

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CAMPUS PATO BRANCO
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

KAUANI CALDATO

**MODELAGEM CINÉTICA DA LIBERAÇÃO DE BENZOCAÍNA A PARTIR DE
FILMES NANOESTRUTURADOS DE TiO₂**

Pato Branco – PR
2021

KAUANI CALDATO

**MODELAGEM CINÉTICA DA LIBERAÇÃO DE BENZOCAÍNA A PARTIR DE
FILMES NANOESTRUTURADOS DE TiO₂**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Comissão de Diplomação do Curso de Bacharelado em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campus Pato Branco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dra. Mariana de Souza Sikora

Co-orientador: Ms. Anna Paulla Simon

Pato Branco – PR
2021



MINISTERIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CAMPUS PATO BRANCO



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BACHARELADO

FOLHA DE APROVAÇÃO

MODELAGEM CINÉTICA DA LIBERAÇÃO DE BENZOCAÍNA A PARTIR DE FILMES NANOESTRUTURADOS DE TiO₂

POR
KAUANI CALDATO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado em 18/08/2021 às 8h como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química. A candidata foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho APROVADO.

Prof. Dr. Mariana de Souza Sikora
Orientadora

Leandro Zatta
Membro da banca

Liliam Cristina Angelo
Membro da banca

Nota: O documento original e assinado pela Banca Examinadora encontra-se no SEI processo 23064.034685/2021-81

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a toda minha família, em especial minha mãe Jane e meu pai Ovídio que me apoiaram incondicionalmente nesta jornada, dedico esta conquista a vocês. Ao meu namorado Paulo, que sempre acreditou em mim e apoiou todas as minhas decisões e que esteve comigo nos momentos mais difíceis, muito obrigada.

Às minhas orientadoras durante este projeto, Mariana de Souza Sikora e Anna Paulla Simon, por terem acreditado em mim, por me passaram seus conhecimentos sempre com muita paciência e dedicação e mostrando que sempre dá para fazer melhor.

À Bruna Lemes da Silva que realizou todo o trabalho experimental e que gentilmente me cedeu seus dados de liberação para que eu pudesse realizar as modelagens.

A todos os amigos que fizeram parte deste momento e, principalmente, a Eloisa Regina Zanchet que compartilhou comigo os momentos mais difíceis dessa caminhada, muito obrigada!

E por fim, a Universidade Tecnológica Federal do Paraná, ao departamento de Química e a todos os professores que contribuíram na minha formação, e ao Laboratório Multiusuário Central de Análises (UTFPR-PB).

RESUMO

CALDATO, Kauani. Modelagem cinética da liberação de benzocaína a partir de filmes nanoestruturados de TiO₂. 2021. 70 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2021.

O estudo realizado neste trabalho se baseou na avaliação de curvas de liberação de benzocaína a partir de superfícies nanoestruturadas. As nanoestruturas foram obtidas através da anodização da liga de titânio (Ti6Al4V) em tempos de 10 e 30 minutos. Foi então incorporada a benzocaína e realizada a liberação em sistema aquoso. As curvas de massa liberada *versus* o tempo mostraram uma liberação prolongada da benzocaína, de 4 horas para A1 e de até 12 horas para A3. As curvas então foram modeladas em modelos de liberação: Ordem Zero, Primeira Ordem e Korsmeyer-Peppas. Posteriormente se realizou a linearização destas curvas para a obtenção dos parâmetros cinéticos. Realizou-se também a simulação de curvas de cada modelo e verificou-se que o modelo que mais se enquadrou em ambos os conjuntos de liberações foi o de Korsmeyer-Peppas. A partir deste resultado, realizou-se o teste de Chi-Quadrado (χ^2) para avaliar a correlação dos modelos com as curvas de liberação experimentais. Otimizações foram realizadas alterando os parâmetros de n (expoente difusional) e k (constante cinética) obtidos através do modelo de Korsmeyer-Peppas com o objetivo de encontrar valores nos quais o valor de χ^2 seria o menor possível, indicando uma maior aproximação da curva experimental com a curva simulada. O estudo realizado neste trabalho verificou qual o modelo de liberação e quais os parâmetros cinéticos obtidos para a liberação da benzocaína nesta plataforma de liberação.

Palavras-chave: Liberação de drogas. Nanotubos de TiO₂. Modelos de Liberação.

ABSTRACTS

CALDATO, Kauani. Kinetic modeling of benzocaine release from TiO₂ nanostructured films. 2021. 70 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2021.

The study carried out in this work was based on the evaluation of benzocaine release curves from nanostructured surfaces. The nanostructures were obtained by anodizing titanium alloy (Ti6Al4V) in times of 10 and 30 minutes. The benzocaine was then incorporated and released into an aqueous system. The released mass versus time curves showed a sustained release of benzocaine, 4 hours for A1 and up to 12 hours for A3. The curves were then modeled in release models: Zero Order, First Order and Korsmeyer-Peppas. Subsequently, the linearization of these curves was performed to obtain the kinetic parameters. The simulation of curves for each model was also carried out and it was found that the model that best fit in both sets of releases was the Korsmeyer-Peppas model. From this result, the Chi-Square test (χ^2) was performed to evaluate the correlation of the models with the experimental release curves. Optimizations were performed by changing the parameters of n (diffusional exponent) and k (kinetic constant) obtained through the Korsmeyer-Peppas model in order to find values in which the value of χ^2 would be the smallest possible, indicating a closer approximation of the experimental curve with the simulated curve. The study carried out in this work verified the release model and the kinetic parameters obtained for the release of benzocaine in this release platform.

Keywords: Drug release. TiO₂ nanotubes. Release Models.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação do processo de osseointegração do implante e hospedeiro.	19
Figura 2: Processo de formação de nanotubos de dióxido de titânio pela técnica eletroquímica de anodização. Fonte: Adaptado de (REGONINI e colab., 2013), feito em BioRender.com.....	23
Figura 3: Esquema representativo da solubilidade do óxido; i: baixa concentração de íons fluoreto; ii: alta concentração de íons fluoreto; iii: quantidade controlada de íons fluoreto em solução. Fonte: (ZHOU, Xuemei e colab., 2014), feito em BioRender.com	24
Figura 4: Cronoamperograma representativo de uma curva potencioestática de formação de nanotubos de dióxido de titânio em solução contendo fluoreto.	25
Figura 5: Representação do estresse compressivo causado pela formação do óxido na superfície e com isso a formação dos nanotubos. Fonte: (ZHOU, Xuemei e colab., 2014), feito em BioRender.com.....	28
Figura 6: Estrutura molecular da benzocaína.....	33
Figura 7: Síntese eletroquímica dos nanotubos feito em BioRender.com.....	36
Figura 8: Incorporação do fármaco nos nanotubos feito em BioRender.com.....	37
Figura 9: Ensaio de Liberação. Feito em BioRender.com	37
Figura 10: Gráfico da média e variância das massas liberadas do conjunto de dados A1 em função do tempo. Fonte: Bruna Lemes da Silva.	39
Figura 11: Gráfico da média e variância das massas liberadas do conjunto de dados A3 em função do tempo. Fonte: Bruna Lemes da Silva.	40
Figura 12: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 10 minutos de anodização (A1) em relação a curva simulada para o modelo de Ordem Zero em função do tempo. Fonte: Autoria própria.	42
Figura 13: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 10 minutos de anodização (A3) em relação a curva simulada para o modelo de Ordem-Zero em função do tempo. Fonte: Autoria própria.	43
Figura 14: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 10 minutos de anodização (A1) em relação a curva	

simulada para o modelo de Primeira-Ordem em função do tempo. Fonte: Autoria própria.....	47
Figura 15: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO ₂ obtidas em 30 minutos de anodização (A3) em relação a curva simulada para o modelo de Primeira-Ordem em função do tempo. Fonte: Autoria própria.....	48
Figura 16: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO ₂ obtidas em 10 minutos de anodização (A1) em relação a curva simulada para o modelo de Korsmeyer-Peppas em função do tempo. Fonte: Autoria própria.....	51
Figura 17: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO ₂ obtidas em 30 minutos de anodização (A3) em relação a curva simulada para o modelo de Korsmeyer-Peppas em função do tempo. Fonte: Autoria própria.....	52
Figura 19: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada (n=0,2135), e das curvas simuladas c) n= 0,20; d) n=0,205 e e) n=0,21 para otimização com variação no valor do n. Fonte: Autoria própria.....	55
Figura 20: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada (k=0,3471), e das curvas simuladas c) k= 0,335; d) k=0,340; e) k=0,355 e f) k=0,360 para otimização com variação no valor do k e fixo n=0,205. Fonte: Autoria própria. 56	56
Figura 21: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada (k=0,3471), e das curvas simuladas c) k= 0,335; d) k=0,340; e) k=0,355 e f) k=0,360 para otimização com variação no valor do k e fixo n=0,210. Fonte: Autoria própria. 57	57
Figura 22: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína (A3), b) curva simulada (n=0,1409), e das curvas simuladas c) n= 0,1380; d) n=0,1350 e e) n=0,1320 para otimização com variação no valor do n. Fonte: Autoria própria.....	59
Figura 23: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada (k=0,4667), e das curvas simuladas c) k= 0,470; d) k=0,475; e) k=0,480 para otimização com variação no valor do k e fixo n=0,1409. Fonte: Autoria própria.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração de íons no plasma sanguíneo e de solução de SBF. Fonte: (KOKUBO; TAKADAMA, 2006), com modificações.	29
Tabela 2: Mecanismos de difusão e seus respectivos expoentes de liberação e taxas de liberação em função do tempo a partir da interpretação da equação de Peppas. Fonte: Adaptado de (PEPPAS; SAHLIN, 1989) (DASH e colab., 2010) (PAARAKH e colab., 2019).....	50
Tabela 3: Parâmetros cinéticos obtidos a partir da adequação das curvas experimentais ao modelo de Korsmeyer-Peppas, expoente difusional (n), constante cinética (k) e o chi-quadrado (X^2). Fonte: Autoria própria.....	53
Tabela 4: Valores dos parâmetros, fixos para a constante cinética (k) e variáveis para o expoente de difusão (n) para as simulações de otimização juntamente com seus valores de X^2 . Fonte: Autoria própria.	55
Tabela 5: Valores dos parâmetros, fixos para o expoente de liberação (n=0,205) e variáveis para a constante cinética para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.	56
Tabela 6: Valores dos parâmetros, fixos para o expoente de liberação (n=0,205) e variáveis para a constante cinética para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.	57
Tabela 7: Valores dos parâmetros de expoente difusional (n), constante cinética (k) e X^2 para os parâmetros de fit original, fit simulado 1, fit simulado 2 e fit simulado 3. Fonte: Autoria própria.....	58
Tabela 8: Valores dos parâmetros, fixos para a constante cinética (k) e variáveis para o expoente de difusão para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.	59
Tabela 9: Valores dos parâmetros, fixos para o expoente de liberação (n=0,205) e variáveis para a constante cinética para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.	60
Tabela 10: Valores dos parâmetros de expoente difusional (n), constante cinética (k) e X^2 para os parâmetros de fit original e fit simulado 1. Fonte: Autoria própria.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BZC - Benzocaína

K_0 - Constante cinética de ordem zero

K_1 - Constante cinética de primeira ordem

K - Constante cinética

Liga Ti6Al4V - Ti ASTM F136 (do inglês, *alloy*)

n - Expoente difusional

SBF - Fluido Corporal Simulado (do inglês, *Simulated Body Fluid*)

Ti - Titânio

TiO₂ - Dióxido de titânio

χ^2 - Chi-Quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2. ESPECÍFICOS	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1. BIOMATERIAIS	16
3.1.1. DEFINIÇÃO	16
3.1.2. IMPLANTES METÁLICOS	17
3.1.3. UTILIZAÇÃO DO DIÓXIDO DE TITÂNIO E SUAS LIGAS E OSSEOINTEGRAÇÃO	17
3.1.4. FATORES RELACIONADOS A OSSEOINTEGRAÇÃO E MORFOLOGIA SUPERFICIAL	18
3.1.5. MODIFICAÇÃO SUPERFICIAL DE IMPLANTES DE TITÂNIO	20
3.2. ANODIZAÇÃO	21
3.2.1. AUTO-ORGANIZAÇÃO E CRESCIMENTO ELETROQUÍMICO	21
3.3. UTILIZAÇÃO DOS NANOTUBOS DE DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO IMPLANTE	29
3.3.1. PROLIFERAÇÃO CELULAR E INTERAÇÃO COM O HOSPEDEIRO	29
3.3.2. MOLHABILIDADE E ENERGIA SUPERFICIAL	29
3.3.3. NANORESERVATÓRIO DE DROGAS	30
3.4. LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	31
3.4.1. MODELOS FÍSICOS E MATEMÁTICOS DE LIBERAÇÃO	32
3.4.2. BENZOCAÍNA	33
4. MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1. SÍNTESE ELETROQUÍMICA	35
4.2. INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO	36
4.3. ENSAIOS DE LIBERAÇÃO	37
4.4. DETERMINAÇÃO DE MODELO CINÉTICO	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1. RESULTADOS	39
5.1.1. RESULTADOS DE LIBERAÇÃO: CONJUNTO A1	39

5.1.2. RESULTADOS DE LIBERAÇÃO: CONJUNTO A3.....	39
5.2. DISCUSSÃO BASEADA EM MODELOS MATEMÁTICOS	40
5.2.1. CINÉTICA DE ORDEM ZERO	40
5.2.1.1. MODELAGEM CINÉTICA DE ORDEM ZERO	41
5.2.2. CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM	44
5.2.2.1. MODELAGEM CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM	46
5.2.3. KORSMEYER-PEPPAS.....	49
5.2.3.1. MODELAGEM CINÉTICA DE KORSMEYER-PEPPAS	50
CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS.....	63

1. INTRODUÇÃO

Os biomateriais são objetivo de estudos há anos, e estes têm como propósito substituir tecidos lesionados, ajudando-o na recuperação e reconstituição do tecido natural. Para que seu papel seja cumprido de forma eficiente, o biomaterial deve apresentar características fundamentais, como biocompatibilidade, para que este não cause danos ao local onde será locado (PARK; LAKES, 2007; CHEN; THOUAS, 2015; RENZ, 2007).

Para a substituição de tecidos duros alguns dos materiais mais utilizados são o titânio e suas ligas (como a Ti6Al4V, por exemplo), em implantes ortopédicos como ortodônticos. Este material se destaca por apresentar alta resistência mecânica, à biocorrosão e por promover um efeito denominado osseointegração (CHEN; THOUAS, 2015; RENZ, 2007).

A propriedade de osseointegração dos materiais a base de titânio e suas ligas está relacionado a formação de uma película de óxido formado em sua superfície e a tornando mais passiva. Apesar de espontânea, esta camada pode ser otimizada pela formação de uma estrutura nanotubular de dióxido de titânio, obtida pelo processo eletroquímico de anodização, que mimetiza a estrutura óssea (REGONINI *et al.*, 2013).

Outra vantagem da utilização de estruturas nanotubulares é sua potencialidade como plataforma de entrega de fármacos *in situ*. Essa administração local da droga é vantajosa pois diminui a administração sistêmicas de antibióticos, anti-inflamatórios e anestésicos e seus efeitos tóxicos e, aumentando o tempo de ação da droga (POPAT *et al.*, 2007b).

A benzocaína (etil 4-aminobenzoato), é, por sua vez, um dos mais antigos e utilizados anestésicos locais e injetáveis. Derivado do ácido para-aminobenzóico, sua estrutura molecular tipo amino-éster e sua ação se dá pela inibição dos canais de sódio das membranas celulares, apresentando uma ação rápida, mas de curta duração (MELO e colab., 2010)(MELO, 2011).

Por esse motivo, a liberação controlada deste fármaco é interessante visando o aumento do tempo de ação desta molécula através de uma liberação lenta da mesma, permitindo uma ação mais duradoura de alívio de dor local no local implantado.

Perante o exposto, o trabalho visa o estudo de um sistema de liberação de fármaco composto de estruturas nanotubulares de dióxido de titânio, derivados da liga Ti6Al4V, benzocaína. Os perfis de liberação dos diferentes materiais serão avaliados a fim de correlacioná-los com os modelos matemáticos e físicos existentes na literatura de forma a compreender a influência das variáveis experimentais no processo de liberação.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar e modelar curvas de liberação do fármaco benzocaína incorporados em nanoestruturas de dióxido de titânio.

2.2. ESPECÍFICOS

- Avaliar e construir curvas de liberação do fármaco em função do tempo;
- Aplicar modelos de liberação as curvas experimentais;
- Simular curvas de liberação a partir dos parâmetros cinéticos extraídos dos dados experimentais;
- Realizar análise comparativa quantitativa entre as curvas experimentais e as modelagens usando a distribuição Chi-Quadrado (χ^2);
- Correlacionar os perfis de liberação com as variáveis experimentais utilizados na obtenção dos sistemas de liberação.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. BIOMATERIAIS

3.1.1. DEFINIÇÃO

Um biomaterial pode ser definido como um material que apresenta aplicações e propriedades (sintéticas ou naturais) que possibilitam seu emprego em sistemas biológicos atuando como substituto de uma parte funcional do corpo (RATNER e colab., 2004; CHEN; THOUAS, 2015). Os tipos de biomateriais podem ser divididos em: metais, polímeros, cerâmicas e compósitos. (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005; CHEN; THOUAS, 2015).

Biomateriais implantáveis devem apresentar alta biocompatibilidade, ou seja, capacidade de não induzir respostas fisiológicas hostis ao implante e tecidos circunvizinhos que possam causar instabilidade biológica em pacientes. Para ser considerado um material biocompatível os biomateriais devem apresentar baixa citotoxicidade, hemotoxicidade, toxicidade intravenosa, mutagenicidade, toxicidade oral ao mesmo tempo que devem apresentar alta resistência mecânica e a biocorrosão. (PARK; LAKES, 2007; CHEN; THOUAS, 2015; RENZ, 2007).

As especificidades de cada aplicação irão basear a escolha do material que constitui o biomaterial. Por exemplo, implantes metálicos são os mais utilizados em cirurgias ortopédicas, devido ao fato de apresentarem propriedades mecânicas mais adequadas quando a substituição é de tecidos duros, sendo utilizados tanto como implantes temporários como implantes permanentes (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005; CHEN; THOUAS, 2015).

Os implantes cerâmicos também podem ser aplicados em casos de substituição de tecidos duros, pois apresentam biocompatibilidade e boa resistência a compressão. Porém a sua tenacidade é baixa e podem apresentar baixa resistência a corrosão, se degradando em meio fisiológico (ALMEIDA e colab., 2015).

Quando a aplicação se dá em tecidos moles, de forma geral, utiliza-se polímeros por apresentarem baixa resistência mecânica, boa elasticidade e baixa densidade. Esta classe de biomateriais são utilizados no caso de substituição de tendões, por exemplo. Os compósitos são utilizados em ambos os casos,

dependendo da composição e propriedades que estes apresentam, porém, apresentam a desvantagem de possuir um alto custo de fabricação (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005; CHEN; THOUAS, 2015).

3.1.2. IMPLANTES METÁLICOS

Alguns exemplos de metais e ligas metálicas mais utilizados em ortopedia clínica são o titânio, as ligas de titânio, aço inoxidável, liga Co-Cr (cobalto-cromo) e os cerâmicos como a alumina, zircônia e hidroxiapatita (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005; CHEN; THOUAS, 2015).

O sucesso de um implante metálico pode estar relacionado a diversos fatores como: ter biocompatibilidade, e com isso ter aceitação do tecido e também aceitação farmacológica (não deve apresentar toxicidade e nem causar reações inflamatórias e alérgicas no organismo). Além disso, deve ser quimicamente inerte e estável, apresentar resistência mecânica compatível, ser barato e de fácil obtenção em larga escala, resistente a corrosão e deve apresentar osseointegração quando em contato com o tecido (no caso de próteses ósseas) (CHEN; THOUAS, 2015; PARK; LAKES, 2007).

Os implantes metálicos começaram a ser utilizados já no século 19, porém, até 1860 quase nenhuma tentativa de transplante teve sucesso devido à alta quantidade de infecções que ocorria após o procedimento cirúrgico ser finalizado, até o surgimento das técnicas cirurgias assépticas criadas por Dr. J. Lister. (CHEN; THOUAS, 2015; PARK; LAKES, 2007).

3.1.3. UTILIZAÇÃO DO DIÓXIDO DE TITÂNIO E SUAS LIGAS E OSSEOINTEGRAÇÃO

Atualmente, o uso do titânio e suas ligas (por exemplo, Ti6Al4V) tem aumentado de forma considerável, destacando-se como um dos principais materiais na fabricação de implantes dentários, devido a biocompatibilidade e maior resistência a corrosão. O titânio e suas ligas são um dos poucos materiais metálicos capazes de se ligar ao osso em um fenômeno denominado osseointegração. (CHEN; THOUAS, 2015; RENZ, 2007).

As propriedades de osseointegração do titânio foram descobertas acidentalmente e investigadas pelo professor Per-Ingvar Branemark e seus colaboradores entre os anos de 1950 a 1960, na Universidade de Gotemburgo (Suécia). Seus estudos se baseavam na investigação da microcirculação óssea e para isso utilizava câmeras óticas de titânio e tântalo instaladas cirurgicamente na tíbia de coelhos. Ao final do experimento, verificaram que a placa de titânio se integrava ao osso, fato que não ocorria quando a placa era composta de tântalo. Branemark introduziu o termo “osseointegração” para descrever este fenômeno fisiológico (BRÅNEMARK e colab., 2001; MACHA e colab., 2014; BRANEMARK, 1983; LINDER e colab., 1983; RENZ, 2007).

Já nos anos de 1950, a liga de titânio Ti6Al4V, foi criada com o objetivo de aplicação no setor aeroespacial e atualmente é a liga de titânio mais comumente utilizada (YADROITSEV e colab., 2014).

Esta liga apresenta características biomédicas interessantes, como menos densidade quando comparada do titânio, uma alta resistência a corrosão e biocorrosão e uma excelente biocompatibilidade tornando-a ideal para a implantação (BANDYOPADHYAY e colab., 2010; SOVAK e colab., 2000).

3.1.4. FATORES RELACIONADOS A OSSEOINTEGRAÇÃO E MORFOLOGIA SUPERFICIAL

A composição óssea é formada basicamente de fibras de colágeno e uma fração mineral, composta de hidroxapatita. Apesar de macroscopicamente parecer um material extremamente rígido, as fibras de colágeno dão a elasticidade necessária e a hidroxapatita a resistência à compressão. Já a nível microscópico, o osso é um tecido extremamente dinâmico, composto por células especializadas, como os osteócitos, osteoclastos e osteoblastos (VAN SCOY e colab., 2017).

Sabe-se que a morfologia do implante e sua relação com a interface implante e o osso são de fundamental importância para o sucesso do processo de osseointegração (COOPER e colab., 2016).

Logo após o implante ser cirurgicamente adicionado ao local lesionado podem ocorrer dois tipos de reações fisiológicas. O primeiro envolve a formação de um tecido fibroso ao redor do implante, este tecido impede a fixação biomecânica o que leva a falha da implantação. Já o segundo tipo acontece quando o osso fica em

contato direto com o implante sem a interferência de algum tipo de tecido fibroso. A fixação biológica do implante com a estrutura óssea é denominada osseointegração (LE GUÉHENNEC e colab., 2007).

O sucesso da osseointegração dos implantes a base de titânio está relacionado as suas características físico-químicas superficiais, como principalmente a morfologia, rugosidade e hidrofília (LE GUÉHENNEC e colab., 2007).

O processo de osseointegração é descrito por inúmeras e complexas reações fisiológicas. De forma simplificada, as etapas podem ser observadas e descritas pela imagem abaixo (Fig. 1):

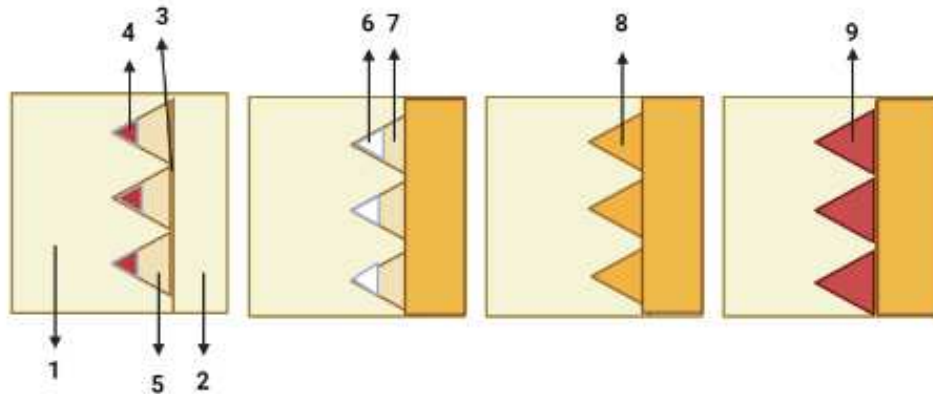


Figura 1: Representação do processo de osseointegração do implante e hospedeiro.
Fonte: adaptado (RENZ, 2007), feito em BioRender.com

Em que (1) é o implante adicionado cirurgicamente; (2) osso sadio; (3) interface implante/osso danificada; (4) hematoma causado ocasionalmente pela presença de um corpo estranho no sistema biológico; (5) osso fraturado. Após o período de cicatrização, o hematoma anteriormente representado por (4) é gradualmente transformado em osso, representado por (6); em (7) o osso anteriormente danificado passa pelo processo de revascularização e remineralização; em (8) finalmente o osso danificado e o hematoma se tornam parte do osso sadio (RENZ, 2007).

Durante estas etapas, os osteoblastos sintetizam entre o osso e o implante a matriz orgânica, que servirá de sítios para a deposição dos íons de cálcio e fosfato. Estes íons darão origem ao mineral hidroxiapatita que se formará durante o processo de remineralização que origina a matriz óssea como a conhecemos (VAN SCOY e colab., 2017).

Porém, nem sempre o implante é aceito no corpo humano, devido a uma série de complicações como infecções bacterianas, rejeições etc., Quando acontecem, ocorre o surgimento de uma pseudo-artrose devido a não mineralização do tecido presente na interface osso/implante, representado por (9) (RENZ, 2007).

Além da biocompatibilidade, a resistência química, e mecânica e a rugosidade da superfície de implantes, podem definir o sucesso do processo osseointegrativo. Isto ocorre devido ao fato de que é na superfície que ocorre todos os eventos de interação e da superfície estar diretamente submetida ao contato entre o osso e o implante. Deve-se destacar que a texturização da superfície possui efeito significativo nestes eventos de interação em função do aumento da área superficial (BRETT *et al.*, 2004; LE GUÉHENNEC *et al.*, 2007).

Verificou-se em alguns estudos, que superfícies nanométricas obtiveram maior adesão de proteínas e adesão de células osteoblásticas e conseqüentemente maior taxa de osseointegração quando comparada com superfícies lisas (BRETT *et al.*, 2004; LE GUÉHENNEC *et al.*, 2007).

Além disso, a alta utilização do titânio como biomaterial se dá quando na forma de óxido no estado de oxidação +4, pois este tem a facilidade de, mesmo em ambientes não favoráveis, formar uma camada de óxido espontaneamente, obtendo a característica de metal passivo, o que facilita sua aceitação no corpo hospedeiro (FADL-ALLAH; MOHSEN, 2010).

Devido a isto, o TiO_2 e suas ligas são extremamente utilizados e estudados, principalmente após a descoberta de suas propriedades nanotubulares altamente ordenadas, que mimetizam a estrutura porosa do osso, além de possuir boas propriedades mecânicas, estabilidade química e não toxicidade (LOSIC; SIMOVIC, 2009; GHICOV; SCHMUKI, 2009; AW e colab., 2012; LAI e colab., 2017; ROY e colab., 2011; SINN AW e colab., 2014).

Existem inúmeras maneiras de se obter estas estruturas com uma elevada rugosidade, para isso o metal puro (Ti) ou suas ligas (Ti6Al4V) podem passar por processos de modificação superficial para a obtenção de seu óxido.

3.1.5. MODIFICAÇÃO SUPERFICIAL DE IMPLANTES DE TITÂNIO

Segundo Le Guéhennec, L. et. al. algumas metodologias que podem ser utilizadas para a obtenção de estruturas rugosas de dióxido de titânio sobre a

superfície do metal são: pulverização de plasma (ONG e colab., 2004), jatos de areia (BORNSTEIN e colab., 2003), ataques ácidos e métodos eletroquímicos como a anodização (SUL e colab., 2002).

3.2. ANODIZAÇÃO

A metodologia mais utilizada para a obtenção de óxidos superficiais é a técnica eletroquímica de anodização, por ser barata e relativamente simples. Diversos metais são tratados com esta metodologia, como o cobalto (Co) (LEE e colab., 2013), nióbio (Nb) (SIEBER e colab., 2005), vanádio (V) (YANG e colab., 2011) e titânio (Ti) (ZWILLING e colab., 1999).

Através desta técnica, há a modificação da superfície de modo a se obter uma maior área superficial do material por meio do crescimento de estruturas auto organizadas de escala micro e nano-porosa na superfície do óxido (REGONINI e colab., 2013).

3.2.1. AUTO-ORGANIZAÇÃO E CRESCIMENTO ELETROQUÍMICO

Os primeiros estudos de formação das estruturas auto-organizadas obtidas através deste processo datam da década de 1930, quando Bummel na cidade de Munique, Alemanha, verificou a formação de poros na superfície da alumina quando expostas a soluções ácidas. As técnicas eletroquímicas avançaram, e no ano de 1995, Masuda *et al.*, sintetizou uma amostra de alumina porosa completamente homogênea e perfeitamente estruturada (BUMMEL, 1936; MASUDA e colab., 1995).

Após essa descoberta, vários metais foram submetidos a processos eletroquímicos para modificação superficial através do método. E então, já no ano de 1984, Assefpour-dezfuly *et al.*, obteve a primeira amostra porosa de escala micrométrica a partir de uma superfície metálica de titânio utilizando ácido crômico em solução aquosa. Mas foi somente no ano de 1999 que obteve-se a primeira amostra de escala nanotubular de dióxido de Titânio, relacionada a utilização de fluoreto em solução (ASSEFPOUR-DEZFULY e colab., 1984; ZWILLING e colab., 1999) Até o momento, a maioria dos nanotubos de TiO_2 são sintetizados em soluções eletrolíticas fluoretadas, pois apresentam um maior ordenamento e controle da morfologia superficial (SU; ZHOU, 2011).

Após estes estudos iniciais sobre nanotubos de dióxido de titânio, verificou-se que esta formação era extremamente heterogênea e não estável quimicamente, pesquisas então foram voltadas a melhoria desta estrutura. Investigou-se então a utilização de soluções orgânicas viscosas na síntese do material, principalmente o etileno glicol e o glicerol, obtendo-se menor oscilação de corrente e nanotubos mais homogêneos (MACAK e colab., 2005; PAULOSE e colab., 2006). Através dessa metodologia, também observou-se uma maior taxa de estabilização de estruturas cristalinas (anatase e rutilo) do filme após o tratamento térmico (ALBU e colab., 2008).

Desde então, inúmeros estudos e pesquisas vem sendo voltados ao estudo deste material, devido as suas aplicações em células solares, sensores, fotocatalisadores, implantes, sistemas de liberação de droga, entre outros (ZHOU, Xuemei e colab., 2014; LOSIC; SIMOVIC, 2009).

Há duas formas de anodizar um material, pelo modo potencioestático (utilizando um potencial constante) e o modo galvanostático (utilizando uma corrente constante). Geralmente, filmes de nanotubos de dióxido de titânio apresentam um maior ordenamento quando sintetizados pelo método potencioestático. (SIKORA, 2011; REGONINI e colab., 2013).

O sistema de anodização se baseia na presença de uma célula eletrolítica onde estão imersos na solução eletrolítica o eletrodo de trabalho, onde a oxidação superficial ocorrerá, neste caso o dióxido de titânio (polo positivo), e contra eletrodos (polo negativo), que recebem elétrons, podendo ser qualquer eletrodo inerte, como a platina. Todos eles conectados a uma fonte de energia e a um multímetro. E então é aplicado uma diferença de potencial (DDP) no caso da anodização potencioestática ou uma corrente constante no caso da anodização galvanostática (FERREIRA, 2019).

Para explicar o fenômeno da formação de nanotubos, existem diversos mecanismos propostos, dentre eles está o regime de oxidação e dissolução assistida por campo, uma vez que o óxido cresce como resultado do movimento dos íons sob a ação de um campo elétrico (REGONINI *et al.*, 2013).

A aplicação da DDP polarizará os eletrodos e com isto ocorrerá o deslocamento de espécies químicas para a interface dos eletrodos positivo e negativo. Em função do campo elétrico aplicado, os íons Ti^{4+} formados se deslocam a interface metal-eletrólito, onde reage com os ânions em solução (OH^- , F^- , O^{2-} , etc.),

formando o óxido e o hidróxido de titânio. Concomitantemente, há íons fluoreto em solução que se combinam com os íons de titânio, e com o óxido recém formado também, formando um complexo estável denominado hexafluoreto de titânio $[\text{TiF}_6]^{-2}$, que se solubiliza em solução, como mostrado na Figura 2 abaixo (ZHOU, Xuemei e colab., 2014; REGONINI e colab., 2013):

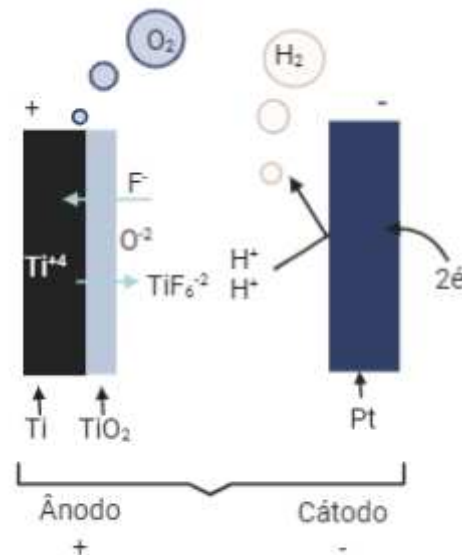


Figura 2: Processo de formação de nanotubos de dióxido de titânio pela técnica eletroquímica de anodização.
Fonte: Adaptado de (REGONINI e colab., 2013), feito em BioRender.com

O equilíbrio destas reações competitivas de formação/dissolução do óxido é determinante na formação da estrutura nanotubular, determinando a espessura e o diâmetro do material. Para isso, a composição eletrolítica do sistema deve ser controlada (REGONINI e colab., 2013).

Apesar da voltagem aplicada no processo ser de grande importância na morfologia dos nanotubos, a solução eletrolítica é um fator que desempenha um papel fundamental e determinante na modificação superficial (SU; ZHOU, 2011).

Geralmente a concentração dos íons fluoretos presentes na solução eletrolítica variam de 0,3-1,0%, pois em concentrações muito maiores que 1%, todos os íons Ti^{4+} imediatamente reagiriam com o fluoreto que está abundante em solução, ocorrendo o eletropolimento da amostra. Analogamente, com concentrações muito baixas, não há a dissolução suficiente, formando-se uma camada compacta e estável do óxido, como mostrado na Figura 3 abaixo (ZHOU, Xuemei e colab., 2014; REGONINI e colab., 2013; DEEN e colab., 2014; ROY e colab., 2011):

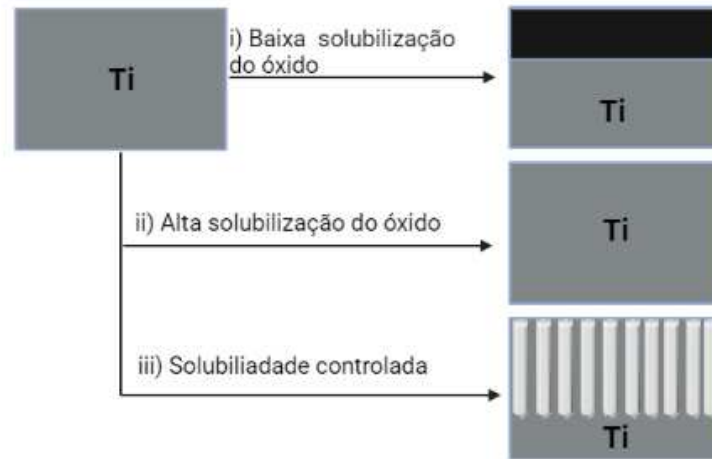


Figura 3: Esquema representativo da solubilidade do óxido; i: baixa concentração de íons fluoreto; ii: alta concentração de íons fluoreto; iii: quantidade controlada de íons fluoreto em solução. Fonte: (ZHOU, Xuemei e colab., 2014), feito em BioRender.com

De forma geral, a formação do nanotubos pode ser dividida em 3 estágios, representadas no cronoamperograma (curva da corrente elétrica *versus* tempo do experimento) abaixo (Fig. 4):

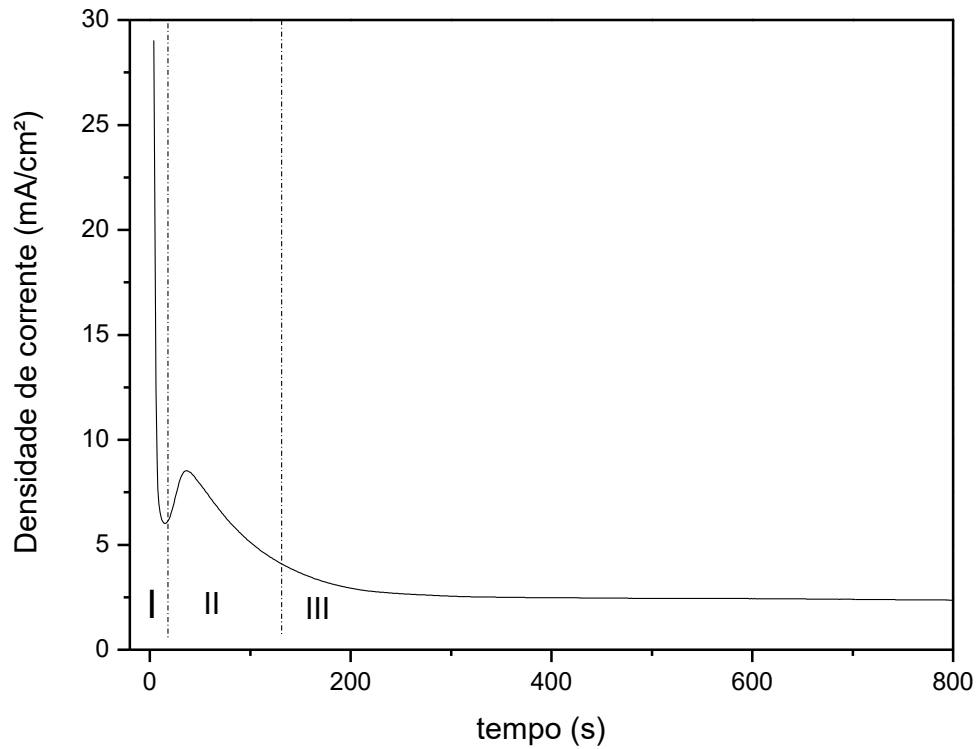
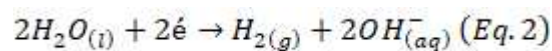
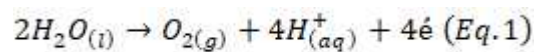


Figura 4: Cronoamperograma representativo de uma curva potencioestática de formação de nanotubos de dióxido de titânio em solução contendo fluoreto.

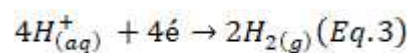
Fonte: Bruna Lemes da Silva

Estágio I: No início do processo de anodização, a corrente aplicada decai abruptamente devido à alta resistência do óxido barreira (REGONINI e colab., 2013) que é formado a partir das equações químicas mostradas abaixo.

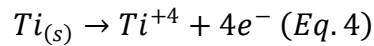
A corrente aplicada no eletrólito causa a eletrólise da água, tanto no ânodo quanto no cátodo, descrita pelas equações 1 e 2, respectivamente:



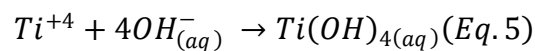
Os íons provenientes da eletrólise se deslocam na solução eletrolítica. Os íons positivos são atraídos ao cátodo e reduzidos conforme equação 3:



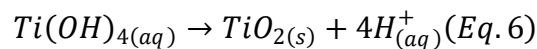
Ao mesmo tempo, no ânodo, há a oxidação do titânio metálico, conforme a equação 4 abaixo:



Concomitantemente, íons negativos (OH^{-}) migram para a superfície do eletrodo de trabalho (ânodo) e reagem com o cátion de titânio recém-formado, conforme a equação 5 abaixo:



O hidróxido formado se decompõe em fórmula mais estável, como mostrado na equação 6 abaixo:



A formação do óxido na superfície do titânio é verificada pela diminuição da corrente devido à alta resistência do material que está sendo formado no eletrodo de trabalho. Essa propriedade é explicada pela Lei de Ohm, conforme equação 7 abaixo:

$$U = Rxi = \left(\frac{\rho xl}{A} \right) xi \text{ (Eq. 7)}$$

Onde:

U= potencial aplicado;

R= resistência total do sistema;

i = corrente elétrica;

ρ = resistividade do óxido;

l = espessura do óxido;

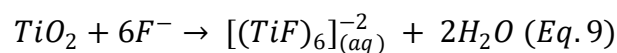
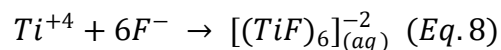
A= área superficial do óxido.

Como o potencial aplicado (U) é constante, no caso da anodização potencioestática, quanto maior é a resistência (R) do material formado, menor é a corrente elétrica (i) que passa pelo material.

A passagem da região I para a II se dá quando o óxido formado sob o filme atinge um limite de espessura máxima, e então a corrente elétrica chega ao seu menor valor.

Estágio II: Neste estágio há o aumento da corrente devido a diminuição da resistência do óxido, relacionado ao ataque dos íons fluoreto em locais onde possivelmente a espessura do óxido é menor, rachaduras ou defeitos na estrutura do material existem. A corrente aumenta à medida que a área reativa aumenta, ou seja, os íons têm maior facilidade de se movimentarem, induzindo as reações de dissolução do óxido iniciando a modificação superficial do filme (REGONINI e colab., 2013).

Pode-se observar a partir da Eq. 7 que, considerando a resistividade (ρ) do óxido (valor intrínseco de cada material) e o potencial aplicado (U) que são constantes, o que justifica a diminuição da corrente elétrica (i) é o aumento considerável da área superficial do óxido superficial, que é causada pelas reações de dissolução do óxido, induzindo a formação de poros na superfície do metal, que posteriormente darão origem a formação nanotubular, como demonstrado nas equações químicas 8 e 9:



Para explicar a formação distinta dos nanotubos, outro fator que deve ser levado em consideração é o acúmulo do estresse compressivo que a superfície do óxido sofre durante a aplicação da corrente elétrica. O estresse é criado inicialmente pela expansão de volume que a formação do óxido causa. Para compensar o estresse da interface metal/óxido o óxido que já apresentava uma formação porosa é empurrado para cima e então os nanotubos são formados (ZHOU, Xuemei e

Plasma sanguíneo	142,0	5,0	1,5	2,5	103,0	27,0	1,0	0,5
Solução SBF	142,0	5,0	1,5	2,5	148,8	4,2	1,0	0

Tabela 1: Concentração de íons no plasma sanguíneo e de solução de SBF. Fonte: (KOKUBO; TAKADAMA, 2006), com modificações.

Esta solução pode ser corrosiva ao metal em concentrações altas devido a presença de cloreto, porém quando a porcentagem é baixa pode-se obter um implante que contenha uma quantidade de íons que facilitam o processo de implantação. Estes mesmos íons podem ser encontrados no plasma sanguíneo, facilitando a formação da hidroxiapatita no processo de mineralização como mostrado na Figura 1 (KOKUBO; TAKADAMA, 2006).

3.3. UTILIZAÇÃO DOS NANOTUBOS DE DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO IMPLANTE

3.3.1. PROLIFERAÇÃO CELULAR E INTERAÇÃO COM O HOSPEDEIRO

Alguns estudos realizados por Popat *et al.*, demonstram que a estrutura nanotubular apresenta maiores taxas de adesão, proliferação e viabilidade celular quando comparadas a superfícies não nanoestruturadas do titânio. Superfícies texturizadas também demonstraram maior atividade de fosfatase alcalina (ALP) sem causar respostas negativas do sistema imune. Além disso, a biocompatibilidade pode ser comprovada a partir de análises histológicas de tecido/implantes realizados em ratos, onde se destaca a ausência de inflamação ou fibrose (POPAT; LEONI e colab., 2007; POPAT; ELTGROTH e colab., 2007b; POPAT; ELTGROTH e colab., 2007^a; LOSIC; SIMOVIC, 2009).

Porém, diversos fatores influenciam na boa interação entre as células ósseas e o implante, como a estrutura (diâmetro e comprimento dos nanotubos), energia superficial, cristalinidade, medida de ângulo de contato (molhabilidade), entre outros (ROSA e colab., 2014; ZHOU, Wei e colab., 2006).

3.3.2. MOLHABILIDADE E ENERGIA SUPERFICIAL

Dentre os fatores citados anteriormente, a molhabilidade desempenha um papel fundamental no processo de osseointegração, afetando na adesão do ácido desoxirribonucleico (DNA), de proteínas e de células (SHIN e colab., 2011). Dentre elas, as proteínas executam um papel central, sendo o primeiro evento de interação com o biomaterial implantado, determinando os processos subsequentes, como o crescimento celular, diferenciação e formação da matriz celular (OTHMAN e colab., 2018).

Estudos de Elias *et al.* mostraram que as superfícies mais hidrofílicas, que apresentam uma grande quantidade de íons hidroxila, se mostraram melhores no sentido de adesão celular e estimularam a adesão proteica na superfície (ELIAS e colab., 2008), outros estudos também sugerem a preferência de células ósseas, osteoblastos e fibroblastos, por superfícies que apresentam maior hidrofiliabilidade (FERRARIS e colab., 2015; ELIAS e colab., 2008).

Outros estudos também mostram que as superfícies rugosas do dióxido de titânio apresentam uma maior proliferação de células osteoblásticas na superfície do implante (KIM e colab., 2014). A rugosidade pode ser representada por exemplo, pela modificação superficial formando nanoestruturas nas superfícies de titânio metálico.

3.3.3. NANORESERVATÓRIO DE DROGAS

Outra problemática envolvida em procedimentos médicos relacionados a aplicação de implantes são as infecções bacterianas que eventualmente podem ocorrer algumas horas após o procedimento cirúrgico ser finalizado. Muitas vezes sendo obrigatório a retirada do implante para evitar maiores complicações. Para evitar a infecção e dores, há administração de drogas orais, geralmente antibióticos, anti-inflamatórios, anestésicos tanto no pré como pós o procedimento cirúrgico. Porém, em alguns casos não é o suficiente para evitar as infecções, pois a administração convencional de drogas nem sempre traz perfis cinéticos eficientes, apresentando picos elevados na corrente sanguínea horas após a ingestão, porém a concentração decai rapidamente e nem sempre o princípio ativo chega ao local desejado (TRIKERIOTIS; GHANOTAKIS, 2007; LOSIC; SIMOVIC, 2009).

Essas limitações não podem ser superadas pela ingestão sistêmica de grandes quantidades de antibióticos, anti-inflamatórios, e anestésicos por exemplo,

pois estes podem causar a intoxicação de órgãos (POPAT; ELTGROTH e colab., 2007b)

Uma das maneiras de evitar os problemas relacionados com a administração convencionais é a administração local do fármaco na superfície do implante (*in situ*). Assim, as superfícies nanoporosas ou nanotubulares podem servir de plataforma do fármaco dentro de suas cavidades, oferecendo a vantagem de altas concentrações de fármaco no local implantado e sem a toxicidade sistêmica devido a altas quantidades (POPAT; ELTGROTH; *et al.*, 2007a) . Além do mais, através do processo de anodização, os nanotubos de dióxido de titânio podem possuir comprimento e diâmetro específicos que podem ser modificados para satisfazer requisitos individuais que cada medicamento possui (como o tamanho da molécula e taxa de liberação), sendo que o comprimento dos nanotubos é um dos fatores que tem mais influência na cinética de liberação dos fármacos (POPAT *et al.*, 2007b; LOSIC; SIMOVIC, 2009).

Alguns estudos já comprovaram a eficácia da utilização de implantes de nanotubos de dióxido de titânio dopados com diferentes antibióticos, e em todos eles o biomaterial foi capaz de inibir ou diminuir a proliferação bacteriana (JOSE e colab., 2005; ANTOCI e colab., 2008).

3.4. LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os sistemas de liberação de fármacos foram primeiramente descritos por Buchholz *et al.* na década de 70 e desde então há um massivo estudo sobre esta temática (AW e colab., 2012).

A vantagem da utilização das matrizes nanotubulares em sistemas de liberação se dá devido ao fato de que a liberação do princípio ativo pode ser controlada com diversos fatores, como citado anteriormente (tamanho da nanotubo, diâmetro do poro, etc.). Porém, em alguns casos, somente estes parâmetros não são suficientes para fazer com que o princípio ativo fique o tempo necessário para evitar a proliferação bacteriana ou para que a inflamação não ocorra. Além disso, na maioria dos casos, há uma liberação inicial (*burst*) que faz com que praticamente todo o medicamento reservado nas cavidades do nanotubos saia de forma praticamente instantânea, podendo causar a intoxicação das células ósseas circunvizinhas. (GULATI e colab., 2016) Estudos também mostram que a liberação

inicial muito rápida do fármaco faz com que este fique localizado somente nas regiões muito próximas onde ocorreu a implantação. Porém, com uma liberação mais lenta, o fármaco consegue atingir tecidos ósseos mais profundos (AW e colab., 2012).

3.4.1. MODELOS FÍSICOS E MATEMÁTICOS DE LIBERAÇÃO

A modelagem matemática de sistemas de liberação pode ser muito útil no estudo e desenvolvimento de materiais e também na compreensão dos mecanismos que controlam a liberação dos medicamentos (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

Existem diversos modelos que preveem a matemática de liberação de fármacos, de plataformas que não apresentam erosão e tem dimensões fixas. Normalmente, os processos de liberação se dão por difusão Fickiana (SINN AW e colab., 2014) que é, de forma geral, a passagem do soluto de uma região de maior concentração para uma de menor concentração.

Segundo Sinn Aw et. al, alguns dos principais modelos de liberação de fármaco em nanoestruturas não erosivas são (SINN AW e colab., 2014):

Ordem zero:

$$Q_t = Q_0 + k_0 t$$

Primeira ordem:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - k_1 t$$

Korsmeyer-Peppas:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = kt^n$$

Os parâmetros são: t, tempo; Q_t , quantidade de droga liberada no tempo t em massa; k, k_0 , k_1 e constantes da taxa de liberação; Q_t/Q_∞ , fração de droga liberada no tempo t; n, expoente de liberação usado para caracterizar o sistema de liberação (SINN AW e colab., 2014).

A chamada liberação de ordem zero é a ideal pois a quantidade de droga liberada aumenta linearmente com o tempo, ou seja, a taxa de liberação é constante (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

Para atingir os padrões ideais pode-se, segundo Sinn et. al, controlar a dimensão dos poros (diâmetro e comprimento); controlar a superfície química, mudando a interação da droga com o material; controlar a abertura dos poros depositando camadas de polímero; controlar a degradação do polímero depositado sobre os nanotubos; usando micelas poliméricas como nano-portadores de fármacos dentro dos nanotubos, dentre outras (SINN AW e colab., 2014).

3.4.2. BENZOCAÍNA

A benzocaína (BZC) é um fármaco utilizado como anestésico local, injetável e tópico para alívio da dor (ARAUJO e colab., 2008; MELO e colab., 2010). Esta molécula, etil 4-aminobenzoato, (Fig. 6) é conhecida como um anestésico do tipo éster com uma extremidade pertencente ao grupo amino (MELO e colab., 2010; MELO, 2011).

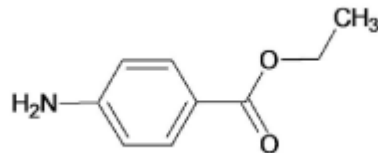


Figura 6: Estrutura molecular da benzocaína

É um dos agentes anestésicos mais antigos e utilizados e é derivado do ácido para-aminobenzoico e apresenta uma baixa solubilidade em água devido suas propriedades hidrofóbicas (WARNKE e colab., 2015; MELO, 2011). A ação deste anestésico é rápida e apresenta uma curta duração (MELO e colab., 2010).

Por geralmente apresentarem característica anfipática, as moléculas anestésicas apresentam grande afinidade pelas membranas das células e a partir disso o funcionamento dos anestésicos em geral se dá pela inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes impedindo o fluxo de íons necessários para que a membrana seja despolarizada (ARAUJO e colab., 2008).

Dependendo de sua formulação, a benzocaína pode ter diferentes tempos de ação. Como gel hidrossolúvel para aplicação na mucosa bucal, a ação desta droga pode durar de 20 a 30 minutos (“Benzocaína: Bula original, extraída manualmente da Anvisa | CR”, [S.d.]).

Sistemas de liberação da benzocaína são bastante estudados na literatura. Jelvehgari, Rashidi, Samadi (2006), estudaram a liberação de benzocaína em sistemas géis de Carbopol obtendo curvas de liberação seguindo as leis de cinética de Higuchi.

Por apresentar uma curta duração anestésica, a liberação lenta deste fármaco é interessante visando o aumento do tempo de ação desta molécula, proporcionando uma ação mais prolongada de alívio de dor local no local em que o implante foi locado.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada para a obtenção das matrizes farmacêuticas de liberação seguiu os seguintes passos e foi realizada por Bruna Lemes da Silva em seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “SÍNTESE DE BIOMATERIAIS À BASE DE Ti6Al4V/TiO₂ PARA LIBERAÇÃO DE BENZOCAÍNA” que gentilmente cedeu seus dados para os cálculos cinéticos de liberação (SILVA, 2021).

4.1. SÍNTESE ELETROQUÍMICA

Para a síntese eletroquímica de nanotubos auto-organizados, foram utilizadas placas de Liga Ti6Al4V (ASTM F136) com 2 cm² de área geométrica. As matrizes foram polidas para a retirada do óxido superficial com lixas de carbetto de silício (1200 mesh), e logo em seguida lavadas com água ultrapura (Mili-Q) e secas a temperatura ambiente.

O processo de anodização foi realizado por um sistema de fonte de tensão constante (MPL-3305M), célula eletroquímica, multímetro digital (Fluke 8846A) e eletrodos, como demonstrado na Figura 7.

Como eletrodo de trabalho utilizou-se uma placa de Ti6Al4V. Como contra-eletrodos, foram utilizados dois eletrodos de platina, dispostos paralelamente ao eletrodo de trabalho. A célula eletrolítica foi mantida a temperatura constante de 40°C usando um banho termostático.

A síntese eletroquímica foi realizada aplicando uma diferença de potencial de 25 V entre o eletrodo de trabalho e os contra-eletrodos. Os eletrodos foram imersos em uma solução eletrolítica composta de 0,75% m/m de fluoreto de amônio (NH₄F), 9,5% v/v de água Mili-Q (H₂O) e 0,5% v/v de solução SBF, em etilenoglicol (90 % v/v), modificado a partir da metodologia proposta por SIMON e colab., (2019).

Com o intuito de avaliar a influência do tempo de anodização nas propriedades físico-químicas dos filmes, a temperatura e o potencial foram mantidos constantes variando apenas o tempo de síntese, fixados em 10 e 30 minutos.

Desta forma, tem-se dois conjuntos de dados, o primeiro denominado A1 onde o tempo de anodização foi de 10 minutos e o conjunto A3, onde a anodização se deu em 30 minutos

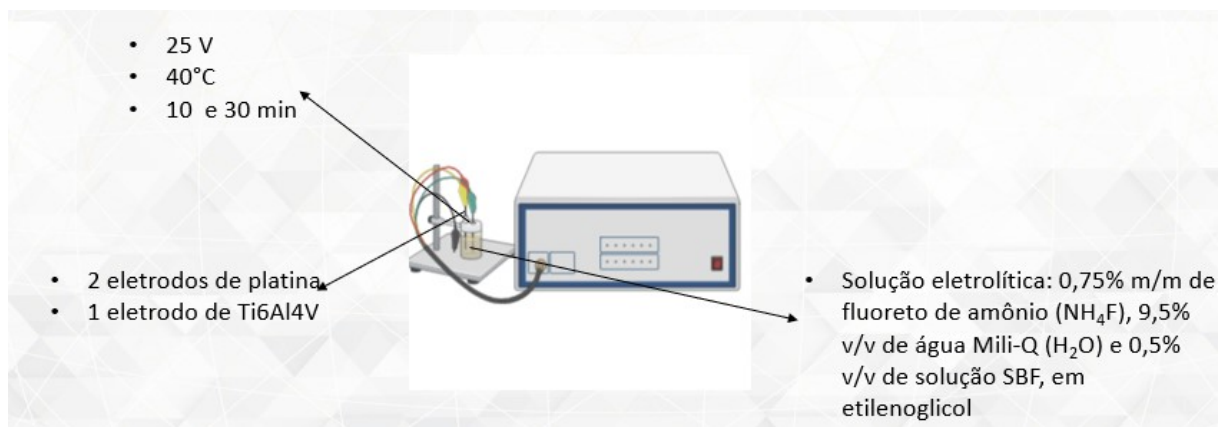


Figura 7: Síntese eletroquímica dos nanotubos feito em BioRender.com

4.2. INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO

A benzocaína (BZC) foi utilizada como uma droga modelo de baixa solubilidade. Primeiramente, os filmes neoformados de 10 e 30 minutos foram submetidos ao carregamento com uma solução de benzocaína (0,4 mg/mL) que foi preparada respeitando o limite de solubilidade e justamente por ser pouco solúvel em água e facilmente solúvel em etanol, a BZC foi dissolvida em 50 mL de etanol P.A. e avolumada em 100 mL com água ultrapura (Milli-Q), obtendo uma concentração final de 0,4 mg/mL segundo a metodologia adaptada de OKAMURA e colab., (2010).

A incorporação do fármaco no interior das nanoestruturas foi realizada por meio da imersão dos filmes em tubos Falcon com 10 mL de solução de BZC (0,4 mg/mL), conforme a metodologia adaptada de Ionita et al. (2017). As amostras foram mantidas por 24 h a temperatura ambiente (25 °C), como mostrado na Figura 8. Em seguida, estas foram secas em estufa com circulação de ar a temperatura de 30 °C (IONITA e colab., 2017).



Figura 8: Incorporação do fármaco nos nanotubos feito em BioRender.com

4.3. ENSAIOS DE LIBERAÇÃO

O ensaio de liberação do fármaco foi realizado em tubos Falcon contendo 5 mL de água ultrapura a temperatura constante de 37°C, simulando a temperatura térmica corporal, segundo a metodologia de Campos (2018). A amostra foi introduzida no primeiro tubo e conduzida ao tubo seguinte em intervalos de tempo pré-determinados de (1, 5, 10, 15, 30 e 60) minutos e (2, 4, 12 e 24) horas (CAMPOS, 2018) como mostrado na Figura 9.

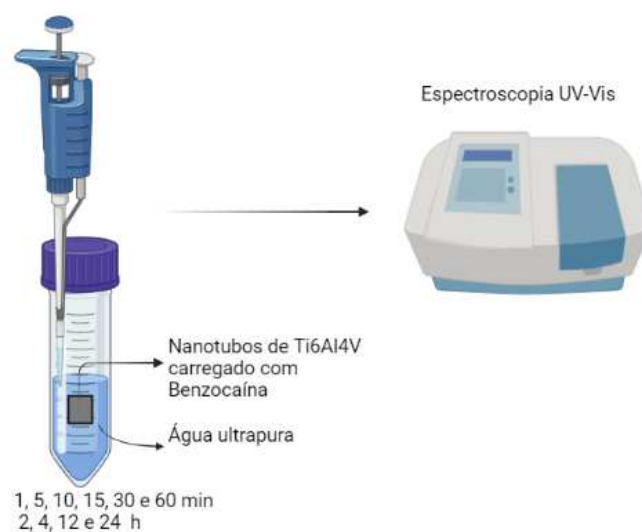


Figura 9: Ensaio de Liberação. Feito em BioRender.com

A quantidade de fármaco liberada em solução nos tempos pré-determinados foi quantificada por meio da técnica de Espectroscopia Ultravioleta-Visível (UV-Vis) no comprimento de onda de absorção máxima da benzocaína, 284 nm.

Também foi realizada uma curva de calibração com a solução contendo a benzocaína e foi quantificada a porcentagem de massa liberada calculada após a obtenção da massa cumulativa liberada e padronizada de BZC.

A quantificação da massa de BZC liberada foi calculada pela porcentagem de massa cumulativa em função do tempo a partir dos dados obtidos da curva de calibração realizada inicialmente.

A porcentagem de fármaco foi calculada, dividindo-se a massa cumulativa de fármaco pela quantidade incorporada no biomaterial.

4.4. DETERMINAÇÃO DE MODELO CINÉTICO

Os dados de liberação de fármaco, tanto para o conjunto A1 quanto pro conjunto A3, foram obtidos em duplicata e a partir disso se extraiu a média dos valores para aplicar os dados nos modelos matemáticos.

Os dados já tratados, foram então modelados e ajustados nas equações condizentes a cada modelo de liberação. Os modelos utilizados para o ajuste dos dados foram o de Ordem-Zero, Primeira-Ordem e de Korsmeyer-Peppas.

Para a obtenção dos parâmetros cinéticos, as equações citadas anteriormente foram linearizadas. A partir da equação gerada foram retirados os parâmetros cinéticos experimentais considerando cada modelo.

A avaliação quantitativa da relação dos resultados em comparação com as curvas simuladas foi realizada a partir do teste de Chi-quadrado (X^2) das curvas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. RESULTADOS

5.1.1. RESULTADOS DE LIBERAÇÃO: CONJUNTO A1

As curvas de liberação das amostras do conjunto A1 são apresentadas na Figura 10 abaixo. Nas curvas se apresenta a massa cumulativa liberada da média e o desvio padrão em função do tempo.

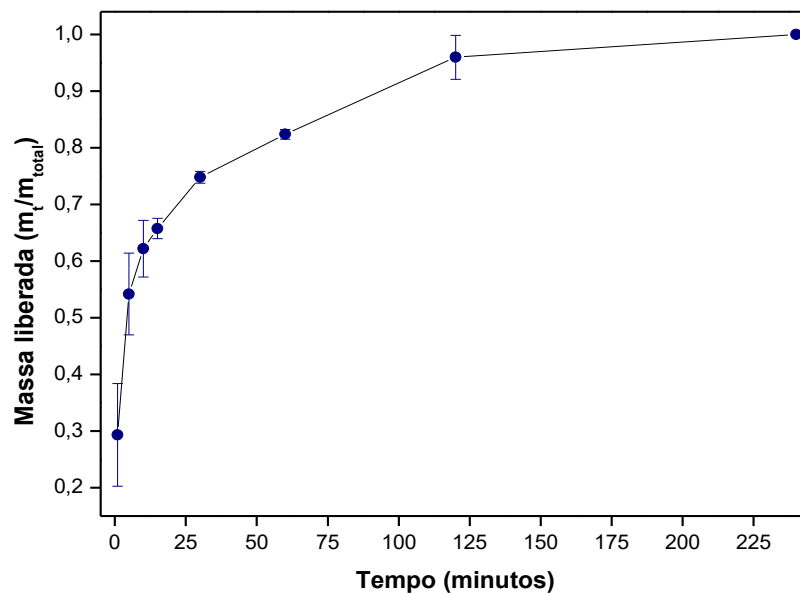


Figura 10: Gráfico da média e variância das massas liberadas do conjunto de dados A1 em função do tempo.
Fonte: Bruna Lemes da Silva.

5.1.2. RESULTADOS DE LIBERAÇÃO: CONJUNTO A3

As curvas de liberação das amostras do conjunto A3 são apresentadas na Figura 11 abaixo. Nas curvas se apresenta a massa cumulativa liberada da média e o desvio padrão em função do tempo.

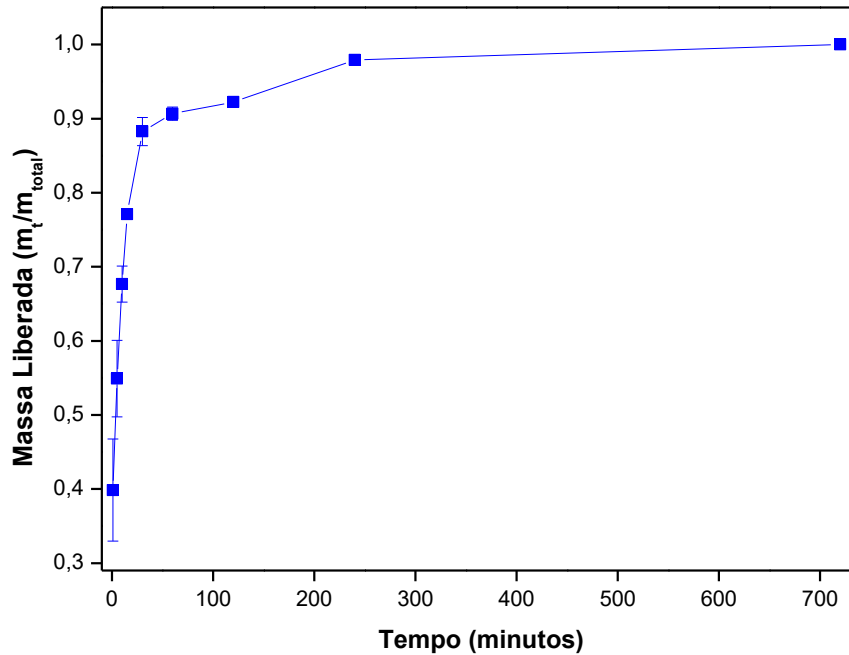


Figura 11: Gráfico da média e variância das massas liberadas do conjunto de dados A3 em função do tempo.
Fonte: Bruna Lemes da Silva.

5.2. MODELAGEM DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

5.2.1. CINÉTICA DE ORDEM ZERO

No caso da cinética de ordem zero, assume-se que as dimensões e a área da plataforma de liberação não se alteram com o tempo e que o estado de equilíbrio não seja atingido. A partir disso obtêm-se a seguinte equação (COSTA e colab., 2001; KALAM e colab., 2007):

$$Q_0 - Q_t = Kt \quad (Eq.1)$$

Sendo, Q_0 a quantidade inicial de massa do fármaco presente na plataforma, Q_t é a quantidade de fármaco no tempo t , e K é constante de proporcionalidade e t o tempo. Rearranjando a equação e dividindo ela por Q_0 , esta pode ser descrita da seguinte forma (Eq.2) (KALAM e colab., 2007; COSTA e colab., 2001):

$$f_t = K_0 t \quad (\text{Eq.2})$$

Sendo que

$$f_t = 1 - \left(\frac{Q_t}{Q_0}\right)$$

É a fração de fármaco dissolvido no tempo t , e K_0 é a constante de liberação de ordem zero.

A liberação neste caso ocorre com uma taxa constante de droga liberada por unidade de tempo. Por causa disso, o gráfico formado para esta liberação da fração do fármaco liberado *versus* tempo é linear (COSTA e colab., 2001; MANADAS e colab., 2002; KALAM e colab., 2007). Por isso, a Eq. 2 ainda pode ser rearranjada e mostrada a partir desta equação (Eq.3) (COSTA e colab., 2001):

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (\text{Eq.3})$$

Onde Q_t é a quantidade de fármaco dissolvido em t , Q_0 é quantidade inicial dissolvido na solução (onde geralmente $Q_0 = 0$) e K_0 é a constante de liberação de ordem zero (COSTA e colab., 2001).

Como citado anteriormente, a liberação e ordem-zero produz um gráfico de liberação de massa cumulativa linear, ou seja, constante com o tempo. Este modelo é o que mais se aproxima de um ideal e liberação (SINN AW e colab., 2014).

Este modelo em geral é usado para descrever a dissolução de diversos fármacos, como em sistemas transdérmicos, por exemplo. Também pode descrever o modelo de drogas pouco solúveis, formas revestidas e sistemas osmóticos (VARELAS e colab., 1995; FREITAS; MARCHETTI, 2005; DASH e colab., 2010).

5.2.1.1. MODELAGEM CINÉTICA DE ORDEM ZERO

O gráfico das curvas das liberações realizadas através das estruturas nanotubulares obtidas com 10 (A1) e 30 (A3) minutos de anodização em comparação com a curva simulada para o modelo de Ordem Zero estão apresentadas nas Figuras 12 e 13:

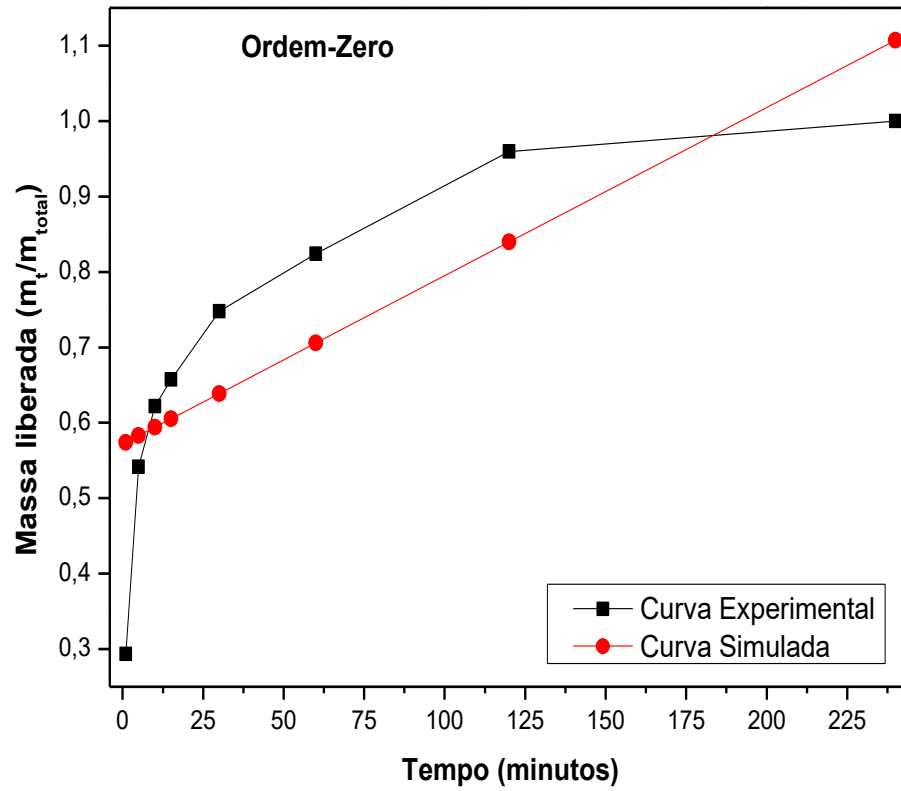


Figura 12: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 10 minutos de anodização (A1) em relação a curva simulada para o modelo de Ordem Zero em função do tempo.
Fonte: Autoria própria.

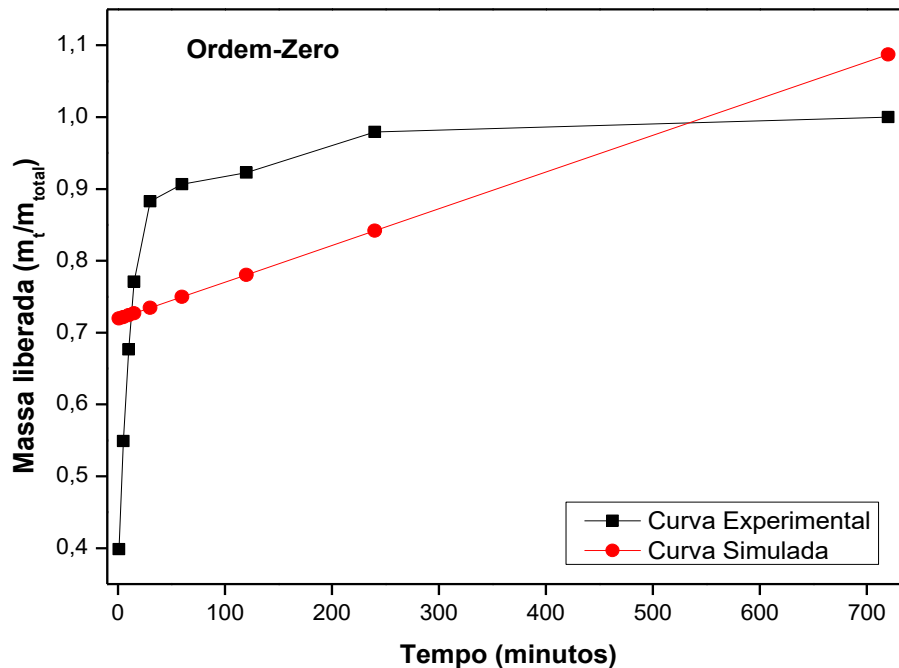


Figura 13: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO₂ obtidas em 10 minutos de anodização (A3) em relação a curva simulada para o modelo de Ordem-Zero em função do tempo. Fonte: Autoria própria.

Pode-se observar a partir da Figura 12 e 13 que a curva experimental se mostrou muito diferente da curva simulada para a liberação de ordem zero para ambos os conjuntos de liberação.

Pode-se notar, a partir do gráfico obtido (Figura 12 e 13) que este modelo não é o ideal para descrever as liberações da benzocaína nesta plataforma de liberação. Este modelo é utilizado para descrever liberações que são constantes em função do tempo, formando um gráfico linear que é o modelo ideal de liberação, não sendo o caso dos conjuntos analisados neste projeto.

A partir das curvas experimentais obtidas, observa-se que para o conjunto A1 a liberação se prolongou até 240 minutos, e verifica-se também, uma liberação inicial do tipo *burst* significativa nos primeiros 50 minutos de liberação.

Já para o conjunto de liberações A3, a liberação se prolongou até 720 minutos e, verifica-se também, uma liberação inicial do tipo *burst* significativa nos primeiros 100 minutos de liberação.

Essa liberação do tipo *burst* é um mecanismo esperado para uma liberação sem uma barreira polimérica retardando a liberação do fármaco.

5.2.2. CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM

O modelo de cinética de primeira ordem foi proposto aplicado inicialmente por Gibaldi e Feldman, no ano de 1967 e mais tarde em 1969 por Wagner (COSTA e colab., 2001; KALAM e colab., 2007).

Para compreender esta cinética, primeiro deve-se entender a teoria da dissolução de Noyes Whitney. Este fenômeno apresenta a seguinte equação (Eq. 4) (COSTA e colab., 2001):

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C) \quad (\text{Eq. 4})$$

Onde C é a concentração do soluto no tempo t , C_s é a solubilidade na temperatura que o experimento está sendo submetido e K é a constante de proporcionalidade de primeira ordem. Brunner em 1900, incorporou o termo S na equação que o valor de área de dissolução, obtendo (COSTA e colab., 2001):

$$\frac{dC}{dt} = K_1 S (C_s - C) \quad (\text{Eq. 5})$$

Sendo, K_1 a constante de proporcionalidade desta equação.

Utilizando a Primeira Lei de Fick, pode-se relacionar as constantes de proporcionalidade (Eq. 6) (COSTA e colab., 2001):

$$k_1 = \frac{D}{Vh} \quad (\text{Eq. 6})$$

A partir da Equação 6 sobre a constante de proporcionalidade de dissolução de Noyes Whitney, pode-se multiplicar os dois lados por V , e considerando que:

$$K = k_1 V$$

Obtêm-se a seguinte relação:

$$K = \frac{D}{h} \quad (\text{Eq.7})$$

Onde D é o coeficiente de difusão do soluto nos meios de dissolução, V é o volume de dissolução do líquido e h é a largura da camada de difusão (COSTA e colab., 2001).

Hixson e Crowell modificaram a equação de Noyes-Whitney (Eq.8):

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C) \quad (\text{Eq.8})$$

Onde W é a quantidade de soluto no tempo t , dW/dt é a taxa de passagem de soluto na solução no tempo t e K é a constante de proporcionalidade.

Aplicando esta equação no modelo de Hixson e Crowell, a equação pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{KS}{V} (VC_s - W) = k(VC_s - W) \quad (\text{Eq.9})$$

Sendo:

$$k = k_1 S$$

Caso a liberação do fármaco ocorra em uma área constante e em condições ideais (sink), a Equação 9, após sua integração, se torna:

$$W = VC_s(1 - e^{-kt}) \quad (\text{Eq.10})$$

Aplicando o Logaritmo em ambos os lados da equação, temos:

$$\log (VC_s - W) = \log VC_s - \frac{kt}{2.303} \quad (\text{Eq.11})$$

Sendo assim, a equação pode ser reescrita das seguintes formas:

$$Q_t = Q_0 e^{-K_1 t} \quad (\text{Eq.12})$$

$$\ln\left(\frac{Q_t}{Q_0}\right) = -K_1 t \quad (\text{Eq.13})$$

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t \quad (\text{Eq.14})$$

Ou da forma mais conhecida:

$$\log Q_t = \log Q_0 - \frac{K_1 t}{2.303} \quad (\text{Eq.15})$$

Onde Q_1 é quantidade de fármaco liberado no tempo t , Q_0 é a quantidade de massa inicial do fármaco no sistema de liberação e K_1 é a constante de liberação para a cinética de primeira ordem.

A representação gráfica logarítmica da droga liberada *versus* o tempo é linear. As moléculas farmacêuticas que em geral seguem este modelo são as que possuem drogas hidrossolúveis em matrizes porosas, liberando o fármaco de forma proporcional a quantidade que resta na matriz, desta forma a quantidade fármaco liberada diminui por unidade de tempo (MULYE; TURCO, 1995; MANADAS e colab., 2002; KALAM e colab., 2007; COSTA e colab., 2001).

5.2.2.1. MODELAGEM CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM

O gráfico das curvas das liberações realizadas através das estruturas nanotubulares obtidas com 10 e 30 minutos de anodização em comparação com a curva simulada para o modelo de Primeira Ordem estão apresentadas nas Figuras 14 e 15:

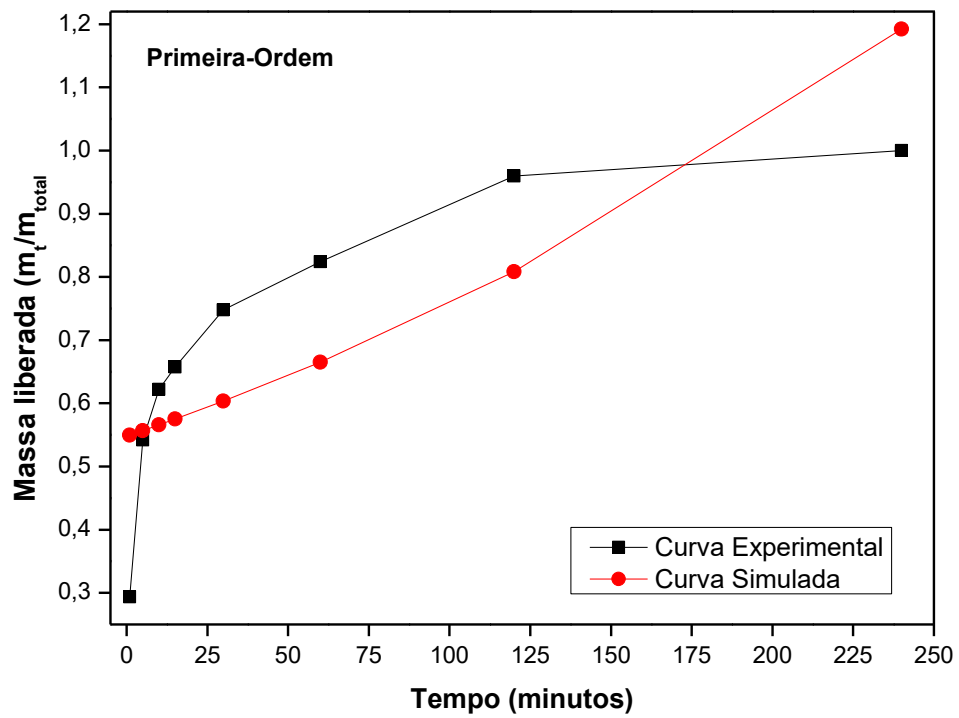


Figura 14: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 10 minutos de anodização (A1) em relação a curva simulada para o modelo de Primeira-Ordem em função do tempo. Fonte: Autoria própria.

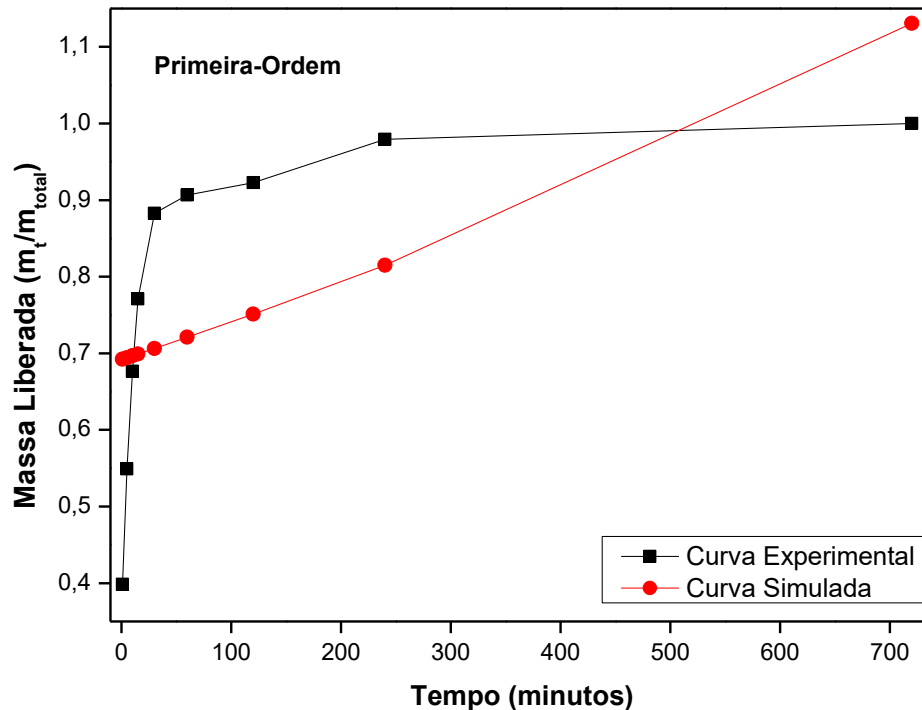


Figura 15: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 30 minutos de anodização (A3) em relação a curva simulada para o modelo de Primeira-Ordem em função do tempo. Fonte: Autoria própria.

Pode-se observar a partir da Figura 14 e 15 que as curvas experimentais se mostraram muito diferentes das curvas simuladas para a liberação de primeira ordem.

Pode-se notar, a partir dos gráficos obtidos (Figura 14 e 15) que este modelo também não é o ideal para descrever as liberações da benzocaína nesta plataforma de liberação.

Como citado anteriormente, este modelo geralmente descreve a liberação de fármacos hidrossolúveis na matriz de liberação e desta forma, a liberação ocorre de forma proporcional a quantidade restante na matriz, formando um gráfico linear. Pelo fato da benzocaína ser um fármaco muito insolúvel na matriz na qual ele foi liberado, a água, a liberação dos conjuntos A1 e A3 não segue este modelo.

Em ambos os casos, as curvas experimentais obtiveram uma liberação do tipo *burst* inicial e o tempo de liberação total foi maior no conjunto A3 do que no conjunto A1.

5.2.3. KORSMEYER-PEPPAS

No ano de 1983, Kosmeyer e Peppas desenvolveram um modelo de liberação semi-empírico de liberação a partir de uma matriz polimérica (Eq. 22) (KORSMEYER e colab., 1983):

$$f_t = kt^n \quad (\text{Eq. 22})$$

Onde k é a constante que engloba todas as características físico-químicas da droga presente na matriz polimérica, n o expoente de liberação e t é a fração de tempo de liberação do fármaco e sua função pode ser descrita por Q_t/Q_∞ (COSTA e colab., 2001), desta forma, obtêm-se (Eq. 23):

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = at^n \quad (\text{Eq. 23})$$

Neste caso, a fração M_t/M_∞ é a fração de droga liberada, k a constante cinética, t é o tempo de liberação e n é o expoente difusional da droga. Esta expressão pode ser utilizada para explicar a liberação de fármacos, independente da forma geométrica da matriz de liberação (PEPPAS; SAHLIN, 1989; RITGER; PEPPAS, 1987a).

Essa equação pode ser utilizada somente no caso de uma liberação unidimensional e geralmente em casos de liberação controlado por inchaço de matriz (RITGER; PEPPAS, 1987a; RITGER; PEPPAS, 1987b; MANADAS e colab., 2002)

A partir desta equação, Peppas desenvolveu diferentes valores de n que são diferenciadas pelos mecanismos de liberação, como mostrado na Tabela 3 (PEPPAS; SAHLIN, 1989; DASH e colab., 2010; PAARAKH e colab., 2019):

Expoente de Liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco	Taxa em Função do Tempo
<0,5	Difusão Quase-Fickiana	t^n
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
0,5<n<1,0	Transporte anômalo	t^{n-1}

1,0	Transporte Caso-II	Liberação de Ordem-Zero
>1,0	Transporte Super-Caso-II	t^{n-1}

Tabela 2: Mecanismos de difusão e seus respectivos expoentes de liberação e taxas de liberação em função do tempo a partir da interpretação da equação de Peppas. Fonte: Adaptado de (PEPPAS; SAHLIN, 1989) (DASH e colab., 2010) (PAARAKH e colab., 2019).

Para o caso de cilindros, $n=0,45$ ao invés de $0,5$ e $n=0,89$ ao invés de $1,0$ (COSTA e colab., 2001).

A difusão de Fick ocorre da forma usual, em que a espécie química se difunde através do gradiente de concentração, do mais concentrado para o menos concentrado. Já para o mecanismo de difusão de Caso-II, a difusão está associada ao estresse e o estado de transição de polímeros hidrofílicos que incham em água ou em fluidos corporais (PEPPAS; SAHLIN, 1989).

A difusão quase-fickiana e fickiana se aplica para matrizes não expansíveis (PAARAKH e colab., 2019)

A partir disso, foi realizada a modelagem matemática a partir da Equação 23, simulando uma curva de liberação comparada com a curva experimental para os dois conjuntos de dados A1 e A3.

5.2.3.1. MODELAGEM CINÉTICA DE KORSMEYER-PEPPAS

O gráfico das curvas das liberações realizadas através das estruturas nanotubulares obtidas com 10 e 30 minutos de anodização em comparação com a curva simulada para o modelo de Korsmeyer-Peppas está apresentado nas Figuras 20 e 21:

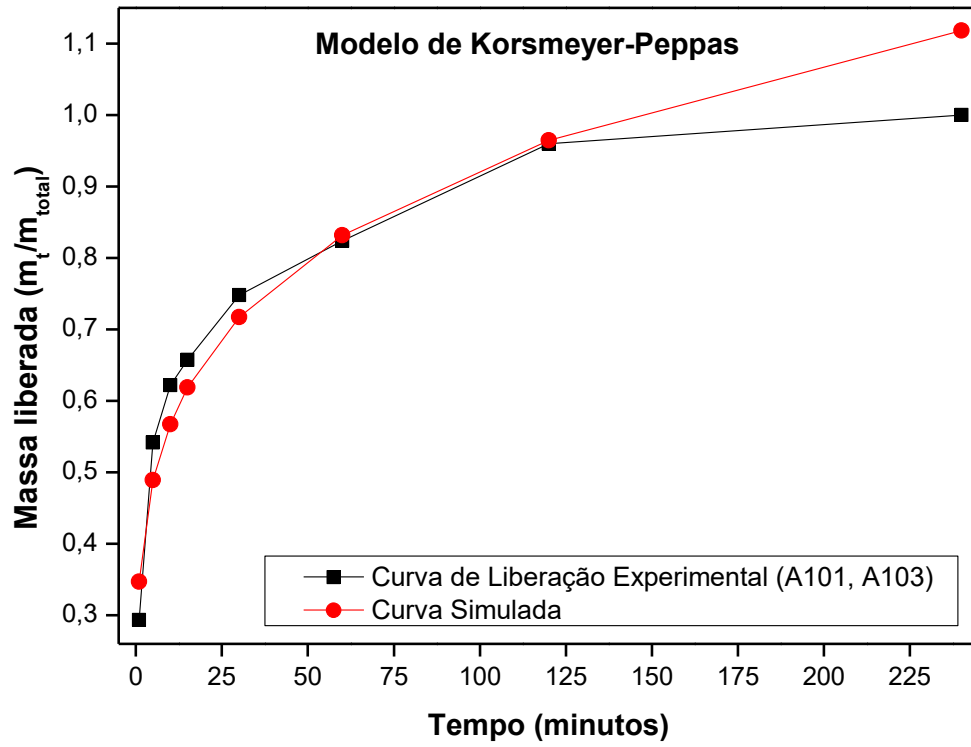


Figura 16: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 10 minutos de anodização (A1) em relação a curva simulada para o modelo de Korsmeyer-Peppas em função do tempo. Fonte: Autoria própria.

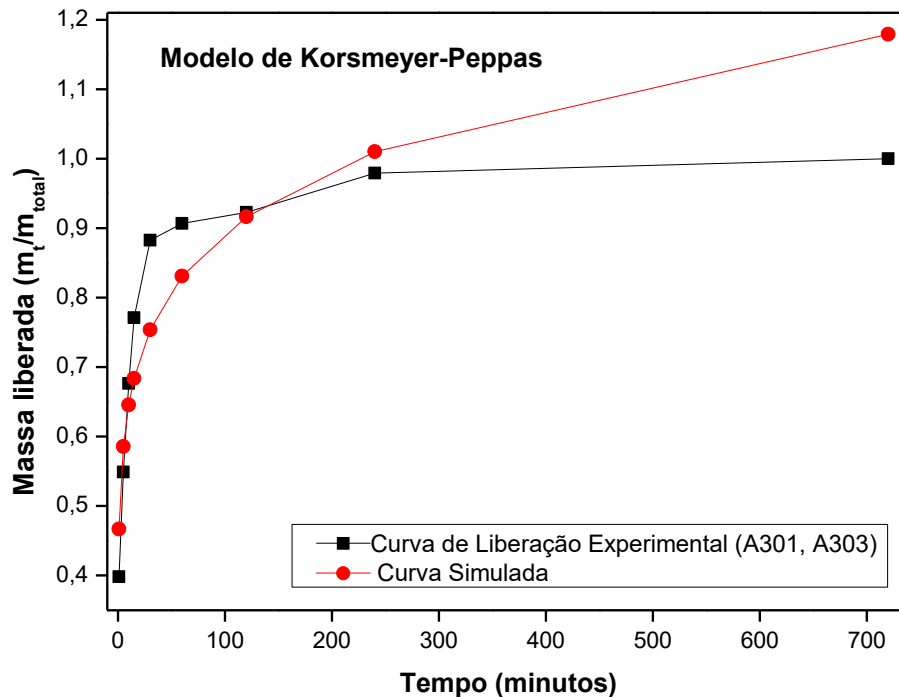


Figura 17: Gráfico da liberação experimental da benzocaína através da estrutura nanotubular de TiO_2 obtidas em 30 minutos de anodização (A3) em relação a curva simulada para o modelo de Korsmeier-Peppas em função do tempo. Fonte: Autoria própria.

Pode-se observar a partir das Figuras 20 e 21 que as curvas experimentais de ambos os conjuntos se apresentaram muito próxima a curva simulada para o modelo de Korsmeier-Peppas. Porém, a qualidade do ajuste dos dados experimentais diminui em função do tempo para o modelo.

Considerando a massa cumulativa em função do tempo, verifica-se também uma liberação inicial do tipo *burst* significativa nos primeiros 50 minutos de liberação para o conjunto A1 e em aproximadamente 100 minutos para o conjunto A3.

Este modo de liberação inicial de uma alta quantidade de droga é esperado para uma liberação sem uma barreira polimérica para retardar a liberação da droga.

Mas também pode-se observar que, para ambos os conjuntos, a partir dessa liberação *burst*, a liberação permaneceu durante 4 horas para o conjunto A1 e 12 horas para o conjunto A3, em quantidades menores de liberação, mas ainda assim um tempo significativo se comparado a outros modelos que incorporaram a benzocaína em materiais poliméricos para obter este tempo de liberação (FERREIRA e colab., 2012).

De forma geral, a ação prolongada da benzocaína em ambos os conjuntos estudados foi vantajosa por apresentar um tempo de liberação que supera o tempo de ação da droga em formulações tópicas, que geralmente se dá entre 20 e 30 minutos.

No caso do conjunto A3, o tempo de anodização é maior (30 minutos), quando comparado com A1 (10 minutos). Foi constatado através de técnicas quantitativas realizadas pela acadêmica Bruna Lemes da Silva em seu trabalho “SÍNTESE DE BIOMATERIAIS À BASE DE Ti6Al4V/TiO₂ PARA LIBERAÇÃO DE BENZOCAÍNA” que quanto maior o tempo de anodização, maior o comprimento dos nanotubos. Desta forma, pode-se deduzir, que, para este caso, quanto maior o comprimento do nanotubo, maior o tempo de liberação do fármaco.

Os dados cinéticos obtidos para esse modelo para as curvas experimentais do modelo de Korsmeyer-Peppas estão apresentados na Tabela 4 abaixo:

Parâmetros	A1	A3
Expoente Difusional (n)	0,2135	0,1409
Constante Cinética (k)	0,3471	0,4667
Chi-Quadrado (X²)	0,0354	0,0821

Tabela 3: Parâmetros cinéticos obtidos a partir da adequação das curvas experimentais ao modelo de Korsmeyer-Peppas, expoente difusional (n), constante cinética (k) e o chi-quadrado (X²). Fonte: Autoria própria.

A partir dos valores de n descritos na Tabela 4 e considerando que a plataforma de liberação que neste caso são os nanotubos, devem ser considerados os valores definidos para o cilindro. Desta forma os valores de n para o conjunto A1 (n= 0,2135) e para o conjunto A3 (n=0,1409) ficaram abaixo de 0,45 (n<0,45). Este valor indica que a liberação do fármaco é através do mecanismo de Difusão Quase-Fickiana, ou seja, a liberação é a partir de uma matriz que não se expande, que mantém suas dimensões fixas, que é o caso da nanotubos de TiO₂ (PAARAKH e colab., 2019).

Já a constante cinética obtida para a liberação total do fármaco foi de 0,347 min⁻¹ para o conjunto A1 e de 0,4667 para o conjunto A3, sendo que este valor equivale ao coeficiente linear da curva. Este parâmetro é utilizado para definir se a cinética de liberação ocorreu de forma mais rápida ou mais lenta, quanto mais alto o

valor do k mais rápida, e analogamente, quanto menor o valor de k, menor é a cinética de liberação do fármaco (WU e colab., 2019).

O conjunto A3, devido as suas propriedades dimensionais obtidas através de um maior tempo de anodização, incorporou mais massa de benzocaína em sua nanoestrutura, justificando essa liberação maior de droga em função do tempo.

Os valores de X^2 obtido a partir das análises quantitativas para a curva experimental em relação a simulada apresentaram um valor muito baixo para os dois conjuntos de liberação, sendo menor ainda para o conjunto A1. Neste teste, quanto mais próximo de zero, maior a similaridade das curvas. Assim, destaca-se que há uma boa correlação dentre os dados experimentais em relação ao simulado, mostrando que o ajuste destes dados é bem representado pelo modelo de Korsmeyer-Peppas.

Por não ser uma liberação através de uma matriz polimérica, como é a liberação que o modelo se propõe a descrever, este modelo pode não ser o mais adequado para a avaliação desta liberação, mas de forma comparativa, este modelo é interessante e apresentou valores compatíveis e justificáveis.

5.2.3.1.1. OTIMIZAÇÃO DO MODELO KORSMEYER-PEPPAS: CONJUNTO A1

Por ser o modelo que mais se ajusta aos valores experimentais, foi realizada uma otimização dos dados, variando os parâmetros de k e n com o objetivo de encontrar os valores dos parâmetros no qual a curva simulada apresentaria mais semelhança com a curva experimental.

Inicialmente fixou-se um valor de k, que foi o valor obtido na curva experimental apresentado na Tabela 8, e variou-se o valor do expoente difusional (n), ou seja, o coeficiente angular, como descrito na Tabela 5 abaixo:

Curvas	Parâmetros		
	Valores de n	Valores de k	Valores de X^2
b)	0,2135	0,3471	0,0354
c)	0,200	0,3471	0,0445
d)	0,205	0,3471	0,0375
e)	0,210	0,3471	0,0348

Tabela 4: Valores dos parâmetros, fixos para a constante cinética (k) e variáveis para o expoente de difusão (n) para as simulações de otimização juntamente com seus valores de X^2 . Fonte: Autoria própria.

As curvas simuladas com os valores de n modificados estão apresentados na Figura 22 abaixo:

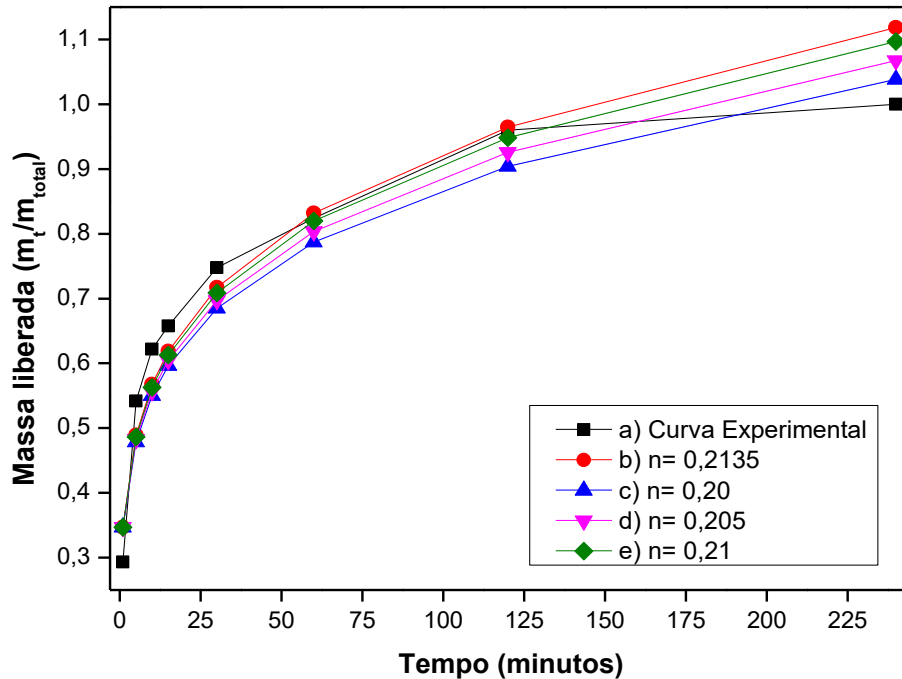


Figura 18: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada ($n=0,2135$), e das curvas simuladas c) $n=0,20$; d) $n=0,205$ e e) $n=0,21$ para otimização com variação no valor do n . Fonte: Autoria própria.

A partir do gráfico obtido (Figura 19) e dos valores de X^2 das curvas (Tabela 9) pode-se observar que as curvas d e e, ou seja, $n=0,205$ e $n=0,210$ respectivamente, se assemelharam e aproximaram-se da experimental considerando que estas obtiveram o menor valor de X^2 . Desta forma estes dois diferentes valores de n serão fixadas para variação da constante cinética k .

O primeiro teste se dará com o $n=0,205$ que foi fixado e a variável k foi variada, como mostrado na Tabela 6 abaixo:

Curvas	Parâmetros		
	Valores de n	Valores de k	Valores de X^2
b)	0,205	0,3471	0,0374

c)	0,205	0,335	0,0573
d)	0,205	0,340	0,0473
e)	0,205	0,355	0,0322
f)	0,205	0,360	0,0319

Tabela 5: Valores dos parâmetros, fixos para o expoente de liberação ($n=0,205$) e variáveis para a constante cinética para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.

As curvas simuladas com os valores de k modificados e com o $n=0,205$ estão apresentados na Figura 23 abaixo:

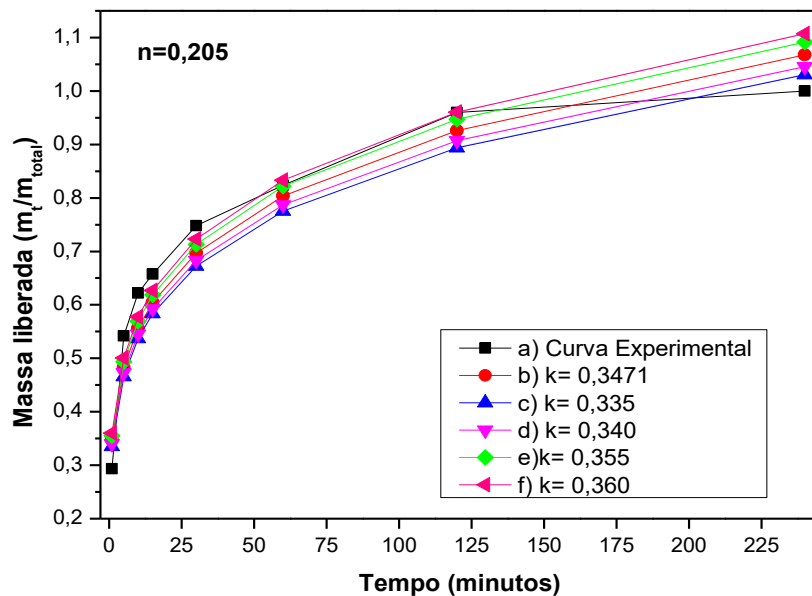


Figura 19: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada ($k=0,3471$), e das curvas simuladas c) $k=0,335$; d) $k=0,340$; e) $k=0,355$ e f) $k=0,360$ para otimização com variação no valor do k e fixo $n=0,205$. Fonte: Autoria própria.

O segundo teste se deu com o $n=0,210$ que foi fixado e a variável k foi variada, como mostrado na Tabela 7 abaixo:

Curvas	Parâmetros		
	Valores de n	Valores de k	Valores de X^2
b)	0,210	0,3471	0,0348
c)	0,210	0,335	0,0475
d)	0,210	0,340	0,0404

e)	0,210	0,355	0,0341
f)	0,210	0,360	0,0366

Tabela 6: Valores dos parâmetros, fixos para o expoente de liberação ($n=0,205$) e variáveis para a constante cinética para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.

As curvas simuladas com os valores de k modificados e com o $n=0,210$ estão apresentados na Figura 24 abaixo:

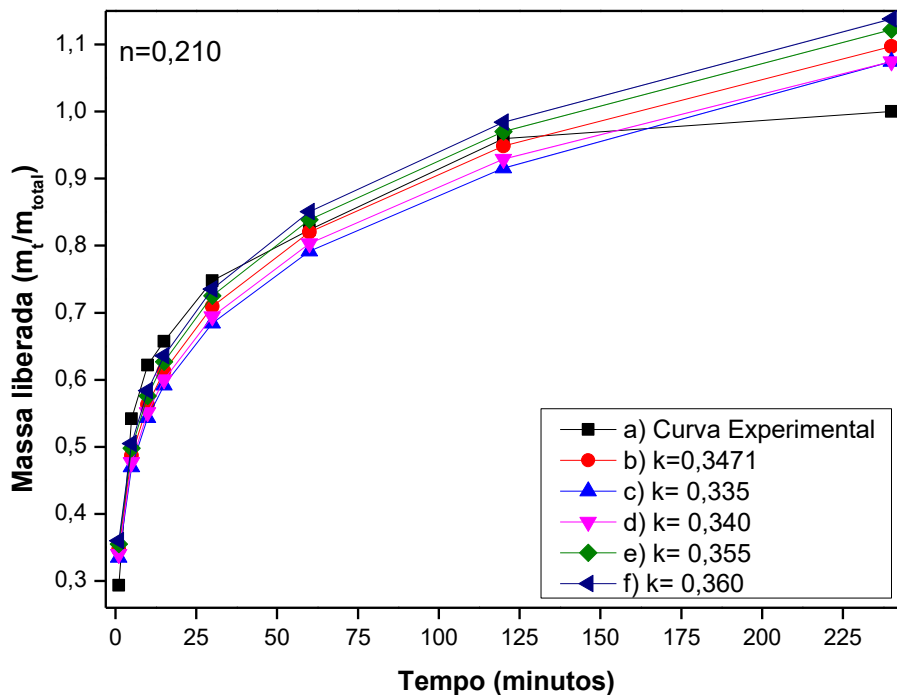


Figura 20: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada ($k=0,3471$), e das curvas simuladas c) $k=0,335$; d) $k=0,340$; e) $k=0,355$ e f) $k=0,360$ para otimização com variação no valor do k e fixo $n=0,210$. Fonte: Autoria própria.

A partir das simulações realizadas e com os cálculos de X^2 obtidos a partir destas otimizações, pode-se observar que, em média, as curvas com os valores tanto de $n=0,205$ quanto de $n=0,210$ variando os valores da constante cinética apresentaram baixos valores X^2 , sendo 0,0375 e 0,0348 respectivamente.

Através da tabela 10, onde o $n=0,205$, a variação da constante cinética (k) da liberação também influenciou nos valores de X^2 , sendo que os melhores valores obtidos foram com o aumento do valor desta variável. Neste caso, o melhor valor obtido foi quando $k=0,360$ onde o X^2 foi de 0,0319 e o de $k=0,355$ onde o X^2 foi de 0,0322.

Neste caso, quando maior foi o valor simulado da constante cinética, melhor a curva simulada fitou com a curva experimental, demonstrando que o aumento da cinética de liberação melhora os valores de X^2 para o conjunto A1.

Já para o valor de $n=0,210$ constante o melhor valor obtido foi com a variável de $k=0,3471$ apresentando o valor de $X^2=0,0348$.

A partir disso, pode-se observar que para que a curva experimental apresentasse um melhor valor de X^2 em relação a simulada e para que se enquadrasse da melhor forma no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, os parâmetros de ajuste deveriam ser como os da Tabela 8:

Parâmetros	Valores de n	Valores de k	Valores de X^2
Valor Fit Original	0,2135	0,3471	0,0354
Valor Fit Simulado 1	0,205	0,360	0,0319
Valor Fit Simulado 2	0,205	0,355	0,0322
Valor Fit Simulado 3	0,210	0,3471	0,0348

Tabela 7: Valores dos parâmetros de expoente difusional (n), constante cinética (k) e X^2 para os parâmetros de fit original, fit simulado 1, fit simulado 2 e fit simulado 3. Fonte: Autoria própria.

5.2.3.1.2. OTIMIZAÇÃO KORSMEYER-PEPPAS: CONJUNTO A3

Por apresentar o melhor modelo para este conjunto de dados A3, este modelo foi utilizado para a realização de uma otimização dos dados, variando os parâmetros de k e n com o objetivo de verificar se há valores de parâmetros nos quais a curva apresentaria um valor ainda menor de X^2 .

Inicialmente fixou-se um valor de k, que foi o valor obtido na curva experimental apresentado na Tabela 9, e variou-se o valor do expoente difusional (n).

Curvas	Parâmetros		
	Valores de n	Valores de k	Valores de X^2
b)	0,1409	0,4667	0,0821
c)	0,1380	0,4667	0,0823
d)	0,1350	0,4667	0,0848

e)	0,1300	0,4667	0,0941
----	--------	--------	--------

Tabela 8: Valores dos parâmetros, fixos para a constante cinética (k) e variáveis para o expoente de difusão para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.

As curvas simuladas com os valores de n modificados estão apresentados na Figura 25 abaixo:

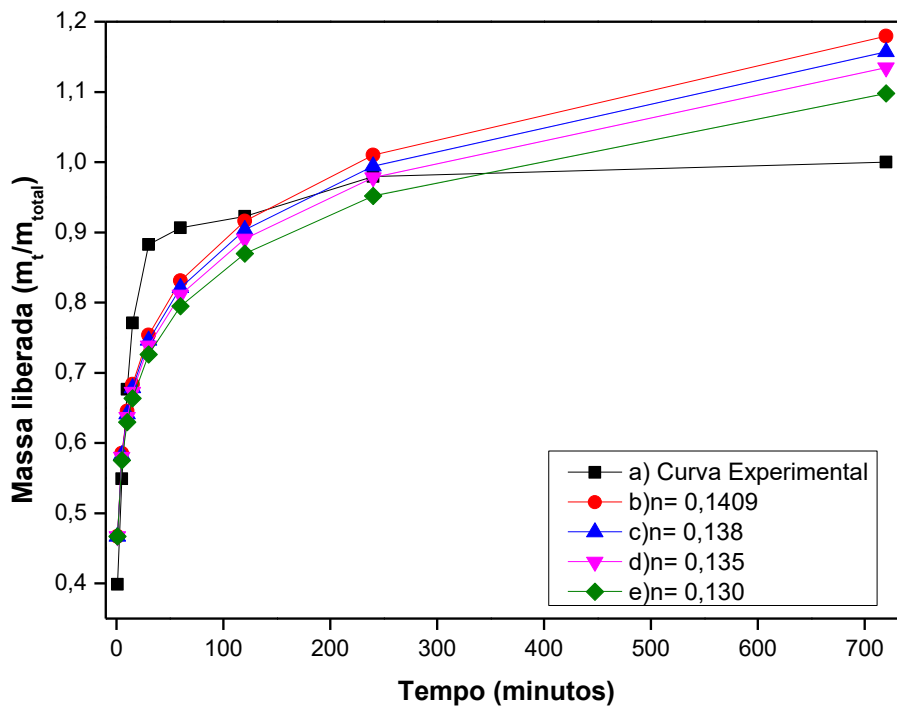


Figura 21: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína (A3), b) curva simulada (n=0,1409), e das curvas simuladas c) n= 0,1380; d) n=0,1350 e e) n=0,1320 para otimização com variação no valor do n. Fonte: Autoria própria.

A partir do gráfico obtido (Figura 22) e dos valores de X^2 das curvas (Tabela 12) pode-se observar que a curva a, ou seja, n=0,1409, que é a curva simulada original, se assemelhou e aproximou-se da experimental considerando a maioria dos pontos da liberação. Desta forma este valor de n foram fixados para variação da constante cinética k., como mostrado na Tabela 10 abaixo:

Curvas	Parâmetros		
	Valores de n	Valores de k	Valores de X ²
b)	0,1409	0,4667	0,0821
c)	0,1409	0,470	0,0816
d)	0,1409	0,475	0,0823
e)	0,1409	0,480	0,0846

Tabela 9: Valores dos parâmetros, fixos para o expoente de liberação ($n=0,205$) e variáveis para a constante cinética para as simulações de otimização. Fonte: Autoria própria.

As curvas simuladas com os valores de k modificados e com o $n=0,210$ estão apresentados na Figura 26 abaixo:

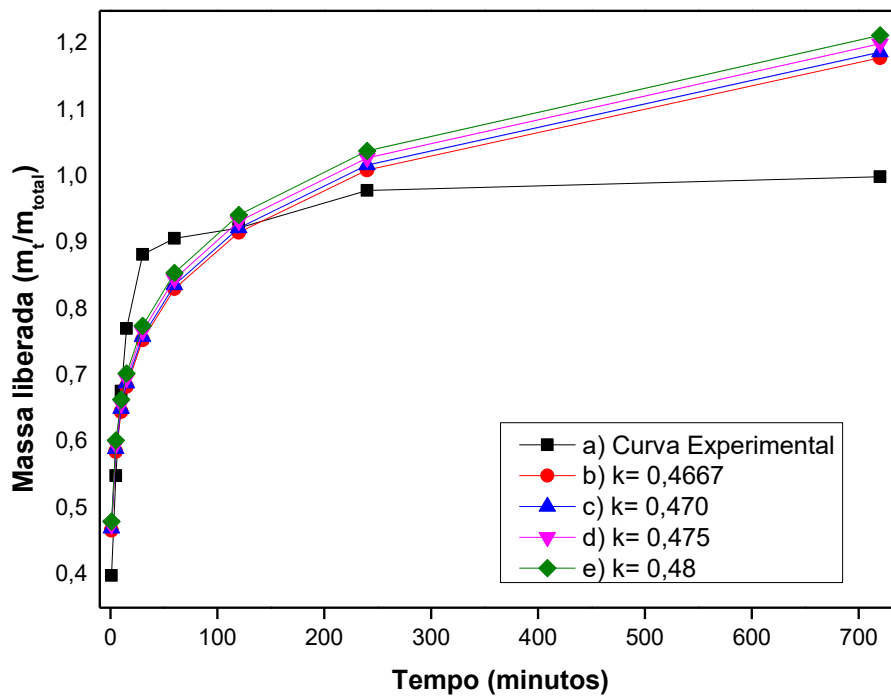


Figura 22: Gráfico da a) liberação experimental da benzocaína, b) curva simulada ($k=0,4667$), e das curvas simuladas c) $k=0,470$; d) $k=0,475$; e) $k=0,480$ para otimização com variação no valor do k e fixo $n=0,1409$. Fonte: Autoria própria.

A partir das simulações realizadas e com os cálculos de X^2 obtidos a partir destas otimizações, pode-se observar a partir da Tabela 13 que, em média, a curva com os valores fixados de $n=0,1409$ e a constante cinética $k=0,4667$ apresentou o valor mais baixo de X^2 , sendo 0,0821.

A partir disto, fixando este valor de n como o mais próximo do ideal, variou-se os valores da constante cinética (k), sendo que o melhor valor obtido foi, até certo ponto, foi com o aumento do valor desta variável. Neste caso, o melhor valor obtido foi quando $k=0,470$ onde o X^2 foi de 0,0816.

Pode-se observar que para que a curva experimental A3 apresentasse um melhor valor de X^2 em relação a simulada e para que se enquadrasse da melhor forma no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, os parâmetros de ajuste deveriam ser:

Parâmetros	Valores de n	Valores de k	Valores de X^2
Valor Fit Original	0,1409	0,4667	0,0821
Valor Fit Simulado 1	0,1409	0,470	0,0816

Tabela 10: Valores dos parâmetros de expoente difusional (n), constante cinética (k) e X^2 para os parâmetros de fit original e fit simulado 1. Fonte: Autoria própria.

De forma geral, tanto para o conjunto de dados A1 e A3, com as otimizações realizadas para o modelo de Korsmeyer-Peppas, pode-se obter alguns valores de parâmetros de n e k em que os valores de X^2 foram maiores que as curvas iniciais simuladas.

Apesar das modificações feitas no valor de n, em nenhum caso este valor ultrapassou 0,45, comprovando que esta difusão realmente se enquadra na modelo difusão Quase-Fickiano, no qual a liberação ocorre através de uma matriz não erosiva, que é o caso da plataforma utilizada neste trabalho.

De forma geral, a ação prolongada da benzocaína em ambos os conjuntos estudados foi vantajosa por apresentar um tempo de liberação que supera o tempo de ação da droga em formulações tópicas.

Dito isso, esta plataforma de liberação, devido a cinética de liberação que apresentou, pode ser utilizada como implantes tanto ortodônticos como ortopédicos, diminuindo a dor no local da implantação.

CONCLUSÕES

Pelas curvas de liberação obtidas, observa-se que as liberações da benzocaína a partir das nanoestruturas de dióxido de titânio apresentaram uma liberação prolongada, de 4 horas para o conjunto A1 e de até 12 horas para o conjunto A2, demonstrando que o tempo de anodização influenciou nas liberações, possivelmente devido ao maior comprimento dos nanotubos nesse conjunto. Desta forma, a plataforma de liberação estudada neste trabalho, devido a sua cinética de liberação, poderia ser utilizada como implantes tanto ortodônticos como ortopédicos, diminuindo a dor no local da implantação.

Conclui-se que a partir das modelagens e simulações realizadas para os dois conjuntos de dados diferentes, A1 e A3, ambos os casos se moldaram melhor a partir do modelo de Korsmeyer-Peppas apresentando uma boa correlação de dados entre as curvas experimentais em relação a simulado, fato verificado a partir do cálculo de Chi-Quadrado (X^2).

O conhecimento sobre os perfis cinéticos de liberação da droga estudada neste trabalho é extremamente útil no estudo de desenvolvimento de implantes, principalmente por ter apresentado uma liberação prolongada sem a adição de uma barreira polimérica para atrasar a liberação, sendo um resultado extremamente interessante e satisfatório.

REFERÊNCIAS

- ALBU, Sergiu P. e colab. Formation of double-walled TiO₂ nanotubes and robust anatase membranes. *Advanced Materials*, v. 20, n. 21, p. 4135–4139, 2008.
- ALMEIDA, Renata Dos Santos e colab. Avaliação da fase inicial do reparo ósseo após implantação de biomateriais. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 13, n. 3, p. 331, 2015.
- ANTOCI, Valentin e colab. The inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection. *Biomaterials*, v. 29, n. 35, p. 4684–4690, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.08.016>>.
- ARAUJO, Daniele Ribeiro De; PAULA, Eneida De; FRACETO, Leonardo Fernandes. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. *Química Nova*, v. 31, n. 7, p. 1775–1783, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/qn/a/QQqzgMNPbhdLLsyCzJnR7h/?lang=pt>>. Acesso em: 21 jul 2021.
- ASSEFPOUR-DEZFULY, M.; VLACHOS, C.; ANDREWS, E. H. Oxide Morphology and Adhesive Bonding on Titanium Surfaces. v. 19, p. 3626–3639, 1984.
- AW, Moom Sinn e colab. Characterization of drug-release kinetics in trabecular bone from titania nanotube implants. *International Journal of Nanomedicine*, v. 7, p. 4883–4892, 2012.
- BANDYOPADHYAY, Amit e colab. *Influence of porosity on mechanical properties and in vivo response of Ti6Al4V implants*. *Acta Biomaterialia*. [S.l.: s.n.], 2010
- Benzocaína: Bula original, extraída manualmente da Anvisa | CR*. Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/benzocaina/bula>>. Acesso em: 19 ago 2021.
- BORNSTEIN, Michael M. e colab. Early loading of nonsubmerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: 3-Year results of a prospective study in partially edentulous patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, v. 18, n. 5, p. 659–666, 2003.
- BRANEMARK, Per Ingvar. Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, v. 50, n. 3, p. 399–410, 1983.
- BRÂNEMARK, Rickard e colab. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, v. 38, n. 2, p. 175–181, 2001.

- BRETT, P. M. e colab. Roughness response genes in osteoblasts. *Bone*, v. 35, n. 1, p. 124–133, 2004.
- BUMMEL, Theodor. Über Wachstum und Aufbau elektrolytisch erzeugter Aluminiumoxydschichten. *Zeitschrift für Physik*, v. 99, n. 7–8, p. 518–551, 1936.
- CAMPOS, Paula Pereira. DESENVOLVIMENTO DE FILMES NANOESTRUTURADOS LAYER-BY-LAYER COM FOCO EM SISTEMAS DE MATERIAIS SENSÍVEIS A ESTÍMULOS. 2018.
- CHEN, Qizhi; THOUAS, George A. Metallic implant biomaterials. *Materials Science and Engineering R: Reports*, v. 87, p. 1–57, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mser.2014.10.001>>.
- COOPER, L F e colab. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part II. In vitro studies. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, v. 13, n. 2, p. 163–74, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9581401>>.
- COSTA, Paulo; MANUEL, Jose; LOBÔ´, Sousa. *Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences*. [S.l.: s.n.], 2001. Disponível em: <www.elsevier.nl/locate/ejps>.
- DASH, Suvakanta e colab. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.
- DEEN, K. M. e colab. Effect of electrolyte composition on TiO₂ nanotubular structure formation and its electrochemical evaluation. *Electrochimica Acta*, v. 117, p. 329–335, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2013.11.108>>.
- ELIAS, Carlos Nelson e colab. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 1, n. 3, p. 234–242, 2008.
- FADL-ALLAH, Sahar A.; MOHSEN, Q. Characterization of native and anodic oxide films formed on commercial pure titanium using electrochemical properties and morphology techniques. *Applied Surface Science*, v. 256, n. 20, p. 5849–5855, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.03.058>>.
- FERRARIS, S. e colab. Micro- and nano-textured, hydrophilic and bioactive titanium dental implants. *Surface and Coatings Technology*, v. 276, p. 374–383, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.06.042>>.
- FERREIRA, CARLISE HANNEL. UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO

PARANÁ PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS -DESENVOLVIMENTO DE BIOMATERIAIS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A BASE DE TITÂNIO E COLÁGENO. 2019.

FERREIRA, Nathalie e colab. Benzocaine-Loaded Polymeric Nanocapsules : Study of the Anesthetic Activities. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 101, n. 3, p. 1157–1165, 2012.

FREITAS, M N; MARCHETTI, J M. Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 295, p. 201–211, 2005.

GHICOV, Andrei; SCHMUKI, Patrik. Self-ordering electrochemistry: A review on growth and functionality of TiO₂ nanotubes and other self-aligned MO_x structures. *Chemical Communications*, n. 20, p. 2791–2808, 2009.

GULATI, Karan e colab. Drug-releasing nano-engineered titanium implants: therapeutic efficacy in 3D cell culture model, controlled release and stability. *Materials Science and Engineering C*, v. 69, p. 831–840, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.047>>.

IONITA, Daniela e colab. Activity of vancomycin release from bioinspired coatings of hydroxyapatite or TiO₂ nanotubes. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 517, n. 1–2, p. 296–302, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.062>>.

JELVEHGARI, Mitra; RASHIDI, Mohammad Reza; SAMADI, Hedayte. Mucoadhesive and drug release properties of benzocaine gel. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences Autumn*, v. 2, n. 4, p. 185–194, 2006. Disponível em: <www.ijps.ir>.

JOSE, Binoy e colab. Vancomycin covalently bonded to titanium beads kills *Staphylococcus aureus*. *Chemistry and Biology*, v. 12, n. 9, p. 1041–1048, 2005.

KALAM, Mohd Abul; AMIN, Saima; SULTANA, Yasmin. *Release Kinetics of Modified Pharmaceutical Dosage Forms: A Review Formulation design View project size stability and preservation of chitosan nanoparticles with and without hyaluronate View project*. [S.l.: s.n.], 2007. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/222711448>>. Acesso em: 30 jun 2021.

KIM, Chang Su e colab. Proteomic analysis of the biological response of MG63 osteoblast-like cells to titanium implants. *Odontology*, v. 102, n. 2, p. 241–248, 2014.

KOKUBO, Tadashi; TAKADAMA, Hiroaki. How useful is SBF in predicting in vivo

bone bioactivity? *Biomaterials*, v. 27, n. 15, p. 2907–2915, 2006.

KORSMEYER, Richard W. e colab. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 15, n. 1, p. 25–35, 1983.

LAI, Min e colab. The controlled release of simvastatin from TiO₂ nanotubes to promote osteoblast differentiation and inhibit osteoclast resorption. *Applied Surface Science*, v. 396, p. 1741–1751, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.11.228>>.

LE GUÉHENNEC, L. e colab. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, v. 23, n. 7, p. 844–854, 2007.

LEE, Chong Yong; LEE, Kiyong; SCHMUKI, Patrik. Anodic formation of self-organized cobalt oxide nanoporous layers. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 52, n. 7, p. 2077–2081, 2013.

LINDER, Lars e colab. Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthopaedica*, v. 54, n. 1, p. 45–52, 1983.

LOSIC, Dusan; SIMOVIC, Spomenka. Self-ordered nanopore and nanotube platforms for drug delivery applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 6, n. 12, p. 1363–1381, 2009.

MACAK, Jan M. e colab. Smooth anodic TiO₂ nanotubes. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 44, n. 45, p. 7463–7465, 2005.

MACHA, Durgaraju e colab. Osseointegration in Implants: A Review. *Journal of Research and Advancement in Dentistry*, v. 3, n. 3, p. 67–72, 2014.

MANADAS, Rui e colab. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. [S.l.: s.n.], 2002.

MASUDA, Hideki e colab. Ordered Metal Nanohole Arrays Made. *Science*, v. 268, n. June, p. 1466–1468, 1995.

MELO, Nathalie Ferreira Silva De. Desenvolvimento de nanocápsulas poliméricas como sistema carreador para liberação modificada do anestésico local benzocaína. 2011. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/314767>>. Acesso em: 21 jul 2021.

MELO, Nathalie Ferreira Silva De e colab. Desenvolvimento e caracterização de nanocápsulas de poli (L-lactídeo) contendo benzocaína. *Química Nova*, v. 33, n. 1,

p. 65–69, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/qn/a/GSBpZyNZ9hLJrmv44QMxy3h/?format=html&lang=pt>>.

Acesso em: 20 jul 2021.

MULYE, N. V.; TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 8, p. 943–953, 1995.

MURUGAN, R.; RAMAKRISHNA, S. Development of nanocomposites for bone grafting. *Composites Science and Technology*, v. 65, n. 15- 16 SPEC. ISS., p. 2385–2406, 2005.

OKAMURA, Daniel e colab. Effect of benzocaine concentration and fish size on anesthesia and recovery in Nile tilapia. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 39, n. 5, p. 971–976, 2010.

ONG, Joo L.; CARNES, David L.; BESSHO, Kazuhisa. Evaluation of titanium plasma-sprayed and plasma-sprayed hydroxyapatite implants in vivo. *Biomaterials*, v. 25, n. 19, p. 4601–4606, 2004.

OTHMAN, Ziryan e colab. Understanding interactions between biomaterials and biological systems using proteomics. *Biomaterials*, v. 167, p. 191–204, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.03.020>>.

PAARAKH, M Padmaa e colab. Release Kinetics – Concepts and Applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, v. 8, n. 1, p. 12–20, 2019.

PARK, Joon; LAKES, R. S. *Biomaterials An Introduction*. 3. ed. [S.l: s.n.], 2007. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84900722378&partnerID=tZOtx3y1%5Cnhttp://link.springer.com/10.1007/978-0-387-37880-0>>.

PAULOSE, Maggie e colab. Anodic growth of highly ordered TiO₂ nanotube arrays to 134 μm in length. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, n. 33, p. 16179–16184, 2006.

PEPPAS, Nikolaos A.; SAHLIN, Jennifer J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 57, n. 2, p. 169–172, 1989.

POPAT, Ketul C.; ELTGROTH, Matthew e colab. Decreased Staphylococcus epidermis adhesion and increased osteoblast functionality on antibiotic-loaded titania nanotubes. *Biomaterials*, v. 28, n. 32, p. 4880–4888, 2007a.

POPAT, Ketul C.; LEONI, Lara e colab. Influence of engineered titania nanotubular surfaces on bone cells. *Biomaterials*, v. 28, n. 21, p. 3188–3197, 2007.

POPAT, Ketul C.; ELTGROTH, Matthew e colab. Titania nanotubes: A novel platform for drug-eluting coatings for medical implants? *Small*, v. 3, n. 11, p. 1878–1881, 2007b.

RATNER, Buddy D e colab. Biomaterials Science: A Multidisciplinary Endeavor. *Biomaterials Science*, p. 1–20, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00153-4>>.

REGONINI, D. e colab. A review of growth mechanism, structure and crystallinity of anodized TiO₂ nanotubes. *Materials Science and Engineering R: Reports*, v. 74, n. 12, p. 377–406, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mser.2013.10.001>>.

RENZ, Renata Pedrolli. Avaliação da osseointegração de implantes de titânio submetidos a diferentes tratamentos de superfície. p. 1–111, 2007.

RITGER, Philip L.; PEPPAS, Nikolaos A. A simple equation for description of solute release I. FICKIAN AND NON-FICKIAN RELEASE FROM NON-SWELLABLE DEVICES IN THE FORM OF SLABS, SPHERES, CYLINDERS OR DISCS. *Journal of Controlled Release*, v. 5, n. 1, p. 37–42, 1987a.

RITGER, Philip L.; PEPPAS, Nikolaos A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, v. 5, n. 1, p. 37–42, 1987b.

ROSA, Jorge Luiz e colab. Wettability behavior of nanotubular TiO₂ intended for biomedical applications. *Archives of Health Investigation.*, v. 3, n. 5, p. 43–47, 2014.

ROY, Poulomi; BERGER, Steffen; SCHMUKI, Patrik. TiO₂ nanotubes: Synthesis and applications. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 50, n. 13, p. 2904–2939, 2011.

SHIN, Dong Hwan e colab. Wettability changes of TiO₂ nanotube surfaces. *Nanotechnology*, v. 22, n. 31, 2011.

SIEBER, I. e colab. Formation of self-organized niobium porous oxide on niobium. *Electrochemistry Communications*, v. 7, n. 1, p. 97–100, 2005.

SIEPMANN, Juergen; SIEPMANN, Florence. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 161, n. 2, p. 351–362, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.006>>.

SIKORA, Mariana De Souza. Universidade Federal de São Carlos - UFSCar Centro

de Ciências Exatas e Tecnologia Departamento de Química Programa de Pós-Graduação em Química - PPGQ Investigação do mecanismo de formação de Imes porosos de TiO_2 obtidos por anodização galvanostática. 2011.

SILVA, Bruna Lemes Da. *SÍNTESE DE BIOMATERIAIS À BASE DE $Ti6Al4V/TiO_2$ PARA LIBERAÇÃO DE BENZOCAÍNA*. 2021. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2021.

SIMON, Anna Paulla e colab. Enhancement of Mechanical Properties and Wettability of TiO_2 NT Arrays Formed in Simulated Body Fluid-Based Electrolyte. *Advanced Engineering Materials*, v. 21, n. 12, p. 1900813, 16 Dez 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adem.201900813>>. Acesso em: 15 out 2020.

SINN AW, Moom; KURIAN, Mima; LOSIC, Dusan. Non-eroding drug-releasing implants with ordered nanoporous and nanotubular structures: Concepts for controlling drug release. *Biomaterials Science*, v. 2, n. 1, p. 10–34, 2014.

SOVAK, G.; WEISS, A.; GOTMAN, I. Osseointegration of $Ti6Al4V$ alloy implants coated with titanium nitride by a new method. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, v. 82, n. 2, p. 290, 2000.

SU, Zixue; ZHOU, Wuzong. Formation, morphology control and applications of anodic TiO_2 nanotube arrays. *Journal of Materials Chemistry*, v. 21, n. 25, p. 8955–8970, 2011.

SUL, Young Taeg e colab. Qualitative and quantitative observations of bone tissue reactions to anodised implants. *Biomaterials*, v. 23, n. 8, p. 1809–1817, 2002.

TRIKERIOTIS, Markos; GHANOTAKIS, Demetrios F. Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 332, n. 1–2, p. 176–184, 2007.

VAN SCOY, Gabrielle K. e colab. A cellular automata model of bone formation. *Mathematical Biosciences*, v. 286, p. 58–64, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2017.02.001>>.

VARELAS, Charalambos G.; DIXON, David G.; STEINER, Carol A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *Journal of Controlled Release*, v. 34, n. 3, p. 185–192, 1995.

WAGNER, John G. Interpretation of Percent Dissolved-Time Plots Derived from In Vitro Testing of Conventional Tablets and Capsules. v. 58, n. 10, p. 1253–1257, 1969.

WARNKE, Stephan e colab. Protomers of Benzocaine: Solvent and Permittivity Dependence. *Journal of the American Chemical Society*, v. 137, n. 12, p. 4236–4242, 1 Abr 2015. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.5b01338>>. Acesso em: 20 jul 2021.

WU, Iren Yeeling e colab. Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 138, n. July, 2019.

YADROITSEV, I.; KRAKHMALEV, P.; YADROITSAVA, I. *Selective laser melting of Ti6Al4V alloy for biomedical applications: Temperature monitoring and microstructural evolution. Journal of Alloys and Compounds*. [S.l: s.n.], 2014

YANG, Yang e colab. Enabling the anodic growth of highly ordered V₂O₅ nanoporous/nanotubular structures. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 50, n. 39, p. 9071–9075, 2011.

ZHOU, Wei e colab. The effect of surface roughness and wettability of nanostructured TiO₂ film on TCA-8113 epithelial-like cells. *Surface and Coatings Technology*, v. 200, n. 20–21, p. 6155–6160, 2006.

ZHOU, Xuemei e colab. Anodic TiO₂ nanotube layers: Why does self-organized growth occur - A mini review. *Electrochemistry Communications*, v. 46, p. 157–162, 2014.

ZWILLING, V. e colab. Structure and Physicochemistry of Anodic Oxide Films on Titanium and TA6V Alloy. *Surface and Interface Analysis*, v. 27, n. 7, p. 629–637, 1999.