



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE ENGENHARIA

CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

RENAN DA SILVA FERNANDES

**Desenvolvimento de hidrogéis bionanocompósitos ativos baseados em amido e
alginato com potencial aplicação na agricultura e na biomedicina**

ILHA SOLTEIRA

2020



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE ENGENHARIA

CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

RENAN DA SILVA FERNANDES

Desenvolvimento de hidrogéis bionanocompósitos ativos baseados em amido e alginato com potencial aplicação na agricultura e na biomedicina

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Faculdade de Engenharia do Campus de Ilha Solteira – SP como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Química dos Materiais.

Prof. Dr. Fauze Ahmad Aouada

Orientador

Prof^a. Dr^a. Marcia Regina de Moura Aouada

Coorientadora

ILHA SOLTEIRA

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

F363d **Fernandes, Renan da Silva.**
Desenvolvimento de hidrogéis bionanocompósitos ativos baseados em amido e alginato com potencial aplicação na agricultura e na biomedicina / Renan da Silva Fernandes. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2020
217 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2020

Orientador: Fauze Ahmad Aouada
Coorientador: Marcia Regina de Moura Aouada
Inclui bibliografia

1. Hidrogéis. 2. Liberação controlada. 3. Agricultura. 4. Biomedicina. 5. Polissacarídeos.


Raiane da Silva Santos
Supervisora Técnica de Seção
Seção Técnica de Referência, Atendimento ao usuário e Documentação
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
CRB/8 - 9999



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Ilha Solteira

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Desenvolvimento de hidrogéis bionanocompósitos ativos baseados em amido e alginato com potencial aplicação na agricultura e na biomedicina

AUTOR: RENAN DA SILVA FERNANDES

ORIENTADOR: FAUZE AHMAD AOUADA

COORDINADORA: MARCIA REGINA DE MOURA AOUADA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: Química dos Materiais pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FAUZE AHMAD AOUADA
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP

Profa. Dra. MARIA ANGELA DE MORAES CORDEIRO
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP

Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP

Prof. Dr PAULO NORONHA LISBOA FILHO
Departamento de Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Bauru - UNESP

Drª. MORSYLEIDE DE FREITAS ROSA
Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento / Embrapa Agroindústria Tropical

Ilha Solteira, 15 de maio de 2020

Aos meus PAIS – **Solange Vieira da Silva
Fernandes e Jorge Batista Fernandes** que me
deram todo suporte e me ensinaram que nessa
vida devemos sempre preservar acima de tudo
nossos valores e princípios.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, em tudo, eu agradeço. Pelo dom da VIDA, por me escolher e durante todo esse tempo ter me dado forças para seguir vencendo barreiras e adversidades. Sei que não sou merecedor, mas tudo é dado pela GRAÇA.

A toda minha família, em especial, meus pais – Solange e Jorge que são minha razão de viver, aos meus irmãos – Estéfane e Alex por sempre me ajudarem quando precisei e por me presentear com 3 sobrinhos que sou eternamente apaixonado – Gabriel, Pedro e Melina.

A um dos meus grandes espelhos, principalmente, na área técnico-científica, Prof. Dr. Fauze Ahmad Aouada, que sempre me passou bons conselhos, boas energias, bons exemplos. Um paizão que tenho orgulho e prazer de ter trabalhado durante 6 anos. Gratidão por todo aprendizado recebido.

A Profa. Dra. Marcia Regina de Moura Aouada, pela orientação, pelas conversas, pelos conselhos durante essa etapa tão trabalhosa.

Ao grupo de pesquisa Compósitos e Nanocompósitos Híbridos – GCNH, em especial, aos meus brothers – Adhemar (Dede), Carlinhos (Morcegão), Fabrício (Jiboia), Kely (Neiva), Vanessa (Vanuzza), Uilian (Japa) e Elaine pela convivência diária, pelos almoços, jantas e pelos congressos nos quais fortalecemos nossa amizade e eternizamos momentos surreais.

Aos meus amigos, de Três Lagoas-MS, Fernandópolis-SP, Ilha Solteira-SP e todos aqueles espalhados por cada canto desse Brasil que sempre torceram para que esse sonho fosse concretizado. Ao grupo bolsista CAPES do Facebook que compartilharam desta dura jornada.

Aos professores e funcionários do Departamento de Física e Química da UNESP de Ilha Solteira, em especial, Profa. Dra. Rosangela Laurentiz (minha tristeza foi não ter tido a oportunidade de ter aula contigo), Prof. Dr. Renato Grillo, Prof. Dr. José Malmonge, e ao sempre atencioso e educado Gilberto, eu agradeço por tudo. Ainda nessa classe, não poderia deixar de mencionar a Profa. Dra. Maria Ângela de Moraes Cordeiro que me ensinou tantas coisas, dentre elas como ser um verdadeiro PROFESSOR. Passamos pouco mais de 1 ano de convivência real e a Sra. foi como uma MÃE pra mim, quando precisei pegou na minha mão e me mostrou o caminho a seguir, eu agradeço, me espelho e sou apaixonado por você!

A Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP/FEIS) e ao programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais pela oportunidade e estrutura concedia. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/CAPES-PROPG) pelo financiamento (código do financiamento 001) e pela bolsa de doutorado. A Embrapa Instrumentação, em especial, ao Dr. Luiz Henrique Capparelli Mattoso pela ajuda desmedida.

“Quando orares, entra no teu quarto, fecha a porta e ora ao teu Pai em segredo; e teu Pai, que vê num lugar oculto, recompensar-te-á”.

Mateus 6:6

“E, tudo o que pedirdes em oração, crendo, o recebereis”. **Mateus 21:22**

RESUMO

A problemática referente as implicações oriundas das recorrentes aplicações de medicamentos e/ou defensivos agrícolas em altas concentrações nos seres vivos e no meio ambiente, motivaram os autores a desenvolverem sistemas poliméricos a base de hidrogéis bionanocompósitos capazes de minimizar os impasses referente a contaminação e efeitos colaterais a partir de uma liberação controlada dos fármacos e herbicida propostos. Com isso, os hidrogéis foram preparados a partir de polissacarídeos e nanoestruturas inorgânicas naturais nos quais foram reticulados com diferentes íons (Mn^{2+} , Zn^{2+} ou Ca^{2+}). Os hidrogéis foram caracterizados de acordo com suas propriedades hidrofílicas, estruturais, espectroscópicas, morfológicas, térmicas, de sorção e dessorção de fármaco ou herbicida. Em relação ao grau de intumescimento e adsorção do herbicida, os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} apresentaram os mais altos valores, isso porque este íon possui a menor raio iônico em relação ao Zn^{2+} e Ca^{2+} . Por outro lado, a adição das nanoestruturas (argila ou zeólita) diminuíram o grau de intumescimento dos hidrogéis, pois aumentaram a densidade de reticulação, sendo esse efeito confirmado pela análise de MEV. Em contrapartida, a presença das nanoestruturas aumentou a quantidade do herbicida paraquat adsorvida, devido à presença dos grupamentos polares que possibilitam a interação com o paraquat. A partir das análises espectroscópicas (FTIR) e estruturais (DRX), foi possível determinar a incorporação das nanoestruturas nos hidrogéis bem como os fármacos e herbicida estudados. Além disso, as análises térmicas demonstraram que a presença de nanoestruturas diminui a taxa de massa perdida pelos hidrogéis. A eficiência de encapsulação dos hidrogéis atingiram valores acima de 70% e os estudos de liberação controlada demonstraram que hidrogéis compósitos reticulados com Ca^{2+} liberaram o fármaco por até 32 h. Para a liberação do herbicida, destaca-se que os hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita apresentaram liberação sustentada à medida que a concentração da mesma foi aumentada, já nos hidrogéis contendo nanoargila não houve liberação do herbicida. A partir de todos os resultados apresentados, os autores concluem que os hidrogéis desenvolvidos neste trabalho possuem potencial para serem aplicados como sistemas de liberação controlada no tocante a administração de fármacos ou defensivos agrícolas.

Palavras-chave: Hidrogéis, liberação controlada, paraquat, paracetamol, diclofenaco de sódio.

ABSTRACT

The problem referring to the implications arising from of recurrent applications of drugs and/or agricultural defensives in high concentrations on living beings and the environment motivated the authors to develop bionanocomposite hydrogels based on polymer systems capable of minimizing the impasses regarding contamination and collateral effects from a controlled release of the proposed drugs and herbicide. Thus, the hydrogels were prepared from natural polysaccharides and inorganic nanostructures in which it was crosslinked with different ions (Mn^{2+} , Zn^{2+} or Ca^{2+}). The hydrogels were characterized according to their hydrophilic, structural, spectroscopic, morphological, thermal, sorption and desorption properties of drugs or herbicide. Regarding the swelling degree and adsorption of the herbicide, the Mn^{2+} crosslinked hydrogels presented the highest values, because this ion has the smaller ionic radius about Zn^{2+} and Ca^{2+} . On the other hand, the addition of nanostructures (clay or zeolite) decreased the swelling degree of the hydrogels, because theses increased the crosslinking density, this effect was confirmed by SEM analysis. In contrast, the presence of nanostructures has increased the amount of herbicide paraquat adsorbed, due to the presence of polar groups that make it possible and interaction with paraquat. From the spectroscopic (FTIR) and structural (DRX) analyses, it was possible to determine the incorporation of nanostructures in the hydrogels as well as the drugs and herbicide studied. In addition, thermal analyses showed that the presence of nanostructures decreases the rate of mass loss by the hydrogels. The encapsulation efficiency of the hydrogels reached values above 70% and the controlled release studies showed that Ca^{2+} crosslinked composite hydrogels released the drug for up to 32 h. For the release of the herbicide, it is highlighted that the nanocomposite hydrogels containing zeolite showed sustained release as its concentration was increased, whereas that in the hydrogels containing nanoclay there was no release of the herbicide. From all the results presented, the authors conclude that the hydrogels developed in this work have the potential to be applied as controlled release systems regarding the administration of drugs or agricultural defensives.

Keywords: Hydrogels, controlled release, paraquat, paracetamol, sodium diclofenac.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do alginato de sódio representando os blocos M e G.	3
Figura 2 - Estrutura química das moléculas de amilose e amilopectina.	5
Figura 3 – Representação estrutural da nanoargila cloisita- Na^+	8
Figura 4 - Representação das possíveis conformações apresentadas pela nanoargila quando estão em contato com materiais poliméricos.	9
Figura 5 - Rede estrutural de uma zeólita do tipo LTA.	10
Figura 6 - Processo de intumescimento dos hidrogéis.	12
Figura 7 - Estrutura química do PQ.	17
Figura 8 - Estrutura química do DS.	18
Figura 9 - Estrutura química do PT.	19
Figura 10 - Esquematização do preparo da solução polimérica e solução do agente reticulador (solução salina).	23
Figura 11 – Procedimento para o preparo dos hidrogéis compósitos.	24
Figura 12 – Metodologia para obtenção da solução para o preparo dos hidrogéis nanocompósitos.	25
Figura 13 - Comportamento de intumescimento dos hidrogéis compósitos em diferentes concentrações de Ca^{2+} : (a) diferentes concentrações de AS e (b) diferentes concentrações de amido em 1% AS. Letras distintas indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes concentrações de AS (a) ou A4001 (b), já números distintos indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes concentrações de cálcio. Todos os experimentos foram feitos em triplicata ($n = 3$).	35
Figura 14 - Modelo ilustrativo das reticulações entre o alginato e o cálcio para formação do hidrogel e possíveis interações hidrofóbicas entre as cadeias do polímero.	36
Figura 15 - (a) Cinética de intumescimento dos hidrogéis de A4001/AS/ Mn^{2+} ; A4001/AS/ Zn^{2+} ; A4001/AS/ Ca^{2+} e (b) grau de intumescimento no equilíbrio dos hidrogéis compósitos preparados com diferentes reticuladores e concentrações. Letras distintas indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes reticuladores na mesma concentração, já números distintos indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes concentrações para o mesmo reticulador. Todos os experimentos foram feitos em triplicata ($n = 3$).	37
Figura 16 - Modelo da possível conformação da estrutura do alginato em relação ao tamanho do íon reticulador.	40

Figura 17 - Cinética de intumescimento dos hidrogéis nanocompósitos contendo diferentes concentrações de nanoestruturas e reticulados com 1% Mn^{2+} . (a) hidrogéis contendo Cl-Na^+ ; (b) hidrogéis contendo Clpt	42
Figura 18 - (a) Grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) para os hidrogéis contendo diferentes concentrações de nanoargila ou zeólita e reticulados com 1% Mn^{2+} ; (b) comportamento de intumescimento para os hidrogéis contendo 2% de nanoargila, 2% de zeólita ou com 1% de nanoargila e 1% de zeólita e reticulados com 1% Mn^{2+} . Diferentes letras indicam diferença significativa em $P < 0,05$ para os tipos de nanoestrutura nas mesmas concentrações, já números distintos indicam diferença significativa em $P < 0,05$ para a mesma nanoestrutura em diferentes concentrações.	43
Figura 19 - Grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) dos hidrogéis A4001/AS reticulados com diferentes agentes de reticulação e incorporados com diferentes concentrações e tipos de nanoestruturas. (a) Contendo Cl-Na^+ , (b) contendo Clpt e (c) contendo Cl-Na^+ e Clpt . Diferentes letras e números indicam diferença significativa em $P < 0,05$ para diferentes reticuladores nas mesmas concentrações de nanoestruturas e diferentes concentrações de nanoestruturas para o mesmo reticulador.	44
Figura 20 – Cinética de intumescimento dos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} (1% m/v). (a) sem nanoestrutura, (b) contendo Cl-Na^+ (2% m/v) e (c) contendo Clpt (2% m/v) em diferentes pH (4, 7 e 10).	45
Figura 21 - Fotografia de hidrogéis compósitos e nanocompósitos reticulados com 1% m/v de: (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} em diferentes pH.	46
Figura 22 – Cinética de intumescimento dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com Zn^{2+} (1% m/v): (a) sem nanoestrutura, (b) contendo Cl-Na^+ (2% m/v); (c) contendo Clpt (2% m/v) em diferentes pH (4, 7 e 10) e (d) derivada do grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) para obtenção do pKa do hidrogel sem nanoestruturas.	47
Figura 23 - Cinética de intumescimento dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com Ca^{2+} (1% m/v). (a) Sem nanoestrutura, (b) contendo Cl-Na^+ (2% m/v), (c) contendo Clpt (2% m/v) em diferentes pH (4, 7 e 10) e (d) derivada do grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) para obtenção do pKa do hidrogel sem nanoestruturas.	49
Figura 24 - Curva de $\ln M_t/M_{eq}$ vs $\ln t$ do hidrogel A4001/AS reticulados com 1% de Zn^{2+} , no qual foram obtidos os valores do expoente difusional (n), da constante de difusão (k) e coeficientes de regressão linear (R^2).	50
Figura 25 - Modelo proposto representando a difusão das moléculas do meio de intumescimento para dentro do hidrogel.	52

Figura 26 - Valores de n para os hidrogéis reticulados com diferentes reticuladores e concentrações.....	53
Figura 27 – Comportamento de n para os hidrogéis reticulados com diferentes reticuladores a 1% m/v e diferentes concentrações de: (a) Cl- Na^+ e (b) Clpt.	56
Figura 28 - Espectros de FTIR na faixa de 4000-400 cm^{-1} dos materiais: (a) A4001, (b) AS, (c) hidrogel 1% Mn^{2+} , (d) hidrogel 1% Zn^{2+} , (e) hidrogel 1% Ca^{2+} e (b) faixa espectral reduzida entre 400-1850 cm^{-1}	57
Figura 29 - Espectros de FTIR na faixa de 4000-400 cm^{-1} dos materiais: (a) A4001, (b) AS, (c) nanoargila – Cl- Na^+ , (d) hidrogel - 0,5% Cl- Na^+ , (e) hidrogel – 1% Cl- Na^+ , (f) hidrogel – 2% Cl- Na^+ e (b) faixa espectral reduzida entre 400-1750 cm^{-1}	59
Figura 30 - Modelo representando as possíveis interações físicas que são estabelecidas entre os constituintes dos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila.....	61
Figura 31 - Espectros de FTIR na faixa de 4000-400 cm^{-1} dos materiais: (a) A4001, (b) AS, (c) zeólita – Clpt, (d) hidrogel - 0,5% Clpt, (e) hidrogel – 1% Clpt, (f) hidrogel – 2% Clpt e (b) faixa espectral reduzida entre 400-890 cm^{-1}	61
Figura 32 - Modelo representativo de possíveis interações que ocorrem entre os materiais formadores do hidrogel nanocompósito contendo zeólita.	63
Figura 33 - Difratoograma de raios-X contendo espectros do A4001, AS e do hidrogel reticulado com Mn^{2+}	64
Figura 34 - Difratoogramas de raios-X contendo espectros de: (a) Cl- Na^+ , hidrogel reticulados com Mn^{2+} e hidrogéis nanocompósitos reticulados com Mn^{2+} contendo diferentes concentrações de Cl- Na^+ ; (b) Clpt, hidrogel reticulados com Mn^{2+} e hidrogéis nanocompósitos reticulados com Mn^{2+} contendo diferentes concentrações de Clpt.	66
Figura 35 - Modelo representativo da estrutura da nanoargila pura e da nanoargila com os hidrogéis entre as lamelas.	67
Figura 36 - Micrografias dos hidrogéis compósitos obtidas por meio da MEV com magnitudes de ampliações de 1000x e 5000x. (a) e (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) e (d) A4001/AS/ Zn^{2+} , (e) e (f) A4001/AS/ Ca^{2+} . As concentrações dos reticuladores foram de 1 % m/v.....	69
Figura 37 - Micrografias dos hidrogéis nanocompósitos contendo 2% m/v de nanoargila obtidas por meio da MEV com magnitudes de ampliações de 1000x e 5000x. (a) e (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) e (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} , (e) e (f) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+}	71

Figura 38 - Micrografias dos hidrogéis nanocompósitos contendo 2% m/v de zeólita obtidas por meio da MEV com magnitudes de ampliações de 1000x e 5000x. (a) e (b) A4001/AS/Clpt/Mn ²⁺ , (c) e (d) A4001/AS/Clpt/Zn ²⁺ , (e) e (f) A4001/AS/Clpt/Ca ²⁺	73
Figura 39 - Termogramas representando a perda de massa em função da temperatura para o alginato de sódio, amido e hidrogéis com diferentes reticuladores. (a) curvas de TG, (b) DTG, (c) ampliação da DTG entre 180 – 500°C e (d) ampliação da DTG entre 350 – 800°C.	74
Figura 40 - Termogramas representando as curvas termoanalíticas dos hidrogéis nanocompósitos. (a) TG e (b) DTG dos hidrogéis contendo Cl-Na ⁺ em diferentes concentrações, (c) TG e (d) DTG dos hidrogéis contendo 2% de Cl-Na ⁺ reticulados com diferentes reticuladores a 1% m/v.....	78
Figura 41 - Termogramas representando as curvas termoanalíticas dos hidrogéis nanocompósitos. (a) TG e (b) DTG dos hidrogéis contendo diferentes concentrações de Clpt, (c) TG e (d) DTG dos hidrogéis contendo 2% de Clpt reticulados com diferentes reticuladores.....	80
Figura 42 - Modelo proposto para possíveis interações que ocorrem entre a molécula do fármaco com o hidrogel: (a) interações entre o hidrogel e as moléculas de PT e (b) interações entre o hidrogel e as moléculas de DS.....	83
Figura 43 - Comportamento de adsorção dos hidrogéis compósitos. (a) Quantidade de PQ adsorvida em porcentagem (%) e (b) quantidade de PQ adsorvida mg/g de hidrogel.....	86
Figura 44 - Modelo representativo das interações que ocorrem entre a matriz do hidrogel e as moléculas de PQ.	87
Figura 45 - Concentração de PQ adsorvida (mg/L) no equilíbrio para os hidrogéis compósitos e nanocompósitos incorporados com diferentes nanoestruturas. As concentrações de nanoargila ou zeólita para os estudos de adsorção foi de 2% m/v.	88
Figura 46 - Possíveis interações eletrostáticas entre o PQ e nanoestruturas. (a) interação das moléculas de PQ com nanoargila e (b) interação das moléculas de PQ com zeólita.	89
Figura 47 - Comportamento de adsorção dos hidrogéis nanocompósitos. (a) Quantidade de PQ adsorvida em porcentagem (%) e (b) quantidade de PQ adsorvida em mg/g de hidrogel para hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila; (c) quantidade de PQ adsorvida em porcentagem (%) e (d) quantidade de PQ adsorvida em mg/g de hidrogel para hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita. As concentrações dos agentes reticuladores para esse estudo foi de 1% m/v em todas as formulações.	91

Figura 48 - Representação dos modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis compósitos. Quantidade adsorvida de PQ no equilíbrio - q_{eq} (mg/g) em função da concentração do PQ na solução no equilíbrio (mg/L) para os hidrogéis reticulados com 1% m/v de (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} .	92
Figura 49 - Representação dos modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura. Quantidade adsorvida de PQ no equilíbrio - q_{eq} (mg/g) em função da concentração do PQ na solução no equilíbrio (mg/L) para os hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila reticulados com 1% m/v de (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} .	95
Figura 50 - Representação dos modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura. Quantidade adsorvida de PQ no equilíbrio - q_{eq} (mg/g) em função da concentração do PQ na solução no equilíbrio (mg/L) para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita e reticulados com 1% m/v de (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} .	97
Figura 51 - Difrátogramas de raios-X contendo espectros de: (a) PT, (b) DS, (c) hidrogéis compósitos incorporados com PT e reticulados com Mn^{2+} e (d) hidrogéis incorporados com DS e reticulados com Mn^{2+} .	101
Figura 52 - Difrátogramas de raios-X contendo os espectros dos: (a) PT, hidrogel nanocompósitos contendo nanoargila e hidrogel nanocompósitos contendo nanoargila, incorporado com PT e reticulados com Mn^{2+} , (b) DS, hidrogel nanocompósito contendo nanoargila e hidrogel nanocompósito contendo nanoargila, incorporados com DS reticulados com Mn^{2+} .	103
Figura 53 - Difrátogramas de raios-X contendo os espectros dos: (a) PT, hidrogel nanocompósitos contendo zeólita e hidrogel nanocompósito contendo zeólita incorporados com PT e reticulados com Mn^{2+} , (b) DS, hidrogel nanocompósito contendo zeólita e hidrogel nanocompósito contendo zeólita incorporados com DS e reticulados com diferentes íons.	104
Figura 54 - Difrátogramas de raios-X contendo os espectros dos: (a) hidrogel nanocompósito contendo nanoargila e hidrogel nanocompósito contendo nanoargila, incorporado com PQ e reticulados com diferentes íons, (b) ampliação do difratograma (a) entre $2\theta = 5 - 10^\circ$, (c) hidrogel nanocompósitos contendo zeólita e hidrogel nanocompósito contendo zeólita, incorporado com PQ e reticulados com diferentes íons.	105

Figura 55 - Representação do modelo de incorporação do PQ e possíveis caminhos de difusão na estrutura do nanocompósitos.....	106
Figura 56 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PT, (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/ Mn^{2+} /PT, (d) A4001/AS/ Zn^{2+} /PT, (e) A4001/AS/ Ca^{2+} /PT e (b) faixa espectral reduzida entre 2000-400 cm^{-1}	107
Figura 57 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) DS, (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/ Mn^{2+} /DS, (d) A4001/AS/ Zn^{2+} /DS, (e) A4001/AS/ Ca^{2+} /DS e (b) faixa espectral reduzida entre 1793-490 cm^{-1}	108
Figura 58 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PQ, (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/ Mn^{2+} /PQ, (d) A4001/AS/ Zn^{2+} /PQ, (e) A4001/AS/ Ca^{2+} /PQ e (b) faixa espectral reduzida entre 1915-845 cm^{-1}	109
Figura 59 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PT, (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} /PT, (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} /PT, (e) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+} /PT e (b) faixa espectral reduzida entre 1850-895 cm^{-1}	110
Figura 60 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PQ, (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} /PQ, (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} /PQ, (e) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+} /PQ e (b) faixa espectral reduzida entre 1800-900 cm^{-1}	111
Figura 61 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PT, (b) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} /PT, (d) A4001/AS/Clpt/ Zn^{2+} /PT, (e) A4001/AS/Clpt/ Ca^{2+} /PT e (b) faixa espectral reduzida entre 1825-1185 cm^{-1}	112
Figura 62 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PQ, (b) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} /PQ, (d) A4001/AS/Clpt/ Zn^{2+} /PQ, (e) A4001/AS/Clpt/ Ca^{2+} /PQ e (b) faixa espectral reduzida entre 1800-900 cm^{-1}	113
Figura 63 – Perfil de liberação dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em porcentagem e (b) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em porcentagem e (d) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 7,4.....	114
Figura 64 - Fotografia digital retirada ao final do estudo de liberação dos hidrogéis compósitos reticulados com diferentes íons em pH 1,2 e 7,4 (a) DS e (b) PT.	117
Figura 65 – Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS/Cl- Na^+ reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em porcentagem e (b) quantidade de	

PT liberada em porcentagem em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em porcentagem e (d) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 7,4.....	118
Figura 66 - Fotografia digital retirada ao final do estudo de liberação dos hidrogéis contendo nanoargila e reticulados com diferentes íons em pH 1,2 e 7,4 (a) DS e (b) PT; (c) modelo representativo da proteção realizada pelas plaquetas de nanoargila contra os íons fosfatos.	120
Figura 67 - Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS/Clpt reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em porcentagem e (b) quantidade de DS liberada em porcentagem em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em porcentagem e (d) quantidade de DS liberada em porcentagem em pH 7,4.....	122
Figura 68 - Fotografia digital retirada ao final do estudo de liberação dos hidrogéis contendo zeólita e reticulados com diferentes íons em pH 1,2 e 7,4 (a) DS e (b) PT. ...	123
Figura 69 – Comportamento de liberação do PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de PQ liberada em porcentagem e (b) quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel.	124
Figura 70 – Comportamento de liberação do PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS contendo 2% m/v de nanoargila e reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de PQ liberada em porcentagem e (b) quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel.	126
Figura 71 – Comportamento de liberação de PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS contendo diferentes concentrações de zeólita e reticulados com diferentes íons. Quantidade de PQ liberada em porcentagem (a) 0,5% zeólita, (b) 1% zeólita, (c) 2% de zeólita e (d) quantidade de PQ liberada em porcentagem no equilíbrio e (f) quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel contendo 2% zeólita. Diferentes letras e números indicam diferenças significativas em $P < 0,05$ nos diferentes reticuladores e diferentes concentrações de zeólita para o mesmo reticulador, respectivamente. Todas as experiências foram feitas em triplicado ($n = 3$).	127

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de n , k e R^2 para os estudos em água e em pH 4, 7 e 10 dos hidrogéis compósitos (A4001/AS) preparados com diferentes reticuladores e concentrações.	51
Tabela 2 - Valores de n , k e R^2 para os estudos feitos em água destilada e em pH 4, 7 e 10 dos hidrogéis nanocompósitos reticulados com 1% dos reticuladores (Mn^{2+} , Zn^{2+} ou Ca^{2+}) e contendo diferentes concentrações de $Cl-Na^+$	54
Tabela 3 - Valores de n , k e R^2 para os estudos feitos em água destilada e em pH 4, 7 e 10 dos hidrogéis nanocompósitos reticulados com 1% dos reticuladores (Mn^{2+} , Zn^{2+} ou Ca^{2+}) e contendo diferentes concentrações de $Clpt$	55
Tabela 4 - Valores da temperatura inicial (T_i), temperatura máxima ($T_{máx}$), temperatura final (T_f), perda de massa e a quantidade total de resíduos para as análises de TG do AS, A4001e hidrogéis compósitos reticulados com diferentes íons a 1% m/v.....	77
Tabela 5 - Valores de temperatura inicial (T_i), temperatura máxima ($T_{máx}$), temperatura final (T_f), perda de massa do 2º evento térmico e quantidade total de resíduo das análises dos hidrogéis contendo com diferentes concentrações de nanoargila.	79
Tabela 6 - Valores de temperatura inicial (T_i), temperatura máxima ($T_{máx}$), temperatura final (T_f), perda de massa do 2º evento térmico e quantidade total de resíduo das análises dos hidrogéis contendo com diferentes concentrações de zeólita.....	81
Tabela 7 - Valores da eficiência de encapsulação (EE) dos fármacos para os hidrogéis compósitos. Os dados abaixo indicam as concentrações do fármaco após a incorporação em uma solução de 500 mg/L para o PT e 50 mg/L para o DS.	82
Tabela 8 - Valores do processo de encapsulamento dos fármacos para os hidrogéis nanocompósitos. Os dados abaixo indicam as concentrações do fármaco após o carregamento em uma solução de 500 mg/L para o PT e 50 mg/L para o DS.	85
Tabela 9 - Valores das constantes das isotermas de adsorção de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis compósitos.	94
Tabela 10 - Valores das constantes das isotermas de adsorção de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis contendo nanoargila e reticulados com diferentes íons.	96
Tabela 11 - Valores das constantes das isotermas de adsorção de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% zeólita e reticulados com diferentes íons.	98

Tabela 12 - Valores das constantes e R^2 de pseudoprimeira ordem e pseudosegunda ordem para os hidrogéis compósitos e nanocompósitos contendo argila e zeólita.	99
Tabela 13 – Ângulos de difração e os planos cristalográficos correspondentes para o PT.	102

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AS – alginato de sódio

A4001 – amido

CaO – óxido de cálcio

COO⁻ – grupos carboxilatos

COOH – grupo carboxila

CONH₂ – grupo amida

DRX – difração de raios-X

DS – diclofenaco de sódio

DTG – análise termogravimétrica diferencial

FTIR – espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier

kGy – quilo Gray

kV – quilovolt

mA - miliampère

MEV – microscopia eletrônica de varredura

MnO – óxido de manganês

Mv – massa molar viscosimétrica média

Mw – massa molar ponderal média

Na₂O – óxido de sódio

NH₂ – grupo amina

NPK – macronutrientes (nitrogênio, fósforo e potássio)

OH – grupos hidroxilas

pH – potencial hidrogeniônico

PQ – paraquat

PT – paracetamol

SFG – fluído gástrico simulado

SIF – fluído intestinal simulado

SO₃H – grupo sulfônico

TG – análise termogravimétrica

ZnO – óxido de zinco

α – alfa

λ – lambda

μm – micrometro

β – beta

θ – teta

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO DA TESE	1
2. REVISÃO TEÓRICA.....	2
2.1. MATERIAIS POLIMÉRICOS	2
2.1.1. ALGINATO DE SÓDIO	3
2.1.2. AMIDO	5
2.2. NANOTECNOLOGIA	7
2.2.1. NANOESTRUTURAS INORGÂNICAS	7
2.2.1.1. ARGILAS.....	7
2.2.1.2. ZEÓLITAS.....	9
2.3. HIDROGÉIS.....	11
2.3.1. HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS UTILIZADOS EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA	13
2.4. DEFENSIVOS AGRÍCOLAS	16
2.5. MEDICAMENTOS	18
3. MOTIVAÇÃO	20
4. OBJETIVOS	21
4.1. OBJETIVO GERAL.....	21
4.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
5. MATERIAIS	22
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	22
6.1. PREPARO DE SOLUÇÕES E OBTENÇÃO DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS	22
6.2. PREPARO DE SOLUÇÕES E OBTENÇÃO DOS HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS	24
6.3. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS	25
6.3.1. PROPRIEDADES HIDROFÍLICAS DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS..	25
6.3.1.1. GRAU DE INTUMESCIMENTO (Q)	25
6.3.2. PARÂMETROS CINÉTICOS DOS HIDROGÉIS	26
6.3.3. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	27
6.3.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	27
6.3.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	28
6.3.6. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA DIFERENCIAL (DTG)	28
6.3.7. APLICAÇÃO DE HIDROGÉIS	28
6.3.7.1. EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO (EE).....	28

6.3.7.2. ADSORÇÃO DO HERBICIDA PQ EM SOLUÇÃO AQUOSA.....	29
6.3.7.3. ISOTERMA DE ADSORÇÃO.....	30
6.3.7.4. CINÉTICA DE ADSORÇÃO	32
6.3.7.5. LIBERAÇÃO CONTROLADA DOS FÁRMACOS (PT E DS) INCORPORADOS NOS HIDROGÉIS.....	33
6.3.7.6. LIBERAÇÃO CONTROLADA DO HERBICIDA PQ EM SOLUÇÃO AQUOSA	33
6.3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
7.1. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS	34
7.1.1. GRAU DE INTUMESCIMENTO (Q)	34
7.1.1.1. INFLUÊNCIA DAS CONCENTRAÇÕES DE AMIDO, ALGINATO E Ca^{2+}	34
7.1.1.2. INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO E DO RÁDIO IÔNICO DOS DIFERENTES AGENTES RETICULANTES	37
7.1.1.3. INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DAS NANOESTRUTURAS NANOARGILA E ZEÓLITA	41
7.1.1.4. INFLUÊNCIA DO pH NO GRAU DE INTUMESCIMENTO DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS	45
7.1.2. PARÂMETROS CINÉTICOS DE INTUMESCIMENTO	50
7.1.3. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	57
7.1.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	63
7.1.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	67
7.1.6. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA DIFERENCIAL (DTG)	74
7.2. EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS – PT E DS.....	81
7.3. PROCESSO DE ADSORÇÃO DO PQ	85
7.3.1. ADSORÇÃO DO PQ A PARTIR DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS	85
7.3.2. ADSORÇÃO DO PQ A PARTIR DOS HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS.....	88
7.4. ISOTERMA DE ADSORÇÃO.....	91
7.5. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESPECTROSCÓPICA DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS INCORPORADOS OS AGENTES ATIVOS – PT, DS E PQ.....	100
7.5.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	100
7.5.2. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	107
7.5.2.1. FTIR DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS INCORPORADOS COM PT, DS OU PQ.....	107
7.5.2.2. FTIR DOS HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS INCORPORADOS COM PT, DS OU PQ	110

7.6. LIBERAÇÃO CONTROLADA	113
7.6.1. LIBERAÇÃO CONTROLADA DE PT E DS A PARTIR DE HIDROGÉIS COMPÓSITOS	113
7.6.2. LIBERAÇÃO CONTROLADA DE PT E DS A PARTIR DE HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS.....	118
7.6.3. LIBERAÇÃO CONTROLADA DE PQ A PARTIR DE HIDROGÉIS COMPÓSITOS.....	124
7.6.4. LIBERAÇÃO DE PQ A PARTIR DE HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS.....	125
8. CONCLUSÕES.....	128
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
10. ANEXOS.....	154

1. APRESENTAÇÃO DA TESE

Sendo umas das principais bases da economia brasileira, a agricultura vem atravessando algumas transições ao longo dos anos. Com o intuito de aumentar a produtividade, especialmente após a crise dos produtivistas, novos dispositivos foram e estão sendo desenvolvidos para promover um plantio rentável e de boa qualidade. Embora alguns dispositivos e insumos disponham de desempenhos satisfatórios e sejam amplamente difundidos, estes são custosos, o que são considerados pelos agricultores como um impasse na relação custo-benefício. Com isso, os maquinários e métodos obsoletos subsistem por longa data nas lavouras brasileiras.

Os insumos agrícolas são elementos importantes para o desenvolvimento e crescimento da planta, porém o seu uso tem sido tratado de maneira descontrolada nas lavouras. De acordo com alguns estudos, menos de 1% dos insumos agrícolas que são aplicados atingem as pragas ou patógenos. O excedente (99%) fica no meio ambiente, podendo sofrer processos de percolação/lixiviação ou permanece no solo sem nenhuma finalidade relevante (**Campanhola e Bettiol, 2002**). Estes por sua vez podem causar previamente a contaminação do solo e posteriormente dos lençóis freáticos, bem como problemas para espécies viventes desta região.

Assim como na agricultura, a área biomédica retrata o mesmo problema em relação às exageradas quantidades administradas. Neste caso, as concentrações de fármacos prescritas no tratamento de algumas doenças são muitas vezes acima das concentrações necessárias. Altas concentrações de fármaco no organismo podem chegar a níveis tóxicos trazendo efeitos colaterais que são indesejáveis para os indivíduos (**Cheikh et al. 2019b**). Além disso, o alto custo na importação de bioprodutos utilizados na fixação interna é uma despesa que poderia ser amenizada.

Com o avanço da tecnologia a nível mundial, os métodos convencionais de aplicação estão perdendo espaço na biomedicina e, principalmente, no agronegócio, devido ao surgimento da agricultura de precisão que desponta como um mecanismo moderno para maximizar os resultados nos cultivos, impulsionando um novo padrão de produtividade atrelado a qualificação ambiental. Vinculado à agricultura de precisão, pode-se destacar o desenvolvimento de hidrogéis inteligentes biodegradáveis como veículos carreadores em sistemas de liberação controlada.

O perfil de liberação controlada de insumos agropecuários pelos hidrogéis é apontado como promissor, pois limitam as concentrações desses agroquímicos a níveis

efetivos, promovendo a melhora da germinação da planta e fertilidade do solo, aumento na capacidade de absorção de água e principalmente a diminuição da perda de nutrientes devido a altas concentrações inadequadas no local. Além disso, diminui a recorrência de aplicações, e consequentemente, a mão-de-obra, o desgaste de maquinários, a redução de custo para o agricultor, e principalmente, a possibilidade de contaminação pelos aplicadores (**Mattoso et al. 2005; Zohuriaan-Mehr et al. 2010; Bortolin et al. 2013**).

Por outro lado, na medicina, este mantém a concentração do fármaco a níveis efetivos, melhorando a atividade farmacológica (biodisponibilidade), farmacodinâmica e farmacocinética. Além do mais, a semelhança de suas propriedades físicas e químicas com o tecido vivo evita possíveis reações com outras células, que levaria a sintomas indesejáveis ao paciente (**Bruxel et al. 2012; Fan et al. 2019; Poorgholy et al. 2017**).

2. REVISÃO TEÓRICA

2.1. MATERIAIS POLIMÉRICOS

A preocupação ambiental devido à escassez dos recursos fósseis e o alto índice de poluição atribuídos aos materiais não biodegradáveis levou os pesquisadores a concentrar suas pesquisas na busca de novos materiais renováveis e tidos como ecologicamente corretos. Com essa pretensão, os materiais poliméricos surgiram como possíveis sucessores, e hoje são uma realidade para esta substituição. Por sua vez, os polímeros são macromoléculas de alta massa molecular unidas por ligação covalente com característica de fácil processamento e modificação química, o que facilita o desenvolvimento de materiais com propriedades específicas para diversas aplicações (**Canevarolo, 2006; Guilherme et al. 2015**).

Em particular, dentre os materiais poliméricos existentes, chamam a atenção os polissacarídeos, pois dispõem de propriedades ímpares que contribuem para aplicação em diferentes setores tecnológicos. Dentre as propriedades destacam-se: biodegradabilidade, disponibilidade, renovabilidade e biocompatibilidade (**Aouada et al. 2013; Belibi et al. 2013; Glenn et al. 2014**).

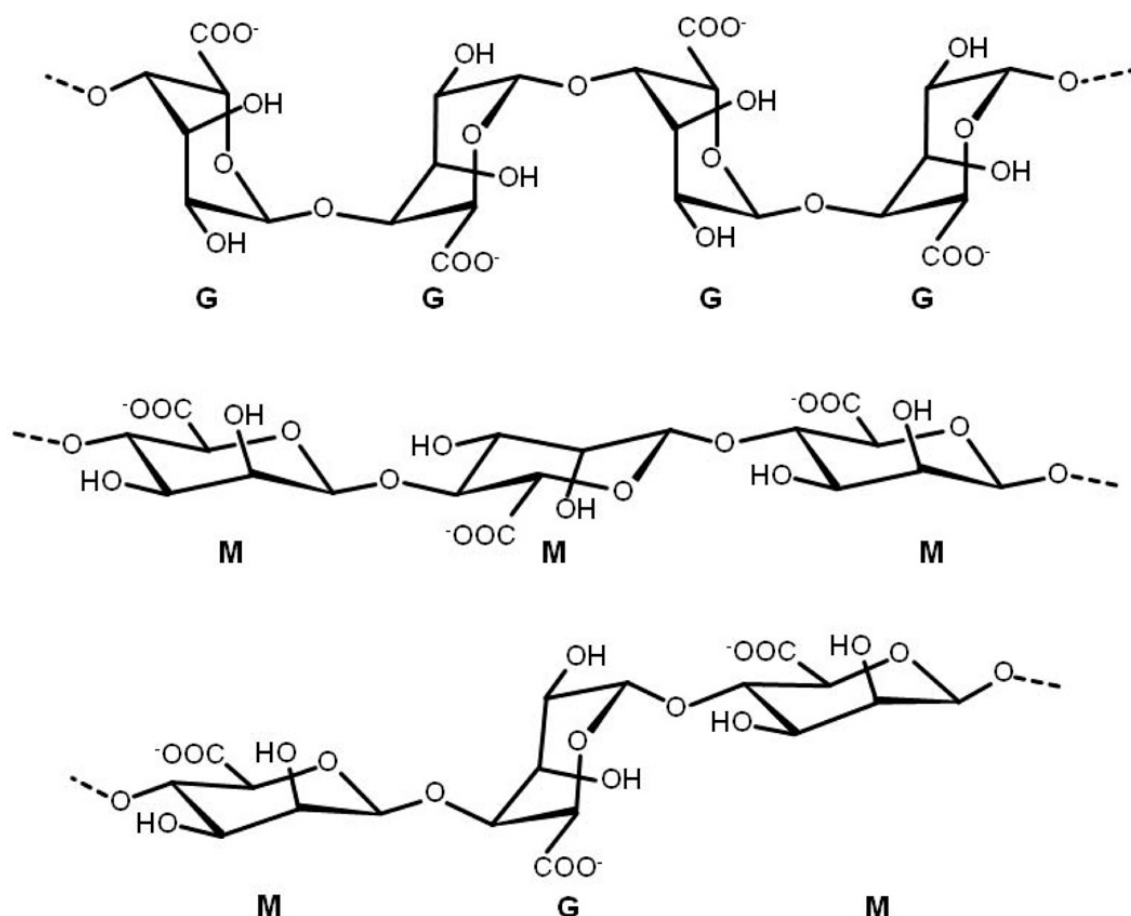
Dos vários polissacarídeos processados, o alginato de sódio e o amido apresentam aplicações similares, tais como, indústrias de embalagens e de alimentos, materiais de construção, produtos dermatológicos, cosméticos, biomedicina, agricultura e liberação de componentes ativos. Essas aplicações análogas permitem o desenvolvimento de compósitos de alginato e amido buscando melhorar suas propriedades e aplicações

(Pasparakis e Bouropoulos, 2006; Glenn *et al.* 2014; Guilherme *et al.* 2015; Poorgholy *et al.* 2017).

2.1.1. Alginato de sódio

O alginato de sódio é um biopolímero aniônico, natural, extraído de algas marrons da espécie *Phaeophyceae* e de bactérias *Pseudomonas* e *Azotobacter*. Este é um copolímero composto por cadeias lineares com segmentos rígidos e flexíveis. As cadeias lineares são formadas por unidades monossacarídicas de ácido β -D-manurônico (bloco M) e α -L-gulurônicos (bloco G) que estão ligadas entre si por meio de ligação glicosídica α (1-4) (Fig. 1). Estruturalmente, a cadeia polimérica do alginato pode apresentar somente a configuração do bloco M, somente bloco G ou uma mistura de ambas (Pawar e Edgar, 2012; Comaposada *et al.* 2015; Lima *et al.* 2018).

Figura 1 - Estrutura química do alginato de sódio representando os blocos M e G.



Fonte: Lee e Mooney, (2012).

Além das propriedades supracitadas, o alginato de sódio ainda é considerado atóxico, termoestável e de custo relativamente baixo. A presença de grupamentos

hidroxilas, carboxilas e alquilas em sua estrutura química possibilita a aplicação em áreas que necessitam de materiais com elevada taxa de absorção, já que devido a esses grupos, a cadeia é considerada altamente hidrofílica e com elevada capacidade de absorção e/ou adsorção de água e diferentes solutos.

Ao ser imerso em soluções contendo íons di (Mn^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{2+}) ou trivalentes (Fe^{3+} e Al^{3+}), o alginato de sódio tem característica instantânea de formar hidrogéis biocompatíveis que estruturalmente se assemelham a matriz extracelular, permitindo sua aplicação na área biomédica. Além disso, os oligossacarídeos do alginato são relatados na literatura por possuírem atividades biológicas como proliferação antitumoral e antioxidante (**Tavakoli et al. 2019; Zhu et al. 2019**). É importante ressaltar que a relação de blocos G/M altera as propriedades físicas dos hidrogéis. Logo, hidrogéis obtidos a partir de alginatos com maiores quantidades de blocos G são mais rígidos, e maiores quantidades de blocos M mais flexíveis (**Fernandes et al. 2016**).

Pires et al. (2018) desenvolveram filmes de alginato/quitosana/poli(dimetilsiloxano) carregados com timol e betacaroteno para tratamento de feridas hemorrágicas. Os autores destacam que a adição do poli(dimetilsiloxano) melhorou a propriedade mecânica destes filmes e que a incorporação dos ativos timol e betacaroteno aumentou a formação de coágulos sanguíneos, minimizando o sangramento e acelerando o fechamento da ferida. Logo, os autores concluem que esse tipo de sistema é de grande interesse no tratamento de lesões hemorrágicas.

Por outro lado, por ser um material que maximiza a segurança alimentar devido a boa capacidade de absorção de metais pesados, e por possuir características similares ao carvão marrom (que já é destacado na literatura como uma substância que aumenta a eficiência do uso de nitrogênio nas lavouras), o alginato também pode ser aplicado na agricultura, uma vez que seus oligossacarídeos são biologicamente ativos para promover o crescimento das plantas e melhorar o rendimento de diversas culturas (**Fan et al. 2019; Zhu et al. 2019**).

Neste sentido, Fan et al. (2019) prepararam um fertilizante orgânico contendo alginato e ureia para aplicação em culturas sem solo. Os autores destacam que as interações de hidrogênio e hidrofóbicas presentes entre esses componentes controlaram a taxa de liberação, e que o fertilizante orgânico desenvolvido apresentou resultados mais significativos do que o estudo feito com fertilizante inorgânico comumente usado. Com isso, os autores concluem que a associação do alginato a ureia é uma nova alternativa para

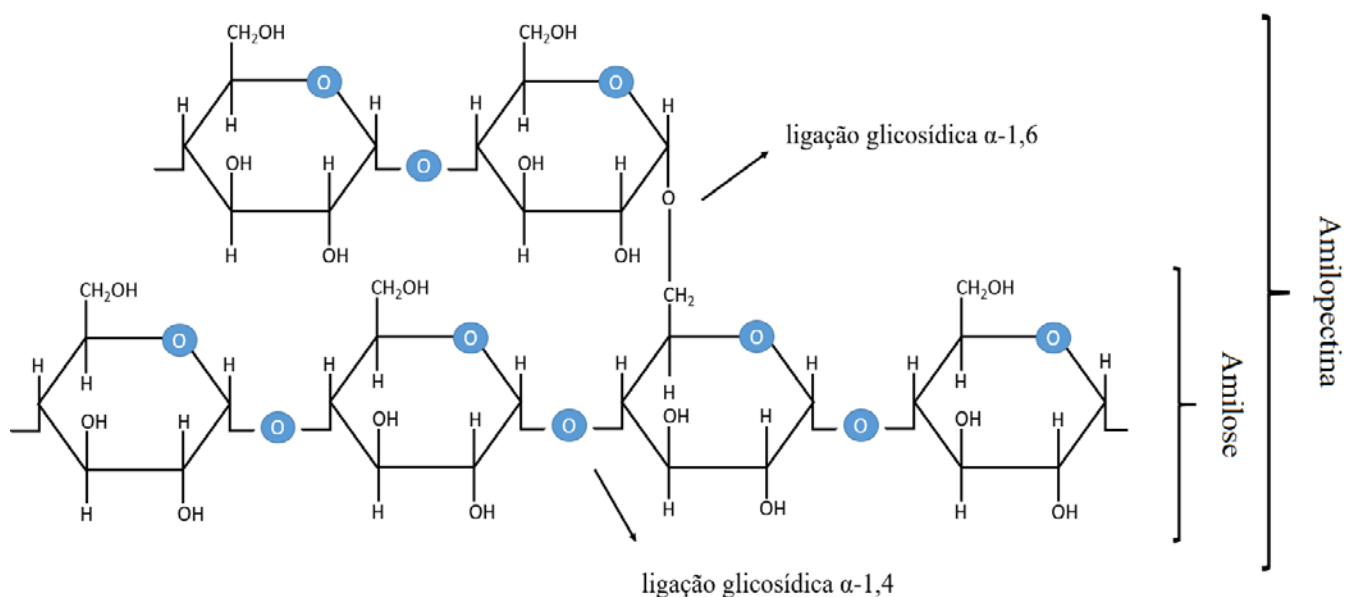
controlar a liberação de fertilizantes de fontes nitrogenadas e melhorar o rendimento das culturas.

Assim como o alginato que apresenta propriedades ímpares e compatíveis com aplicações biomédicas e agrícolas, outro polissacarídeo interessante para a aplicação nestes setores é o amido.

2.1.2. Amido

O amido é um polímero natural de formato granular com tamanho variando entre 2 a 100 μm . Este é constituído por estruturas de amilose e amilopectina. A amilose é um polissacarídeo linear de cadeias curtas, no qual as unidades de α -D-glicopiranosose são conectadas a partir de ligação glicosídica α (1 $\rightarrow$ 4), identificada como a parte não ramificada e hidrofóbica do amido. Assim como a amilose, a amilopectina também é um polissacarídeo, neste caso, de cadeias longas com unidades repetitivas de α -D-glicopiranosose unidas por meio da ligação glicosídica α (1 $\rightarrow$ 4). As ligações efetivas α (1 $\rightarrow$ 6) confere altas ramificações (Fig. 2), o que difere uma substância da outra (Vasques, 2007; Glenn *et al.* 2014; Mahmood *et al.* 2017; Seok *et al.* 2019).

Figura 2 - Estrutura química das moléculas de amilose e amilopectina.



Fonte: Próprio autor.

A relação amilose/amilopectina afeta diretamente as propriedades funcionais e químicas do amido. Essa relação é dependente das fontes botânicas, condições climáticas regionais, tipo de solo e localização geográfica (Ogunsona *et al.* 2018). Amidos com

grandes quantidades de amilose produzem géis rígidos e películas mecanicamente resistentes. Já amidos com elevada quantidade de amilopectina produzem géis mais estáveis, macios, porém com baixa resistência mecânica (**Tabasum et al. 2019**).

O amido é altamente abundante na natureza, pois está presente na composição de diversos alimentos, como: arroz, batata, trigo, mandioca e milho. Dentre essas fontes, destaca-se a obtenção do amido mediante a extração do milho representando aproximadamente 80% do mercado mundial, que em 2017 produziu cerca de 340,1 milhões de toneladas de amido (**Paraginski et al. 2014; Pacheco et al. 2019**).

A aplicação do amido nos setores industriais tem alcançado diversas vertentes, pois além de ser abundante e possuir todas as propriedades já destacadas dos polissacarídeos, este também é capaz de formar filmes coesos, de fácil dissolução e com propriedade de retenção de água interessante. Essas propriedades facilitam a aplicação do amido nas indústrias farmacêutica, alimentícia, têxteis, cosméticos e papel, no qual atua como um agente ligante, gelificante, espessante, estabilizante, de reforço, entre outros (**Ogunsona et al. 2018; Dai, et al. 2019**).

Ainda com todas essas propriedades tecnológicas, alguns fatores como, principalmente, a fragilidade, limitam a aplicação do amido em outros setores devido a propriedade mecânica insatisfatória (**Belibi et al. 2013; Martins et al. 2015**). Com isso, a alternativa frequente tem sido a modificação ou incorporação de agentes de reforço em matrizes amiláceas. O processo de modificação de amidos nativos ocorre a partir de reações envolvendo os grupos hidroxilas ($-OH$), que por serem considerados reativos, são passíveis de várias modificações químicas (**Ogunsona et al. 2018**). Já o processo de incorporação, geralmente acontece por mistura de soluções e destaca-se a incorporação de nanoestruturas inorgânicas.

Por exemplo, Aouada *et al.* 2011a estudaram o comportamento mecânico do amido termoplástico incorporado com nanoestrutura inorgânica e observaram melhora significativa nas propriedades mecânicas dos nanocompósitos como: módulo de elasticidade e tensão de tração.

Relatos da literatura indicam ainda que a presença de nanoargila ou zeólita além de melhorar as propriedades supracitadas, pode potencializar outras características de matrizes polissacarídicas, tal como a capacidade de sorver insumos agrícolas e também controlar sua dessorção (**Rashidzadeh et al. 2015; Bahrami e Mahdavinia, 2016; Zhang et al. 2016**).

A formação de compósitos e nanocompósitos na ciência é uma estratégia muito utilizada pelos pesquisadores, uma vez que a combinação de dois ou mais materiais tem o intuito de melhorar as propriedades intrínsecas ou até mesmo conceber novas propriedades inexistentes nos componentes individuais. No caso das nanoestruturas inorgânicas, além de melhorar as propriedades mecânicas, essas também podem auxiliar nas propriedades hidrofílicas e térmicas dos nanocompósitos, e por esse motivo têm sido amplamente estudadas no desenvolvimento desses materiais (**Aouada et al. 2011a; Fernandes et al. 2018**).

2.2. NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia vem sendo considerada uma ferramenta atrativa devido à grande expectativa gerada pelos benefícios multidisciplinares (**Haaj et al. 2013**). O termo “nano” está relacionado com as dimensões do material (tamanho médio de pelo menos uma de suas dimensões deve estar entre 1 - 100 nm) e com capacidade de manipular as propriedades deste material em comparação com o material a granel (**Liang et al. 2017; Nano.Gov, 2020**).

No âmbito da nanotecnologia, existem diversos nanomateriais englobados, dentre eles estão as nanopartículas ou nanoestruturas que são estruturas produzidas a fim de melhorar as propriedades físico-químicas e biológicas dos materiais, tais como: reatividade química, atividade biológica, comportamento catalítico, capacidade de absorção, entre outras. Essa melhoria está atrelada as pequenas dimensões, onde os materiais dispõem de maior área superficial e consequentemente maior poder de interação com uma espécie alvo (**Quina, 2004; Baker et al. 2017**).

A incorporação de nanopartículas e/ou nanoestruturas inorgânicas tem chamado a atenção, em particular na preparação de hidrogéis nanoestruturados, posto que maior área superficial implica em uma maior capacidade de absorção devido a interações mais efetivas (**Bhattacharyya et al. 2017**). O benefício desta característica é significativo e estimulante para os pesquisadores que trabalham com hidrogéis para adsorção de ativos.

2.2.1. Nanoestruturas Inorgânicas

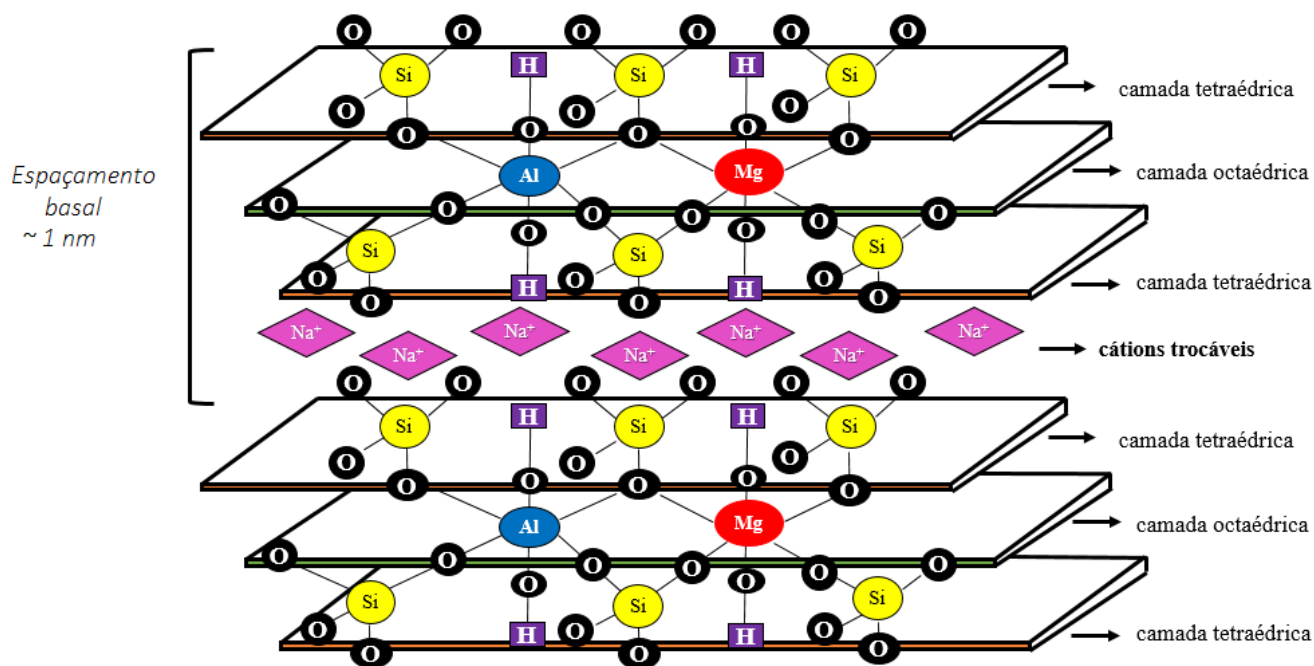
2.2.1.1. Argilas

As argilas são materiais inorgânicos naturais de dimensões entre 100 a 1000 nm, com granulometria fina, alta capacidade de absorção e adsorção, larga área superficial, capacidade de troca iônica, formação de dispersões estáveis e sobretudo atóxica. Estas propriedades colaboram para aplicação das argilas em diferentes setores, como: indústria

de alimentos, aeronáutica, agricultura, área biomédica, dentre outras (Galindo *et al.* 2007; Melo e Trichês, 2017; Morariu *et al.* 2020).

Quimicamente, são compostos por silicatos hidratados de alumínio, ferro e magnésio. Sua estrutura é constituída por grupos tetraédricos de SiO_4 ordenados hexagonalmente, compactados por grupos octaédricos de Al^{3+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} ou Fe^{3+} (Fig. 3).

Figura 3 – Representação estrutural da nanoargila cloisita- Na^+ .

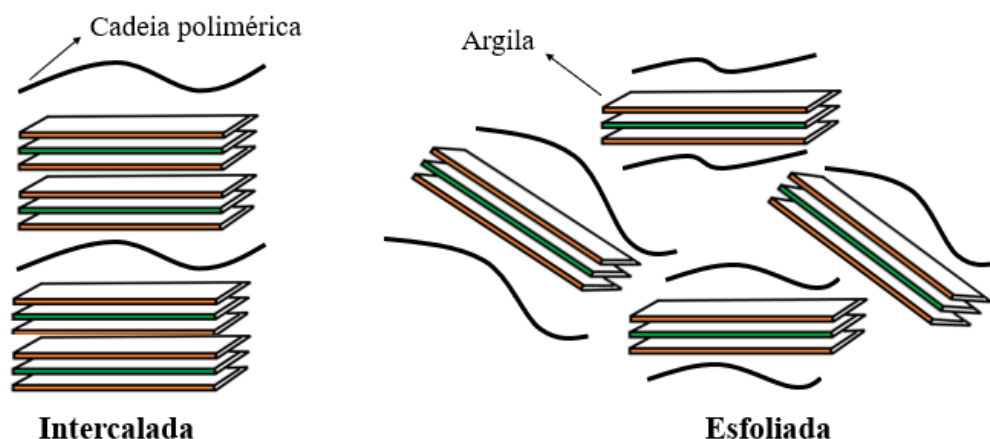


Fonte: Próprio autor.

Esses grupos ligam-se entre si gerando plaquetas com espessura de aproximadamente 1 nm (Salarbashi *et al.* 2017). As cargas negativas das superfícies octaédrica e tetraédrica são contrabalanceadas pela presença dos cátions que mantêm estas unidas por interação de van der Waals, íon-dipolo e dipolo-dipolo (Dhatarwal *et al.* 2017; Stanly *et al.* 2019).

Ao ser dispersa em uma solução polimérica, a interação polímero-argila depende principalmente do grau de dispersão e da conformação na matriz polimérica, podendo conformar-se de modos distintos, logo, intercalam-se, esfoliam-se ou dispõem de uma mescla de ambos os tipos, conforme demonstrado na Figura 4. A conformação desses aluminossilicatos em matrizes poliméricas é extremamente importante, pois propriedades diferentes são criadas mediante tal configuração (Tian *et al.* 2017).

Figura 4 - Representação das possíveis conformações apresentadas pela nanoargila quando estão em contato com materiais poliméricos.



Fonte: Próprio autor.

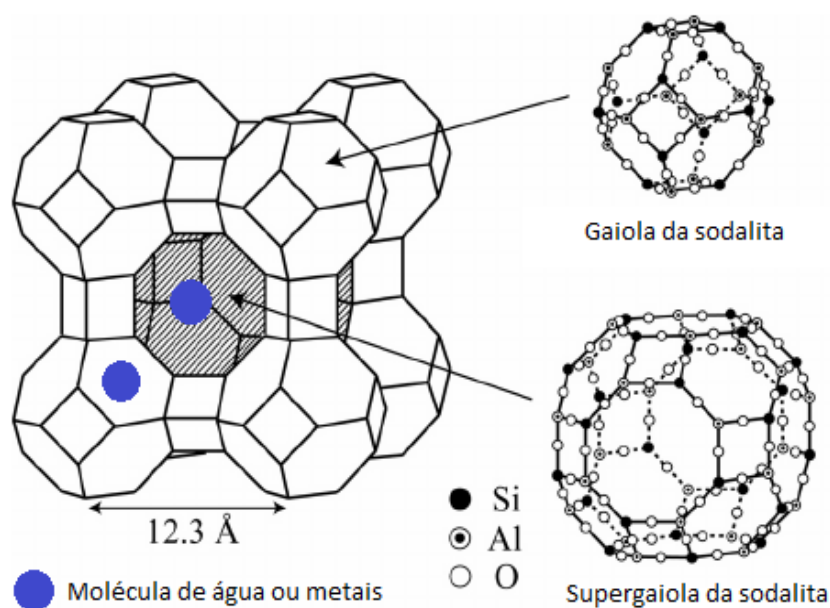
A quantidade de grupos polares proporciona às argilas elevada hidrofilicidade e por isso têm sido utilizadas na produção de nanocompósitos poliméricos para aplicação em sistemas de liberação controlada, uma vez que, podem adsorver ativos hidrofílicos ou anfifílicos e possivelmente liberá-los controladamente (Akbal *et al.* 2018). Além disso, pensando em aplicações na agricultura, as nanoargilas podem ser utilizadas como filtros adsorventes, impedindo e/ou minimizando problemas ambientais que eventualmente seriam causados pelo contato dos agroquímicos com os lençóis freáticos (Gámiz *et al.* 2016).

Dentre os aluminossilicatos destacados por suas propriedades e principalmente o custo-benefício, destacam-se também os materiais zeolíticos.

2.2.1.2. Zeólitas

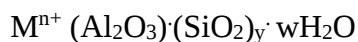
As zeólitas são aluminossilicatos cristalinos hidratados altamente porosos utilizados frequentemente como catalisadores em indústrias petroquímicas e também tratamento de efluentes e água. Quimicamente são constituídas por estruturas tetraédricas de SiO_4 ou AlO_4 unidas entre si por meio do átomo de oxigênio em um arranjo tridimensional (Fig. 5) (Johnson e Arshad, 2014).

Figura 5 - Rede estrutural de uma zeólita do tipo LTA.



Fonte: Adaptado de Johnson e Arshad, 2014.

A fórmula química das zeólitas é geralmente representada conforme fórmula abaixo, porém a quantidade dos componentes pode variar de acordo com sua fonte de obtenção (Plotegher e Ribeiro, 2012).



onde M é o cátion metálico (geralmente das famílias IA e IIA) e n^+ a carga do cátion, respectivamente, y varia de 2 – 200 segundo a regra de Loewenstein e w refere-se à quantidade de água presente na estrutura.

Os tetraedros formam cavidades nas quais ficam aprisionadas moléculas de água ou alguns metais, que podem se movimentar influenciando na capacidade da troca iônica. A utilização deste mineral para aplicação neste trabalho fundamenta-se nas propriedades de capacidade de inchamento e dilatação, grande área superficial, adsorção elevada e atoxicidade (Johnson e Arshad, 2014; Vieira *et al.* 2014; Gennaro *et al.* 2015; Collins *et al.* 2020).

Além disso, outras propriedades como alta seletividade, estabilidade térmica e resistência mecânica recomendam a aplicação em adsorção de gás, agricultura, química verde, e também na desidratação do etanol (Collins *et al.* 2020).

A clinoptilolita é um mineral rico em Na^+ e K^+ e viabiliza sua aplicação nos setores agrícolas, visto que esses íons são considerados macro e micronutrientes e podem servir como fonte para o crescimento e desenvolvimento de plantas. Já na área biomédica, a

utilização da clinoptilolita demonstrou ser eficaz no tratamento de feridas de pele, diálise renal, antidiarreicos, e também é comprovadamente dotada de ações antimicrobiana, antitumoral e antiviral (**Neidrauer et al. 2014; Gennaro et al. 2015; Fernandes et al. 2018**).

Além disso, a interação entre materiais orgânico-mineral pode melhorar a taxa de liberação de ativos no organismo e plantas, melhorando a ação dos mesmos e influenciando na saúde tanto do paciente como dos cultivares. Nesse sentido, interação entre esses aluminossilicatos argila e zeólita estão sendo investigadas ao longo desta tese em matrizes poliméricas de hidrogéis.

2.3. HIDROGÉIS

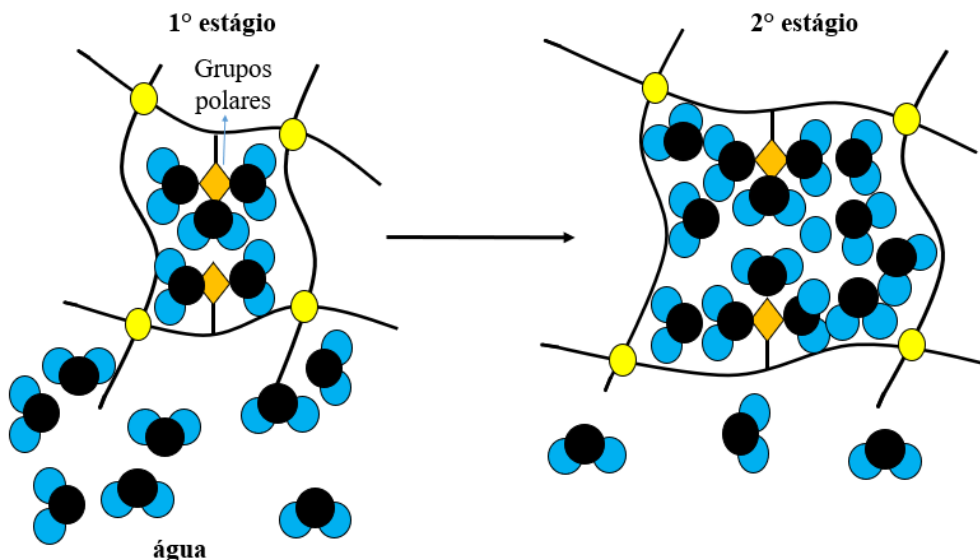
Os hidrogéis são materiais poliméricos formados por redes tridimensionais hidrofílicas, insolúveis, caracterizados por absorverem elevada quantidade de água, aumentando sua massa até 5 mil vezes em relação a sua massa seca. A hidrofiliidade é atribuída à presença de grupamentos polares, tais como: $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$. Já a insolubilidade é resultante do entrelaçamento, emaranhamento ou reticulações das cadeias para formação das redes tridimensionais, sendo que estas reticulações podem ser originadas por emaranhamento físico e interação iônica, ou reticulação química (**Meng et al. 2019; Sinha e Chakma, 2019; Unagolla et al. 2019**).

Os hidrogéis fisicamente reticulados são geralmente mais fracos e por vezes exibem baixa estabilidade a longo prazo. Já os quimicamente reticulados apresentam superioridade na estabilidade e propriedades mecânicas, porém estão restritos ao risco químico de algumas substâncias precursoras da síntese, que no caso de aplicações médicas, podem provocar reações com células e medicamentos causando efeitos indesejáveis (**Dragan e Dinu, 2019**).

Devido à natureza hidrofílica dos hidrogéis, quando em contato com água ou outro meio aquoso, esses intumescem, ou seja, aumentam o seu tamanho físico. Inicialmente, as moléculas de água são direcionadas aos grupamentos polares da estrutura hidratando-os por meio de interações eletrostáticas (1º estágio). Posteriormente, as moléculas do solvente - agora no interior do hidrogel - interagem com as moléculas do exterior, potencializando a difusão das mesmas para dentro da estrutura do hidrogel (2º estágio – Fig. 6). Além disso, há um fenômeno osmótico que conduz o solvente do meio externo para o interior do hidrogel até o ponto de saturação ou equilíbrio. Neste ponto, as forças osmótica e elástica (expansão da cadeia polimérica) se igualam, indicando que o mesmo

absorveu o máximo de água permitido (igualdade de potencial químico) (Fernandes, 2016; Mahinroosta *et al.* 2018).

Figura 6 - Processo de intumescimento dos hidrogéis.



Fonte: Próprio autor.

Para o preparo ou síntese dos hidrogéis, os materiais precursores podem ser de origem natural ou sintética. Geralmente, os hidrogéis obtidos a partir de polímeros naturais são direcionados para aplicações biomédicas por serem considerados bioativos, biodegradáveis, biocompatíveis e semelhantes a matriz extracelular. Porém, devido a sua baixa propriedade mecânica, recursos como a produção de compósitos utilizando, por exemplo, polímeros sintéticos são alternativas relevantes já que os materiais sintéticos apresentam ótimas propriedades mecânicas e hidrofílicas (Guilherme *et al.* 2015; Ullah *et al.* 2015; Fernandes *et al.* 2017).

Em função dos hidrogéis apresentarem cinética de expansão rápida, capacidade de modificação superficial, estrutura porosa controlável, termoestabilidade e facilidade de permeação e difusão, esses têm sido aplicados em diferentes setores tecnológicos, nos quais se destacam: tecnologia de alimentos, engenharia de recursos hídricos, tratamento de água e efluentes incluindo remoção de íons metálicos, resíduos farmacêuticos e corantes nocivos, agricultura, biomedicina, entre outros (Sinha e Chakma, 2019).

Na agricultura os hidrogéis atuam também como condicionadores de solos, limitando sua compactação, e consequentemente aumentando a aeração e a drenagem dos mesmos. Além disso, o seu uso reduz o consumo de água de irrigação e a taxa de mortalidade das plantas, melhora os níveis de água disponível no solo e a atividade

funcional dos insumos. Promove também a segurança no manuseio desses produtos, favorece a preservação do meio ambiente (solo e fontes aquáticas), diminui o custo ao produtor, e principalmente mantém as concentrações desses agroquímicos a níveis efetivos, visto que concentrações acima desses níveis são consideradas tóxicas, e abaixo, ineficientes (**Mattoso et al. 2005; Aouada et al. 2008; Zohuriaan-Mehr et al. 2010; Bortolin et al. 2013**).

Já na biomedicina, os hidrogéis podem controlar a concentração do fármaco a níveis efetivos melhorando a atividade terapêutica, reduzindo as administrações e, consequentemente, a toxicidade (**Bruxel et al. 2012; Lopes et al. 2016**). Além disso, estes podem ser utilizados na engenharia de tecido, pois possuem estrutura altamente porosa, semelhante à de um osso. Sua hidrofiliabilidade promove a adesão celular e a semelhança com a matriz extracelular habilitam no transporte de nutrientes e homeostase e também no crescimento, proliferação e diferenciação celular (**Buwalda et al. 2014; Tenório-Lima et al. 2015; Chen et al. 2013; Poorgholy et al. 2017; Fan et al. 2019**).

2.3.1. Hidrogéis compósitos e nanocompósitos utilizados em sistemas de liberação controlada

Com as pesquisas voltadas para áreas de liberação controlada, diferentes sistemas foram desenvolvidos, destacando-se: nanoparticulados, microparticulados, lipossomas, emulsões, micelas, sistemas poliméricos, entre outros (**Nooshkam e Varidi, 2020**). Dentre os citados, a classe de sistemas a base de polímeros se beneficia para aplicação nesta vertente, pois são considerados materiais versáteis, eficazes, de baixo custo e sua produção não requer equipamentos sofisticados (**Guilherme et al. 2015**).

Os agentes ativos incorporados em hidrogéis podem ser liberados por diferentes mecanismos, como (**Lyra et al. 2007; Bhattarai et al. 2010; Alves, 2011**):

1. Difusão: relaciona-se com as leis de Fick e é o mecanismo que melhor descreve a difusão de moléculas pela estrutura porosa do sistema. Neste caso, a difusão está diretamente relacionada ao número de reticulações presente na estrutura do hidrogel e, geralmente é uma relação inversamente proporcional, ou seja, quanto maior o grau de reticulação menor a quantidade de fármaco a ser liberada;
2. Químico: é associado as reações químicas que podem ocorrer nas cadeias poliméricas ou do meio em que está sendo aplicado. Dentre essas reações podem-se considerar a clivagem proveniente de degradação enzimática ou por hidrólise;

3. Sistemas ativados por solvente: é um mecanismo no qual a liberação das moléculas do ativo é controlada por meio de processos osmóticos ou de intumescimento devido ao raio hidrodinâmico, sendo utilizado principalmente para liberação de moléculas pequenas;

4. Mecanismos de erosão: são considerados por meio de reações irreversíveis entre o polímero e o fármaco ou degradação da matriz do hidrogel.

A aplicação dos hidrogéis como veículos carreadores em sistemas de liberação controlada é muito requisitada e pode ser comprovada tendo em vista o elevado número de publicação no meio científico (**Li et al. 2016; Abhari et al. 2017; Garcia et al. 2017; Senna e Botaro, 2017**). A aplicação de hidrogéis biodegradáveis (compósitos) e contendo nanoestruturas inorgânicas (nanocompósitos), tem alcançado principalmente o campo agronômico e biomédico.

Nesse sentido, Giroto *et al.* (2014) produziram um hidrogel nanocompósito à base de amido e nanoargila montmorilonita para liberação controlada de herbicida. Os hidrogéis foram obtidos mediante o preparo inicial de uma solução de amido e sobre esta solução adicionou a nanoargila e o herbicida ametrina. Estes foram mantidos a temperatura de 30°C por 72 horas para obtenção do gel sólido. Os autores notaram que os grânulos na proporção de amido/ametrina 1:1 liberaram 90% em apenas 3 horas. Por outro lado, os grânulos contendo amido/nanoargila liberaram 40% em 27 horas. Isto mostrou que a liberação da ametrina pelos nanocompósitos aconteceu de maneira mais prolongada em relação a amostras simples de amido ou da montmorilonita. As análises foram monitoradas até 160 horas, onde a quantidade liberada entrou em equilíbrio. Os autores concluem que é possível sintetizar nanocompósitos a base de amido e nanoargila, sendo que estes atuam de forma sinérgica e cooperativa, tornando-se um material promissor para aplicação na agricultura para liberação controlada de herbicida.

Rashidzadeh *et al.* (2015) desenvolveram um novo hidrogel nanocompósito para aplicação na agricultura como revestimento de fertilizantes granulares. O nanocompósito de alginato-g-poli(ácido acrílico-co-acrilamida)/clinoptilolita foi obtido a partir da polimerização via radicais livres. Os autores avaliaram a superfície dos grânulos por microscopia eletrônica de varredura (MEV), cinética de absorção, taxa de absorção de água e liberação de fertilizante NPK. Os resultados de MEV indicaram que houve um revestimento uniforme dos grânulos de NPK pelo nanocompósito. Os autores observaram também que no tempo de 8 horas, o grânulo revestido entrou em equilíbrio não

absorvendo mais água, e que a liberação do fertilizante no solo aconteceu de maneira mais prolongada (menos de 57% em 30 dias) pelos grânulos de NPK revestidos com o nanocompósito do que os grânulos não revestidos (100% em 20 dias). Por meio das análises experimentais, os autores concluem que o nanocompósito desenvolvido pode ser utilizado como revestimentos em fertilizantes granulares para aplicação na agricultura.

Sirousazar, (2013) desenvolveu hidrogéis nanocompósitos de poli(álcool vinílico)/nanoargila reticulados pelo método de congelamento/descongelamento carregados com sulfato de gentamicina. Os testes foram realizados *in vitro* e o autor observou que a incorporação da nanoargila montmorilonita na matriz polimérica do hidrogel reduziu a quantidade liberada. O mecanismo de difusão das moléculas do fármaco na liberação ocorreu de maneira *Fickiana*. O autor concluiu que o sistema produzido é um bom candidato para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Ali e AlArifi, (2009) sintetizaram e avaliaram copolímeros de hidrogéis formados por amido/ácido metacrílico utilizando polimerização e reticulação induzida por raios- γ . Estes foram posteriormente carregados com cetoprofeno para aplicação específica do colón. As doses de irradiação variaram entre 20 e 40 kGy e as concentrações utilizadas foram de 10 e 20% em massa de amido. Os autores observaram que as formulações com menores concentrações de amido e baixa intensidade de radiação apresentaram maior grau de intumescimento, pois apresentam baixa densidade de reticulação em comparação as outras formulações. A incorporação do fármaco deu-se a partir da imersão de uma determinada massa seca em uma solução contendo o fármaco. A liberação *in vitro* ocorreu em pH 1 (semelhante ao meio estomacal) e pH 7 (semelhante ao meio intestinal). Em pH 1 não houve liberação significativa do cetoprofeno. Por outro lado, em pH 7, os hidrogéis liberaram quantidade satisfatória do fármaco durante aproximadamente 24 horas, o que o credencia como bons veículos para sistemas de liberação controlada de drogas específicas do colón.

O processo de liberação, além de estar intimamente ligado ao mecanismo de difusão do adsorbato, também está relacionado com o tipo de adsorção que ocorre entre o adsorvente e o adsorbato. Este processo é estudado por modelos matemáticos de isotermas de adsorção.

Os modelos matemáticos de adsorção estabelecem relações entre a quantidade do material adsorvido e a quantidade residual deste presente, na solução de equilíbrio (Tanaka, 2019). Após pesquisa realizada na literatura, entendeu-se que os 6 modelos

aplicados neste trabalho são os mais difundidos em estudos de adsorção de agroquímicos. Tais modelos são descritos a seguir:

- Langmuir: É a isoterma mais utilizada no qual simula a adsorção do adsorbato em monocamada numa superfície homogênea do adsorvente. Pressupõe-se que neste modelo as moléculas de adsorbato não interagem entre si, sendo que cada sítio ativo do adsorvente possui a mesma energia e é capaz de acomodar apenas uma molécula do adsorbato (**Guo e Wang, 2019; Tanaka, 2019**).

- Freundlich: Contrariamente ao modelo de Langmuir, a isoterma de Freundlich presume que a adsorção do adsorbato ocorre em superfícies sólidas heterogêneas no qual possuem sítios de interação com diferentes energias de ativação e as moléculas adsorvidas interagem entre si. Esse modelo é associado a sistemas não ideais no qual a adsorção acontece em multicamadas (**Chatterjee et al. 2009; Chen et al. 2013; Araújo, C et al. 2018**).

- Freundlich-Langmuir (F-L): Este modelo considera comportamento simultâneo de adsorção de Langmuir (superfície homogênea e monocamada) e de Freundlich (superfície heterogênea e multicamada) (**Jeppu e Clement, 2012; Barbosa et al. 2018**)

- Temkin: Esta isoterma considera as interações que ocorrem entre adsorvente-adsorbato, presumindo que o calor de adsorção em função da temperatura diminui de forma linear e não logarítmica (**Rangabhashiyam et al. 2014; Araújo, C et al. 2018**).

- Dubinin-Radushkevich (D-R): Este modelo foi desenvolvido para explicar o efeito da estrutura porosa do adsorvente. Baseia-se na teoria do potencial de adsorção e assume que o processo adsorptivo está relacionado com o preenchimento dos microporos de estruturas não homogênea sem um potencial constante de adsorção (**Rangabhashiyam et al. 2014; Hu e Zhang, 2019**)

- Harkins-Jura (H-J): O modelo de H-J presume que os sítios ativos do adsorvente exibem uma distribuição irregular e que a adsorção do adsorbato ocorre em multicamadas (**Barbosa et al. 2018; Tanaka, 2019**).

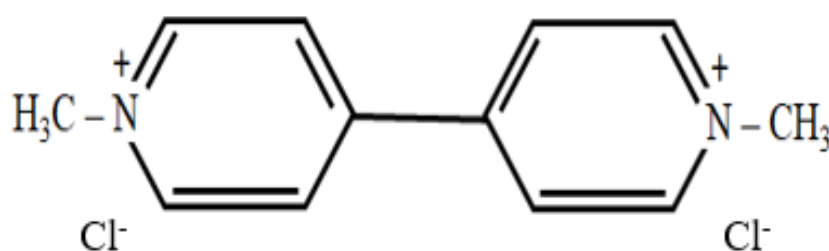
2.4. DEFENSIVOS AGRÍCOLAS

Os defensivos agrícolas são substâncias que auxiliam no crescimento e desenvolvimento de plantas. Por outro lado, as atividades agrícolas como aplicação de herbicidas, são os principais meios de contaminação do meio ambiente por substâncias tóxicas. Pois, com o aumento populacional mundial e a crescente demanda por alimentos

aumentou-se as aplicações e atualmente grandes quantidades estão sendo administradas nas lavouras para manter a qualidade e o rendimento das culturas (**Morales et al. 2017**).

O 1,1-dimetil-4,4-bipiridil, apresentado na Figura 7 e comercialmente conhecido como paraquat (PQ), é um dos herbicidas mais utilizados no mundo, devido ao baixo custo e facilidade de uso. É considerado não seletivo e não sistêmico com atuação rápida e específica no cloroplasto das células, principalmente, no controle de ervas daninhas contra culturas de café, coco, cacau, borracha, milho, manga, cana-de-açúcar entre outras (**Morales et al. 2017; Strehlow et al. 2020; Laghrib et al. 2020**).

Figura 7 - Estrutura química do PQ.



Fonte: Li et al. 2019.

Mesmo com toda eficiência, o PQ é tido como uma espécie altamente perigosa, pois em contato com o solo se torna altamente inativo e persistente, ficando impregnado nele. É datado que em solos de natureza aeróbica, o tempo médio de decaimento pode atingir 1,2 anos, em solos aeróbicos arenosos 2,6 anos, e em solos turbulentos e anaeróbicos pode chegar a 7,2 anos (**Morales et al. 2017; Laghrib et al. 2020**).

Por ficar em contato com o solo durante todo esse tempo, o PQ pode contaminar não só o meio em que está, mas também os lençóis freáticos a partir do processo de arraste e lixiviação devido a sua elevada solubilidade em água. Esse tipo de contaminação traz prejuízos as espécies aquáticas e, conseqüentemente, aos consumidores destas espécies. Adicionalmente, o PQ pode ser absorvido pelo contato ou exposição prolongada causando lesões no coração, fígado, cérebro e em geral, nos tecidos, como fissuras, úlceras de pele, congestão, edema pulmonar e até mesmo a morte (**Li et al. 2019; Botta et al. 2020**).

Outro problema na utilização deste é que a aplicação geralmente não é específica e pode atingir a planta como um todo, causando perda da biodiversidade e a destruição da fauna, especialmente, de insetos polinizadores como as abelhas (**Strehlow et al. 2020**). Por esse motivo, os autores enfatizam que a aplicação desses herbicidas a partir de hidrogéis, pode melhorar seus níveis quantitativos no solo, minimizando toda essa problemática de contaminação, extinção da fauna e traspasse da biodiversidade.

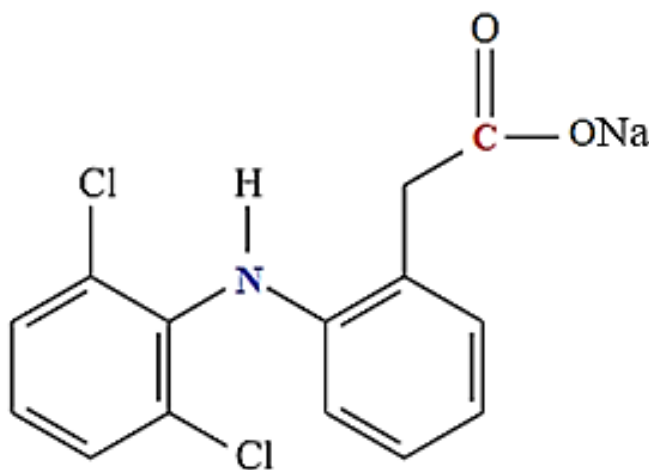
Além dos herbicidas, outros ativos que também contribuem para essa problemática ambiental são os fármacos, que são administrados no tratamento de diversas doenças.

2.5. MEDICAMENTOS

A crescente busca por medicamentos devido aos problemas de saúde causados principalmente pelo ritmo acelerado de vida, faz com que a indústria farmacêutica seja altamente requisitada. Com isso, a problemática humana e ambiental atribuída aos medicamentos e seus metabólitos eliminados no meio ambiente devem ser considerados, visto que esses compostos surgem como contaminantes emergentes em razão da elevada capacidade de produzir efeitos fisiológicos em concentrações mínimas (**Murshid e Dhakshinamoorthy, 2019; Perussolo et al. 2019**).

O diclofenaco de sódio (DS) oficialmente chamado de 2-[(2,6-diclorofenil) amino] benzoato de sódio, cuja estrutura química está representada na Figura 8, é classificado como um anti-inflamatório não esteroide utilizado como analgésico no tratamento de doenças articulares, reumáticas, enxaqueca e aplicado no alívio de dores pós-operatória (**Alkrad e Talhouni, 2018; Khadra et al. 2019**).

Figura 8 - Estrutura química do DS.



Fonte: Wu et al. 2019.

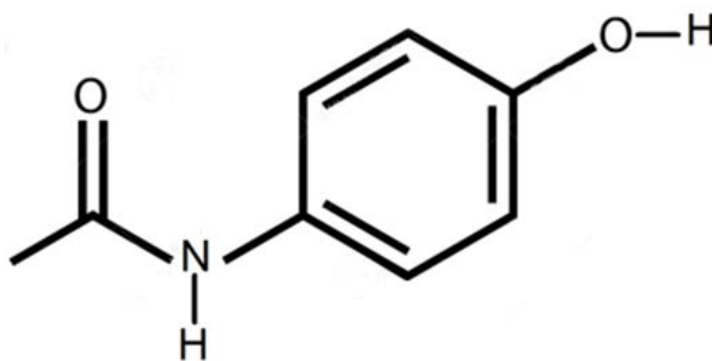
Ainda que esse medicamento seja comprovadamente eficaz no tratamento de algumas doenças, o aumento no seu uso potencializa a contaminação ambiental e a longa exposição com corpos hídricos naturais de uso humano pode ser considerado uma ameaça as espécies viventes daquela região resultando no desenvolvimento de toxicidade crônica

como alterações hemodinâmicas e tumores na tireoide (**Lonappan et al. 2016; Wu et al. 2019**).

O tempo de meia vida no organismo do DS é cerca de 2 horas e sua concentração na corrente sanguínea varia constantemente. Esse fato deve resultar em níveis tóxicos no organismo referentes a muitas aplicações ocasionando diversos efeitos colaterais. Após o tempo de meia vida no organismo, o DS é excretado no ambiente via fezes e urina, e ainda com tratamento específico, o mesmo não é totalmente removido, o que causa a poluição solo e possivelmente lençõs freáticos (**Wu et al. 2019**).

Outro fármaco demasiadamente prescrito, devido a sua eficácia, associado ao custo relativamente baixo e a não necessidade de receita médica é o N-acetil-p-aminofenol, mais conhecido como paracetamol (PT), quimicamente representado na Figura 9. Este é um medicamento antipirético e analgésico recomendado até para crianças no tratamento de febre, artrite e dores de intensidade leve a moderada. No entanto, doses terapêuticas acima do permitido podem resultar em quadro de hepáticos e nefrotóxicos que induz a insuficiência renal. Além disso, já existem estudos na literatura que destacam a atividade toxicológica do PT exposto a ambientes e organismos aquáticos, como ruptura endócrina de peixes, estresse oxidativo, alterações bioquímicas e hepáticas em diferentes espécies (**Dhanush et al. 2018; Perussolo et al. 2019; Rotko et al. 2019**).

Figura 9 - Estrutura química do PT.



Fonte: Pan e Qiao, 2019.

Deste modo, entende-se que a administração desses medicamentos a partir de hidrogéis irá minimizar a quantidade desses medicamentos no ambiente mediante a redução de doses administradas, resultante da capacidade dos hidrogéis em liberar controladamente o ativo, podendo manter a concentração dos mesmos a níveis efetivos no organismo.

3. MOTIVAÇÃO

Com as questões apresentadas na introdução e revisão bibliográfica, é evidente que os mecanismos utilizados na agricultura para aplicação de insumos agrícolas e na área biomédica na administração de fármacos são eficazes, porém ineficientes. Com isso, problemas de contaminação ambiental, destruição da fauna e flora e os efeitos colaterais subsistem no cenário atual. Deste modo, o desenvolvimento de novos materiais para aplicação de ativos que suprem a falta de eficiência e conferem a mesma eficácia estão sendo explorados. Dentro desse âmbito, encontra-se os sistemas de liberação controlada.

Com base na literatura, o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada a base de hidrogéis biodegradáveis e atóxicos está sendo veiculados cada dia mais nessas áreas, em especial, os hidrogéis nanoparticulados e/ou nanoestruturados, em virtude do aperfeiçoamento das características peculiares dos hidrogéis microparticulados e consequentemente do sistema de liberação.

No agronegócio, a nanotecnologia tem a finalidade de limitar a intervenção humana por meio de sistemas, estabelecendo amplificação no controle de qualidade, minimização de problemas ambientais, avivamento da fauna, melhorando a rastreabilidade dos produtos e difundindo o emprego da agricultura de precisão. A liberação de defensivos agrícolas via sistemas poliméricos nanoparticulados sucede de maneira mais prolongada, o que impossibilita a aglomeração e altas concentrações de insumos no plantio, estendendo a ação da adubação e diminuindo desperdícios dessas substâncias.

Na biomedicina, a nanotecnologia, em específico, as nanopartículas possuem competência em evitar rápidas eliminações se mantendo por longo período no organismo sob níveis efetivos, além de possuírem capacidade de se hospedarem em tecidos infectados ou inflamados. Adicionalmente a isto, a substituição de sistemas convencionais por sistemas controladores baseados em polímeros biodegradáveis oportuniza vantagens de curto a longo prazo, inicialmente, limita o período de convalescença impedindo custos adicionais e num segundo instante, possibilita a administração de tratamentos pouco agressivo reduzindo perigos de rejeição e regeneração a partir de processos cirúrgicos.

Todos os materiais para utilização neste trabalho foram pensados para tais aplicações, até mesmo os agentes reticuladores que no caso foram utilizados os íons catiônicos Mn^{2+} , Zn^{2+} e Ca^{2+} . Tanto para aplicação na área da agricultura e da

biomedicina, esses íons são considerados nutrientes importantes que servem para o crescimento, desenvolvimento e bem-estar da planta e do indivíduo.

Portanto, dado que formulações entre amido/alginato/argila é uma área não muito relatada, e amido/alginato/zeólita até o momento inédito na literatura, os autores desenvolveram com base nas características e aspectos importantes de cada material um novo sistema que permite a canalização equilibrada entre o plantio módico e ambientalmente correto, e que possui potencial para um tratamento clínico eficaz possivelmente isento de efeitos colaterais e outros sintomas indesejáveis.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho teve como objetivo principal desenvolver sistemas à base de hidrogéis compósitos e nanocompósitos híbridos à base de amido e alginato de sódio contendo nanoestruturas inorgânicas (nanoargila ou zeólita) para atuar em sistemas de liberação controlada de fármacos e defensivos agrícolas, com o intuito de minimizar os efeitos relacionados com as altas concentrações destes em seus respectivos locais de aplicação.

Com base no objetivo geral, elencam-se abaixo os específicos.

4.1.1. Objetivos específicos

- Otimizar e padronizar o processo de obtenção dos hidrogéis a fim de definir as concentrações mais adequadas com desempenhos significativos;
- Caracterizar e avaliar as propriedades hidrofílica, cinética dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos com base no comportamento de intumescimento em função das variações das concentrações dos reagentes empregados, bem como o meio a ser aplicado (água destilada e diferentes pH);
- Caracterizar as propriedades estruturais, morfológicas, térmicas, espectroscópicas dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos utilizando técnicas de: Difração de Raios-X (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Análise Termogravimétrica (TG) com auxílio da Análise Termogravimétrica Diferencial (DTG) e Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR);
- Determinar a eficiência de adsorção (espectrofotômetro UV-Visível) e a cinética de adsorção dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos carregados com PQ a partir de modelos matemáticos de isoterma de adsorção;

- Determinar a eficiência de encapsulação dos fármacos PT e DS fazendo uso de um espectrofotômetro UV – Visível;
- Investigar o comportamento de liberação do PQ em tampão fosfato (pH 7,4) à temperatura ambiente, e dos fármacos PT e DS em fluidos gástrico (SFG) (pH 1,2) e intestinal simulados (SIF) (pH 7,4) à 37°C.

5. MATERIAIS

O polissacarídeo amido (A4001) foi gentilmente doado pela Ingredion Brasil (Mw: 324.000 g/mol; 99% amilopectina e 1% amilose). O alginato de sódio (AS) (M_v: 85.000 g/mol; blocos M = 68%, blocos G = 32%; M/G = 2,1) foi obtido junto a Cromoline Química Fina. O cloreto de cálcio anidro (CaCl₂), cloreto de manganês (MnCl₂) e cloreto de zinco anidro (ZnCl₂) foram adquiridos junto a Vetec (Química Fina, MM: 110,99 g/mol), Synth (MM: 197,90 g/mol) e Neon (MM: 136,30 g/mol), respectivamente. Todos os reagentes foram utilizados como recebidos sem qualquer purificação. A nanoargila cloisita-Na⁺ (Cl-Na⁺) foi adquirida junto a Southern Clay Products e a zeólita Clinoptilolita ZK 406H (Clpt) junto a St. Cloud™. O herbicida paraquat foi adquirido da Chem Service INC e os fármacos paracetamol e diclofenaco de sódio da Floraderm.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1. PREPARO DE SOLUÇÕES E OBTENÇÃO DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS

- Preparo de soluções:

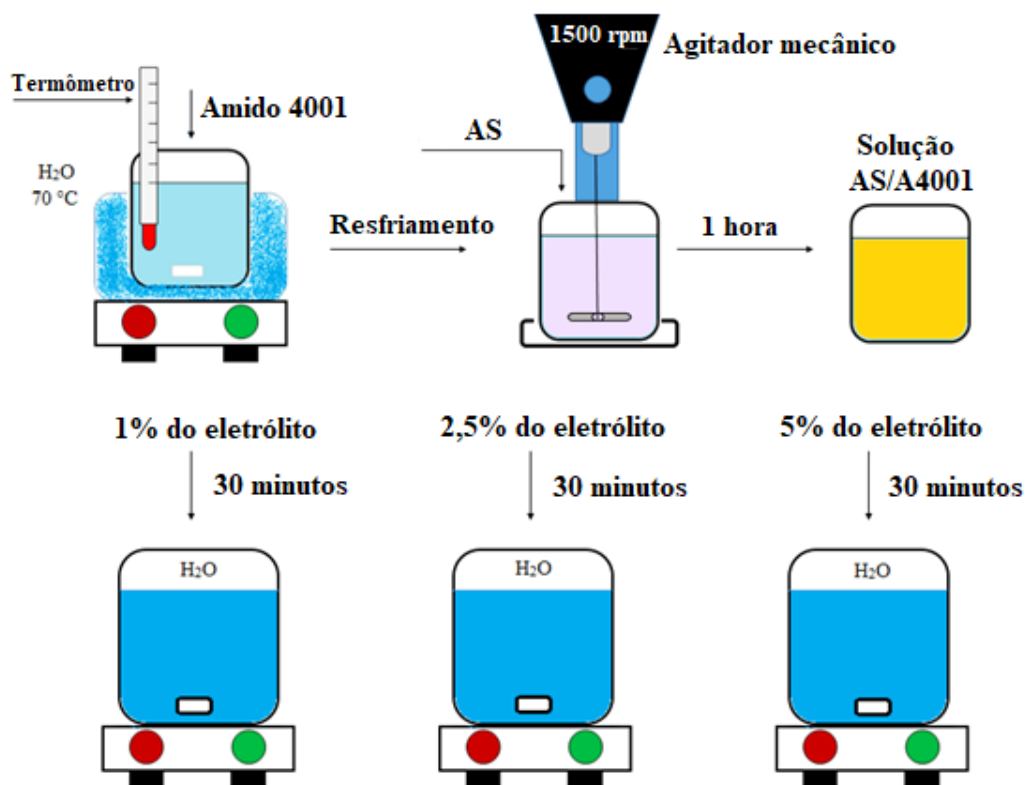
Preparou-se soluções de AS juntamente com o A4001. Inicialmente, as concentrações de AS foram de 1 e 2% m/v, enquanto que as de A4001 foram de 0; 0,5; 1 e 2% m/v em relação ao volume final da solução. Para soluções contendo apenas AS, seguiu-se a solubilização em água destilada sob agitação magnética contínua até a obtenção de uma solução homogênea.

Para as soluções de AS/A4001, primeiramente o amido foi dissolvido e gelatinizado em um béquer contendo água destilada à temperatura controlada de 70 ± 5°C durante 30 minutos sob agitação magnética contínua. Em seguida, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, e sobre esta, adicionou-se a massa em pó de AS sob agitação mecânica. Após isso, a solução ficou por mais 1 hora sob agitação mecânica para homogeneização e total dissolução dos materiais (Fig. 10).

As soluções salinas (agentes reticuladores) de cloreto de cálcio (CaCl₂), cloreto de manganês (MnCl₂) ou cloreto de zinco (ZnCl₂) foram preparadas em 3 concentrações

distintas: 1; 2,5 e 5% m/v. Separadamente, adicionou-se água destilada e sobre cada béquer adicionou-se o eletrólito desejado, o qual permaneceu sob agitação magnética durante 30 minutos para total solubilização (Fig. 10).

Figura 10 - Esquemática do preparo da solução polimérica e solução do agente reticulador (solução salina).



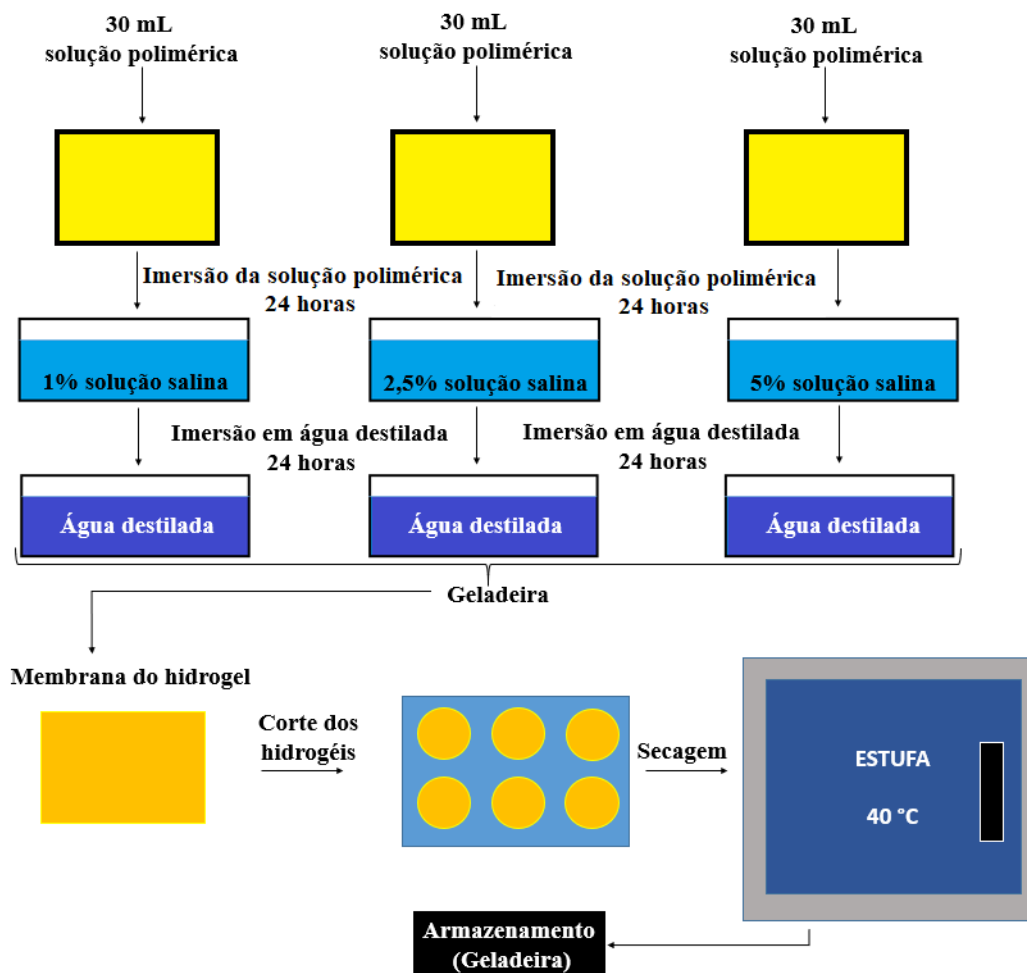
Fonte: Próprio autor

- Preparo dos hidrogéis compósitos:

Em 3 placas de acrílico de 8 cm² adicionou-se separadamente 30 mL da solução polimérica. Em seguida, separou-se 3 recipientes, onde em cada um deles colocou-se as soluções do eletrólito (reticulador) nas respectivas concentrações: 1; 2,5 e 5%. Após isso, imergiu-se cada placa de acrílico contendo a solução polimérica (AS ou AS/A4001) respectivamente nos recipientes contendo a solução reticuladora. O tempo de imersão foi de 24 horas, para que o processo de reticulação ocorresse de maneira efetiva. Após 24 horas, os hidrogéis foram retirados do recipiente e das placas de acrílico, e imersos em um recipiente contendo água destilada para diálise durante 24 horas a 4 °C (Fig. 11). Enfim, os hidrogéis foram cortados em formato circular com o auxílio de um molde

cilíndrico (diâmetro 2,6 cm) e seco em estufa a 40 °C. Os hidrogéis secos foram armazenados na geladeira para futuras caracterizações (Fig. 11).

Figura 11 – Procedimento para o preparo dos hidrogéis compósitos.



Fonte: Próprio autor

6.2. PREPARO DE SOLUÇÕES E OBTENÇÃO DOS HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS

- Preparo de soluções nanoestruturadas:

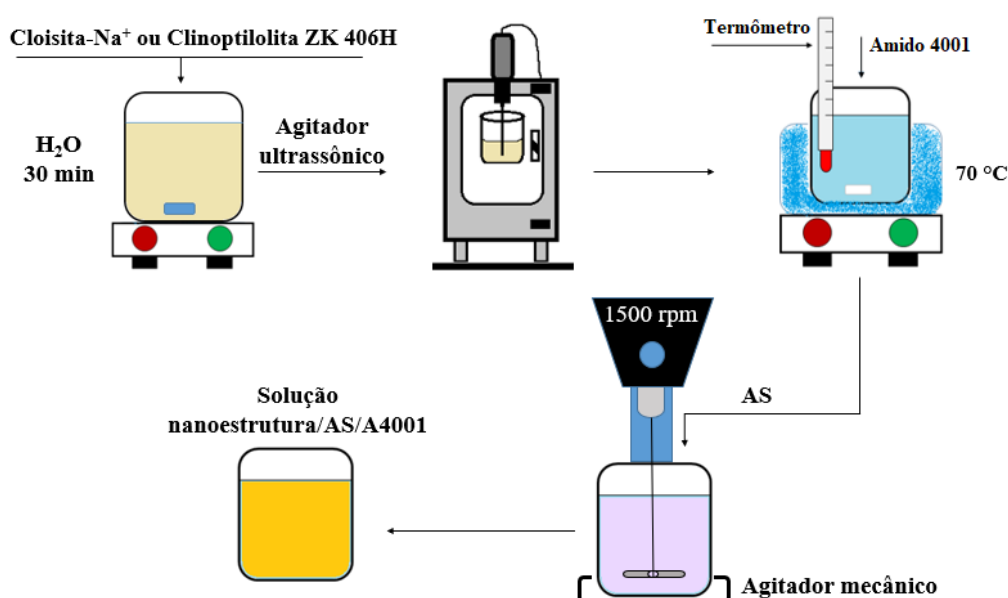
Para o preparo da solução de nanoargila com os biopolímeros, dispersou-se esta em água destilada durante 30 minutos sob agitação magnética. Em seguida, levou-se a dispersão de nanoargila para o agitador ultrassônico de ponta, a qual passou por 5 ciclos de 1 minutos com 60% de frequência. Após isso, sobre a dispersão de nanoargila adicionou-se o A4001 e elevou-se a temperatura da solução até $70 \pm 5^\circ\text{C}$ permanecendo durante 30 minutos sob aquecimento e agitação magnética para gelatinização do amido. Após a gelatinização, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, e posteriormente adicionado lentamente o AS sob agitação mecânica. Por fim, a solução final permaneceu

por mais 1 hora para homogeneização/dispersão total dos componentes, obtendo a solução de AS/A4001/Cl-Na⁺ (Fig. 12).

Para o preparo da solução de zeólita com os biopolímeros, o procedimento foi semelhante ao descrito para a nanoargila, ao passo que, apenas procedimento o qual faz-se o uso do agitador ultrassônico foi retirado, obtendo a solução de AS/A4001/ Clpt.

Ressalta-se que as concentrações de nanoestruturas nas soluções foram de 0,5; 1 e 2% m/v em relação ao volume final da solução. Preparou-se também uma solução contendo 1% m/v de Cl-Na⁺ e 1% m/v de Clpt obtendo um nanocompósito formado por AS/A4001/Cl-Na⁺/Clpt.

Figura 12 – Metodologia para obtenção da solução para o preparo dos hidrogéis nanocompósitos.



Fonte: Próprio autor

- Preparo dos hidrogéis nanocompósitos:

Os hidrogéis nanoestruturados foram sintetizados seguindo o mesmo procedimento descrito para os hidrogéis compósitos.

6.3. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS

6.3.1. Propriedades hidrofílicas dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos

6.3.1.1. Grau de intumescimento (Q)

A propriedade hidrofílica, ou seja, a capacidade de absorção de água dos hidrogéis foi investigada por meio da determinação do grau de intumescimento (Q) em função do tempo em diferentes meios de intumescimento (água destilada e diferentes pH).

Para determinação do valor de Q , os hidrogéis secos foram pesados (M_s) em uma balança analítica e posteriormente imersos em 20 mL do meio de intumescimento. Após tempos pré-determinados, os hidrogéis foram retirados do meio de intumescimento e pesados novamente (M_t). Os valores de Q foram determinados em g/g (grama de água por grama de hidrogel) conforme a Equação 1:

$$Q_t = \frac{M_t}{M_s} \quad \text{Eq. 1}$$

onde M_t é a massa intumescida e M_s é a massa seca.

As medidas foram realizadas em triplicatas ($n=3$) para confiabilidade dos resultados obtidos.

6.3.2. Parâmetros cinéticos dos hidrogéis

Os parâmetros cinéticos de intumescimento dos hidrogéis foram utilizados para determinar e/ou investigar o mecanismo que envolve a difusão das moléculas de água (meio de intumescimento) para o interior dos hidrogéis. Com base na Equação 2, desenvolvida por Ritger and Peppas (1987), realizou-se os cálculos para cada curva, com o intuito de determinar os valores do expoente difusional (n) e constante de difusão (k).

$$\frac{M_t}{M_{eq}} = kt^n \quad \text{Eq. 2}$$

onde M_{eq} é a massa do hidrogel no estado de equilíbrio, t é o tempo, k é a constante de difusão (depende do tipo de hidrogel e do meio de intumescimento) e n é o expoente difusional que gera informações relacionadas ao mecanismo de difusão que ocorre no processo de adsorção ou liberação de um dado solvente.

Ao linearizar a Eq. 2, obtém-se uma curva de $\ln\left(\frac{M_t}{M_{eq}}\right) \times \ln t$. Para determinar os parâmetros n e o k , utiliza-se 60% da curva, pois o aumento do grau de intumescimento com o tempo segue um padrão linear até este ponto, e após 60%, a variação do intumescimento com o tempo é mínima, indicando que o hidrogel atingiu o estado de equilíbrio. O parâmetro k é determinado a partir do coeficiente linear e n corresponde ao coeficiente angular.

Caracteriza-se como difusão o movimento de moléculas ou átomos de uma região de concentração elevada para outra região de baixa concentração, devido ao movimento browniano. Além disso, o processo de difusão é considerado um processo aleatório que é

dependente de um gradiente de concentração. A primeira lei de *Fick* é bastante utilizada para esclarecer alguns fenômenos de difusão, definindo que, a velocidade de difusão é diretamente proporcional ao gradiente de concentração do meio e inversamente proporcional à distância. A passo que quanto maior o gradiente de concentração maior a velocidade de difusão e vice-versa (Aouada, 2009).

6.3.3. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A técnica espectroscópica FTIR foi utilizada para identificação dos possíveis pontos de interações existentes entre as matrizes dos hidrogéis compósitos, nanocompósitos e hidrogéis incorporados com os ativos. Para isto, os constituintes dos hidrogéis e os hidrogéis secos foram macerados, misturados com brometo de potássio (KBr) e prensados em alta pressão para obtenção da pastilha. A faixa espectral investigada foi de 4000 a 400 cm^{-1} registrando 128 varreduras (ou *scans*) com resoluções de 2 cm^{-1} . Os espectros foram obtidos fazendo uso do espectrômetro Nicolet-NUXUS 610 FTIR.

6.3.4. Difração de raios-X (DRX)

A propriedade estrutural, relacionada às características cristalinas, semicristalinas ou amorfas, e a conformação da nanoargila (intercalada/esfoliada) na matriz dos hidrogéis foi determinada a partir da técnica DRX. Para isto, os hidrogéis secos foram macerados, alocados em porta amostras de vidro e posicionados no difratômetro (Shimadzu – XRD-600). Os parâmetros de análise utilizados foram: fonte de raios-X de $\text{Cu}\alpha$; $\lambda = 0,154 \text{ nm}$; voltagem = 30 kV; corrente 40 mA; intervalo angular 2θ de 4 – 50° e velocidade de varredura 1°/min.

O espaçamento interplanar (d) das amostras foi calculado utilizando a lei de Bragg, representada pela Equação 3:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin\theta \quad \text{Eq. 3}$$

onde n é igual ao número inteiro de comprimento de onda; λ representa o comprimento de onda da radiação incidente ($\text{Cu/K}\alpha$); θ representa o ângulo de incidência, que é determinado pela medição entre o feixe incidente e o plano da amostra.

6.3.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A técnica de MEV, realizada a partir de um microscópio eletrônico de varredura (ZEISS, EVO/LS15), foi utilizada para avaliação morfológica dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos. Nesta técnica, obtém-se micrografias que permitem analisar a porosidade, separação de fases entre os constituintes, agregação, etc. Para isto, os hidrogéis foram intumescidos até o equilíbrio, retirados do meio de intumescimento, imersos em nitrogênio líquido, e em seguida, liofilizados a temperatura de -55°C por 24 horas. Com este tipo de procedimento, a estrutura porosa do hidrogel não é modificada, assumindo que todas as características morfológicas dos hidrogéis secos podem ser aplicadas aos hidrogéis intumescidos. A tensão de aceleração utilizada foi de 7 kV.

6.3.6. Análise termogravimétrica (TG) e análise termogravimétrica diferencial (DTG)

A TG é uma técnica termoanalítica em que se mede a perda de massa em função da temperatura ou tempo. Ao serem submetidos a temperaturas elevadas os materiais podem apresentar algum tipo de modificação química ou física em sua estrutura, seja volatilização, desidratação, decomposição, oxidação, fusão, entre outras. Complementarmente, a DTG é a derivada da curva de TG, que serve para facilitar a observação dos eventos térmicos a partir de curvas com picos bem definidos. (Canevarolo, 2004).

Para esta análise, realizada em um analisador térmico (TA Instruments SDT Q600), cerca de 8 mg da amostra foram colocadas em um porta amostra de platina, sendo então aquecida programando uma rampa de aquecimento da temperatura ambiente até 800°C com a razão de aquecimento de 10°C/min. A vazão de nitrogênio durante as análises foi de 100 mL/min.

6.3.7. Aplicação de hidrogéis

6.3.7.1. Eficiência de encapsulação (EE)

Os fármacos PT e DS foram incorporados no momento da obtenção dos hidrogéis, pois em estudos realizados pelos autores, os hidrogéis não foram capazes de adsorver os fármacos em solução.

Nas soluções dos agentes reticuladores (1% m/v) solubilizou-se o PT ou DS nas concentrações de 500 e 50 mg/L, respectivamente. Após isso, imergiu-se a placa contendo as formulações de A4001/AS, A4001/AS/Cl-Na⁺ ou A4001/AS/Clpt nas soluções

contendo reticulador/fármaco durante 24 h. Em seguida, os hidrogéis foram retirados do meio de reticulação/encapsulação, lavados superficialmente por 3 vezes com volume de 50 mL de água destilada e secos a 40°C.

Para eficiência de encapsulação mediu-se a concentração inicial (C_i) e final (C_f) do fármaco (PT ou DS) na solução reticuladora, retirando-se alíquotas que foram analisadas por um Espectrofotômetro UV-Visível (UV-2600 Shimadzu) ($\lambda_{\text{máx}}$ PT= 243 nm e DS= 275 nm). Para determinação dessas concentrações, curvas de calibrações foram previamente construídas para obtenção dos coeficientes angulares (y) e lineares (a) que foram aplicados na Equação 4.

PT: $y = 0,0279$; $a = 0,0768$ e $R^2 = 0,9981$

DS: $y = -0,0019$; $a = 0,03185$ e $R^2 = 1$

$$C = \frac{abs \pm y}{a} \quad \text{Eq. 4}$$

onde C é concentração (mg/L), abs é a absorbância do fármaco medida na solução pelo equipamento, y e a são os coeficientes linear e angular, respectivamente.

Logo, com os valores de C_0 e C_f , determinou-se a eficiência de encapsulação (EE) a partir da Equação 5:

$$EE (\%) = \frac{C_0 - C_f}{C_0} \times 100 \quad \text{Eq. 5}$$

6.3.7.2. Adsorção do herbicida PQ em solução aquosa

A adsorção do herbicida foi realizada a partir da inserção de certa massa do hidrogel previamente seco em uma solução de herbicida com concentração conhecida (C_0) = 50 mg/L (ou 50 ppm). Após um intervalo de tempo “ t ”, a quantidade de herbicida carregada no hidrogel foi quantificada pela diferença entre a concentração inicial e a concentração final de herbicida na solução.

As concentrações do herbicida na solução foram determinadas por meio de um Espectrofotômetro UV – Visível tendo como base uma curva de calibração previamente construída nos quais obteve-se os coeficientes angular e linear para serem aplicados na Equação 4. A absorbância máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) do PQ encontra-se em 257 nm, e a curva de calibração apresentou os seguintes parâmetros: $y = 0,01647$; $a = 0,06691$ e $R^2 = 0,9995$.

A quantidade de PQ absorvida pelos hidrogéis foi determinada por meio da Equações 6 e 7:

$$q_t = \frac{[(C_0 - C_t)] \times V}{m} \quad \text{Eq. 6}$$

$$q_{(\%)} = \frac{C_t}{C_0} \cdot 100 \quad \text{Eq. 7}$$

onde q_t é a quantidade de herbicida adsorvida em miligrama por grama de hidrogel seco (mg g^{-1}), $q_{(\%)}$ é a quantidade adsorvida em porcentagem, C_0 e C_t são as concentrações iniciais e no tempo “t” do PQ na solução (mg L^{-1}), respectivamente, V é o volume da solução final e m é massa seca (g) do hidrogel inserido.

Para determinar o tipo de adsorção inerentes aos hidrogéis foram utilizadas isotermas de adsorção, como segue.

6.3.7.3. Isoterma de adsorção

Para os estudos de isoterma de adsorção, os modelos com as respectivas equações estão apresentados a seguir:

- Langmuir: As equações matemáticas de Langmuir convencional e sua forma linearizada estão representadas abaixo (Eq. 8 e 9), respectivamente (**Guo e Wang, 2019; Tanaka, 2019**):

$$q_{eq} = \frac{K_L C_{eq}}{1 + \alpha_L C_{eq}} \quad \text{Eq. 8}$$

$$\frac{C_{eq}}{q_{eq}} = \frac{1}{K_L} + \frac{\alpha_L}{K_L} C_{eq} \quad \text{Eq. 9}$$

C_{eq} representa as concentrações do adsorbato na solução de equilíbrio (mg/L), q_{eq} a quantidade de adsorbato adsorvida em miligrama por grama de adsorvente, K_L é a constante de interação entre o adsorvente e o adsorbato e α_L é a energia de adsorção.

O fator de separação R_L pode ser obtido pela Equação 10 e relaciona-se com o processo de adsorção, indicando adsorção favorável quando ($0 < R_L < 1$), linear ($R_L = 1$) e desfavorável ($R_L > 1$) (**Dai, M et al. 2019**).

$$R_L = \frac{1}{(1 + K_L \cdot C_0)} \quad \text{Eq. 10}$$

- Freundlich: As equações 11 e 12 representam a forma convencional e linearizada, respectivamente deste modelo. Essas equações sugerem que a concentração

do adsorbato adsorvida na superfície do adsorvente aumenta conforme aumenta-se a concentração do adsorbato na solução de estudo (**Chatterjee et al. 2009; Chen et al. 2013; Araújo, C et al. 2018**).

$$q_{eq} = K_F C_{eq}^{1/n} \quad \text{Eq. 11}$$

$$\ln q_{eq} = \ln K_F + \frac{1}{n} \ln C_{eq} \quad \text{Eq. 12}$$

onde K_F refere-se a constante relacionada a capacidade de adsorção e indica afinidade entre adsorvente e adsorbato, $1/n$ está relacionado com a intensidade de adsorção o qual varia com o grau de heterogeneidade do material.

Quando a razão $1/n$ está próximo de zero indica que os sítios de adsorção do adsorvente são mais heterogêneos. Quando menores de 1, entende-se que a o processo de adsorção é governado por quimissorção, e acima de 1, indica adsorção cooperativa (interações entre as moléculas do adsorbato).

- Freundlich-Langmuir (F-L): A equação linearizada deste modelo está representado a seguir (Eq. 13) (**Jeppu e Clement, 2012; Barbosa et al. 2018**):

$$\frac{C_{eq}^{1/n}}{q_{eq}} = \frac{1}{K'q_{max}} + \frac{C_{eq}^{1/n}}{q_{max}} \quad \text{Eq. 13}$$

onde q_{max} é a quantidade máxima de soluto adsorvida (mg/g), K' é a constante de afinidade de adsorção e n é o grau de heterogeneidade do adsorvente.

- Temkin: A equação linearizada que descreve o modelo de Temkin está representado abaixo (Eq. 14) e complementada pela (Eq. 15) (**Rangabhashiyam et al. 2014; Araújo, C et al. 2018**):

$$q_{eq} = \frac{RT}{B} \ln(A_T C_{eq}) \quad \text{Eq. 14}$$

no qual, temos que:

$$B = \frac{RT}{b_T} \quad \text{Eq. 15}$$

para R considera-se a constante universal dos gases (8,314 J/mol.K), T é a temperatura em Kelvin (K), A_T e B são constantes que referem-se ao equilíbrio da ligação (L/mg) e ao calor de adsorção (J/mol), respectivamente.

- Dubinin-Radushkevich (D-R): As formas convencional e linearizada da equação de Dubinin-Radushkevich estão representadas nas Equações 16 e 17, respectivamente (**Rangabhashiyam et al. 2014; Hu e Zhang, 2019**).

$$q_{eq} = q_{max} \times \exp(-K \times \varepsilon^2) \quad \text{Eq. 16}$$

$$\ln q_{eq} = \ln q_{max} - K \times \varepsilon^2 \quad \text{Eq. 17}$$

neste caso K é a constante do modelo D-R relacionada a energia de adsorção (mol²/kJ²) e ε representa o potencial de Polanyi (kJ/mol) que é obtido pela Equação 18:

$$\varepsilon = RT \ln \left(1 + \frac{1}{C_{eq}} \right) \quad \text{Eq. 18}$$

Ainda fazendo uso do modelo D-R, é possível calcular a energia de adsorção E (kJ/mol) utilizando a Equação 19.

$$E = \left(\frac{1}{\sqrt{2K}} \right) \quad \text{Eq. 19}$$

- Harkins-Jura (H-J): A Equação 20 representa a forma linearizada do modelo de H-J (**Barbosa et al. 2018; Tanaka, 2019**).

$$\frac{1}{q_{eq}^2} = \frac{B}{A} - \frac{1}{A} \ln C_{eq} \quad \text{Eq. 20}$$

onde A e B são constantes de adsorção de H-J.

6.3.7.4. Cinética de adsorção

O efeito das nanoestruturas (nanoargila e zeólita) e dos diferentes íons no processo de adsorção foi determinado por meio de estudos baseados em modelos matemáticos de pseudoprimeira e pseudosegunda ordens, representados pelas Equações 21 e 22, respectivamente (**Barbosa et al. 2018**).

$$\ln(q_{eq} - q_t) = \ln q_{eq} - k_1 t \quad \text{Eq. 21}$$

$$\frac{1}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_{eq}^2} + \frac{1}{q_{eq}} \quad \text{Eq. 22}$$

em que K_1 e K_2 referem-se as constantes das taxas de adsorção de pseudoprimeira e pseudosegunda ordens, respectivamente.

6.3.7.5. Liberação controlada dos fármacos (PT e DS) incorporados nos hidrogéis

O estudo de liberação do PT e DS foi realizado a partir da adição dos hidrogéis carregados em meio aquoso. Os hidrogéis foram imersos em uma solução de fluido gástrico simulado (SGF) de pH 1,2 e fluido intestinal simulado (SIF) pH 7,4, a temperatura controlada de 37°C. Após tempos pré-determinados (1, 2, 4, 8, 24, 32, 48 h), uma alíquota era retirada do meio de liberação e quantificada por medidas de absorbância a partir de um espectrofotômetro UV-Visível. A concentração liberada na solução (mg/L) foi calculada com base na equação 4. Além disso, os dados de liberação foram quantificados tomando como base nas Equações 23 e 24:

$$\text{Quantidade liberada (\%)} = \frac{C_t}{C_{\text{máx}}} \times 100 \quad \text{Eq. 23}$$

$$\text{Quantidade liberada (mg/g)} = \frac{[(C_t - C_0)] \times V}{m} \quad \text{Eq. 24}$$

onde C_t é a concentração de fármaco liberada na solução no tempo “t”, $C_{\text{máx}}$ é a concentração total de fármaco carregada no hidrogel, C_0 é a concentração inicial de fármaco no meio de liberação (solução), V é o volume do meio de liberação e m é a massa seca (g) do hidrogel carregado. Quantidade liberada (mg/g) relaciona a quantidade de fármaco liberada em mg por grama de hidrogel.

6.3.7.6. Liberação controlada do herbicida PQ em solução aquosa

Os hidrogéis carregados com herbicida foram imersos em um recipiente contendo volume conhecido de água deionizada ou solução tampão de pH 7,4. Após um determinado tempo, as amostras foram retiradas do recipiente e a quantidade liberada foi quantificada pela mesma curva de calibração utilizada para determinar a quantidade adsorvida. Os dados de liberação foram quantificados com base a Equações 23 e 24.

6.3.8. Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio de um software SISVAR (versão 5.7), utilizando os testes de Tukey com 95% de confiança.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS

7.1.1. Grau de intumescimento (Q)

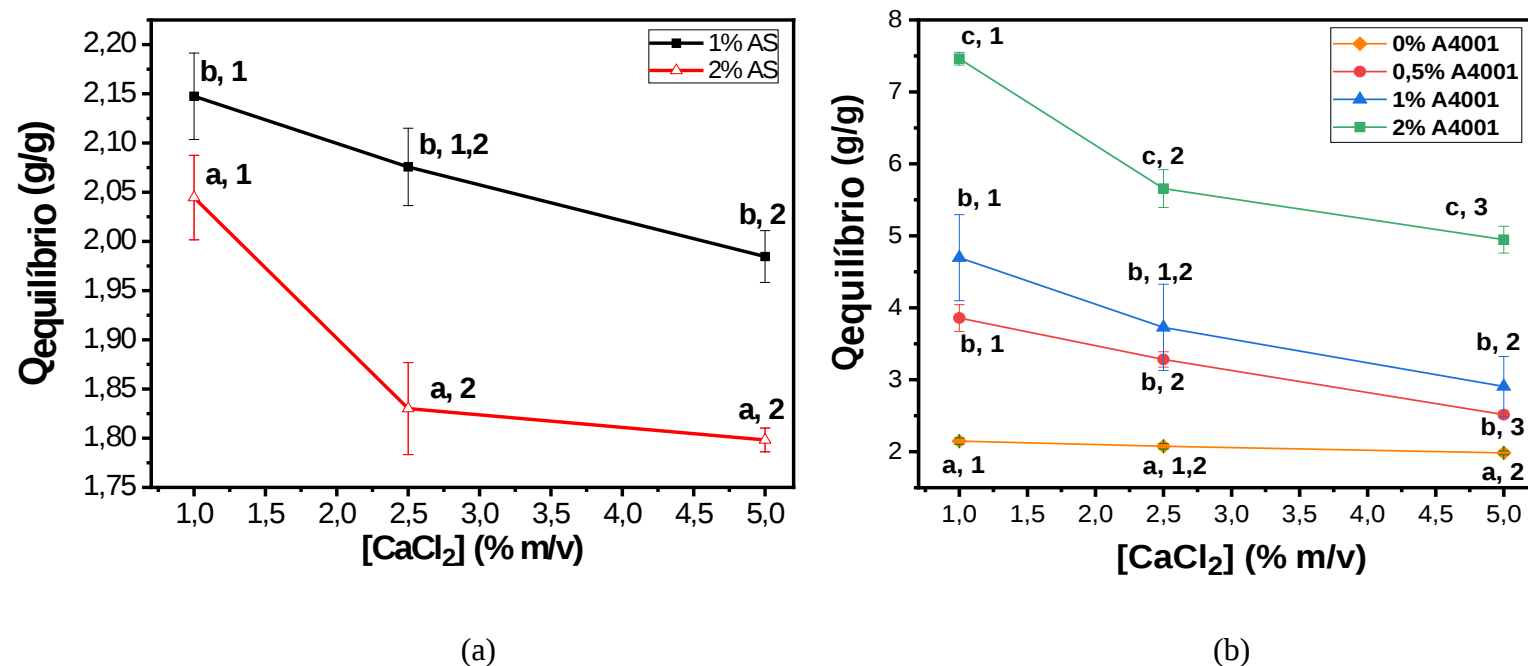
7.1.1.1. Influência das concentrações de amido, alginato e Ca^{2+}

Este primeiro estudo foi realizado a fim de otimizar as concentrações de amido e alginato que foram fixadas no decorrer do trabalho, logo, o grau de intumescimento foi considerado o parâmetro de análise. Ao analisar os gráficos de intumescimento (Fig. 13), observa-se variações significativas nesta propriedade à medida que as concentrações dos constituintes são alteradas.

Nota-se na Figura 13a que a concentração de 1% m/v de alginato apresenta um valor de intumescimento estatisticamente maior em relação a concentração de 2% em todas as concentrações de Ca^{2+} . Os autores acreditam que em concentrações de alginato igual a 2% m/v, mesmo tendo uma maior quantidade de grupamentos polares ($-\text{COO}^-$), esses estão interagindo com o agente reticulador, neste caso, os íons cálcio (Ca^{2+}), e não estão mais livres para interagir com as moléculas de água.

Além disso, as reticulações criadas deixaram as cadeias do hidrogel com alta densidade de reticulação, o que contribui para baixa capacidade de expansão destas resultando em um baixo grau de intumescimento. Mesmo que os hidrogéis com 2% de alginato apresentem mais grupamentos ($-\text{OH}$) livres para interagir com as moléculas de água, esse não consegue intumescer tanto quanto a formulação de 1%, pois as forças elásticas destas cadeias devem ser muito menores. Logo, para seguimento deste trabalho, as concentrações de 1% m/v foram consideradas.

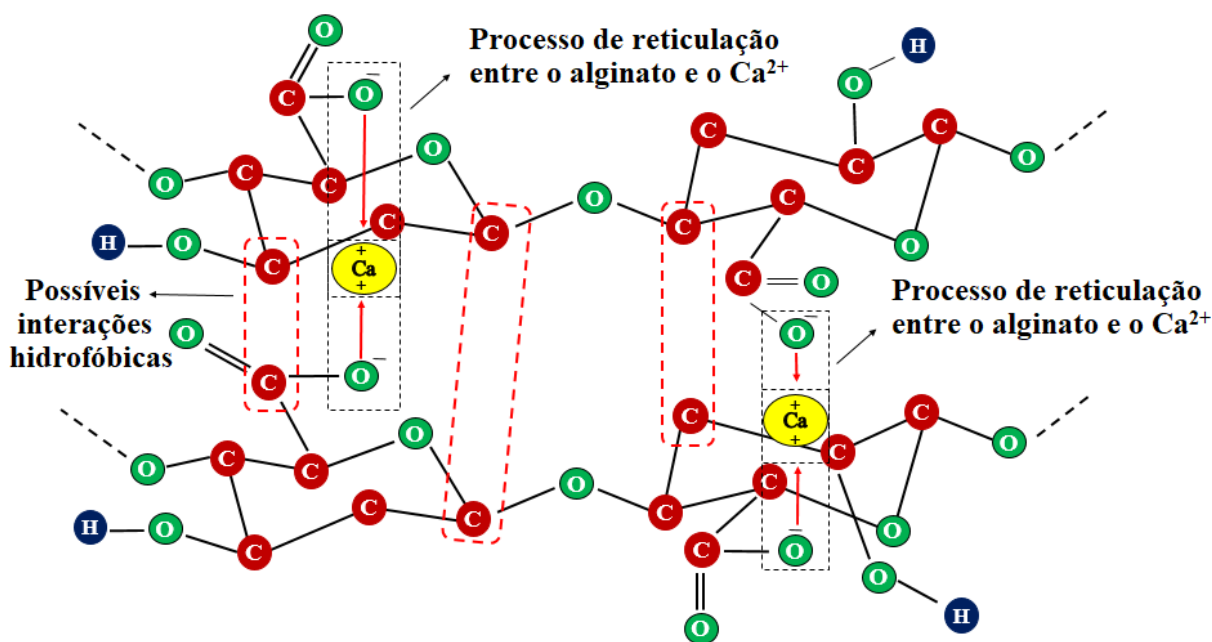
Figura 13 - Comportamento de intumescimento dos hidrogéis compósitos em diferentes concentrações de Ca^{2+} : (a) diferentes concentrações de AS e (b) diferentes concentrações de amido em 1% AS. Letras distintas indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes concentrações de AS (a) ou A4001 (b), já números distintos indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes concentrações de cálcio. Todos os experimentos foram feitos em triplicata ($n = 3$).



Fonte: Próprio autor

Neste contexto, destaca-se que o efeito de reticulação aproxima as cadeias umas das outras, o que possivelmente pode estar contribuindo para atuação de possíveis interações intermoleculares hidrofílica/hidrofóbica, sendo mais um fator atuante para o decréscimo no intumescimento dos hidrogéis. Um modelo representativo do efeito de reticulação resultando em possíveis interações hidrofóbicas está apresentado na Figura 14.

Figura 14 - Modelo ilustrativo das reticulações entre o alginato e o cálcio para formação do hidrogel e possíveis interações hidrofóbicas entre as cadeias do polímero.



Fonte: Próprio autor

Nota-se que também o aumento na concentração de amido (Fig. 13b) aumentou o grau de intumescimento dos hidrogéis. Esse fenômeno está intimamente ligado a hidrofilicidade das cadeias poliméricas do amido, ou seja, os grupamentos hidrofílicos ($-OH$) atuam sinergicamente, servindo como pontos de interação com as moléculas de água.

Portanto, para continuação do trabalho a concentração de 2% m/v de amido foi considerada. Assim, os hidrogéis propostos neste trabalho foram preparados por: 1% AS e 2% A4001.

Outro fator que causa variação no grau de intumescimento é a concentração do agente reticulador, ao passo que, quando a concentração de Ca^{2+} sofre um acréscimo de 1% para 2,5% ou 5%, este diminui devido à dificuldade de expansão causada principalmente pela elevada densidade de reticulação quando se tem maior quantidade de íons Ca^{2+} (em maiores concentrações).

Sabe-se que meios com maiores concentrações de Ca^{2+} propiciam numericamente uma maior quantidade de reticulação da cadeia polimérica. Essa condição causa uma diminuição dos tamanhos dos retículos ou poros, minimizando a absorção de água pelos hidrogéis. O efeito para essa diminuição é conhecido como sinérese (fenômeno macroscópico caracterizado pela redução de volume dos hidrogéis), o que fica ainda mais evidente em concentrações altas do reticulador (Pinhas e Peled, 2010; Straccia *et al.*

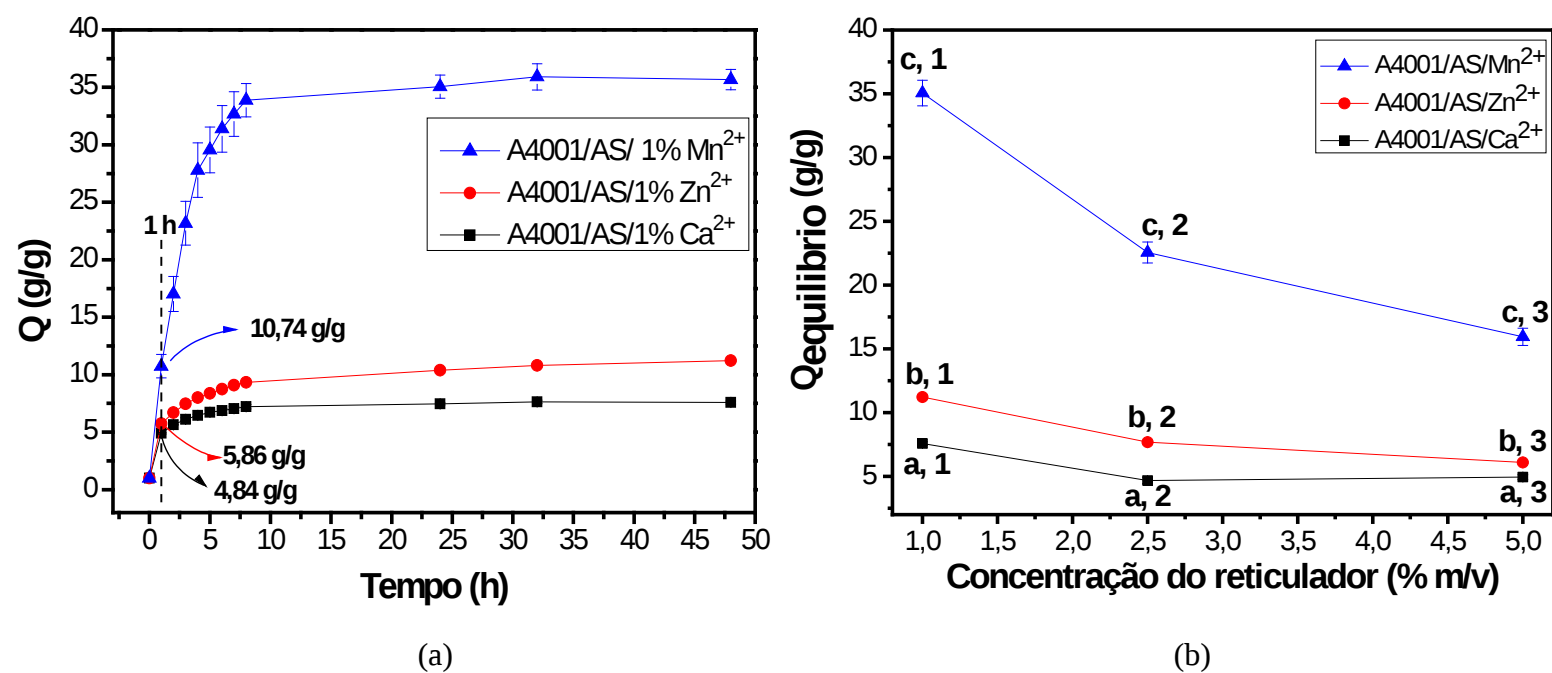
2014). Como esperado, os resultados de intumescimento em relação a concentração de reticulador seguem uma tendência inversamente proporcional, ou seja, aumenta a concentração do agente reticulador, diminui o grau de intumescimento.

7.1.1.2. Influência da concentração e do raio iônico dos diferentes agentes reticulantes

Com o intuito de analisar o comportamento de intumescimento dos hidrogéis de AS/A4001 preparados com agentes reticuladores de tamanho diferentes, realizou-se a o preparo destes com três reticuladores distintos, sendo eles: MnCl_2 , ZnCl_2 e CaCl_2 .

Assim como para os hidrogéis reticulados com Ca^{2+} descritos na seção acima, os hidrogéis reticulados com íons manganês (Mn^{2+}) e zinco (Zn^{2+}) seguem o mesmo comportamento e/ou tendência (Fig. 15).

Figura 15 - (a) Cinética de intumescimento dos hidrogéis de A4001/AS/ Mn^{2+} ; A4001/AS/ Zn^{2+} ; A4001/AS/ Ca^{2+} e (b) grau de intumescimento no equilíbrio dos hidrogéis compósitos preparados com diferentes reticuladores e concentrações. Letras distintas indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes reticuladores na mesma concentração, já números distintos indicam diferença estatística $P < 0,05$ em diferentes concentrações para o mesmo reticulador. Todos os experimentos foram feitos em triplicata ($n = 3$).



Fonte: Próprio autor

Ao analisar a Figura 15a, nota-se que os hidrogéis preparados com íons Mn^{2+} apresentam intumescimento significativamente maior que os preparados com íons Zn^{2+} ou Ca^{2+} . Como esses íons apresentam carga de valência iguais (2^+), a influência sobre este comportamento é especialmente atribuída ao tamanho dessas espécies, sendo que o raio iônico para esses íons é de **(Callister e Rethwisch, 2012)**:

- $\text{Ca}^{2+} = 0,100 \text{ nm}$;
- $\text{Zn}^{2+} = 0,074 \text{ nm}$;
- $\text{Mn}^{2+} = 0,067 \text{ nm}$.

Os íons que participam do processo de reticulação e/ou gelificação do AS apresentam diferentes forças de interações com os grupos carboxílicos devido a magnitude da valência e do raio iônico.

Segundo Yang *et al.* (2013), os íons com raios iônicos maiores apresentam uma maior interação (maior área de contato) com os grupamentos carboxílicos dos blocos G e M do AS, promovendo assim, uma cadeia mais reticulada, conseqüentemente, mais empacotada com menor expansibilidade. Além disso, íons maiores ocupam um espaço maior nos interstícios vazios entre as cadeias poliméricas, minimizando posteriormente a quantidade de moléculas de água alojadas, visto que parte dos interstícios estão sendo tomados pelos íons específicos.

Deste modo, devido as maiores interações atrativas, os íons Ca^{2+} devem estar efetuando algebricamente mais ligações cruzadas entre as cadeias do polímero, proporcionando também possíveis interações intermoleculares, que prejudicam a expansão da cadeia polimérica **(Pacheco, 2016)**. Visto que, o íon Mn^{2+} apresenta o menor raio iônico em relação aos outros, a fraca interação deste com os grupos carboxílicos do alginato dificultam a reticulação efetiva, permite maior grau de relaxação das cadeias, o que melhora a taxa de absorção de água comprovadamente na Figura 15a na 1ª hora de estudo. Além do mais, o íon Mn^{2+} ocupa um espaço menor entre os interstícios da matriz polimérica, restando mais espaços vazios para alojar quantidades maiores de moléculas de água (Fig. 16).

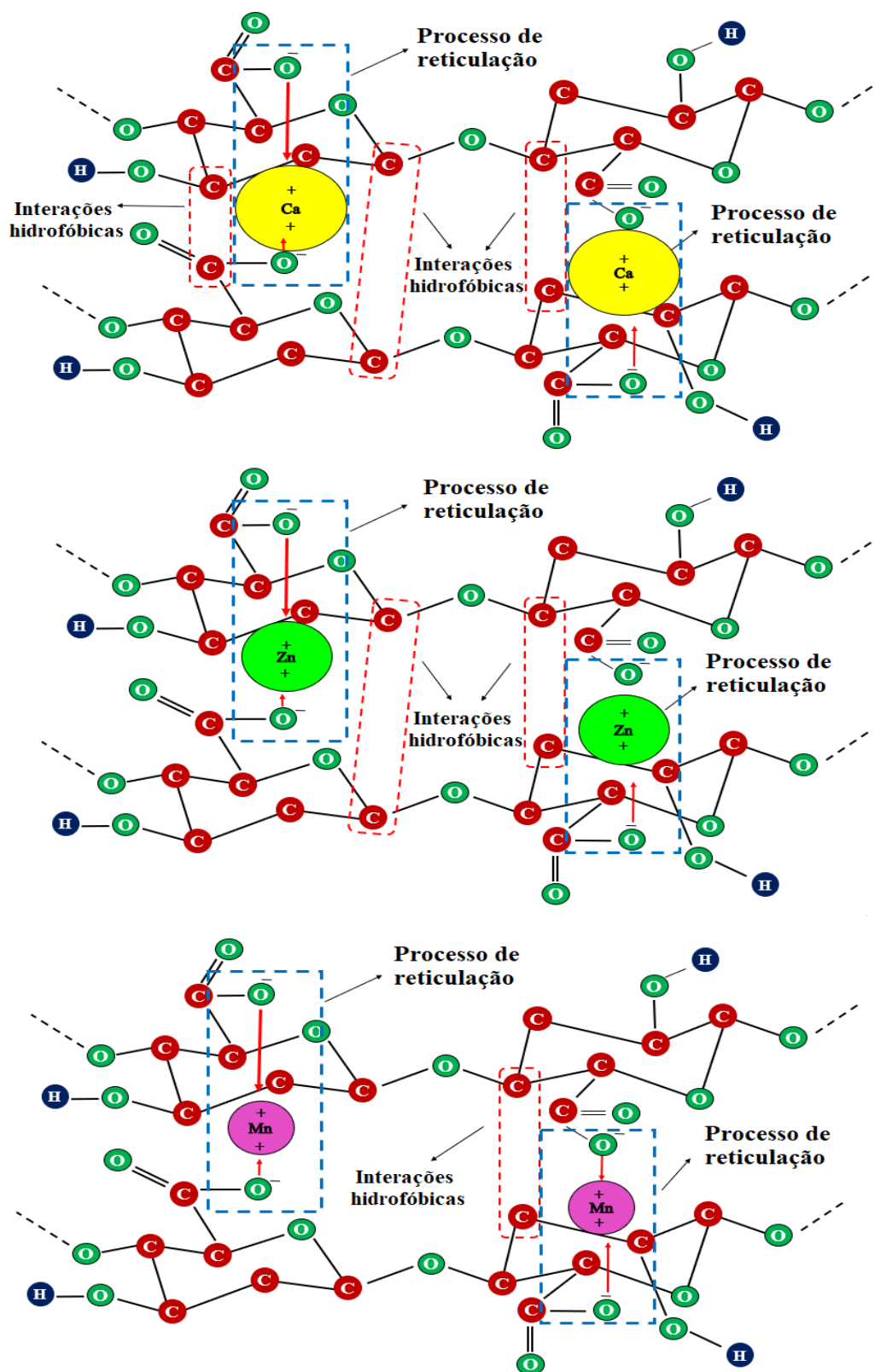
Agulhon *et al.* (2012) estudaram as interações entre alginato e cátions divalentes. Os resultados demonstraram que a afinidade dos íons com os grupos $-\text{COO}^-$ foram: $\text{Ca}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Mn}^{2+}$. Os resultados apresentados nesta tese indicaram a mesma tendência, sendo que, na mesma concentração, as cadeias de hidrogéis reticulados por íons Mn^{2+} são menos

rígidas e, consequentemente, mais flexíveis, absorvendo um maior volume de água (Fig. 15).

As interações mais fortes dos íons maiores sobre a cadeia polimérica, podem estar relacionadas com o efeito de polarizabilidade e dispersão de London. Segundo Brown *et al.* (2005), as forças de dispersão de London estão presentes tanto em moléculas polares quanto em moléculas apolares. Moléculas, átomos ou íons maiores, geralmente, são mais polarizáveis e normalmente apresentam maiores interações do tipo dispersão de London. Quanto maior a polarizabilidade da espécie, maior é o momento de dipolo temporário e consequentemente maiores são as interações entre os componentes.

Como já mencionado, o Ca^{2+} apresenta o maior raio iônico e com isso é mais polarizável que os demais, isto resulta em maiores interações do tipo dispersão de London. Essas interações minimizam a elasticidade (expansão) da cadeia polimérica, refletindo na redução do grau de intumescimento.

Figura 16 - Modelo da possível conformação da estrutura do alginato em relação ao tamanho do íon reticulador.



Fonte: Próprio autor

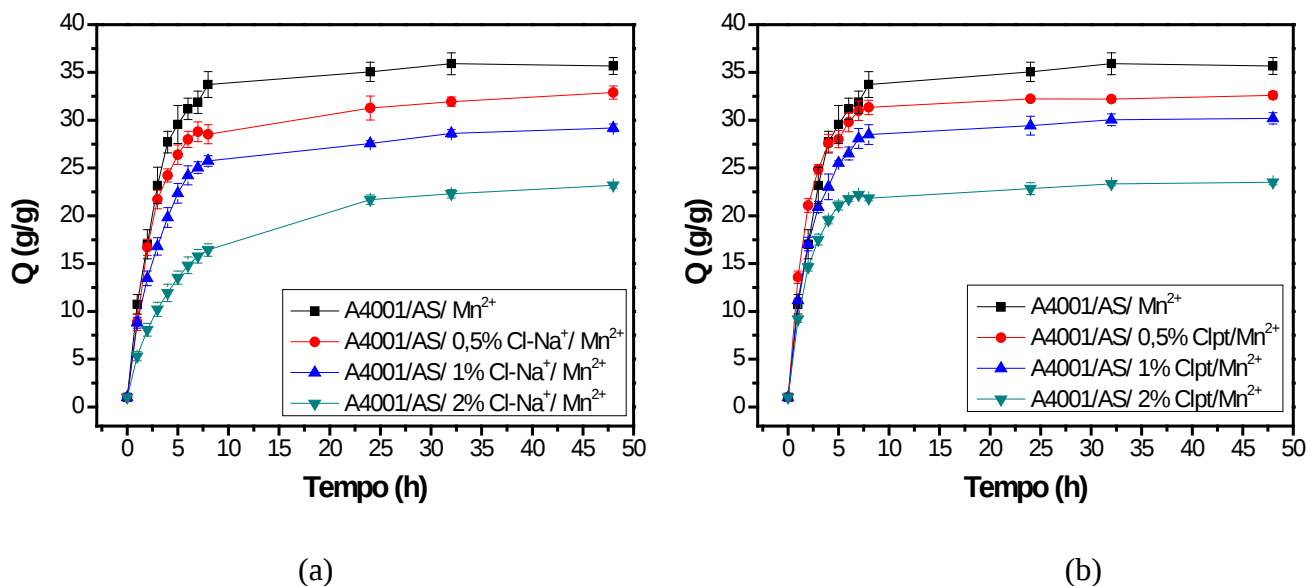
Além de influência na propriedade hidrofílica, o processo de reticulação está diretamente relacionado com a resistência mecânica do material, ao passo que, quanto maior o número de reticulação, melhor a resistência mecânica. Nesta análise, foi observado que os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} apresentaram-se relativamente pouco resistentes, deduzindo que este possui pouca quantidade de reticulação implicando no maior intumescimento apresentado (**Harper et al. 2014**). Análises mecânicas serão realizadas para comprovar esta hipótese.

Os resultados dos hidrogéis reticulados com 2,5 e 5% m/v dos reticuladores seguiram o comportamento de intumescimento similar ao de 1% m/v (Fig. 15) e estão apresentados no Anexo 1. Assim, para continuidade do trabalho, a concentração de 1% m/v dos reticuladores foi utilizada para as demais caracterizações que estão apresentadas ao longo deste trabalho.

7.1.1.3. Influência da concentração das nanoestruturas nanoargila e zeólita

Como já citado na Introdução desta tese, as nanoestruturas apresentam elevada capacidade de expansão, assim ao serem incorporadas em matrizes de hidrogéis podem influenciar significativamente no processo de sorção e dessorção dos ativos de interesse. Pensando nisso, os autores estudaram 2 tipos de nanoestruturas (nanoargila e zeólita), e também avaliaram o efeito de diferentes concentrações dessas no grau de intumescimento dos hidrogéis. Na Figura 17 está apresentado o perfil de intumescimento dos hidrogéis nanocompósitos em diferentes concentrações de nanoestruturas e reticulados com Mn^{2+} .

Figura 17 - Cinética de intumescimento dos hidrogéis nanocompósitos contendo diferentes concentrações de nanoestruturas e reticulados com 1% Mn^{2+} . (a) hidrogéis contendo Cl-Na^+ ; (b) hidrogéis contendo Clpt .



Fonte: Próprio autor

Ao analisar a Figura 17a, nota-se que os hidrogéis com 0% de nanoargila apresentam a máxima capacidade de absorção de água. Por outro lado, o grau de intumescimento dos hidrogéis reduz gradativamente com o aumento da concentração da nanoargila (0 a 2%). Deste modo, mesmo sendo um material com boa capacidade de expansão, a nanoargila está atuando como um reticulador físico, por meio das interações entre os grupos polares (Si-O) do sítio tetraédrico e ($-\text{OH}$) do octaédrico com os grupamentos polares do hidrogel ($-\text{COO}^-$ e $-\text{OH}$) (Golafshan *et al.* 2017). Essas interações físicas aumentam a densidade de reticulação nos hidrogéis, o que colabora para a redução da flexibilidade das cadeias e também do tamanho dos poros (Rashidzadeh e Olad 2014; Felix *et al.* 2018).

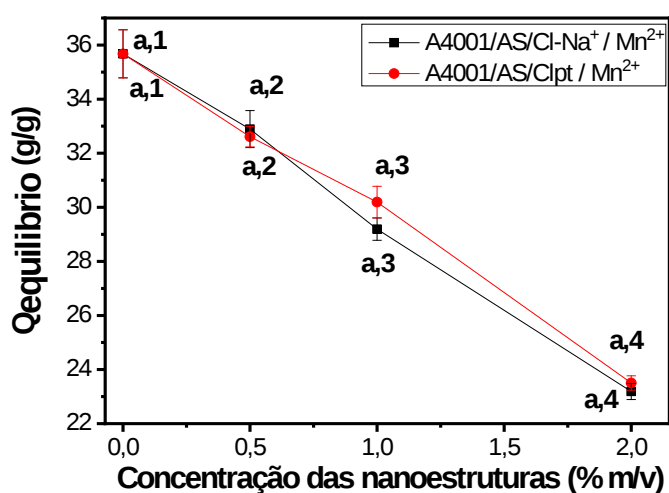
Os poros são os que permitem a passagem das moléculas de água e aprisionam as mesmas em seu interior, assim quanto menor sua dimensão, menos moléculas de água conseguirão adentrar e alojar-se dentro do hidrogel, e vice-versa. Esse efeito é comprovado pela análise de MEV dos hidrogéis contendo nanoargila (seção 7.1.5).

Ao analisar a Figura 17b, o mesmo comportamento supracitado é observado para os hidrogéis contendo zeólita. Assim, a zeólita também se comporta como um agente reticulador proporcionado pelas interações físicas entre os grupamentos polares da zeólita (óxidos) e do hidrogel $-\text{COO}^-$ e $-\text{OH}$ (Rashidzadeh *et al.* 2014; Fernandes *et al.* 2017).

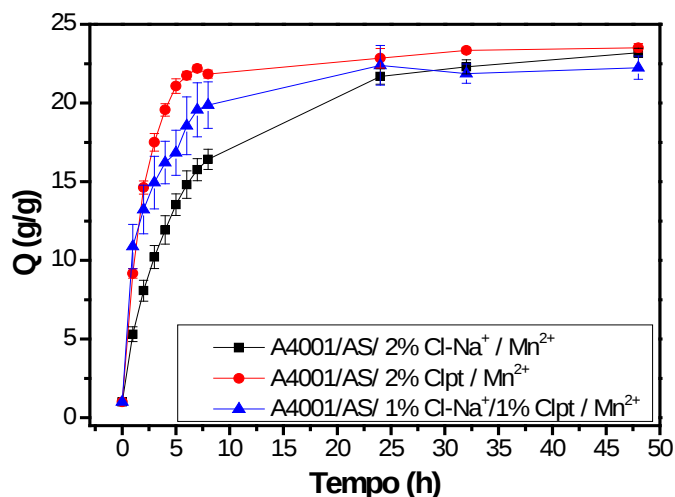
Os hidrogéis preparados com diferentes concentrações das nanoestruturas e reticulados com Zn^{2+} e Ca^{2+} apresentaram comportamentos de intumescimento similares aos reticulados com Mn^{2+} , e estão apresentados no Anexo 2.

Tanto a nanoargila como a zeólita apresentaram redução no grau de intumescimento dos hidrogéis de maneira bastante similar, não apresentando diferenças estatísticas significativas (Fig. 18a). Além disso, o intumescimento não sofre variação significativa quando as duas nanoestruturas são incorporadas no hidrogel, apresentando em 48 h a mesma quantidade de água absorvida quando comparado ao hidrogel só com 2% de nanoargila ou 2% de zeólita (Fig. 18b).

Figura 18 - (a) Grau de intumescimento no equilíbrio (Qeq) para os hidrogéis contendo diferentes concentrações de nanoargila ou zeólita e reticulados com 1% Mn^{2+} ; (b) comportamento de intumescimento para os hidrogéis contendo 2% de nanoargila, 2% de zeólita ou com 1% de nanoargila e 1% de zeólita e reticulados com 1% Mn^{2+} . Diferentes letras indicam diferença significativa em $P < 0,05$ para os tipos de nanoestrutura nas mesmas concentrações, já números distintos indicam diferença significativa em $P < 0,05$ para a mesma nanoestrutura em diferentes concentrações.



(a)



(b)

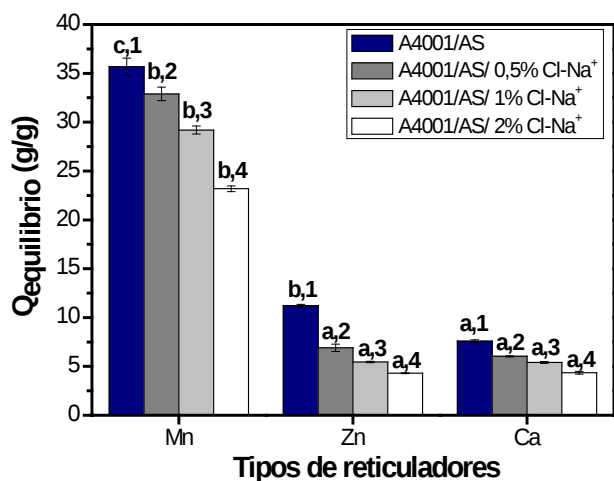
Fonte: Próprio autor

Neste estudo, também foi avaliado a influência dos diferentes agentes de reticulação no grau de intumescimento de hidrogéis nanocompósitos.

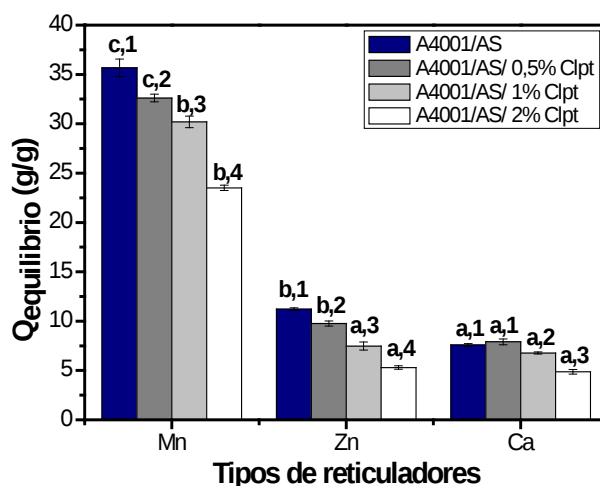
Para os hidrogéis contendo nanoargila (Fig. 19a), contendo zeólita (Fig. 19b) e contendo nanoargila e zeólita (Fig. 19c), observou-se que os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} apresentaram maior intumescimento em todas as concentrações de nanoestruturas,

seguidos de Zn^{2+} e Ca^{2+} . Essa tendência é melhor observada em baixas concentrações de nanoestruturas (0,5% m/v), já que em altas concentrações não há diferença estatisticamente significativa entre os íons Zn^{2+} e Ca^{2+} . Neste caso, as reticulações físicas efetuadas pela nanoargila e/ou zeólita pode estar dificultando a observação dessa tendência.

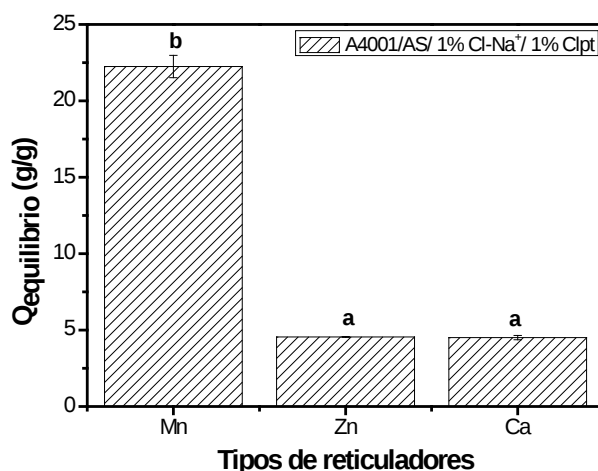
Figura 19 - Grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) dos hidrogéis A4001/AS reticulados com diferentes agentes de reticulação e incorporados com diferentes concentrações e tipos de nanoestruturas. (a) Contendo Cl-Na^+ , (b) contendo Clpt e (c) contendo Cl-Na^+ e Clpt. Diferentes letras e números indicam diferença significativa em $P < 0,05$ para diferentes reticuladores nas mesmas concentrações de nanoestruturas e diferentes concentrações de nanoestruturas para o mesmo reticulador.



(a)



(b)



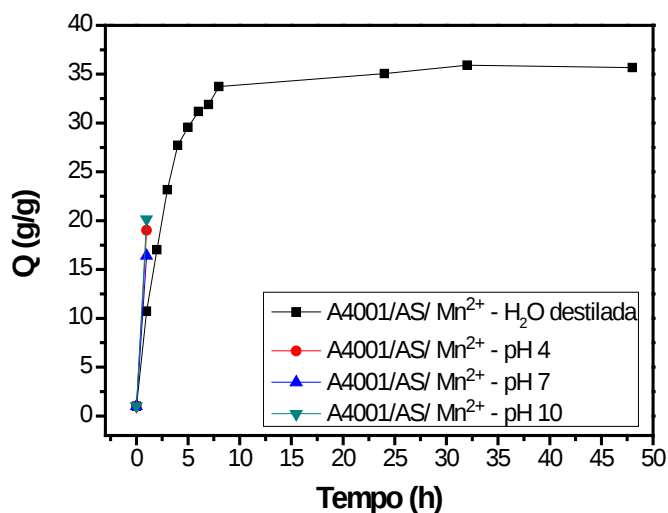
(c)

Fonte: Próprio autor

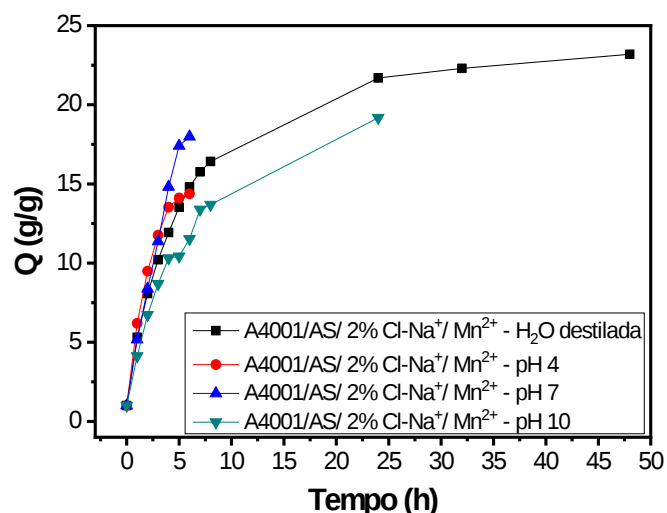
7.1.1.4. Influência do pH no grau de intumescimento dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos

A absorção de água pelos hidrogéis também é afetada à medida que o pH do meio é alterado. A cinética de intumescimento para os hidrogéis compósitos e nanocompósitos reticulados com Mn^{2+} está apresentada na Figura 20. Em relação aos hidrogéis contendo ou não nanoestruturas e reticulados com Mn^{2+} não foi possível mensurar a cinética de intumescimento em diferentes pH (Fig. 20), visto que os hidrogéis se desfizeram ao longo das primeiras horas do estudo, conforme observado na Figura 21a.

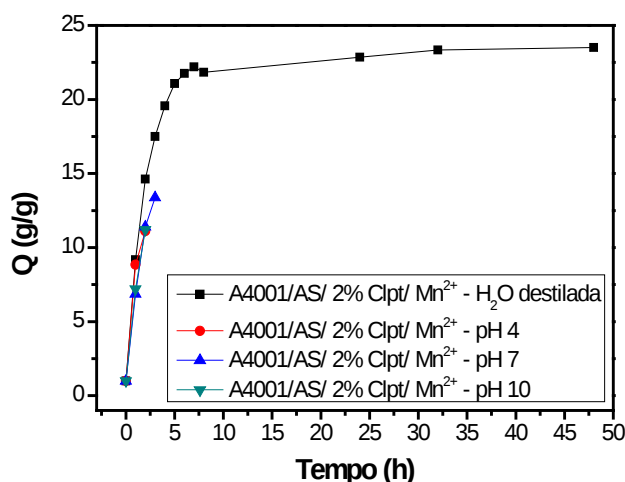
Figura 20 – Cinética de intumescimento dos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} (1% m/v). (a) sem nanoestrutura, (b) contendo Cl-Na^+ (2% m/v) e (c) contendo Clpt (2% m/v) em diferentes pH (4, 7 e 10).



(a)



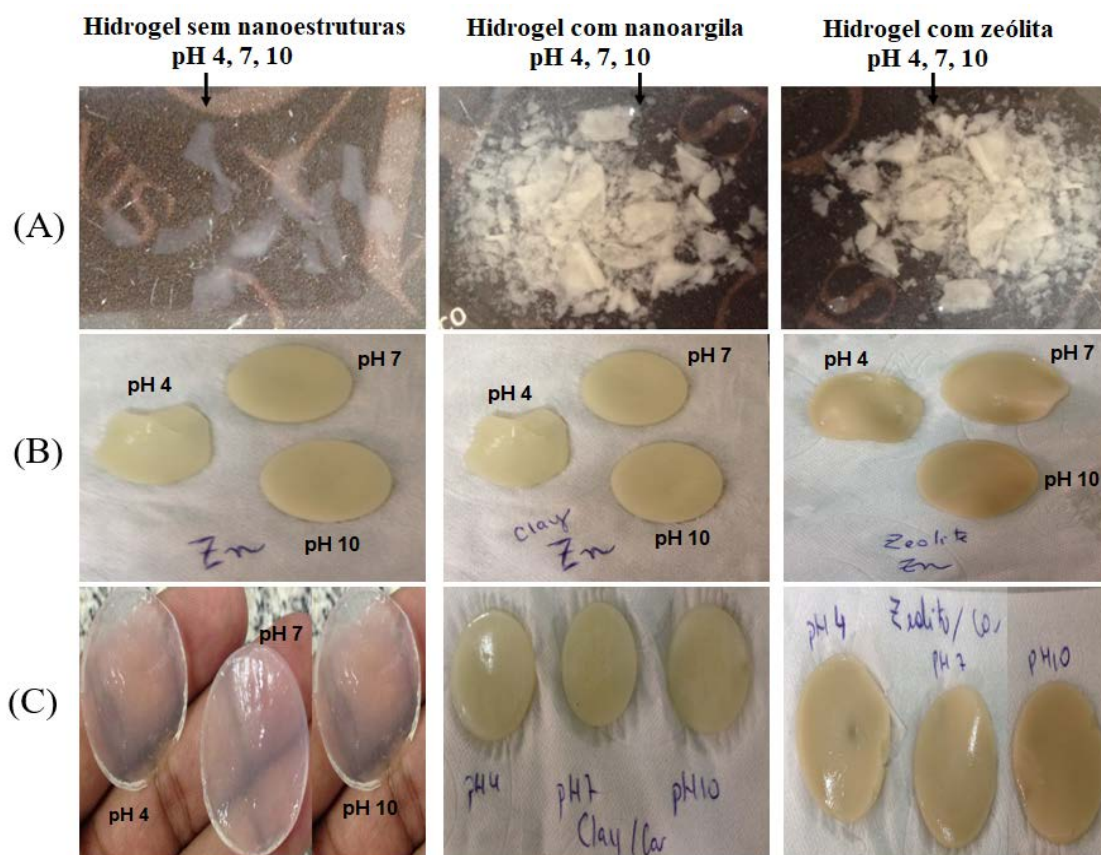
(b)



(c)

Fonte: Próprio autor

Figura 21 - Fotografia de hidrogéis compósitos e nanocompósitos reticulados com 1% m/v de: (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} em diferentes pH.



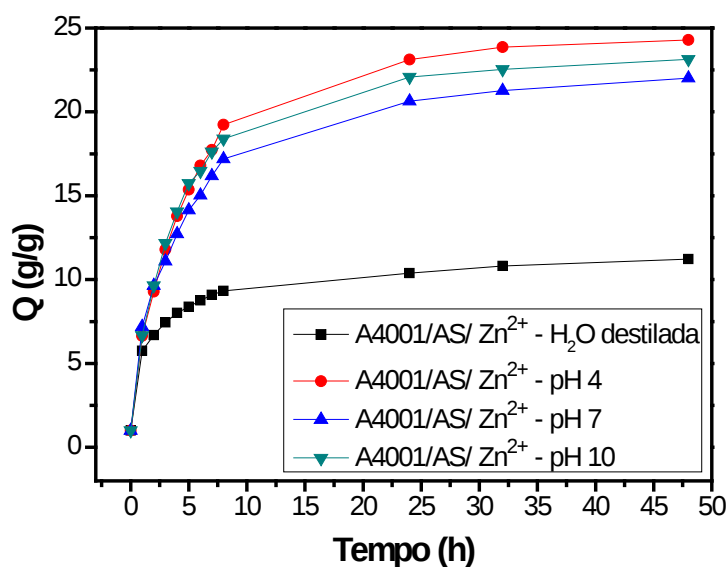
Fonte: Próprio autor

Os autores destacam a importância desses resultados, indicando que as interações físicas que ocorrem durante o processo de preparo dos hidrogéis (reticulação com Mn^{2+}), são desfeitas e/ou quebradas mediante a competição que há entre os íons Na^+ e/ou H^+ do meio de intumescimento e os íons Mn^{2+} . Deste modo, os grupamentos carboxílicos ($-\text{COO}^-$), que no processo de reticulação interagem com os íons de Mn^{2+} , criando a rede tridimensional, agora possivelmente se ligam aos íons catiônicos do meio (Na^+ , H^+) ficando na forma de ácido carboxílico ou sal de ácido carboxílico ($-\text{COOH}$, $-\text{COONa}$), perdendo a sua característica tridimensional, deixando então de ser um hidrogel.

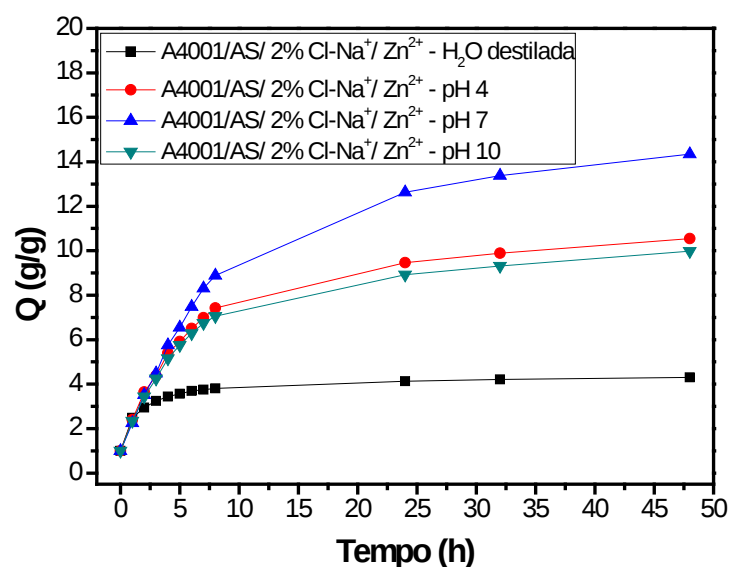
Outra hipótese muito provável que pode estar acontecendo, é que as redes tridimensionais dos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} estão sendo desintegradas devido à pressão osmótica do meio de intumescimento, pelo fato dos hidrogéis terem perdido sua integridade original à medida que intumescia (Lima *et al.* 2018).

Em relação aos hidrogéis reticulados com Zn^{2+} e Ca^{2+} foi possível mensurar a cinética em diferentes pH, como apresentado nas Figuras 22 e 23, respectivamente.

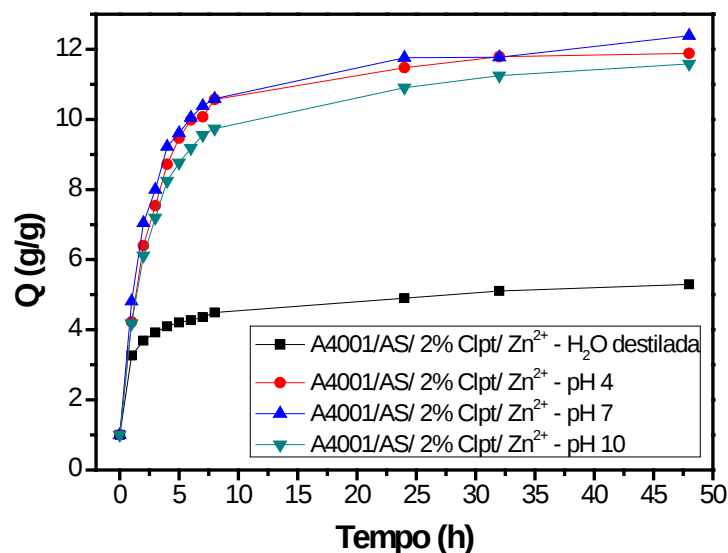
Figura 22 – Cinética de intumescimento dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com Zn^{2+} (1% m/v): (a) sem nanoestrutura, (b) contendo Cl- Na^+ (2% m/v); (c) contendo Clpt (2% m/v) em diferentes pH (4, 7 e 10) e (d) derivada do grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) para obtenção do pKa do hidrogel sem nanoestruturas.



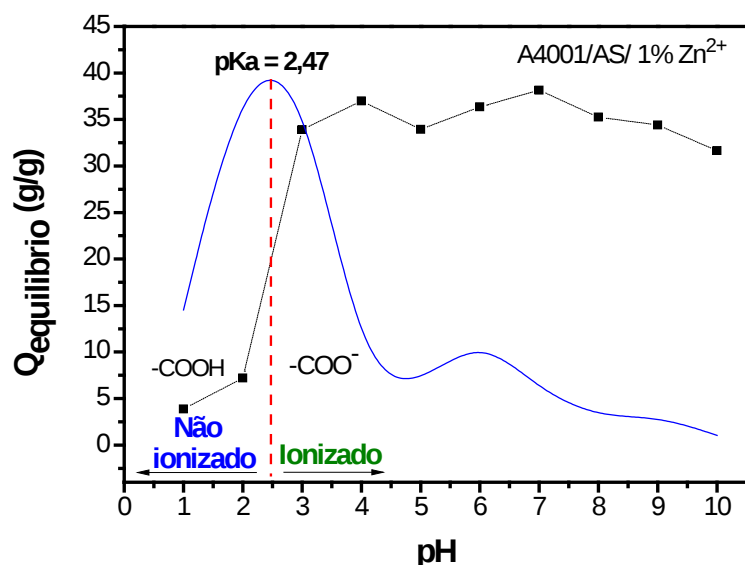
(a)



(b)



(c)



(d)

Fonte: Próprio autor

Observa-se que os hidrogéis reticulados com Zn^{2+} sem nanoestruturas apresentaram valores de intumescimento em pH 4, 7 e 10 maiores do que em água

destilada (Fig. 22a). Esse comportamento pode ser explicado por meio da relação entre pKa do material e o pH do meio de intumescimento.

De acordo com Gierszewska *et al.* 2018, o pKa do grupamento carboxílico presente na estrutura do alginato é de 3,38 e 3,65 para os blocos M e bloco G, respectivamente. Para o material compósito (amido/alginato), o pKa encontrado foi de 2,47 (Fig. 22d). Quando os valores de pH do meio de intumescimento estão acima do pKa dos grupos carboxílicos formadores dos hidrogéis, estes estarão preferencialmente na forma ionizada ($-\text{COO}^-$), já quando abaixo, estarão preferencialmente não-ionizados ($-\text{COOH}$ ou $-\text{COONa}$) (Lima *et al.* 2018). Como todos os pH do meio de intumescimento estavam acima do pKa, a maior quantidade de grupamentos ionizados faz com que haja uma interação repulsiva entre esses grupos, resultando no afastamento das cadeias, criando vazios (espaços livres) que serão preenchidos pelas moléculas de água.

No caso dos pH 7 e 10, os grupamentos estão altamente ionizados, e em pH = 10, além dos grupamentos ionizados, existem os íons OH^- que estão repelindo os grupamentos carboxílicos, aumentando também a distância entre as cadeias poliméricas permitindo a difusão do meio para o interior do hidrogel, aumentando o intumescimento (Yin *et al.* 2018; Gierszewska *et al.* 2018). Acredita-se que em pH 4, 7 e 10, a estrutura altamente porosa, aumenta a superfície de contato com as moléculas de água, resultando numa maior taxa de difusão destas para o interior do hidrogel (Olad *et al.* 2018a).

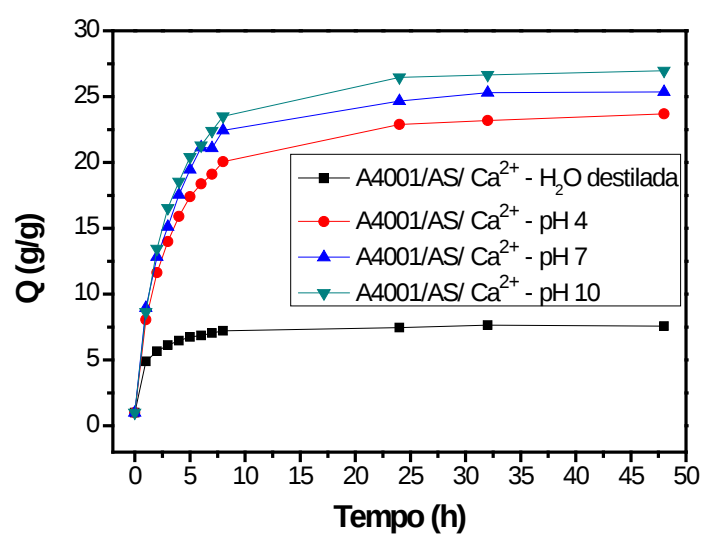
Na Figura 22b o mesmo comportamento é observado para os hidrogéis preparados com Cl-Na^+ . Nota-se em pH 4, 7 e 10, o grau de intumescimento é maior do que em água destilada, e em pH 7, o intumescimento é ligeiramente maior que em pHs 4 e 10. Os autores acreditam que a intensidade das interações repulsivas que ocorrem entre os grupamentos carboxílicos e hidroxilas são mais intensas nesta faixa de pH para esta formulação, promovendo distâncias maiores entre as cadeias e consequentemente criando mais espaços vazios para difusão do meio de intumescimento. Os valores de pKa do material também estão abaixo do pH do meio de intumescimento (Anexo 3a).

No caso dos hidrogéis incorporados com Clpt (Fig. 22c), o comportamento de intumescimento para os hidrogéis em pH 4, 7 e 10 foram bastante similares, e muito acima do meio com água destilada. Os fenômenos podem ser considerados os mesmos atribuídos para o hidrogel preparados com Cl-Na^+ , visto que os valores de pH estão acima do pKa do material (Anexo 3b).

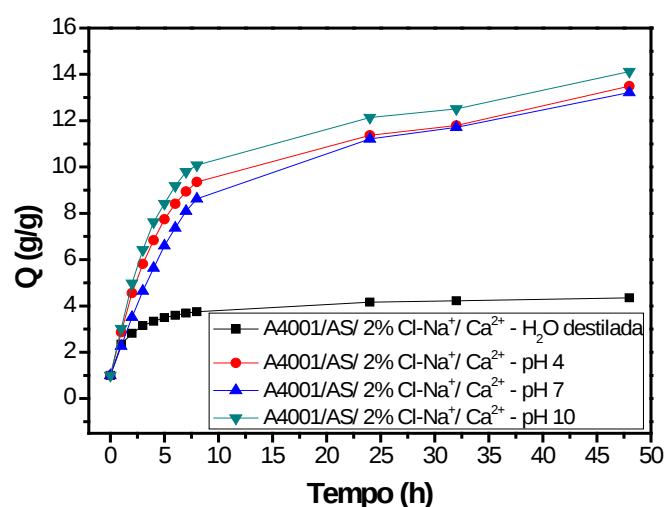
O mesmo comportamento é observado para os hidrogéis reticulados com Ca^+ com ou sem nanoestruturas (Fig. 23). Em pH 4, 7 e 10, os valores de intumescimento são bem

maiores, chegando a dobrar o valor quando comparado com o intumescimento em água destilada. Os fenômenos considerados são os mesmos descritos para os hidrogéis reticulados com Zn^{2+} , uma vez que o pKa do material está abaixo do pH do meio de intumescimento (Fig. 23d, Anexos 3c e 3d).

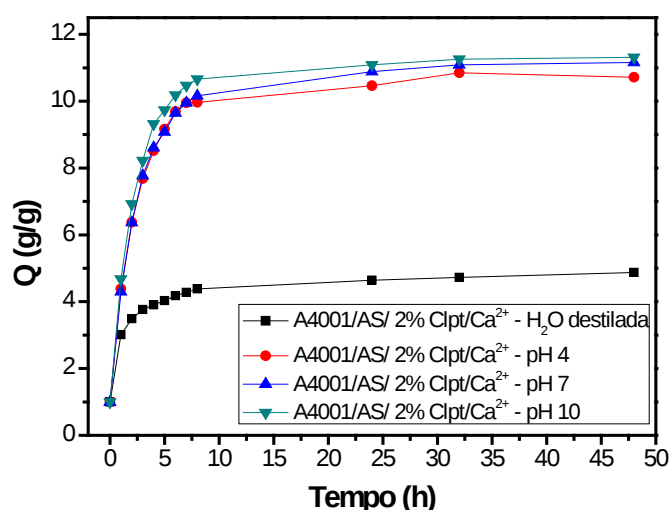
Figura 23 - Cinética de intumescimento dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com Ca^{2+} (1% m/v). (a) Sem nanoestrutura, (b) contendo Cl- Na^+ (2% m/v), (c) contendo Clpt (2% m/v) em diferentes pH (4, 7 e 10) e (d) derivada do grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) para obtenção do pKa do hidrogel sem nanoestruturas.



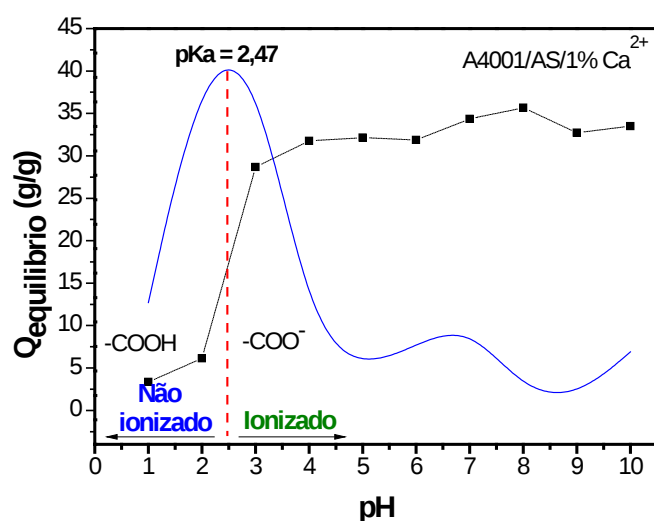
(a)



(b)



(c)



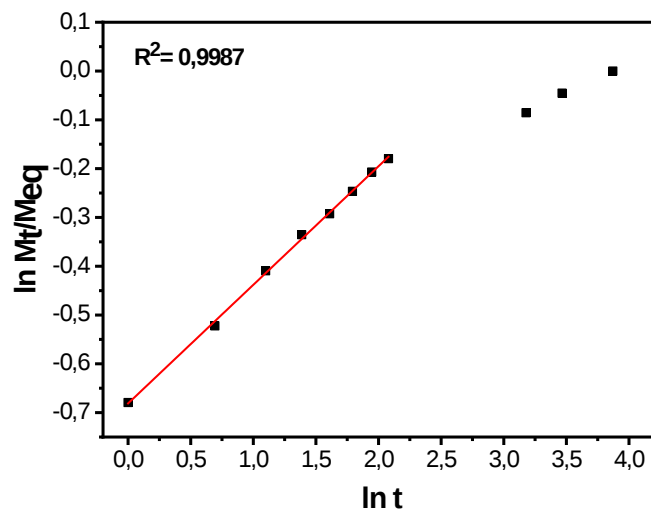
(d)

Fonte: Próprio autor

7.1.2. Parâmetros cinéticos de intumescimento

Os parâmetros cinéticos foram estudados a fim de investigar o mecanismo pelo qual o solvente (meio de intumescimento) se difunde para o interior do hidrogel. Para isso, realizou-se estudos em água destilada e em pH 4, 7 e 10 para diferentes hidrogéis compósitos e nanocompósitos (Tab. 1, 2 e 3). Considerando os termos da Equação 2, os valores do expoente difusional (n) e constante de difusão (k) foram obtidos por meio dos coeficientes angulares e lineares, respectivamente. Para essa determinação construiu-se inúmeras curvas semelhante à da Figura 24.

Figura 24 - Curva de $\ln M_t/M_{eq}$ vs $\ln t$ do hidrogel A4001/AS reticulados com 1% de Zn^{2+} , no qual foram obtidos os valores do expoente difusional (n), da constante de difusão (k) e coeficientes de regressão linear (R^2).



Fonte: Próprio autor

De acordo com Ritger e Peppas (1987), hidrogéis cilíndricos podem assumir diferentes mecanismos de difusão, sendo esses determinados a partir do parâmetro n , como segue (Ibrahim *et al.* 2016; Qi *et al.* 2016):

- **difusão Fickiana (transporte caso-I):** quando os valores de n estão entre 0 e 0,45.
- **transporte anômalo ou não-Fickiano:** quando os valores de n estão entre 0,45 e 0,89. Esse mecanismo é caracterizado pela contribuição da difusão Fickiana e do relaxamento de cadeias.

- **relaxamento de cadeias (transporte caso-II):** quando os valores de $n = 0,89$;
- **transporte super caso-II:** quando os valores de n estão acima de 0,89.

Tabela 1 - Valores de n , k e R^2 para os estudos em água e em pH 4, 7 e 10 dos hidrogéis compósitos (A4001/AS) preparados com diferentes reticuladores e concentrações.

hidrogéis compósitos – A4001/AS				
água destilada				
Reticulador	Concentração do reticulador (% m/v)	n	$k (h^{-1})$	R^2
Mn^{2+}	1	0,577*	$0,303 \pm 0,016$	$0,962 \pm 0,009$
	2,5	$0,423 \pm 0,027$	$0,426 \pm 0,011$	$0,965 \pm 0,021$
	5	$0,388 \pm 0,040$	$0,448 \pm 0,023$	$0,961 \pm 0,001$
Zn^{2+}	1	$0,239 \pm 0,006$	0,504*	$0,999 \pm 0,001$
	2,5	0,171*	0,642*	$0,997 \pm 0,001$
	5	0,137*	$0,702 \pm 0,005$	$0,997 \pm 0,001$
Ca^{2+}	1	0,179*	$0,649 \pm 0,012$	0,992*
	2,5	$0,109 \pm 0,009$	$0,800 \pm 0,023$	$0,966 \pm 0,004$
	5	0,118 *	$0,788 \pm 0,005$	$0,977 \pm 0,009$
pH 4				
Zn^{2+}	1	0,515	0,273	0,998
Ca^{2+}	1	0,436	0,356	0,987
pH 7				
Zn^{2+}	1	0,418	0,325	0,999
Ca^{2+}	1	0,444	0,368	0,988
pH 10				
Zn^{2+}	1	0,493	0,297	0,992
Ca^{2+}	1	0,470	0,345	0,974

* Desvio padrão < 0,01.

Fonte: Próprio autor

Nota-se que na Tabela 1 os hidrogéis preparados com 1, 2,5 ou 5% de Mn^{2+} e Zn^{2+} apresentam uma tendência nos valores de k , este aumenta algebricamente à medida em que se aumenta a concentração do reticulador.

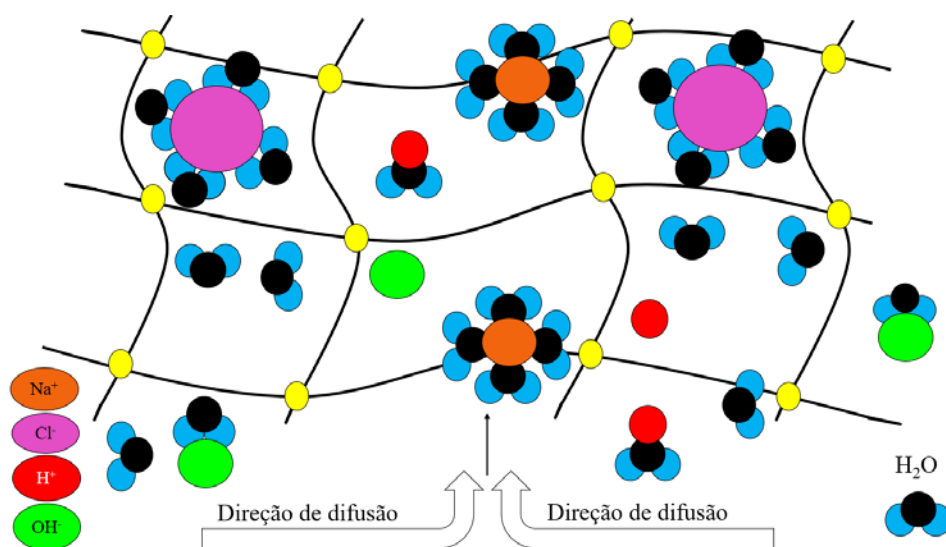
Com base na análise de intumescimento, compreendeu-se que em concentrações maiores do reticulador, os hidrogéis estão com maior densidade de reticulação, ou seja,

os íons catiônicos estão em maiores quantidades. Esses cátions podem ser um ponto de interação com o polo negativo da água (carga parcial negativa do oxigênio), resultando na atração das moléculas de água para o interior do hidrogel.

Em 5% de reticulador, um maior número de íons catiônicos está atraindo a mesma quantidade de moléculas de água do meio de intumescimento (20 mL) que em 2,5 e 1%, essa maior quantidade promove certamente maiores interações entre esses componentes e faz com que as moléculas de água se difundam mais rapidamente para o interior da matriz polimérica, corroborando com os resultados dos parâmetros cinéticos demonstrados na Tabela 1.

Observa-se também na Tabela 1 que os valores de k para os hidrogéis reticulados com 1% Zn^{2+} ou Ca^{2+} em pH 4, 7 e 10 são bastante semelhantes. Já quando comparados ambos os sistemas com a água destilada têm um decréscimo significativo em todos os pH. Acredita-se que, como na solução de pH 4 existem uma quantidade maior de íons H^+ , e em pH 10, quantidades maiores de íons OH^- , esses íons devem estar competindo com as moléculas de água, dificultando a movimentação destas para o interior da matriz do hidrogel, diminuindo assim a velocidade de difusão. Além disso, os íons Na^+ e Cl^- da solução tampão formam pares iônicos com água por interação íon-dipolo, causando a diminuição na mobilidade da molécula, deixando-a conseqüentemente mais lenta (menor difusão). Um modelo representativo está apresentado na Figura 25.

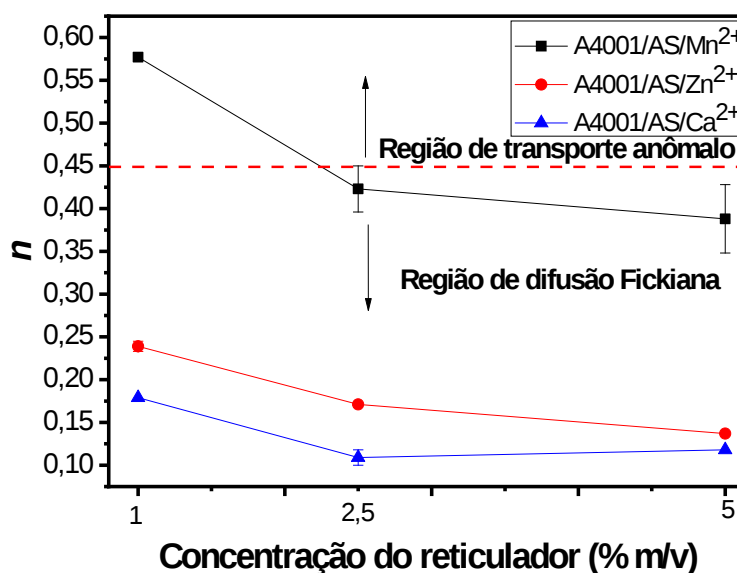
Figura 25 - Modelo proposto representando a difusão das moléculas do meio de intumescimento para dentro do hidrogel.



Fonte: Próprio autor

Os valores de n para os ensaios dos hidrogéis com diferentes reticuladores em água destilada estão grande parte abaixo de 0,45, e para os ensaios em pH 4, 7 e 10 estão, senão dentro, próximos da faixa de 0 – 0,45 tendendo a uma difusão do tipo *Fickiana*. É pertinente ressaltar que em água destilada os hidrogéis reticulados com 1% Mn^{2+} apresentam um mecanismo anômalo. Porém ao aumentar a concentração do reticulador, o mecanismo passa a ser *Fickiano* (Fig. 26). Tal efeito pode ser explicado pelo fato de que com o aumento da concentração do reticulador diminui-se a elasticidade ou relaxamento da cadeia, alterando assim o mecanismo de absorção pelos hidrogéis.

Figura 26 - Valores de n para os hidrogéis reticulados com diferentes reticuladores e concentrações.



Fonte: Próprio autor

Ressalta-se que em pH 4, 7 e 10 não foi possível calcular os valores de n e k para os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} , pois esses hidrogéis se despedaçaram e/ou desfizeram nessas soluções, impossibilitando a elaboração da curva cinética de intumescimento (Fig. 20a e 21a).

Em relação aos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila, os valores de n , k e R^2 estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de n , k e R^2 para os estudos feitos em água destilada e em pH 4, 7 e 10 dos hidrogéis nanocompósitos reticulados com 1% dos reticuladores (Mn^{2+} , Zn^{2+} ou Ca^{2+}) e contendo diferentes concentrações de $Cl-Na^+$.

hidrogéis nanocompósitos – A4001/AS/Cl-Na^+				
água destilada				
Reticulador	Concentração de $Cl-Na^+$ (% m/v)	n	k (h^{-1})	R^2
Mn^{2+}	0,5	$0,574 \pm 0,006$	$0,299 \pm 0,007$	$0,918 \pm 0,011$
	1	0,540*	$0,307 \pm 0,008$	$0,987 \pm 0,009$
	2	$0,566 \pm 0,008$	0,222*	$0,997 \pm 0,001$
Zn^{2+}	0,5	$0,163 \pm 0,018$	$0,627 \pm 0,039$	$0,992 \pm 0,009$
	1	0,159*	0,639*	$0,972 \pm 0,011$
	2	$0,218 \pm 0,005$	$0,576 \pm 0,008$	$0,988 \pm 0,001$
Ca^{2+}	0,5	0,174*	0,626*	$0,986 \pm 0,001$
	1	0,172*	0,624*	$0,986 \pm 0,008$
	2	$0,216 \pm 0,008$	$0,569 \pm 0,011$	$0,982 \pm 0,005$
pH 4				
Zn^{2+}	2	0,543	0,232	0,997
Ca^{2+}	2	0,572	0,222	0,991
pH 7				
Zn^{2+}	2	0,672	0,156	0,998
Ca^{2+}	2	0,654	0,171	0,999
pH 10				
Zn^{2+}	2	0,540	0,237	0,997
Ca^{2+}	2	0,581	0,229	0,984

* Desvio padrão < 0,01

Fonte: Próprio autor

Observa-se a partir da Tabela 2 que o aumento da concentração de nanoargila não alterou significativamente o parâmetro k . Porém nota-se que os menores valores de k foram obtidos para os nanocompósitos com os maiores teores de nanoargila. Este efeito pode estar relacionado com a maior quantidade de grupamentos polares em maiores teores de nanoargila que podem estar interagindo com as moléculas de água e diminuindo a velocidade em que essas se difundem para o interior dos hidrogéis.

Em relação aos ensaios em pH, observa-se um decréscimo significativo de k nos pH 4, 7 e 10 quando comparado com os ensaios em água destilada. Como discutido anteriormente, essa redução está possivelmente atrelada a competição já destacada entre

os íons H^+ e OH^- com as moléculas de água, assim como possíveis pares iônicos formados pelos íons Na^+ e Cl^- com água, reduzindo a velocidade de difusão (Fig. 25).

Os valores de n para os ensaios em água destilada apresentam uma tendência para o mecanismo de difusão anômala quando reticulados com Mn^{2+} , e quando reticulados com Zn^{2+} e Ca^{2+} , o processo de difusão seguiu o modelo *Fickiano* (Fig. 27a). Para os ensaios em pH 4, 7 e 10, os valores se encontram no intervalo de uma difusão anômala (0,45 a 0,89) para ambos os reticuladores (Zn^{2+} e Ca^{2+}).

Com relação aos hidrogéis nanocompósitos contendo com zeólita, os valores de n , k e R^2 estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores de n , k e R^2 para os estudos feitos em água destilada e em pH 4, 7 e 10 dos hidrogéis nanocompósitos reticulados com 1% dos reticuladores (Mn^{2+} , Zn^{2+} ou Ca^{2+}) e contendo diferentes concentrações de Clpt.

hidrogéis nanocompósitos – A4001/AS/Clpt				
água destilada				
Reticulador	Concentração de Clpt (% m/v)	n	$k (h^{-1})$	R^2
Mn^{2+}	0,5	$0,382 \pm 0,006$	$0,471 \pm 0,025$	$0,936 \pm 0,002$
	1	0,431*	$0,408 \pm 0,011$	$0,953 \pm 0,001$
	2	0,425*	$0,427 \pm 0,016$	$0,919 \pm 0,021$
Zn^{2+}	0,5	0,172*	$0,576 \pm 0,008$	$0,992 \pm 0,004$
	1	0,151*	$0,620 \pm 0,016$	$0,995 \pm 0,001$
	2	$0,134 \pm 0,018$	$0,647 \pm 0,029$	$0,986 \pm 0,006$
Ca^{2+}	0,5	0,208*	$0,572 \pm 0,012$	$0,991 \pm 0,0004$
	1	0,187*	$0,615 \pm 0,012$	$0,988 \pm 0,001$
	2	$0,181 \pm 0,008$	$0,638 \pm 0,037$	0,988**
pH 4				
Zn^{2+}	2	0,436	0,382	0,969
Ca^{2+}	2	0,399	0,432	0,964
pH 7				
Zn^{2+}	2	0,373	0,417	0,961
Ca^{2+}	2	0,409	0,415	0,962
pH 10				
Zn^{2+}	2	0,406	0,384	0,971
Ca^{2+}	2	0,392	0,449	0,954

* Desvio padrão $< 0,01$.

** Desvio padrão $< 0,001$.

Fonte: Próprio autor

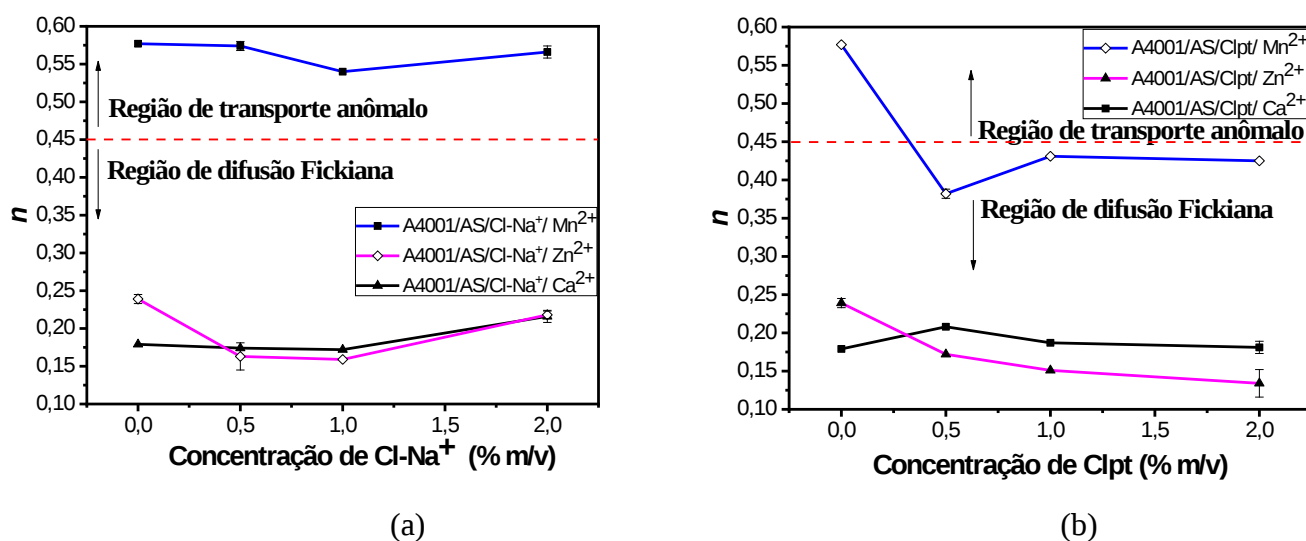
Ao analisar a Tabela 3, observa-se que nos ensaios realizados em água destilada, em geral, o aumento da concentração de zeólita, proporciona o aumento na constante de difusão (k). Esse comportamento pode estar relacionado ao aumento da densidade de cargas presente na estrutura da zeólita que são maiores em soluções com maiores teores desta nanoestrutura.

Nos ensaios em pH 4, 7 e 10, observa-se uma diminuição nos valores de k quando comparados com os ensaios em água destilada para os hidrogéis reticulados com 1% de Zn^{2+} ou Ca^{2+} contendo 2% de zeólita. Tal diminuição segue a mesma explicação que foi empregada para a nanoargila, referente a competições dos íons H^+ e OH^- com as moléculas de água e a possível formação de pares iônicos dos íons Na^+ e Cl^- com H_2O . Além disso, pode-se formar também o íon hidrônio (H_3O^+) em pH 4, o que aumenta sua carga, dificultando sua difusibilidade (Fig. 25).

Os valores de n indicam que para os hidrogéis contendo zeólita o mecanismo de difusão é do tipo *Fickiano* em todos os ensaios, seja com água destilada ou em diferentes faixas de pH (Tab. 3 e Fig. 27b).

Observa-se também na Figura 27b que o hidrogel reticulado com Mn^{2+} sem zeólita apresenta mecanismo de difusão do tipo transporte anômalo, e ao adicionar qualquer quantidade de zeólita transita para região de difusão *Fickiana*. Essa transição é atribuída as fortes interações físicas que são estabelecidas entre a zeólita e o hidrogel, que impede o relaxamento das redes poliméricas, inferindo no mecanismo de absorção de água.

Figura 27 – Comportamento de n para os hidrogéis reticulados com diferentes reticuladores a 1% m/v e diferentes concentrações de: (a) Cl-Na^+ e (b) Clpt .

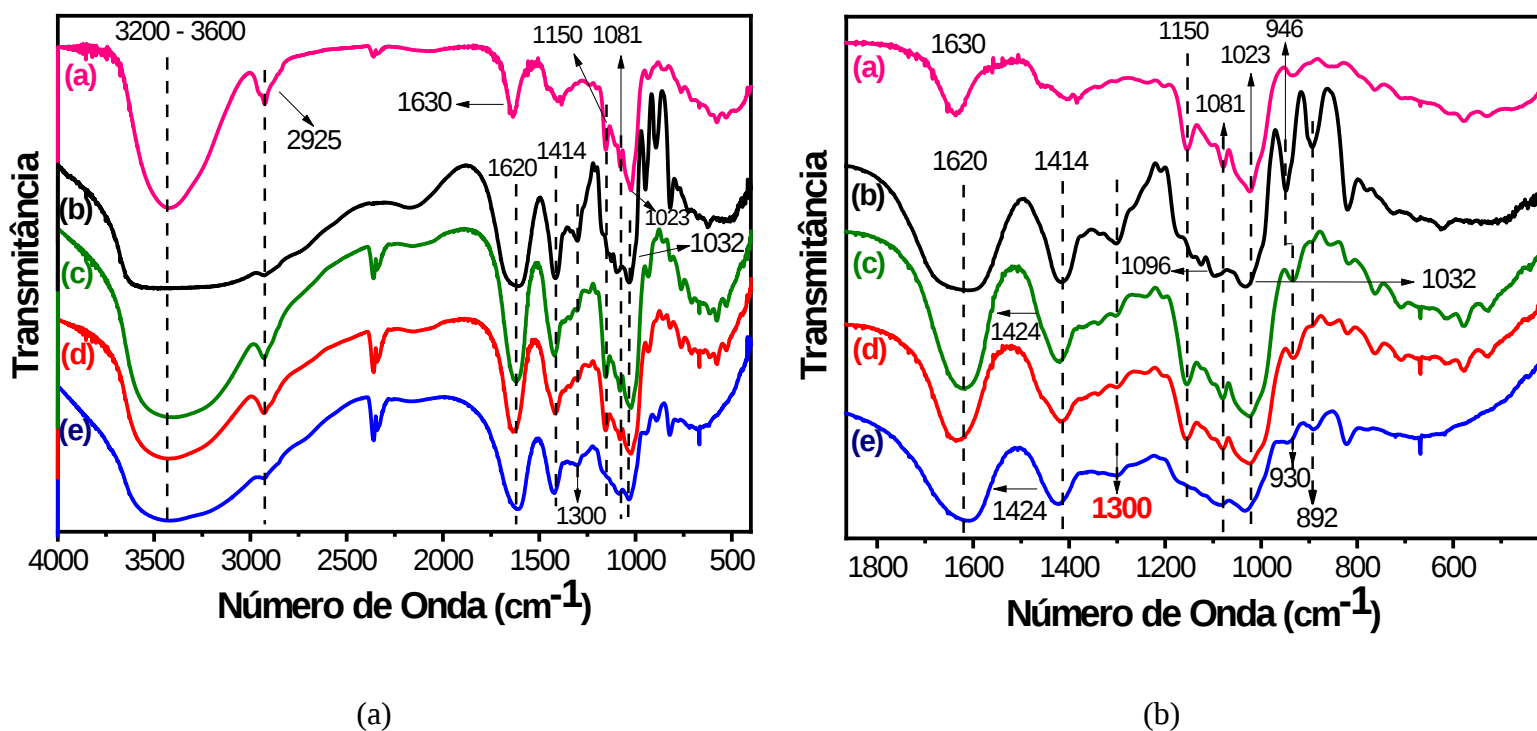


Fonte: Próprio autor

7.1.3. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os materiais que constituem os hidrogéis, bem como os hidrogéis preparados, foram caracterizados espectroscopicamente por meio desta técnica, no qual possibilita a identificação dos grupamentos funcionais característicos de cada material e também possíveis interações (físicas ou químicas) com base no espectro de cada componente. Esta técnica foi uma ferramenta utilizada também para confirmação da inserção de alguns materiais, como a nanoargila e a zeólita nos hidrogéis. Na Figura 28 estão representados os espectros dos hidrogéis compósitos, onde suas principais bandas são discutidas a seguir.

Figura 28 - Espectros de FTIR na faixa de 4000-400 cm^{-1} dos materiais: (a) A4001, (b) AS, (c) hidrogel 1% Mn^{2+} , (d) hidrogel 1% Zn^{2+} , (e) hidrogel 1% Ca^{2+} e (b) faixa espectral reduzida entre 400-1850 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor

Em relação ao espectro do A4001 (Fig. 28a), observa-se uma banda larga e intensa na região de 3200 – 3600 cm^{-1} que é atribuída ao alongamento das hidroxilas ($-\text{OH}$) e em 2925 cm^{-1} referente ao alongamento da ligação $-\text{CH}$. Três bandas apresentadas na região de 1150, 1081 e 1023 cm^{-1} são referentes a vibração de flexão da ligação $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, que é

melhor observado na Figura 28b (Zhu *et al.* 2015; Bakrudeen *et al.* 2016; Olad *et al.* 2018a).

Para o espectro do AS (b), nota-se na região entre 3200 – 3600 cm^{-1} uma banda larga que também está relacionado com o alongamento das hidroxilas ($-\text{OH}$), em 1620 e 1414 cm^{-1} picos referentes ao estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo carboxilato $-\text{COO}^-$. A banda espectroscópica em 1300 cm^{-1} é atribuída a deformação axial do C–O do ânion carboxilato. De acordo com Silverstein *et al.* (2007), a explicação para o surgimento das duas bandas para o mesmo grupamento, está baseada nas forças de ligações, já que a ligação C=O possui força de ligação intermediária entre as espécies C=O e C–O. Em 1096 e 1032 cm^{-1} as bandas espectroscópicas são atribuídas a vibração de estiramento dos grupos carbinólicos (C–OH), e finalmente os picos em 946 e 892 cm^{-1} correspondem as vibrações de alongamento dos grupos éteres (C–O–C) presente no anel da estrutura do alginato (Silverstein *et al.* 2007; Lisboa, 2011; Martínez-Gomez *et al.* 2017; Olad *et al.* 2018b; Bušić *et al.* 2018; Wu *et al.* 2018).

Quanto aos espectros dos hidrogéis reticulados com diferentes íons observa-se bandas e/ou picos dos materiais que o constituem. As principais bandas de absorção dos constituintes presentes nos hidrogéis estão destacadas abaixo (Olad *et al.* 2018a; Olad *et al.* 2018b; Wu *et al.* 2018; Bušić *et al.* 2018):

- **Pertencentes ao amido:** 2925 cm^{-1} atribuído a ligação $-\text{CH}$, 1150, 1081 e 1023 cm^{-1} são referentes a vibração de flexão da ligação C–O–C;
- **Pertencentes ao alginato:** 1620 e 1414 cm^{-1} referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo carboxilato ($-\text{COO}^-$), e em 946 e 896 cm^{-1} referentes ao alongamento das ligações C–O–C.
- **Pertencentes a ambos:** 3200 – 3600 cm^{-1} caracteriza o alongamento das hidroxilas ($-\text{OH}$).

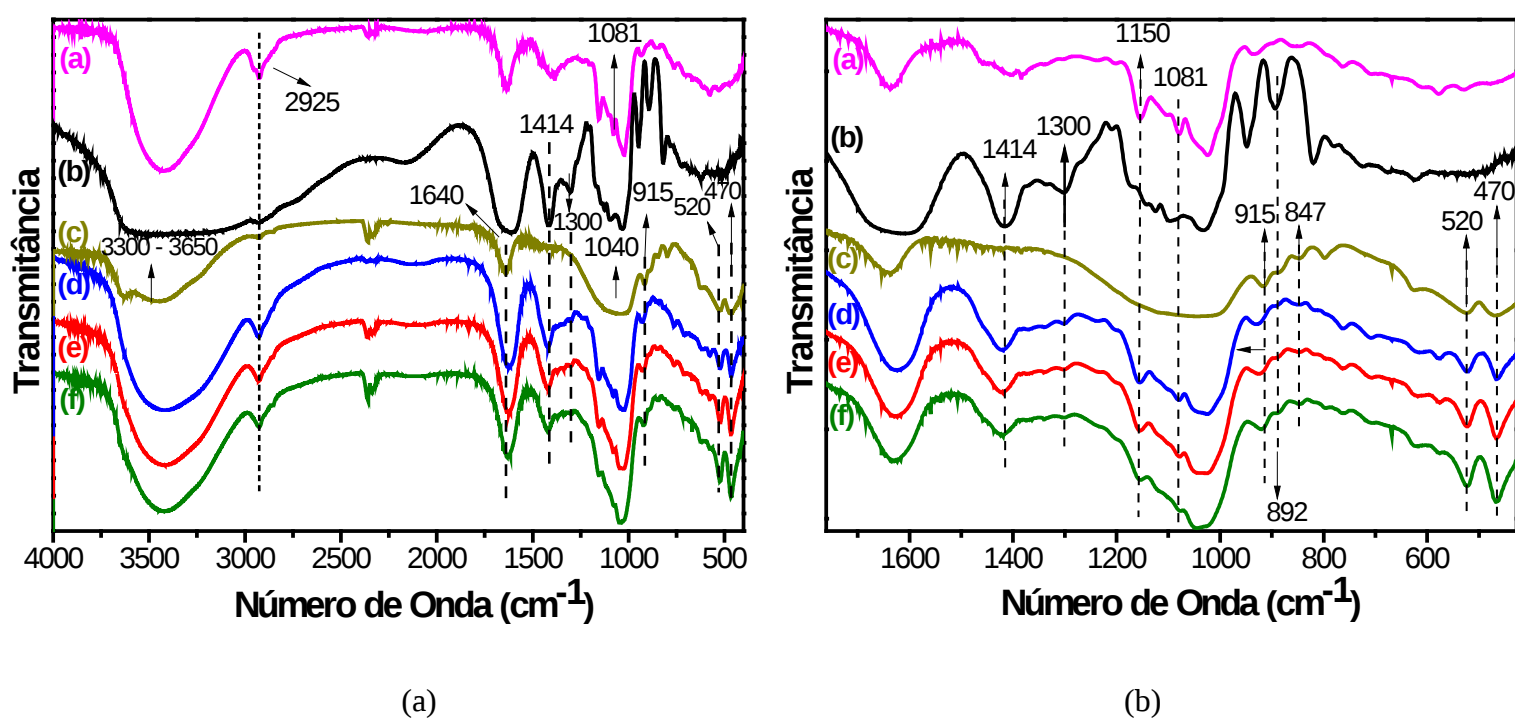
Dentre as bandas presentes nos hidrogéis, observou-se que a banda em 1414 cm^{-1} (alginato de sódio – puro) referente ao estiramento simétrico do íon carboxilato apresentou um ligeiro deslocamento para número de onda maiores nos hidrogéis, 1424 cm^{-1} . Esse deslocamento pode ser atribuído as reticulações da cadeia polimérica. Pois como discutido anteriormente, tais reticulações, são efetivadas por meio das interações iônicas entre o íon carboxilato e os íons reticulantes (Ca^{2+} , Mn^{2+} ou Zn^{2+}) que formam as redes tridimensionais (Hua *et al.* 2010; Saari *et al.* 2013; Fernandes *et al.* 2018;). Observa-se também um deslocamento do pico em 946 cm^{-1} (alginato de sódio – puro)

para 930 cm^{-1} nos hidrogéis, caracterizando uma possível interação entre as hidroxilas do amido com o oxigênio dos grupamentos etéricos.

Especialmente, a banda em 1300 cm^{-1} (alginato de sódio – puro) evidencia a formação das ligações cruzadas, uma vez que ao observar o espectro dos hidrogéis esta sofre uma atenuação significativa e/ou desaparecimento. Esse tipo de interação já foi mencionado no contexto do grau de intumescimento e está ilustrado na Figura 16.

Na Figura 29 estão apresentados os espectros de FTIR dos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila e reticulados com 1% de Mn^{2+} .

Figura 29 - Espectros de FTIR na faixa de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ dos materiais: (a) A4001, (b) AS, (c) nanoargila – Cl-Na^+ , (d) hidrogel - 0,5% Cl-Na^+ , (e) hidrogel – 1% Cl-Na^+ , (f) hidrogel – 2% Cl-Na^+ e (b) faixa espectral reduzida entre $400\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$.



Fonte: Próprio autor

Os espectros (a) e (b) concernentes ao A4001 e AS (Fig. 29), respectivamente, já tiveram suas bandas identificadas nesta seção. Com base no espectro (c) da nanoargila Cl-Na^+ , observa-se uma banda larga em $3300\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ característica da deformação axial dos grupamentos --OH intercalado e/ou estrutural (Mg-OH e Al-OH). Observa-se em 1640 cm^{-1} um pico referente à deformação angular do grupo --OH da água presente entre as lamelas estruturais (camadas) da nanoargila. As bandas obtidas nas regiões de

1040, 915 e 847 cm^{-1} referem-se ao estiramento dos silicatos Si–O–Si do sítio tetraédrico, deformação axial dos aluminatos Al–OH–Al do sítio octaédrico e da deformação axial do –OH ligado ao Al^{3+} ou Mg^{2+} , respectivamente. A banda presente em 520 cm^{-1} refere-se a flexão do Al–O e em 470 cm^{-1} banda característica do alongamento do Mg–O (**Rafiei e Ghomi, 2013; Wagner *et al.* 2017; Fernandes *et al.* 2018**).

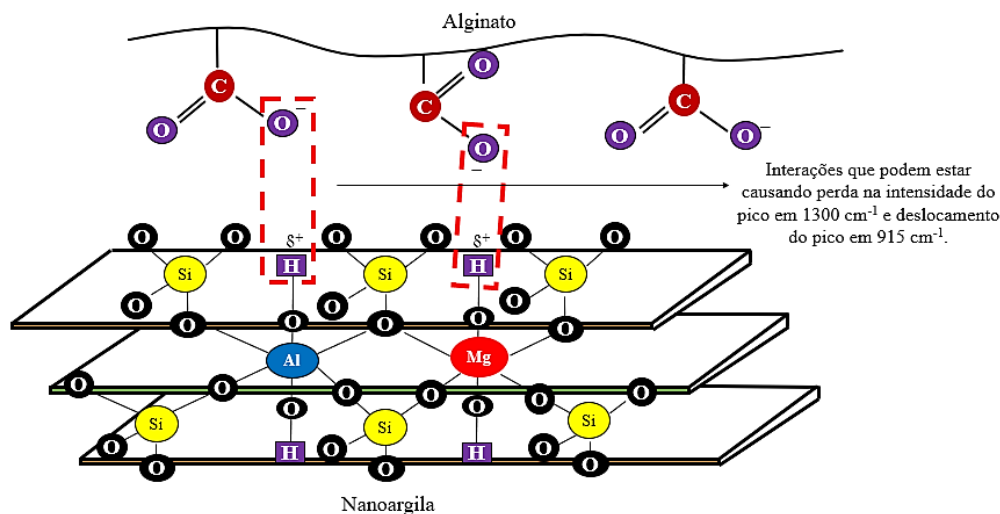
Para os hidrogéis nanocompósitos observam-se bandas características dos componentes formadores dos hidrogéis, neste caso, o amido, alginato de sódio e a nanoargila, como segue:

- **Pertencente ao amido:** 2925 cm^{-1} atribuído a ligação –CH, 1150, 1081 e 1023 cm^{-1} são referentes a vibração de flexão da ligação C–O–C. Os picos em 1150 e 1081 cm^{-1} podem ser melhores visualizados na Figura 31b.
- **Pertencente ao alginato:** 1414 cm^{-1} referente ao grupo carboxilato –COO⁻, e 892 cm^{-1} referente a ligação etérica (C–O–C).
- **Pertencente a nanoargila:** 915, 847, 520 e 470 cm^{-1} atribuídos aos –OH (Al–OH e Mg–OH), flexão do Al–O e alongamento do Mg–O, respectivamente.

Em algumas regiões do espectro, os componentes apresentam bandas de absorção no mesmo número de onda, dificultando a identificação de qual componente se refere. Por exemplo, na região de 1640 e 3200 – 3600 cm^{-1} , os polissacarídeos amido e alginato, e a nanoargila apresentam bandas espectroscópicas similares. Nesta região, pode ocorrer um “*overlap*”, ou seja, uma sobreposição de bandas, gerando um único pico espectroscópico para os três componentes citados.

Ao interpretar o espectro com faixa espectral reduzida, a banda observada em 1300 cm^{-1} no espectro do alginato – puro (Fig. 29b) diminui de intensidade quando comparada aos espectros dos hidrogéis nanocompósitos. Esse fenômeno pode ser um indício de interações entre os carboxilatos (–COO⁻) livres da cadeia polimérica com as hidroxilas do sítio octaédrico da estrutura da nanoargila, que também causam um pequeno deslocamento da banda encontrada em 915 cm^{-1} (nanoargila pura) para números de ondas maiores nos hidrogéis nanocompósitos (Fig. 29b). Tal interação está sendo representada na Figura 30.

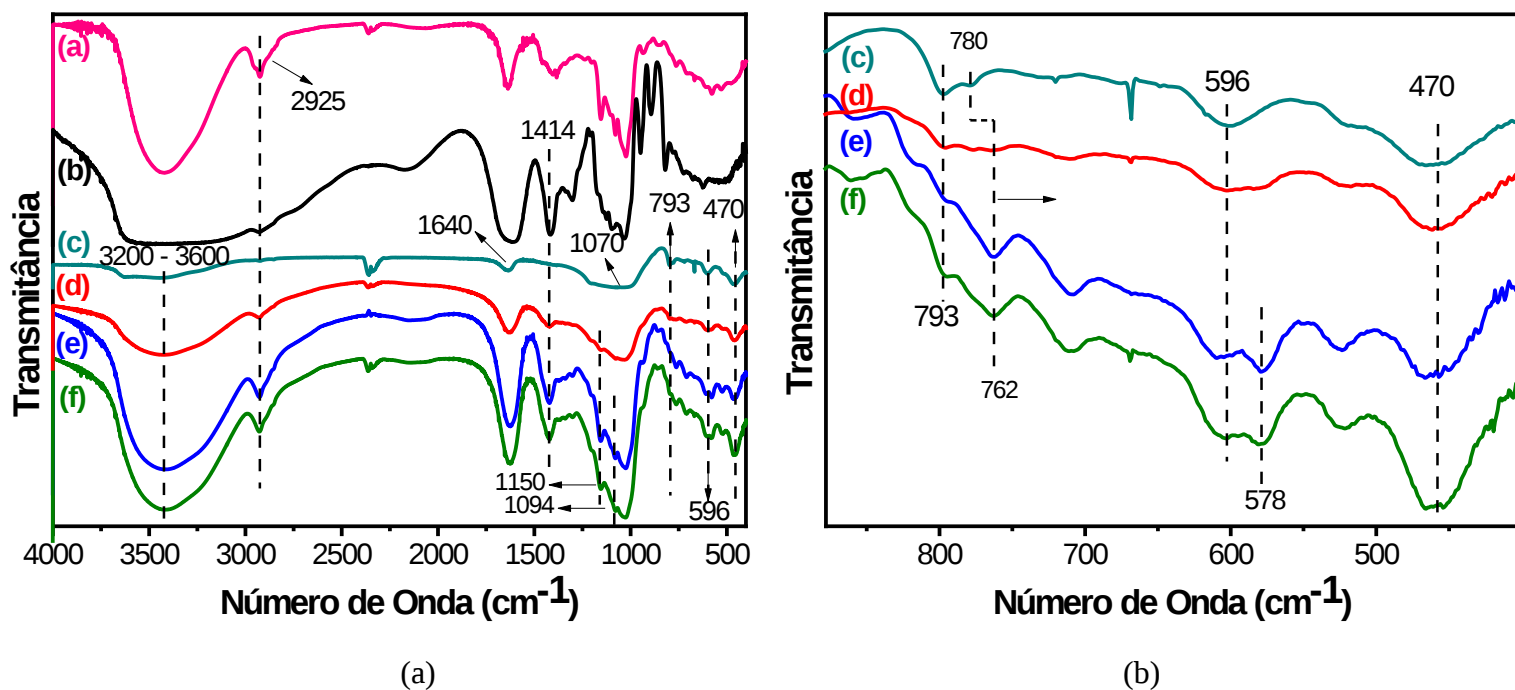
Figura 30 - Modelo representando as possíveis interações físicas que são estabelecidas entre os constituintes dos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila.



Fonte: Próprio autor

Os hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita também foram caracterizados por FTIR e seus respectivos espectros estão ilustrados nas Figura 31.

Figura 31 - Espectros de FTIR na faixa de 4000-400 cm^{-1} dos materiais: (a) A4001, (b) AS, (c) zeólita – Clpt, (d) hidrogel - 0,5% Clpt, (e) hidrogel – 1% Clpt, (f) hidrogel – 2% Clpt e (b) faixa espectral reduzida entre 400-890 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor

Em relação ao espectro (c) da zeólita Clpt, as bandas em 3200-3600 e 1640 cm^{-1} são atribuídas ao alongamento das hidroxilas presentes nos canais da estrutura da zeólita (Al–OH–Al) e movimento de flexão O–H–O. A banda larga identificada na região de 1070 cm^{-1} é referente a vibração de alongamento assimétrico das ligações dos tetraedros de SiO_4 e AlO_4 . As bandas em 793 e 596 cm^{-1} estão relacionadas com vibrações de estiramento dos grupamentos Si–O–Si e Si–O–Al, respectivamente. E por último, porém não menos importante, um pico em 470 cm^{-1} está relacionado com a vibração de flexão do Si–O e/ou Al–O (**Mansouri *et al.* 2013; Fosso-Kankeu *et al.* 2017; Tanaka *et al.* 2018; Olad *et al.* 2018a; Souza *et al.* 2018; Fernandes *et al.* 2018**).

Para os espectros dos hidrogéis nanocompósitos observa-se as seguintes bandas de absorções FTIR:

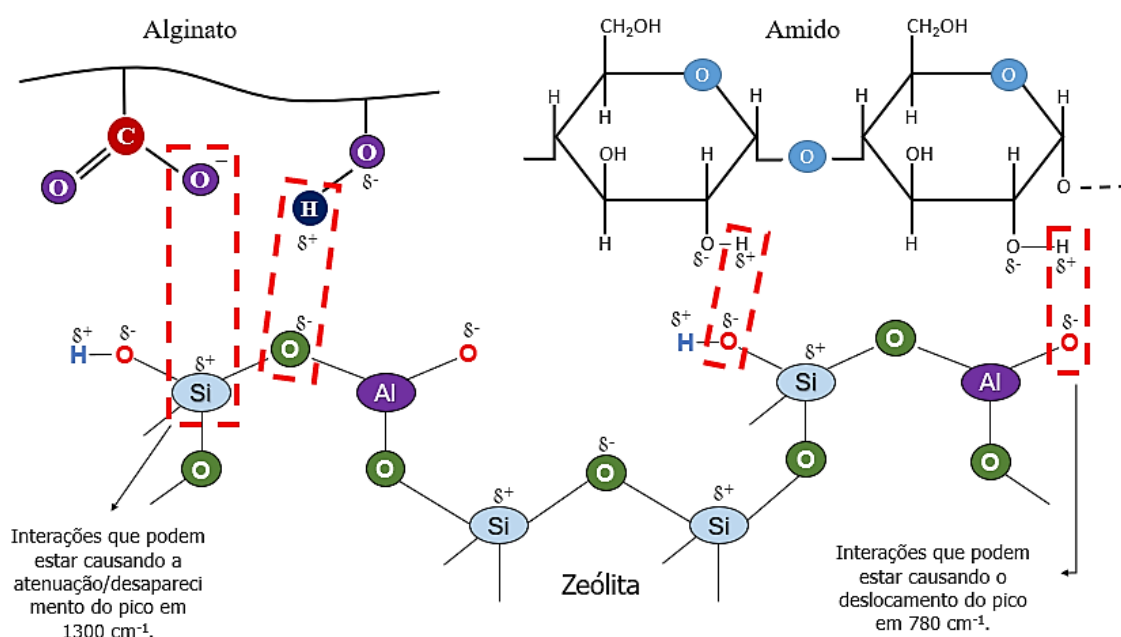
- **Pertencente ao amido:** 2925 cm^{-1} atribuído a ligação –CH, 1150, 1081 e 1023 cm^{-1} são referentes a vibração de flexão da ligação C–O–C.
- **Pertencente ao alginato:** 1414 cm^{-1} referente ao grupo –COO⁻.
- **Pertencente a zeólita:** 793 e 596 cm^{-1} atribuídas as vibrações de estiramento dos grupamentos Si–O–Si e Si–O–Al, respectivamente, e 470 cm^{-1} a vibração de flexão do Si–O e/ou Al–O.

Assim como no sistema anterior formado por nanoargila, algumas regiões dos espectros dos hidrogéis, os componentes apresentam bandas de absorção no mesmo número de onda. Por exemplo, na região de 1640, 3200 – 3600 cm^{-1} , o amido, alginato e a zeólita apresentam absorções espectroscópicas semelhantes. Logo está havendo uma sobreposição destas bandas, gerando apenas uma banda espectroscópica para os três componentes citados.

Ao analisar os espectros dos hidrogéis e da zeólita no gráfico reduzido (Fig. 31b), observa-se que no espectro da zeólita, a banda ligeiramente alargada vista em 795 cm^{-1} apresenta 2 sinais e/ou picos, em 793 e 780 cm^{-1} . A banda espectroscópica em 780 cm^{-1} (zeólita) está sofrendo um deslocamento para números de ondas menores, 762 cm^{-1} , nos hidrogéis contendo zeólita. Tal deslocamento, e também o aparecimento de um pico na região de 578 cm^{-1} , pode ser um indício de interações físicas entre os grupamentos polares da zeólita e a matriz polimérica do hidrogel, mais precisamente, interações entre os grupamentos óxidos polares (SiO_4 ou AlO_4) com as hidroxilas que estão livres para efetuar tais interações.

É importante ressaltar, que assim como já destacado anteriormente em outras formulações, a banda em 1300 cm^{-1} (alginato – puro) referente ao íon carboxilato também apresenta uma diminuição ou desaparecimento nos hidrogéis nanocompósitos, sendo um indicativo muito forte de interações entre os componentes. Tais interações estão demonstradas na Figura 32.

Figura 32 - Modelo representativo de possíveis interações que ocorrem entre os materiais formadores do hidrogel nanocompósito contendo zeólita.



Fonte: Próprio autor

7.1.4. Difração de raios-X (DRX)

A estrutura (cristalina, semicristalina ou amorfa) de um determinado composto pode ser analisada por difração de raios-X. A confirmação da incorporação das nanoestruturas (argila ou zeólita) pode ser indicada por esta técnica, visto que, o hidrogel é um material predominantemente amorfo e as nanoestruturas cristalinas. Além disso, é possível determinar a conformação intercalada ou esfoliada da nanoargila na estrutura polimérica do hidrogel.

O grau de cristalinidade de amidos nativos pode variar de 15 a 45%, esse fator é dependente das estruturas formadoras do amido que conhecidamente são amilose e amilopectina. O maior teor de amilose na composição fornece uma estrutura com baixo

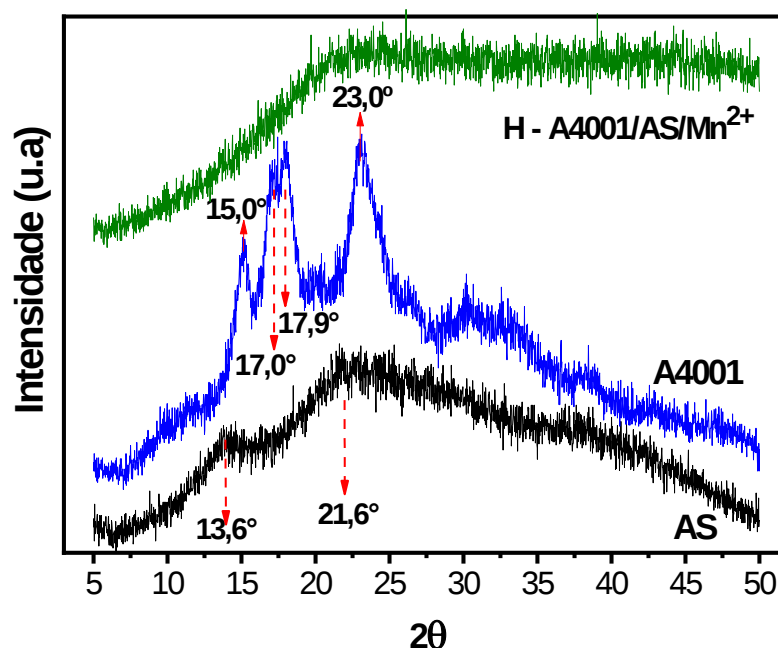
grau de cristalinidade, uma vez que a quantidade de conformações duplas hélices diminui (Del Bem, 2016).

Por ser uma estrutura polimorfa, o amido apresenta padrões de difração diferentes que se classificam como tipo A, B ou C. Estes padrões são parcialmente dependentes do comprimento das cadeias que compõe a estrutura da amilopectina, a densidade de empacotamento dentro dos grânulos e a presença de água (Lima *et al.* 2012).

No tipo A, as cadeias da amilopectina são compostas de 23-29 unidades de glicose, as quais os grupamentos hidroxilas presentes interagem entre si por meio de ligação de hidrogênio conferindo uma estrutura dupla hélice envolvida por moléculas de água. Já no tipo B, as cadeias de amilopectina são compostas de 30-44 moléculas de glicose organizadas num arranjo hexagonal e hidratadas com 27% de moléculas de água, que estão localizadas na cavidade central contendo 6 duplas hélices. No caso de tipo C, têm-se a combinação dos tipos A e B com comprimento de cadeias de amilopectina entre 26-29 moléculas de glicose (Denardin e Silva, 2009; Le Corre e Coussy, 2014; Minakawa *et al.* 2019; Teixeira *et al.* 2018).

Para o espectro do amido (Fig. 33) observa-se uma estrutura semicristalina com 4 picos de difração bem definidos.

Figura 33 - Difratoograma de raios-X contendo espectros do A4001, AS e do hidrogel reticulado com Mn^{2+} .



Fonte: Próprio autor

O primeiro pico encontra-se na região de aproximadamente $2\theta = 15,0^\circ$, logo após, nota-se um dubleto intenso aproximadamente $2\theta = 17,0^\circ$ e $17,9^\circ$, e por fim um pico intenso por volta de $2\theta = 23,0^\circ$ (Qin *et al.* 2016; Teixeira *et al.* 2018; Minakawa *et al.* 2019). Com esses padrões determinou-se que o amido estudado pertence à classe do tipo A, pois estes apresentam os mesmos padrões de difração. Além disso, padrões de difração do tipo A é comumente encontrado para os cereais, como, por exemplo, arroz, trigo, aveia, e o próprio amido de milho que está sendo utilizado neste trabalho (Denardin e Silva, 2009; Minakawa *et al.* 2019).

O espectro do AS apresenta uma estrutura semicristalina, de regiões amorfas dominantes e fases cristalinas. Observa-se 2 picos que são atribuídos aos blocos G (ácido α -L-gulurônico) do plano (110) e bloco M (ácido β -D-manurônico) do plano (200). O pico alargado em aproximadamente $2\theta = 13,6^\circ$ é referente ao bloco G que dispõe de uma célula unitária ortorrômbica, no qual as duas cadeias se encontram paralelas entre si na direção vertical, com dimensões dos eixos de $a = 0,86$ nm, $b = 1,07$ nm, e $c = 0,87$ nm. Já o pico por volta de $2\theta = 21,6^\circ$ é referente ao bloco M que também dispõe de uma célula unitária ortorrômbica, porém as cadeias estão paralelas umas às outras na direção horizontal, e as dimensões dos eixos são de $a = 0,76$ nm, $b = 0,86$ nm e $c = 1,04$ nm (Sundarrajan *et al.* 2012; Fernandes *et al.* 2017).

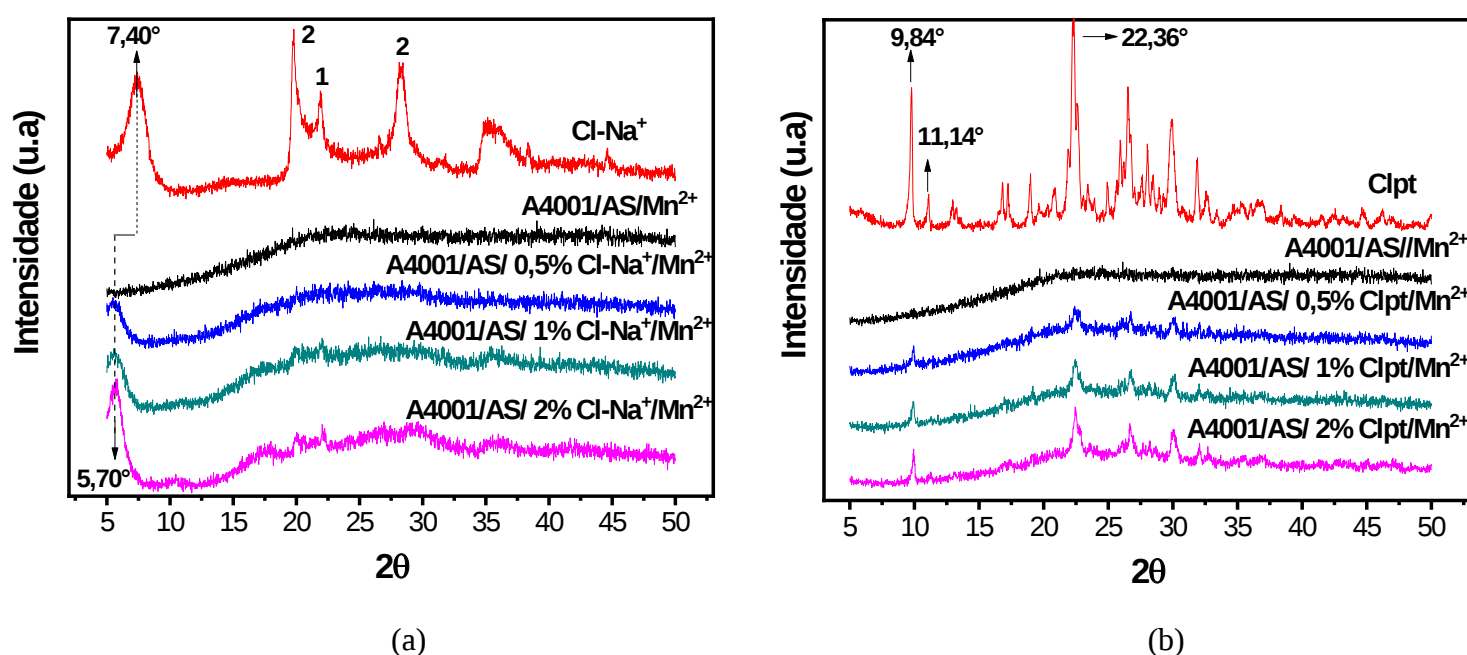
O espectro do hidrogel confirma sua estrutura amorfa, comportamento este já esperado, pois as reticulações que unem as cadeias poliméricas produzem uma estrutura complexa e altamente desordenada, refletindo nesse padrão de difração sem organização estrutural.

Os difratogramas dos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila ou zeólita estão representados na Figura 34.

Observa-se que o espectro da nanoargila apresenta um pico de difração em torno de $2\theta = 7,40^\circ$ atribuído ao plano cristalino (001) com espaçamento basal (d) de 1,18 nm (Fig. 34a). Picos de quartzo (1) e da esmectita (2) também aparecem no espectro da nanoargila (Gonçalves *et al.* 2014). No espectro dos nanocompósitos observa-se que o pico característico do plano (001) da nanoargila sofre um leve deslocamento passando de aproximadamente $2\theta = 7,40^\circ$ para $2\theta = 5,70^\circ$ em todas as composições. Esse fenômeno caracteriza a conformação intercalada da nanoargila na matriz polimérica do hidrogel, visto que a forma intercalada promove a diminuição no ângulo 2θ e consequentemente um aumento no espaçamento basal (Oliveira *et al.* 2015; Sanchis *et al.* 2017). O

espaçamento basal deste pico nos hidrogéis foi de 1,62 nm. Os picos de quartzo e esmectita aparecem suavemente nos nanocompósitos.

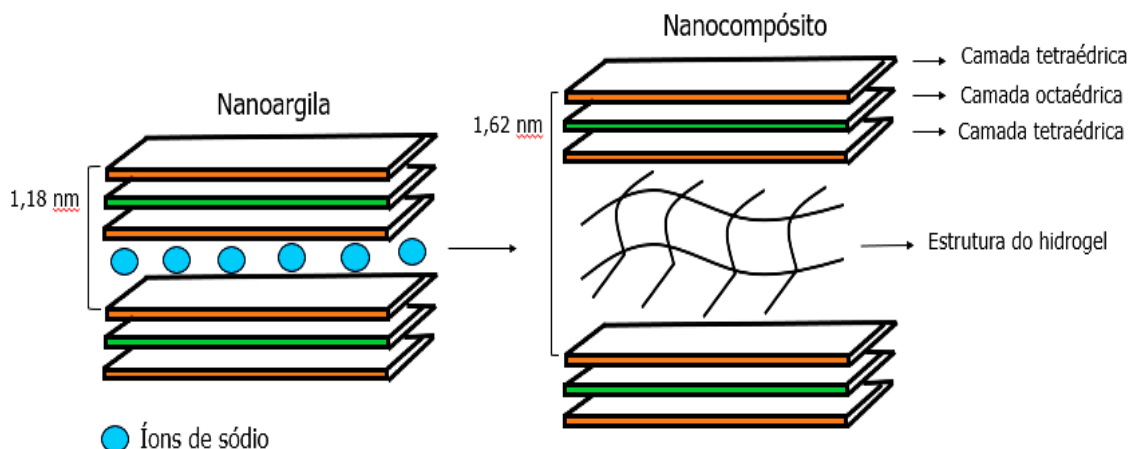
Figura 34 - Difratomogramas de raios-X contendo espectros de: (a) Cl-Na⁺, hidrogel reticulados com Mn²⁺ e hidrogéis nanocompósitos reticulados com Mn²⁺ contendo diferentes concentrações de Cl-Na⁺; (b) Clpt, hidrogel reticulados com Mn²⁺ e hidrogéis nanocompósitos reticulados com Mn²⁺ contendo diferentes concentrações de Clpt.



Fonte: Próprio autor

A partir desses resultados, entende-se que no momento do preparo dos hidrogéis, as cadeias de alginato/amido se alocaram entre as lamelas da nanoargila (galeria), substituindo os íons Na⁺ (Fig. 35). Pelo fato das cadeias poliméricas serem maiores e/ou mais volumosas que os íons de sódio, estas aumentam o espaçamento entre as lamelas, que antes era de 1,18 para 1,62 nm. Em estudos anteriores, Fernandes *et al.* (2017) desenvolveram hidrogéis de alginato de cálcio contendo nanoargila e o espaçamento basal do pico do plano (001) foi de 1,54 nm. Neste caso, os autores acreditam que a estrutura do amido deixa mais volumosa a estrutura polimérica, refletindo no espaçamento basal ligeiramente maior.

Figura 35 - Modelo representativo da estrutura da nanoargila pura e da nanoargila com os hidrogéis entre as lamelas.



Fonte: Próprio autor

Para o espectro da zeólita, observam-se picos em torno de $2\theta = 9,84^\circ$; $11,14^\circ$ e $22,36^\circ$ referentes ao plano (020), (200) e (400), respectivamente (Fig. 34b). Os demais picos da zeólita são atribuídos as impurezas, como o quartzo (3,5%) e a cristobalita (7,8%). Os espectros dos nanocompósitos apresentam os picos da zeólita mencionados acima, principalmente, os vistos em aproximadamente $2\theta = 9,84^\circ$ e $22,36^\circ$ (Nezamzadeh-Ejhi e Tavakoli-Ghinani, 2014; Fosso-Kankeu *et al.* 2017; Olad *et al.* 2018a). Esse resultado é um indício que a incorporação da zeólita na estrutura polimérica do hidrogéis ocorreu de maneira satisfatória, assim como já destacado em outras análises.

7.1.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A estrutura superficial do hidrogéis compósitos e nanocompósitos foi estudada por MEV. Esta é uma técnica que fornece imagens de alta resolução no qual permite avaliar a superfície da amostra e relacionar com alguma resposta dada pelo material, principalmente, sobre respostas de adsorção, absorção e dessorção de solutos e/ou fluídos.

Para as micrografias dos hidrogéis compósitos (Fig. 36), observou-se que as superfícies são porosas, com poros altamente interconectados, sem agregados, semelhantes a uma esponja (Karnik *et al.* 2016; Dai, M *et al.* 2019). Os poros dos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} (Fig. 36a) não apresentaram homogeneidade em relação as dimensões. Já os reticulados com Zn^{2+} (Fig. 36c) e Ca^{2+} (Fig. 36e) apresentaram-se relativamente uniformes. Esse efeito, explica os desvios padrões dos testes de intumescimento e adsorção de ativos, que para os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} são

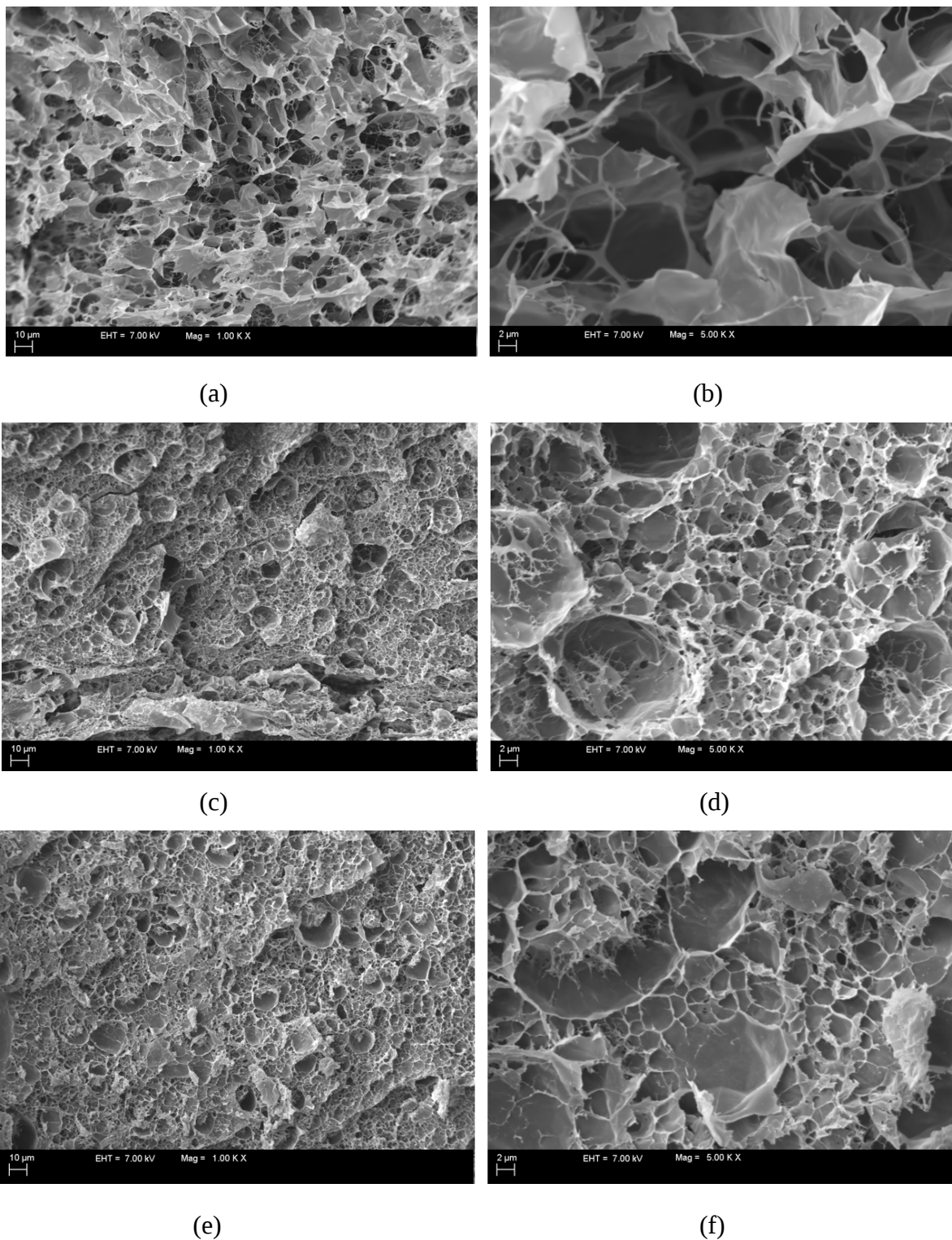
maiores que os desvios do Zn^{2+} e Ca^{2+} definindo a melhor uniformidade e periodicidade no tamanho dos poros para os dois últimos citados.

Nota-se ainda na Figura 36a que os poros exibiram tamanhos maiores e são numericamente menores que os vistos nas Figuras 36c e 36e. Acredita-se que em uma mesma concentração de reticulador, por exemplo, 1% m/v, haja um maior número de reticulações à medida que o tamanho do íon aumenta ($\text{Mn}^{2+} < \text{Zn}^{2+} < \text{Ca}^{2+}$). Logo, quanto maior o número de reticulações maior a quantidade e menor o tamanho de poros.

O tamanho e quantidade de poros influenciam significativamente a capacidade de absorção, adsorção e dessorção dos hidrogéis. Sendo assim, o maior intumescimento observado para os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} , em relação aos outros íons, é decorrente dos poros maiores de sua estrutura que permitem a passagem de uma maior quantidade de moléculas em um mesmo intervalo de tempo (Fig. 15a).

Além disso, esse efeito se confirma no estudo de adsorção e dessorção do PQ, visto que os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} apresentaram maior capacidade de adsorção e dessorção deste herbicida (Figs. 43 e 69).

Figura 36 - Micrografias dos hidrogéis compósitos obtidas por meio da MEV com magnitudes de ampliações de 1000x e 5000x. (a) e (b) A4001/AS/Mn²⁺, (c) e (d) A4001/AS/Zn²⁺, (e) e (f) A4001/AS/Ca²⁺. As concentrações dos reticuladores foram de 1 % m/v.

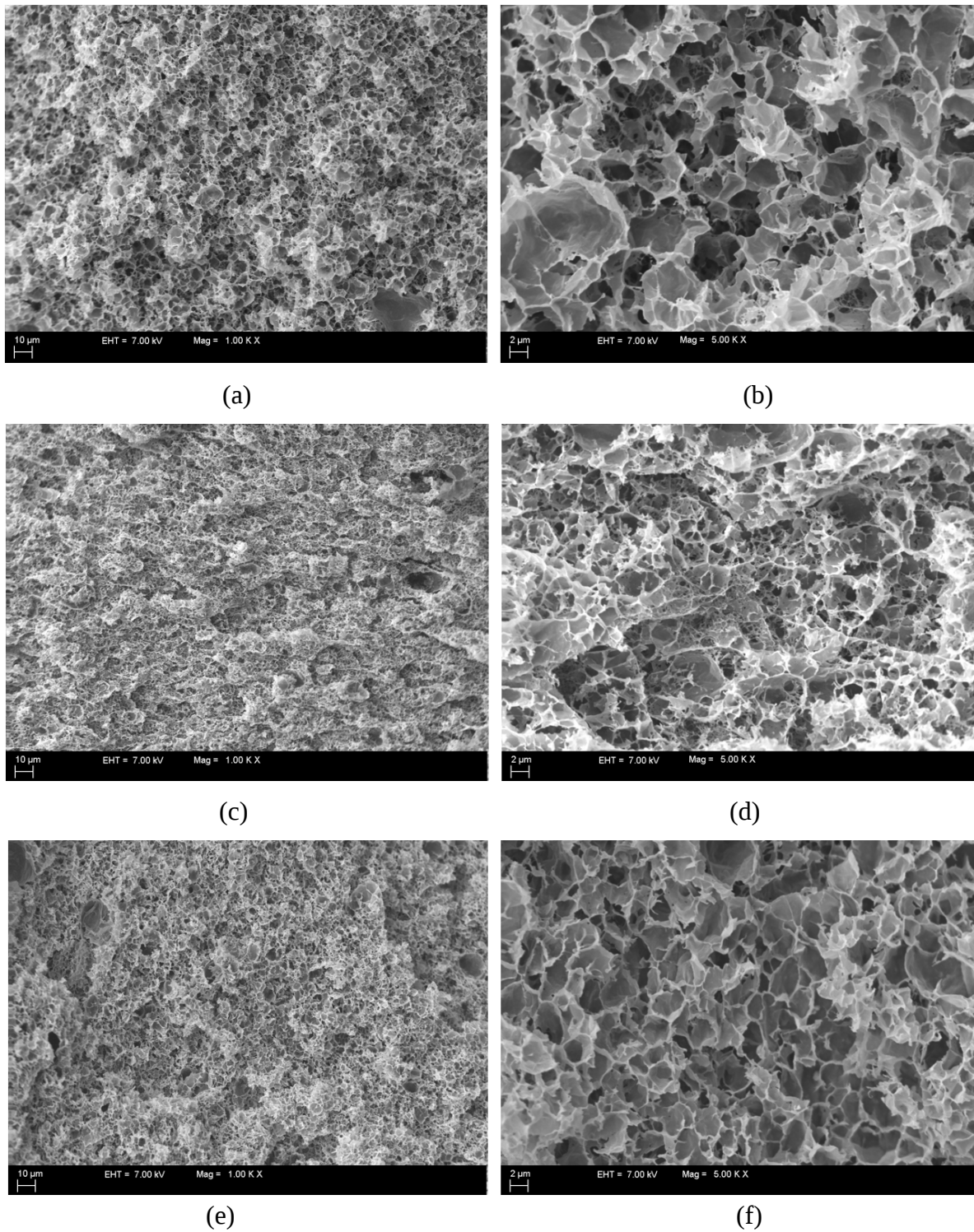


Fonte: Próprio autor

Em relação as micrografias dos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila (Fig. 37), observou-se que os hidrogéis mantiveram-se uma estrutura altamente porosa. No entanto, é evidente que a porosidade nos nanocompósitos foi numericamente maior e os diâmetros dos poros menores que dos hidrogéis compósitos (**Ghadiri et al. 2013; Mahdavinia et al. 2013; Ganguly et al. 2018**). Esse efeito se deve ao fato, assim como justificado no estudo de intumescimento, a nanoargila está atuando como um reticulador físico na matriz polimérica, e tais reticulações reduzem o tamanho e aumentam consequentemente o número de poros da estrutura.

Uma certa rugosidade é observada na superfície dos nanocompósitos (Fig. 37) e sugerem que essa característica referente a presença de nanoargila são pontos de interações com outras substâncias, melhorando sua capacidade de adsorção ou absorção. Esse fenômeno foi comprovado no processo de adsorção do PQ (Fig. 45) (**Dinu et al. 2017**).

Figura 37 - Micrografias dos hidrogéis nanocompósitos contendo 2% m/v de nanoargila obtidas por meio da MEV com magnitudes de ampliações de 1000x e 5000x. (a) e (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) e (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} , (e) e (f) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+} .

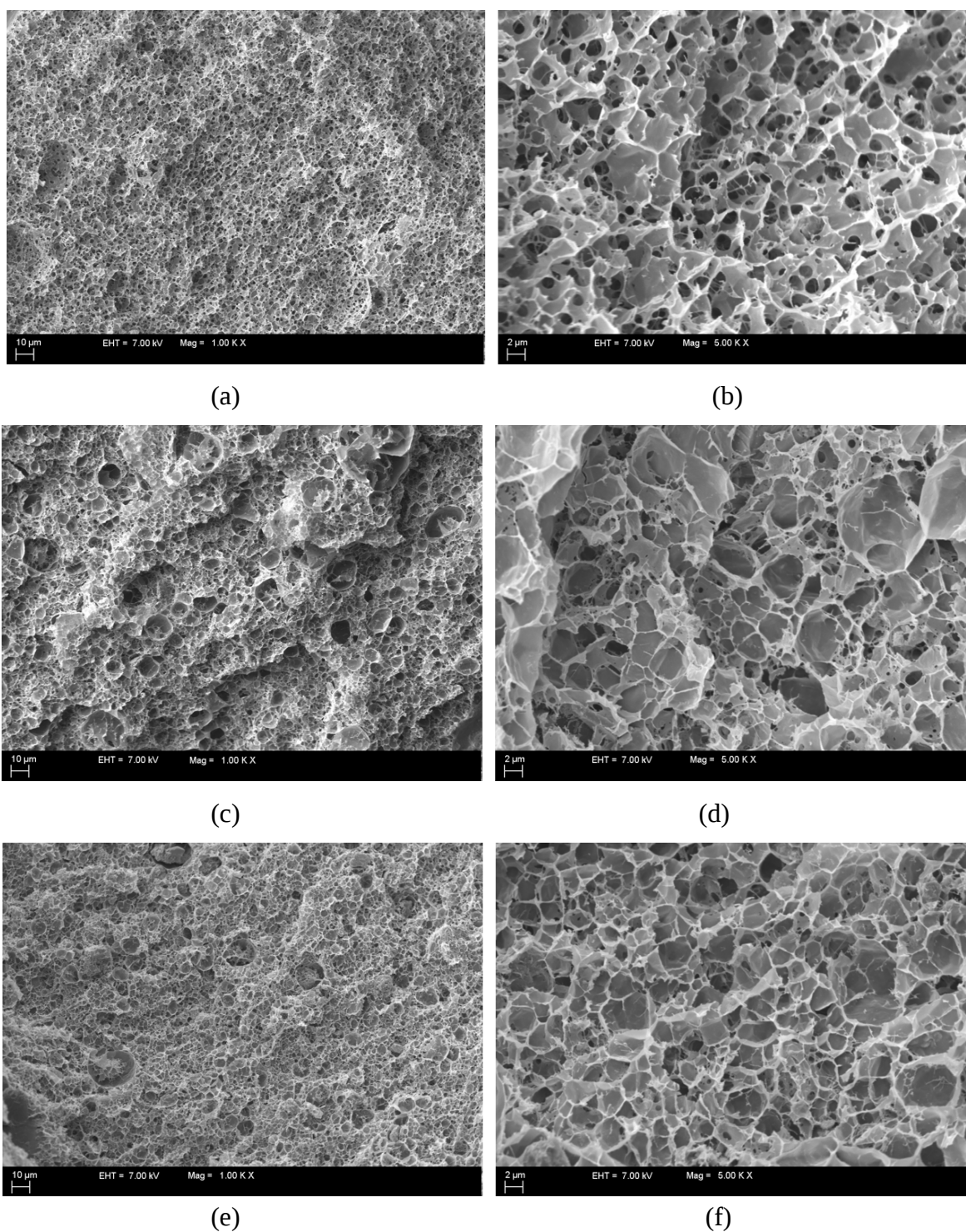


Fonte: Próprio autor

Para os hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita (Fig. 38), o comportamento é similar ao dos hidrogéis contendo nanoargila, no qual mantém-se a porosidade e interconexão dos poros e as reticulações físicas associadas a presença de zeólita aumentam algebricamente o número de poros de diâmetros menores. Observou-se também que esses hidrogéis zeolíticos apresentam uma certa rugosidade superficial, indicando mais locais de contato e interação que promove maior adsorção de PQ (Fig. 45) **(Dinu et al. 2017)**.

O menor diâmetro de poros na estrutura do hidrogel contendo zeólita acarreta em menor absorção de água, porém este efeito auxilia no controle da quantidade de PQ liberada para o meio de estudo (Fig. 71) **(Rashidzadeh et al. 2014)**.

Figura 38 - Micrografias dos hidrogéis nanocompósitos contendo 2% m/v de zeólita obtidas por meio da MEV com magnitudes de ampliações de 1000x e 5000x. (a) e (b) A4001/AS/Clpt/Mn²⁺, (c) e (d) A4001/AS/Clpt/Zn²⁺, (e) e (f) A4001/AS/Clpt/Ca²⁺.

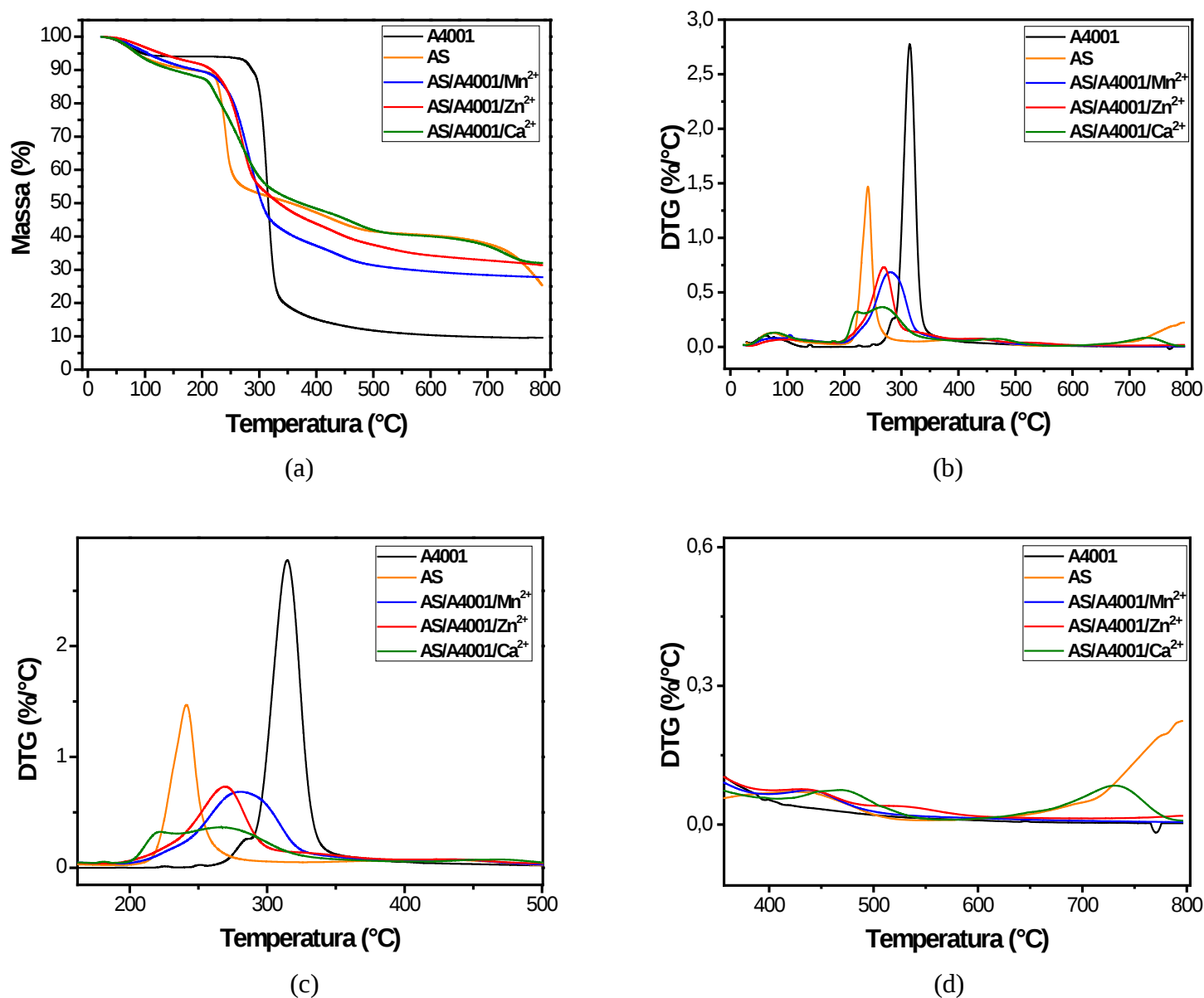


Fonte: Próprio autor

7.1.6. Análise termogravimétrica (TG) e análise termogravimétrica diferencial (DTG)

Com o intuito de investigar as características físico-químicas dos hidrogéis na presença de temperatura, realizou-se a análise de TG para o AS, A4001, hidrogéis compósitos e nanocompósitos. Na Figura 39 estão apresentados os termogramas com as curvas de TG e DTG dos hidrogéis compósitos e seus constituintes.

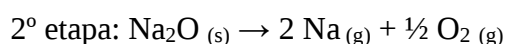
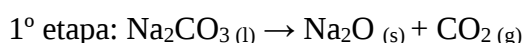
Figura 39 - Termogramas representando a perda de massa em função da temperatura para o alginato de sódio, amido e hidrogéis com diferentes reticuladores. (a) curvas de TG, (b) DTG, (c) ampliação da DTG entre 180 – 500°C e (d) ampliação da DTG entre 350 – 800°C.



Fonte: Próprio autor

Observa-se nas Figuras 39a e 39b que as curvas termoanalíticas de todas as amostras apresentaram um evento térmico comum na região de 100°C que está relacionado com o processo de volatilização da água (umidade) presente na superfície e no interior da estrutura, bem como a eliminação de compostos voláteis (**Ferrag et al. 2018; Yang et al. 2019**).

Além desse evento comum, o AS apresenta um 2º evento térmico com um pico bem definido entre 196 – 310°C (Fig. 39b). Este é referente ao início da degradação e decomposição da estrutura carbonácea. Um 3º evento térmico, como um pico discreto entre 360 – 530°C, é associado a decomposição completa da matriz e consequente formação do carbonato de sódio (Na₂CO₃) mediante a recombinação dos elementos termicamente estáveis nessa faixa de temperatura. Por fim, notou-se um 4º evento acima de 600°C que possivelmente está relacionado a decomposição do Na₂CO₃ de forma não-elementar, conforme visto nas equações químicas abaixo (**Fernandes et al. 2018; Yang et al. 2019; Torres et al. 2019**):



Em relação ao A4001, observa-se um 2º evento térmico (Fig. 39b e 39c) na faixa de 260 – 406°C, sendo este associado a degradação e decomposição dos anéis glicosídicos (unidades monoméricas) deste polissacarídeo (**Ferrag et al. 2018**). A temperatura de degradação do amido varia de acordo com a relação amilose/amilopectina presente na estrutura (**Araújo, A et al. 2018; Xiao et al. 2017**). Como já mencionado em seções anteriores, o A4001 utilizado neste trabalho apresenta aproximadamente 99% de amilopectina, que são cadeias ramificadas, porém altamente organizadas. Assim, tal organização proporciona maior contato entre as cadeias, ou seja, efetiva interação intermolecular resultando na degradação do amido em uma faixa de temperatura mais elevada que os demais materiais, como é visto nas Figuras 39b e 39c.

Em relação aos hidrogéis compósitos reticulados como Mn²⁺, Zn²⁺ e Ca²⁺ observou-se que a degradação e decomposição da matriz (2º evento térmico) ocorreu na região de 198 – 395°C (Fig. 39b e 39c). Além disso, nesta mesma faixa de temperatura possivelmente há a formação de carbonatos (XCO₃), sendo: carbonato de manganês (MnCO₃), carbonato de zinco (ZnCO₃) e/ou carbonato de cálcio (CaCO₃) (**Dodero et al. 2019**). Nota-se que para este evento térmico, os picos dos hidrogéis são mais alargados

quando comparados aos materiais precursores (alginato de sódio e amido), ou seja, necessitam de mais energia para ocorrência destas transições térmicas. Essa maior energia está possivelmente relacionada com as redes tridimensionais que são formadas no processo de reticulação, promovendo a aproximação das cadeias, e consequentemente maior interação intermolecular (hidrofílica e hidrofóbicas). Logo cadeias mais próximas, com maior interação intermolecular, necessitam de mais energia (calor) para se degradar ou se decompor.

Fernandes *et al.* 2018, estudaram o comportamento térmico de hidrogéis reticulados com diferentes concentrações de Ca^{2+} , onde foi observado que a adição de Ca^{2+} aumentou ligeiramente a temperatura máxima de degradação dos hidrogéis, possivelmente devido à maior interação das unidades glicosídicas.

Um fenômeno importante a ser destacado é que para o 2º evento dos hidrogéis, a perda de massa apresenta uma escala crescente: $\text{Ca}^{2+} < \text{Zn}^{2+} < \text{Mn}^{2+}$ (Tab. 4). Este efeito pode estar relacionado com o raio iônico. Como já destacado, os íons Ca^{2+} possuem maior raio iônico e com isso, ficam espacialmente mais próximo dos grupos carboxilatos ($-\text{COO}^-$) presente na estrutura do hidrogel, o que promove uma interação intermolecular mais efetiva. Essas fazem com que as cadeias se aproximem e intensifiquem as interações entre elas retardando o processo de decomposição.

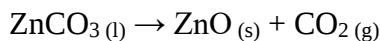
Já os íons de Mn^{2+} apresentam o menor raio iônico, logo, a interação com os grupamentos $-\text{COO}^-$ é muito menos efetiva, sendo que as cadeias estão mais afastadas, e o processo de degradação e decomposição é facilitado (**Liling *et al.* 2016**). No caso do Zn^{2+} por possuir raio iônico intermediário aos demais, este apresenta perda de massa intermediária entre os citados acima.

Nota-se ainda que apenas o hidrogéis reticulados com Ca^{2+} apresentaram um 4º evento acima de 600°C, possivelmente associado a decomposição do CaCO_3 (formado no 2º evento), conforme apresentado na equação química abaixo (**Dodero *et al.* 2019**):



Como dito acima, os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} e Zn^{2+} não apresentaram o 4º evento térmico, pois o MnCO_3 e ZnCO_3 são substâncias que se decompõem em faixas de temperaturas menores, entre 350 – 550°C (**Pourmortazavi *et al.* 2015**). Observa-se que nesta faixa de temperatura, as curvas termoanalíticas dos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} e Zn^{2+} apresentam um pico de menor intensidade (Fig. 39d), podendo estar

relacionado com a decomposição dos carbonatos supracitados, como segue as equações químicas:



Por fim, constatou-se que todas as amostras apresentaram uma quantidade de resíduo ao final das análises (Tab. 4). Esses resíduos são as cinzas proveniente da queima, que neste caso, podem ser constituídas de substâncias inorgânicas, como óxidos metálicos que são termicamente estáveis a essa faixa de temperatura.

Tabela 4 - Valores da temperatura inicial (T_i), temperatura máxima ($T_{\text{máx}}$), temperatura final (T_f), perda de massa e a quantidade total de resíduos para as análises de TG do AS, A4001e hidrogéis compósitos reticulados com diferentes íons a 1% m/v.

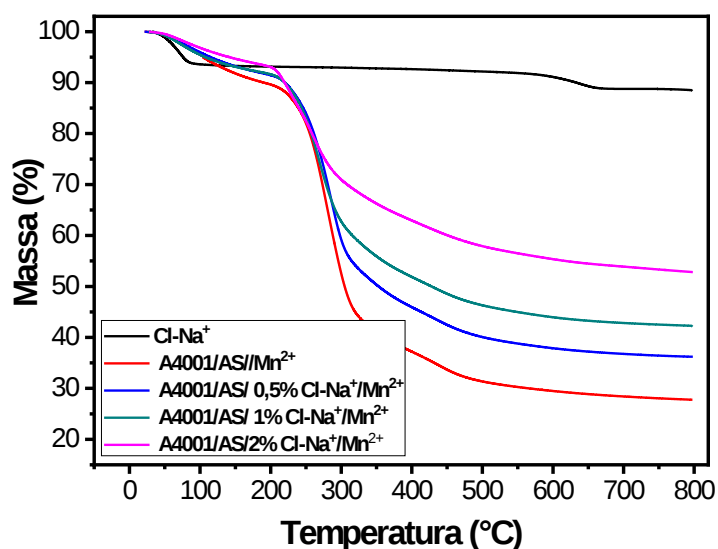
Eventos térmicos												
Amostra	1º evento			2º evento			3º evento			4º evento		
	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)
A4001	40,8	65,6	116,8	260,3	314,5	406,7	-	-	-	-	-	-
AS	38,7	71,8	168,0	200,3	241,1	307,9	356,2	441,4	506,2	617,9	723,6	795,6
AS/A4001/ Mn^{2+}	32,9	104,1	172,9	199,7	279,9	379,7	414,5	440,9	581,4	-	-	-
AS/A4001/ Zn^{2+}	37,9	83,4	171,5	198,7	269,0	384,6	416,6	444,3	580,7	-	-	-
AS/A4001/ Ca^{2+}	30,9	76,3	193,6	198,7	265,8	393,2	423,7	468,5	553,7	602,7	732,1	789,6

Perda de massa (%)					
Amostra	1º evento	2º evento	3º evento	4º evento	Resíduo (%)
A4001	5,19	78,78	-	-	9,95
AS	9,25	37,11	8,59	14,81	25,09
AS/A4001/ Mn^{2+}	9,15	51,22	6,48	-	27,67
AS/A4001/ Zn^{2+}	7,07	47,26	7,89	-	31,38
AS/A4001/ Ca^{2+}	10,99	39,28	6,47	7,90	31,57

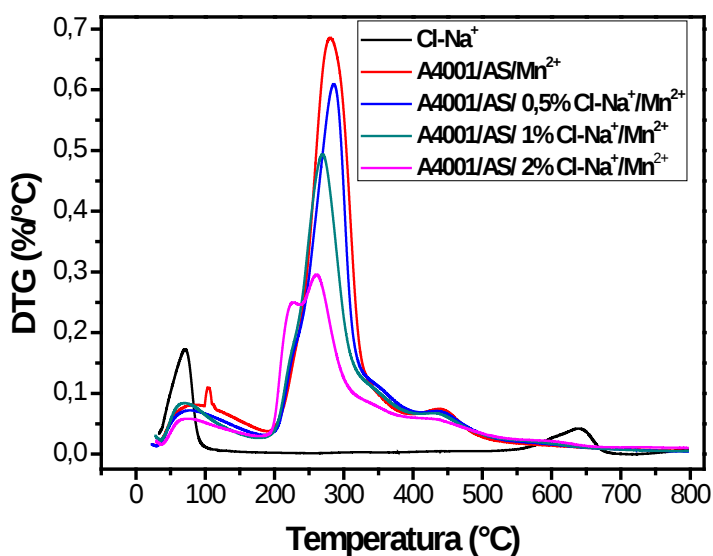
Fonte: Próprio autor

Os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila e zeólita também foram estudados e suas curvas termoanalíticas estão apresentados nas Figuras 40 e 41, respectivamente.

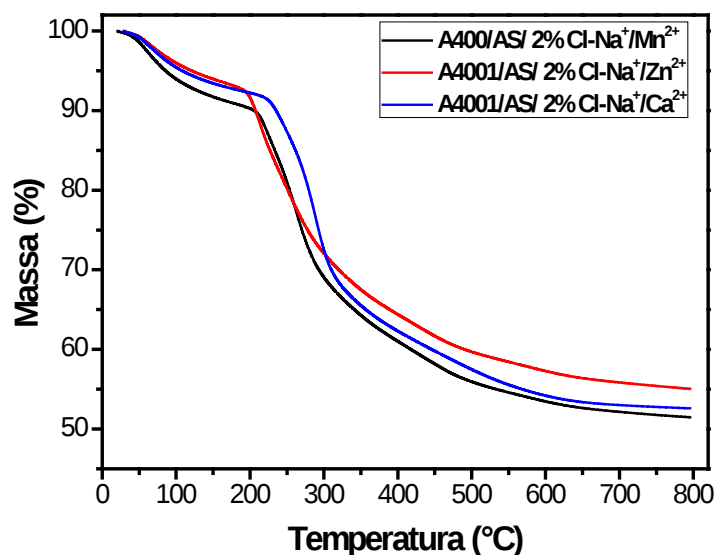
Figura 40 - Termogramas representando as curvas termoanalíticas dos hidrogeis nanocompósitos. (a) TG e (b) DTG dos hidrogeis contendo Cl-Na^+ em diferentes concentrações, (c) TG e (d) DTG dos hidrogeis contendo 2% de Cl-Na^+ reticulados com diferentes reticuladores a 1% m/v.



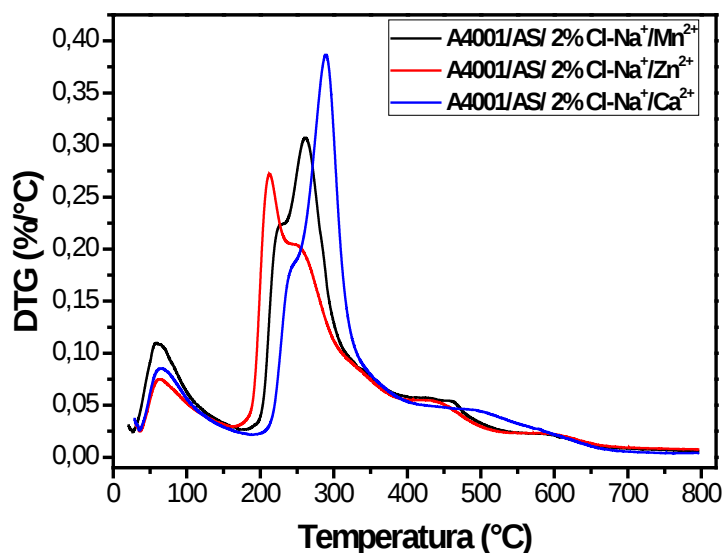
(a)



(b)



(c)



(d)

Fonte: Próprio autor

Em relação a curva termoanalítica da nanoargila (Fig. 40b), observa-se um 1º evento na região de 100 °C referente ao processo de desidratação de moléculas ligadas

fisicamente a sua estrutura lamelar, e um 2º evento, entre 550 – 690°C, associado a desidroxilação, ou seja, eliminação de grupamentos hidroxilas ligados aos átomos de alumínio da estrutura octaédrica.

Para os hidrogéis nanocompósitos, os eventos térmicos observados são os mesmos descritos nesta seção (hidrogéis compósitos), porém observou-se nas Figuras 40a e 40b que a adição e o aumento da concentração de Cl-Na⁺ não alterou significativamente a temperatura do 2º evento térmico. Além disso, a incorporação desta promoveu a diminuição na taxa de massa perdida, e consequentemente, aumento da taxa residual ao final das análises (Tab. 5). Como visto na análise de DRX, as cadeias dos hidrogéis estão alocadas entre as lamelas da nanoargila. Logo, estas podem estar atuando como uma barreira impedindo o contato direto da energia em forma de calor com a matriz do hidrogel, diminuindo a taxa de massa perdida (**Junior et al. 2018; Yu et al. 2018**).

Os diferentes agentes reticuladores estão alterando as propriedades térmicas dos nanocompósitos incorporados com nanoargila. Nota-se na Figura 40d e Tabela 5 que os nanocompósitos reticulados com Ca²⁺ apresentam maior temperatura inicial de degradação da matriz polimérica, bem como a temperatura máxima de degradação (Tabela 2). Como já discutido em outros trechos desta tese, este efeito possivelmente está relacionado com o fato dos íons de cálcio promoverem maiores interações intermoleculares e assim necessitarem de maior energia para iniciar o processo de decomposição, fenômeno este já destacado anteriormente.

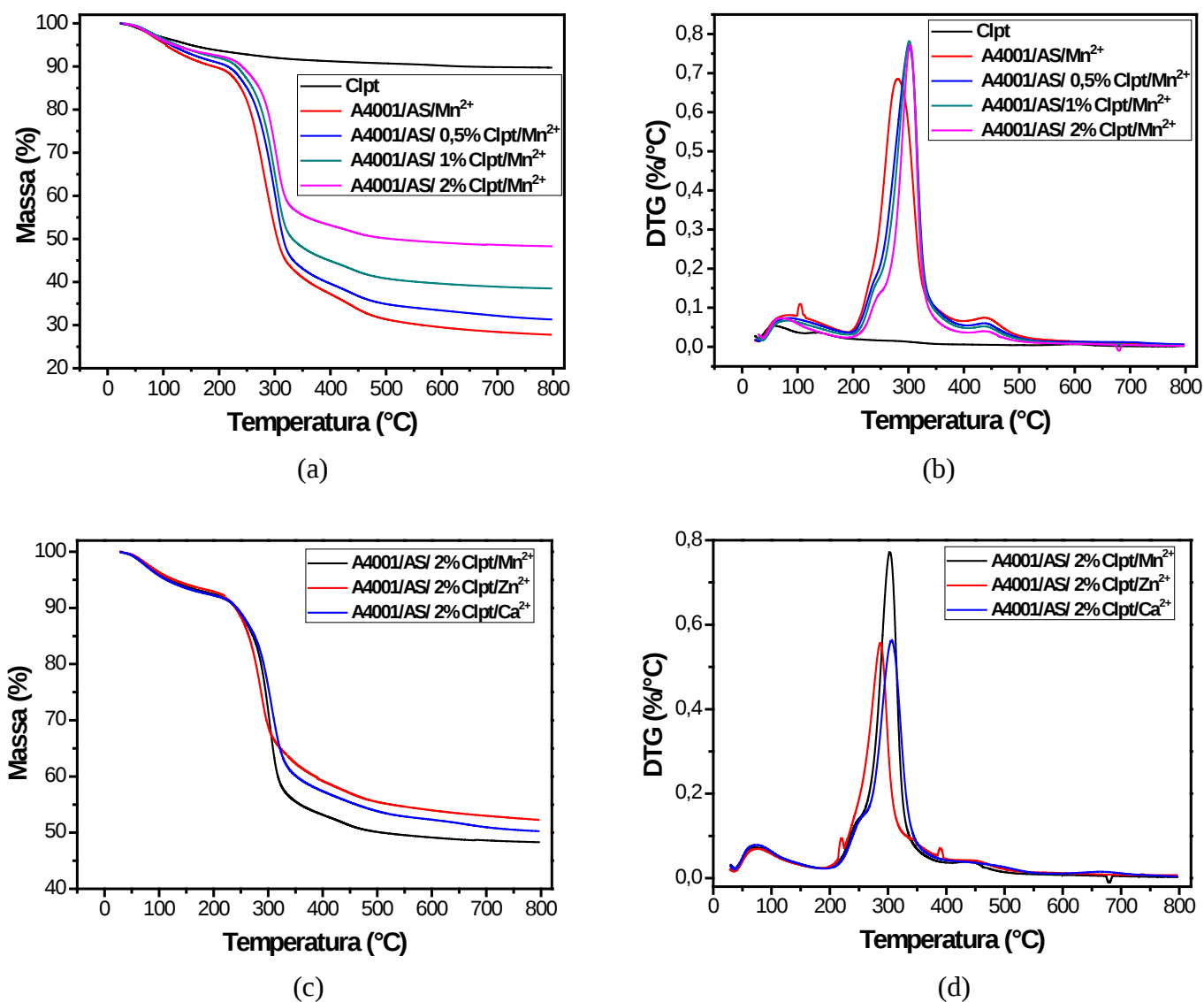
Tabela 5 - Valores de temperatura inicial (T_i), temperatura máxima (T_{máx}), temperatura final (T_f), perda de massa do 2º evento térmico e quantidade total de resíduo das análises dos hidrogéis contendo com diferentes concentrações de nanoargila.

Amostra	2º evento			Perda de massa (%)	Resíduo (%)
	T _i (°C)	T _{max} (°C)	T _f (°C)		
A4001/AS/Mn ²⁺	199,7	279,9	379,7	51,22	27,67
A4001/AS/ 0,5% Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	196,8	285,9	395,2	45,26	36,20
A4001/AS/ 1% Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	189,5	268,8	394,6	39,71	42,28
A4001/AS/ 2% Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	186,4	261,3	395,2	29,38	51,48
A4001/AS/ 2% Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	186,4	261,3	395,2	29,38	51,48
A4001/AS/ 2% Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	170,6	212,7	393,8	28,58	55,05
A4001/AS/ 2% Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	199,2	289,4	400,1	29,94	52,59

Fonte: Próprio autor

Em relação aos hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita, observa-se na Figura 41 que a zeólita pura apresenta perda de massa logo no início do aquecimento, onde um 1º evento ocorre na faixa de 30 - 300°C, sendo este relacionado à evaporação das moléculas de água superficial que ocorre gradativamente devido as distintas forças de interações entre suas moléculas e a estrutura da zeólita, e um 2º evento na região de 600°C referente a desidroxilação dos grupos silanol (Si – OH) (Akgül, 2014; Liu *et al.* 2018; Tanaka *et al.* 2018).

Figura 41 - Termogramas representando as curvas termoanalíticas dos hidrogéis nanocompósitos. (a) TG e (b) DTG dos hidrogéis contendo diferentes concentrações de Clpt, (c) TG e (d) DTG dos hidrogéis contendo 2% de Clpt reticulados com diferentes reticuladores.



Fonte: Próprio autor

Para os hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita, observa-se que não há mudança significativa na temperatura inicial de degradação da matriz. Por outro lado, nota-se que o aumento da concentração de zeólita aumenta o resíduo final dos nanocompósitos (Tab. 6). Por ser um material inorgânico e termicamente estável nas temperaturas estudadas, acredita-se que a diminuição de massa perdida pode ser atribuída ao fato da zeólita estar absorvendo parte do calor fornecido, o que reflete na diminuição da taxa de massa perdida.

Tabela 6 - Valores de temperatura inicial (T_i), temperatura máxima ($T_{máx}$), temperatura final (T_f), perda de massa do 2º evento térmico e quantidade total de resíduo das análises dos hidrogéis contendo com diferentes concentrações de zeólita.

Amostra	2º evento			Perda de massa (%)	Resíduo (%)
	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)		
A4001/AS/Mn ²⁺	199,7	279,9	379,7	51,2	27,6
A4001/AS/ 0,5% Clpt/Mn ²⁺	196,4	300,8	393,8	50,9	31,3
A4001/AS/ 1% Clpt/Mn ²⁺	201,3	301,5	399,5	47,1	38,5
A4001/AS/ 2% Clpt/Mn ²⁺	200,9	302,9	388,9	38,8	48,3
A4001/AS/ 2% Clpt/Mn ²⁺	200,9	302,9	388,9	38,8	48,3
A4001/AS/ 2% Clpt/Zn ²⁺	193,5	285,9	396,9	33,74	52,3
A4001/AS/ 2% Clpt/Ca ²⁺	199,9	305,7	395,2	34,6	50,2

Fonte: Próprio autor

Em relação aos hidrogéis reticulados com diferentes íons não observou também diferença significativa dos agentes reticuladores em uma mesma concentração de zeólita nas temperaturas iniciais do 2º evento (Fig. 41d).

7.2. EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS – PT E DS

Os fármacos, como já destacado, foram incorporados no momento do preparo dos hidrogéis, e como observado na Tabela 7, os hidrogéis compósitos apresentaram eficiência de encapsulação acima de 80% tanto para o PT quanto para o DS.

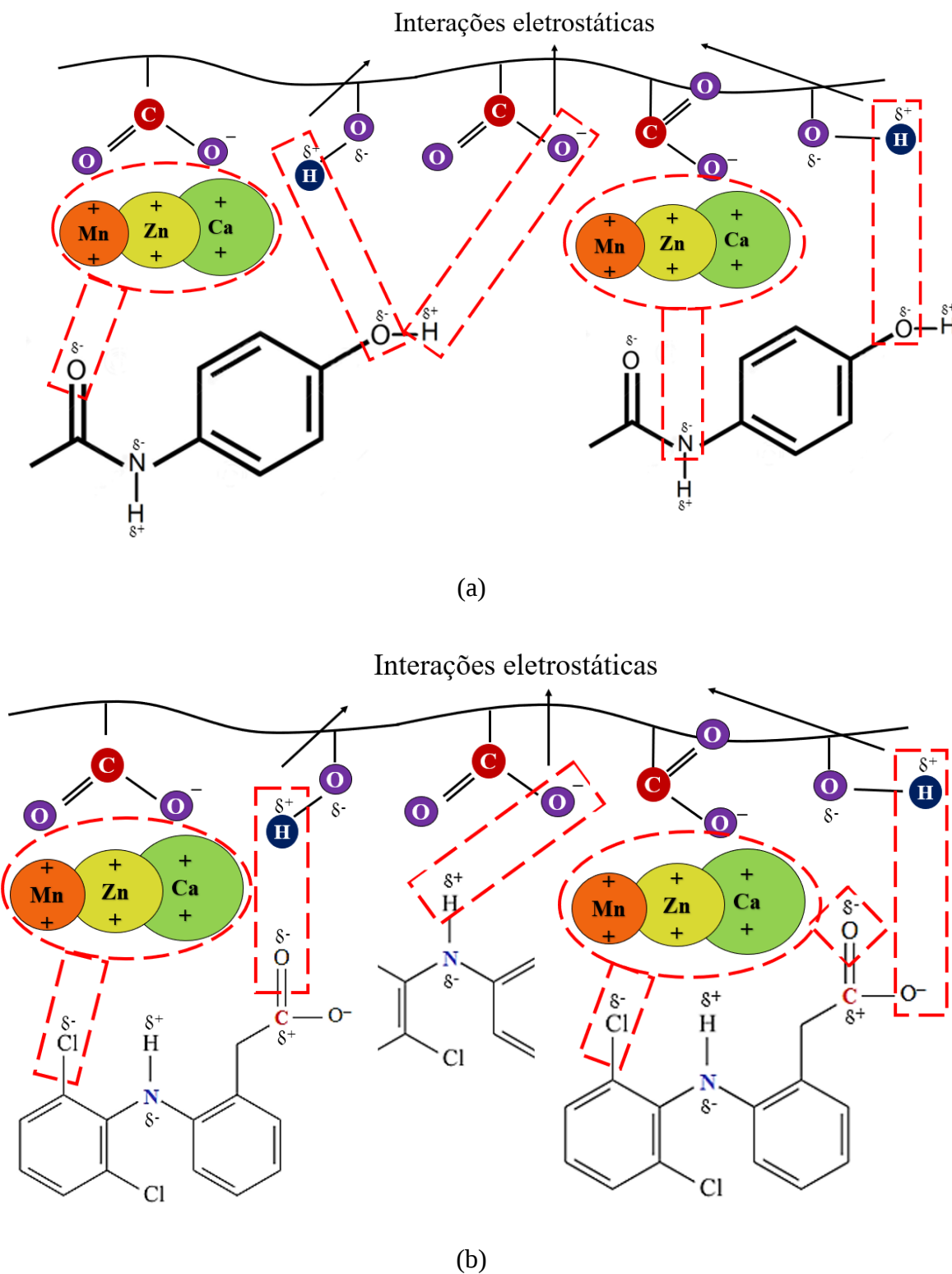
Tabela 7 - Valores da eficiência de encapsulação (EE) dos fármacos para os hidrogéis compósitos. Os dados abaixo indicam as concentrações do fármaco após a incorporação em uma solução de 500 mg/L para o PT e 50 mg/L para o DS.

Paracetamol (PT)				Diclofenaco de sódio (DS)		
Formulação	Concentração do fármaco no hidrogel (mg/L)	Concentração do fármaco na solução (mg/L)	EE (%)	Concentração do fármaco no hidrogel (mg/L)	Concentração do fármaco na solução (mg/L)	EE (%)
A4001/AS/Mn ²⁺	448,5	51,5	89,71	40,5	9,5	80,98
A4001/AS/Zn ²⁺	446,3	53,7	89,26	45,4	4,6	90,72
A4001/AS/Ca ²⁺	447,6	52,4	89,53	41,8	8,2	83,64

Fonte: Próprio autor

A característica polar dos grupamentos carboxilato e hidroxila da matriz polimérica são responsáveis por essa elevada capacidade de encapsulação, uma vez que, interagem com as regiões polares das moléculas dos fármacos mantendo as mesmas aprisionadas por meio de forças eletrostáticas (Fig. 42). Além da matriz, neste processo certamente há uma contribuição dos íons reticuladores que também participam de interações intermoleculares com as moléculas dos fármacos, tais interações entre essas espécies estão apresentadas na Figura 42.

Figura 42 - Modelo proposto para possíveis interações que ocorrem entre a molécula do fármaco com o hidrogel: (a) interações entre o hidrogel e as moléculas de PT e (b) interações entre o hidrogel e as moléculas de DS.



Fonte: Próprio autor

Observa-se ainda a partir da Tabela 7, exceto para os hidrogéis reticulados com Zn^{2+} , a eficiência de encapsulação do PT foi ligeiramente maior que o DS. Isto pode ser explicado pela conformação e da massa molar das moléculas de PT que são menores que as moléculas de DS. Desta forma, por ser menor, possui superfície de contato maior com o hidrogel, sendo mais facilmente aprisionada. Além disso, a menor dimensão facilita o empacotamento dentro dos interstícios (poros) e aumenta consequentemente o número de molécula alojada em uma mesma área.

Para os hidrogéis nanocompósitos, nota-se a partir da Tabela 8 que as nanoestruturas não influenciaram significativamente a absorção do fármaco pelos hidrogéis. Para o caso da nanoargila, os autores acreditam que a conformação intercalada dificulta a difusão do fármaco para o interior da matriz. Logo, os grupamentos polares do hidrogel tem pouco contato ou estão mais distantes das moléculas do fármaco devido as interações que ocorrem entre a molécula do fármaco com as regiões superficiais da nanoargila. Deste modo, a contribuição passa a ser da nanoestrutura e bem pouco da matriz, diferentemente dos hidrogéis compósitos em que a contribuição é exclusivamente da matriz polimérica.

Já para a zeólita, a eficiência de encapsulação principalmente de DS foi menor que para os hidrogéis controle, esse fato pode ser devido ao tamanho da molécula de DS e o tamanho dos poros da zeólita. Os poros zeolíticos apresentam tamanho de 4 Å, ou seja, são poros com dimensões bastante pequenas que dificultam a difusão da molécula de DS. Para o PT não houve diferença significativa, uma vez que a molécula deste fármaco é menor que DS, não causando interferência neste processo.

Assim como nos hidrogéis compósitos, o PT também é acentuadamente mais absorvido que o DS nos nanocompósitos, fato este já explicado anteriormente.

Tabela 8 - Valores do processo de encapsulamento dos fármacos para os hidrogéis nanocompósitos. Os dados abaixo indicam as concentrações do fármaco após o carregamento em uma solução de 500 mg/L para o PT e 50 mg/L para o DS.

Paracetamol (PT)				Diclofenaco de Sódio (DS)		
Formulação	Concentração de fármaco no hidrogel (mg/L)	Concentração de fármaco na solução (mg/L)	EE (%)	Concentração de fármaco no hidrogel (mg/L)	Concentração de fármaco na solução (mg/L)	EE (%)
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	446,2	53,8	89,2	42,3	7,7	84,7
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	447,4	52,6	89,5	46,5	3,5	92,9
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	446,1	53,9	89,2	42,3	7,7	84,5
A4001/AS/Clpt/ Mn ²⁺	444,9	55,1	89,0	36,5	13,5	73,1
A4001/AS/Clpt/ Zn ²⁺	448,1	51,9	89,6	35,5	14,5	70,9
A4001/AS/Clpt/ Ca ²⁺	447,1	52,9	82,4	35,9	14,1	71,8

Fonte: Próprio autor

Os altos valores de eficiência de encapsulação apresentados nesta seção são altamente relevantes, visto que indicam a excelente capacidade de transportar elevada quantidade de medicamento em pequenas porções de sistema.

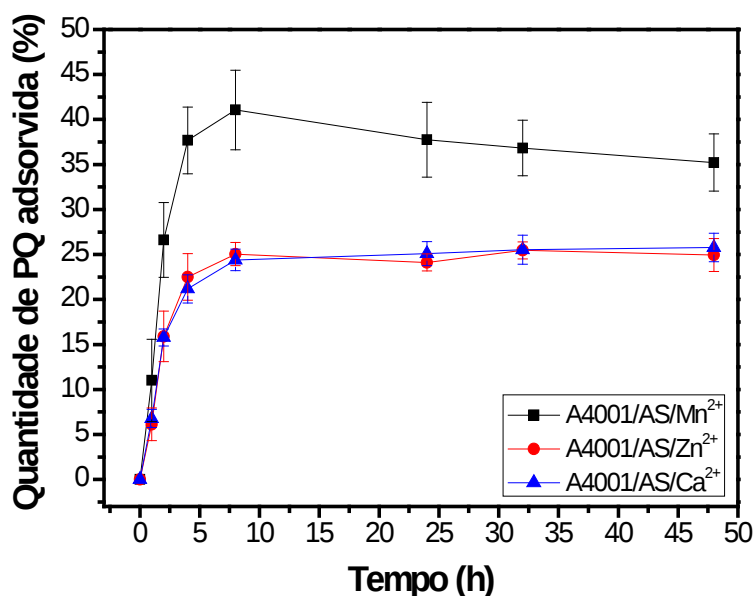
Em comparação com outros resultados publicados na literatura, os autores destacam que esse sistema é considerado bastante promissor. Por exemplo, Rao *et al.* 2017 conseguiram resultados de encapsulação de DS em torno 50% para os hidrogéis de poli (ácido acrilamidoglicólico) reforçado com nanocristais de celulose. Já Cheikh *et al.* 2019a desenvolveram nanocompósitos de quitosana contendo argila, encapsulando aproximadamente 73% de DS.

7.3. PROCESSO DE ADSORÇÃO DO PQ

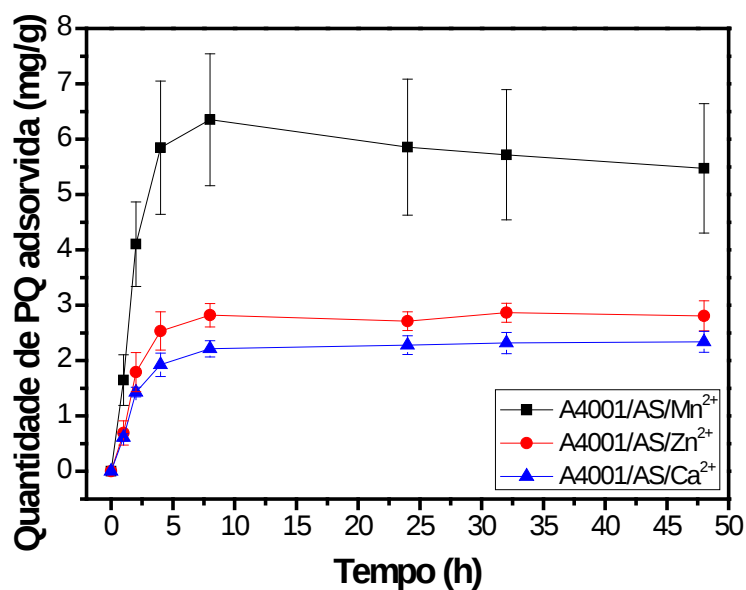
7.3.1. Adsorção do PQ a partir dos hidrogéis compósitos

O perfil de adsorção do PQ pelos hidrogéis compósitos reticulados com diferentes íons está representado na Figura 43.

Figura 43 - Comportamento de adsorção dos hidrogéis compósitos. (a) Quantidade de PQ adsorvida em porcentagem (%) e (b) quantidade de PQ adsorvida mg/g de hidrogel.



(a)

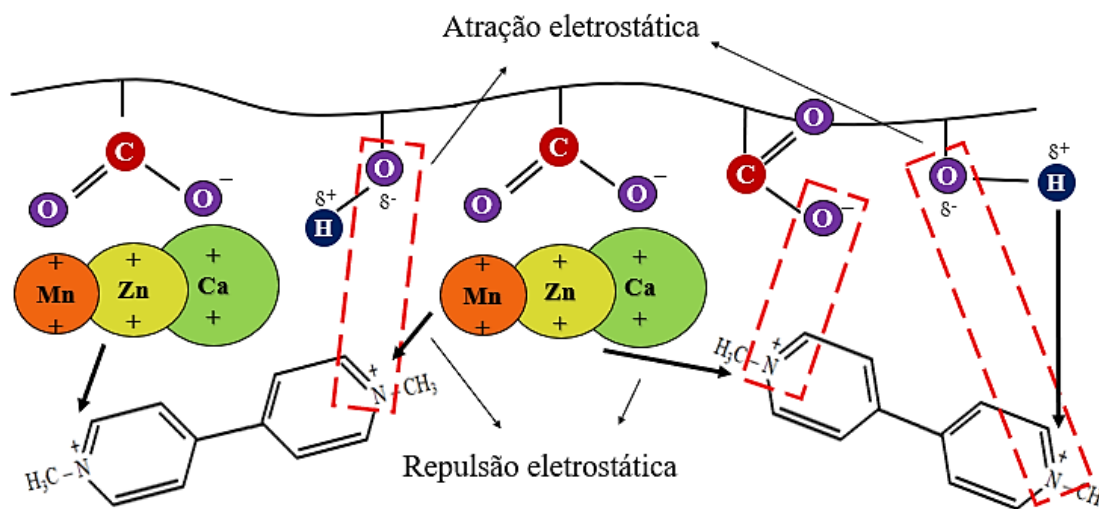


(b)

Fonte: Próprio autor

Observa-se que os hidrogéis compósitos apresentam adsorção de aproximadamente 40% (reticulado com Mn^{2+}) do PQ da solução (Fig. 43 e Anexo 4a). Tal efeito está relacionado principalmente com a presença de grupamento polares presentes na estrutura química do hidrogel. Como o hidrogel apresenta em sua composição um polissacarídeo aniônico (alginato de sódio - AS), e PQ apresenta característica catiônica, a adsorção ocorre por meio de interações eletrostáticas. Possivelmente, estas interações ocorrem principalmente entre os grupamentos COO^- e a região positiva $\text{H}_3\text{C} - \text{N}^+$ ligado aos 2 anéis piridínicos da molécula do PQ (Fig. 44).

Figura 44 - Modelo representativo das interações que ocorrem entre a matriz do hidrogel e as moléculas de PQ.



Fonte: Próprio autor

Além desses grupamentos, a presença de grupos -OH provenientes da estrutura química do alginato e do amido também favorece o processo de adsorção, assim como as interações hidrofóbicas (Moraes *et al.* 2013; Barbosa *et al.* 2018).

Nota-se que os hidrogéis apresentam aparentemente o mesmo perfil cinético de adsorção, atingindo o equilíbrio em aproximadamente 10 horas de estudo, independente do íon reticulador. Assim como no intumescimento, a capacidade de adsorção, neste caso, de PQ para os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} é muito maior que os demais íons (Fig. 43). Acredita-se que esse fenômeno está relacionado tanto com o tamanho dos íons, quanto com presença de grupos -COO^- livres.

Sabe-se que as interações eletrostáticas dos íons reticulantes com grupos -COO^- é não direcional. Assim, como os íons Mn^{2+} é o menor em relação aos demais, a interação deste com os grupamentos -COO^- é pouco efetiva, existindo consequentemente maior quantidade de -COO^- livres para interagirem com o PQ (Fig. 44). O aumento do tamanho do íon promove uma interação eletrostática mais efetiva, pois as espécies estão mais próximas e os -COO^- não estão mais livres para interagir com o herbicida, uma vez que, se atraem pelos íons reticuladores para formar as redes tridimensionais (Etcheverry *et al.* 2017). Por ser maior, ocorrem repulsões bastante efetivas entre os íons de Ca^{2+} e a região positiva do PQ, dificultando sua adsorção.

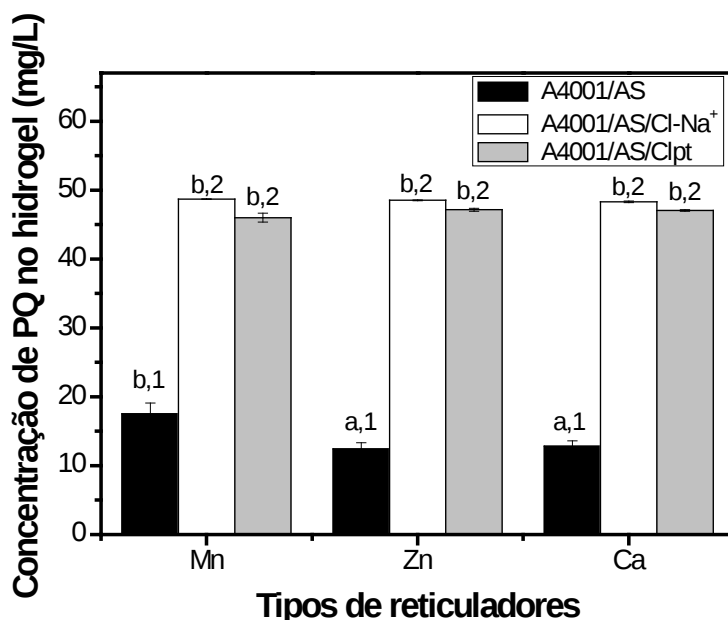
Outro fator interessante de se destacar é que a pouca efetividade na interação dos íons Mn^{2+} com os grupos -COO^- deixa a cadeia mais flexível e deste modo, a mesma

atinge alto grau de expansão por meio do processo de relaxação (confirmada na análise de parâmetro cinético – seção 7.1.2) e aprisiona uma maior quantidade do PQ em sua estrutura.

7.3.2. Adsorção do PQ a partir dos hidrogéis nanocompósitos

A capacidade de adsorção do PQ é altamente potencializada com a presença das nanoestruturas conforme demonstra a Figura 45.

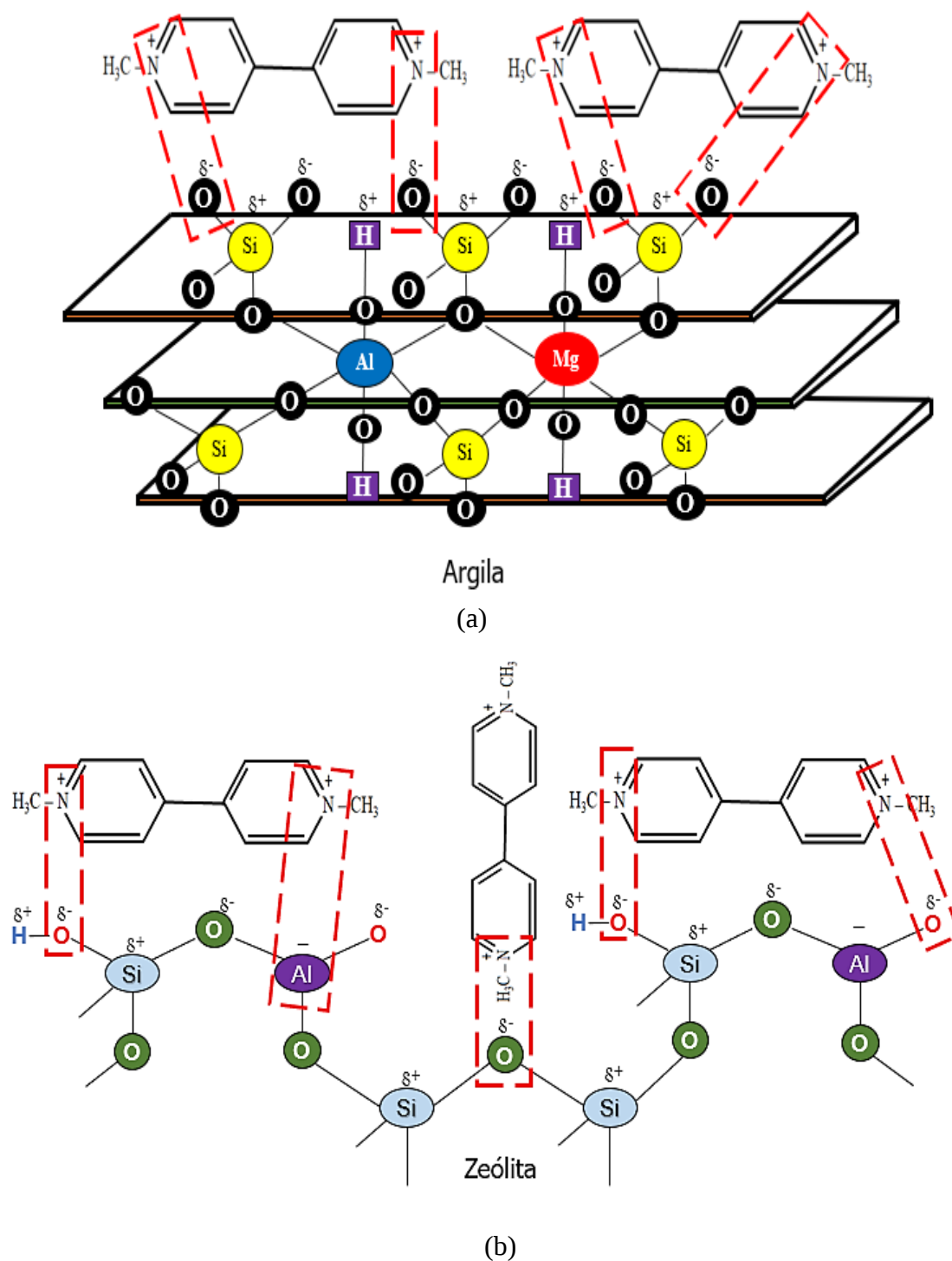
Figura 45 - Concentração de PQ adsorvida (mg/L) no equilíbrio para os hidrogéis compósitos e nanocompósitos incorporados com diferentes nanoestruturas. As concentrações de nanoargila ou zeólita para os estudos de adsorção foi de 2% m/v.



Fonte: Próprio autor

Nos nanocompósitos, a característica polar da estrutura do material é significativamente intensificada, pois os aluminossilicatos inseridos (nanoargila ou zeólita) apresentam em sua estrutura química átomos com diferentes valores de eletronegatividade, criando na molécula dipolos permanentes que são responsáveis pela efetiva interação com as moléculas de PQ. Regiões negativas dessas nanoestruturas atraem as regiões carregadas positivamente (H_3C-N^+) do PQ, se mantendo unidas por interações coulômbicas (Fig. 46) (Pukcothanung *et al.* 2018; Garcia, 2018).

Figura 46 - Possíveis interações eletrostáticas entre o PQ e nanoestruturas. (a) interação das moléculas de PQ com nanoargila e (b) interação das moléculas de PQ com zeólita.



Fonte: Próprio autor

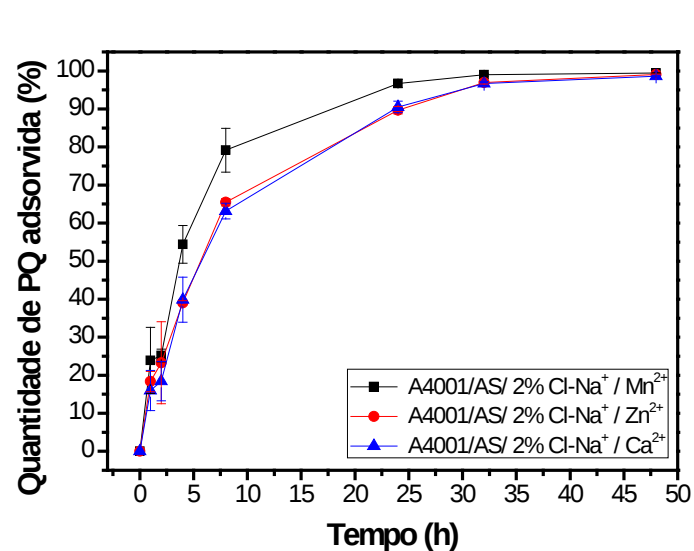
Além disso, observou-se na análise de difração de raios-X (Fig. 54) que a estrutura química do PQ pode estar alocada entre as lamelas da nanoargila, conformando-a de maneira intercalada. Os íons Na^+ , que serviam para contrabalancear as cargas negativas

(oxigênios) das camadas tetraédrica e octaédrica, foram possivelmente removidos pela matriz polimérica e/ou pelo PQ. Esta remoção causa o desbalanceamento de cargas da estrutura, ou seja, deixa a estrutura (mesmo que superficialmente) mais negativa, o que torna propícia a interação física com moléculas de cargas opostas, neste caso, moléculas de PQ, hidrogel e também água.

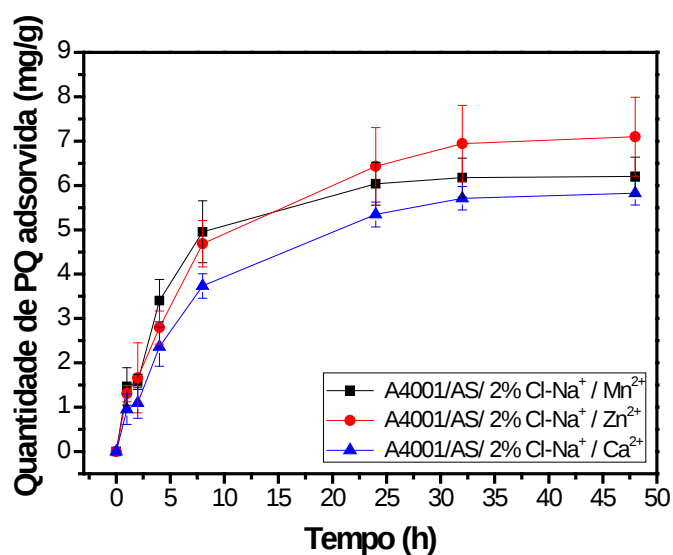
Para os hidrogéis incorporados com zeólita, um fato importante a ser destacado é que possivelmente as moléculas de PQ não tenham se difundido entre os canais da estrutura zeolítica, pois suas moléculas possuem dimensões de aproximadamente 15 Å, e os poros dos canais das zeólitas possuem tamanhos em torno de 4 Å (**Koh e Dixon, 2001; Barbosa et al. 2018**).

Não foi observada influência do íon reticulador na capacidade de adsorção dos hidrogéis nanocompósitos (Fig. 47 e Anexos 4b e 4c). Provavelmente, essa não distinção pode estar sendo mascarada pela adição das nanoestruturas, evidenciando que além das cadeias poliméricas, o PQ também está interagindo com a estrutura do aluminossilicato em questão.

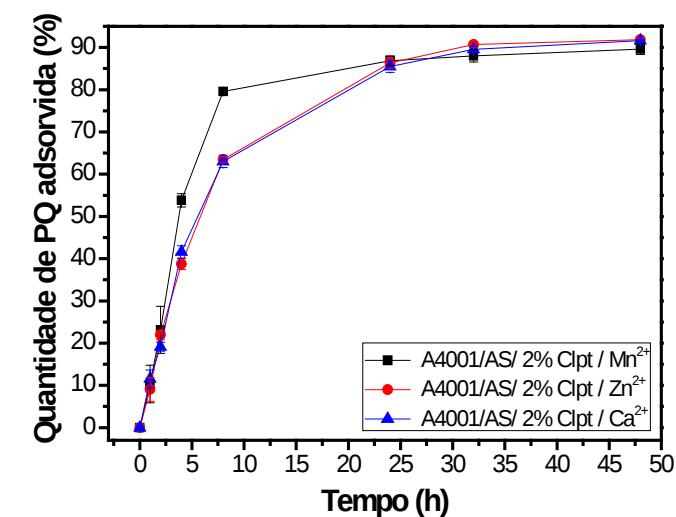
Figura 47 - Comportamento de adsorção dos hidrogéis nanocompósitos. (a) Quantidade de PQ adsorvida em porcentagem (%) e (b) quantidade de PQ adsorvida em mg/g de hidrogel para hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila; (c) quantidade de PQ adsorvida em porcentagem (%) e (d) quantidade de PQ adsorvida em mg/g de hidrogel para hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita. As concentrações dos agentes reticuladores para esse estudo foi de 1% m/v em todas as formulações.



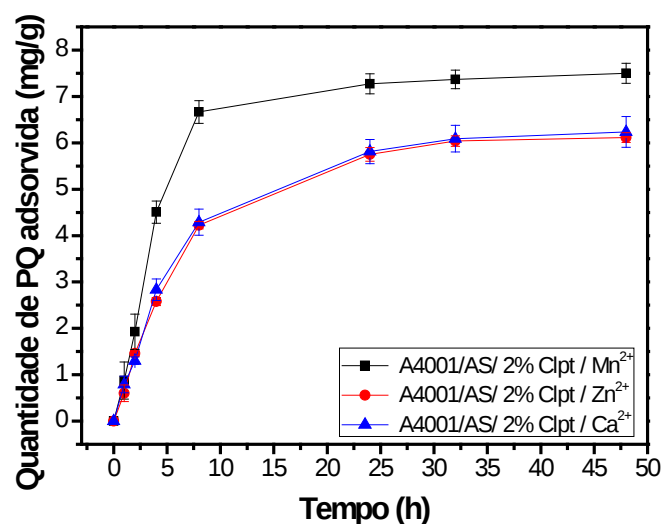
(a)



(b)



(c)



(d)

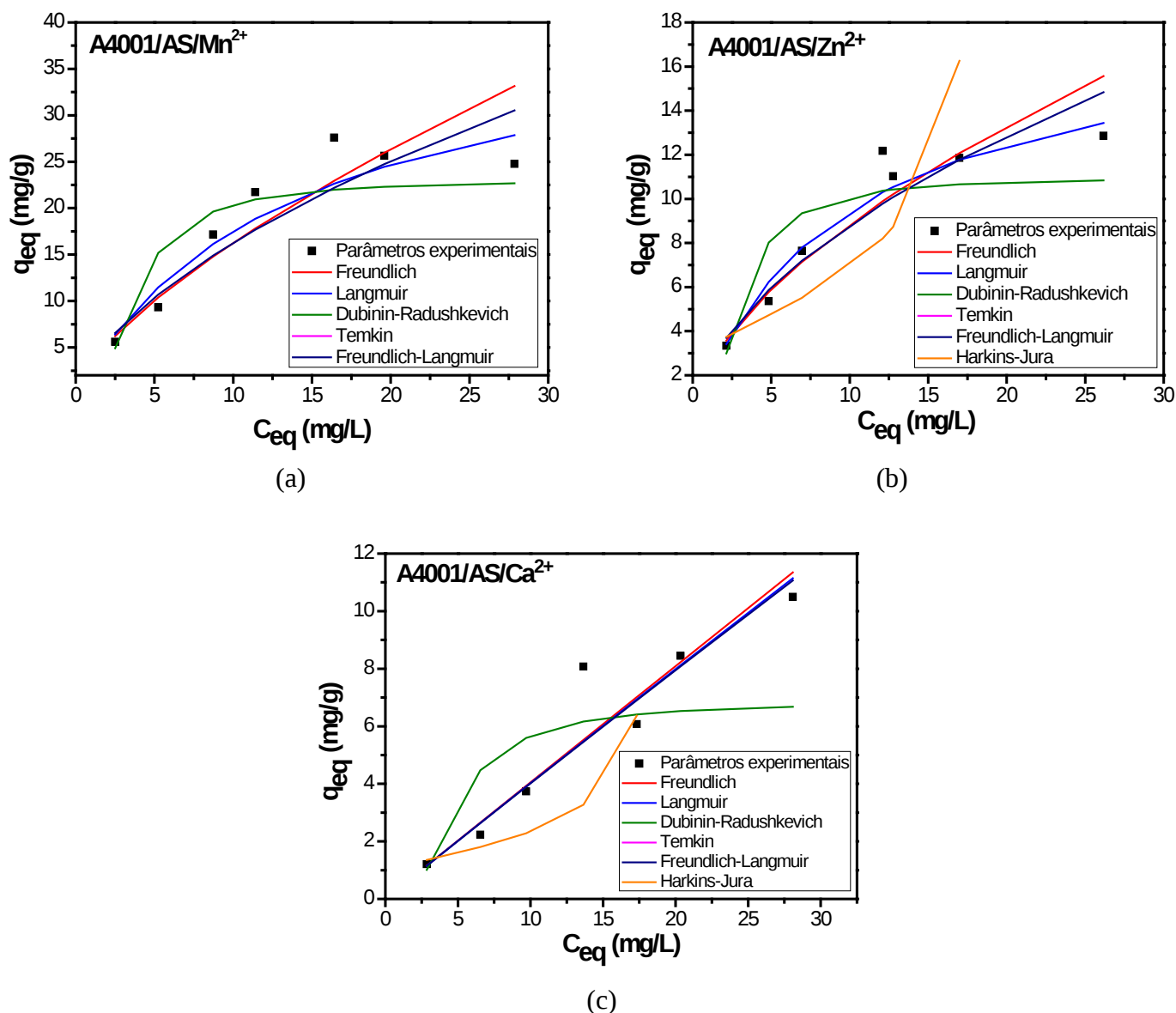
Fonte: Próprio autor

7.4. ISOTERMA DE ADSORÇÃO

Para os estudos de isoterma de adsorção, os modelos de Langmuir, Freundlich, Langmuir-Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin e Harkins-Jura foram aplicados.

Os hidrogéis compósitos e nanocompósitos incorporados com nanoargila ou zeólita reticulados com diferentes íons foram utilizados neste estudo. Os parâmetros experimentais bem como os modelos das isotermas obtidos a partir dos dados experimentais para os hidrogéis compósitos estão graficamente representados na Figura 48, e nos Anexos 5-7.

Figura 48 - Representação dos modelos de isotermas de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis compósitos. Quantidade adsorvida de PQ no equilíbrio - q_{eq} (mg/g) em função da concentração do PQ na solução no equilíbrio (mg/L) para os hidrogéis reticulados com 1% m/v de (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} .



Fonte: Próprio autor

Considerando o coeficiente de regressão linear (R^2) (Tab. 9) como parâmetro principal de avaliação, e analisando os gráficos obtidos a partir dos dados experimentais (Fig. 48), nota-se que o processo de adsorção do PQ pelos hidrogéis compósitos se adequa melhor ao modelo de Freundlich. Este admite que a adsorção ocorre em uma superfície heterogênea, com sítios de interação com diferentes energias de ativação no qual as moléculas de PQ estão interagindo umas com as outras.

Além disso, nota-se que os valores de K_f decresce substancialmente seguindo a relação $Mn^{2+} > Zn^{2+} > Ca^{2+}$. A constante K_f indica a capacidade de adsorção do material, deste modo, mesmo o hidrogel compósito sendo reticulado com a mesma concentração dos diferentes reticuladores (1% m/v), por questões de afinidade, já destacadas na seção de intumescimento, acredita-se que os hidrogéis reticulados com Mn^{2+} possuem quantidade maior de grupamentos $-COO^-$ livres, ou seja, com menos reticulações que os outros íons.

Logo, quanto maior o número de $-COO^-$ livres, maior o K_f , pois há mais afinidade entre o adsorvente e o adsorbato e consequentemente maior a quantidade de PQ adsorvida. Este fato é comprovado no processo de adsorção, no qual para os hidrogéis reticulados com íons Mn^{2+} , a quantidade adsorvida é superior aos outros íons (Fig. 43).

Segundo Foo e Hameed, 2010 e Chen *et al.* (2013) a adsorção está intimamente relacionada ao processo de quimissorção (adsorção química) quando os valores de $1/n < 1$. Além do mais, de acordo com Araújo *et al.* (2018) o processo de adsorção é considerado favorável, uma vez que os valores de n estão todos acima de 1. Como demonstrado na Tabela 9, todos os nanocompósitos apresentaram valores de $1/n < 1$, e por consequência $n > 1$.

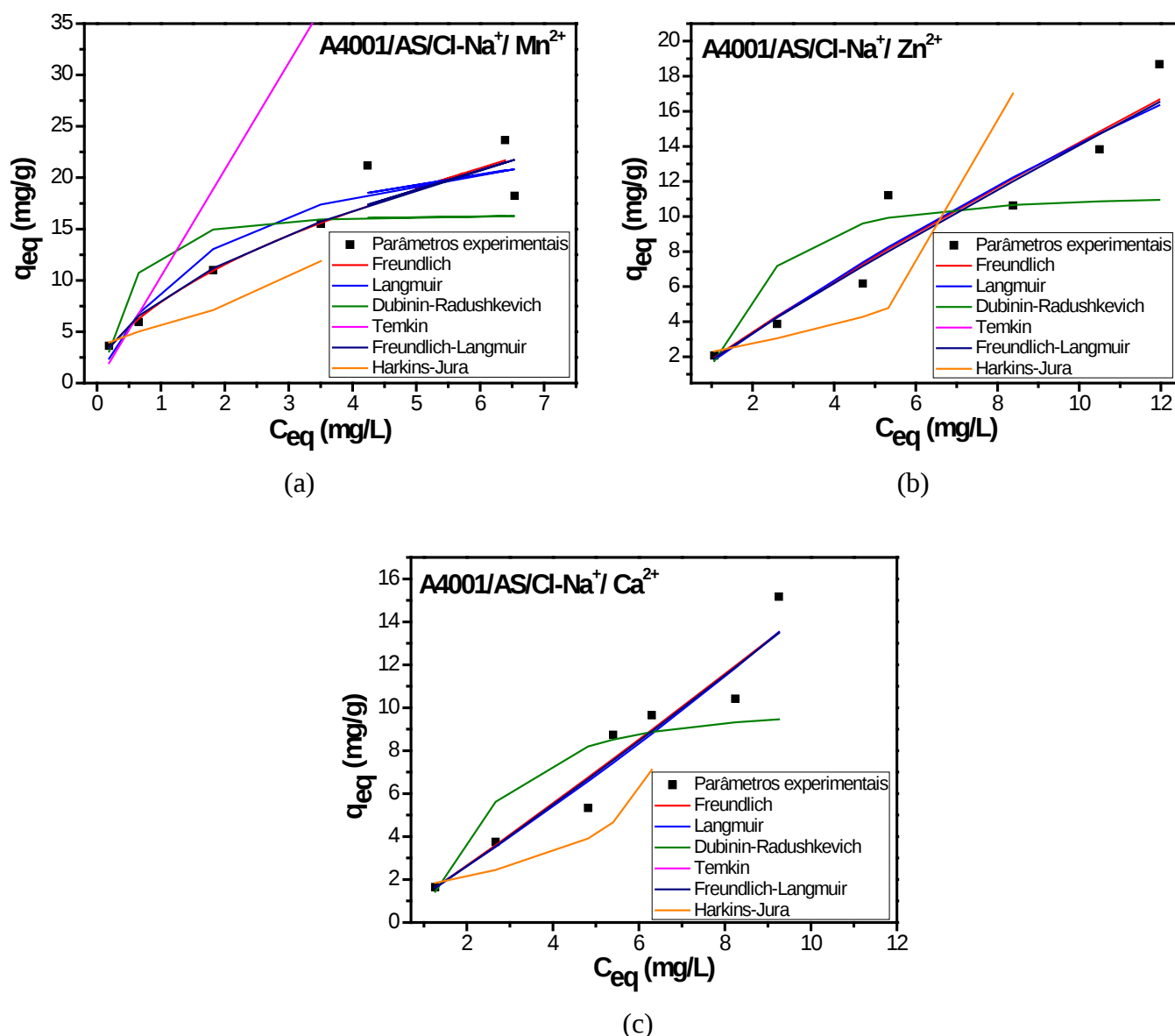
Tabela 9 - Valores das constantes das isotermas de adsorção de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis compósitos.

Constantes de Langmuir				
Formulação	$q_{\max}$ (mg/g)	K_L (L/mg)	R_L	R^2
A4001/AS/Mn ²⁺	41,667	0,075	0,256 – 0,745	0,795
A4001/AS/Zn ²⁺	18,218	0,107	0,18 – 0,66	0,876
A4001/AS/Ca ²⁺	500,00	0,001	0,96 – 0,99	-0,196
Constantes de Freundlich				
	K_f	1/n	n	R^2
A4001/AS/Mn ²⁺	3,284	0,695	1,439	0,889
A4001/AS/Zn ²⁺	2,284	0,588	1,701	0,923
A4001/AS/Ca ²⁺	0,407	0,998	1,002	0,935
Constantes de D-R				
	$q_{\max}$ (mg/g)	K (mol/kJ)	E (kJ/mol)	R^2
A4001/AS/Mn ²⁺	23,077	-2,23x10 ⁻⁶	473,51	0,807
A4001/AS/Zn ²⁺	10,969	-1,44x10 ⁻⁶	589,26	0,784
A4001/AS/Ca ²⁺	6,852	-3,44x10 ⁻⁶	381,49	0,677
Constantes de Temkin				
	b_t (J/mol)	A_t (L/mg)	R^2	
A4001/AS/Mn ²⁺	253,57	0,676	0,876	
A4001/AS/Zn ²⁺	574,70	0,937	0,921	
A4001/AS/Ca ²⁺	595,83	0,353	0,829	
Constantes de F-L				
	K' (L/mg)	$q_{\max}$ (mg/g)	R^2	
A4001/AS/Mn ²⁺	0,018	196,08	-0,126	
A4001/AS/Zn ²⁺	0,016	149,25	-0,147	
A4001/AS/Ca ²⁺	0,001	454,54	-0,197	
Constantes de H-J				
	A	B	R^2	
A4001/AS/Mn ²⁺	0,015	0,043	0,739	
A4001/AS/Zn ²⁺	30,581	2,948	0,774	
A4001/AS/Ca ²⁺	3,462	2,938	0,777	

Fonte: Próprio autor

Os parâmetros experimentais e os modelos das isotermas obtidos a partir dos dados experimentais para os hidrogéis contendo nanoargila ou zeólita estão apresentados nas Figuras 49 e 50. Já os valores das constantes e R^2 estão descritos nas Tabelas 10 e 11 para nanoargila e zeólita, respectivamente e foram obtidos a partir dos Anexos 8 – 13.

Figura 49 - Representação dos modelos de isotermas de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura. Quantidade adsorvida de PQ no equilíbrio - q_{eq} (mg/g) em função da concentração do PQ na solução no equilíbrio (mg/L) para os hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila reticulados com 1% m/v de (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} .



Fonte: Próprio autor

Tabela 10 - Valores das constantes das isotermas de adsorção de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis contendo nanoargila e reticulados com diferentes íons.

Constantes de Langmuir				
Formulação	$q_{\max}$ (mg/g)	K_L (L/mg)	R_L	R^2
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	27,027	0,514	0,04 – 0,29	0,876
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	76,336	0,023	0,50 – 0,90	0,023
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	-90,909	-0,014	1,07 – 2,27	-0,081
Constantes de Freundlich				
	K_f	1/n	n	R^2
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	8,233	0,522	1,915	0,963
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	1,855	0,885	1,130	0,939
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	1,267	1,064	0,940	0,960
Constantes de D-R				
	$q_{\max}$ (mg/g)	K (mol/kJ)	E (kJ/mol)	R^2
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	16,433	-7,99x10 ⁻⁸	2500,91	0,719
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	11,257	-6,94x10 ⁻⁷	848,53	0,681
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	10,046	-9,35x10 ⁻⁷	731,13	0,786
Constantes de Temkin				
	b_t (J/mol)	A_t (L/mg)	R^2	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	460,35	6,939	0,848	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	397,95	0,932	0,789	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	413,19	0,807	0,795	
Constantes de F-L				
	K' (L/mg)	$q_{\max}$ (mg/g)	R^2	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	0,003	2795,36	-0,199	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	-0,002	-1000	-0,198	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	-0,001	-1000	-0,199	
Constantes de H-J				
	A	B	R^2	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	51,546	1,619	0,859	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	11,261	2,164	0,789	
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	5,848	1,956	0,765	

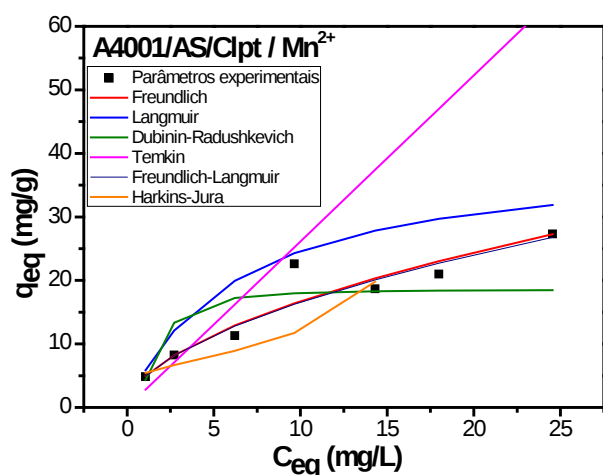
Fonte: Próprio autor

Assim como os hidrogéis compósitos, os nanocompósitos contendo nanoargila ou zeólita também se adequaram melhor ao modelo de Freundlich, com $R^2 > 0,90$ para todos os hidrogéis independente do reticulador utilizado.

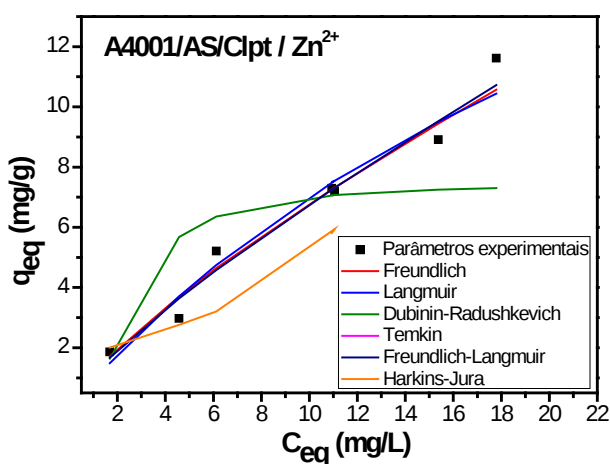
Ressalta-se ainda que, quase todos os valores de K_f dos nanocompósitos reticulados com diferentes íons foram maiores que dos hidrogéis compósitos. Ou seja, K_f

aumentou com a inserção de nanoargila ou zeólita, pois a presença dos grupos polares associados a essas nanoestruturas, são considerados sítios quantitativamente maiores e capazes de interagir com as moléculas de PQ. O processo de adsorção tende para um mecanismo de quimissorção ($1/n < 1$) confirmando condição favorável ($n > 1$) (Foo e Hameed, 2010; Chen *et al.* 2013).

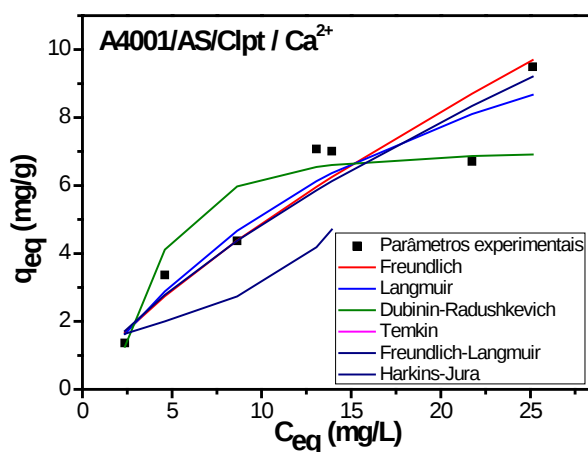
Figura 50 - Representação dos modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura. Quantidade adsorvida de PQ no equilíbrio - q_{eq} (mg/g) em função da concentração do PQ na solução no equilíbrio (mg/L) para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita e reticulados com 1% m/v de (a) Mn^{2+} , (b) Zn^{2+} e (c) Ca^{2+} .



(a)



(b)



(c)

Fonte: Próprio autor

Tabela 11 - Valores das constantes das isotermas de adsorção de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Freundlich-Langmuir e Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% zeólita e reticulados com diferentes íons.

Constantes de Langmuir				
Formulação	$q_{\max}$ (mg/g)	K_L (L/mg)	R_L	R^2
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	40,00	0,160	0,13 – 0,56	0,564
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	28,089	0,033	0,42 – 0,86	0,472
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	15,748	0,049	0,33 – 0,81	0,673
Constantes de Freundlich				
	Kf	1/n	n	R^2
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	4,771	0,545	1,835	0,931
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	1,149	0,771	1,297	0,961
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	0,883	0,743	1,346	0,909
Constantes de D-R				
	$q_{\max}$ (mg/g)	K (mol/kJ)	E (kJ/mol)	R^2
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	18,561	-5,46x10 ⁻⁷	956,95	0,672
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	7,455	-1,13x10 ⁻⁶	664,55	0,648
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	7,064	-2,27x10 ⁻⁶	469,22	0,881
Constantes de Temkin				
	b_t (J/mol)	A_t (L/mg)	R^2	
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	358,64	1,462	0,843	
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	641,22	0,695	0,854	
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	802,69	0,629	0,894	
Constantes de F-L				
	K' (L/mg)	$q_{\max}$ (mg/g)	R^2	
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	0,004	1143,22	-0,197	
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	-0,005	-208,33	-0,181	
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	0,008	103,09	-0,172	
Constantes de H-J				
	A	B	R^2	
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	83,333	2,870	0,799	
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	8,562	2,645	0,857	
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	5,405	2,878	0,612	

Fonte: Próprio autor

A cinética de adsorção dos hidrogéis foi estudada fazendo uso dos modelos matemáticos de pseudoprimeira ordem e pseudosegunda ordem e os resultados das constantes e do R^2 estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores das constantes e R^2 de pseudoprimeira ordem e pseudosegunda ordem para os hidrogéis compósitos e nanocompósitos contendo argila e zeólita.

Pseudoprimeira ordem			
Formulação	K_1 (min^{-1})	q_{eq} (mg/g)	R^2
A4001/AS/Mn ²⁺	0,033	2,281	0,213
A4001/AS/Zn ²⁺	0,222	0,526	0,089
A4001/AS/Ca ²⁺	0,385	5,983	0,734
Pseudosegunda ordem			
	K_2 (g/mg.min)	q_{eq} (mg/g)	R^2
A4001/AS/Mn ²⁺	0,727	5,469	0,995
A4001/AS/Zn ²⁺	0,328	2,888	0,996
A4001/AS/Ca ²⁺	0,347	2,399	0,997
Pseudoprimeira ordem			
	K_1 (min^{-1})	q_{eq} (mg/g)	R^2
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	0,195	5,866	0,979
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	0,393	41,943	0,699
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	0,121	5,799	0,976
Pseudosegunda ordem			
	K_2 (g/mg.min)	q_{eq} (mg/g)	R^2
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Mn ²⁺	0,034	6,863	0,993
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Zn ²⁺	0,019	8,091	0,996
A4001/AS/Cl-Na ⁺ /Ca ²⁺	0,019	6,901	0,990
Pseudoprimeira ordem			
	K_1 (min^{-1})	q_{eq} (mg/g)	R^2
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	0,398	32,545	0,726
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	0,403	35,766	0,727
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	0,398	36,899	0,704
Pseudosegunda ordem			
	K_2 (g/mg.min)	q_{eq} (mg/g)	R^2
A4001/AS/Cltp/Mn ²⁺	0,022	8,554	0,981
A4001/AS/Cltp/Zn ²⁺	0,017	7,364	0,986
A4001/AS/Cltp/Ca ²⁺	0,018	7,353	0,992

Fonte: Próprio autor

Levando também em consideração o coeficiente R^2 como parâmetro principal de análise, observa-se que em todas as formulações o modelo de pseudosegunda ordem é o que melhor descreve a cinética de adsorção dos hidrogéis, possuindo valores de $R^2 > 0,98$. Esse modelo presume que a adsorção das moléculas de PQ se assemelha ao processo de quimissorção, no qual as interações entre esses compostos ocorrem por meio de transferência de elétrons ou complexação dos íons envolvidos (Silva *et al.* 2011; Thakur

et al. 2016; He *et al.* 2020). Ressalta-se que este modelo confirma a relação $1/n$ das isotermas supracitadas, que também sugere que a adsorção ocorre por processos de quimissorção.

Os valores de q_{eq} para os hidrogéis nanoestruturados são mais elevados que os hidrogéis compósitos, pois como já destacado, a presença da nanoargila e zeólita aumentam algebricamente o número de sítios de interação capazes de se ligar as moléculas de PQ. Além disso, a presença dessas nanoestruturas provoca a diminuição de K_2 , indicando que a velocidade de adsorção diminui, logo, os sítios de interação oriundo das nanoargila ou da zeólita devem estar interagindo com as moléculas de PQ, retardando a difusão dessas moléculas para o interior dos hidrogéis.

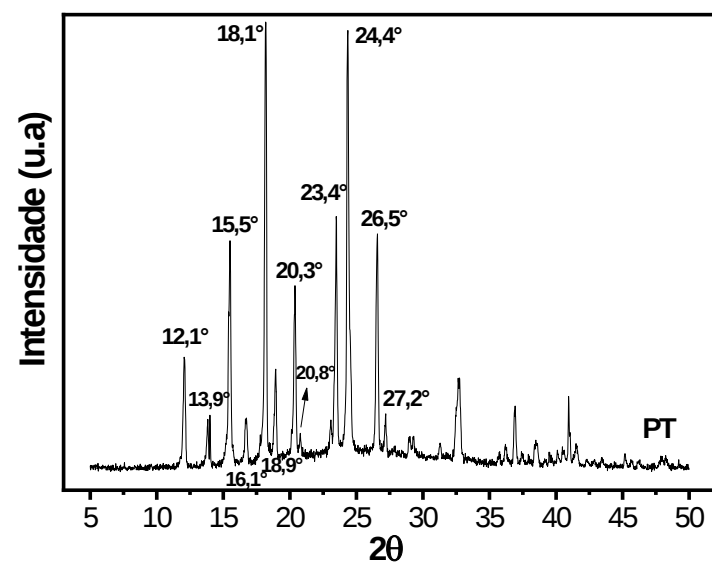
As constantes dos modelos de pseudoprimeira e pseudosegunda ordem foram obtidos a partir de gráficos de $\ln (q_{eq} - q_t)$ em função do tempo (t), e t/q_t em função de t , os quais estão representados nos Anexos 14-16.

7.5. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESPECTROSCÓPICA DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E NANOCOMPÓSITOS INCORPORADOS OS AGENTES ATIVOS – PT, DS E PQ

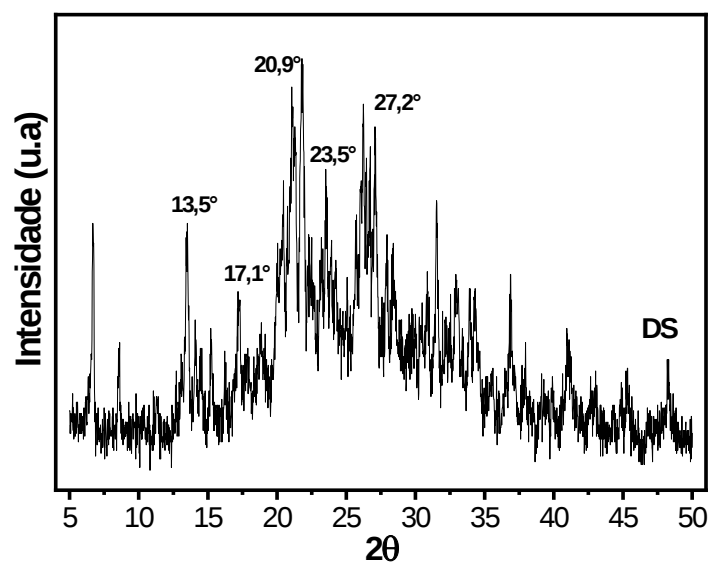
7.5.1. Difração de raios-X (DRX)

O perfil de difração dos fármacos utilizados (PT e DS), dos hidrogéis compósitos reticulados com Mn^{2+} e incorporados com PT e DS, foram estudados e estão representados na Figura 51.

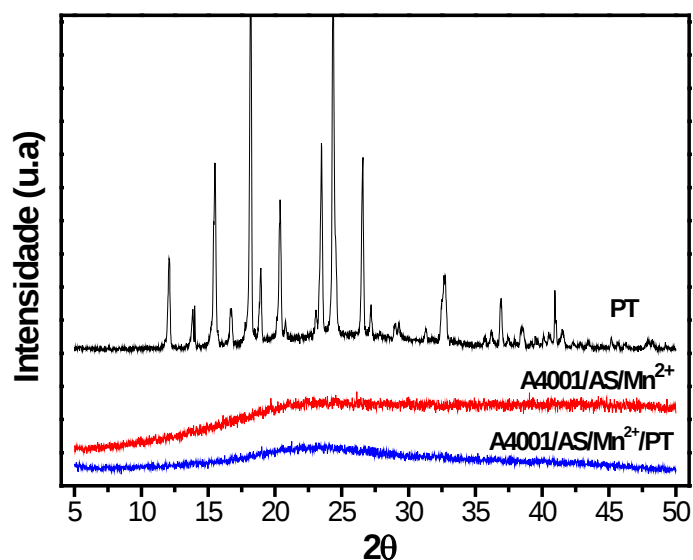
Figura 51 - Difratomogramas de raios-X contendo espectros de: (a) PT, (b) DS, (c) hidrogéis compostos incorporados com PT e reticulados com Mn^{2+} e (d) hidrogéis incorporados com DS e reticulados com Mn^{2+} .



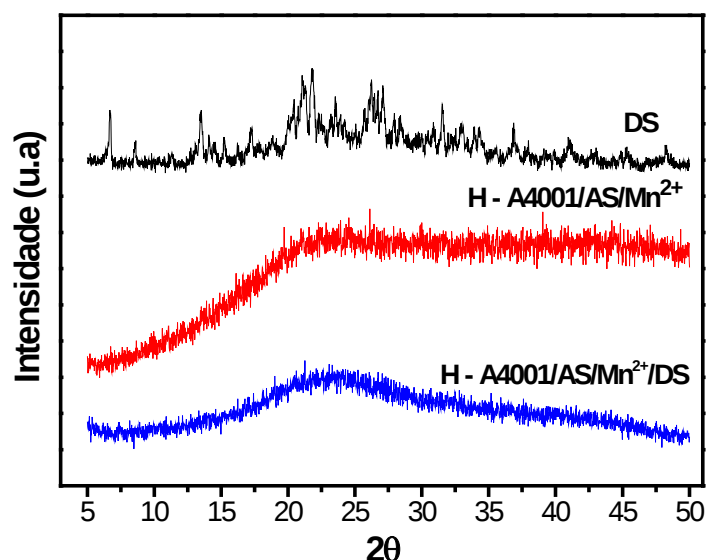
(a)



(b)



(c)



(d)

Fonte: Próprio autor

Nota-se que no difratograma referente ao PT (Fig. 51a) há picos de difração característicos, bem definidos indicando uma estrutura cristalina. Os planos

cristalográficos correspondentes aos diferentes ângulos de difração (aproximados) estão descritos na Tabela 13 (Al-Remawi *et al.* 2017; McDonagh e Tajber, 2019; Yildiz e Uyar, 2019). No caso do DS (Fig. 51b), o padrão de difração dos picos refere-se a uma estrutura cristalina, os quais foram observados em torno de $2\theta = 13,5^\circ$; $17,1^\circ$; $20,9^\circ$; $23,5^\circ$ e $27,2^\circ$ (Soares *et al.* 2013; Rao *et al.* 2017).

Tabela 13 – Ângulos de difração e os planos cristalográficos correspondentes para o PT.

2θ	12,1°	13,9°	15,5°	16,1°	18,1°	18,9°	20,3°	20,8°	23,4°	24,4°	26,5	27,2
Planos (hkl)	(110)	(001)	(20 $\bar{1}$)	(011)	(21 $\bar{1}$)	(020)	(120)	(111)	(021)	(220)	(121)	(11 $\bar{2}$)

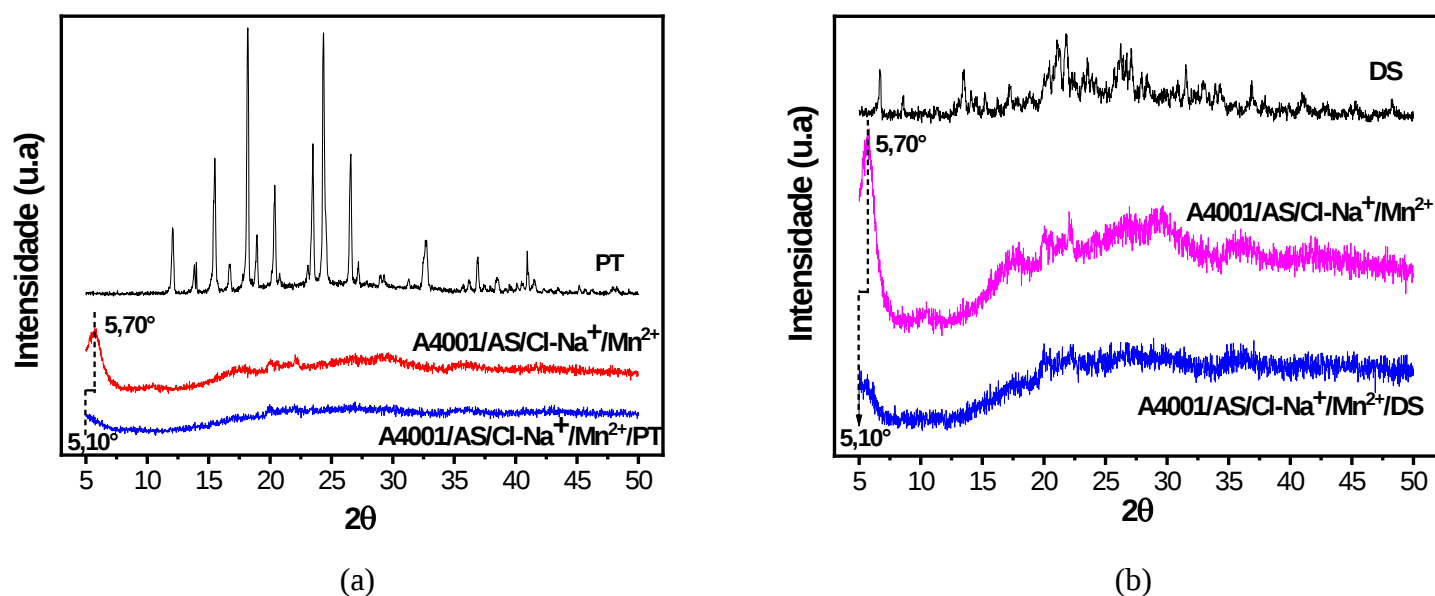
Fonte: Próprio autor

Observou-se que o padrão de difração dos hidrogéis carregados é similar aos hidrogéis sem fármaco (Fig. 51c e 51d), uma vez que os picos associados aos fármacos não aparecem nos difratogramas dos hidrogéis carregados. Acredita-se que essas alterações estruturais advêm das interações entre as cadeias poliméricas e os fármacos (Fig. 42) que deformam a estrutura cristalina original causando progressiva amorfização e dispersão a nível molecular dos fármacos nos hidrogéis (Kulkarni *et al.* 2011; Soares *et al.* 2013; Rao *et al.* 2017).

Ressalta-se que como os espectros dos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} contendo os fármacos não diferiram dos hidrogéis sem fármaco, não foi realizado a caracterização dos hidrogéis reticulados com Zn^{2+} e Ca^{2+} , nem para os hidrogéis carregados com PQ que seguiram a mesma característica.

Os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila ou zeólita e incorporados com PT, DS ou PQ foram caracterizados por DRX e estão representados nas Figuras 52 – 54, respectivamente.

Figura 52 - Difratoogramas de raios-X contendo os espectros dos: (a) PT, hidrogel nanocompósitos contendo nanoargila e hidrogel nanocompósitos contendo nanoargila, incorporado com PT e reticulados com Mn^{2+} , (b) DS, hidrogel nanocompósito contendo nanoargila e hidrogel nanocompósito contendo nanoargila, incorporados com DS reticulados com Mn^{2+} .



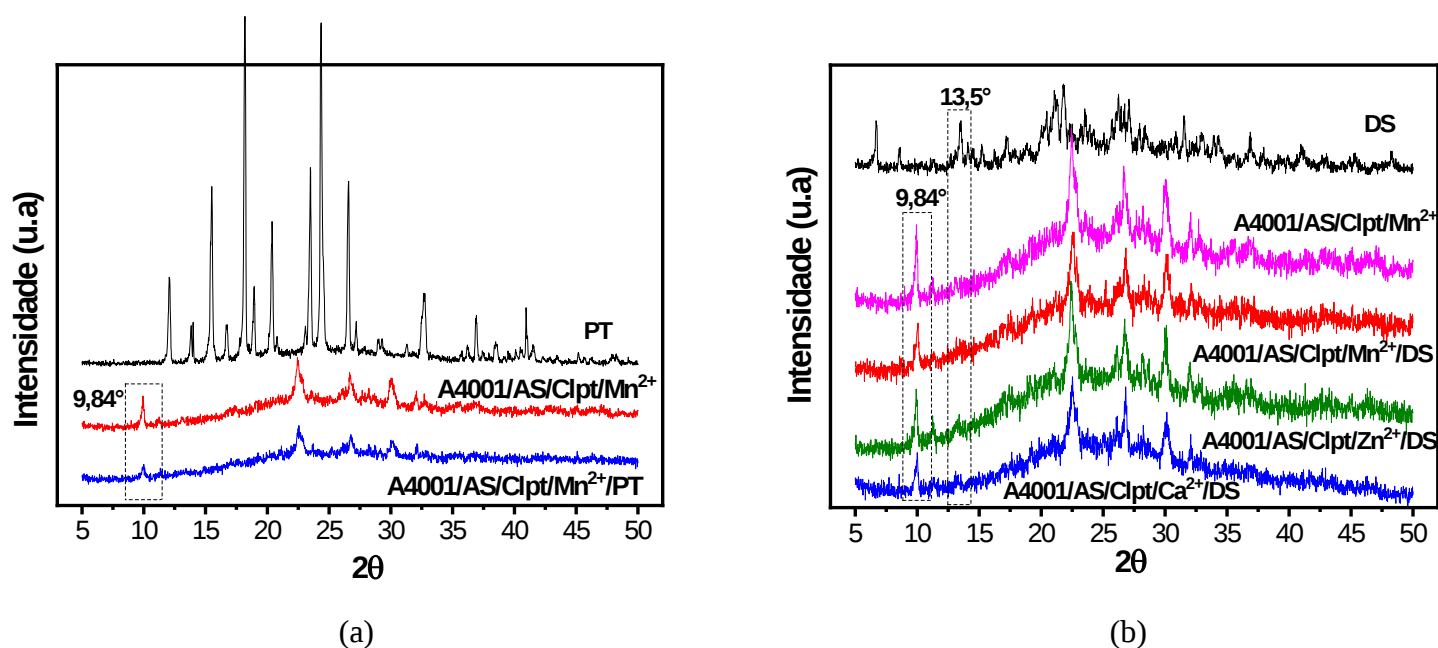
Fonte: Próprio autor

Observa-se que nos espectros dos hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila e incorporados com os fármacos não há o aparecimento dos picos característico do PT nem do DS (Fig. 52). Esse fato segue a mesma explicação supracitada referente a amorfização da estrutura dos fármacos. No entanto, a incorporação dos fármacos na estrutura dos nanocompósitos pode ser confirmada perante o deslocamento para 2θ menor do pico de difração associado plano (001) da nanoargila (Fig. 52). Inicialmente, para a nanoargila pura esse plano aparece em aproximadamente $2\theta = 7,40^\circ$. Quando houve a inserção da nanoargila no hidrogel, este valor de 2θ diminuiu para cerca de $5,70^\circ$, e com a incorporação dos fármacos obteve-se 2θ em torno de $5,10^\circ$.

A diminuição do ângulo 2θ sugere que as moléculas dos fármacos e a estrutura dos hidrogéis ocupam os espaços entre as lamelas e que o volume das estruturas químicas dos fármacos aumenta o espaçamento basal da nanoargila permanecendo em uma conformação intercalada (Cheikh *et al.* 2019a). Destaca-se que os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila, incorporados com PT ou DS e reticulados com diferentes íons não apresentaram diferenças significativas nos padrões de difração (Anexo 17).

A amorfização da estrutura cristalina dos fármacos não permitiu a detecção dos picos dos mesmos no espectro dos hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita (Fig. 53a e 53b). Porém, se faz importante destacar que o pico por volta de $2\theta = 9,84^\circ$ apresenta uma diminuição de intensidade caracterizando um indício de incorporação do DS ou PT na estrutura zeolítica. Além disso, nota-se no espectro dos hidrogéis contendo zeólita incorporado com DS, um pequeno sinal de difração do DS em torno de $2\theta = 13,5^\circ$, principalmente, nos hidrogéis reticulados com Zn^{2+} e Ca^{2+} (Fig. 53b), sendo outro indicativo de incorporação do fármaco (Sun *et al.* 2017a; Keawkumay *et al.* 2019).

Figura 53 – Difratomogramas de raios-X contendo os espectros dos: (a) PT, hidrogel nanocompósitos contendo zeólita e hidrogel nanocompósito contendo zeólita incorporados com PT e reticulados com Mn^{2+} , (b) DS, hidrogel nanocompósito contendo zeólita e hidrogel nanocompósito contendo zeólita incorporados com DS e reticulados com diferentes íons.

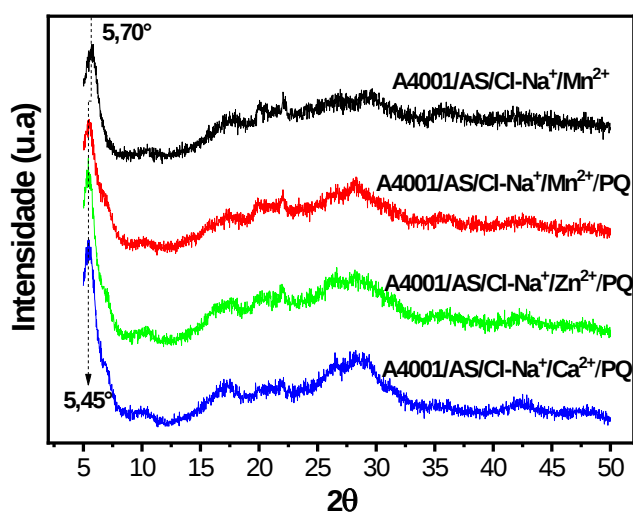


Fonte: Próprio autor

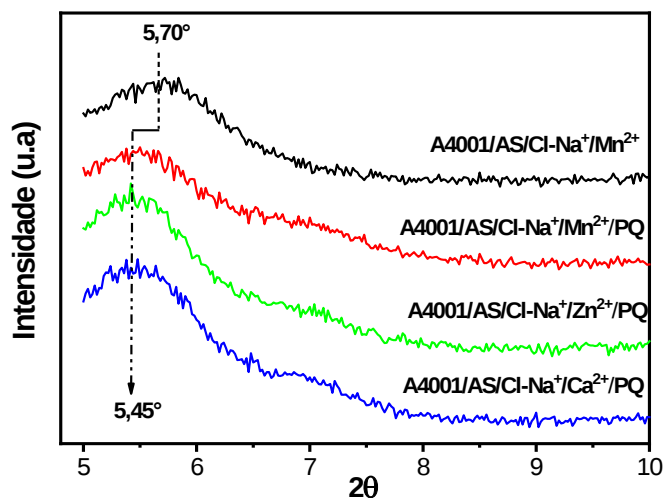
Finalmente, nota-se que os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila e incorporados com PQ não apresentaram diferença significativa no padrão de difração em relação ao hidrogel nanocompósitos sem PQ, devido à possível amorfização e dispersão deste na matriz polimérica. Entretanto, assim como reportado para os fármacos, nota-se que há um deslocamento do pico padrão de difração da nanoargila do plano (001) para 2θ menor quando há a presença do PQ (Fig. 54). Este deslocamento indica que uma fração das moléculas de PQ podem estar confinadas entre as lamelas da nanoargila causando um

aumento no espaçamento basal devido ao volume estrutural da molécula (Han *et al.* 2010).

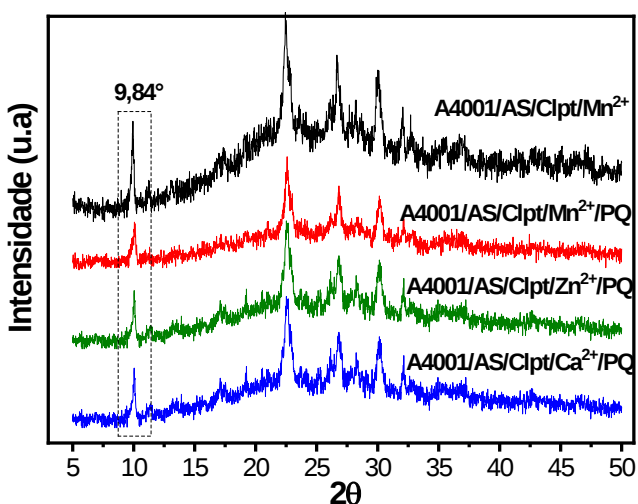
Figura 54 - Difratomogramas de raios-X contendo os espectros dos: (a) hidrogel nanocompósito contendo nanoargila e hidrogel nanocompósito contendo nanoargila, incorporado com PQ e reticulados com diferentes íons, (b) ampliação do difratograma (a) entre $2\theta = 5 - 10^\circ$, (c) hidrogel nanocompósitos contendo zeólita e hidrogel nanocompósito contendo zeólita, incorporado com PQ e reticulados com diferentes íons.



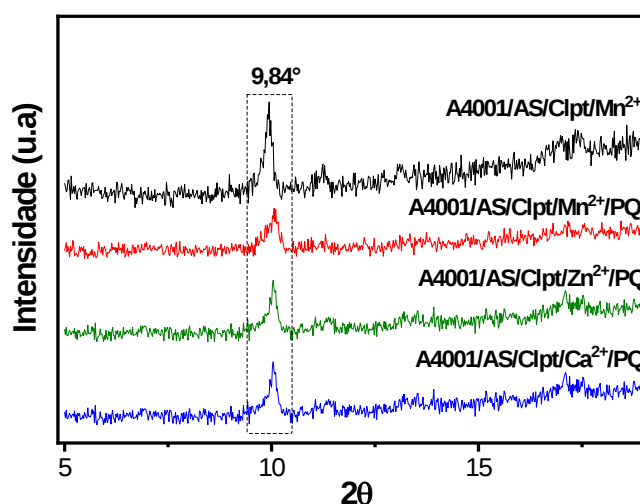
(a)



(b)



(c)



(d)

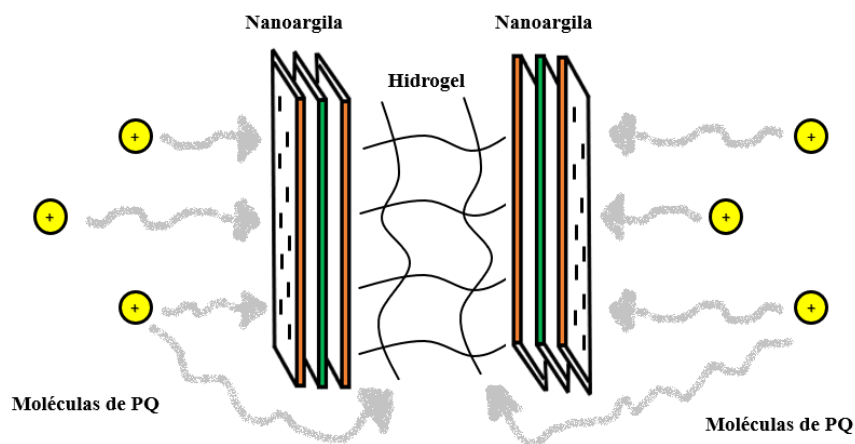
Fonte: Próprio autor

Um efeito interessante a ser destacado é que para os hidrogéis contendo fármaco, a incorporação foi realizada *in situ*. Os autores acreditam que este processo pode facilitar a inserção e/ou difusão do fármaco entre as lamelas aumentando o espaçamento basal de aproximadamente $2\theta = 5,70^\circ$ para $5,10^\circ$. Já o PQ foi incorporado no hidrogel por método de adsorção em solução. Deste modo, o deslocamento do pico de difração (001) para as formulações contendo PQ foi menor que o deslocamento associado aos fármacos (2θ em torno de $5,45^\circ$). Essa diferença de deslocamento do pico (001) entre as moléculas dos fármacos e do PQ pode ser atribuído ao tamanho das moléculas, visto que as moléculas dos fármacos são maiores que a do PQ, estas então necessitam de um espaço maior e com isso causam maior deslocamento em 2θ , conforme foi apresentado.

Neste caso, como a nanoargila não é uma estrutura permeável, as moléculas de PQ devem criar caminhos alternativos para se alojar entre as lamelas. No entanto, a superfície altamente negativa da nanoargila (SiO_4) dificulta a difusão das moléculas de PQ para o interior das lamelas ficando a maior fração destas adsorvidas superficialmente, e apenas uma pequena fração consegue se difundir e se alojar dentro dos espaços entre as lamelas que já continham parcialmente a estrutura do hidrogel, conforme demonstrado na Figura 55.

Em relação aos hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita e incorporados com PQ, observa-se claramente que o pico encontrado por volta de $2\theta = 9,84^\circ$ apresenta diminuição na intensidade quando comparado ao hidrogéis sem PQ. Segundo Keawkumay *et al.* 2019, essa diminuição caracteriza a incorporação do ativo na matriz do hidrogel.

Figura 55 - Representação do modelo de incorporação do PQ e possíveis caminhos de difusão na estrutura do nanocompósitos.



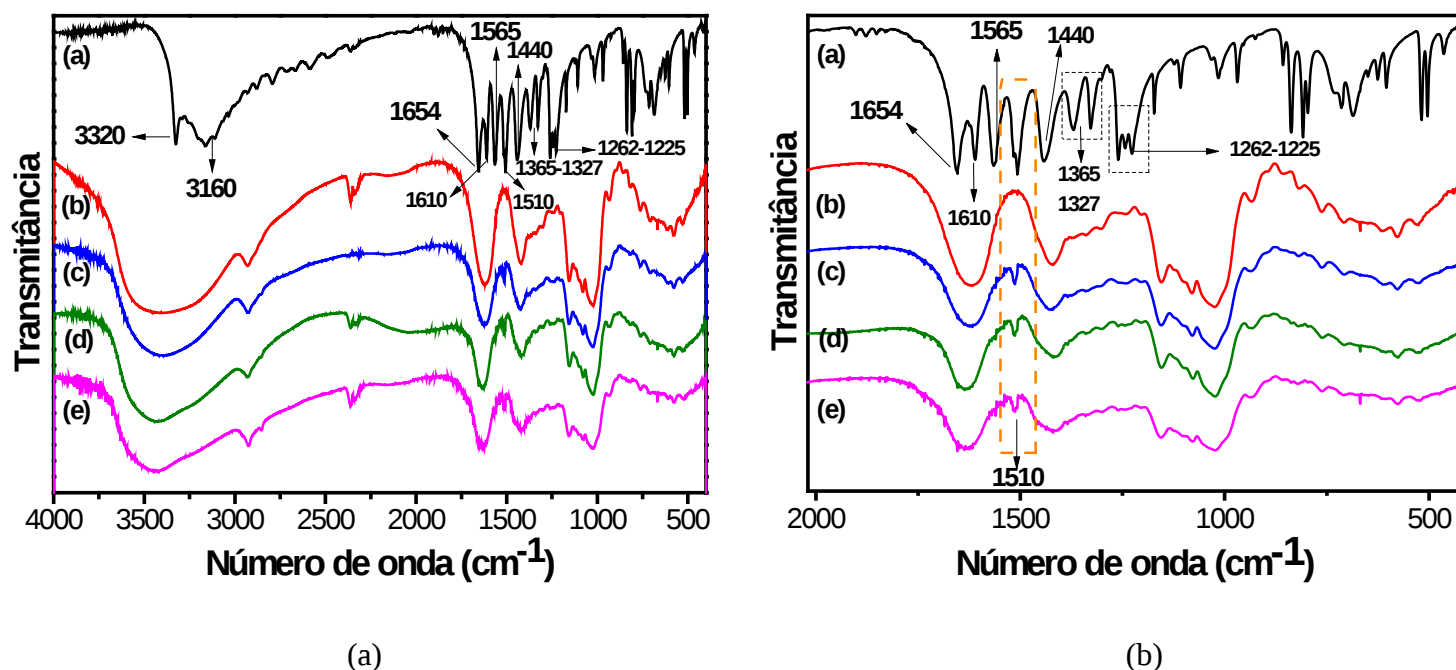
Fonte: Próprio autor

7.5.2. Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

7.5.2.1. FTIR dos hidrogéis compósitos incorporados com PT, DS ou PQ

A incorporação dos ativos nos hidrogéis também foram avaliadas por meio do FTIR. Os espectros dos hidrogéis compósitos incorporados com os ativos estão apresentados nas Figuras 56 – 58.

Figura 56 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PT, (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/ Mn^{2+} /PT, (d) A4001/AS/ Zn^{2+} /PT, (e) A4001/AS/ Ca^{2+} /PT e (b) faixa espectral reduzida entre 2000-400 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor

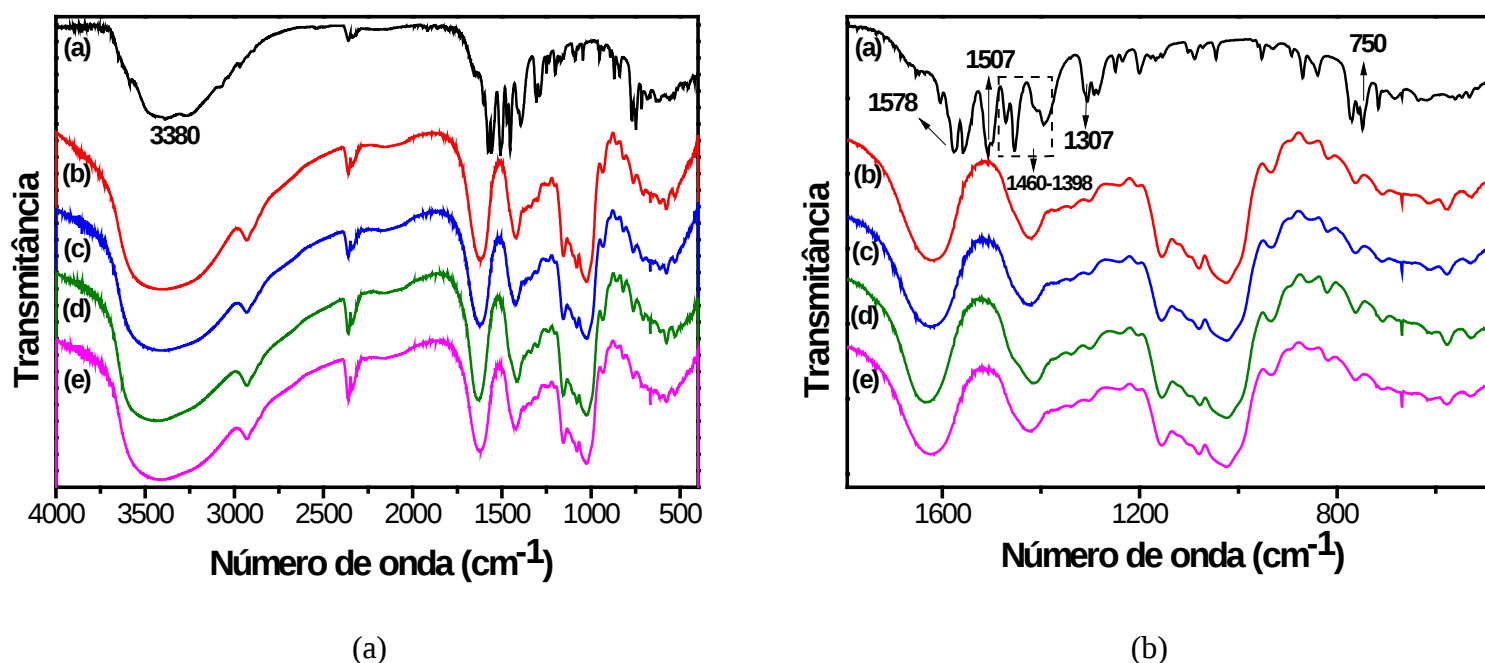
Em relação ao espectro do PT (a) (Fig. 56), observa-se bandas bastante intensas em 3320 e 3160 cm^{-1} que são atribuídas ao alongamento de ligações dos grupamentos –NH e –OH, respectivamente. Em 1654, 1610, 1565, 1510, 1440, 1365-1327 e 1262-1225 cm^{-1} referem-se ao alongamento do grupamento carbonila (–C=O), alongamento dos carbonos hibridizados sp^2 dos anéis piridínicos (C=C), flexão de –NH do grupamento amida, flexão assimétrica de –C–H, alongamento de –C–C–, flexão simétrica de –C–H, e alongamento –C–N, respectivamente (Nandi *et al.* 2019; Yildiz e Uyar, 2019).

Em relação ao espectro do hidrogel, as bandas características foram todas identificadas na seção 7.1.3. No caso dos hidrogéis contendo PT, o espectro é similar ao

espectro do hidrogel sem PT, com ressalva para uma pequena banda de absorção em 1510 cm^{-1} que surge no espectro dos hidrogéis incorporados com PT (Fig. 56b). Essa banda de absorção refere-se a flexão assimétrica do -C-H presente na estrutura do PT e confirma a incorporação do PT na matriz do hidrogel.

No caso dos hidrogéis incorporados com DS, os espectros estão representados na Figura 57.

Figura 57 - Espectros de FTIR na faixa espectral de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Em (a) tem-se: (a) DS, (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/ Mn^{2+} /DS, (d) A4001/AS/ Zn^{2+} /DS, (e) A4001/AS/ Ca^{2+} /DS e (b) faixa espectral reduzida entre $1793\text{-}490\text{ cm}^{-1}$.



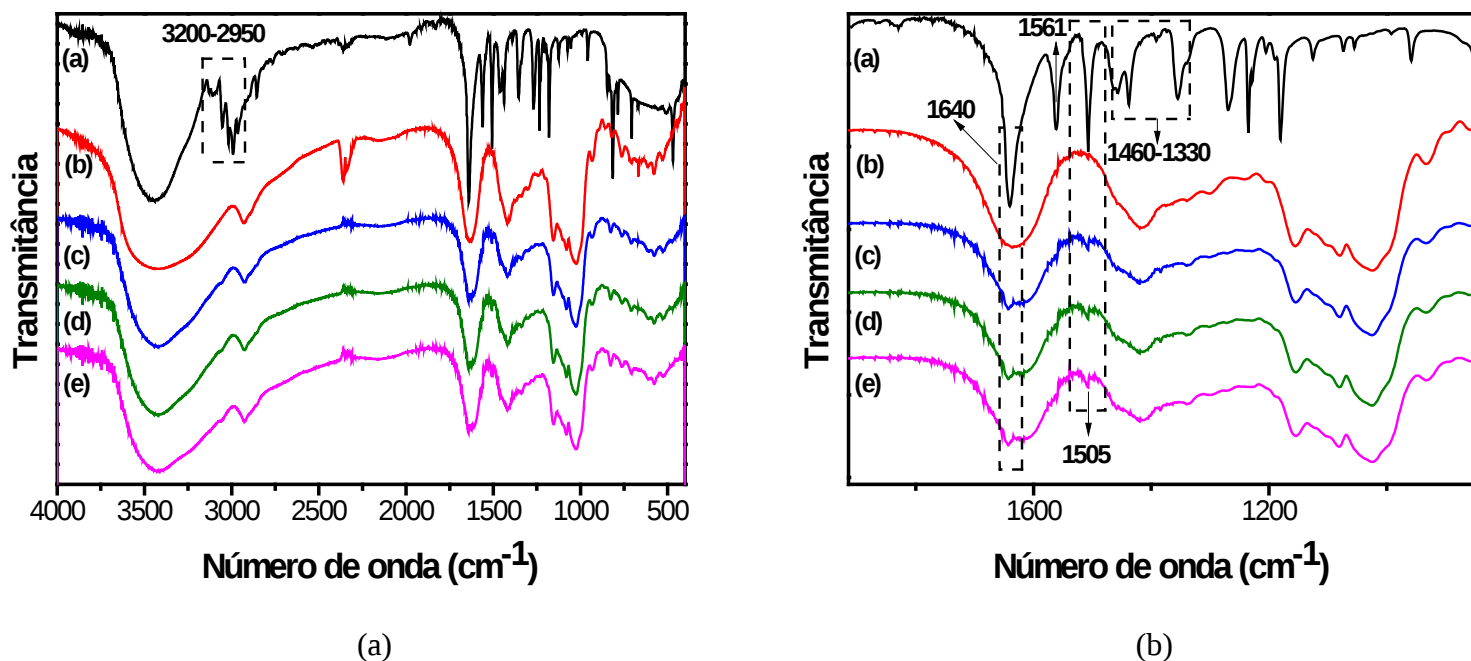
Fonte: Próprio autor

Para o espectro do DS (a), observa-se bandas em 3380 , 1578 , 1507 , $1460\text{-}1398$, 1307 e 750 cm^{-1} que são atribuídos ao alongamento da amina secundária (N-H), alongamento da carbonila (C=O), deformação angular da ligação N-H , deformação angular da ligação C-H , flexão da ligação C-O e alongamento do C-Cl , respectivamente (Sun *et al.* 2017b; Rosset *et al.* 2019; Maia *et al.* 2019).

Nos demais espectros dos hidrogéis contendo ou não DS as curvas foram idênticas e não apresentaram nenhum indicativo real para comprovação da incorporação de DS por meio desta técnica.

Já para os hidrogéis incorporados com PQ, os espectros estão apresentados na Figura 58.

Figura 58 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PQ, (b) A4001/AS/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/ Mn^{2+} /PQ, (d) A4001/AS/ Zn^{2+} /PQ, (e) A4001/AS/ Ca^{2+} /PQ e (b) faixa espectral reduzida entre 1915-845 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor

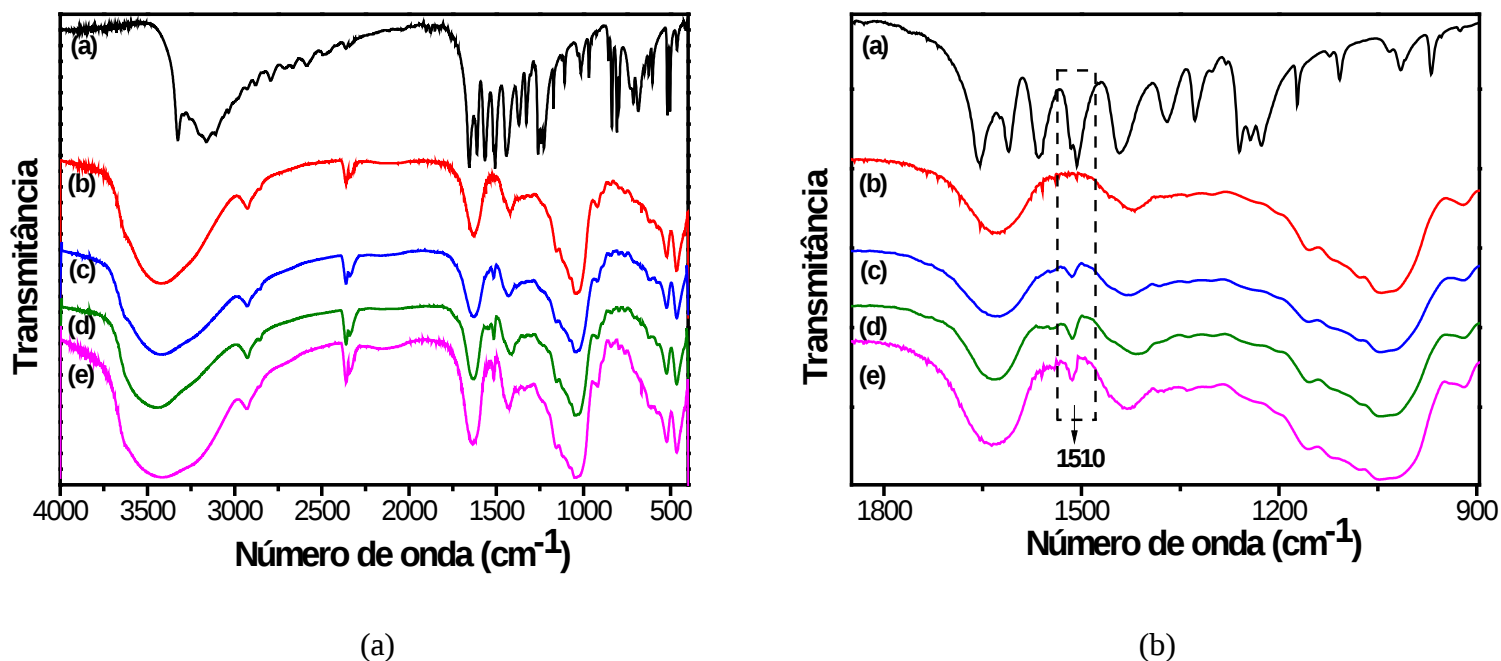
Em relação ao espectro do PQ (a), nota-se em 3200-2950 cm^{-1} um conjunto de picos referentes ao alongamento do C–H do anel aromático. As bandas em 1640, 1561, 1505 e 1460-1330 cm^{-1} são atribuídas ao alongamento da ligação C=C do anel aromático, a vibração de alongamento da ligação C=N/C–N, vibração fraca das ligações $\text{H}_3\text{C–N}^+$ e deformação angular da ligação C–H, respectivamente (Hsu *et al.* 2007; Han *et al.* 2010; Silva *et al.* 2011).

Para o espectro dos hidrogéis incorporado com PQ observa-se que são curvas semelhantes aos hidrogéis sem PQ, entretanto, o aparecimento de picos em 1640 e 1505 cm^{-1} associados a ligação C=C do anel aromático e das ligações $\text{H}_3\text{C–N}^+$ nos espectros dos hidrogéis confirmam a incorporação via adsorção do PQ nos hidrogéis.

7.5.2.2. FTIR dos hidrogéis nanocompósitos incorporados com PT, DS ou PQ

Para os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila e incorporados com PT, DS ou PQ, os espectros estão apresentados na Figura 59 e 60.

Figura 59 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PT, (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} /PT, (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} /PT, (e) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+} /PT e (b) faixa espectral reduzida entre 1850-895 cm^{-1} .



Fonte: Próprio autor

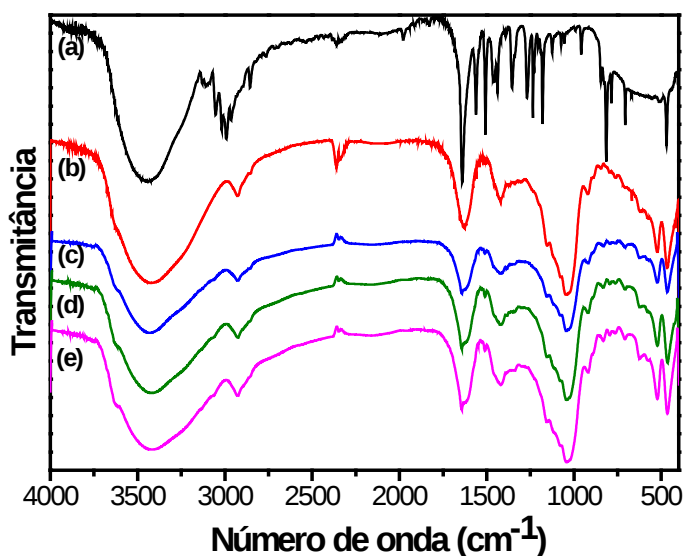
Em relação aos espectros apresentados na Figura 59 (a) PT e (b) hidrogel sem PT já foram discutidos neste trabalho. Nota-se que os espectros dos hidrogéis nanocompósitos incorporados com PT são semelhantes aos dos hidrogéis sem PT. Assim como nos hidrogéis compósitos, o espectro dos hidrogéis nanocompósitos contendo PT apresentam o aparecimento de um pico em 1510 cm^{-1} , referente a flexão assimétrica do –C–H indicando a incorporação do PT na estrutura do hidrogel nanocompósito contendo nanoargila.

Assim como nos hidrogéis compósitos, não foi possível confirmar a incorporação do DS para os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila por FTIR, pois não houve o aparecimento e/ou deslocamento de nenhuma banda referente ao DS no espectro dos

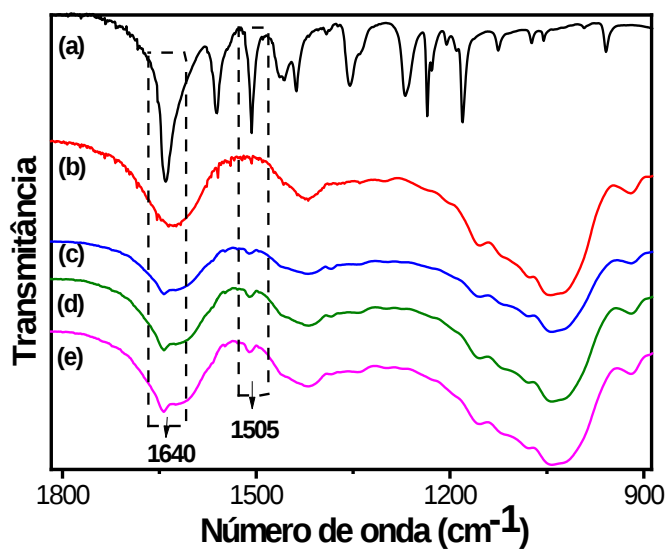
hidrogéis nanocompósitos (Anexo 18). Possivelmente, a não detecção se deve a baixa quantidade absorvida deste fármaco em relação ao fármaco PT.

Para os hidrogéis nanocompósitos incorporados com PQ (Fig. 60), observa-se que os espectros dos hidrogéis dos nanocompósitos contendo PQ e sem PQ são similares, porém novos sinais ou picos espectroscópicos apareceram nos nanocompósitos incorporados com PQ em 1640 e 1505 cm^{-1} que referem-se ao alongamento da ligação C=C do anel aromático e das ligações $\text{H}_3\text{C}-\text{N}^+$ presentes nas moléculas de PQ. Essas evidências confirmam a incorporação do PQ na matriz do hidrogel, assim como a técnica de DRX.

Figura 60 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PQ, (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} /PQ, (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} /PQ, (e) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+} /PQ e (b) faixa espectral reduzida entre 1800-900 cm^{-1} .



(a)



(b)

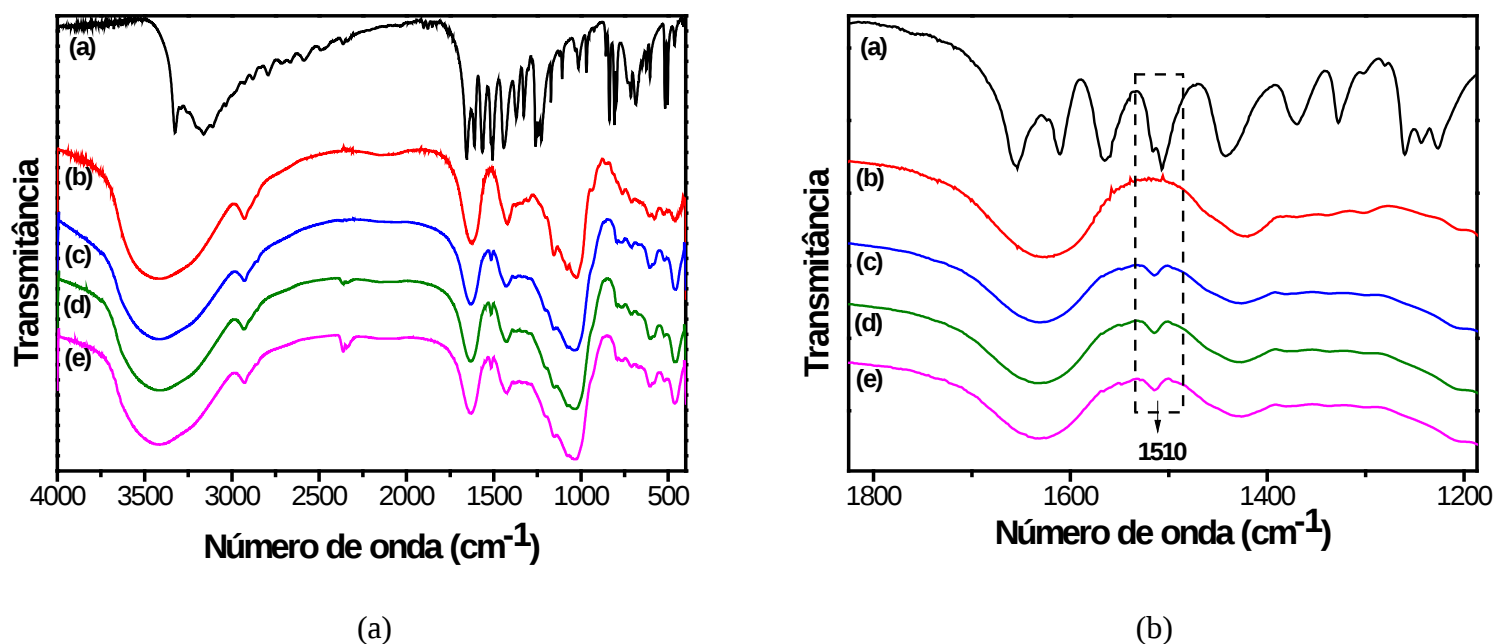
Fonte: Próprio autor

Os hidrogéis nanocompósitos contendo zeólita e incorporados com os fármacos e herbicida também foram caracterizados por FTIR e seus espectros estão apresentados nas Figuras 61 e 62.

No caso dos hidrogéis contendo zeólita e incorporados com PT (Fig. 61), nota-se que os espectros dos hidrogéis contendo PT são análogos aos sem PT. No entanto, o

aparecimento de uma banda de baixa intensidade em 1510 cm^{-1} , referente a flexão assimétrica da ligação C-H do PT nos hidrogéis contendo zeólita, é um indício da incorporação deste ativo na matriz polimérica.

Figura 61 - Espectros de FTIR na faixa espectral de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. Em (a) tem-se: (a) PT, (b) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} /PT, (d) A4001/AS/Clpt/ Zn^{2+} /PT, (e) A4001/AS/Clpt/ Ca^{2+} /PT e (b) faixa espectral reduzida entre $1825\text{--}1185\text{ cm}^{-1}$.

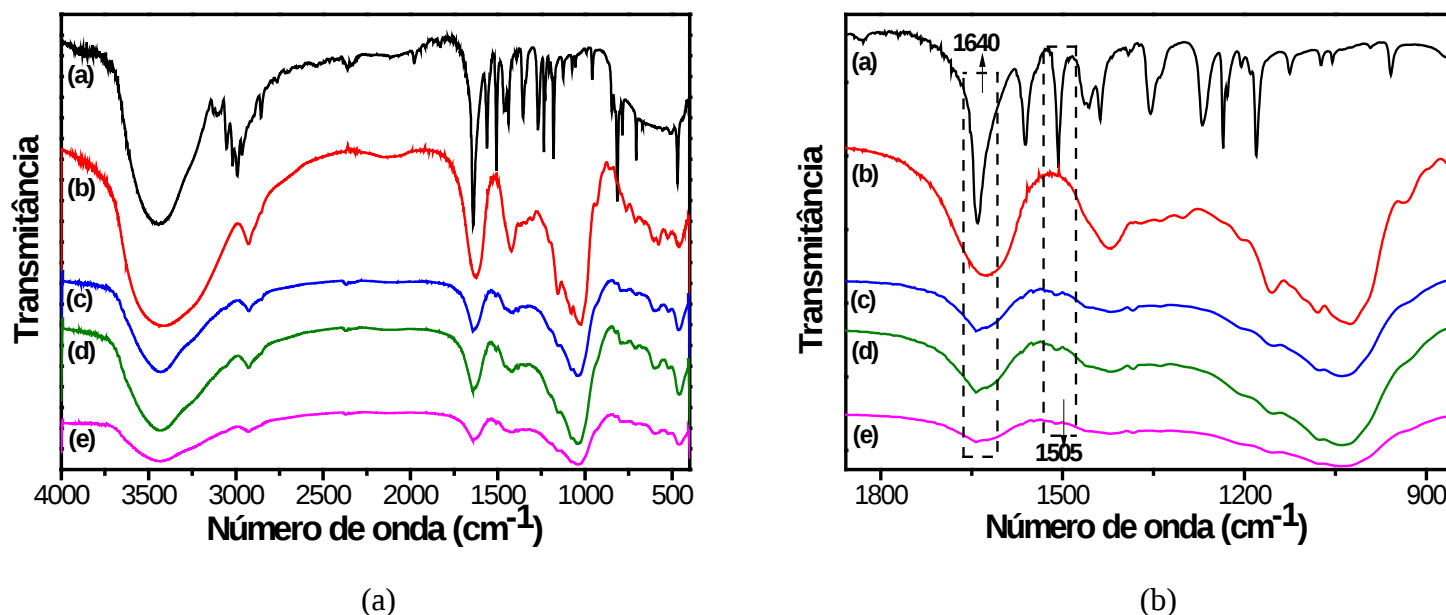


Fonte: Próprio autor

Da mesma maneira que nos hidrogéis compósitos e nanocompósitos contendo nanoargila, não foi possível identificar a incorporação do DS nos hidrogéis contendo zeólita, pois não houve nenhuma diferença espectroscópica observável em relação ao espectro dos hidrogéis contendo DS para o que não continha DS (Anexo 19).

Já para os hidrogéis incorporados com PQ, observa-se, embora um pouco mais discreto, os picos em 1640 e 1505 cm^{-1} que são referentes ao alongamento da ligação $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático e das ligações $\text{H}_3\text{C-N}^+$ presentes nas moléculas de PQ. Esses dois eventos são os que diferem o espectro dos hidrogéis incorporados com PQ dos não incorporados, indicando que o PQ foi incorporado via adsorção na matriz do hidrogel.

Figura 62 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) PQ, (b) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} /PQ, (d) A4001/AS/Clpt/ Zn^{2+} /PQ, (e) A4001/AS/Clpt/ Ca^{2+} /PQ e (b) faixa espectral reduzida entre 1800-900 cm^{-1} .



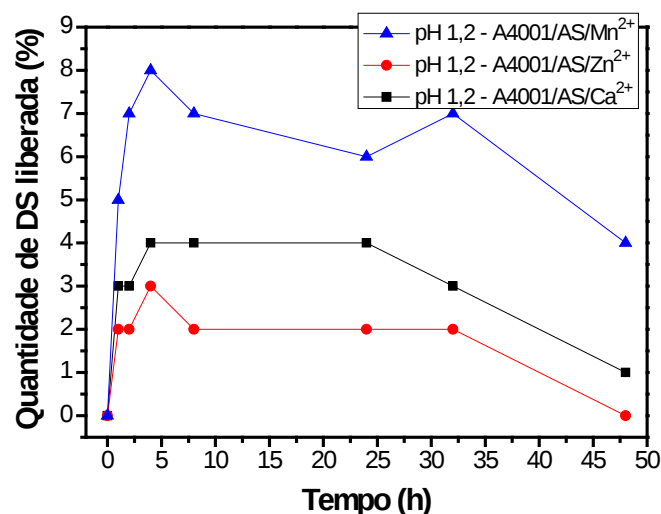
Fonte: Próprio autor

7.6. LIBERAÇÃO CONTROLADA

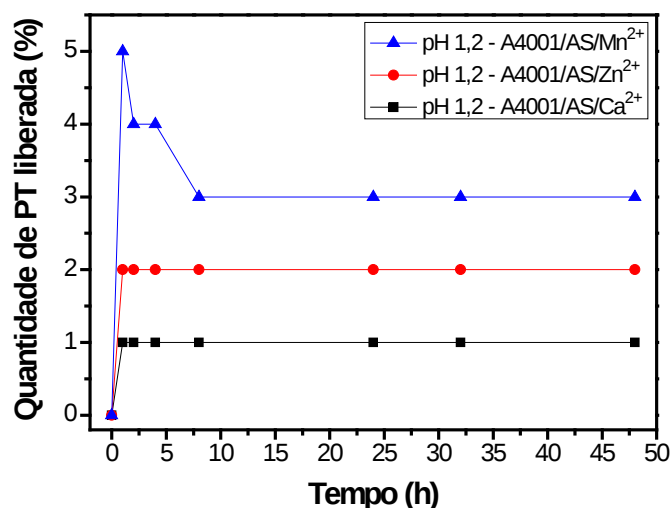
7.6.1. Liberação controlada de PT e DS a partir de hidrogéis compósitos

O comportamento de liberação dos fármacos DS e PT foi investigado em diferentes valores de pH com o objetivo de simular o meio o qual o mesmo poderá ser futuramente aplicado e absorvido. Deste modo, os hidrogéis carregados com DS ou PT, foram imersos em soluções de fluidos gástrico (SGF) de pH 1,2 e intestinal simulados (SIF) pH 7,4, a temperatura de 37°C. O comportamento de liberação do DS e PT a partir dos hidrogéis compósitos está apresentado na Figura 63.

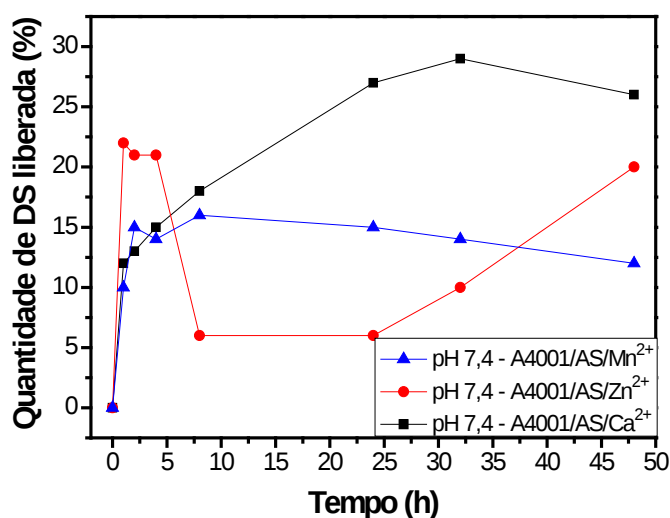
Figura 63 – Perfil de liberação dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em porcentagem e (b) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em porcentagem e (d) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 7,4.



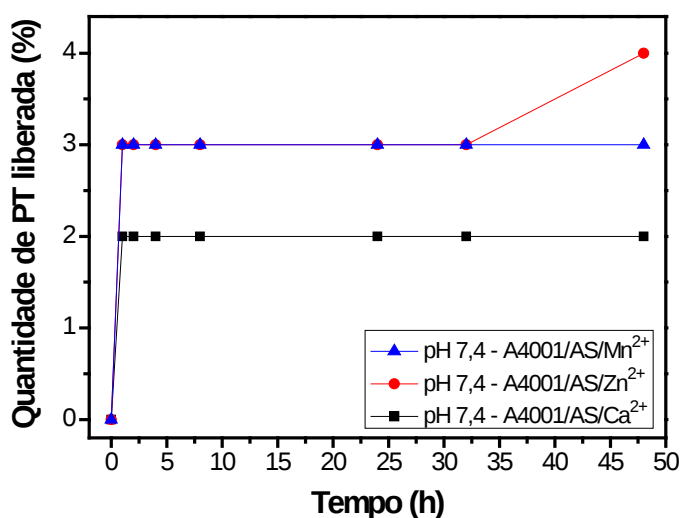
(a)



(b)



(c)



(d)

Fonte: Próprio autor

Observa-se na Figura 63a e 63b, que os hidrogéis apresentaram uma liberação bastante limitada de DS e PT em pH 1,2 e para o PT até mesmo em pH 7,4. Para o DS, no intervalo de 3 a 5 horas de estudo, os hidrogéis praticamente não aumentaram o nível do fármaco na solução, e para algumas formulações chegou-se até diminuir em tempos maiores que 5 horas. Este é um efeito bastante pertinente, pois o hidrogel se mostrou capaz de liberar o DS ainda que em pouca quantidade e reabsorvê-lo. Se no organismo

vivo esse efeito for tal como o apresentado, entende-se que, caso o corpo não necessite de todo o fármaco liberado, o mesmo pode ser reabsorvido pelo hidrogel, podendo não causar efeitos indesejáveis.

Em contrapartida, inicialmente ocorreu uma brusca liberação de PT (efeito *burst*) e após 2 horas praticamente não houve variação da concentração na solução. Esse efeito ocorre, pois o alginato é convertido em ácido algínico, o que induz a formação de trincas na matriz polimérica levando a rápida liberação (**Treenate e Monvisade, 2017**).

A pequena quantidade de DS liberada em meio ácido se deve a baixa solubilidade que o mesmo apresenta neste meio, ainda assim, o que foi liberado tanto de DS quanto de PT está possivelmente relacionado com o fármaco presente na superfície do hidrogel (**Hua et al. 2010; Nayak e Pal, 2011; Rao et al. 2017**).

Outro fator importante a se destacar é que como o pH estudado (pH= 1,2) está abaixo dos pKa do DS (pKa= 3,56), do PT (pKa= 9,51), do alginato (pKa= 3,38 e 3,65) e do próprio hidrogel (pKa= 2,47), os grupamentos dessas espécies estão preferencialmente na forma não ionizada ($-\text{COOH}$) ou protonada ($-\text{NH}^+$), e assim as ligações inter e intramolecular entre fármaco-polímero e polímero-polímero predominam sobre as interações polímero-água (**Borges et al. 2018; Lima et al. 2018; Montaser et al. 2019**).

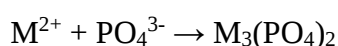
Entende-se que a liberação do fármaco a partir de hidrogéis está diretamente ligada ao processo de intumescimento, logo, a difusão do DS e PT é prejudicada, pois nesta configuração os grupamentos não estão livres para interagir com as moléculas de água, e assim, não intumescem o bastante para essa difusão, já que a estrutura permanece com pequenos espaços entre as cadeias e baixa porosidade o que restringe a passagem das moléculas dos fármacos para a solução.

Já em pH 7,4, exceto para o PT, o pH levemente alcalino é maior que o pKa das espécies, e assim os grupamentos carboxílicos tanto do alginato quanto do DS estão preferencialmente na forma ionizada ($-\text{COO}^-$). Esta forma provoca a repulsão entre suas cadeias diminuindo a interação polímero-fármaco, polímero-polímero, predominando a interação polímero-água. Como já visto nas técnicas de análises apresentadas, essa interação aumenta o grau de intumescimento, o espaço entre as cadeias, o tamanho dos poros e facilita a difusão das moléculas de DS. A solubilidade do DS é melhorada em pH > 3, o que ajuda também a migração para o meio estudado (**Cheikh et al. 2019a; Montaser et al. 2019**).

Além disso, observa-se na Figura 63c que em pH 7,4, os hidrogéis reticulados com Zn^{2+} foi capaz de liberar, reabsorver e liberar novamente o ativo. Segundo Nayak e Pal, (2011), o tempo de meia vida biológico do DS é cerca de 1 a 2 horas, o que requer diversas aplicações para manter o nível terapêutico no organismo. Nesse sentido, se este comportamento apresentado for análogo nos organismos vivos, caso o corpo não utilize todo o fármaco liberado, este pode ser reabsorvido e posteriormente liberado, não necessitando de múltiplas administrações que inclusive causam efeito reais como: gastrite, depressão das funções renais e ulcera péptica (**Cheikh *et al.* 2019a**).

No caso dos hidrogéis incorporados com PT, não houve liberação, pois como já destacado o pKa está cima do pH estudado e com isso as interações entre fármaco-polímero prevalecem.

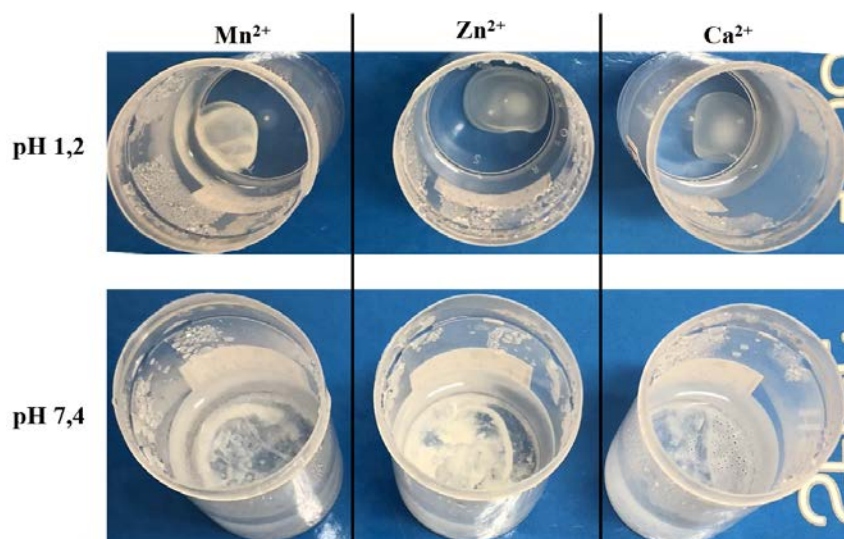
Ademais, nota-se na Figura 64 que em pH 7,4 houve a desintegração e/ou degradação da rede polimérica, o que facilitou a difusão, principalmente do DS para o meio estudado. Esta desintegração é causada pelos íons fosfatos que estão predominantemente na forma PO_4^{3-} . É destacado na literatura que tal íon atua como sequestrador de íons catiônicos, neste caso, Mn^{2+} , Zn^{2+} e Ca^{2+} , formando fosfato de manganês, de zinco ou de cálcio, conforme demonstrado na equação química abaixo. Nesta, M^{2+} representa o íon de interesse: Mn^{2+} , Zn^{2+} ou Ca^{2+} . Ao sequestrar esses íons, parte da rede tridimensional foi desfeita, o que resulta na erosão parcial da matriz e dissolução do fármaco no meio de liberação (**Hua *et al.* 2010; Nayak e Pal, 2011; Wang *et al.* 2009**).



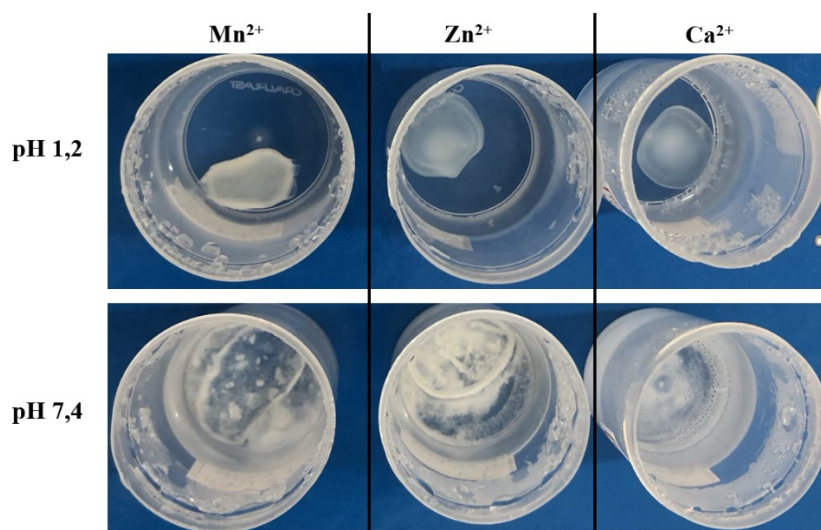
Observa-se na Figura 63c que a liberação do DS foi mais acentuada e controlada para hidrogel reticulado com Ca^{2+} atingindo o equilíbrio em 32 horas, liberando aproximadamente 30% do total carregado. Assim como destacado na análise de intumescimento, e de acordo com Agulhon *et al.* (2012), os íons Ca^{2+} apresentam maior afinidade pelos grupamentos carboxilatos, logo, a remoção dos íons de Ca^{2+} pelos íons fosfato deve ocorrer de maneira mais lenta, conseqüentemente, a desintegração também é lenta e isso impede a liberação rápida do fármaco para a solução.

Outro fator que deve ser considerado para o processo de liberação é em relação ao tamanho dos poros. Pois como observado nas micrografias eletrônicas, os hidrogéis reticulados com Ca^{2+} (Fig. 36e) exibiram poros com menores diâmetros.

Figura 64 - Fotografia digital retirada ao final do estudo de liberação dos hidrogéis compósitos reticulados com diferentes íons em pH 1,2 e 7,4 (a) DS e (b) PT.



(a)



(b)

Fonte: Próprio autor

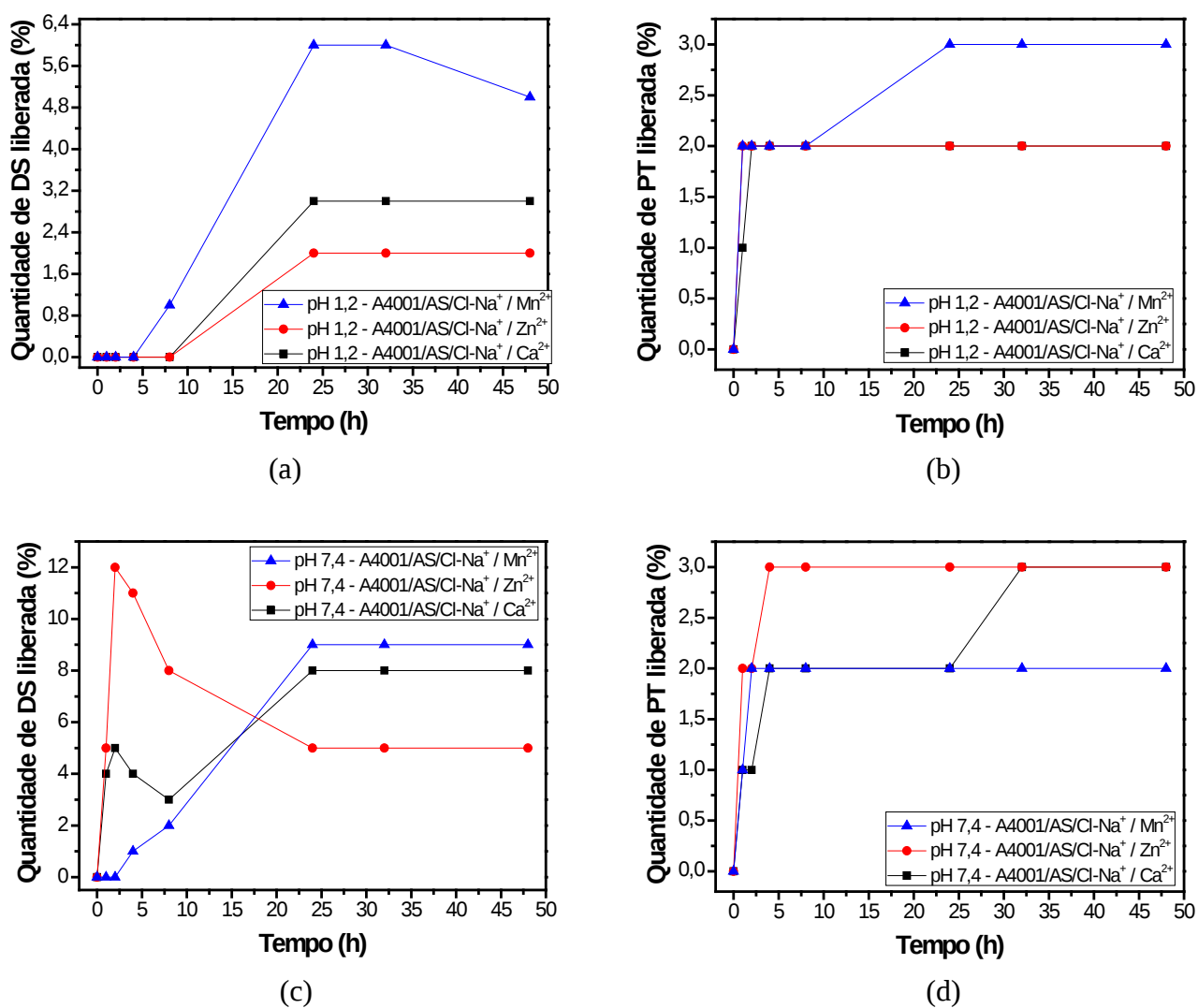
Com base em resultados publicados na literatura, os autores destacam que os hidrogéis reticulados com Ca^{2+} são muito promissores, pois liberaram cerca de 30% do fármaco adsorvido de forma controlada até 32 horas de estudo. Estudos de Niu *et al.* 2019 demonstraram que os hidrogéis desenvolvidos a base de alginato liberaram praticamente 100% do DS adsorvido em 8 horas de estudo em pH 7,4. Já Rao *et al.* 2017, demonstram em estudos publicados que em pH 7,4 algumas formulações apresentaram liberação acima

de 50% do DS adsorvido. A quantidade liberada em miligrama por grama de hidrogel desses ativos em pH 1,2 e 7,4 estão apresentados no Anexo 20.

7.6.2. Liberação controlada de PT e DS a partir de hidrogéis nanocompósitos

O comportamento de liberação de DS e PT para os hidrogéis nanocompósitos contendo 2% m/v de nanoargila está apresentado na Figura 65.

Figura 65 – Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS/Cl-Na⁺ reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em porcentagem e (b) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em porcentagem e (d) quantidade de PT liberada em porcentagem em pH 7,4.



Fonte: Próprio autor

A partir da Figura 65a nota-se que os hidrogéis contendo nanoargila apresentaram uma quantidade liberada de DS menor que os hidrogéis compósitos (Fig. 65a). Neste caso, como destacado no estudo de intumescimento, a nanoargila atua como um reticulador físico minimizando a expansão do hidrogel. Esse fato associado ao pH ácido (1,2), que também dificulta o intumescimento, impedem a migração das moléculas de DS para o meio externo, uma vez que, a pequena expansão não oferece espaço suficiente entre as cadeias para a difusão dessas moléculas (Wang *et al.* 2009; Wang *et al.* 2010; Kevadiya *et al.* 2015).

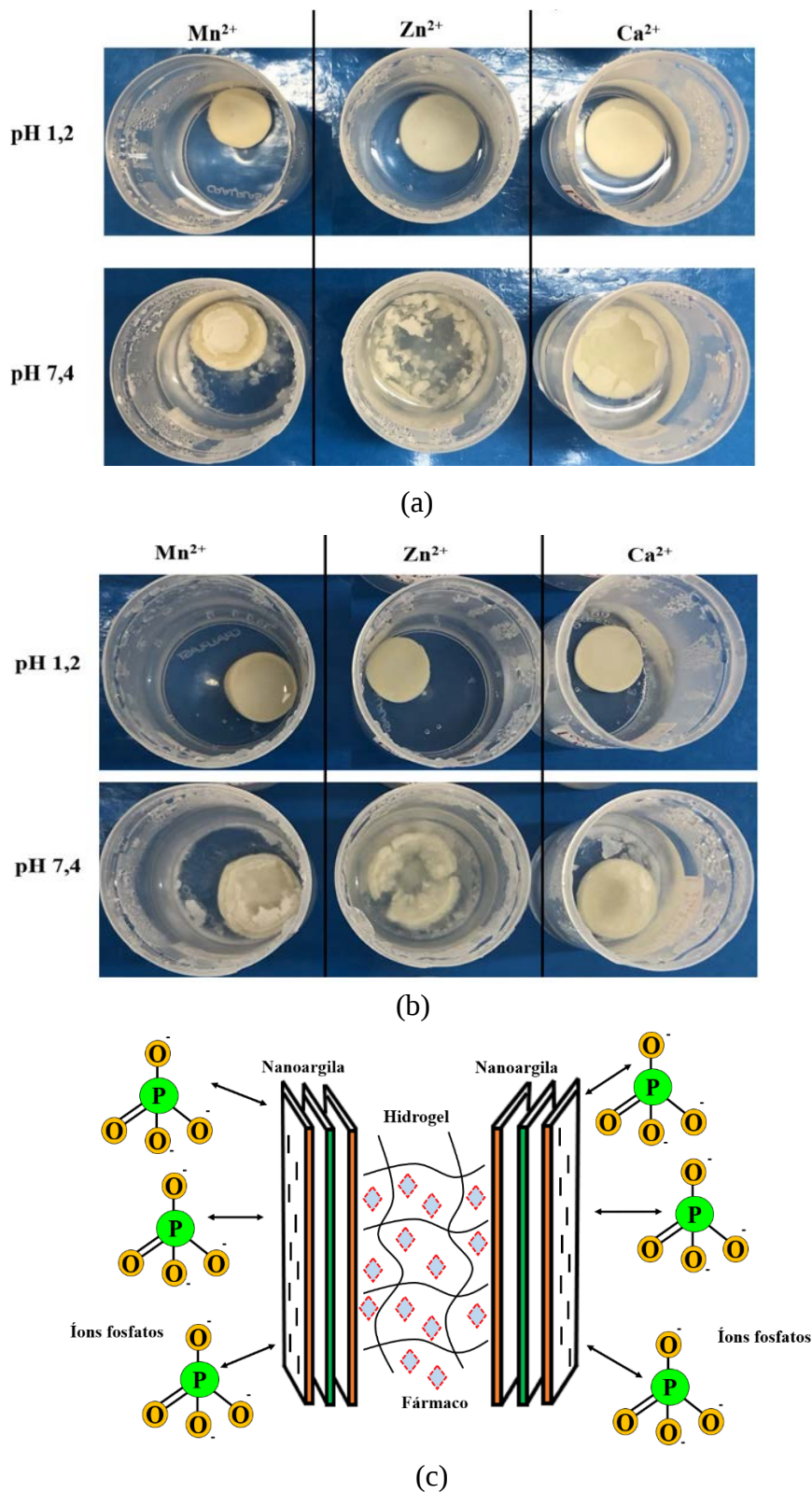
Além disso, tanto o DS quanto PT incorporados nessas formulações contendo nanoargila, possuem um caminho de difusão mais tortuoso que nos hidrogéis compósitos, pois além de ter que romper as interações com os grupamentos polares da matriz polimérica, esses devem vencer as interações resultantes com as plaquetas da nanoargila. Já que, como confirmado pela técnica de difração de raios-X, sua conformação é intercalada, e uma fração de moléculas do fármaco se encontram entre as plaquetas da nanoargila.

Em pH 7,4, os grupamentos do alginato estão predominantemente na forma ionizada COO^- , sendo capazes de interagir com as moléculas de água, intumescendo e aumentando os espaços entre as cadeias que propicia a migração das moléculas, principalmente, de DS para o meio de estudo.

Ademais, ainda em pH 7,4, observa-se que mesmo os íons quelantes presentes (fosfatos) a quantidade liberada ainda é baixa e os hidrogéis permaneceram praticamente intactos (Fig. 66a e 66b). Logo, acredita-se que possivelmente as plaquetas da nanoargila funcionam como uma barreira de repulsão contra os íons PO_4^{3-} , já que possui superfície altamente negativa. Tal efeito repulsivo minimiza parcialmente o sequestro dos íons reticuladores pelos íons fosfatos (Fig. 66c).

É muito difícil mensurar as diferenças entre os reticuladores já que parte do fármaco deve estar incorporado nas plaquetas de nanoargila e não somente no hidrogel.

Figura 66 - Fotografia digital retirada ao final do estudo de liberação dos hidrogéis contendo nanoargila e reticulados com diferentes íons em pH 1,2 e 7,4 (a) DS e (b) PT; (c) modelo representativo da proteção realizada pelas plaquetas de nanoargila contra os íons fosfatos.



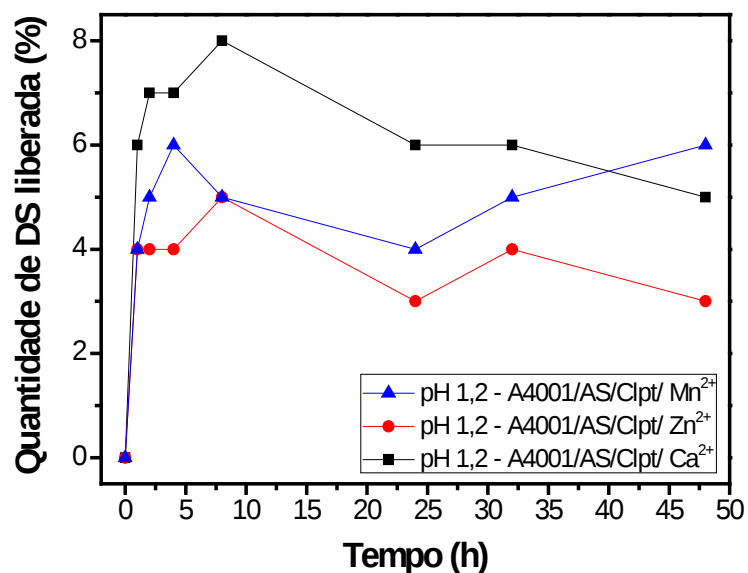
Fonte: Próprio autor

O mesmo efeito em meio ácido (pH 1,2) é observado no comportamento de liberação para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita (Fig. 67). A zeólita também atua como um reticulador físico e impede a relaxação da cadeia polimérica o que prejudica a difusão do fármaco. Mesmo assim, nessa faixa de pH, a zeólita controlou até 8 horas a liberação de DS em meio ácido (Fig. 67a). Já o PT foi liberado totalmente nas primeiras horas do estudo sendo atribuído ao fármaco adsorvido superficialmente.

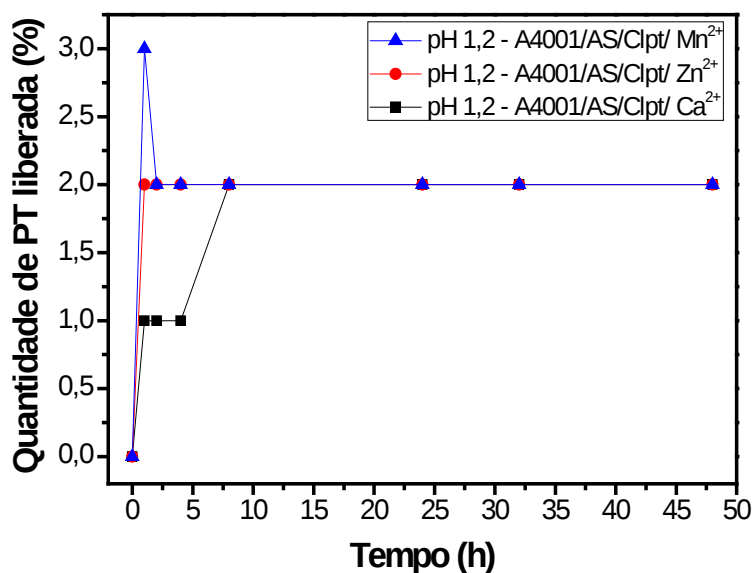
A quantidade liberada em miligrama por grama de hidrogel desses ativos em pH 1,2 e 7,4 para os hidrogéis contendo nanoargila e zeólita estão apresentados nos Anexos 21 e 22, respectivamente.

Por outro lado, em pH 7,4 a liberação de DS foi bem maior que pH 1,2. Neste caso, além da atuação dos grupos fosfatos contribuindo para desintegração do hidrogel (Fig. 68), o intumescimento é maior (visualmente o hidrogel tem maior expansão), facilitando a difusão do DS (**Serri *et al.* 2017**). Diferentemente dos hidrogéis com nanoargila, todos os hidrogéis incorporados com zeólitas se desintegraram (pH 7,4), e por esse motivo observa-se em alguns casos (pH 1,2) que esses hidrogéis apresentaram maior liberação do que os hidrogéis incorporados com nanoargila.

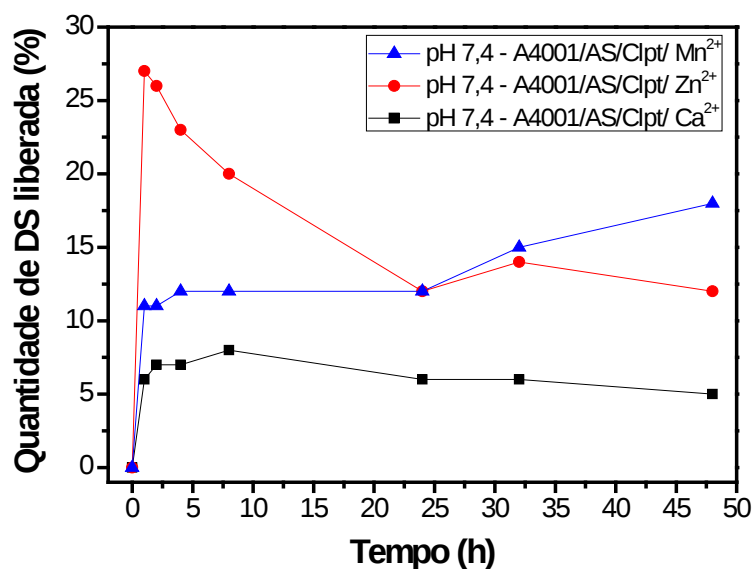
Figura 67 - Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS/Clpt reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em porcentagem e (b) quantidade de DS liberada em porcentagem em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em porcentagem e (d) quantidade de DS liberada em porcentagem em pH 7,4.



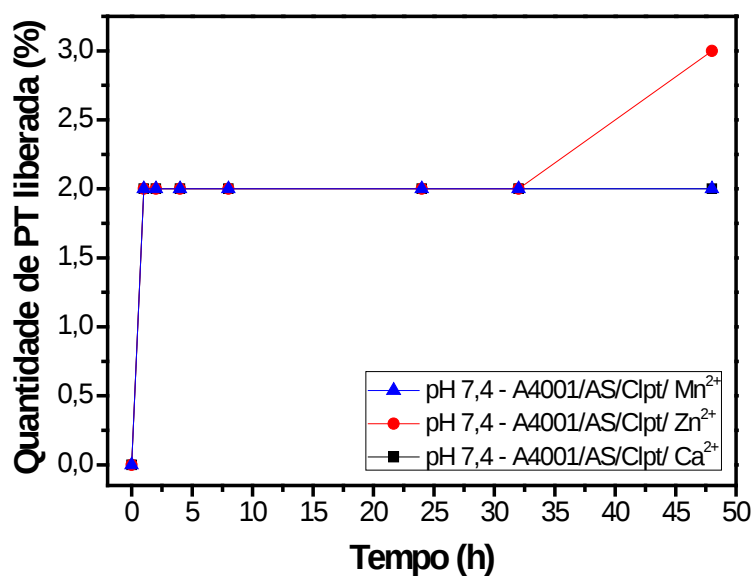
(a)



(b)



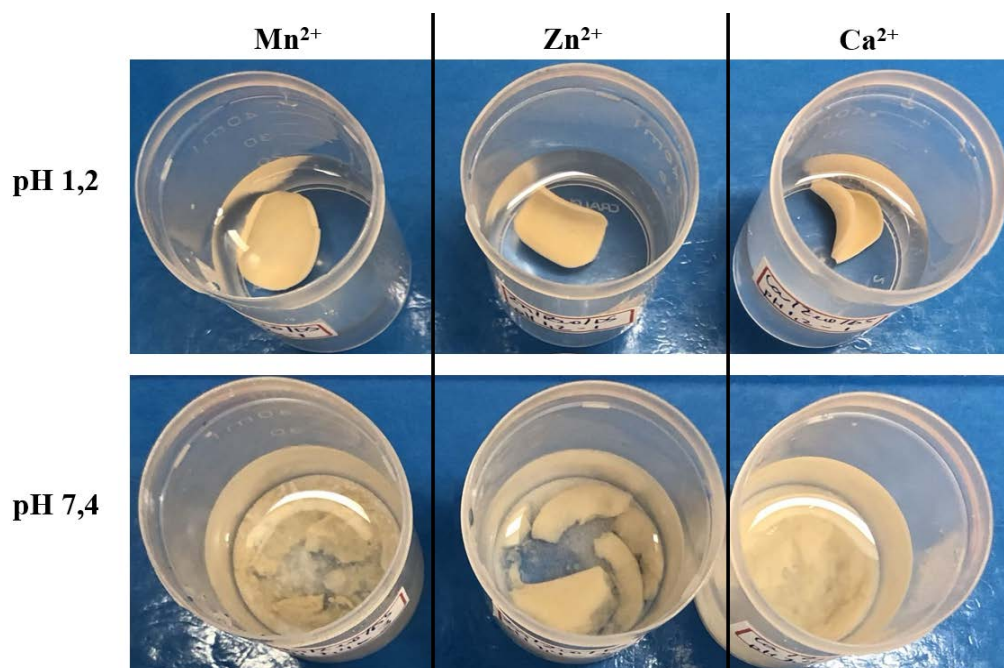
(c)



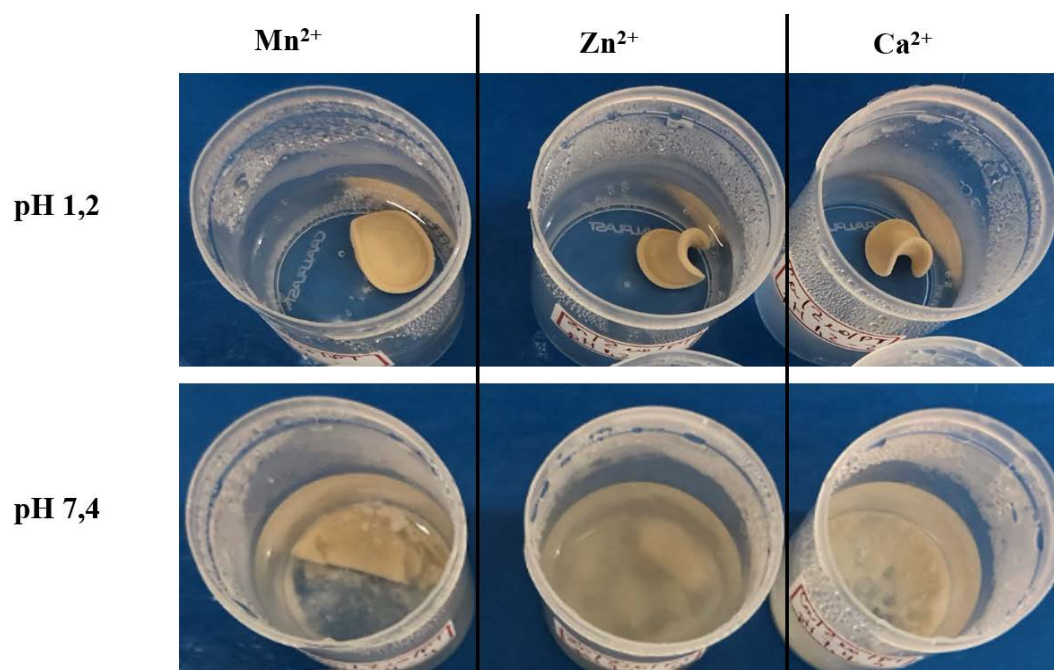
(d)

Fonte: Próprio Autor

Figura 68 - Fotografia digital retirada ao final do estudo de liberação dos hidrogéis contendo zeólita e reticulados com diferentes íons em pH 1,2 e 7,4 (a) DS e (b) PT.



(a)



(b)

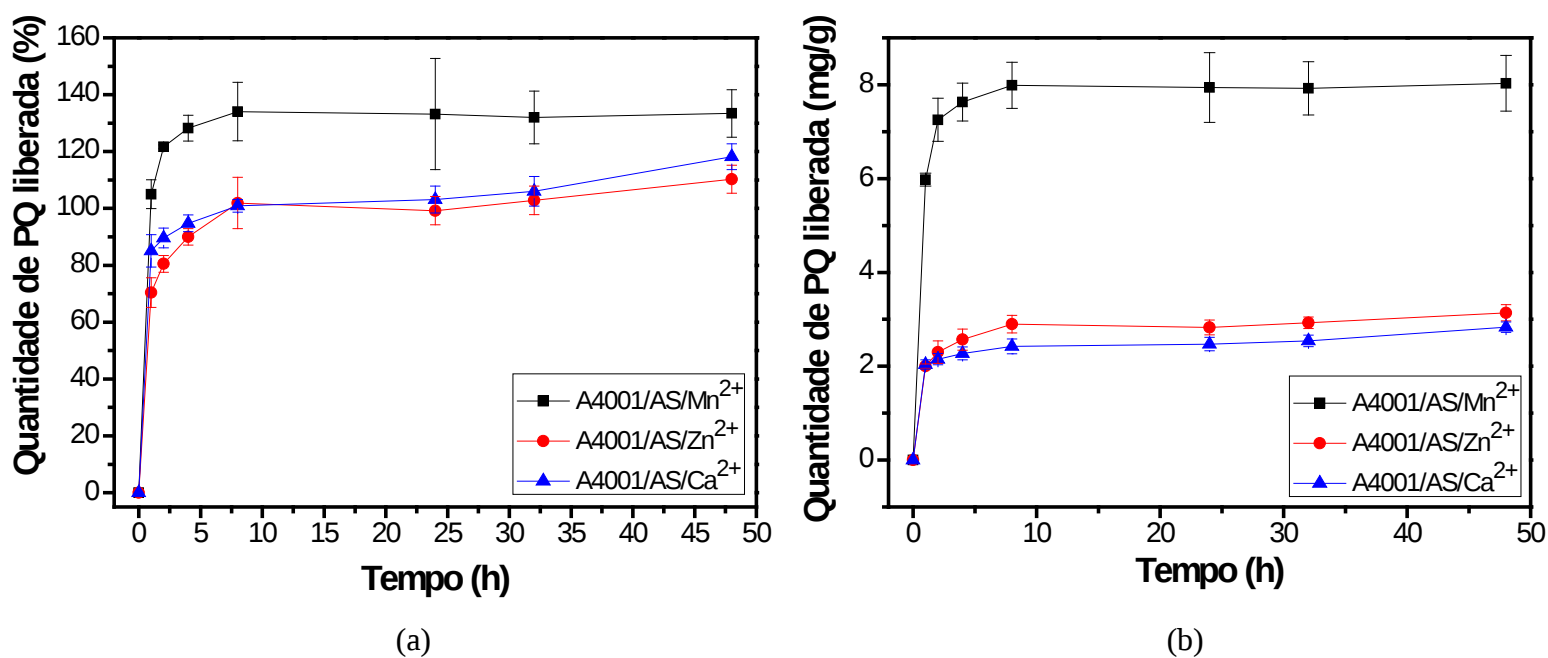
Fonte: Próprio autor

7.6.3. Liberação controlada de PQ a partir de hidrogéis compósitos

Os hidrogéis incorporados com PQ foram imersos em meios contendo água deionizada ou solução tampão pH 7,4 para avaliar o comportamento de liberação. Porém, os hidrogéis compósitos e nanocompósitos não apresentaram liberação do PQ em água deionizada. Logo, os autores relacionam estes resultados com os apresentados na seção 7.4 que informam que a adsorção do PQ pelos hidrogéis aconteceu via adsorção química. Este tipo de adsorção requer força/energia maior para que as ligações existentes entre a cadeias dos hidrogéis e as moléculas de PQ sejam quebradas para ocorrer a liberação do herbicida.

O comportamento de liberação em solução tampão do PQ incorporado nos hidrogéis compósitos estão apresentados na Figura 69.

Figura 69 – Comportamento de liberação do PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de PQ liberada em porcentagem e (b) quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel.



Fonte: Próprio autor

Observa-se na Figura 69a que os hidrogéis compósitos atingiram o equilíbrio em torno de 8 horas, no qual houve a liberação total de todo o PQ absorvido. Os autores acreditam que a quantidade acima de 100% se deve a quantidade de PQ que ficou

adsorvida na superfície do hidrogel não quantificada no processo de retirada do mesmo da solução (**Fernandes *et al.* 2020**).

Nota-se que a cinética de liberação e/ou quantidade de PQ liberada pelos hidrogéis reticulados com Mn^{2+} é maior que os demais íons. Destaca-se que na análise de grau de intumescimento, as cadeias dos hidrogéis compósitos reticulados com Mn^{2+} tem maior expansão, devido a interações menos efetiva que há entre esses íons e os grupos $-COO^-$. Além disso, conforme observado nas micrografias eletrônicas (Fig. 36), o tamanho dos poros desses hidrogéis supracitados são maiores que os hidrogéis reticulados com os outros íons, o que facilita a difusão do herbicida estudado. A alta solubilidade do PQ em água também facilita a difusão de suas moléculas para o meio de dessorção (solução tampão pH 7,4). Ademais, a maior quantidade liberada por esses hidrogéis se deve a maior quantidade também adsorvida no processo de adsorção.

Complementarmente, o processo de liberação controlada de um ativo envolvido em uma estrutura polimérica pode ocorrer por diferentes maneiras dependendo do tipo de ligação que é estabelecida entre essas espécies. Se estiverem unidos por ligações primárias, ou seja, ligação covalente ou iônica, a liberação deste ativo deve ocorrer, principalmente, por desintegração e erosão da estrutura polimérica. Já se estiver interagindo por interações físicas, a liberação ocorre principalmente por processo de difusão. Este processo para os hidrogéis é influenciado intimamente pela capacidade de intumescimento bem como o tamanho dos poros (**Aouada *et al.* 2011b; Silva *et al.* 2011; Jampilek e Král'ová, 2017**).

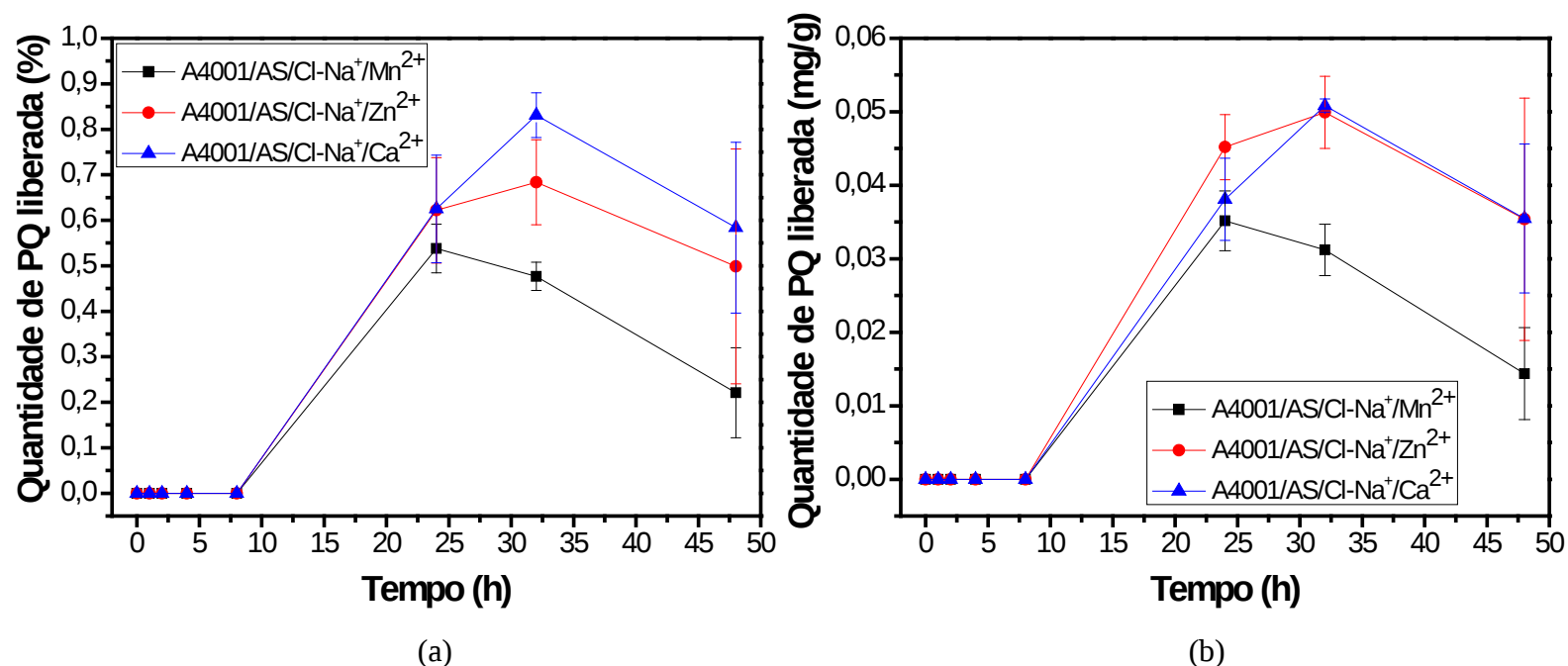
Na análise de isoterma de adsorção, constatou-se com base nos dados da Tabela 8 e 11 que o processo de adsorção do PQ ocorreu por quimissorção sendo categoricamente uma adsorção química. Logo, a liberação ocorreu por meio da desintegração ou erosão da matriz mediante a ação dos íons fosfatos presentes no meio de estudo. O mesmo efeito (desintegração) ocorrido nos hidrogéis carregados com fármacos em pH 7,4 ocorreu nos hidrogéis carregados com PQ.

7.6.4. Liberação de PQ a partir de hidrogéis nanocompósitos

Para os hidrogéis nanocompósitos contendo nanoargila e carregados com PQ, não se observou liberação significativa (Fig. 70). Como mencionado na análise de DRX, as moléculas do PQ se alocaram nas galerias entre uma lamela e outra, dificultando a difusão dessas moléculas para o meio de estudo. Acredita-se ainda que a baixa quantidade liberada esteja relacionada com a ligação química efetuada entre essas espécies,

confirmada pela isoterma de adsorção. Além do mais, destacou-se nesta seção que a difusão das moléculas de PQ a partir dos hidrogéis é governada principalmente por meio do processo de intumescimento, que para esses hidrogéis é atenuado, devido a nanoargila atuar como um reticulador físico na matriz polimérica, diminuindo a capacidade de expansão e dificultando a liberação do herbicida.

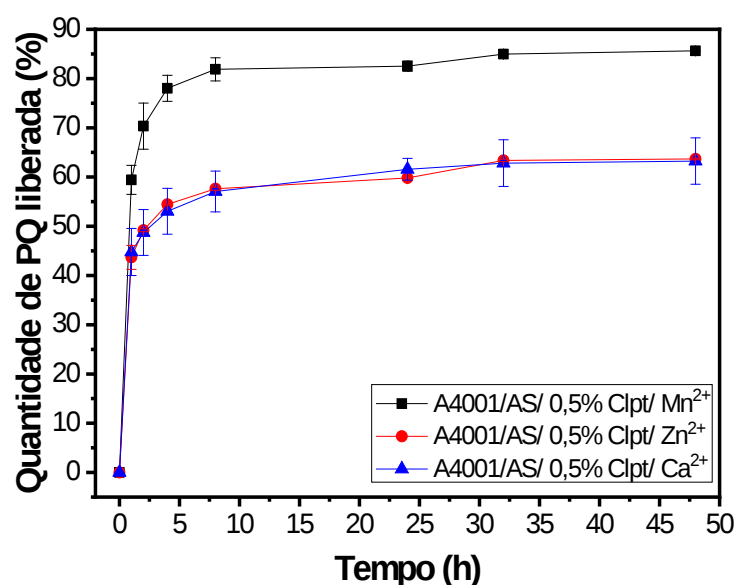
Figura 70 – Comportamento de liberação do PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS contendo 2% m/v de nanoargila e reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de PQ liberada em porcentagem e (b) quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel.



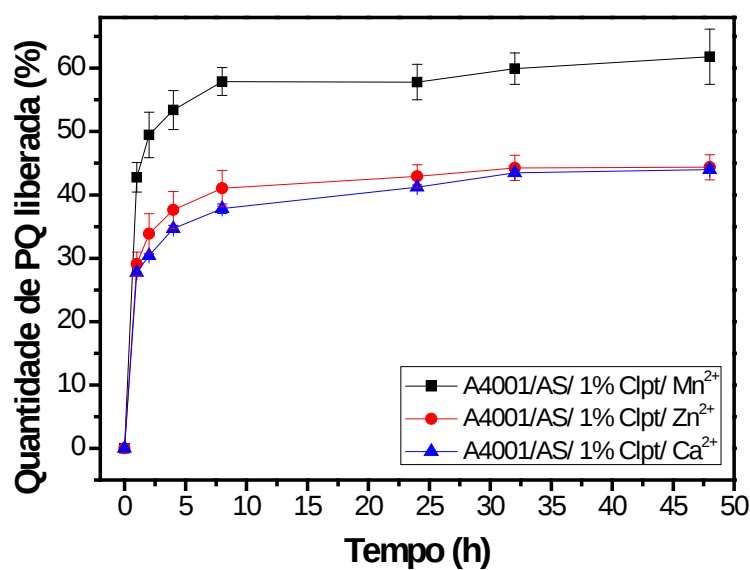
Fonte: Próprio autor

Para os hidrogéis contendo zeólita, observou-se que estes apresentaram uma boa capacidade de liberação e com isso realizou-se a liberação do PQ com diferentes concentrações de zeólita como apresentado na Figura 71. Acredita-se que a questão da zeólita ter liberado o herbicida e a nanoargila não, esteja associado ao fato do PQ não ter se alocado no interior dos canais da zeólita, uma vez que suas moléculas são maiores que os poros zeolíticos.

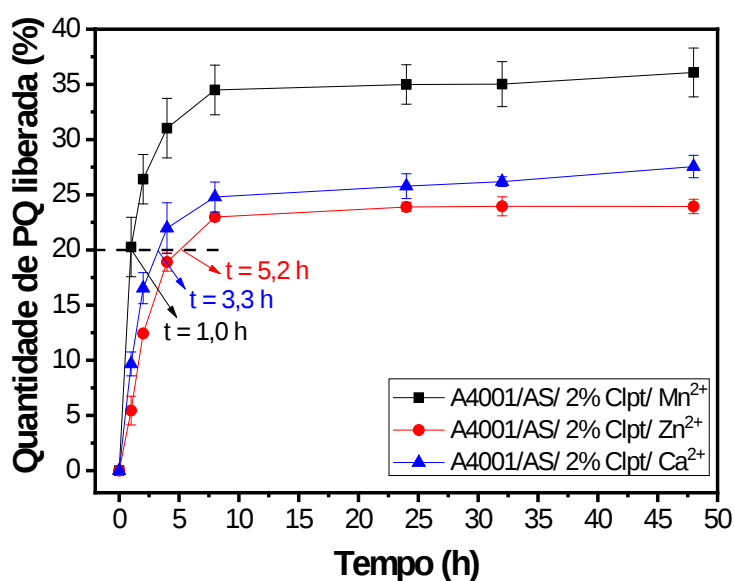
Figura 71 – Comportamento de liberação de PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS contendo diferentes concentrações de zeólita e reticulados com diferentes íons. Quantidade de PQ liberada em porcentagem (a) 0,5% zeólita, (b) 1% zeólita, (c) 2% de zeólita e (d) quantidade de PQ liberada em porcentagem no equilíbrio e (f) quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel contendo 2% zeólita. Diferentes letras e números indicam diferenças significativas em $P < 0,05$ nos diferentes reticuladores e diferentes concentrações de zeólita para o mesmo reticulador, respectivamente. Todas as experiências foram feitas em triplicado ($n = 3$).



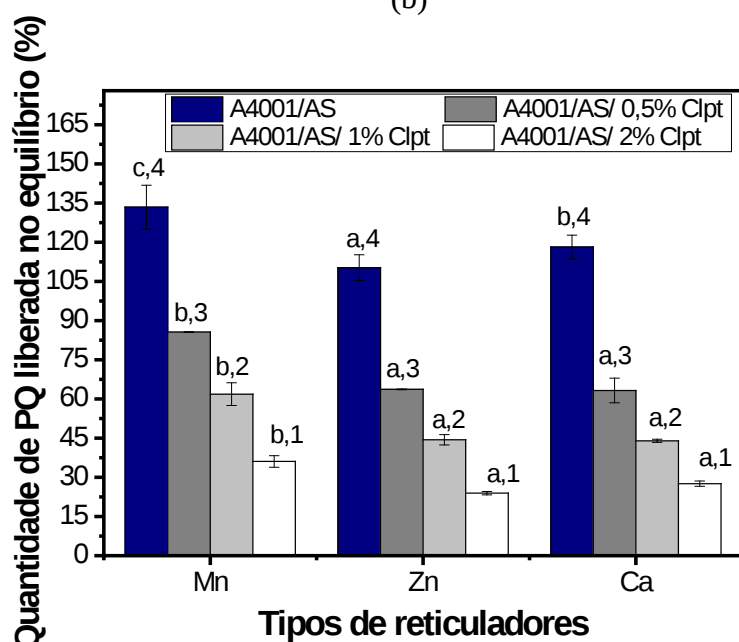
(a)



(b)



(c)



(d)

Fonte: Próprio autor

O aumento na concentração de zeólita diminuiu a quantidade de PQ liberada (Fig. 71d) devido ao aumento na quantidade de regiões polares que provavelmente estão interagindo com as moléculas de PQ dificultando a difusão da mesma. Além disso, com base nos resultados de intumescimento, determinou-se que a zeólita atua como um reticulador físico, o que diminuiu o relaxamento das cadeias poliméricas durante o processo de intumescimento, reduzindo a quantidade de PQ liberado pelos nanocompósitos. Finalmente, o tipo de reticulador influenciou a velocidade da dessorção do herbicida. Por exemplo, o tempo necessário para liberação de 20% de PQ (Fig. 71c) foi de 1,0 h, 3,3 h, e 5,2 h para Mn^{2+} , Ca^{2+} e Zn^{2+} , respectivamente.

A quantidade de PQ liberada em miligrama por grama de hidrogel para os hidrogéis contendo diferentes concentrações de zeólita estão apresentados no Anexo 23.

8. CONCLUSÕES

Levando em consideração todos os resultados apresentados ao longo desta tese, conclui-se que foi possível desenvolver matrizes poliméricas a base de hidrogéis polissacarídicos reticulados com diferentes íons contendo ou não nanoestruturas inorgânicas muito estáveis.

Os diferentes íons reticuladores e as nanoestruturas modificaram boa parte das propriedades investigadas, por exemplo, o grau de intumescimento, a microestrutura, a capacidade de adsorção do PQ e o perfil de liberação dos ativos estudados. Essa modificação pode ser considerada uma alternativa para desenvolver novas estratégias na administração de diferentes ativos.

Destaca-se que as análises espectroscópicas (FTIR) comprovaram evidentemente a formação dos hidrogéis, principalmente pela diminuição na intensidade ou desaparecimento da banda em 1300 cm^{-1} . Além disso, o surgimento de bandas características das nanoestruturas (nanoargila e zeólita) no intervalo do espectro de $400 - 600\text{ cm}^{-1}$ enfatizam que a inserção destas na matriz polimérica. Enfim, o surgimento de bandas do fármaco e do herbicida na estrutura dos hidrogéis indicaram a incorporação efetiva nessas matrizes.

As propriedades térmicas dos hidrogéis compósitos e nanocompósitos são estáveis e não implicará problemas para as aplicações futuras mencionadas nesta tese. Os hidrogéis demonstraram eficiência de encapsulação dos fármacos acima de 70 %. Além

disso, o perfil liberação desses fármacos em pH 7,4 foi quantitativamente maior e mais controlado, por exemplo, hidrogéis controlando a liberação de DS por até 32 h de estudo.

Para os estudos de adsorção de PQ, observou que os hidrogéis possuem comportamento promissor, adsorvendo praticamente todo o PQ presente na solução de 50 mg/L. Sendo assim, aplicações visando outras áreas como remoção de contaminantes podem ser consideradas. Em relação a liberação controlada de PQ os hidrogéis compósitos e contendo zeólita apresentaram perfil promissor. Por outro lado, os hidrogéis contendo nanoargila não liberaram praticamente nenhuma concentração significativa do PQ.

Em suma, entende-se que os resultados aqui apresentados são altamente relevantes e que esses sistemas devem ser considerados para aplicação em locais que necessitam do mecanismo de liberação controlada de fármacos ou herbicida. Por exemplo, os hidrogéis reticulados com Ca^{2+} , apresentaram ótimos resultados de liberação de DS em pH 7,4 e com isso podem ser aplicados nesta área. Por outro lado, os hidrogéis contendo Cl-Na^+ e carregados com PT também demonstraram ótimos resultados de liberação que o potencializa para tratamento de doenças com administrações do PT. Em particular, por não apresentar liberação de PQ, porém possuir excelente capacidade de adsorção, os hidrogéis contendo Cl-Na^+ podem servir como removedores de defensivos agrícolas de corpos hídricos e os contendo zeólita possuem potencial aplicação em sistema de liberação já que em todas as concentrações de zeólita estudadas houve boa quantidade liberada.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABHARI, N; MADADLOU, A; DINI, A; NAVEH, O. H. Textural and cargo release attributes of trisodium citrate cross-linked starch hydrogel. **Food Chemistry**. v. 214, p. 16 – 24, 2017.
- AGULHON, P; MARKOVA, V; ROBITZER, M; QUIGNARD, F; MINEVA, T. Structure of alginates gels: Interaction of diuronate units with divalent cations from density functional calculations. **Biomacromolecules**. v. 13, p. 1899 – 1907, 2012.
- AKBAL, O; VURAL, T; MALEKGHASEMI, S; BOZDOĞAN, B; DENKBAS, E. B. Saponin loaded montmorillonite-human serum albumin nanocomposites as drug delivery system in colorectal cancer therapy. **Applied Clay Science**. v. 166, p. 214 – 222, 2018.
- AKGÜL, M. Enhancement of the anionic dye adsorption capacity of clinoptilolite by Fe³⁺-grafting. **Journal of Hazardous Materials**. v. 267, p. 1 – 8, 2014.
- ALI, A. E; ALARIFI, A. Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems. **Carbohydrate Polymers**. v. 78, p. 725 – 730, 2009.
- ALKRAD, J. A; TALHOUNI, A. A. In vivo and in vitro study of transdermal application of diclofenac sodium using nonionic microemulsions as colloidal drug delivery systems. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 43, p. 27 – 33, 2018.
- AL-REMAWI, M; ALI, A. M. A; KHAMES, A; HAMAIDI, M. Meloxicam-Paracetamol binary solid dispersion systems with Enhanced solubility and dissolution rate: Preparation, characterization, and in vivo evaluation. **Journal of Pharmaceutical Innovation**. v. 12, p. 206 – 215, 2017.
- ALVES, T. V. G. Obtenção e caracterização de hidrogéis de poliacrilamida-co-metilcelulose como sistemas carreadores de cloridrato de propranolol. 2011. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.

- AOUADA, F. A. Síntese e caracterização de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose para liberação controlada de pesticidas. 2009. 141 f. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, SP, 2009.
- AOUADA, F. A; MATTOSO, L. H. C; LONGO, E. Enhanced bulk and superficial hydrophobicities of starch-based bionanocomposites by addition of clay. **Industrial Crops and Products**. v. 50, 449 – 455, 2013.
- AOUADA, F. A; MATTOSO, L. H. C; LONGO, E. New strategies in the preparation of exfoliated thermoplastic starch-montmorillonite nanocomposites. **Industrial Crops and Products**. v. 34, 1502 – 1508, 2011a.
- AOUADA, F. A; MOURA, M. R. de; MATTOSO, L. H. C. 2011b. Biodegradable hydrogel as delivery vehicle for the controlled release of pesticide. In: Stoytcheva, M. (Ed.), Pesticides—Formulations, Effects, Fate. InTech, Rijeka, p. 81–102.
- AOUADA, F. A; MOURA, M. R. de. MENEZES, E. A; NOGUEIRA, A. R. A; MATTOSO, L. H. C. Síntese de hidrogéis e cinética de liberação de amônio e potássio. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**. v. 32, p. 1643 – 1649, 2008.
- ARAÚJO, A; GALVÃO, A; FILHO, C. S; MENDES, F; OLIVEIRA, M; BARBOSA, F; FILHO, M. S; BASTOS, M. Okra mucilage and corn starch bio-based film to be applied in food. **Polymer Testing**. v. 71, p. 352 – 361, 2018.
- ARAÚJO, C. S. T; ALMEIDA, I. L. S; REZENDE, H. C; MARCIONILIO, S. M. L. O; LÉON, J. J. L; DE MATOS, T. N. Elucidation of mechanism involved in adsorption of Pb(II) onto lobeira fruit (*Solanum lycocarpum*) using Langmuir, Freundlich and Temkin isotherms. **Microchemical Journal**. v. 137, p. 348 – 354, 2018.
- BAHRAMI, M. K; MAHDAVINIA, G. R. Carrageenan-based semi-IPN nanocomposite hydrogels: Swelling kinetic and slow release of sequestrene Fe 138 fertilizer. **Azarian Journal of Agriculture**. v. 3, p. 1 – 10, 2016.
- BAKER, S; VOLOVA, T; PRUDNIKOVA, S. V; SATISH, S; PRASAD, N. M. N. Nanoagroparticles emerging trends and future prospect in modern agriculture system. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. v. 53, p. 10 – 17, 2017.

- BAKRUDEEN, H. B; SUDARVIZHI, C; REDDY, B. S. R. Starch nanocrystals based hydrogel: Construction, characterizations and transdermal application. **Materials Science and Engineering C**. v. 68, p. 880 – 889, 2016.
- BARBOSA, D. H. O; MOURA, M. R. de; AOUADA, F. A. Hidrogéis nanocompósitos de polissacarídeo com zeólita: Avaliação do processo de adsorção do pesticida paraquat. **Química Nova**. v. 41, p. 380 – 385, 2018.
- BELIBI, P. C; DAOU, T. J; NDJAKA, J-M. B; MICHELIN, L; BRENDLÉ, J; NSOM, B; DURAND, B. Tensile and water barrier properties of cassava starch composite films reinforced by synthetic zeolite and beidellite. **Journal of Food Engineering**. v. 115, p. 339 – 346, 2013.
- BORTOLIN, A; AOUADA, F. A; MATTOSO, L. H. C; RIBEIRO, C. Nanocomposite PAAm/Methyl Cellulose/Montmorillonite hydrogel: Evidence of synergistic effects for the slow release of fertilizers. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**. v. 61, p. 7431 – 7439, 2013.
- BHATTACHARYYA, A; MUKHERJEE, D; MISHRA, R; KUNDU, P. P. Preparation of polyurethane-alginate/chitosan core shell nanoparticles for the purpose of oral insulin delivery. **European Polymer Journal**. v. 92, p. 294 – 313, 2017.
- BHATTARAI, N; GUNN, J; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 62, p. 83 –99, 2010.
- BORGES, R. S; JESUS, A. C. S. P. S; CARDOSO, L. F; NERI, C. L; MORAIS, R. B; BARROS, V. A; DA SILVA, A. B. F. Chemical advances on design and development of paracetamol derivatives. **Química Nova**. v. 41, p. 1167 – 1177, 2018.
- BOTTA, R; EIAMCHAI, P; HORPRATHUM, M; LIMWICHEAN, S; CHANANONNAWATHORN, C; PATTHANASETTAKUL, V; MAEZONO, R; JOMPHOAK, A; NUNTAWONG, N. 3D structured laser engraves decorated with gold nanoparticle SERS chips for paraquat herbicide detection in environments. **Sensors and Actuators B: Chemical**. v. 304, 127327, 2020.

- BRUXEL, F; LAUX, M; WILD, L. B; FRAGA, M; KOESTER, L. S; TEIXEIRA, H. F. Nanoemulsions as parenteral drug delivery systems. **Química Nova**. v. 35, p. 1827 – 1840, 2012.
- BUŠIĆ, A; BELŠČK-CVITANOVIĆ, A; CEBIN, A. V; KARLOVIĆ, S; KOVAČ, V; ŠPOLJARIĆ, I; MRŠIĆ, G; KOMES, D. Structuring new alginate network aimed for delivery of dandelion (*Taraxacum officinale* L.) polyphenols using ionic gelation and new filler materials. **Food Research International**. v. 111, p. 244 – 255, 2018.
- BUWALDA, S. J; BOERE, K. W. M; DIJKSTRA, P. J; FEIJEN, J; VERMONDEN, T; HENNINK, W. E. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. **Journal of Controlled Release**. v. 190, p. 254 – 273, 2014.
- CALLISTER, W. D. Jr; RETHWISCH, D. G. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução**. 8. ed. LTC, 2012.
- CAMPANHOLA, C; BETTIOL, W. Panorama sobre uso de agrotóxicos no Brasil. **Fórum Nacional de Secretaria de Agricultura**: v. 1, p. 7 – 26, 2002.
- CANEVAROLO, S. V. Jr. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. Análise Térmica – Termogravimetria. 1. ed. São Paulo: Artliber, 2004.
- CANEVAROLO, S. V. Jr. **Ciências dos Polímeros**: Um Texto Básico para Tecnólogos e Engenheiros. Conceito de Polímeros. 3. ed. São Paulo: Artliber, 2006.
- CHATTERJEE, S; LEE, D. S; LEE, M. W; WOO, S. H. Nitrate removal from aqueous solutions by cross-linked chitosan beads conditioned with sodium bisulfate. **Journal of Hazardous Materials**. v. 166, p. 508 – 513, 2009.
- CHEIKH, D; VILLÉN, F. G; MAJDOUB, H; ZAYANI, M. B; VISERAS, C. Complex of chitosan pectin and clay as diclofenac carrier. **Applied Clay Science**. v. 172, p. 155 – 164, 2019a.
- CHEIKH, D; VILLÉN, F. G; MAJDOUB, H; VISERAS, C; ZAYANI, M. B. Chitosan/beidellite nanocomposite as diclofenac carrier. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 126, p. 44 – 53, 2019b.

- CHEN, J. J; AHMAD, A. L; OOI, B. S. Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels for copper ion adsorption: Equilibrium isotherms, kinetic and thermodynamic studies. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 1, p. 339 – 348, 2013.
- CHEN, S. C; WU, Y. C; MI, F. L; LIN, Y. H; YU, L. C; SUNG, H. W. A novel pH-sensitive hydrogel composed of *N,O*-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery. **Journal of Controlled Release**. v. 96, p. 285 – 300, 2004.
- COLLINS, F; ROZHKOVSA, A; OUTRAM, J. G; MILLAR, G. J. A critical review of waste resources, synthesis, and application for Zeolite LTA. **Macroporous and Mesoporous Materials**. v. 291, 109667, 2020.
- COMAPOSADA, J; GOU, P; MARCOS, B; ARNAU, J. Physical properties of sodium alginate solutions and edible wet calcium alginate coatings. **LWT – Food Science and Technology**. v. 64, p. 212 – 219, 2015.
- DAI, D; SUN, S; HONG, Y; GU, Z; CHENG, L; LI, Z; LI, C. Structural and functional characteristics of butyrylated maize starch. **Food Science and Technology – LWT**. v. 112, 108254, 2019.
- DAI, M; LIU, Y; JU, B; TIAN, Y. Preparation of thermoresponsive alginate/starch ether composite hydrogel and its application to the removal of Cu(II) from aqueous solution. **Bioresource Technology**. v. 294, 122192, 2019.
- DEL BEM, M. S. **Modificação química de amido de mandioca e aplicação em emulsão**. 2016. 117 f. Dissertação. (Mestrado em Agronomia) – Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, SP, 2016.
- DENARDIN, C. C; SILVA, L. P. da. Starch granules structure and its regards with physicochemical properties: Revisão bibliográfica. **Ciência Rural**. v. 39, nº 3, p. 945 – 954, 2009.
- DHANUSH, S; SREEJESH, M; BINDU, K; CHOWDHURY, P; NAGARAJA, H. S. Synthesis and electrochemical properties of silver dendrites/rGO composite for

- application in paracetamol sensing. **Materials Research Bulletin**. v. 100, p. 295 – 301, 2018.
- DHATARWAL, P; SENGWA, R. J; CHOUDHARY, S. Effect of intercalated and exfoliated montmorillonite clay on the structural, dielectric and electrical properties of plasticized nanocomposite solid polymer electrolytes. **Composites Communications**. v. 5, p. 1 – 7, 2017.
- DINU, M. V; LAZAR, M. M; DRAGAN, E. S; Dual ionic cross-linked alginate/clinoptilolite composite microbeads with improved stability and enhanced sorption properties for methylene blue. **Reactive and Functional Polymers**. v. 116, p. 31 – 40, 2017.
- DODERO, A; PIANELLA, L; VICINI, S; ALLOISIO, M; OTTONELI, M; CASTELLANO, M. Alginate-based hydrogels prepared via ionic gelation: An experimental design approach to predict the crosslinking degree. **European Polymer Journal**. v. 118, p. 586 – 594, 2019.
- DRAGAN, E. S; DINU, M. V; Polysaccharides constructed hydrogels as vehicles for proteins and peptides. A review. **Carbohydrate Polymers**. v. 225, 115210, 2019.
- ETCHEVERRY, M; CAPPA, V; TRELLES, J; ZANINI, G. Montmorillonite-alginate beads: Natural mineral and biopolymers based sorbent of paraquat herbicides. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 5, p. 5868 – 5875, 2017.
- FAN, Y; XU, J; GAO, X; FU, X; YANG, X. Effect of alginate on the release of amide nitrogen for soilless cultivation application. **Scientia Horticulturae**. v. 256, 108545, 2019.
- FELIX, M; MARTINEZ, I; ROMERO, A; PARTAL, P; GUERRERO, A. Effect of pH and nanoclay content on the morphology and physicochemical properties of soy protein/montmorillonite nanocomposite obtained by extrusion. **Composites Part B: Engineering**. v. 140, p. 197 – 203, 2018.
- FERNANDES, R. S; AOUADA, F. A; MOURA, M. R. de. Optimization of synthesis of intercalated nanocomposite hydrogels for future application in the medical area **Química Nova**. v. 40, p.60 – 67, 2017.

- FERNANDES, R. S; MOURA, M. R. de; GLENN, G. M; AOUADA, F. A. Thermal, microstructural, and spectroscopic analysis of Ca^{2+} alginate/clay nanocomposite hydrogel beads. **Journal of Molecular Liquids**. v. 265, p. 327 – 336, 2018.
- FERNANDES, R. S. Síntese e caracterização de hidrogéis nanoestruturados contendo argila e zeólita com potencialidade de aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos. 2016. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Departamento de Física e Química, Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Ilha Solteira, 2016.
- FERNANDES, R. S. YONEZAWA, U. G; MOURA, M. R. de; AOUADA, F. A. Effect of crosslinker and nanostructure on adsorption and release of paraquat herbicide from different natural hydrogel nanocomposites. **International Journal of Advances in Medical Biotechnology**. v. 2. p. 1 – 8, 2020.
- FERRAG, Y; MALMIR, S; MONTERA, B; RICO, M; RODRÍGUEZ-LLAMAZARES, S; BARRAL, L; BOUZA, R. Starch edible films loaded with donut-shaped starch microparticles. **LWT – Food Science and Technology**. v. 98, p. 62 – 68, 2018.
- FOO, K. Y; HAMEED, B. H. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. **Chemical Engineering Journal**. v. 156, p. 2 – 10, 2010.
- FOSSO-KANKEU, E; MITTAL, H; WAANDERS, F; RAY, S. S. Thermodynamic properties and adsorption behavior of hydrogel nanocomposites for cadmium removal from mine effluents. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**. v. 48, p. 151 – 161, 2017.
- GALINDO, A. L; VISERAS, C; CEREZO, P. Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic Products. **Applied Clay Science**. v. 36, p. 51 – 63, 2007.
- GÁMIZ, B; LÓPEZ-CABEZA, R; FACENDA, G; VELARDE, P; HERMOSÍN, M. C; COX, L; CELIS, R. Effect of synthetic clay and biochar addition on dissipation and enantioselectivity of tebuconazole and metalaxyl in an agricultural soil: Laboratory and field experiments. **Agriculture, Ecosystems & Environment**. v. 230, p. 32 – 41, 2016.

- GANGULY, S; MONDAL, S; DAS, P; BHAWAL, P; MAITY, P. P; GHOSH, S; DHARA, S; DAS, N. C. Design of psyllium-g-poly(acrylic acid-co-sodium acrylate)/cloisite 10a semi-IPN nanocomposite hydrogel and its mechanical, rheological and controlled drug release behaviour. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 111, p. 983 – 998, 2018.
- GARCIA, J. A. F. Síntese e caracterização de novos bionanocompósitos híbridos constituídos por polissacarídeos carboximetilcelulose e nanoargila com possível aplicação para remoção ou liberação controlada de defensivo agrícola paraquat. 2018. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Departamento de Física e Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Ilha Solteira, SP, 2018.
- GARCIA, J; RUIZ-DURÁNTEZ, E; VALDERRUTEN, N. E. Interpenetrating polymer networks hydrogels of chitosan and poly(2-hydroxyethyl methacrylate) for controlled release of quetiapine. **Reactive and Functional Polymers**. v. 117, p. 52 – 59, 2017.
- GENNARO, B. de; CATALANOTTI, L; CAPPELLETI, P; LANGELLA, A; MERCURIO, M; SERRI, C; BIONDI, M; MAYOL, L. Surface modified natural zeolite as a carrier for sustained diclofenac release: A preliminary feasibility study. **Colloids and Surface B: Biointerfaces**. v. 130, p. 101 – 109, 2015.
- GHADIRI, M; CHRZANOWSKI, W; LEE, W. H; FATHI, A; DEHGHANI, F; ROHANIZADEH, R. Physico-chemical, mechanical and cytotoxicity characterizations of Laponite®/alginate nanocomposite. v. 85, p. 64 – 73, 2013.
- GIERSZEWSKA, M; OSTROWSKA-CZUBENKO, J; CHRZANOWSKA, E. pH-responsive chitosan/alginate polyelectrolyte complex membranes reinforced by tripolyphosphate. **European Polymer Journal**. v. 101, p. 282 – 290, 2018.
- GIROTO, A. S; CAMPOS, A; PEREIRA, E. I; CRUZ, C. C. T; MARCONCINI, J. M; RIBEIRO, C. Study of a nanocomposite starch-clay for slow-release of herbicides: evidence of synergistic effects between the biodegradable matrix and exfoliated clay on herbicide release control. **Journal of Applied Polymer Science**. v. 131, p. 1 – 9, 2014.

- GLENN, G. M; ORTS, W; IMAM, S; CHIOU, B-S; WOOD, D. F. **Starch Polymers:** From Genetic Engineering to Green Applications. Chapter 15 – Starch Plastic Packaging and Agriculture Applications. 1. ed. Estados Unidos: Elsevier, 2014.
- GOLAFSHAN, N; REZAHASANI, R; ESFAHANI, M. T; KHARAZIHA, M; KHORASANI, S. N. Nanohybrid hydrogels of laponite: PVA-alginate as a potential wound healing material. **Carbohydrate Polymers**. v. 176, p. 392 – 401, 2017.
- GONÇALVES, W. P; SILVA, V. J; GOMES, J; MENEZES, R. R; NEVEZ, G. A; FERREIRA, H. C; SANTANA, L. N. L. Avaliação da influência de diferentes tratamentos térmicos sobre as transformações de fases esmectitas. **Cerâmica**. v. 60, p. 316 – 322, 2014.
- GUILHERME, M. R; AOUADA, F. A; FARJADO, A. R; MARTINS, A. F; PAULINO, A. T; DAVI, M. F. T; RUBIRA, A. F; MUNIZ, E. C. Superabsorbent hydrogels based on polysaccharides for application in agriculture as soil conditioner and nutrient carrier: A review. **European Polymer Journal**. v. 72, p. 365 – 385, 2015.
- GUO, X; WANG, J. Comparison of linearization methods for modeling the Langmuir adsorption isotherm. **Journal of Molecular Liquids**. v. 296, 111850, 2019.
- HAAJ, S. B; MAGNIN, A; PÉTRIER, C; BOUFI, S. Starch nanoparticles formation via high power ultrasonication. **Carbohydrate Polymers**. v. 92, p. 1625 – 1632, 2013.
- HAN, Y. S; LEE, S. Y; YANG, J. H; HWANG, H. S; PARK, I. Paraquat release control using intercalated montmorillonite compounds. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. v. 71, p. 460 – 463, 2010.
- HARPER, B. A; BARBUT, S; LIM, L-T; MARCONE, M. F. Effect of various gelling cations on the physical properties of “wet” alginate films. **Journal of Food Science**. v. 79, p. E562 – E567, 2014.
- HE, J; NI, F; CUI, A; CHEN, X; DENG, S; SHEN, S; HUANG, C; YANG, G; SONG, C; ZHANG, J; TIAN, D; LONG, L; ZHU, Y; LUO, L. New insight into adsorption and co-adsorption of arsenic and tetracycline using a Y-immobilized graphene oxide-alginate hydrogel: Adsorption behaviours and mechanisms. **Science of the Total Environment**. v. 701, 134363, 2020.

- HSU, S. T; PAN, T. C. Adsorption of paraquat using methacrylic acid-modified rice husk. **Bioresource Technology**. v. 98, p. 3617-3621, 2007.
- HUA, S; MA, H; LI, X; YANG, H; WANG, A. pH – sensitive sodium alginate/poly (vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca^{2+} crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 46, p. 517 – 523, 2010.
- HU, Q; ZHANG, Z. Application of Dubinin-Radushkevich isotherm model at the solid/solution interface: A theoretical analysis. **Journal of Molecular Liquids**. v. 277, p. 646 – 648, 2019.
- IBRAHIM, S; NAWWAR, G. A. M; SULTAN, M. Development of bio-based polymeric hydrogel: Green, sustainable and low cost plant fertilizer packaging material. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 4, p. 203 – 210, 2016.
- JAMPÍLEK, J; KRÁL'OVÁ, K. 2017. Nanopesticide: Preparation, targeting and controlled release. In: New Pesticides and Soil Sensors. p. 81 -127.
- JEPPU, G. P; CLEMENT, T. P. A modified Langmuir-Freundlich isotherm model for simulating pH-dependent adsorption effects. **Journal of Contaminant hydrology**. v. 129-130, p. 46 – 53, 2012.
- JOHNSON, E. B. G; ARSHAD, S. E. Hydrothermally synthesized zeolites based on kaolinite: A review. **Applied Clay Science**. v. 97-98, p. 215 – 221, 2014.
- JUNIOR, C. R. F; TANAKA, F. N; BORTOLIN, A; MOURA, M. R. de; AOUADA, F. A. Thermal and morphological Characterization of highly porous nanocomposites for possible application in potassium controlled release. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 131, p. 2205 – 2212, 2018.
- KARNIK, S; JAMMALAMADAKA, U. M; TAPPA, K. K; GIORNO, R; MILLS, D. K. Performance evaluation of nanoclay enriched anti-microbial hydrogels for biomedical application. **Heliyon**. v. 2, e00072, 2016.
- KEAWKUMAY, C; RONGCHAPO, W; SOSA, N; SUTHIRAKUN, S; KOLEVA, I. Z; ALEKSANDROV, H. A; VAYSSILOV, G. N; WITTAYAKUN, J. Paraquat

- adsorption on NaY zeolite at various Si/Al ratios: A combined experimental and computational study. **Materials Chemistry and Physics**. v. 238, 121824, 2019.
- KEVADIYA, B. D; RAJKUMAR, S; BAJAJ, H. C. Application and evaluation of layered silicate-chitosan composites for site specific delivery of diclofenac. **Biocybernetics and Biomedical Engineering**. v. 35, p. 120 – 127, 2015.
- KHADRA, I; OBEID, M. A; DUNN, C; WATTS, S; HALBERT, G; FORD, S; MULLEN, A. Characterization and optimization of diclofenac sodium orodispersible thin film formulation. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 561, p. 43 – 46, 2019.
- KOH, S. M; DIXON, J. B. Preparation and application of organo-minerals as sorbents of phenol, benzene and toluene. **Applied Clay Science**. v. 18, p. 111 – 122, 2001.
- KULKARNI, R. V; WAGH, Y. J; SETTY, C. M; AS, B. Development and characterization os sodium alginate-hydroxypropyl methylcellulose-polyester multilayered hydrogel membranes for drug delivery through skin. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**. v. 50, p. 490 – 497, 2011.
- LAGHRIB, F; BAKASSE, M; LAHRICH, S; EL MHAMMEDI, M. A. Electrochemical sensors for improved detection of paraquat in food samples: A review. **Materials Science and Engineering: C**. v. 107, 110349, 2020.
- LE CORRE, D; ANGELLIER-COUSSY, H. Preparation and application of starch nanoparticles for nanocomposites: A review. **Reactive and Functional Polymers**. v. 85, p. 97 – 120, 2014.
- LEE, K. Y; MOONEY, D. J. Alginate: properties and biomedical applications. **Progress Polymer Science**. v. 37, p. 106 – 126, 2012.
- LIANG, J; YAN, H; PULIGUNDLA, P; GAO, X; ZHOU, Y; WAN, X. Applications of chitosan nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of tea polyphenols: A review. **Food Hydrocolloids**. v. 69, p. 286 – 292, 2017.
- LI, H; HONG, T; ZHU, Q; WANG, S; HUANG, T; LI, X; LIAN, Q; GE, R. S. Paraquat exposure delays late-stage Leydig cell differentiation in rats during puberty. **Environmental Pollution**. v. 255, 113316, 2019.

- LIU, X; XIE, W; YU, X; TAN, C. Z; CAO, J; CHEN, Y. Clinoptilolite tailored to methane or nitrogen selectivity through different temperature treatment. **Chemical Physics Letters**. v. 707, p. 75 – 79, 2018.
- LI, X; Li, Q; Xu, X; Su, Y; YUE, Q; GAO, B. Characterization, swelling and slow-release properties of a new controlled release fertilizer based on wheat straw cellulose hydrogel. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**. v. 60, p. 564 – 572, 2016.
- LILING, G; DI, Z; JIACHAO, X; XIN, G; XIAOTING, F; QING, Z. Effects of ionic crosslinking on physical and mechanical properties of alginate mulching films. **Carbohydrate Polymers**. v. 136, p. 259 – 269, 2016.
- LIMA, B. N. B; CABRAL, T. B; NETO, R. P. C; TAVARES, M. I. B; PIERUCCI, A. P. T. Characterization of commercial edible starch flours. **Polímeros**. v. 22, p. 486 – 490, 2012.
- LIMA, D. S; NETO-TENÓRIO, E. T; TENÓRIO-LIMA, M. K; GUILHERME, M. R; SCARIOT, D. B; KANAMURA, C. V; MUNIZ, E. C; RUBIRA, A. F. pH-responsive alginate-based hydrogels for protein delivery. **Journal of Molecular Liquids**. v. 262, p. 29 – 36, 2018.
- LISBOA, M. S. Obtenção e caracterização do sistema compósito alginato de sódio-dióxido de titânio em formas de pó e de membrana. 2011. 173 f. Tese (Doutorado em Físico-Química) – Centro de Ciências Exatas e da Terra. Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN, 2011.
- LONAPPAN, L; BRAR, S. K; DAS, R. K; VERMA, M; SURAMPALLI, R. Y. Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity – A review. **Environment International**. v. 96, p. 127 – 138, 2016.
- LOPES, C. M; BETTENCOURT, C; ROSSI, A; BUTTINI, F; BARATA, P. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 510, p. 144 – 158, 2016.
- LYRA, M. A. M. de; SOBRINHO, J. L. S; BRASILEIRO, M. T; ROCA, M. F. L. de; BARRAZA, J. A; VIANA, O. S. de; NETO, P. J. R. Sistemas matriciais hidrofílicos

- e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 26, p. 784 – 793, 2007.
- MAHDAVINIA, G. R; AGHAIE, H; SHEYKHLOIE, H; VARDINI, M. T; ETEMADI, H. Synthesis of CarAlg/MMt nanocomposite hydrogels and adsorption of cationic Crystal violet. **Carbohydrate Polymers**. v. 98, p. 358 – 365, 2013.
- MAHINROOSTA, M; FARSANGI, Z. J; ALLAHVERDI, A; SHAKOORI, Z. Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. **Materials Today Chemistry**. v. 8, p. 42 – 55, 2018.
- MAHMOOD, K; KAMILAH, H; SHANG, P. L; SULAIMAN, S; ARIFFIN, F; ALIAS, A. K. A review: Interaction of starch/non-starch hydrocolloid blending and the recent food applications. **Food Bioscience**. v. 19, p. 110 – 120, 2017.
- MAIA, G. S; ANDRADE, J. R. de; SILVA, M. G. C. da; VIEIRA, M. G. A. Adsorption of diclofenac sodium onto commercial organoclay: Kinetic, equilibrium and thermodynamic study. **Power Technology**. v. 345, p. 140 – 150, 2019.
- MANSOURI, N; RIKHTEGAR, N; PANAHI, H. A; ATABI, F; SHAHRAKI, B. K. Porosity, characterization and structural properties of natural zeolite – Clinoptilolite – as a sorbent. **Environmental Protection Engineering**. v. 39, p. 140 – 152, 2013.
- MARTINS, M; BARROS, A. A; QURAIISHI, S; GURIKOV, P; RAMAN, S. P; SMIRNOVA, I; DUARTE, A. R. C; REIS, R. L. Preparation of macroporous alginate-based aerogels for biomedical applications. **The Journal of Supercritical Fluids**. v. 106, p. 152 – 159, 2015.
- MARTÍNEZ-GOMEZ, F; GUERRERO, J; MATSUHIRO, B; PAVEZ, J. In vitro release of metformin hydrochloride from sodium alginate/polyvinyl alcohol hydrogels. **Carbohydrate Polymers**. v. 155, p. 182 – 191, 2017.
- MATTOSO, L. H. C; MEDEIROS, E. S. de; NETO, L. M. A revolução nanotecnológica e o potencial para o agronegócio. **Revista de Política Agrícola**. n°. 4, p. 38 – 46, 2005.

- McDONAGH, A. F; TAJBER, L. The control of paracetamol particles size and surface morphology through crystallization in a spray dryer. **Advanced Powder Technology**. v. 31, p. 287 – 299, 2019.
- MELO, J. V. S. de; TRICHÊS, G. Evaluation of properties and fatigue life estimation of asphalt mixture modified by organophilic nanoclay. **Construction and Building Materials**. v. 140, p. 364 – 373, 2017.
- MENG, Y; LU, J; CHENG, Y; LI, Q; WANG, H. Lignin-based hydrogels: A review of preparation, properties, and application. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 135, p. 1006 – 1019, 2019.
- MINAKAWA, A. F. K; FARIA-TISCHER, P. C. S; MALI, S. Simple ultrasound method to obtain starch micro and nanoparticles from cassava, corn and yam starches. **Food Chemistry**. v. 238, p. 11 – 18, 2019.
- MONTASER, A. S; REHAN, M; EL-NAGGAR, M. E. pH-thermosensitive hydrogel basedon polyvinyl alcohol/sodium alginate/N-isopropylacrylamide composite for treating re-infected wounds. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 124, p. 1016 – 1024, 2019.
- MORAES, M. A. de; COCENZA, D. S; VASCONCELLOS, F. C; FRACETO, L. F; BEPPU, M. M. Chitosan and alginate biopolymer membranes for remediation of contaminated water with herbicides. **Journal of Environmental Management**. v. 131, p. 222 – 227, 2013.
- MORALES, R. L. C; GERARDO, J. L. G; NAVARRO, K. G; SÁNCHEZ, J. E. Ligninolytic enzyme production by white rot fungi during paraquat (herbicide) degradation. **Revista Argentina de Microbiología**. v. 49, p. 189 – 196, 2017.
- MORARIU, S; BERCEA, M; GRADINARU, L. M; ROSCA, I; AVADANEI, M. Versatile poly(vinyl alcohol)/clay physical hydrogels with tailorable structure as potential candidates for wound healing applications. **Materials Science and Engineering: C**. v. 1029, 110395, 2020.
- MURSHID, S; DHAKSHINAMOORTHY, G. P. Biodegradation of sodium diclofenac and mefenamic acid: Kinetic studies, identification of metabolites and analysis of

- enzyme activity. **International Biodeterioration & Biodegradation**. v. 144, 104756, 2019.
- NANDI, G; CHANGDER, A; GHOSH, L. K. Graft-copolymer of polyacrylamide-tamarind seed gum: Synthesis, characterization and evaluation of flocculating potential in peroral paracetamol suspension. **Carbohydrate Polymers**. v. 215, p. 213 – 225, 2019.
- NANO.GOV. Nanotechnology 101. **National Nanotechnology Initiative**. Disponível em: <<https://www.nano.gov/nanotech-101>>. Acesso em: 21 maio 2020.
- NAYAK, A. K; PAL, D. Development of pH-sensitive tamarindo seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium delivery using response surface methodology. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 49, p. 784 – 793, 2011.
- NEIDRAUER, M; ERCAN, U; BHATTACHARYYA, A; SAMUELS, J; SEDLAK, J; TRIKHA, R; BARBEE, K. A; WEINGARTEN, M. S; JOSHI, S. G. Antimicrobial efficacy and wound-healing property of a topical ointment containing nitric-oxide-loaded zeolites. **Journal of Medical Microbiology**. v. 63, p. 203 – 209, 2014.
- NEZAMZADEH-EJHIEH, A; TAVAKOLI-GHINANI, S. Effect of nano-sized natural clinoptilolite modified by the hexadecyltrimethyl ammonium surfactant on cephalexin drug delivery. **Comptes Rendus Chimie**. v. 17, p. 49 – 61, 2014.
- NIU, B; JIA, J; WANG, H; CHEN, S; CAO, W; YAN, J; GONG, X; LIAN, X; LI, W; FAN, Y-Y. *In vitro* and *in vivo* release of diclofenac sodium-loaded sodium alginate/carboxymethyl chitosan-ZnO hydrogel beads. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 141, p. 1191 – 1198, 2019.
- NOOSHKAM, M; VARIDI, M. Maillard conjugate-based delivery systems for the encapsulation, protection, and controlled release of nutraceuticals and food bioactive ingredients: A review. **Food Hydrocolloids**. v. 100, 105389, 2020.
- OGUNSONA, E; OJOGBO, E; MEKONNEN, T. Advanced material applications of starch and its derivatives. **European Polymer Journal**. v. 108, p. 570 – 581, 2018.

- OLAD, A; DOUSTDAR, F; GHAREKHANI, H. Starch-based semi-IPN hydrogel nanocomposite integrated with clinoptilolite: Preparation and swelling kinetics study. **Carbohydrate Polymers**. v. 200, p. 516 – 528, 2018a.
- OLAD, A; POURKHIYABI, M; GHAREKHANI, H; DOUSTDAR, F. Semi-IPN superabsorbent nanocomposite based on sodium alginate and montmorillonite: Reaction parameters and swelling characteristics. **Carbohydrate Polymers**. v. 190, p. 295 – 306, 2018b.
- OLIVEIRA, A. D. de; CASTRO, L. D. C. de; JUNG, M. K; PESSAN, L. A. Influência da modificação da argila montmorillonita nas propriedades mecânicas, termomecânicas e morfológicas de nanocompósitos de blendas de poliamida 6/acrilonitrila-EPDM-estireno. **Polímeros**. v. 25, p. 219 – 228, 2015.
- PACHECO, L. R. E. Obtenção e caracterização de uma matriz polimérica a base de alginato com diferentes agentes reticulantes. 2016. 74 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) – Centro de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, RJ, 2016.
- PACHECO, M. T; MORENO, F. J; MORENO, R; VILLAMIEL, M; HERNANDEZ, O. H. Morphological, technological and nutritional properties of flours and starches from mashua (*Tropaeolum tuberosum*) and melloco (*Ullucus tuberosus*) cultivated in Ecuador. **Food Chemistry**. v. 301, 125268, 2019.
- PAN, X. Y; QIAO, X. C; Influences of nitrite on paracetamol degradation in dielectric barrier discharge reactor. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. v. 180, p. 610 – 615, 2019.
- PARAGINSKI, R. T; VANIER, N. L; MOOMAND, K; OLIVEIRA, M. de.; ZAVAREZE, E. R; SILVA, R. M; FERREIRA, C. D; ELIAS, M. C. Characteristics of starch isolated from maize as a function of grain storage temperature. **Carbohydrate Polymers**. v. 102, p. 88 – 94, 2014.
- PASPARAKIS, G; BOUROPOULOS, N. Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate-chitosan beads. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 323, p. 34 – 42, 2006.

- PAWAR, S. N; EDGAR, K. J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. **Biomaterials**. v. 33, p. 3279 – 3305, 2012.
- PERUSSOLO, M. C; GUILOSKI, I. C; LIROLA, J. R; FOCKINK, D. G; CORSO, C. R; BOZZA, D. C; PRODOCIMO, V; MELA, M; RAMOS, L. P; CESTARI, M. M; ACCO, A; ASSIS, H. C. S. de. Integrated biomarker response index to assess toxic effects of environmentally relevant concentrations of paracetamol in a neotropical catfish (*Rhamdia quelen*). **Ecotoxicology and Environmentally Safety**. v. 182, 109438, 2019.
- PINHAS, M. D; PELED, H. B. A quantitative analysis of alginate swelling. **Carbohydrate Polymers**. v. 79, p. 1020 – 1027, 2010.
- PIRES, A. L. R; MOTTA, L. A; DIAS, A. M. A; SOUZA, H. C. de; MORAES, A. M; BRAGA, M. E. M. Towards wound dressing with improved properties: Effects of poly(dimethylsiloxane) on chitosan-alginate films loaded with thymol and beta-carotene. **Materials Science and Engineering: C**. v. 2018, p. 595 – 605, 2018.
- PLOTEGHER, F.; RIBEIRO, C. Caracterização de compósitos baseados em amido termoplástico e materiais de alta área superficial: zeólita e sílica coloidal. In: **WORKSHOP DA REDE DE NANOTECNOLOGIA APLICADA AO AGRONEGÓCIO**, 2012, Fortaleza. Anais. São Carlos: Embrapa Instrumentação; Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2012. p. 168- 170.
- POORGHOLY, N; MASSOUMI, B; JAYMAND, M. A novel starch-based stimuli-responsive nanosystem for theranostic applications. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 97, p. 654 – 661, 2017.
- POURMORTAZAVI, S. M; MARASHIANPOUR, Z; KARIMI, M. S; MAHAMMAD-ZADEH, M. Electrochemical synthesis and characterization of zinc carbonate and zinc oxide nanoparticles. **Journal of Molecular Structure**. v. 1099, p. 232 – 238, 2015.
- PUKCOTHANUNG, Y; SIRITANON, T; RANGSRIWATANANON, K. The efficiency of zeolite Y and surfactant-modified zeolite Y for removal of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium ion. **Microporous and Mesoporous Materials**. v. 258, p. 131 – 140, 2018.

- QIN, Y; LIU, C; JIANG, S; XIONG, L; SOL, Q. Characterization of starch nanoparticles prepared by nanoprecipitation: Influence of amylose content and starch type. **Industrial Crops and Products**. v. 87, p. 182 – 190, 2016.
- QI, X; QIN, X; YANG, R; QIN, J; LI, W; LUAN, K; WU, Z; SONG, L. Intra-articular administration of chitosan thermosensitive *in situ* hydrogels combined with diclofenac sodium-loaded alginate microspheres. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 105, p. 122 – 130, 2016.
- QUINA, F. H. Nanotecnologia e o meio ambiente: perspectiva a riscos. **Química Nova**. v. 27, p. 1028 – 1029, 2004.
- RAFIEL, B; GHOMI, F. A. Preparation and characterization of the Cloisite Na⁺ modified with cationic surfactants. **Iranian Journal of Crystallography and Mineralogy**. Mashhad. v. 21, n. 2, p. 25 – 32, 2013.
- RANGABHASHIYAM, S; ANU, N; NANDAGOPAL, M. S. G; SELVARAJU, N. Relevance of isotherm models in biosorption of pollutants by agricultural by products. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 2, p. 398 – 414, 2014.
- RAO, K. M; KUMAR, A; HAN, S. S. Poly(acrylamidoglycolic acid) nanocomposite hydrogels reinforced with cellulose nanocrystals for pH-sensitive controlled release of diclofenac sodium. **Polymer Testing**. v. 64, p. 175 – 182, 2017.
- RASHIDZADEH, A; OLAD, A; SALARI, D; REYHANITABAR, A. On the preparation and swelling properties of hydrogel nanocomposite based on Sodium alginate-*g*-Poly (acrylic acid-*co*-acrylamide)/Clinoptilolite and its application as slow release fertilizer. **Journal of Polymer Research**. v. 21, p. 1 – 15, 2014.
- RASHIDZADEH, A; OLAD, A. Slow-release NPK fertilizer encapsulated by NaAlg-*g*-poly(AA-*co*-AAM)/MMT superabsorbent nanocomposite. **Carbohydrate Polymers**. v. 114, p. 269 – 278, 2014.
- RASHIDZADEH, A; OLAD, A; REYHANITABAR, A. Hydrogel/c clinoptilolite nanocomposite-coated fertilizer: swelling, water-retention and slow-release fertilizer properties. **Polymer Bulletin**. v. 72, p. 2667 – 2684, 2015.

- RITCHER, P. L; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**. v. 5, p. 37 – 42, 1987.
- ROSSET, M; SFREDDO, L. W; HIDALGO, G. E; LOPEZ, O. W. P; FÉRIS, L. A. Adsorbents derived from hydrotalcites for the removal of diclofenac in wastewater. **Applied Clay Science**. v. 175, p. 150 – 158, 2019.
- ROTKO, K. T; JAWORSKA, I; JEDRUCHNIEWICZ, K. Application of unmodified boron-doped diamond electrode for determination of dopamine and paracetamol. **Microchemical Journal**. v. 146, p. 664 – 672, 2019.
- SAARAI, A; KASPARKOVA, V; SEDLACEK, T; SAHA, P. On the development and characterization of crosslinked sodium alginate/gelatin hydrogels. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**. v. 18, p. 152 – 166, 2013.
- SALARBASHI, D; NOGHABI, M. S; BAZZAZ, B. S. F; SHAHABI-GHAHFARROKHI, I; JAFARI, B; AHMADI, R. Eco-friendly soluble soybean polysaccharide/nanoclay Na⁺ bionanocomposite: Properties and characterization. **Carbohydrate Polymers**. v. 169, p. 524 – 532, 2017.
- SANCHIS, M. J; CARSÍ, M; CULEBRAS, M; GÓMEZ C. M; RODRIGUEZ, S; TORRES, F. G. Molecular dynamics of carrageenan composites reinforced with Cloisite Na⁺ montmorillonite nanoclay. v. 176, p. 117 – 126, 2017.
- SENNA, A. M; BOTARO, V. R. Biodegradable hydrogel derived from cellulose acetate and EDTA as a reduction substrate of leaching NPK compound fertilizer and water retention in soil. **Journal of Controlled Release**. v. 260, p. 194 – 201, 2017.
- SEOK, J. Y; LEE, D. J; LIM, S. T; REDDY, C. K. Preparation and characterization of inclusion complexes between debranched maize starches and conjugated linoleic acid. **Food Hydrocolloids**. v. 96, p. 503 – 509, 2019.
- SERRI, C; DE GENNARO, B; QUAGLIARIELLO, V; LAFAIOLLI, R. V; DE ROSA, G; CATALANOTTI, L; BIONDI, M; MAYOL, L. Surface modified zeolite-based granulates for the sustained release of diclofenac sodium. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 99, p. 202 – 208, 2017.

- SILVA, M. S; COCENZA, D. S; GRILLO, R; MELO, N. F. S. de; TONELLO, P. S; OLIVEIRA, L. C. de; CASSIMIRO, D. L; ROSA, A. H; FRACETO, L. F. Paraquat-loaded alginate/chitosan nanoparticles: Preparation, characterization and soil sorption studies. **Journal of Hazardous Materials**. v. 190, p. 366 – 374, 2011.
- SILVERSTEIN, R. M; WEBSTER, F. X; KIMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Espectrometria no infravermelho. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- SINHA, V; CHAKMA, S. Advances in the preparation of hydrogel for wastewater treatment: A concise review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 7, 103295, 2019.
- SIROUSAZAR, M. Mechanism of gentamicin sulphate release in nanocomposite hydrogel drug delivery systems. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 23, p. 619 – 621, 2013.
- SOARES, G. A; CASTRO, A. D. de; CURY, B. S. F; EVANGELISTA, R. C. Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac. **Carbohydrate Polymers**. v. 91, p. 135 – 142, 2013.
- SOUZA, I. M. S; GURGEL, G. C. S; MEDEIROS, A. M; ZONTA, E; RUIZ, J. A. C; PASKOCIMAS, C. A; MOTTA, F. V; BOMIO, M. R. D. The use of clinoptilolite as carrier of nitrogenated fertilizer with controlled release. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 6, p. 4171 – 4177, 2018.
- STANLY, S; JELMY, E. J; NAIR, C. P. R; JOHN, H. Carbon dioxide adsorption studies on modified montmorillonite clay/reduced graphene oxide hybrids at low pressure. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 7, 103344, 2019.
- STRACCIA, M. C; ROMANO, I; OLIVA, A; SANTAGATA, G; LAURIENZO, P. Crosslinker effects on functional properties of alginate/N-succinylchitosan based hydrogels. **Carbohydrate Polymers**. v. 108, p. 321 – 330, 2014.
- STREHLOW, B; DE MOL, F; GEROWITT, B. Herbicide intensity depends on cropping system and weed control target: Unraveling the effects in field experiments. **Crop Protection**. v. 129, 105011, 2020.

- SUNDARRAJARAN, P; ESWARAN P; MARIMUTHU, A; SUBHADRA, L. B; KANNAIYAN, P. One pot synthesis and characterization of alginate stabilized semiconductor nanoparticles. **Bulletin of the Korean Chemical Society**. v. 33, p. 3218 – 3224, 2012.
- SUN, K; SHI, Y; WANG, X; LI, Z. Sorption and retention of diclofenac on zeolite in the presence of cationic surfactant. **Journal of Hazardous Materials**. v. 323, p. 584 – 592, 2017a.
- SUN, K; SHI, Y; WANG, X; RASMUSSEN, J; LI, Z; ZHU, J. Organokaolin for the uptake of pharmaceuticals diclofenac and chloramphenicol from water. **Chemical Engineering Journal**. v. 330, p. 1128-1136, 2017b.
- TABASUM, S; YOUNAS, M; ZAEEM, M. A; MAJEED, I; MAJEED, M; NOREEN, A; IQBAL, M. N; ZIA, K; M. A review on blending of corn starch with natural and synthetic polymers, and inorganic nanoparticles with mathematical modeling. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 122, p. 969 – 996, 2019.
- TANAKA, F. C. Síntese, caracterização e avaliação de novos nanocompósitos híbridos como carreadores para liberação controlada de pesticida. 2019. 156 f. Tese (Doutorado em Ciência dos Materiais) – Departamento de Física e Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Ilha Solteira, SP, 2019.
- TANAKA, F. N; JUNIOR, C. R. F; MOURA, M. R. de; AOUADA, F. A. Water absorption and physicochemical characterization of novel zeolite-PMAA-co-PAAm nanocomposites. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**. v. 18, p.7286 – 7295, 2018.
- TAVAKOLI, J; LAISAK, E; GAO, M; TANG, Y. AIEgen quantitatively monitoring the release of Ca^{2+} during swelling and degradation process in alginate hydrogels. **Materials Science and Engineering: C**. v. 104, 109951, 2019.
- TEIXEIRA, B. S; GARCIA, R. H. L; NELIDA, P. Y. I. T; MASTRO, L D. Comparison of gamma radiation effects on natural corn and potato starches and modified cassava starch. **Radiation Physics and Chemistry**. v. 142, p. 44 – 49, 2018.

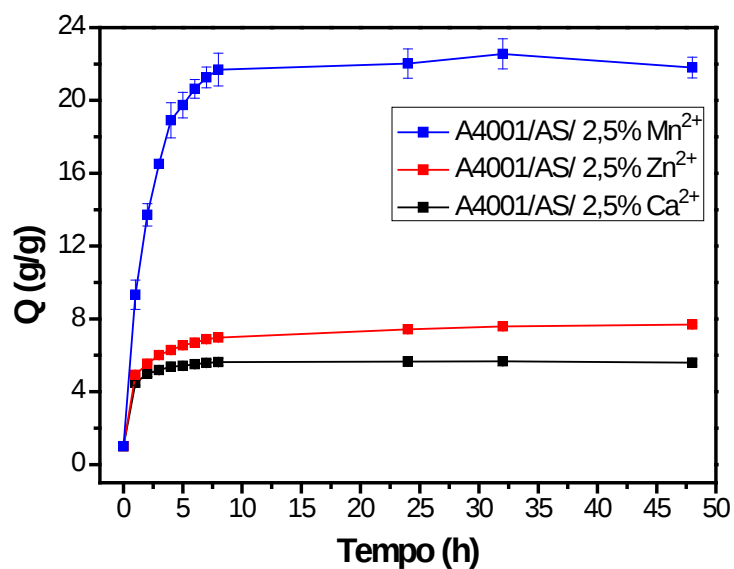
- TENÓRIO-LIMA, M. K; TENÓRIO-NETO, E. T; GARCIA, F. P; NAKAMURA, C. V; GUILHERME, M. R; MUNIZ, E. C; PINEDA, E. A. G; RUBIRA, A. F. **Journal of Molecular Liquids**. v. 210, p. 100 – 105, 2015.
- TREENATE, P; MONVISADE, P. *In vitro* drug release profiles of pH-sensitive hydroxyethylacryl chitosan/sodium alginate hydrogels using paracetamol as a soluble model drug. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 99, p. 71 – 78, 2017.
- THAKUR, S; PANDEY, S; AROTIBA, O. A. Development of a sodium alginate-based organic/inorganic superabsorbent composite hydrogel for adsorption of methylene blue. **Carbohydrate Polymers**. v. 153, p. 34 – 46, 2016.
- TIAN, H; WANG, K; LIU, D; YAN, J; XIANG, A; RAJULU, A. V. Enhanced mechanical and thermal properties of poly (vinyl alcohol)/corn starch blends by nanoclay intercalation. **International Journal of Biological Macromolecules**. v.101, p. 314 – 320, 2017.
- TORRES, M. L; FERNANDEZ, J. M; DELLATORRE, F. G; CORTIZO, A. M; OBERTI, T. G. Purification of alginate improves its biocompatibility and eliminates cytotoxicity in matrix for bone tissue engineering. **Algal Research**. v. 40, p. 1 – 10, 2019.
- ULLAH, F; OTHMAN, M. B. H; JAVED, F; AHMAD, Z; AKIL, H. M. Classification, processing and application of hydrogels: A review. **Materials Science and Engineering C**. v. 57, p. 414 – 433, 2015.
- UNAGOLLA, J. M; JAYASURIYA, A. C. Hydrogel-based 3D bioprinting: A comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives. **Applied Materials Today**. v. 18, 100479, 2019.
- VASQUES, C. T. Preparação e caracterização de filmes poliméricos a base de amido de milho e polipirrol para aplicação como biomaterial. 2007. 124 f. Tese (Doutorado em Físico-Química) – Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2007.
- VIEIRA, L. H; RODRIGUES, V; MARTINS, L. Seed-assisted behavior of zeolite crystallization. **Química Nova**. v. XY, p. 1 – 10, 2014.

- XIAO, X; YU, L; XIE, F; BAO, X; LIU, H; JI, Z; CHEN, L. One-step method to prepare starch-based superabsorbent polymer for slow release of fertilizer. **Chemical Engineering Journal**. v. 309, p. 607 – 619, 2017.
- WAGNER, A; ELDAWUD, R; WHITE, A; AGARWAL, S; STUECKLE, T. A; SIERROS, K. A; ROJANASAKUL, Y; GUPTA, R. K; DINU, C. Z. Toxicity evaluations of nanoclays and thermally degraded byproducts through spectroscopical and microscopical approaches. **Biochimica et Biophysica Acta - (BBA)**. v. 1861, p. 3406 – 3415, 2017.
- WANG, Q; ZHANG, J; WANG, A. Preparation and Characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Polymers**. v. 78, p. 731 – 737, 2009.
- WANG, Q; XIE, X; ZHANG, X; ZHANG, J; WANG, A. Preparation and swelling properties of pH-sensitive composite hydrogel beads based on chitosan-g-poly (acrylic acid)/vermiculite and sodium alginate for diclofenac controlled release. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 46, p. 356 – 362, 2010
- WU, L; DU, C; HE, J; YANG, Z; LI, H. Effective adsorption of diclofenac sodium from neutral aqueous solution by low-cost lignite activated cokes. **Journal of Hazardous Materials**. v. 384, 121284, 2020.
- WU, L; WANG, Q; TANG, N; GAO, L. Preparation of ionic liquids/montmorillonite composites and its application for diclofenac sodium removal. **Journal of Contaminant Hydrology**. v. 220, p. 1 – 5, 2019.
- WU, T; HUANG, J; JIANG, Y; HU, Y; YE, X; LIU, D; CHEN, J. Formation of hydrogels based on chitosan/alginate for the delivery of lysozyme and their antibacterial activity. **Food Chemistry**. v. 240, p. 361 – 369, 2018.
- YANG, C. H; WANG, M. X; HAIDER, H; YANG, J. H; SUN, J-Y; CHEN, Y. M; ZHOU, J; SUO, Z. Strengthening alginate/polyacrylamide hydrogels using various multivalent cations. **ACS Applied Materials & Interfaces**. v. 5, p. 10418 – 10422, 2013.

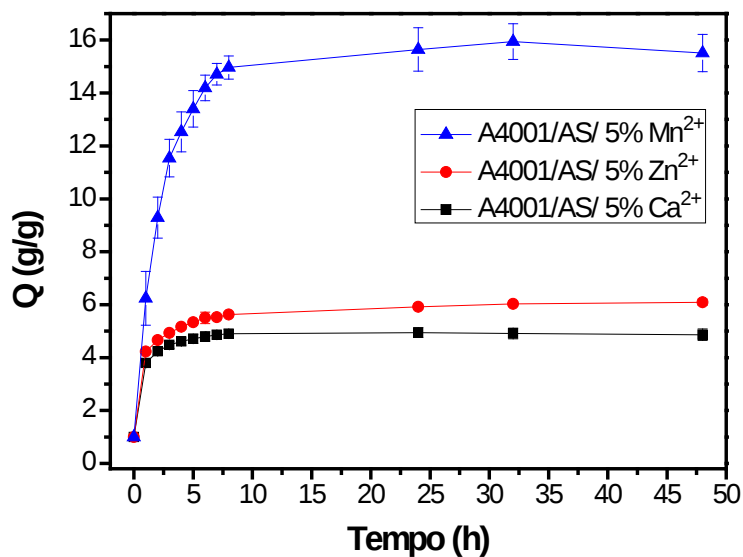
- YANG, M; WANG, L; XIA, Y. Ammonium persulphate induced synthesis of polymethyl methacrylate grafted sodium alginate composite films with high strength for food packaging. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 124, p. 1238 – 1245, 2019.
- YILDIZ, Z. I; UYAR, T. Fast-dissolving electrospun nanofibrous films of paracetamol/cyclodextrin inclusion complexes. **Applied Surface Science**. v. 492, p. 626 – 633, 2019.
- YIN, Z. C; WANG, Y. L; WANG, K. A pH-responsive composite hydrogel beads based on agar and alginate for oral drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 43, p. 12 – 18, 2018.
- YU, C; TANG, X; LIU, S; YANG, Y; SHEN, X; GAO, C. Laponite crosslinked starch/polyvinyl alcohol hydrogels by freezing/thawing process and studying their cadmium ion absorption. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 117, p. 1 – 6, 2018.
- ZHU, B; MA, D; WANG, J; ZHANG, S. Structure and properties of semi-interpenetrating network hydrogel based on starch. **Carbohydrate Polymers**. v. 133, p. 448 – 455, 2015.
- ZHU, B; LI, K; WANG, W; NING, L; TAN, H; ZHAO, X; YIN, H. Preparation of trisaccharide from alginate by a novel alginate lyase Alg7A from marine bacterium *Vibrio* sp. W13. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 139, p. 879 – 885, 2019.
- ZOHURIAAN-MEHR, M. J; OMIDIAN, H; DOROUDIANI, S; KABIRI, K. Advances in non-hygienic applications of superabsorbent hydrogel materials. **Journal Material Science**. v. 45, p. 5711 – 5735, 2010.

10. ANEXOS

Anexo 1 – Cinética de intumescimento dos hidrogéis reticulados com 2,5 e 5% de Mn^{2+} , Zn^{2+} e Ca^{2+} . Tanto (a) como (b) são preparados com 2% A4001/1% AS.



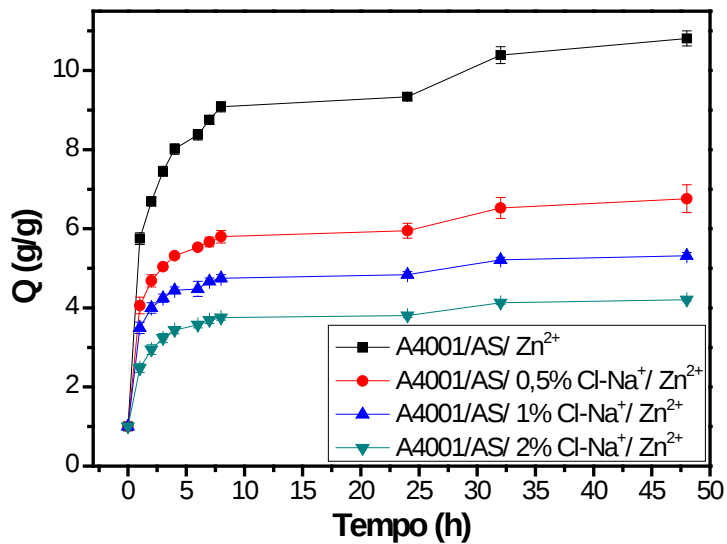
(a)



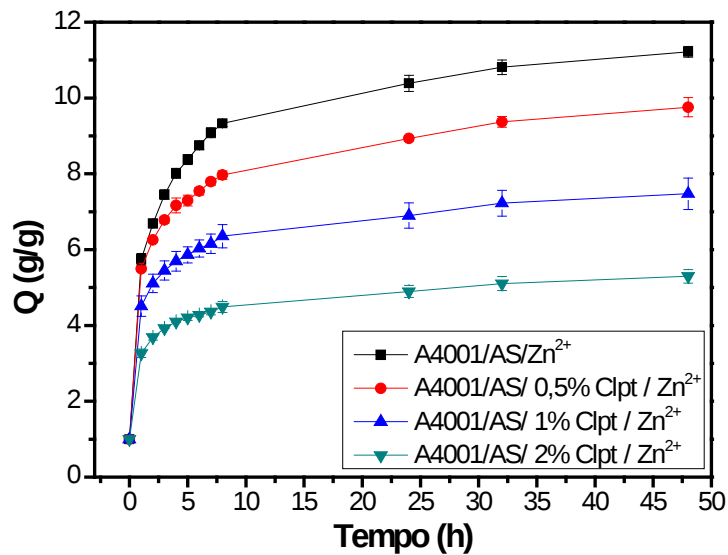
(b)

Fonte: Próprio autor

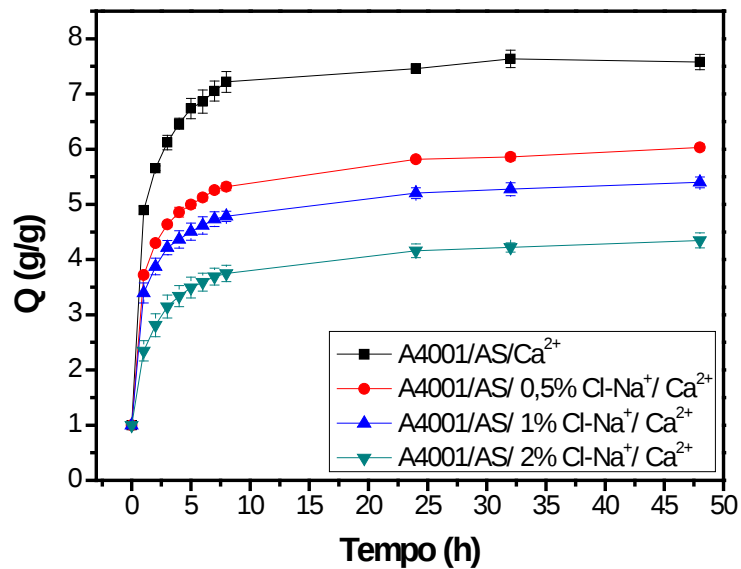
Anexo 2 - Cinética de intumescimento dos hidrogéis reticulados com 1% Zn^{2+} ou Ca^{2+} com diferentes concentrações de nanoestruturas. (a) e (c) hidrogéis contendo com Cl-Na^+ ; (b) e (d) hidrogéis contendo Clpt.



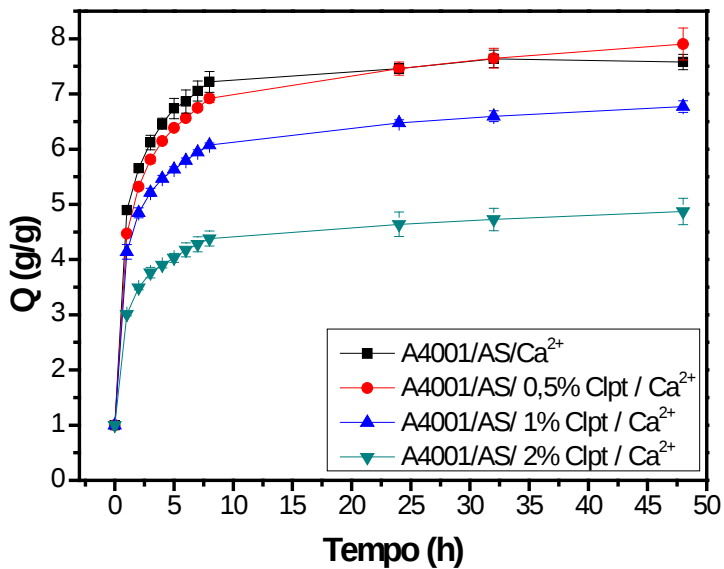
(a)



(b)



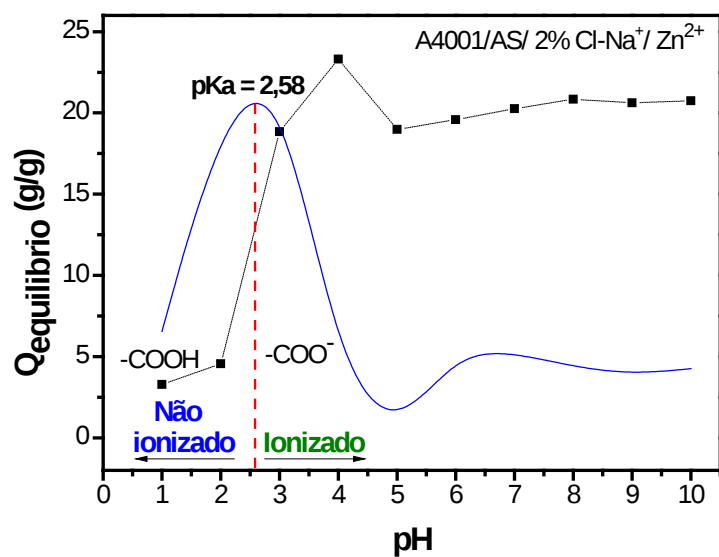
(c)



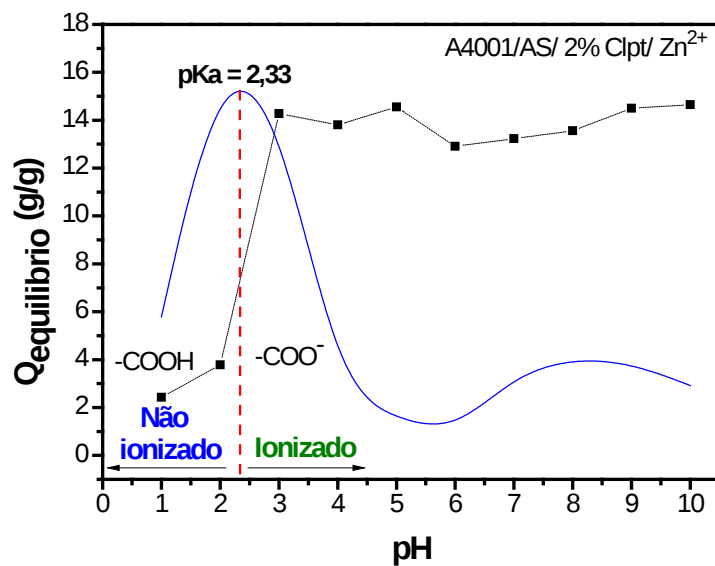
(d)

Fonte: Próprio Autor

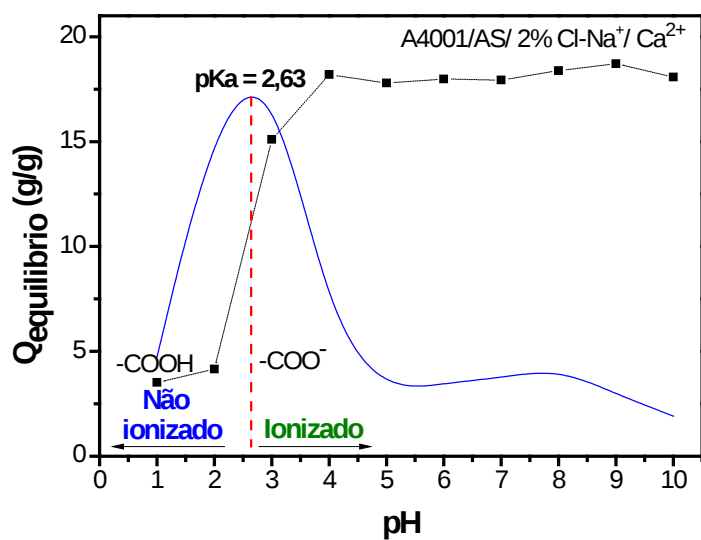
Anexo 3 - Derivada do grau de intumescimento no equilíbrio (Q_{eq}) para obtenção do pKa do hidrogel com nanoestruturas. (a) 2% Cl- Na^+ /1% Zn^{2+} , (b) 2% Clpt/1% Zn^{2+} , (c) 2% Cl- Na^+ /1% Ca^{2+} e (d) 2% Clpt/1% Ca^{2+} .



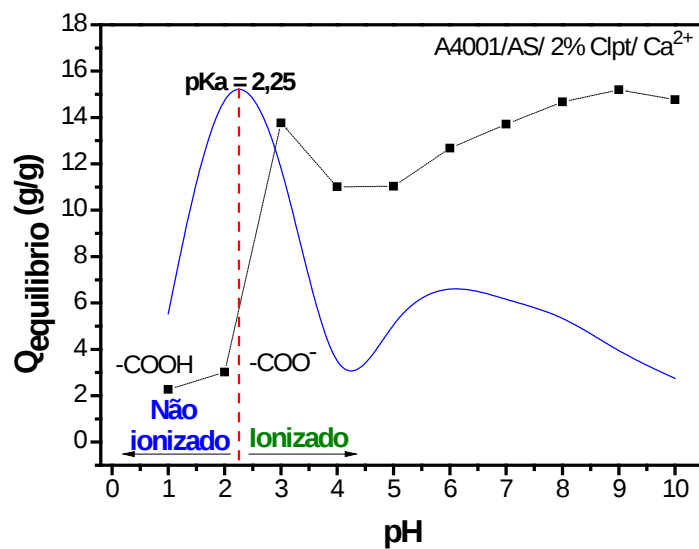
(a)



(b)



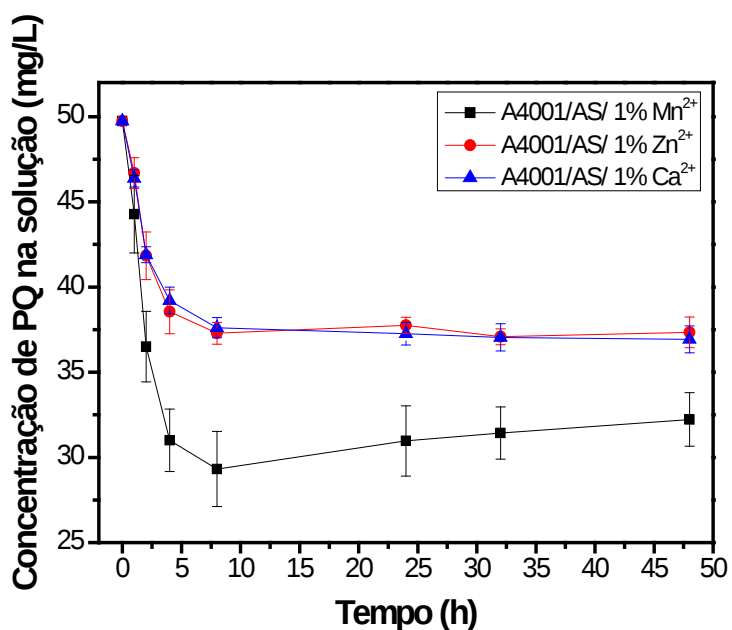
(c)



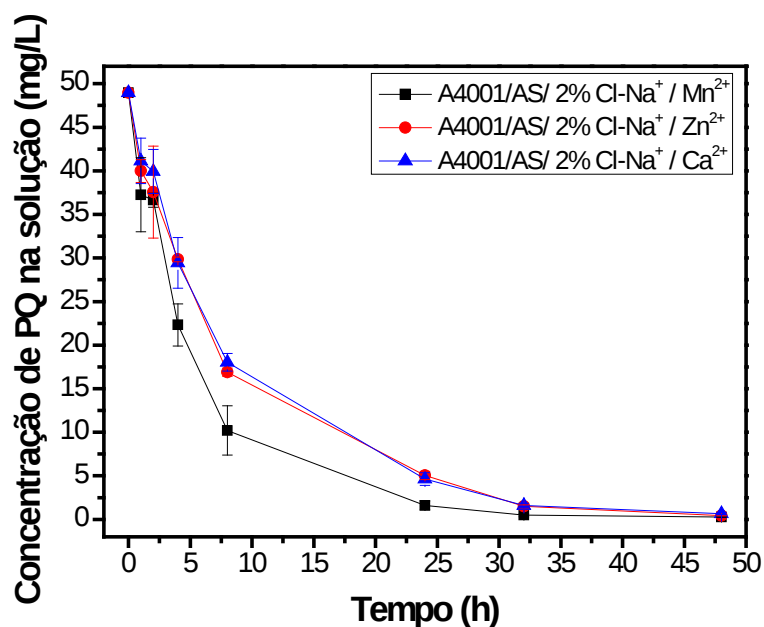
(d)

Fonte: Próprio Autor

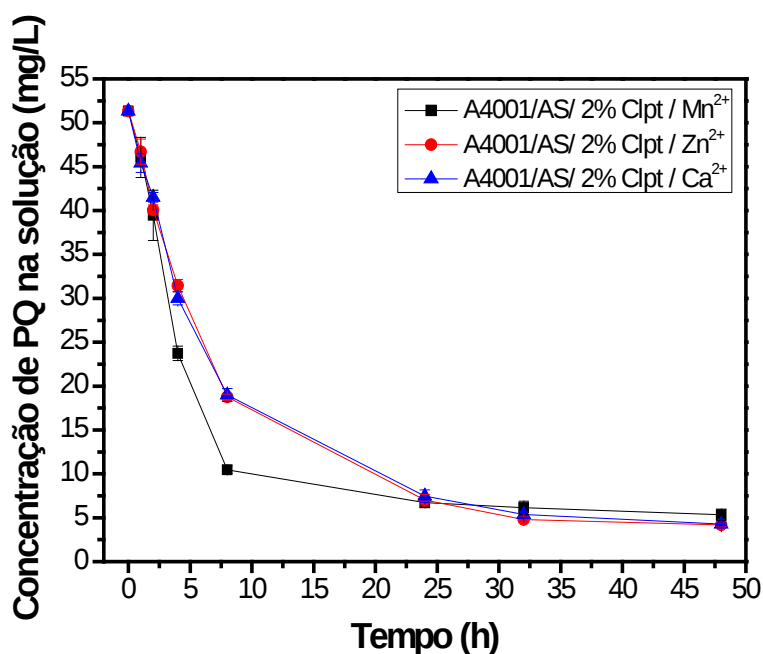
Anexo 4 – Comportamento de adsorção do herbicida. Concentração de PQ na solução vs tempo – (a) hidrogéis compósitos reticulados com diferentes íons, (b) hidrogéis nanocompósitos contendo Cl- Na^+ e (c) hidrogéis nanocompósitos contendo Clpt. As concentrações finais dos reticuladores e para as nanoestruturas para esta análise foi de 1% e 2% m/v, respectivamente.



(a)



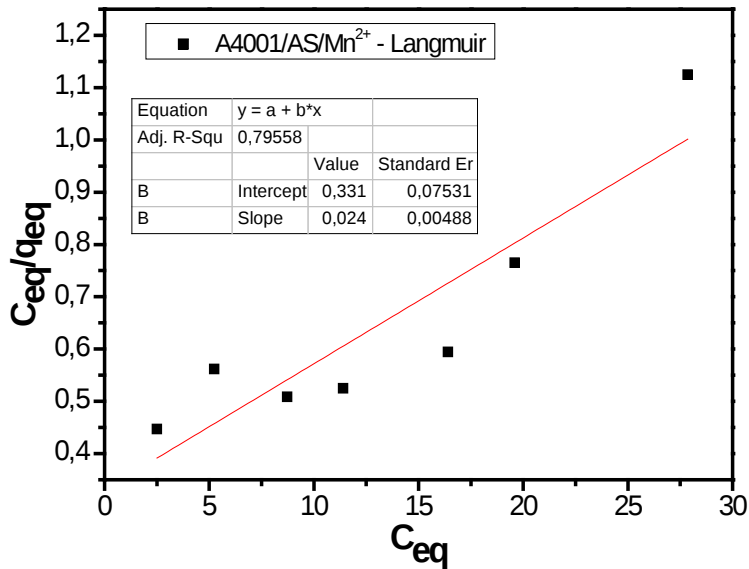
(b)



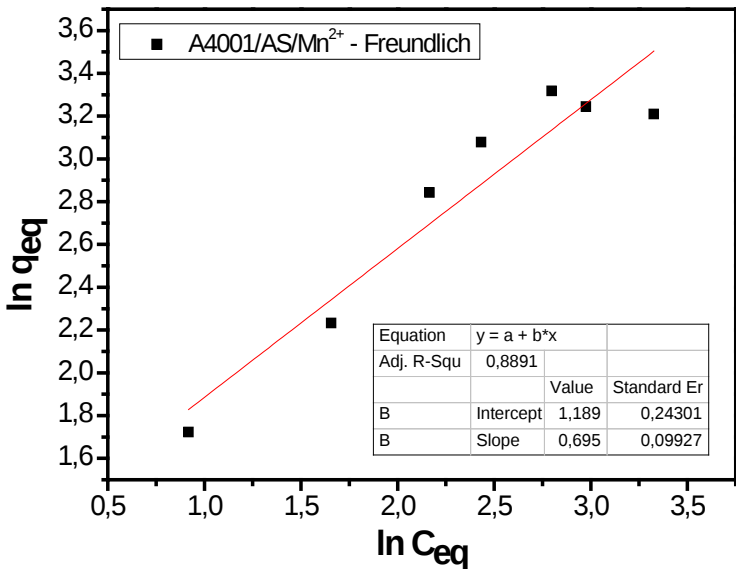
(c)

Fonte: Próprio autor

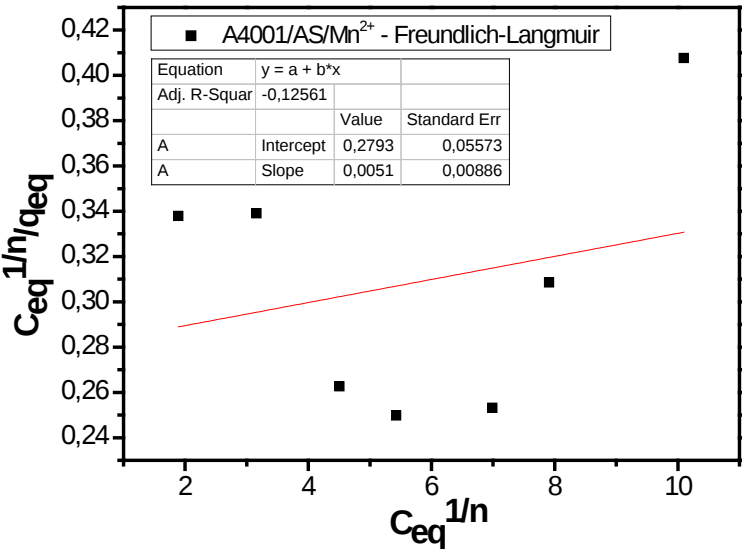
Anexo 5 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis reticulados com 1% Mn^{2+} .



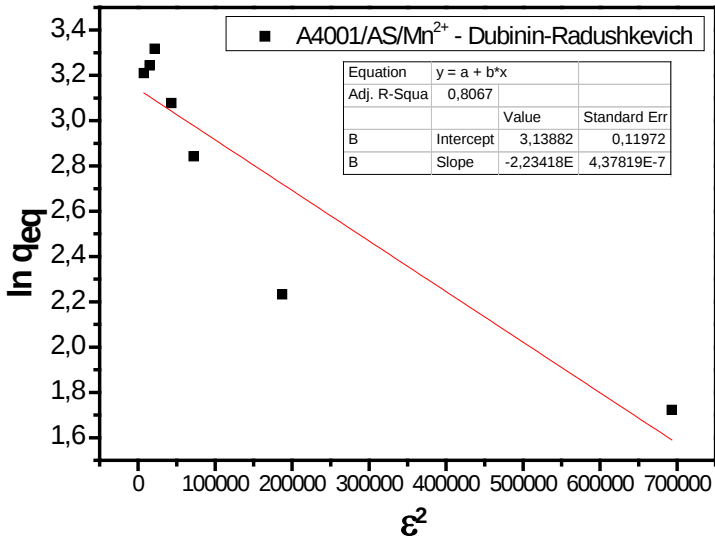
(a)



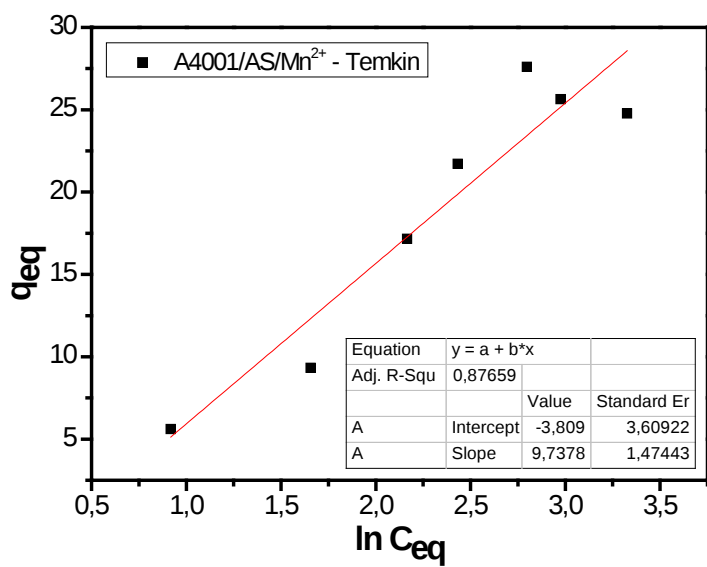
(b)



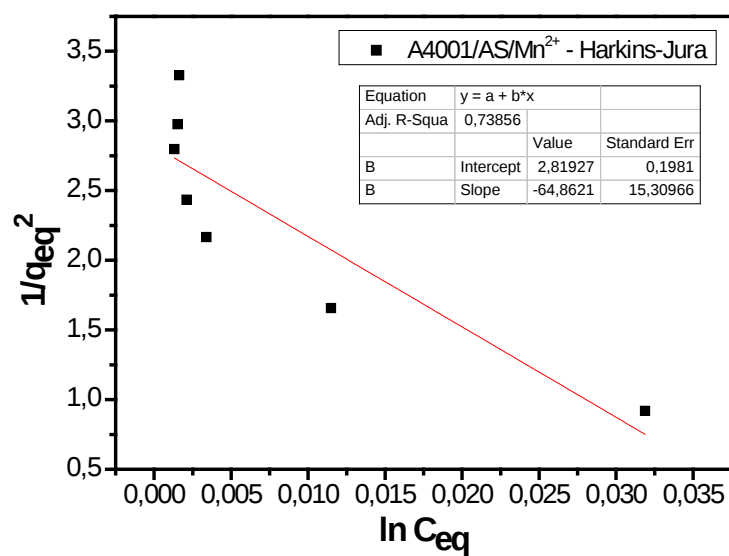
(c)



(d)



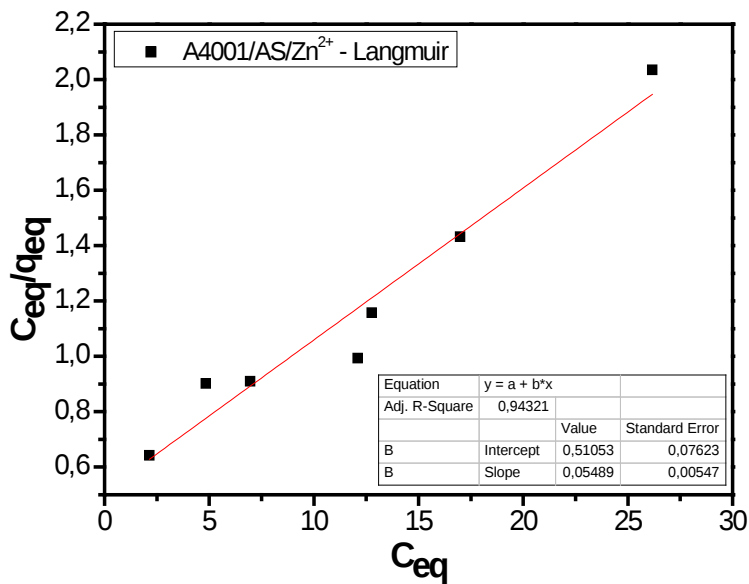
(e)



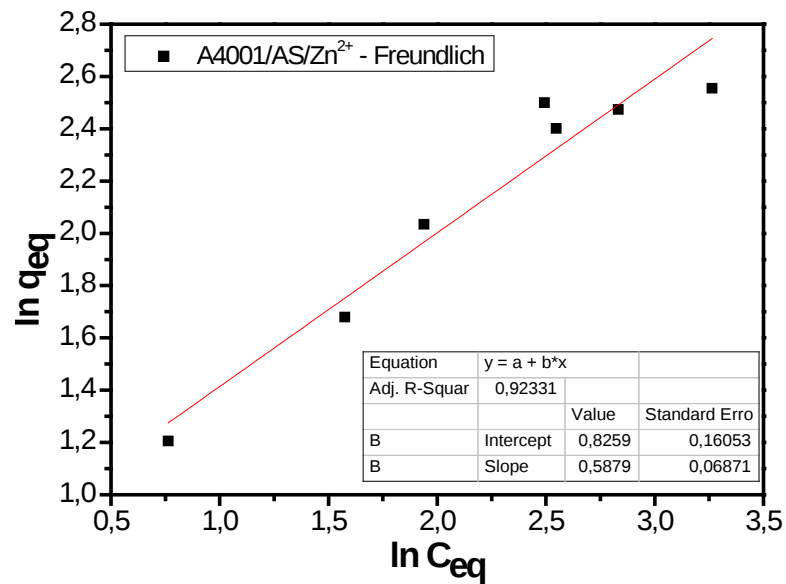
(f)

Fonte: Próprio autor

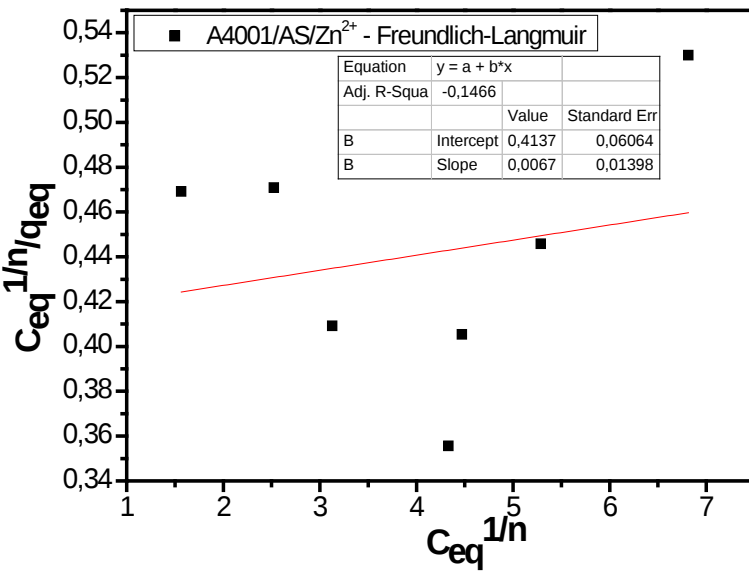
Anexo 6 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis reticulados com 1% Zn^{2+} .



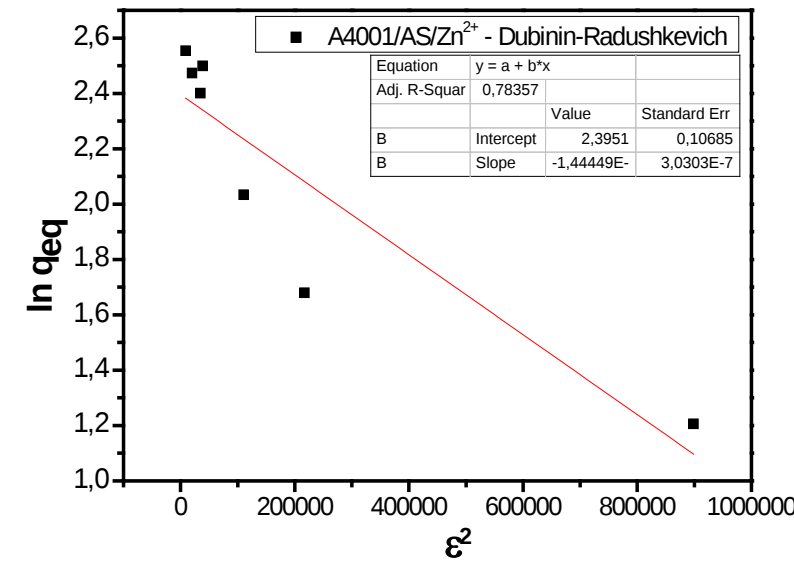
(a)



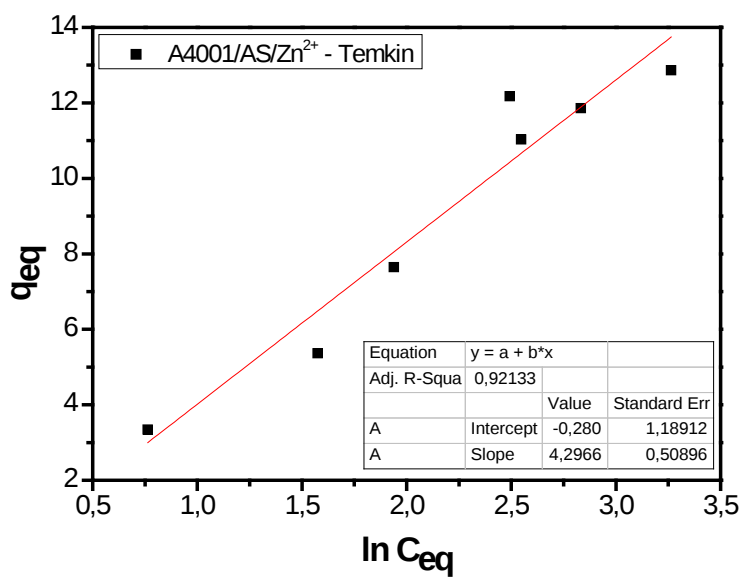
(b)



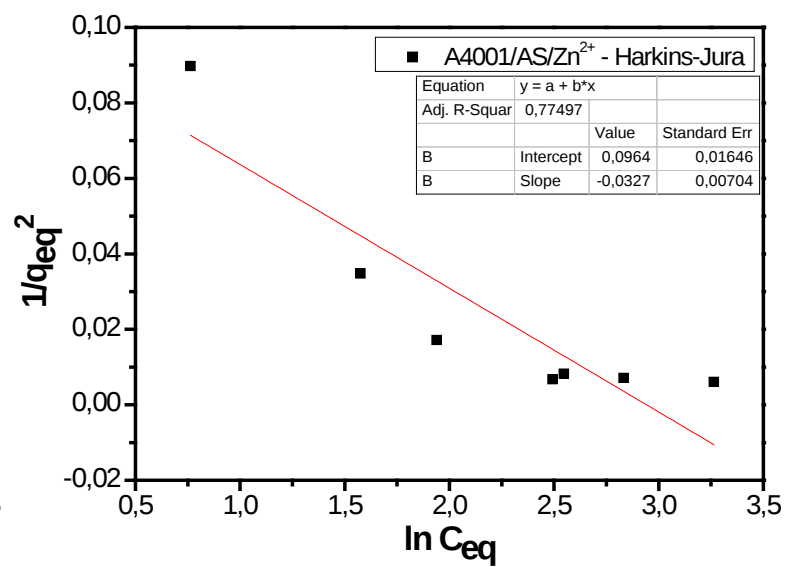
(c)



(d)



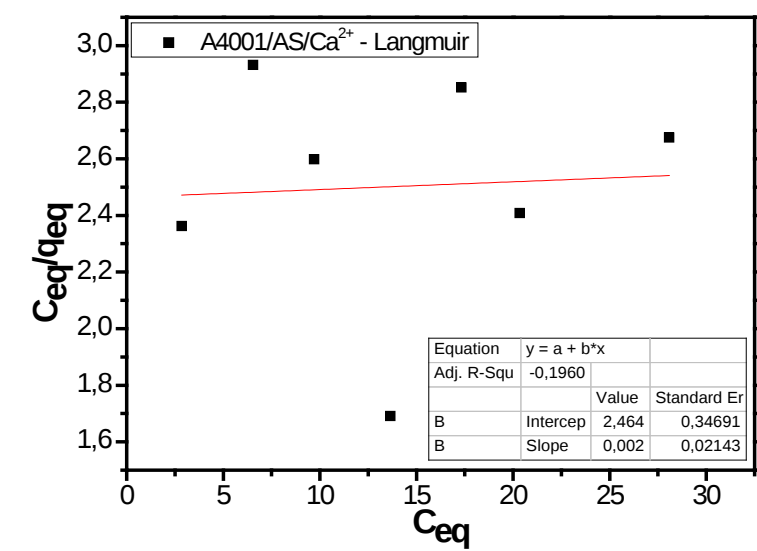
(e)



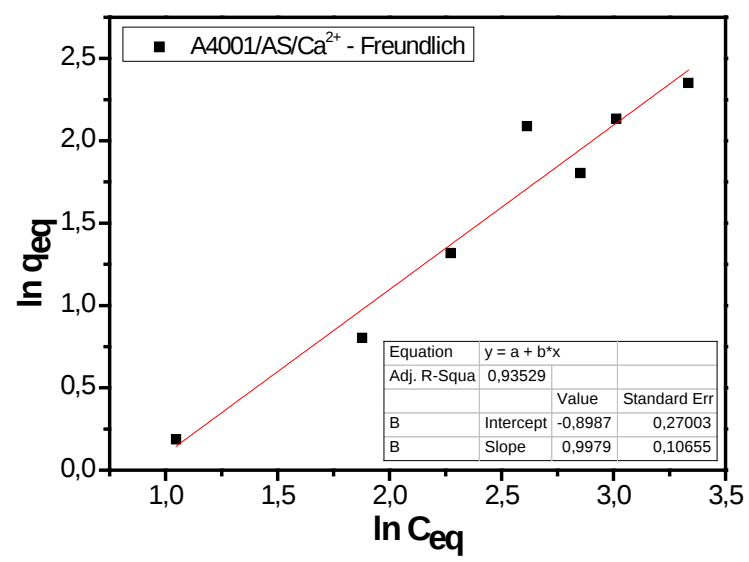
(f)

Fonte: Próprio Autor

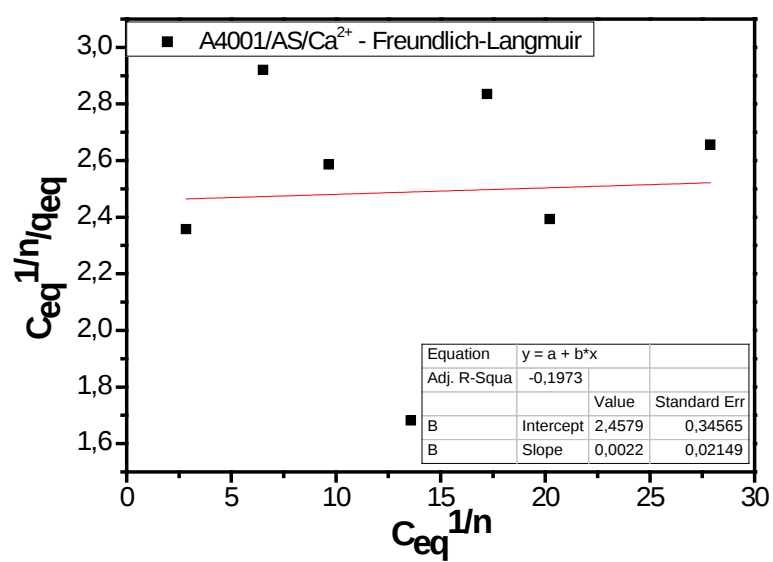
Anexo 7 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis reticulados com 1% Ca^{2+} .



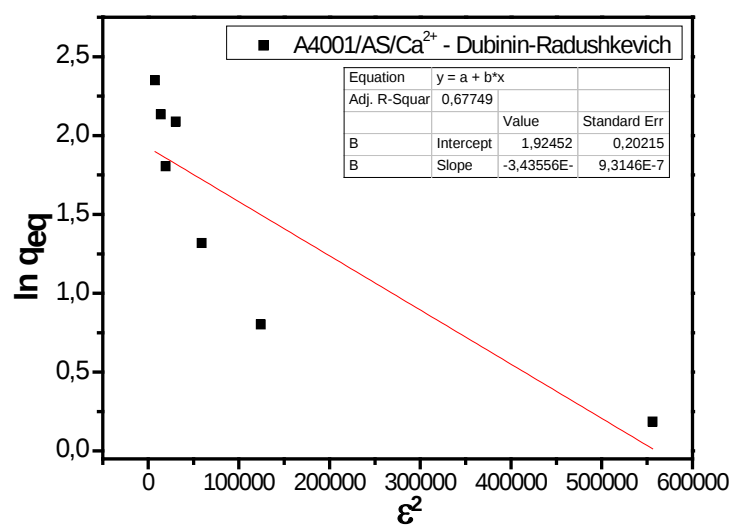
(a)



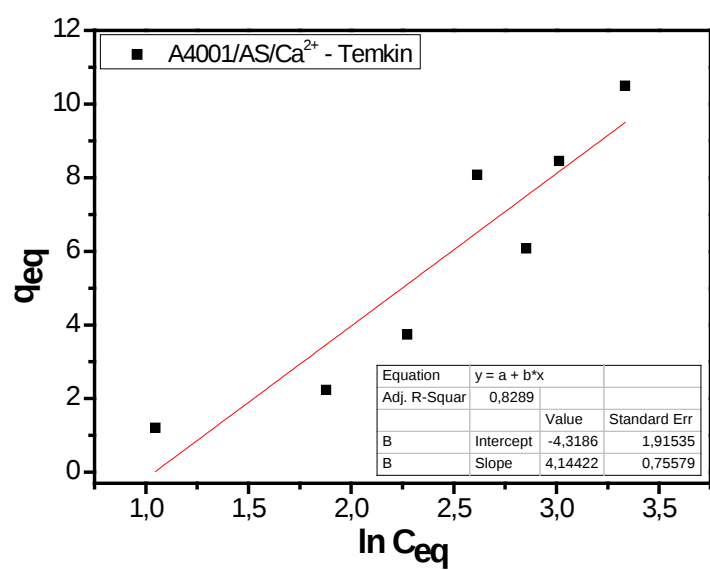
(b)



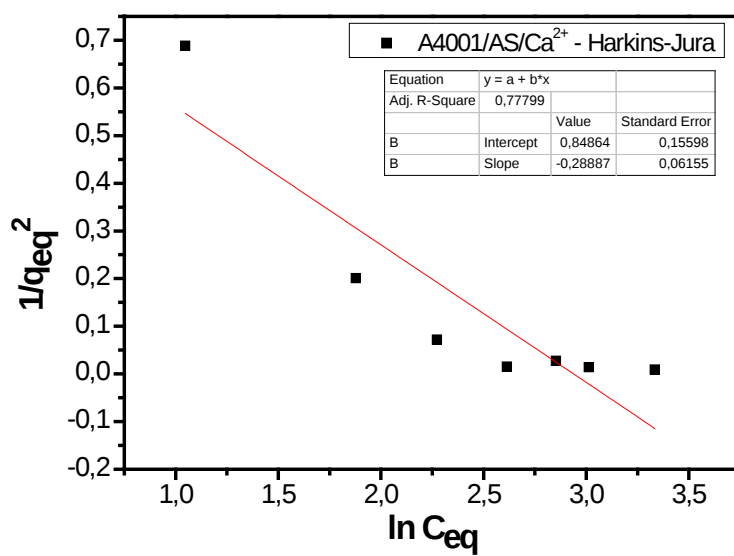
(c)



(d)



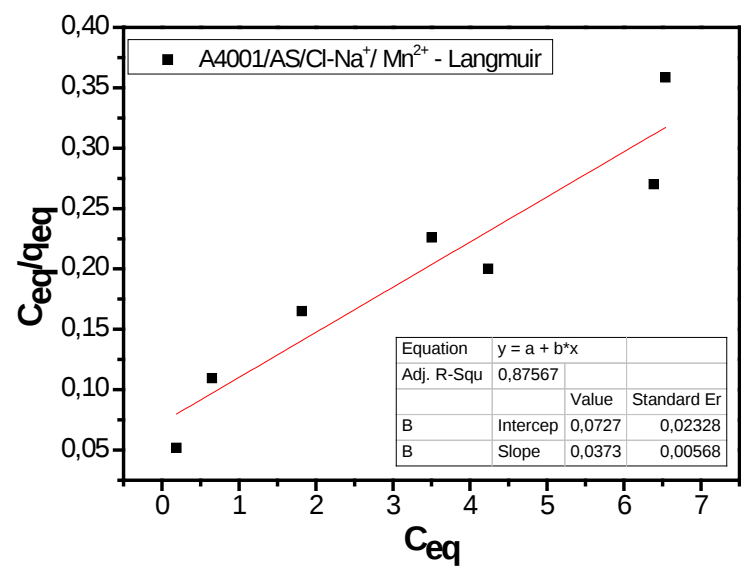
(e)



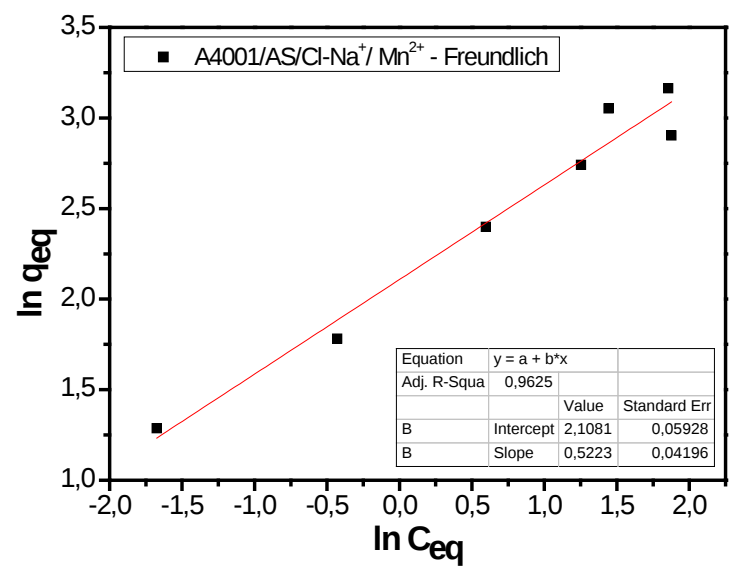
(f)

Fonte: Próprio autor

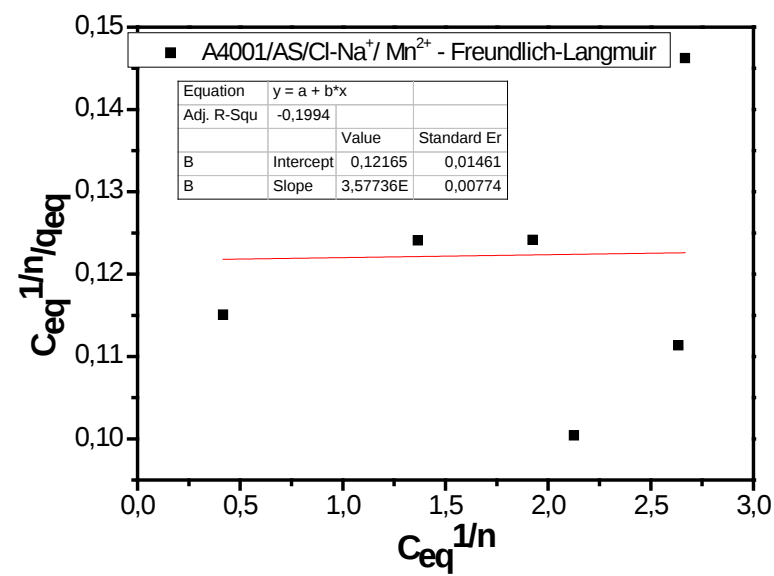
Anexo 8 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila e reticulados com 1% Mn^{2+} .



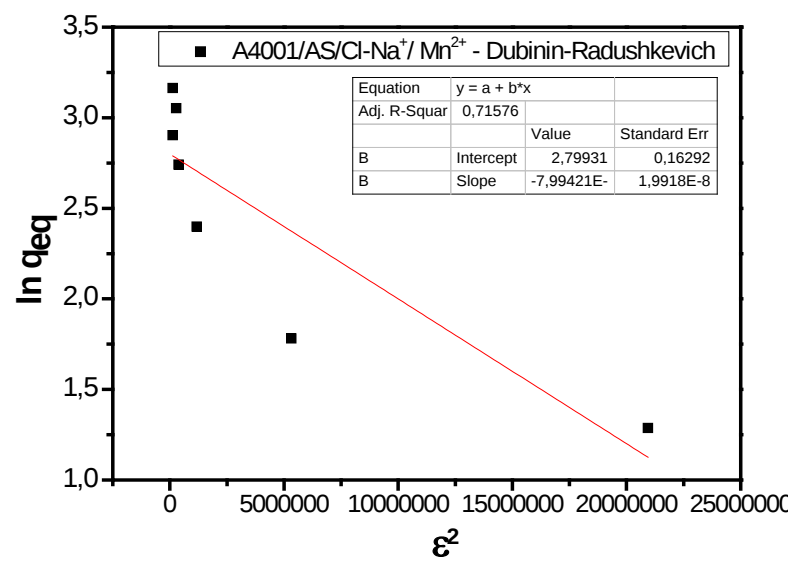
(a)



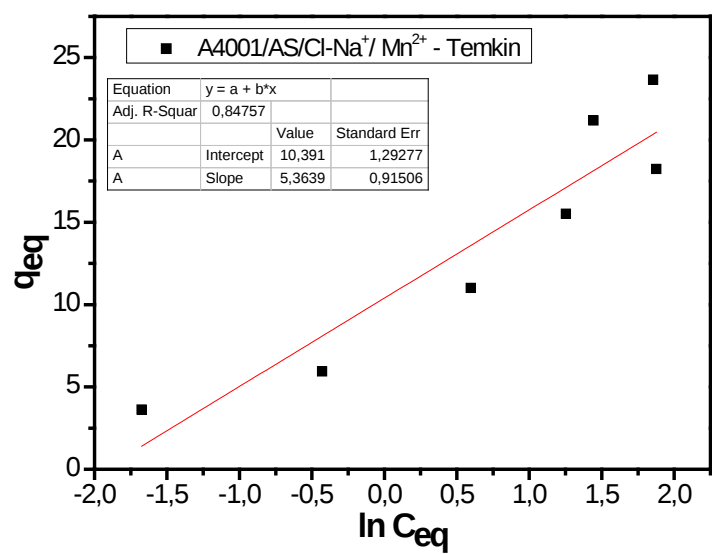
(b)



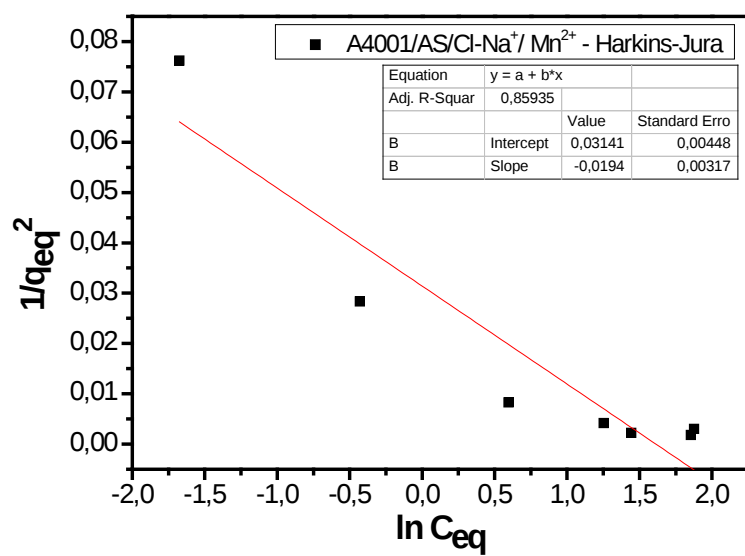
(c)



(d)



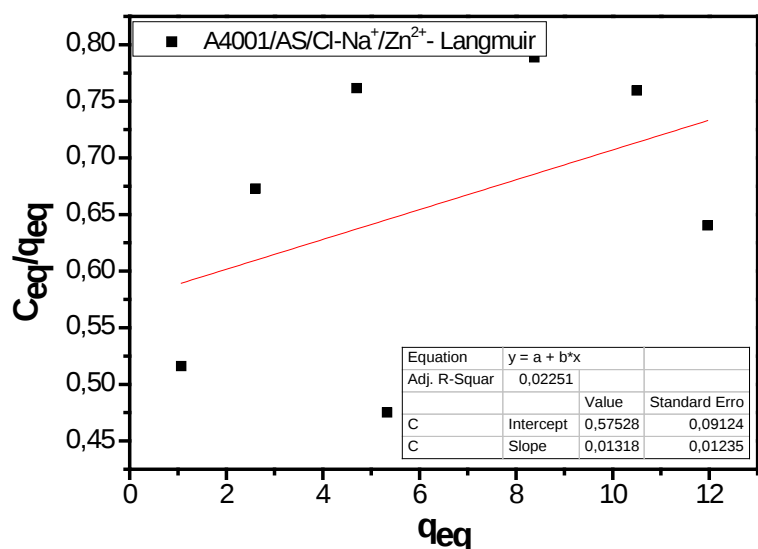
(e)



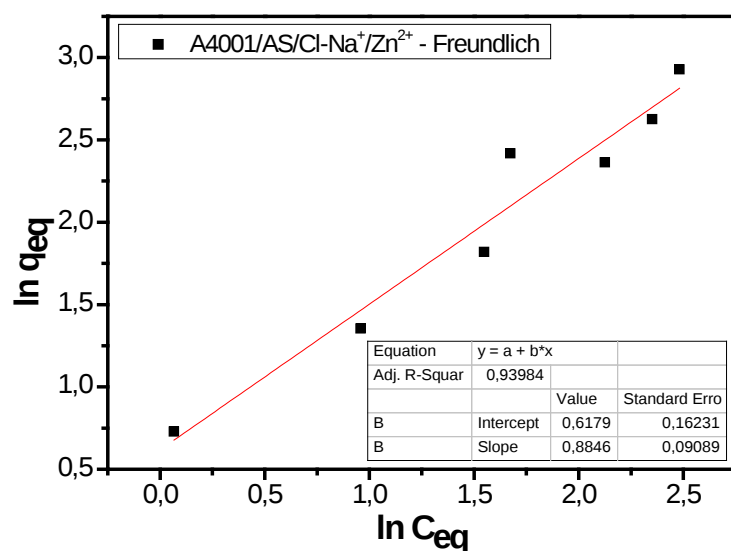
(f)

Fonte: Próprio autor

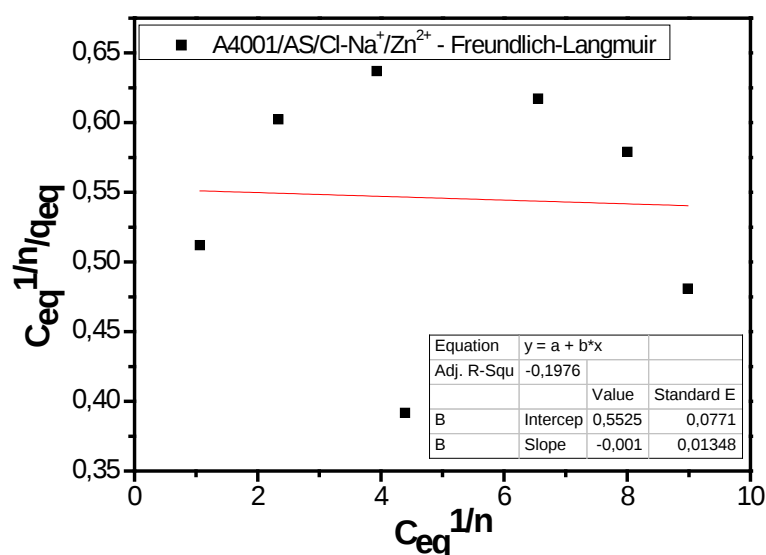
Anexo 9 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila e reticulados com 1% Zn^{2+} .



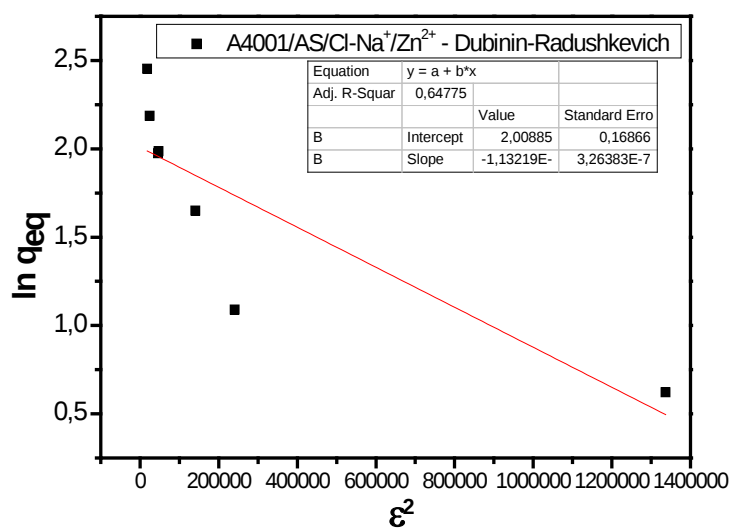
(a)



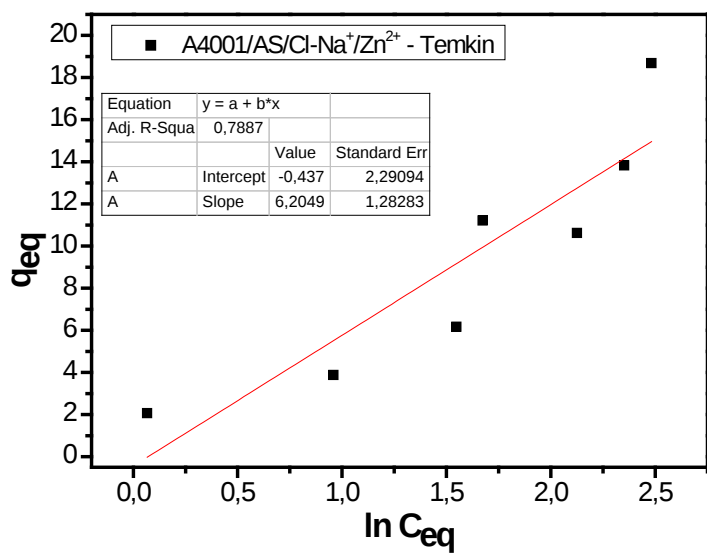
(b)



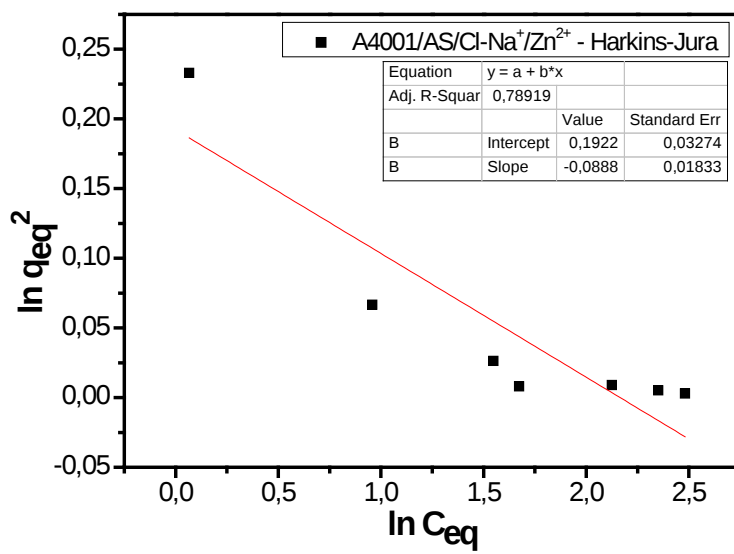
(c)



(d)



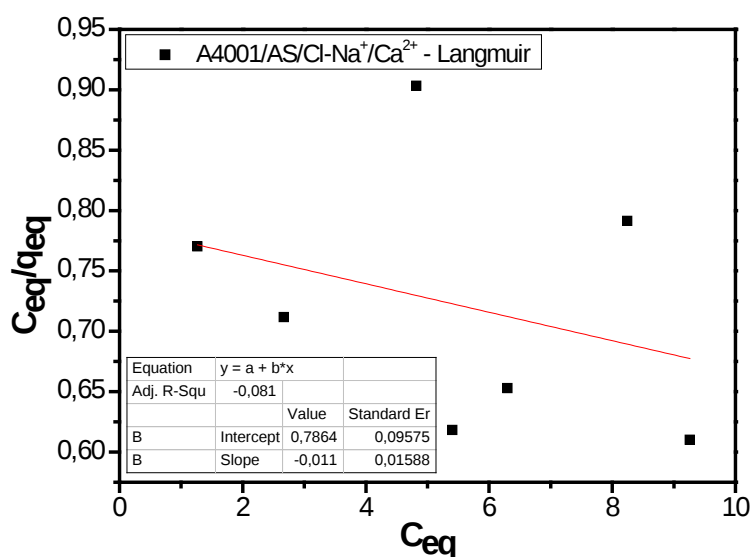
(e)



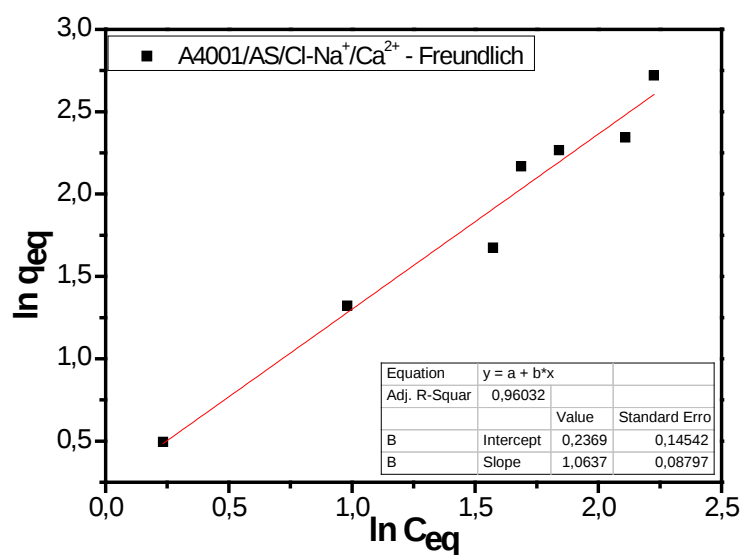
(f)

Fonte: Próprio autor

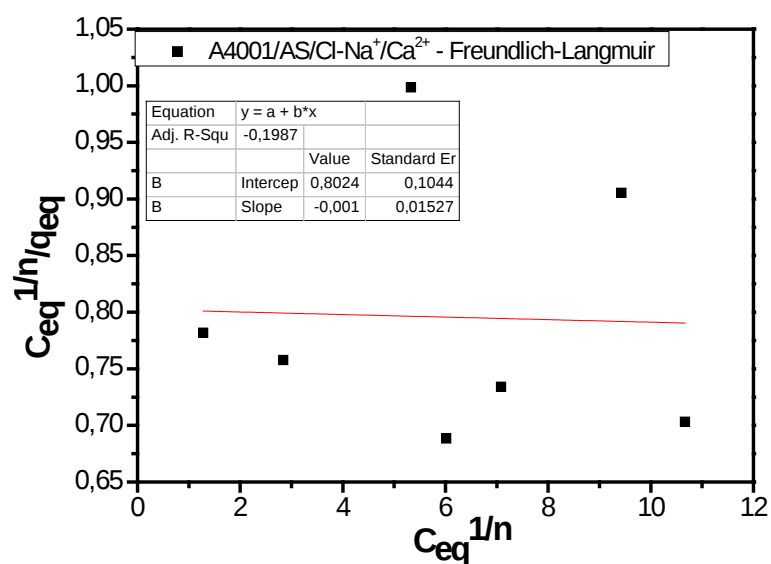
Anexo 10 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila e reticulados com 1% de Ca^{2+} .



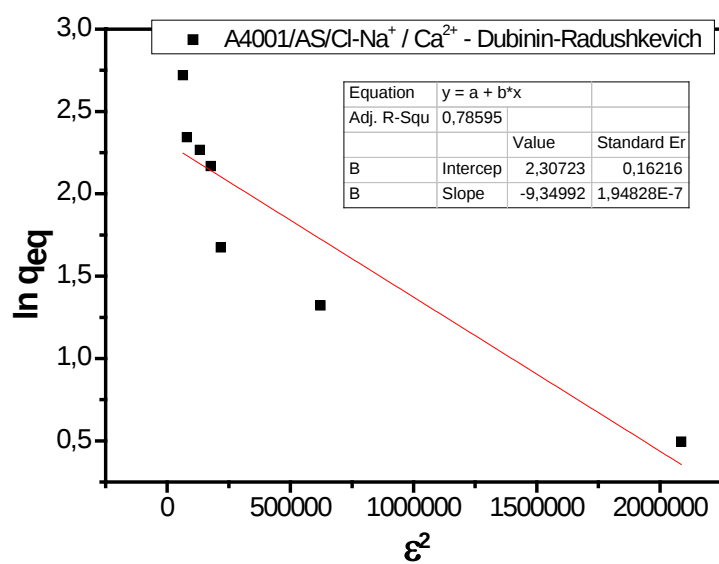
(a)



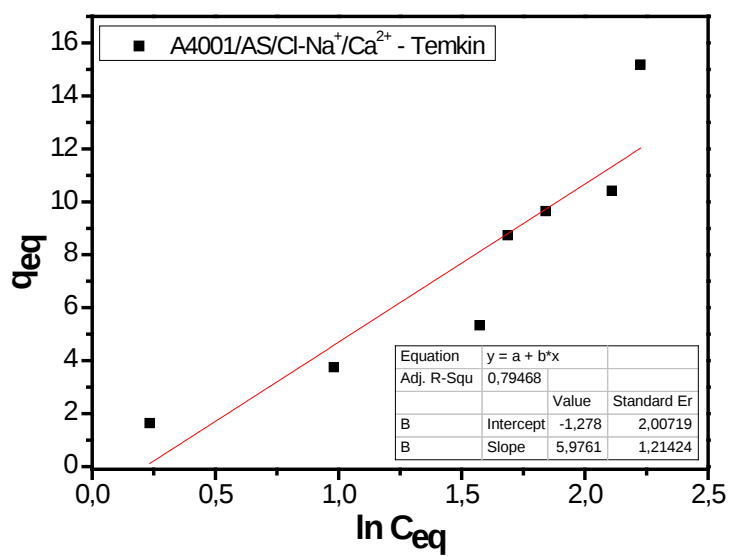
(b)



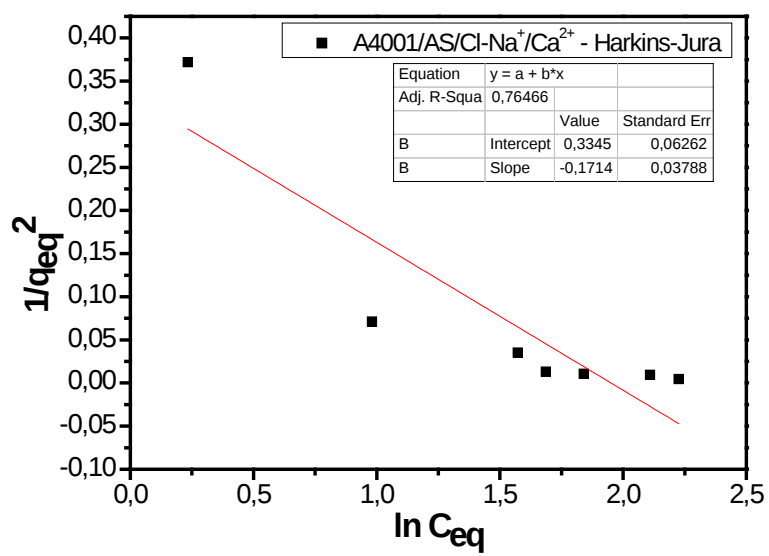
(c)



(d)



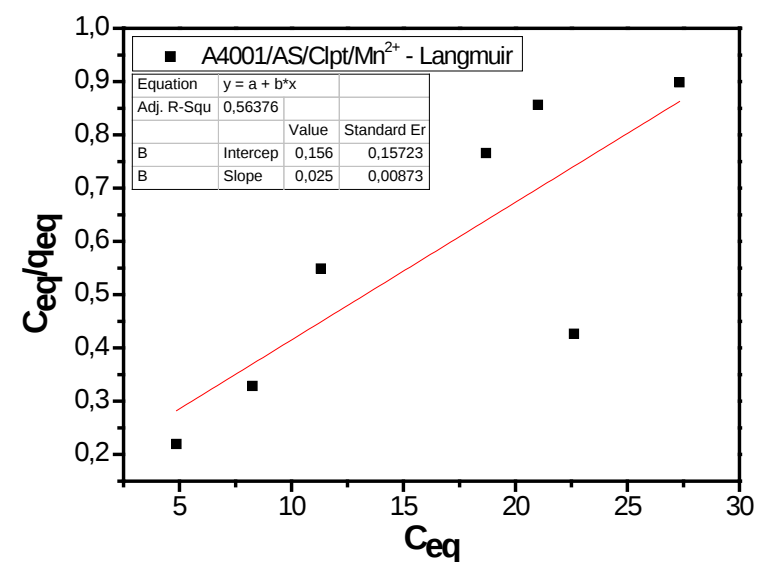
(e)



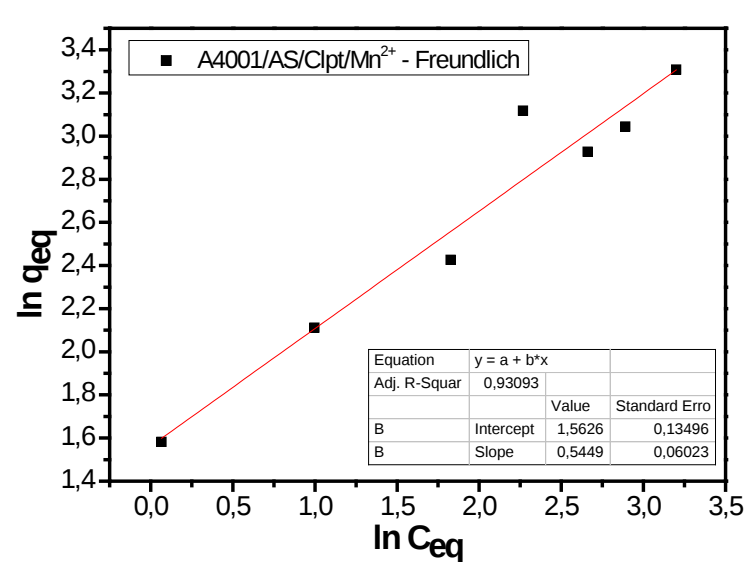
(f)

Fonte: Próprio autor

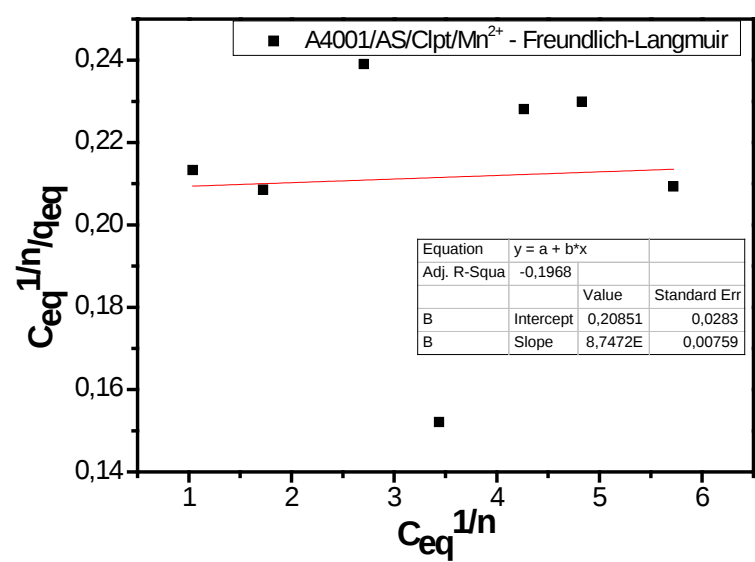
Anexo 11 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita e reticulados com 1% Mn^{2+} .



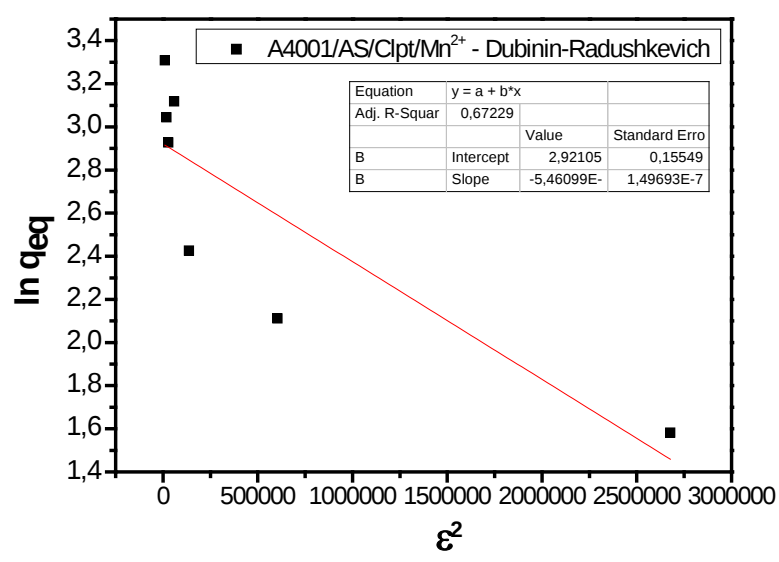
(a)



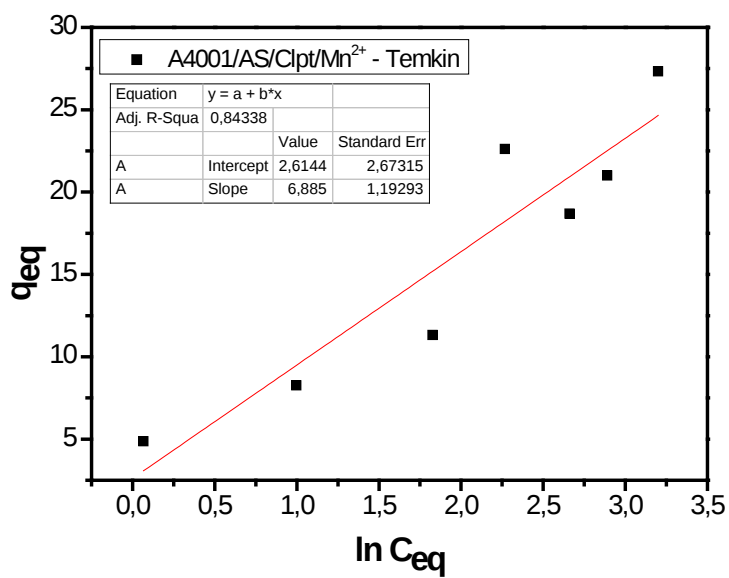
(b)



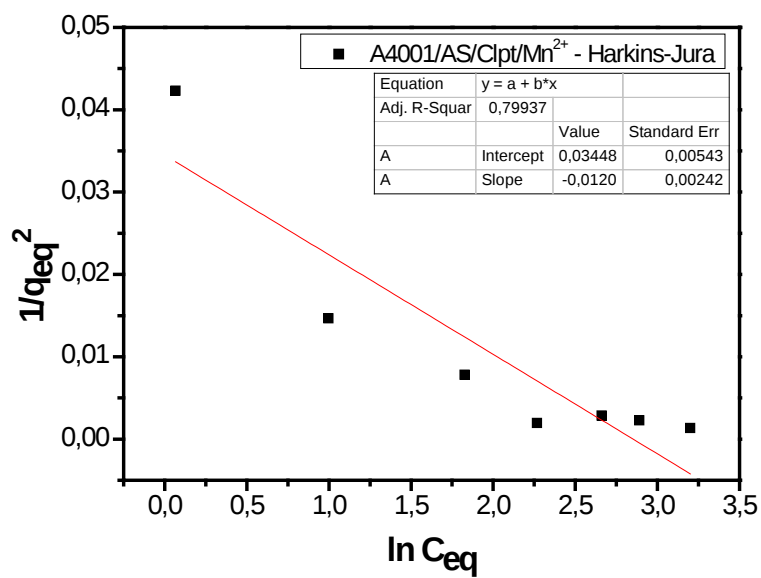
(c)



(d)



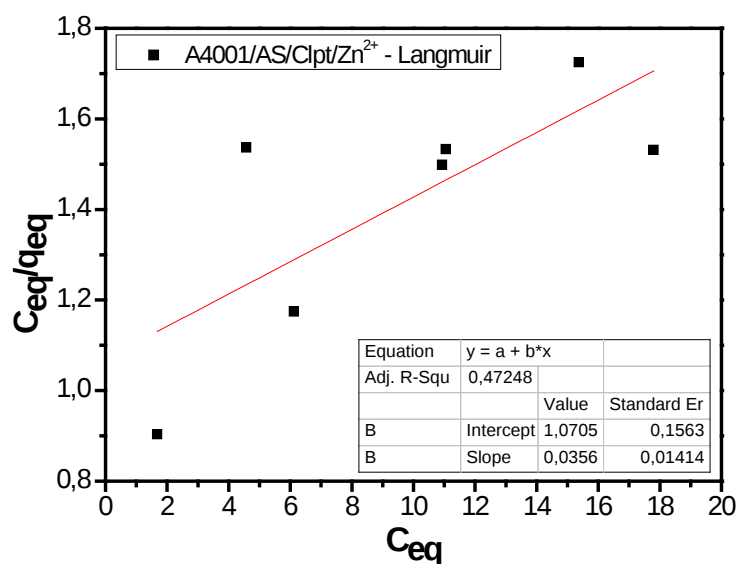
(e)



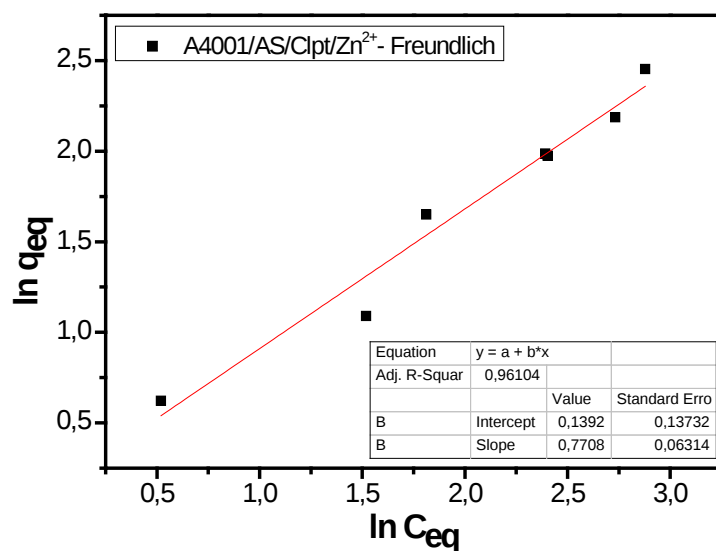
(f)

Fonte: Próprio autor

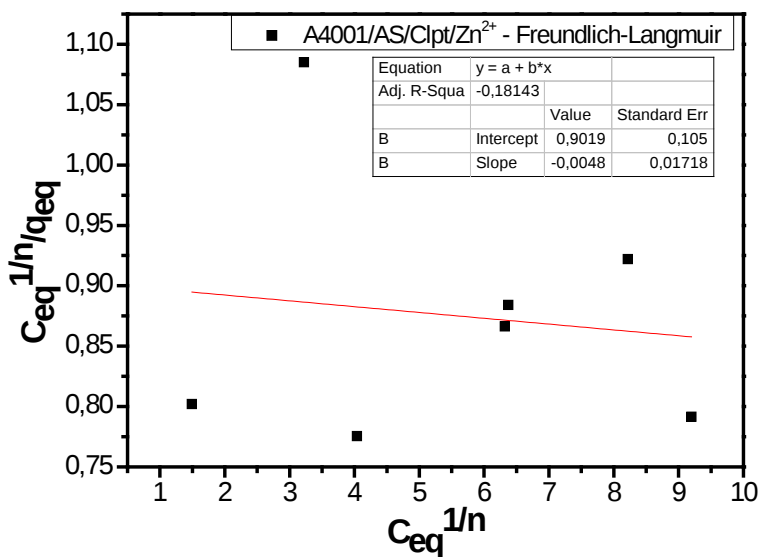
Anexo 12 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita e reticulados com 1% Zn^{2+} .



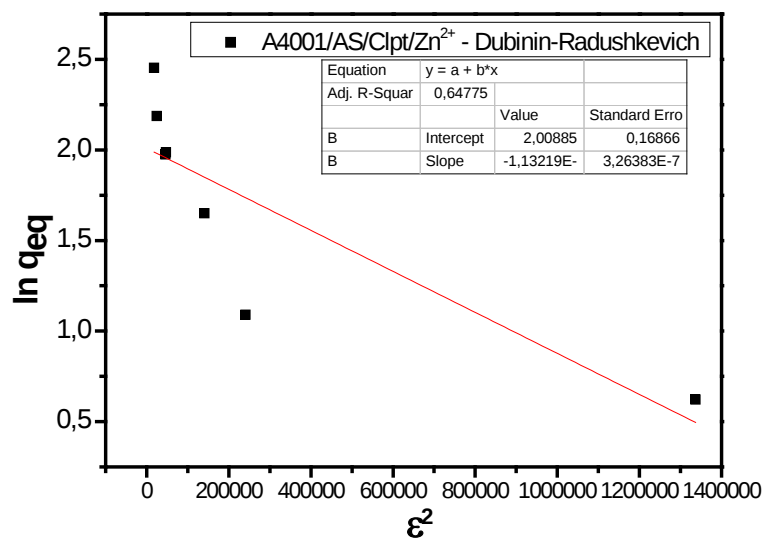
(a)



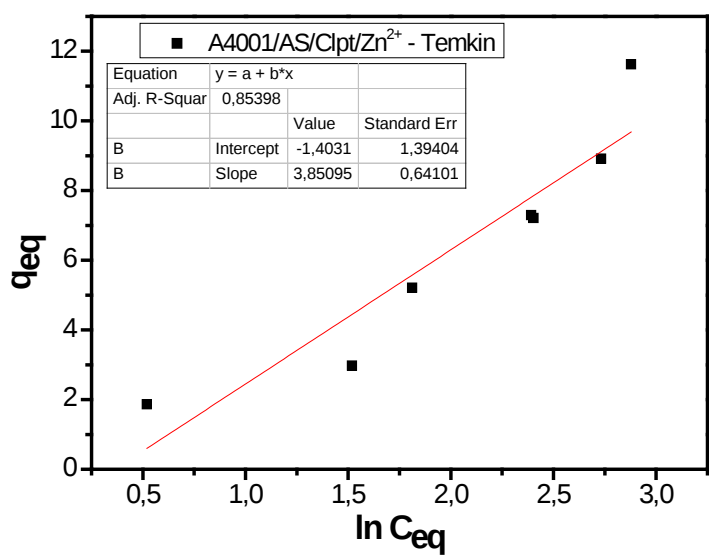
(b)



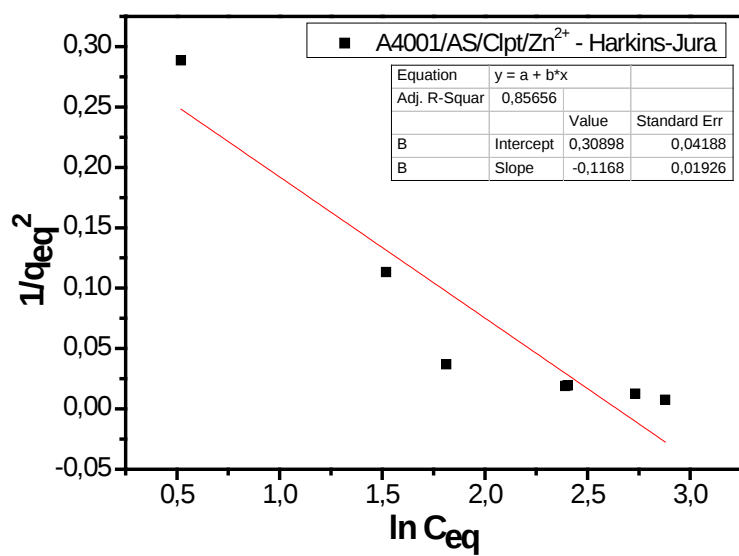
(c)



(d)



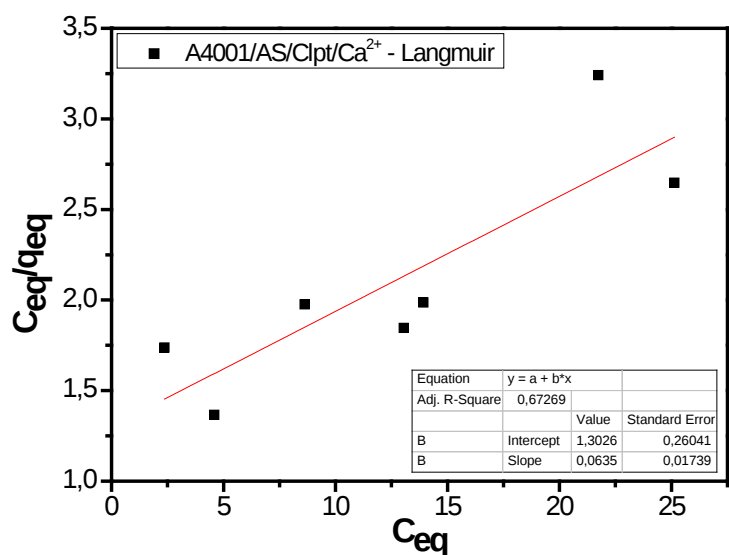
(e)



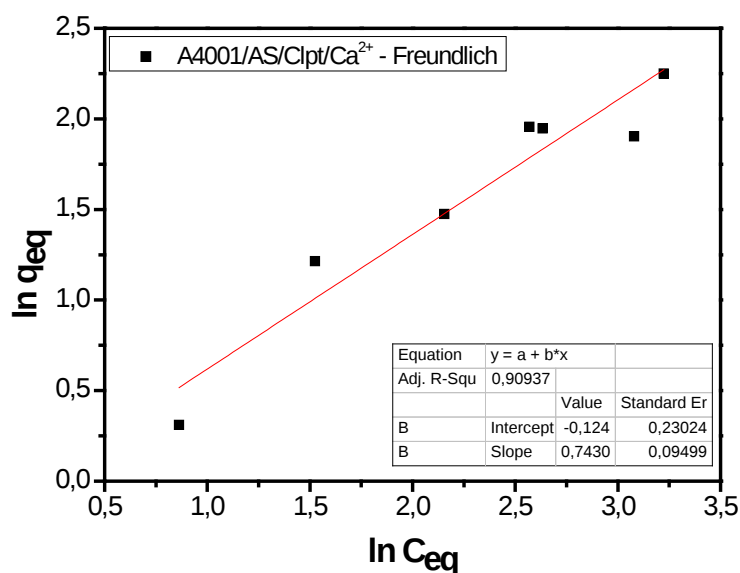
(f)

Fonte: Próprio autor

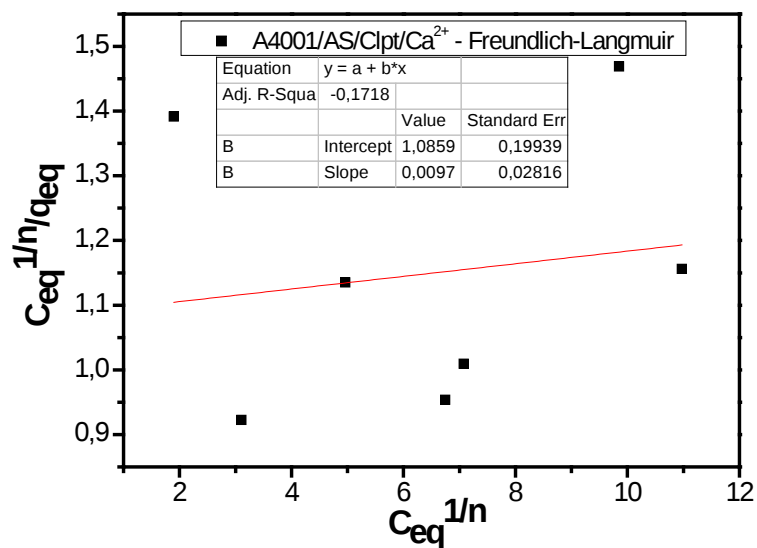
Anexo 13 - Representação gráfica dos modelos de isoterma de adsorção utilizados para determinação das constantes relacionadas aos respectivos modelos: (a) Langmuir, (b) Freundlich, (c) Freundlich-Langmuir, (d) Dubinin-Radushkevich, (e) Temkin e (f) Harkins-Jura para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita e reticulados com 1% Ca^{2+} .



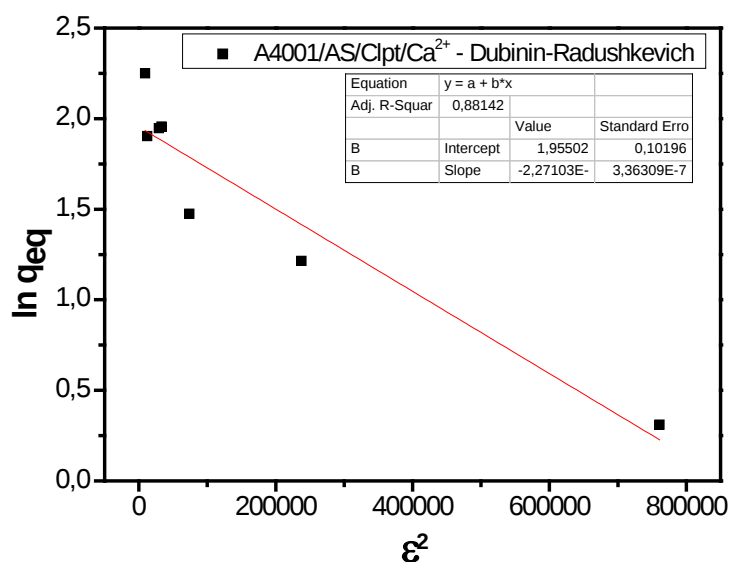
(a)



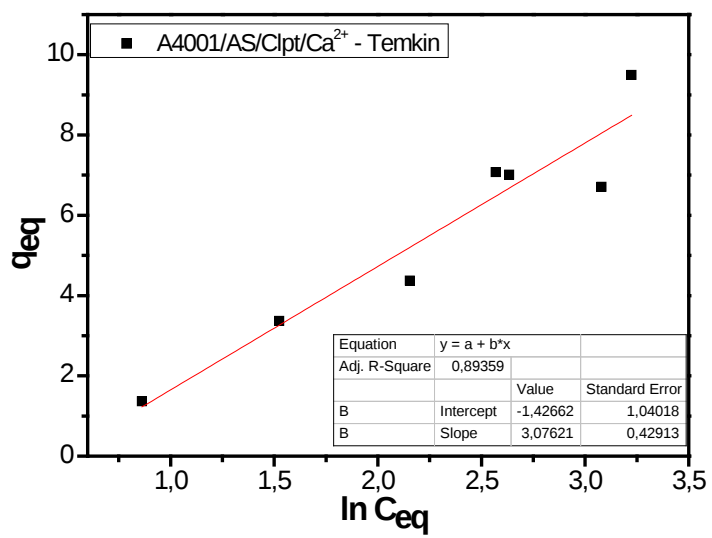
(b)



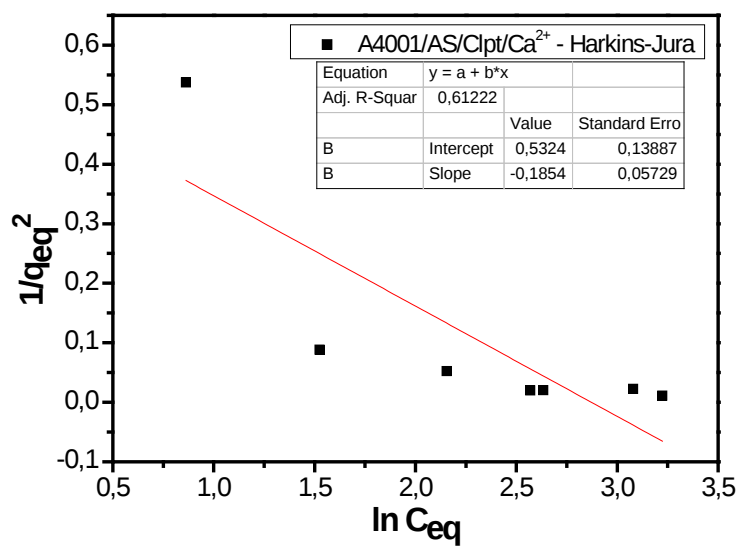
(c)



(d)



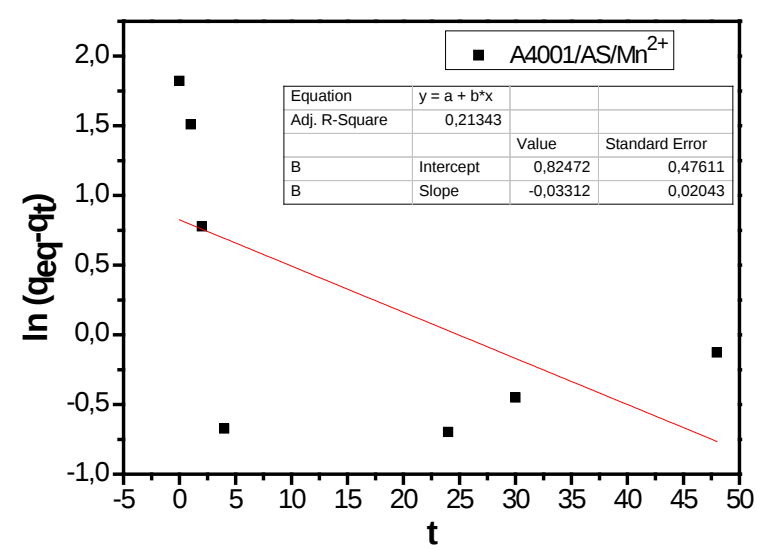
(e)



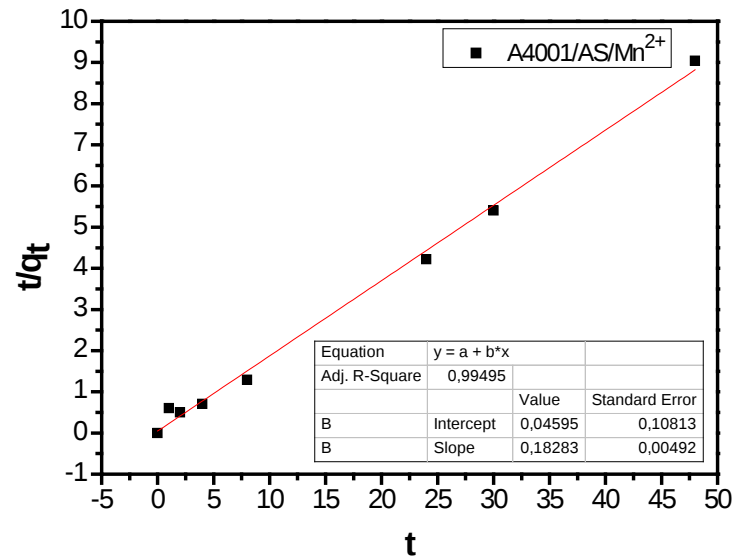
(f)

Fonte: Próprio autor

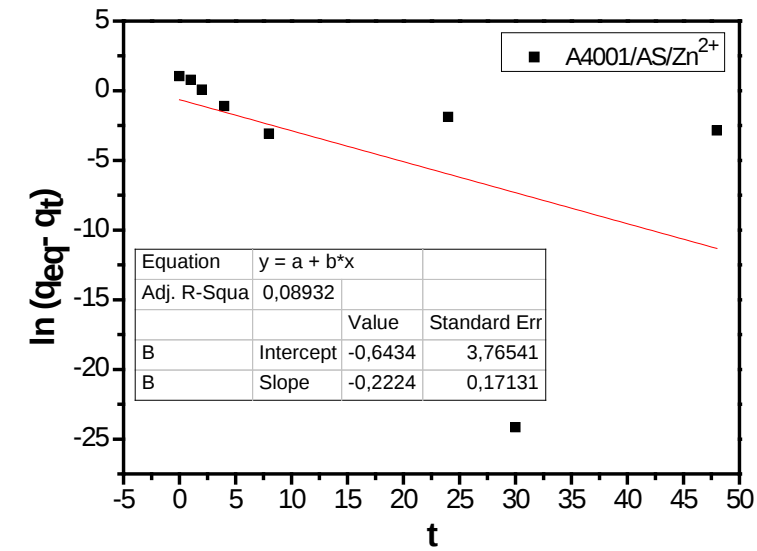
Anexo 14 - Representação gráfica dos modelos matemáticos de pseudoprimeira ordem e pseudosegunda ordem para os hidrogéis compósitos. Em (a) 1% Mn^{2+} , (c) 1% Zn^{2+} , (e) 1% Ca^{2+} estão as curvas de pseudoprimeira ordem e (b) 1% Mn^{2+} , (d) 1% Zn^{2+} , (f) 1% Ca^{2+} de pseudosegunda ordem.



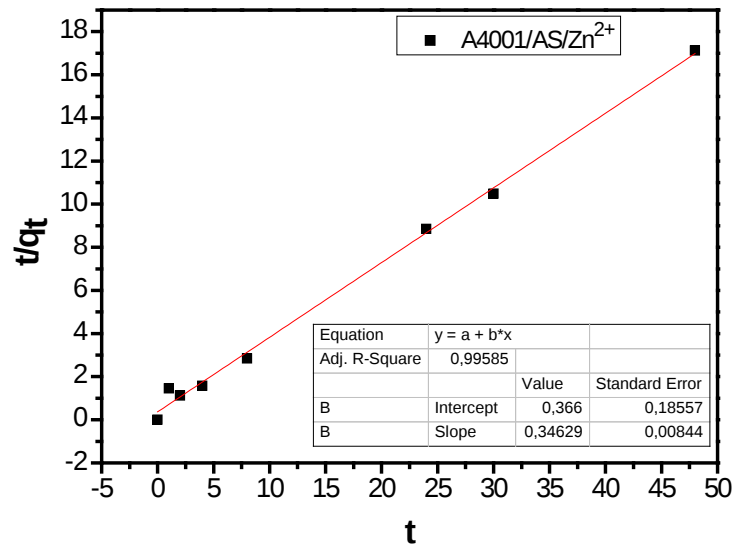
(a)



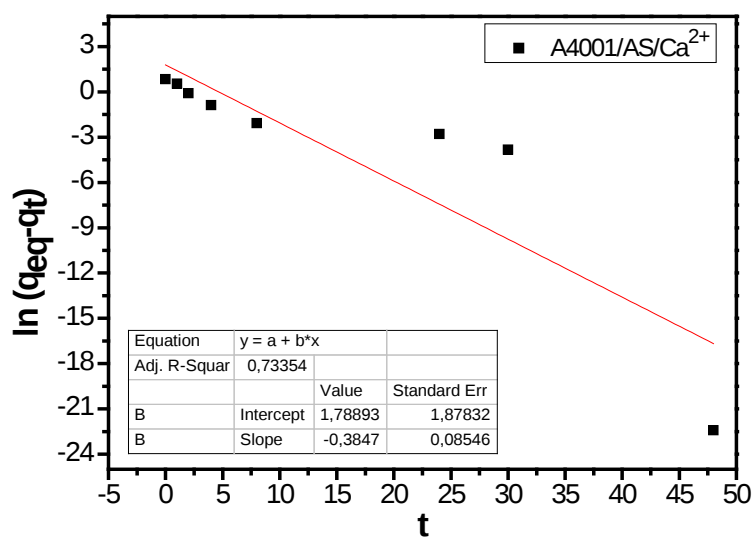
(b)



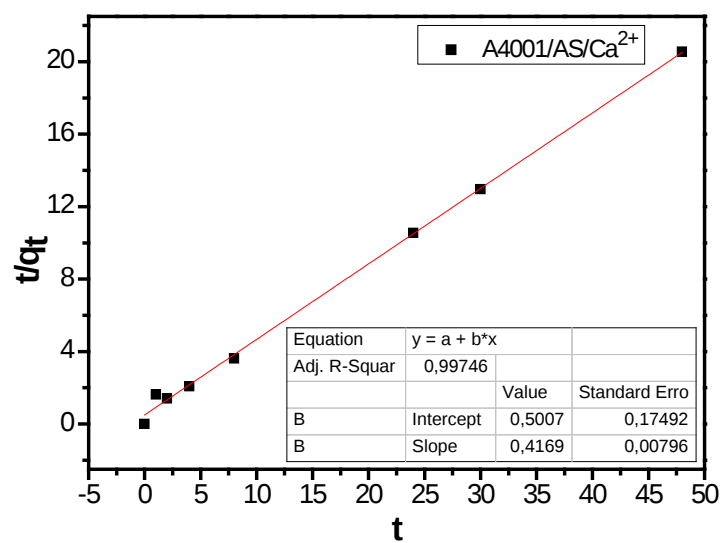
(c)



(d)



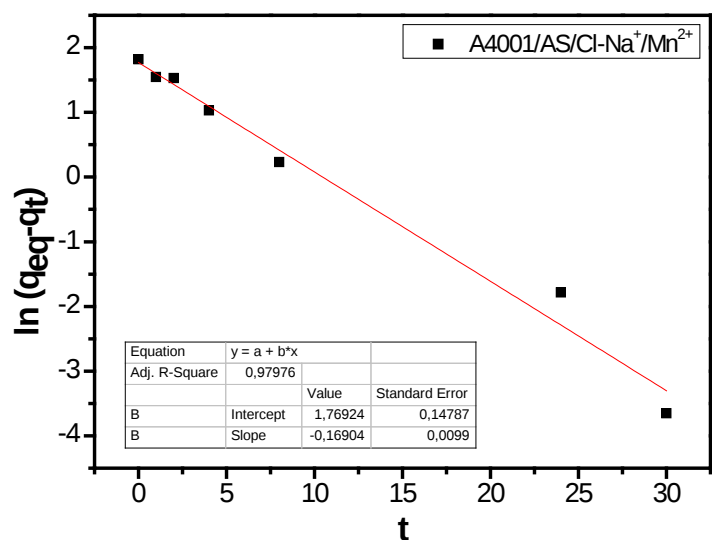
(e)



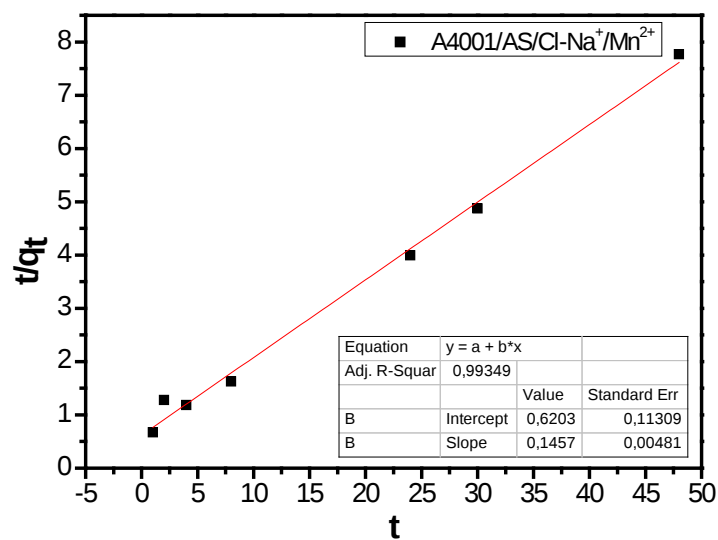
(f)

Fonte: Próprio autor

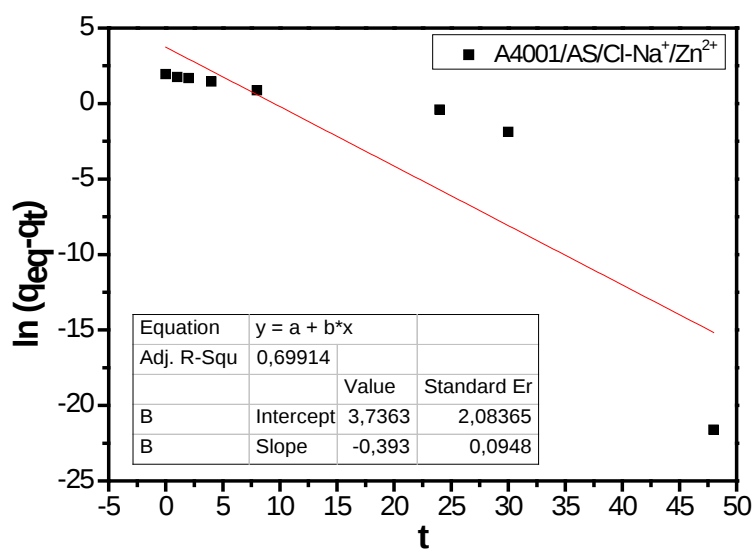
Anexo 15 - Representação gráfica dos modelos matemáticos de pseudoprimeira ordem e pseudosegunda ordem dos hidrogéis contendo 2% m/v de nanoargila. Em (a) Cl- $\text{Na}^+/\text{Mn}^{2+}$, (c) Cl- $\text{Na}^+/\text{Zn}^{2+}$, (e) Cl- $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ estão as curvas de pseudoprimeira ordem e (b) Cl- $\text{Na}^+/\text{Mn}^{2+}$, (d) Cl- $\text{Na}^+/\text{Zn}^{2+}$, (f) Cl- $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de pseudosegunda ordem.



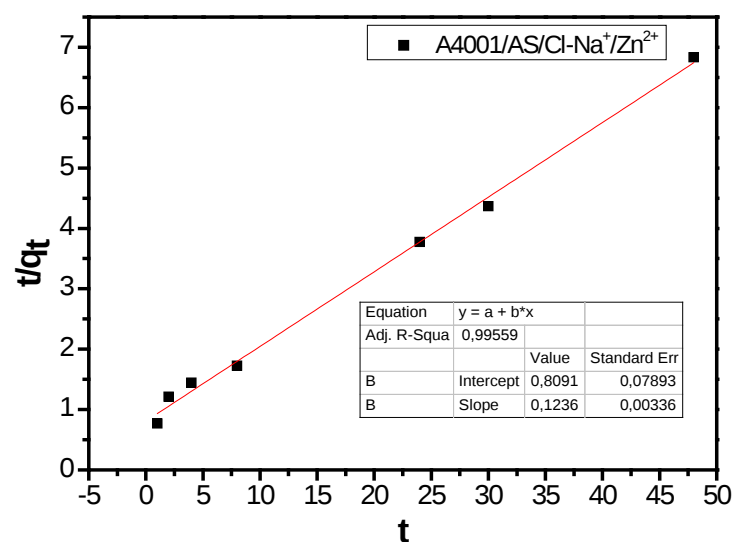
(a)



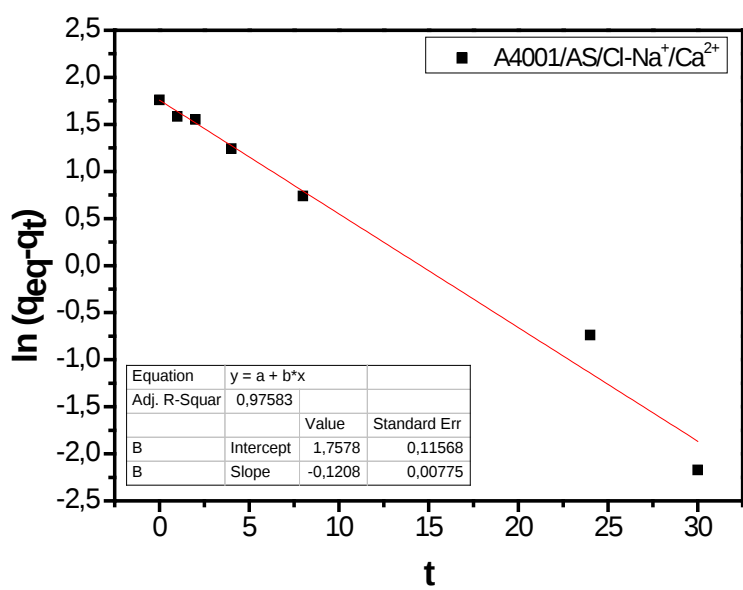
(b)



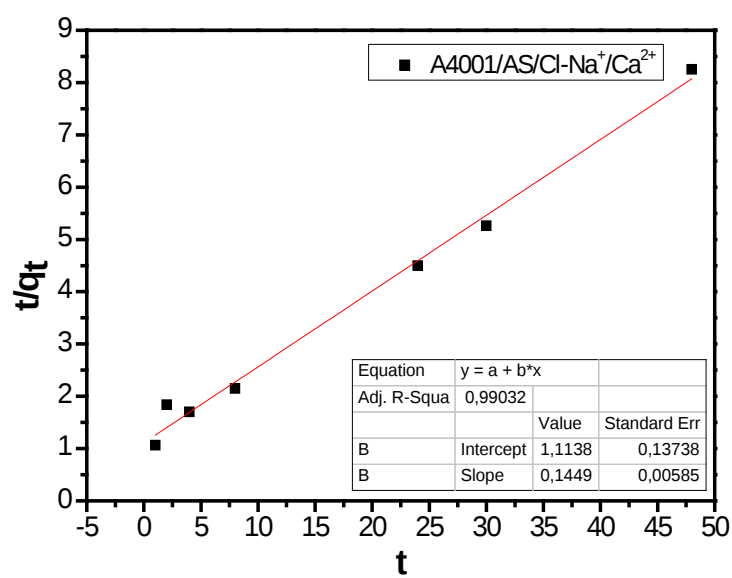
(c)



(d)



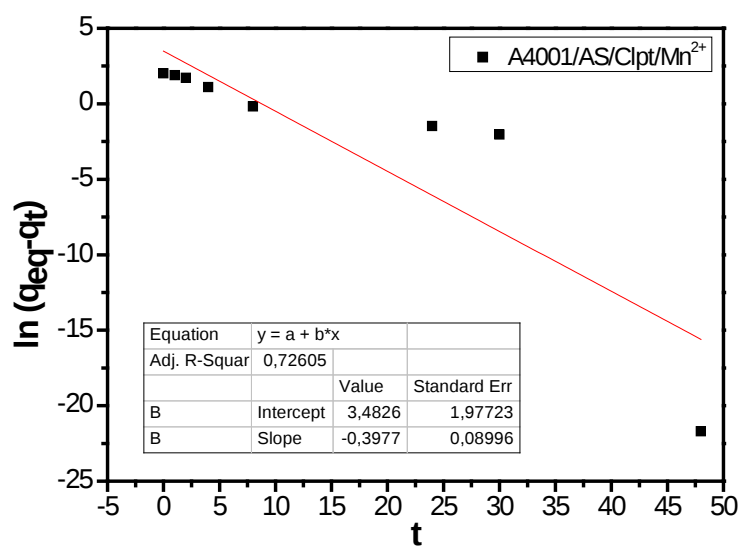
(e)



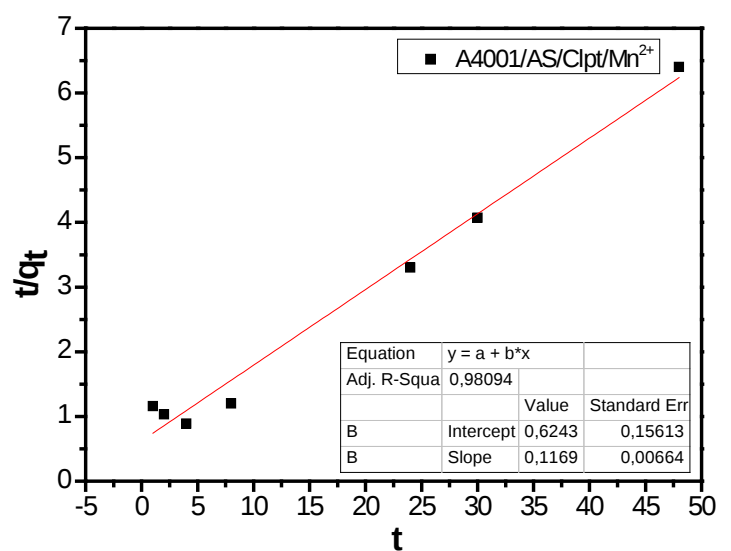
(f)

Fonte: Próprio autor

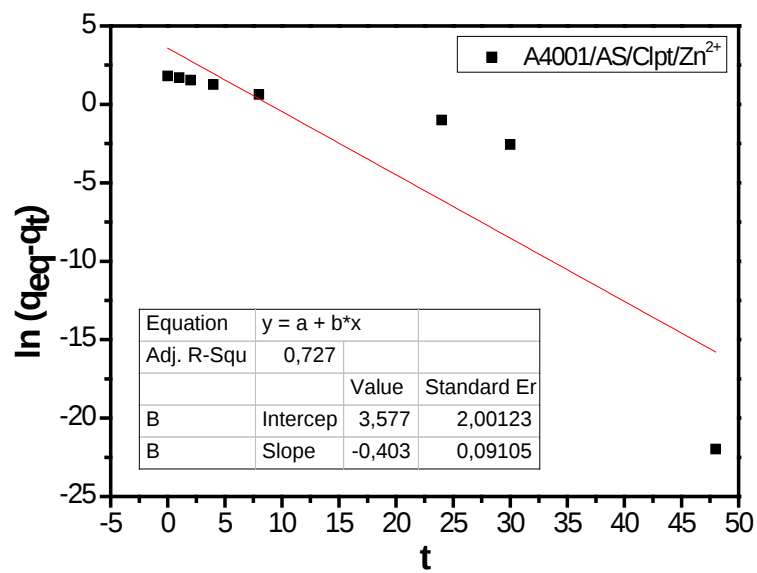
Anexo 16 - Representação gráfica dos modelos matemáticos de pseudoprimeira ordem e pseudosegunda ordem para os hidrogéis contendo 2% m/v de zeólita. Em (a) Clpt/Mn²⁺, (c) Clpt/Zn²⁺, (e) Clpt/Ca²⁺ estão as curvas de pseudoprimeira ordem e (b) Clpt/Mn²⁺, (d) Clpt/Mn²⁺, (f) Clpt/Ca²⁺ de pseudosegunda ordem.



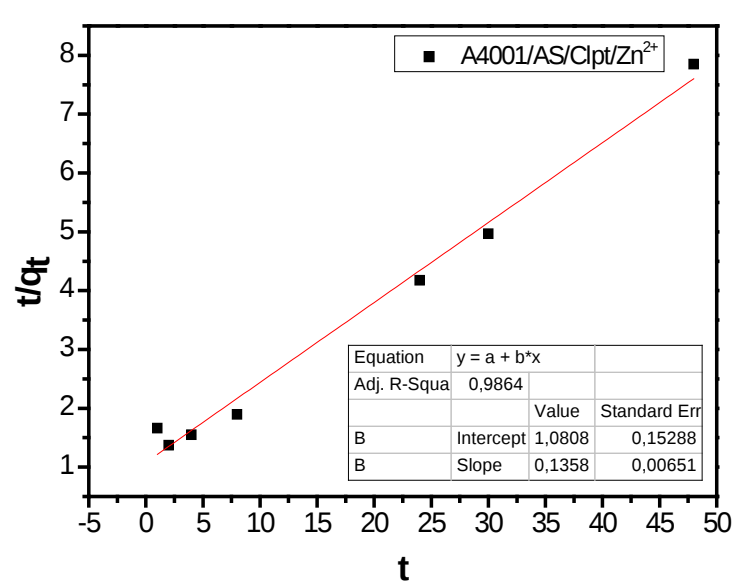
(a)



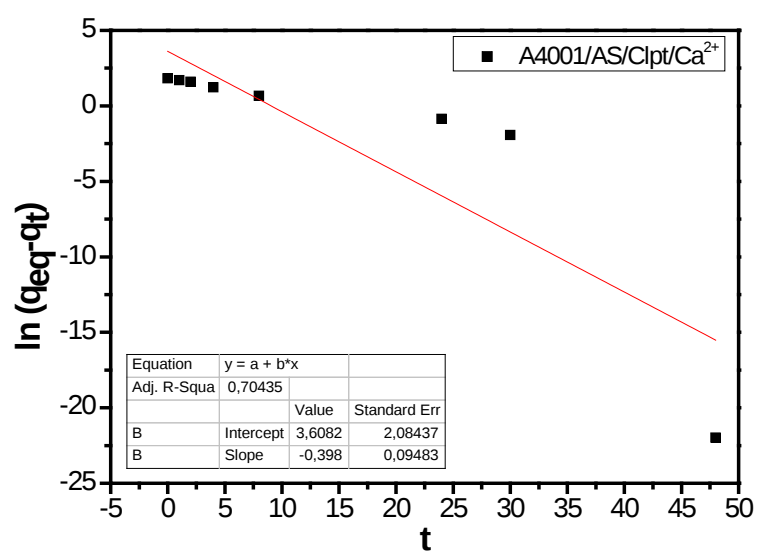
(b)



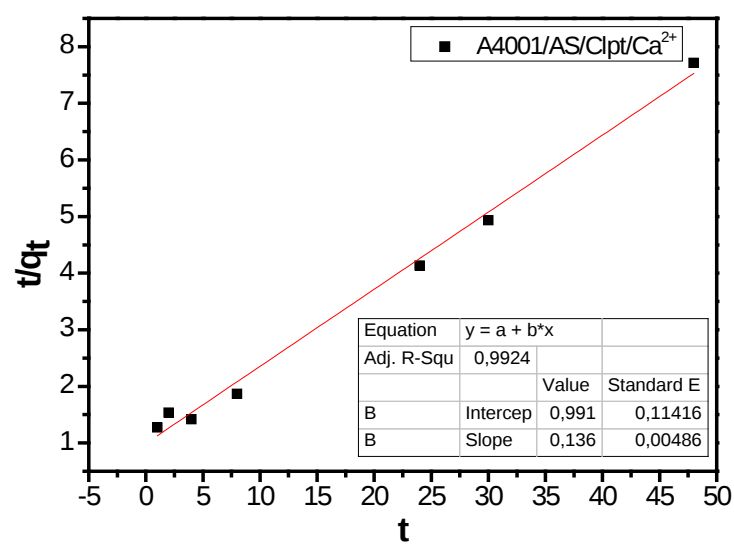
(c)



(d)



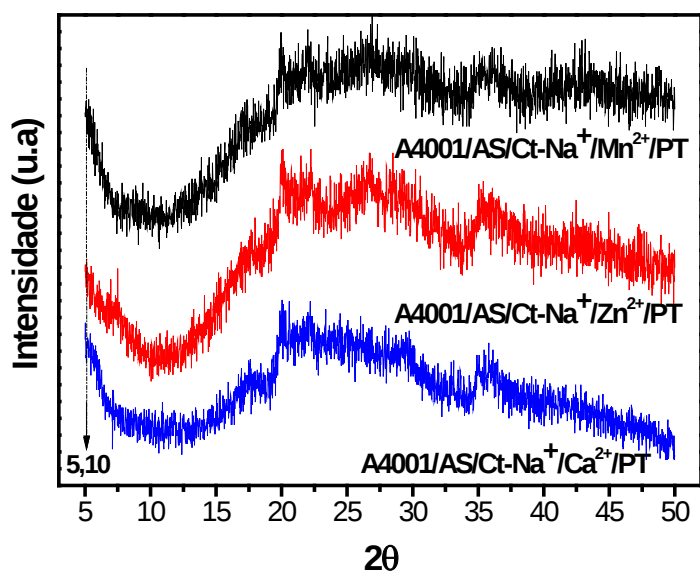
(e)



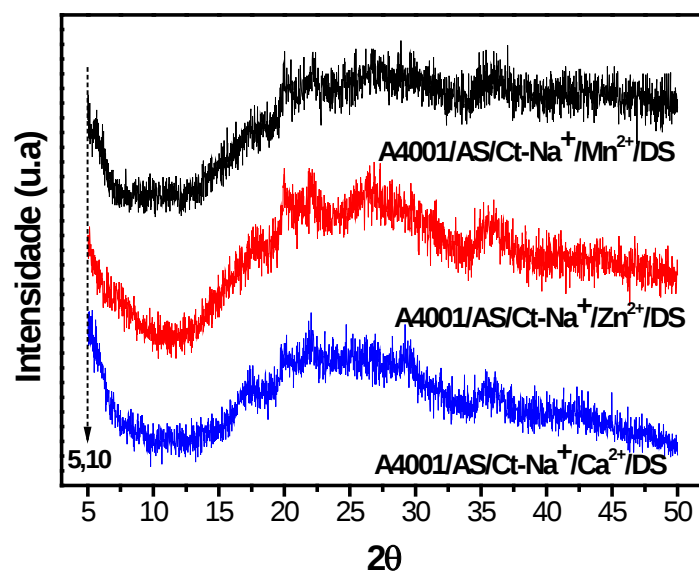
(f)

Fonte: Próprio autor

Anexo 17 - Difrátogramas de raios-X contendo os espectros de: (a) hidrogéis nanocompósitos contendo argila, incorporados com PT e reticulados com diferentes íons e (b) hidrogéis nanocompósitos contendo argila, incorporados com DS e reticulados com diferentes íons.



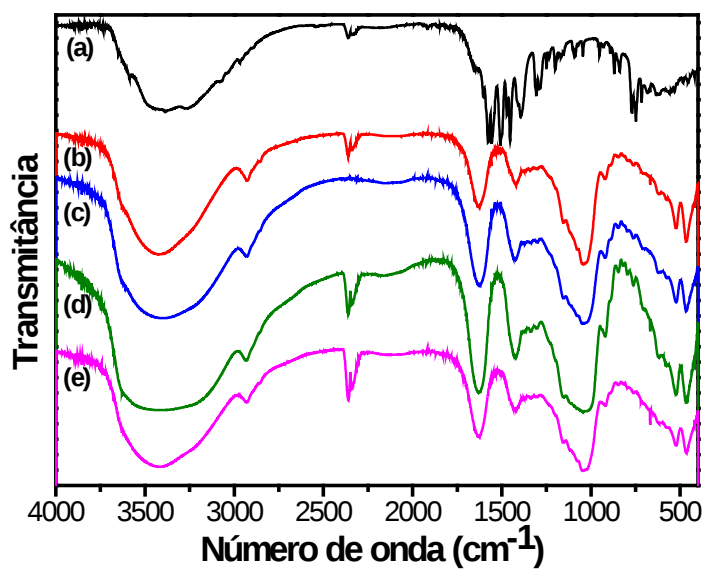
(a)



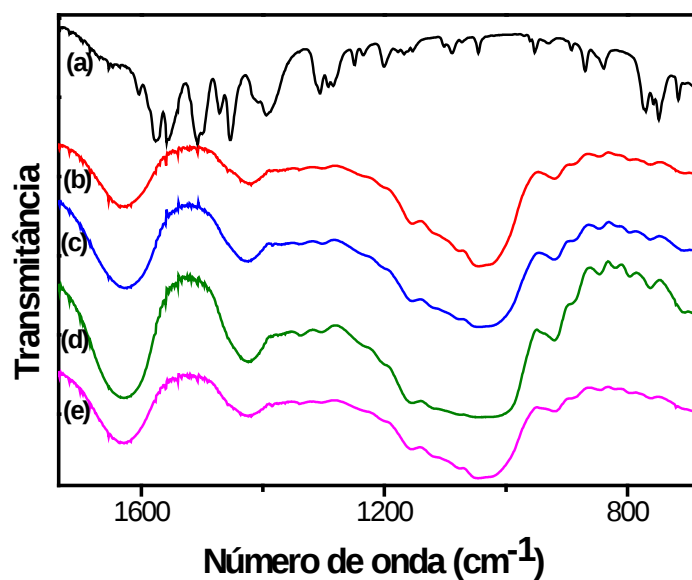
(b)

Fonte: Próprio autor

Anexo 18 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) DS, (b) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Cl- Na^+ / Mn^{2+} /DS, (d) A4001/AS/Cl- Na^+ / Zn^{2+} /DS, (e) A4001/AS/Cl- Na^+ / Ca^{2+} /DS e (b) faixa espectral reduzida entre 1730-685 cm^{-1} .



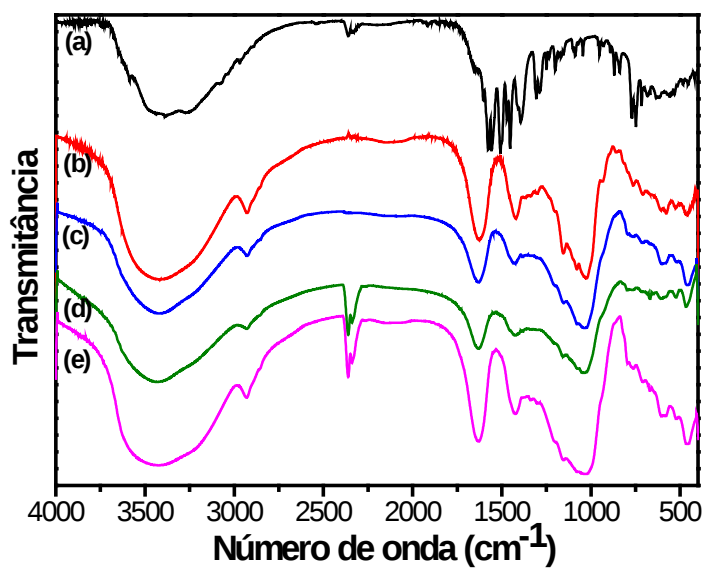
(a)



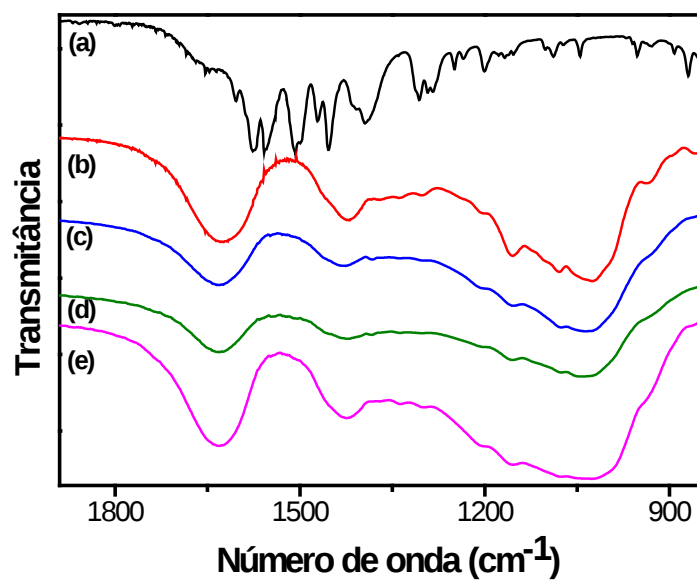
(b)

Fonte: Próprio autor

Anexo 19 - Espectros de FTIR na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . Em (a) tem-se: (a) DS, (b) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} , (c) A4001/AS/Clpt/ Mn^{2+} /DS, (d) A4001/AS/Clpt/ Zn^{2+} /DS, (e) A4001/AS/Clpt/ Ca^{2+} /DS e (b) faixa espectral reduzida entre 1890-845 cm^{-1} .



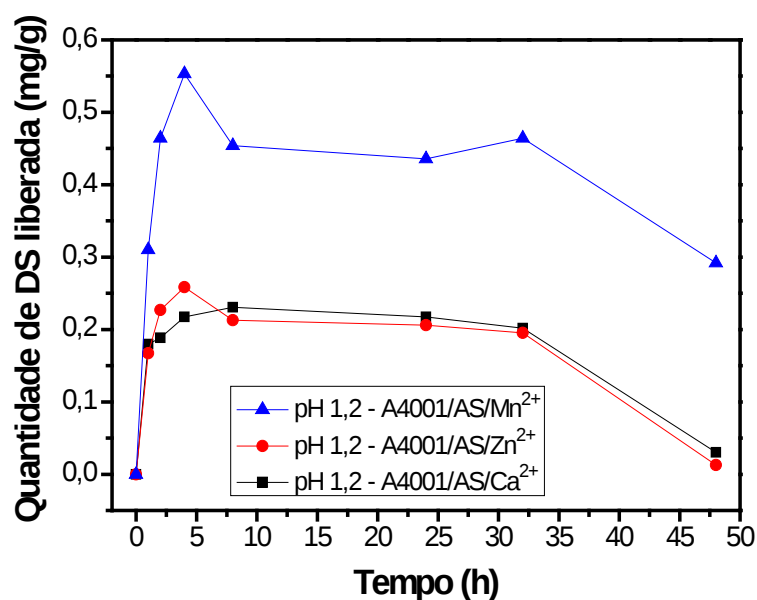
(a)



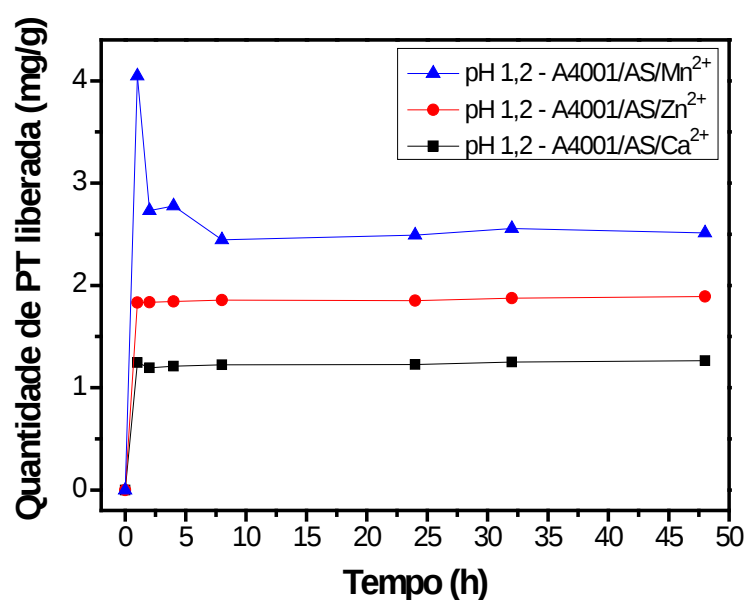
(b)

Fonte: Próprio autor

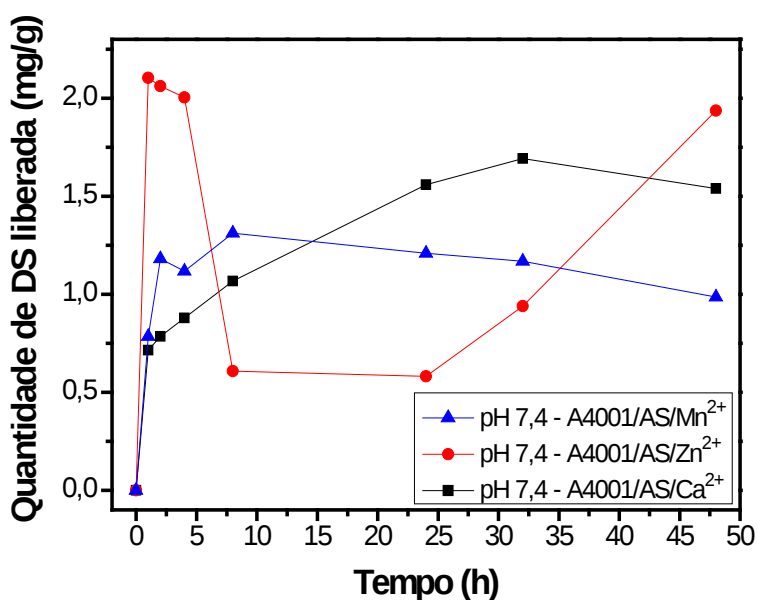
Anexo 20 – Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel e (b) quantidade de PT liberada em mg/g de hidrogel em pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel e (d) quantidade de PT liberada em mg/g de hidrogel em pH 7,4.



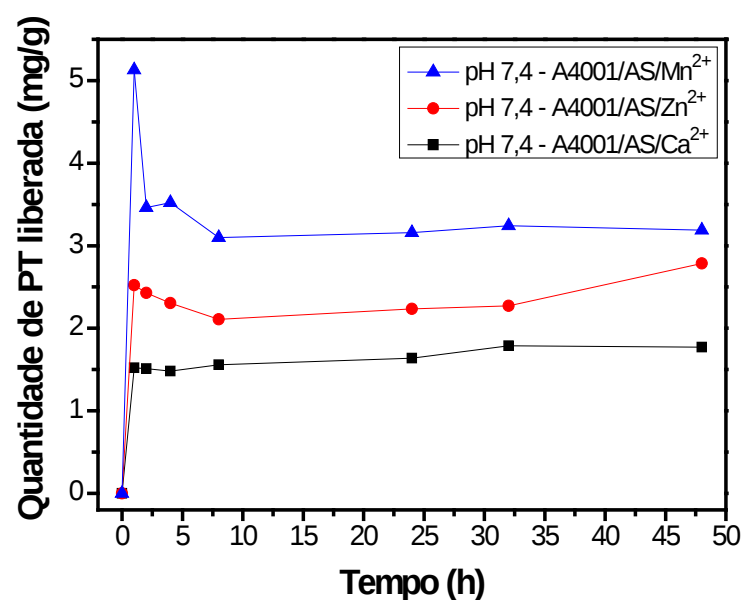
(a)



(b)



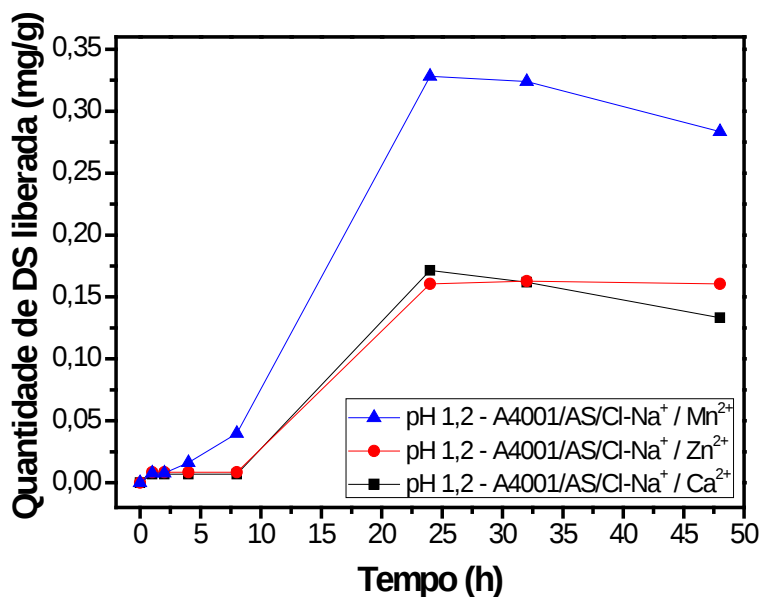
(c)



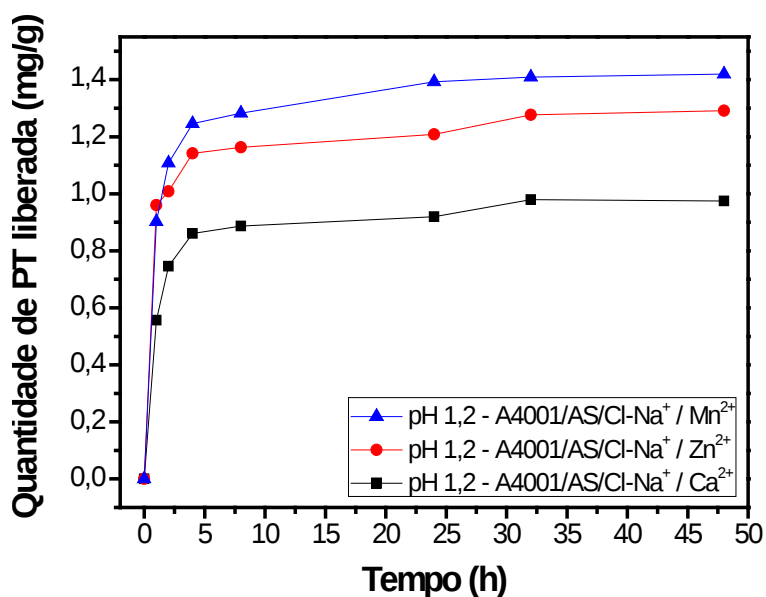
(d)

Fonte: Próprio autor

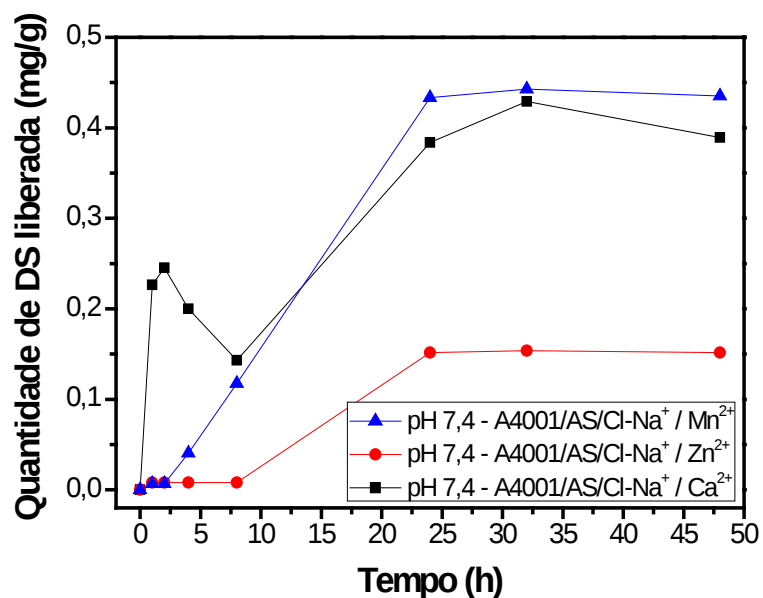
Anexo 21 - Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS/Cl-Na⁺ reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel e (b) quantidade de PT liberada em mg/g de hidrogel para pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel e (d) quantidade de PT liberada em mg/g de hidrogel para pH 7,4.



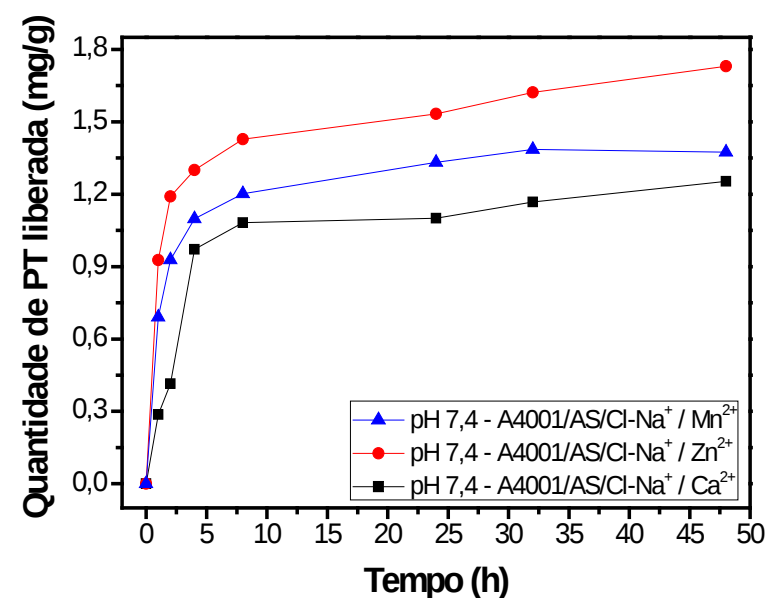
(a)



(b)



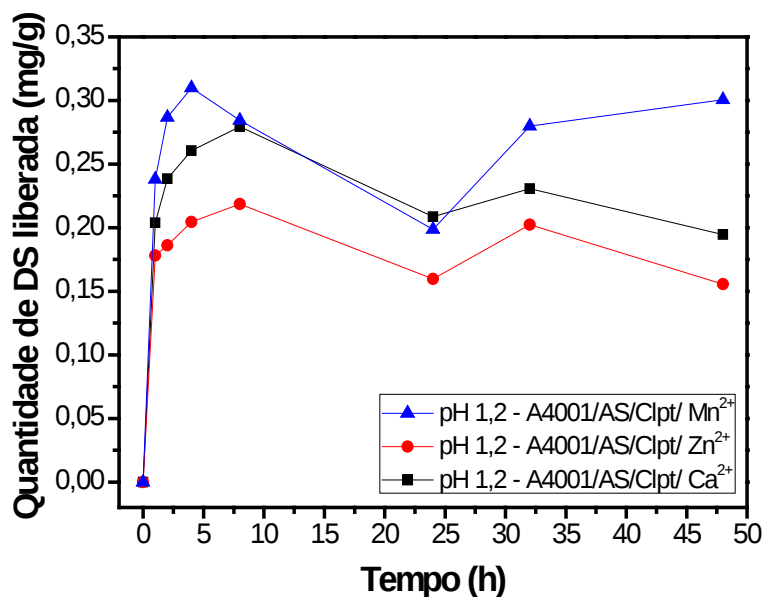
(c)



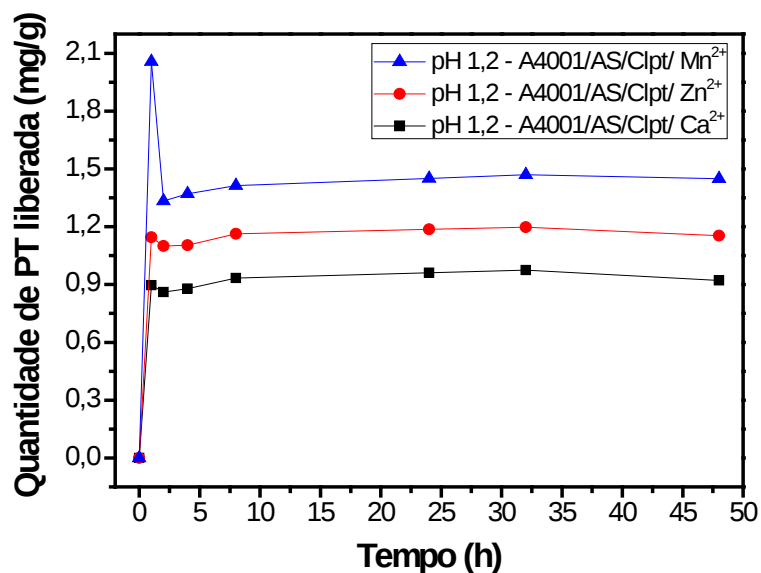
(d)

Fonte: Próprio autor

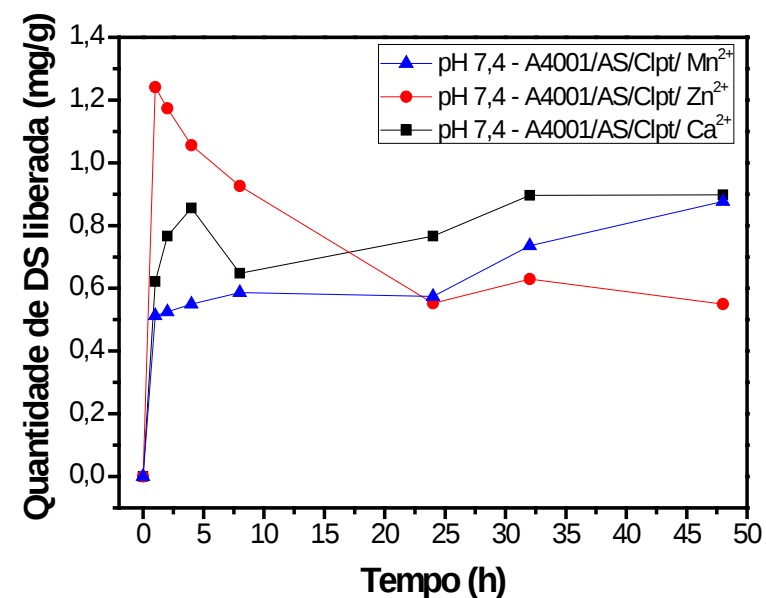
Anexo 22 – Comportamento de liberação dos hidrogéis de A4001/AS/Clpt reticulados com diferentes íons. (a) Quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel e (b) quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel para pH 1,2; (c) quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel e (d) quantidade de DS liberada em mg/g de hidrogel para pH 7,4.



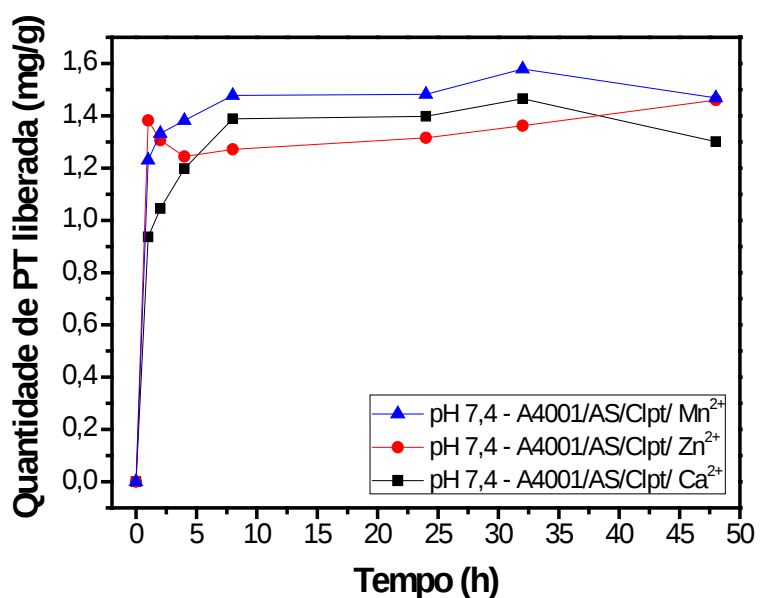
(a)



(b)



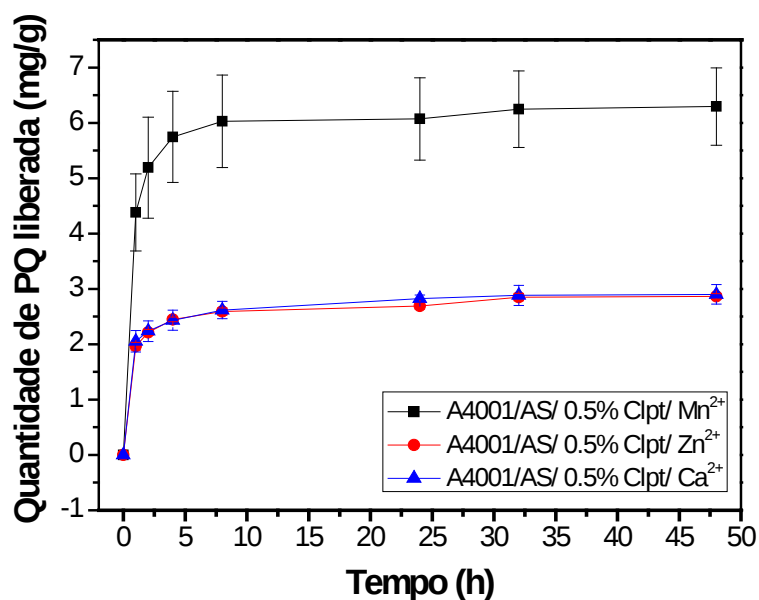
(c)



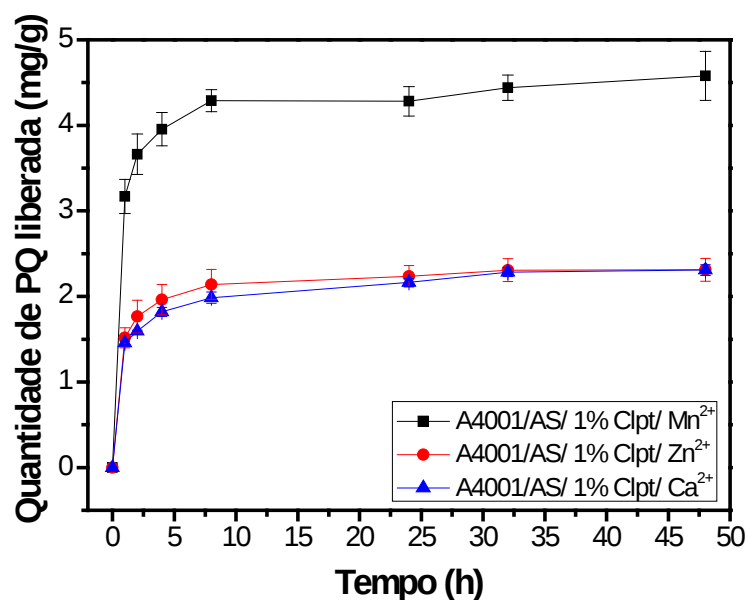
(d)

Fonte: Próprio autor

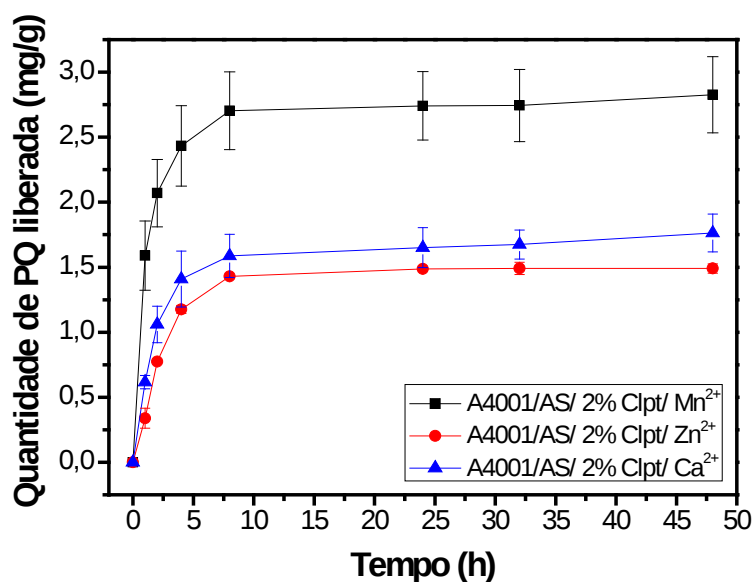
Anexo 23 - Comportamento de liberação de PQ a partir de hidrogéis de A4001/AS contendo diferentes concentrações de zeólita e reticulados com diferentes íons. Quantidade de PQ liberada em mg/g de hidrogel: (a) 0,5% zeólita, (b) 1% zeólita, (c) 2% de zeólita.



(a)



(b)



(c)

Fonte: Próprio autor