou tamanho nanométrico, como pode ser visualizado na figura 24 (a).

Na amostra de GaMOCVD foi identificado diâmetro médio de 7,15 μm , no qual suas partículas variaram de tamanho entre 0,76 e 20,36 μm . Cerca de 60% das partículas, apresentaram diâmetro inferior ao diâmetro médio. Apenas 12,88% das partículas alcançaram a escala nanométrica, de acordo com a figura 24 (b).

Quando comparado entre a amostra de GaMOCD e OGaCVD, esta segunda apresenta diâmetro médio de partícula menor, devido ao fato que, as amostras de

óxido de gálio, quando são submetidas a oxidação no equipamento de CVD, o seu diâmetro é diminuído de forma gradativa (De Melo-Jr et al., 2016).

Pôde-se observar que a amostra de GaMOCVD-F apresentou partículas entre 0,162 a 9,97 μm e diâmetro médio de 2,403 μm . Cerca de 70% das partículas, apresentaram diâmetro inferior ao diâmetro médio. Aproximadamente 48,51% da amostra de GaMOCVD-F, evidenciou escala nanométrica, conforme a figura 24 (c). A tabela 2 exibe o percentual nanométrico de cada amostra, com seu respectivo diâmetro médio.

Tabela 2- Relação entre o diâmetro médio das amostras de OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F, com seus respectivos percentuais de partículas nanométricas.

Amostra	Diâmetro Médio (nm)	Número de Partículas Nanométricas (%)
OGaCVD	2480	40,18
GaMOCVD	7150	12,88
GaMOCVD-F	2403	48,51

Fonte: Dados da pesquisa.

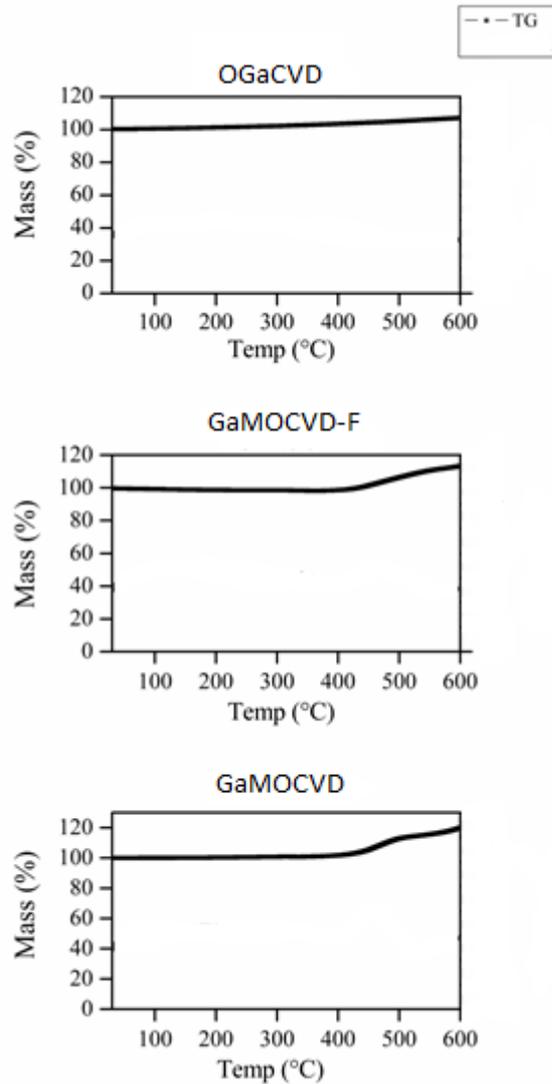
A amostra de GaMOCVD-F, foi a amostra que apresentou o menor diâmetro médio, e também o maior número de partículas na escala nanométrica. As partículas nanométricas apresentam melhor estabilidade, melhor permeabilidade na pele e aumento de superfície de contato (Daudt et al., 2013). Essas características são de grande importância no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e produtos cosméticos.

A amostra de CaAl-HDL apresentou tamanhos de partículas entre 7,22 a 68,61 μm , porém, 80% do total de partículas analisadas apresentou tamanho de 7,22 a 44,62 μm .

5.2.3 Termogravimetria (TG)

A figura 25 apresenta as curvas das amostras dos pós das nanoestruturas de gálio.

Figura 25- Curvas termogravimétricas das amostras OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F, com temperaturas variando entre 30- 600 °C.



Fonte: Dados da pesquisa.

Foi possível verificar que a amostra OGaCVD exibiu massa constante durante a variação de temperatura entre 30- 400 °C.

A curva da amostra de GaMOCVD-F, não apresentou variação significativa de massa, mantendo-se praticamente constante durante a análise termogravimétrica.

A curva da amostra de GaMOCVD exibiu massa constante, entre aproximadamente 30-450 °C. Quando foi atingido temperaturas acima desse valor, foi observado um discreto ganho de massa.

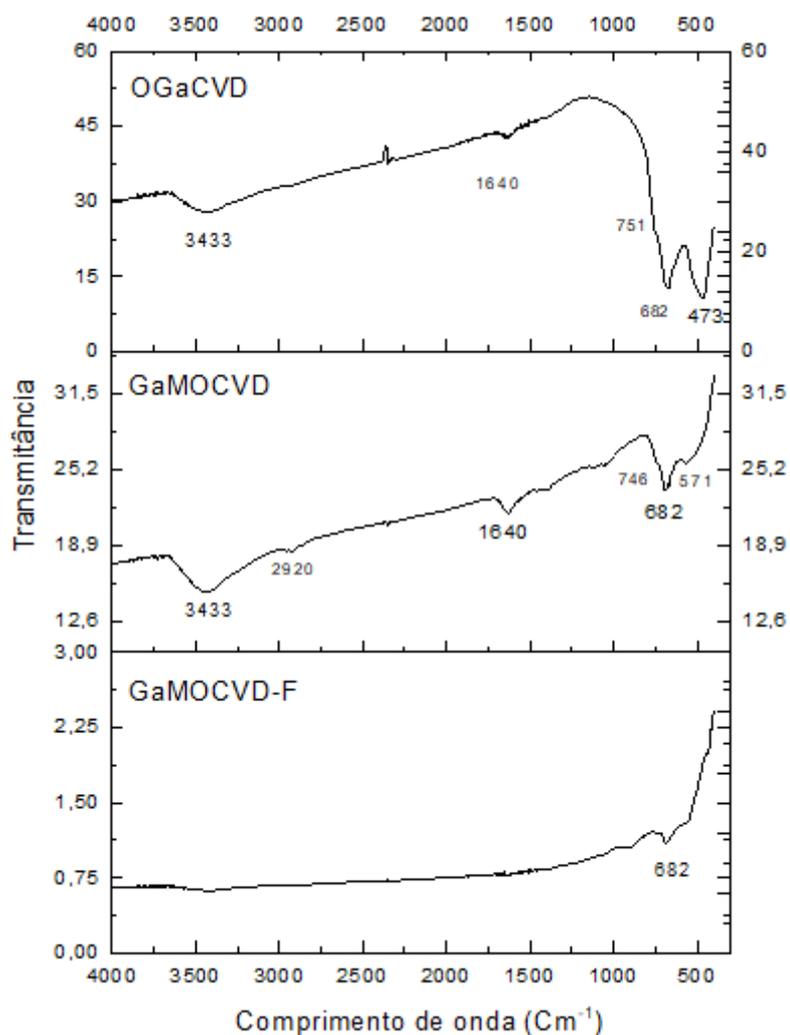
Foi possível observar que nas três amostras não houve variação de perda de massa, assim como reportado por Patnaik (2002), característico de um maior grau de estabilidade para material inorgânico.

Estudos relatados por Kumar e colaboradores (2014), indica que o pó de óxido de gálio apresenta uma boa estabilidade, atingindo ponto de fusão em temperaturas acima de 1800 °C. Quando em sua forma cristalina, o elemento químico gálio, apresenta ponto de fusão de aproximadamente 29,7 °C. Porém, quando este se liga de forma iônica com halogênios e calcogênios, promove o aumento do ponto de fusão, ultrapassando 1000 °C (PATNAIK, 2002).

5.2.4 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A figura 26 mostra os espectros em FTIR com KBr das nanoestruturas de gálio. Os espectros de infravermelho mostram bandas características para Ga_2O_3 , assim como reportado por Hou et al. (2010), Playford et al. (2014) e Rambabu et al. (2007).

Figura 26- Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier com KBr das nanoestruturas de gálio: OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F.



Fonte: Dados da pesquisa.

Foram observadas bandas em 682 cm^{-1} , correspondentes às vibrações entre as ligações Ga-O-Ga, estas vibrações corroboram com às bandas descritas por Hou et al., (2010) e por Escribano et al., (2005). Estes autores também identificaram uma banda em torno de 3450 cm^{-1} e outra em 1630 , relacionadas com vibrações de estiramento de grupos O-H. Hou et al. (2010), correlacionam o comprimento destas bandas a um quantitativo maior de grupos hidroxilas. No espectro de GaMOCVD-F, ambas as bandas se apresentam quase imperceptíveis.

Quan e colaboradores (2010), obtiveram nanofios de $\beta\text{-Ga}_2\text{O}_3$. O espectro de infravermelho apresentou-se bastante semelhante ao de OGaCVD, onde, foram

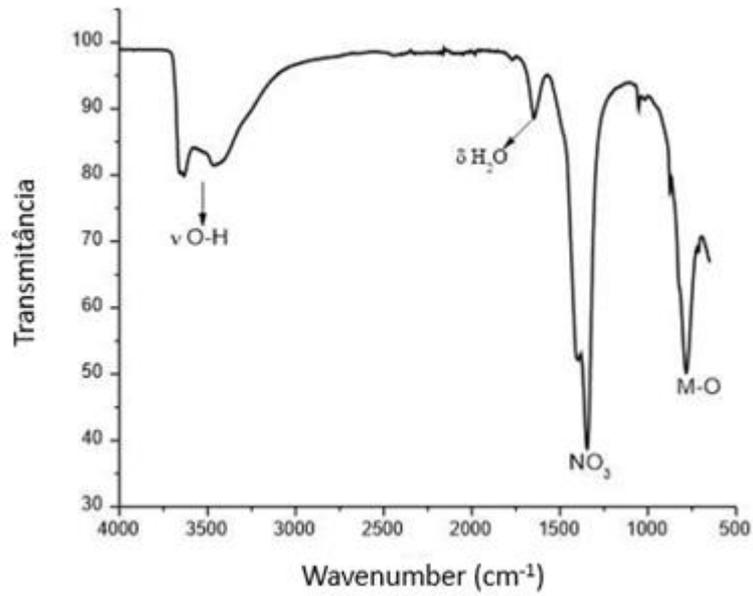
identificados picos em 3447 cm^{-1} referente ao estiramento de H-O-H. Como a rede de $\beta\text{-Ga}_2\text{O}_3$ apresenta tanto o Tetraedro e o octaedro, supôs que, a banda em $665,4\text{ cm}^{-1}$ era referente as vibrações de Ga-O no octaedro, enquanto que a banda em $753,1\text{ cm}^{-1}$ seria em relação as vibrações no tetraedro.

A técnica de FTIR é uma ferramenta voltada principalmente para identificação de compostos orgânicos. Capaz de identificar ligações químicas entre diferentes átomos de acordo com a identificação de deformações rotacionais e vibracionais. Dessa forma, existe a dificuldade para visualizar sinais de substâncias inorgânicas, devido à presença de ligações fracas do tipo iônica (SKOOG et al., 2010).

Visando uma melhor identificação químico-estrutural das amostras, foi realizado a análise por espectroscopia Raman, como pode ser visualizado no tópico seguinte.

O espectro do CaAl-HDL comprova que os dados de sua identificação espectroscópica corroboram com os já descritos na literatura para esse excipiente inteligente (SHAFIEI et al., 2013; FONTES, 2016). Em 3694 e 3082 cm^{-1} , verificou-se uma banda larga correspondente à deformação axial de O-H referente à presença de hidroxilas e água interlamelar. Em 1643 cm^{-1} foi evidenciado uma banda com intensidade mais fraca, característica da deformação angular de moléculas de água interlamelar. Em 1350 cm^{-1} , evidenciou banda referente à presença de ânions nitrato. Devido ao fato de apresentar banda com alta intensidade e indício de um duplo pico, percebeu-se que há vibrações correspondente a íons carbonato, no qual, geralmente são evidenciados entre $1360\text{-}1370\text{ cm}^{-1}$, oriundo do ar atmosférico residual, durante o processo de síntese do CaAl-HDL. Bandas abaixo de 1050 cm^{-1} são resultantes de deformações axiais entre metais e oxigênio (figura 27) (TIMÓTEO et al., 2019).

Figura 27- Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier do CaAl-HDL.

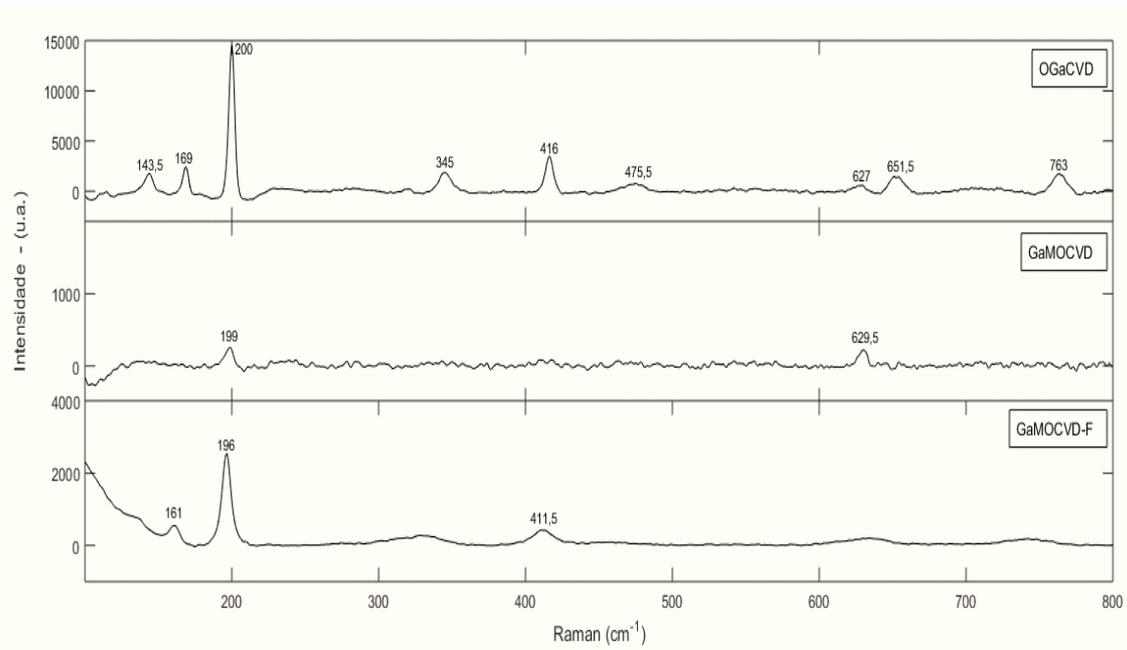


Fonte: Autoria própria.

5.2.5 Espectroscopia Raman

Os espectros de Raman das nanoestruturas de gálio são verificados na figura 28. O espectro evidencia diferenças de intensidades nas três amostras.

Figura 28- Espectro de Raman das nanoestruturas de gálio OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na amostra de OGaCVD foi possível verificar picos característicos do β -Ga₂O₃, apresentando picos mais estreitos e mais definidos, corroborando com resultados encontrados por Zhang et al., (1999), Choi et al., (2000) e Kumar, Kumar e Singh (2017). Zhang e colaboradores (1999) verificaram dois picos com modos de vibração característicos em 198 cm⁻¹ e 417 cm⁻¹. Choi e colaboradores (2000) também identificaram esses dois picos em 201 cm⁻¹ e 417 cm⁻¹, assim como, também identificaram outros picos característicos da fase β em 253, 321, 345, 476, 630, 653 e 767 cm⁻¹. Estes resultados encontrados na literatura corroboram com os picos identificados no espectro da amostra de OGaCVD.

Zhao e Frost (2008) sintetizaram nanoestruturas de óxido de gálio (β -Ga₂O₃) e identificaram que bandas em 630, 656 e 767 cm⁻¹ eram referentes a flexão e alongamento de GaO₄. Em 320, 347, 417, 465 cm⁻¹ os picos eram referentes a flexão e alongamento simétricos de GaO₂, relacionados as vibrações octaédricas. Uma banda em 201 cm⁻¹, também foi verificada evidenciando a ligação O-Ga-O. Estas bandas corroboram com as encontradas para a amostra de OGaCVD.

Khan e colaboradores (2009), sintetizaram nanoestruturas de β -Ga₂O₃ pelo método de evaporação térmica. Os espectros de Raman obtidos a temperatura ambiente e excitados com laser a 532 nm de comprimento de onda, corroboram com os encontrados para a amostra de OGaCVD.

Rao e colaboradores (2005) avaliaram nanofios de óxido de gálio, utilizando como padrão de comparação o β -Ga₂O₃. Foram identificadas bandas em 144, 169, 200, 317, 344, 416, 742, 629, 654, 767, as quais corroboram as bandas encontradas para a amostra de OGaCVD. Os nanofios desenvolvidos por estes pesquisadores apresentaram deslocamento das bandas em aproximadamente 40 cm⁻¹ quando comparado com o padrão devido a deformações internas induzidas pela direção do crescimento em nanofios β -Ga₂O₃.

Na amostra de GaMOCVD-F foi evidenciado picos em aproximadamente 196 e 411,5 cm⁻¹, porém, quando comparado com OGaCVD, estes apresentam-se mais alargados e com intensidade menor. De acordo com Gomez, Coelho e Maspochoy (2019), os tamanhos de partículas corroboram com as intensidades dos espectros de Raman. Ou seja, as intensidades apresentam-se maiores à medida em que os tamanhos de partículas são maiores. Essa informação confirma os resultados obtidos, a amostra de OGaCVD apresenta picos de maior intensidade, visto que, apresentou

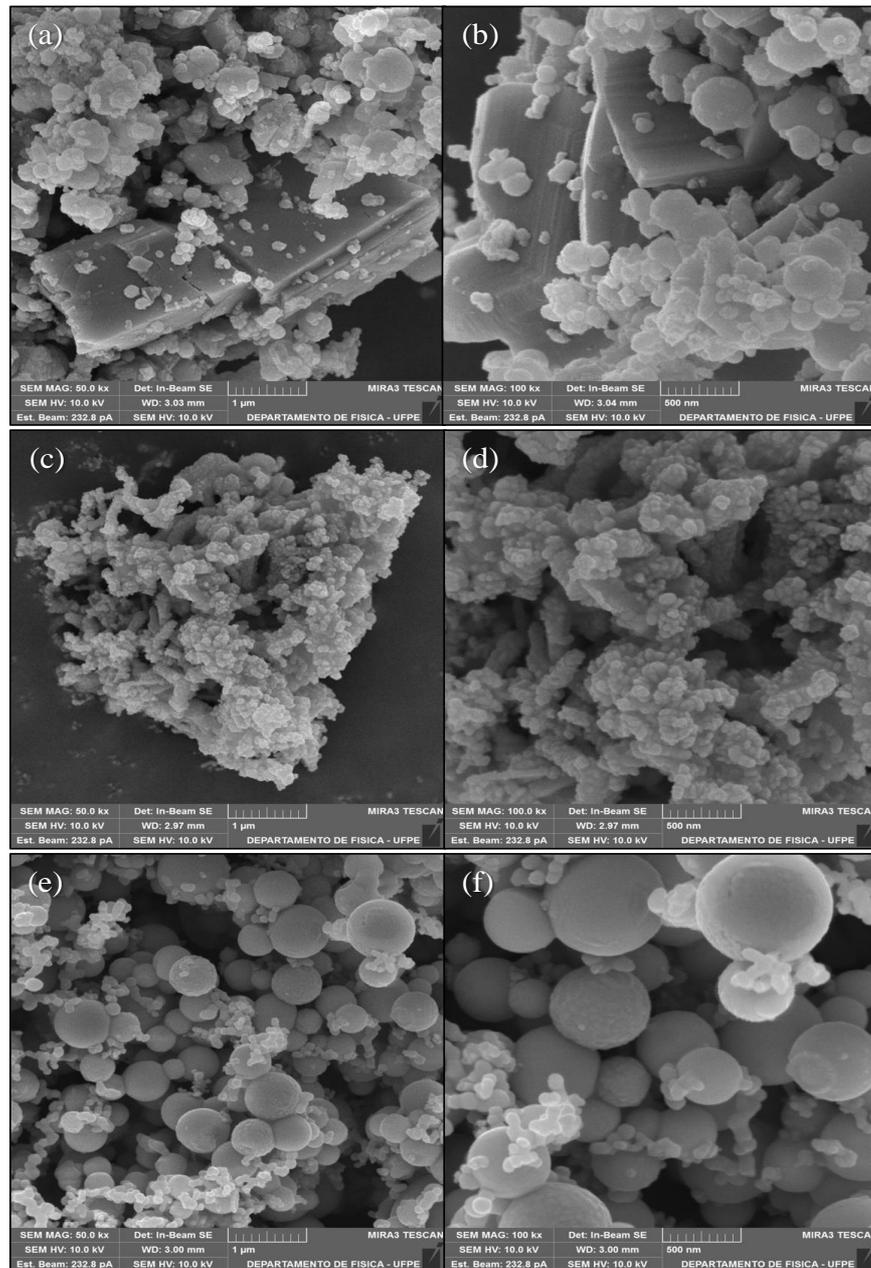
o maior tamanho de partícula, enquanto que a amostra de GaMOCVD-F apresentou menor tamanho de partículas, evidenciando menor intensidade no espectro.

Dentre as três amostras, amostra GaMOCVD apresentou picos com intensidade inferiores, apesar de ter sido identificado através da técnica de tamanho de partícula, partículas maiores do que a amostra GaMOCVD-F. Este fato pode estar relacionado a maior instabilidade encontrada para esta amostra, pois quando exposta ao ambiente, esta apresenta característica de aglomeração do gálio, formando gotículas, conseqüentemente, dificultando a realização da análise. Foi verificado durante a análise, que a amostra apresentou característica queimada, possivelmente, a amostra pode ter absorvido a luz do Laser no comprimento de onda utilizado.

5.2.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS)

Na figura 29, pode ser visualizado os resultados obtidos das estruturas nanométricas das amostras dos pós de gálios.

Figura 29- Microscopia eletrônica de varredura (MEV) com magnificações de 50.000 e 100.000X, designadas: (a) e (b) OGaCVD; (c) e (d) GaMOCVD; (e) e (f) GaMOCVD-F.



Fonte: Dados da pesquisa.

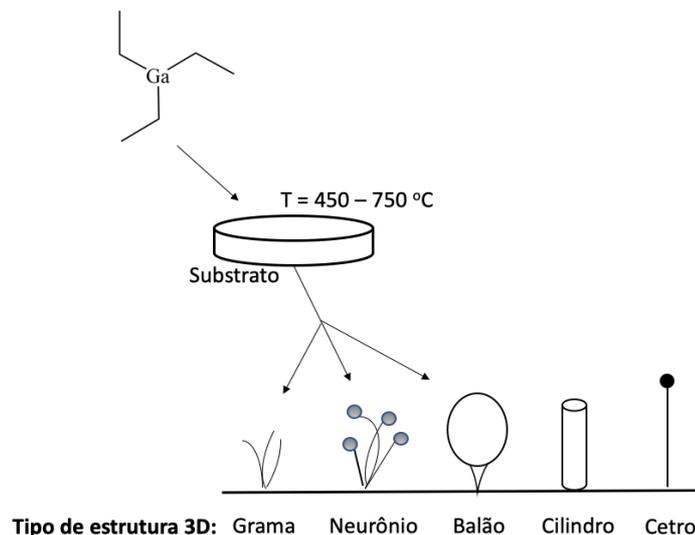
A técnica de microscopia eletrônica de varredura evidenciou um formato esférico, na amostra de GaMOCVD-F (Figura 29-e, f) corroborando com uma das estruturas descritas por Sacilotti e colaboradores (2007).

No entanto, foi possível observar que as amostras de OGaCVD (Figura 29-a,b) e GaMOCVD (Figura 29-c,d), apresentaram estruturas com formato policristalino, corroborando com os resultados obtidos por Kumar e colaboradores (2014).

As imagens obtidas do MEV para as três amostras (Figura-30), evidenciaram pequenas partículas depositadas sobre o material. De acordo com Sacilotti e colaboradores (2007), refere-se a estruturas carbônicas provenientes dos radicais etil da molécula de trietilgálio. Essas moléculas formaram carbono amorfo, e se depositaram sobre as estruturas do gálio.

De Melo e colaboradores (2016), evidenciaram eventos de deposição química a vapor, como as técnicas de MOCVD e CVD, que utilizam trimetilgálio como precursor, demonstram ao final do processo, um pó com característica microscópica semelhante a uma esfera. Essa característica morfológica também foi encontrada por Ramalho (2017), que utilizou trietilgálio como precursor de nanoestruturas de gálio. Estudos realizados por Sacilotti e colaboradores (2007), relatam que as esferas são partículas de gálio que interagiram com a atmosfera do equipamento, podendo permanecer a característica esférica inicial ou formar estruturas cristalinas, conforme a figura 30.

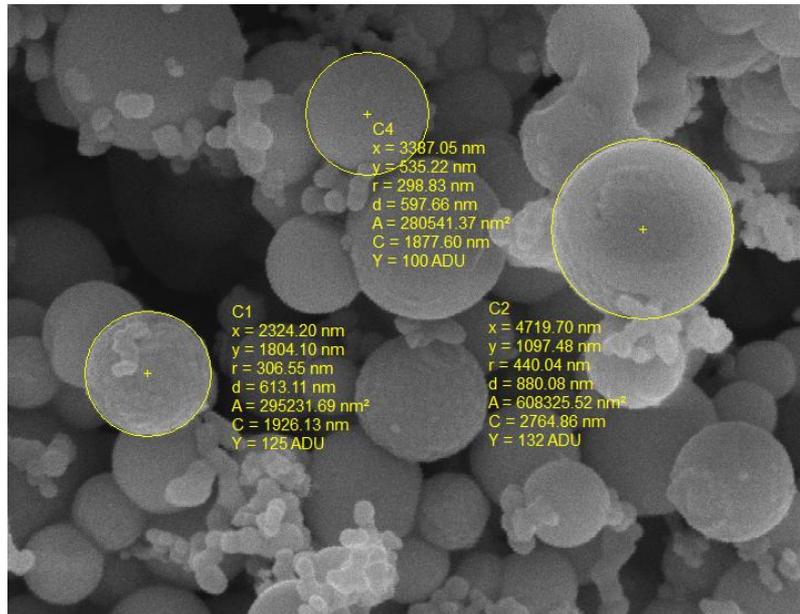
Figura 30- Diferentes estruturas formadas por partículas de gálio ao final sua formação no equipamento de MOCVD ou CVD.



Fonte: Adaptado de Sacilotti e colaboradores (2007).

A figura 31 mostra que a amostra de GaMOCVD-F, apresentou diâmetro de partículas na escala nanométrica.

Figura 31- Microscopia eletrônica de varredura (MEV) da amostra de GaMOCVD-F com magnificações de 50.000x, apresentando alguns dados relativos aos tamanhos das partículas amorfas.

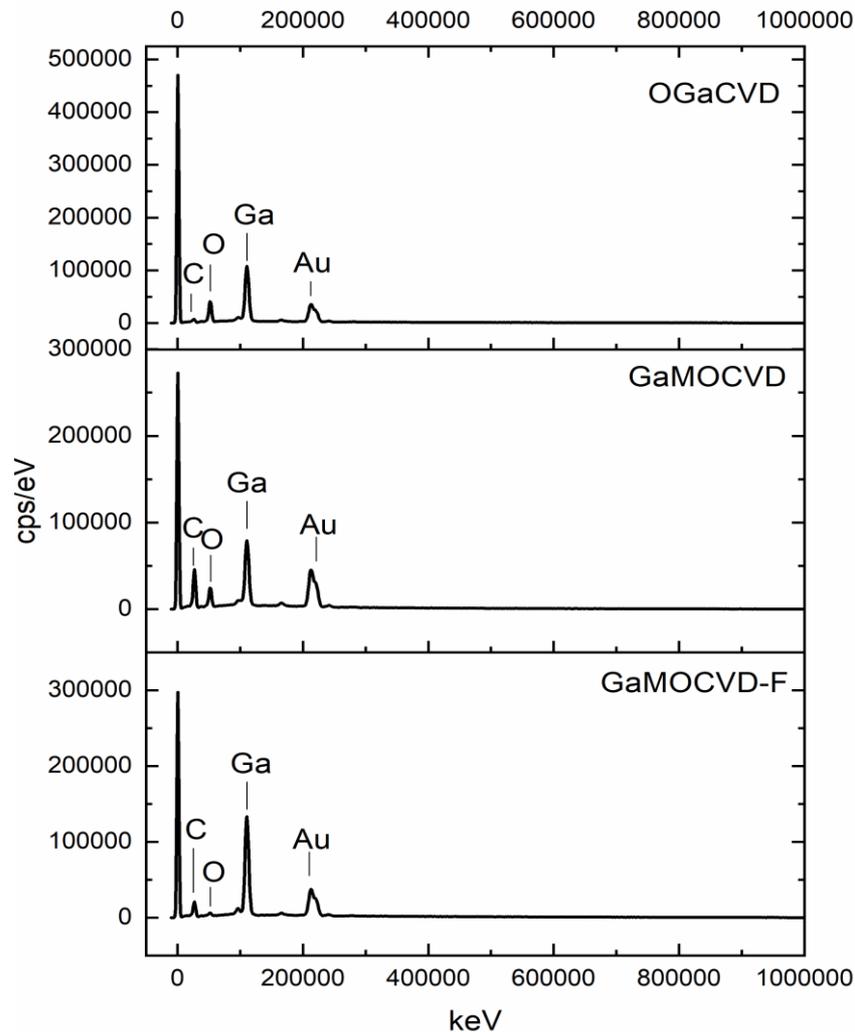


Fonte: Dados da pesquisa.

Foram verificados valores de diâmetro entre 597,22 a 880,08 nm. Estes resultados corroboram com as informações do tamanho de partícula por granulometria à laser realizado nesta pesquisa, visto que, estão abaixo do diâmetro médio da amostra de GaMOCVD-F, que é de 2403 nm, referente a 70% das partículas analisadas. Não foi possível obter o diâmetro das partículas de GaMOCVD e OGaCVD através de MEV, devido à grande formação policristalina evidente nas amostras.

Através da análise de EDS, foi evidenciado o elemento químico gálio nas amostras das nanoestruturas de gálio (Figura 32). A presença do elemento químico Ouro (Au) nos espectros é procedente do banho de ouro, necessário para fixar as amostras nos stubs (aparato utilizado para a realização desta técnica) e possibilitar a análise.

Figura 32- Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) por percentual atômico (At%) e peso atômico (Wt%), onde: (a) OGaCVD; (b) GaMOCVD; (c) GaMOCVD-F.



Fonte: Dados da pesquisa.

A presença do carbono é proveniente da ruptura de ligações carbono-gálio do trietilgálio devido ao processo de conversão térmica (SACIOTTI *et al*, 2007).

Foi possível observar através dos espectros uma maior prevalência do elemento químico gálio nas amostras OGaCVD e GaMOCVD-F, 27,5% e 25,1%, respectivamente. A maior porcentagem de oxigênio foi encontrada na amostra OGaCVD (46,2%), devido ao fato de que, essa amostra foi submetida a um processo de oxidação em atmosfera de oxigênio à 500 °C pela técnica de CVD, enquanto que o percentual atômico de carbono diminuiu (26,3%). Posterior ao processo de

oxidação, uma coloração diferente em relação a amostra precursora foi obtida, passando de cinza escuro para cinza claro esbranquiçado de acordo com figura 21.

A mudança de coloração para o cinza claro esbranquiçado, pode ter sido ocasionada devido à quebra das ligações do gálio com o radical etil (C_2H_5), provocado pela diminuição do número de átomos de carbono e aumento do número de átomos de oxigênio, corroborando com os resultados de Petitmangin e colaboradores (2013) e com os resultados encontrados por Ramalho (2017).

A tabela 3 permite uma melhor visualização dos resultados obtidos pelas técnicas, evidenciando as diferenças entre eles.

Tabela 3- Resultados das caracterizações das amostras OGaCVD, GaMOCVD e GaMOCVD-F, pelas técnicas Tamanho de Partícula por Granulometria à Laser e Espectroscopia por Energia Dispersiva.

Amostras	Tamanho das Partículas	% Atômico		
		Ga	C	O
OGaCVD	493 nm – 8,8 μ m	27,5	26,3	46,2
GaMOCVD	760 nm – 20,3 μ m	10,1	72,6	17,4
GaMOCVD-F	162 nm – 9,67 μ m	25,1	70,7	4,3

Fonte: Dados da pesquisa.

A técnica de EDS promove uma avaliação química qualitativa e semiquantitativa (Duarte et al. 2003). Dessa forma, essa análise se delimita a área na qual o equipamento evidenciou, ou seja, analisa apenas um determinado local da superfície da amostra, não exibindo uma precisão, mas sim, uma estimativa da concentração dos elementos químicos presentes na amostra.

Diante deste fato, esta técnica apresenta sua relevância, visto que, evidenciou os elementos químicos contidos nas amostras. Visando a obtenção da precisão do teor de gálio, foi realizado a técnica de Espectrometria de absorção atômica por chama.

Mediante os resultados obtidos e considerando o ponto de vista farmacêutico, a amostra designada GaMOCVD-F demonstrou ser mais promissora, visto que, apresentou menor tamanho de cristal, menor tamanho de partículas e maior porcentagem de partículas nanométricas, alto percentual de Gálio, estabilidade

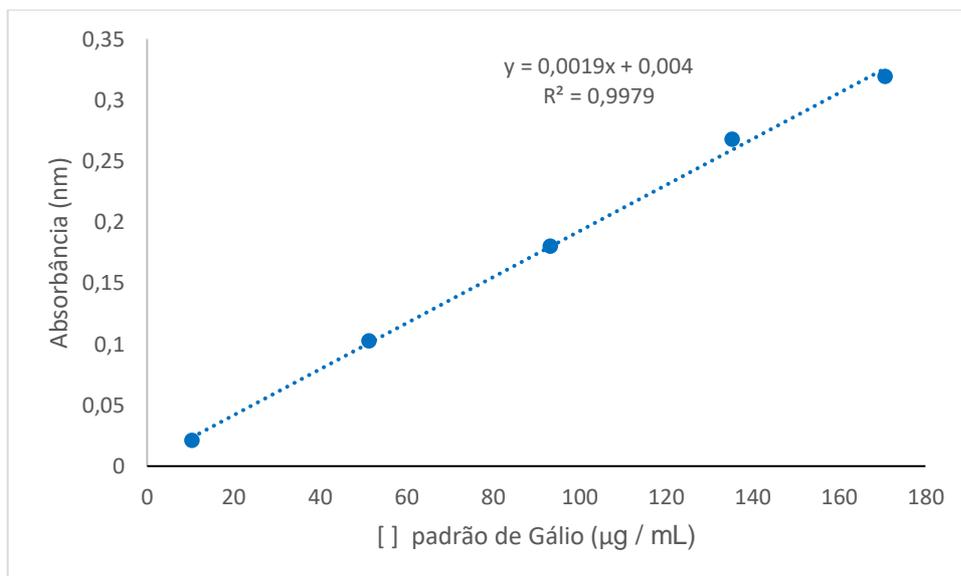
térmica e maior rendimento através da técnica de MOCVD. Ou seja, para o desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas, visando o tratamento de feridas infeccionadas, essa amostra caracteriza-se como a mais promissora, visto que, apresentam maior superfície de contato, menor abrasividade por via tópica e melhor permeabilidade cutânea.

As análises a seguir foram realizadas apenas com a amostra GaMOCVD-F.

5.2.7 Espectrometria de absorção atômica por chama

Na figura 34 mostra a curva de calibração e que através dela foi possível quantificar o gálio nas nanoestruturas após o processo de digestão. Foi possível obter um R^2 maior que 0,99, o que garante a linearidade do método (figura 33).

Figura 33 - Curva de Calibração para quantificação da nanoestrutura à base de gálio.



Fonte: Dados da pesquisa.

Posteriormente a leitura da curva de calibração no equipamento de Espectrometria de Absorção Atômica por Chama, foi realizado a análise do doseamento da nanoestrutura à base de gálio (GaMOCVD-F), em sextuplicata, após processo de digestão e diluição 1:2, DG e Ácido Nítrico [1,33:15].

Os fatores de diluições totais obtidos para cada análise foram multiplicados pelas concentrações obtidas através do equipamento de AAS. Os resultados obtidos

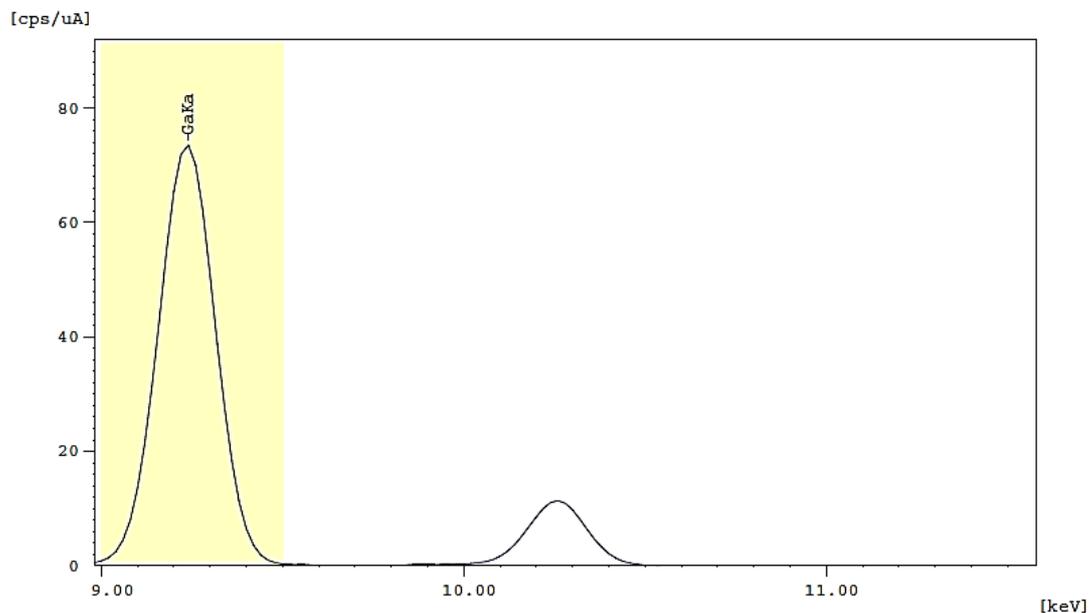
evidenciaram uma média de 87,74% de Gálio na amostra GaMOCVD-F, apresentando desvio padrão de 8,48.

Devido ao fato do doseamento através do equipamento de AAS apresentar algumas variações quanto ao teor de Gálio, foi realizado também a técnica de Fluorescência de Raios-X por energia dispersiva (EDXRF), como alternativa de uma segunda técnica para comprovar o teor de gálio contido na amostra.

5.2.8 Fluorescência de Raios-X por energia dispersiva (EDXRF)

Para determinação da concentração de gálio contido na amostra de GaMOCVD-F, foi utilizado o equipamento EDXRF. Inicialmente, o Gálio metálico puro (99,99%), foi analisado em triplicata, como padrão, identificando uma média de intensidade de 669,7471 cps/uA (figura 34).

Figura 34 - Identificação de intensidade do Gálio metálico puro através do equipamento EDXRF.



Fonte: Dados da pesquisa

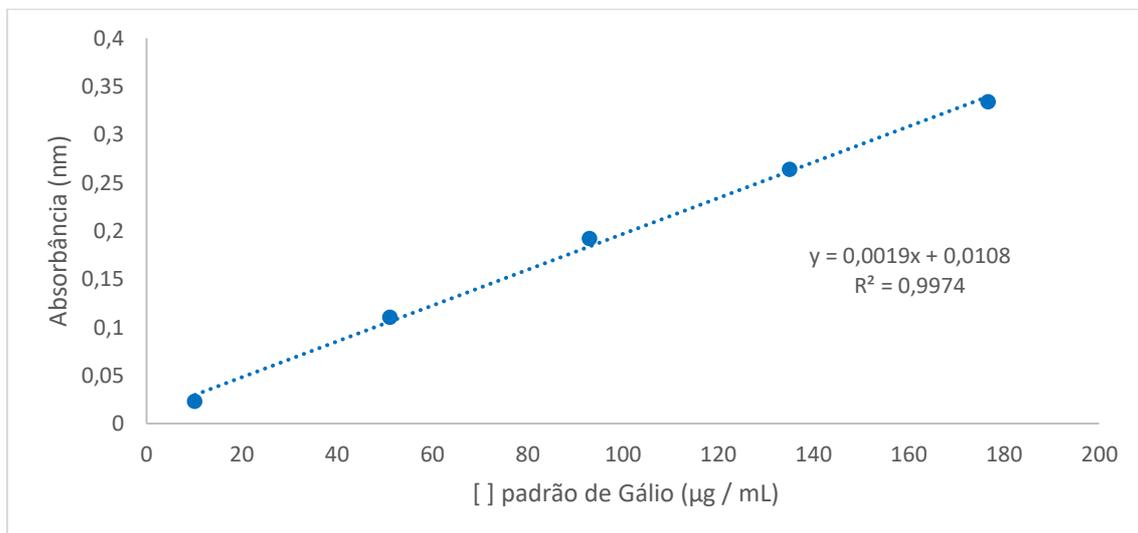
Através das 10 análises realizadas na amostra da nanoestrutura de gálio, foi possível verificar uma variação de intensidade entre elas, na qual, resultaram em um teor de gálio com média de 86,12% e DP: 7,89. Este resultado obtido corrobora com os resultados obtidos através da técnica de espectroscopia de absorção atômica por

chama que foi identificado uma certa heterogeneidade no teor de gálio do material. Essa variabilidade no teor de gálio na amostra GaMOCVD-F pode ser justificada pelas variações de temperatura e pressão de crescimento no equipamento MOCVD devido ao uso esporádico por diferentes pesquisadores.

5.2.9 Incremento de Solubilidade

Para quantificação da solubilidade da amostra de GaMOCVD-F, foi realizado uma curva de calibração, utilizando o padrão de Gálio (merck) (figura 35)

Figura 35- Curva de calibração para quantificação da solubilidade da nanoestrutura à base de gálio (GaMOCVD-F).



Fonte: Autoria Própria.

Após a leitura da curva de calibração, foram analisadas as amostras contendo a nanoestrutura a base de gálio. Não foi detectado nenhuma solubilidade através do equipamento de Espectrofotometria de Absorção Atômica, quando o solvente utilizado era água, visto que, como já reportado na literatura, esse metal é insolúvel em água (RUDNEV, 2006). Quando avaliado com Água + Tween 80 a 5%, foi identificado uma média de solubilidade equivalente a 0,27 mg/mL.

Devido à baixa solubilidade identificada para a amostra de GaMOCVD-F, foram realizados teste com excipientes inteligentes, como: Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) e Metal Organic Framework (MOF), visando incremento de solubilidade. O

aumento de solubilidade de GaMOCVD-F se faz necessário, visando a realização dos testes microbiológicos. A MOF foi cedida pelo laboratório Terras Raras do departamento de Física da UFPE.

Foram realizados sistemas e MF com o HDL e GaMOCVD-F, nas proporções 1:1 e 3:1, respectivamente, em triplicata. Para os sistemas e MF com HDL, na proporção de 1:1, foi identificada solubilidade equivalente a 6,92 e 6,90 mg/mL. Para Sistema e MF 3:1 com HDL, foram identificados incremento de solubilidade de 4,85 e 5,52 mg/mL, respectivamente. De acordo com os resultados obtidos, pode-se determinar que a melhor opção seria a MF 1:1, visto que, não precisa passar pelo processo de desenvolvimento do sistema com acetona.

Quanto a solubilidade com o excipiente inteligente MOF (MF 1:1), não foi obtido incremento de solubilidade significativo, visto que, com a MOF, foi detectado apenas uma média de incremento de solubilidade de 0,37 mg/mL.

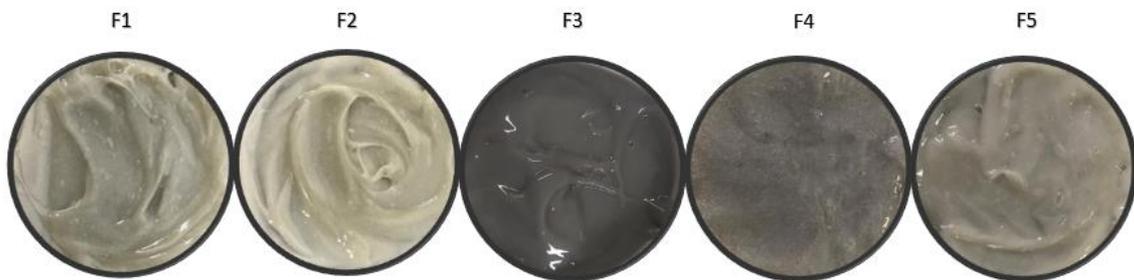
Também foram analisadas amostras contendo apenas HDL e apenas MOF (amostras branco) e não apresentaram influencia na leitura no equipamento de AAS, visto que, a lâmpada de catodo oco, utilizada para a realização deste experimento, é específica para o elemento químico Gálio.

6 OBTENÇÃO DO LOTE DE BANCADA (LB) E CONTROLE DE QUALIDADE DA POMADA À BASE DE NANOESTRUTURAS DE GÁLIO

6.1 ASPECTOS MACROSCÓPICOS E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES

Observou-se como aspectos macroscópicos a coloração cinza, característico do elemento químico gálio. Porém, apesar de utilizar a mesma concentração da amostra GaMOCVD-F, as formulações apresentaram tonalidades diferentes (figura 36).

Figura 36- Aspectos macroscópicos das formulações obtidas.



Fonte: Dados da pesquisa

As formulações F1 e F2 apresentam-se mais claras e opacas devido a utilização de carboximetilcelulose (CMC), que foi utilizada visando fazer comparativo com as outras amostras quanto sua interferência na consistência da formulação.

A formulação F4 apresentou consistência mais fluída, visto que foi utilizada a vaselina líquida a 30%, esta característica de fluidez não é tão indicada para a formulação, visto que, a intenção é que a formulação possa permanecer apenas no local de aplicação, sem o seu escoamento. A formulação F5 apresentou tonalidade mais clara devido a utilização do amido 5% na formulação, visando analisar interferência na consistência da formulação.

A análise sensorial ao toque e análise visual da formulação F3 apresentou-se mais atrativa quando comparado com as outras formulações. A coloração da formulação F3 apresentou-se semelhante a amostra de GaMOCVD-F (figura 26), remetendo a coloração do metal. Esta formulação apresentou aplicação facilitada e

incolor quando aplicada e espalhada na superfície da pele, dessa forma, sendo considerada a formulação mais promissora.

Foi realizado teste de centrifugação com os cinco lotes desenvolvidos, nenhum lote apresentou separação de fases.

Como resultado da aferição de pH, os resultados podem ser observados na Tabela 4:

Tabela 4 – Valores de pH dos cinco lotes de bancada da pomada de GaMOCVD-F.

F1	F2	F3	F4	F5
4,77	4,65	4,91	5,03	4,56

Fonte: Dados da pesquisa.

Como pode ser observado na tabela 6, os valores de pH de cada lote se apresentaram próximos ao pH da pele, sem a necessidade de correção destes com modificadores de pH. O monitoramento futuro dos valores pH é essencial, visto que, o pH pode afetar propriedades físico-químicas, assim como a estabilidade do fármaco e produtos semissólidos, tanto a nível de ionização, como no comportamento reológico da forma farmacêutica (AULTON; TAYLOR, 2016).

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que, das três nanoestruturas de gálio, a amostra de GaMOCVD-F mostrou-se mais viável para o desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas. Apresentando menor tamanho de cristal, estabilidade térmica e maior percentual de partículas em escala nanométricas, o que resulta em uma maior superfície de contato e menor abrasividade por via tópica.

Além das vantagens tecnológicas, a utilização de GaMOCVD-F como insumo farmacêutico apresenta baixo custo, pois o rendimento do pó no equipamento de MOCVD é relativamente alto, assim como possibilita o uso inteligente de resíduos que seriam descartados. Dessa forma, a utilização do mesmo, destaca a promoção da química verde no ambiente de pesquisa e inovação farmacêutica.

A síntese do CaAl-HDL foi obtida com êxito, onde a sua propriedade estrutural apresentou-se adequada e similar a trabalhos previamente descritos na literatura. Assim como, foi verificado incremento de solubilidade a nanoestrutura GaMOCVD-F. Este resultado é bastante promissor, visto que, possibilita a realização de testes microbiológicos.

8 PERSPECTIVAS

- Caracterizar os Sistemas e misturas físicas (HDL:GaMOCVD-F);
- Otimização do método microbiológico e de citotoxicidade;
- Realizar teste de atividade anti-biofilme *in vitro*;
- Realizar teste *in vitro* de cicatrização, através de ensaio de migração pelo método de wound-healing;
- Realizar estudo de liberação *in vitro* da pomada utilizando células de difusão tipo Franz;
- Realizar o estudo de estabilidade da formulação.

REFERÊNCIAS

- AGUILERA, C. S. B. **Desenvolvimento de sistema de liberação prolongada do antirretroviral zidovudina a partir de hidróxido duplo lamelar**. 2016. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, 2016.
- AKAZAWA, H. Formation of various phases of gallium oxide films depending on substrate planes and deposition gases. **Journal Vacuum**, v. 123, p. 8-16, 2016.
- AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, p. 783–801, 2006.
- ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9 EDIÇÃO, EDITORA ARTIMED.
- ANDJIC, M.; DRAGINI, N.; KOCOVIC, A.; JEREMIC, J.; VUCICEVIC, K.; JEREMIC, N.; KRSTONOSIC, V.; BOZIN, B.; KLADAR, N.; CAPO, I.; ANDRIJEVIC, L.; PECARSKI, D.; BOLEVICH, S.; JAKOVLJEVI, V.; BRADI, J. Immortelle essential oil-based ointment improves wound healing in a diabetic rat model. **Biomedicine & pharmacotherapy**. V. 150, 112941, 2022.
- APSELOFF, G.; HACHSHAW, K. V.; WHITACRE, C.; WEISBRODE, S. E.; GERBER, N. Gallium nitrate suppresses lupus in MRL/lpr mice. **Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 356, p. 517-525, 1997.
- BALDONI, D.; STEINHUBER, A.; ZIMMERLI, W.; TRAMPUZ, A. In vitro activity of gallium maltolate against Staphylococci in logarithmic, stationary, and biofilm growth phases: comparison of conventional and calorimetric susceptibility testing methods. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, p. 157–163, 2010.
- BANIN, E.; MORAD, Y.; BERENSHTEIN, E.; OBOLENSKY, A.; YAHALOM, C.; GOLDICH, J.; ADIBELLI, F. M.; ZUNIGA, G.; DEANDA, M.; PE'ER, J.; CHEVION, M. Injury Induced by Chemical Warfare Agents: Characterization and Treatment of Ocular Tissues Exposed to Nitrogen Mustard. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 44, p. 2966-2972, 2003.
- BARRY, B. W. Drug delivery routes in skin: a novel approach. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 54, p. s31-s40, 2002.
- BENDINELLI, E.; ROCHA, A.C.; BARCIA, O.E.; AOKI, I. Effects of lamellar reconstruction routes in the release of molybdate encapsulated in MgeAl layered double hydroxides. **Materials Chemistry and Physics**, v. 173, p. 26-32, 2016.
- BERNSTEIN, L. R. Mechanisms of therapeutic activity of gallium. **Pharmacological Reviews**. v. 50, p. 665 – 682, 1998.
- BERNSTEIN, L. R.; TANNER, T.; GODFREY, C.; NOLL, B. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium

bioavailability. **Met Based Drugs**. v. 7, p. 33-47, 2000.

BERNSTEIN, L. R. Gallium, therapeutic effects. In: Kretsinger R, Uversky V, Permyakov E, editors. *Encyclopedia of Metalloproteins*. New York: Springer. p. 823–835, 2013.

BERNSTEIN, L. R.; ZHANG, L. Gallium maltolate has in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2 and is a potential treatment for COVID-19. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**. January 2020.

BOLZINGER, M. A.; BRIANÇON, S.; PELLETIER, J.; CHEVALIER, Y. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, n. 3, p. 156-165, 2012.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Plast Reconstr Surg**, v. 117, p. 12S-34S, 2006.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. Wound healing: an overview. **Plast Reconstr Surg**, v. 117, p. 1e-S-32e-S, 2006.

CAO, Y.; LI, G.; LI, X. Graphene/layered double hydroxide nanocomposite: Properties, synthesis, and applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 292, p.207-223, 2016.

CHANG, R. K.; RAW, A.; LIONBERGER, R.; YU, L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. **AAPS Journal**, v. 15, n. 1, p. 41-52, 2012.

CHILDS, D. R.; MURTHY, A. S. Overview of Wound Healing and Management. **Surgical Clinics of North America**, v. 97, p. 189–207, 2017.

CHITAMBAR, C. R. Medical Applications and Toxicities of Gallium Compounds. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, n. 7, p.2337-2361, 2010.

CHITAMBAR, C.R. Gallium-containing anticancer compounds. **Future Medicinal Chemistry**, n.4, p. 1257-1272, 2012.

CHITAMBAR, C. R.; NARASIMHAN, J.; GUY, J.; SEM, D. S.; O'BRIEN, W. J. Inhibition of ribonucleotide reductase by gallium in murine leukemic L1210 cells. **Cancer Research**, n. 51, p. 6199-6201, 1991.

CHITAMBAR, C. R. Gallium and its competing roles with iron in biological systems. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1863, p. 2044-2053, 2016.

CHITAMBAR, C. R.; NARASIMHAN, J.; GUY J.; SEM, D. S.; O'BRIEN, W. J. Inhibition of ribonucleotide reductase by gallium in murine leukemic L1210 cells. **Cancer Research**, v. 51, p. 6199-6201, 1991.

CHITAMBAR, C. R. Gallium nitrate for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 16, p. 531-541, 2004.

CHITAMBAR, C. R. Therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 56-64, 2017.

CHITAMBAR, Gallium complexes as anticancer drugs. *Met Ions Life Sci*, 2018.

CHOI, S. R.; BRITIGAN, B.E.; NARAYANASAMY, P. Iron/heme metabolism-targeted gallium(III) nanoparticles are active against extracellular and intracellular pseudomonas aeruginosa and acinetobacter baumannii. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, p. 1-17, 2019.

CHOI, Y. C.; KIM, W. S.; PARK, Y. S.; LEE, S. M.; BAE, D. J.; LEE, Y. H.; PARK, G. S.; CHOI, W. B.; LEE, N. S.; KIM, J. M., **Advanced Materials**, v. 12, 2000.

CHOCIS, A.; AZZIMONTI, B.; DELLA VALLE, C.; DE GIGLIO, E.; BLOISE, N.; VISAI, L.; COMETA, S.; RIMONDINI, L.; CHIESA, R. The effect of silver or gallium doped titanium against the multidrug resistant Acinetobacter baumannii. **Biomaterials**, v. 80, p. 80-95, 2016.

COGEN A.L., NIZET V., GALLO R.L.: Skin microbiota: a source of disease or defence? **Brazilian Journal of Dermatology**, v. 158, p. 442–455, 2008.

COTRAN, R. S.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. Robbins & Cotran: **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1592 p. 2005.

DA SILVA, J. G.; AZZOLINI, L.S.; WARDELL, S. M.; WARDELL, J.L.; BERBALDO, H. Increasing the antibacterial activity of gallium (III) against Pseudomonas aeruginosa upon coordination to pyridine-derived thiosemicarbazones. **Polyhedron**, v. 28, p. 2301–2305, 2009.

DARGAVILLE, T. R.; FARRUGIA, B. L.; BROADBENT, J. A.; PACE, S.; UPTON, Z.; VOELCKER, N. H. Sensors and imaging for wound healing: a review. **Biosensores e Bioeletrônica**, v. 41, p. 30-42, 2013.

DAS, S.; BAKER, A. B. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 4, 2016.

DAUDT, R.M.; EMANUELLI, J.; GUERREIRO-KÜLKAMP, I.C.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Revista Ciência e Cultura**, v. 65, p. 28-31, 2013.

DANTAS, M.G.; REIS, S.A.; DAMASCENO, C.M.; ROLIM, L.A.; ROLIM-NETO, P.J.; CARVALHO, F.O. QUINTANS-JUNIOR, L.F.; DA SILVA ALMEIDA, J.R.G. Development and evaluation of stability of a gel formulation containing the monoterpene borneol, **The Scientific World Journal**. 7394685, 2016.

DELEON, K.; BALLDIN, F.; WATTERS, C.; HAMOOD, A.; GRISWOLD, J. Gallium Maltolate Treatment Eradicates *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Thermally Injured Mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. 53, p. 1331-1337, 2009.

DE MELO-JR, R.P.; OLIVEIRA, N.T.C.; DOMINGUEZ, C.T.; GOMES, A.S.L.; FALCÃO, E.H.L.; JR, S.A.; LUZ, L.L.; CHASSAGNON, R.; ARAÚJO, C.B.; SACILOTTI, M. Urchin-like artificial gallium oxide nanowires grown by a novel MOCVD/CVD-based route for random laser application. **Journal of Applied Physics**, v. 119, 2016.

DJEBBI, M. A.; ELABED, A.; BOUAZIZ, Z.; SADIKI, M.; ELABED, S.; NAMOUR, P.; JAFFREZIC-RENAULT, N.; AMARA, Z.B.H. Delivery system for berberine chloride based on the nanocarrier ZnAllayered double hydroxide: Physicochemical characterization, release behavior and evaluation of anti-bacterial potential. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, p. 422-430, 2016.

DREIFKE, M. B.; JAYASURIYA, A. A.; JAYASURIYA, A. C. Current wound healing procedures and potential care. **Materials Science and Engineering: C**, v. 48, p. 651-662, 2015.

DROBYSKI, W. R.; HAQ, R. U.; MAJEWSKI, D.; CHITAMBAR, C. R. Modulation of in vitro and in vivo T-cell responses by transferrin-gallium and gallium nitrate, **Blood**, v. 88, p. 3056-3064, 1996.

DUARTE, L. C.; JUCHEM, P.L.; PULZ, G.M.; BRUM, T.M.M.; CHODUR, N.; LICCARDO, A.; FISCHER, A.C.; ACAUAN, R.B. Aplicações de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Sistema de Energia Dispersiva (EDS) no Estudo de Gemas:exemplos brasileiros. **Pesquisas em Geociências**, v.30, n. 2, p. 3-15, 2003.

DUCKWORTH, P. F.; ROWLANDS, R. S.; BARBOUR, M. E.; MADDOCKS, S.E. A novel flow-system to establish experimental biofilms for modelling chronic wound infection and testing the efficacy of wound dressings. **Microbiological Research**, v. 215, p. 141-147, 2018.

DUFRENE, Y. F.; VILJOEN, A. Binding strength of Gram-positive bacterial adhesins. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1-8, 2020.

EBY, G.A. Elimination of arthritis pain and inflammation for over 2 years with a single 90 min, topical 14% gallium nitrate treatment: case reports and review of actions of Gallium-III. **Med Hypotheses**, v.65, p.1136–1141, 2005.

EL-MOHRI, H.; WU, Y.; MOHANTY, S.; GHOSH, G. Impact of matrix stiffness on fibroblast function. **Materials Science and Engineering: C**, v. 74, p. 146-151, 2017.

EPSTEIN, H.; BERGER, V.; LEVI, I. et al. Nanosuspensions of alendronate with gallium or gadolinium attenuate neointimal hyperplasia in rats. **Journal of Control Release**, v. 117, p. 322–332, 2007.

FERENCZ, Z.S.; SZABADOS, M.; VARGA, G.; CSENDES, Z.; KUKOVECZ, U.; KONYA, Z.; CARLSON, S.; SIPOS, P.; PALINKÓ, I. Mechanochemical synthesis and intercalation of Ca(II) Fe(III) – layered double hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 233, p. 236-243, 2016.

FONTES, D. A. F. **Síntese e aplicação de hidróxidos duplos lamelares: adjuvantes funcionais para incremento de solubilidade e sistemas de liberação de fármacos**. 2016. 145 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Pernambuco, 2016.

FIRMINO, G. S. S.; ANDRÉA, S. C.; HASTENREITERB, Z.; CAMPOS, V.K.; ABDEL-SALAMB, M. A. L.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; LESSA, J. In vitro assessment of the cytotoxicity of Gallium(III) complexes with Isoniazid-Derived Hydrazones: Effects on clonogenic survival of HCT-116 cells. **Inorganica Chimica Acta**. v. 497, 119079, 2019.

FUJIWARA, N.; KOBAYASHI, K. Macrophages in Inflammation. **Current Drug Targets: Inflammation and Allergy**, v. 281, p. 281-286, 2005.

FREZZA, M.; VERANI, C. N.; CHEN, D.; DOU, Q. P. The Therapeutic Potential of Gallium-Based Complexes in Anti-Tumor Drug Design. **Lett. Drug Des. Discov.** v.4, p. 311-317, 2007.

GANGULY, B. N.; VERNA, V.; CHATTERJEE, D.; SATPATI, B.; DEBNATH, S.; SAHA, P. Study of Gallium Oxide Nanoparticles Conjugated with β -Cyclodextrin: An Application To Combat Cancer. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, p. 17127-17137, 2016.

GAO, Z.; SONG, M.; LIU, R.L.; SHEN, Y.; WARD, L.; COLE, I.; CHEN, X.B.; LIU, X. Improving in vitro and in vivo antibacterial functionality of Mg alloys through micro-alloying with Sr and Ga. **Materials Science & Engineering C**, v. 104, 109926, 2019.

GÓMEZ, D. A.; COELHO, J.; MASPOCH, S. The influence of particle size on the intensity and reproducibility of Raman spectra of compacted samples. **Vibrational Spectroscopy**. v. 100, p. 48-56, 2019.

GONG, J.; BING, J.; GUAN, G.; NOBILE, C. J.; HUANG, G. The Als3 Cell Wall Adhesin Plays a Critical Role in Human Serum Amyloid A1-Induced Cell Death and Aggregation in *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, p. 1-8, 2020.

GONÇALVES, J. **Síntese e deposição de óxido de gálio por CVD**. Dissertação de mestrado. FEEC/UNICAMP/Campinas, 2002.

GOSS, C. H.; KANEKO, Y.; KHUU, L., et al. Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections. **Science and Translational Medicine**, v. 10, p. 1-11, 2018.

HAN, G.; CEILLEY, R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**, v. 34, p. 599-610, 2017.

HARGREAVES, M.D.; BURNETT, A.D.; MUNSHI, T.; CUNNINGHAM, J.E.; LINFIELD, E. H.; DAVIES, A.G.; EDWARDS, H.G.M. Comparison of near infrared laser excitation wavelengths and its influence on the interrogation of seized drugs-of-abuse by Raman spectroscopy. **Journal Raman Spectrosc.** v. 40, p. 1974-1983, 2009.

HARRISON, J. J.; TURNER, R. J.; JOO, D. A.; STAN, M. A.; CHAN, C. S.; ALLAN, N. D.; VRIONIS, H. A.; OLSON, M. E.; CER, H. Copper and quaternary ammonium cations exert synergistic bactericidal and antibiofilm activity *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n.52, v.8, p. 2870-2881, 2008.

HUANG, E. H.; GABLER, D. M.; KRECIC, M. E.; GERBER, N.; FERGUSON, R. M.; OROSZ, C. G. Differential effects of gallium nitrate on T lymphocyte and endothelial cell activation. **Transplantation**, v. 58, p. 1216–1222, 1994.

KANEKO, Y.; THOENDEL, M.; OLAKANMI, O.; BRITIGAN, B. E.; SINGH, P. K. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, p. 877-888, 2007.

KENNEDY, S. M.; WALKER, D. C.; BELZBERG, A. S.; HOGG, J. C. Macrophage accumulation of inhaled gallium-67 citrate in normal lungs. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 26, p. 1195–1201, 1985.

KENTE, T.; MHLANGA. Gallium nitride nanostructure: Synthesis, characterization and applications. **Journal of Crystal Growth**, v. 444, p. 55-72, 2016.

KHAN, A.; JADWISIENCZAK, W. M.; KHAN, S. N. Raman Spectroscopic Studies of Monoclinic Gallium Oxide (β -Ga₂O₃) Nanostructures: A Comparison Between Nanowires and Nanobelts. **Science of Advanced Materials**. v. 1, p. 236–240, 2009.

KHUN, H. K.; PING, C. L.; KWOK, P.F.; CLARA, B.S.L. The in vivo and in vitro diabetic wound healing effects of a 2-herb formula and its mechanisms of action, **Journal Ethnopharmacol.** v. 134, p. 831–838, 2011.

KIM, H. W.; KIM, N. H. Annealing effects on the properties of Ga₂O₃ thin films grown on sapphire by the metal organic chemical vapor deposition. **Applied Surface Science**, v. 230, p. 301-306, 2004.

KOLASIŃSKI, W. Surgical site infections – review of current knowledge, methods of prevention. **Polish Journal of Surgery**, v. 91, p. 41-47, 2019.

KUMAR, K.; SCHINIPER, S.; ALEZ-SARRÍAS, A. G.; HOLDER, A. A.; SANDERS, N.; SULLIVAN, D.; JARRETT, W. L.; DAVIS, K.; BAI, F.; SEERAM, N. P. VIPAN, K. Highly potent anti-proliferative effects of a gallium(III) complex with 7-chloroquinoline

thiosemicarbazone as a ligand: Synthesis, cytotoxic and antimalarial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 86, p. 81-86, 2014.

KUMAR, S.; TESSAREK, C.; CHRISTIANSEN, S.; SINGH, R. A comparative study of β -Ga₂O₃ nanowires grown on different substrates using CVD technique. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 587, p. 812-818, 2014.

KUMAR, M.; KUMAR, V.; SINGH, R. Diameter Tuning of β -Ga₂O₃ Nanowires Using Chemical Vapor Deposition Technique. **Nanoscale Research Letters**, v. 12, p. 184-194, 2017.

KUTHATI, Y.; KANKALA, R.K.; LEE, C. Layered double hydroxide nanoparticles for biomedical applications: Current status and recent prospects. **Applied Clay Science**, v. 112-113, p. 100-116, 2015.

JAHANGOSHAEI, P.; HASSANI, L.; MOHAMMADI, F.; HAMIDI, A.; MOHAMMADI, H. Investigating the effect of gallium curcumin and gallium diacetylcurcumin complexes on the structure, function and oxidative stability of the peroxidase enzyme and their anticancer and antibacterial activities. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, n. 20, p. 1135-1146, 2015.

JANEIRO DA SILVA, I. F. **Tratamento da Dor em Feridas Crônicas Revisão Sistemática de Literatura**. Dissertação (Mestrado em cuidados paliativos) – Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

JEUNG, D.; KIM, T.; OH, J. Homogeneous incorporation of gallium into layered double hydroxide lattice for potential radiodiagnostics: proof-of-concept. **Nanomaterials**, v. 11, 44, 2021.

LACHMAN, L.; DELUCA, P.; AKERS, M. J. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN H. A.; KANIG, J. L. Teoria e pratica na industria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulben Kian. v. 2, cap. 256. 2001.

LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**, v. 45, p. 347-351, 2017.

LATHA, B.; BABU, M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. **Burns**, v. 27, p. 309-317, 2001.

LAVRA, Z. M. M. **Incremento da solubilidade e da cinética de dissolução do fármacoefavirenz através da obtenção de misturas binárias amorfas com matrizes poliméricas**. 2016. 255 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, 2016.

LAWRENCE, W. T.; DIEGELMANN, R. F. Growth factors in wound healing. **Clin Dermatol**, v. 12, n. 1, p. 157-169, 1994.

LEE C. K., HANSEN S. L. Management of acute wounds. **Surgical Clinics of North America**, v. 89, p. 659–676, 2009.

LESSA, J.A.; PARRILHA, G.L.; BERALDO, H. Gallium complexes as new promising metallodrug candidates. **Inorganica Chimica Acta**, v.393, p. 53-63, 2012.

LEVADITI, C.; BARDET, J.; TCHAKIRIAN, A.; VAISMAN, A. Le gallium, propriétés thérapeutiques dans la syphilis et les trypanosomiases expérimentales. **Compte Rendu de l'Academie des Sciences**, n. 192, p. 1142-1143, 1931.

LITWIN, C. M.; CALDDERWOOD, S. B. Role of iron in regulation of virulence genes. **Clinical Microbiology Reviews**, n. 2, p. 137-149, 1993.

LIU, Z.; MA, R.; OSADA, M.; IYI, N.; EBINA, Y.; TAKADA, K.; SASAKI, T. Synthesis, Anion Exchange, and Delamination of Co–Al Layered Double Hydroxide: Assembly of the Exfoliated Nanosheet/Polyanion Composite Films and Magneto-Optical Studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, p. 4872-4880, 2006.

LOSQUADRO, W. D. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 283-289, 2017.

LU, M.; XING, H.; CHEN, X.; XIAN, L.; JIANG, J.; YANG, T.; DING, P. Advance in bioequivalence assessment of topical dermatological products. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, p. 700-707, 2016.

MACKAY, D.; MILLER, A. Nutritional support for wound healing. **Alternative Medicine Review**. v. 8, p.359-377, 2003.

MALONE, M.; BJARNSHOLT, T.; MCBAIN, A. J.; JAMES, G. A.; STOODLEY, P.; LEAPER, D.; TACHI, M.; SCHULTZ, G.; SWANSON, T.; WOLCOTT, R. D. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. **Journal of Wound Care**, n. 26, p. 20-25-, 2017.

MANTAREVA, V.; KUSSOVSKI, V.; ANGELOV, I.; WOHRLE, D.; DIMITROV, R. POPOVA, E.; DIMITROV, S. Non-aggregated Ga(iii)-phthalocyanines in the photodynamic inactivation of planktonic and biofilm cultures of pathogenic microorganisms. **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 10, p. 91-102, 2011.

MARGOLIS, D. J.; HOFFSTAD, O.; NAFASH, J.; LEONARD, C. E.; FREEMAN, C. P.; HENNESSY, S.; WIEBE, D. J. Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2363–2367, 2011.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. vol. 38, n. 1, P. 33-54, 2002.

MATKOVIC, V.; BALBOA, A.; CLINCHOT, D.; WHITACRE, C.; ZWILLING, B.; BROWN, D.; WEISBRODE, S. E.; APSELOFF, G.; GERBER, N. Gallium prevents adjuvant arthritis in rats and interferes with macrophage/T-cell function in the immune response. **Curr. Ther. Res.**, v. 50, p. 255-267, 1991.

MAYBA, J. N.; Gooderham, M. J. A Guide to Topical Vehicle Formulations. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 22(2), p. 207–212, 2017.

MENESES-SILVA, E.R. Análise do perfil das prescrições de antimicrobianos na clínica médica de um hospital público do Pará. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.*, **2012**, 3(2), 15-19.

MENG, Z.; ZHANG, Y.; ZHANG, Q.; CHEN, X.; LIU, L.; KROMARNENI, S.; LV, F. Novel synthesis of layered double hydroxides (LDHs) from zinc hydroxide. **Applied Surface Science**, v. 396, p. 799-803, 2017.

MIKESH, L. M.; ARAMADHAKA, L. R.; MOSKALUK, C.; ZIRGINO, P.; MAUCH, C.; FOX, J. W. Proteomic anatomy of human skin. **Journal of Proteomics**, v. 84, p. 190-200, 2013.

MIGNANI, S.; KAZZOULI, S. E.; BOUSMINA, M.; MAJORAL, J. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 1316–1330, 2013.

MILLER, M. J.; ZHU, H.; XU, Y.; WU, C.; WALZ, A. J.; VERGNE, A.; ROOSENBERG, J. M.; MORASKI, G.; MINNICK, A. A.; MCKEE-DOLENCE, J.; HU, J.; FENNEL, K.; DOLENCE, E. K.; DONG, L.; FRANZBLAU, S.; MALOUIN, F.; MOLLMANN, U. Utilization of microbial iron assimilation processes for the development of new antibiotics and inspiration for the design of new anticancer agents. **Biometals**, v. 22, p. 61-75, 2009.

MINANDRI, F.; BONCHI, C.; FRANGIPANI, E.; IMPERI, F.; VISCA, P. Promises and failures of gallium as an antibacterial agente. **Future Microbiology**, n. 9, p. 379-397, 2014.

MIRRAKHIMOV, A. E. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. **North American Journal Medical Sciences**, v.7, p. 483-493, 2015.

MOEINI, A.; PEDRAM, P.; MAKBANDI, P.; MALONCONICO, M.; GOMEZ D'AYALA, G. Wound healing and Antimicrobial effect of active Secondary Metabolites in Chitosan-based Wound dressings: A review. **Carbohydrate Polymers**, 2020.

MORRISON, C. N.; PROSSER, K. E.; STOKES, R. W.; CORDES, A.; METZLER-NOLTE, N.; COHEN, S. M. Expanding medicinal chemistry into 3D space: metallofragments as 3D scaffolds for fragment-based drug discovery. **Chemical Science**, v. 11, p. 1216–1225, 2020.

MOSKALYK, R. R. Gallium: the backbone of the electronics industry. **Minerals Engineering**, v. 16, n. 10, p. 921-929, 2003.

MUFTI, A.; AYELLO, E. A.; SIBBALD, R. G. Anatomy and physiology of the skin. Wound, Ostomy, and Continence Nurses Society core curriculum: wound management. p. 3–23, 2016.

NAGORI, B.; SOLANKI, R. Role of medicinal plants in wound healing. **Research Journal of Medicinal Plants**. v. 5, p. 392-405, 2011.

NAKANO, V. **Antimicrobianos e Métodos de Susceptibilidade**. Universidade de São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/arquivos/Aulas/Antimicrobianos_2016.pdf> Acesso em 20 de nov de 2021, às 17h.

NARAYANASAMY, P.; SWITZER, B. L.; BRITIGAN, B. E. Prolonged-acting, Multi-targeting Gallium Nanoparticles Potently Inhibit Growth of Both HIV and Mycobacteria in Co-Infected Human Macrophages. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1-7, 2015.

NEJATI, K.; KEYPOUR, H.; DELIR, P.; NEZHAD, K.; REZYANI, Z. ASADPOUR-ZEYNALI, K. Preparation and characterization of cetirizine intercalated layered double hydroxide and chitosan nanocomposites. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 53, p. 168-175, 2015.

NOBLES, T.; MILLER, R. A. Intertrigo. In StatPearls. 1 Ed. Florida: Editora StatPearls, 2019

NOGALES, E.; GARCIA, J. A.; MÉNDEZ, B.; PIQUERAS, J. Red luminescence of Cr in β -Ga₂O₃ nanowires. **Journal of Applied Physics**, v. 101, p. 1-4, 2007.

OLAKANMI, O.; GUNN, J. S.; SU, S.; SONI, S.; HASSETT, D. J.; BRITIGAN, B. E. Gallium disrupts iron uptake by intracellular and extracellular *Francisella* strains and exhibits therapeutic efficacy in a murine pulmonary infection model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 244-253, 2010.

OLAKANMI, O.; BRITIGAN, B.; SCHLESINGER, L. Gallium inhibits growth of pathogenic mycobacteria in human macrophages by disruption of bacterial iron metabolism: a new therapy for tuberculosis and mycobacterium avium complex. **J. Invest. Med**, n. 45, 234A, 1997.

OLIVEIRA, B. G. R. B.; CASTRO, J. B. A.; GRANJEIRO, J. M. Epidemiologic and clinical overview of patients with chronic wounds treated at ambulatory. **Revista de Enfermagem**, v. 21, p. 612-617, 2013.

NOGALES, E.; GARCIA, J. A.; MÉNDEZ, B.; PIQUERAS, J. Red luminescence of Cr in β -Ga₂O₃ nanowires. **Journal of Applied Physics**, v. 101, p. 1-4, 2007.

OLAKANMI, O.; BRITIGAN, B. E.; SCHLESINGER, L. S. Gallium Disrupts Iron

Metabolism of Mycobacteria Residing within Human Macrophages. **Infection and Immunity**, v. 68, p. 5619-5627, 2000.

OLAKANMI, O.; GUNN, J. S.; SU, S.; SONI, S.; HASSETT, D. J. Gallium disrupts iron uptake by intracellular and extracellular Francisella strains and exhibits therapeutic efficacy in a murine pulmonary infection model. **Antimicrobial Agents in Chemotherapy**, v. 54, p. 244–253, 2010.

OLSEN, I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis**, v. 34, p. 877-886, 2015.

OROSZ, C. G.; WAKELY, E.; BERGESE, S. D.; VANBUSKIRK, A. M.; FERGUSON, R. M.; MULLET, D.; APSELOFF, G.; GERBER, N. Prevention of murine cardiac allograft rejection with gallium nitrate. Comparison with anti-CD4 monoclonal antibody. **Transplantation**, v. 61, p. 783-791, 1996.

PATNAIK, P. **Handbook of inorganic chemicals**. New York: THE MCGRAW-HILL COMPANIES. 2002.

PALOMINO, J. C.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobial Agents in Chemotherapy**, v. 46, p. 2720–2722, 2002.

PETITMANGIN, A.; GALLAS, B.; HEBERT, C.; PERRIÈRE, J.; BINET, L.; BARBOUX, P.; PORTIER, X. Characterization of oxygen deficient gallium oxide films grown by PLD. **Applied Surface Science**, v. 278, p.153-157, 2013.

PHAM, Q. D.; BJORKLUND, S.; ENGBLOM, J. TOPGAARD, D.; SPARR, E. Chemical penetration enhancers in stratum corneum — Relation between molecular effects and barrier function. **Journal of Controlled Release**, v. 232, n. 28, p. 175-187, 2016.

PHILLIPS, E.; YOUNG, T. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and wound management. **Br J Nurs**, v. 4, p. 1345-1349, 1995.

PLAYFORD, H. Y.; HANNON, A. C.; BARNEY, E. R.; WALTON, R. I. Structures of Uncharacterised Polymorphs of Gallium Oxide from Total Neutron Diffraction. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 8, p. 2803–2813, 2013.

POLESE, D.; MATTOCCIA, A.; GIORGI, F.; PAZZINI, L. A phenomenological investigation on Chlorine intercalated Layered Double Hydroxides used as room temperature gas sensors. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 692, p. 915-922, 2017.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. Tecnologia Farmacêutica, 6a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 1, 2003.

QIAO, H.; ZHANG, C.; DANG, X.; YANG, H.; WANG, Y.; CHEN, Y.; MA, L.; HAN, S.; LIN, H.; ZHANG, X.; LAN, J.; HUANG, Y. Gallium loading into a polydopamine-functionalised SrTiO₃ nanotube with combined osteoinductive and antimicrobial activities. **Ceramics International**, v. 45, p.22183-22195, 2019.

QU, J.; ZHANG, Q.; LI, X.; HE, X.; SONG, S. Mechanochemical approaches to synthesize layered double hydroxides: a review. **Applied Clay Science**, v. 119, p. 185-192, 2016.

QUAN, Y.; FANG, D.; ZHANG, X.; LIU, S.; HUANG K. Synthesis and characterization of gallium oxide nanowires via a hydrothermal method. **Materials Chemistry and Physics**, v. 121, p.142–146, 2010.

RAMALHO, A. F. D. **Óxido de Gálio Amorfo- Síntese, Caracterizações, Ensaios IN VITRO de Citotoxicidade e Atividade Antimicrobiana**. Dissertação. Programa de Pós Graduação em Ciências de Materiais, Universidade Federal de Pernambuco, 2017.

RAMBABU, U.; MUNIRATHNAM, N. R.; PRAKASH, T. L.; VENGALRAO, B.; BUDDHUDU, S. Synthesis and characterization of morphologically different high purity gallium oxide nanopowders. **J Mater Sci**, v. 42, p. 9262-9266, 2007.

RAO, R.; RAO, A. M.; XU, B.; DONG, J.; SHARMA, S.; SUNKARA, M. K. Blueshifted Raman scattering and its correlation with the [110] growth direction in gallium oxide nanowires. **Journal of Applied Physics**, v. 98, 094312, 2005.

REINKE, J. M, SORG, H. Wound repair and regeneration. **European Surgical Research**, v. 49, p. 35-43, 2012.

RESENDE, D. M.; BACHION, M. M.; ARAUJO, L. A. O. Integridade da pele prejudicada em idosos: estudo de ocorrência numa comunidade atendida pelo Programa Saúde da Família. **Revista Acta Paulista de Enfermagem**, v. 19, p. 168-173, 2006.

RICHTER, K.; THOMAS, N.; CLAEYS, J.; MCGUANE, J.; PRESTIDGE, C. A.; COENYE, T.; WORMALD, P. J.; VREUGDE, S. A Topical Hydrogel with Deferiprone and Gallium-Protoporphyrin Targets Bacterial Iron Metabolism and Has Antibiofilm Activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, p. 481-517, 2017a.

RICHTER, K.; THOMAS, N.; ZHANG, G.; PRESTIDGE, C. A., COENYE T.; WORMALD, P. J.; VREUGDE, S. Deferiprone and Gallium-Protoporphyrin Have the Capacity to Potentiate the Activity of Antibiotics in Staphylococcus aureus Small Colony Variants. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 1-10, 2017b.

ROCHA, L. **Antibióticos: resistência de microrganismos é grave ameaça à saúde global**. Portal FIOCRUZ. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/antibioticos-resistencia-de-microrganismos-e-grave-ameaca-saude-global>>. Acesso em: 28 de outubro de 2021.

ROCHA, D. P.; ANJOS, G.T.C.; NERI, T.S.; TRONTO, J.; PINTO, F.G.; SILVA, S.G.; COELHO, N.M.M. A flow injection procedure using Layered Double Hydroxide for on line pre-concentration of fluoride. **Talanta**, v. 178, p. 102-108, 2018.

ROY, R.; HILL, V. G.; OSBORN, E. F. Polymorphism of Ga₂O₃ and the System Ga₂O₃—H₂O. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 3, p. 719-722, 1952.

RZHEPISHEVCKA, O.; EKSTRAND-HAMMARSTRO, B.; POPP, M.; BJORN, E.; BUCHT, A.; SJOSTEDT, A.; ANTTI, H.; RAMSTEDT, M. The Antibacterial Activity of Ga₃ Is Influenced by Ligand Complexation as Well as the Bacterial Carbon Source. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, n. 5, p. 5568-5580, 2011.

SALES, V.A.W. **Desenvolvimento de pomada protetora à base de nanoestruturas de gálio como alternativa de um novo antimicrobiano**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.

SALES, V. A. W.; TIMÓTEO, T. R. R.; SILVA, N. M.; MELO, C. G.; FERREIRA, A. S.; OLIVEIRA, M. V. G. OLIVEIRA, E.; MENDES, L.M.S.; ROLIM, L.A.; ROLIM-NETO, P.J. A systematic review of the anti-inflammatory effects of gallium compounds. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 1-16, 2021.

SANTOS, A. L.; SANTOS, D. O.; FREITAS, C. C.; FERREIRA, B. L. A.; AFONSO, I. A.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 413-423, 2007.

SAOUDI, M.; BADRAOUI, R.; CHIRA, A.; SAEED, M.; BOUALI, N.; ELKAHOUI, S.; ALAM, J.M.; KALLEL, C.; EL FEKI, A. The role of allium subhirsutum L. in the attenuation of dermal wounds by modulating oxidative stress and inflammation in wistar albino rats, *Molecules*. V. 26, p. 4875, 2021.

SCHULZ, S.; BENDT, G.; ASSENMACHER, W.; SAGER, D.; BACHER, G. Low-Temperature MOCVD of Crystalline Ga₂O₃ Nanowires using *t* Bu₃Ga. **Chemical Vapor Deposition**, v. 19, p. 347-354, 2013.

SHAH, J. B. The history of wound care. **Journal of the American College of Certified Wound Specialist**, v. 3, p. 65-66, 2011.

SHAH, V. P.; FLYNN, G. L.; GUY, R. H.; MAIBACH, H. I.; SCHAEFER, H.; SKELLY, J. P.; WESTER, R. C.; YACOBI, A. *In vivo* percutaneous penetration/absorption. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 8, p. 1071-1075, 1991.

SIPOS, P.; PÁLINKÓ, I. As-prepared and intercalated layered double hydroxides of the hydrocalumite type as efficient catalysts in various reactions. **Catalysis Today**, v. 306, p. 32-41, 2018.

SPENCER, J.T.; KARLIN, K.D. Progress in Inorganic Chemistry. **Wiley**, v. 41, p. 145, 1994.

SUHONEN, T. M.; BOUWSTRA J. A.; URTTI, A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural. **Journal of Controlled Release**, v.59, p. 149–161, 1999.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. **Journal of Controlled Release**, v.211, p.85-93, 2015.

SUN, Y.; ZHOU, Y.; YE, X.; CHEN, J.; WANG, Z. Fabrication and infrared emissivity study of hybrid materials based on immobilization of collagen on to exfoliated LDH. **Mater. Lett**, v. 62, p. 2943-2946, 2008.

SURESH, K.; KUMAR, R. V.; PUGAZHENTHI, G. Processing and characterization of polystyrene nanocomposites based on CoeAl layered double hydroxide. **Journal of Science: Advanced Materials and Devices**, v. 1, p. 351-361, 2016.

TAKIGUCHI, Y.; MIYAJIMA, S. Effect of post-deposition annealing on low temperature metalorganic chemical vapor deposited gallium oxide related materials. **Journal of Crystal Growth**, v. 468, p. 129–134, 2017.

TAM, J. W. C.; LAU, K. M.; LIU, C. L.; TO, M. H.; KWOK, H. F.; LAI, K. K.; LAU, C. P.; KO, C. H.; LEUNG, P.C.; FUNG, K.P.; LAU, C. B. The in vivo and in vitro diabetic wound healing effects of a 2-herb formula and its mechanisms of action. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, p. 831-838, 2011.

TAVARES, I. V. B.; SÁÁ, A. B. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do trato urinário nos cuidados de saúde primários. **Rev. Port. Med. Geral Fam**, n. 30, p. 85-100, 2014.

TAZIMA, N. F. G. S.; VICENTE, Y. A. M. V. A.; MORIYA, T. **Biologia da ferida e cicatrização**. Medicina (Ribeirão Preto) v. 41, p. 259-264, 2008.

THOMPSON, M. G.; TRUONG-LE, V.; ALAMNEH, Y. A.; BLACK, C. C.; ANDERL, J.; HONNOLD, C. L.; PAVLICEK, R. L.; ABU-TALEB, R.; WISE, M. C. HALL, E. R.; WAGAR, E. J.; PATZER, E.; ZURAWSKI, D. V. Evaluation of Gallium Citrate Formulations against a Multidrug-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae* in a Murine Wound Model of Infection. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, p. 6484-6493, 2015.

TIMOTEO, T. R. R.; SALES, V. A. W.; SOUSA, A. L. M. D.; OLIVEIRA, M. V. G.; MELO, C. G.; SILVA, E. O.; FERREIRA, A. S.; SILVA, R. M. F.; ROLIM, L. A.; ROLIM-NETO, P.J. Therapeutic applications of gallium compounds. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 07, p. 1662-1674, 2020.

TSAKOVSKA, I.; PAJEVA, I.; SHARIF, M. A.; ALOV, P.; FIORAVANZO, E.; KOVARICH, S.; WORTH, A. P.; RICHARDZ, A.; YANG, C.; MOSTRAG-SZLICHTYNG, A.; CRONIN, M. T. D. Quantitative structure-skin permeability relationships. **Toxicology**, p. 27-42, v. 387, 2017.

TÜRSEN, U. Wound dressing in ulcer treatment. **Turk Dermatoloji Derg**, v. 7, p. 61-71, 2013.

TYAGI, S. B.; KHARKWAL, A.; NITU, K.M.; SHARMA, R. Synthesis and Characterization of Layered Double Hydroxides Containing Optically Active Transition Metal Ion. **Solid State Sciences**, v. 63, p. 93-102, 2017.

VARGA, G.; KUKOVECZ, A.; KÓNYA, Z.; KORECZ, L. Mn(II)–amino acid complexes intercalated in CaAl-layered double hydroxide – Well-characterized, highly efficient, recyclable oxidation catalysts. **Journal of Catalysis**, v. 335, p. 125-134, 2016.

VERRON, E.; BOULER, J. M.; SCIMECA, J.C. Gallium as a potential candidate for treatment of osteoporosis. **Drug Discovery Today**, v. 17, p. 1127-1132, 2012.

VOEGELI, D. Understanding the main principles of skin care in older adults. **Nursing Standard**, v. 27, n. 11, p. 59-68, 2012.

WANG, J.; HE, M.; WANG, G.; FU, Q. Organic Gallium Treatment Improves Osteoporotic Fracture Healing Through Affecting the OPG/RANKL Ratio and Expression of Serum Inflammatory Cytokines in Ovariectomized Rats. **Biol Trace Elem Res**, v. 132, p. 270-279, 2018.

WANG, J.; MING, H.; GUANGBIN, W.; QIN, F. Organic Gallium Treatment Improves Osteoporotic Fracture Healing Through Affecting the OPG/RANKL Ratio and Expression of Serum Inflammatory Cytokines in Ovariectomized Rats. **Biol Trace Elem Res.**, v. 183, n. 2, p. 270–79, 2017(a).

WEHRUNG, D.; OYEWUMI, O. Antitumor Effect of Novel Gallium Compounds and Efficacy of Nanoparticle-Mediated Gallium Delivery in Lung Cancer. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 8, p. 161-171, 2012.

WEST, M.J.; WENT, M.J. Detection of drugs of abuse by Raman spectroscopy. **Drug Test. Analysis**, v. 3, p. 532-538, 2011.

WHITACRE, C.; APSELOFF, G.; COX K.; MATKOVIC, V.; JEWELL, S.; GERBER, N. Antitumor Effect of Novel Gallium Compounds and Efficacy of Nanoparticle-Mediated Gallium Delivery in Lung Cancer. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 39, p. 175-181, 1992.

WU, X.; WANG, T. W.; LESSAMANN, G. M.; SALEH, J.; LIU, X.; CHITAMBAR, C. R.; HWANG, S. T. Gallium maltolate inhibits human cutaneous T-Cell lymphoma tumor development in mice, **Journal of Investigative Dermatology**, n. 135, p. 844-877, 2015.

WU, X.; SELLS, R. E.; HWANG, S. T. Upregulation of inflammatory cytokines and oncogenic signal pathways preceding tumor formation in a murine model of T-cell lymphoma in skin, **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, p. 1727-1734, 2011.

XU, Z., CHEN, X., TAN, R., SHE, Z., CHEN, Z., XIA, Z. Preparation and characterization of a gallium-loaded antimicrobial artificial dermal scaffold. **Materials Science & Engineering C**. v. 105, 110063, 2019.

XUE, Y.; DU, M.; ZHU M. J. Quercetin prevents Escherichia coli O157: H7 adhesion to epithelial cells via suppressing focal adhesions. **Frontiers in microbiology**. v. 16, p. 3278-3288, 2019.

YAMAUCHI, M.; HIROHASHI, Y.; TORIGOE, T.; MATSUMOTO, Y.; YAMASHITA, K.; KAYAMA, M.; SATO, N. Wound healing delays in α -klotho-deficient mice that have skin appearance similar to that in aged humans – study of delayed wound healing mechanism. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 437, p.845-852, 2016.

YAO, Y.; OKUR, S.; LYLE, L.A.M.; TOMPA, G.S.; SALAGAJ, T.; SBROCKEY, N.; DAVIS, R.F.; PORTER, L.M. Growth and characterization of α -, β -, and γ -phases of Ga₂O₃ using MOCVD and HVPE techniques. **Mater. Res. Lett.** V. 6, n. 5, p. 268-275, 2018.

ZHAN, T.; ZHANG, Y.; YANG, Q.; DENG, H.; XU, J.; HOU, W. Ultrathin layered double hydroxide nanosheets prepared from a water-in-ionic liquid surfactant-free microemulsion for phosphate removal from aquatic systems. **Chemical Engineering Journal**, v. 302, p.459-465, 2016.

ZHAO, Y.; YAN, J. First-principles study of n-type tin/fluorine co-doped beta-gallium oxides. **Journal of Semiconductors**, v. 36, 082004, 2015.

ZHAO, Y.; FROST, R. L. Raman spectroscopy and characterisation of α -gallium oxyhydroxide and β -gallium oxide nanorods. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 39, p. 1494-1501, 2008.

ZHOU, X. T.; HEIGL, F.; KO, J. Y. P.; MURPHY, M. W.; ZHOU, J. G.; REGIER, T.; BLYTH, R. I. R.; SHAM, T. K. Origin of luminescence from Ga₂O₃ nanostructures studied using x-ray absorption and luminescence spectroscopy. **Physical Review**, B75, p. 1-8, 2007.

APENDICE A- ARTIGO: THERAPEUTIC APPLICATIONS OF GALLIUM COMPOUNDS.

IAJPS 2020, 07 (01), 1662-1674 Taysa Renata Ribeiro Timóteo *et al* ISSN 2349-7750



CODEN [USA]: IAJPBB

ISSN: 2349-7750

INDO AMERICAN JOURNAL OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES

<http://doi.org/10.5281/zenodo.3633895>

Available online at: <http://www.iajps.com>

Research Article

THERAPEUTIC APPLICATIONS OF GALLIUM COMPOUNDS

Taysa Renata Ribeiro Timóteo ^{1*}; Victor de Albuquerque Wanderley Sales ¹; André Luiz Moreira Domingues de Sousa ¹; Marcos Victor Gregório de Oliveira ¹; Camila Gomes de Melo ¹; Emerson de Oliveira Silva ¹; Aline Silva Ferreira ¹; Rosali Maria Ferreira da Silva ¹; Larissa Araújo Rolim ²; Pedro José Rolim Neto ¹.

¹ Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife/PE, Brazil. ² Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos, Federal University of Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina/PE, Brazil.

Article Received: November 2019 Accepted: December 2019 Published: January 2020

Abstract:

Background: Classified as a Group IIIA metal, gallium, as well as its compounds, has been presenting several therapeutic activities in the last decades. Gallium compounds garnered considerable attention mainly due to their ability to mimic iron, presenting antimicrobial activities and showing antiproliferative and antimitotic activity against some cancers.

Method: This review article provides a survey of the main therapeutic applications and analysis of the characteristics of *in vivo* and *in vitro* preclinical trials with gallium and its respective compounds.

Results: Given the therapeutic potential of gallium, its compounds are promising at various stages of preclinical studies for promoting therapeutic action. In this work we discussed about Gallium antimicrobial and antineoplastic activities, its effects in bone metabolism and hypercalcemia, as well as immunosuppressive, anti-inflammatory and antimalarial properties.

Conclusion: Gallium and its complexes show promising pharmacological options for various diseases, representing a major breakthrough in therapy as they have potential for new drug candidates. However, more studies are still necessary.

Corresponding author:

Taysa Renata Ribeiro Timóteo,

Av. Prof. Artur de Sá, S/N, Cidade Universitária. Recife/PE, Brazil.

taysaatimoteo@hotmail.com.

QR code



Please cite this article in press Taysa Renata Ribeiro Timóteo *et al.*, *Therapeutic Applications Of Gallium Compounds.*, *Indo Am. J. P. Sci.*, 2020; 07(01).

APÊNDICE B – CAPÍTULO DE LIVRO ELETRÔNICO: EFEITOS ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS DE GÁLIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE ESTUDOS IN VIVO.



PONTA GROSSA, 08 de janeiro de 2020.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "EFEITOS ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS DE GÁLIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE ESTUDOS IN VIVO" de autoria de "VICTOR DE ALBUQUERQUE WANDERLEY SALES, ALINE FERREIRA DA SILVA, LARISSA ARAÚJO ROLIM , LAYSA CREUSA PAES BARRETO BARROS SILVA, MANUELA CARINE CAVALCANTE ERHARDT , MARCOS VICTOR GREGÓRIO DE OLIVEIRA, MARIA CLARA CAVALCANTE ERHARDT , MYLA LÔBO DE SOUZA, PEDRO JOSÉ ROLIM NETO, RAFAEL DE PAULA PORTELA, ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA , TAYSA RENATA RIBEIRO TIMÓTEO", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Comunicação Científica e Técnica em Medicina" a ser divulgado em abril de 2020.

APÊNDICE C – CAPÍTULO DE LIVRO ELETRÔNICO: RADIOMARCAÇÃO COM GÁLIO NA IDENTIFICAÇÃO DE TUMORES.



Ponta Grossa, 04 de Fevereiro de 2020.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho "RADIOMARCAÇÃO COM GÁLIO NA IDENTIFICAÇÃO DE TUMORES" de autoria de " Taysa Renata Ribeiro Timóteo, Adriana Eun He Koo Yun, Aline Silva Ferreira, André Luiz Moreira Domingues de Sousa, Camila Gomes de Melo, Emerson de Oliveira Silva, Larissa Araújo Rolim, Marcos Victor Gregório de Oliveira, Natália Millena da Silva, Pedro José Rolim Neto, Rosali Maria Ferreira da Silva, Victor de Albuquerque Wanderley Sales", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico " Comunicação Científica e Técnica em Medicina" a ser divulgado em Março e Abril de 2020.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público

APÊNDICE D – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF GALLIUM COMPOUNDS.

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

Current Medicinal Chemistry, 2020, 27, 1-16

1

SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

A Systematic Review of the Anti-inflammatory Effects of Gallium Compounds

Victor de Albuquerque Wanderley Sales^{1,*}, Taysa Renata Ribeiro Timóteo¹, Natália Millena da Silva¹, Camila Gomes de Melo¹, Aline Silva Ferreira¹, Marcos Victor Gregório de Oliveira¹, Emerson de Oliveira Silva¹, Larissa Morgana dos Santos Mendes¹, Larissa Araújo Rolim² and Pedro José Rolim Neto¹

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos. Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brazil; ²Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos. Federal University of Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina-PE, Brazil

Abstract: Background: Inflammation is an essential response provided by the immune system, ensuring the survival during microbial infection, tissue injury and other noxious conditions. However, prolonged inflammatory processes are often associated with severe side effects on health.

Objective: This systematic review aimed to provide the evidence in the literature of the pre-clinical and human anti-inflammatory activity of gallium compounds from 2000 to 2019 focused on elucidating the mechanisms involved in the inflammatory process.

Methods: Seven bibliographical databases were consulted (PubMed, Medline, ScienceDirect, Scopus, Springer, Web of Science, and EBSCOhost). The selection of appropriate publications and writing of this systematic review were based on the guidelines mentioned in the PRISMA statement. Moreover, the assessment of the methodological quality of the selected studies was also performed.

Results: From a total of 3018 studies, 16 studies were included in this paper based on our eligibility criteria, which showed promising and consistent results.

Conclusion: Further research concerning specific inflammatory conditions is required.

ARTICLE HISTORY

Received: December 27, 2019
Revised: April 16, 2020
Accepted: April 27, 2020

DOI:
10.2174/092986732766200525140556

Keywords: Gallium compounds, Inflammation, Pro-inflammatory mediators, Regeneration, Medicinal chemistry, Inorganic compounds.

1. INTRODUCTION

Gallium (Ga), a semi-metallic element in group IIIA of the periodic table, is one of the few metals that is near-liquid at room temperature and can melt when held in the hand. Although gallium has no known physiologic function in the human body, it has shown efficacy in the treatment of various disorders due to its properties of interacting with some cellular process and proteins, especially those of iron metabolism, as it

shares certain chemical similarities with iron (III) [1]. In this sense, gallium compounds, ranging from simple gallium salts (gallium nitrate) to more complex structures of gallium-ligands (gallium maltolate) or gallium-incorporated structures (Gallium-incorporated phosphate-based glasses), have received special attention as therapeutic agents and in biological applications, showing activity in cancers, infections, and inflammatory conditions [2,3].

Pre-clinical studies showed that Gallium targets specific inflammatory and proliferative responses, notably those mediated by T and B lymphocytes and macrophages, and is effective in inhibiting macrophages activation and in suppressing the secretion of

*Address correspondence to this author at the Rua Prof. Artur de Sá, sn. Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos. Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brazil;
Tel: (+55)81997065859; E-mail: victorwsales@gmail.com

ANEXO E – COMPOSTOS A BASE DE GÁLIO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS.



ÁREA DE SUBMISSÃO: Pesquisa clínica e pré-clínica

COMPOSTOS A BASE DE GÁLIO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS

L. V. de ARAÚJO¹, M. C. C. ERHARDT¹, T. R. R. TIMÓTEO¹, V. A. W. SALES¹, C. G. de MELO¹, M. L. de SOUZA¹, P. C. D. da SILVA², R. M. F. da SILVA¹, L. A. ROLIM³, P. J. ROLIM NETO¹.

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Recife-PE;

² Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Paraíba-PB.

³ Universidade Federal do Vale do São Francisco, Central de Análise de Fármacos Medicamentos e Alimentos, Petrolina-PE.

E-mail para contato: lorenasconcelos_@live.com

RESUMO – *O gálio é um metal de transição atualmente utilizado na medicina nuclear com função diagnóstica, devido aos seus isótopos ^{67}Ga e ^{68}Ga serem capazes de emitir radiação. Além disso, a habilidade do gálio em ser um mimético do ferro em processos ferro-dependentes culminou em extensa pesquisa da aplicação de compostos de gálio como agente terapêutico em processos patológicos de diversas origens, incluindo as infecções fúngicas, nas quais o Ga^{+3} demonstra ter*