



Campus São Mateus
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO



PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES E SUA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF LAMELAR DOUBLE HYDROXIDES AND THEIR APPLICATION IN DRUG DELIVERY SYSTEM

PROSPECCIÓN TECNOLÓGICA DE HIDRÓXIDOS DOBLES LAMELARES Y SU APLICACIÓN EN EL LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS

Elenilson Rivando dos Santos ^{1*}, Rayne Nunes dos Santos Martins ², & Iara de Fatima Gimenez ³

¹³ Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Ciência e Engenharia de Materiais ² Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Química

^{1*} elenilsonrivando@gmail.com ² nunesrayne9@gmail.com ³ iara.gimenez@gmail.com

ARTIGO INFO.

Recebido: 30.06.2024

Aprovado: 12.08.2024

Disponibilizado: 13.08.2024

PALAVRAS-CHAVE: Hidróxido duplo lamelar; Prospecção Tecnológica; Transporte de fármacos.

KEYWORDS: Layered double hydroxide; Technological prospection; Drug carrier.

PALABRAS CLAVE: Hidróxido doble lamelar; Prospección Tecnológica; Transporte de productos farmacéuticos.

*Autor Correspondente: Santos, E. R., dos.

RESUMO

Hidróxidos duplos lamelares (HDL) são nanomateriais inorgânicos cuja estrutura é formada a partir de camadas de hidróxidos provenientes de cátions metálicos divalentes e trivalentes, que nos últimos anos vem ganhando forte destaque no desenvolvimento tecnológico, uma vez que o material apresenta forte versatilidade de aplicação. O presente artigo tem como objetivo realizar um mapeamento tecnológico das patentes que utilizam essa tecnologia e foi realizado a partir da busca por documentos na base nacional, o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), e nas bases internacionais WIPO, Espacenet e Derwent, no período de 2000 a dezembro de 2023. O primeiro registro ocorreu em 2000, na plataforma do WIPO, e desde então diversos documentos foram depositados, sendo a China e EUA os maiores depositantes. Por fim, tem-se que o acréscimo no número de depósitos de patentes, principalmente após 2020, foi um fator decisivo na formulação de novas tecnologias capazes de liberar medicamentos de forma mais facilitada a partir da utilização de nanomateriais à base de HDLs, o que pode ser fundamentado pelos 213 documentos encontrados para essa pesquisa.

ABSTRACT

Lamelar double hydroxides are inorganic nanomaterials whose structure is formed from layers of hydroxides from divalent and trivalent metallic cations, which in recent years have gained strong prominence in technological

development, since the material has strong versatility for application. This article aims to carry out a technological mapping of patents that use this technology and was carried out by searching for documents in the national database, National Institute of Intellectual Property (NIIP), and in the international databases WIPO, Espacenet and Derwent, in the period from 2000 to December 2023. The first registration took place in 2000, on the WIPO platform, and since then several documents have been deposited, with China and the USA being the largest depositors. Finally, it is clear that the increase in the number of patent applications, especially after 2020, was a decisive factor in the formulation of new technologies capable of releasing medicines more easily through the use of HDL-based nanomaterials, which can be substantiated by the 213 documents found for this research.

RESUMEN

Los hidróxidos dobles laminares son nanomateriales inorgánicos cuya estructura está formada a partir de capas de hidróxidos de cationes metálicos divalentes y trivalentes, que en los últimos años han ganado fuerte protagonismo en el desarrollo tecnológico, ya que el material presenta una gran versatilidad para aplicaciones. Este artículo tiene como objetivo realizar un mapeo tecnológico de las patentes que utilizan esta tecnología y se realizó mediante búsqueda de documentos en la base de datos nacional, el Instituto Nacional de Propiedad Intelectual (INPI), y en las bases de datos internacionales WIPO, Espacenet y Derwent, en el período de 2000 a diciembre de 2023. El primer registro tuvo lugar en el año 2000, en la plataforma de la OMPI, y desde entonces se han depositado varios documentos, siendo China y Estados Unidos los mayores depositantes. Finalmente, el aumento del número de solicitudes de patentes, especialmente a partir de 2020, fue un factor decisivo en la formulación de nuevas tecnologías capaces de liberar medicamentos más fácilmente mediante el uso de nanomateriales basados en HDL, lo que puede corroborarse con los 213 documentos encontrados para esta investigación.

INTRODUÇÃO

A pesquisa e desenvolvimento de novos produtos é uma área tecnológica que vem crescendo a nível mundial, principalmente pela necessidade de avanço científico e da criação de técnicas e bens de consumo que supram necessidades da sociedade. Os materiais híbridos surgem nesse contexto como uma forma de combinar técnicas modernas com conhecimentos mais conservadores, fazendo com que estes possuam aplicações em diversas áreas de conhecimento (Jadam et al., 2021; Tang et al., 2020).

Na nanotecnologia, um dos materiais que vem ganhando mais destaque são os compostos a base de Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL, no inglês *Layered Double Hydroxides* - LDH), que basicamente fazem parte da classe de materiais bidimensionais, isto é, possuem como principal característica a formação dos planos cristalográficos do material em função das lamelas existentes na estrutura e o aparato de ligações secundárias do tipo de *Van der Waals*, garantindo maior estabilidade ao material final (Tang et al., 2020).

Os HDLs são argilas aniônicas bidimensionais ajustáveis com arranjo octaédrico e estrutura formada através do empilhamento de camadas de hidróxidos mistos de cátions divalentes e trivalentes (Remesh et al., 2023), com fórmula geral $[M^{2+}_{1-x} M^{3+}_x (OH)_2] (A^{n-})_{x/n} \cdot yH_2O$, onde os íons M^{2+} são metais bivalentes (Ni, Fe, Co, Mg etc.), os íons M^{3+} representam metais trivalentes (Co, Al, Fe etc.) e os termos yH_2O e A^{n-} a água e a seção e espécies aniônicas interlamelares presentes na estrutura cristalina (Tang et al., 2020).

A montagem em camadas de HDLs é composta por cátions metálicos com a região intercamada contendo ânions e moléculas de água para o equilíbrio da carga. As cargas dos cátions divalentes são perfeitamente equilibradas pelas cargas dos íons hidroxila, mas cada cátion trivalente resulta em uma carga líquida positiva, de modo que, para a neutralidade elétrica, além das moléculas de água, o espaço intercamadas deve conter ânions, por este motivo o HDL ao ser sintetizado deve ser ajustado de acordo com a razão molar dos cátions metálicos (Munonde & Nomngongo, 2023; Tang et al., 2020).

Diversos são os ânions que podem ser intercalados no espaço interlamelar de um HDL, como carbonatos, nitratos, água e hidroxilas provenientes dos precursores empregados na síntese, e a sua existência se dará principalmente em função das cargas presentes nas espécies químicas existentes no composto final (Tang et al., 2020; Zubair et al., 2024).

Uma das principais propriedades dos HDLs é a sua capacidade de intercalar ou adsorver uma variedade de moléculas entre as suas camadas, processo denominado troca iônica. Este processo consiste na troca de íons com as moléculas intercaladas presentes nos HDLs. Além dos ânions já citados, podem ser intercalados em um HDL compostos orgânicos, íons inorgânicos e biomoléculas, fazendo com que as propriedades individuais do material dependam da escolha da composição de íons metálicos e dos ânions (Tang et al., 2020).

Em geral, os HDLs com formulação Mg-Al e Zn-Al, que são sintetizados a partir de sais inorgânicos precursores, são frequentemente escolhidos como mais convenientes e típicos devido à sua fabricação simples, de baixo custo e em baixa temperatura, que também é

ecologicamente correta e não envolve reagentes ou subprodutos tóxicos (Prestopino et al., 2023). Além disso, os HDLs mais usuais podem ser usados em uma variedade de aplicações tais como em aditivos em polímeros, adsorventes e precursores para outros materiais como a entrega de medicamentos, tratamento de efluentes, sensores eletroquímicos, revestimento que atuam como retardantes de chamas e piezoelétricos (Ahmad et al., 2023).

APLICAÇÃO DE HDLs PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS EM MEDICAMENTOS

As lamelas dos HDLs possuem forças de ligação fracas entre si, especificidade essa que possibilita a intercalação de moléculas, íons ou átomos a partir da incorporação destes compostos entre elas, como fármacos utilizados em medicamentos (Jadam et al., 2021; Sangtam et al., 2022). Assim, o nanomaterial figura hoje com um número maior de pesquisas, principalmente se a microestrutura deste for alterada para camadas eletricamente neutras e puder ser aplicado em atividades farmacêuticas (Jadam et al., 2021; Sharma et al., 2021).

Atualmente, uma das aplicações deste tipo de material que vem ganhando maior destaque é baseada no transporte de fármacos e até como agente antimicrobiano, principalmente em virtude da alta área superficial do material e sua boa capacidade de troca iônica, que reage bem com bactérias gram-negativas e gram-positivas (Sangtam et al., 2022; Sharma et al., 2021). O HDL é um composto que possui baixa toxicidade e alta biocompatibilidade com outros componentes, podendo ser utilizado como transporte para fármacos que são intercalados nas lamelas da estrutura cristalina.

Na utilização de HDLs sintetizados como carreadores de fármacos, um fator principal deve ser levado em consideração é basicamente o tipo de metal de transição selecionado para a obtenção do material que, além de interagir com o composto que está sendo intercalado no material, pode agir como bactericida ao ser utilizado (Sangtam et al., 2022).

Em nível microestrutural, as lamelas do HDL são adequadas para o acondicionamento de moléculas dos fármacos ao invés dos ânions oriundos do processo de síntese do material, e isso se dá principalmente por conta das cargas eletrostáticas que esses compostos possuem, o que facilita ainda mais a intercalação e uma posterior ótima liberação dos mesmos em meio aquoso e biológico (Gao et al., 2014; Malaei, 2023).

Outrossim, os fármacos que são intercalados no material aumentam o espaçamento basal do HDL, o que contribui para o melhoramento nas propriedades da superfície deste e influencia diretamente na liberação medicamentosa, principalmente levando em conta o tempo e a concentração de liberação (Gonçalves et al., 2021; Jadam et al., 2021).

Além disso, os HDLs promovem uma liberação mais sustentada de medicamentos, principalmente em função da sua área superficial, característica essa que vem sendo mais relatada na literatura nos últimos anos por conta da necessidade de produzir fármacos que fiquem estáveis em ambientes fisiológicos e que não sofram rápida degradação durante o seu carregamento (Jadam et al., 2021; Tang et al., 2020).

Esse processo tende a acontecer em medicamentos antineoplásicos que são utilizados para o tratamento de câncer, onde a preocupação passa a ser não só na aniquilação das células cancerígenas, mas aplicar doses menores e mais efetivas do medicamento para não aumentar a toxicidade deste no organismo, fazendo com que ele não cause resistências desnecessárias que surgem em superdoses (Feng et al., 2022; Karim et al., 2022; Malaei, 2023).

Atualmente nota-se um aumento no número de pesquisas pautadas sobre a intercalação de medicamentos antineoplásicos, uma vez que essa classe de medicamentos é produzida em escala nanométrica, pois esse fator contribui para uma melhor intercalação de espécies químicas nas lamelas do HDL (Jadam et al., 2021; Sangtam et al., 2022) uma vez que assim as forças eletrostáticas ficam mais estáveis em função do medicamento aumentar o espaçamento basal (Tang et al., 2020), fazendo com que a liberação seja mais controlada, o que é justificável a partir do grande número de publicações neste segmento, como é o caso dos nanomateriais formulados por Choy et al. (2012) e Malaei (2023).

Uma prospecção tecnológica é uma forma de divulgação científica que sintetiza as potencialidades do desenvolvimento tecnológico de determinado produto ou área e com isso pode fomentar financiamento para a realização de pesquisa e desenvolvimento de novos produtos (Andrade et al., 2018) por meio da análise sistemática sobre os depósitos de documentos de patentes. Por isso, a presente pesquisa possui como objetivo a realização de um estudo prospectivo para mapear as patentes sobre utilização de HDLs como carreadores de fármacos e as suas principais características a partir de uma consulta em bases de dados de patentes internacionais e nacional.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Este estudo se refere a uma pesquisa descritiva visando mapear e descrever as principais tecnologias desenvolvidas a partir de hidróxidos duplos lamelares e sua aplicação direta como carreador no transporte de fármacos. O período amostral selecionado foi datado contemplando os anos de 2000 a 2023.

Nacionalmente, a busca de patentes foi realizada no banco de dados brasileiro do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), havendo a restrição de documentos publicados a partir do ano de 2000. Foi utilizado o recurso de Pesquisa Avançada em modo anônimo da própria plataforma, fazendo uso dos termos selecionados para a pesquisa em português e em inglês seguida de conferência das informações e dos documentos que contenham os termos em seu título e/ou resumo.

Enquanto isso, a nível internacional foi utilizado o maior número possível de bases de dados para a realização do mapeamento. As bases selecionadas foram utilizadas de maneira gratuita, sendo elas a base da *Derwent Innovations Index*[®], acessada por meio do acesso CAFE dos Periódicos CAPES (Clarivate Analytics, 2020); a base de dados da *World Intellectual Property Organization* (WIPO) na plataforma *Patentoscope*[®] (OMPI, 2023) e finalmente a base de dados do *European Patent Office* (EPO) através da *Espacenet* (EPO, 2023).

Para garantir uma melhor exploração acerca do contexto inventivo relacionado aos hidróxidos duplos lamelares, o estudo em questão priorizou a sua aplicação direta em sistemas de transporte de fármacos, principalmente pelo uso da técnica de intercalação, onde o fármaco, seja ele bactericida, retroviral ou terapêutico é intercalado nas lamelas dos HDLs, facilitando não só o transporte do mesmo em sistemas fluídicos, como também contribui ativamente para a liberação controlada do composto (Jadam et al., 2021).

A coleta de dados foi realizada em todas as bases internacionais do estudo contemplando o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2023, identificando os depósitos que contivessem os termos em seu título, resumo ou na página inicial do mesmo e assim foram utilizados na pesquisa os termos gerais “*LAYERED DOUBLE HYDROXIDE*” (hidróxido duplo lamelar), após foi utilizado o operador booleado *AND* para combinar o termo geral com os demais termos secundários e de interesse para a pesquisa, sendo eles, “*DRUG DELIVERY SYSTEM*” (sistema de entrega de fármacos), “*DRUG CARRIER*” (transporte de fármacos) e “*DRUG RELEASE*” (liberação de fármacos), com posteriores ajustes de acordo com a plataforma utilizada na pesquisa. Os termos foram escolhidos de acordo com a área de interesse da pesquisa.

De acordo com as especificidades de pesquisa da própria plataforma, para a base de dados do EPO foi utilizada uma expressão geral para a busca, conforme estratégia adaptada de Gomes e Ongaratto (2021), aplicando-a em todos os campos de texto disponíveis na plataforma, sendo a expressão descrita como: *nftxt = “layered double hydroxide” AND (nftxt = “drug delivery system” OR nftxt = “drug carrier” OR nftxt = “drug release”)*, utilizando todas as palavras-chave incluídas neste estudo.

Com a realização da pesquisa, todas as patentes encontradas utilizando a combinação dos termos selecionados foram consideradas para a prospecção, havendo a necessidade de analisar individualmente aquelas que se fazem presentes dentro do escopo deste trabalho. Isso garante que o objetivo da pesquisa fosse encontrado de acordo com os dados obtidos, realizando uma análise de acordo com a evolução temporal dos depósitos de patentes, países depositantes e suas respectivas classificações internacional de patentes.

Após a extração dos dados, estes foram tabulados e tratados a partir da utilização de planilhas eletrônicas, para posterior análise quantitativa, sendo realizada também uma análise dos principais documentos depositados pelas bases de dados e que são listados como mais atuais na base que apresentou o maior número de depósitos, sendo ela a do EPO.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente os resultados foram agrupados de modo geral aos obtidos com a pesquisa dos termos em todas as bases de dados, após feita uma análise na base de dados cujo resultado se mostrou mais expressivo referente a evolução dos depósitos ao longo do tempo, bem como suas áreas de interesse e quais foram os principais países depositantes e seus respectivos depositantes. Por fim, foram discutidos os principais aspectos oriundos da análise qualitativa dos documentos que demonstraram possuir maior relevância na busca e no segmento de aplicação de HDLs no transporte de fármacos.

Panorama Geral

A busca realizada nas quatro bases de dados apresentou resultados bastante diversificados no que tange as técnicas de síntese de HDLs por métodos convencionais, e ainda traz novas abordagens referente ao processo de intercalação de compostos de farmacologia na microestrutura do material, o que favorece e potencializa gradativamente o transporte do fármaco.

A Tabela 1 apresenta o resumo referente ao quantitativo de depósitos nas quatro bases de dados a partir da combinação simplificada dos termos selecionados. É importante salientar que para cada base foram descartados os depósitos iguais, mas que foram exibidos a partir de uma pesquisa que diferia do termo buscado, trazendo um quantitativo total dos dados que se enquadram ao objetivo geral dessa prospecção tecnológica.

Tabela 1. Quantitativo geral de depósitos de patentes relacionando os termos de pesquisa com bases de dados

Termo de Busca	Base de dados			
	INPI	Derwent	WIPO	EPO
("Layered double hydroxide" AND "Drug delivery system")	1	8	18	-
("Layered double hydroxide" AND "Drug carrier")	0	6	4	-
("Layered double hydroxide" AND "Drug release")	0	3	3	-
nftxt = "layered double hydroxide" AND (nftxt = "drug delivery system" OR nftxt = "drug carrier" OR nftxt = "drug release")	-	-	-	170
Total	1	17	25	170

Fonte: Autores (2024).

Inicialmente, na base de dados do INPI foi encontrado somente um documento de patente levando em conta os termos ("Hidróxido duplo lamelar" e "liberação de fármacos"). O depósito do documento de patente foi realizado no ano de 2017 e publicado em 2018 pela Universidade Federal de Pernambuco e pela Universidade do Vale do São Francisco e possui como classificação A61K que se refere basicamente a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

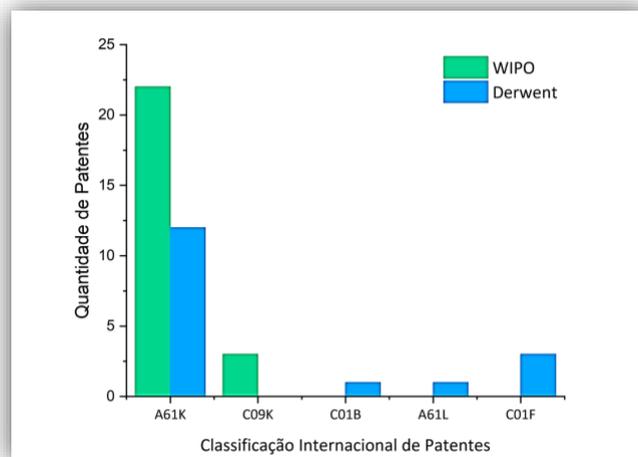
Nesse depósito foi identificada a síntese de um produto farmacêutico e de caráter intermediário utilizando o fármaco antirretroviral Zidovudina (AZT) combinando a um HDL sintetizado pelo método de coprecipitação com magnésio e alumínio, e assim promovendo uma liberação mais prolongada e controlada do fármaco base.

Os autores descrevem que o sistema de produção utiliza como precursores sais clorados contendo os cátions di e trivalentes e um perfil típico de sistemas de liberação do fármaco de maneira mais prolongada em função do tempo, porém nesse caso não fora avaliada o controle da concentração da AZT em função do tempo (Rolim et al., 2017). É importante salientar que este foi o único documento encontrado na base de dados com os termos de pesquisa, ainda que o fármaco utilizado na patente seja um retroviral não foge tanto do escopo do trabalho que seleciona também sistemas de transporte de medicamentos utilizando HDL.

Em função de ter sido encontrado somente um documento a nível nacional, há a necessidade de buscar mais dados em bases internacionais uma vez que a disponibilidade de tecnologias em português e em solo brasileiro ainda são escassas para o escopo desta pesquisa, identificando assim uma possível falta de nanomateriais que utilizem esse tipo de inovação tecnológica para aplicação em sistemas de liberação de fármacos.

Por outro lado, ao pesquisar em bases de patentes a nível internacional, foram encontrados nas bases Derwent e WIPO, 17 e 25 documentos válidos e que se enquadram ao espoco desta pesquisa, respectivamente. Sendo assim, para viabilizar um melhor entendimento referente às principais áreas de depósitos nos dois motores de pesquisa, foi realizado um comparativo dos resultados obtidos nas duas bases (Figura 1), sendo categorizado de acordo com a Classificação Internacional de Patentes disponibilizada pela WIPO (OMPI, 2023).

Figura 1. Quantitativo de patentes nas plataformas Derwent e WIPO de acordo com Classificação Internacional



Fonte: Autores (2024) via Derwent e WIPO.

Ao todo somando as duas bases foram encontrados 42 depósitos de patentes, um quantitativo expressivo se tratando dessa nova aplicação para HDLs. A Figura 1 apresenta as áreas de aplicação das patentes depositadas nas plataformas, em que 34 patentes foram depositadas levando em consideração a sua utilização na ciência médica ou veterinária e higiene.

A classificação que obteve o maior número de resultados é a A61K, voltada especificamente para preparações que possuem como finalidade a sua utilização em atividades médicas, odontológicas ou de higiene pessoal, isto é, são produtos que possuem como principal finalidade a adaptação de meios que possibilitem aos fármacos sua administração física em dosagem e tempo controlado.

Nesta classificação, os principais depósitos apresentam metodologias simples de intercalação de fármacos na estrutura cristalina do material, como acontece na patente concedida a Gangadharappa et al. (2021) que propõe a intercalação de diclofenaco de sódio em um HDL que fora sintetizado com precursores de magnésio e alumínio, na qual o produto possui como característica a liberação do medicamento de maneira sustentada no organismo, reduzindo a frequência de administração dele.

Outro depósito de destaque foi de um nanomaterial puro a base de sais nitrato de zinco e alumínio e intercalado com quercetina, favorecendo assim a liberação do fármaco e garantindo uma maior eficiência no papel antioxidante do mesmo (Shaji et al., 2022). Adicionalmente, descreveu-se um HDL intercalado com fluorouracil, medicamento utilizado para o tratamento de câncer, onde o material é montado a partir da liberação lenta do fármaco em camadas magnéticas de dextrano, atuando basicamente no desencadeamento

de explosões nos núcleos das células cancerígenas promovendo ainda uma integração entre o diagnóstico e o tratamento (Gou et al., 2018).

A segunda classificação que aparece em destaque nos dados levantados foi a C09K para materiais que serão aplicados em áreas diversas da química e que não estão incluídas em outras classificações, ou seja, são produtos generalistas no que tange o escopo desta pesquisa. Nesta categoria tem-se o caso de uma formulação de um HDL dopado com níquel a partir da substituição de metais divalentes oriundos do próprio método de síntese e que estão dentro da microestrutura do material e intercalado com ácidos clorobenzenossulfônicos, podendo ser utilizado em sistemas de liberação de fármacos e outras aplicações químicas tais como na estabilização de polímeros, catálise e adsorção (Braterman & D'Souza, 2010).

A partir de uma análise comparativa entre as bases (Tabela 1) é possível notar que a do EPO presente na *Espacenet* possui a maior quantidade. Todos os dados advindos da pesquisa foram tabulados e organizados de acordo com a evolução dos depósitos de patentes em função do tempo, a classificação dos depósitos e o país de origem dos depositantes.

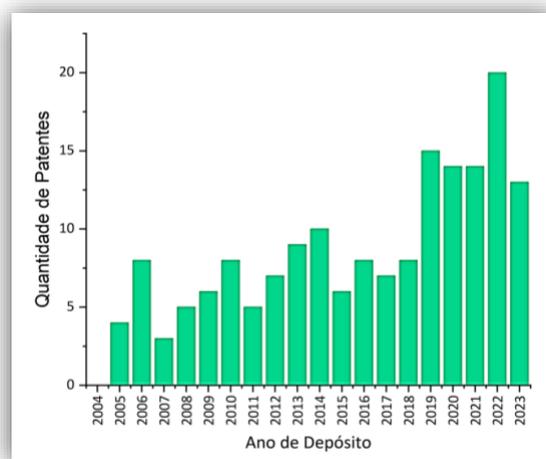
Assim sendo foi possível determinar aspectos individuais atrelados a cada base de dados, havendo a necessidade de selecionar uma destas para alinhar melhor aos objetivos da prospecção, e nesse sentido optou-se por refinar e discutir a análise realizada no portal do EPO que utilizou todos os campos presentes no texto ou no título do depósito.

Evolução dos Depósitos

O espaço amostral da prospecção se deu em documentos depositados a partir de janeiro de 2000, verificando-se com isso que a primeira publicação que fora registrada aconteceu no ano de 2005, onde no mesmo ano foram publicados um total de quatro patentes, não havendo após esta sequer uma interrupção nos depósitos seguintes no que tange a utilização de HDLs como carreadores de fármacos até o fim do ano de 2023.

É sabido que a quantidade de patentes sofreu aumento a partir de 2019, atingindo ápice nos anos seguintes, sem haver uma estabilidade aparente. O ano de 2022 possui a maior quantidade de depósitos na plataforma, com um total de 20 documentos (Figura 2).

Figura 2. Quantitativo de patentes depositadas na plataforma do EPO por ano



Fonte: Autores (2024) via EPO - plataforma Espacenet.

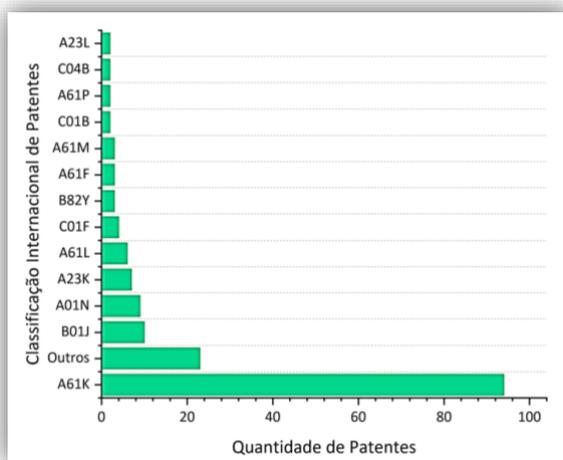
Esse aumento pode ter sido em virtude dos impactos mundiais e no setor que a pandemia da COVID-19 (SARS-CoV-2) trouxe, o que contribuiu significativamente na realização de pesquisas voltadas para a criação de métodos de síntese e validação de tecnologias que sejam capazes de transportar fármacos antivirais de maneira mais usual, com qualidade e reduzindo os custos de fabricação dos carreadores de medicamentos (Rejinold et al., 2021).

Classificação dos Depósitos e Áreas de Aplicação

Após, os depósitos de patentes foram analisados de acordo com a sua Classificação Internacional de Patentes (CIP ou IPC), que possibilita a separação sistemática das patentes em oito seções (de A a H) de interesse e que dizem respeito às suas áreas tecnológicas (OMPI, 2022). A CIP possibilita ainda realizar uma pesquisa mais assertiva em bases de patentes, pois classifica de acordo com o interesse em comum por novas tecnologias.

A pesquisa final na *Espacenet* encontrou 170 documentos, quanto ao CIP, 23 códigos foram identificados de maneira unitária, ou seja, havendo a presença de apenas um depósito para cada. Estes foram identificados como “outros” e desconsiderados para a análise do parâmetro por não constituírem dados suficientes. A Figura 3 relaciona os códigos da CIP de maior abrangência para os documentos encontrados.

Figura 3. Quantitativo de patentes depositadas na plataforma EPO com sua classificação e área de interesse



Fonte: Autores (2024) via EPO.

Dentre os documentos encontrados na base do EPO, a subclasse de classificação de patentes que possui o maior quantitativo é a A61K, com 55,29% (n=94) dos códigos encontrados, tendência similar a encontrada para as bases de dados da WIPO e da Derwent (Figura 1), que dizem respeito a patentes que foram depositadas com finalidades médicas, odontológicas ou para higiene pessoal. Nos últimos anos, tais produtos vem ganhando maior notoriedade no campo de aplicação como carreadores de fármacos em organismos vivos, principalmente pela utilização de HDLs, que são nanomateriais em 2D, em atividades neurológicas (Li et al., 2023; Park et al., 2012).

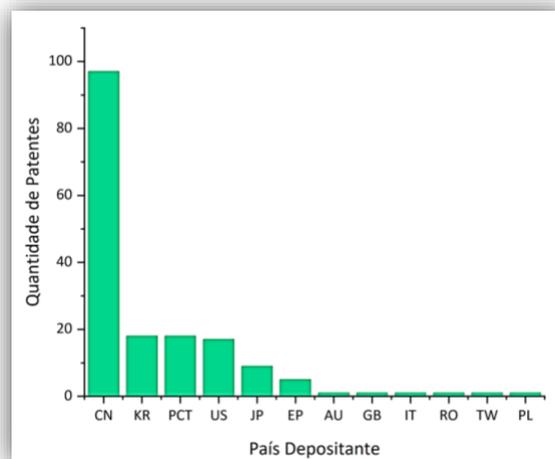
A segunda classificação que mais aparece é a B01J, totalizando 5,88% (n=10) dos documentos depositados e que representa processos químicos ou físicos, geralmente contendo partículas sólidas e seus métodos de obtenção. E por fim, com um total de 5,29% (n=9) a classificação

em terceira posição foi a A01N, que diz respeito às patentes voltadas a conservação de corpos de seres humanos ou animais ou plantas, o que se enquadra diretamente ao escopo desta pesquisa.

Contribuição Tecnológica dos Países

A partir de uma avaliação referente aos países depositantes de patentes é possível identificar que não foi encontrado nenhum depósito de patente no EPO atribuído ao Brasil, o que pode estar relacionado ao fato de que em solo brasileiro o investimento em pesquisa e desenvolvimento ainda é escasso quando posto lado a lado com os demais países da América do Norte, Europa e Ásia, e muitas das vezes mesmo com estímulo para que empresas privadas invistam em pesquisa científica, o valor monetário destinado para esta finalidade ainda é baixo (Negri, 2020). Com essa mesma avaliação da origem dos países de depósito é possível identificar quatro países depositantes com a maior quantidade de documentos (Figura 4).

Figura 4. Quantitativo de patentes depositadas na plataforma do EPO de acordo com o país depositante



Fonte: Autores (2024) via EPO.

Nota: CN = China; KR = República da Coreia; PCT = Tratado de Cooperação de Patentes; US = Estados Unidos da América; JP = Japão; EP = European Patent Office; AU = Austrália; GB = Reino Unido; IT = Itália; RO = Romênia; TW = Taiwan; PL = Polônia.

A China foi o país com maior quantidade de depósitos, totalizando 97 documentos utilizando os termos da pesquisa, isso acontece principalmente por que a China em termos globais representa uma potência no setor, e em termos de produtividade e escala de produção é o maior produtor de insumos para a indústria de fármacos (Ouriques & Rodrigues, 2023).

Além disso, nos últimos anos, principalmente por conta da pandemia da COVID-19 (SARS-CoV-2), houve um crescimento de investimento do governo na indústria farmacêutica, o que contribui sumariamente para a criação de novas políticas públicas no país que possibilitam a ascensão da China como uma potência na criação de uma cadeia global (Liu, 2021), contando com a produção para ações de estratégia de pesquisa e inovação tecnológica.

Adicionalmente, destacam-se com 18 documentos cada, a República da Coreia e o Tratado de Cooperação de Patentes (PCT), que basicamente representa um tratado de forma multilateral que passa a ser administrado pela OMPI e protege a patente de forma simultânea em diversos países, isso através de um depósito unitário, possibilitando então o incentivo contínuo para a

inovação e renovação tecnológica e garantindo então que a patente esteja mais protegida por conta da abrangência do depósito (INPI, 2017; OMPI, 2023).

Por fim, figuram os Estados Unidos da América e o Japão, com 17 e 9 documentos requeridos em cada país, respectivamente. Portanto, pode-se identificar que boa parte dos depósitos foram feitos e estão protegidos em escritórios com abrangência na Ásia, principalmente por conta do incentivo monetário que estes países fazem se tratando de pesquisa para novas tecnologias de produção de fármacos (Ouriques & Rodrigues, 2023).

Análise Qualitativa

Na plataforma da base de dados do EPO, nos últimos cinco anos foram depositados 76 documentos de patentes, referentes a sistemas de transporte de fármacos utilizando como precursores nanomateriais a base de HDL, sendo que este número corresponde a 44,70% do quantitativo geral encontrado na pesquisa. Para facilitar o entendimento referente a tendência de patentes na base de dados, foi elaborada a Tabela 2 contendo uma análise simplificada referente aos quinze primeiros depósitos disponibilizados na busca do Espacenet e que estão ordenados de acordo com a seleção simplificada que viabiliza a ordenação dos documentos de acordo com a sua relevância para o tópico em questão.

Tabela 2. Resumo simplificado sobre os depósitos de maior relevância encontrados na plataforma do EPO.

n.	Autoria	Descrição	Número do Depósito
1	Park et al. (2012)	Foi desenvolvido um método de síntese de HDL atóxico e excipiente de fármacos, além disso o nanomaterial não afeta os vasos sanguíneos assim como não apresenta efeito adverso quando <i>in vivo</i> , o que corrobora para o melhoramento da eficiência da entrega de fármacos.	US2012276170A1
2	O'Hare (2010)	Criação de um método de síntese simplificada de HDL e posterior intercalação de anti-inflamatórios como diclofenaco e ibuprofeno, assim como validação do carreador como excipiente para que o medicamento possa ser administrado de forma ativa e por via oral.	US 2010310613A1
3	Choy et al. (2006)	Foi sintetizado um HDL intercalado com ácido retinóico (LMH-RA) que possibilita a administração do fármaco de maneira controlada e diminui os efeitos colaterais do medicamento utilizado no tratamento de câncer.	WO 2006091009A1
4	Cheng e Zhu (2016)	Síntese de um nanomaterial a base de HDL revestido com ouro e empregado a processos de carboxilação, aminação e formilação o que potencialmente melhora o direcionamento e liberação de fármacos <i>in vivo</i> , aumentando o ciclo de utilização do medicamento.	CN 105251012A
5	Gou et al. (2013)	Invenção de material de liberação controlada de fármacos magnéticos para tratamento de células cancerígenas, onde tomam o HDL de camada magnética (MLDH) como transportador, poucos efeitos colaterais e tóxicos.	CN 103356499
6	Zhu et al. (2020)	Foi desenvolvido um HDL utilizando o método de modificação sequencial as nanofolhas do hidróxido duplo de Mn ²⁺ com NH ₂ -PEG-COOH, que pode ser utilizado como redutor de imunogenicidade de proteínas e peptídeos.	CN 110755617A
7	Liang et al. (2022)	Desenvolvimento de um medicamento antitumoral a partir de um nano híbrido de HDL em camadas-poloxamero 188 em solução aquosa.	CN 115252817A
8	Gou et al. (2021)	Foi criado um sistema de administração de medicamento aplicado em áreas superficiais de terapia tumoral e termoterapia magnética, a partir do composto lamelar dextra-magnético que possui propriedades de direcionamento magnético. O composto apresenta baixo custo de produção, alta solubilidade em água e auto estabilidade a luz solar.	AU 2019366621A1
9	Choy et al. (2012)	Relata um método de síntese para HDL utilizado para distribuir medicamento de maneira híbrida utilizando como alvo células cancerígenas por meio de marcadores específicos na superfície do HDL, podendo ser utilizado também como enxerto em formulações farmacêuticas.	KR 101190880B1
10	Liu e Wang (2018)	Plataforma com medicamento de liberação controlada por luz infravermelha, inclui uma película de HDL carregado com medicamentos anticancerígenos, onde através da luz infravermelha acaba ocorrendo um controle na liberação, causando um melhor efeito.	CN 108926711A

11	Bao et al. (2020)	Obtenção de HDL sintetizado com Zn e Al e intercalado com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e anticorpos do tipo neurotensina para eventuais atividades quelantes.	CN 112107692A
12	Shi et al. (2022)	Elucidação de um método de aplicação de HDL a base de EDTA a partir de um mecanismo de despolimerização de tumor e seu método de preparação.	CN 115487173A
13	Shi et al. (2019)	Formulação de uma metodologia centrada na incorporação de doxorubicina em um material a base de HDL. O produto sintetizado apresenta uma lenta liberação do medicamento utilizado em tratamento de câncer, o que possivelmente pode corroborar para um efeito mais prolongado em tumores que sejam mais resistentes.	CN 110201176A
14	Liu e Wang (2016)	A patente se refere a um método de síntese de HDL a partir de níquel e titânio como precursores, após foi intercalado poliestirenosulfonato de sódio no material afim de aumentar a área superficial do mesmo e garantir a liberação controlada e absorção do fármaco para remoção sustentada de potássio no intestino. O HDL apresentou boa biocompatibilidade assim como melhoramento na degeneração de células cancerígenas.	CN 105536077A
15	Shi et al. (2020)	HDL com hialuronidase intercalada entre as lamelas do material a partir do método de coprecipitação, empregando ainda o medicamento antitumoral adriamicina, garantindo que ele apresente partículas com superfície mais uniforme e uma boa biocompatibilidade.	CN 112007168A

Fonte: Autores (2024) via EPO.

Decerto foi verificado que a principal tendência das pesquisas atreladas a métodos de síntese de HDLs e sua utilização como carreadores de fármacos sofreu um acréscimo nos últimos anos a partir de 2019. Fica evidente que a criação de novas tecnologias de sistemas de transporte de substâncias farmacológicas estão sendo cada vez mais desenvolvidas priorizando não só a eficiência do processo como também garantir que a dose adequada do medicamento possa ser administrada em tempo hábil e que assim não existam perdas em excesso no organismo (Jadam et al., 2021; Rolim et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa foi realizada objetivando a obtenção da maior quantidade de dados possíveis acerca de tecnologias utilizando HDLs como carreadores de fármacos a partir da consulta simplificada em bases de dados de patentes, basicamente para mapear o desenvolvimento tecnológico e científico sobre o tema em questão.

A realização desta pesquisa possibilitou o entendimento sobre o atual estado da tecnologia de transporte de fármacos utilizando precursores a base de HDL, e com isso foi possível observar lacunas na quantidade de documentos de patentes depositadas no Brasil, o que colabora para a necessidade de incentivo a pesquisas deste tipo de material e com essa aplicabilidade no ramo e engenharia de materiais haja vista que os métodos de síntese não apresentam alta dificuldade, tão pouco a intercalação de medicamentos.

Os dados obtidos demonstram que existem diversos depósitos de patentes que utilizam como intercalante alguns fármacos, especialmente aqueles utilizados para tratamento de câncer ou ainda com ação anti-inflamatória em organismos vivos. Com isso, ocorre uma ampliação no número de possibilidades de aplicação de HDLs com essa finalidade, principalmente nas áreas de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, haja vista que foram encontrados 129 documentos com o CIP A61K nas quatro bases consultadas.

Além disso, é possível demonstrar certa evolução na quantidade de depósitos nos últimos cinco anos, o que reflete diretamente a influência da pandemia causada pelo Coronavírus (SARS-CoV-2) e a iniciativa de criação de novas tecnologias capazes de potencializar não só o transporte de fármacos, mas ainda a redução de custos e aumento significativo no efeito farmacológico das substâncias empregadas em tratamentos médicos.

O primeiro depósito é datado no de 2005 e desde então não houve interrupção, destacando-se como principais países depositantes foram a China, República da Coreia e os Estados Unidos da América, reflexo de suas políticas de incentivo e investimento na pesquisa e inovação.

O mapeamento de patentes demonstrou que há certo predomínio na produção de documentos que sintetizam fármacos aplicados principalmente para o aumento da área superficial do material, o que garante melhor aplicabilidade, e ainda de fármacos que são mais utilizados como agentes de degeneração de células cancerígenas em organismos vivos. Isso pode ser também observado nas quinze patentes que foram determinadas como sendo mais relevantes na plataforma do EPO, que trazem métodos simplificados para a síntese de HDLs, como a coprecipitação e resultados satisfatórios referente a intercalação de medicamentos, sua liberação controlada no organismo e aumento no efeito seja ele terapêutico ou não.

Outrossim, é importante destacar que esse tipo de tecnologia ainda precisa de certa complementação uma vez que algumas lacunas referentes ao efeito de biocompatibilidade e toxicidade em organismos vivos uma vez que os HDLs são sintetizados utilizando precursores de cátions metálicos e com isso a realização desta pesquisa apresenta um perfil mais panorâmico da tecnologia e perspectivas futuras de aplicação.

REFERÊNCIAS

- Ahmad, S., Wazir, M. B., Daud, M., Kui Cheng, C., Ul Hassan Shah, M., & Al-Harhi, M. A. (2023). Recent advancement in ionic liquid modified layered double hydroxide (IL-LDH): Progress, challenges, and future prospects. *Inorganic Chemistry Communication*, 158(2).
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.111591>
- Algazy, J., Deu, F. L., Li, S., Zhang, F., & Zhou, J. Vision 2018: How China could impact the global biopharma industry. *Life Sciences Practics*. 2022. Recuperado de <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/vision-2028-how-china-could-impact-the-global-biopharma-industry>
- Andrade, H. de S., Chimendes, V. C. G., Rosa, A. C. M., Silva, M. B., & Chagas, M de F Jr. Técnicas de prospecção e maturidade tecnológica para suportar atividades de P&D. *Espacios*, 39(8). Recuperado de <https://www.revistaespacios.com/a18v39n08/18390812.html>.
- Bao, Q., Hu, P., & Shi, J. (2020). Layered double hydroxide material system, preparation method thereof and application of layered double hydroxide material system. *Shanghai Institute Ceramics*. CN 112107692A. Depósito: 04 jun. 2020. Concessão: 22 dez. 2020.
- Braterman, P. S., & D'Souza, N. (2010). Nickel incorporation into LDH chlorobenzenesulfonato. *Braterman Paul S. e Nandika D'souza*. US20100256269. Depósito: 02 jul. 2008. Concessão: 07 out. 2010.
- Cheng, Y., & Zhu, R. (2016). Nano-gold-coated layered double hydroxide composite material and its preparation method and use. *Tongji University*. CN 105251012A. Depósito: 11 ago. 2015. Concessão: 20 jan. 2016.
- Choy, J. H., Go, K., Soo-Jin, C., & Jemin, O. (2012). A hybrid drug delivery carrier labeled with cancer cell specific ligand, a process for the preparation thereof, and a pharmaceutical composition comprising the same. *Ewha University*. KR 101190880B1. Depósito: 25 jun. 2007. Concessão: 12 out. 2012.
- Choy, J., Park, T., Kim, S., & Son, Y. (2006). Pharmaceutical composition for the treatment of cancer comprising LMH-RA complex. *Nanohybrid CO., LTD*. WO 2006091009A1. Depósito: 22 fev. 2006. Concessão: 31 ago. 2006.
- Clarivate Analytics. (2020). Derwent Innovations Index. Recuperado de https://images.webofknowledge.com/WOKRS5132R4.2/help/pt_BR/DII/hp_database.html#dsy3748-TRS_chemical
- Daxue Consulting. (2022). China's pharmaceutical industry will be the world's largest in less than 10 years. Recuperado de <https://daxueconsulting.com/pharmaceutical-industry-china/>
- EPO – European Patent Office. (2023). Searching for patents. Recuperado de <https://www.epo.org/searching-for-patents.html>
- Feng, X., Long, R., Wang, L., Liu, C., Bai, Z., & Liu, X. (2022). A review on heavy metal ions adsorption from water by layered double hydroxide and its composites. *Separation and Purification Technology*, 284(1).
<https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.120099>
- Gangadharapp, H. V., Ameena, S. V. K., Renu, S., & Balamuralidhara, V. (2021). An enteric coated and sustained release oral tablet formulation of diclofenac sodium and a process thereof. *Jss Academy of Higher Education and Research*. IN

202141006766. Depósito: 18 fev. 2021. Concessão: 26 fev. 2021.
- Gao, X., Chen, L., Xie, J., Yin, Y., Chang, T., Duan, Y., & Jiang, N. (2014). In vitro controlled release of vitamin C from Ca/Al layered double hydroxide drug delivery system. *Materials Science and Engineering: C*, 39(1), 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.02.028>
- Gomes, A. P. B., & Ongaratto, R. S. (2021). Prospecção tecnológica do levedo como resíduo na indústria cervejeira. *Pesquisas e Atualizações em Ciências dos Alimentos*, 1, 954-963. <https://doi.org/10.53934/9786599539657>
- Gonçalves, J. M., Martins, P. R., Araki, K., & Angnes, L. (2021). Recent progress in water splitting and hybrid supercapacitors based on nickel-vanadium layered double hydroxides. *Journal of Energy Chemistry*, 57, 496-515. <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2020.08.047>
- Gou, G., Jin, X., Wang, R., Pei, Q., Yao, H., Zhang, Y., & Zuo, L. (2018). Layered magnetic fluorescence nanometer assembly capable of triggering nuclear explosion of cancer cells. *Ningxia Medical University*. CN 108578409. Depósito: 25 mai. 2018. Concessão: 28 set. 2018.
- Gou, G., Jin, X., Li, L., Yang, J., Yao, H., & Zhang, M. (2021). Magnetically-responsive thermally-sensitive fluorescent micelle particle and preparation method therefor. *Ningxia Medical University*. AU 2019366621A1. Depósito: 22 out. 2019. Concessão: 10 jun. 2021.
- Gou, G., Xue, B., & Xu, S. (2013). Dextran-MLDH-fluorouracil supermolecular assembly magnetic targeting sustained release tablet. *Ningxia Medical University*. CN 103356499A. Depósito: 26 jul. 2013. Concessão: 23 out. 2013.
- INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. (2023). Consulta à base de dados do INPI. Recuperado de <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
- INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial. (2017). Manual para depositante de patentes. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/patentes/arquivos/ManualparaoDepositantePatentesagosto2017.pdf/view>. Acesso em: 02 fev. 2024.
- Jadam, M. L., Syed-Mohamad, S. A., Mohd-Zaki, H., Jubri, Z., & Sarijo, S. (2021). Antibacterial activity and physicochemical characterization of calcium-aluminium-ciprofloxacin-layered double hydroxide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102314>
- Karim, A. V., Hassani, A., Eghbali, P., & Sidheesh, P. V. (2022). Nanostructured modified layered double hydroxides (LDHs)-based catalysts: A review on synthesis, characterization, and applications in water remediation by advanced oxidation processes. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 26(1), 100965. <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2021.100965>
- Li, K., Ji, Q., Liang, H., Hua, Z., Hang, X., Zeng, L., & Han, H. (2023). Biomedical application of 2D nanomaterials in neuroscience. *Journal of Nanobiotechnology*, 21. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01920-4>
- Liang, L., Ren, J., & Yu, J. (2022). Preparation method and application of layered double hydroxide-polaxamer 188 nano hybrid. Depositante: Jiujiang University. CN 115252817A. Depósito: 17 mai. 2022. Concessão: 01 nov. 2022.
- Liu, H. (2021). The impact of the coronavirus on Chinese pharmaceutical industry. *Advances in Economics, Business and Management Research*, 166, 51-56. Atlantis Press B. V. Recuperado de <https://www.atlantispress.com/proceedings/icfied-21>
- Liu, X. & Wang, D. (2017). Infrared light controlled release drug loaded platform and preparation method and application thereof. Depositante: Shanghai Institute Ceramics. CN 108926711A. Depósito: 22 mai. 2017. Concessão: 04 dez. 2018.
- Liu, X., & Wang, D. (2015). Nickel-titanium alloy drug loading material and preparation method thereof. Depositante: Shanghai Institute of Ceramics. CN 105536077A. Depósito: 18 dez. 2015. Concessão: 04 mai. 2016.
- Malaei, M. J. (2023). Magnetic two-dimensional Ca-Al layered double hydroxide/Fe3O4@dextran nanocomposites as drug delivery systems. *Journal of Crystal Growth*, 611(1), 127186. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2023.127186>
- Munonde, T. S. & Nomngongo, P. N. (2023). Engineered CoFe2O4@NiFe LDH nanocomposite based electrochemical sensor for the detection of Cr, As, Sb and Tl in various supporting electrolytes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 951, 117941. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2023.117941>
- Rolim Neto, P. J., Aguilera, C., Fontes, D., Rolim, L., Lyra, M., Silva, R., Silva, L., Siqueira, L., Timoteo, T., Melo, M., & Angelos, M. (2018). *Formulações farmacêuticas contendo associação de zidovudina e hidróxidos duplos lamelares para obtenção tecnológica de sistemas de liberação de fármacos*. Depositante: Universidade Federal de Pernambuco e Universidade do Vale do São Francisco. PI 007958-9 A2. Depósito: 10 abr. 2017. Publicação: 30 out. 2018.
- Negri, J. A. (2020). Investir em Inovação é Garantir o Futuro – Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura (DISET) – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). *Radar*, 64. Recuperado de <https://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/11609>
- O'Hare, D. M. (2010). Drug delivery system. Depositante: Oxford University Innovation. US

2010310613A1. Depósito: 03 jun. 2010. Concessão: 09 dez. 2010.

OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual. (2023). Patentscope: Advanced research. Recuperado de

<https://patentscope.wipo.int/search/pt/advancedSearch.jsf>

OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual. (2022). Publicação IPC. Recuperado de

<http://ipc.inpi.gov.br/classifications/ipc/ipcpub/?notion=scheme&version=20240101&symbol=none&menulang=pt&lang=pt&viewmode=f&fipcp=no&showdeleted=yes&indexes=no&headings=yes¬es=yes&direction=o2n&initial=A&cwid=none&tree=no&searchmode=smart>

Ourique, H. R., & Rodrigues, D. S. N. (2023). Brasil, China e Índia nas cadeias globais de valor da indústria farmacêutica. *Tempo Social*, 35, 85-111.

<https://doi.org/10.11606/0103-2070.ts.2023.216453>

Park, T., Choy, J., Oh, J., & Jung, J. (2012). Injectable drug carrier comprising layered double hydroxide. Depositante: Nanohybrid CO., LTD. US 2012276170A1. Depósito: 03 jul. 2012. Concessão: 01 nov. 2012.

Prestopino, G., Pezzilli, R., Calavita, N. J., Leonardi, C., Falconi, C., & Medaglia, P. G. (2023). Layered-Double-Hydroxide (LDH) pyroelectric nanogenerators. *Nano Energy*, 118, 109017.

<https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2023.109017>

Rejinold, N. S., Piao, H., Choi, G., Jin, G., & Choy, J. (2021). Niclosamide-exfoliated anionic clay nanohybrid repurposed as an antiviral drug for tackling COVID-19; oral formulation with tween 60/eudragit S100. *Clays and Clay Minerals*, 69, 533-546.

<https://doi.org/10.1007/s42860-021-00153-6>

Remesh, S., Vasudevan, M., Sivakumar, M., Perumal, V., Ovinis, M., Karuppanan, S., Edison, T. N. J. I., Raja, P. B., Ibrahim, M. N. M., Latip, A. F. B. A., Arumugam, N., & Kumar, R. S. (2023). In-situ Mg-Al LDH infused lignin-derived laser scribed graphene for facilitated ion transport in flexible supercapacitor application. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 153, 105247.

<https://doi.org/10.1016/j.jtice.2023.105247>

Sangtam, A. R., Richa, K., Saikia, P., Longkumer, N., Sinha, U., & Goswamee, R. (2022). Synthesis and characterization of Co(II)-Co(III) LDH and Ac@Co(II)-Co(III) LDH nanohybrid and study of its application as bactericidal agents. *Results in Chemistry*, 4.

<https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100671>

Shaji, Y. C., Brucely, Y., Paulraj, G., Kannan, C. R., & Karthikeyan, M. G. (2022). A formulation of 2D layered double hydroxide composition system for drug delivery and process thereof. Depositante: Vetrivel Agalya. IN 202241073365. Depósito: 18 dez. 2022. Concessão: 30 dez. 2022.

Sharma, R., Arizaga, G. G. C., Saini, A. K., & Shandilva, P. (2021). Layered double hydroxide as multifunctional materials for environmental remediation: from chemical pollutants to microorganisms. *Sustainable Materials Technologies*, 29.

<https://doi.org/10.1016/j.susmat.2021.e00319>

Shi, J., Hu, P., & Bao, Q. (2022). Preparation method and application of layered double-metal hydroxide material based on tumor depolymerization. Depositante: Shanghai Institute Ceramics. CN 115487173A. Depósito: 31 ago. 2022. Concessão: 20 dez. 2022.

Shi, X., Li, G., & Fan, Y. (2020). Hyaluronidase-modified layered double hydroxide hybrid nano platform as well as preparation and application thereof. Depositante: National University of Dong Hwa. CN 112007168A. Depósito: 07 set. 2020. Concessão: 01 dez. 2020.

Shi, X., Ma, Y., & Xiao, Y. (2019). Preparation method of multilevel slow-release drug-loaded short nanofibers. Depositante: National University of Dong Hwa. CN 110201176A. Depósito: 13 jun. 2019. Concessão: 06 set. 2019.

Tang, S., Yao, T., Chen, T., Kong, D., Shen, W., & Lee, H. K. (2020). Recent advances in the application of layered double hydroxides in analytical chemistry: A review. *Analytica Chimica Acta*, 1103, 32-48.

<https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.12.065>

Zhu, L., Yang, Y., & Wu, J. (2019). Layered double-hydroxide nano drug-loaded compound and preparation and application thereof. Depositante: National University of Dong Hwa. CN 110755617A. Depósito: 27 nov. 2019. Concessão: 07 fev. 2020.

Zubair, Y. O., Fuchida, S., Oyama, K., & Tokoro, C. (2024). Morphologically controlled synthesis of MgFe-LDH using MgO and succinic acid for enhanced arsenic adsorption: Kinetics, equilibrium, and mechanism studies. *Journal of Environmental Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2024.01.049>