UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE

MONIELLY VIOMAR MACHADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS HÍBRIDAS MULTIFUNCIONAIS CONTENDO HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES INTERCALADOS COM NIMESULIDA PARA APLICAÇÃO ODONTOLÓGICA

MONIELLY VIOMAR MACHADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS HÍBRIDAS MULTIFUNCIONAIS CONTENDO HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES INTERCALADOS COM NIMESULIDA PARA APLICAÇÃO ODONTOLÓGICA

Tese apresentada ao curso de Doutorado em Química em Associação Ampla UEL/UEPG/UNICENTRO, Universidade Estadual do Centro-Oeste, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Marangoni

Catalogação na Publicação Rede de Bibliotecas da Unicentro

Machado, Monielly Viomar

M149s

Síntese e caracterização de membranas híbridas multifuncionais contendo hidróxidos duplos lamelares intercalados com nimesulida para aplicação odontológica / Monielly Viomar Machado. — Guarapuava, 2024.

xiv, 75 f.: il.; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste em Associação Ampla com UEL/UEPG, Programa de Pós-Graduação em Química. Área de concentração: Química, 2024.

Orientador: Rafael Marangoni Banca Examinadora: Márcio Barreto Rodrigues, Fabio da Silva Lisboa, Daiane Finger Ferreira, Eryza Guimarães de Castro

Bibliografia

1. Biopolímeros. 2. Hidróxidos Duplos Lamelares. 3. Nimesulida. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Química.

CDD 540

MONIELLY VIOMAR MACHADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS HÍBRIDAS MULTIFUNCIONAIS CONTENDO HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES INTERCALADOS COM NIMESULIDA PARA APLICAÇÃO ODONTOLÓGICA.

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 28 de fevereiro de 2024.

Prof. Dr. Márcio Barreto Rodrigues (UTFPR-Pato Branco)

Prof. Dr. Fabio da Silva Lisboa (UNIFEI)

Profa. Dra. Daiane Finger Ferreira (UNICENTRO)

Prof^a. Dr^a. Eryza Guimarães de Castro (UNICENTRO)

Prof. Dr. Rafael Marangoni (Orientador)

GUARAPUAVA-PR

2024



ePROTOCOLO

Correspondência Interna 007/2024. Documento: Folhaderosto.pdf.

Assinatura Avançada realizada por: Eryza Guimaraes de Castro (XXX.294.729-XX) em 01/03/2024 13:50, Daiane Finger Ferreira (XXX.409.239- XX) em 01/03/2024 13:56, Rafael Marangoni (XXX.457.169-XX) em 04/03/2024 15:39 Local: CIDADAO.

Assinatura Simples realizada por: **Fabio da Silva Lisboa (XXX.127.459-XX)** em 01/03/2024 14:36 Local: CIDADAO, **Marcio Barreto Rodrigues (XXX.211.059-XX)** em 01/03/2024 16:46 Local: CIDADAO.

Inserido ao documento 763.351 por: Eryza Guimaraes de Castro em: 01/03/2024 13:48.



Documento assinado nos termos do Art. 38 do Decreto Estadual nº 7304/2021.

A autenticidade deste documento pode ser validada no endereço:

https://www.eprotocolo.pr.gov.br/spiweb/validarDocumento com o código:

ba493c4162d90cc9759257db8b3956d6.

Dedico esta tese à minha mãe Maria Raquel e meu marido Thiago que me apoiaram durante todo o tempo em que estive desenvolvendo este trabalho, sem eles não teria concluído. Também dedico ao meu orientador Rafael Marangoni, por sua competência, atenção e principalmente pela sua compreensão.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, benção e proteção.

À minha mãe Maria Raquel Viomar e ao meu marido Thiago Bini, por todo apoio, incentivos, confiança dedicados a mim neste período.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Marangoni pela confiança e incentivos frente às dificuldades e principalmente pela amizade.

À colega de pós-graduação Dra. Silvia Jaerger pela colaboração e análises de DRX.

Ao colega Wesley Khalil pelas análises de TGA/DSC realizadas no CCMN na UNICENTRO.

E aos demais colegas do laboratório TEQMA que de alguma forma contribuíram no desenvolvimento do trabalho.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Universidade Estadual do Centro-Oeste, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) e com os demais órgãos de fomento (CNPq e Finep).

Senhor Jesus!

Eu te agradeço:

Pela coragem de facear as dificuldades criadas por nós mesmos; Pelas provas que nos aperfeiçoam o raciocínio e nos abrandam o coração;

Pela fé na imortalidade;

Pelo privilégio de servir;

Pelo dom de saber que somos responsáveis pelas próprias ações;

Pelos recursos nutrientes e curativos que trazemos em nós próprios;

Pelo conforto de reconhecer que a nossa felicidade tem o tamanho da felicidade que fizermos para os outros;

Pelo discernimento que nos permite diferenciar

aquilo que nos é útil daquilo que não nos serve;

Pelo amparo da afeição no qual as nossas vidas se alimentam em permuta constante; Pela bênção da oração que nos faculta apoio interior para a necessária solução de nossos problemas;

Pela tranquilidade de consciência que ninguém consegue subtrair-nos...

Por tudo isso, e por todos os demais tesouros, de esperança e de amor, de alegria e de paz, de que nos enriqueces a existência, Sê bendito, Senhor!... ao mesmo tempo que te louvamos a Infinita Misericórdia, hoje e para sempre."

Emmanuel - Chico Xavier

RESUMO

Considerando o aumento da expectativa de vida da população mundial, é considerado de grande importância o estudo de novos materiais que possam atuar como enxertos aloplásticos e ainda possuam a característica de liberar fármacos direto no local da dor. Assim, este trabalho traz um estudo sobre a síntese e caracterização de membranas híbridas compostas por biopolímeros (alginato, quitosana e colágeno) adicionadas de hidróxidos duplos lamelares de zinco e alumínio intercalados com nimesulida, um antiinflamatório não-esteroidal. Tais membranas possuem potencial para serem utilizadas como enxertos reabsorvíveis que liberam de forma mais lenta o fármaco em questão. Apresentando diferentes metodologias de síntese dos HDL's Zn/Al e Mg/Al intercalados com Nimesulida e dispersos na membrana produz um compósito multifunctional, de forma que a variação do método de síntese para o HDL produziu diferentes morfologias para o compósito final (granulado, tridimensional poroso e membrana). Para a síntese da membrana híbida foi executado um estudo experimental com seis variáveis para poder definir qual a melhor composição para a síntese das membranas. A melhor condição apresentada foi caracterizada por DRX, e a posteriormente um estudo sobre a liberação da nimesulida utilizando espectroscopia no UV-Vis foi executado. Os estudos de liberação em função do pH mostraram que o HDL libera em torno de 20% da nimesulida intercalada em pHs acima de 2, enquanto as membranas apresentam contribuem para manter a nimesulida em sua forma protonada não ficando disponível ao meio, o que contribui de forma significativa, uma vez que esta membrana ao ser usada como um enxerto, irá cumprir a sua função estrutural, e conforme é absorvida pelo organismo, esta liberará a nimesulida no foco da dor do paciente.

Palavras-chave: Biopolímeros, Hidróxidos Duplos Lamelares, Nimesulida.

ABSTRACT

Considering the increase in life expectancy of the world population, the study of new materials that can act as alloplastic grafts and also have the characteristic of releasing drugs directly at the site of pain is considered of great importance. Thus, this work presents a study on the synthesis and characterization of hybrid membranes composed of biopolymers (alginate, chitosan and collagen) added with layered double hydroxides of zinc and aluminum interspersed with nimesulide, a non-steroidal anti-inflammatory. Such membranes have the potential to be used as resorbable grafts that release the drug in question more slowly. Presenting different synthesis methodologies for LDH Zn/Al and Mg/Al intercalated with Nimesulide and dispersed in the membrane produces a multifunctional composite, so that the variation of the synthesis method for LDH produced different morphologies for the final composite (granulated, three-dimensional porous and membrane). For the synthesis of the hybrid membrane, an experimental study was carried out with six variables to define the best composition for the synthesis of the membranes. The best condition presented was characterized by XRD, and subsequently a study on the release of nimesulide using UV-Vis spectroscopy was carried out. Release studies as a function of pH showed that LDH releases around 20% of the intercalated nimesulide at pHs above 2, while the membranes contribute to maintaining the nimesulide in its protonated form, not making it available to the environment, which contributes significantly, since this membrane, when used as a graft, will fulfill its structural function, and as it is absorbed by the body, it will release nimesulide into the focus of the patient's pain.

Keywords: Biopolymers, Layered Double Hydroxides, Nimesulide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Esquema representativo dos principais problemas bucais em idosos07
Figura 2: Prótese Fixa sobre Implante (PSI)
comprometida10 Figura 7: Esquema representativo de um enxerto autógeno associado á um enxerto
xenógeno11
Figura 8: Enxerto Alógeno
Figura 10: Hidroxiapatita para uso odontológico
Figura 12: Enxerto de vidro bioativo, sua forma comercializada
Figura 14: Próteses de titânio personalizadas com opção de conexões protética.
Figura 15: Esquema representativo de uma membrana sintética associada15 Figura 16: Representação estrutural da quitosana
Figura 25: Estrutura e nomenciatura de um HDL generico com politipo 3R28 Figura 26: Representação dos politipos (a) 3R, (b) 2H e (c) 1H para os HDLs. Os ânions e hidroxilas não estão representados para melhor visualização29 Figura 27: Estrutura química da Nimesulida
administrado pelo sistema tradicional com multidosagens/tempo e (b) pelo sistema de liberação controlada
ZnAl-NO₃ (e)41 Figura 30. Difratogramas de Raios X da Nimesulida Sódica (a) e dos HDLs Mg₅Al pelos métodos de co-precipitação (b), hidrólise da ureia (c), adsolubilização (d) e para o HDL MgAl-NO₃ (e)41

Figura 31. Fotografias da Nimesulida (A), HDL pelo método de co-precipitação (B), HDL pelo método de hidrólise da ureia (C) e pelo método de adsolubilização (D)43				
Figura 32. Fotografia da membrana contendo somente Nimesulida (A) e a sua ampliação em 60x com a utilização de uma lente de aumento (B)				
Figura 38. Fotografia da membrana híbrida contendo HDL pelo método de adsolubilização (A) e sua ampliação em 60x com a utilização de uma lente de aumento (B)				
Figura 39. Fotografias de alguns dos experimentos realizados no planejamento experimental				
Figura 40. Fotografia da membrana contendo o HDL Zn ₅ AI, superfície superior (A), superfície inferior da membrana (B) e da membrana contendo o HDL Mg ₅ AI (C).				
Figura 41. Espectros de FTIR para a Nimesulida sódica (a), para o HDL Zn5Al-NIM (b) e para o HDL ZnAl-NO3 (c)				
Figura 46. Análise térmica simultânea (TG/DSC) para a MH sem reticulante, plastificante e HDL (A) e para a MH com reticulante, plastificante e sem HDL (B).				
Figura 47. Análise térmica simultânea (TG/DSC) para a MH com reticulante, plastificante e HDL				
Figura 50. Espectros de absorção no UV-Vis para o HDL Zn₅Al-NIM antes e após o processo de lavagem na etapa de síntese				
Figura 52. Espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para a MH/Zn ₅ Al-NIM.				

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Produtos já existentes no mercado à base de quitosana. 17	
Tabela 2. Variáveis e níveis aplicados na síntese das membranas híbridas37	
Tabela 3. Experimentos aplicados na síntese das membranas híbridas utiliz	ando o
planejamento experimental (variáveis <i>versus</i> níveis)47	
Tabela 4. Modos vibracionais para as bandas observadas por FTIR para a Nim	nesulida
sódica e para o HDL Zn₅Al-NIM51	

SUMÁRIO

1 I	NTRODUÇAO 4	
2 F	REVISÃO DA LITERATURA7	
2.1.	Edentulismo, implantodontia e enxertos ósseos7	
2.2	2.1. Quitosana	
2.2	2.2. Alginato	
2.2	2.3. Colágeno	
2.1	1.4 Reticulantes	
2.2	2.4. Plastificantes	
2.3.	Compósitos poliméricos23	
2.4.	Compostos lamelares 26	
2.4	1.1 Hidróxidos duplos lamelares	
2.6.	Liberação lenta de fármacos32	
3 (OBJETIVOS 34	
3.1	Objetivo Geral34	
3.2	Objetivos Específicos34	
4 ľ	MATERIAIS E MÉTODOS 35	
4.1.	Reagentes utilizados35	
4.2	2. Síntese dos hidróxidos duplos lamelares intercalados com Nimesulida	35
4.3	37 Síntese das membranas híbridas	
4.4	Técnicas de caracterização38	
4.4	1.1 Difração de raios X	
4.4	1.2 Espectroscopia no UV–Visível e Infravermelho	
4.4	4.3 Análise Térmica Simultânea (TG/DSC)	
4.5	Teste de liberação do fármaco em função do pH no meio de liberação	39
5 F	RESULTADOS E DISCUSSÕES 40	
5.1	Síntese e caracterização por DRX dos HDLs sintetizados 40	
5.2 men	Escolha do método de síntese do HDL a partir dos resultados da síntese do horanas híbridas;	das

5.4 Ca	aracterização das amostras escolhidas – HDL e MH	50
5.4.1	Caracterização do HDL escolhido	
5.4.2	Caracterização das membranas híbridas	
5.5 Te	este de liberação da Nimesulida em função do pH no mei	io de liberação

1 INTRODUÇÃO

O desejo de busca pela imortalidade do homem é amplamente conhecido desde o início da história da humanidade, porém nas últimas décadas o desejo pela perfeição do corpo vem se destacando. Considerando o aumento da expectativa de vida mundial devido aos avanços científicos, as tendências mundiais na área médica se concentram ultimamente na medicina regenerativa e diagnóstica, que visa à regeneração de tecidos ou órgãos como também o diagnóstico precoce de doenças graves [1].

No tópico de medicina regenerativa, considerando a área médicoodontológica, a engenharia tecidual é considerada prioritária levando em conta o aumento da expectativa de vida. Esse nível de prioridade é atribuído aos altos índices de perda dentária na população como um todo [1].

A perda dentária, por qualquer que seja a causa (trauma ou doenças no tecido periapical), é normalmente acompanhada de uma reabsorção óssea, que pode ser em maior ou menor grau, do osso alveolar, podendo impedir a ancoragem ou comprometer a estética de uma prótese implantossuportada [2]. Quando comprometida a ancoragem de uma prótese há então a necessidade de uma intervenção cirúrgica de enxerto ósseo para aumentar tanto em altura como largura a área a ser realizada a ancoragem da prótese, bem como favorecer o crescimento ósseo ao redor do implante e com isso melhor fixação do implante no osso alveolar [3, 4, 5].

Assim como em qualquer intervenção cirúrgica, o controle da dor pósoperatória em cirurgias de enxertos ósseos de grande extensão é acentuado na área de odontologia, sendo o problema da dor é maior que em outras especialidades médicas. Como causa desse tipo de dor orofacial tem-se a reação inflamatória periodontal primária devido ao trauma cirúrgico na região periapical, onde a dor pode ser contínua e pulsátil por um tempo prolongado, geralmente em conjunto com a formação de abcessos e pirexia. A dor, assim como o processo inflamatório e pirexia, são fenômenos biológicos importantes na defesa do organismo, e considerados comum em qualquer caso cirúrgico, porém, desconfortável para o indivíduo acometido e com possível desenvolvimento de patologias, necessitando de terapêutica sintomática com a

utilização de medicamentos analgésicos não opióides (AINES – Analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais) – como a Nimesulida (Figura 1) - e em algumas situações, associadas com opióides [6, 7].

Geralmente esses medicamentos são receitados para administração via oral, porém em casos pós-cirúrgicos há a necessidade de administração em várias doses diárias para o alívio dos sintomas. Devido às altas doses, ocorrem efeitos colaterais como problemas gástricos, podendo-se agravar a ulceras, problemas pró-trombóticos que podem levar a problemas cardiovasculares, decorrentes do uso contínuo desses medicamentos [8, 9, 10].

Estratégicas para o desenvolvimento de materiais híbridos e aprimorar os materiais já existentes são campos de pesquisa que vêm se destacando consideravelmente nos últimos anos, devido principalmente ao fato de combinar o conhecimento tradicional com as novas tecnologias [11, 12]. Dentre suas várias aplicações em tantas áreas, na Medicina, particularmente, vem apresentando maior destaque, principalmente em sistemas para liberação controlada de fármacos por administração por vias orais, tópicas e transdérmicas [13-16].

Dentre tantos materiais, a Quitosana, o Alginato, o Colágeno e alguns Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) têm sido estudados para aplicações como biomateriais por apresentarem características, tais como: biocompatibilidade, atoxicidade e ação antimicrobiana, despertando grande interesse nesta área [17, 18].

A intercalação de princípios ativos em HDLs é uma estratégia para aumentar a solubilidade de substâncias pouco solúveis em água; aumentar a estabilidade do fármaco frente à luz, calor, umidade e oxigênio. Permite uma liberação lenta do fármaco, o que faz com que a concentração plasmática do fármaco esteja em níveis desejados por um período maior de tempo, com isso ocorre uma diminuição ou extinção dos efeitos colaterais que são advindos desses fármacos quando administrados por via oral [19].

Existem numerosos métodos [20] para regular tanto o acesso quanto à disponibilidade de um princípio ativo no seu local de ação, que vão desde

métodos mecânicos, físico-químicos e químicos aplicados às formas farmacêuticas. Todas as formulações de liberação controlada utilizam uma "barreira" química ou física para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção como revestimentos, microencapsulação, incrustação do fármaco em uma matriz, entre outros [20, 21].

O uso de antiinflamatórios intercalados em HDLs tem como justificativa a liberação lenta deste fármaco no sítio de inserção do enxerto dispersado numa Membrana de Quitosana/Alginato/Colágeno. Que promoverá a regeneração óssea do local deficiente. Aliando maior eficácia no controle da dor no pósoperatório juntamente com regeneração óssea mais rápida, promovendo então maior rapidez em casos cirúrgicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Edentulismo, implantodontia e enxertos ósseos

A população idosa tende a aumentar e a população global mais do que duplicará até 2050. Isto é um reflexo do aumento da expectativa de vida através de mudanças no estilo de vida, da investigação sobre a saúde da população idosa e do processo de envelhecimento. A Figura 1 lista os principais problemas bucais em idosos, como a cárie e gengivite, que não tratadas irão ocasionar perda dentária e consequentemente a utilização de uma prótese dentária [22].

PERDA DENTAL PROBLEMAS NA PRÓTESE

O2
PRINCIPAIS PROBLEMAS BUCAIS NO IDOSO

O5
CÂNCER BUCAL

O1
BOCA SECA

O4
PROBLEMAS NA PRÓTESE

O5
CÂNCER BUCAL

O6
GENGIVITE

Figura 1: Esquema representativo dos principais problemas bucais em idosos.

Fonte: https://4rm.eb.mil.br/index.php/saude-bucal-em-idosos (2024).

Segundo o CRO-PR, Implantodontia é a especialidade que tem como objetivo a implantação na mandíbula e maxila, de materiais destinados a suportar próteses unitárias, parciais ou totais e a Prótese Dentária é a especialidade que tem como objetivo a reconstrução dos dentes destruídos ou a reposição de dentes ausentes visando à manutenção das funções do sistema estomatognático, proporcionando ao paciente a função, saúde, conforto e estética.

A saúde bucal está intimamente relacionada à condição física geral, como melhora da função estomatognática, nutrição, relacionamento interpessoal e autoestima. Através de anos de pesquisas e publicações internacionais, sabese que as condições bucais, além de interferirem em outros processos fisiológicos como a gravidez e podem influenciar o curso de diversas doenças sistêmicas, como diabetes e doenças cardíacas^[22].

Porém, a perda dentária (edentulismo) não é restrita somente aos idosos, e sim a população em geral. Sendo ocasionada por trauma, doenças no tecido periapical ou cárie. É normalmente acompanhada de uma reabsorção óssea, que pode ser em maior ou menor grau, do osso alveolar, podendo impedir a retenção, ancoragem e a estética de uma prótese implantossuportada (Figuras 2 e 3) ou mucossuportada (Figuras 4 e 5) [23].

Figura 2: Prótese Fixa sobre Implante (PSI). **Figura 3:** Prótese Total Implantossuportada (Protocolo).





Fonte: O autor (2024).

Fonte: O autor (2024).

Figura 4: Prótese Total (PT) mucossuportada.

Figura 5: Prótese Parcial Removível (PPR) mucossuportada.





Fonte: O autor (2023).

Fonte: O autor (2023).

Portanto, quando a ancoragem e sustentação de uma prótese implantossuportada estão comprometidas (Figura 6), são necessários substitutos ósseos para aumentar a altura e o comprimento da área óssea onde o implante será instalado. Porém, fatores como condições locais do local hospedeiro, disponibilidade óssea, qualidade dos biomateriais utilizados, alterações sistêmicas, osseointegração e vascularização podem interferir na qualidade da instalação do implante e no sucesso do tratamento na área transplantada [24].

Figura 6: Esquema representativo de um implante com ancoragem e sustentação comprometida.



Fonte: https://br.dental-tribune.com/news/espera-se-que-o-novo-material-de-revestimento-acelere-a-regeneracao-ossea-para-procedimentos-de-implantes-dentarios/ (2024).

Dentre tantos materiais que podem ser utilizados como enxertos ósseos, basicamente, eles se classificam em dois grandes grupos: os naturais e os sintéticos.

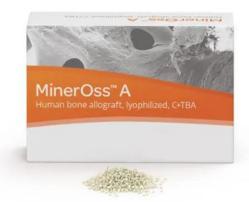
Na subdivisão dos enxertos ósseos naturais estão os autoenxertos (colhidos do próprio corpo do paciente – Tíbia, Rádio, Crista Ilíaca, Ramo Mandibular, Sínfise e Crista Oblíqua Externa), aloenxertos (retirados de indivíduos da mesma espécie – doadores vivos ou cadáveres) e xenoenxertos (retirados de indivíduos de espécies diferentes (Bovino, Suíno e Crustáceos) [24,25]

E na subdivisão os enxertos ósseos sintéticos estão a Hidroxiapatita, Fosfato Tricálcico, Vidro Bioativo, Sulfato de Cálcio, Metais e Polímeros.

Os autoenxertos apresentam vantagens significativas sobre outros tipos de enxertos devido ao baixo risco de transmissão de doenças, resposta imunológica mínima e boa histocompatibilidade e vascularização. No entanto, eles também apresentam desvantagens, como alta morbidade do local doador, grandes hematomas, danos nos nervos e custos cirúrgicos mais elevados [25]. A Figura 7 é um esquema representativo da utilização de um enxerto autógeno em bloco associado a um enxerto xenógeno granulado para preenchimento dos espaços entre o osso e o enxerto autógeno.

Figura 7: Esquema representativo de um **Figura 8:** Enxerto Alógeno. enxerto autógeno associado à um enxerto xenógeno.





Fonte: http://clinicaallere.com.br/enxerto-osseo-em-brasilia (2018).

Fonte:
https://www.medicalexpo.com/pt/prod/camlo
g-biotechnologies/product-716741078322.html (2024).

Os aloenxertos (Figura 8) têm menor potencial osteogênico que os autoenxertos porque não contêm células viáveis. Mas eles podem ser usados de diversas maneiras, podendo ser usados frescos, congelados ou liofilizados, e em diversas consistências como pó, blocos ósseos, fatias, lascas e matriz óssea desmineralizada. As principais desvantagens são o alto custo, o risco de transmissão de doenças infecciosas (hepatite B e C, HIV) e a escassez de materiais disponíveis [25].

Embora os xenoenxertos (Figura 9) sejam biocompatíveis, seu uso como suporte para regeneração óssea ainda apresenta limitações. Quando usado naturalmente, existe o risco de transmissão de patógenos zoonóticos, resultados clínicos insatisfatórios (a maioria é ciocompatível, mas apresenta maior risco de rejeição) e restrições culturais/religiosas ao uso de susbtâncias derivas de suínos ou bovinos, estão entre as principais desvantagens [25, 26].

Já os materiais sintéticos, como a hidroxiapatita (Figura 10), apresenta alta semelhança com a composição química óssea e dentária, mas apresentam limitações como à falta de estrutura microporosa, reabsorção retardada, fragilidade e baixas propriedades mecânicas. Na odontologia, é comumente

utilizado em áreas que requerem baixas cargas, como revestimento de implantes e pinos fixadores externos [26].

O fosfato tricálcico (Figura 11) tem sido extensivamente estudado como substituto de enxerto ósseo devido à sua boa osteocondutividade. Porém, devido a sua fragilidade, sua aplicação clínica é limitada a áreas sem carga. É comumente utilizado como preenchimento no tratamento de defeitos ósseos e no tratamento de defeitos periodontais apicais e marginais [24-26].

Figura 9: Xenoenxerto bovino.





Fonte: https://www.medicalexpo.com/pt/prod/geistlich-pharma/product-72330-828147.html (2024).

Figura 10: Hidroxiapatita para uso **Figura 11:** Fosfato Tricálcico para uso odontológico.





Fonte:

http://www.primesurgery.com.br/buco-maxilofacial-hap-91-hidroxiapatita-sintetica-absorvivel/ (2024).

Fonte:

https://www.medicalexpo.com/pt/prod/vladmiva/product-128598-953575.html (2024).

Os vidros bioativos são compostos principalmente de silicatos ou óxido de silício (SiO₂) e outros componentes óxido de cálcio (CaO), óxido de sódio (Na₂O) e pentóxido de fósforo (P₂O₅). Embora possuam propriedades antibacterianas, boas biocompatibilidade e osteocondutividade, seu uso é limitado em áreas sem carga e atualmente é utilizado como expansor de enxerto ósseo para tratamento de defeitos periodontais e na preservação óssea alveolar pós extração dentária para fins ortodônticos (Figura 12) [24].

Figura 12: Enxerto de vidro bioativo, sua forma comercializada.



Fonte: https://www.ortoprimemt.com.br/produto/enxerto-vidro-bioativo/ (2014).

A maior vantagem do sulfato de cálcio é que é uma matéria-prima relativamente barata. Além disso, possui boa biocompatibilidade, osteocondutividade e alta disponibilidade. Duas grandes desvantagens são a sua rápida reabsorção (que é maior que a taxa de formação de osso novo) e o aumento do risco de infecções. Portanto, é frequentemente usado em combinação com outras substâncias, como antibióticos. Por ser um material hidroscópico, são muito difíceis de utilizar em procedimentos odontológicos de rotina, onde a saliva e o sangramento são os dois principais obstáculos [26].

Os íons metálicos comumente utilizados que possuem impacto significativo no processo de regeneração óssea são o magnésio (Mg), zinco (Zn), estrôncio (Sr), alumínio (Al) e silício (Si). A liga de titânio (Ti) tem sido amplamente utilizada na fabricação de implantes dentários (Figura 13) e de diversos dispositivos ortopédicos (Figura 14) devido a sua alta resistência a corrosão, propriedades antibacterianas e excelentes biocompatibilidade em comparação com a liga de cobalto ou aço inox [27].

Figura 13: Implante dentário de Titânio com tratamento de superfície de texturização.

Figura 14: Próteses de titânio personalizadas com opção de conexões protética.







Fonte: https://www.cpmhdigital.com.br/5-inovacoes-nas-cirurgias-bucomaxilofaciais-que-voce-precisa-conhecer/ (2024).

Atualmente, polímeros sintéticos e naturais são de particular interesse no campo da engenharia de tecidos ósseos. Possuem baixa imunogenicidade, formato adaptado, porosidade controlada e propriedades físico-químicas desejáveis são algumas das propriedades dos polímeros sintéticos, geralmente utilizados na forma de membranas (Figura 15). Biopolímeros como a gueratina, colágeno, quitosana, celulose e fibrina têm sido extensivamente estudados aplicações biomédicas. Devido para diversas sua excelente biocompatibilidade, baixa toxicidade e biodegradabilidade são as principais vantagens dos polímeros derivados de fontes naturais. Entre os polímeros naturais, o colágeno e a quitosana, possuem excelentes propriedades bioativas e biocompatibilidade [28].

Figura 15: Esquema representativo de uma membrana sintética associada.



Fonte: https://www.imagenesmy.com/imagenes/implant-bone-graft-98.html (2018).

2.2. Biomateriais poliméricos: Quitosana, Alginato e Colágeno na odontologia

Os polímeros, também chamados de macromoléculas, são constituídos por um grande número de unidades moleculares que estão ligadas entre si por ligações covalentes. Segundo a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) um polímero é definido como: "uma substância composta de moléculas caracterizada por uma repetição múltipla de uma ou mais espécies de átomos ou grupos de átomos (unidade constitucional), ligadas umas nas outras em quantidades suficientes formando um conjunto de propriedades, que não variam com a adição ou remoção de uma ou algumas unidades constitucionais" [29].

O que caracteriza os polímeros como biomaterial é a sua principal característica de biodegradabilidade. Os polímeros sintéticos são geralmente degradados por hidrólise simples, enquanto os polímeros naturais são degradados principalmente por enzimas. Ambos os polímeros têm sido utilizados na engenharia de tecidos para desenvolver modelos tridimensionais para cartilagens, ligamentos e outras aplicações [30].

2.2.1. Quitosana

A quitosana (Figura 16) é um biopolímero com uma estrutura química única que forma policátions lineares com alta densidade de grupos carregados e reativos, com inúmeras ligações de hidrogênio e em um ambiente ácido.

Essas propriedades permitem fácil processamento e excelente biocompatibilidade [31].

Figura 16: Representação estrutural da quitosana.

Fonte: O autor (2017).

Para a produção de quitosana, a quitina é utilizada como matéria prima. A quitina é abundante na natureza, sendo o componente estrutural do exoesqueleto de artrópodes (crustáceos e insetos), diatomáceas, algas e alguns fungos. Para o processamento industrial, as fontes de quitina são obtidas a partir de cascas de crustáceos e micélio de fungos. A extração envolve a separação ácida (desmineralização) do carbonato de cálcio e a remoção da proteína em uma solução alcalina com aquecimento [32,33].

No entando, a quitina possui baixa funcionalidade devido à sua baixa solubilidade (em água e na maioria dos solventes orgânicos) e baixa reatividade. No entanto, a sua estrutura pode ser modificada removendo alguns dos grupos acetil ligados aos radicais amina para produzir derivados desacetilados, reação esta denominada desacetilação alcalina (Figura 17). A quitosana se forma como um material com importantes propriedades químicas como a reatividade em diversos meios e susbstâncias, tanto orgânicas como inorgânicas [34,35].

Figura 17: Reação de desacetilação da quitina.

Fonte: O autor (2017).

A quitosana é um polissacarídeo linear composta por unidades glucosamina e N-acetil-glucosamina ligadas por ligações β (1-4), conforme mostrado na Figura 17. Quando a proporção de grupos amina acetilados é reduzida para 35-45%, o copolímero resultante é denominado quitosana. A quitosana é caracterizada pela massa molecular (MM) e grau de desacetilação (%GD), onde é comercializada com grau desacetilação >85% e peso molecular compreendido entre 100-1000 kDa [35].

Dentre as inúmeras propriedades biológicas descritas para a quitosana, a capacidade antioxidante, antimicrobiana, inibição de formação de biofilmes, anti-inflamatória e cicatrizante são talvez as mais relevantes para a odontologia. Atualmente existem diversas aplicações da quitosana na odontologia (Tabela 1), sendo mais comumente utilizada nos consultórios como na forma de cimentos e cones endodônticos para o tratamento de canal, devida as suas propriedades antiinflamatórias e de regeneração tecidular. [36-46]

Tabela 1: Produtos já existentes no mercado à base de quitosana.

Produto	Ação proposta
Gel de quitosana	Tratamento de periodontite crônica
Hidrogéis	Tratamento de aftas
Filmes	Atividade antifúngica
Micropartículas quitosana/flúor	Proteção a cáries
Cimentos endodônticos e cones	Regeneração tecidular, ação anti-inflamatória e material de obturação dos canais radiculares
Colutórios	Redução da placa bacteriana

2.2.2. Alginato

O alginato é um copolímero linear composto por ácido α-L-gulurônico e ácido β-D-manurônico com 4 ligações (Figura 18). Esses materiais diferem significativamente não apenas na proporção de resíduos de ácido manurônico

(bloco M) e ácido gulurônico (blogo G), mas também em sua estrutura sequencial e grau de polimerização. Desta forma, o material pode blocos constituídos por sequências variáveis de resíduos MG e dois ou mais resíduos M ou G. Atualmente é obtido a partir de algas coletas nas áreas costeiras do oceano e pode representar até 40% da massa seca destas algas [47].

Figura 18: Representação estrutural do alginato.

Fonte: O autor (2017).

O alginato é utilizado na área médica principalmente como excipiente de liberação de medicamentos, e já é conhecido por seu uso em materiais como curativos para o tratamento de úlceras cutâneas e materiais de moldagem dentária. Biopolímeros à base alginato são utilizados na produção de hidrogéis e materiais utilizados na engenharia de tecidual e óssea [48].

Estudos recentes avaliam o potencial estrutural de homopolímeros de alginato e entre as suas aplicações descritas na literatura está à estimulação de células do sistema imunológico, como as citoquinas. Essas estruturas que consistem apenas em porções de ácido gulurônico foram propostas para o tratamento de pacientes com fibrose cística devido a sua capacidade de alterar propriedades reológicas da mucina [48, 49].

O alginato tem sido utilizado em combinação com outros materiais, especialmente nas áreas de biotecnologia e biomédica. Os compósitos de alginato, como o alginato-PEGAc (alginato de acrilato de polietilenoglicol), um gel que combina as propriedades do alginato com as propriedades mucoadesivas do polietilenoglicol, demonstraram potencial terapêutico deste material na promoção da angiogênese e engenharia de tecidos [49-51].

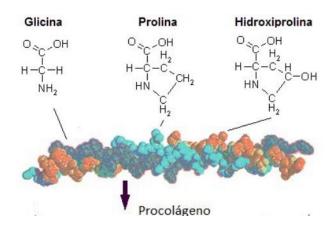
O alginato é de grande interesse como potencial componente estrutural para filmes e revestimentos devido as suas propriedades coloidais únicas. É o único polissacarídeos que contem naturalmente grupos carboxila em cada resíduo e tem uma variedade de funções. Sua propriedade mais utilizada á a capacidade de reagir com cátions multivalentes, especialmente íons de cálcio, para formar géis ou polímeros insolúveis [52-54].

2.2.3. Colágeno

O colágeno é uma proteína fibrosa abundante em mamíferos e representa 25-30% da proteína total do corpo, sendo alguns tipos de colágeno mais abundante que outros, entre os diferentes tipos de colágeno, o colágeno tipo I é o mais comum e representa aproximadamente 80% do colágeno total. Devido as suas propriedades naturais, incluindo baixa alergenicidade, antigenicidade e alta biocompatibilidade, esta proteína tem sido utilizada como matéria prima para a produção de diversos tipos de biomateriais [55].

A molécula básica de colágeno contém três cadeias polipeptídicas, cada cadeia consiste em mais de 1000 aminoácidos. Os aminoácidos são organizados na sequência que permite a formação de uma tripla hélice. O aminoácido glicina (Gly) é o menor grupo radical e suas repetições ocorrem a cada três posições na sequência da cadeia helicoidal. Aproximadamente 35 % são posições não glicínicas encontradas na repetição. Unidades Gly-X-Y, o X ocupa apenas o aminoácido prolina (Pro) e a posição Y é ocupada principalmente pela 4-hidroxiprolina (Figura 19). A molécula contém um aminoácido incomum chamado hidroxilisina que é importante na construção da sua estrutura. A hidroxiprolina e a hidroxilisina alinham e estabilizam a tripla hélice, essencialmente se acíclicos formam ligações de hidrogênio que limitam a rotação helicoidal. Esse trio de aminoácidos, entrelaçados uns nos outros, formam uma estrutura semelhante a uma trança de forma helicoidal, formando uma cadeia extremamente resistente, sendo essa a sua melhor característica [56-57]

Figura 19: Processo de formação, organização e estrutura de colágeno.



Fonte: Adaptado de SILVA e PENNA,2012. [55]

O colágeno possui uma estrutura molecular relativamente simples e é insolúvel em água devido à alta concentração de aminoácidos hidrofóbicos tanto na proteína quanto na superfície. O colágeno é uma exceção a regra de que grupos hidrofóbicos devem estar ocultos na molécula de proteína. Portanto, o núcleo hidrofóbico contribui menos para a estabilidade da estrutura molecular, enquanto as ligações covalentes desempenham um papel muito importante [58].

O colágeno pode ser obtido de uma variedade de espécies animais (bovino, suíno, pescado e entre outros). No Brasil a maior parte do colágeno vem de subprodutos da indústria de carne, como a indústria da carne tem um alto volume de produção, principalmente o mercado de exportação.

O colágeno natural é insolúvel e subproduto do curtimento do couro obtido a partir de resíduos dérmicos e por existir no tecido subcutâneo, deve ser tratado com antecedência, antes que possa ser convertido em uma forma adequada pra extração. Inicialmente é realizado o tratamento químico para remover a gordura e cálcio. Em seguida realizado o aquecimento em água a uma temperatura de 45 °C. O pré-tratamento químico hidrolisa e quebra as ligações não covalentes, causando a dissolução do colágeno. O material resultante é exposto à temperatura amena para secagem. Na última etapa, duas frações são geradas de acordo com o tamanho de partícula: o mais fino é

classificado como colágeno em pó, enquanto que o mais grosso corresponde às fibras de colágeno [59-61].

O colágeno em sua forma bruta, na forma de fibras ou pó, pode sofrer reações de hidrólise. Para a produção de gelatina e colágeno hidrolisado. A propriedade mais importante do colágeno hidrolisado é apresentar efeitos benéficos ao organismo por proporcionar estabilidade e regeneração das cartilagens. Isso se deve a sua composição de aminoácidos que contém altos níveis de glicina e prolina [62].

O colágeno apresenta várias aplicações na área biomédica, como na utilização como veículo para fármacos, proteínas e genes. Apresentam aplicações na engenharia de tecidos, na substituição de pele, vasos sanguíneos e ligamentos [62].

Vários estudos comprovaram os benefícios do consumo de colágeno hidrolisado para o organismo como o aumento da elasticidade da pele, proteção contra dados resultantes da articulação, melhora no tratamento da osteoporose, antienvelhecimento, agentes anti-hipertensivos e na prevenção de úlceras estomacais [63-67].

2.1.4 Reticulantes

A reticulação de cadeias poliméricas é um tipo de modificação química que visa combinar as cadeias poliméricas de um polímero ou mesmo conectar essas cadeias a outro polímero para formar uma rede polimérica hibrida. Este processo ocorre através de uma reação em sítios reativos localizados nas unidades poliméricas e alguns reagentes de reticulação. Para a quitosana, os sítios mais reativos são os grupos amino e hidroxila das unidades glucosamina e n-acetilglucosamina, enquanto para o alginato os sítios reativos são os grupos ácido e hidroxila do anel glicosídico [68].

As reações de reticulação visam principalmente alterar propriedades específicas dos biopolímeros, como estabilidade química e térmica, propriedades mecânicas, permeabilidade, cor, eficiência de quelação e capacidade de imobilização de proteínas e células [69].

A maioria dos processos de reticulação liga covalentemente às cadeias poliméricas usando uma variedade de mecanismo de reações que dependem do reticulador utilizado. Essa reação ocorre ligando permanentemente sítios reativos em diferentes cadeias poliméricas através de ligações intermoleculares ou ligando permanentemente diferentes sítios da mesma cadeia através de ligações intramoleculares. O reticulador glutaraldeído (Figura 20) reticula a quitosana pela adição nucleofílica de uma amina da quitosana ao grupo carbonila do glutaraldeído [68,69].

Figura 20: Representação estrutural do glutaraldeído.

Fonte: O autor (2018).

2.2.4. Plastificantes

A IUPAC definiu um plastificante como uma substância incorporada em um material como o intuito de melhorar sua flexibilidade e funcionalidade. Estas substâncias reduzem a tensão de deformação, dureza, viscosidade, ao mesmo tempo em que aumenta a flexibilidade e resistência à fratura. O baixo peso molecular do plastificante permite que este ocupe espaços intermoleculares entre as cadeias dos polímeros, reduzindo as forças secundárias entre eles. Uma vez que o grau de plastificação de um polímero está diretamente relacionado à estrutura química do plastificante, uma mudança no tipo e na concentração irá afetar as propriedades finais dos filmes, membranas ou blendas. [70-73]

Vários tipos de agentes plastificantes podem ser adicionados, como os oligossacarídeos (glicose, sacarose), lipídios (ácidos graxos saturados, monoglicerídeos e surfactantes) e os polióis (glicerol, sorbitol, etilenoglicol). Dentre eles, os polióis são os mais utilizados para filmes de polissacarídeos e atuam aumentando a flexibilidade provavelmente pela redução das interações polímero-polímero, tornando o manuseio do filme mais fácil. [74]

O etilenoglicol (Figura 21) atua na substituição das ligações polímeropolímero pelas ligações de hidrogênio formadas entre as cadeias do polissacarídeo e os grupos OH do plastificante, levando a formação de filmes menos quebradiços e com maior flexibilidade. [75]

Figura 21: Representação estrutural do etilenoglicol.

Fonte: O autor (2018).

2.3. Compósitos poliméricos

Os compósitos poliméricos são misturas de materiais, no qual um dos materiais atua como uma matriz e outro na forma de carga. Os materiais que compõem um compósito podem ser de natureza inorgânica/inorgânica, inorgânica/orgânica ou orgânica/orgânica. O tipo de material utilizado neste trabalho é de natureza inorgânica/orgânica (membranas híbridas).

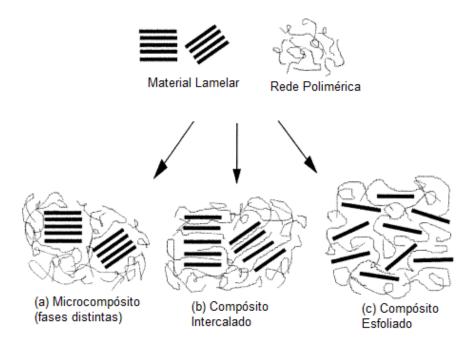
A incorporação de cargas inorgânicas em polímeros origina materiais com maior estabilidade térmica, contendo baixo teor de carga inorgânica (cerca de 2-5%), comparados com aditivos utilizados nos polímeros clássicos (com até 50%). Além disso, atribuem também melhores propriedades óticas, magnéticas ou elétricas à matriz. [76-79]

As estruturas dos compósitos poliméricos reforçados com materiais lamelares, as quais dependem do método de preparação e dos componentes utilizados em seu preparo, são classificados em três tipos principais: [80] Microcompósito com fases separadas: esse tipo é observado quando o polímero está adsorvido às lamelas, e duas fases distintas são obtidas (Figura 22-a).

Compósito intercalado: esse tipo é obtido quando as cadeias poliméricas são intercaladas em seus espaçamentos interlamelares, de forma alternada. Nesse caso, a intercalação do polímero geralmente acarreta um aumento no espaçamento interlamelar (Figura 22-b).

Compósito esfoliado: observa-se este tipo de compósito quando o material não apresenta mais ordenamento ao longo do eixo de empilhamento das lamelas, ou seja, ocorre a quebra das ligações entre as lamelas e separação das lamelas em forma de unidades individuais, ou então, quando o espaçamento entre as lamelas inorgânicas é maior que 8 nm (Figura 22-c).

Figura 22: Esquema dos tipos de compósitos que podem ser obtidos entre a interação entre um polímero e um material lamelar.



Fonte: Adaptado de ALEXANDRE, 2000. [79]

Diversas rotas de síntese vêm sendo utilizadas no intuito de se preparar os compósitos poliméricos reforçados com materiais lamelares, entre elas, podemos citar as principais: [79]

- Polimerização intercalativa in situ: onde o material lamelar é intumescido dentro de uma solução contendo o monômero, com o intuito de se intercalar o monômero entre as lamelas. A seguir ocorre a reação de polimerização de forma que o polímero seja formado diretamente na região interlamelar. A reação de polimerização é iniciada normalmente pela ação do calor ou de radiação, através de um iniciador orgânico, ou por um catalisador fixo.
- Esfoliação-adsorção: inicialmente é feita a esfoliação do material lamelar em um solvente em que o polímero seja solúvel. Alguns compostos

lamelares apresentam forças de interações fracas entre as lamelas e podem ser facilmente esfoliados em solventes adequados. O polímero é passível se der adsorvido nas lamelas esfoliadas e, quando o solvente é evaporado, estas remontam a estrutura do material, intercalando o polímero para formar uma estrutura multilamelar ordenada.

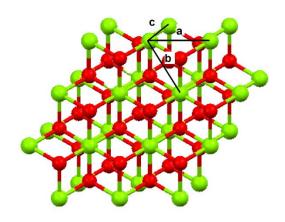
- Intercalação do polímero fundido: esta técnica envolve a mistura do material lamelar com a matriz polimérica em seu estado fundido. Nesse caso, se as superfícies das lamelas forem suficientemente compatíveis com o polímero desejado, o polímero pode penetrar no espaço interlamelar e formar um compósito esfoliado ou intercalado.
- Síntese através de um modelo: esse método é somente utilizado com polímeros solúveis em água. Neste caso, o material lamelar é formado in situ em uma solução aquosa que contenha o polímero desejado.
- Método por Casting: neste método, o material lamelar após ser submetido a um tratamento de desagregação em banho de ultrassom, é adicionado ao polímero previamente solubilizado, esta mistura é homogeneizada e transferida para uma forma onde o solvente é evaporado, obtendo assim o compósito.

Com a diversidade de compostos lamelares existentes, estes vêm sendo extensivamente empregados na síntese de compósitos orgânico/inorgânicos, onde podem ser obtidos membranas (estrutura fina, tipicamente plana, que separa dois ambientes, uma vez que se dispõe entre ambientes ou fases e que controlam seletivamente o transporte de massa entre as fases ou ambientes), filmes (possuem estrutura fina, que pode possuir alta resistência a tensão, estabilidade química e térmica, possuir cor, opacidade ou serem translúcidos, geralmente utilizados como revestimentos) e blendas (mistura de pelo menos dois polímeros para criar um novo material com propriedades físicas e químicas diferentes). O híbrido estudado se enquadra na rota de síntese por casting.

2.4. Compostos lamelares

Os compostos lamelares (Figura 23) pertencem a uma classe especial de materiais nas quais os cristais são constituídos de lamelas a partir do empilhamento ao longo da direção cristalográfica "c" e ligadas umas às outras através de forças fracas de Van der Waals ou através de interações entre os íons interlamelares ao longo das direções cristalogáficas "a" e "b". A região de interação fraca entre as lamelas é conhecida como espaço interlamelar. [80]

Figura 23: Direções cristalográficas em um material lamelar genérico (Visão superficial de duas lamelas sobrepostas).



Fonte: Adaptado de NAKAGAKI et al, 2016. [87]

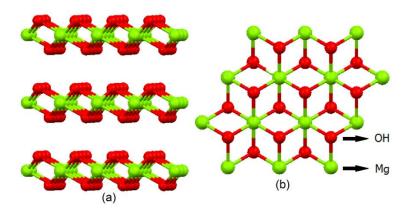
Quando se considera a distribuição de cargas elétricas na estrutura lamelar, podem ocorrer processos de intercalação, e esses processos estão relacionados com as 3 classes distintas, a primeira classe é de compostos com carga negativa nas lamelas, chamados de argilas catiônicas (ex.: (filo)silicatos lamelares), a segunda classe é de compostos com lamelas neutras (ex.: grafite) e terceira classe é de compostos que possuem carga positivas lamelas, também conhecidos como argilas aniônicas (ex.: hidrotalcita ou hidróxidos duplos lamelares). Para que ocorra a neutralização das cargas nas lamelas, ânions ou cátions são inseridos no espaço interlamelar, que dependem da carga das lamelas. [81,82,83]

2.4.1 Hidróxidos duplos lamelares

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL's) se caracterizam pela presença de dois tipos de cátions metálicos nas lamelas destes compostos, sendo também conhecidos como argilas aniônicas, devido a sua característica de troca aniônica. [84]

A estrutura de um HDL pode ser descrita como derivada do mineral brucita (Figura 24), que é composto por hidróxido de magnésio [Mg(OH)₂]. Na brucita os átomos de magnésio estão octaédricamente coordenados a grupos hidroxilas e as unidades octaédricas compartilham vértices com três octaedros adjacentes, formando uma lamela bidimensional infinita. Os octaédros são compostos de íons magnésio com carga 2+ ligada a seis hidróxidos que possuem carga 1-, e cada um dos hidróxidos está ligado a três átomos de magnésio. O resultado desse arranjo é uma camada neutra, pois 2/6+ = 1/3+ (carga 2+ do magnésio dividida por seis ligações com hidroxilas) e 1/3- (carga 1- das hidroxilas dividida entre três átomos de magnésio), com isso as cargas se cancelam. [85]

Figura 24: Estrutura da Brucita, (a) visão lateral e (b) visão da superfície. Átomos de hidrogênio e oxigênio foram removidos da estrutura para facilitar a visualização.



Fonte: Adaptado de NAKAGAKI et al, 2016. [87]

Os íons divalentes podem ser substituídos isomorficamente por íons trivalentes gerando um excedente de carga positiva, que é compensada por ânions que se situam no espaço interlamelar, concedendo a esses materiais a sua propriedade de troca iônica, devido à livre movimentação dos mesmos. Os íons aptos a serem trocados podem ser inorgânicos, orgânicos e até complexos com diversos estados de oxidação. [85,86,87]

A composição dos hidróxidos duplos lamelares pode ser demonstrada pela seguinte fórmula: $[M^{II}_{1-x}M^{III}_{x}(OH)_{2}][A^{n-}]_{x/n}$ y $H_{2}O$, onde M^{II} representa um

cátion divalente (exemplos: Zn^{2+} , Mg^{2+}), M^{III} representa um cátion metálico trivalente (exemplo: Al^{3+}), A^{n-} representa um ânion hidratado intercalado podendo ser ânions inorgânicos ou orgânicos (exemplos: NO_3^- e $C_2H_3O_2^-$, respectivamente) e y refere-se a um número variável de moléculas de água presente no material. [88]

A razão molar dos metais di e trivalentes é limitada e pode variar numa faixa de 1 a 8, o que corresponde a uma faixa de "x", que se encontra na fórmula geral, de 0.5 > x < 0.14, este valor determina a densidade de carga da lamela de um HDL. Com isso, o aumento da razão molar $M^2 + /M^3 +$ diminui a densidade de carga e consequentemente, diminui o número de ânions intercalados e diminui também a capacidade de troca aniônica (CTA) desses materiais. Essa diminuição de ânions intercalados faz com que os ânions fiquem suficientemente separados no espaço interlamelar, o que minimiza as interações entre as lamelas, facilitando então a delaminação (cristais lamelares com menores números de lamelas) e esfoliação (lamelas individuais) das mesmas. [88]

A estrutura e nomenclatura de um HDL genérico são descritas na Figura 25.

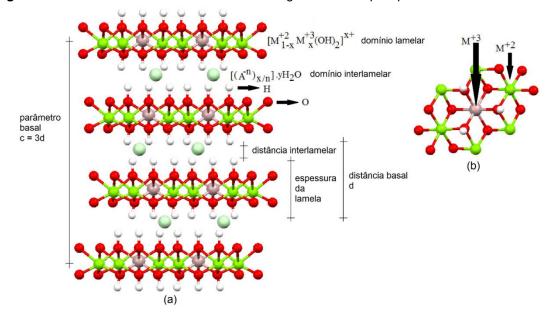


Figura 25: Estrutura e nomenclatura de um HDL genérico com politipo 3R.

Fonte: Adaptado de NAKAGAKI et al, 2016. [87]

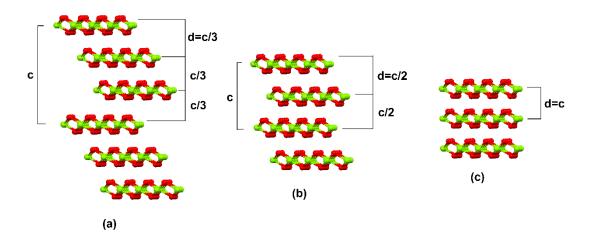
Quando analisados pela técnica de difração de raios X em pó, os HDLs apresentam um padrão característico:

- Reflexões basais (001): são relacionadas ao empilhamento das lamelas.
- Reflexões (0kl): são relacionadas com a ordenação de uma lamela em relação a outra.
- Reflexões (hk0): são relacionadas à organização da estrutura no interior das lamelas.

Em relação com a ordenação das lamelas, existem três politipos descritos: 3R, quando a distância interlamelar é igual a c/3 (este politipo é encontrado na grande maioria dos HDLs); 2H, com distancia interlamelar igual a c/2 (mais raro e associado à formação em altas temperaturas e pressões) e o politipo 1H, com distância interlamelar igual a c (bastante raro e associado à HDLs altamente hidratados, frequentemente intercalados com ânion sulfato). [87]

A Figura 26 mostra os diferentes politipos para os HDLs.

Figura 26: Representação dos politipos (a) 3R, (b) 2H e (c) 1H para os HDLs. Os ânions e hidroxilas não estão representados para melhor visualização.



Fonte: Adaptado de NAKAGAKI et al, 2016. [87]

Os HDL's, apesar de não existirem em quantidades consideráveis na natureza, podem ser sintetizados facilmente em laboratório, onde os principais métodos de síntese utilizados são:

- Co-precipitação;
- Método do sal-óxido;

- Síntese hidrotérmica;
- Método de hidrólise induzida;
- Método sol-gel;
- Troca iônica direta em solução;
- Troca iônica do ânion interlamelar do precursor em meio ácido;
- Reconstrução.

Onde os métodos de síntese são amplamente discutidos na literatura. [88]

2.5. Processo inflamatório, pós-cirúrgico e Nimesulida

Porém, além de selecionar o enxerto ósseo ideal para cada situação, a intervenção medicamentosa pode ajudar a prevenir complicações e possui um papel importante quando elas ocorrem. Assim como acontece com todos os procedimentos cirúrgicos, o processo inflamatório começa como uma resposta natural do organismo, causando dor, febre, e inchaço. Analgésicos e anti-inflamatórios são substâncias que podem aumentar o limiar de dor e consequentemente reduzir a dor. Uma vez entendido que a dor é uma sensação desagradável, que pode ou não estar associada a um estimulo físico, ou à possibilidade de dor adicional, essas substâncias inibem a produção de citocinas inflamatórias locais e estimulam as fibras de condução dolorosa, é importante ressaltar que caso a dor seja desencadeada, ações precoces podem ser tomadas (analgesia preventiva) e a dor pode ser controlada [89].

Acredita-se que o limiar de estimulação dever ser excedido para que a dor ocorra, e como esse limiar pode ser excedido com uma estimulação mínima para causar dor, é razoável pensar que é melhor prevenir a ocorrência de dor, prevenindo e aumentando esse limiar ao invés de tentar restaurar a condição de ausência de dor. Contudo, uma vez excedido o limiar, as estratégias de controle da dor mudam, assim como os esforços necessários para prevenir a ocorrência da dor [90].

A nimesulida (Figura 27) é um dos mais novos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) que atua principalmente através da inibição seletiva da ciclooxigenase-2. É um potente agente analgésico e anti-inflamatório geralmente administrado por via oral e retal no tratamento de uma variedade de

condições inflamatórias dolorosas, incluindo aquelas associadas à osteoartrite, oncologia, trauma pós-operatório, lesões esportivas, distúrbios de ouvido, nariz e garganta, cirurgia dentária, bursite/tendinite, tromboflebite, inflamação das vias aéreas superiores e distúrbios ginecológicos. No entanto, através das vias de administração oral e retal, o tempo para atingir a concentração máxima no plasma é frequentemente retardado, com $t_{máx}$ variando entre 2,5 e 3,17 horas após o tratamento [91].

Figura 27: Estrutura química da Nimesulida.

Fonte: O autor (2017).

Estas vias normais de administração podem ser uma desvantagem inere onde a ação rápida e localizada da nimesulida é desejada. Principalmente em pacientes com insuficiência hepática grave, onde existe a possibilidade de acúmulo de medicamentos e em pacientes com função renal comprometida e aqueles que são mais sensíveis a os efeitos renais dos AINEs [92].

A atividade anti-inflamatória do gel de nimesulida aplicado topicamente foi comparada em diferentes modelos experimentais com a dos géis de diclofenaco e piroxicam ^[93]. O gel tópico de nimesulida produziu maior atividade anti-inflamatória do que os géis de diclofenaco ou piroxicam. A ação localizada pode ser útil em condições como osteoartrite, bursite, tendinite, dor nas costas, lesões musculoesqueléticas agudas, etc., onde a nimesulida foi documentada como eficaz ^[94].

2.6. Liberação lenta de fármacos

A liberação tradicional de fármacos por administração oral ainda é a preferida, uma vez que oferece aos pacientes menos dor, melhor conveniência, maiores probabilidades da colaboração dele com o tratamento. Porém está associada a uma série de desvantagens, relacionada à sua distribuição por todo o organismo de acordo com suas propriedades físicas, como solubilidade e coeficiente de partição e carga, podendo ocasionar uma atividade indesejada do mesmo, possibilitando que o fármaco possa alcançar zonas que encontrem fora do seu intervalo terapêutico, que o mesmo seja inativado, ou mesmo que sua ação seja indesejada ou nociva; resultando em efeitos colaterais sistêmicos que podem ser desastrosos [95].

Todos estes fatores delinearam a ciência no sentido de desenvolver sistemas de liberação controlada de fármacos, destinando-se a alterar a farmacocinética e a biodistribuição de medicamentos. Os sistemas de administração de fármacos (DDS) com base orgânica têm algumas desvantagens, como alta toxicidade, baixas cargas e fácil liberação dos fármacos, o que reduzem a eficiência da administração [96].

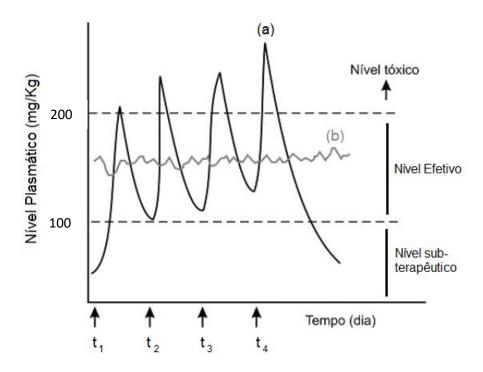
Carreadores inorgânicos com base em nanomateriais inorgânicos, como materiais de sílica, mostram propriedades muito melhores do os carreadores orgânicos, incluindo a facilidade no controle de síntese. Assim, os materiais inorgânicos são superiores aos outros por permitir um controle definido de sua estrutura, métodos de síntese e industrialização e com lenta liberação de fármacos em uma visão em longo prazo [97].

Os materiais inorgânicos possuem eficiência na administração com baixa biotoxicidade, síntese relativamente fácil, aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, aumento da estabilidade do fármaco frente à luz, calor, umidade, oxigênio e outros. A liberação controlada pode manter a concentração plasmática do fármaco em níveis desejados por um período maior de tempo e com isso a diminuição dos efeitos colaterais de fármacos quando administrados oralmente [96].

Idealmente, tais materiais necessitam de menores administrações, apresentando uma concentração plasmática constante do fármaco, diminuindo

os níveis de toxicidade que são comuns, os quais apresentam um pico máximo do fármaco na corrente sanguínea acompanhado de seu declínio. Assim, cada fármaco possui uma faixa terapêutica (Figura 28), onde acima dela é toxico, e abaixo ineficaz, tendo sua atividade terapêutica dependente da frequência de administração do mesmo, o que pode ser crítico quando sua dose efetiva tiver adjacência à sua dose toxica. Entre outros objetivos, os sistemas de liberação controlada almejam através de uma única administração, a manutenção de uma concentração terapêutica efetiva do fármaco no sistema circulatório por um extenso período de tempo [98,99].

Figura 28: Esquema ilustrativo da variação da concentração de Nimesulida quando (a) administrado pelo sistema tradicional com multidosagens/tempo e (b) pelo sistema de liberação controlada.



Fonte: Adaptado de RIBEIRO, 2014 [99].

Apesar de inúmeras vantagens associadas a estes sistemas, algumas limitações ainda devem ser tratadas como: restrições de aplicações em fármacos que apresentam baixo tempo de meia-vida, dificuldade de absorção no trato gastrintestinal, a impossibilidade de interrupção da administração em casos de intolerância e risco de acúmulo do mesmo em casos de excreção lenta [100,101].

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Síntese e caracterização de HDLs Mg²⁺/Al³⁺ e Zn²⁺/Al³⁺ intercalados com Nimesulida e dispersos em membrana híbrida de Quitosana/Alginato/Colágeno.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar os HDLs Mg²⁺/Al³⁺ e Zn²⁺/Al³⁺ intercalados com Nimesulida pelo método de co-precipitação, adsolubilização e hidrólise da Ureia;
- Sintetizar as Membranas Híbridas contendo os HDLs intercalados com o fármaco – em quantidades que esteja no nível terapêutico efetivo para cada fármaco;
- Caracterizar as membranas e os HDLs por Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia no Infravermelho (FTIR) e Análise Térmica Simultânea (TG/DTA),
- Estudar a liberação dos HDLs e das membranas com a variação do pH do meio através de Espectroscopia no UV–Visível.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes utilizados

Para a realização deste trabalho, foram utilizados os seguintes reagentes:

- Nitrato de Alumínio Nonahidratado P.A. Neon;
- Nitrato de Zinco Hexahidratado P.A. Synth;
- Nitrato de Magnésio Hexahidratado P.A. Dinâmica;
- Dodecilsulfato de Sódio P.A. Neon
- Ureia P.A. Anidrol
- Etanol 96° GL Synth
- Hidróxido de Sódio em Micro Pérola P.A. Neon;
- Alginato de Sódio de baixa viscosidade Vetec;
- Ácido Clorídrico P.A. A.C.S. Anidrol;
- Glutaraldeído Solução 25 % P.S. Alphatec;
- Etilenoglicol P.A. Dinâmica;
- Bicarbonato de Sódio P.A. Neon;
- Quitosana Pura Pó Fino (High Density) Galena*;
- Nimesulida Pura Galena*;
- Colágeno Hidrolisado Neilar.

(* : Reagentes adquiridos em farmácias de manipulação)

4.2. Síntese dos hidróxidos duplos lamelares intercalados com Nimesulida

4.2.1. Co-precipitação

Para o método de co-precipitação, inicialmente uma solução contendo os sais dos metais di e tri valentes (Zn²+/Al³+ ou Mg²+/Al³+) com razão 5:1 foram adicionadas lentamente a uma solução contendo um excesso do ânion a ser intercalado (a quantidade do sal do fármaco - corresponde a quatro vezes a capacidade de troca aniônica (CTA) do HDL para a síntese).

A adição foi realizada a pH constante de $6.5 \sim 7.5$ para o HDL Zn^{2+}/Al^{3+} e pH constante de $9 \sim 10$ para o HDL Mg^{2+}/Al^{3+} (o pH foi corrigido conforme necessário através da adição de uma solução de NaOH de 0.5 molL⁻¹

simultaneamente à solução dos sais), com agitação vigorosa da solução. Após a precipitação, o material foi mantido em repouso em contato com o meio reacional por aproximadamente 72 horas. E então, os sólidos resultantes foram isolados da solução mãe e lavados por cinco vezes com etanol 50% à uma rotação de 3500 rpm por 5 minutos cada ciclo, visando retirar o excesso de íons livres presentes no material sintetizado. Em seguida, pulverizados mecanicamente, secos e armazenados ao abrigo de calor e umidade.

4.2.2. Adsolubilização

Para a síntese dos HDLs Zn^{2+}/Al^{3+} ou Mg^{2+}/Al^{3+} (com diferentes razões dos metais di e trivalentes 2:1 – 5:1) pelo método de adsolubilização do fármaco, o método consiste na síntese inicial de HDLs Zn^{2+}/Al^{3+} ou Mg^{2+}/Al^{3+} com ânion dodecilsulfato (DDS – $C_{12}H_{25}SO_4$) que servirá como adsolubilizante para a intercalação do fármaco.

O precursor (HDL-DDS) foi preparado pelo método de co-precipitação a pH constante, amplamente descrito pela literatura [15]. Em seguida, uma quantidade pré-estabelecida do precursor HDL-DDS foi adicionado à quantidade estequiométrica (32,93 % m/m) do fármaco ao qual se desejou intercalar. A mistura foi colocada em um reator, hermeticamente fechado sob agitação constante por 30 minutos.

Posteriormente, os sólidos resultantes foram isolados do meio reacional e em seguida lavados e centrifugados por cinco vezes com éter etílico visando retirar o excesso de íons livres presentes no material sintetizado. Em seguida, pulverizados, secos e armazenados adequadamente (ao abrigo de umidade, luz e calor).

4.2.3. Hidrólise da ureia

Em um frasco reator contendo 10 mL de água destilada foram adicionados os sais dos metais di e trivalentes (Zn²+/Al³+ ou Mg²+/Al³+) com razão 5:1 e certa quantidade estequiométrica de ureia (74,5 % m/m) e do sal do fármaco (40,98 % m/m). Em seguida o frasco é hermeticamente selado e mantido em estufa por 2 horas a uma temperatura de 110 °C, seguido de agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente. E então, os sólidos resultantes foram isolados da solução mãe e lavados por cinco vezes com

água ultrapura visando retirar o excesso de íons livres presentes no material sintetizado. Em seguida, pulverizados e armazenados ao abrigo de calor e umidade.

4.3. Síntese das membranas híbridas

Para a síntese das membranas híbridas foi empregado o planejamento experimental por análise fatorial contendo seis variáveis e três níveis (Tabela 2). Sendo esta técnica utilizada com o objetivo de encontrar as respostas do sistema frente às variações dentro das faixas (níveis) empregadas, resultando na melhor metodologia para a síntese das membranas híbridas.

Tabela 2. Variáveis e níveis aplicados na síntese das membranas híbridas.

Variável	Nível (-)	Nível (0)	Nível (+)
Quitosana	0,5 %	1 %	1,5 %
Alginato	0,5 %	1 %	1,5 %
Colágeno Hidrolisado	0,5 %	1 %	1,5 %
HDL	0,5 %	1 %	1,5 %
Glutaraldeído* (reticulante)	0,33 %	0,66 %	1 %
Etilenoglicol*(plastificante)	0,33 %	0,66 %	1 %

Porcentagens apresentadas em massa/volume e *porcentagens apresentadas em volume/volume.

Inicialmente, cada polímero foi solubilizado separadamente em uma solução etanólica 10% (v/v) e mantido em agitação constante até total solubilização de cada polímero. Para a solução contendo Quitosana foi adicionado HCl 2% (v/v) devido ao baixo grau de desacetilação do grupo amida do seu precursor Quitina (~ 75 %).

Em seguida a solução contendo Colágeno Hidrolisado foi adicionada à solução contendo Alginato e mantida em agitação constante por 10 minutos a uma velocidade de 1500 rpm .Posteriormente, esta solução foi adicionada à solução contendo Quitosana e adicionado HCl 1% (v/v). Esta solução contendo

os três polímeros foi mantida selada e em agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente.

Posteriormente foram adicionados o Glutaraldeído, Etilenoglicol e o HDL previamente sintetizado. Esta solução foi mantida novamente selada e em agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente.

Finalmente, a solução foi vertida em placas de Petri (20 mL) e as membranas híbridas foram secas em estufa por 36 ± 1 °C por 24 horas e em seguida secas a temperatura ambiente e armazenadas ao abrigo de calor e umidade.

4.4 Técnicas de caracterização

4.4.1 Difração de raios X

A técnica de difração de raios X foi empregada na investigação da estrutura cristalina do material e determinação de orientação dos ânions no espaço interlamelar. As medidas de difração de raios X foram realizadas em um Difratômetro de Raios X -D2 Phaser Bruker, com ângulo de 3 a 70°, no passo de 0,05 e rotação de 5 rpm.

4.4.2 Espectroscopia no UV-Visível e Infravermelho

Os espectros UV-Vis foram utilizados com a finalidade de analisar as bandas de absorção dos fármacos e monitorar a liberação do fármaco nos testes de liberação *in vitro*. Os dados foram adquiridos com UV-vis. da Shimadzu, modelo UV 1800, com faixa de leitura de 900 a 200 nm. Equipamento adquirido com recursos da Finep, e instalado no Centro de Ciências Moleculares e Nanotecnologia (CCMN/UNICENTRO).

Enquanto que, os espectros no infravermelho (FTIR) foram utilizados com a finalidade de caracterização dos materiais obtidos. Os dados foram adquiridos com infravermelho da Perkin Elmer, modelo Frontier com ATR, de 4000 a 650 cm⁻¹ ou com pastilha de brometo de potássio (KBr) na região de 4000 a 400 cm⁻¹, na região do infravermelho médio. Equipamento adquirido com recursos da Finep, e instalado no Centro de Ciências Moleculares e Nanotecnologia (CCMN/UNICENTRO).

4.4.3 Análise Térmica Simultânea (TG/DSC)

A técnica de DTA tem como objetivo monitorar as transições térmicas (endotérmico e exotérmico) do material, como a temperatura de fusão ou decomposição. A partir da termogravimétrica (TG) foi estudada a estabilidade térmica por variação de massa da amostra, como: degradação, decomposição, volatilização, oxidação. Os dados foram adquiridos com TG/DSC da Perkin Elmer, modelo STA 6000 com DSC automático, de 25 a 1000 °C com atmosfera de ar sintético com razão de aquecimento 10°C min⁻¹; suporte de amostra de Pt.. Equipamento adquirido com recursos da Finep, e instalado no Centro de Ciências Moleculares e Nanotecnologia (CCMN/UNICENTRO).

4.5 Teste de liberação do fármaco em função do pH no meio de liberação

Aproximadamente 10 mg/mL das amostras sólidas (Nimesulida e HDL) e 1 cm² das membranas, separadamente, foram adicionadas à dez frascos selados contendo 20 mL de solução aquosa em diferentes pH (pH 1 - 10, ajustado com soluções de HCl e NaOH 0,01 M) por 24 horas e mantidos à uma temperatura de 36 \pm 1 °C. Em seguida as soluções foram filtradas e analisadas por Espectroscopia no UV–Visível a fim de monitorar a dissolução e liberação do fármaco em diferentes pH em $\lambda_{máximo}$ de 390 nm.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram escolhidos HDLs de composição Zn₅Al e Mg₅Al devido à biocompatibilidade desses metais, que quando inseridos no organismo não causam uma resposta contrária do organismo (rejeição) para esses materiais [12]

Os experimentos deram-se na seguinte ordem:

- 1. Síntese e caracterização por DRX para os HDLs sintetizados;
- Escolha do método de síntese do HDL a partir dos resultados da síntese das membranas híbridas;
- Planejamento experimental para as membranas híbridas (MH) e escolha do método de síntese das MH a partir do planejamento experimental;
- Caracterização das amostras escolhidas HDL e MH (DRX, FTIR e TG/DSC);
- Teste de liberação da Nimesulida em função do pH no meio de liberação para as amostras escolhidas.

5.1 Síntese e caracterização por DRX dos HDLs sintetizados

Nas Figuras 29 e 30 são apresentados os difratogramas de raios X para os HDLs Zn₅Al e Mg₅Al intercalados com Nimesulida nos diferentes métodos de síntese.

Pelo método de co-precipitação a pH constante (Figuras 29-b e 30-b) não foi possível observar a formação da estrutura lamelar dos HDLs, apresentando apenas picos correspondentes da Nimesulida (picos indicados com *). Indicando assim, a ineficiência na intercalação do fármaco no espaço interlamelar para ambos os HDLs, pela presença da recristalização da Nimesulida que se apresenta dispersa no meio.

Figura 29. Difratogramas de Raios X da Nimesulida Sódica (a) e dos HDLs Zn₅Al pelos métodos de co-precipitação (b) hidrólise da ureia (c), adsolubilização (d) e HDL Zn/Al-NO₃ (e).

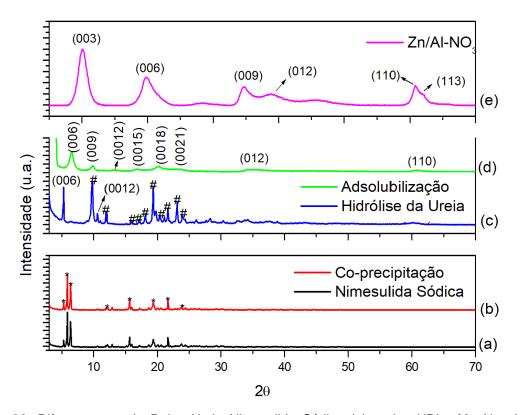
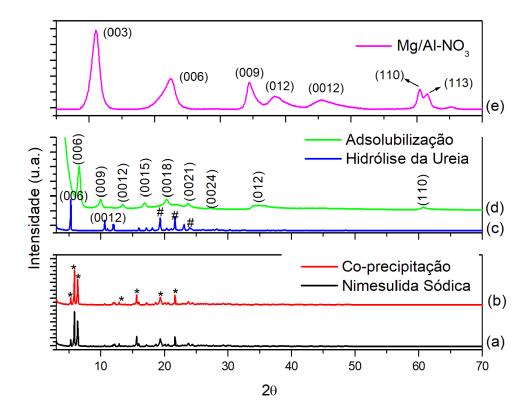


Figura 30. Difratogramas de Raios X da Nimesulida Sódica (a) e dos HDLs Mg₅Al pelos métodos de co-precipitação (b), hidrólise da ureia (c), adsolubilização (d) e HDL Mg/Al-NO₃ (e).



Para o método de Hidrólise da Ureia para o HDL Zn₅Al (Figura 29-c), foi possível observar picos característicos para os compostos lamelares, como os picos em 5,21°, 10,61° e 60,16° em 20 indexados como (003), (006) — que estão relacionados com o empilhamento das lamelas—, e (110) — que está relacionada à organização da estrutura no interior das lamelas — respectivamente [19]. Através da equação de Bragg ($2dsen\theta = n\lambda$) foi calculado a distância basal ($d_{(003)}$ - correspondente ao pico indexado em (003)) de 1,637 nm indicando a presença na Nimesulida no espaço interlamelar deste HDL, comparando-se com o valor da distância basal de 0,787 nm para o HDL puro (Figura 29-e). É possível observar também a presença de outros picos não indexados (picos indicados com #), picos estes devido à formação de outras fases estruturais com a Nimesulida ou com a ureia presente na etapa de síntese.

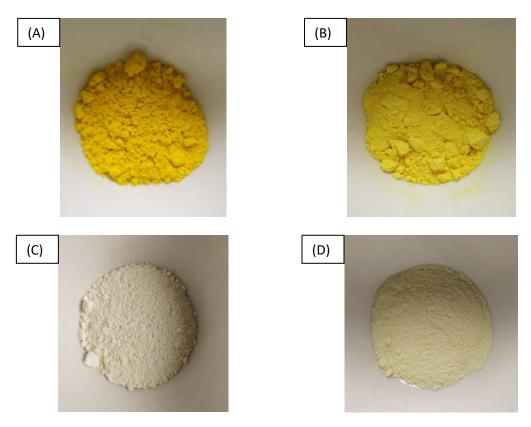
Já para o HDL Mg₅Al pelo método de Hidrólise da Ureia (Figura 30-c), foi possível observar somente dois picos sequenciais que indicam a estrutura lamelar do material em 5,21° e 10,61° em 2θ indexados como picos (003) e (006) respectivamente. A ausência dos outros picos característicos para esses materiais indica pouca organização entre as lamelas provocada pela Nimesulida neste material. Através da equação de Bragg foi calculada a distância basal (d(003)) de 1,656 nm indicando a presença na Nimesulida no espaço interlamelar deste HDL, comparando-se com o valor da distância basal de 0,803 nm para o HDL puro (Figura 30-e). Foi possível observar também picos não indexados (#) devido à formação de outras fases estruturais com a Nimesulida ou com a ureia presente na etapa de síntese.

Para o método de síntese por Adsolubilização (Figura 29-d e 30-d), em ambos os HDLs foi possível observar a formação da estrutura lamelar indicado pelos picos em 6,51° (006), 13,19° (009) e posterior sequência basal, 35,03° (012) – pico relacionado com a ordenação de uma lamela em relação à outra, indicando o polítipo 3R ^[19] – e 61,32° (110) em 2θ para o HDL Zn₅Al e pelos picos em 6,62° (006), 13,44° (009) e posterior sequência basal, 34,67° (012) e 60,85° (110) em 2θ para o HDL Mg₅Al. Através da equação de Bragg foi calculada a distância basal (d(003)) de 1,322 e 1,332 nm para os HDLs Zn₅Al e Mg₅Al respectivamente, indicando a presença do ânion dodecilsulfato (DDS) no espaço interlamelar deste HDL. A presença da Nimesulida no espaço

interlamelar destes HDLs foi confirmada pela mudança na coloração das amostras, de branca para as amostras contendo somente DDS para um amarelo claro para as amostras contendo Nimesulida intercalada.

A intercalação da Nimesulida em ambos os HDLs para os métodos de síntese através da Hidrólise da Ureia (Figura 31-C) e por Adsolubilização utilizando o ânion dodecilsulfato como adsolubilizante (Figura 31-D) também foi comprovada pela mudança de coloração dos precipitados no início das sínteses (amarelo ovo) e ao final das sínteses (amarelo claro) (Figura 31-C e D).

Figura 31. Fotografias da Nimesulida (A), HDL pelo método de co-precipitação (B), HDL pelo método de hidrólise da ureia (C) e pelo método de adsolubilização (D).



Fonte: O autor (2020)

A coloração mais intensa da Nimesulida no início das sínteses (Figura 31-A) indicou que a Nimesulida se encontra desprotonada devido à solubilização do seu sal no meio e a mudança de tonalidade indicou a protonação da Nimesulida através da interação eletrostática com as lamelas dos HDLs e com o adsolubilizante [27,28]. O mesmo não ocorre com o HDL pelo método de coprecipitação, de forma que não foi possível observar a mudança de coloração

do material, pela permanência da coloração intensa da Nimesulida, indicando pouca ou nenhuma intercalação do fármaco no espaço interlamelar, através da presença da Nimesulida livre na amostra (Figura 31-B).

5.2 Escolha do método de síntese do HDL a partir dos resultados da síntese das membranas híbridas;

Antes de iniciar o planejamento experimental para a síntese das membranas híbridas, foi realizada uma síntese inicial com cada um dos HDLs sintetizados com a finalidade de excluir incialmente os HDLs que intervieram na formação das membranas.

Nas Figuras 32-38 são apresentadas as fotografias para as membranas e a ampliação em 60x das mesmas contendo somente Nimesulida, HDL pelo método de co-precipitação, HDL pelo método de hidrólise da ureia e HDL pelo método de adsolubilização, respectivamente. Para ambos os HDLs para cada método de síntese contendo os dois metais Zn₅Al ou Mg₅Al, os resultados foram os mesmos.

Figura 32. Fotografia da membrana contendo somente Nimesulida (A) e a sua ampliação em 60x com a utilização de uma lente de aumento (B).



Fonte: O autor (2021).

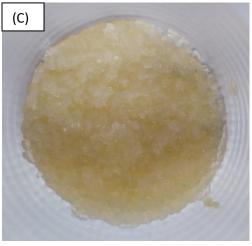
Para a membrana contendo somente Nimesulida (Figura 32-A e B), observa-se que houve a formação da membrana de coloração amarelada devido a presença da Nimesulida. Apesar da Nimesulida estar homogênea no

meio polimérico, ela se apresentou muito quebradiça e frágil, indicando pouca interação do fármaco livre com as cadeias poliméricas, comprovada pela rápida liberação da Nimesulida na etapa de imersão para neutralização da membrana.

Para a membrana contendo HDL pelo método de síntese por coprecipitação (Figura 33-A e B), observa-se que não houve a formação da membrana, mas sim a formação de pequenos grânulos irregulares. Isso indica por este método de síntese do HDL houve interferência na reticulação entre as cadeias poliméricas. Porém apresentou a formação de uma fase gel ainda na etapa de síntese (Figura 33-C), que pode ser utilizada para outras aplicações odontológicas [29].

Figura 33. Fotografia da membrana híbrida contendo HDL pelo método de co-precipitação (A), sua ampliação em 60x com a utilização de uma lente de aumento (B) e na forma gel (C).





Fonte: O autor (2021).

Para a membrana contendo o HDL pelo método da hidrólise da ureia (Figura 34-A e B) observa-se que houve a formação da membrana, indicando que houve interação do HDL com a rede polimérica. Porém, ela se apresentou frágil e com a presença de bolhas de ar.

Figura 34. Fotografia da membrana híbrida contendo HDL pelo método de hidrólise da ureia (A) e sua ampliação em 60x com a utilização de uma lente de aumento (B).



Fonte: O autor (2021).

Figura 38. Fotografia da membrana híbrida contendo HDL pelo método de adsolubilização (A) e sua ampliação em 60x com a utilização de uma lente de aumento (B).



Fonte: O autor (2021).

Já para a membrana contendo HDL pelo método de adsolubilização (Figura 38-A e B), não houve a formação de uma membrana e sim a formação de uma estrutura tridimensional denominada "scaffold" ou andaime [30]. A formação desta estrutura se deu pela formação de espuma na estapa de

síntese da membrana, pela presença do adsolubilizante dodecilsulfato, onde o HDL possivelmente sofreu delaminação devido ao pH do meio de síntese da membrana ser extremamente ácido e liberando para a solução o ânion dodecilsulfato.

Para a aplicação desejada neste trabalho, o material deve-se apresentar na forma de filme ou membrana. Desta forma o método de síntese escolhido para os HDLs intercalados com a Nimesulida foi o método de hidrólise da ureia. Porém não se exclui, em estudos futuros, as outras metodologias de síntese, devido à vasta aplicação destes materiais na área médica [29].

5.3 Planejamento experimental para as membranas híbridas (MH) e escolha do método de síntese das MH a partir do planejamento experimental

Com a escolha do método de síntese para os HDLs Zn₅Al e Mg₅Al pelo método de hidrólise da ureia, foi possível a aplicação do planejamento experimental para a síntese das membranas híbridas.

Uma representação do planejamento experimental realizado está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Experimentos aplicados na síntese das membranas híbridas utilizando o planejamento experimental (variáveis *versus* níveis).

Variáveis

E	experimento	Quitosana	Alginato	Colágeno	HDL	Glutaraldeído	Etilenoglicol
	1	+	+	+	+	+	+
	2	-	ı	-	1	-	-
	3	0	0	0	0	0	0
	4	+	+	+	+	+	-
	5	+	+	+	+	+	0
	6	+	+	+	+	-	+
	*	0	0	0	0	0	-
	216	+	+	+	+	+	0

^{*}experimento que apresentou melhor resposta

A ordem que os experimentos foram realizados deu-se alisando a resposta dos experimentos anteriores. Iniciou-se pelos experimentos que possuíam os mesmos níveis para as variáveis (experimentos 1-3) e seguindo para as modificações necessárias (maior ou menor rigidez, reticulação, plasticidade) observadas visualmente pela formação ou não de filme/membrana (Figura 39).

Figura 39. Fotografias de alguns dos experimentos realizados no planejamento experimental.

Fonte: O autor (2021).

Dentre todos os experimentos realizados (Tabela 2) a razão encontrada entre os polímeros e os HDLs foi de 1% (nível 0), 0,66% (nível 0) para o glutaraldeído e 0,33% (nível -) para o etilenoglicol. Desta forma, a síntese escolhida foi à indicada com * na Tabela 2 (Figura 40).

Para a membrana contendo o HDL Zn₅Al (Figura 40-A e B) houve a formação de duas superfícies diferentes, a superfície superior mais lisa, brilhante e de coloração âmbar e a superfície inferior mais opaca e esbranquiçada. Possivelmente este fenômeno se deve à oxidação sofrida na superfície superior em contato com o ar e na superfície inferior devido à

decantação dos HDLs sofrida na etapa de secagem da membranas. Este fenômeno é amenizado com o auxílio de uma esfufa com circulação de ar forçado, que auxília na evaporação mais rápida do solvente, já que que a secagem em estufa convensional em uma temperatura acima de 37°C não é indicado por se tratarem de biopolímeros frágeis à temperatura.

Figura 40. Fotografia da membrana contendo o HDL Zn₅Al, superfície superior (A), superfície inferior da membrana (B) e da membrana contendo o HDL Mg₅Al (C).



Fonte: O autor (2021).

Para a membrana contendo o HDL Mg₅Al (Figura 40-C), houve o mesmo fenômeno de formação de duas superfícies diferentes. Porém, esta membrana se apresentou mais frágil comparada com a membrana contendo o HDL Zn₅Al (Figura 40-A), provavelmente devido à falta de organização no empilhamento

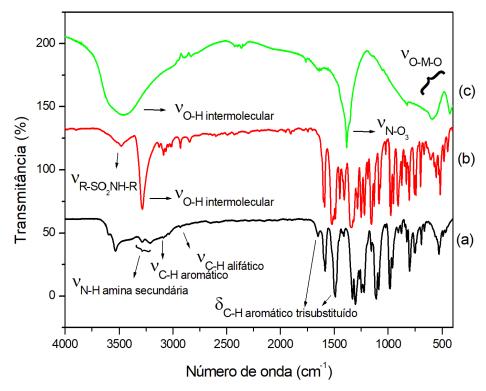
das lamelas para este HDL que influenciou na reticulação entre as cadeias poliméricas.

5.4 Caracterização das amostras escolhidas – HDL e MH

5.4.1 Caracterização do HDL escolhido

Os espectros de infravermelho para a Nimesulida e para o HDL Zn₅Al-NIM são apresentados na Figura 41.

Figura 41. Espectros de FTIR para a Nimesulida sódica (a), para o HDL Zn₅Al-NIM (b) e para o HDL ZnAl-NO₃ (c).



Para o espectro de infravermelho da Nimesulida (Figura 41-a) foi possível observar banda estiramento do grupo funcional sulfonamida primária (R-SO₂NH-R) característico deste fármaco em 3535 cm⁻¹, seguido de duas bandas em 3293 e 3216 cm⁻¹ referente aos estiramentos do grupo N-H de amina secundária.

Foi possível observar também pequenas bandas entre 3000 a 3100 cm⁻¹ que indicam estiramentos do grupo C-H dos dois anéis aromáticos presentes na estrutura do fármaco e em aproximadamente 2925 cm⁻¹ estiramento do grupo C-H alifático da metila presente no grupo sulfonamida. As bandas de deformação angular em 1649 e 1490 cm⁻¹ são características do grupo C-H

para o anel aromático trissubstituído. Em 1587 cm⁻¹ uma banda de estiramento característica do grupo nitro (NO₂) ligado ao anel aromático trissubstituído. As bandas de deformação angular em 1316 e 1101 cm⁻¹ são referentes ao grupo sulfonamida, e as bandas em 1233 e 1080 cm⁻¹ são bandas de estiramento e deformação angular do grupo éter (R-O-R) que ligam os dois anéis aromáticos. Todos os modos vibracionais estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Modos vibracionais para as bandas observadas por FTIR para a Nimesulida sódica, para o HDL Zn₅Al-NIM e para o HDL ZnAl-NO₃.

Nimesulida sódica	HDL Zn₅Al-NIM	HDL ZnAI-NO ₃	
3535 cm ⁻¹ estiramento R- SO₂NH-R	3480 cm ⁻¹ estiramento R- SO₂NH-R	3490 cm ⁻¹ estiramento O-H	
3293 e 3216 cm ⁻¹ estiramento	3286 cm ⁻¹ estiramento O-H	1371 cm ⁻¹ estiramento N-O	
N-H amina secundária	intermolecular	para NO₃⁻	
3000 a 3100 cm ⁻¹ estiramento	3000 a 3100 cm ⁻¹ estiramento	abaixo 750 cm ⁻¹	
C-H aromático	C-H aromático	estiramento M-O e O-M-O	
2925 cm ⁻¹ estiramento C-H	2931 cm ⁻¹ estiramento C-H		
alifático (metila)	alifático (metila)		
1649 e 1490 cm ⁻¹ deformação	1593 cm ⁻¹ estiramento NO ₂		
angular C-H aromático	aromático		
trissubstituído			
1587 cm ⁻¹ estiramento NO ₂	1406 cm ⁻¹ estiramento NO ₃ -		
aromático			
1316 e 1101 cm ⁻¹ deformação	1503 cm ⁻¹ deformação angular		
angular R-SO₂NH-R	C-H aromático trissubstituído		
1233 e 1080 cm ⁻¹ estiramento	abaixo de 500 cm ⁻¹		
e deformação angular R-O-R	estiramento M-O e O-M-O		
aromático			

Para o espectro de infravermelho do HDL Zn₅Al-NIM (Figura 41-b) foi possível observar a banda característica do estiramento do grupo funcional sulfonamida em 3480 cm⁻¹, bandas em 3000 a 3100 cm⁻¹ referentes ao estiramento da ligação C-H dos anéis aromáticos, em 1593 cm⁻¹ estiramento do grupo nitro ligado ao anel aromático trissubstituído e 1503 cm⁻¹ banda de deformação angular das ligações C-H do anel aromático trissubstituído, bandas estas que indicam a presença da nimesulida. Bem como bandas características dos hidróxidos duplos lamelares, como a banda intensa em 3286 cm⁻¹ referente

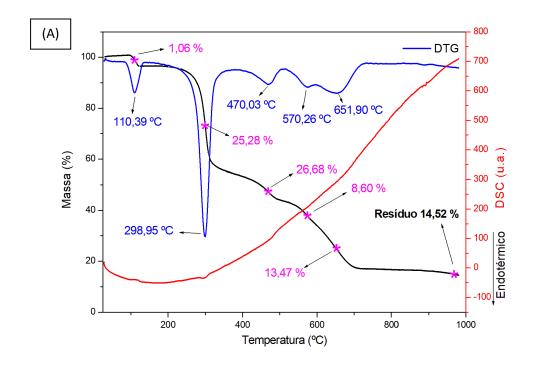
ao estiramento da ligação O-H presente na estrutura das lamelas e para moléculas de água (banda esta comparada com a banda em 3490 cm⁻¹ para o HDL puro, Figura 41-c), banda em 1406 cm⁻¹ relacionado ao estiramento das ligações N-O para o íon nitrato proveniente dos reagentes de partida, comparada com a banda em 1371 cm⁻¹ para o HDL puro (Figura 41-c). E as bandas de estiramento abaixo de 500 cm⁻¹ indicando as ligações metaloxigênio, oxigênio-metal-oxigênio da estrutura das lamelas.

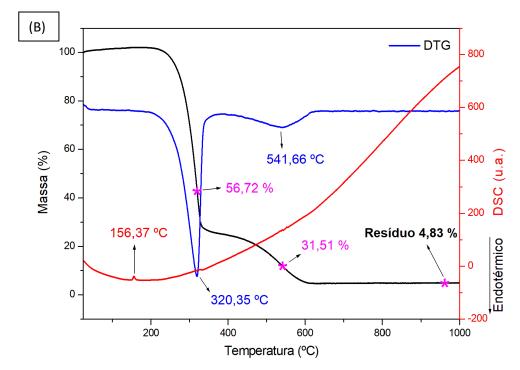
Na Figura 42 são apresentadas as curvas de análise térmica para a Nimesulida e para o HDL sintetizado.

Para a curva de análise térmica da Nimesulida (Figura 42-A) foi possível observar cinco principais perdas de massa. A primeira ocorreu em 110,39 °C com perda de massa de 1,06 %, relacionada com a desidratação e fusão da Nimesulida por se tratar de um evento endotérmico. O segundo evento exotérmico ocorreu em 298,95 °C com perda de massa de 25,28 % e está relacionada com a eliminação de compostos orgânicos voláteis como SO₂ e NO. Os seguintes eventos exotérmicos ocorreram em 470,03, 570,26 e 651,90 °C com perdas de massa de 26,68, 8,60 e 13,47 % respectivamente, eventos característicos de combustão de NO₂ e decomposição térmica. Restando um resíduo de 14,52 %, esta alta porcentagem provavelmente se deve pela formação de óxidos com o cátion (Na⁺) presente na amostra.

Para a curva de análise térmica do HDL Zn₅Al-NIM (Figura 42-B) foi possível observar duas principais perdas de massa. O primeiro evento endotérmico em 156,37°C sem perda de massa está relacionado com a fusão da amostra. O segundo evento endotérmico ocorreu em 320,35 °C com perda de massa de 56,72 % e está relacionado com a desidroxilação das lamelas e a eliminação de compostos voláteis. E o terceiro evento em 541,66 °C com perda de massa de 31,51 % e está relacionado com a combustão e decomposição térmica da Nimesulida, por se tratar de um evento exotérmico. Restando um resíduo de 4,83 %, provavelmente devido à formação de óxidos com os metais Zn e Al presentes da estrutura das lamelas.

Figura 42. Análise térmica simultânea (TG/DSC) para a Nimesulida (A) e para o HDL Zn₅Al-NIM (B).





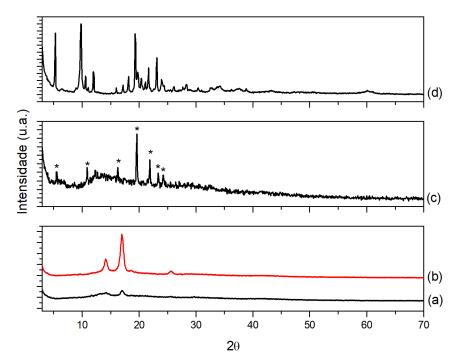
5.4.2 Caracterização das membranas híbridas

Na Figura 43 estão apresentados os difratogramas de raios X das membranas híbridas (MH) com e sem reticulante, plastificante e HDL.

Para os difratogramas das MHs com e sem reticulante e plastificante (Figuras 43-a e 43-b) foi possível observar que houve interação entre os três

polímeros constituintes das membranas (quitosana, alginato e colágeno) devido à presença do pico em aproximadamente 17,20° em 2θ (Figura 43-a). Foi possível observar também que essa interação entre os polímeros foi aumentada pela presença do reticulante e plastificante na estrutura da membrana através do aumento da intensidade do pico em 17,20° e pela transformação do halo amorfo em 14° e pelo surgimento de um novo pico em 25,60° em 2θ, indicando que houve reticulação e uma maior organização nas cadeias poliméricas entre os três polímeros.

Figura 43. Difratometria de Raios X para MH sem reticulante, plastificante e sem HDL (a), MH com reticulante, plastificante e sem HDL (b), MH com reticulante, plastificante e HDL (c) e HDL (d).



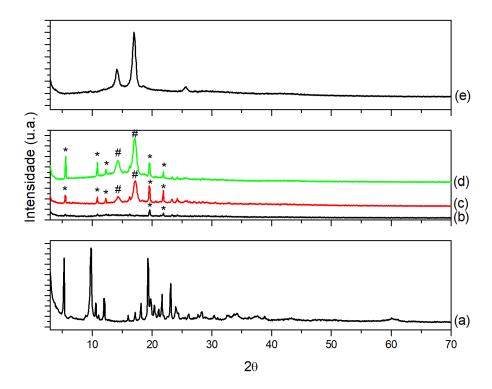
Com a adição do HDL na estrutura da membrana (Figura 43-c), foi possível observar que houve uma diminuição na organização das cadeias poliméricas e a presença de picos (indicados com *) que correspondem os picos do HDL (Figura 43-d), provavelmente devido ao HDL adicionado em excesso à capacidade aceitável da membrana sem que ocorram interferências na organização dos polímeros, pela baixa dispersão do HDL nas membranas.

Quando estas membranas foram submetidas aos processos de imersões (Figura 44-c e 44-d) observou-se que houve um aumento na intensidade dos picos correspondentes do HDL (indicados com *) e o surgimento dos picos correspondentes da rede polimérica (indicados com #). Esses dois fenômenos

sugerem a liberação do HDL em excesso e aumento na organização da rede polimérica por se tratar de imersões em reticulante e posteriormente em NaHCO₃ para neutralização das membranas.

Independente do tempo de imersão das membranas nessas soluções, o mesmo fenômeno foi observado, diferindo apenas na intensidade dos picos (* e #).

Figura 44. Difratometria de Raios X para o HDL (a), MH sem imersão (b), MH com imersão rápida (c), MH com imersão lenta (d) e MH sem reticulante, plastificante e HDL (e).

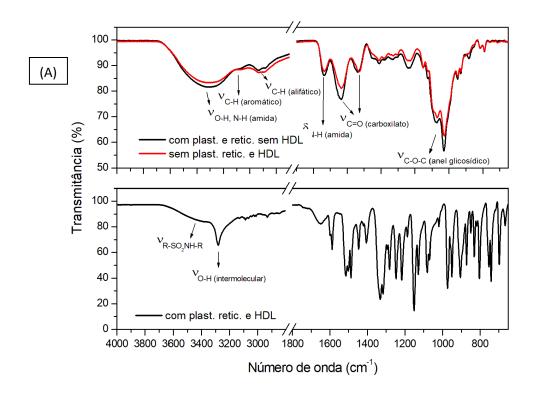


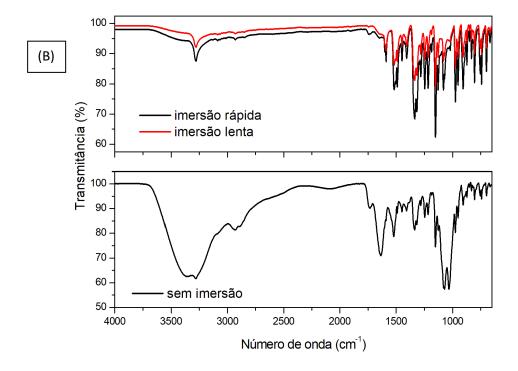
Na Figura 45 são apresentados os espectros de infravermelho por ATR para as membranas.

Para as membranas com e sem reticulante, plastificante e HDL (Figura 45-A), foi possível observar que não houve mudanças de bandas pela presença ou não de reticulante e plastificante, somente um pequeno aumento na intensidade das bandas. A banda alargada em 3309 cm⁻¹ se refere ao estiramento da ligação O-H para moléculas de água ou de ligações N-H do grupo amida proveniente da quitosana que sobrepõe a banda de H₂O, em 1732 cm⁻¹ referente à deformação angular da ligação N-H de amidas, em 1638 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo C=O para carboxilato proveniente do alginato, e das bandas em 1072 e 1028 cm⁻¹ referente ao estiramento do C-O-C dos anéis glicosídicos dos polímeros. Essas diferenças corroboram com os

difratogramas de raios X (Figuras 43-a e 43-b) que indicam o aumento na organização das cadeias poliméricas através da reticulação que ocorrem nesses grupos funcionais.

Figura 45. Espectros de ATR para as MHs (A) e para as MHs submetidas à imersão (B).





Com a adição do HDL nas membranas observou-se o surgimento da banda característica da Nimesulida em aproximadamente 3450 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo sulfonamida e pelas bandas característica dos HDLs, a banda estreita em 3279 cm⁻¹ que se refere ao estiramento das ligações O-H das lamelas e as bandas abaixo de 800 cm⁻¹ que se referem aos estiramentos das ligações metal-oxigênio.

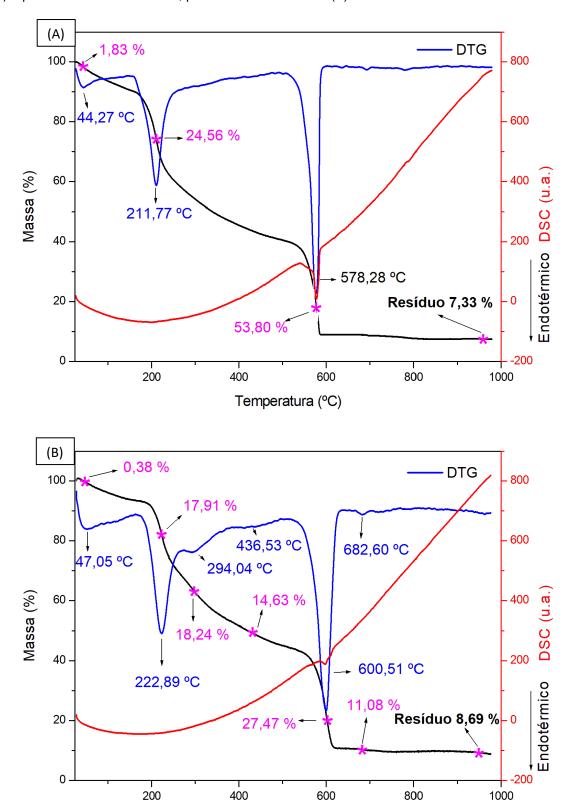
Quando as membranas são submetidas às imersões (Figura 45-B), tanto para a imersão rápida quanto para a imersão lenta o surgimento das bandas características do HDL em aproximadamente 3477, 3276 e abaixo de 800 cm⁻¹, fenômeno este que também foi corroborado com os difratogramas de raios X.

Na Figura 46 são apresentadas as curvas de análise térmica para as membranas com e sem plastificante e reticulante que não foram submetidas aos processos de imersões.

Para a membrana sem reticulante, plastificante e HDL (Figura 46-A), foi possível observar três perdas de massa. O primeiro evento endotérmico ocorreu em 44,27 °C com perda de massa de 1,83% e está relacionado com a desidratação da membrana e transição vítrea (vítrea → borrachóide). O segundo evento também endotérmico ocorreu em 211,77 °C com perda de massa de 24,56 % e está relacionado com a eliminação de componentes orgânicos e inorgânicos voláteis (como etanol e HCl). O terceiro evento ocorreu em 578,28 °C com perda de massa de 53,80 % e está relacionado com a combustão, decomposição térmica da matéria orgânica polimérica e consequentemente formação de óxidos por se tratar de um evento exotérmico. Restando um resíduo de aproximadamente 7,33 %.

Para a membrana com reticulante, plastificante e sem HDL (Figura 46-B), foi possível observar que a adição do reticulante e plastificante alterou consideravelmente o perfil térmico e calorimétrico da membrana, de forma que foi possível observar seis principiais eventos. O primeiro evento endotérmico de desidratação e transição vítrea ocorreu em 47,05 °C com perda de massa de aproximadamente 0,38 %. Seguido de mais dois eventos endotérmicos que ocorreram em 222,89 e 294 °C com perdas de massa de 17,91 e 18,24 % respectivamente. Eventos estes, associados à eliminação de componentes orgânicos e inorgânicos voláteis (como etanol, glutaraldeído, HCI).

Figura 46. Análise térmica simultânea (TG/DSC) para a MH sem reticulante, plastificante e HDL (A) e para a MH com reticulante, plastificante e sem HDL (B).



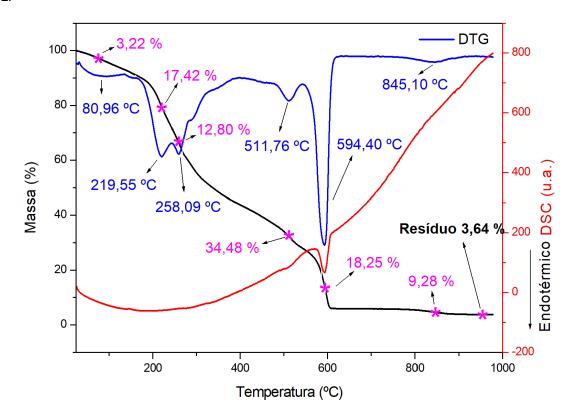
Temperatura (°C)

Os três eventos exotérmicos que ocorreram posterioremente estão relacionados ao início da decomposição térmica em 436,53 °C com perda de massa de 14,63 %, ao ápice da combustão da matéria orgânica polimérica em 600,51 °C com perda de massa de 27,47 % e ao término de decomposição de toda a matéria orgânica em 682,60 °C e formação de óxidos com perda de massa de 11,08%. Restando um resíduo de 8,69 %.

Resultados estes que corroboraram com os outros resultados obtidos (Figura 43), indicando que a melhora na organização da rede polimérica observada por DRX pela adição de reticulante e plastificante influenciou também no perfil térmico das membranas, de forma que foi possivel observar um aumento na estabilidade térmica para a transição vítrea (aumento de aproximadamente 3 °C) e combustão (aumento de aproximadamente 22 °C).

Com a adição do HDL na membrana o perfil térmico e calorimétrico novamente foi alterado (Figura 47), em que foi possível observar seis principais perdas de massa.

Figura 47. Análise térmica simultânea (TG/DSC) para a MH com reticulante, plastificante e HDL.



O primeiro evento endotérmico ocorreu em 80,96 °C com perda de massa de 3,22% e está associado à desidratação e a transição vítrea da membrana. Seguido de dois eventos endotérmicos associados à eliminação de componentes orgânicos e inorgânicos voláteis em 219,55 e 258,09 °C com perdas de massa de 17,42 e 12,80 %, respectivamente.

Os três eventos exotérmicos que ocorreram posteriormente estão relacionados ao início da decomposição térmica em 511,76 °C com perda de massa de 34,48 %, ao ápice da combustão da matéria orgânica polimérica em 594,40 °C com perda de massa de 18,25 % e ao término de decomposição de toda a matéria orgânica e formação de óxidos em 845,10 °C com perda de massa de 9,28%. Restando um resíduo de 3,64 %.

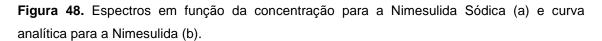
Resultados estes que corroboraram com os outros resultados obtidos (Figura 43), indicando que a presença do HDL na membrana influenciou também no perfil térmico, de forma que foi possivel observar um aumento na estabilidade térmica para a transição vítrea (aumento de aproximadamente 34 °C) quando comparada com a membrana sem HDL (Figura 46-B). A redução na porcentagem de resíduo final se deve pela proporção de HDL ocupado por áera da membrana.

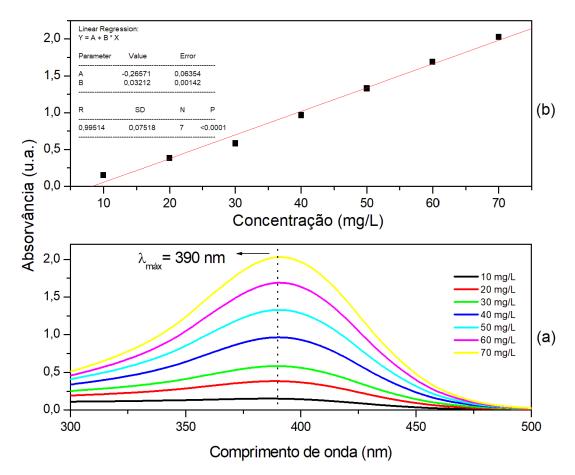
5.5 Teste de liberação da Nimesulida em função do pH no meio de liberação

Na Figura 48 estão apresentados espectros da Nimesulida Sódica em função da concentração e a curva analítica da mesma.

Para a realização dos testes de liberação do fármaco foi realizada a construção de uma curva analítica (Figura 48-b), obtida pela concentração *versus* absorvância do fármaco em solução aquosa em um comprimento de onda máximo de 390 nm, corresponde com a Nimesulida desprotonada.

A curva analítica foi obtida variando a concentração da Nimesulida de 10 mg/L com absorvância em comprimento de onda máximo 390 nm de 0,152 u.a. a 70 mg/L com absorvância de 2,028 u.a., através da obtenção dos espectros de UV-Vis na faixa de varredura de 300 a 500 nm (Figura 48-a), resultando em um coeficiente de correlação linear (R²) de 0,99514.





Para o teste de solubilidade da Nimesulida Sódica em função da variação do pH da solução foi necessário realizar diluições das alíquotas a partir das soluções em pH igual a 2. Sendo necessário diluir em 50 vezes a solução em pH igual a 2 e as soluções posteriores (pH 3 a 10) em 250 vezes para que as absorvâncias máximas das soluções se enquadrassem no intervalo de absorvância na qual a curva analítica foi construída.

Nos espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para a Nimesulida (Figura 49), foi possível observar que houve deslocamento da banda de absorção de 303,5 nm para a solução em pH igual a 1 para 390 nm para as soluções em pH ≥ 2.

Esse fenômeno ocorre devido à mudança de coloração da Nimesulida quando esta se encontra protonada em pH = 1 e desprotonada (ionizada) em pH ≥ 2 que ocorre no grupo sulfonamida, indicando baixa solubilidade em pH extremamente ácido e aumento da solubilidade com o aumento do pH, sendo

possível observar esse aumento da solubilidade em função do pH na curva de solubilidade no Inset da Figura 49.

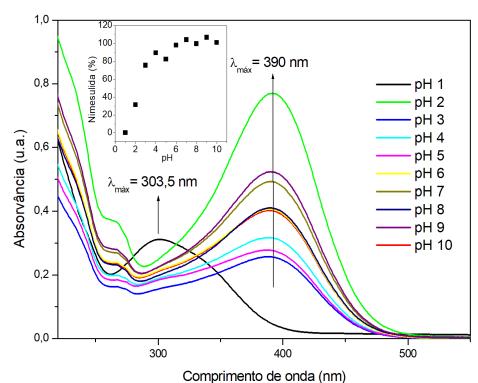
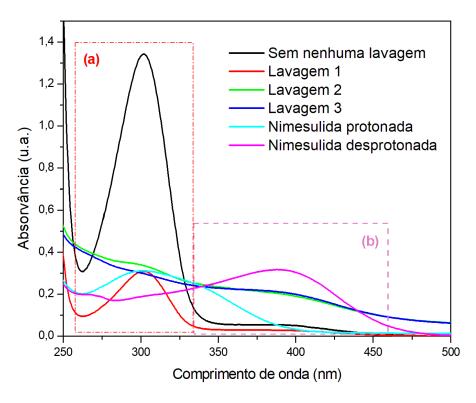


Figura 49. Espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para a Nimesulida.

Figura 50. Espectros de absorção no UV-Vis para o HDL Zn₅Al-NIM antes e após o processo de lavagem na etapa de síntese.



Nos espectros de absorção dos sobrenadantes antes e após os processos de lavagem na etapa de síntese do HDL, no quadro indicado em (a) a bandas de absorção entre 300 a 330 nm diminui conforme o avanço das lavagens e no quadro indicado em (b) observa-se um aumento da absorção das bandas entre 330 e 450 nm. Isso indica que após a primeira lavagem ocorre a eliminação de grande parte da nimesulida que se encontrava em excesso, indicada pela banda característica da nimesulida protonada em (a). A partir da segunda lavagem inicia-se a dissolução do HDL indicada pela banda característica da nimesulida desprotonada em (b), indicando também que houve a intercalação da nimesulida no espaço interlamelar do HDL, fato este que corrobora com os resultados de DRX e FTIR (Figuras 29 e 41).

Nos espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para o HDL intercalado com a Nimesulida (Figura 51), também foi possível observar que houve deslocamento da banda de absorção de 303,5 nm para as soluções em pH=1 até pH=4 para 390 nm para as soluções em pH ≥ 5.

Esse fenômeno ocorre devido à liberação da Nimesulida e sua protonação em pH ≤ 4, indicando aumento na solubilidade pela intercalação da Nimesulida no HDL Zn₅Al em pH ácido quando comparado com a solubilidade do fármaco livre (Figura 49) e aumento da liberação com o aumento do pH, sendo possível observar esse aumento da liberação em função do pH na curva de liberação no Inset da Figura 51 para as soluções em pH ≥ 5. Sendo a porcentagem de liberação de Nimesulida de 9,48 % em pH=5 e 21,04 % de Nimesulida em pH=10.

Nos espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para a MH contendo o HDL intercalado com a Nimesulida (Figura 52), não foi possível observar o deslocamento da banda de absorção, mas manteve-se o λ máximo de absorção em 300,5 nm para todas as soluções (pH 1-10).

Porém, observou-se um decréscimo na absorção com o aumento do pH da solução. Mesmo não sendo possível realizar a quantificação de Nimesulida na sua forma ionizada, observou-se que a presença da rede polimérica aumentou a faixa de pH para a liberação da Nimesulida na sua forma ácida, que geralmente é vendida e administrada aos pacientes.

Figura 51. Espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para o HDL Zn₅Al-NIM.

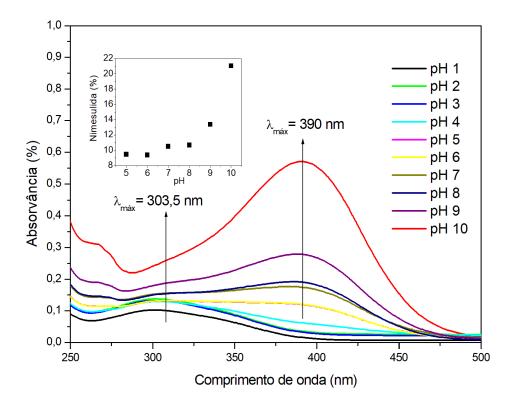
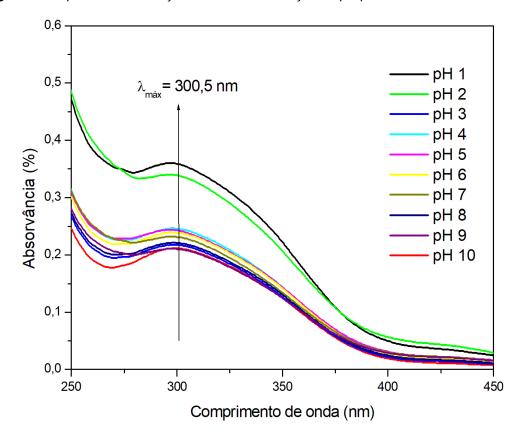


Figura 52. Espectros de absorção no UV-Vis em função do pH para a MH/Zn₅Al-NIM.



A provável diminuição na concentração de Nimesulida na sua forma ácida – que só pode ser comprovado com a construção de uma curva analítica neste determinado comprimento de onda, porém há uma dificuldade pela baixa solubilidade da nimesulida em pH ácido – se deve pela diminuição de prótons disponíveis com o aumento do pH da solução, apesar das membranas terem passado pelos processos de imersões, a imersão em NaHCO₃ não foi suficiente para a total neutralização das membranas.

6 CONCLUSÕES

Através da ordem com a qual os experimentos foram realizados permitiu encontrar de uma forma mais direta qual a síntese ideal para o HDL proposto aplicando os HDLs sintetizados nas membranas, qual a síntese ideal para as membranas utilizando o planejamento experimental e só assim partindo para as caracterizações das amostras.

Sendo assim, foi possível realizar a intercalação da Nimesulida no espaço interlamelar dos HDLs Zn₅Al e Mg₅Al através da hidrólise da ureia comprovada com as técnicas de DRX e FTIR, porém só possível à obtenção da membrana híbrida de Quitosana/Alginato/Colágeno Hidrolisado contendo o HDL Zn₅Al, devido a maior interação deste HDL com a rede polimérica.

Com os testes de liberação e solubilidade da Nimesulida em função do pH foi possível observar que a intercalação da mesma no espaço interlamelar do HDL Zn₅Al aumentou disposição da Nimesulida em sua forma ácida para a faixa de pH 1 até pH 4 e com a adição deste HDL na rede polimérica das membranas aumentou a disposição da Nimesulida em sua forma ácida em toda a faixa de pH estudada.

Desta forma, a membrana híbrida proposta é bastante promissora para ser aplicada futuramente com suporte para regeneração óssea e sistema de liberação lenta para a Nimesulida.

REFERÊNCIAS

- 1 MATERIAIS DENTÁRIOS. In: Materiais avançados para saúde médicoodontológica. Materiais avançados no Brasil 2010-2022. Brasília: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, 2010. p. 309-324.
- 2 TULASNE, J. F.; ANDREÁNI, J. F. **Enxertos Ósseos em Implantodontia.** Sucesso Clínico. São Paulo: Quintessence Editora Ltda., 2010.
- 3 LINDLE, J.; KARRING, T.; LONG, N. P. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- 4 PINTO, J. G. S.; CIPRANDI, M. T. O.; AGUIAR, R. C.; LIMA, P. V. P.; HERNANDEZ, P. A. G.; SILVA JÚNIOR, A. N. Enxerto autógeno x biomateriais no tratamento de fraturas e deformidades faciais uma revisão de conceitos atuais. **Revista da Faculdade de Odontologia Universidade de Passo Fundo**, v. 12, n. 3, p. 79-84, 2007.
- 5 FARDIN, A. C.; JARDIM, E. C. G.; PEREIRA, F. C.; GUSKUMA, M; H.; ARANEGA, A. M.; GARCIA JUNIOR, I. R. Enxerto ósseo em odontologia: revisão da literatura. **Innov Implant Journal, Biomater Esthet**, v. 5, n. 3, p. 48-52, 2010.
- 6 FATTAH, C. M. R. S.; ARANEGA, A. M.; LEAL, C. R.; MARTINHO, J.; COSTA, A. R. Controle da dor pós-operatória em cirurgia bucal: revisão de literatura. Revista Odontológica de Araçatuba, v. 26, n. 2, p. 56-62, 2005.
- 7 ROCHA, R. G.; TORTAMANO, N.; ADDE, C. A.; SIMONE, J. L.; PEREZ, F. E. G. O controle da dor em odontologia através da terapêutica medicamentosa. In: 15º Conclave Odontológico Internacional de Campinas, n. 104, 2003. Campinas São Paulo, Brasil. Anais ... 1678-1899.
- 8 ALAFEEFY, A. Synthesis, analgesic and anti inflammatory activities of some new fenamate analogues. **Arzneimittelforschung**, v. 58, p. 457-463, 2008.
- 9 AY, A.; ZUMREOGLU-KARAN, B.; TEMEL, A.; RIVES, V. Bioinorganic magnetic core-shell nanocomposites carrying antiarthritic agentes: intercalation of ibuprofen and glucuronic acid into Mg-Al-layered double hydroxides supported on magnesium ferrite. **Inorg Chem**, v. 48, p. 8871-8877, 2009.
- 10 GAUTAM, R.; JACHAK, S. M.; Recent developments in anti-inflammatory natural products. **Med Res Rev**, v. 29, p. 767-820, 2009.
- 11 MARTINEZ, C. J. H.; COSTA, C. A.; VILLAFUERTE, K. R. V.; NOVAES JUNIOR, A. B.; TABA JUNIOR, M. Preservação de alvéolo com uso de enxerto ósseo particulado e matriz de colágeno suíno: Revisão de literatura a e relato de caso clínico. **Brazilian Journal Periodontology**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 48-55, Mar. 2018.
- 12 SOUZA, K. G.; SANTOS, P. L.; MARQUES, R. F. C.; JAFELICCI JUNIOR, M.; SANTOS, F. A.; MAGDALENA, A. G. A influência do zinco no reparo ósseo: Uma revisão de literatura, **Revista Virtual de Química**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 474-486, Jun. 2018. DOI. 10.21577/1984-6835.20180036
- 13 SINHORETI, M. A. C.; VITTI, R. P.; SOBRINHO, L. C. Biomateriais na Odontologia: panorama atual e perspectivas futuras. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, São Paulo. v. 67, n. 3, p. 178-186, Out. 2013.
- 14 PINTO, J. G. S.; CIPRANDI, M. T. O.; AGUIAR, R. C.; LIMA, P. V. P.; HERMANDEZ, P. A. G.; JÚNIOR, A. N. S. Enxerto autólogo *versus*

- biomateriais no tratamento de fraturas e deformidades faciais uma revisão de conceitos atuais. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo**. Rio Grande do Sul, v. 12, n. 3, p. 79-84, Set/Dez. 2007.
- 15 DAVIDENKO, N.; CAMERON, R.; BEST, S. Natural biopolymers for biomedical applications. Encyclopedia of Biomedical Engineering, Cambridge p. 162-176, 2019.
- 16 RUIZ-HITZKY, E.; ARANDA, P.; DARDER, M.; RYTWO, G. Hybrid materials based on clays for environmental and biometical applications. **Journal of Materials Chemistry**, Madrid, v. 20, n. 42, p. 9306-9321, Jun. 2010. DOI. 10.1039/c0jm00432d
- 17 RASOOL, A.; ATA, S.; ISLAM, A. Stimuli resposive biopolymer (chitosan) based blend hydrogels for wound healing application. **Carbohydrate Polymers**, Lahore, v. 203, p. 423-429, Out. 2019. DOI. 10.1016/i.carbpol.2018.09.083.
- 18 YAN, X.; KHOR, E.; LIM, L-Y. PEC Films Prepared from Chitosan-Alginate Coacervates. **Chemistry Pharmaceutical Bull**. Tokyo, v. 49, n. 7, p. 941-946, Jul. 2000. DOI. 10.1248/cpb.48.941
- 19 CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L.; TRONTO, J.; VALIM, J. B. Hidróxidos Duplos Lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 159-171, Nov. 2009. DOI. 0.1590/S0100-40422010000100029
- 20 LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrifílicos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Portugal, v. 41, n. 2, p. 143-154, Abr/Jun. 2005. DOI. 10.1590/S1516-93322005000200003.
- 21 COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 299-313.
- 22 BORG-BARTOLO R.; ROCCUZZO A.; MOLINERO-MOURELLE P.; SCHIMMEL M.; GAMBETTA-TESSINI K.; CHAURASIA A.; KOCA-ÜNSAL R. B.; TENNERT, C.; GIACAMAN R.; CAMPUS G. Global prevalence of edentulism and dental caries in middle-aged and elderly persons: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Dentistry**, v. 127, p. 104335, 2022. DOI 10.1016/j.ident.2022.104335.
- 23 CHATZOPOULOS G.S.; JIANG Z.; MARKA N.; WOLFF L.F. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Systemic Conditions: An Exploratory Study. **International Dental Journal**, 2023. DOI. 10.1016/j.identj.2023.08.002.
- 24 FEROZ S.;CATHRO P.; IVANOVSKI S.; MUHAMMAD N. Biomimetic bone grafts and substitutes: A review of recent advancements and applications. **Biomedical Engineering Advances**, v. 6, p.100107, 2023.
- 25 TIMOTHIUS, C. J. C.; KILIC, H. N.; GANDHI, K.K.; KAKAR, A.; JOHN, V. Particulate bone graft materials for periodontal and implant surgery: A narrative review and case series. **Dentistry Review**, v. 3, n. 2, p. 100068, 2023.
- 26 DOONQUAH, L.; HOLMES, P.J.; RANGANATHAN, L. K.; ROBERTSON, H.Bone Grafting for Implant Surgery. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 211-229, 2021.

- 27 JENG, M.D.; CHIANG, C.P. Autogenous bone grafts and titanium meshguided alveolar ridge augmentation for dental implantation. **Journal of Dental Sciences**, v. 15, n. 3, p. 243-248, 2020.
- 28 ALAVI, S.E.; ALAVI, S.Z.; GHOLAMI, M.; SHARMA, A.; SHARMA, L.A.; SHAHMABADI, H.E. Biocomposite-based strategies for dental bone regeneration. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 136, n. 5, p. 554-568, 2023.
- 29 TABATA, Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 6, n. 3, p. 311-324, 2009.
- 30 NAVARRO, M.; MICHIARDI, A.; CASTANÕ, O.; PLANELL, J. A. Biomaterials in orthopaedics. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 5, p. 1137-1158, 2008.
- 31 KUMAR, R. M. N. V. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and Functional Polymers**, v. 46, p. 1-27, 2000.
- 32 KUMAR, A. B. V.; VARADARAJ, M. C.; GOWDA, L. R.; THARANATHAN, R. N. Characterization of chitooligosaccharides prepared by chitosanolysis action against *Bacillus cereus* and *Escherichia coli*. **Biochemistry Journal**, v. 391, p. 167, 175, 2005.
- 33 DUMITRIU, S. **Polysaccharides as biomaterials**. In: DUMITRIU, S. Polymeric Biomaterials. 2^a Edição, University of Sherbrooke, Quebec, Canada. 34 Marcel Dekker, New York, p.1-61, 2002.
- 34 CANELLA, K. M. C.; GARCIA, R. B. Caracterização de quitosana por cromatografia de permeação em gel influência do método de preparação e do solvente. **Química Nova**, v. 24, p. 13-7, 2007.
- 35 TAVARIA, F. K.; COSTA, E. M.; PINA-VAZ, I.; CARVALHO, M. F.; PINTADO, M. M. A quitosana como biomaterial odontológico: estado da arte. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 29, n. 1, p. 110-120, 2013.
- 36 ARGUELLES C. P. W.; GALLARDO, A.; ELVIRA, C.; SAN ROMÁN, J. Quitosan: um polissacárido natural biodegradável compatible com aplicaciones em biotecnologia y biomedicine. **Rev Plast Mod.** v. 585, p. 81-91, 2001.
- 37 KHOR, E.; LIM, L.Y. Impantable applications of chitin and chitosan. **Biomaterials**. v. 24, p. 2339-2349, 2003.
- 38 ALONSO, D.; GIMENO, M.; SÁNCHES, S. J. D.; SHIRAI, K. Chitosan-based microcapsules containing grapefuit seed extract grafted onto celulose fibers by a non-toxic procedure. **Carbohyd Res**. v. 345, p. 854-859, 2010.
- 39 LI, Z.; RAMAY, H. R.; HAUCH, K. D.; XIAO, D.; ZHANG, M. Chitosan-alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**. v. 26, n. 18, p. 3919-3928, 2005.
- 40 YAMAMOTO, H.; KUNO, Y.; SUGIMOTO, S.; TAKEUCHI, H.; KAWASHIMA, Y. Surface-modified PLGA nanosphere with chitosan improved pulmonar delivery of calcitonin by mucoashesion and opening of the intercelular tight junctions. J Control Release. v. 102, n. 2, p. 373-381, 2005.
- 41 PANCHENCE, J. M.; KOHN, J. Biodegradable Polymer. In: LANZA, R. P.; LANGER, R.; VACANTI, J. Principle of tissue engineering. San Diego: Academic Press, p. 263-277, 2000.

- 42 KUBOTA, N.; TATSUMOTO, N.; SANO, T.; TOYA, K. A simple preparation of the half N-acetylated chitosan highly soluble in water and aqueous organic solvents. **Carbohyd Res**. v. 234, p. 268-274, 2000.
- 43 LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. Química Nova. v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.
- 44 ZHOU, G.; LI, Y.; ZHANG, L.; ZUO, Y.; JANSEN, J. A. Preparation and characterization of nano-hidroxyapatite/chitosan/konjac glucomannan composite. **Journal Biomedical Materials Research.** v. 83A, p. 931-939, 2007.
- 45 ABREU, F. O. M. S. **Síntese e carcaterização de hidrogéis biodegradáveis à base de quitosana com morfologia controlada com potencial aplicação como carregadores de fármacos**. 51 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais) Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- 46 LIU, Y-L.; SU, Y-H.; LAI, J-Y. Insitu crosslinking of chitosan and formation of chitosan-silica Irbid membranas with using γ-glycidocypropyltrimethoxysilane as a crosslinking agente. **Polymer**, v. 45, p. 6831-6837, 2004.
- 47 KHOR, E. Chitin: Fulfilling a Biomaterials Promise. First edition, **Elsevier Applied Science**, capítulo 1, p. 1-8, 2001.
- 48 GERENTES, P.; VACHOUD, L.; DOURY, J.; DOMARD, A. Study of a chitin-based gel as injectable material in periodontal surgery. **Biomaterials**. v. 23, p. 1295-302, 2002.
- 49 NELSON, DL.; COX, M. M. **Lehninger. Princípios de bioquímica**. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- 50 GEORGE, M.; ABRAHAM, T. E. pH sensitive alginate-guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 335, p. 123-129, 2007.
- 51 DOS SANTOS, M. K. Encapsulação de proteínas em cápsulas de alginate, alginate-quitosana e estudos de estabilidade e liberação controlada em função do pH. Monografia (Bacharelado em Química, Centro de Ciências Naturais Humanas) Universidade Federal do ABC, Santo André, 2014.
- 52 PITHON, M. M.; DOS SANTOS, R. L.; FERNANDES, A. B. N.; OBEROSLER, E. L. C.; VAITSMAN, D. S. Avaliação da liberação de flúor de alginatos odontológicos. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 21, n. 3, p. 219-223, 2009.
- 53 TURBIANI, F. R. B.; KIECKBUSCH. T. G. Liberação de Benzoato de Cálcio de Filmes de Alginato de Sódio reticulados com íons Cálcio. **Polímeros**, v. 21, n. 3, p. 175-181, 2011.
- 54 KEDE, M P.V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética**. 2ª ed. rev. e ampl. São Paulo: Atheneu, 2009.
- 55 SILVA, T. F.; PENNA, A. L. B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 530-9, 2012.
- 56 CAMPOS, D.M. Produção e caracterização de colágeno tipo I e de compósitos hidroxiapatita-colágeno para regeneração óssea. M.Sc. Tese, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2008.

- 57 LEHNINGER AL. **Princípios de bioquímica**. 2. ed. São Paulo (SP): Sarvier; 1995.
- 58 STAINSBY G. Gelatin gels. In: Pearson AM Dutson TR & Bailey AJ, eds. Advances in meat research, collagen as a food, v. 4, p. 209-22. Nova York: 2011.
- 59 NICOLETI J.F,; TELIS V.R.N. Viscoelastic and thermal properties of collagen—xanthan gum and collagen—maltodextrin suspensions during heating and cooling. **Food Biophys.** v. 3, p.135-46, 2009.
- 60 WOLF, K.L.; SOBRAL, P.J.A.; TELIS, V.R.N. Physicochemical characterization of collagen fibers and collagen powder for selfcomposite film production. **Food Hydrocoll**, v. 23, n. 7, p. 1886-94, 2009.
- 61 WALRAND, S.; CHIOTELLI, E.; NOIRT, F.; MWEWA, S.; LASSEL, T. Consumption of a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improves the concentration of collagen-specific amino acids in plasma. **Journal Agric Food Chem**, v. 56, n.16, p. 7790–5, 2008.
- 62 LEE, C.H.; SINGLA, A.; LEE, Y. Biomedical applications of collagen. **International Journal Pharmaceutics**, v. 221, n. 1-2, p. 1-22, 2001.
- 63 MOSKOWITZ, R.W. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. **Semin Arthritis Rheum**, v. 30, n. 2, p.87-9, 2000.
- 64 FARIA M, COSTA EL, GONTIJO JAR, NETTO FM. Evaluation of the hypotensive potential of bovine and porcine collagen hydrolysates. **J Med Food**, v. 11, n. 3, p. 560-7, 2008.
- 65 FISHER GJ, VARANI J, VOORHEES JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. **Arch Dermatol Res**., v. 144, n. 5, p. 666-72, 2008.
- 66 ZAGUE V. A new view concerning the effects of collagen hydrolysate intake on skin properties. **Arch Dermatol Res.**, v. 300, n. 9, p. 479-83, 2008.
- 67 CASTRO GA, CARVALHO JE, TINTI SV, POSSENTI A, SGARBIERI VC. Anti-ulcerogenic effect of a whey protein isolate and collagen hydrolysates against ethanol ulcerative lesions on oral administration to rats. **J Med Food**, v. 13, n. 1, p. 83-90, 2010.
- 68 BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J. M.; FELT, O.; PEPPAS, N. A.; GURNY, R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 57, n. 1, p. 19-34, 2004.
- 69 NETO, C. G. T.; DANTAS, T. N. C.; FONSECA, J. L. C.; PEREIRA, M. R. Permeability studies in chitosan membranes. Effects of crosslinking and poly(ethylene oxide) addition. **Carbohydr. Res**., v. 340, n. 17, p. 2630-2636, 2005.
- 70 GAL, A.; NUSSSINOVITH, A. Plasticizers in the manufacture of novel skin-bioadhesive patches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 370, p. 103-109, 2009.
- 71 VIEIRA, M. G. A.; SILVA, M. A.; SANTOS, L. O.; BEPPU, M; M. Natural-based plasticizers and biopolymer films: a review. **Eupean Polymer Journal**, v. 47, p. 254-263, 2011.
- 72 ABDORREZA, M. N.; CHENG, L. H.; KARIM, A. A. Effects of plasticizers on termal properties and heat sealability of sago starch films. **Food Hydrocolloids**, v. 25, p. 56-60, 2011.

- 73 RIVERO, S.; GARCÍA, M. A.; PINOTTI, A. Crosslinking capacity of tannic acid in plasticized chitosan films. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, p. 270-276, 2010.
- 74 ZULLO, R.; IANNACE, S. The effects of diferente starch sources and plasticized on film blowing of thermoplastic starch: correlation among process, elongational properties and macromecular structure. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, p. 376-383, 2009.
- 75 ZHU, J.; UHL, F. M.; MORGAN, A. B.; WILKIE, C. A. Studies on the Mechanism by Which the Formation of Nanocomposites Enhances Thermal Stability. **Chemistry of Materials**, v. 13, n. 12, p. 4649-4654, 2001.
- 76 QI, L.; COLFEN, H.; ANTONIETTI, M. Synthesis and Characterizations of CdS Nanoparticles Stabilized by Double-Hydrophilic Block Copolymers. **Nano Letters**, v. 1, n. 2, p. 61-65, 2001.
- 77 MORAIS, P. C.; AZEVEDO, R. B.; RABELO, D.; LIMA, E. C. D. Synthesis of Magnetite Nanoparticles in Mesoporous Copolymer Template: A Model System of Mass-Loading Control. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 13, p. 2485-2487, 2003.
- 78 DU, H.; CAO, Y.; BAI, Y.; ZHANG, P.; QIAN, X.; WANG, D.; LI, T.; TANG, X. Photovoltaic Properties pf Polymer/Fe₂O₃/Polymer Heterostructured Microspheres. **Journal of Physical Chemistry**, v. 102, n. 13, p. 2329-2332, 1998.
- 79 ALEXANDRE, M.; DUBOIS, P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials. **Materials Science and Engineering R-Reports**, v. 28, p. 1-63, 2000.
- 80 BARLETT, N.; MCQUILLAN, B. W.; WHITTIGHAM, S.; JACOBSON, A. Intercalation Chemistry. **Academic Press**, 1982.
- 81 SHLOGL, R.; MULLER, M.; WARMUTH, W.; SCHOLLHORN, R. Progress in intercalation research. **Kluwer Academic Publishier**, 1994.
- 82 WHITTINGHAM, M.S.; WHITTINGHAM, S.; JACOBSON, A. Intercalation chemistry. **Academic Press**, 1982.
- 83 ALBERTAZZI, S.; BASILE, F.; VACCARI, A. Clay Surfaces Fundamentals and Aplicattions, ed. by F. Wypych and K.G. Satyanarayana, **Academic Press**, Amsterdan, cap. 17, 2004.
- 84 RIFIRÒ, F.; VACCARI, A. Hydrotalcite-like Anionic Clays (Layerede Double Hydroxides). In: G. Alberti e T. Bein (eds). **Solid State Supramolecular Chemistry: Two and Three –Dimensional Inorganic Networks**, New York, Pergamon, p. 251-291, 1996.
- 85 CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Layered double hyroxides: Structure, synthesis, properties and applications. **Química Nova**. v.21, n. 3, p. 300-311, 1998.
- 86 ALLMANN, R. Acta Crystallographica Section B-Structural Crystallography and Crystal Chemistry. v. 24, p. 972-977, 1968.
- 87 NAKAGAKI, S.; MANTOVANI, K. M.; MACHADO, G. S.; CASTRO, K. A. D. de F.; WYPYCH, F. Recent Advances in Solid Catalysts Obtained by Metalloporphyrins Immobilization on Layered Anionic Exchangers: A Short Review and Some New Catalytic Results. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 291-315, 2016.
- 88 MARANGONI, R. Materiais multifuncionais obtidos a partir da intercalação de corantes aniônicos em hidróxidos duplos e

- hidroxissais duplos lamelares e dispersos em polímeros. 214 f. Tese, (Doutorado em Química), Universidade Federal do Paraná, 2009.
- 89 AKIRE, S.C.; BAYRAKTAR, N. Outcomes of Pain Management Among Postoperative Patients: A Cross-sectional Study. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, 2023.
- 90 ESTEVE-PÉREZ, N.; PEREZ-HERRERO, M.A.; MONTES-PEREZ, A.; LÓPEZ-ALVAREZ, S. Management of acute postoperative pain: Conditions to guarantee the safety and effectiveness of analgesic treatments. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, 2023.
- 91 KANIKKANNAN, N.; JACKSON, T.; SHAIK, M. S.; SINGH, M. Evaluation of skin sensitization potential of melatonin and nimesulide by murine local lymph node assay. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.14, n. 3, p. 217-220, 2001.
- 92 MATTIA, C.; CIARCIA, S.; MUHINDO, A.; COLUZZI, F. Nimesulide 25 anni dopo [Nimesulide: 25 years later]. **Minerva Med.**, v. 101, n. 4, p. 285-93, 2010.
- 93 GUPTA, S.K., PRAKASH, J., AWOR, L., JOSHI, S., VELPANDIAN, T., SENGUPTA, S. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. **Inflamm. Res.**, v. 45, p. 590–592, 1996.
- 94 LI, X.; JIANG, Q.; DU, L.; LI, Y.; LI, M. Evaluation of novel immediate-/controlled-release tablets of isosorbide-5-mononitrate (5-ISMN): in vitro-in vivo correlation. **Die Pharmazie**, Beijing, v. 69, p. 109-116, Jun. 2014. DOI. 10.1691/ph.2014.3107
- 95 MAHJOUBI, F. Z.; KHALIDI, A.; ELHALIL, A.; BARKA, N. Caracteristics and mechanisms of methyl Orange sorption onto Zn/Al layered double hydroxide intercalated by dodecyl sulfate anion. **Scientific African**. Beni Mellal, v. 6, Nov. 2019. DOI. 10.1016/j.sciaf.2019.e00216
- 96 GOLSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M.; FILHO, C. A. L.; DE MEDEIROS, F. S. Contextualizing acid-base reactions according to Brönsted-Lowry protonic theory using propranolol and nimesulide tablets. **Química Nova**. v. 36, p. 8, Mai. 2013. DOI. 10.1590/S0100-4042201300024
- 97 WEI, P. R.; CHENG, S. H.; LIAO, W. N.; KAO, K. C. WENG, F. C.; LEE, C. H. Synthesis of chitosan-coated near-infrared layered double hydroxide nanoparticles for *in vivo* optical imaging. **Journal Materials Chemistry**, v. 22, p. 5503-5513, 2012.
- 98 GARCÍA, J. **Nuevos sistemas orales de liberación modificada**. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid, 2002.
- 99 RIBEIRO, L. N. M.; ALCÂNTARA, A. C. S.; DARDER, M.; ARANDA, P.; ARAÚJO, F. M. M.; RUIZ, E. H. Pectin-coated chitosan-LDH bionanocomposite beads as potencial systems for colon-targeted drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 463, p. 1-9, 2014.
- 100 AZEVEDO, V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; LIA FOOK, M. V.; COSTA, A. C. F. M. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 23, p. 27-34, 2007.
- 101 PAN, D. K.; ZHANG, H.; ZHANG, T.; DURAN, X. A novel organic-inorganic microhybrids containing anticâncer agente doxifluridine and layered double hydroxides: Structure and controlled release properties. Chem. Eng. Sci., v. 65, p. 3762-3771, 2010.

- 102BINI, M.; MONTEFORTE, F.; QUINZENI, I.; FRIULI, V.; MAGGI, L.; BRUNI, G. Hybrid compounds for improving drugs solubility: Synthesis, physicochemical and pharmaceutical characterization of Nimesulide-LDH. **Journal of Solid State Chemistry**. v. 272, p. 131-137, 2019.
- 103 JUNIOR, H. M.; FURLANI, C.; PINTO, V. S.; DUARTE, D. **Regeneração óssea guiada**. Preservação e reconstrução dos defeitos ósseos. Coletânea CIOSP, v. 15. São Paulo: Quintessence Editora Ltda., 2021.
- 104LEVENGOOD, S. K. L.; ZHANG, M. Chitosan-based scaffolds for bone tissue engineering. **Journal of Materials Chemistry B**. v. 2, p. 3161, 2014. DOI. 10.1039/c4tb00027g

Monielly Machado

Prof. Dr. Rafael Marangoni

Monielly Viomar Machado

Doutoranda do PPGQ

Prof. Dr. Rafael Marangoni
Orientador