



***Universidade Estadual do
Centro-Oeste***

**Síntese e caracterização de HDLs de Zn/Al
adsolubilizados com óleos essenciais de
copaíba ou melaleuca para potenciais
aplicações em pomadas dermatológicas.**

Daiane Amaral de Ramos Nogueira

Daiane Amaral de Ramos Nogueira

**Síntese e caracterização de HDLs de Zn/Al
adsolubilizados com óleos essenciais de
copaíba ou melaleuca para potenciais
aplicações em pomadas dermatológicas.**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química Aplicada do Departamento de Química da Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora. Área de concentração Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Marangoni

GUARAPUAVA
2022

Catálogo na Publicação
Rede de Bibliotecas da Unicentro

N778s

Nogueira, Daiane Amaral de Ramos

Síntese e caracterização de HDLs de Zn/Al adsolubilizados com óleos essenciais de copaíba ou melaleuca para potenciais aplicações em pomadas dermatológicas / Daiane Amaral de Ramos Nogueira. -- Guarapuava, 2022. xiii, 110 f. : il. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Química. Área de Concentração: Química Inorgânica, 2022.

Orientador: Rafael Marangoni

Banca examinadora: Patrícia Teixeira Marques, Eryza Guimarães de Castro, Daiane Finger Ferreira, Fábio da Silva Lisboa

Bibliografia

1. Hidróxido duplo lamelar. 2. Óleo de copaíba. 3. Óleo de melaleuca. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Química.

CDD 546

DAIANE AMARAL DE RAMOS NOGUEIRA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HDLs DE Zn/AL ADSOLUBILIZADOS COM
ÓLEOS ESSENCIAIS DE COPAÍBA OU MELALEUCA PARA POTENCIAIS
APLICAÇÕES EM POMADAS DERMATOLÓGICAS**

Tese apresentada à Universidade Estadual do Centro-Oeste, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Química, para a obtenção do título de Doutor.

Aprovado em 13 de Maio de 2022.



Documento assinado digitalmente
PATRICIA TEIXEIRA MARQUES
Data: 19/05/2022 15:06:34-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Teixeira Marques - UTFPR

Prof^ª. Dr^ª. Eryza Guimarães de Castro - Unicentro

Prof^ª. Dr^ª. Daiane Finger Ferreira - Unicentro



Documento assinado digitalmente
FABIO DA SILVA LISBOA
Data: 18/05/2022 11:06:49-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Fábio da Silva Lisboa - UNIFEI

Prof. Dr. Rafael Marangoni

Orientador

GUARAPUAVA-PR

2022

Dedicatória

**A Deus, por me dar forças para
Seguir meus objetivos até o fim.**

**Por isso não desanimamos.
Embora exteriormente estejamos a desgastar-nos,
interiormente estamos sendo renovados dia após dia.
Coríntios 4:16**

**Dedico esse trabalho a todas as
pessoas que fizeram parte desta
caminhada.**

**Em especial aos meus pais Cleuza
e José Wanderley.**

A minha família e aos meus amigos.

**A vocês que me ouviram diversas vezes as
frases de reclamações, que estiveram presentes
nos meus momentos de dúvidas, insônia e
choro.**

**A vocês que pronunciaram diversas vezes frases
de apoio e confiança, quando eu mesma não
confiava em mim.**

Este trabalho é nosso.

OBRIGADA, AMO VOCÊS!

AGRADECIMENTOS

- A **Deus** por ser minha luz e meu guia.
- A minha **Família** por todo apoio.
- Ao meu orientador prof. **Dr. Rafael Marangoni**, por todo auxílio e apoio concedido a mim por todos esses anos.
- Aos **Amigos e Colegas** que estiveram ao meu lado, e me auxiliaram de alguma forma durante todo esse período.
- Aos professores que repassaram seus conhecimentos e me ensinaram muito no trajeto desta jornada.
- A Professora **Dr^a. Rubiana Mara Marnardes** do Laboratório de farmácia na Universidade estadual do centro Oeste e ao professor **Dr. Luciano Tormen** da Universidade Federal da Fronteira Sul por terem aberto as portas de seus laboratórios e permitirem que eu conseguisse dar continuidade a minha pesquisa. Obrigada pela confiança.
- A banca examinadora por ter aceito o pedido de avaliar o trabalho realizado.
- A Capes pela bolsa cedida.
- A CNPQ pelo recurso financeiro utilizado para compra de equipamentos e reagentes.

**“Conheça todas as teorias,
Domine todas as técnicas,
Mas ao tocar uma alma humana,
Seja apenas outra alma humana”.**

- Carl Jung

Resumo

Neste trabalho, hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al em razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 (Zn^{2+}/Al^{3+}), intercalados com dodecilsulfato (DS) foram sintetizados pelo método de co-precipitação e adsolubilizados com óleo essencial de copaíba e óleo essencial de melaleuca respectivamente, nas concentrações de 3, 5, 10, 13 e 15% m/m para ser utilizado como carreador em pomadas terapêuticas para tratamentos de lesões de pele. Os resultados de difração de raios X (DRX) mostraram um padrão de difração correspondente à estrutura dos HDL com a presença de picos de difração, referentes aos planos de reflexões basais. As bandas de alongamento e vibração típicas dos óleos essenciais de copaíba e melaleuca em espectros de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), confirmaram o processo de adsolubilização. O platô de liberação de óleo de Copaíba na pomada ficou acima de 80% em valores normalizados em um tempo de aproximadamente 20h, tempo necessário para dissolução e liberação das moléculas adsorvidas na estrutura lamelar do material para razões molares 2:1 e 3:1 e para a liberação das moléculas solubilizadas no espaço interlamelar. Enquanto o HDL com razão molar de 4:1 apresentou liberação mais lenta e não atingiu o platô em 48 h, pois este material tem a capacidade de reter as moléculas de óleo no HDL por mais tempo, causando uma liberação mais lenta em relação às outras razões molares. Para o óleo de copaíba, os padrões de liberações alcançaram platô em aproximadamente 20 horas, para as amostras de $Zn_2Al/COPA10\%$ e $Zn_3Al/COPA10\%$, e a amostra $Zn_4Al/COPA10\%$ não alcançou platô. As curvas de liberação para o óleo de melaleuca (TTO) mostraram que os materiais $Zn_3Al/TTO10\%$ e $Zn_4Al/TTO10\%$ foram mais propícios para o processo de liberação, os quais mantiveram platô de 80% de liberação após 48 horas. O composto $Zn_2Al/TTO10\%$ não mostrou perfil para liberação lenta do óleo de TTO.

ABSTRACT

In this work, layered double hydroxide of Zn/Al intercalated with dodecylsulfate ion (DS) in molar ratios 2:1, 3:1 and 4:1 (Zn^{2+}/Al^{3+}) were synthesized by coprecipitation method and adsolubilized with essential oils of copaiba or tea tree in concentrations of 3, 5, 10, 13 and 15% wt/wt to be used as carriers in therapeutic ointments for skin injury treatments. The XRD results showed a diffraction pattern corresponding to the structure of LDHs with the presence of diffraction peaks referring to the basal reflection planes. Typical vibration bands of essential oils presents in FTIR spectra confirmed the adsolubilization process. The Copaíba oil release plateau in the ointment was above 80% at normalized values in a time of approximately 20 h, time required for dissolution and release of molecules adsorbed in the lamellar structure of the material for molar ratios 2:1 and 3:1 and for the release of the solubilized molecules in the interlayer space. while LDH with a 4:1 molar ratio showed slower release and did not reach the plateau in 48 h, as this material has the ability to retain oil molecules in the LDH for longer, causing a slower release in relation to other molar ratios. The TTO oil release curves showed that the $Zn_4Al/TTO10\%$ LDH was the material more propitious with an 80% release in 28h and reached the plateau at 48h.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da Pele.	17
Figura 2: Fases da cicatrização da pele.....	22
Figura 3: Folhas, flores e frutos da <i>Copaifera Langsdorff</i>	28
Figura 4: Estrutura química de cauranos, clerodanos e labdanos.	29
Figura 5: Sesquiterpenos presentes no gênero <i>Copaífera</i>	30
Figura 6: Estrutura da árvore de <i>Melaleuca alternifolia</i>	32
Figura 7: Estrutura molecular dos componentes majoritários do óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i>	34
Figura 8: Estrutura da Brucita.....	39
Figura 9: Mineral natural Hidrotalcita.....	40
Figura 10: Estrutura de um HDL e seus respectivos parâmetros.....	41
Figura 11: Politipos de HDLs.....	44
Figura 12: Representação do sistema da célula de Fraz.	56
Figura 13: Difratoformas de raios X: Zn_2Al/DS (a), Zn_3Al/DS (b), and Zn_4Al/DS (c). Indicação adicional do pico (003) de todos os difratogramas.	58
Figura 14: Possíveis posições do DS em estruturas lamelares: monocamada linear (a), monocamada inclinada (b), estrutura estratificada (c), formação de bicamadas (d).	61
Figura 15: Espectros de FTIR para as amostras de Zn_2Al/DS , Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS ..	62
Figura 16: Análise termogravimétrica para as amostras de Zn_2Al/DS , Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS	64
Figura 17: DRX para as amostras de HDL/DS (2:1, 3:1 e 4:1) e HDL/Copa, com as suas respectivas variações de percentual do óleo de copaíba de 3 a 15%.....	66
Figura 18: Espectros de FTIR das amostras de HDL/Copa nas razões molares de 2:1, 3:1 e 4:1 com concentrações de (3%, 5%, 10%, 13% e 15%), e do óleo de copaíba puro.	68
Figura 19: Análises de TGA/DSC para o HDL/DS, HDL/Copa nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% na razão molar: 2:1(a) e 3:1 (b).....	70
Figura 20: Análises de TGA/DSC para o HDL/DS, HDL/Copa nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% na razão molar: 4:1.	71
Figura 21: Espectros de infravermelho para a pomada base (a), óleo de Copaíba (b), $Zn_2Al/Copa10\%$ (c), $Zn_3Al/Copa10\%$ (d) e $Zn_4Al/Copa10\%$ (e).....	73
Figura 22: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para os HDLs adsolubilizados com óleo de copaíba para as amostras: $Zn_2Al/Copa$ (3%,10% e 15%), $Zn_3Al/Copa$ (3%,10% e 15%) e $Zn_4Al/Copa$ (3%,10% e 15%).....	74
Figura 23: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para as amostras de $Zn_2Al/Copa10\%$, $Zn_3Al/Copa10\%$, $Zn_4Al/Copa10\%$ e para o excipiente da pomada base.....	75
Figura 24: Cromatograma gasoso obtido para o óleo de copaíba puro.	77
Figura 25: Curvas da área do pico do composto β -cariofileno presente no óleo de copaíba das amostras $Zn_2Al/Copa10\%$ (\blacktriangleleft), $Zn_3Al/Copa10\%$ (\bullet), $Zn_4Al/Copa10\%$ (\blacktriangle) entre os tempos de 0,5 - 48h em (b) e amostra com óleo de copaíba livre na pomada base-branco	79
Figura 26: Curva de liberação do composto β -cariofileno presente no óleo de copaíba da amostra $Zn_2Al/Copa10\%$ (\blacksquare), $Zn_3Al/Copa10\%$ (\bullet), $Zn_4Al/Copa10\%$ (\blacktriangle) entre os tempos de 0,5 - 48h.	80

Figura 27: Difratoogramas de Raios X para HDLs ZnAl/DS intercalados com TTO em diferentes concentrações. Zn ₂ Al/TTO (a), Zn ₃ Al/TTO(b), Zn ₄ Al/TTO(c).	81
Figura 28: Espectros de FTIR para os HDL's Zn ₂ Al/TTO, Zn ₃ Al/TTO e Zn ₄ Al/TTO nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% respectivamente, e para TTO puro.	84
Figura 29: Análises de TGA/DSC dos HDLs Zn ₂ Al/TTO nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15%.	85
Figura 30: Análise de TG/DSC do HDL Zn ₃ Al/TTO nas concentrações de 3%. 5%, 10%,13% e 15%.	86
Figura 31: Análise de TG/DSC do HDL Zn ₄ Al/TTO nas concentrações de 3%. 5%, 10%,13% e 15%.	87
Figura 32: Analise de TGA/DSC para o óleo de melaleuca puro.	88
Figura 33: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para os HDLs adsolubilizados com óleo de melaleuca para as amostras: Zn ₂ Al/TTO (3%,10% e 15%), Zn ₃ Al/TTO (3%,10% e 15%) e Zn ₄ Al/TTO (3%,10% e 15%).	89
Figura 34:: Imagens de microscopia eletrônica de varredura do excipiente da pomada base com óleo de Melaleuca puro, e da pomada base com óleo de melaleuca adsolubilizado nos HDL's em diferentes razões molares.	90
Figura 35: Espectroscopia de infravermelho das amostras de HDLs adsolubilizados com óleo de melaleuca no excipiente de pomada base.	91
Figura 36: Cromatograma do óleo de melaleuca.....	92
Figura 37: Perfil de liberação do terpine-4-ol na cromatografia gasosa para o óleo de melaleuca puro no excipiente (a) e para o excipiente com o oléo adsolubilizado nos HDLs em diferentes razões molares.	94
Figura 38: Curvas normalizadas do terpine-4-ol composto marjoritário do TTO, para Zn ₂ Al/TTO10% (●), Zn ₃ Al/TTO10% (■), e Zn ₄ Al/TTO10% (▲).	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valor teórico da distância basal do HDL Zn/Al intercalado com DS.	59
Tabela 2: Valores experimentais das distâncias lamelares (d_{001} , Å) dos HDLs Zn ₂ Al, Zn ₃ Al e Zn ₄ Al intercalados com ânions DS e do parâmetro “a” destes materiais.	59
Tabela 3: Valores das distâncias basais dos HDLs adsolubilizados com óleo de Copaíba nas proporções de Zn/Al 2:1; 3:1 e 4:1 nas concentrações de 3, 5, 10, 13 e 15%, e dos HDL/DS (precursores).	67
Tabela 4: Relação dos compostos encontrados experimentalmente nas cromatografias dos HDL/Copa10% nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1, dispersos no excipiente da pomada e a similaridade das moléculas com os compostos de referência.	78
Tabela 5: Valores das distâncias lamelares dos HDLs ZnAl/TTO nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 e concentrações 3%,5%,10%,13% e15%.....	82
Tabela 6: Relação dos compostos encontrados experimentalmente nas cromatografias dos HDL/TTO10% nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1, dispersos no excipiente da pomada e a similaridade das moléculas com os compostos de referência.	93

LISTA DE ABREVIATURAS

HDL	Hidróxido duplo lamelar
Copa	óleo essencial de Copaíba
TTO	óleo essencial de Melaleuca
DS	íon Dodecilsulfato
Zn ₂ Al/DS	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar de 2:1 intercalado com íon dodecilsulfato.
Zn ₃ Al/DS	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar de 3:1 intercalado com íon dodecilsulfato.
Zn ₄ Al/DS	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar de 4:1 intercalado com íon dodecilsulfato.
Zn ₂ Al/Copa	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar 2:1 adsolubilizado com óleo de Copaíba.
Zn ₃ Al/Copa	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar 3:1 adsolubilizado com óleo de Copaíba.
Zn ₄ Al/Copa	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar 4:1 adsolubilizado com óleo de Copaíba.
Zn ₂ Al/TTO	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar 2:1 adsolubilizado com óleo de Melaleuca.
Zn ₃ Al/TTO	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar 3:1 adsolubilizado com óleo de Melaleuca.
Zn ₄ Al/TTO	Hidróxido duplo lamelar de Zinco e Alumínio na razão molar 4:1 adsolubilizado com óleo de Melaleuca.
HDL/Copa	Hidróxidos duplos lamelares nas razões molares 2:1; 3:1 e 4:1 adsolubilizados com óleo de copaíba.
HDL/TTO	Hidróxidos duplos lamelares nas razões molares 2:1; 3:1 e 4:1 adsolubilizados com óleo de Melaleuca.
Zn _x Al/COPAY%	Hidróxidos duplos lamelares em que: X será representado pela razão molar e Y a concentração percentual do óleo de copaíba.
Zn _x Al/TTOY%	Hidróxidos duplos lamelares em que: X será representado pela razão molar e Y a concentração percentual do óleo de melaleuca.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 A Pele	17
2.1.1 Lesões Dermatológicas	19
2.1.2 Cicatrização tecidual	20
2.1.3 Medicamentos de uso tópico para tratamento de lesões.	23
2.1.4 Fitoterápicos para tratamento de feridas	24
2.2 Óleo essencial de Copaíba	27
2.3 Óleo essencial de Melaleuca – Tea Tree	32
2.4 Materiais Lamelares	36
2.4.1 Hidróxidos Duplos lamelares	38
3. OBJETIVOS	53
3.1 Objetivo Geral	53
3.2 Objetivos Específicos:	53
4. MATERIAIS E MÉTODOS	54
4.1 Materiais	54
4.1.2 Síntese dos hidróxidos duplos lamelares	54
4.1.3 Adsolubilização dos óleos essenciais	55
4.1.4 Incorporação dos HDLs adsolubilizados com óleos essenciais na pomada base	55
4.1.5 Testes de Liberação	55
4.2 Caracterizações	56
4.2.1. Difratomometria de Raios X	56
4.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho	56
4.2.3 Análises Termogravimétricas	57
4.2.4 Microscopia Eletrônica de Varredura	57
4.2.5 Cromatografia Gasosa	57
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
5.1 Materiais Precursores	58
5.1.2 Difratomometria de Raios X	58
5.1.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) dos HDLs/DS	62
5.1.3 Análise termogravimétrica (TGA/DSC)	63

5.2 Adsolubilização do Óleo de Copaíba	65
5.2.1 Difractometria de Raios X.....	65
5.2.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) dos HDLs/DS adsolubilizados com óleo de Copaíba	68
5.2.3 Análise termogravimétrica (TGA/DSC) dos HDLs/DS adsolubilizados com óleo de copaíba.....	70
5.2.4 Espectroscopia de Infravermelho para análise da dispersão dos HDLs/Copa no excipiente da pomada.	72
5.2.5 Microscopia Eletrônica de Varredura	74
5.2.6 Análise de cromatografia Gasosa	76
5.3 Óleo de Melaleuca.....	81
5.3.1 Difractometria de Raios X.....	81
5.3.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) para as amostras: Zn ₂ Al/TTO, Zn ₃ Al/TTO e Zn ₄ Al/TTO	83
5.3.3 Análise termogravimétrica (TGA/DSC).....	85
5.3.4 Microscopia Eletrônica de varredura (MEV).....	88
5.3.4 Espectroscopia de Infravermelho para análise da dispersão do HDL/TTO no excipiente.....	90
5.3.5 Análise de cromatografia Gasosa	92
REFERÊNCIAS.....	97

1. INTRODUÇÃO

Diariamente muitas pessoas adquirem alguma forma de lesão de pele, seja por abrasão, corte, queimadura ou por doenças cutâneas pré-malignas ou malignas como o carcinoma basocelular. Essas lesões podem atingir a derme, epiderme e outras camadas mais profundas da pele (Ahmad et. al. 2020).

Em geral, a forma mais comum para tratar essas lesões é a administração do medicamento diretamente no local por meios de via tópica (Kuhlmann et. al. 2019). As pomadas e curativos formam uma película protetora semi-oclusiva e respirável que permite a hidratação do local, sendo menos invasivos em comparação com a administração parenteral, diminuem os riscos das toxicidades sistêmicas (Ahmad et. al. 2020; Lopes et al. 2016; Kuhlmann et. al. 2019). Porém, o uso de curativos pode causar grande desconforto para a pessoa lesionada, pois a cada troca, ocorre o aumento da dor no paciente porque as terminações nervosas da pele são constantemente agredidas (Fontes e Jaques 2006). Nestes casos, o uso de pomadas com princípios ativos de liberação lenta torna-se uma excelente alternativa de tratamento, submetendo a lesão a quantidade correta de fármaco por um período prolongado.

A pomada mais empregada dentre os medicamentos de uso tópico é a Sulfadiazina de Prata 1%, a qual é indicada para profilaxias, tratamentos de queimaduras e áreas de abrasão em enxertos de pele. Ela é classificada como anti-infectante, porém, não possui propriedades cicatrizantes, sua eficácia nestes casos está condicionada a utilização de medicamentos complementares, elevando os custos dos tratamentos (Ferreira e de Paula 2013).

Outros compostos que podem ser utilizados no tratamento de lesões na pele são os princípios ativos naturais, com relatos na medicina popular para combater enfermidades desde as civilizações antigas (com mais de 4.000 anos), como os chineses, indianos, mesopotâmios e outros. Os tratamentos com compostos naturais são reconhecidos como uma valiosa fonte de agentes medicinais, especialmente os metabólitos secundários como os óleos essenciais, os quais, são compostos naturais complexos, voláteis, lipofílicos e odoríferos, presentes nas plantas aromáticas e que possuem diversas propriedades biológicas e funcionais (Carson et. al. 2006).

Dentre alguns óleos estudados podem ser citados a babosa e aroeira (Ferraz, 2013), *Hibiscus hirtus* (Ravishankar et al. 2018), *Heliotropium indicum* (fedegoso) (Martins et al. 2016), *Lippia gracilis* Schauer (Alecrim da Chapada) (Ferraz et al. 2013), coco, calêndula e girassol (Souza, 2018), óleos de bergamota, camomila, cravo, gengibre, rosa, melaleuca e copaíba (Martins, 2016), dentre outros.

Para tratamentos de lesões cutâneas, pode-se destacar o óleo de copaíba, o qual é extraído da *Copaífeira langsdorffii* (tronco da árvore), é viscoso e de coloração que vai do amarelo ao marrom dependendo da região em que é plantada a árvore. Este óleo possui ação antimicrobiana, antibacteriana, anti-inflamatória, analgésica e anti-tumoral (Souza, 2011; Souza, 2018). Outro óleo que pode ser destacado para esta aplicação é o óleo de melaleuca, o qual, é extraído da *Melaleuca alternifolia* (das folhas da planta), e tem coloração que vai do verde pálido ao incolor, sua ação é cicatrizante, hemostático, anti-inflamatório e anti-séptico (Mirante, 2015; Martins, 2015). Tais características levam a pensar que estes compostos devem ser melhor estudados para tratamentos terapêuticos, assim como, para tratamentos dermatológicos.

Óleos essenciais em geral apresentam alto valor agregado e baixa estabilidade molecular, portanto, apesar de terem inúmeros benefícios conhecidos ainda são realizados poucos estudos e pouca aplicabilidade em escala industrial dos mesmos (Ahmad et al. 2020). Uma alternativa para redução de custos, seria a utilização de um sistema de liberação lenta para estes óleos, considerando que nos casos de medicamentos tópicos reduz a necessidade de aplicação em curto espaço de tempo, diminuindo a quantidade de produto a ser utilizado. As moléculas do óleo também podem ser protegidas da luz para evitar oxidação e degradação de seus constituintes, garantindo uma estabilidade molecular por mais tempo e aumentando a eficácia do produto (Monteiro et al. 2013).

Um sistema de liberação controlada necessita de um carreador, ou seja, um material capaz de absorver as moléculas do composto e liberá-las por tempo prolongado. Dentre muitos carreadores já estudados, os materiais lamelares são uma classe de materiais que funcionam bem para este fim (Barhoumi et al. 2006; Geraud et al. 2008; Ambrogi, 2007; Gao et al. 2013; Gasser 2009; Bugatti et al. 2011; Nejati 2015; Deák et al. 2018; Sahoo et al. 2013; Wang e Zhang 2012;

Tamaro et.al. 2014; Trikeriotis e Ghanotakis 2007; Nejati et al. 2014; Farahnaz et al. 2015). Estes são compostos cuja estrutura cristalina é constituída por empilhamento de unidades denominadas lamelas, as quais são passíveis de sofrer intercalações topotáticas de natureza hospede/hospedeiro, em que o retículo cristalino é capaz de comportar espécie como átomos, íons ou moléculas em sua estrutura, dependendo da natureza elétrica da lamela (Adad1999).

Dentro dessa classificação, os hidróxidos duplos lamelares são compostos que possuem lamelas positivas com resíduos de carga positiva e espécies aniônicas no domínio interlamelar neutralizando as cargas (Marangoni, 2010). A região interlamelar do HDL pode ser expandida também por grandes ânions - como por exemplo surfactantes - aumentando a capacidade de intercalação e permitindo que um adsorbato orgânico hidrofóbico possa ser intercalado nesta fase orgânica devido a presença da fração apolar do surfactante. Este processo é denominado de adsolubilização (Nejati et. al. 2015, Bini e Monteforte 2018; Clearfield et. al. 1992; El-Abboubi et. al. 2020; Esumi e Yamamoto et. al.1998).

O objetivo deste trabalho consistiu em formular materiais com óleo essencial de copaíba e óleo essencial de melaleuca adsolubilizados respectivamente em hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al em razões molares variadas. A escolha deste conjunto de íons consiste em usar como referência as argilas medicinais utilizadas para tratamentos de pele, e que em sua grade maioria possuem estes dois íons metálicos (Huang et. al. 2020). A proposta do trabalho consiste também em avaliar o comportamento dos compostos quando adicionado a um excipiente de pomada utilizada em tratamentos dermatológicos.

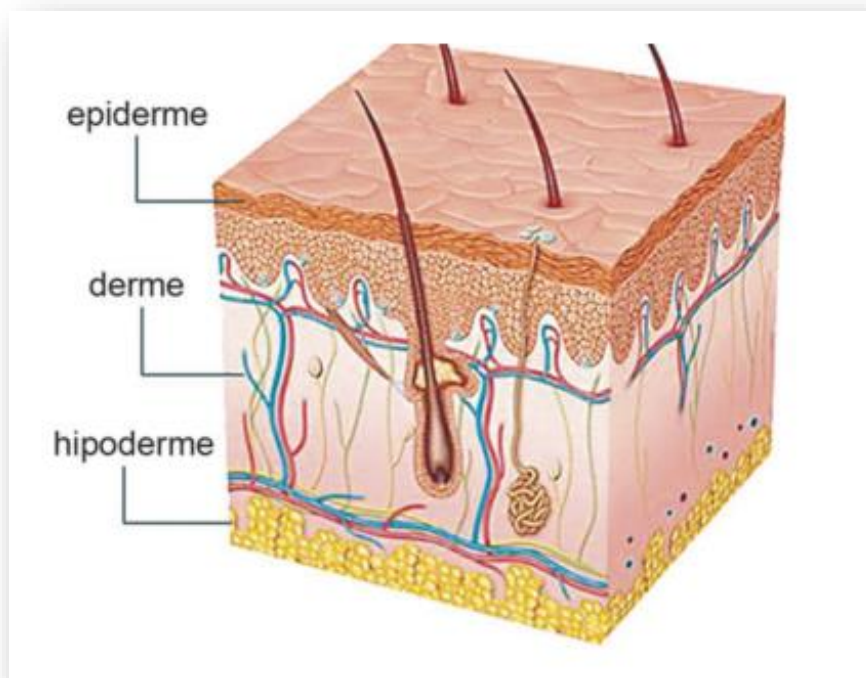
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, mede aproximadamente 2 m² e pesa aproximadamente 4 Kg. Ela é responsável por inúmeras funções no organismo, como: barreiras imunológicas, produção de melanina, síntese de vitamina D, sensações, regulação térmica, proteção contra traumatismo e composição estética (Bohjanen, 2017; Munem et. al. 2020).

Embora a pele possua particularidades de indivíduo para indivíduo, algumas características gerais podem ser citadas e estudadas, tais como sua base estrutural classificada em três camadas: epiderme, derme e hipoderme (Almeida, 2018) representadas na Figura 1:

Figura 1: Estrutura da Pele.



Fonte: Revista Bem estar, 21 de abril de 2021.

As três camadas da pele são compostas por várias outras sub-camadas, que também desempenham funções importantes designadas a este órgão. A epiderme é a camada externa da pele que pode ser tocada, é composta por

tecido epitelial avascularizado, constituída basicamente por células mortas e queratinizadas, sua função é proteger contra a entrada de bactérias e evitar a perda de líquidos corporais.

A segunda camada é a derme, esta é composta por tecido conjuntivo vascularizado. Sua constituição é de células queratinócitas que compõe aproximadamente 90% das células da pele, essas células são produtoras de queratina (proteína fibrosa e dura que promove à epiderme a característica de proteção), essa camada também possui os melanocitos, células responsáveis por produzir melalina (pigmento responsável pela proteção contra as radiações UVA, UVB e por promover a coloração da pele), células de langers responsável pela defesa imunológica da pele e as células de merkel que são responsáveis pelas sensações táteis. Essa camada possui uma malha entrelaçada de fibras colágenas que confere a pele a característica de resistência elástica.

A parte líquida desta camada é conhecida como o manto ácido protetor e contém: Ácido láctico e vários aminoácidos de suor, ácidos gordurosos livres de sebo, aminoácidos, ácido pirrolidin-carboxílico e outros fatores hidratantes naturais. Este manto ácido protetor proporciona à pele saudável seu pH ligeiramente ácido, entre 5,4 e 5,9 permitindo as seguintes características: (Munem et. al.2020):

- I- Que os micro-organismos nocivos sejam destruídos.
- II- Formação de lipídios epidérmicos.
- III- Produção de enzimas que conduzem o processo de descamação.
- IV- Capacidade da camada córnea de auto-reparação quando danificada.

A camada mais interna é a hipoderme, essa por sua vez é constituída por células adiposas, fibras de colágeno e vasos sanguíneos, ou seja, essa camada armazena energia enquanto protege e isola termicamente o organismo. Possui um número de células variável (considerando diferentes partes do corpo), a diferenciação de distribuição de células adiposas também é diferente em homens e mulheres e segundo a idade do indivíduo. Essa camada também é responsável pela conexão entre a derme e a fáscia muscular (Bohjanen 2017).

Uma barreira intacta é essencial para uma pele saudável e totalmente funcional, pois atua como uma barreira física, química, bioquímica, protege de influências ambientais, penetração descontrolada de produtos químicos, organismos patogênicos e ao regular a transpiração preserva o corpo da perda de água (Elban et. al. 2020; Munem et. al. 2020).

Se considerarmos uma pele saudável, ela possui características de cor uniforme, textura lisa, aspecto hidratado e é adequadamente sensível ao toque, pressão e temperatura. Quando a barreira natural da pele é agredida, sua função e aparência ficam comprometidas, tornando-a mais sensível a influências externas, como raios solares e mudanças térmicas além de tornar-se particularmente propensa à infecção.

2.1.1 Lesões Dermatológicas

Considerando a extensão do tecido conjuntivo como maior órgão do corpo humano em superfície e peso, é comum que milhares de pessoas sofram de algum tipo de alteração na pele ao longo da vida, sejam elas causadas por doenças, agentes externos ou por atividades diárias que podem vir a ferir a pele (Ursi e Galvão, 2006).

Segundo o Manual Merck Sharp and Dohme (MSD Versão para profissionais), para classificação de uma lesão de pele desenvolveu-se uma extensa terminologia para padronização, que inclui: Tipo da lesão (também chamada de morfologia primária), configuração da lesão (morfologia secundária), textura, localização, distribuição e cor da mesma. As descrições abaixo referem-se a este Manual:

- Mácula: Plana e não palpável, com diâmetro < 10 mm.
- Pápulas: Lesões elevadas, que podem ser sentidas à palpação, com diâmetro < 10 mm.
- Placas: Lesões palpáveis, que podem ser elevadas ou deprimidas quando comparadas a superfície cutânea, geralmente com diâmetro > 10 mm.
- Nódulos: são pápulas Firmes ou lesões que se estende na derme ou tecido subcutâneo – Cistos, Lipomas, Fibromas.
- Vesículas: bolhas pequenas contendo líquido claro, características de infecções hepáticas como a dermatite de contato aguda e dermatite herpetiforme.
- Bolhas: Lesões com diâmetro > 10 mm, contendo líquido claro as quais podem ser causadas por queimaduras, picadas, dermatite de contato irritativa, dermatite alérgica e reações medicamentosas, dentre outras doenças que apresentam fragilidade cutânea.

- Pústulas: são vesículas que contém pus. Comuns em infecções bacterianas, foliculites ou algumas doenças inflamatórias como a psoríase pustulosa.
- Urticária: Caracterizada por lesões elevadas, causada por edemas localizados. Geralmente se apresentam por hipersensibilidade a fármacos, picadas ou espinhos ou autoimunidade.
- Escamas: são acúmulos sobrepostos do epitélio córneo. Observado em doenças como psoríase, dermatite seborreica e infecções fúngicas.
- Crostas (cascas): Formadas por soro, sangue ou pus dessecado. Ocorre em doenças cutâneas inflamatórias ou infecciosas.
- Erosões: Lesões abertas na pele, consequentes as perdas de parte ou de toda a epiderme. Ocorrem por traumas ou várias outras doenças cutâneas inflamatórias ou infecciosas. Escoriação é uma erosão linear causada por coceiras, atritos ou escoriações.
- Úlceras: Causadas por perda da epiderme e as vezes parte da derme, podem ser causadas por dermatite, trauma físico com ou sem comprometimento vascular, infecções ou vasculites.
- Petéquias: São pontos focais não branqueados da hemorragia. Ocorrem por anormalidades plaquetárias.
- Telangiectasias: Pequenos vasos sanguíneos permanentemente dilatados que podem ocorrer em áreas de danos solar (Manual MSD- Versão para profissionais).

As feridas possuem uma classificação mais específica em relação às lesões, portanto, feridas são quaisquer lesões que interrompam a continuidade da pele e podem atingir a epiderme, derme, hipoderme, fáscia muscular, chegando a expor estruturas profundas. Sua classificação pode ser baseada nas profundidades e quantidade de tecido comprometido, em que, o estágio I é referente a uma pele avermelhada e não rompida, estágio II seriam pequenas erosões na epiderme ou ulcerações na derme (abrasão e bolhas), o estágio III refere-se a feridas que afetam a derme e tecidos subcutâneos e o estágio IV refere-se a perda total da pele, atingindo músculos e tendões com possíveis exposições ósseas (Campos et. al. 2008).

2.1.2 Cicatrização tecidual

A pele possui uma homeostasia entre suas camadas para formação de uma barreira protetora em relação ao ambiente externo. Quando este equilíbrio é perturbado por uma ferida, o processo de reparo é imediatamente ativado. Esse efeito resposta causado pelo organismo é altamente complexo e envolve uma

série de eventos, coordenados por diferentes células, fatores solúveis e componentes da matriz extracelular (Jeremias, 2013).

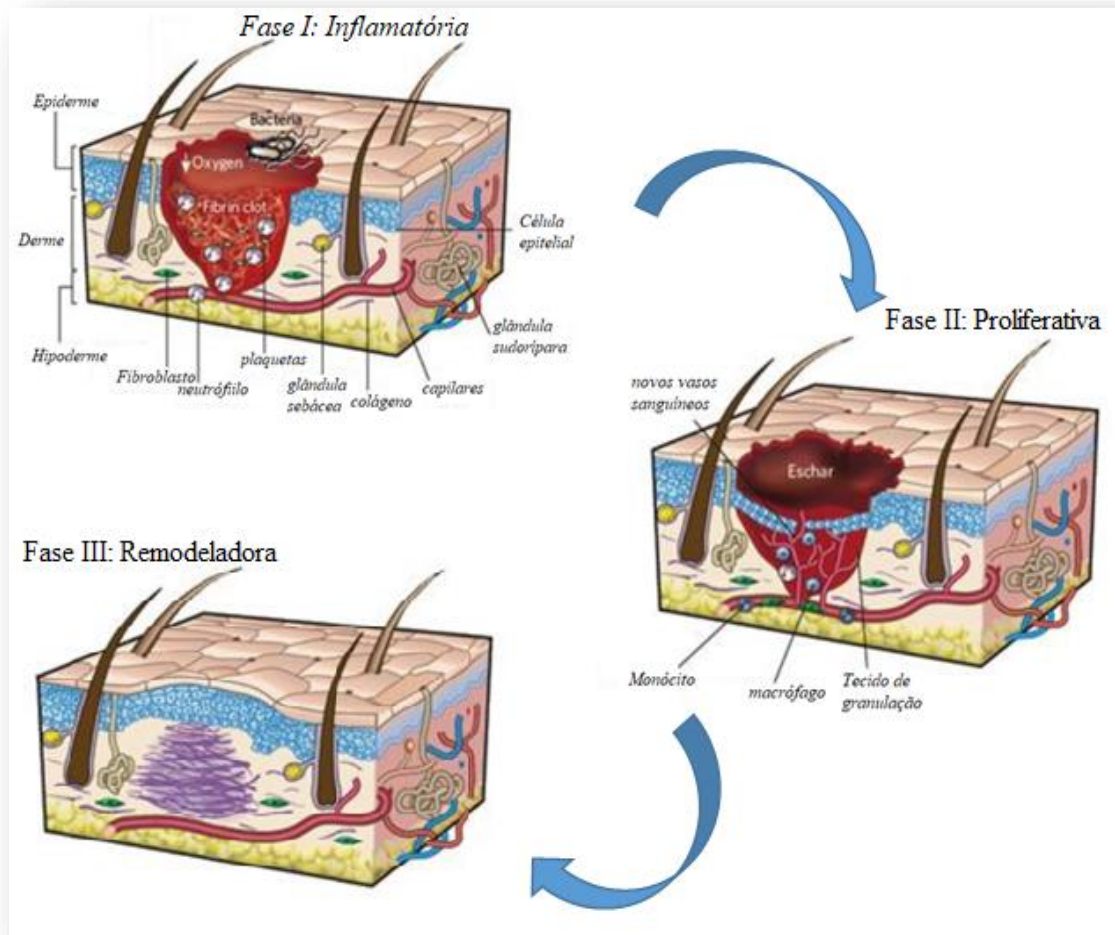
O reparo tecidual é dividido em 3 fases: Fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelamento (Mendonça e Coutinho Netto, 2009).

- A fase inflamatória: É a primeira fase de cicatrização, os componentes de coagulação, vias inflamatórias e sistema imune agem em favor de conter o extravasamento de sangue e fluidos, removendo células mortas dos tecidos e impedindo infecções. A hemorragia é impedida por plaquetas e formações de trombos ricos em plaquetas. Em geral essa fase dura de 1 a 4 dias.
- Na Fase Proliferativa: Como o próprio nome sugere, ocasiona o processo de proliferação de fibroblastos (principais células envolvidas na cicatrização, e têm por função a manutenção da integridade do tecido conjuntivo) na ferida, sob ação de citocinas (proteínas que modulam a função de outras células), dando origem ao processo de síntese de colágeno. Nesta fase ocorre também a proliferação das células endoteliais (células que revestem o interior dos vasos sanguíneos), com formação de vascularização, e infiltração densa de macrófagos (células do sistema imunológico que agem na eliminação de células e partículas estranhas do organismo), formando o tecido de granulação.
- A Fase de maturação ou remodeladora: Corresponde a formação do tecido cicatricial, tecido pouco organizado e pouco vascularizado e é composto por colágeno. O remodelamento da ferida ocorre com um equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno simultaneamente com a diminuição da vascularização e infiltração de células até a maturação total da ferida.

A Figura 2, mostra as fases de reparo tecidual, indicando os principais compostos envolvidos em cada uma das fases. A lesão está indicada pela hipóxia, formação de coágulo na fibrina e presença de plaquetas, neutrófilos e bactérias. Na fase II pode-se observar uma crosta (escara) na superfície da lesão, nesta fase ocorre a migração de diferentes tipos de células para a lesão, tais como: macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e formação de novos vasos sanguíneos. A terceira fase pode ser caracterizada por depósito de colágeno e fibroblastos, seguido de um remodelamento com re-

epitelização, geralmente sem formação dos apêndices epidérmicos (Jeremias, 2013).

Figura 2: Fases da cicatrização da pele.



Fonte: adaptado (Gurtner et. al. 2008).

As fases de cicatrização podem ser afetadas por alguns fatores, como: localização da lesão, incluindo profundidade da ferida, edema, infecções locais (bacterianas), presença de secreções, ambiente seco, hematomas, necroses teciduais. Fatores sistêmicos: Pacientes com idade avançada, nutrição, doenças crônicas avançadas, insuficiências vasculares, uso de medicamentos sistêmicos não adequados: antiinflamatórios, antibióticos, esteroides, entre outros (Campos et. al. 2008).

O tratamento adequado para uma lesão é obtido pela manutenção de um leito de ferida úmido e pela manutenção da umidade da pele circundante. A umidade irá proteger as terminações nervosas com a redução da dor do paciente

e acelerando o processo de cicatrização. Adequação correta da dosagem de fármaco, nestes casos considerando-se um tratamento tópico como via mais rápida e efetiva para o tratamento (Mendonça e Coutinho Netto, 2009).

2.1.3 Medicamentos de uso tópico para tratamento de lesões.

Nos requisitos de tratamentos tópicos, as pomadas são os medicamentos mais utilizados e recomendados. Sua aplicação adequa-se a fase final de feridas profundas e durante todo tratamento em feridas superficiais, com objetivo de induzir e acelerar o processo cicatricial, proporcionando hidratação local e constituição de barreira protetora contra proliferação fúngica e bacteriana. Esta ainda pode ajudar no processo de cicatrização, auxiliando na formação de um novo tecido epitelial (Lopes et al. 2016).

A pomada de referência dentre os medicamentos de uso tópico é a Sulfadiazina de Prata 1%, indicada para profilaxia e tratamento de infecções de queimaduras e área de abrasão em enxerto de pele, foi o primeiro medicamento incluso no RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), para tratamento de queimaduras, e até 2011 foi o único medicamento de uso tópico fornecido pelo SUS, para o tratamento citado e pode ser encontrada na farmácia com nomes comerciais como: Dermazine e Pratazine (Franco e Gonçalves, 2008). A Sulfadiazina é classificada como anti-infectante, porém é não cicatrizante, sendo necessário então o uso de medicamentos complementares aos tratamentos, tornando os mesmos com custos mais elevados (Ferreira e de Paula, 2013).

Outra pomada utilizada em tratamentos tópicos é a pomada colagenase, recomendada para feridas com tecidos desvitalizados, sua ação age degradando o colágeno nativo da ferida. Pode ser encontrado comercialmente como: Iruxol, Kollagenase, Santyl, dentre outros (Franco e Gonçalves, 2008). A neomicina é composta por aminoglicosídeos ativos contra micro-organismos Gram negativos, indicada para feridas contaminadas para uma ampla variedade de infecções locais, incluindo dermatoses infectadas, queimaduras, cortes, úlceras cutâneas, furúnculos e otite externa, porém, deve ser usada moderadamente porque pode promover sensibilidade e resistência do micro-organismo. Pode ser encontrada

comercialmente com os nomes Menaderm, Dermisone, dentre outros (da Silva et. al. 2014).

A Rifocina é uma pomada bactericida indicada para o tratamento de infecções de superfície causada por micro-organismos sensíveis a rifamicina, queimaduras, furúnculos e dermatoses infectadas. Pode ser adquirida comercialmente com os nomes de Rifamicina, Arrif, Rifan, dentre outros (Paul e Pieper, 2008).

Dentre os antimicrobianos pode se citar também o metronidazol, o qual é indicado nos casos de feridas oncológicas e para controle do odor fétido de lesões neoplásticas ulceradas, seu mecanismo de ação ocorre sobre as bactérias anaeróbicas responsáveis pela produção de ácidos voláteis, causadores de odor, sem as reações adversas do uso oral. Pode ser adquirido comercialmente com os nomes: Flagyl, Meglugin, Metrobacter, entre outros (Teixeira et. al. 2010; Goldenzwaig, 2009).

Outro tipo de tratamento muito empregado para feridas são os fitoterápicos. Fitoterápicos são produtos obtidos de plantas medicinais ou de seus derivados – exceto substâncias isoladas- utilizados com finalidade profilática, curativa ou paliativa (Fio Cruz).

2.1.4 Fitoterápicos para tratamento de feridas

O uso de plantas medicinais na “arte” de curar é uma forma de tratamento muito antiga, está relacionada aos primórdios da medicina, e fundamentada na transferência e acúmulo de informações por muitas gerações. Por séculos os produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamentos de inúmeras doenças (Ministério da Saúde- PNPIC).

Atualmente, observa-se uma busca crescente pela utilização de produtos naturais para o tratamento de várias enfermidades, isso têm impulsionado a pesquisa de novas substâncias ativas com base no conhecimento popular.

Estes produtos naturais podem ser tão eficientes quanto os produzidos pela síntese química, contudo a transformação de uma planta em um medicamento deve visar à preservação da integridade química e farmacológica do vegetal, garantindo a constância de sua ação biológica e a sua segurança de utilização, além de valorizar seu potencial terapêutico. Para atingir esses objetivos, a produção de fitoterápicos requer,

necessariamente, estudos prévios relativos a aspectos botânicos, agrônômicos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos, de desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas (Toledo et. al. 2003).

O Brasil possui a maior biodiversidade do mundo e nos últimos anos tem-se dado uma atenção específica a este fator. A elaboração de políticas diretamente relacionadas a fitoterapia e outras terapias anteriormente chamadas de “alternativas”, vem se desenvolvendo consideravelmente na área da saúde. O ministério da saúde tem incentivado o uso de plantas medicinais por meio da política nacional de práticas integrativas e complementares do sistema único de saúde (SUS), das quais podem ser citadas:

1. A Resolução Ciplan nº 8/1988, que regulamenta a implantação da fitoterapia nos serviços de saúde e cria procedimentos e rotinas relativas à sua prática nas unidades assistenciais médicas;
2. O Relatório da 10ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 1996, que aponta no item 286.12: “incorporar no SUS, em todo o País, as práticas de saúde como a fitoterapia, acupuntura e homeopatia, contemplando as terapias alternativas e práticas populares”; e, no item 351.10: “o Ministério da Saúde deve incentivar a fitoterapia na assistência farmacêutica pública e elaborar normas para sua utilização, amplamente discutidas com os trabalhadores em saúde e especialistas, nas cidades onde existir maior participação popular, com gestores mais empenhados com a questão da cidadania e dos movimentos populares”.
3. A Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, que aprova a Política Nacional de Medicamentos, a qual estabelece, no âmbito de suas diretrizes para o desenvolvimento científico e tecnológico, que: “[...] deverá ser continuado e expandido o apoio às pesquisas que visem ao aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna nacionais, enfatizando a certificação de suas propriedades medicamentosas”.
4. O Relatório do Seminário Nacional de Plantas Mediciniais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica, realizado em 2003, que, entre as suas recomendações, contempla: “integrar no Sistema Único de Saúde o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos”.
5. O Relatório da 12ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 2003, que aponta a necessidade de se “investir na pesquisa e desenvolvimento de tecnologia para produção de medicamentos homeopáticos e da flora brasileira, favorecendo a produção nacional e a implantação de programas para uso de medicamentos fitoterápicos nos serviços de saúde, de acordo com as recomendações da 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica”.

6. A Resolução nº 338, de 6 de maio de 2004, do Conselho Nacional de Saúde, que aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, a qual contempla, em seus eixos estratégicos, a “definição e pactuação de ações intersetoriais que visem à utilização das plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde, com respeito aos conhecimentos tradicionais incorporados, com embasamento científico, com adoção de políticas de geração de emprego e renda, com qualificação e fixação de produtores, envolvimento dos trabalhadores em saúde no processo de incorporação dessa opção terapêutica e baseada no incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no País”.
7. O Decreto Presidencial de 17 de fevereiro de 2005, que cria o grupo de trabalho para elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. (Ministério da Saúde-PNPIC)

Diante não apenas dessas políticas de desenvolvimento, mas do uso da medicina popular, muitas pesquisas com plantas medicinais vêm se desenvolvendo. Na área dermatológica podemos citar vários estudos com óleos essenciais, os quais, são compostos extraídos de fontes naturais de várias partes das plantas como flores, brotos, caules, galhos, frutos, sementes, raízes, cascas e folhas (Kashyap et. al. 2022). A farmacopeia brasileira publicou a 2ª edição em 2021, do “*formulário de fitoterápicos da farmacopeia brasileira*”, que contempla 85 espécies de plantas com 236 formulações (Agência nacional de vigilância sanitária – Anvisa).

Alguns estudos na literatura com óleos essenciais, relatam inúmeros benefícios e tratamentos para a pele, dentre eles as emulsões de óleo essencial de lavanda, pesquisado por Danila et. al. (2021) utilizando as propriedades antimicrobianas da lavanda como composto ativo para adesivos de pele, resultando em suportes celulósicos tratados com emulsões de óleo de lavanda não irritantes, com hidratação satisfatória e com aplicações tópicas seguras.

Brandenburg et. al. (2020), estudou os efeitos do óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) também chamado de alecrim-do-campo, em atividade anti-inflamatória em modelos de inflamação da pele. Seus resultados mostraram que a planta inibe inflamações agudas e crônicas da pele, reduzindo formações de edemas e hiperproliferação de queratinócitos, sem efeitos colaterais ou sistêmicos.

O óleo de semente de rosa mosqueta foi utilizado na prevenção e tratamento para lesões cutâneas nas mãos de pacientes com diabetes *mellitus tipo 1*, os

resultados obtidos indicaram que os pacientes não tiveram melhora significativa com a utilização do óleo, mas que o mesmo é seguro e sem efeitos colaterais (Aguirre-Romero et. al. 2020).

Komane et. al. (2017), pesquisou os benefícios do óleo de *Citrullus lanatus* (melão Kalahari) para pele, este óleo é um ingrediente muito utilizado na indústria cosmética para manter a pele saudável. O mesmo Indica boa eficácia quando aplicado topicamente. Os autores descrevem que o composto não apresentou irritação à pele, resultou em redução de TEWL (perda transepidérmica de água) e apresentou resultados de hidratação dérmica.

Zataria Multiflora (Zatar) foi estudada por Mahboubi et. al. (2017), para eficácia em dermatofitoses (infecções fúngicas da pele e das unhas, provocadas por diferentes fungos). O óleo apresentou bons resultados antidermatófito e atividade antielastase (proteção contra a degradação das fibras de elastina).

Os estudos da *Pueraria Lobata* (chamada pelos japoneses de Kudzu) em lesões cutâneas, mostrou que seu principal isoflavonoide (puerarina) é promissor para o tratamento de dermatites, o princípio ativo também possui resultados de inibição a secreção de citonas e quimiocinas inflamatórias, portanto, a planta apresentou melhoras significativas nas lesões de pele causadas por dermatites (Lee et. al. 2018).

Várias outras plantas possuem pesquisas relatadas na literatura, porém, terão foco maior nesta revisão os óleos de copaíba e melaleuca.

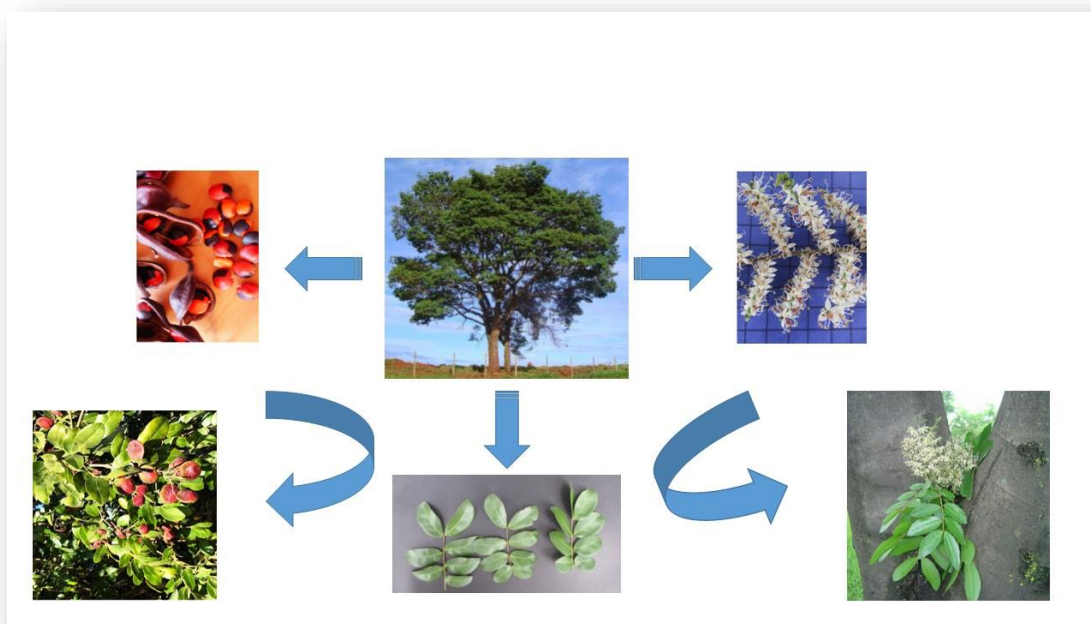
2.2 Óleo essencial de Copaíba

Copaífera Langsdorff também chamada de Copaíba, pau-d'óleo e copaibeira, é uma árvore que pode chegar até 40 m de altura, com a casca moderadamente espessa, folhas repletas de pontuações translúcidas que possuem óleo resina. As flores são brancas ou rosadas dependendo da região que a árvore é plantada, com frutos de sementes negras e lisas de arilo alaranjado, carnoso e oleoso (Pieri et. al. 2009; Araújo júnior, 2005). Imagens ilustrativas da folha, flor e fruto da *Copaífera Langsdorffii* podem ser observadas na Figura 3.

É uma árvore de baixa seletividade quanto as propriedades de substratos para cultivo. Floresce em dezembro, janeiro e fevereiro, perdendo a folhagem na estação seca. As sementes são dispersadas por aves que se

alimentam de arilo e por formigas que as transportam para seus ninhos, onde geralmente germinam (árvores do Bioma Cerrado).

Figura 3: Folhas, flores e frutos da *Copaifera Langsdorff*.



Fonte: Adaptado pelo autor.

O óleo de Copaíba é extraído do tronco da árvore, é viscoso de coloração que vai do amarelo ao marrom dependendo da espécie da árvore (Souza, 2011; Souza, 2018). No Brasil e na América do sul as espécies mais abundantes são a *Copaifera officinalis* L. (Norte do Amazonas, Roraima, Colômbia e Venezuela), a *Copaifera guianensis* (Guianas), *Copaifera reticulata ducke*, *Copaifera multijuga hayne* (Amazônia), *Copaifera confertiflora* (Piauí), *Copaifera langsdorffii* (Brasil, Argentina e Paraguai), *Copaifera cariacea* (Bahia) e *Copaifera cearensis huber ex ducke* (Ceará) (Pierri et. al. 2009).

Os atributos medicinais desta planta são utilizados há centenas de anos. A utilização surgiu após observações do comportamento de alguns animais que quando feridos, esfregavam-se nos troncos das copaífeira para cicatrizarem suas feridas (Lee et. al. 2018).

O óleo de copaíba foi uma das primeiras espécies descritas pelos portugueses. Uma carta do Padre jesuíta Acosta datada de meados de 1606,

relata sobre as propriedades do óleo, a qual, na tradução portuguesa encontra-se o seguinte trecho (Veiga Júnior e Pinto, 2002):

“... o Bálsamo é celebrado com razão por seu excelente odor, e muito maior efeito para curar feridas e outros diversos remédios para enfermidades, que nele se experimentam...

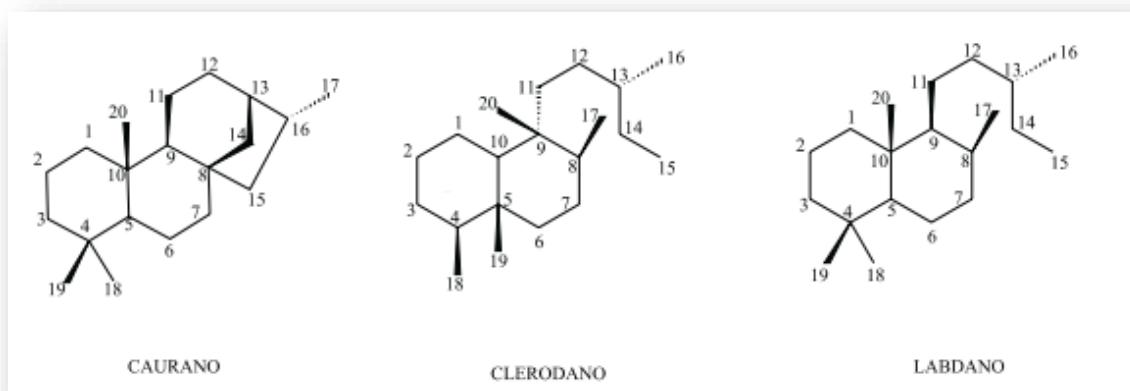
... nos tempos antigos os índios apreciavam em muito o bálsamo, com ele os índios curavam suas feridas e que delas aprenderão os espanhóis...” (Acosta, 1972).

Na Europa, após o reconhecimento do potencial farmacológico da *Copaífera spp.*, em 1857 foi registrada no pacto descritivo brasileiro sua aplicação medicinal, e em 1677 este produto foi adicionado a farmacopeia Britânica e na farmacopeia dos Estados Unidos em 1820 (Arruda et. al. 2019).

O óleo possui inúmeras atividades terapêuticas descritas em várias pesquisas publicadas. Os estudos sobre a composição do óleo relatam que o óleo-resina é composto de uma parte sólida, resinosa, não volátil, formada por ácidos diterpênicos responsáveis por 55 a 60 % da composição do óleo, diluída na outra parte, a qual é constituída de um óleo essencial composto de sesquiterpenos (Cascon et. al. 2004; Pierri et. al. 2009; Freire et. al. 2006).

Embora diferenças significativas no perfil químico da óleo-resina sejam observadas entre espécies e indivíduos de uma mesma espécie, os diterpenos pertencentes aos tipos de esqueleto caurano, clerodano e labdano podem ser identificados em todas as óleo-resinas (Arruda et. al. 2019), essas estruturas químicas podem ser observadas pela Figura 4.

Figura 4: Estrutura química de cauranos, clerodanos e labdanos.

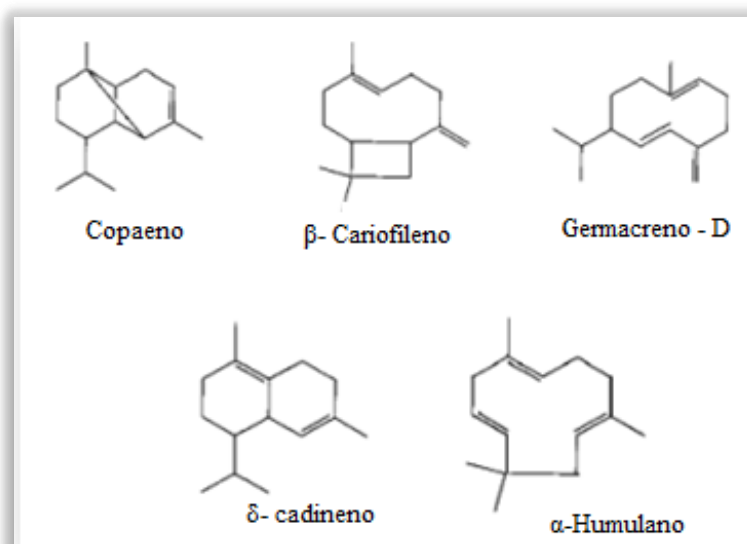


Fonte: Veiga Júnior e Pinto (2002).

O ácido copálico, um diterpeno do tipo labdano, destaca-se por ser encontrado na maioria das amostras comerciais de óleo-resina.

Na fração volátil, os sesquiterpenos não-oxigenados e oxigenados como β -cariofileno, Copaeno, Germacreno-D, α -Humuleno, δ -Humuleno (Figura 5), são considerados os principais compostos, e algumas vezes são usados como marcadores químicos (Arruda et. al. 2019).

Figura 5: Sesquiterpenos presentes no gênero *Copaífera*.



Fonte: Adaptado pelo autor.

O óleo de Copaíba é utilizado tanto na via oral quanto tópica, com ação: diurética, laxante, antitetânico, cicatrizante, inibidor tumoral, anti-inflamatória, inflamação uterina, fraturas ósseas, cicatrizante de feridas, complicações renais, gastrite, tosse, febre, alergia, inchaço, purificador de sangue, infecções internas, repelente de insetos, anti-diabetes, digestor, depressão, doenças sexualmente transmissíveis, gripe crônica, epilepsia, enxaqueca, anticoncepcional, entre outras (Araújo e Lima, 2019; Santos et. al. 2019; Fagundes et. al. 2017; Macêdo et. al. 2018; Ribeiro et. al., 2017; Bitu et. al. 2015; Batista et. al. 2013).

Quanto às pesquisas realizadas do óleo de copaíba utilizado para feridas cutâneas, o trabalho de Becker et. al. (2020) relata os efeitos antinoceptivos e anti-inflamatórios de uma formulação tópica contendo óleo resina de copaíba 3% em um modelo de queimadura cutânea induzida por radiação UVB em camundongos, dxtudando também a estabilidade da formulação do creme. Os resultados obtidos mostraram que a formulação tópica com óleo-resina de

copaíba apresenta efeitos antinoceptivos e anti-inflamatórios, os resultados mostraram também uma formulação estável por dois meses.

Campanholi et. al. (2022), estudou a formulação de um gel fitoterápico com emulsão contendo 15% de óleo-resina de Copaíba. A realização de uma modelagem matemática indicou propriedades mecânicas com boa estabilidade físico-química, com respostas a estímulos térmicos e variações da viscosidade antes e após administração cutânea.

Debone et. al. (2019), pesquisou a produção de filmes biopoliméricos de quitosana usados como curativos para tratamento de queimaduras na pele. Os resultados obtidos mostraram que as propriedades do biofilme foram potencializadas pela adição de óleo de copaíba 1,0% (m/m), o óleo ficou bem disperso formando um filme homogêneo e a estrutura da matriz polimérica também mostrou melhoras com a redução do alongamento na ruptura, promovendo um filme mais resistente.

Silva (2015), estudou os efeitos tópicos do óleo de Copaíba puro e ozonizado (enriquecido com ozônio) no tratamento de feridas cutâneas induzidas em ratos. As avaliações macroscópicas e histopatológicas foram realizadas até a cicatrização total das feridas. Os resultados mostraram uma contração de 77,52% para o óleo de copaíba puro e 67,91% para o óleo de copaíba ozonizado.

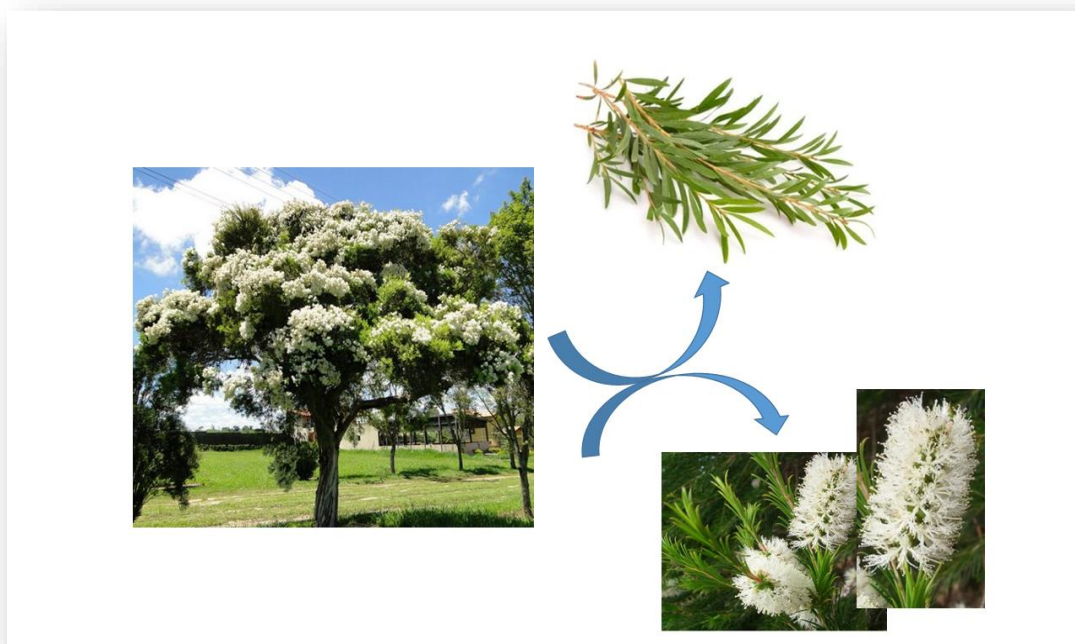
O óleo também foi estudado com aplicação direta em feridas abertas infeccionadas para estudo de seus efeitos anti-inflamatórios. Os resultados mostraram que a aplicação do óleo resina conseguiu reduzir o edema local e a cessação da exsudação purulenta resultantes do processo infeccioso, com resultados promissores para atividade terapêutica do mesmo (Martins e Silva, 2010).

Ribeiro (2019), analisou o efeito do óleo de copaíba para tratamento de envenenamento por aranha marrom. As lesões foram induzidas em dorso de coelhos por inoculação intradérmica do veneno de *L. intermedia*, o tratamento procedeu após seis horas de inoculação até 30 dias. O desenvolvimento cicatricial das lesões ocorreu sem a formações de cicatrizes na pele após os 30 dias, a histopatologia indicou uma melhor regeneração da epiderme/derme quando comparados ao grupo controle.

2.3 Óleo essencial de Melaleuca – Tea Tree

A *Melaleuca alternifolia* pertence ao gênero *Myrtaceae* com aproximadamente 230 espécies nativas na Austrália e Ilhas do Oceano Índico (região de onde as espécies são nativas). Conhecida com o nome de “árvore do chá – Tea Tree”, nome que foi definido devido suas folhas que eram utilizadas para chás aromáticos. Esta árvore floresce principalmente em áreas de pântano, próximas a rios, sendo uma árvore aromática que mede de 5-7 m de altura. Suas folhas são longas e pontiagudas e suas cascas são finas e exalam aroma forte quando partidas (Castro et. al. 2005; Ronchi et. al. 2018). Suas folhas e flores estão representadas na Figura 6.

Figura 6: Estrutura da árvore de *Melaleuca alternifolia*.



Fonte: Adaptado pelo autor.

A *Melaleuca alternifolia* passou a ser conhecida no ocidente a partir de 1770, durante a expedição de James Cook na baía de Botany, na Austrália, quando se observaram que nativos da região faziam uso do chá de folhas da árvore. As folhas eram maceradas por longos períodos e posteriormente usadas para tratamento de resfriados, dor de garganta, picadas de insetos, feridas ou infecções da pele (Oliveira et. al. 2011).

O óleo de melaleuca é extraído da *Melaleuca alternifolia* (das folhas da planta) e tem coloração que vai do verde pálido ao incolor (Mirante 2015; Martins

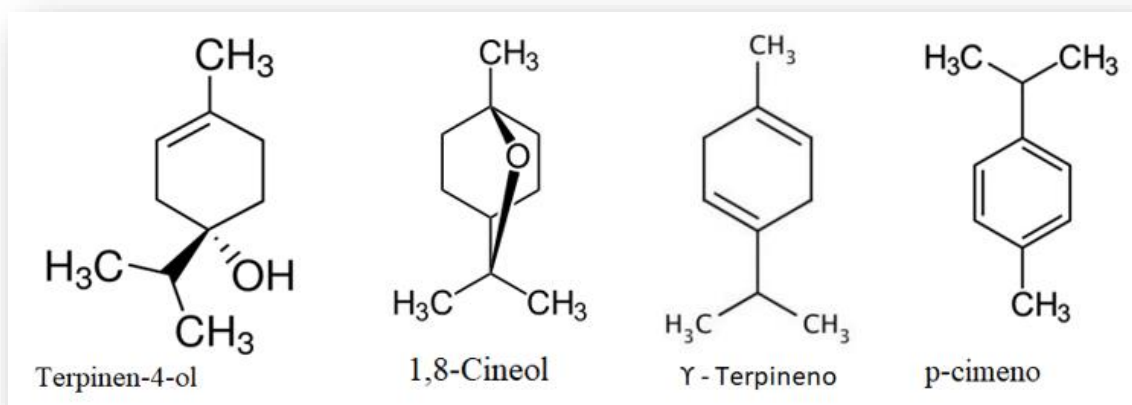
2015). Foi amplamente utilizado pela medicina popular, antes mesmo de ser pesquisado sobre sua eficácia, como relata Hammer et. al. 2002.

“... Antes mesmo dos cientistas pensarem em testar o óleo em laboratórios, durante a segunda guerra mundial, soldados australianos já tinham como parte de seus kits militares, o óleo de *Melaleuca alternifolia* para tratamentos de feridas, picadas e infecções...” (Hammer et. al. 2002)

A procura pelo óleo e a utilização do mesmo nesta época (1939-1945), principalmente pelas destilarias do governo e o surgimento de novas drogas no mercado durante e após a segunda guerra mundial, resultaram no desaparecimento do óleo no mercado. Porém, por volta de 1960 e 1970 o surgimento de uma nova geração mais voltada para a medicina alternativa e de produtos naturais coloca o óleo novamente em popularidade (Ronchi et. al. 2018). Essa popularidade leva a crescentes números de pesquisas sobre o óleo Tea Tree Oil (TTO) também chamado de óleo de melaleuca, sendo popularmente utilizado como agente antifúngico, antibacteriano tópico, antimicrobiano, anti-inflamatório, antifúngico, antiviral, antiprotozoário (Battisti et. al. 2021).

O TTO é composto de hidrocarbonetos terpenos (hidrocarbonetos aromáticos voláteis), principalmente monoterpenos, sesquiterpenos e seus álcoois associados. O óleo contém mais de 48 compostos, incluindo os componentes majoritários: Terpinen-4-ol, 1,8 cineol, γ -terpineno e p-cymeno (Murray et. al. 2020). Suas estruturas químicas podem ser observadas na Figura 7:

Figura 7: Estrutura molecular dos componentes majoritários do óleo de *Melaleuca alternifolia*.



Fonte: Adaptado pelo autor.

A atividade biológica do óleo é atribuída principalmente ao terpinen-4-ol, o monoterpeno que é o principal componente do óleo, sendo o responsável pelas atividades medicinais, antifúngica e antibacteriana do TTO (Silva et al. 2019).

A literatura reporta pesquisas com o óleo de melaleuca nas mais diversas áreas, Lam et.al. (2020) relata os efeitos antiparasitários do óleo de melaleuca para parasitas: *Plasmodium falciparum*, *Leishmania spp.*, *Trypanosoma spp.*, *Acanthamoeba castellanii*, *Trichomonas vaginalis*, *Eimeria*, *Ichthyophth multifiliis*, *Haemonchus contortus*, *Anisakis simplex*, *Echinococcus ortleppi*, *Gasterosteus spp.* Os resultados mostraram que os constituintes moleculares do óleo são eficazes para esta gama de infecções parasitárias, mostraram também atividades anti-histamínica e anti-acetilcolinesterase, além da capacidade de modular respostas inflamatórias do hospedeiro.

Duarte et. al. (2020), formulou um bioadesivo de polícarbophil com sistema cristal-líquido contendo TTO, para ação repelente contra *Aedes aegypti* (agente transmissor da Dengue, Chikungunya, zika e febre amarela). Os resultados mostraram um bioadesivo de alta adesão e com ação repelente de 120 min.

D'Arrigo et. al. (2010) estudou a combinação de tobramicina (antibiótico) e o óleo de melaleuca contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, mais especificamente *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Os resultados mostraram que a combinação da Tobramicina e TTO produzem um efeito sinérgico e eficaz contra as bactérias testadas.

Clark et. al. (2021), aplicou o extrato concentrado de melaleuca alternifolia para medir atividade anticancerígena em linhagens de células de câncer de próstata e mama em humano. As injeções intratumorais do óleo concentrado (1-4% v/v), suprimiram significativamente a progressão do tumor de maneira dose-dependente e foram associadas a maiores níveis de neutrófilos infiltrados no tumor exibindo atividade citotóxica anticancerígena.

Algumas referências bibliográficas podem ser citadas ao que se refere a tratamento cutâneo e óleo de melaleuca. Ramadan et. al. 2020, avaliou a eficácia antimicrobiana de nanopartículas de prata produzidas a partir do extrato de *Melaleuca alternifolia*, contra micróbios: *Staphylococcus*, *streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Cândida albicans*, vírus *Herpes simplex* tipo 1 e tipo 2. A caracterização das nanopartículas mostrou que as mesmas são homogêneas e esféricas, os resultados mostraram que as nanopartículas possuem propriedades antimicrobianas potentes contra todas as cepas testadas. O trabalho citado mostrou que o TTO é uma alternativa para o tratamento de infecção de pele, relacionadas a agentes microbianos.

Para tratamentos de micoses de pele, Flores (2016) desenvolveu uma formulação de aplicação tópica hidrogel contendo nanoesferas lipídicas preparadas com manteiga de manga, óleo de melaleuca e tioconazol (agente antifúngico que também possui ação antibacteriana). As nanocapsulas apresentaram tamanho de partícula nanométrico, índice de polidispersão adequado, controle na liberação do fármaco e atividade antifúngica superior as nanopartículas contendo apenas tioconazol.

Millar e Moore (2008), publicaram uma pesquisa de tratamento tópico em verrugas nas mãos de um paciente pediátrico com óleo de melaleuca. Os resultados do tratamento após aplicação diária de TTO nas lesões por 12 dias foi bem sucedido e sem efeitos colaterais. O estudo indicou potencial do óleo para utilização de tratamento de verrugas comuns causadas por vírus do papiloma humano.

Atualmente existe como produto o curativo Burnshield, um hidrogel a base de *Melaleuca alternifolia*, utilizado para o tratamento de queimaduras. Boles et. al. (2008), realizaram uma pesquisa para testar a eficácia do referido curativo

através de queimaduras induzidas em ratos Wistar, e os resultados obtidos mostraram que os curativos são eficazes em modelos experimentais.

Os constituintes do TTO apresentam tendência a se degradarem facilmente quando expostos à luz, calor, ar e umidade, além de uma possível suscetibilidade a reações de hidrólise e oxidação. Essas características conferem ao óleo a necessidade de novas abordagens tecnológicas para sua utilização, como sistemas baseados em micro e nanotecnologia (Batisti et. al. 2021).

Outra desvantagem dos óleos essenciais em geral é seu valor de mercado, portanto apesar de terem inúmeros benefícios conhecidos, ainda são realizados poucos estudos e pouca aplicabilidade em escala industrial para os mesmos. Pensando neste empecilho, desenvolver um sistema de liberação controlada para estes óleos poderia diminuir seus custos, considerando que nos casos de medicamentos tópicos reduz a necessidade de aplicação em curto espaço de tempo, além de diminuir o risco de uma superdosagem. Para o desenvolvimento de tais sistemas, torna-se necessário a utilização de materiais carreadores, ou seja, materiais capazes de transportar os princípios ativos em questão, sem alterar suas propriedades.

2.4 Materiais Lamelares

As tecnologias atuais requerem cada vez mais materiais com propriedades que não podem ser encontradas em materiais convencionais, mas, podem ser obtidas através de materiais híbridos, os quais podem oferecer uma faixa de aplicação muito maior comparado aos materiais isolados (José e Prado, 2005). Um exemplo destes materiais multifuncionais são os materiais híbridos orgânico-inorgânico.

Com destaque para os materiais híbridos que tratam da utilização de nanopartículas como cápsulas de armazenamento ou carregadores de interesse de espécies biológicas ou terapêuticas (Constantino et. al. 2010), promovendo uma liberação lenta e/ou controlada de princípios ativos.

Dentre muitos carreadores já estudados, os materiais lamelares permitem modificações químicas, que ocorrem por reações de intercalação de moléculas orgânicas ou troca dos cátions originalmente presentes nas lacunas interlamelares (Fonseca e Airoldi, 2003; Barhoumi et al. 2006; Geraud et al.

2008; Ambrogi, 2007; Gao et. al. 2013; Gasser 2009; Bugatti et al. 2011; Nejati 2015; Deák et al. 2018; Sahoo et al. 2013; Wang e Zhang 2012; Tammaro et.al. 2014; Trikeriotis e Ghanotakis 2007; Nejati et al. 2014; farahnaz et al. 2015).

Segundo a IUPAC, “ um composto lamelar é um material cristalino em que os átomos em uma lamela estão ligados por ligações químicas, enquanto os átomos das lamelas adjacentes interagem por forças físicas”. Segundo este conceito, inúmeras classes de compostos podem ser citadas como materiais lamelares tais como: grafite, argilominerais, hidróxidos lamelares, calcogenetos, os haletos de metais de transição, fosfatos de zircônio e seus derivados (Costa, 2011).

Estes são compostos cuja estrutura cristalina é constituída por empilhamento de unidades denominadas lamelas. Esses materiais são passíveis de sofrer intercalações topotáticas de natureza hospede/hospedeiro, em que o retículo cristalino é capaz de comportar espécie em sua estrutura, em um espaço chamado de espaço interlamelar (denomina-se hospedeiro), e a espécie que se hospeda é o hospede e terá suas características determinadas pela estrutura da lamela hospedeira (ADAD 1999).

As lamelas se formam a partir de ligações covalentes ao longo das direções “a” e “b” e se empilham na direção “c” permanecendo unidas entre si por ligações fracas, sendo ligações de Van der Waals se as lamelas forem neutras e ligações eletrostáticas se as lamelas forem eletricamente carregadas. A classificação com base à natureza elétrica das lamelas (Farahnaz et al. 2015), pode ser dividida em:

- I- Lamelas negativas passíveis de sofrerem reações de trocas catiônicas, como são os calcogenitos e alguns argilosminerais;
- II- Os que possuem lamelas neutras, como por exemplo: grafita, fosfato, fosfonatos, ácidos silícicos e hidróxidos simples lamelares.
- III- Os que possuem lamelas carregadas positivamente, as quais são passíveis de intercalação de ânions, como no caso dos hidróxidos duplos lamelares (HDL) e hidroxissais lamelares (HSL).

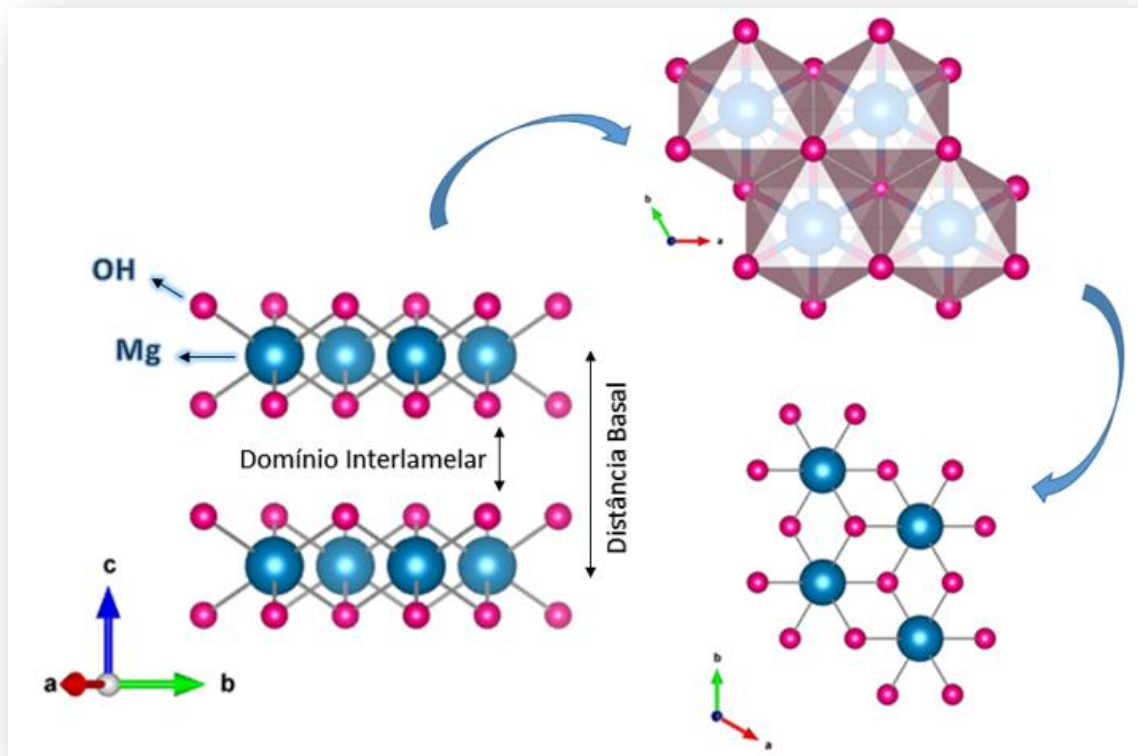
2.4.1 Hidróxidos Duplos lamelares

Minerais da família das argilas aniônicas são reportados por mineralogistas desde o século passado, porém, o primeiro relato desses minerais ocorreu em 1842 na Suécia. A descoberta tratava-se da hidrotalcita um pó branco que poderia ser facilmente macerado. Simultaneamente outro material era descoberto e chamado de piroaurita por possuir propriedades semelhantes ao ouro quando aquecido, depois de algum tempo identificaram sua estrutura como análoga a da hidrotalcita com características semelhantes mas elementos diferentes (Tronto, 2006). Essas foram as primeiras descobertas dos compostos naturais da família das argilas aniônicas.

Anos mais tarde surgiram as primeiras pesquisas reportadas sobre a síntese desta classe de materiais em laboratório datada de 1930, quando Feitknecht reagiu soluções diluídas de sais metálicos com hidróxidos e obteve os primeiros hidróxidos duplos lamelares (Reis, 2004).

Os compostos do tipo hidrotalcita possuem lamelas do tipo brucita ($Mg(OH)_2$), um mineral que possui estrutura com centro metálico de Magnésio coordenado à hidroxilas. Esta estrutura se forma com octaedros regulares que compartilham arestas entre si formando camadas neutras e planas (Crepaldi e Valim, 1998), mantidas “empilhadas” por meio de ligações de hidrogênio entre as camadas adjacentes, como mostra a estrutura na Figura 8.

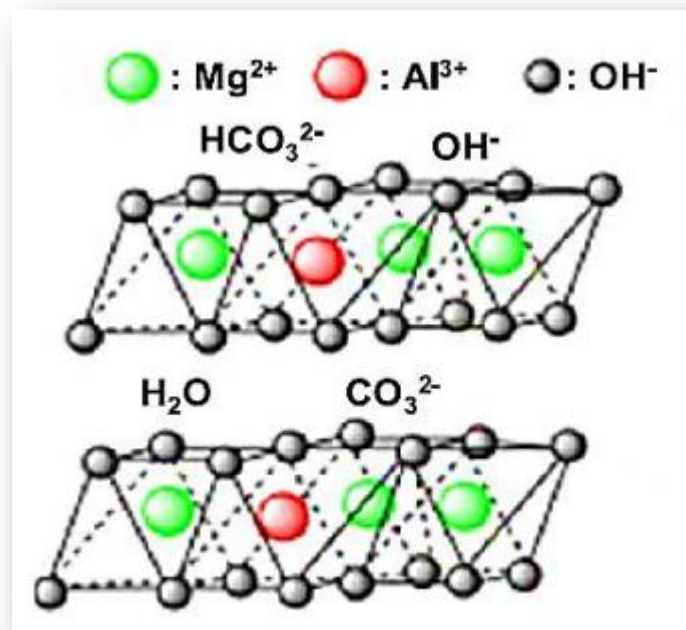
Figura 8: Representação esquemática da estrutura da Brucita



Fonte: Adaptado da internet.

Na estrutura da hidrotalcita, os cátions bivalentes são parcialmente substituídos por cátions trivalentes, fazendo com que o composto apresente um resíduo de carga positiva, desta forma a lamela apresenta dois cátions metálicos com cargas 2+ e 3+, com espécies aniônicas no domínio interlamelar neutralizando a densidade de carga positiva residual. A hidrotalcita constitui-se de uma estrutura com centros metálicos Mg^{2+} e Al^{3+} com ânions carbonatos intercalados (Reis, 2009). Neste caso, a estrutura não forma sítios octaédricos regulares, mas sim achatados na direção do empilhamento das lamelas (Figura 9) e possui estrutura correspondente a estrutura dos HDLs (Marangoni, 2010).

Figura 9: Representação esquemática do mineral natural Hidrotalcita.

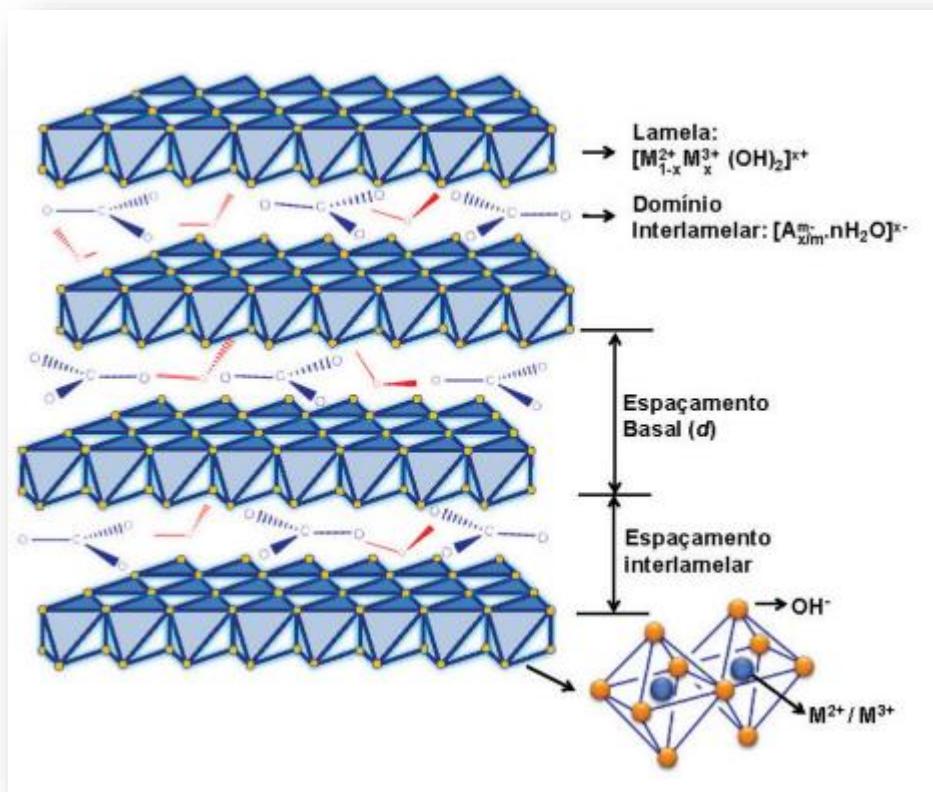


Fonte: Adaptado de Reis, (2009).

Com a substituição isomórfica de cátions bi por trivalentes as lamelas passam a ter uma carga residual positiva. Para obter a neutralidade do sistema, ânions são intercalados entre as lamelas e juntamente com as moléculas de água promovem o empilhamento lamelar com um domínio interlamelar pouco ordenado (Cunha et. al. 2010). A união das lamelas, não ocorre apenas por ligações de hidrogênio como no caso da brucita que possui estrutura neutra, mas, também por uma força de atração eletrostática entre as lamelas positivas e os respectivos ânions intercalados.

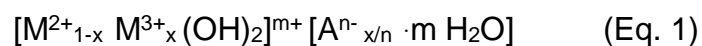
A Figura 10 representa a estrutura de um HDL e seus respectivos parâmetros.

Figura 10: Estrutura de um HDL e seus respectivos parâmetros.



Fonte: Adaptado de Cunha et al. (2010).

Esses compostos possuem uma fórmula geral para sua identificação, mostrada na Equação 1:



Onde M²⁺ e M³⁺ representam os cátions metálicos bivalentes e trivalentes respectivamente, Aⁿ⁻ representa ânions intercalados que podem balancear as cargas, e manter os HDL's eletricamente neutro como um todo (Mengting et. al. 2021).

A Razão molar entre os cátions di e trivalentes na estrutura, pode possuir uma variação de 1 a 8, correspondente a uma faixa "X" (na formula geral) de 0,5 < x > 0,14, essa variação vai determinar a densidade de carga residual da lamela, considerando que os cátions trivalentes são responsáveis pelas cargas em excesso da lamela. A redução na razão molar entre M²⁺/M³⁺, implica no aumento da densidade de carga resultando em um aumento de ânions intercalados como consequência da capacidade de troca iônica. Analogamente, se houver um

aumento na razão molar M^{2+}/M^{3+} , acontecerá uma redução da quantidade de carga e a redução de ânions intercalados (Jaerger, 2017).

Uma grande variedade de Hidróxidos duplos lamelares pode ser sintetizada usando combinações de metais di e trivalentes, além da variação da proporção molar entre eles e dos ânions intercalados, os pares de cátions devem respeitar uma faixa indicada de raio iônico, que permita os metais apresentarem coordenação octaédrica, essa faixa possui um valor aceito pelos pesquisadores de 0,50-0,74 Å. Valores acima ou abaixo desta faixa tornam o composto instável, como por exemplo: Cátions maiores com Ca (II) que possui um raio iônico de 1,0 Å, pode participar de estruturas como no mineral Hidrocalumita, porém com ambiente octaédrico instável, porque ocorre a abertura de um lado do octaedro no domínio lamelar, levando a uma coordenação adicional de uma molécula de água (6+1), de forma que os metais fiquem descentralizados em relação ao plano médio das lamelas. Por outro lado, cátions menores que 0,5 Å, como Be (II) ou B(III) com raios iônicos de 0,27 Å e 0,12 Å respectivamente, formam estruturas tetraédricas (Silva, 2020).

Os ânions presentes no espaço interlamelar são responsáveis por estabilizar a estrutura do HDL, em função do resíduo de carga gerado (como já citado). Esses ânions podem ser das mais diversas naturezas ou seja: ânions orgânicos, inorgânicos, biomoléculas, complexos aniônicos, além de adaptações e modificações no domínio lamelar para intercalação de moléculas não aniônicas, como na intercalação de moléculas hidrofóbicas através da adsolubilização de surfactantes no espaço interlamelar (Crepaldi e Valim, 1998; Costa, 2011; Cursino, 2014).

Existem outros dois parâmetros importantes a se analisar: a distância interplanar basal (d), definida como a distância entre dois centros metálicos de duas lamelas consecutivas e a distância interlamelar (l), que é o espaçamento existente entre duas superfícies internas de duas lamelas adjacentes, como mostrado na Figura 10. Desta forma, o espaçamento basal é a somatória da espessura da lamela que varia em uma faixa de 4,5 a 4,8 Å dependendo da natureza do metal que compõe a lamela mais a distância interlamelar, que pode possuir uma variação de espaço maior, considerando a orientação das espécies intercaladas, o grau de hidratação e a interação entre ambos (Costa, 2011).

As lamelas se empilham de acordo com a coordenação do metal, mas a estrutura pode ser alterada ou deslocada gerando politipos e polimorfos, (o polimorfismo é definido como a capacidade de um mesmo material existir em mais de uma forma cristalina, já o politipismo é uma forma especial de polimorfismo em que a estrutura cristalina se apresenta de forma unidimensional), desta forma as lamelas podem ter deslizamento ou rotações, de forma a gerar diferentes polimorfismos (Crepaldi e Valim, 1998).

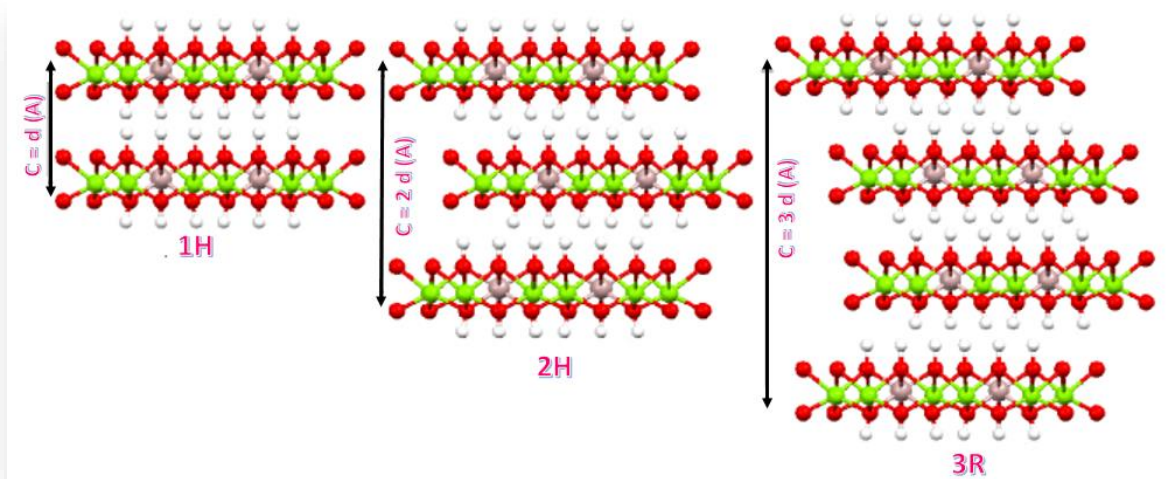
Estes compostos são diferenciados em uma nomenclatura que se procede de um número e uma letra, o número informa a quantidade de célula unitária do cristal e é chamado de periodicidade (1,2 ou 3), a letra informa o sistema cristalino que pertence o cristal podendo ser hexagonal (H) ou (R) para romboédrica (Costa, 2011).

Quando a lamela não é equivalente por simetria à sua adjacente, fazendo com que a célula unitária do material seja composta por duas ou mais estruturas lamelares é um politipismo, de polimorfismo unidimensional que permite ao material apresentar modificações estruturais sem variar a estequiometria. Os difratogramas de raios X destes compostos mostram padrões relacionados ao empilhamento das lamelas, sendo possível a obtenção de três politipos possíveis, sendo eles:

- 3R, quando a distância interplanar é igual ao eixo cristalográfico dividido por três ($c/3$), sendo este o politipo mais comum encontrado nos HDLs tanto sintéticos quanto naturais.
- 2H, refere-se a igualdade de quando a distância interplanar é igual a $c/2$, este por sua vez é um politipo mais raro e associado à formação de HDLs em altas temperaturas e pressões.
- 1H com distancia interplanar igual ao eixo c , é bastante raro e associado a HDLs frequentemente com intercalações de ânions sulfatos (Jaerger, 2017; Costa, 2011),

Os politipos estão apresentados na Figura 11.

Figura 11: Politipos de HDLs



Fonte: Adaptado de Jaeger (2010).

A existência dos tipos 1H e 2H está relacionada ao estado de hidratação dos HDLs. Este fato pode ser comprovado pela existência de uma argila aniônica idêntica a piroaurita, porém com maior grau de hidratação que se apresentou com politipo 2H, confirmando que o estado de hidratação tem influência determinante na estrutura dos cristais. Outro teste realizado por pesquisadores consistiu na sintetização de argilas com alto grau de hidratação, com ânions intercalados de cromatos e dicromatos, que se apresentaram em formas de politipo 2H, porém quando os compostos foram secos totalmente, se apresentaram em forma de politipos 3R (Crepaldi e Valim, 1997).

O estado de hidratação global de um hidróxido duplo lamelar é o somatório das hidratações extrínsecas e intrínsecas. As hidratações extrínsecas referem-se às águas adsorvidas na superfície dos cristalitos e as hidratações intrínsecas referem-se às moléculas de água localizadas no domínio lamelar hidratando os ânions intercalados (Reis, 2004).

Portanto, a hidratação do material é dependente do método e condições de síntese dos mesmos. Existem várias metodologias de sínteses para obtenção de HDLs. Dentre eles os métodos de co-precipitação, sal-óxido, síntese hidrotermal e hidrólise induzida são citados: (Marangoni, 2010; Reis, 2004; Silva 2020).

- Os Métodos de co-precipitação: podem se apresentar de três maneiras: pH crescente, constante e decrescente:

I- A co-precipitação a pH crescente, consiste na adição de uma solução alcalina que contém o ânion a ser intercalado, sobre uma solução que contenha o cátion de formação da lamela.

II- Para co-precipitação a pH constante, mais comum para a preparação de hidróxidos duplos lamelares, com obtenção de material com boa organização estrutural e pureza, neste método uma solução contendo sais dos cátions é gotejada sobre uma solução contendo ânions a ser intercalado. Para manter o pH, uma solução de KOH ou NaOH é adicionada durante a síntese.

III- A terceira maneira de realizar a co-precipitação é a pH decrescente, esta é a adição de uma solução contendo sal do cátion, sobre uma solução contendo a base e o ânion a ser intercalado. Estes processos são geralmente realizados a temperatura ambiente, entretanto pode-se realizar as sínteses a temperaturas elevadas.

- Sal-óxido: é a síntese utilizada também para produção de hidróxidos duplos lamelares. Esta reação ocorre entre uma suspensão de óxido do metal divalente com uma solução do sal formado pelo cátion trivalente e o ânion também intercalado, aguardando-se um certo tempo entre as adições para manter-se o pH constante.

- Síntese hidrotermal: Neste método, os cátions se apresentam na forma de óxido, os quais ficam suspensos em água. Uma solução ácida é adicionada a mesma, cuja a base conjugada se pretende intercalar, (pode-se obter o mesmo processo substituindo-se a solução ácida por anidro), reação é realizada a altas pressões e temperaturas.

- Hidrólise induzida: reação entre o hidróxido do cátion trivalente e uma solução do sal formado pelo cátion divalente e o ânion a ser intercalado.

A biocompatibilidade dos HDLs os tornam materiais interessantes para área medicinal e farmacológica. Nos últimos anos inúmeros artigos relatam sobre a interação de produtos biologicamente ativos em HDLs, como uma estratégia para aumentar a estabilidade das substâncias, para aplicação em terapias modernas e para diagnósticos clínicos (Cunha et. al. 2020).

A utilização de HDLs como carreadores de fármacos possibilitam a estabilidade física, química, terapêutica e toxicológica do princípio ativo durante o período de armazenamento (prateleira). Outra propriedade interessante dos sistemas híbridos é sua característica de direcionar o princípio ativo para alvos

específicos e regular sua liberação no organismo, de forma a manter um platô de liberação com o princípio ativo por mais tempo e menores probabilidades de intoxicação por altas dosagens (Cunha et. al. 2010; Mengting et. al. 2021; Fonseca e Aroldi, 2003).

Dentre as inúmeras pesquisas realizadas nos últimos anos sobre incorporação de diversos ativos biológicos em hidróxidos duplos lamelares alguns foram reportados nesta revisão, como por exemplo, a pesquisa de Li et. al. (2022) que desenvolveu um sistema de hidróxido duplo lamelar Mg/Al dopado com nanopartículas de prata e clorina (Ce6) (utilizada para tratar bactérias gram-positivas e gram-negativas). A dopagem dos dois compostos teve como objetivo o efeito sinérgico antibacteriano. Os resultados obtidos mostraram que o nanocompósito é eficiente, o sistema mostrou fotoestabilidade aprimorada para Ce6 e a atividade antimicrobiana das nanopartículas de prata com capacidade sustentada, essas características conferem ao sistema eficácia para bactérias Gram- positivas e Gram-negativas e resistentes a medicamentos.

Ranjibar et al. (2022), realizou estudos com hidróxidos duplos lamelares de Mg/Al para intercalação de 5-fluorouracil (agente quimioterápico) e doxorubicina (princípio ativo para tratamentos de carcinomas), o sistema foi posteriormente adicionado ao biopolímero de carboximetilamido. Os resultados apresentados mostraram um perfil de liberação controlada, com testes de viabilidade celular que possuíram uma liberação sustentada dos princípios ativos contra linhagem celular de câncer de cólon, indicando que a formulação possui potencial para administração oral de fármaco.

Barhoumi et al. (2006), publicaram um trabalho que relata o uso de um material híbrido contendo urease associada à matriz de HDL de zinco e alumínio como biossensor. A imobilização da enzima foi realizada através do método da troca iônica, partindo-se da matriz Zn_3Al/DS . O material resultante foi depositado sobre o detector e a resposta do biossensor foi obtida através de medidas de impedância e capacitância, sendo observado um aumento no valor do limite máximo de intervalo dinâmico da impedância em relação à capacitância.

Outra literatura reportou a imobilização da enzima fosfatase alcalina em HDL de magnésio e alumínio por coprecipitação. O material híbrido isolado apresenta uma estrutura esponjosa interessante, constituída de macroporos que favorecem a difusão de moléculas em direção ao centro ativo da enzima. Os

testes de permeabilidade dos filmes híbridos e da atividade enzimática foram avaliados positivamente em ensaios eletroquímicos com hidroquinona difosfato (Geraud et. al. 2008).

Outro anti-inflamatório imobilizado por matriz de HDL foi celecoxib (uma molécula neutra) em HDL/CO₃ calcinado, como um meio de evitar a cristalização do fármaco amorfo quando armazenado para uso posterior. No estudo em questão, o HDL calcinado foi suspenso em solução etanólica contendo o fármaco solubilizado e posteriormente a mistura foi seca a vácuo. Após alguns testes os resultados mostraram que em determinadas concentrações do fármaco em HDL, a cristalização é suprimida e a solubilidade é aumentada nas condições avaliadas (Ambrogi, 2007).

A intercalação de Vitamina C em dois hidróxidos duplos lamelares Mg/Al e Mg/Fe respectivamente, preparados pelo método de síntese de calcinação-reidratação (método de reconstrução), foi analisada por Gao et. al. 2013, os resultados indicam intercalação bem sucedida da vitamina no espaço interlamelar dos HDLs. Quanto aos estudos de liberação, foram realizados em meio de água deionizada (solução controle) e em soluções aquosas de CO₃²⁻, e os resultados mostraram que o sistema de HDL de magnésio e alumínio possui melhor liberação em relação ao sistema de HDL Mg/Fe.

Outro estudo relacionando hidróxidos duplos lamelares e vitamina C, foi realizado por Gasser (2009), no qual, os HDLs produzidos foram Zn/Fe e Mg/Fe, respectivamente. O ácido ascórbico (vitamina C), foi intercalado pelo método de troca iônica onde os ânions da matriz foram trocados por vitamina. A intercalação permite a mesma (vitamina) uma melhor preservação de sua bioatividade, além de permitir uma liberação controlada. Dentre os resultados relatados, os estudos em relação concentração, pH e cinética, mostraram uma rápida intercalação (em torno de 60 min) da vitamina por HDLs Zn/Fe e Mg/Fe. Os comportamentos de liberação também foram examinados pela desintercalação e a vitamina estabilizada pode ser intencionalmente descarregada dos híbridos através de reação de troca iônica ou dissolução da estrutura dos HDLs.

Um estudo realizado com materiais que possuem atividades antimicrobianas, mais especificamente: 2,4-Diclorobenzoato e para-hidroxibenzoato, foram intercalados em HDL de Zn/Al, via reações de trocas ânionicas. Os nanohíbridos obtidos de hidróxido duplo lamelar de zinco e

alumínio intercalado com 2,4-Diclorobenzoato, e hidróxido duplo lamelar de zinco e alumínio intercalado para-hidroxibenzoato (Zn/Al-BzDC e Zn/Al-p-BzOH) respectivamente, foram dispersos em policaprolactona (PCL), gerando diferentes morfologias: um nanocompósito esfoliado com Zn/Al-BzDC e um microcomposto com Zn/Al-p-BzOH. As diferenças encontram-se nas diferentes interações entre os dois ânions moleculares intercalados e as lamelas do material. O estudo relata que os dois filmes obtidos reagem de formas diferentes para a liberação do princípio ativo (espécies antimicrobianas) quando em contato com soluções fisiológicas. O relato do artigo mostrou o estudo de liberação das frações antimicrobianas, para os materiais que possuíam espécies livres (material esfoliado) dispersas no polímero, a liberação era rápida e ocorria em uma única etapa, já para o material em que o composto estava intercalado no compósito a liberação foi mais lenta em duas etapas, uma primeira de liberação rápida ocorrendo nos primeiros dias e uma segunda etapa lenta, estendendo-se por meses (Bugatti et al. 2011).

O artigo desenvolvido por Nejati 2015, relatou um estudo de intercalação de cetirizina em hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al e quitosana. Ao considerar o crescimento das lamelas, encontrou-se uma nítida interferência da quitosana nas mesmas, pois, ao aumentar a concentração de quitosana, o crescimento do cristalito é inibido em ambas as direções a e c. Ao realizar a síntese para intercalação da cetirizina os autores relatam o aumento no espaçamento basal do material HDL, indicando a intercalação de cetirizina. Estudos in-vitro de liberação foram investigadas, e relatou-se que o aumento da concentração de quitosana não interferiu somente na inibição do crescimento das lamelas, mas também no perfil de liberação, onde, o aumento da concentração da quitosana, diminui a concentração de cetirizina liberada. A relação pH x concentração do fármaco também foi estudada, e mostrou que em pH 7,4, a liberação do fármaco é mais lenta.

O trabalho publicado por Deák et al. 2018, relatou a intercalação de ácido quinurênico (KYNA) o qual possui propriedades anti-ulcerativas, em carreador HDL de Mg/Al, em uma reação de sintetização por reação de troca iônica. A estrutura dos materiais híbridos KYNA/HDL obtidos foi estudada, verificando que as moléculas de KYNA formam um arranjo de monocamada. A quantidade total de intercalação das moléculas do ácido na estrutura do HDL foi em média de

120 mg KYNA por g de HDL. As camadas de HDL preparadas foram quase completamente dissolvidas (~ 83% em peso) no meio de fluido gástrico simulado (pH = 1,5) em 60 min, e as moléculas de KYNA encapsuladas foram liberadas do espaço interlamelar.

O estudo de Sahoo et al. 2013, discorreu sobre a intercalação do fármaco fosfato sódico de dexametasona em HDL, composto por lamelas de Mg/Al, o qual foi sintetizado pelo método de co-precipitação. O estudo apresentado pelo autor comprova a intercalação do fármaco no espaço interlamelar, bem como, demonstrou o perfil de liberação do mesmo. Quando puro ou em mistura física o fosfato é liberado instantaneamente, quando intercalado no HDL segue um perfil de liberação rápida em um primeiro momento (em até 3 horas), seguido de uma liberação controlada (após 3 horas de liberação).

Compostos de argilas inorgânicas intercaladas com ânions antibióticos foram estudados por Wang e Zhang (2012), os autores trabalharam a intercalação de quatro antibióticos, sendo eles: Benzoato (BZ), succinato (SU), benzil penicilina (BP) e ticarcilina (TC) em matrizes de HDL Mg/Al respectivamente. Os materiais foram sintetizados por trocas iônicas e após a intercalação foram testados por sua capacidade antibacterianas em relação ao crescimento de *Micrococcus lysodeikticus*, respondendo positivamente a taxa de inibição da bactéria.

O estudo de Mohammad e Mohd (2010), relatou sobre a intercalação do ânion galato, proveniente do ácido gálico (ácido 3,4,5-tri-hidroxidobenzóico) que possui propriedades anti-inflamatórias e anti-carcinogênicas, em matriz de HDL de Zn/Al. Os resultados mostraram a obtenção de um material orgânico-inorgânico sintetizado pelo método de troca iônica. A liberação do ânion da estrutura ocorreu em meio de solução aquosa de carbonato em várias concentrações pelo método de troca iônica, e pode-se observar que nos 500 primeiros minutos a liberação ocorreu de forma mais rápida em todas as concentrações, onde posteriormente a este tempo ocorreu a liberação controlada do ânion alcançando um equilíbrio no t=1000 min.

O trabalho de Tammaro et al. 2014, foi baseado na modificação da hidrotalcita com a intercalação de íons fluoreto na estrutura lamelar da mesma. O objetivo do trabalho foi a modificação de uma resina dentária, incorporado a estrutura da mesma a hidrotalcita modificada e com íons fluoreto no seu espaço

interlamelar, buscando uma liberação prolongada destes íons e uma melhora nas propriedades mecânicas da resina, este material foi sintetizado via troca iônica. A resina melhorou significativamente suas propriedades mecânicas quando em contato com HDL intercalado com fluoreto em comparação com a resina pura, a melhora aumenta com aumento da concentração de carga. As curvas mostradas nos gráficos de liberação em função do tempo do íon fluoreto, mostraram uma boa ancoragem do íon na matriz, como em outros casos a liberação em um primeiro momento é rápida, como esperado para uma matriz rígida e vítrea, seguida de uma liberação linearmente dependente do tempo e mostra uma dependência inversamente proporcional a concentração, isso ocorre devido a morfologia encontrada (delaminada e bem dispersa), neste caso os íons flúor ficam menos protegidos pelas lamelas do HDL e mais disponíveis para interação com a resina, grandes tactóides são formados, e os íons ficam menos disponíveis para troca iônica, pois, estão difundidos na resina. Desta forma, foi observado que a liberação extrapolada pode ocorrer por até aproximadamente um ano com uma concentração de ppm.

Trikeriotis e Ghanotakis 2007, pesquisaram sobre a intercalação de moléculas ativas da classe de antibióticos hidrofóbicos e hidrofílicos, os compostos hidrofóbicos (gramicidina e anfotericina B), foram incorporados ao HDL de Mg/Al por membranas artificiais formados por micelas em compostos carregados negativamente o que permitiu a troca iônica com o HDL. Os compostos hidrofílicos (ampicilina e ácido nalidíxico), foram intercalados diretamente pelo método de reação de troca iônica. A intercalação dos antibióticos é uma reação reversível, quando o nano-híbrido é colocado em um meio reacional adequado, os antibióticos podem ser liberados para o meio desejado. A liberação ocorre em meio ácido, onde as lamelas são esfoliadas, e ocorre então a liberação do princípio ativo, ou na presença de ânions onde ocorre então a troca iônica entre o composto intercalado e o ânion do meio. Os antibióticos hidrofóbicos foram liberados em uma solução de 0,5% (p/v) de dodecilmaltosídeo, com a adição de NaCl 0,2M, no caso dos dois HDL com anfotericina B e gramicidina. O perfil de liberação foi analisado em tempo de 120 minutos, o mesmo é semelhante aos outros perfis já apresentados, primeiramente ocorre uma liberação mais rápida até que se chega a um patamar de liberação controlada, patamar este que se encontra em tempos diferentes

para cada princípio ativo estudado, sendo que ampicilina inicia-se em um tempo de 20 minutos, o ácido nalidíxico em torno de 40 minutos, anfotericina B em 60 minutos, e a gramicidina em 100 minutos ainda não estava em tempo de realizar uma liberação controlada.

O estudo realizado por Nejati et al. 2014, relata sobre um nanocompósito composto pela intercalação de hidróxido de cetirizina intercalado no hidróxido duplo lamelar de magnésio/alumínio, sobre Fe_3O_4 , usando método de síntese de co-precipitação para liberação sustentada do princípio ativo. Os estudos relacionados a estabilidade térmica da molécula, mostraram que a intercalação aumentou a estabilidade consideravelmente quando comparada com a molécula livre. A liberação in vitro foi realizada em tampão fosfato (pH=7,4), foram realizados experimentos com a mistura física de cetirizina e a molécula intercalada em HDL, a mistura física apresentou um perfil de liberação rápida, liberando em torno de 92% da cetirizina em 1 hora, devido a adsorção física da cetirizina sobre a superfície de HDL. Quanto ao composto cetirizina-HDL/ Fe_3O_4 , o perfil de liberação foi de um processo lento e persistente, a porcentagem de liberação de cetirizina da HDL magnética atingiu 59%, 64%, 72% e 80% após 60, 120, 240 e 420 min respectivamente (em pH de 7,4), este perfil pode ser justificado pela interação eletrostática da molécula de cetirizina e o espaço interlamelar do hidróxido duplo lamelar, e ao processo de troca iônica entre o íon intercalado e os ânions de fosfato na solução.

O estudo de Farahnaz et al. 2015, foi realizado com o ácido protocatecuico, que é um agente anticancerígeno, esse princípio ativo foi intercalado em compostos lamelares de Zn/Al sintetizado por duas rotas diferentes, a co-precipitação e a troca-iônica. A liberação do composto foi estudada pela técnica de Uv-Vis, em meio de soluções com pH de 4,8 e 7,4. O perfil de liberação obtido, foi de uma liberação muito rápida nos primeiros 10 minutos, o que indica que não ocorre uma interação entre o ácido e as lamelas de Zn/Al (como esperado), após a liberação rápida dos dez minutos, ocorre uma liberação mais lenta e controlada de ambos HDL's, que é resultado da interação eletrostática das moléculas dos ácidos intercaladas nas lamelas, as amostras tiveram 98% de liberação no meio em pH 4,8 e 86% em pH 7,4.

Foi encontrado uma literatura bibliográfica que reporta sobre trabalho com óleo essencial e hidróxidos duplos lamelares especificadamente. Lobo-Sánchez

et al. (2018), estudou a eficácia dos hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al em diferentes razões molares intercalados com óleo de eucalipto como materiais híbridos eficientes contra bactérias multirresistentes. Os HDL foram sintetizados por irradiação de micro-ondas e testados contra *Staphylococcus sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* e os resultados obtidos mostraram que a síntese preparada em pH 7,5 e razão molar 3 apresentou maior atividade bactericida. A concentração necessária para a atividade antibacteriana é relativamente baixa, com concentração mínima de 4 a 14 mg/ml para *Staphylococcus*, porém para *Pseudomonas aeruginosa* a concentração não foi suficiente embora o mecanismo proposto de inibição fosse correto a bactéria apresentou resistência aos compostos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Síntese e caracterização do hidróxido duplo lamelar de zinco/alumínio intercalado com íon dodecilsulfato e adsolubilizado com óleos essenciais de copaíba e melaleuca respectivamente, para aplicação em excipiente de pomadas dermatológicas.

3.2 Objetivos Específicos:

- Produção do hidróxidos duplos lamelares (Zn/Al) nas razões molares de 2:1, 3:1 e 4:1, intercalado com o ânion dodecilsulfato (DS).
- Adsolubilização do óleo de copaíba ou do óleo de melaleuca, na estrutura lamelar do HDL intercalado com DS.
- Incorporação do HDL adsolubilizado com os respectivos óleos no excipiente de uma pomada utilizada para tratamento cutâneo.
- Caracterização da matriz precursora e da matriz com óleos adsolubilizados pelas técnicas: difratometria de raios X (DRX), espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV).
- Caracterização da pomada incorporada com HDL adsolubilizado a partir das técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio (FTIR) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).
- Estudo de liberação dos óleos intercalados por ensaios em células de Franz e análise por cromatografia gasosa (CG).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 *materiais Utilizados*

Foram utilizados os sais nitrato de zinco hexahidratado ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ P.A., Synth), e nitrato de alumínio nonahidratado ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ P.A., Neon) para as sínteses de HDL 2:1, 3:1 e 4:1 respectivamente. Hidróxido de sódio em micro pérolas (NaOH P.A, Synth) e dodecil sulfato de Sódio (DSS $\text{NaC}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4$ 95%, Neon). O óleo de copaíba utilizado para adsolubilização foi gentilmente disponibilizado pela FERQUIMA pureza 100%. Os reagentes e materiais utilizados no experimento de liberação foram água destilada e álcool etílico 95% (Synth) como meio receptor, e membrana de nitrocelulose do tipo filtro de 0,45 μm HA 47 mm (Merk milipore) como barreira protetora. A extração foi realizada com n-hexano grau cromatográfico (98%). A pomada base utilizada foi adquirida em uma farmácia de manipulação VITAFARMA, com formulação composta por vaselina sólida e lanolina.

4.1.2 *Síntese dos hidróxidos duplos lamelares*

Os hidróxidos duplos lamelares foram preparados pelo método de coprecipitação a pH constante e em temperatura ambiente. As soluções dos sais nitrato de zinco nas concentrações de: 0,48 mol L^{-1} (2:1), 0,62 mol L^{-1} (3:1) e 0,69 mol L^{-1} (4:1), e nitrato de alumínio nas concentrações de: 0,24 mol L^{-1} (2:1), 0,21 mol L^{-1} (3:1) e 0,17 mol L^{-1} (4:1), foram gotejadas para cada razão molar simultaneamente, com uma solução de hidróxido de sódio 1 mol L^{-1} , em um frasco reacional contendo DS com concentração de 4 vezes a quantidade em mols do sal em relação a capacidade de troca aniônica dos HDLs, sob agitação magnética constante até o pH atingir o valor de aproximadamente 9. Em seguida, o precipitado formado foi lavado 5 vezes com água destilada e seco a 80 °C por 24 horas, posteriormente o material foi macerado e armazenado. Obteve-se uma série de HDLs intercalados com os ânions dodecilsulfato (DS, chamados de HDL/DS), com diferentes relações estequiométricas denominados $\text{Zn}_2\text{Al}/\text{DS}$, $\text{Zn}_3\text{Al}/\text{DS}$, $\text{Zn}_4\text{Al}/\text{DS}$, em relação ao HDL's provenientes das relações estequiométricas 2:1, 3:1 e 4:1 ($\text{M}^{2+}/\text{M}^{3+}$), respectivamente.

4.1.3 Adsolubilização dos óleos essenciais

Os HDL/DS obtidos no passo anterior foram misturados e macerados com óleo essencial de copaíba ou melaleuca por 10 minutos até a total incorporação do óleo no HDL, nas proporções de 3, 5, 10, 13 e 15% (m/m) de óleo em relação aos HDLs de partida, obtendo-se então os HDLs de ZnAl/DS adsolubilizados com óleo de Copaíba (HDL/Copa) ou HDLs de ZnAl/DS adsolubilizados com óleo de Melaleuca (HDL/TTO) denominados Zn₂Al/CopaX%, Zn₃Al/CopaX% e Zn₄Al/CopaX% ou Zn₂Al/TTOX%, Zn₃Al/TTOX% e Zn₄Al/TTOX%, onde X equivale ao % (m/m) de óleo adsolubilizado no HDL.

4.1.4 Incorporação dos HDLs adsolubilizados com óleos essenciais na pomada base.

A incorporação dos HDLs adsolubilizados com óleos essenciais em pomada base procedeu-se com a mistura de 40% (m/m) de HDL adsolubilizado em relação a base da pomada composta por 46,63% de vaselina sólida, Lanolina Anidra 26,67%, BHT 0,03% e Glicerina 26,67%. Com a finalidade de promover uma boa dispersão do material, a suspensão foi mantida sob agitação constante por aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente.

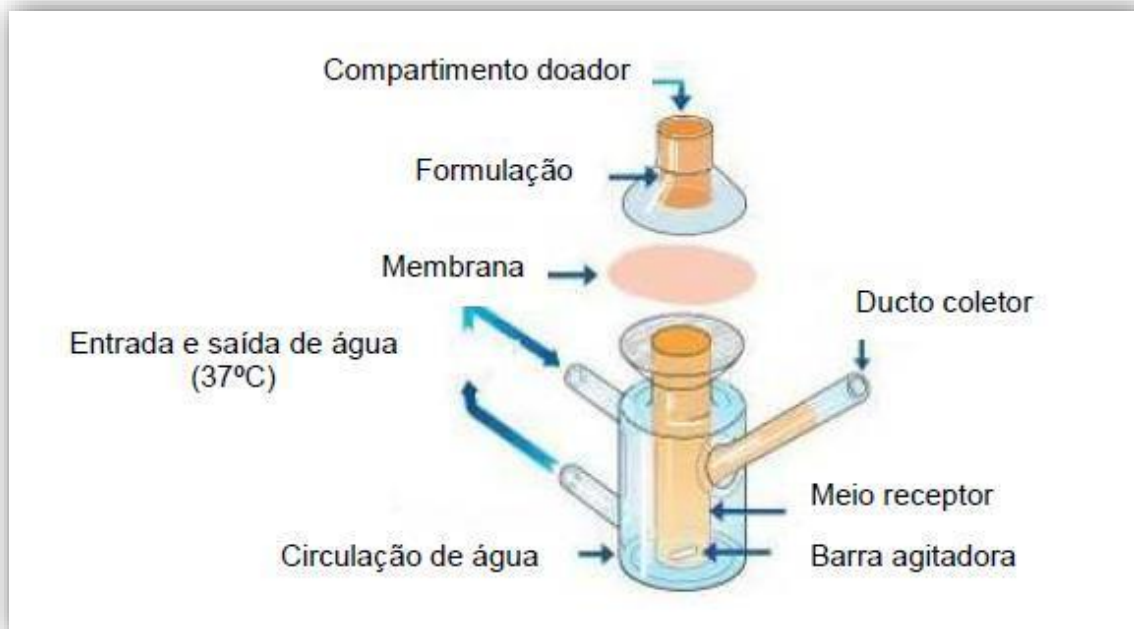
Os HDLs adsolubilizados contendo 10% de óleo foram selecionados para os testes de liberação, pois nesta concentração os materiais encontraram-se em pó, diferentemente daqueles contendo mais que 10% do óleo, os quais apresentavam uma mistura pastosa. Assim, foi possível obter uma pomada mais homogênea para realização dos testes de liberação.

4.1.5 Testes de Liberação

Foram realizados em sistemas de células de Franz da marca Hanson Research, placa de agitação da Mixdrive 6 e banho termostático Solab. Utilizou-se membranas de nitrocelulose, e as células foram mantidas em agitação constante de 400 rpm e em banho termostático a 36 °C (temperatura corpórea) e o meio receptor foi uma solução etanólica (70/30 v/v), respectivamente. As amostras avaliadas foram: HDL/Copa10% e HDL/TTO10% nas três razões molares (2:1, 3:1 e 4:1).

As alíquotas retiradas foram de 1 mL, o meio receptor foi repleto com a solução etanólica a cada amostra coletada. Os tempos de coleta foram: 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 18, 24, 36, 48, 60 e 72 h. As alíquotas foram então tratadas e caracterizadas através da técnica de cromatografia gasosa. A célula de Franz está representada na Figura 12.

Figura 12: Representação do sistema da célula de Franz.



Fonte: Adaptado da internet.

4.2 Caracterizações

4.2.1. Difratometria de Raios X

As medidas de Difratometria de Raios X (DRX) foram realizadas em um difratômetro de raios X modelo D2 Phaser da Bruker, utilizando radiação de cobre K_{α} ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). As análises foram conduzidas em porta amostras de acrílico com velocidade de varredura de $0,05^{\circ} \text{ min}^{-1}$, e incremento de $5 \text{ a } 70^{\circ} 2\theta$.

4.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho

As análises de Espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas em um equipamento Frontier Perkim-Elmer spectrometer com módulo de refletância total atenuada (ATR) em método de cristal de diamante. Os espectros de FTIR foram obtidos em um intervalo de $4000 \text{ a } 600 \text{ cm}^{-1}$, com resolução de 4 cm^{-1} e acumulação e 32 varreduras.

4.2.3 Análises Termogravimétricas

As análises termogravimétricas (TGA/DSC) foram realizadas em um equipamento SDT Q600 da TA Industries, no Laboratório de Física aplicada a materiais da Unicentro. As análises foram realizadas em módulo de DSC-TG Standard, em cadinho de alumina e atmosfera de ar em 100 mL min^{-1} , a rampa de aquecimento foi de $8,33 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 1000°C . As amostras analisadas foram: HDL/DS (2:1, 3:1 e 4:1) óleo de Copaíba (puro), HDL/Copa 3, 5, 10, 13 e 15%, óleo de Melaleuca (puro) e HDL/TTO 3, 5, 10, 13 e 15%.

4.2.4 Microscopia Eletrônica de Varredura

As imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram obtidas no microscópio eletrônico de varredura modelo Hitachi TM 3000, operando a 15 kV e fonte de filamento de tungstênio. As amostras para realização das microscopias foram maceradas e colocadas sobre uma fita de carbono.

4.2.5 Cromatografia Gasosa

As análises cromatográficas foram realizadas em um equipamento MS QP2010 ultra, da marca Shimadzu, e GC-2010 plus Shimadzu. Utilizou-se uma coluna DB-5 MS, espessura de $0,25 \text{ }\mu\text{m}$, comprimento de 30 m e diâmetro de $0,25 \text{ mm}$. As extrações das amostras foram feitas com volume de $750 \text{ }\mu\text{L}$ para $250 \text{ }\mu\text{L}$ de hexano, agitação em agitador vórtex por 2 minutos e centrifugadas por 3 minutos. A injeção foi realizada manualmente, volume de $2 \text{ }\mu\text{L}$.

O método de análise desenvolvido para o óleo de copaíba ocorreu em temperatura inicial de $60 \text{ }^\circ\text{C}$, a temperatura do injetor em $190 \text{ }^\circ\text{C}$ e modo de injeção splitless. A rampa de aquecimento foi de temperatura inicial em $60 \text{ }^\circ\text{C}$ para $125 \text{ }^\circ\text{C}$ com aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, passando para $200 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ com aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ com tempo de análise de 22,5 minutos.

As análises para o óleo de melaleuca foram realizadas com temperatura inicial de 60°C por 1 minuto, em seguida a temperatura sobe para 70°C em uma taxa de 10°C/min e permanece por 3 minutos a essa temperatura, em 2°C/min ela aumenta até 80°C , com mudança de rampa de aquecimento para 5°C até a temperatura de 140°C , com tempo de análise de 33 minutos. A temperatura do injetor é 220°C no modo splitless.

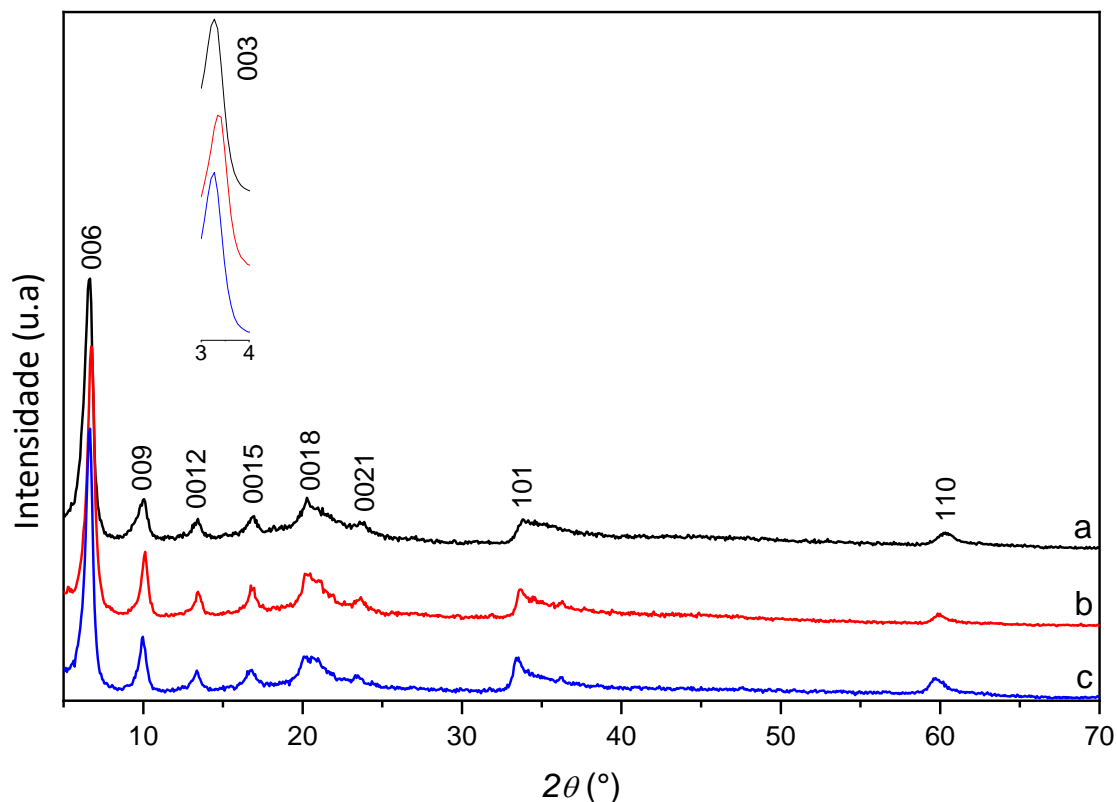
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Materiais Precursores

5.1.2 Difratomia de Raios X

As amostras antes e pós adsorção foram maceradas, para obtenção de um material em pó homogêneo. Os difratogramas de raios X foram obtidos para as amostras de hidróxidos duplos lamelares precursores: Zn_2Al/DS , Zn_3Al/DS , e Zn_4Al/DS como mostra a Figura 13.

Figura 13: Difratomias de raios X: Zn_2Al/DS (a), Zn_3Al/DS (b), and Zn_4Al/DS (c). Indicação adicional do pico (003) de todos os difratogramas.



A estrutura lamelar é indicada devido a presença de picos de difração referentes aos planos de reflexão basal na direção do empilhamento das lamelas (00l).

O valor teórico calculado da distância basal de intercalação dos ânions que possuem o agrupamento Sulfonado (Costa et. al. 2009), é obtido pela equação 2:

$$dL=9,7+1,27nc \times \text{sen} \alpha \quad (\text{Eq.2})$$

Em que nc = número de carbonos da cadeia carbônica e α é o ângulo da inclinação da cadeia alquílica intercalada. Este cálculo é referente a uma camada de ânion intercalado. As moléculas de hidratação podem ser consideradas com valor de 2,8 Å, para o caso de ânions hidratados, como pode-se observar na Tabela 1.

Tabela 1: Valor teórico da distância basal do HDL Zn/Al intercalado com DS.

Ânion	nc	α	d (Å)	d (Å) (ânion hidratado)
Dodecil sulfato	12	54°	22,33	25,13
carbonos				

Fonte: Jaerger, 2017

Os parâmetros de rede “a” são obtidos pela multiplicação da distância basal d (110) em 2θ por 2, ou seja, $a = 2d$ (110), como pode-se observar na Tabela 2.

É possível observar, que o valor do parâmetro de rede aumenta com o aumento da razão molar nos materiais precursores. Como “a” está relacionado com a distância entre os metais na estrutura lamelar, ou seja, o aumento da proporção de Zn^{2+} em relação ao Al^{3+} , modifica a distância entre os metais porque o raio iônico do Zn^{2+} é maior (0,74 Å), em comparação com raio iônico do Al^{3+} (0,53 Å). Os valores obtidos para “a” comprovam que a série de materiais de HDL Zn/Al com distintas razões molares foram satisfatoriamente sintetizadas.

Tabela 2: Valores experimentais das distâncias lamelares (d_{001} , Å) dos HDLs Zn_2Al , Zn_3Al e Zn_4Al intercalados com ânions DS e do parâmetro “a” destes materiais.

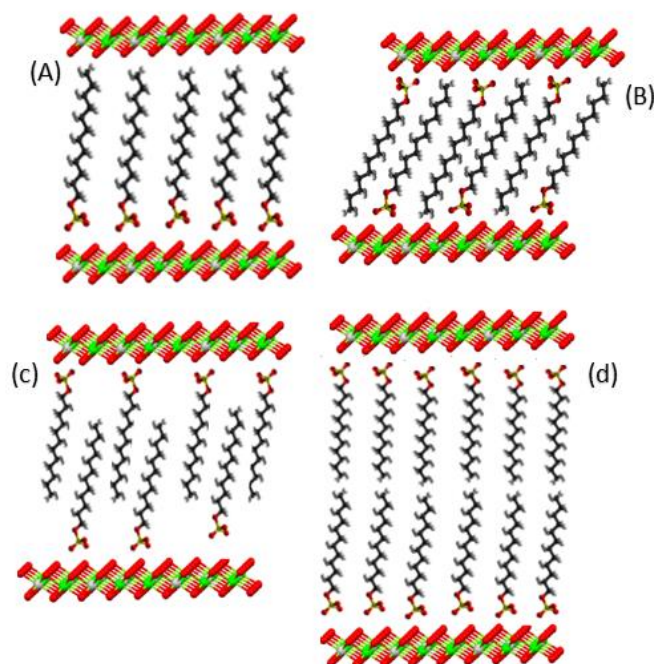
Composto	Distância Basal (Å)	Parâmetro a (Å)
Zn_2Al/DS	27,48	3,066
Zn_3Al/DS	26,11	3,086
Zn_4Al/DS	26,82	3,097

A Equação 3 mostra a fórmula de Bragg, a qual foi utilizada para os cálculos das distâncias basais dos respectivos materiais, e corrigidas de acordo com os cálculos de Hermans (de Oliveira et. al. 2021; Hermans et. al. 2014).

$$d = \frac{n\lambda}{2\text{sen}\theta} \quad (\text{Eq. 3})$$

Obteve-se os valores de distância basal de: 27,48 Å, 26,11 Å e 26,82 Å para Zn₂Al/DS, Zn₃Al/DS, e Zn₄Al/DS respectivamente, esses valores estão de acordo com os reportados nas literaturas pesquisadas, indicando a formação de fase em hidróxidos duplos lamelares intercalados com DS (de Oliveira et. al. 2021; Cursino et. al. 2013). Os valores obtidos através dos difratogramas de raios X, quando comparados aos valores teóricos calculados pela Equação 2, são relativamente maiores. Esses aumentos podem estar vinculados a águas de hidratação, bem como, a posição do ânion dentro da lamela, como pode se observar na indicação da Figura 14, que mostra algumas posições de intercalação de ânions na estrutura lamelar como uma forma mais linearizada (a) das cadeias carbônicas em estrutura de monocamada. Na Figura 14-b, há uma posição mais inclinada na formação de uma monocamada. Neste tipo de empacotamento a distância lamelar tende a diminuir considerando a inclinação dos ânions dentro da lamela ocupando menor espaço na posição vertical. A terceira forma de posicionar-se do DS é na forma estratificada, quando os ânions possuem uma estrutura mais organizada para formação de uma bicamada, porém a mesma não está formada, como observa-se na Figura 14c. Uma quarta estrutura corresponde a formação de bicamadas de DS, Figura 14-d (d), onde esta posição confere ao material uma distância lamelar maior em comparação as últimas três, pois, deve-se considerar distância do ânion duas vezes.

Figura 14: Possíveis posições do DS em estruturas lamelares: monocamada linear (a), monocamada inclinada (b), estrutura estratificada (c), formação de bicamadas (d).



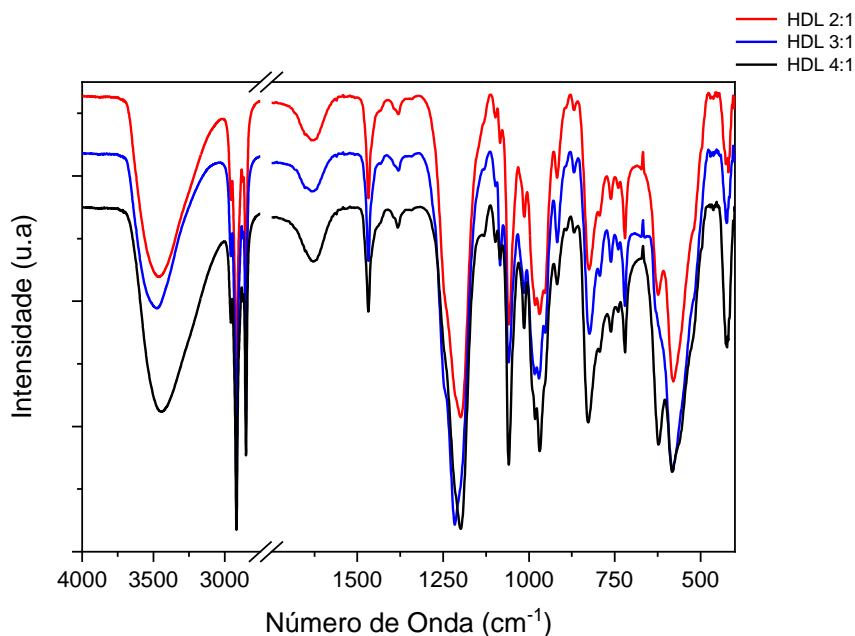
Fonte: O autor.

A carga residual da lamela é proveniente do íon Al^{3+} , portanto, é maior nas razões molares de $\text{Zn}_2\text{Al/DS} > \text{Zn}_3\text{Al/DS} > \text{Zn}_4\text{Al/DS}$. A quantidade de dodecilsulfato de sódio é proporcional a carga residual, que por sua vez é proporcional a distância basal, isso se explica porque nos materiais com mais DS ($\text{Zn}_2\text{Al/DS}$) ocorre mais repulsões entre as cadeias carbônicas, causando um afastamento das lamelas. Quanto às distâncias basais dos materiais $\text{Zn}_3\text{Al/DS}$ e $\text{Zn}_4\text{Al/DS}$, não seguiram este parâmetro, isso pode ser explicado pela organização das moléculas de DS no domínio lamelar. A formação da camada de DS indicada pela distância basal dos materiais (Jaerger 2017, Cursino, 2013), é mais linear nos materiais com menos moléculas intercaladas (3:1, 4:1), considerando que possuem mais espaços livres para se organizarem, pois, com maior número de moléculas intercaladas de DS o espaço interlamelar fica mais preenchido, delimitando a organização molecular do dodecilsulfato isso explica o pequeno aumento da distância basal no material $\text{Zn}_4\text{Al/DS}$.

5.1.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) dos HDLs/DS

As análises de FTIR foram realizadas para os compostos Zn_2Al/DS , Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS . Os espectros de infravermelho dos HDLs/DS estão representados na Figura 15.

Figura 15: Espectros de FTIR para as amostras de Zn_2Al/DS , Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS .



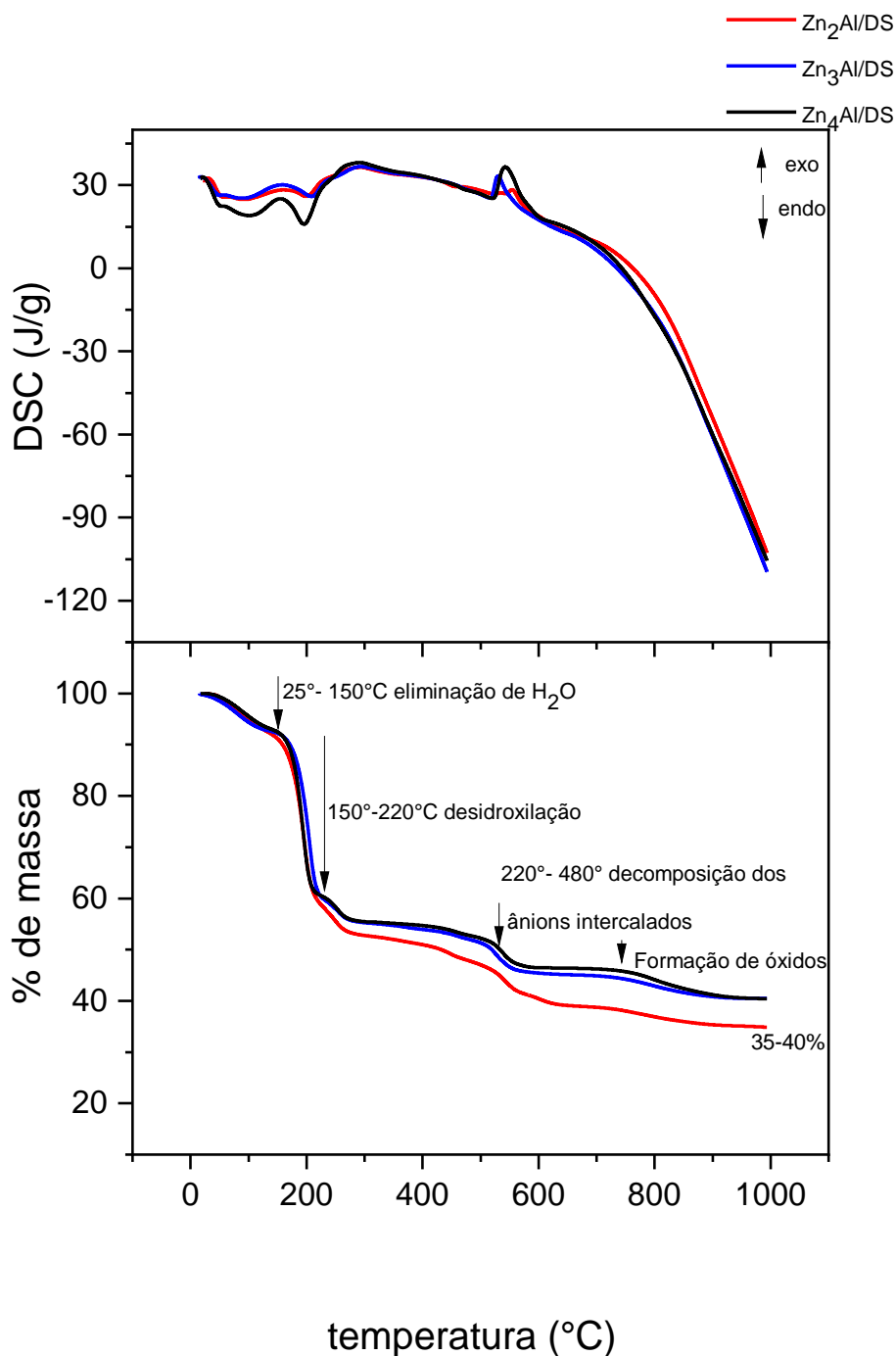
Os espectros se apresentaram de forma padronizada, com bandas nas mesmas regiões, para todas as variações molares. As bandas nas regiões de 580, 729, 620 e 425 cm^{-1} representam vibrações de ligações entre metal-oxigênio (M-O), metal-oxigênio-metal (M-O-M), metal-hidroxila (M-OH), proveniente das lamelas. Em 827 cm^{-1} a banda refere-se à ligação carbono-oxigênio (C-O) do Dodecilsulfato. As bandas em 1052 e 1210 cm^{-1} são referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações de enxofre-oxigênio (S-O) respectivamente, também provenientes do DS, indicando mais uma vez a presença do mesmo na estrutura lamelar dos HDLs. As bandas em 2869 e 2926 cm^{-1} , são pertencentes aos movimentos vibracionais do CH_2 e a banda em 3439 cm^{-1} é referente aos movimentos vibracionais das ligações oxigênio-hidrogênio (O-H) das lamelas e das moléculas de água interlamelares ou adsorvidas na lamela (Jaerger et. al. 2017; Marangoni et. al. 2010; Reis, 2004; Silva et. al. 2019).

5.1.3 Análise termogravimétrica (TGA/DSC)

Análises térmicas foram realizadas para as amostras de HDL/DS nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 representadas na Figura 16.

Nas amostras de hidróxidos duplos lamelares intercalados com dodecilsulfato de sódio (Figura 16), o primeiro evento se inicia desde a temperatura ambiente até aproximadamente 150°C, trata-se de um evento endotérmico, referente a eliminação de água interlamelar e de água que possivelmente pode estar adsorvida na superfície lamelar. O segundo evento ocorre de 154°C até 220°C (endotérmico) correspondente a desidroxilação. O aumento da temperatura até aproximadamente 480°C, caracteriza a decomposição do restante das hidroxilas e da queima total da amostra para formação de óxidos (Botan et. al. 2011; Lemes, 2018; Silva, 2020; Flores, 2016; Li et. al. 2011).

Figura 16: Análise termogravimétrica para as amostras de Zn_2Al/DS , Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS .



As curvas de TG/DSC mostraram que o material de razão molar Zn_2Al/DS obteve uma maior quantidade de perda de massa, em relação aos materiais Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS , isso devido ao fato do material citado, intercalar uma maior quantidade de DS, desta forma possui mais matéria orgânica e gera menos resíduos.

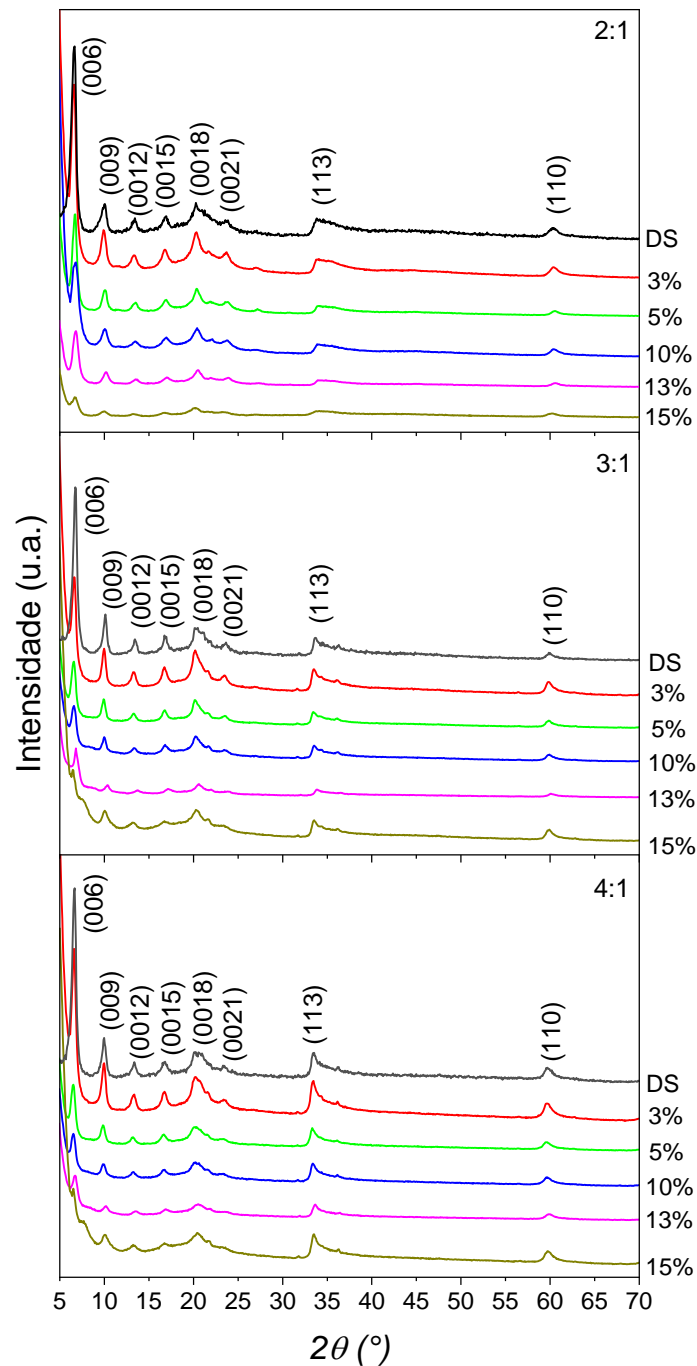
Para os materiais Zn_3Al/DS e Zn_4Al/DS , o teor de cinza foi menor que o esperado, uma hipótese é referente a uma maior estabilidade do empacotamento das cadeias dos surfactantes no espaço interlamelar, além de uma provável co-intercalação do surfactante em forma de sal sódio, a interação entre as maiores razões molares (3:1 e 4:1), considerando que a maior atração entre as cadeias carbônicas e as lamelas pode exceder a capacidade de troca iônica (Li et. al. 2021).

5.2 Adsolubilização do Óleo de Copaíba

5.2.1 Difractometria de Raios X

A Figura 17 apresenta os difratogramas de raios X (DRX) para os hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al intercalados com dodecilsulfato de sódio nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 (materiais precursores) e os hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al adsolubilizados com os óleos essenciais que serão citados no texto com a nomenclatura: $Zn_xAl/COPAY\%$ (X será representado pela razão molar e Y a concentração percentual do óleo).

Figura 17: DRX para as amostras de HDL/DS (2:1, 3:1 e 4:1) e HDL/Copa, com as suas respectivas variações de percentual do óleo de copaíba de 3 a 15%.



Os HDL/DS sintetizados apresentaram padrão de difração correspondente a estrutura dos hidróxidos duplos lamelares comumente encontrados na literatura (El-abboubi et. al.2021; Liu et. al. 2021) como já citado. Os DRX dos HDLs adsobulizados com óleo copaíba indicam que os materiais

obtidos permanecem com estrutura lamelar bem organizada, sendo observada pela sequência de picos basais (00l), onde uma sequência basal de picos até a ordem (0 0 12), indicou a perda do ordenamento do empilhamento basal de forma progressiva a partir do pico (0 0 15) com o aumento do percentual de óleo de copaíba nos materiais. Com aumento da porcentagem de óleo adsolubilizado, pôde-se observar um pequeno deslocamento nos picos (0 0 3) para menores ângulos em 2θ com o concomitante aumento na distância basal, indicando a presença do óleo de copaíba intercalado junto com o DS na região interlamelar dos materiais (Tabela 3).

Tabela 3: Valores das distâncias basais dos HDLs adsolubilizados com óleo de copaíba nas proporções de Zn/Al 2:1; 3:1 e 4:1 nas concentrações de 3, 5, 10, 13 e 15%, e dos HDL/DS (precursores).

	HDL 2:1	HDL 3:1	HDL 4:1
%	Distância basal (d)	Distância basal (d)	Distância basal (d)
Precursores	27,48	26,11	26,82
3	27,29	27,22	27,22
5	27,53	27,13	27,41
10	27,22	27,14	27,55
13	27,20	27,75	27,61
15	26,54	27,86	27,72

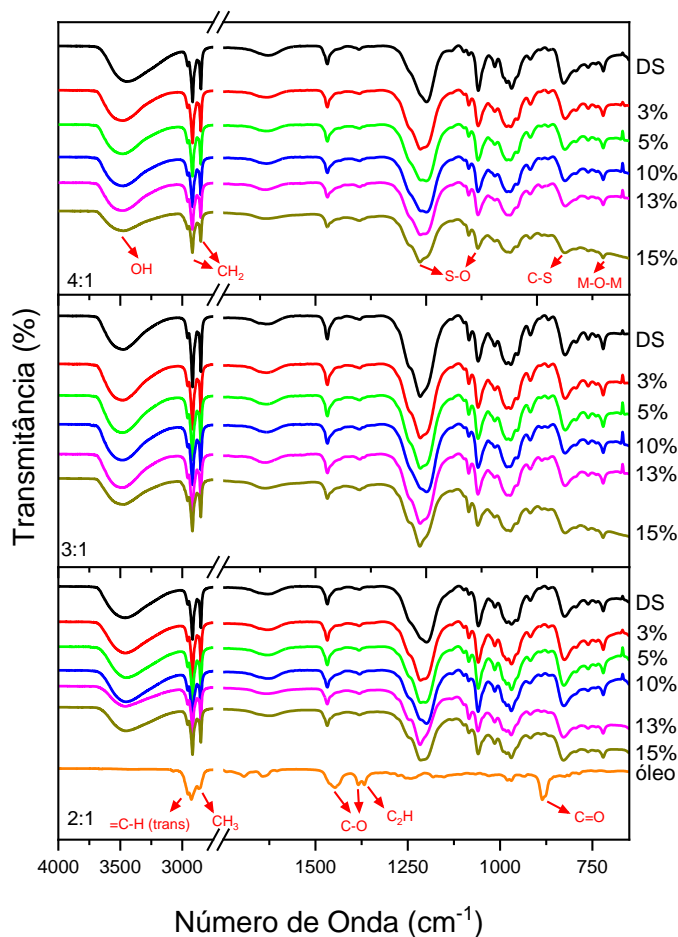
As distâncias basais dos HDLs incorporados com o óleo de copaíba também foram calculadas pela lei de Bragg (Equação 3) e corrigidos de acordo com os cálculos de Hermans (Hermans et al. 2014). A pequena variação na distância basal é em função do DS, o mesmo provoca um aumento em d quando intercalado, esse aumento do espaçamento basal é suficiente para alocar as moléculas orgânicas do óleo de Copaíba, isto porque as cadeias carbônicas do dodecilsulfato de sódio são muito volumosas, logo a distância basal não modifica

seus valores consideravelmente com o processo da adsolubilização do óleo. Alguns trabalhos reportados na literatura também observam essa pequena variação, como por exemplo artigo de Cursino et al. (2013) que reporta a adsolubilização de benzofenona em compostos de Zn_2Al/DS e Zn_4Al/DS , os quais não alteraram significativamente a distância basal de (26,2 Å e 26,5 Å). O mesmo fenômeno pode ser observado em materiais de Zn/Al intercalados com Dodecilbenzeno sulfonato e adsolubilizados com a mesma molécula orgânica (benzofenona).

5.2.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) dos HDLs/DS adsolubilizados com óleo de Copaíba

Os espectros de infravermelho (FTIR) realizados para os compostos HDL/DS adsolubilizados com óleo de Copaíba (3, 5, 10, 13 e 15%) e para óleo de Copaíba puro são representados na Figura 18.

Figura 18: Espectros de FTIR das amostras de HDL/Copa nas razões molares de 2:1, 3:1 e 4:1 com concentrações de (3%, 5%, 10%, 13% e 15%), e do óleo de copaíba puro.



Todos os espectros analisados apresentaram um perfil similar, com bandas nas mesmas regiões, nas quais, as bandas das regiões de 729 cm^{-1} representam vibrações de ligações M–O–H, proveniente das lamelas dos HDLs. Em 827 cm^{-1} a banda refere-se à ligação C–S do ânion dodecilsulfato. As bandas em 1052 e 1210 cm^{-1} são referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações de S–O respectivamente, provenientes do DS indicando mais uma vez a presença do mesmo na estrutura lamelar dos HDLs. As bandas em 2869 e 2926 cm^{-1} , são pertencentes aos modos vibracionais da molécula do CH_2 e a banda em 3439 é referente aos movimentos vibracionais das ligações O–H das lamelas e das moléculas de água adsorvidas ou presentes na região interlamelar ou adsorvidas na lamela (El-Abboubi et. al. 2021; Li et al. 2021; Long Li et. al. 2021). Ao analisar o espectro do óleo de Copaíba observa-se bandas relacionadas aos modos vibracionais das cadeias orgânicas sendo elas: 2927 e 2853 cm^{-1} , referentes a estiramentos simétricos e assimétricos do grupo metila (CH_3), bandas em 1464 e 1374 cm^{-1} , as quais são características do desdobramento da ligação CH_2 e a banda na posição em aproximadamente 885 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos carbono com duplas ligações e oxigênio ($\text{C}=\text{O}$), esta banda não aparece nos espectros dos materiais intercalados possivelmente por uma interação entre o óleo e o ambiente hidrofóbico após a adsolubilização fazendo com que a banda tenha um deslocamento ou sobreposições (Pereira et. al. 2019; Santos et. al. 2019). A banda em 1376 cm^{-1} refere-se a C_2H , as bandas em 1420 cm^{-1} e 1376 cm^{-1} , correspondem as ligações simples de carbono e oxigênio a ($\text{C}-\text{O}$). A posição da banda vibracional em 3070 cm^{-1} está associada ao estiramento de duplas ligações em carbonos ligados por ligação simples em hidrogênio ($=\text{C}-\text{H}(\text{trans})$), assim como os modos vibracionais em 2930 e 2852 cm^{-1} que correspondem aos estiramentos de CH_3 e CH_2 , respectivamente (Martins 2015; Caputo et. al. 2020).

Os espectros das amostras de HDL/Copa apresentam picos semelhantes para o conjunto das amostras, onde é possível verificar banda em 722 cm^{-1} referentes aos estiramentos de ligações M–O–M proveniente das lamelas dos HDLs, corrobora com os resultados observados nos difratogramas de raios X (Figura 17) que indicam que o material permanece na estrutura lamelar mesmo após a intercalação. As bandas abaixo deste valor que seriam referentes as

ligações M–O e M–O–M, não podem ser visualizadas, pois o sistema do equipamento só permite análises até 650 cm^{-1} . As bandas presentes também indicaram a presença de DS na estrutura lamelar (Marangoni et. al. 2010; Reis, 2004; Silva et. al. 2019).

5.2.3 Análise termogravimétrica (TGA/DSC) dos HDLs/DS adsolubilizados com óleo de copaíba

As análises termogravimétricas (TGA/DSC) realizadas para as amostras de HDL/DS nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 adsolubilizados com óleo de copaíba nas concentrações (3, 5, 10, 13 e 15%), e para o óleo de copaíba puro estão presentes nas Figuras 19 e 20.

Figura 19: Análises de TGA/DSC para o HDL/DS, HDL/Copa nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% na razão molar: 2:1(a) e 3:1 (b).

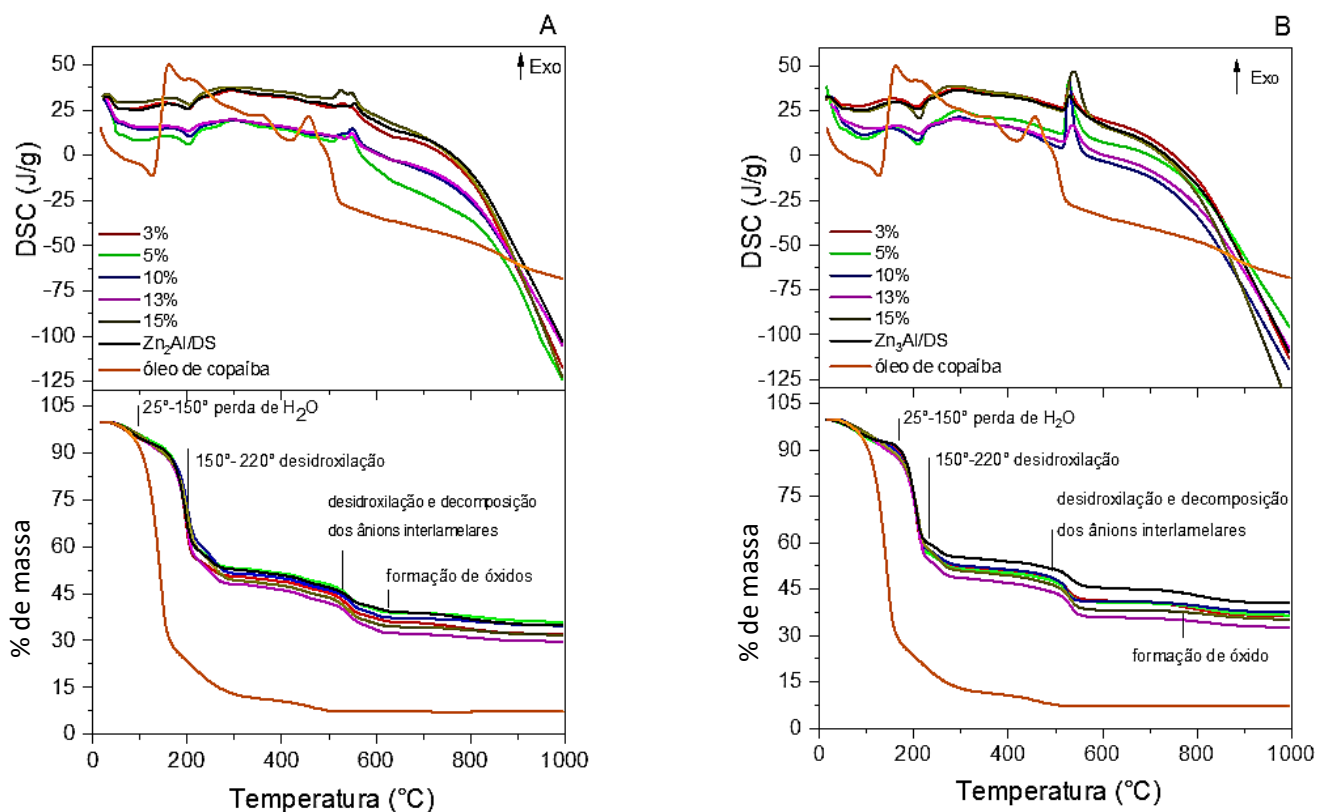
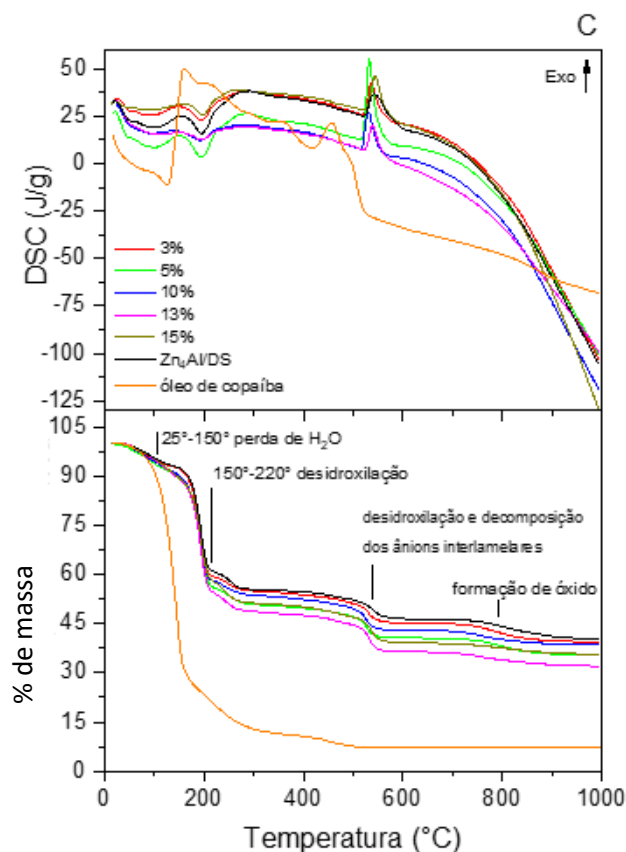


Figura 20: Análises de TGA/DSC para o HDL/DS, HDL/Copa nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% na razão molar: 4:1.



As curvas termogravimétricas das amostras dos HDLs precursores seguem uma série muito semelhante de eventos térmicos, como citado na sessão anterior. Para o óleo de Copaíba puro, o primeiro evento térmico que ocorre é um evento endotérmico com cerca de 75 % da perda de massa em uma faixa de temperatura de 25°C até aproximadamente 183 °C, referente a queima dos sesquiterpenos presentes na amostra. O evento exotérmico que ocorre entre as temperaturas de 330 até 480 °C, corresponde a queima de diterpenos da amostra (Souza, 2011).

Para os materiais adsolubilizados o perfil térmico é semelhante ao dos materiais precursores. O primeiro evento inicia de uma temperatura ambiente até aproximadamente 150 °C, trata-se de um evento endotérmico, referente a eliminação de água interlamelar e de água adsorvida na superfície do sólido. O segundo evento ocorre na faixa de 154 a 220 °C (evento endotérmico) correspondente a desidroxilação das lamelas, esta também é a faixa de temperatura que ocorre a maior perda de massa. Eventos até aproximadamente 480 °C podem ser caracterizados pela decomposição do restante das hidroxilas

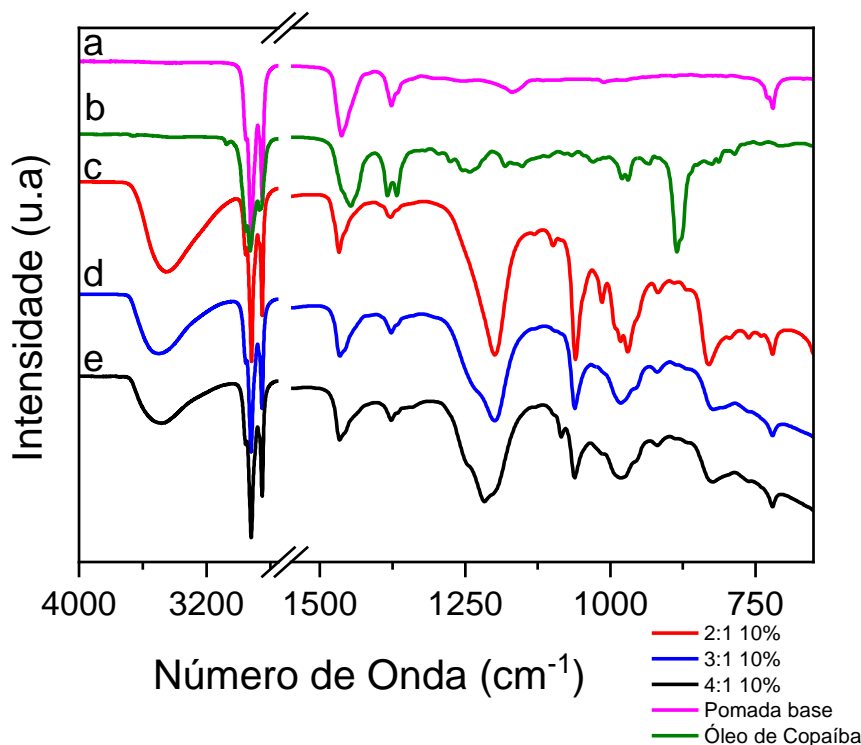
e dos ânions intercalados no espaço lamelar, acima desta temperatura ocorre a formação dos óxidos de zinco e alumínio de acordo com a composição dos HDLs (Jaerger, 2017; Souza 2011).

Nas três razões molares é possível perceber que o material com maiores percentagens de óleo (13% e 15%), foram os que tiveram uma menor percentagem de resíduo (formação de óxido). Isso deve-se ao fato da maior quantidade de óleo, seja ele adsolubilizado ou adsorvido no material, gerando uma maior quantidade de matéria orgânica queimada, e menor percentagem de resíduo. Quanto ao perfil térmico geral, todas as amostras obtiveram uma quantidade menor de resíduo em comparação aos materiais precursores, indicando que houve adsolubilização do óleo em todas as concentrações.

5.2.4 Espectroscopia de Infravermelho para análise da dispersão dos HDLs/Copa no excipiente da pomada.

Os materiais foram dispersos em base de pomada (excipiente) utilizada para tratamento de lesões de pele, essa dispersão torna-se essencial porque as pomadas são de mais fácil aplicação em feridas cutâneas e são capazes de manter a umidade da pele, além de tornar possível, eventualmente a dispersão de compostos ativos adicionais (Ferreira e de Paula, 2013). A dispersão do material no excipiente da pomada pode tornar o experimento de liberação o mais próximo da sua potencial aplicação. Optou-se por trabalhar com o material de adsolubilização na concentração de 10% de óleo de copaíba para fazer os testes de liberação, pois são os materiais que melhor intercalaram nos HDLs precursores carregando a maior quantidade de óleo sem alterar as características físicas do material adsolubilizado. A Figura 21 apresenta os espectros na região do infravermelho médio para as pomadas obtidas pela dispersão dos materiais HDL/Copa10%:

Figura 21: Espectros de infravermelho para a pomada base (a), óleo de Copaíba (b), $Zn_2Al/Copa10\%$ (c), $Zn_3Al/Copa10\%$ (d) e $Zn_4Al/Copa10\%$ (e).

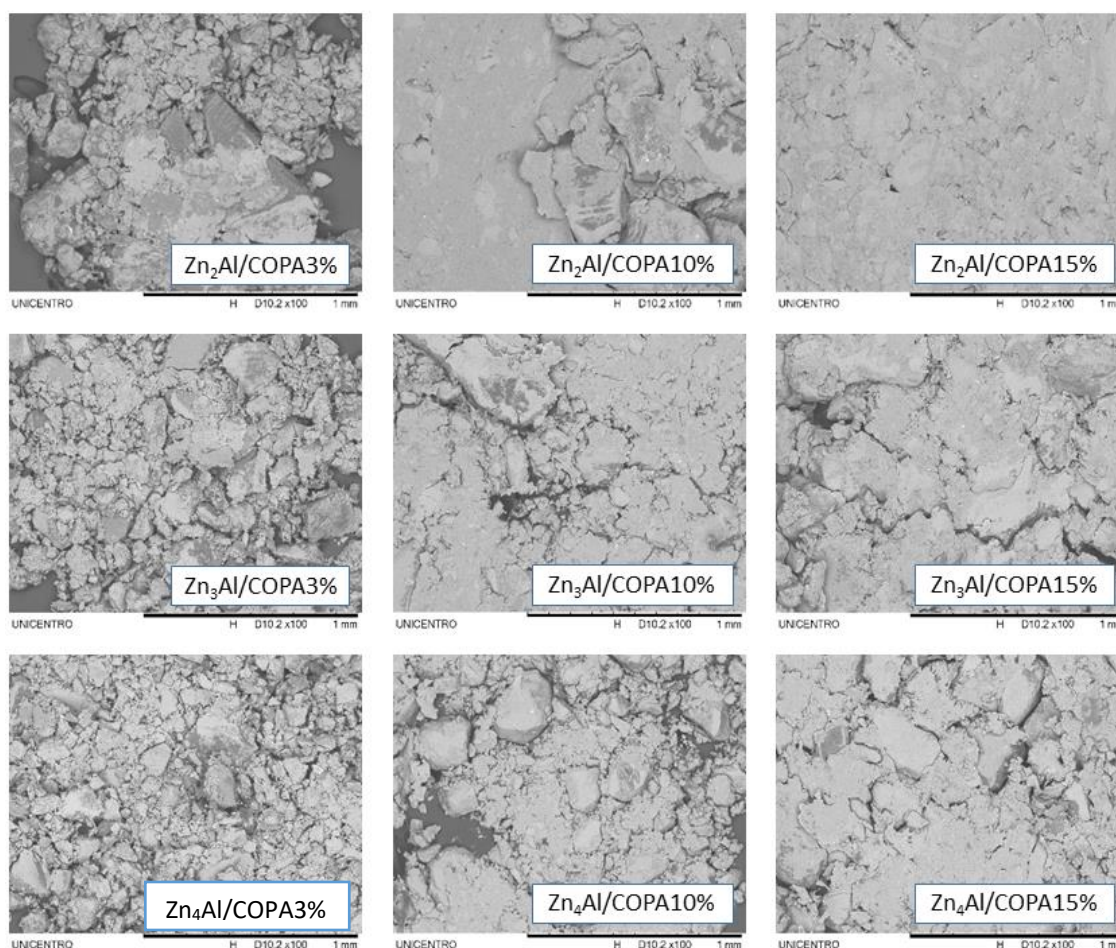


Os espectros dos HDL/COPA10% incorporados na pomada, apresentaram bandas características de todos os precursores, confirmando assim que o mesmo manteve sua estrutura lamelar adsolubilizada com o respectivo óleo, mesmo após a incorporação na pomada. As bandas apresentadas coincidem com os valores já apresentados: em 819 cm^{-1} , refere-se as ligações C–O correspondente ao DS intercalado nas lamelas, as bandas de 1060 e 1206 cm^{-1} correspondem as estiramentos simétricos e assimétricos das ligações S–O, também pertencentes ao DS, bandas de 1377 e 1460 cm^{-1} aos desdobramentos das ligações CH_2 e 2863 e 2926 cm^{-1} são vibracionais das metilas presentes nas cadeias orgânicas e em 3481 a banda refere-se ao movimento da ligação O–H das moléculas de água interlamelares ou adsorvidas na superfície das lamelas (El-abboubi et. al. 2021; Li et. al. 2021).

5.2.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

As análises de microscopia eletrônica de varredura foram realizadas para as amostras de HDLs adsolubilizados com óleo de Copaíba: $Zn_2Al/Copa$ (3%,10% e 15%), $Zn_3Al/Copa$ (3%,10% e 15%) e $Zn_4Al/Copa$ (3%,10% e 15%), como mostra a Figura 22.

Figura 22: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para os HDLs adsolubilizados com óleo de copaíba para as amostras: $Zn_2Al/Copa$ (3%,10% e 15%), $Zn_3Al/Copa$ (3%,10% e 15%) e $Zn_4Al/Copa$ (3%,10% e 15%).



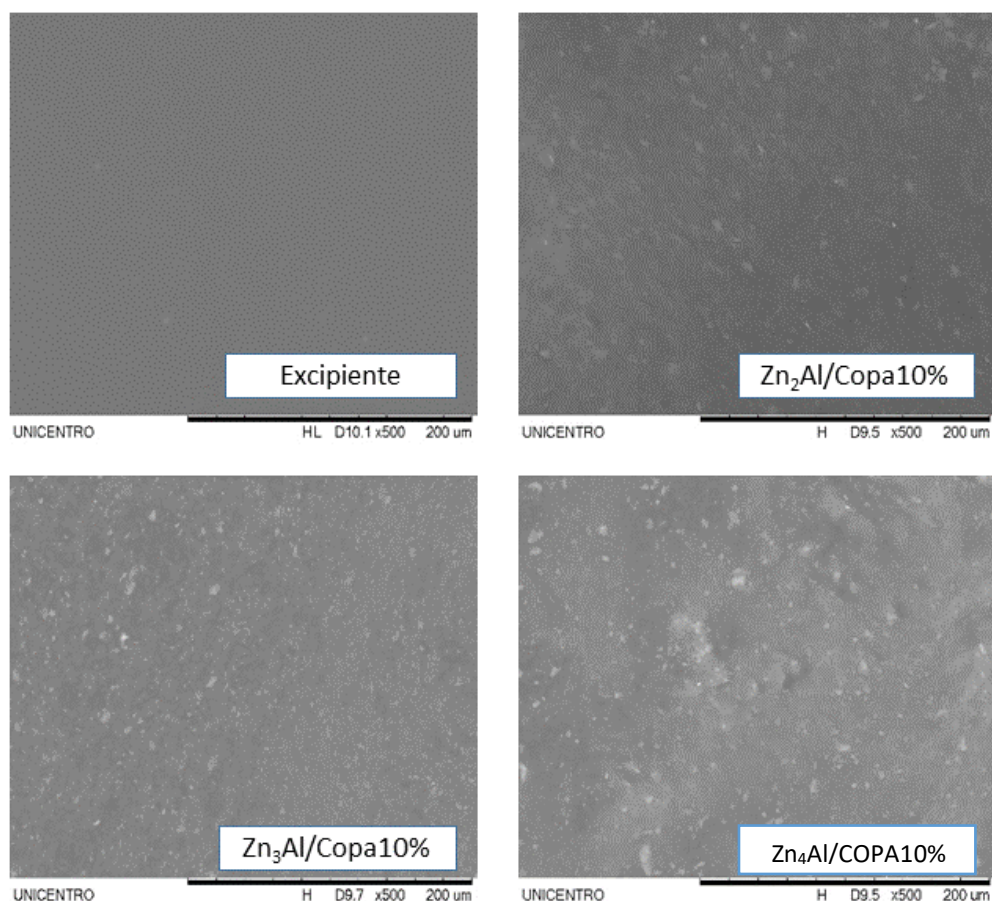
A morfologia apresentada nas imagens mostra que as amostras se tornam mais cerosas em função do aumento da concentração, isso deve-se ao fato do aumento da quantidade de óleo ser proporcional ao aumento da quantidade do mesmo adsorvida sobre a superfície do HDL precursor.

A mudança de aspecto físico do material pode ser observada, portanto, optou-se por trabalhar com o material HDL/Copa10% para realizar os testes de

liberação prolongada nas células de Franz, pois são os materiais que ainda possuem uma característica de pó nas razões molares de (3:1 e 4:1), em 2:1 teve um início de cerosidade no material, mas por questões de padronização trabalhou-se com apenas uma concentração (10%).

Como já citado, os materiais foram dispersos em um excipiente de pomada, portanto, realizam-se as microscopias eletrônicas de varredura para analisar o perfil do material após dispersão na pomada. A Figura 23 representa a microscopia do excipiente da pomada sem a adição do HDL/Copa10% e as microscopias referentes aos materiais adsolubilizados.

Figura 23: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para as amostras de $Zn_2Al/Copa10\%$, $Zn_3Al/Copa10\%$, $Zn_4Al/Copa10\%$ e para o excipiente da pomada base.



As microscopias para os materiais adsolubilizados no excipiente mostraram que em todas as concentrações os HDLs mantiveram-se de forma aglomerada, isso indica que permaneceram em sua forma lamelar sem esfoliar-se, confirmando os resultados dos espectros de infravermelho que mostraram

bandas referente ao material na forma lamelar. As imagens também indicaram que o material ficou bem disperso no excipiente da pomada em todas as amostras, fator importante de homogeneização do material final.

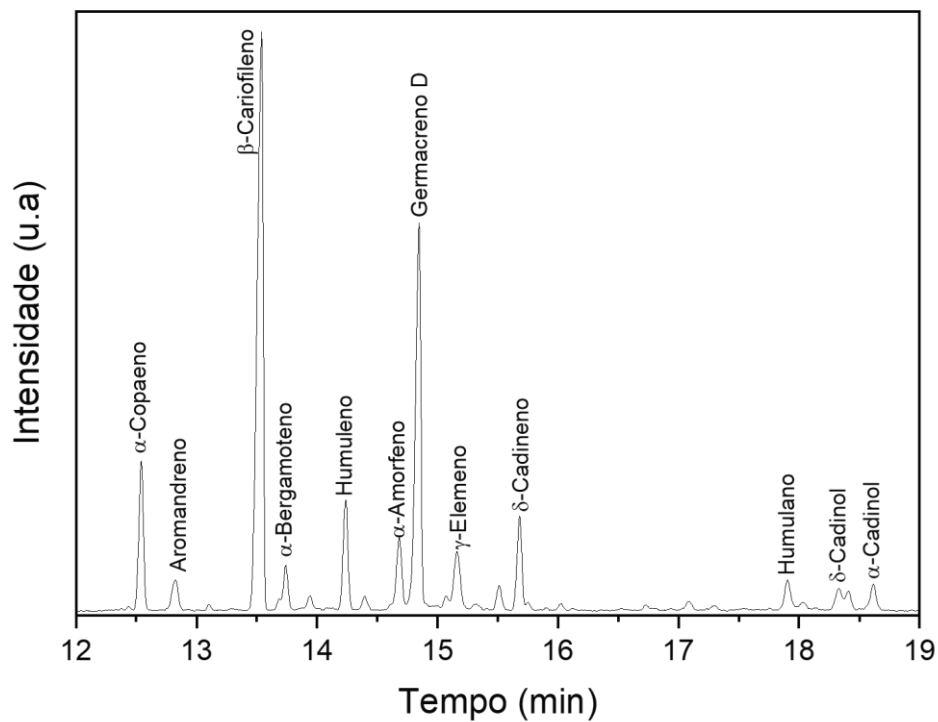
5.2.6 Análise de cromatografia Gasosa

Os materiais lamelares são utilizados para liberações controladas por apresentarem boa compatibilidade com espécies orgânicas, além de serem biocompatíveis, apresentam síntese de baixo custo e muitas vezes de elevada pureza, além de possuírem propriedades de trocas aniônicas (Benício, 2015; Psenicka et. al. 2020; Silva et. al. 2019; Li et. al. 2020).

A liberação controlada ou sustentada de fármaco é determinada como a liberação gradativa de um fármaco de administração oral ou tópica na qual respeita-se as condições do sistema em que o princípio ativo será liberado (Wang et al. 2003). A liberação controlada tem por objetivo manter a dose terapêutica com o menor número de administrações de doses possíveis, ou seja, manter por mais tempo o princípio ativo no organismo e abaixo do nível de toxicidade. A toxicidade avaliada para o óleo de Copaíba e reportada na literatura possui um valor baixo, com testes in vivo. Para Sachetti et al. 2009, os valores foram de 2000 mg/kg, para Fenandes et al. 1992 a DL_{50} estimada foi de 3090 mg/kg. Portanto é seguro trabalhar com a intercalação deste óleo, com baixa toxicidade.

Os componentes liberados nas cromatografias realizadas do óleo de Copaíba podem ser observados na Figura 24, os quais são condizentes com os reportados na literatura (Souza, 2011; Souza, 2018; Mirante, 2015; Martins 2015; Sachetti, 2009; Monteiro et al. 2013), contendo basicamente sesquiterpenos e diterpenos. O composto majoritário no óleo de copaíba é o β -cariofileno, o qual é responsável pelas propriedades terapêuticas microbicidas, anti-inflamatórias e cicatrizantes (Souza 2018).

Figura 24: Cromatograma gasoso obtido para o óleo de copaíba puro.



Os compostos encontrados na cromatografia gasosa dos HDL/Copa10% identificados nos gráficos podem ser observados na Tabela 4, o qual identifica a similaridade dos valores experimentais com os valores de referência do software do equipamento, utilizando as bibliotecas NST 8 (Nano Separation Technologies) e NST 11.

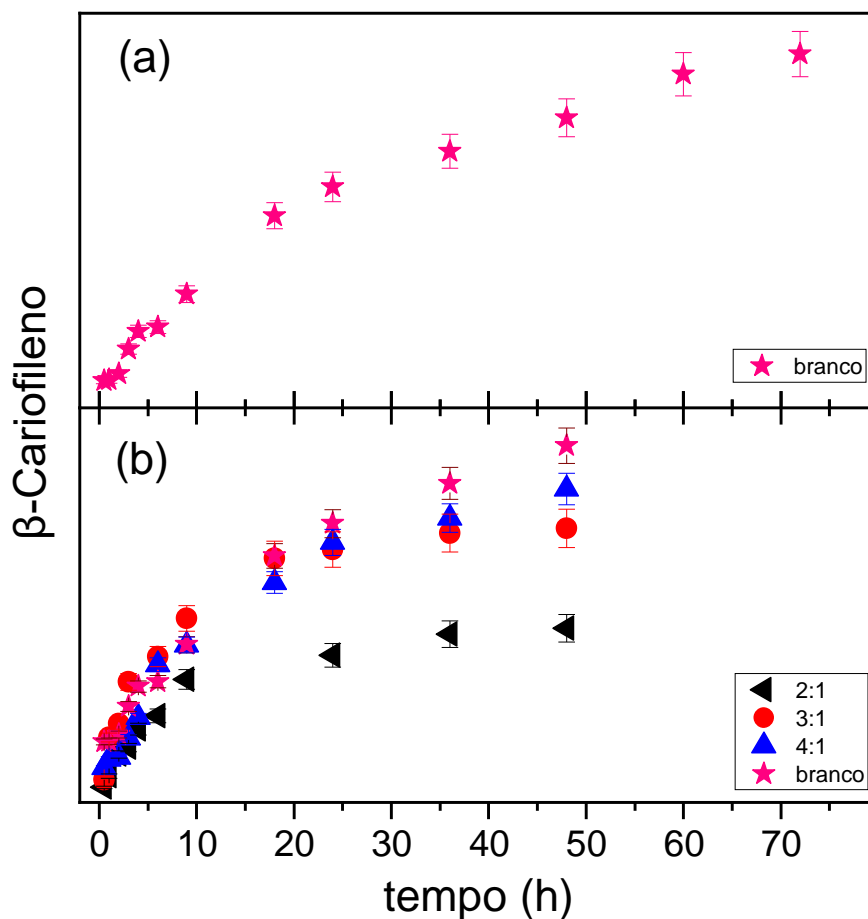
Tabela 4: Relação dos compostos encontrados experimentalmente nas cromatografias dos HDL/Copa10% nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1, dispersos no excipiente da pomada e a similaridade das moléculas com os compostos de referência.

Tempo de retenção	Composto	Similaridade (%)
12,55	α -copaeno	95
12,81	Aromandreno	91
13,60	β -cariofileno	96
13,74	α -bergamoteno	94
14,25	Humuleno	96
14,72	α -amorfenos	94
14,90	Germacreno D	93
15,16	γ -elemeno	88
15,69	δ -cadineno	93
17,88	Humulane	85
18,30	δ -cadinol	91
18,58	α -cadinol	93

Os cromatogramas obtidos para os compostos Zn₂Al/Copa10%, Zn₃Al/Copa10% e Zn₄Al/Copa10% já incorporados na pomada, seguem um padrão. A Figura 25 mostra a relação da área do pico do β -cariofileno obtidas nos cromatogramas com análises dos materiais HDL/Copa e de um material preparado apenas com óleo de copaíba na pomada base (branco), sem a interferência do HDL.

Observa-se que o material puro, possui uma área de pico muito maior em relação a todos os materiais de interesse. Foram realizadas análises complementares até o tempo de 72 horas para o branco (mostrado no gráfico (a) da Figura 25), para analisar melhor o comportamento do óleo puro. Os dados obtidos indicaram que o material permanece aumentando sua concentração no meio reacional, ou seja, o óleo comporta-se com um perfil diferente quando não está intercalado no material precursor, o que já seria esperado, considerando que as moléculas do óleo estariam livres na pomada.

Figura 25: Curvas da área do pico do composto β -cariofileno presente no óleo de copaíba das amostras $Zn_2Al/Copa10\%$ (\blacktriangleleft), $Zn_3Al/Copa10\%$ (\bullet), $Zn_4Al/Copa10\%$ (\blacktriangle) entre os tempos de 0,5 - 48h em (b) e amostra com óleo de copaíba livre na pomada base-branco (\star).

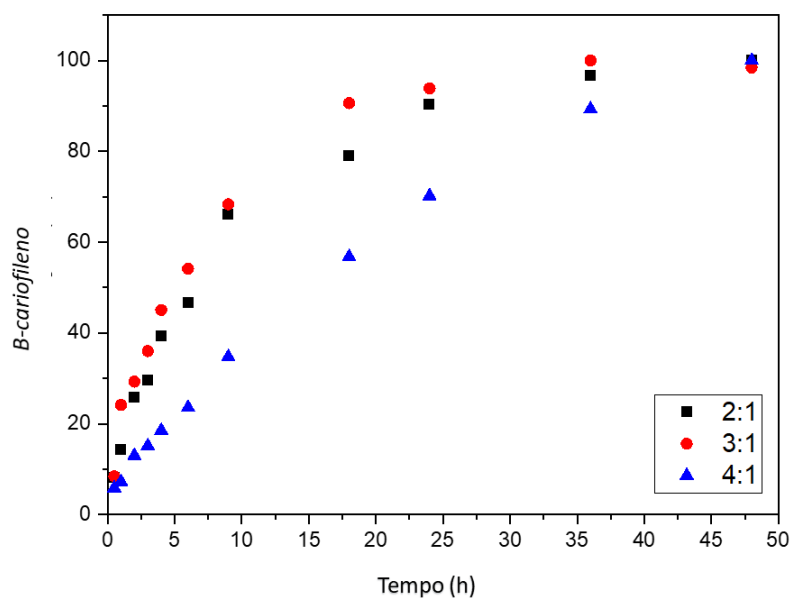


Porém, o princípio ativo de forma livre não é interessante nos casos de óleos essenciais, porque as moléculas destes compostos são voláteis e a concentração do produto diminuiria depois de algum tempo, a instabilidade física em função da degradação térmica neste caso também torna-se um empecilho (Monteiro et al. 2013; Martins et al. 2016). Outra questão a ser abordada, refere-se aos cromatogramas indicarem uma liberação rápida do β -cariofileno para o meio reacional, o que sugere que o material não manterá concentração por muito tempo, pois será rapidamente absorvido, ou seja, com resultados opostos ao objetivo principal do trabalho.

As normalizações das curvas foram realizadas em função do ponto com maior liberação da curva e são apresentadas na Figura 26. Foi possível perceber que para os compostos de $Zn_2Al/Copa10\%$ e $Zn_3Al/Copa10\%$ o tempo de 48

horas é suficiente para que os compostos atinjam o equilíbrio de liberação, enquanto que para $Zn_4Al/Copa10\%$ o composto continua a aumentar sua porcentagem de liberação, isso pode ocorrer devido ao fato do material possuir mais óleo adsolubilizado e menos DS intercalado, desta forma é capaz de reter o óleo em sua estrutura por mais tempo.

Figura 26: Curva de liberação do composto β -cariofileno presente no óleo de copaíba da amostra $Zn_2Al/Copa10\%$ (■), $Zn_3Al/Copa10\%$ (●), $Zn_4Al/Copa10\%$ (▲) entre os tempos de 0,5 - 48h.



Nota-se que o perfil de liberação ocorre em duas etapas, uma primeira com uma liberação mais rápida nas primeiras horas (chamado de efeito burst), e uma segunda etapa com a liberação mais lenta e controlada, neste caso, sugere-se que o material possua uma quantidade de moléculas adsorvidas em sua superfície, esta rápida liberação pode ser vantajosa, se considerarmos que uma alta concentração do princípio ativo no início da liberação pode ser mais efetiva frente a uma infecção por exemplo (Ogawa e Plepis 2002; Minarini 2006). O platô de sustentação da liberação foi acima de 80% nos valores normalizados em um tempo de 20 horas aproximadamente, tempo necessário para ocorrer a dissolução e liberação das moléculas adsorvidas na estrutura lamelar do material para as razões molares 2:1 e 3:1 e para que ocorra a liberação das moléculas adsolubilizadas no espaço interlamelar, considerando que a amostra 4:1 não alcançou platô em 48 horas, portanto este material possui capacidade de reter

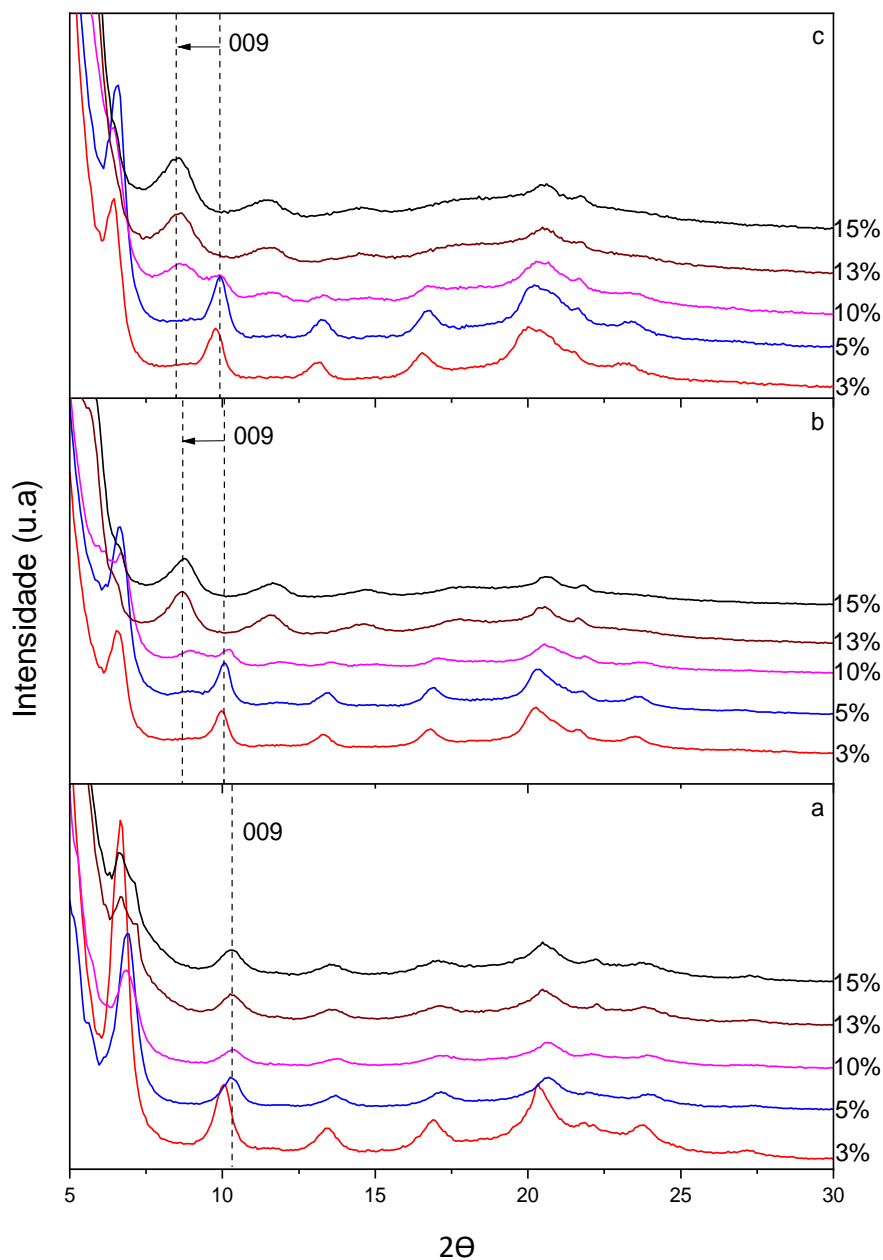
as moléculas do óleo no hidróxido duplo lamelar por mais tempo, fazendo uma liberação mais lenta em relação as outras razões molares.

5.3 Óleo de Melaleuca

5.3.1 Difractometria de Raios X

Os difratogramas de raios X foram obtidos para as amostras de hidróxidos duplos lamelares adsorvidos com o óleo de melaleuca ($Zn_xAl/TTTOY\%$) nas percentagens de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% nas razões molares de 2:1, 3:1 e 4:1 como mostra a Figura 27.

Figura 27: Difractogramas de Raios X para HDLs $ZnAl/DS$ intercalados com TTO em diferentes concentrações. $Zn_2Al/TTTO$ (a), $Zn_3Al/TTTO$ (b), $Zn_4Al/TTTO$ (c).



Assim como nos materiais precursores (Figura 13), a estrutura lamelar é indicada devido a presença de picos de difração, referentes aos planos de reflexão basal na direção do empilhamento das lamelas (0 0 l). Uma série basal de picos foi observada até a ordem (0 0 21) para materiais com intercalação de TTO 3%, perdendo a ordem da sequência do empilhamento basal progressivamente com o aumento da porcentagem de adsolubilização de TTO nos materiais.

A distância basal dos HDLs ZnAl/TTO foram calculadas usando o pico (0 0 9), considerando o aparecimento da nova fase e a perda de intensidade dos picos nas concentrações maiores. Não foi possível utilizar um pico de maior ordem da série, os valores calculados estão representados na Tabela 5. A tabela mostra que os materiais com aparecimento de uma nova fase possuem um espaçamento basal na ordem de 30 Å, um aumento considerável quando comparado aos materiais com a fase pura. O padrão de aumento das distâncias basais em relação aos materiais precursores observa-se em todos os materiais, o que indica a intercalação de TTO (Miyazawa e Yamafuji 2005; Gallard-Mateu et. al. 2018; Carson et al. 2006).

Tabela 5: Valores das distâncias lamelares dos HDLs ZnAl/TTO nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 e concentrações 3%,5%,10%,13% e15%.

	Zn₂Al	Zn₃Al	Zn₄Al
%	Distância basal (d)	Distância basal (d)	Distância basal (d)
Precursores	27,48	26,11	26,82
3	26,34	26,61	27,00
5	25,84	26,39	26,72
10	25,77	26,07/29,71	26,66/30,67
13	26,10	30,62	30,88
15	26,16	30,46	30,93

Embora o aumento da distância basal não tenha sido significativo para os materiais Zn₂Al/TTO e para menores concentrações em Zn₃Al/TTO e Zn₄Al/TTO o material está adsolubilizado, considerando que o DS possui cadeias carbônicas volumosas e capazes de causar um aumento na distância basal suficiente para alocar as moléculas de TTO (como já citado). Outro fator importante a se considerar é a posição das moléculas de dodecilsulfato de sódio no domínio lamelar, essas moléculas podem se organizar de maneiras diferentes variando as distâncias basais (representados na Figura 14). A hidratação dos ânions também interfere diretamente na distância lamelar (considerando que cada molécula de água possui 2,8 Å de tamanho).

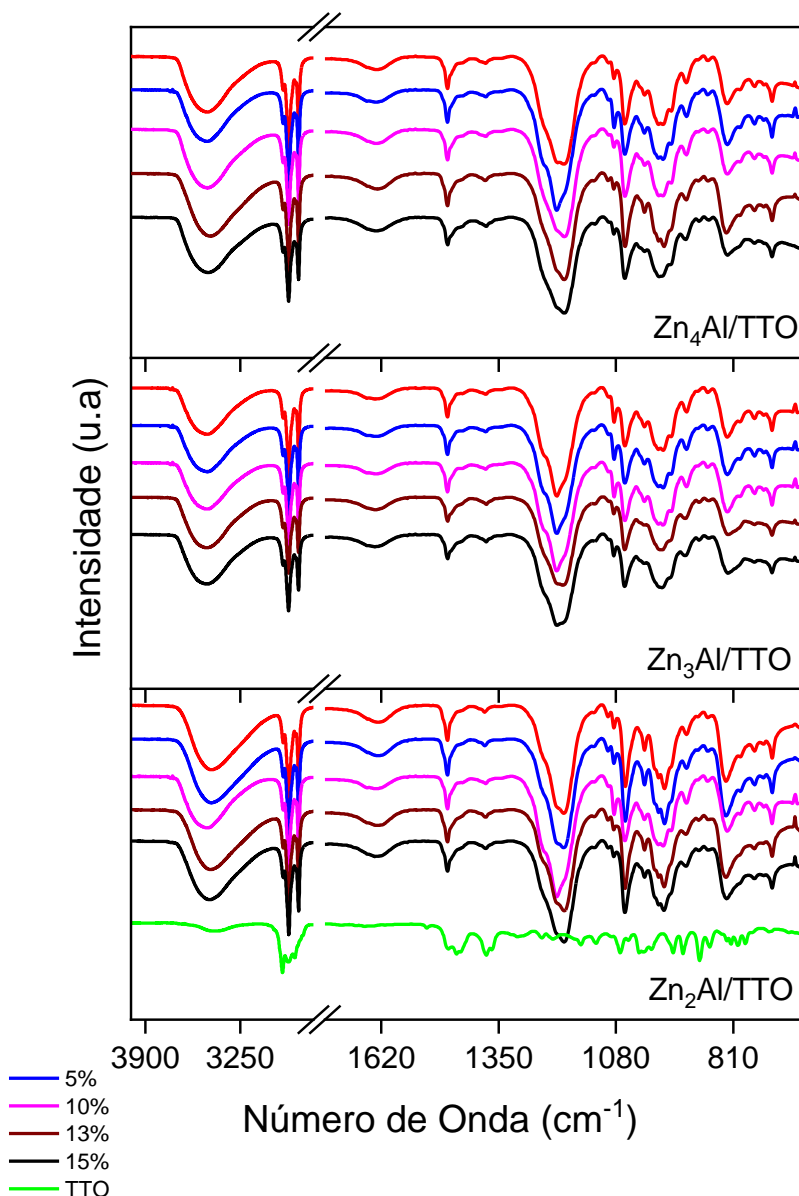
Para os materiais Zn₃Al/TTO e Zn₄Al/TTO com adsolubilizações superiores a 10% houve mudança nos picos de reflexões basais para ângulos 2θ mais baixos, com um aumento simultâneo de distância basal. Este fato indica a presença de maiores quantidades de TTO adsolubilizado na região lamelar dos materiais em maiores concentrações (para maior clareza, exemplificado na Figura 27 com o deslocamento da reflexão (0 0 9)).

5.3.2 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) para as amostras: Zn₂Al/TTO, Zn₃Al/TTO e Zn₄Al/TTO

As análises de FTIR, foram realizadas para as amostras: Zn₂Al/TTO, Zn₃Al/TTO e Zn₄Al/TTO nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% respectivamente e para TTO puro e estão representados na Figura 28.

O espectro do TTO puro indicou bandas nas regiões: 2927 e 2853 cm⁻¹ referentes a estiramentos simétricos e assimétricos do grupo metila (CH₃), bandas em 1464 e 1374 cm⁻¹ que são características do desdobramento da ligação CH₂ e bandas de 1150 a 1290 cm⁻¹ características da deformação do conjunto C=C-C-O (Abdellatifyara et. al. 2021). A banda em 3435 cm⁻¹ é condizente com o grupo O-H do terpinen-4-ol, um dos constituintes majoritários do TTO. As bandas de 1639 e 1698 cm⁻¹, são referentes a ligação C=C dos anéis aromáticos que constituem o óleo (Ocak et. al. 2011).

Figura 28: Espectros de FTIR para os HDL's Zn_2Al/TTO , Zn_3Al/TTO e Zn_4Al/TTO nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15% respectivamente, e para TTO puro.



Os espectros das amostras Zn_2Al/TTO , Zn_3Al/TTO e Zn_4Al/TTO mostraram um mesmo padrão para todas as análises nas concentrações (3, 5, 10, 13 e 15%) em que várias bandas são referentes a estrutura do material precursor HDL (já reportadas). As bandas em 722 cm^{-1} referem-se as vibrações das ligações entre metal-oxigênio (M–O) proveniente das lamelas de HDLs, o que comprova que o material permanece na estrutura lamelar mesmo após a intercalação (Gao et. al. 2013; Deák et. al. 2018). As bandas 1056 e 1204 cm^{-1} referem-se aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações de enxofre-oxigênio (S–O), indicando a presença de DS presente na estrutura lamelar, as

bandas em 1465, 2858 e 2938 cm^{-1} , são referentes aos movimentos das ligações de CH_2 , do TTO adsolubilizado, indicando a intercalação do mesmo na estrutura lamelar (Ocak et. al. 2011; Jaerger et. al. 2017).

5.3.3 Análise termogravimétrica (TGA/DSC)

As análises termogravimétricas (TGA/DSC) realizadas para as amostras de HDL/DS nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1 adsolubilizados com óleo de Melaleuca nas concentrações (3, 5, 10, 13 e 15%), e para o óleo de copaíba puro estão presentes na Figura 29, 30 e 31.

Figura 29: Análises de TGA/DSC dos HDLs $\text{Zn}_2\text{Al/TTO}$ nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15%.

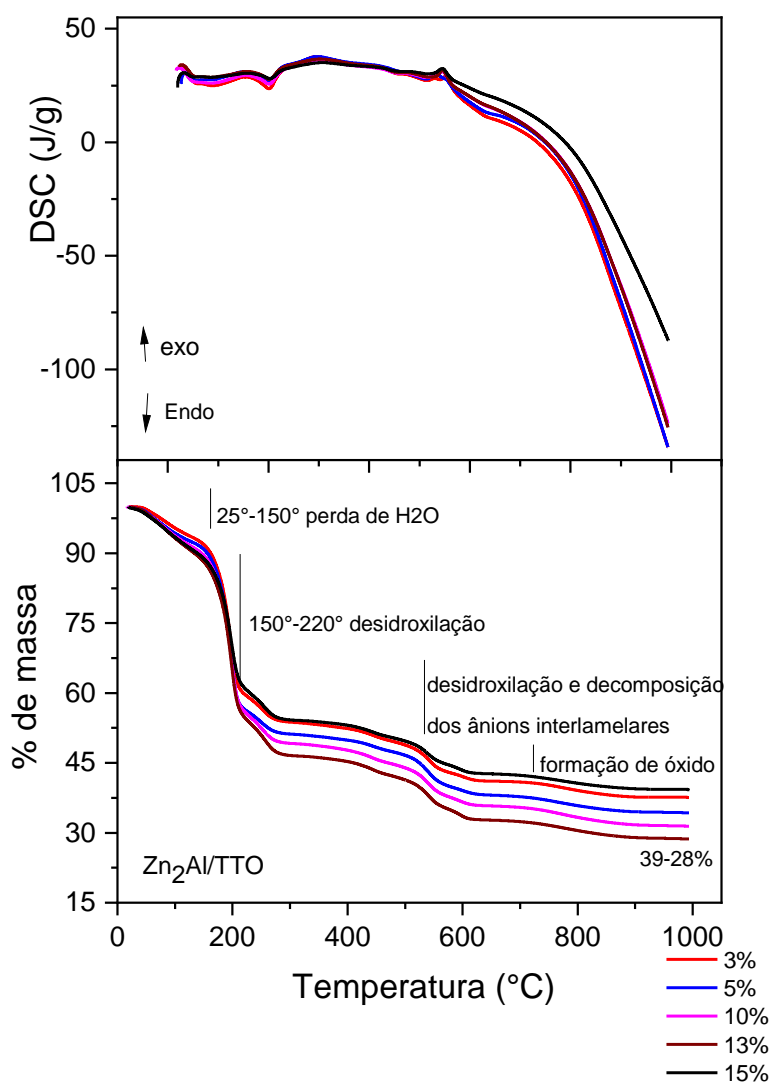
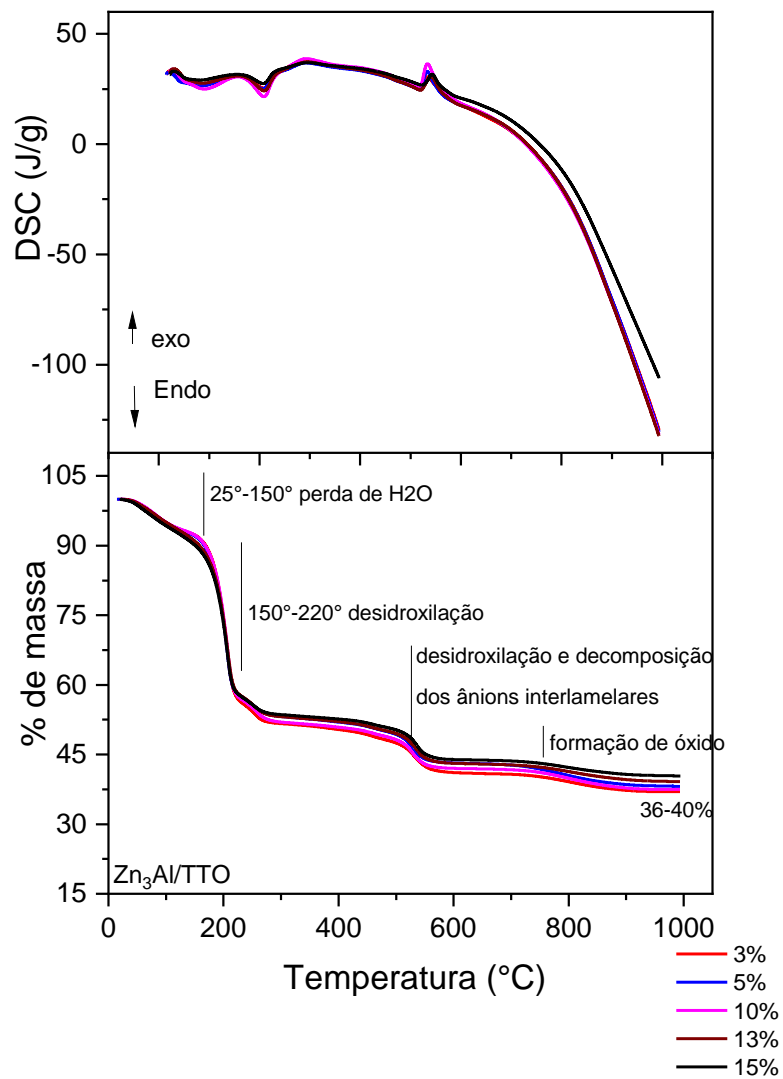
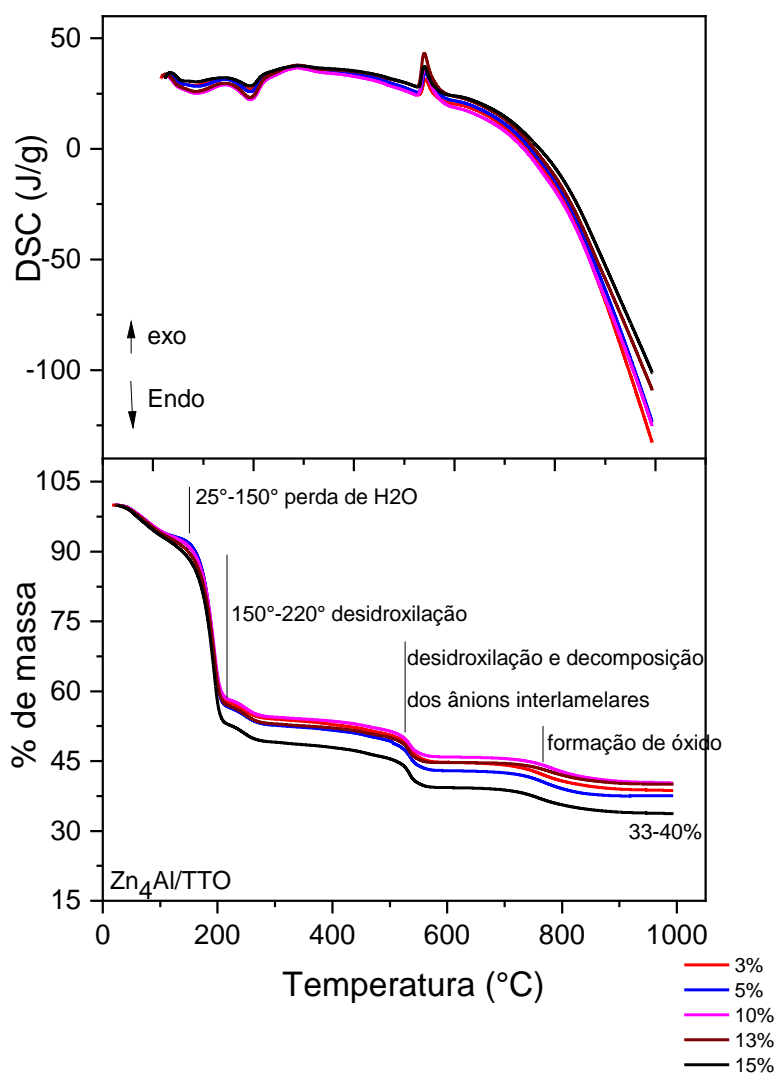


Figura 30: Análise de TG/DSC do HDL Zn_3Al/TTO nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15%.



As análises térmicas dos HDL/TTO, seguem o padrão esperado, onde ocorre a perda de água, seguida da desidroxilação, e a queima dos ânions intercalados até 465°C, com óxidos formadores de resíduos variando entre 36 e 40%.

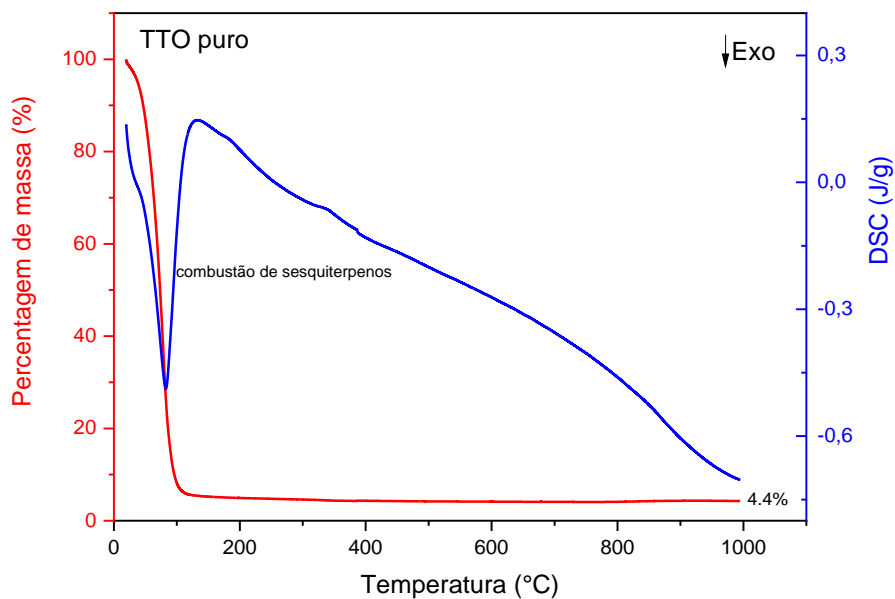
Figura 31: Análise de TG/DSC do HDL Zn_4Al/TTO nas concentrações de 3%, 5%, 10%, 13% e 15%.



Quando analisados em um conjunto os gráficos obtidos nas análises térmicas, percebe-se que o perfil dos mesmos não se altera consideravelmente, seguindo corroborando com os resultados do material precursor (HDL-DS), o que é justificável considerando que este é a matriz principal do composto, portanto mais uma vez nota-se que os materiais pós adsolubilização mantiveram seu perfil lamelar.

A Figura 32 representa a análise de TGA/DSC para o óleo de melaleuca puro.

Figura 32: Análise de TGA/DSC para o óleo de melaleuca puro.

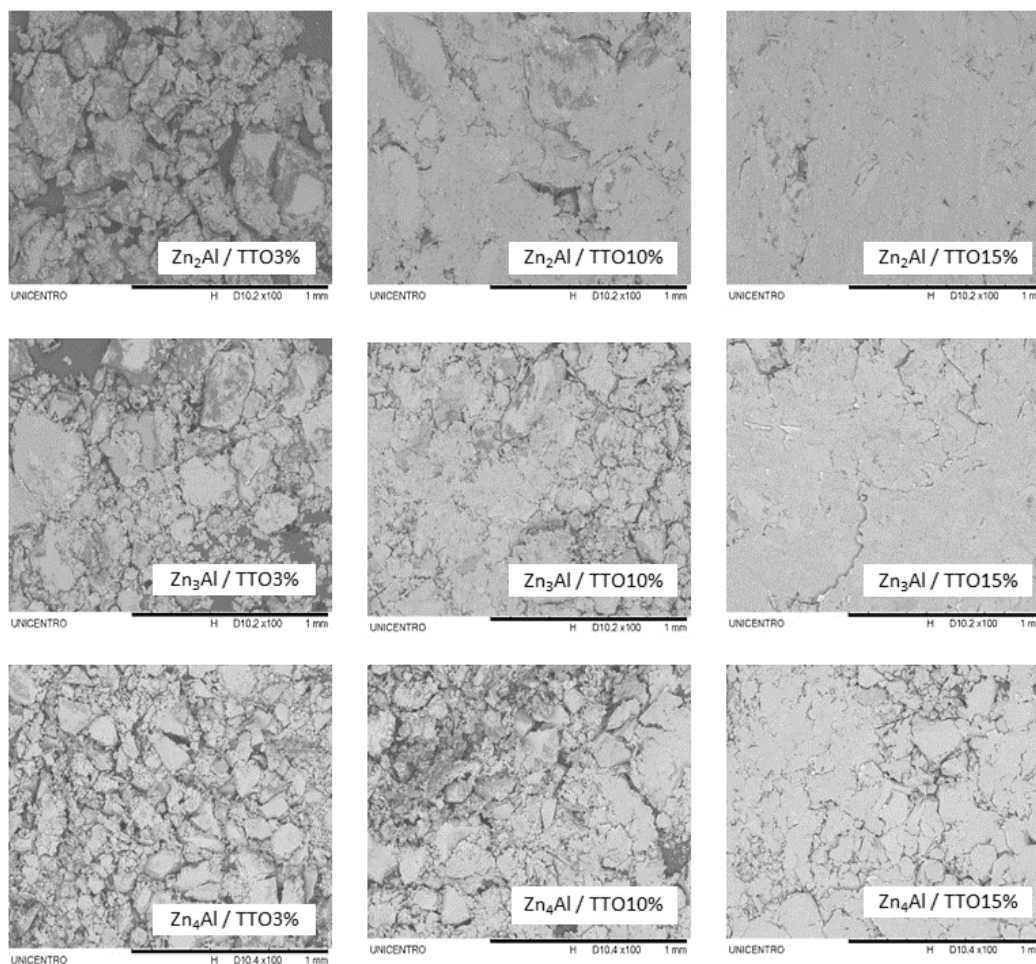


Para o óleo de melaleuca puro a reação ocorre em uma única etapa como mostra a Figura 32, em um processo endotérmico que vai da temperatura ambiente até aproximadamente 115°C, referente a volatilização dos álcoois sesquiterpênicos que totalizam aproximadamente 90% do óleo de melaleuca e a perda de massa é de 95,6%.

5.3.4 Microscopia Eletrônica de varredura (MEV)

Foram realizadas análises de microscopias para as amostras Zn₂Al/TTO (3%,10% e 15%), Zn₃Al/TTO (3%,10% e 15%) e Zn₄Al/TTO (3%,10% e 15%), as quais podem ser observadas pelas imagens da Figura 33.

Figura 33: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para os HDLs adsolubilizados com óleo de melaleuca para as amostras: Zn_2Al/TTO (3%, 10% e 15%), Zn_3Al/TTO (3%, 10% e 15%) e Zn_4Al/TTO (3%, 10% e 15%).

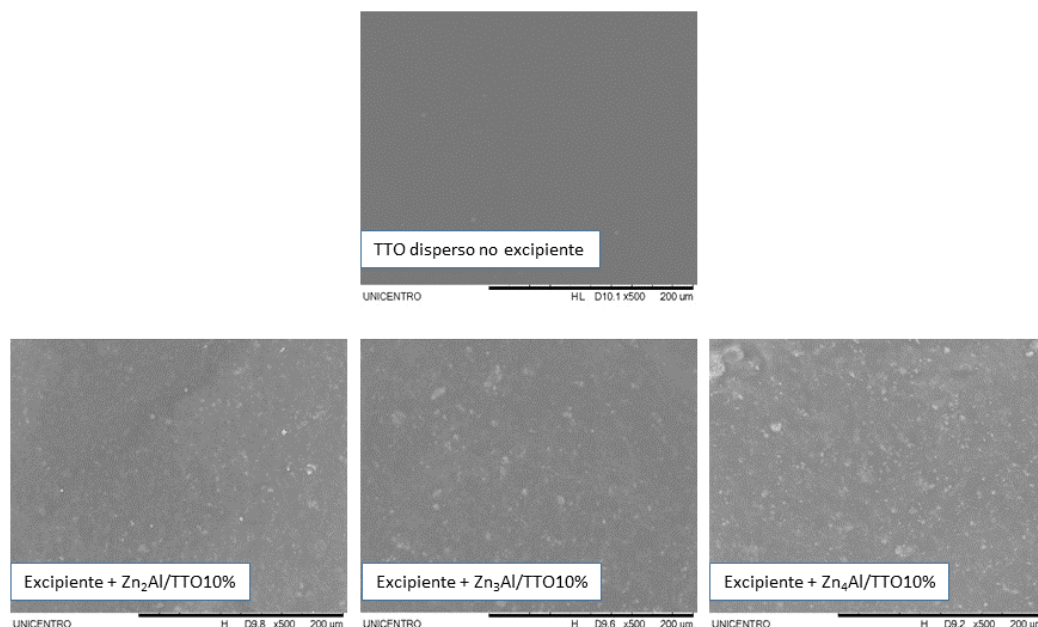


Assim como acontece na adsolubilização do óleo de copaíba o óleo de Melaleuca apresenta uma espécie de cerosidade proporcional ao aumento da concentração, indicando uma possível adsorção do óleo na superfície do HDL. O aspecto físico do material também modifica, formando uma espécie de pasta com o aumento da concentração.

Outra questão considerável é em relação a razão molar dos materiais. As morfologias apresentadas indicaram que os materiais com mais intercalação de DS (2:1) são mais cerosos em comparação com os materiais de 3:1 e 4:1, isso já esperava-se, pois como já citado o material com as menores razões molares intercalam menor quantidade de óleo, aumentando assim a quantidade de óleo adsorvida na superfície (como já citado anteriormente). Por questão de padronização também trabalhou-se com a concentração de 10%, para análise da liberação do óleo adsolubilizado.

Os materiais adsolubilizados com óleo de melaleuca nas concentrações 10% ($Zn_2Al/TTO10\%$, $Zn_3Al/TTO10\%$ e $Zn_4Al/TTO10\%$), também foram dispersados em excipiente de pomada utilizada para regenerações cutâneas. As microscopias do óleo de melaleuca puro disperso na pomada e do óleo de melaleuca adsolubilizado nos HDL's podem ser observados pela Figura 34:

Figura 34:: Imagens de microscopia eletrônica de varredura do excipiente da pomada base com óleo de Melaleuca puro, e da pomada base com óleo de melaleuca adsolubilizado nos HDL's em diferentes razões molares.

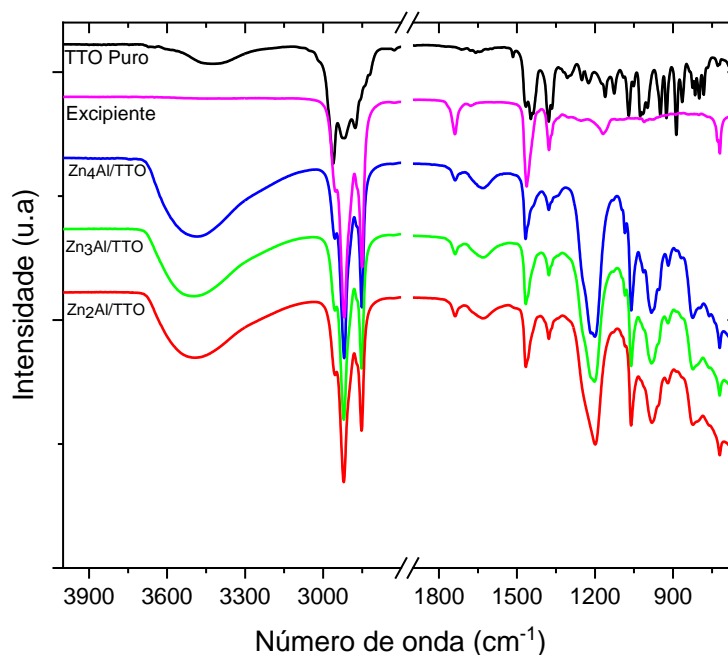


As microscopias das imagens da Figura 30, indicaram que os materiais $Zn_2Al/TTO10\%$, $Zn_3Al/TTO10\%$ e $Zn_4Al/TTO10\%$ se apresentam de forma homogênea. Observam-se aglomerados dos HDLs no excipiente, os quais indicam que o material não passa pelo processo de esfoliação e permanece em sua estrutura lamelar após a dispersão.

5.3.4 Espectroscopia de Infravermelho para análise da dispersão do HDL/TTO no excipiente.

Outra técnica realizada para análise da dispersão dos $ZnAl/TTO10\%$ no excipiente da pomada, foi o Infravermelho. Na Figura 35 pode-se observar os espectros obtidos.

Figura 35: Espectroscopia de infravermelho das amostras de HDLs adsolubilizados com óleo de melaleuca no excipiente de pomada base.



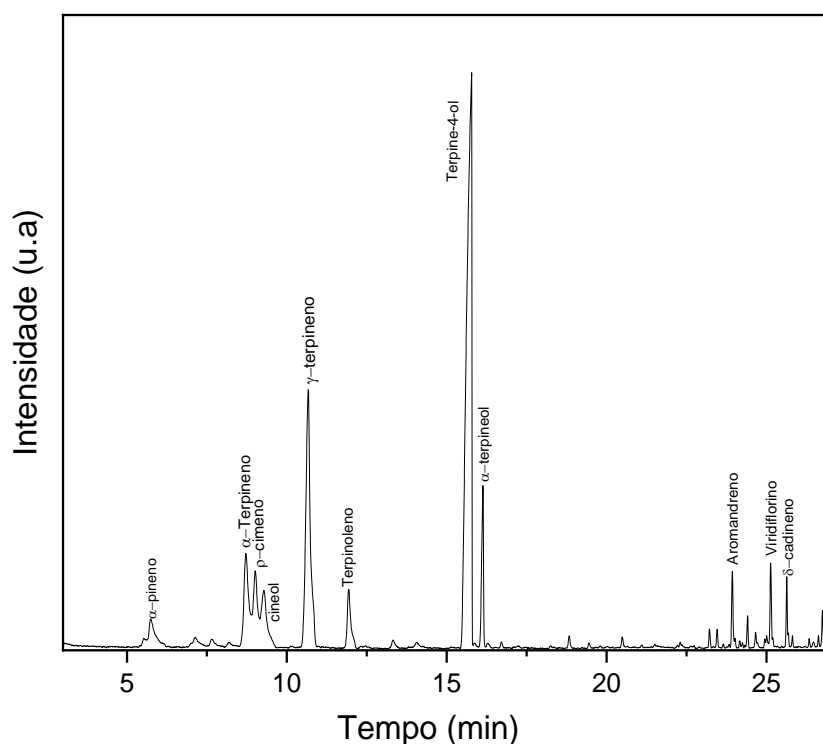
Os espectros dos HDL/TTO incorporados na pomada, apresentaram bandas características de todos os precursores, confirmando assim que o mesmo manteve sua estrutura lamelar adsolubilizada com o respectivo óleo, mesmo após a incorporação na pomada (indicadas na Figura 15). As bandas nas regiões de 729, 620 cm^{-1} representam vibrações de ligações M-O e metal-hidroxila M-OH, proveniente das lamelas. Em 827 cm^{-1} a banda refere-se à ligação C-S do Dodecilsulfato de sódio. As bandas em 1052 e 1210 cm^{-1} são referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações de S-O respectivamente, também provenientes do DS. As bandas em 2869 e 2926 cm^{-1} , são pertencentes aos movimentos vibracionais da molécula do CH_2 e a banda em 3439 é referente aos movimentos vibracionais das ligações O-H das lamelas e das moléculas de água interlamelares ou adsorvidas na lamela do Terpene-4-ol constituinte marjoritário do óleo de melaleuca indicando a presença do óleo no composto.

5.3.5 Análise de cromatografia Gasosa

Os testes de liberação foram realizados em sistemas de células de Franz e as amostras analisadas foram: Zn₂Al/TTO10%, Zn₃Al/TTO10% e Zn₄Al/TTO10% misturados em 40% (m/m) de excipiente (pomada base), respectivamente. As alíquotas retiradas foram de 1 ml e em duplicatas, sempre preenchendo o meio receptor com o volume retirado, os tempos de coleta foram: 0.5 h, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 9h, 18h, 24h, 36h, 48h, 60h e 72h.

A Figura 36 representa alguns compostos encontrados nas análises de cromatografia do TTO. Os compostos corroboram com os reportados na literatura (Hawkins et. al. 2021; Abdellatifyara et. al. 2021; Lam et. al. 2020; Tejedor et. al. 2021), contendo basicamente sesquiterpenos e diterpenos.

Figura 36: Cromatograma do óleo de melaleuca.



Como pode-se observar nos cromatogramas o pico mais intenso, ou seja, o composto majoritário foi o terpinen-4-ol, este por sua vez é responsável pelas propriedades terapêuticas, antimicrobianas e anti-inflamatórias (Abdellatifyara et. al. 2021; Lam et. al. 2020). Na Tabela 6 os compostos encontrados experimentalmente são comparados em valores de porcentagens de

similaridade com compostos de referência, os quais pode-se observar similaridades acima de 90%. Os compostos de referência foram consultados no software do equipamento, nas bibliotecas NST8 e NST11.

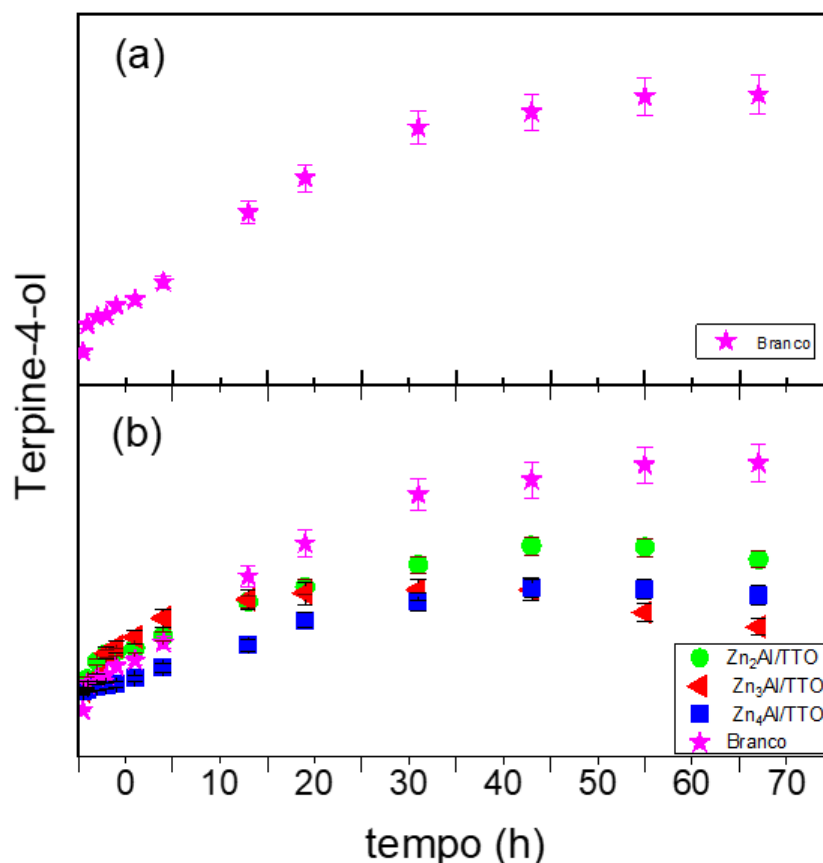
Tabela 6: Relação dos compostos encontrados experimentalmente nas cromatografias dos HDL/TTO10% nas razões molares 2:1, 3:1 e 4:1, dispersos no excipiente da pomada e a similaridade das moléculas com os compostos de referência.

Tempo de retenção	Composto	Similaridade (%)
5,74	α - pineno	95
8,71	α -terpineno	94
9,01	p-cimeno	92
9,28	Cineol	90
10,67	γ -terpineno	97
11,93	Terpinoleno	96
15,77	Terpine-4-ol	95
16,13	α -terpineol	96
23,93	Aromandreno	94
25,13	Viridiflorino	92
25,63	δ -cadineno	91

A tabela mostra o tempo de retenção de cada composto e compara a similaridade com compostos das referências, indicando que os compostos encontrados são correspondentes aos compostos da base de dados do equipamento de cromatografia.

A Figura 37 mostra o perfil de liberação do TTO, a liberação do princípio ativo aumenta gradativamente ao longo do tempo e após alcançar um pico máximo em 48 horas, o platô de sustentação se mantém por 12 horas aproximadamente para os HDLs Zn₃Al/TTO10% e Zn₄Al/TTO10%.

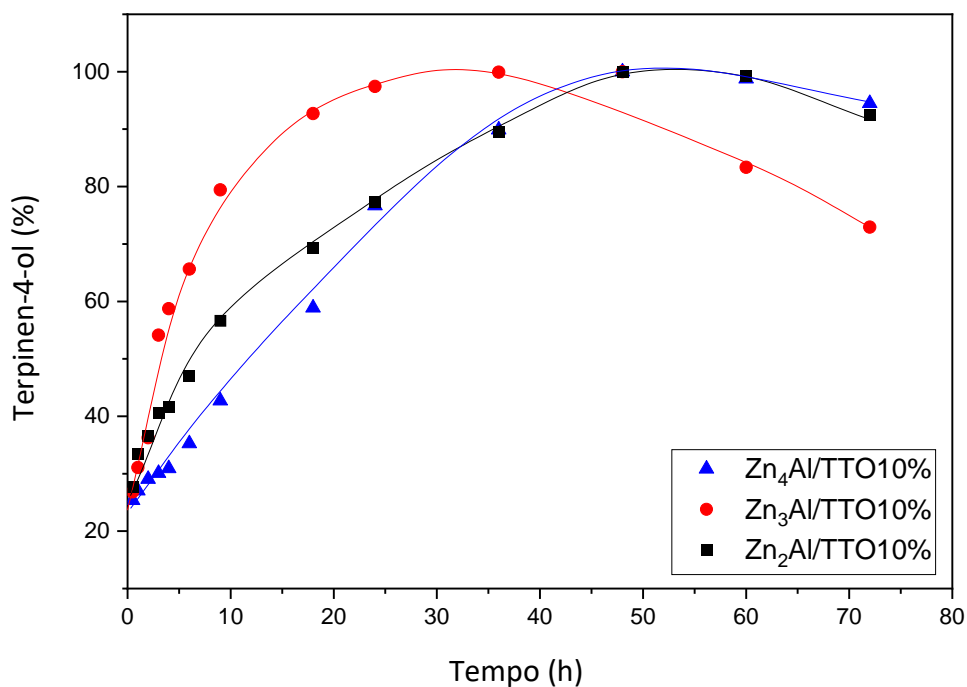
Figura 37: Perfil de liberação do terpine-4-ol na cromatografia gasosa para o óleo de melaleuca puro no excipiente (a) e para o excipiente com o óleo adsolubilizado nos HDLs em diferentes razões molares.



A Figura 37 apresenta o perfil de liberação do Terpine-4-ol sem a interferência dos hidróxidos duplos lamelares (branco), apresentado pelo gráfico (a), e pode-se perceber que a liberação do mesmo acontece em maiores concentrações. Com isso, sugere-se que o princípio ativo manteve-se por menos tempo no composto. Em comparação com o óleo adsolubilizados nos HDLs o perfil de liberação muda completamente, e a partir de 55 horas a concentração do composto começa a baixar a concentração liberada, isso indica uma maior afinidade do óleo TTO pelas moléculas do DS presentes no espaço interlamelar, por isso, o princípio ativo é liberado mais lentamente.

Na Figura 38, está representado a liberação do Terpine-4-ol após a normalização das curvas em função do ponto de maior liberação do princípio ativo.

Figura 38: Curvas normalizadas do terpine-4-ol composto majoritário do TTO, para $Zn_2Al/TTO10\%$ (●), $Zn_3Al/TTO10\%$ (■), e $Zn_4Al/TTO10\%$ (▲).



Como observa-se na Figura 38, a qual mostra as porcentagens de liberação do TTO por análise do composto majoritário terpinen-4-ol, o $Zn_2Al/TTO10\%$ não conseguiu obter o platô de sustentação, ou seja, após o ponto máximo de liberação (aproximadamente 36 horas), a liberação começa a diminuir gradativamente. Para os compostos $Zn_3Al/TTO10\%$ e $Zn_4Al/TTO10\%$ o platô se mantém por aproximadamente quinze horas após manter o máximo de liberação e em seguida começa a diminuir a liberação do terpine-4-ol.

Conclusão

Conclui-se portanto que os HDLs / DS nas razões molares de 2:1, 3:1 e 4:1 (Zn/Al) foram realizadas com êxito, e que a realização da adsolubilização dos óleos de Copaíba e Melaleuca respectivamente nas estruturas lamelares ocorreu satisfatoriamente, sendo comprovadas pelas técnicas de DRX, espectroscopia de Infravermelho, análises termogravimétricas e Microscopia eletrônica de varredura.

A dispersão do material analisada por espectroscopia de infravermelho e microscopia eletrônica de varredura mostrou que o material manteve sua estrutura lamelar mesmo após incorporação do mesmo no excipiente da pomada utilizada para regeneração cutânea, que o material final apresentou-se de forma dispersa para todas as concentrações.

As curvas de liberações, foram analisadas pelos picos de maior intensidade de área, e mostraram um bom resultado para o óleo de copaíba, o qual seguiu o padrão de liberações controladas para princípios ativos, quanto as razões molares os compostos alcançaram platô de liberação em aproximadamente 20 horas para as amostras de Zn₂Al/Copa10% e Zn₃Al/Copa10%, e a amostra Zn₄Al/Copa10% não alcançou platô, sendo necessária a realização de análises com maior tempo de liberação, esse composto favorece a liberação lenta das moléculas do óleo adsolubilizadas nos HDLs de Zn/AL a menores concentrações.

Para o óleo de Melaleuca as análises de liberação mostraram que os compostos Zn₃Al/TTO10% e Zn₄Al/TTO10% foram mais indicadas para o estudo, considerando que mantiveram um platô de sustentação de aproximadamente 12 horas e o composto Zn₂Al/TTO10% não conseguiu desenvolver uma liberação lenta das moléculas do óleo de Melaleuca, portanto, esse óleo favorece a liberação lenta das moléculas do óleo adosulibilizadas em HDLs em Zn/Al com razões molares de 3:1 e 4:1.

REFERÊNCIAS

Adad, L.B.; Universidade Federal do Paraná, (1999). Investigação sistemática do processo eletroquímico de intercalação de cátions hidratados derivados de aminas na matriz lamelar de 2H-NbS₂. Dissertação de Mestrado-Universidade Federal do Paraná.

Acosta, J.; *História Natural e Moral das Índias*; Madrid, 1792, p. 253.

Aguirre-Romero, A.B.; Galeano-Valle, F.; Conde-Montero, E.; Velazquez-Tarjuelo, D.; de-la-Cueva-Dobao, P. (2020). Efficacy and safety of a rosehip seed oil extract in the prevention and treatment of skin lesions in the hands of patients with type 1 diabetes mellitus caused by finger prick blood glucose monitoring; a randomized, open-label, controlled clinical trial. *Endocrinologia, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 67(3), 186–193.

Ahmad, N.; Ahmad, R.; Mohammed Buhezaha, T.; Salman AlHomoud, H.; Al-Nasif, H. A.; Sarafroz, M.; (2020). A comparative ex vivo permeation evaluation of a novel 5-fluorouracil nanoemulsion-gel by topically applied in the diferente excised rat, goat, and cow skin. *Saudi J. Biol. Sci.* 27 (4). 1024-1040.

Almeida, L.F.B. (2019) Principais tipos de peles sensíveis e seus tratamentos. Trabalho de conclusão de curso de Especialização em Biomedicina e Estética-Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capitação Educacional.

Almeida Souza, M.M. (2018). Analysis of the variability of therapeutic indication of medicinal species in the northeast of Brazil: Comparative study. *Alternativa Med.* 2-28.

Ambrogi, V.; Perioli, L.; Laterrini, L.; Marmottini, F.; Picci, M.; Rossi, C.; (2021). MCM-41 for furosemide dissolution improvement. Microporus and mesoporus materials. 147. 343-349.

Anvisa- Agência nacional de vigilância sanitária. Acesso em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.

Araújo Júnior, F.A. (2005). Efeito do óleo de copaíba nas aminotransferases de ratos submetidos à isquemia e reperfusão hepática com e sem pré-condicionamento isquêmico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.20, n.1, p.93-9.

Araújo, M.S.; Lima, M.M.O. (2019). O uso de plantas medicinais para fins terapêuticos: os conhecimentos etnobotânicos de alunos de escolas públicas e privadas em Floriano, Piauí, Brasil. *Rev. Educ. em Ciências e Matemática*. 15. 235-250 .

Arruda, C.; Aldana Mejía, J.A.; Ribeiro, V.P.; Gambeta Borges, C.H.; Gomes Martins, C.H.; Sola Veneziani, R. C.; Ambrósio, S. R.; Bastos, J.K. (2019). Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus—A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1–20.

Barahuie, F.; Hussein, M.Z.; Gani, S.A.; Fakurazi, S.; Zainal, Z. (2015) Synthesis of protocatechuic acid-zinc/aluminium-layered double hydroxide nanocomposite as an anticancer nanodelivery system, *J. Solid State Chem*. 221, 21–31.

Batista, R.; García, P.A.; Castro, M.A.; Del Corral, J.M.M.; Speziali, N.L.; de Varotti, F.P.; de Paula, R.C.; García-Fernández, L.F.; Francesch, A.; Feliciano, A.S.; de Oliveira, A.B. (2013). Síntese, citotoxicidade e atividade antiplasmodial de novos derivados de ent-caurano. *EUR. J. Med. Química*, 62. 168-176.

Battisti, M. A; Caon, T.; Machado C.,A. (2020). *A Short review on the antimicrobial micro- and nanoparticles loaded with Melaleuca alternifolia essential oil. Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 102283.

Becker, G.; Brusco, I.; Casoti, R.; Marchiori, M. C. L.; Cruz, L.; Trevisan, G.; Oliveira, S. M. (2020). Copaiba oleoresin has topical antinociceptive activity in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 250, 112476.

Benício, L. P. F.; Silva, R. A.; Lopes, J. A.; Eulálio, D.; Santos, R. M. M.; Aquino, L. A.; Vergütz, L.; Novais, R. F.; Costa, L. M.; Pinto, F. G.; Tronto, J. (2015). Layered double hydroxides nanomaterials for application in agriculture. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, 39(1), 1–13.

Bini, M.; Monteforte, F. (2018) Layered Double Hydroxides (LDHs): Versatile and Powerful Hosts for Different Applications, *J. Anal. Pharm. Res*. 7, 1–3.

Bitu, V.C.N.; Bitu, V.C.N.; Matias, E.F.F; de Lima, W.P.; da C. Portelo, A.; Coutinho, H.D.M.; de Menezes, I.R.A. (2015). Estudo etnofarmacológico de plantas comercializadas para fins terapêuticos em mercados públicos do Nordeste do Brasil. *J. Etnofarmacol*, 172. 265 – 272.

Bohjanen, K. (2017). Estrutura e funções da pele. *Dermatologia Clínica*. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento. Disponível em: Acesso em Agosto de 2018.

Boles, M.M.; Lyra, M.C.; Orgaes, F.A.F.S.; Marques, B.P.A.; Gonella, H.A. (2008). Burns immediate dressing with water, oil of melaleuca and emulsificants. *Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 23 (4), 328-331.

Botan, R.; Nogueira, T.R.; Lona L.M.F (2011). Síntese e Caracterização de Nanocompósitos Esfoliados de Poliestireno – Hidróxido Duplo Lamelar Via Polimerização In Situ. *Polímeros*. vol. 21 (1), 34-38.

Brandenburg, M.M.; Rocha, F.G.; Pawloski, P.L.; da Silva S.; Rockenbach, A.; Scharf, D. R.; Heiden, G.; Ascari, J.; Cabrini, D. A.; Otuki, M.F. (2020). *Baccharis dracunculifolia (Asteraceae) essential oil displays anti-inflammatory activity in models of skin inflammation. Journal of Ethnopharmacology, 112840–* . doi:10.1016/j.jep.2020.112840

Bugatti. V.; Gorrasi. G.; Montanari. F.; Nocchetti. M.; Tammaro. L.; Vittoria V. (2011). Modified layered double hydroxides in polycaprolactone as a tunable delivery system: in vitro release of antimicrobial benzoate derivatives. , 52(1-2), 0–40.

Campanholi, K. S.S.; Silva, J.B.; Batistela, V.R.; Gonçalves, R.S.; Santos, R.S.; Balbinot, R.B.; Lazarin-Bidóia, D.; Bruch, M.L.; Nakamura, C.V.; Caetano, W. (2022). Design and optimization of stimuli-responsive emulsion-filled gel for topical delivery of Copaíba oil-resin. *Journal of pharmaceutical sciences*. 111 (2), 287-292.

Campos, A.A., More, L. F., Fonseca, C.R.S., Arruda, S. S. (2008). Protocolo de Cuidado de Feridas. *IOESC*, 1-70.

Caputo, L. S.; Campos, M. I. C.; Dias, H. J.; Crotti, A. E.M.; Fajardo, J. B.; Vanelli, C. P.; Presto, Ã. C.D.; Alves, M. S.; Aarestrup, F. M.; Paula, A. C. C.; Da Silva F. A. A.; Aarestrup, B. J.V.; Pereira, O. S.; Correa, J. O. A. (2020). Copaiba oil suppresses inflammation in asthmatic lungs of BALB/c mice induced with ovalbumin. *International Immunopharmacology*, 80, 106177.

Carson, C. F.; Hammer, K. A.; Riley, T. V. (2006) *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clinical microbiology reviews*, v. 19, n. 1, p. 50-62.

Cascon, V. (2004). *Copaíba - Copaifera spp* In: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. *Fitoterápicos antiinflamatórios*. Tecmedd. 480.

Castro, C.; Silav, M. L.; Pinheiro, A.L.; Jacovile, L.A.G. (2005). Análise econômica do cultivo e extração do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Chell. *R. Árvore*. 29(2), 241-249.

Clark, A. M., Magawa, C., Pliego-Zamora, A., Low, P., Reynolds, M., & Ralph, S. J. (2021). *Tea tree oil extract causes mitochondrial superoxide production and apoptosis as an anticancer agent, promoting tumor infiltrating neutrophils cytotoxic for breast cancer to induce tumor regression*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111790.

Clearfield, A.; Kieke, M.; Kwan, J.; Colon, J.L.; Wang, R.C. (1991) Intercalation of dodecyl sulfate into layered double hydroxides, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 11, 361–378.

Costa, F.R.; Leuteritz A.; Wagenknecht, A. L. M.; Jehnichen, D.; Haeussler, L.; Heineich, G. (2009). Alkyl sulfonate modified LDH: Effect of alkyl chain length on intercalation behavior, particle morphology and thermal stability. *Applied Clay Science*, 44, 7-14.

Crepaldi, E. L.; Valim, J.B. (1998). Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. *Química Nova*, 21(3), 300–311.

Cunha, V. R. R.; Ferreira, A. M. C.; Constantino, V. R. L.; Tronto, J.; Valim, J. B. (2010). Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para

armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. *Química Nova*, 33(1), 159–171.

Cursino, A.C.T.; da Silva Lisboa, F.; dos Santos Pyrrho, A.; de Sousa, V.P.; Wypych, F. (2013) Layered double hydroxides intercalated with anionic surfactants/benzophenone as potential materials for sunscreens, *J. Colloid Interface Sci.* 397, 88–95.

Cursino, A.C.T. (2014). Compostos Lamelares intercalados com surfactantes e adsolubilizados com moléculas orgânicas neutras possuindo funções de protetor solar. Tese de doutorado- Universidade Federal do Paraná.

Danila, A.; Muresan, E.L.; Ibanescu, S.A.; Popescu, A.; Zaharia, C.; Turkoglu, G.C.; Erkan, G.; Stara, A.L. (2021). Preparation, Characterization, and application of polysaccharide-based emulsions incorporated with lavender essential oil for skin-friendly cellulosic support. *Int. J. of Biol. Macromolecules.* (191) 405-413.

D'Arrigo M.; Ginestra G.; Mandalari G.; P.M. Furneri; G. Bisignano (2010). *Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against Staphylococcus aureus and Escherichia coli.* , 17(5), 317–322.

Da silva, P.N.; De Almeida O. A. E.; Rocha, I.C. (2014). Topical Therapy in the treatment of chronic wounds. *Revista Eletrônica de Enfermagem.* 33, 46- 58.

Deák, Á.; Csapó, E.; Juhász, Á.; Dékány, Janovák, I. L. (2018) Anti-ulcerant kynurenic acid molecules intercalated Mg/Al-layered double hydroxide and its release study, *Appl. Clay Sci.* 156, 28–35.

Debone, H. S.; Lopes, P. S.; Severino, P.; Yoshida, C. M. P.; Souto, E. B.; da Silva, C. F. (2019). Chitosan/Copaiba oleoresin films for wound dressing application. *International Journal of Pharmaceutics*, 555, 146–152.

Duarte, J.L.; Taira, T.C.; Di Filippo, L. D.; Fonseca-Santos, B.; Pinto, M. C.; Chorilli, M. (2020). Novel bioadhesive polycarbophil-based liquid crystal systems containing *Melaleuca alternifolia* oil as potential repellents against *Aedes aegypti*. *Journal of Molecular Liquids*, 113626.

El-Abboubi, M.; Taoufik, N.; Mahjoubi, F.Z.; Oussama, A.; Kzaiber, F.; Barka, N. (2020) Sorption of methyl orange dye by dodecyl-sulfate intercalated Mg-Al layered double hydroxides, *Mater. Today Proc.* 37,3894–3897.

Elban, F., Hahnel, E., Blume-Peytavi, U., & Kottner, J. (2020). Reliability and agreement of skin barrier measurements in a geriatric care setting. *Journal of Tissue Viability*. doi:10.1016/j.jtv.2020.06.007

Esumi, K.; Yamamoto, S. (1998) Adsorption of sodium dodecyl sulfate on hydrotalcite and adsolubilization of 2-naphthol, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 137, 385–388.

Fagundes, N.C.A.; Oliveira, G.L.; Souza, B.G. (2017). Etnobotânica de plantas medicinais utilizadas no distrito de Vista Alegre. *Rev. Fitos*, 11, 62-80 , 10.5935.

Farahnaz. B.; Mohd Zobir H.; Shafinaz Abd. G.; Fakurazi, S.; Zainal, Z. (2015). Synthesis of protocatechuic acid–zinc/aluminium–layered double hydroxide nanocomposite as an anticancer nanodelivery system. *Journal of Solid State Chemistry*, 221, 21–31.

Ferraz, R. P.C.; Bomfim, D. S.; Carvalho, N. C.; Soares, Milena B.P.; da Silva, T. B.; Machado, W. J.; Prata, A. P. N.; Costa, E. V.; Moraes, V. R. S.; Nogueira, P. C. L.; Bezerra, D. P. (2013). Cytotoxic effect of leaf essential oil of *Lippia gracilis* Schauer (Verbenaceae). *Phytomedicine*, 20(7), 615–621.

Ferreira, F. V.; De Paula, L. B.; (2013). Sulfadiazina de prata versus medicamentos fitoterápicos: estudo comparativo dos efeitos no tratamento de queimaduras. *Revista brasileira de Queimaduras*, 12, 132-139.

Fiocruz- Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/>.

Flores, F.C. (2016). Formulações inovadoras de base nanotecnológica para o tratamento tópico de micoses superficiais. Tese de doutorado- Universidade Federal de Santa Maria (Centro de Saúde).

Fonseca. M.G.; Airoldi, C.; (2003). Híbridos inorgânicos-orgânicos derivados na reação de filossilatos com organossilanos. *Química Nova*, 26(5), 699-707.

Fontes, K.B.; Jaques, A.E.; (2006). O papel da enfermagem frente ao monitoramento da dor como 5º sinal vital. *Ciência, cuidado e Saúde*, 6, 481-487.

Franco, D.; Gonçalves, L.F. (2008). Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 35(3), 203–206.

Freire, D.B. (2006). Efeito dos óleos vegetais de andiroba (*Carapa sp.*) e copaíba (*Copaifera sp.*) sobre forídeos, pragas de colméias, (Díptera: Phoridae) na Amazônia central. *Acta Amazônica*, v.36, n.3, p.365-8.

Gallart-Mateu, D.; Largo-Arango, C.D.; Larkman, T.; Garrigues, S.; de la Guardia, M. (2018). Fast authentication of tea tree oil through spectroscopy, *Talanta*. 189, 404–410.

Gao, X.; Lei, L.; O'Hare, D.; Xie, J.; Gao, P.; Chang, T. (2013) Intercalation and controlled release properties of vitamin C intercalated layered double hydroxide, *J. Solid State Chem.* 203, 174–180.

Gasser M.S. (2009). Inorganic layered double hydroxides as ascorbic acid (vitamin C) delivery system—Intercalation and their controlled release properties., 73(1), 103–109.

Geraud, E.; Prevot, V.; Forano, C.; Mousty, C. (2008). Spongy gel-like layered double hydroxide–alkaline phosphatase nanohybrid as a biosensing material. *Chemical Communications*, (13), 1554.

Goldenzwaig, N. R. S. (2009). *Administração de medicamentos na enfermagem*. 8º Edição, Rio de Janeiro/RJ: Guanabara Koogan.

Gruber, F., Kremslehner, C., Eckhart, L., & Tschachler, E. (2019). Cell aging and cellular senescence in skin aging — Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology. *Experimental Gerontology*, 110780.

Gurtner, G., Werner, S., Barrandon, Y. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature* 453, 314–321.

Hammer, K.A.; Carson, C.F.; Riley, T.V. (2002). In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.50, p.195-9.

- Hawkins, J.; Hires, C. E.; Dunneet, E.; Kanaan, L. (2021) Prevalence of endocrine disorders among children exposed to Lavender Essential Oil and Tea Tree Essential Oils, *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2-8.
- Hermans, J.J.; Keune, K.; Van Loon, A.; Corkery, R.W.; Iedema, P.D. (2014) The molecular structure of three types of long-chain zinc (II) alkanoates for the study of oil paint degradation, *Polyhedron*. 81, 335–340.
- Huang, Q.; Gong, S.; Han, W.; Chen, Y.; Shu, X. (2020) Preparation of TTO/UF resin microcapsule via in situ polymerisation and modelling of its slow release, *J. Microencapsul.* 37, 297–304.
- Jaeger, S. (2017). *Composito de polietileno de baixa densidade contendo hidróxidos duplos lamelares coloridos, intercalados com surfactantes*. Tese de Doutorado- Universidade Federal do Paraná.
- Jeremias, T.S. (2013). *Avaliação do Potencial terapêutico das células tronco Mesenquimais derivadas da pele no reparo de lesões cutâneas* - Tese de Doutorado - Universidade Federal de Santa Catarina.
- José, N. M.; Prado, L.S.A. (2005). *Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações*. *Química Nova*, 28(2), 281–288.
- Kashyap, N.; Kumari, A.; Raina, N.; Zakir, F.; Gupta, M. (2022). Prospects of essential oil loaded nanosystems for skincare. *Phytomedicine plus*. 2(1), 100198.
- Komane, B.; Vermaak, I.; Kamatou, G.; Summers, B.; Viljoen, A. (2017). The topical efficacy and safety of Citrullus lanatus seed oil: A short-term clinical assessment. *South African Journal of Botany*, 112(), 466–473.
- Kuhlmann, M.; Wigger-Alberti, W.; Mackensen, Y.v.; Ebbinghaus, M.; Williams, R.; Krause-Kyora, F.; Wolber, R. (2019). *Wound healing characteristics of a novel wound healing ointment in an abrasive wound model: a randomised, intra-individual clinical investigation*. *Wound Medicine*. 24 (1). 24-32.
- Lam, N.S.; Long, X.; Su, X.; Lu, F. (2020). *Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and its monoterpene constituents in treating protozoan and helminthic infections*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110624.

Lee, J.; Jeon, Y.D.; Lee, Y.; Kim, D. (2018). The suppressive effect of puerarin on atopic dermatitis-like skin lesions through regulation of inflammatory mediators in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. doi:10.1016/j.bbrc.2018.03.018.

Lemes, O.L. (2018). Estudo da remoção de azocorantes por hidróxidos duplos lamelares. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Goiás (Anapólis-GO).

Li, Y.; Li, J.; Gopal, A.; Roberts, S.C.; Lin, J.F.; Munshi, T.; Zhang, X.; Chen, X. (2022). Layered double hydroxides- silver-chlorin e6 nanocomposite for photo-chemo combination therapy to efficiently combat Gram-positive and gram-negative bacteria. *Materialstoday communication*. Vol.30. 103101.

Liu, Y., Yu, Z., Wang, Q., Zhu, X., Long, R., & Li, X. (2021). Application of sodium dodecyl sulfate intercalated Co Al LDH composite materials (RGO/PDA/SDS-LDH) in membrane separation. *Applied Clay Science*, 209, 106138.

Lobo-Sánchez, Marta; Nájera-Meléndez, Gisel; Luna, Gilberto; Segura-Pérez, Verónica; Rivera, José Angel; Fetter, Geolar (2018). *ZnAl layered double hydroxides impregnated with eucalyptus oil as efficient hybrid materials against multi-resistant bacteria*. *Applied Clay Science*, 153, 61–69.

Lopes D.R.; Souza M.S.C.; Barbosa C.P.L.; Silva G.W.B.; Souza A.G.A. (2016). Associação de membrana biológica de hemicelulose com pomada de estimulação da epitelização: Relato de caso. *Rev Bras Queimaduras*;15(4), 283-286.

Mahboubi, M.; HeidaryTabar, R.; Mahdizadeh, E. (2017). *The anti-dermatophyte activity of Zataria multiflora essential oils*. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*.

Marangoni. R.; Mikowski. A.; Wypych F. (2010). Effect of adsorbed/intercalated anionic dyes into the mechanical properties of PVA: Layered zinc hydroxide nitrate nanocomposites. 351(2), 384–391.

Martins, C. P.; Graf, M. M. T.; Rodrigues, M. B. C.; Estudo morfológico de *Heliotropium transalpinum* VELL.(boraginaceae): Uma espécie medicinal em alta floresta, mato grosso. *Revista Fitos*, 2016, 10, 95.

Martins, I.F.B.; Silva, A. (2010). Influência do óleo de Copaíba (*Copaifera sp.*) no tratamento de ferida cutânea infeccionada. *Revista de pesquisa: Cuidado é fundamental*.

Mendonça, R.J.; Coutinho Netto, J. (2009). Cellular aspects of wounds healing. *Na. Bras. Dermatol.* 84(3). 257-262.

Mengting, D.; Shanjing, L.; Qiming, J.; Xingmei, G.; Junhao, Z.; Shenglin, X. (2021). Recent progress on preparation and applications of layered double hydroxides. *Chinese Chemical Letters*.

Millar, B. C.; Moore J.E. (2008). Successful topical treatment of hand warts in a paediatric patient with tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*). 14(4), 225–227.

Ministério da saúde- Políticas nacionais de práticas integrativas. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf.

Mirante, D. C. (2015). Desenvolvimento tecnológico e avaliação da atividade antimicrobiana de micropartículas de polilisina e de nanocápsulas contendo óleo essencial de *Melaleuca Alternifolia* Chell (*myrtaceae*). Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil.

Miyazawa, M.; Yamafuji, C. (2005) Inhibition of acetylcholinesterase activity by tea tree oil and constituent terpenoids, *Flavour Fragr. J.* 20, 617–620.

Monteiro, M. H. A. A.; Macedo, H.W.; Silva, A. J.; Paumgaetten, F. J. R. (2013). Óleos essenciais terapêuticos obtidos de espécies de *melaleuca* L. (*myrtaceae* Juss.) *Revista Fitos*, 2013, 8(1), 19-32.

Moon, H.-R., Jung, J. M., Kim, S. Y., Song, Y., & Chang, S. E. (2020). TGF- β 3 suppresses melanogenesis in human melanocytes cocultured with UV-irradiated neighboring cells and human skin. *Journal of Dermatological Science*.

Munem, M., Djuphammar, A., Sjölander, L., Hagvall, L., Malmberg, P. (2020). Animal-free skin permeation analysis using mass spectrometry imaging. *Toxicology in Vitro*, 105062.

Murray, M.T. (2020). 91- *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree). *Textbook of natural medicine (fifth edition)*. 693-696

- Nejati, K.; Keypour, H.; Nezhad, P.D.K.; Rezvani, Z.; Asadpour-Zeynali, K. (2015) Preparation and characterization of cetirizine intercalated layered double hydroxide and chitosan nanocomposites, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 53, 168–175.
- Ocak; B.; Gürbüz; G.; Esra. B. (2011) Microencapsulation of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil by Using Simple Coacervation Method, *J. Essential Oil Res.* 23, 58-65.
- Ogawa, C. A.; Plepis, A. M. G. (2002). Liberação In Vitro de Cloridrato de Ciprofloxacina em Compósitos Hidroxiapatita: Colágeno. *Polímeros*, 12(2), 115–122.
- Oliveira, A.C.M.; Fontana, A.; Negrini, T.C.; Nogueira, M.N.M.; Bedran, T.B.L.; Andrade, C.R.; Spolidorio, L.C.; Spolidorio, D.M.P. (2011). Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 13(4), 492–499.
- Paul, J.C; Pieper, B.A. (2008). Topical metronidazole for the treatment of wound odor: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage.* 54(3):18-27.
- Pereira, I.C.S.; Santos, N.R.R.; Middea, A.; Prudencio, E.R.; Luchese, R.H.; Moreira, A.P.D.; oliveira, R.N. (2019). In vitro evaluation of PVA gels loaded with copaíba oil and duotrill. *Polimeros*, 29(3), 1-8.
- Pieri, F.A.; Mussi, M.C.; Moreira, M.A.S. (2009). Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 11(4), 465–472.
- Psenicka, M.; skoda, J.; Popsil, M. (2020). Structural arrangement and properties of layered double hydroxide drug nanocarrier intercalated by sulindac and mefenamic acid solved by molecular simulation methods. *Applied Clay Science*, 189, 105560.
- Ramadan, Mohammed A.; Shawkey, Alaa E.; Rabeh, Mohamed A.; Abdellatif, Ashraf O. (2019). *Promising antimicrobial activities of oil and silver nanoparticles obtained from Melaleuca alternifolia leaves against selected skin-infecting pathogens. Journal of Herbal Medicine*, 100289.

Ranjbar, E.; Namazi, H.; Pooresmaeil, M. (2022). Carboxymethyl starch encapsulated 5-FU and DOX co-loaded layered double hydroxide for evaluation of its in vitro performance as a drug delivery agent. *International journal of biological macromolecules*. 193-202.

Ravishankar, K.; Kiranmayi, G. V. N.; Prasad, Y. R.; Devi, L. (2019). Wound healing activity in rabbits and antimicrobial activity of *Hibiscus hirtus* ethanolic extract. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(4).

Reis, M. J. (2009). Síntese e Caracterização de Hidróxidos Duplos Lamelares Preparados na Presença de Polímeros Orgânicos ou com Macromoléculas Intercaladas. Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Reis, M.J. (2004). Estudo da adsorção de tensoativos sulfonados em hidróxidos duplos lamelares. Dissertação de Mestrado- Universidade de São Paulo.

Ribeiro, M. F. (2019). Efeito do óleo de Copaíba no tratamento do envenenamento pela aranha marrom (*Loxosceles intermedia*). Tese de doutorado- Universidade Federal Fuminense.

Ribeiro, R.V.; Bieski, I.G.C.; Balogun, S.O.; de O. Martins, D.T. (2017). Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas por Ribeirinhos na microrregião do Araguaia Norte, Mato Grosso, Brasil. *J. Etnofarmacol.* 205. 69 – 102.

Sahoo, P.K.; Panda, H.S.; Bahadur, D. (2013) Studies on the stability and kinetics of drug release of dexamethasone phosphate intercalated layered double hydroxides nanohybrids, *Mater. Chem. Phys.* 142, 106–112.

Santos, M.V.; Vieira, I.F.; Silva, M.F.S.; de Andrade, I.M. (2019). Comercialização de plantas medicinais nos mercados públicos do Município de Parnaíba, Piauí, Brasil. *Rev. Espac.*, 40. 1 – 10.

Silva, L.L.; Almeida, R.; Verícimo, M.A.; Macedo, H.W.; Castro, H.C. (2019). Therapeutic activities of melaleuca essential oil (*Melaleuca Alternifolia*) a literature review. *Brazilian J. of Health Review*. 2(6), 6011-6021.

Silva, S.M. (2015). Efeitos da aplicação tópica da pomada base de óleo de copaíba (Copaífera Langsdorffi) puro e ozonizado em feridas experimentalmente induzidas em ratos. Dissertação de Mestrado- Universidade Vila Velha.

Silva, T.A. (2020) Substituição isomórfica de Al^{3+} por Sb^{3+} em hidróxidos lamelares (HDL's) visando uma alternativa a quimioterapia da leishmaniose. Tese de doutorado- Universidade federal de Alagoas.

Souza, J.P.B. (2011). Copaífera langsdorffi: estudo fitoquímico, validação de métodos cromatográficos e análise sazonal. Tese de doutorado-Universidade de São Paulo, Brasil.

Souza, R.D.S. (2018). Estudos de substâncias químicas em óleos de coco, copaíba, calêndula e girassol utilizados no tratamento de feridas: uma abordagem teórica. Trabalho de conclusão de curso- Centro de ciências exatas e tecnológicas da universidade Federal do Maranhão.

Tammaro, L.; Vittoria, V.; Calarco, A.; Petillo, O.; Riccitiello, F.; Peluso, G. (2014). Effect of layered double hydroxide intercalated with fluoride ions on the physical, biological and release properties of a dental composite resin. Journal of Dentistry, 42(1), 60–67.

Tejedor, M.F.; González-García, P.; Mayordomo, R. (2021) Solubilization in vitro of tea tree oil and first results of antifungal effect in onychomycosis. Enf. Infec. y Microb. Clinica 39(8) 395-398.

Toledo, A.C.O., Hirata, L.L., Buffon, M.C.M, Miguel, M.D., Miguel, O.G. (2003). Fitoterápicos: Uma abordagem farmacotécnica. Revista Lecta, 21(2). 7-13.

Trikeriotis, M.; Ghanotakis D. F. (2007). Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. 332(1-2), 176–184.

Trindade, L. C. T.; Biondo-Simões, M. L. P.; Sampaio, C. P. P.; Farias, R. E.; Pierin, R. J.; Netto, M. C. (2010). *Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 37(5), 358–363.*

Tronto, J. (2006). Síntese, caracterizações e estudo das propriedades de hidrácidos duplos lamelares intercalados com polímeros condutores. Tese de doutorado- Faculdade de filosofia, ciências e Letras de Ribeirão Preto.

Ursi ES, Galvão CM. (2006). Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. Rev Latino-am Enfermagem. 14(1):124-31.

Veiga Junior, V. F.; Pinto, A. C. (2002). O gênero copaifera L.. Química Nova, 25(2), 273–286.

Wang, Y. C.; Kao, S. H.; Hsieh, H. J.(2003). A Chemical Surface Modification of Chitosan by Glycoconjugates To Enhance the Cell–Biomaterial Interaction Biomacromoleculares. 4, 3.

Wang. Y.; Zhang, D. (2012). Synthesis, characterization, and controlled release antibacterial behavior of antibiotic intercalated Mg–Al layered double hydroxides. , 47(11), 3185-3194.

Yadav, E.; Kumar, S.; Mahant, S.; Khatkar, S.; Rao, R. (2017) Tea tree oil: a promising essential oil, Journal Essential Oil Res. 29,201-213.

Yasin, M.; Younis, A.; Ramzan, F.; Javed, T.; Shabbir, R.; Nousahi, H.A. ; Skalicky, M.; Ondrisik, P.; Brestic, M.; Hassan, S.; Sabagh, A.E.L. (2021) Extraction of essential oil from river tea tree (*Melaleuca Bracteata* F. muell.): Antioxidant and antimicrobial properties, Sustain.13.