

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**SÍLICA NANOESTRUTURADA CONTENDO TRIANCINOLONA ACETONIDA:  
APLICAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE FILMES ORAIS POR IMPRESSÃO 3D**

LAÍS MALTHA SCHMIDT

PORTO ALEGRE, 2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**SÍLICA NANOESTRUTURADA CONTENDO TRIANCINOLONA ACETONIDA:  
APLICAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE FILMES ORAIS POR IMPRESSÃO 3D**

Dissertação apresentada por Laís Maltha Schmidt para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

**Orientador:** Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

**Coorientadora:** Profa. Dra. Monique Deon

PORTO ALEGRE, 2021

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 27 de setembro de 2021, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Irene Clemes Kulkamp Guerreiro  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Karina Paese  
Universidade Federal de Santa Maria

Profa. Tania Maria Haas Costa  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

Maltha Schmidt, Laís  
SÍLICA NANOESTRUTURADA CONTENDO TRIANCINOLONA  
ACETONIDA: APLICAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE FILMES  
ORAIS POR IMPRESSÃO 3D / Laís Maltha Schmidt. -- 2021.  
87 f.  
Orientador: Ruy Carlos Ruver Beck.  
  
Coorientador: Monique Deon.  
  
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.  
  
1. impressão 3D. 2. SBA-15. 3. sílica mesoporosa.  
4. triancinolona acetonida. 5. hidrogéis. I. Ruver  
Beck, Ruy Carlos, orient. II. Deon, Monique,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório 405 da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre, com financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).



À minha família,





## RESUMO

O uso de glicocorticóides sintéticos, dentre eles a triancinolona acetonida (TA), é amplamente difundido no tratamento de lesões orais devido a sua ação no alívio de sintomas. A TA é um fármaco classificado como Classe IV no BCS, apresentando baixa solubilidade em água e baixa permeabilidade. A nanoencapsulação pode ser uma estratégia interessante para o uso tópico da TA, superando os desafios da administração na mucosa oral. Sílicas nanoestruturadas, como o SBA-15, são plataformas inorgânicas altamente porosas que hospedam o fármaco em seus nanoporos, aumentando a sua solubilidade aparente. Portanto, o objetivo deste estudo foi desenvolver uma formulação de sílica mesoporosa nanoestruturada do tipo SBA-15 carregada com TA e avaliar sua incorporação em filmes poliméricos, empregando uma técnica de impressão 3D a partir de hidrogéis. A SBA-15 foi sintetizada e sua microestrutura caracterizada como morfologia de bastonete e arranjo de poros hexagonal. A incorporação do fármaco foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e análise termogravimétrica (TGA), encontrando-se carga de fármaco de 6,70% e 6,61%, respectivamente. Houve redução da área superficial específica e volume de poro da SBA-15 após incorporação do fármaco à sílica mesoporosa. Embora altamente disperso na formulação, uma porção do fármaco ainda foi encontrada na forma cristalina. Os estudos de liberação *in vitro* da TA a partir da formulação SBA-TA (dispersa em meio de liberação), sua solução em solvente orgânico e sua suspensão em meio aquoso foram realizados empregando a técnica do saco de diálise. Os perfis de liberação da TA a partir da SBA-TA e da TA em solução foram similares, atingindo 100% de fármaco liberado/difundido em 12 h. O filme impresso a partir do hidrogel contendo carboximetil celulose e SBA-TA apresentou uma liberação *in vitro* do fármaco de 100% após 12h. Além disso, a presença de SBA-TA no filme aumentou sua propriedade mucoadesiva. Esses dados indicam que este é um protótipo promissor para a aliança entre impressão 3D e nanomateriais no desenvolvimento de formas farmacêuticas com potencial de customização e maior aceitação pelo paciente.

**Palavras chaves:** hidrogéis; impressão 3D; SBA-15; sílica mesoporosa; triancinolona acetonida.



## ABSTRACT

The use of synthetic glucocorticoids, including triamcinolone acetonide (TA), is widely used in the treatment of oral lesions due to their action in relieving symptoms. TA is a drug classified as Class IV in the BCS, with low water solubility and low permeability. Nanoencapsulation can be an interesting strategy for the topical use of TA, overcoming the challenges of administration to the oral mucosa. Nanostructured silicas, such as SBA-15, are highly porous inorganic platforms that host the drug in their nanopores, increasing its apparent solubility. Therefore, the aim of this study was to develop a formulation of mesoporous nanostructured silica, SBA-15 type, loaded with TA and evaluate its incorporation into polymeric films, using a 3D printing technique from hydrogels. The SBA-15 was synthesized and its microstructure characterized as a rod-like morphology and hexagonal pore arrangement. Drug loading was assayed by high performance liquid chromatography (HPLC) and thermogravimetric analysis (TGA), where it was found drug loading of 6.70% and 6.61%, respectively. There was a reduction in the specific surface area and pore volume of SBA-15 after incorporation of the drug to mesoporous silica. Although highly dispersed in the formulation, a portion of the drug was still found in crystalline form. The *in vitro* release studies of TA from the SBA-TA formulation (dispersed in release medium), its solution in organic solvent and its suspension were performed using the dialysis bag technique. The release profiles of TA from SBA-TA and TA in solution were similar, reaching 100% of drug released/diffused in 12 h. The film printed from the hydrogel containing SBA-TA showed an *in vitro* release of the drug higher than 50% after 3 h. Furthermore, the presence of SBA-TA in the film increased its mucoadhesive property. These data indicate that this is a promising prototype for the alliance between 3D printing and nanomaterials in the development of dosage forms with potential for customization and enhanced patient acceptance.

**Key words:** hydrogels; 3D printing; SBA-15; mesoporous silica; triamcinolone acetonide.



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2. ESTADO DA ARTE</b>	<b>19</b>
2.1. Mucosa oral: uma via para administração de fármacos	23
2.2. Triancinolona acetonida	26
2.3. Triancinolona acetonida e nanocarreadores	27
2.4. Sílica Mesoporosa Nanoestruturada	30
2.5. Impressão 3D	37
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
3.1. Objetivo geral	43
3.2. Objetivos específicos	43
<b>4. CAPÍTULO</b>	<b>45</b>
4.1 Apresentação	47
4.2 Artigo	48
<b>5. DISCUSSÃO GERAL</b>	<b>69</b>
5.1. Discussão geral	71
5.2. Perspectivas	73
<b>6. CONCLUSÕES GERAIS</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>79</b>



---

## 1. INTRODUÇÃO

A mucosa oral está localizada na entrada do trato digestório e respiratório, e devido a seu amplo contato com o ambiente externo, é afetada por xenobióticos, tanto naturais, como artificiais. Toda essa exposição deixa o ambiente suscetível a diversos tipos de patologias, dentre elas gengivite, ulcerações (aftas), candidíase oral, halitose e herpes. Por outro lado, a mucosa oral vem sendo amplamente estudada como via para administração de fármacos com ação local ou sistêmica, uma vez que se apresenta mais tolerante frente a alérgenos e tem menor tendência a dano tecidual irreversível. Além disso, a mucosa oral possui baixa permeabilidade, o que é uma característica positiva quando se trata de ação local (HASCHEK; ROUSSEAU; WALLIG, 2010; KRAISIT; SARISUTA, 2018; OSHIRO *et al.*, 2018).

O uso de glicocorticóides sintéticos, dentre eles a triancinolona acetona (TA), é amplamente difundido no tratamento de lesões orais. Entretanto, o seu uso nas formas farmacêuticas disponíveis para uso oral exige aplicações frequentes, uma vez que a região sofre ação mecânica devido a deglutição, salivação, presença de muco e enzimas, o que dificulta a retenção do fármaco no local de ação. Normalmente, ocorre uma liberação rápida do fármaco, seguida de uma diminuição a nível sub-terapêutico (AMIRI DEHKHARGHANI *et al.*, 2018; CARO; SUTERA; GIANNOLA, 2017; SHIN; KIM; OH, 2000).

Além destes fatores limitantes, a presença de lesão na mucosa altera a sua função primária de barreira, o que pode afetar sua capacidade de permeação e retenção de fármacos. Provavelmente devido a estes motivos, ainda existem poucas formulações comerciais destinadas a aplicação oral e, dentre as apresentações disponíveis, algumas procuram aumentar a adesão do fármaco à mucosa utilizando bases oleosas, o que gera textura e sabor desagradáveis (CARO; SUTERA; GIANNOLA, 2017).

Por outro lado, diversos estudos na área da nanotecnologia têm sido publicados demonstrando a possibilidade de modulação na retenção e permeação da TA na mucosa oral, podendo melhorar a sua eficácia, diminuir os riscos de absorção sistêmica e seus efeitos adversos. Estudos prévios demonstraram resultados promissores na incorporação deste fármaco em microemulsões (PADULA *et al.*, 2018), nanofibras (BEHBOOD *et al.*, 2018) e lipossomas (AZIZI *et al.*, 2016). Entretanto, até o momento, não há relatos do desenvolvimento de formulações a base de sílicas nanoestruturadas contendo TA para sua administração tópica, que ao



contrário das nanoestruturas citadas anteriormente, são obtidas originalmente na forma de pós, sem necessidade de uma etapa adicional de secagem, o que traz benefícios quanto a estabilidade físico-química e microbiológica.

Sílicas nanoestruturadas mesoporosas são estruturas inorgânicas com poros de tamanho homogêneo (2 a 7 nm), que se apresentam ordenados em arranjos cúbicos, hexagonais ou lamelares. O arranjo e tamanho dos poros é dependente de um agente direcionador de estrutura, que atua como um *template* durante as reações de síntese da sílica (ARRIAGADA; NONELL; MORALES, 2019). O desenvolvimento de formulações farmacêuticas com sílicas tem se mostrado uma alternativa interessante para tratamentos tópicos. Autores já demonstraram a possibilidade de se obter uma liberação sustentada da nonivamida incorporada à sílica porosa para tratamento de prurido crônico (HECK *et al.*, 2016). Ainda, a tecnologia de SmartPearls foi proposta para estabilizar o estado amorfo de fármacos pouco solúveis em partículas de sílica mesoporosa (MÜLLER *et al.*, 2019).

Outra estratégia interessante e versátil que vem sendo utilizada para desenvolvimento de produtos farmacêuticos é a impressão 3D. O seu emprego associado à nanotecnologia pode melhorar as propriedades físicas dos materiais, bem como ajudar na personalização de terapias. Nesta perspectiva, a extrusão semissólida se tornou nos últimos anos a técnica de impressão 3D mais utilizada para desenvolvimento de produtos biomédicos e farmacêuticos. Este rápido crescimento se deve à variedade de polímeros que podem ser utilizados, dentre eles os derivados da celulose, bem como a aplicabilidade na regeneração de tecidos, à facilidade de modulação dos semissólidos utilizados e parâmetros de impressão (DOS SANTOS *et al.*, 2021). Empregando esta técnica de impressão, Liu e colaboradores (2019) produziram um *scaffold* altamente poroso contendo nanopartículas de sílica mesoporosa e curcumina. Os autores observaram um perfil de liberação sustentada do fármaco e boa biocompatibilidade, sendo esta uma tecnologia promissora na engenharia de tecido ósseo.

Desta forma, frente ao exposto e tendo em vista as limitações dos produtos disponíveis comercialmente, bem como o reduzido tempo de retenção do TA na mucosa oral, este estudo buscou verificar a hipótese de que um filme polimérico flexível e mucoadesivo, contendo triancinolona acetonida adsorvida em sílica mesoporosa do tipo SBA-15, pode ser produzido por impressão 3D, com perspectiva

de personalização e melhora da palatabilidade de formas farmacêuticas para aplicação na mucosa oral.

---

## 2. ESTADO DA ARTE

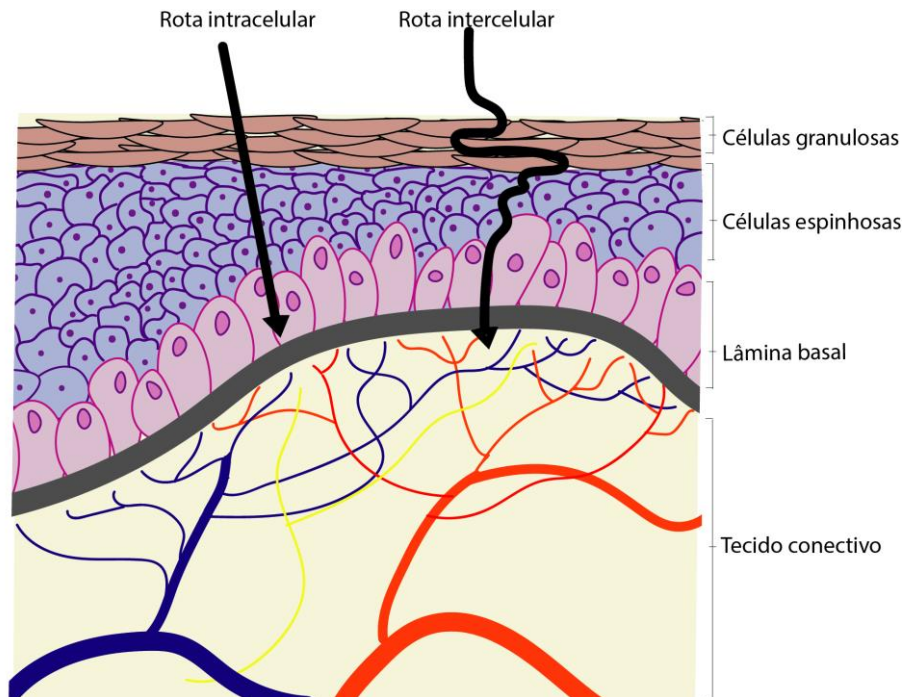


## 2.1. Mucosa oral: uma via para administração de fármacos

A mucosa oral é composta, em sua maior parte, por epitélio não queratinizado, ou seja, não possui estrato córneo. As células superficiais são levemente achatadas e essa mucosa é composta por centenas de glândulas salivares que emergem dos seus poros (HASCHEK; ROUSSEAU; WALLIG, 2010). A partir destas glândulas, a superfície da mucosa oral é constantemente irrigada pela saliva, um muco constituído de 95% de água e de 0,5 a 5% de glicoproteínas da mucina, sendo que destas 80% são oligossacarídeos. Esta classe de proteínas possui como característica estrutural a presença de ácido siálico em suas cadeias terminais, promovendo a presença de cargas negativas na superfície da mucina (SANDRI *et al.*, 2015).

A mucosa oral apresenta pH na faixa de 6,3 a 6,5 (CHOI *et al.*, 2013), além de alta capacidade proliferativa durante irritação ou inflamação crônica, o que resulta em uma reação reparadora mais rápida em casos de lesões. É também altamente vascularizada, possui maior permeabilidade quando comparada com a superfície cutânea, apresenta-se mais tolerante frente a alérgenos, além de permitir a administração de medicamentos para uso local e sistêmico (HASCHEK; ROUSSEAU; WALLIG, 2010; KRAISIT; SARISUTA, 2018; OSHIRO *et al.*, 2018).

Assim, há duas formas principais para permeação através da mucosa oral, dependendo das características físico-químicas da substância (Figura 1). Pela via intracelular (através das células) a permeação é mais favorável para moléculas lipofílicas devido a presença de lipídeos na membrana plasmática, enquanto que através da via intercelular (difusão passiva entre as células) a difusão é favorecida para os compostos hidrofílicos, que possuem maior afinidade com os componentes presentes nos espaços entre as células (HEARNDEN *et al.*, 2012).



**Figura 1.** Desenho esquemático da mucosa oral: As substâncias aplicadas na mucosa oral possuem duas formas diferentes de permeação a partir das formulações: pela via intracelular onde são facilmente internalizadas pelas células e ficam retidas no epitélio, e via intercelular, quando podem atingir o tecido conectivo e apresentar efeito sistêmico.

A mucosa oral, como via de administração de medicamentos de ação sistêmica, apresenta baixa atividade enzimática. Além disso, as substâncias absorvidas nesse local não sofrem metabolismo de primeira passagem, podendo alcançar o efeito terapêutico desejado com doses reduzidas e, conseqüentemente, menos efeitos colaterais. Adicionalmente, a via bucal constitui-se em rota de aplicação indolor e de fácil remoção do dispositivo ou formulação aplicada, em caso de toxicidade ou reação adversa local. Como desvantagens dessa via, destacam-se a instabilidade das formulações frente ao pH bucal, a baixa palatabilidade, onde sabores e odores desagradáveis podem gerar a interrupção do tratamento farmacológico, além da baixa área superficial e da alta hidratação do local de administração, que resulta em um baixo tempo de permanência da formulação (JOHNSTON, 2015). Há muitas formulações propostas utilizando a via transmucosa, assim como diferentes formas farmacêuticas disponíveis, como comprimidos (sublinguais, efervescentes, mastigáveis), sprays, filmes, géis e pastas para patologias distintas, como angina,

diabetes, ansiedade, dentre outros. Para obtenção de uma liberação sustentada, diversos estudos utilizam sistemas mucoadesivos (HEARNDEN *et al.*, 2012).

Por mais que desde 1981 já tenham sido publicados estudos sobre sistemas mucoadesivos contendo insulina, ainda há poucos produtos deste tipo disponíveis no mercado, provavelmente pelos obstáculos decorrentes da área de absorção do fármaco, bem como da sua permeação até atingir a circulação sistêmica (CAVALLARI; FINI; OSPITALI, 2013). A fim de contornar essa limitação, promotores de permeação tem sido incorporados a formulação, como azonas, ácidos graxos, sais biliares e tensoativos que garantem uma intensificação na absorção de compostos de alto peso molecular (TAYAL; JAIN, 2011). Em estudo prévio de Nicolazzo e colaboradores (2005) foi demonstrado que a incorporação de Azone<sup>®</sup> a uma orabase contendo TA resultou no aumento da retenção do fármaco no tecido epitelial.

No caso de uso da mucosa oral para administração local de fármacos, muitas formulações com características mucoadesivas também tem sido propostas e estudadas, buscando garantir a permanência do fármaco por mais tempo no local. Dentre as vantagens desta estratégia pode-se citar a redução da dose do medicamento com conseqüente redução do efeito adverso, uma vez que prolongam a retenção do fármaco no local de ação através de forças interfaciais (adsorção, difusão, força de atração, intumescimento) (BEHBOOD *et al.*, 2018; CAVALLARI; FINI; OSPITALI, 2013; OSHIRO *et al.*, 2018).

No âmbito da ação local, enxaguatórios bucais com agentes antissépticos, como a clorexidina, vem sendo estudados para tratamento de gengivites, cáries, bem como na profilaxia de candidíase oral, devido a sua característica mucoadesiva e seu efeito antibacteriano que pode durar até 7 h após o enxágue. No que concerne à TA, há disponível comercialmente uma pasta de triancinolona acetônida a 0,1% (Kenalog em Orabase<sup>®</sup>) a qual possui características mucoadesivas, bem como o Omcilon<sup>®</sup> (HEARNDEN *et al.*, 2012), amplamente conhecido.

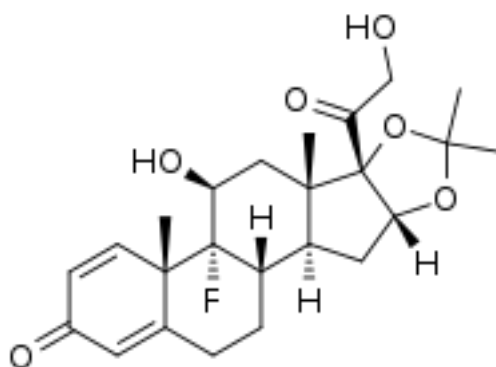
A palatabilidade dessas formulações é um tema que também tem sido explorado, buscando estratégias para melhorar tanto o desempenho farmacológico de fármacos aplicados topicamente na mucosa oral, quanto a palatabilidade dessas formulações. Em estudo recente, 12 diferentes espumas com graus de viscosidade diferentes e contendo 4 diferentes fármacos (benzidamina, dexametasona, alopurinol e rebamipida) foram preparadas. Os autores avaliaram o tempo até o desaparecimento da espuma na mucosa em voluntários saudáveis. Esse tempo foi

cerca de 5-15 minutos e a espuma contendo 2% de metilcelulose SM-4 apresentou melhor palatabilidade (OSHIRO-SEMBOKUYA *et al.*, 2021).

## 2.2. Triancinolona acetona

A triancinolona acetona (TA) (Figura 2) é um corticosteroide sintético de ação moderada a forte, sendo amplamente difundido no tratamento de lesões orais, considerando que possui propriedades anti-inflamatórias (BAKHSI *et al.*, 2020; SHIN; KIM; OH, 2000). Essa classe de fármacos possui efeitos colaterais importantes, dentre eles: hiperglicemia, desgaste ósseo e muscular, problemas no crescimento e síndrome de Cushing. A nível oral, destacam-se o aumento do risco de candidíase secundária, xerostomia, edema da mucosa oral e dor de garganta (AZIZI *et al.*, 2016).

Dentre as formas de administração da TA disponíveis comercialmente, destacam-se o seu uso intraocular (Ophtaac<sup>®</sup> 40), nasal, intra-articular e a amplamente difundida, pomada para uso tópico oral para alívio dos sintomas causados por aftas e ulcerações.



**Figura 2.** Estrutura do fármaco triancinolona acetona

A TA é um fármaco da classe IV do BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), portanto, apresenta baixa solubilidade ( $26 \mu\text{g mL}^{-1}$  determinada em tampão fosfato) e baixa permeabilidade (DE MEDEIROS *et al.*, 2016; TATKE *et al.*, 2019a).

Dentre as formulações contendo TA descritas na literatura, os hidrogéis tem tido destaque, seja pela sua hidrofília ou palatabilidade. Em 2000, Shin e Kim prepararam um gel e avaliaram a influência de diferentes promotores de permeação, dentre eles os sais biliares, ácidos graxos, glicóis e tensoativos, onde o desoxicolato



de sódio apresentou a melhor eficácia na permeação do fármaco, em testes *in vitro*, utilizando mucosa oral de suínos (SHIN; KIM, 2000).

Nesta perspectiva, Fernandes e colaboradores (2018) desenvolveram filmes orais contendo TA e polímeros naturais hidrofílicos (goma gelana e pectina). As propriedades mucoadesivas e de intumescimento desses polímeros estão relacionadas à presença de hidroxilas e grupos carboxílicos que se ligam à mucina através de ligações de hidrogênio. A associação destes dois polímeros foi inovadora e, das oito formulações propostas neste estudo, todas apresentaram tempo de dissolução superior a 8 h. As amostras preparadas com maior quantidade de glicerol apresentaram maior porcentagem de liberação, uma vez que este composto apresenta baixo peso molecular e comportamento hidrofílico, o que promove o relaxamento das cadeias do polímero, originando novos canais na matriz e facilitando a difusão do fármaco.

Da mesma forma, Tatke e colaboradores (2019a), desenvolveram filmes poliméricos com TA, para uso ocular, com perfil de liberação sustentada. Foram preparados filmes usando PEO (óxido de polietileno) e Soluplus<sup>®</sup>, um polímero com combinações de elementos hidrofílicos e hidrofóbicos que pode ser utilizado como matriz bem como intensificador de solubilidade. Ambos polímeros foram testados em duas concentrações diferentes (10 e 20%). Os testes de permeação foram realizados somente com PEO. Os filmes contendo 10% apresentaram alta permeação de TA através do tecido ocular de coelhos albinos, quando comparados ao fármaco em suspensão, enquanto que os filmes de PEO 20% apresentaram uma liberação sustentada, onde foi observado níveis elevados de fármaco na região ocular mesmo 6 h após a aplicação.

### **2.3. Triancinolona acetônida e nanocarreadores**

A nanotecnologia é uma importante ferramenta para encapsulação de fármacos pois permite aumentar sua eficácia, diminuir sua toxicidade e modular a sua liberação (AZIZI *et al.*, 2016). Assim, o desenvolvimento de formulações tópicas utilizando partículas nanométricas contendo TA tem sido objeto de estudo de diferentes pesquisadores. Em 2016, o seu uso intranasal foi estudado por Sallam e colaboradores (2016), onde os autores prepararam três diferentes formulações: nanocápsulas, nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados, todos

contendo TA, para tratamento de rinite alérgica. Os autores tinham como objetivo reduzir a irritação local causada pelo fármaco e utilizar a formulação que obtivesse a menor absorção sistêmica. Após estudo de permeação e retenção cutânea utilizando mucosa nasal de bovinos, os autores concluíram que as nanocápsulas asseguravam a menor permeação do fármaco e sua maior retenção no tecido. Esse efeito foi explicado pela presença do polímero da classe dos polimetacrilatos, o Eudragit® RS100, como o envoltório externo dessas partículas.

A TA também pode ser utilizada no tratamento tópico de desordens dermatológicas, dentre elas a psoríase. Nesse sentido, Pradhan e colaboradores (2017) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas contendo TA no tratamento desta patologia empregando testes *in silico*, *in vitro* e *ex vivo*. Os autores utilizaram o desenho experimental do tipo Box-Behnken e avaliaram as concentrações de óleo, fármaco e tensoativo. Os resultados demonstraram que, ao contrário da TA livre, os nanocarreadores melhoraram a solubilidade do fármaco e favoreceram sua deposição na epiderme viável, que é o principal local onde ocorre a proliferação dos queratinócitos, responsáveis pelo desenvolvimento da psoríase.

Utilizando este mesmo delineamento experimental, Kraisit e Sarisuta (2018) desenvolveram carreadores lipídicos nanoestruturados contendo TA e observaram que todas as formulações apresentaram uma eficiência de encapsulação superior a 80% e maior permeação em mucosa oral de suínos após 4 h da administração, quando comparado com o fármaco livre. Sendo assim, esses nanocarreadores foram considerados como uma abordagem promissora para liberação de fármacos na cavidade oral.

Há relatos prévios na literatura sobre o emprego da TA associada a nanoestruturas no tratamento de afecções bucais. Azizi e colaboradores (2016) prepararam uma Orabase contendo nanolipossomas de TA a 0,1% e analisaram sua eficiência em pacientes portadores de líquen plano oral. Após um mês de tratamento, os pacientes obtiveram redução no tamanho da lesão e da intensidade da dor. Houve diferença significativa entre o grupo controle, tratado com Orabase de TA 0,1% e o grupo tratado com nanolipossomas de TA em Orabase, após quatro semanas da intervenção. Os autores concluíram que 60% dos pacientes tratados com a formulação desenvolvida obtiveram melhora completa das lesões, enquanto 40% relataram a diminuição da dor e tamanho da lesão.

Ainda no âmbito do tratamento de líquen plano oral, o uso concomitante de nanomicelas de curcumina a 1% com TA 0,1% demonstrou maior eficácia quando comparado com o uso do corticoide isolado. Esta melhora foi explicada pela modulação da resposta imune gerada pela curcumina, uma vez que ela ativa os macrófagos e as células *natural killers*, modulando a atividade dos linfócitos e potencializando o efeito da TA (BAKHSI *et al.*, 2020).

Na mesma perspectiva, Behebood e colaboradores (2018) prepararam nanofibras mucoadesivas contendo TA e tetraciclina pelo método de eletrofiação, para aplicação em ulcerações orais. A formulação ideal proposta pelos autores foi composta por quitosana, óxido de polietileno, tetraciclina, triancinolona acetona e cisteína (70: 16: 8: 4: 2%). A liberação *in vitro* dos fármacos a partir da formulação foi controlada durante cerca de cinco dias, período no qual as nanofibras apresentaram estabilidade.

Padula e colaboradores (2018) desenvolveram microemulsões contendo TA para tratamento de patologias recorrentes da mucosa oral. Neste estudo foram realizados estudos de permeação e retenção utilizando mucosa esofágica de suínos. As amostras foram comparadas com a formulação comercial (Omcilon<sup>®</sup> 0,1% m/m), que apresentou baixa retenção tecidual após aplicação, ao contrário das microemulsões, que apresentaram rápida absorção pelo tecido. Desta forma, os autores sugeriram o uso de solução enxaguatória em alternativa às formas semissólidas.

Além da aplicação na cavidade oral, a TA tem seu uso explorado também para o tratamento de distúrbios oftálmicos. Tatke e colaboradores (2019b) desenvolveram nanopartículas lipídicas sólidas com TA e um gel com TA em suspensão. O fármaco nanoencapsulado apresentou maior permeabilidade através da córnea de coelhos, quando comparado ao fármaco em suspensão. Estudos histológicos indicaram que não houve dano ao tecido e que o aumento da concentração de TA no local de aplicação se deve pelo tempo de residência prolongado, bem como pela liberação sustentada.

Conforme mencionado anteriormente, diferentes estratégias que lançam mão da nanotecnologia têm sido recentemente estudadas no desenvolvimento de formulações que buscam melhorar a eficácia do uso tópico da TA. Dentre as nanoestruturas estudadas destacam-se as nanocápsulas (SALLAM; HELAL; MORTADA, 2016), nanomicelas (BAKHSI *et al.*, 2020), nanolipossomas (AZIZI *et*

*al.*, 2016), nanofibras (BEHEBOOD *et al.*, 2018), dentre outros. Porém, ainda não há relatos na literatura de formulações tópicas a base de sílica nanoestruturada contendo TA.

#### 2.4. Sílica Mesoporosa Nanoestruturada

Sílicas porosas, de fórmula química  $\text{SiO}_2$ , são estruturas inorgânicas rígidas, abundantes majoritariamente na forma amorfa e formadas por uma rede polimérica de grupos siloxanos (Si-O-Si) com regiões de superfície compostas por grupos silanóis (Si-OH). Estas sílicas são estruturas versáteis por possuírem uma rica química de superfície graças a seus grupos silanóis funcionalizáveis, e diversidade nas propriedades texturais em função de sua estrutura porosa.

As sílicas porosas podem apresentar seus poros dispostos de forma aleatória ou ordenada ao longo do material e, dentre os materiais com arranjo ordenado de poros, as sílicas são caracterizadas quanto ao formato de sua estrutura (cúbicas, hexagonais ou lamelares), bem como ao diâmetro do poro. De acordo com a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), sólidos porosos são classificados de acordo com seu diâmetro de poro em materiais microporosos, que apresentam poros de até 2 nm; mesoporosos, de 2 a 50 nm; e macroporosos, que apresentam poros superiores a 50 nm (ROUQUEROL *et al.*, 1994). No caso de sílicas com poros ordenados, o arranjo e tamanho de poros é dependente de um agente direcionador de estrutura, que atua como um *template* durante as reações de hidrólise e condensação de um precursor de sílica (ARRIAGADA; NONELL; MORALES, 2019; LI; ZHANG; FENG, 2019; NARAYAN *et al.*, 2018).

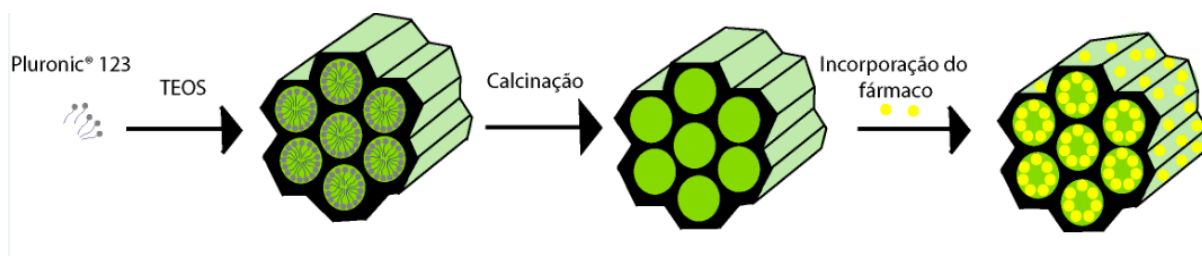
Sílica mesoporosas com arranjo de poros hexagonal são amplamente estudadas uma vez que, em sua maioria, apresentam-se como uma matriz bidimensional com ordenamento de poros de longo alcance, sendo que os poros são cilíndricos, uniformes, dispostos paralelamente entre si e separados por finas paredes. Esses materiais apresentam, como consequência, alta área superficial e elevado volume de poros, além de boa biocompatibilidade e biodegradabilidade. Na área farmacêutica, pode-se citar sua atuação como “reservatório” de fármaco, sendo capaz de modular a liberação, bem como de evitar sua degradação antes da chegada ao local de ação (JAFARI *et al.*, 2019; MELLAERTS *et al.*, 2008).

Dentre as sílicas mesoporosas ordenadas mais utilizadas estão as famílias das MCMs e SBAs, sendo a MCM-41 e a SBA-15 as que possuem arranjo de poros hexagonal. Seus grupos silanóis interagem com as moléculas do fármaco principalmente via ligações de hidrogênio, entretanto, não suficientemente fortes para manter o fármaco permanentemente adsorvido, permitindo a liberação controlada e/ou contínua (LI; ZHANG; FENG, 2019; NARAYAN et al., 2018). A mucoadesão também pode ser alcançada pela presença das hidroxilas na superfície da sílica, o que garante interação com a mucina através de ligações de hidrogênio (KIM *et al.*, 2018).

A MCM (*Mobil Crystalline Materials*) foi sintetizada pela primeira vez em 1992 e, ao longo dos anos, teve seu método aprimorado originando diferentes estruturas da família M41S, como a MCM-48, que apresenta arranjo cúbico; a MCM-50, lamelar; e, uma das mais exploradas para administração de fármacos, a MCM-41, que apresenta estrutura hexagonal com diâmetro de poro entre 2,5 e 6 nm, elevada área superficial e alta estabilidade térmica. De forma geral, estas estruturas mesoporosas são obtidas utilizando um agente direcionador de estrutura que, no caso da MCM-41, é o CTAB (brometo de cetiltrimetilamônio). Sob condições específicas, o CTAB se organiza na forma de micelas elipsoidais com núcleo hidrofóbico. Após a adição de um precursor de sílica (por exemplo, o ortossilicato de tetraetila - TEOS), ocorrem reações de hidrólise e condensação que levam à formação da estrutura de sílica sobre as micelas, que posteriormente são removidas e dão origem aos poros (LI; ZHANG; FENG, 2019; NARAYAN et al., 2018). Porém, este mecanismo para formação dos poros utilizando micelas ainda é discutido, acredita-se que precursores da sílica, como o TEOS, contribuem para organização hexagonal dos poros..

Em 1998, foi descrita pela primeira vez a SBA-15 (*Santa Barbara Amorphous*) por Zhao e colaboradores. Esta sílica mesoporosa utiliza como *template* copolímeros anfifílicos organizados como micelas em um empacotamento hexagonal, que dão origem a poros com tamanho entre 4 e 13 nm e um sistema de microporos localizados na parede com diâmetro < 2 nm (MELLAERTS *et al.*, 2008). Em função dessa elevada área superficial ocorre o aumento da velocidade de dissolução e da solubilidade aparente de fármacos pouco solúveis em água. Por isso, encapsular fármacos em sílicas mesoporosas do tipo SBA-15 tem representado uma boa alternativa para melhorar a performance de substâncias lipofílicas na aplicação tópica, promovendo uma liberação homogênea do fármaco (Figura 3) (JADHAV *et al.*, 2017; NARAYAN *et*

*al.*, 2018). Além disso, a sílica mesoporosa do tipo SBA-15 apresenta-se mecanicamente mais estável frente a outras sílicas mesoporosas com arranjo hexagonal, como a MCM-41, e este fato pode ser explicado pelos seus poros maiores e paredes mais espessas (NARAYAN *et al.*, 2018).



**Figura 3.** Desenho esquemático SBA-15: Para síntese de SBA-15, o Pluronic P-123 age como um agente direcionador de estrutura e o TEOS como agente precursor da sílica. Após processo de calcinação ocorre a incorporação do fármaco à sílica.

Considerando o exposto, as sílicas mesoporosas apresentam-se como uma plataforma eficiente para encapsular moléculas ativas, como fármacos. Dentre as estratégias disponíveis para promover a encapsulação do fármaco, as mais utilizadas são evaporação de solvente, impregnação úmida e umidade incipiente. Na metodologia de evaporação de solvente, uma solução do fármaco é adicionada à sílica mesoporosa e, após agitação, o solvente é evaporado sob pressão reduzida, por exemplo, em evaporador rotativo (AMBROGI; MARMOTTINI; PAGANO, 2013). A vantagem desse método é a alta incorporação da substância. Entretanto, se a concentração de fármaco é elevada, há a possibilidade de o fármaco se adsorver no exterior da partícula e bloquear os mesoporos, desperdiçando a área superficial disponível para hospedar o fármaco (LI; ZHANG; FENG, 2019). Já no método de impregnação úmida, após a imersão da sílica mesoporosa na solução do fármaco, a sílica é primeiramente separada por centrifugação e, só então, seca. Esse processo, entretanto, leva à baixos rendimentos de encapsulação.

O outro método importante para promover a incorporação do fármaco aos poros da sílica denomina-se umidade incipiente, sendo uma estratégia *one-step*. Este processo explora o grande volume dos poros, uma vez que uma solução concentrada do fármaco é adicionada gota a gota à sílica seca, até que o volume adicionado de solução seja equivalente ao volume dos poros da sílica. O fármaco difunde pela

estrutura porosa por capilaridade e, após remoção do solvente, permanece altamente disperso ao longo dos poros. A dispersão do fármaco na ampla estrutura porosa da sílica garante não apenas a proteção do fármaco encapsulado, mas também favorece sua forma amorfa, o que pode melhorar a solubilidade aparente e promover controle da taxa de liberação do fármaco. Sabe-se que o fármaco pouco solúvel adsorvido na sílica apresenta a melhora da sua solubilidade em cerca de 95%, aumentando a sua cinética de liberação, estas observações foram atribuídas ao fato do fármaco estar nos poros na sua forma amorfa (LI; ZHANG; FENG, 2019).

Nesta perspectiva, garantindo a encapsulação eficiente do fármaco nos mesoporos, Muller e colaboradores (2019) verificaram que após a incorporação de diferentes tipos de fármacos nas partículas de sílica mesoporosas, denominadas aqui SmartPearls, o mesmo manteve-se estável e amorfo por um longo período de tempo, além de apresentar permeação tão eficiente quanto o “padrão ouro”, como micropartículas amorfas, nanopartículas amorfas e nanocristais. Os autores destacam que esta tecnologia se mostra uma alternativa interessante para fármacos poucos solúveis e de alto custo, como a glabridina, já que a quantidade de penetração na pele pode ser alcançada com apenas um quinto da concentração utilizada em nanopartículas. Além disso, os autores incorporaram o material SmartPearl a um gel viscoelástico e verificaram a ausência de sedimentação durante o período de armazenamento (7 dias), desta forma esta tecnologia mostra-se uma alternativa relevante para posterior incorporação a géis, cremes e loções.

Utilizando esta mesma tecnologia de SmartPearls, Hespeler e colaboradores (2020) prepararam 5 diferentes formulações contendo Avobenzona, alterando o diâmetro do poro da sílica utilizada. Os autores verificaram que a tentativa de incorporação do filtro solar aos poros muito pequenos levou a sua cristalização, uma vez que este não consegue penetrar nos poros e acaba acumulando-se no exterior da partícula. Sílicas com poros de 6 a 10 nm apresentaram melhores resultados, já que permitiram a encapsulação do filtro solar em uma camada de aproximadamente 1 nm e os manteve na forma amorfa por longos períodos de tempo (cerca de 1 ano).

Ainda no desenvolvimento de formulações para aplicação tópica, Heck *et al.* (2016) prepararam formulações formadoras de filme utilizando sílica comercial (Syloid® XDP 3050 e Syloid® 244 FP) carregada com nonivamida dispersa em óleo de rícino e incorporada no polímero Eudragit® RS. Os autores verificaram uma notável

adesão à pele suína e estudos de permeação indicaram que o fármaco apresentou uma liberação controlada por 68 h.

No âmbito de sistemas transdérmicos, Mohamed e colaboradores (2020) desenvolveram hidrogéis contendo colchicina para tratamento de osteoartrite. Observaram uma liberação prolongada do fármaco em um período de 24h, onde esse efeito foi atribuído a nanoencapsulação do fármaco na matriz do hidrogel, que formou uma rede impedindo a passagem rápida. O aumento da permeação foi atribuído a sua encapsulação nas nanopartículas de sílica mesoporosa (MSN), uma vez que estas partículas apresentam alto volume poro, com tamanho nanométrico (de 20 a 50 nm) e, conseqüentemente, uma maior área superficial.

Gámez e colaboradores (2020) utilizaram SBA-15 para carrear timol, um óleo essencial com efeito bactericida contra *S. Aureus*. O objetivo dos autores era a produção de uma fibra de PCL contendo as MSN para obtenção de um curativo. O estudo de liberação *in vitro* utilizando dispositivos de diálise demonstraram que mais da metade do timol foi liberado nas primeiras 7 h, o que evitaria uma infecção bacteriana inicial, bem como uma liberação controlada e sustentada em um período de 31 dias.

Embora sílica mesoporosas, como a SBA-15, apresentem possibilidades de interação com fármacos através de ligações de hidrogênio com os grupos silanóis, sua reatividade de superfície ainda assim é limitada. Nesse contexto, sua funcionalização pode ampliar o leque de interações intermoleculares e propiciar uma melhor performance, como por exemplo, incorporação e liberação de fármacos, na adsorção de metais, na imobilização de grupos quelantes ou enzimas (SAMADI-MAYBODI; SEDIGHI-PASHAKI, 2021).

Levando em consideração esses benefícios, Kim e colaboradores (2018), funcionalizaram a SBA-15 com grupamentos amino e adicionaram a dexametasona para avaliar a eficácia na administração ocular. Os autores buscavam uma liberação sustentada, com melhora na biodisponibilidade do fármaco, uma vez que, com a funcionalização, os poros apresentam carga catiônica favorecendo a interação com a dexametasona aniônica. Os testes *in vivo* utilizando coelhos indicaram que a formulação proposta apresentou maior quantidade de fármaco absorvido quando comparada com a suspensão comercial (Maxidex<sup>®</sup>), demonstrando maior tempo de retenção no local de aplicação.



Da mesma forma, estudos avaliaram as características da SBA-15 antes e após funcionalização com o composto 3-aminopropiltriétoxissilano (APTES), onde foi verificado que, após funcionalização, a estrutura da partícula manteve-se estável e houve o aumento da liberação do fármaco (valproato de sódio), mesmo em diferentes faixas de pH. Além disso, concluíram que a difusão do fármaco depende da interação da molécula com a estrutura do poro, bem como a mobilidade intrínseca; nesse caso, o grupamento amino  $-NH_2$  interagiu de forma eficiente com o  $COO^-$  do fármaco (SAMADI-MAYBODI; SEDIGHI-PASHAKI, 2021).

Montazeri e colaboradores (2020) utilizaram MCM-41 e sua estrutura funcionalizada para verificar o potencial antifúngico do econazol. Os autores demonstraram que após a incorporação do grupamento  $-NH_2$ , a formulação apresentou melhor eficiência de encapsulação do fármaco, porém mostrou uma velocidade de liberação mais lenta. Tal efeito pode ser atribuído às ligações de hidrogênio entre o grupo carbonila do fármaco e o grupamento amino presente na sílica.

Estudos para administração de fármacos através de sistemas tópicos demonstraram que MSN funcionalizada com grupamento amino garantiu a entrega de 5-fluoracil e dexametasona de forma controlada e sinérgica nas camadas da pele, para o tratamento do melanoma. O acúmulo de fármaco no local de ação foi cerca de dez vezes maior, quando comparado com o controle (fármaco livre). Além disso, verificaram que estas nanopartículas são capazes de carrear de forma eficiente tanto fármacos hidrofílicos, no caso do 5-fluoracil, quanto hidrofóbicos, como a dexametasona (ALMOMEN *et al.*, 2020).

As sílicas organofuncionalizadas também podem ser obtidas na forma de materiais híbridos orgânicos-inorgânicos, onde as duas fases encontram-se dispersas em dimensões nanométricas ou moleculares. Esses materiais híbridos à base de sílica também apresentam alta área superficial e suas características físico-químicas combinam sinergicamente as propriedades de cada fase, dando origem a novas propriedades específicas (BENVENUTTI *et al.*, 2009; OSHIRO *et al.*, 2016). Dessa forma, eles também tem sido utilizados para desenvolvimento de filmes mucoadesivos devido a suas características mecânicas, térmicas e estruturais, que garantem interação com a mucina através de ligações de hidrogênio (OSHIRO *et al.*, 2018). Nesta perspectiva, Jadhav e colaboradores (2017), compararam a liberação do flavonóide rutina a partir de SBA-15 e sistemas híbridos compostos por SBA-15 e

copolímeros termoresponsivos. Os sistemas híbridos apresentaram melhor controle na liberação após aumento da temperatura.

Sendo assim, considerando os avanços tecnológicos, partículas de sílica mesoporosas podem ser atualmente obtidas em tamanho nanométrico ou micrométrico, e são capazes de carrear fármacos de forma eficiente e versátil, devido a sua alta área superficial, volume de poro e capacidade de manter o fármaco amorfo por um longo período. As sílicas mesoporosas são sintetizadas por um processo simples e de baixo custo, sendo possível realizar a funcionalização da estrutura para aprimorar suas características biofarmacêuticas, como, por exemplo, melhorar a mucoadesão através da alteração das cargas de superfície. Porém, ainda há poucos relatos do uso de sílica mesoporosa na prática clínica e uma pesquisa intensa vem sendo realizada para estabelecer a importância tecnológica destes materiais, bem como a aprovação regulamentar destes produtos. Ainda que a agência *Food and Drug Administration* (FDA) classifique a sílica amorfa como segura (GRAS - *Generally Recognized As Safe*), a biossegurança da sílica na configuração mesoporosa ainda é discutida (MOHAMED; ELMOTASEM; SALAMA, 2020; NARAYAN *et al.*, 2018).

Estudos demonstram que as sílicas mesoporosas podem ser degradadas nos fluidos biológicos por dissolução na forma de ácido silícico ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ ), sendo preferencialmente excretadas pela urina (MOHAMED; ELMOTASEM; SALAMA, 2020). Entretanto, a dissolução da sílica depende das características da partícula e de fatores como área superficial, tamanho de poro e presença de grupos funcionais (CROISSANT *et al.*, 2018). No que diz respeito à citotoxicidade, estudos de MTT indicaram viabilidade celular acima de 91% para células de fibroblastos tratadas com MCM-41 funcionalizada com grupamentos amino, *versus* 70% de viabilidade celular quando adicionado o fármaco econazol. Para esta mesma formulação, estudos *in vivo* de irritação cutânea foram conduzidos e após 72 h não foram observados eritema e edema nos animais testados (MONTAZERI *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, o desenvolvimento de partículas de sílica mesoporosa, do tipo SBA-15, demonstra-se uma alternativa interessante para carrear fármacos pouco solúveis, como a triancinolona acetonida, uma vez que melhoram a suas características biofarmacêuticas e tem a potencialidade de o manter fisicamente estável por mais tempo.

## 2.5. Impressão 3D

A impressão 3D vem sendo estudada nos últimos anos como uma técnica atraente e versátil, pois permite a criação de objetos tridimensionais, camada a camada, com liberdade de forma e design. Embora esta técnica já esteja consolidada no meio aeronáutico e automotivo, seu interesse na indústria farmacêutica é considerado recente. Apenas em 2015 a agência americana FDA aprovou o Spritam, primeiro medicamento impresso 3D, utilizando a técnica *binder jetting*, que foi originalmente desenvolvida na década de 90. Esta técnica de impressão produz objetos altamente porosos ao adicionar aglutinante a uma mistura de pós, numa impressão camada por camada. O Spritam, que está disponível para administração por via oral, apresenta alta porosidade e se dispersa rapidamente em contato com líquidos, sendo utilizado para tratamento de diferentes tipos de epilepsia (DOS SANTOS *et al.*, 2021).

Levando em consideração a aplicação farmacêutica, a grande vantagem da impressão 3D é a personalização de dose, que leva a redução de efeitos adversos; além disso, podem ser citadas a combinação de ativos, modulação da liberação e modificação da geometria. Dessa forma, algumas características da formulação, como dose e perfil de liberação, podem ser customizadas para cada paciente a partir da impressão 3D, modificando o preenchimento, geometria e a densidade (DOS SANTOS *et al.*, 2021; HERRADA-MANCHÓN *et al.*, 2020)

Dentre as técnicas de impressão 3D mais relatadas com potencial farmacêutico, pode-se citar três: a impressão por jato (*inkjet printing*), a modelagem por deposição fundida (FDM) e a extrusão semissólida (SSE). Na impressão a jato, numa visão geral, pode ser comparada ao uso de impressoras comumente utilizadas em escritórios ou residências, mas que têm sua tinta substituída por um produto farmacêutico, cujo substrato é uma folha composta por material comestível. A técnica de FDM, por sua vez, utiliza filamentos poliméricos e a impressão é realizada com altas temperaturas. Trata-se de uma das técnicas mais adotadas devido a sua versatilidade, custo-benefício e facilidade de uso, pois não requer o uso de solventes orgânicos. Na SSE, um gel ou pasta é extrudido em uma placa com auxílio de uma seringa, formando o objeto 3D (DOS SANTOS *et al.*, 2021). Andriotis e colaboradores (2020) utilizaram esta técnica para preparação de um filme contendo pectina, quitosana e ciclodextrina complexada com extrato de própolis, sendo que os autores

verificaram sua rápida desintegração em meio aquoso, bem como a atividade antimicrobiana e cicatrizante.

Utilizando a mesma metodologia, Herrada-Manchón e colaboradores (2020) prepararam gomas contendo ranitidina para administração pediátrica. Os autores observaram reprodutibilidade no processo de fabricação bem como a obtenção das doses planejadas. Assim, a dose de ranitidina pode ser ajustada dependendo da geometria interna e seu respectivo tamanho, uma vez que a redução da porcentagem de preenchimento leva a diminuição do peso final e, conseqüentemente, menor dosagem. Os estudos de liberação indicaram que formulações contendo amido de milho demonstraram uma liberação sustentada, uma vez que o amido formou uma estrutura de gel mais compacta que age como uma barreira mais resistente à liberação do fármaco, afetando o perfil de dissolução.

No âmbito do uso tópico, ainda utilizando a técnica de SSE, Liu e colaboradores (2019) prepararam *patches* para implantação em tecidos tumorais, utilizando carboximetilcelulose (CMC), gelatina metacrilóil (F-GelMA) e lipossomas de doxorrubicina. A baixa viscosidade do F-GelMA foi aumentada com a adição do CMC, sendo este um excipiente farmacêutico útil e seguro para formulações semissólidas. A liberação do fármaco ocorreu de forma controlada e dependia do formato proposto, bem como do tempo de exposição aos raios UV. Os impressos com maior área superficial dissolveram-se mais rapidamente, apresentando uma liberação bifásica do fármaco onde, depois de um *burst* inicial, a retenção nos hidrogéis contribuiu para o efeito posterior de liberação lenta.

Ainda para uso tópico utilizando a técnica de SSE, recentemente foi descrita a impressão de um substrato cutâneo para o tratamento de ferida diabética. O *scaffold* de gelatina metacrilóil era composto por duas camadas, uma carregada com nanopartículas de prata e outra com fator de crescimento derivado de plaquetas PDFF-BB. A formulação testada apresentou capacidade antimicrobiana frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, e estudos histológicos realizados nos camundongos demonstraram a reepitelização do tecido (WAN *et al.*, 2019).

Desta forma, a impressão 3D tem se apresentado como uma tecnologia eficiente para desenvolvimento de formulações personalizadas, com diferentes locais de aplicação, inclusive a via tópica. Assim, é possível imprimir filmes, curativos,

substratos que permitem o ajuste da dose, o controle da liberação, bem como a inserção de diferentes fármacos que atuam sinergicamente na lesão.



---

**3. OBJETIVOS**





### **3.1. Objetivo geral**

Desenvolver um filme polimérico mucoadesivo contendo triancinolona acetonida adsorvida em sílica mesoporosa do tipo SBA-15, produzido por impressão 3D, para aplicação na mucosa oral.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Sintetizar e caracterizar nanoestruturas de sílica do tipo SBA-15;
- Estudar a encapsulação da triancinolona acetonida nas nanoestruturas de sílica, avaliando seu perfil de liberação, bem como suas características físico-químicas;
- Produzir hidrogéis de carboximetilcelulose contendo triancinolona acetonida encapsulada em sílica, caracterizando suas propriedades físico-químicas;
- Imprimir filmes orais utilizando a técnica de impressão a partir de um semissólido e caracterizá-los quanto ao teor, liberação do fármaco e mucoadesividade.







## **4.1 Apresentação**

Os resultados dessa dissertação serão apresentados na forma de artigo científico. O presente estudo está na fase de redação para posterior submissão a periódico científico.

## 4.2. Artigo

**Nanostructured mesoporous silica containing triamcinolone: from the drug loading to the preparation of 3D printed oral films.**

Schmidt, L. M.<sup>1</sup>; Santos, J.<sup>1</sup>; Oliveira, T. V.<sup>1</sup>; Benvenuti, E. V.<sup>3</sup>; Deon, M.<sup>1,2</sup>; Beck, R.C.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>2</sup>Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>3</sup>Solids and Surfaces Laboratory, Institute of Chemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

\*Corresponding author: Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. Av. Ipiranga 2752, Bairro Santana CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: + 55 51 3308-2102 E-mail: ruy.beck@ufrgs.br















































---

## 5. **DISCUSSÃO GERAL**



## 5.1. Discussão geral

A mucosa oral é comumente afetada pelo ambiente externo, a tornando susceptível a diferentes patologias, dentre as mais comuns podemos citar as ulcerações (aftas). Para isso, o uso de glicocorticoides sintéticos como a TA é amplamente difundido, uma vez que agem diretamente na melhora dos sintomas. Porém as formulações disponíveis comercialmente são pouco palatáveis e requerem aplicações frequentes devido a ações mecânicas e químicas como a salivação e deglutição.

Nesta perspectiva, o presente trabalho incorporou um fármaco pouco solúvel, como a TA, em partículas de sílica mesoporosa do tipo SBA-15. Estas partículas submicrométricas foram capazes de adsorver o fármaco em seus nanoporos o mantendo, pelo menos em parte, na forma amorfa, melhorando assim sua solubilidade aparente e, conseqüentemente, podendo melhorar a sua permeabilidade e biodisponibilidade. Esta tendência de amorfização foi inicialmente sugerida pelos resultados das análises de DSC, pela ausência do sinal correspondente ao processo endotérmico de fusão da TA. Porém, análises de XRD indicam que uma porção da TA ainda pode ser encontrada em sua forma cristalina, pelo aparecimento discreto de dois picos de seu padrão de difração.

Ainda nas análises de XRD observou-se o arranjo hexagonal dos nanocanais cilíndricos na SBA-15, e após incorporação do fármaco, a mesoestrutura preservada da SBA-15. As propriedades texturais da SBA-15 e da formulação SBA-TA foram avaliadas por isotermas de adsorção-dessorção de N<sub>2</sub>. Nestas análises, pode-se observar a redução do tamanho do poro, bem como da área superficial após incorporação do fármaco. Assim, como já observou-se anteriormente na literatura, os poros cilíndricos com tamanho de 6 nm foram capazes de incorporar a TA de forma uniforme, com elevada dispersão ao longo das paredes dos poros e sem significativo bloqueio das entradas dos canais (MÜLLER *et al.*, 2019). Isso deve-se, também, ao método utilizado para realizar a incorporação do fármaco na SBA-15, umidade incipiente. O método mostrou-se adequado, não apenas pela boa dispersão ao longo dos poros, mas também pela não observação de perda de fármaco durante os processos de síntese. A quantidade de fármaco incorporada teoricamente foi de 6,6%,

que foi corroborado pelos valores encontrados experimentalmente por HPLC (6,67%) e TGA (6,61%).

Quanto ao perfil de liberação observado para formulação SBA-TA, este ocorreu de forma idêntica ao fármaco solubilizado em etanol, indicando que a incorporação na nanoestrutura da sílica melhorou a solubilidade aparente da TA. Assim, a liberação completa do fármaco ocorreu após 12 h e resultados semelhantes foram encontrados por outros autores (PATEL; PATEL; PATEL, 2021) que obtiveram a liberação de 98% do fármaco incorporado à SBA-15 após 8 h.

Demonstrados os benefícios de incorporar a TA a sílica mesoporosa, esta formulação foi incorporada em um hidrogel com características mucoadesivas e imprimível na forma de filme, utilizando a técnica de SSE. Desta forma, o hidrogel proposto foi composto por CMC e glicerina, ambos apresentando características mucoadesivas e de intumescimento ao serem hidratados (ÇELIK *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2018). Estes géis foram inicialmente caracterizados quanto ao pH, que permaneceu neutro, mesmo após incorporação da SBA-TA, indicando que o filme é uma forma farmacêutica adequada para administração na mucosa oral. Além disso, observamos que os filmes impressos, após 48 h de secagem, tiveram seu tamanho e peso reduzidos devido à perda de parte da água. O perfil de desintegração do filme com e sem SBA-TA permaneceu constante, em torno de 40 min. A liberação do fármaco presente no filme ocorreu de forma gradual, onde 55% da TA foi liberada nas primeiras 3 h.

Para os estudos de mucoadesão foi utilizado um modelo alternativo de discos de mucina, onde foi avaliado o trabalho necessário para descolar a mucina dos filmes (com e sem SBA-TA) e dos pós (SBA-15 e SBA-TA). Assim, os filmes impressos em 3D com SBA-TA apresentaram maiores valores de adesão quando comparados ao pó (SBA-TA e SBA-15), bem como ao filme preparado sem o SBA-TA. Isso indica que a presença de SBA-TA melhorou a mucoadesividade do filme polimérico, promovendo uma interação mais prolongada com a mucina ou ainda, que pode ter influenciado nas propriedades reológicas do material.

Estes resultados, em conjunto, representam um protótipo interessante que une a nanotecnologia com a impressão 3D, já que a incorporação da TA nos nanoporos presentes na SBA-15 demonstraram grandes vantagens como o aumento da velocidade de liberação e melhora da solubilidade do fármaco.

## 5.2. Perspectivas

Tendo em vista as restrições impostas pela pandemia de COVID-19, o presente trabalho apresentou algumas limitações e alguns pontos podem ser melhor explorados no futuro. Como os ensaios de adesão aos discos de mucina superestimam os resultados mucoadesivos dos filmes, recomenda-se futuros estudos de permeação e mucoadesão utilizando mucosa animal. Os estudos de permeação utilizando as células de Franz e mucosa suína foram inicialmente planejados, porém não concretizados devido a restrições de acesso aos laboratórios e, posteriormente, de tempo. Futuras análises comparativas de difração de raios X das formulações com misturas físicas contendo a mesma proporção da SBA-15 e fármaco utilizados nos filmes, podem revelar diferenças na forma do fármaco (cristalino ou amorfo) após encapsulação na sílica, bem como análise por DSC dos filmes impressos fortaleceriam a hipótese de o fármaco apresentar-se na sua forma amorfa.

Adicionalmente, sugere-se análise morfológica da formulação SBA-TA por microscopia eletrônica de transmissão para respaldar os dados de difração de raios X que demonstram a estrutura de canais hexagonais, bem como análise de microscopia eletrônica de varredura dos filmes impressos para verificar se as partículas da formulação SBA-TA encontram-se dispersas de forma homogênea no hidrogel.

Apesar das limitações citadas, os resultados encontrados podem servir de base para que novos estudos associando as estratégias de impressão 3D com a nanoencapsulação do fármaco na sílica mesoporosa.





---

**6. CONCLUSÕES GERAIS**



Em conclusão, o produto intermediário proposto composto por SBA-15 e TA apresentou-se promissor, já que a SBA-15 sintetizada apresenta grande área superficial, capaz de encapsular altas cargas do fármaco e mantê-lo, pelo menos em parte, na forma amorfa. Ainda, foi capaz de melhorar a solubilidade aparente de um fármaco pouco solúvel, bem como seu perfil de liberação, o tornando equivalente ao fármaco em solução. A incorporação da formulação SBA-TA em um hidrogel para posterior impressão utilizando a técnica de SSE mostrou-se uma alternativa interessante pois proporciona melhor adesão à mucosa, conforme demonstrado em testes *in vitro* utilizando o modelo de discos de mucina. Desta forma, este trabalho é um primeiro relato que associa a sílica mesoporosa do tipo SBA-15 à técnica de impressão 3D por extrusão de semissólido, o tornando uma estratégia tecnológica promissora para posteriores estudos envolvendo a medicina personalizada.







- ALMOMEN, A. *et al.* The design of anionic surfactant-based amino-functionalized mesoporous silica nanoparticles and their application in transdermal drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 11, p. 1–19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111035>
- AMBROGI, V.; MARMOTTINI, F.; PAGANO, C. Amorphous carbamazepine stabilization by the mesoporous silicate SBA-15. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 177, p. 1–7, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.04.008>
- AMIRI DEHKHARGHANI, R. *et al.* Impacts of Chemical Variables on the Encapsulated Corticoids in Poly- $\epsilon$ -caprolactone Nanoparticles and Statistical Biological Analysis. **Russian Journal of Applied Chemistry**, v. 91, n. 7, p. 1165–1171, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S1070427218070157>
- ANDRIOTIS, E. G. *et al.* Development of bio-active patches based on Pectin for the treatment of Ulcers and wounds using 3D-bioprinting technology. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010056>
- ARRIAGADA, F.; NONELL, S.; MORALES, J. Silica-based nanosystems for therapeutic applications in the skin. **Nanomedicine**, v. 14, n. 16, p. 2243–2267, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0052>
- AZIZI, A. *et al.* Efficacy of 0.1% triamcinolone with nanoliposomal carrier formulation in orabase for oral lichen planus patients: A clinical trial. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 8, n. 3, p. 275–280, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2015.09.138>
- BAKSHI, M. *et al.* Combination Therapy with 1% Nanocurcumin Gel and 0.1% Triamcinolone Acetonide Mouth Rinse for Oral Lichen Planus: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. **Dermatology Research and Practice**, v. 2020, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/4298193>
- BEHBOOD, L. *et al.* Mucoadhesive Chitosan Electrospun Nanofibers Containing Tetracycline and Triamcinolone as a Drug Delivery System. **Fibers and Polymers**, v. 19, n. 7, p. 1454–1462, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12221-018-8087-1>
- BENVENUTTI, E. V. *et al.* Materiais híbridos à base de sílica obtidos pelo método sol-gel. **Química Nova** vol.32 n.7, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000700039>
- CARO, V. De; SUTERA, F. M.; GIANNOLA, L. I. In situ delivery of corticosteroids for

- treatment of oral diseases. **Therapeutic Delivery**, v. 8, n. 10, p. 899–914, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0055>
- CAVALLARI, C.; FINI, A.; OSPITALI, F. Mucoadhesive multiparticulate patch for the intrabuccal controlled delivery of lidocaine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 3, p. 405–414, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.10.004>
- ÇELİK, B. *et al.* Optimization of piribedil mucoadhesive tablets for efficient therapy of Parkinson's disease: physical characterization and ex vivo drug permeation through buccal mucosa. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 11, p. 1836–1845, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1349785>
- CHAVES, P. D. S. *et al.* Mucoadhesive Properties of Eudragit®RS100, Eudragit®S100, and Poly(ε-caprolactone) Nanocapsules: Influence of the Vehicle and the Mucosal Surface. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 4, p. 1637–1646, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-0968-5>
- CHOI, S. G. *et al.* Topical treatment of the buccal mucosa and wounded skin in rats with a triamcinolone acetonide-loaded hydrogel prepared using an electron beam. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 447, n. 1–2, p. 102–108, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.053>
- CROISSANT, J. G. *et al.* Mesoporous Silica and Organosilica Nanoparticles: Physical Chemistry, Biosafety, Delivery Strategies, and Biomedical Applications. **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, n. 4, p. 1–75, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.201700831>
- DE MEDEIROS, A. S. A. *et al.* Supramolecular aggregates of oligosaccharides with co-solvents in ternary systems for the solubilizing approach of triamcinolone. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1040–1051, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.06.044>
- DOS SANTOS, J. *et al.* 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 16, p. 1–35, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.202009691>
- FERNANDES, F. P. *et al.* Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films Based on Pectin and Gellan Gum Containing Triamcinolone Acetonide. **International Journal of Polymer Science**, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/2403802>
- GÁMEZ, E. *et al.* Antibacterial effect of thymol loaded SBA-15 nanorods incorporated



- in PCL electrospun fibers. **Nanomaterials**, v. 10, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano10040616>
- HASCHEK, W. M.; ROUSSEAU, C. G.; WALLIG, M. A. Skin and Oral Mucosa. **Fundamentals of Toxicologic Pathology**, p. 135–161, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-370469-6.00007-6>
- HEARNDEN, V. *et al.* New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 1, p. 16–28, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.008>
- HECK, R. *et al.* Film-forming formulations containing porous silica for the sustained delivery of actives to the skin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 108, p. 1–8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.08.010>
- HERRADA-MANCHÓN, H. *et al.* 3D printed gummies: Personalized drug dosage in a safe and appealing way. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 587, n. April, p. 119687, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119687>
- HESPELER, D.; PYO, S. M.; MÜLLER, R. H. Dermal smartPearls – Optimized silica particles for commercial products & mechanistic considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 574, n. November 2019, p. 118757, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118757>
- JADHAV, S. A. *et al.* Thermoresponsive copolymer-grafted SBA-15 porous silica particles for temperature-triggered topical delivery systems. **Express Polymer Letters**, v. 11, n. 2, p. 96–105, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2017.11>
- JAFARI, S. *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, n. August 2018, p. 1100–1111, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.167>
- JOHNSTON, T. P. Anatomy and Physiology of the Oral Mucosa. *In*: **Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy**. Advances in Delivery Science and Technology. p. 1–17, 2015. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7558-4>
- KIM, S. N. *et al.* Amine-grafted SBA-15 for ophthalmic delivery of dexamethasone. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 268, n. June, p. 102–107, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2018.08.036>
- KRAISIT, P.; SARISUTA, N. Development of triamcinolone acetonide-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) for buccal drug delivery using the box-behnen

- design. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 6–8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23040982>
- LI, Z.; ZHANG, Y.; FENG, N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16, n. 3, p. 219–237, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1575806>
- LIU, S. *et al.* Bioactive and Biocompatible Macroporous Scaffolds with Tunable Performances Prepared Based on 3D Printing of the Pre-Crosslinked Sodium Alginate/Hydroxyapatite Hydrogel Ink. **Macromolecular Materials and Engineering**, v. 304, n. 4, p. 1–11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mame.201800698>
- MELLAERTS, R. *et al.* Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 223–230, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.11.006>
- MOHAMED, A. L.; ELMOTASEM, H.; SALAMA, A. A. A. Colchicine mesoporous silica nanoparticles/hydrogel composite loaded cotton patches as a new encapsulator system for transdermal osteoarthritis management. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 1149–1163, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.133>
- MONTAZERI, M. *et al.* Enhanced topical econazole antifungal efficacy by amine-functionalized silica nanoparticles. **Bulletin of Materials Science**, v. 43, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12034-019-1974-2>
- MÜLLER, R. H. *et al.* smartPearls – Novel physically stable amorphous delivery system for poorly soluble dermal actives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 555, p. 314–321, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.018>
- NARAYAN, R. *et al.* Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 1–49, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030118>
- NICOLAZZO, J. A.; REED, B. L.; FINNIN, B. C. Enhancing the buccal mucosal uptake and retention of triamcinolone acetonide. **Journal of Controlled Release**, v. 105, n. 3, p. 240–248, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.03.022>
- OLIVEIRA, M. R. *et al.* Effect of microwave irradiation on the structural, chemical,

- and hydrophilicity characteristics of ordered mesoporous silica SBA-15. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 94, n. 3, p. 708–718, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10971-020-05219-w>
- OSHIRO-SEMBOKUYA, M. *et al.* Evaluation of disappearance time and palatability of foams in the oral cavities of healthy volunteers, and preparation of drug-containing foam formulations for use in the treatment of oral mucositis. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 69, n. 4, p. 400–406, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/CPB.C21-00035>
- OSHIRO, J. A. *et al.* Drug delivery systems obtained from silica based organic-inorganic hybrids. **Polymers**, v. 8, n. 4, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym8040091>
- OSHIRO, J. A. *et al.* Study of triamcinolone release and mucoadhesive properties of macroporous hybrid films for oral disease treatment. **Biomedical Physics and Engineering Express**, v. 4, n. 3, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aaa84b>
- PADULA, C. *et al.* Microemulsion containing triamcinolone acetonide for buccal administration. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 115, n. January, p. 233–239, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.031>
- PATEL, R. J.; PATEL, A. A.; PATEL, H. P. Stabilized amorphous state of riluzole by immersion-rotavapor method with synthesized mesoporous SBA-15 carrier to augment in-vitro dissolution. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, n. December 2020, p. 102270, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102270>
- PRADHAN, M.; SINGH, D.; SINGH, M. R. Influence of selected variables on fabrication of Triamcinolone acetonide loaded solid lipid nanoparticles for topical treatment of dermal disorders. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 44, n. 1, p. 392–400, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.955105>
- ROUQUEROL, J. *et al.* Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 66, n. 8, p. 1739–1758, 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0022-460X\(03\)00515-7](https://doi.org/10.1016/S0022-460X(03)00515-7)
- SALLAM, M. A.; HELAL, H. M.; MORTADA, S. M. Rationally designed nanocarriers for intranasal therapy of allergic rhinitis: Influence of carrier type on in vivo nasal deposition. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 2345–2357, 2016.

Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJN.S98547>

SAMADI-MAYBODI, A.; SEDIGHI-PASHAKI, E. Comprehensive study of loading and release of sodium valproate drug molecule from functionalized SBA-15 with aminopropyl groups through Co-condensation modification method. **Materials Chemistry and Physics**, v. 257, n. May 2020, p. 123622, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.123622>

SANDRI, G. *et al.* Mucoadhesive Polymers as Enabling Excipients for Oral Mucosal Drug Delivery. *In: Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy*. Advances in Delivery Science and Technology. p. 53–88. 2015. *E-book*. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7558-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7558-4_4)

SHIN, S. C.; KIM, J. Y. Enhanced permeation of triamcinolone acetonide through the buccal mucosa. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 2, p. 217–220, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00101-6](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00101-6)

SHIN, S. C.; KIM, J. Y.; OH, I. J. Mucoadhesive and physicochemical characterization of Carbopol-poloxamer gels containing triamcinolone acetonide. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 3, p. 307–312, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1081/DDC-100100358>

SING, K. S. W. *et al.* International union of pure commission on colloid and surface chemistry including catalysis \* reporting physisorption data for gas / solid systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. **Area**, v. 57, n. 4, p. 603–619, 1985.

SJÖHOLM, E.; SANDLER, N. Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 564, n. April, p. 117–123, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.018>

TATKE, A. *et al.* Melt-cast films significantly enhance triamcinolone acetonide delivery to the deeper ocular tissues. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 1–14, 2019 a. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040158>

TATKE, A. *et al.* In situ gel of triamcinolone acetonide-loaded solid lipid nanoparticles for improved topical ocular delivery: Tear kinetics and ocular disposition studies. **Nanomaterials**, v. 9, n. 1, p. 1–17, 2019 b. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano9010033>

TAYAL, S.; JAIN, N. Buccal drug delivery system: A review. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 2, n. 1, p. 13–24, 2011.

WAN, W. *et al.* A skin-inspired 3D bilayer scaffold enhances granulation tissue formation and anti-infection for diabetic wound healing. **Journal of Materials**

**Chemistry B**, v. 7, n. 18, p. 2954–2961, 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1039/c8tb03341b>

ZHAO, D. *et al.* Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures.

**Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 24, p. 6024–6036, 1998.

Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja974025i>