

IMPACTOS DAS TECNOLOGIAS NA ENGENHARIA DE MATERIAIS E METALÚRGICA

**Henrique Ajuz Holzmann
Ricardo Vinicius Bubna Biscaia
(Organizadores)**

Atena
Editora
Ano 2019

Henrique Ajuz Holzmann
Ricardo Vinicius Bubna Biscaia
(Organizadores)

Impactos das Tecnologias na Engenharia de Materiais e Metalúrgica

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

| | |
|-----|--|
| 134 | Impactos das tecnologias na engenharia de materiais e metalúrgica [recurso eletrônico] / Organizadores Henrique Ajuz Holzmann, Ricardo Vinicius Bubna Biscaia. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-235-7 DOI 10.22533/at.ed.234190204 1. Engenharia – Tecnologia. 2. Metalurgia. I. Holzmann, Ajuz. II. Biscaia, Ricardo Vinicius Bubna. CDD 620.002854 |
|-----|--|

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A engenharia de materiais e metalúrgica, vem cada vez mais ganhando espaço nos estudos das grandes empresas e de pesquisadores. Esse aumento no interesse se dá principalmente pela escassez de matérias primas, a necessidade de novos materiais que possuam melhores características físicas e químicas e a necessidade de reaproveitamento dos resíduos em geral.

Neste livro são apresentados trabalho teóricos e práticos, relacionados a área de materiais e metalurgia, dando um panorama dos assuntos em pesquisa atualmente.

A caracterização dos materiais é de extrema importância, visto que afeta diretamente aos projetos e sua execução dentro de premissas de desempenho técnico e econômico. Ainda são base da formação do engenheiro projetista cujo ofício se fundamenta na correta escolha de materiais e no processo de obtenção do mesmo, estando diretamente relacionados a área de metalurgia.

De abordagem objetiva, a obra se mostra de grande relevância para graduandos, alunos de pós-graduação, docentes e profissionais, apresentando temáticas e metodologias diversificadas, em situações reais.

Aos autores, agradecemos pela confiança e espírito de parceria.

Boa leitura

Henrique Ajuz Holzmann
Ricardo Vinicius Bubna Biscaia

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| ENGENHARIA METALÚRGICA NA UNIVERSIDADE DO ESTADO DE MINAS GERAIS: ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DO CURSO | |
| <i>Kelly Cristina Ferreira</i> | |
| <i>Júnia Soares Alexandrino</i> | |
| <i>Telma Ellen Drumond Ferreira</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.2341902041 | |
| CAPÍTULO 2 | 8 |
| EVOLUÇÃO DO CURSO DE ENGENHARIA DE MINAS NA UEMG/JOÃO MONLEVADE EM SEUS 10 ANOS DE EXISTÊNCIA | |
| <i>Kelly Cristina Ferreira</i> | |
| <i>Júnia Soares Alexandrino</i> | |
| <i>Telma Ellen Drumond Ferreira</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.2341902042 | |
| CAPÍTULO 3 | 15 |
| ACUMULADORES PB-ÁCIDO: CONCEITOS, HISTÓRICO E APLICAÇÃO | |
| <i>Abdias Gomes dos Santos</i> | |
| <i>Flávio José da Silva</i> | |
| <i>Magda Rosângela Santos Vieira</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.2341902043 | |
| CAPÍTULO 4 | 21 |
| ANÁLISE PRELIMINAR DA APLICABILIDADE DA SEPARAÇÃO BASEADA EM SENSORES EM MINA DE CALCÁRIO DE CAÇAPAVA DO SUL (RS) | |
| <i>Evandro Gomes dos Santos</i> | |
| <i>Régis Sebben Paranhos</i> | |
| <i>Carlos Otávio Petter</i> | |
| <i>Aaron Samuel Young</i> | |
| <i>Moacir Medeiros Veras</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.2341902044 | |
| CAPÍTULO 5 | 30 |
| DESEMPENHO DE REAGENTES NA FLOTAÇÃO COLETIVA DE SULFETOS DE UM REJEITO AURÍFERO PARAIBANO | |
| <i>Marcelo Rodrigues do Nascimento</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.2341902045 | |
| CAPÍTULO 6 | 40 |
| UTILIZAÇÃO DE SULFONATO DE ALQUILBENZENO LINEAR (LAS) E POLICARBOXILATO ÉTER (PCE) COMO REAGENTES PARA FLOTAÇÃO DE MINÉRIO DE FERRO | |
| <i>José Maria Franco de Carvalho</i> | |
| <i>Mariane Batista de Oliveira Vasconcelos</i> | |
| <i>Luanne Phâmella da Silva Henriques e Moreira</i> | |
| <i>Julia Castro Mendes</i> | |
| <i>Carlos Alberto Pereira</i> | |
| <i>Ricardo André Fiorotti Peixoto</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.2341902046 | |

CAPÍTULO 7 50

COMPORTAMENTO EM TRAÇÃO DE COMPÓSITOS DE MATRIZ POLIÉSTER E FIBRAS DE CURAUÁ E BANANEIRA CONTÍNUAS E ALINHADAS

Michel José Caldas Carvalho

Douglas Santos Silva

Roberto Tetsuo Fujiyama

DOI 10.22533/at.ed.2341902047

CAPÍTULO 8 64

EFEITO DE UM ADITIVO ENZIMÁTICO COMERCIAL NA DEGRADAÇÃO DE PEBD EM MEIO SALINO

Jéssica Pereira Pires

Gabriela Messias Miranda

Gabriela Lagranha de Souza

Flávia Stürmer de Fraga

Alessandro da Silva Ramos

Rosane Angélica Ligabue

Jeane Estela Ayres de Lima

Rogério Vescia Lourega

DOI 10.22533/at.ed.2341902048

CAPÍTULO 9 81

PREPARAÇÃO DE MICROESFERAS DE QUITOSANA/ARGILA PARA USO COMO SISTEMA CARREADOR DO IBUPROFENO

Matheus Aleixo Maciel

Bárbara Fernanda Figueiredo dos Santos

Hanniman Denizard Cosme Barbosa

Albaniza Alves Tavares

Pedro Henrique Correia de Lima

Suédina Maria de Lima Silva

DOI 10.22533/at.ed.2341902049

CAPÍTULO 10 97

CONSOLIDAÇÃO POR SINTERIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO MICROESTRUTURAL DE ALUMÍNIO RECICLADO A PARTIR DE LATAS DE BEBIDA VIA METALURGIA DO PÓ

José Raelson Pereira de Souza

Regina Bertília Dantas de Medeiros

Mauricio Mhirdau Peres

DOI 10.22533/at.ed.23419020410

CAPÍTULO 11 113

ELETRODEPOSIÇÃO DE FILMES DE POLIPIRROL EM SUPERFÍCIES DE ALUMÍNIO 2024: INFLUÊNCIA DO ELETRÓLITO

Andrea Santos Liu

Alex Fernandes de Souza

Liu Yao Cho

DOI 10.22533/at.ed.23419020411

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO 12 | 128 |
| UMA REVISÃO SOBRE A TECNOLOGIA DE PROCESSAMENTO DE LIGAS METÁLICAS NO ESTADO SEMISSÓLIDO | |
| <i>Luis Vanderlei Torres</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.23419020412 | |
| CAPÍTULO 13 | 141 |
| INFLUÊNCIA DA TAXA DE RESFRIAMENTO SOBRE MACROESTRUTURA DA LIGA DE ALUMÍNIO SAE 323 SOLIDIFICADO EM MOLDE DE AREIA | |
| <i>Rafael Brasil da Costa</i> | |
| <i>Rodrigo da Silva Miranda</i> | |
| <i>Adilto Pereira Andrade Cunha</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.23419020413 | |
| CAPÍTULO 14 | 149 |
| INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS OPERACIONAIS DA MESA CONCENTRADORA WILFLEY NA CONCENTRAÇÃO DE ESCÓRIA METALÚRGICA DA LIGA FESIMN | |
| <i>Raulim de Oliveira Galvão,</i> | |
| <i>Filipe Brito Marinho de Barros</i> | |
| <i>José Carlos da Silva Oliveira</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.23419020414 | |
| CAPÍTULO 15 | 161 |
| INFLUÊNCIA DO ENSAIO METALÚRGICO DE TEMPERA NA MICROESTRUTURA E PROPRIEDADES MECÂNICAS DOS AÇOS | |
| <i>Rodrigo da Silva Miranda</i> | |
| <i>Adilto Pereira Andrade Cunha</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.23419020415 | |
| CAPÍTULO 16 | 171 |
| ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA DISTÂNCIA ENTRE CAMADAS NA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO 3D POR SEÇÃO SERIAL | |
| <i>Wesley Luiz da Silva Assis</i> | |
| <i>Talita Fonseca dos Prazeres</i> | |
| <i>Ana Beatriz Rodrigues de Andrade</i> | |
| <i>Douglas de Oliveira</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.23419020416 | |
| SOBRE OS ORGANIZADORES | 179 |

PREPARAÇÃO DE MICROESFERAS DE QUITOSANA/ ARGILA PARA USO COMO SISTEMA CARREADOR DO IBUPROFENO

Matheus Aleixo Maciel

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

Bárbara Fernanda Figueiredo dos Santos

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

Hanniman Denizard Cosme Barbosa

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

Albaniza Alves Tavares

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

Pedro Henrique Correia de Lima

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

Suédina Maria de Lima Silva

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi preparar microesferas de quitosana/montmorilonita, pelo método de precipitação, para encapsulamento do fármaco ibuprofeno, visando o estudo da liberação controlada do mesmo, mediante ensaio *in vitro*. A influência dos parâmetros de processo (fluxo de injeção e fluxo de ar no sistema de arraste) nas dimensões e propriedades físicas dos bionanocompósitos, como microestrutura e grau de inchamento, assim como, as

propriedades de liberação do fármaco, foram avaliadas. Os resultados mostraram que os parâmetros de processo afetaram o tamanho e a distribuição de tamanho das microesferas. De acordo com os dados de microscopia ótica (MO) e microscopia eletrônica de varredura (MEV), as dimensões das microesferas variaram de 0,4 mm a 1,0 mm. As microesferas apresentaram uma microestrutura porosa, sendo o tamanho dos poros e o percentual de porosidade afetados pelos parâmetros de processo e, também, pela presença da montmorilonita. O grau de inchamento também foi afetado. As microesferas que apresentaram maior grau de inchamento foram aquelas preparadas com montmorilonita na menor vazão de fluxo de ar no sistema de arraste. Os ensaios de liberação do fármaco, em solução tampão PBS pH 7,2, realizados em espectrofotômetro UV-Vis, mostraram que as microesferas preparadas com maior fluxo de ar e menor teor de argila, liberaram uma maior quantidade de fármaco. Estes resultados indicam que os bionanocompósitos de quitosana/montmorilonita preparados podem ser suportes promissores para sistemas de liberação controlada do ibuprofeno.

PALAVRAS-CHAVE: Bionanocompósitos, Quitosana, Montmorilonita, Ibuprofeno, Liberação controlada.

ABSTRACT: The objective of this work was

to prepare chitosan/montmorillonite microspheres, by the precipitation method, to encapsulate the drug ibuprofen, aiming the study of the controlled release of the ibuprofen, by in vitro test. The influence of the process parameters (injection flow and airflow in the drag system) on the dimensions and physical properties of bionanocomposites, such as microstructure and degree of swelling, as well as the drug release properties was evaluated. The results showed that the process parameters affected the size and size distribution of the microspheres. According to the optical microscopy (OM) and scanning electron microscopy (SEM) data, the dimensions of the microspheres ranged from 0.4 μm to 1.0 μm . The microspheres presented a porous microstructure, being the pore size and percentage of porosity affected by the process parameters and also by the presence of montmorillonite. The degree of swelling was also affected. The microspheres that showed the highest swelling were those prepared with montmorillonite at the lowest airflow rate in the drag system. The drug release tests, in PBS buffer solution pH 7.2, performed in a UV-Vis spectrophotometer, showed that the microspheres prepared with higher airflow and lower clay content released a greater amount of drug. These results indicate that prepared chitosan/motmorilonite bionanocomposites may be promising carriers for controlled release systems of ibuprofen.

KEYWORDS: Bionanocomposites, Chitosan, Montmorillonite, Ibuprofen, Controlled release.

1 | INTRODUÇÃO

O ibuprofeno (IBU), ácido acético α -metil-4-(2-metilpropil)-benzeno, é um importante fármaco anti-inflamatório não esteroide hidrofóbico (Perumal, 2001), utilizado no tratamento de artrite reumatoide, osteoartrite e dor moderada. A sua utilização é muitas vezes limitada devido aos efeitos colaterais frequentes que afetam o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (Zheng *et al.*, 2007). Reações como indigestão, náuseas, diarreia, acidez, dor de estômago e úlceras podem ser causadas pelo uso do ibuprofeno. Outros efeitos adversos incluem sonolência, vertigem, zumbidos nos ouvidos, perturbações visuais, retenção de água e dificuldades respiratórias (Arida *et al.*, 1999; Cox *et al.*, 1999). Estes problemas podem ser reduzidos por meio da preparação de uma formulação capaz de controlar a liberação deste fármaco e melhorar sua eficácia terapêutica. Outro fator que exige uma formulação de liberação controlada é a meia-vida curta (1-3 h) do IBU (Valot *et al.*, 2009).

Polímeros biodegradáveis são úteis como sistema de liberação controlada de fármacos. Dentre eles, a quitosana tem sido extensivamente investigada para tal aplicação (Xiong e He, 2012). A quitosana é um polissacarídeo natural, semicristalino, catiônico composto de unidades de repetição de D-glucosamina e N-acetil-glucosamina obtida a partir da desacetilação da quitina (Yang *et al.*, 2014), principal componente da carapaça de crustáceos e o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza,

perdendo apenas para a celulose (Chenite *et al.*, 2000). Este biopolímero pode ser facilmente dissolvido em soluções de ácidos fracos, devido à protonação de seus grupos amina, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. E por apresentar alta hidrofiliabilidade, em função do grande número de grupos hidroxila e grupos amina presentes na sua cadeia polimérica, apresenta propriedades específicas (antimicrobianas e mucoadesiva) que possibilita sua utilização como biomaterial na forma de micropartículas, gel, microfibras e membranas (Silva *et al.*, 2012). Este biopolímero tornou-se interessante não só por ser oriundo de um recurso renovável abundante, mas também por ser biocompatível, biodegradável, apresentar capacidade antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, cicatrizante e quando em contato com células humanas não provocar reações adversas. Além do mais, pode ser degradado por enzimas amplamente encontradas no corpo humano gerando resíduos não tóxicos (Bagheri-Khoulenjani *et al.*, 2009; Dash *et al.*, 2011).

Para aplicação em sistema de liberação controlada de fármacos, a quitosana é, geralmente, reticulada com diversos agentes de reticulação, tais como glutaraldeído, formaldeído, tripolifosfato, etileno-glicol, e dissulfureto de éter diglicidílico (Babu *et al.*, 2008; Kawadkar e Chauhan, 2012) e pode ser amplamente utilizada na liberação controlada de fármacos no estômago por via oral. Outra abordagem, tem sido o uso de retículos poliméricos interpenetrantes (IPN) de quitonana com metil celulose, com poli(óxido de etileno-g-acrilamida) e com acrilamida-g-poli(álcool vinílico) (Agnihotri e Aminabhavi, 2006; Rao *et al.*, 2006; Rokhade *et al.*, 2007; Sullad *et al.*, 2010) e, o uso de blendas de quitosana com polímeros hidrofílicos sintéticos tais como poli(acetato de vinila) (Vasudev *et al.*, 1997), poli etilenoglicol (Wang *et al.*, 2007), poli(óxido de etileno) (Agnihotri e Aminabhavi, 2006) e poli(álcool vinílico) (Vidyalakshmi *et al.*, 2004; Rao *et al.*, 2006; Xiong e He, 2012). Contudo, estudos sobre o desenvolvimento de híbridos quitosana/argila para sistemas carreadores de fármacos não tem sido tão difundidos. Mas, é sabido que híbridos de quitonana/argila têm um grande potencial em formulações de liberação controlada de IBU devido aos vários benefícios que podem ser alcançados com esta associação. Dentre eles se destacam: (a) a intercalação da quitosana catiônica nas galerias da argila pode resultar na neutralização da forte ligação da droga (fármaco) catiônica com a argila aniônica; (b) a solubilidade da quitosana no pH do suco gástrico irá diminuir e com isso minimizar a liberação prematura da droga; (c) a quitosana catiônica, ao contrário da argila, proporciona a possibilidade de carregamento (imobilização) de drogas carregadas negativamente e (d) os grupos amina presentes na quitosana são sítios para imobilização do fármaco. A solubilidade limitada, no pH gástrico, dos híbridos quitosana/argila carregados com o fármaco oferece vantagens significativas para liberação da droga em sítios específicos pois não são destruídos pelo pH ácido do estômago e na presença de enzimas digestivas (Yuan *et al.*, 2010).

Como o número de estudos que trata do encapsulamento do fármaco ibuprofeno (IBU) em híbridos quitosana/argila é limitado (Abdeen e Salahuddin, 2013; Peres,

2014) e sabendo-se dos vários benefícios que podem ser alcançados com este desenvolvimento, a condução deste estudo poderá resultar na elucidação de fatores ainda não esclarecidos no que se refere a eficiência de encapsulamento e a liberação controlada do referido fármaco. Baseado nisto, o objetivo deste trabalho foi preparar microesferas de quitosana/montmorilonita, pelo método de precipitação, para encapsulamento do fármaco ibuprofeno, visando o estudo da liberação controlada do mesmo, mediante ensaio *in-vitro*. A influência dos parâmetros de processo (fluxo de injeção e fluxo de ar no sistema de arraste) nas dimensões e propriedades físicas dos bionanocompósitos, como microestrutura, grau de inchamento e porosidade, assim como, as propriedades de liberação do fármaco, foi avaliada.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Quitosana proveniente de cascas de camarão, $M_v = 114$ kDa, conforme determinada por viscosimetria (Il'ina e Varlamov, 2004) com grau de desacetilação de aproximadamente 92% determinado pelo método de espectroscopia no infravermelho (Brugnerotto *et al.*, 2001), fornecida pela Polymar-Fortaleza/CE. Montmorilonita sódica, de nome comercial Cloisite® Na⁺ (CL), com capacidade de troca de cátions (CTC) 92.6 meq/100 g conforme informações do fornecedor fornecida pela Southern Clay Products Inc. (Gonzales, TX, USA). Ibuprofeno (Ibu) – (C₁₃H₁₈O₂) na forma de pó, fornecido pela Sigma Aldrich/SP. Ácido acético glacial e hidróxido de sódio, fornecidos pela Vetec Química, acetato de sódio fornecido pela Nuclear, álcool etílico 99% e solução tampão fosfato - PBS 0,1M (pH 7,2), fornecidos pela Sigma Aldrich-São Paulo/SP. Todas as soluções aquosas foram preparadas usando água destilada e todos os reagentes e solventes foram de grau analítico e usados como recebidos.

2.2 Métodos

2.2.1 Preparação das Microesferas

Microesferas de quitosana/argila foram preparadas pelo método de precipitação, empregando um aparelho com um sistema de fluxo de injeção automático desenvolvido pelo aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Hanniman Denizard Cosme Barbosa, (Figura 1) (Barbosa *et al.*, 2018). Em resumo, 2 g de quitosana e 2 g de acetato de sódio foram dissolvidas em 50 mL de uma solução aquosa de ácido acético a 5% (v/v), sob agitação magnética a temperatura ambiente ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) durante 2 h. Passado este tempo, o pH da solução foi ajustado para 4,9 com adição de uma solução de hidróxido de sódio a 1 molar e, em seguida, uma dispersão aquosa da argila, preparada na concentração de 4% (m/v), foi adicionada a mesma. As dispersões de quitosana/argila, com teores de argila de 10%

e 20% em massa, foram mantidas sob agitação mecânica a 600 rpm e $50 \pm 2^\circ\text{C}$ por 4 horas e 30 minutos. Em seguida, foram gotejadas dentro de uma solução coagulante, solução aquosa de hidróxido de sódio a 8% (m/v), empregando um sistema de injeção contendo uma agulha de insulina de 0,45 mm (Figura 1). Uma vazão de injeção ($0,15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e duas vazões de ar do sistema de arraste ($2,5$ e $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) foram testadas. As microesferas formadas foram coletadas, lavadas com água destilada (2000 mL) e secas em estufa a 50°C durante 24 h. Microesferas de quitosana foram fabricadas pelo mesmo método e usadas para fins de comparação.

A metodologia empregada na preparação das microesferas de quitosana e quitosana/argila carregados com ibuprofeno (Ibu) foi a seguinte: o Ibu foi diluído, a uma concentração de 10% em relação à massa de quitosana, em álcool etílico absoluto, sendo 1 mL de álcool para cada 1 mg de Ibu, a temperatura ambiente sob agitação magnética por 10 min, em seguida, foi adicionado às soluções de quitosana e às dispersões de quitosana/argila, que foram mantidas sob agitação magnética por 30 min à temperatura ambiente. Com o auxílio do sistema de injeção, foi gotejada em uma solução coagulante de hidróxido de sódio 8%, mantida sob leve agitação. A solução coagulante contendo as microesferas, foi filtrada e as microesferas foram lavadas com água destilada (2000 mL) até o seu pH atingir a neutralidade (7,0). Para finalizar, as microesferas foram colocadas em uma estufa a 50°C por 24 h.

As microesferas de quitosana preparadas com vazões de ar do sistema de arraste de $2,5$ e $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ foram codificadas por QV2,5 e QV10, respectivamente. E as de quitosana/argila, com teores de argila de 10% e 20% em massa, foram codificadas por Q/10%CL V2,5; Q/10%CL V10 e Q/20%CL V2,5; Q/20%CL V10, respectivamente. Enquanto as microesferas de quitosana preparadas, na presença do Ibu foram codificadas por QIbu V2,5 e QIbu V10, respectivamente. E as de quitosana/argila, com teores de argila de 10% e 20% em massa, preparadas na presença do Ibu foram codificadas por QIbu/10%CL V2,5; QIbu/10%CL V10 e QIbu/20%CL V2,5; QIbu/20%CL V10, respectivamente.

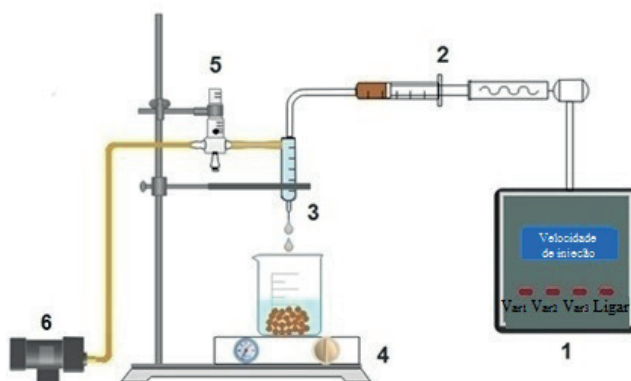


Figura 1 - Diagrama esquemático do equipamento experimental usado para preparar as microesferas de quitosana e quitosana/argila: (1) microcontrolador eletrônico, (2) zona de injeção, (3) gotejador, (4) agitador magnético, (5) rotâmetro e (6) bomba.

2.3 Caracterização

A microscopia ótica (MO) das microesferas de quitosana e quitosana/argila, sem o fármaco, foi conduzida em um microscópio modelo Q734ZT série 059 da DP Instrumentos Científicos LTDA. As micrografias obtidas foram utilizadas na determinação do diâmetro, volume, área superficial e esfericidade das microesferas preparadas. Para tanto, uma pequena quantidade de microesferas secas foi colocada numa lâmina de vidro limpa. A lâmina contendo as microesferas foi alocada na base do microscópio e as imagens obtidas de pelo menos 10 partículas foram analisadas usando o software Pixcavator 6.0.

A topografia superficial das microesferas de quitosana e quitosana/argila, sem e com o fármaco, foi examinada em um microscópio eletrônico de varredura (Shimadzu SSY-550). Uma pequena quantidade de microesferas secas, pelo menos 10 microesferas, foi colocada sobre suportes de alumínio; fixadas em uma fita de carbono e recobertas com uma fina camada de ouro.

A absorção de água das microesferas de quitosana e quitosana/argila, preparadas sem Ibu, também foi avaliada na primeira etapa deste estudo. A absorção de água foi determinada de acordo com ASTM D570. Tal como apresentado no estudo de (Depan *et al.*, 2006), as microesferas de quitosana e quitosana/argila secas, de massa conhecida, foram imersas em água destilada a 25 °C durante 1 dia (24 h). Passado este tempo, as microesferas foram removidas, colocadas rapidamente em papel absorvente, para retirada da água superficial, e depois foram pesadas. A percentagem de absorção de água destas amostras foi calculada utilizando a seguinte equação:

$$A(\%) = \frac{(m - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

Onde m e m_0 são as massas das amostras úmidas e secas, respectivamente.

As análises de difratometria de raios X (DRX) da argila CL, da quitosana e dos híbridos quitosana/argila sem e com o fármaco Ibu, preparados com 10% e 20% em massa de argila, foram conduzidas em aparelho XRD-7000 Shimadzu, utilizando radiação K α do cobre (1,5418 Å), em um intervalo de 2θ entre 2 e 30 graus, tensão de 40 kV, corrente 30 mA e velocidade de 1°/min. O espaçamento interplanar basal (d_{001}) da argila não incorporada e incorporada aos híbridos foi determinado por meio da lei de Bragg, conforme Equação 2 (Utracki, 2004).

$$d_{001} = \frac{8,8264273}{2\theta} \quad (2)$$

Onde: d_{001} é a reflexão basal do plano (001) do argilomineral na argila em (nm) e θ é o ângulo do pico referente à reflexão basal (001) da montmorilonita em (graus).

A espectroscopia na região do ultravioleta foi utilizada na determinação da taxa de liberação do fármaco. As medidas foram conduzidas em um espectrofotômetro da Perkim Elmer modelo Lambda 35 operando na faixa de 300 a 200 nm. Para avaliar a

taxa de liberação do fármaco, cerca de 50 mg das microesferas de quitosana/fármaco e quitosana/argila/fármaco foram armazenados individualmente em recipientes contendo 50 mL da solução salina tamponada com fosfato - PBS 0,1 M (pH 7,4) e mantidos sob agitação a temperatura constante de $37 \pm 2^\circ\text{C}$ e 100 rpm em incubadora Shaker. Após intervalos de 30 min a 8h, uma alíquota de 3 mL foi retirada da amostra e analisada espectrofotometricamente em λ_{max} igual a 222 nm (Zheng *et al.*, 2007).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Dimensões das Microesferas

A Figura 2 mostra as imagens das microesferas de quitosana e quitosana/argila, secas, obtidas por microscopia ótica (MO), preparadas na ausência de Ibu com vazão de injeção de $0,150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e vazões de ar de 2,5 e 10 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Observa-se que a velocidade de vazão de ar do sistema de arraste afetou nas dimensões das microesferas. O diâmetro, o volume e a área superficial das microesferas de quitosana, diminuíram quando as mesmas foram preparadas com a maior vazão de ar do sistema de arraste (Tabela 1). A incorporação de argila à quitosana também afetou na dimensão das microesferas. Microesferas quitosana/argila apresentaram menores valores de diâmetro, volume e área superficial do que às de quitosana, preparadas na mesma condição de injeção (Tabela 1). Por outro lado, o teor de argila teve pouca influência nestes parâmetros; microesferas de quitosana/argila, com 10% e 20% de argila, apresentaram valores semelhantes de diâmetro, volume e área superficial quando preparadas nas mesmas condições de injeção.

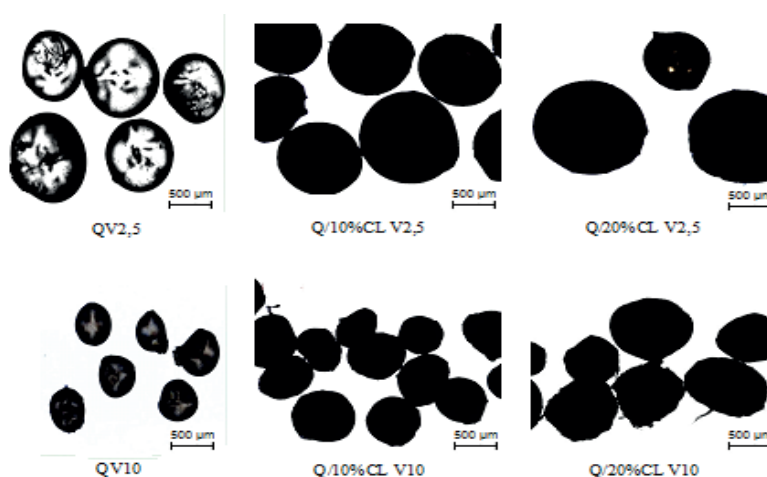


Figura 2 - Imagens, obtidas por microscopia ótica, das microesferas de quitosana e quitosana/argila, preparadas na ausência de Ibu, com vazão de injeção de $0,150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e vazões de ar de 2,5 e 10 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$.

| Amostra | Diâmetro (mm) | Volume (mm ³) | Área superficial (mm ²) |
|--------------|---------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Q V2,5 | 1,230 ± 0,103 | 0,994 ± 0,263 | 5,843 ± 1,157 |
| Q V10 | 0,803 ± 0,054 | 0,257 ± 0,054 | 2,421 ± 0,388 |
| Q/10%CL V2,5 | 0,558 ± 0,059 | 0,094 ± 0,030 | 1,144 ± 0,217 |
| Q/10%CL V10 | 0,388 ± 0,062 | 0,033 ± 0,018 | 0,733 ± 0,665 |
| Q/20%CL V2,5 | 0,487 ± 0,078 | 0,065 ± 0,030 | 0,914 ± 0,276 |
| Q/20%CL V10 | 0,430 ± 0,062 | 0,044 ± 0,017 | 0,766 ± 0,184 |

Tabela 1 - Dimensões das microesferas de quitosana e quitosana/argila.

3.2 Absorção de Água das Microesferas

Os dados de absorção de água das microesferas de quitosana e quitosana argila, sem Ibu, preparadas nas velocidades de vazão de ar do sistema de arraste de 2,5 e 10 L.min⁻¹, estão apresentados na Tabela 2. Observa-se que as microesferas de quitosana, preparadas nas duas velocidades de vazão de ar, apresentaram, praticamente, a mesma porcentagem de absorção de água. Por outro lado, as microesferas de quitosana/argila absorveram maior quantidade de água quando preparadas com maior vazão de ar. A incorporação de argila à quitosana resultou no aumento da absorção de água das microesferas, principalmente quando as mesmas foram preparadas na maior velocidade de vazão de ar. Contudo, o teor de argila não influenciou nesta propriedade. Isto se deve à natureza hidrofílica da argila montmorilonita sódica (CL). Além disso, embora a quitosana pura seja hidrofílica, ela não absorve muita água pois os grupos -OH e -NH na quitosana, causam fortes ligações intermoleculares e intramoleculares de hidrogênio impedindo a infiltração e difusão de água (Depan *et al.*, 2006).

| Amostra | Absorção de Água (%) |
|--------------|----------------------|
| Q V2,5 | 56,60 ± 8,69 |
| Q V10 | 37,66 ± 9,13 |
| Q/10%CL V2,5 | 68,80 ± 6,88 |
| Q/10%CL V10 | 135,50 ± 7,71 |
| Q/20%CL V2,5 | 65,39 ± 7,42 |
| Q/20%CL V10 | 124,93 ± 20,11 |

Tabela 2 - Valores de absorção de água das microesferas de quitosana e quitosana/argila.

3.3 Morfologia das Microesferas

As imagens de MEV das microesferas de quitosana e quitosana/argila, preparadas na ausência de Ibu, com vazões de ar de 2,5 e 10 mL.min⁻¹, estão apresentadas na Figura 3. As microesferas de quitosana apresentaram formato de gota com pequenas

deformações no ponto de interrupção e as superfícies apresentaram domínios nodulares (em forma de cristais) distribuídos ao longo das microesferas, devido, provavelmente, a presença de aglomerados de cadeias poliméricas resultantes da interação em meio aquoso conforme reportado por Orrego e Valencia (2009) em estudo semelhante. Observa-se também que as microesferas de quitosana apresentaram tamanho médio de poros de 3 a 5 μm , independente das vazões de ar empregadas na preparação das mesmas.

A incorporação de argila à quitosana resultou na obtenção de microesferas com superfícies isentas de domínios nodulares, mas um tanto rugosas, particularmente aquelas preparadas com maior teor de argila (20% em massa: Q/20%CL V2,5 e Q/20%CL V10) (Figura 3).

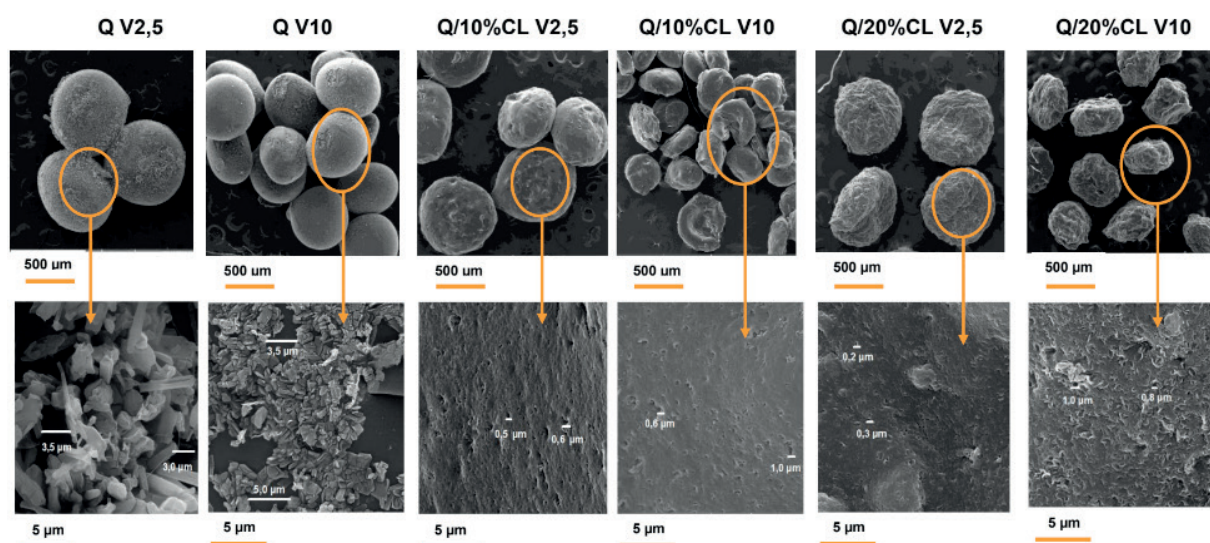


Figura 3 - Imagens de MEV das microesferas de quitosana e quitosana/argila preparadas com dois teores de argila (10% e 20%) e com vazão de ar do sistema de arraste de 2,5 e 10 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$.

Estas microesferas - microesferas de quitosana/argila (Figura 3) apresentaram uma maior quantidade de poros; consideravelmente inferiores aos das microesferas de quitosana (de 3 a 5 μm) e apresentaram também uma menor distribuição do tamanho de poros. Assim, a incorporação da argila CL à quitosana contribuiu para a produção de microesferas com menores tamanhos de poros e com distribuição mais estreita dos mesmos. As microesferas de quitosana/argila preparadas com maior vazão de ar, apresentaram maior tamanho de poros (Figura 3) quando comparadas às microesferas preparadas com menor vazão de ar, independente do teor de argila. A Tabela 3 mostra o tamanho médio dos poros das microesferas de quitosana e quitosana/argila, determinados a partir das imagens de MEV.

| Amostra | Tamanho médio de poro (μm) |
|---------|---|
| Q V2,5 | 3,0 a 3,5 |
| QV10 | 3,5 a 5,0 |

| | |
|--------------|-----------|
| Q/10%CL V2,5 | 0,5 a 0,6 |
| Q/10%CL V10 | 0,6 a 1,0 |
| Q/20%CL V2,5 | 0,2 a 0,3 |
| Q/20%CL V10 | 0,8 a 1,0 |

Tabela 3 – Tamanho médio de poros nas microesferas de quitosana e quitosana/argila.

3.4 Morfologia dos Híbridos Quitosana/Argila sem e com Ibu

Os padrões de DRX da argila (CL), da quitosana (Q), dos híbridos quitosana/argila, preparados com 10% e 20% de argila (Q/10%CL e Q/20%CL) e da quitosana e dos híbridos quitosana/argila preparados na presença do fármaco (QIbu, QIbu/10%CL e QIbu/20%CL) estão apresentados na Figura 4.

O padrão de difração de raios X da quitosana (Q) mostrou pico típico de material semicristalino na faixa de $2\theta = 10^\circ$, corroborando com os dados obtidos por Baskar e Kumar (2009) e Luo *et al.* (2011). Conforme descrito por Wan *et al.* (2003), este pico ($2\theta = 10^\circ$) corresponde à forma cristalina I da estrutura de quitosana, esta forma é ortorrômbica e tem uma célula unitária com $a = 7,76 \text{ \AA}$, $b = 10,91 \text{ \AA}$ e $c = 10,30 \text{ \AA}$, que está relacionado com a plano de difração (100). A quitosana também mostra um pico em 20° . Esses picos (10 e 20°) são impressões digitais típicas da quitosana relacionados aos cristais hidratados e anidros, respectivamente (Baklagina *et al.*, 2018).

Em análise comparativa do padrão de DRX da quitosana com os padrões dos híbridos quitosana/argila, fica evidente o aumento na intensidade dos picos referentes à quitosana ($2\theta = 10, 20^\circ$). Esses picos mais intensos indicam que houve uma reorganização das cadeias de quitosana (Martins *et al.*, 2011), ou seja, um aumento na cristalinidade dos sistemas, provavelmente devido ao processo de intercalação da quitosana nas argilas (Peres, 2014).

O espaçamento basal dos híbridos Q/10%CL e Q/20%CL foram $3,20$ ($2\theta = 2,76^\circ$) e $3,13 \text{ nm}$ ($2\theta = 2,82^\circ$). Considerando a espessura da camada de montmorilonita de $0,96 \text{ nm}$ (Utracki, 2004), as distâncias entre as camadas foram de $2,24$ e $2,17 \text{ nm}$. Segundo Tan *et al.* (2008), é possível que uma bicamada de moléculas de quitosana tenham sido intercaladas entre camadas da argila montmorilonita Cloisite® Na⁺. Essa intercalação é favorecida pelos grupos de interação eletrostática ($-\text{NH}_3^+$) da segunda camada, com os íons acetato da solução de quitosana tornando-se locais acessíveis para troca aniônica (Braga *et al.*, 2010). A intercalação de quitosana na argila CL é confirmada pela diminuição dos valores de 2θ , quando comparado ao da argila pura, que apresenta pico característico em $2\theta = 6,04^\circ$ (De Paiva *et al.*, 2008), enquanto a proporção de quitosana/cloisite aumenta (Darder *et al.*, 2003).

O Ibu puro exibiu reflexão típica em $2\theta = 6,06^\circ$, $16,54^\circ$, $20,06^\circ$ e $22,3^\circ$, correspondendo a uma distância interplanar de aproximadamente $1,46$; $0,53$; $0,44$ e $0,40 \text{ nm}$; sendo a maioria dos valores também encontrados por Zheng *et al.* (2007).

Quando Ibu foi incorporado na quitosana o pico característico da mesma em $2\theta = 10^\circ$ desapareceu, indicando que não foram encontrados cristais neste biopolímero carregado com o fármaco Ibu. Observa-se também que as reflexões em $6,06^\circ$, $16,54^\circ$ e $22,3^\circ$, devido à presença de cristais de Ibu, desapareceram no difratograma Q/Ibu. Segundo Hua *et al.* (2010), isto indica a dispersão do Ibu em nível molecular na matriz de quitosana.

Para os sistemas Q/10%CL e Q/20%CL contendo Ibu (QIbu/10%CL e QIbu/20%CL), observou-se um deslocamento dos picos da argila para valores menores de 2θ ($2\theta = 2,58^\circ$ e $2,64^\circ$), resultando em um aumento da distância interlamelar ($d_{001} = 3,42$ e $3,34\text{nm}$). Isto indica que além da intercalação do biopolímero quitosana, houve a intercalação do Ibu nas lamelas da argila e que a quantidade de argila misturada à quitosana afetou a morfologia dos nanocompósitos obtidos. Deste modo, os sistemas apresentaram morfologia intercalada ordenada.

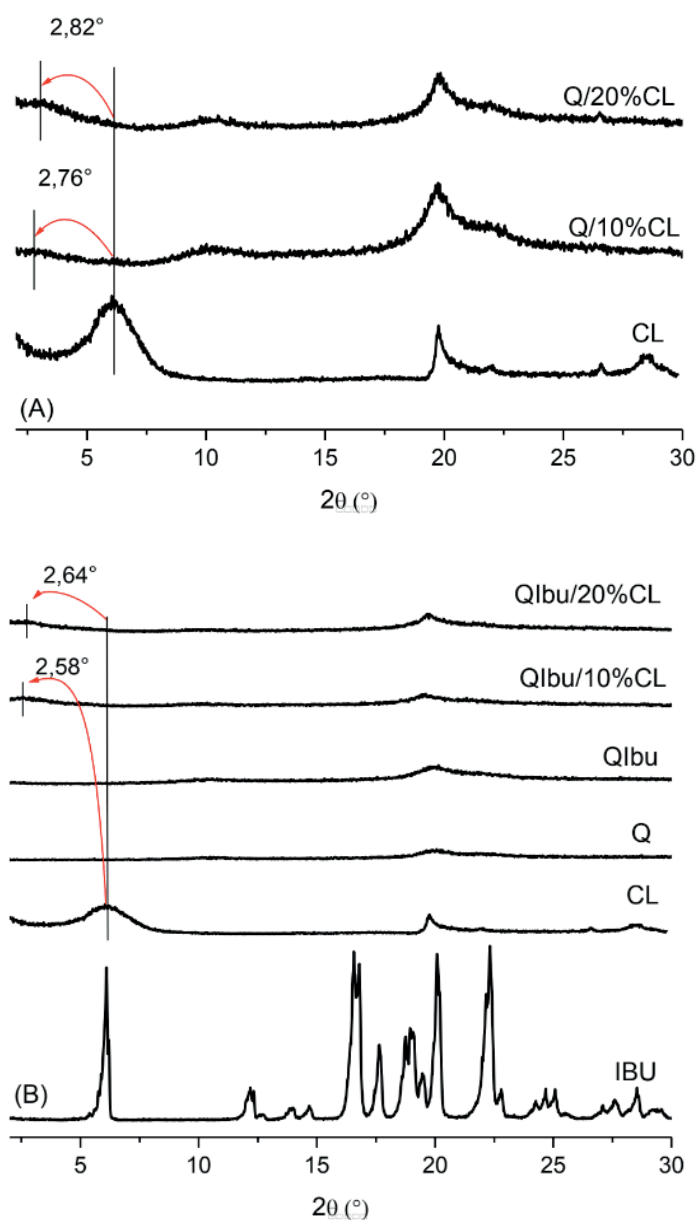


Figura 4 - Difratogramas da argila (CL), da quitosana (Q), dos híbridos quitosana/argila preparados com 10% e 20% em massa de argila (Q/10%CL, Q/20%CL,) (A) e dos híbridos quitosana/argila preparados na presença do fármaco (QIbu, QIbu/10%CL, e QIbu/20%CL) (B).

3.5 Liberação do Fármaco Ibu

A espectroscopia na região do ultravioleta foi empregada no estudo do processo de liberação do fármaco, uma das etapas mais importante no desenvolvimento deste trabalho, pois revela a capacidade de utilizar os materiais híbridos sintetizados como dispositivos de liberação controlada, já que esta foi a aplicação proposta para estes materiais neste projeto de iniciação científica.

A curva de calibração para o ibuprofeno no meio PBS está apresentada na Figura 5. A referida curva mostrou-se linear no intervalo de concentrações estudado (5 – 50 µg/mL) e a equação da reta fornecida pela regressão linear também está apresentada na referida figura.

A liberação do fármaco *in-vitro* foi estudada em solução tampão fosfato - PBS (pH = 7,2), que simula o ambiente gastrointestinal, e o meio de liberação foi quantificado por medida direta da absorbância à 222 nm, feita no UV-Vis. Os perfis de liberação do ibuprofeno a partir dos sistemas QIbu, QIbu/10%CL e QIbu/20%CL com vazão de injeção de 0,150 mL.min⁻¹ e vazões de ar de 2,5 e 10 L.min⁻¹ estão dispostos na Figura 6.

A liberação do ibuprofeno foi analisada no pH 7,2, simulando o pH intestinal.

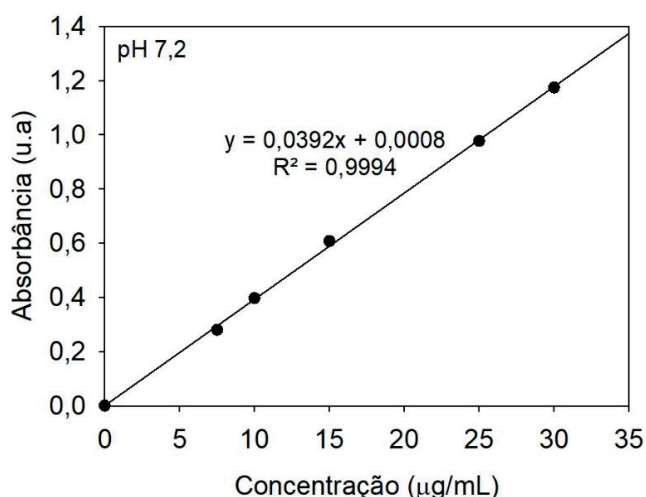


Figura 5 - Curva de calibração do ibuprofeno em PBS pH 7,2 ($\lambda = 222$ nm).

As curvas obtidas de massa liberada em função do tempo (Figura 6) mostraram que o tamanho das microesferas nas diferentes vazões de ar (2,5 e 10 L.min⁻¹) foram de grande influência nos perfis de liberação do ibuprofeno. As microesferas menores (vazão de ar de 10 L.min⁻¹) liberaram mais, possivelmente pelo fato de possuírem maior superfície de contato, facilitando à difusão do Ibu. A quantidade máxima de ibuprofeno liberado a partir das microesferas na vazão de 10 L.min⁻¹ foi de 0,50 mg, valor registrado para Q/Ibu. Em análise comparativa, observa-se que, para a vazão de ar de 2,5 L.min⁻¹ o máximo de ibuprofeno liberado foi de 0,2 mg em 49 horas.

Observa-se ainda que a incorporação de argila no sistema dificulta a liberação do Ibu, indicando que a presença da argila no nanocompósito favorece a retenção

do Ibu na matriz (Peres, 2014). Contudo, o teor de argila não apresentou diferença significativa nos valores de Ibu liberado.

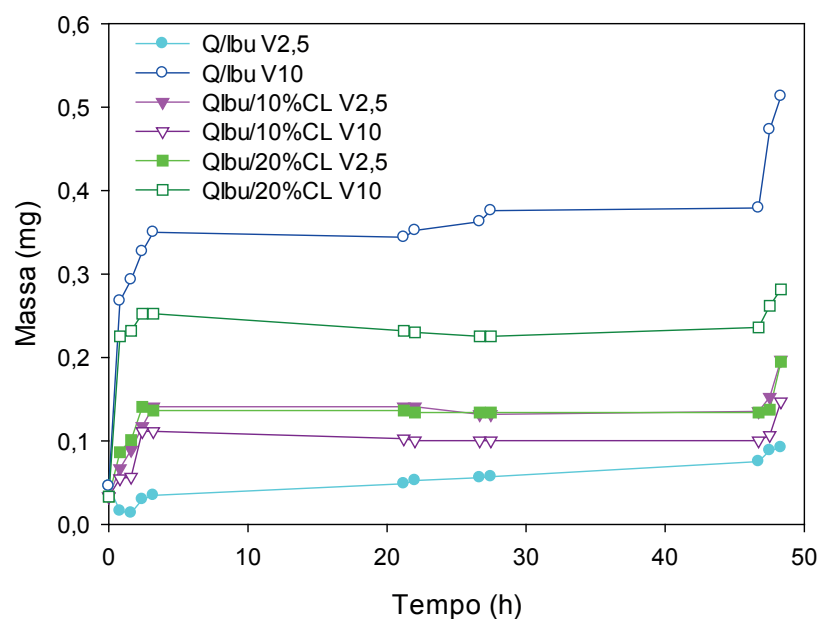


Figura 6 - Perfis da massa liberada do ibuprofeno a partir dos sistemas Q/Ibu, QIbu/10%CL, QIbu/20%CL com vazão de injeção de 0,150 mL.min⁻¹ e vazões de ar de 2,5 e 10 L.min⁻¹, em pH 7,2.

4 | CONCLUSÃO

Microesferas de quitosana e quitosana/argila sem e com o fármaco ibuprofeno foram obtidas visando à liberação controlada do mesmo. De acordo com os resultados, a vazão de ar utilizada nas injeções para obtenção das microesferas afetou as dimensões das mesmas. Para uma maior vazão de ar (10 L.min⁻¹) as microesferas adquiriram tamanhos menores e diminuíram a esfericidade, baseando-se nos dados de MO. As microesferas contendo apenas quitosana apresentaram uma morfologia nodular (forma de cristais). Contudo, microesferas contendo argila apresentaram uma morfologia rugosa, sendo intensificada na composição com 20% argila. Verificou-se ainda que o tamanho dos poros diminuiu com a adição de argila às microesferas, e que uma maior vazão de arraste contribuiu para o aumento do tamanho e da quantidade de poros. Os sistemas Q/CL, sem e com o fármaco Ibu, apresentaram morfologia intercalada ordenada, de acordo com dados de DRX. No estudo de liberação foi observado que o sistema Q/Ibu V10 apresentou maiores valores de fármaco liberado quando comparado aos outros sistemas, uma vez que as microesferas menores (vazão de ar de 10 L.min⁻¹) liberaram mais, pois elas possuem maior superfície de contato, facilitando à difusão do Ibu. A razão para que o teor de fármaco liberado não tenha sido satisfatório pode estar relacionada a forte interação do fármaco com a matriz, porém os estudos sobre o encapsulamento do fármaco na matriz que serão apresentados em

uma publicação posterior devem elucidar tais questões.

REFERÊNCIAS

- ABDEEN, R.; SALAHUDDIN, N. **Modified Chitosan-clay nanocomposite as a drug delivery system intercalation and in vitro release of ibuprofen.** *Journal of Chemistry*, v. 2013, 2013.
- AGNIHOTRI, S. A.; AMINABHAVI, T. M. **Novel interpenetrating network chitosan-poly (ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine.** *International journal of pharmaceutics*, v. 324, n. 2, p. 103-115, 2006.
- ARIDA, A. I.; AMRO, B.; JAGHBIR, M.; ELALEM, M.; SABRI, R.; ABUZEID, R. **Development of Sustained-Release Ibuprofen Microspheres Using Solvent Evaporation Technique.** *Archiv der Pharmazie*, v. 332, n. 11, p. 405-407, 1999.
- BABU, V. R.; HOSAMANI, K.; AMINABHAVI, T. **Preparation and in-vitro release of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-N, N'-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres.** *Carbohydrate Polymers*, v. 71, n. 2, p. 208-217, 2008.
- BAGHERI-KHOULENJANI, S.; TAGHIZADEH, S.; MIRZADEH, H. **An investigation on the short-term biodegradability of chitosan with various molecular weights and degrees of deacetylation.** *Carbohydrate Polymers*, v. 78, n. 4, p. 773-778, 2009.
- BAKLAGINA, Y.; KLECHKOVSKAYA, V.; KONONOVA, S.; PETROVA, V.; POSHINA, D.; OREKHOV, A.; SKORIK, Y. **Polymorphic modifications of chitosan.** *Crystallography Reports*, v. 63, n. 3, p. 303-313, 2018.
- BARBOSA, H. D. C.; SANTOS, B. F. F. D.; TAVARES, A. A.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; CANEDO, E. L.; SILVA, S. M. D. L. **Inexpensive Apparatus for Fabricating Microspheres for 5-Fluorouracil Controlled Release Systems.** *International Journal of Chemical Engineering*, v. 2018, 2018.
- BASKAR, D.; KUMAR, T. S. **Effect of deacetylation time on the preparation, properties and swelling behavior of chitosan films.** *Carbohydrate Polymers*, v. 78, n. 4, p. 767-772, 2009.
- BRAGA, C.; DE MELO, F.; VITORINO, I.; FOOK, M.; SILVA, S. **Chitosan/bentonite bionanocomposites: morphology and mechanical behavior.** 2010.
- BRUGNEROTTO, J.; LIZARDI, J.; GOYCOOLEA, F.; ARGÜELLES-MONAL, W.; DESBRIERES, J.; RINAUDO, M. **An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization.** *Polymer*, v. 42, n. 8, p. 3569-3580, 2001.
- CHENITE, A.; CHAPUT, C.; WANG, D.; COMBES, C.; BUSCHMANN, M.; HOEMANN, C.; LEROUX, J.; ATKINSON, B.; BINETTE, F.; SELMANI, A. **Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ.** *Biomaterials*, v. 21, n. 21, p. 2155-2161, 2000.
- COX, P. J.; KHAN, K. A.; MUNDAY, D. L.; SUJJA-AREEVATH, J. **Development and evaluation of a multiple-unit oral sustained release dosage form for S (+)-ibuprofen: preparation and release kinetics.** *International journal of pharmaceutics*, v. 193, n. 1, p. 73-84, 1999.
- DARDER, M.; COLILLA, M.; RUIZ-HITZKY, E. **Biopolymer– clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite.** *Chemistry of Materials*, v. 15, n. 20, p. 3774-3780, 2003.
- DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE, R.; CHIELLINI, E. **Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications.** *Progress in polymer science*, v. 36, n. 8, p. 981-1014, 2011.

DE PAIVA, L.; MORALES, A.; DÍAZ, F. V. **Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização.** *Cerâmica*, v. 54, n. 330, p. 213-226, 2008.

DEPAN, D.; KUMAR, A. P.; SINGH, R. P. **Preparation and characterization of novel hybrid of chitosan-g-lactic acid and montmorillonite.** *J Biomed Mater Res A*, v. 78, n. 2, p. 372-82, 2006.

HUA, S.; YANG, H.; WANG, A. **A pH-sensitive nanocomposite microsphere based on chitosan and montmorillonite with in vitro reduction of the burst release effect.** *Drug development and industrial pharmacy*, v. 36, n. 9, p. 1106-1114, 2010.

IL'INA, A.; VARLAMOV, V. **Hydrolysis of chitosan in lactic acid.** *Applied biochemistry and microbiology*, v. 40, n. 3, p. 300-303, 2004.

KAWADKAR, J.; CHAUHAN, M. K. **Intra-articular delivery of genipin cross-linked chitosan microspheres of flurbiprofen: preparation, characterization, in vitro and in vivo studies.** *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 81, n. 3, p. 563-572, 2012.

LUO, D.; SANG, L.; WANG, X.; XU, S.; LI, X. **Low temperature, pH-triggered synthesis of collagen-chitosan-hydroxyapatite nanocomposites as potential bone grafting substitutes.** *Materials Letters*, v. 65, n. 15, p. 2395-2397, 2011.

MARTINS, A. F.; PEREIRA, A. G.; FAJARDO, A. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. **Characterization of polyelectrolytes complexes based on N, N, N-trimethyl chitosan/heparin prepared at different pH conditions.** *Carbohydrate Polymers*, v. 86, n. 3, p. 1266-1272, 2011.

ORREGO, C. E.; VALENCIA, J. S. **Preparation and characterization of chitosan membranes by using a combined freeze gelation and mild crosslinking method.** *Bioprocess Biosyst Eng*, v. 32, n. 2, p. 197-206, 2009.

PERES, F. D. O. **Estudo da dissociação de ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana.** 2014. Universidade de São Paulo

PERUMAL, D. **Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit® RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique.** *International journal of pharmaceutics*, v. 218, n. 1-2, p. 1-11, 2001.

RAO, K. K.; NAIDU, B. V. K.; SUBHA, M.; SAIRAM, M.; AMINABHAVI, T. **Novel chitosan-based pH-sensitive interpenetrating network microgels for the controlled release of cefadroxil.** *Carbohydrate Polymers*, v. 66, n. 3, p. 333-344, 2006.

ROKHADE, A. P.; SHELKE, N. B.; PATIL, S. A.; AMINABHAVI, T. M. **Novel interpenetrating polymer network microspheres of chitosan and methylcellulose for controlled release of theophylline.** *Carbohydrate Polymers*, v. 69, n. 4, p. 678-687, 2007.

SILVA, S. M.; BRAGA, C. R.; FOOK, M. V.; RAPOSO, C. M.; CARVALHO, L. H.; CANEDO, E. L. **Application of infrared spectroscopy to analysis of chitosan/clay nanocomposites.** *Infrared spectroscopy-materials science, engineering and technology. Croatia: InTech*, p. 43-62, 2012.

SULLAD, A. G.; MANJESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. **Controlled release of theophylline from interpenetrating blend microspheres of poly (vinyl alcohol) and methyl cellulose.** *Journal of applied polymer science*, v. 116, n. 2, p. 1226-1235, 2010.

TAN, W.; ZHANG, Y.; SZETO, Y.-S.; LIAO, L. **A novel method to prepare chitosan/montmorillonite nanocomposites in the presence of hydroxy-aluminum oligomeric cations.** *Composites science and technology*, v. 68, n. 14, p. 2917-2921, 2008.

UTRACKI, L. A. **Clay-containing polymeric nanocomposites.** iSmithers Rapra Publishing, 2004.

ISBN 1859574378.

VALOT, P.; BABA, M.; NEDELEC, J.-M.; SINTES-ZYDOWICZ, N. **Effects of process parameters on the properties of biocompatible ibuprofen-loaded microcapsules.** *International journal of pharmaceutics*, v. 369, n. 1-2, p. 53-63, 2009.

VASUDEV, S. C.; CHANDY, T.; SHARMA, C. P. **Development of chitosan/polyethylene vinyl acetate co-matrix: controlled release of aspirin-heparin for preventing cardiovascular thrombosis.** *Biomaterials*, v. 18, n. 5, p. 375-381, 1997.

VIDYALAKSHMI, K.; RASHMI, K.; PRAMOD KUMAR, T.; SIDDARAMAIAH. **Studies on formulation and in vitro evaluation of PVA/chitosan blend films for drug delivery.** *Journal of Macromolecular Science, Part A*, v. 41, n. 10, p. 1115-1122, 2004.

WAN, Y.; CREBER, K. A.; PEPPEY, B.; BUI, V. T. **Ionic conductivity of chitosan membranes.** *Polymer*, v. 44, n. 4, p. 1057-1065, 2003.

WANG, Q.; DONG, Z.; DU, Y.; KENNEDY, J. F. **Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend films.** *Carbohydrate Polymers*, v. 69, n. 2, p. 336-343, 2007.

XIONG, L.; HE, Z. **Release behavior and cytotoxicity of poly (vinyl alcohol)/chitosan blend microspheres containing 2, 4-dihydroxy-5-fluoropyrimidine.** *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, v. 51, n. 7, p. 729-733, 2012.

YANG, Y.; WANG, S.; WANG, Y.; WANG, X.; WANG, Q.; CHEN, M. **Advances in self-assembled chitosan nanomaterials for drug delivery.** *Biotechnol Adv*, v. 32, n. 7, p. 1301-16, 2014.

YUAN, Q.; SHAH, J.; HEIN, S.; MISRA, R. **Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier.** *Acta Biomaterialia*, v. 6, n. 3, p. 1140-1148, 2010.

ZHENG, J.; LUAN, L.; WANG, H.; XI, L.; YAO, K. **Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system.** *Applied Clay Science*, v. 36, n. 4, p. 297-301, 2007.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Henrique Ajuz Holzmann - Professor assistente da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Graduação em Tecnologia em Fabricação Mecânica e Engenharia Mecânica pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Engenharia de Produção pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Doutorando em Engenharia e Ciência dos Materiais pela Universidade Estadual de Ponta Grossa. Trabalha com os temas: Revestimentos resistentes a corrosão, Soldagem e Caracterização de revestimentos soldados.

Ricardo Vinicius Bubna Biscaia - Professor da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Graduado em Engenharia Mecânica pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Engenharia Mecânica pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Doutorando em Engenharia de Produção pela UTFPR. Trabalha com os temas: análise microestrutural e de microdureza de ferramentas de usinagem, modelo de referência e processo de desenvolvimento de produto e gestão da manutenção.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-235-7



9 788572 472357