

ESTUDO DA LIBERAÇÃO DE ATORVASTATINA DE FILAMENTOS DE POLICAPROLACTONA E POLI (ÁCIDO LÁCTICO) APLICADOS À MANUFATURA ADITIVA

Luciara da Silva, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, luciaraufrrj@hotmail.com, 0000-0002-3882-7471

Ester Costa de Almeida, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, estercosta@ufrj.br, 0000-0002-2446-1173

Neilton Paixão de Jesus Junior, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, neiltonpjj@gmail.com, 0000-0003-3797-8208

Tiago José Bandeira Sales, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, tiago_bandeira@yahoo.com.br, 0000-0001-6072-034X

Roberta Helena Mendonça, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, robertahmendonca@ufrj.br, 0000-0003-1034-7027

RESUMO

A osteoporose é uma doença caracterizada pela fragilidade e fratura óssea por baixo impacto. A população está envelhecendo e tendo uma expectativa de vida maior, este fator faz com que a osteoporose seja um problema de saúde pública, pois há maior risco de fraturas entre as pessoas mais velhas. Alternativas de regeneração tecidual têm sido desenvolvidas, a fim de contornar os problemas causados pela osteoporose. Para esse propósito, têm sido consideradas técnicas da Engenharia Tecidual, baseadas na utilização de biomateriais poliméricos carregados com um fármaco com propriedades benéficas para auxiliar o tratamento das áreas com lesões e desgaste ósseo. A atorvastatina (ATV), estatina redutora de colesterol, tem exibido em diversos estudos ações secundárias interessantes, como anabolismo ósseo devido ao seu uso prolongado. Entretanto, são necessárias altas doses desse fármaco para esse efeito e as formas comercializadas desse fármaco são comprimidos de uso oral e injeção intramuscular, tendo pouco direcionamento para o tecido ósseo. Para obter um aumento na biodisponibilidade da ATV, é necessário desenvolver novos sistemas de liberação controlada para este fármaco. Uma boa alternativa é a administração por via de implante, que, em alguns casos, aumenta a biodisponibilidade do fármaco em 4-10 vezes, além de aumentar o intervalo de administração do medicamento. Esses sistemas farmacêuticos são depositados na estrutura óssea do paciente por intermédio de uma cirurgia e utilizam como matriz, polímeros. Entre os polímeros biodegradáveis, a policaprolactona (PCL) e poli(ácido láctico) (PLA) têm se destacado e são intensivamente investigados para aplicações biomédicas, devido sua característica biorreabsorvível, boa adesão celular e por levar de meses a anos para degradar quando exposto ao meio biológico. Dessa forma, esse trabalho teve por objetivo a produção e a caracterização de filamentos utilizando o PCL e o PLA carregados com ATV, através do método de extrusão à quente (HME). Os filamentos produzidos no formato cilíndrico carregados com ATV foram caracterizados pelas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e MEV acoplado a espectroscopia de energia dispersiva (EDS). De acordo com os resultados obtidos por essas técnicas de análise, foi possível concluir que os filamentos produzidos pela técnica de HME apresentam estrutura uniforme e homogênea, com boa dispersão do fármaco. A liberação do fármaco presente nos filamentos de PCL_ATVf e PLA_ATVf foi avaliada em solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37°C e rotação de 75 rpm em um espectrofotômetro UV-VIS, registrando a liberação em tempos pré-definidos durante 8 horas. Através desta análise, observou-se que o fármaco é liberado de forma prolongada em ambos os filamentos e que a morfologia do material tem influência no mecanismo de liberação.

Anais dos Resumos do Congresso de Ciência e Tecnologia dos Biomateriais – BIOMAT22. 23Nov22. Rio de Janeiro. Editora Even3.com.br. ISBN XXXX. Edição digital. Organizadores Carlos Nelson Elias, Ana Karine Rocha de Andrade Nattrodt e Roberto Hirsch Monteiro

Palavras-chave: Policaprolactona. Poli(Ácido Lático); Atorvastatina. Extrusão À Quente. Engenharia Tecidual.

1. Introdução

A osteoporose é uma doença caracterizada pela fragilidade óssea e alterações na sua microarquitetura, tem como desfecho clínico mais importante a ocorrência de fraturas ósseas por baixo impacto (KANIS, JA *et al.*,1994). Segundo dados da International Osteoporosis Foundation (IOF) e do Manual Brasileiro de Osteoporose (2021), a população está envelhecendo e tendo uma expectativa de vida maior, este fator faz com que a osteoporose seja um problema de saúde pública, pois há maior risco de fraturas entre as pessoas mais velhas. Alternativas de regeneração tecidual têm sido desenvolvidas, afim de contornar os problemas causados pela osteoporose. Para esse propósito, têm sido consideradas técnicas da Engenharia Tecidual, que é um campo multidisciplinar que envolve a aplicação de princípios e métodos da engenharia e das ciências da saúde para assistir e acelerar a regeneração e o reparo de tecidos defeituosos ou danificados, com a utilização de biomateriais (TABATA, 2009).

Embora que o desenvolvimento de biomateriais esteja evoluindo, ainda não existem biomateriais clinicamente aprovados e designadamente adaptados para aplicações em ossos osteoporóticos, sendo necessário o desenvolvimento de biomateriais que atuem no restabelecimento a regeneração óssea normal no local da fratura (LIU *et al.*, 2018). Com isso, além de selecionar o material constituinte da estrutura, há a seleção da técnica utilizada para produção da mesma, sendo a manufatura aditiva (AM) a mais utilizada.

A AM é definida como os processos de fabricação com o objetivo de se criar um objeto tridimensional por camadas a partir de um modelo virtual. Apenas nos últimos cinco anos foi normatizada pela série ASTM 52900 e as normas ISO 17296, DIS 20195 e ASTM F2792 (SILVA *et al.*, 2020 apud CULMONE; SMIT & BREEDVELD, 2019; GARDAN, 2019; KOESTER *et al.*, 2016; JAFFAR-BANDJEE; CASAS & KRIJNEN, 2018; MA *et al.*, 2018), sendo subdividida em sete categorias disponíveis comercialmente: (1)jateamento de aglomerante; (2)deposição direta por aplicação de energia;(3) extrusão de material; (4)jateamento de material;(5) fusão seletiva de material em pó;(6) laminação de chapas e (7) fotopolimerização de líquido (CULMONE; SMIT & BREEDVELD, 2019).

O uso das tecnologias de AM, como Hot-Melting Extrusion(HME) e impressão tridimensional 3D, no desenvolvimento de arcabouços porosos aplicáveis à engenharia óssea tem sido estudados por vários pesquisadores, pois essas tecnologias são capazes de fabricar por extrusão e deposição um termoplástico ou solução por meio de um bocal, incluindo o modelamento por deposição de material fundido (FDM, sigla do inglês para *fuseddepositionmodeling*) e permitindo a construção de materiais com estrutura pré-definida e de alta complexidade a partir de modelos digitais, de acordo com a necessidade dos pacientes, respectivamente (MAZZOLI *et al.*, 2015).HME é um processo de fabricação semi-contínuo ou contínuo que envolve a fusão, mistura, homogeneização e bombeamento de matérias-primas alimentadas. Esta técnica tem sido usada de forma mais ampla na indústria farmacêutica pelo fato de seu processamento ser simples, ter baixo impacto ambiental, já que esta técnica não requer a utilização de solvente, e pelo menor custo de produção. (LIMA, 2019). Destaca-se ainda pela produção de implantes de longa duração, de formas farmacêuticas de liberação sustentada/prolongada e de filamentos utilizados na produção de sistemas de liberação feitos por impressão 3D. (LIMA, 2019; SIMAS, SANTOS, 2009).

O sistema de liberação controlada revoluciona o campo de entrega de drogas, uma vez que a ação do fármaco é maximizada através do controle temporal e espacial (DE SOUSA, 2020; apud BANNACH et al., 2010; PAL et al., 2018). Assim, o princípio ativo é distribuído sem sofrer mudanças conformacionais na estrutura e colapsos em outros tecidos ou regiões do sistema. Na farmacologia o sistema de liberação controlado veio a ser utilizado por volta do século XX não substituindo totalmente os métodos de liberação convencional (DE SOUSA, 2020; apud GENNARO, 2004; FAHNING E LOBÃO, 2011). Os polímeros se destacam entre os principais materiais para a produção de biomateriais pela possibilidade de alterações químicas, físicas e tratamentos superficiais. Neste presente trabalho, utiliza-se de dois polímeros a policaprolactona (PCL) e o Poli (Ácido Láctico) (PLA). O PCL que é um poliéster alifático amplamente empregado na produção de biomateriais, devido a sua capacidade de degradação e baixa toxicidade, permitindo sua aplicação na engenharia tecidual e na produção de arcabouços usados como matrizes carregadoras de substâncias ativas (fármacos, fatores de crescimento entre outras).(LI, 2008; HOSSEINKAZEMI, 2015) O poli(ácido láctico) (PLA) é um poliéster, que tem como característica a biocompatibilidade e bioreabsorção, este polímero é de grande interesse tecnológico devido às suas aplicações no campo ambiental, como plástico biodegradável, e na área biomédica é atualmente um dos polímeros mais utilizados, pesquisado para preparação de suturas cirúrgicas, *scaffolds* e sistemas de liberação de fármacos (AURAS, 2010)

Um biomaterial ideal, para atuar no tratamento de defeitos ósseos, deve servir ao propósito de fornecer substâncias, capazes de tratar a doença causadora da perda óssea (WINKLER et al., 2018). Em relação a osteoporose, geralmente o tratamento é feito por duas classes farmacêuticas: os inibidores da reabsorção óssea, que inibem a ação dos osteoclastos; e os agentes anabólicos, que efetivamente aumentam a massa óssea. Sendo assim, dentre os medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose, um dos mais empregados são as estatinas. (MORA-RAIMUNDO; MANZANO; VALLET-REGÍ, 2017).

As estatinas são medicamentos utilizados para a redução de taxas elevadas de colesterol, entretanto, diversos estudos apontam que elas possuem ação no tecido ósseo através da proteína morfogenética óssea BMP-2. As estatinas tem a capacidade de intensificar a reabsorção de materiais sintéticos e aprimorar o tecido ósseo. Dessa maneira, supõem-se que se as estatinas orientadas exclusivamente ao osso, podem ser benéficas no tratamento da osteoporose e fraturas. (OLIVEIRA et al., 2015)

2. Materiais e métodos

2.1 Materiais

Para a produção dos filamentos de PCL/ATV, foram utilizados *pellets* de policaprolactona, atorvastatina em forma de pó e o solvente clorofórmio.

Em relação a produção dos filamentos de PLA/ATV, foram utilizados *pellets* de poli (ácido láctico), atorvastatina em forma de pó e o solvente clorofórmio.

2.2 Métodos

2.2.1 Preparo das matrizes polímero/fármaco

Em balões de fundo chato foram adicionados 75 ml de clorofórmio, solubilizou-se 7,2 g de Atorvastatina (ATV), o sistema foi mantido sob agitação por aproximadamente 30 minutos. Em um dos balões, foi adicionado 60 g de PCL e no outro 60 g de PLA. As soluções permaneceram sob agitação magnética e aquecimento constante à 30°C por 4 horas até sua completa homogeneização. As soluções resultantes foram vertidas em placas

de petri para a evaporação do solvente. Desse modo foram obtidas matrizes de PCL/ATV e de PLA/ATV.

2.2.2 Extrusão a Quente – HME

Para a produção dos filamentos por HME, as matrizes de PCL/ATV e de PLA/ATV foram cortadas, com tamanhos próximos aos dos pellets de PCL e PLA. Os filamentos foram produzidos na extrusora Filamaq 3D. Para a produção dos filamentos de PCL/ATV (PCL_ATVf) a temperatura de extrusão foi igual a 69° C. Já para a produção do filamento de PLA/ATV (PLA_ATVf) a temperatura utilizada foi de 169° C. Os valores utilizados foram selecionados com base em trabalhos desenvolvidos no Laboratório de Desenvolvimento de Materiais (LADEMAT – IT/DEQ/UFRRJ), tais como Pereira, (2020) e de Almeida (2020).

2.3 Caracterizações dos filamentos

2.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise quantitativa por EDS

As análises por microscopia eletrônica de varredura foram realizadas em microscópio FEI, Quanta FEG 450, instalado no Laboratório Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias do Instituto Nacional de Tecnologia (INT) com aumento, tensão de 15kV-20kV.

2.3.2 Ensaio de liberação “*in vitro*”

Inicialmente, realizou-se a varredura da solução tampão fosfato (pH 7,4) para que fosse possível observar o perfil e em qual comprimento de onda ele é absorvido por UV-visível. Procedeu-se a varredura no espectrofotômetro na faixa de 190 a 600 nm para escolher o comprimento de onda adequado para análise da ATV.

Para a quantificação do fármaco, foi necessário fazer uma curva padrão, onde foi preparada uma solução tampão fosfato (PBS), pH 7,4 e a ATV. Preparou-se uma solução mãe de atorvastatina em PBS, em seguida, dilui-se essa solução em concentração de: 0,025; 0,020; 0,015; 0,010; 0,005 µg/ml. As soluções foram analisadas por UV-vis para a criação da curva de calibração e pôde-se obter o coeficiente de correlação. Com isto, os filamentos carregados com fármaco foram analisados.

Todas essas análises foram realizadas em um espectrofotômetro UV-Vis Spectrophotometer Kasuaki, modelo IL-593-S. Amostras de PCL-ATVf e PLA_ATVf medindo 10 cm foram imersas em 25mL de solução tampão fosfato (pH 7,4), todo o processo foi realizado em triplicata. Estes foram levados ao shaker Ethik Technology 430/RBD, onde permaneceram em agitação constante e temperatura constante de 37°C. Este ensaio teve duração de 8 horas com alíquotas sendo retiradas em intervalos de 60 min para que fossem analisadas.

3. Resultados

3.1 Caracterizações dos filamentos de PCL/ATV e PLA/ATV

3.1.1 Análise morfológica (MEV) e análise quantitativa por EDS

Figura1: Imagens de MEV do fármaco ATV

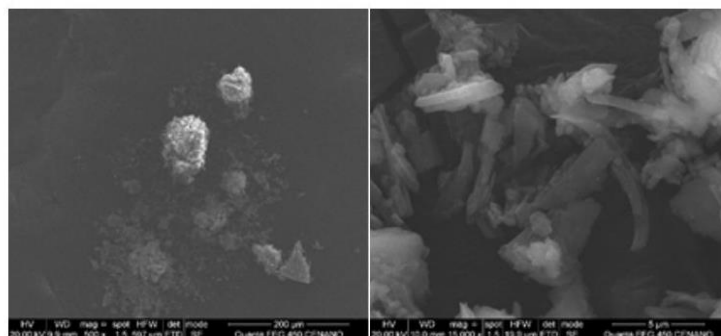


Figura 2: Imagem de MEV PCL puro e PCL_ATVf

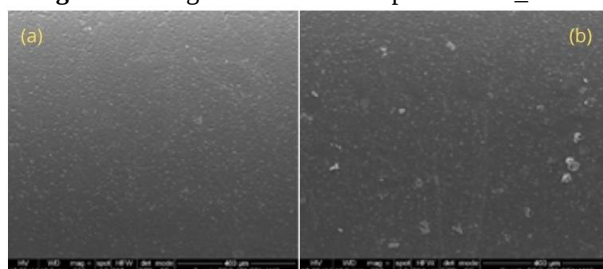


Figura 3: Imagem de MEV PLA puro e PLA_ATVf

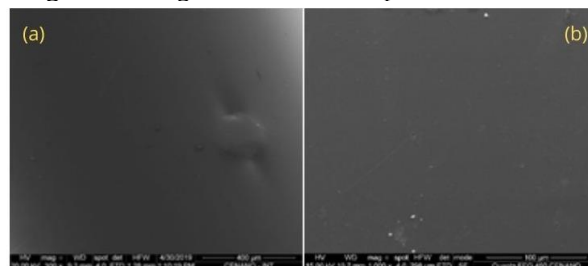


Figura 4: Análise superfície de fratura dos filamentos PCL_ATVf e PLA_ATVf

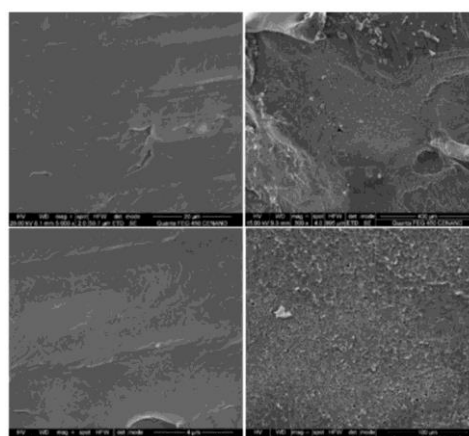


Tabela 1: Resultados análise quantitativa EDS dos filamentos de PCL_ATVf e PLA_ATVf

Filamentos	Análise Quantitativa por EDS
PCLp	C; O
ATV	C; O; F; N; Ca
PCL_ATVf	C; O; F; N; Ca; Na ; S
PLA_ATVf	C; O; F; N; Ca;

3.1.2 Estudo do sistema de liberação de fármaco (ATV)

Figura 5: Espectro da atorvastatina em solução tampão fosfato pH=7,4.

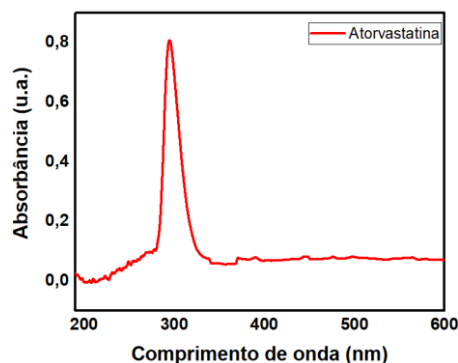


Figura 6: Percentual de Massa Dissolvida do filamento PCL_ATVf

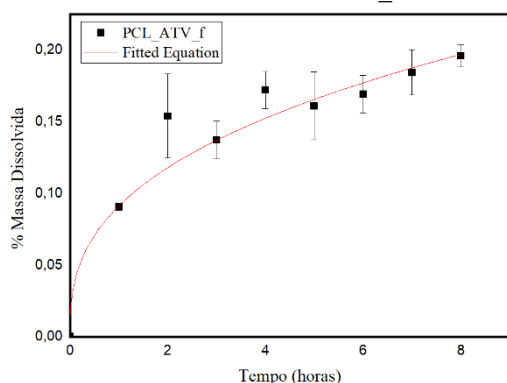


Figura 7: Percentual de massa dissolvida do filamento PLA_ATVf em função do tempo

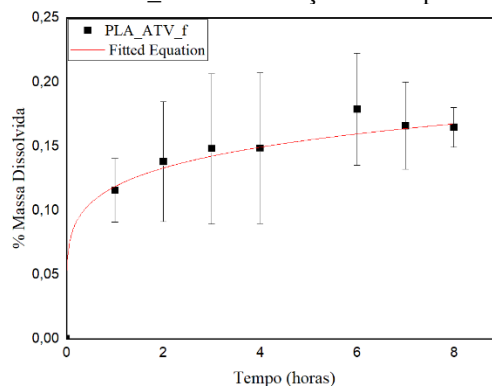
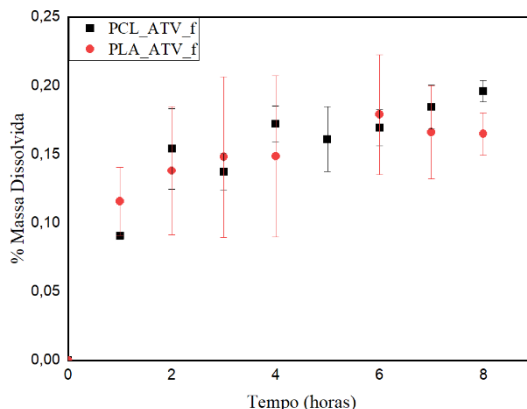


Figura 8: Comparativo entre porcentagem de massa dissolvida entre os filamentos PCL_ATVf e PLA_ATVf



4. Análise e discussão

4.1 Análises morfológica (MEV) e análise quantitativa por EDS

A Figura 1 mostra o MEV do fármaco atorvastatina. Nota-se que a morfologia do fármaco assemelha-se a grãos de diversos tamanhos. Com aumento de 15000 vezes pode-se observar que algumas partículas possuem formatos parecidos ao de agulhas.

A Figura 2 mostra o contraste entre o filamento de PCL puro (a) com o PCL_ATVf (b), com aumento de 300 vezes sobre a superfície dos filamentos, e o contraste entre o filamento de PLA puro (a) com o PLA/ATVf (b) (Figura 3), com aumento de 1000 vezes, é

possível notar que os filamentos carregados com ATV possui uma estrutura uniforme semelhante aos filamentos puros, isto devido ao processo inicial de produção dos filamentos. Também é possível observar que a superfície do filamento é uniforme e não são encontrados agregados de fármaco nesta superfície. Assim, pode-se dizer que o fármaco está disperso de forma homogênea na matriz polimérica.

Ao analisar a superfície de fratura do filamento PCL_ATVf, é possível notar marcas que podem ter sido originadas devido ao processo de fratura, isto se deve a maleabilidade do polímero PCL. Outro fator a ser observado na superfície de fratura é que não há a presença de aglomerados de fármaco. Em relação a superfície de fratura do filamento de PLA_ATVf, não é possível ver aglomerados de fármaco. O mesmo pode ter formado partículas submicrométricas ou se solubilizado a matriz polimérica. As análises estão representadas na Figura 4.

O filamento de PCL puro, atorvastatina, PCL_ATVf e PLA_ATVf foram submetidos a análise quantitativa por EDS e os mesmos estão detalhados na tabela 1. Na análise quantitativa por EDS do filamento de PCLp verifica-se a presença dos elementos carbono (C) e oxigênio (O). No fármaco ATV possível observar a presença dos elementos carbono, oxigênio, flúor, nitrogênio e cálcio. Segundo a literatura a fórmula empírica da atorvastatina cálcica é $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$, então pode-se afirmar que os elementos característicos encontrados no EDS são os mesmos presentes na atorvastatina cálcica (ANTÔNIO, 2010; SONJE *et al.*, 2010). Na análise dos filamentos de PCL_ATVf e do PLA_ATVf é possível observar a presença dos elementos característicos da ATV, que são os elementos oxigênio (O), carbono (C), nitrogênio (N), flúor (F), cálcio (Ca) e Sódio (Na). Esses elementos fazem parte da estrutura química do fármaco, sendo característicos do mesmos (Sonje *et al.*, 2010) Os picos dos filamentos com fármaco têm menor intensidade em razão do fármaco estar disperso na matriz polimérica. Observou-se que fazendo os mapas de EDS em pontos de aglomerados de atorvastatina, os picos de cálcio (Ca), flúor (F) e nitrogênio (N) são mais intensos. Vale salientar que é possível garantir a presença do fármaco no filamento pelos resultados encontrados no EDS, uma vez que comparando o MEV dos filamentos de PCL e PCL/ATV não é possível distingui-los visualmente.

4.2 Estudos do sistema de liberação de fármaco (ATV)

Afim de avaliar a capacidade dos filamentos de liberar ATV, os mesmos foram submetidos a um ensaio de liberação. A liberação foi feita em solução tampão fosfato pH 7,4, a 37 °C, para simular as condições fisiológicas do paciente.

Para identificar o comprimento de onda onde ocorre absorção atribuída à ATV, foi feita uma varredura de ATV em PBS na faixa de 190 nm a 600 nm. O resultado da varredura, apresentado na Figura 5, mostra que o comprimento de onda com maior intensidade de absorbância foi de 292,5 nm.

Assim, para quantificar a atorvastatina construiu-se uma curva padrão. Esta curva foi preparada em solução tampão fosfato (PBS), pH 7,4 e a ATV apresentou banda de absorção na faixa de 292,5nm. Com base na curva padrão encontrada para a atorvastatina, obteve-se a Equação 1, onde o modelo linear correlaciona a absorbância e a concentração

Equação 1: Modelo linear absorbância/concentração

$$y = 28,267 x + 0,0744$$

x= concentração (mg/mL);

y= absorbância obtida;

O coeficiente linear da curva (R^2) foi de 0,9861 , e segundo a literatura R^2 acima de 0,95 quer dizer que o modelo é satisfatório (DASH *et al.*, 2010). A partir desta equação, as concentrações de atorvastatina foram estimadas matematicamente.

O percentual de massa dissolvida em função do tempo para o filamento PCL_ATVf é mostrado na Figura 6. Os dados experimentais de liberação foram ajustados por uma equação não-linear, para que se possa analisar o comportamento da liberação do fármaco e os fenômenos envolvidos durante esse processo. O valor do coeficiente linear (R^2) encontrado após o ajuste da equação não - linear foi de 0,98026, sendo assim considerado satisfatório. Pelo percentual de massa dissolvida, nota-se que ao final do ensaio de 8 horas, o máximo de dissolução do fármaco na amostra de PCL_ATVf foi de 0,20%. De acordo com Rong e colaboradores (2012), a dissolução do fármaco contido nos filamentos pode ser considerada como prolongada, quando a liberação do insumo ativo dos filmes não alcançou 50% de liberação após 100 horas de análise. Com os valores obtidos em 8 horas, pode-se afirmar que o filamento PCL_ATVf atingirá 50% de liberação do fármaco em 2000 horas, sendo considerada a liberação do fármaco como prolongada.

Para o filamento PLA/ATV foi utilizada a mesma curva padrão para análise de liberação do fármaco ATV, com banda de absorção de absorção na faixa de 292,5nm. O percentual de massa dissolvida em função do tempo é mostrado na Figura 7. Os dados experimentais de liberação foram ajustados por uma equação não-linear, através do programa OriginPro e obteve-se o valor do coeficiente linear (R^2) igual a 0,908, que segundo a literatura, está um pouco abaixo do esperado que seja satisfatório. Foi observado que durante as 8 horas de ensaio, o percentual máximo de massa dissolvida corresponde a 0,18%. Segundo estudos de Li et al. (2018), propôs estudos *in vitro* com filmes porosos de PLA com termogel carregados com ATV, os resultados obtidos apresentam rápida liberação inicial com valores de $24,76 \pm 1,35\%$ e $36,17 \pm 1,57\%$ detectadas durante os primeiros 6 dias. Durante 24 dias, a ATV foi liberada de forma contínua e lenta, onde cerca de 86% do fármaco foi liberado em solução de elastase. O autor sugere que a taxa de liberação maior que 50% se deve ao fato da solução de elastase possuir propriedade que promove a degradação de matrizes poliméricas rapidamente.

Ao se fazer o comparativo entre os filamentos e suas liberações de fármaco (ATV) em relação ao percentual de massa dissolvida, pode-se observar pela Figura 8 que o filamento de PCL_ATV_f foi mais efetivo do que o filamento PLA_ATV_f, isso pode ter ocorrido devido a interação do fármaco com o polímero. Segundo Pereira, (2020) apud Cai *et al.*, (2002), a morfologia de matrizes poliméricas influencia no comportamento da liberação do fármaco, assim como a taxa de degradação, hidrofiliicidade/hidrofobicidade e na composição dos dispositivos de liberação controlada. Assim, polímeros como a PCL e filamentos que a tenham em sua composição, tendem a liberar o fármaco mais facilmente devido a sua temperatura de fusão. Neste estudo os autores observaram que a policaprolactona com Tg por volta de 37°C seria um portador de drogas em potencial.

5. Conclusões

No presente trabalho, filamentos de PCL e PLA contendo ATV foram obtidos de forma satisfatória. As imagens obtidas pelo MEV mostraram a uniformidade da superfície e da superfície de corte de ambos os filamentos. A análise quantitativa EDS confirmou a presença de elementos característicos da ATV nos filamentos.

A análise de liberação do fármaco dos filamentos obtidos indicou que, ao final dos ensaios (após 8 horas), a dissolução obtida chegou no máximo a 0,20% no filamento PCL_ATVf e de 0,18% no filamento PLA_ATVf, e sendo correlacionados a outros estudos já realizados, indicaram uma liberação prolongada da ATV.

Os dados experimentais da análise de liberação dos filamentos foram ajustados no programa OriginPro. O ajuste para os dois filamentos estudados apresentou coeficiente de correlação (R^2) acima de 0,95 para o filamento PCL_ATVf, sendo considerado satisfatório

e de 0,908 para o filamento de PLA_ATVf, apresentando-se um pouco abaixo do satisfatório.

Assim, pode-se dizer que o método de produção da matriz polimérica e o método de HME são eficientes para a produção de filamentos poliméricos carregados com fármacos. O processamento e a morfologia das amostras têm influência direta na liberação do fármaco. Os polímeros biodegradáveis PCL e PLA apresentam condições adequadas para o controle da liberação da atorvastatina, sendo uma alternativa promissora para a Engenharia de Tecidos.

6. Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, ao Instituto Nacional de Tecnologia, à Rede NanoSaúde e à Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

7. Referências

- AURAS R, HARTE B, SELKE S. 2010. An overview of polylactides as packaging materials. *Macromol Biosci* 4(9):835–64.
- CULMONE, C.; SMIT, G.; BREEDVELD, P. Additive manufacturing of medical instruments: A state-of-the-art review. *Additive Manufacturing*, 2019.
- DASH, S., MURTHY, P. N., NATH, L., & CHOWDHURY, P. (2010). REVIEW KINETIC MODELING ON DRUG RELEASE FROM CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67(3), 217–223.
- DE ALMEIDA, Hellen Regina Oliveira et al. Production of biodegradable rods of polycaprolactone/olanzapine for potential application in treatment of schizophrenia. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 138, n. 37, p. 50944, 2021.
- DE SOUSA, Ramilla Rízzia Mira. DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE TIABENDAZOL UTILIZANDO SÍLICA MODIFICADA COM 2-MERCAPTOBENZIMIDAZOL. **DESAFIOS-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial, p. 270-276, 2020.
- HOSSEINKAZEMI, H., BIAZAR, E., BONAKDAR, S., et al., “Modification of PCL Electrospun Nanofibrous Mat with Calendula officinalis Extract for Improved Interaction with Cells”, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, v. 64, pp. 459-464, 2015.
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N, Melton LJ. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1137–41.
- LI, W. J., MAUCK, R. L., COOPER, J. A., et al., “Engineering controllable anisotropy in electrospun biodegradable nanofibrous scaffolds for musculoskeletal tissue engineering”, *Biomaterials*, v. 29, n. 8, pp. 1686-1693, 2008.
- LIMA, A.C.; FERREIRA, H.; REIS, R.L.; NEVES, N.M. Biodegradable polymers: An update on drug delivery in bone and cartilage diseases, *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 16, p. 795-813, 2019.
- LIU, W. et al. Importance of Biomaterials In Vivo Microenvironment pH (µe-pH) in the Regeneration Process of Osteoporotic Bone Defects. In: **Developments and Applications of Calcium Phosphate Bone Cements**. [s.l.: s.n.] 9p. 473–495.
- Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde / organização Adriana Orcesi Pedro, Pérola Grinberg Plapler, Vera Lúcia Szejnfeld. -- 1. ed. -- São Paulo : Editora Clannad, 2021.

MAZZOLI, A. et al. Selective laser sintering manufacturing of polycaprolactone bone scaffolds for applications in bone tissue engineering. **Rapid Prototyping Journal**, v. 21, n. 4, p. 386–392, 2015.

MORA-RAIMUNDO, P.; MANZANO, M.; VALLET-REGÍ, M. Nanoparticles for the treatment of osteoporosis. **AIMS Bioengineering**, v. 4, n. 2, p. 259–274, 2017.

OLIVEIRA, Newton Maciel et al. Ação das estatinas no tecido ósseo. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 17, n. 2, p. 54-57, 2015.

Pereira, Debora Baptista. **Estudo de filmes de policaprolactona carregados com atorvastatina para aplicação em regeneração tecidual**. 2020. 93p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química, Tecnologia Química). Instituto de Tecnologia, Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Rong, H. J., Chen, W. L., Guo, S. R., Lei, L., & Shen, Y. Y. (2012). PCL films incorporated with paclitaxel/5-fluorouracil: Effects of formulation and spacial architecture on drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 427(2), 242–251. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.02.007>

SILVA, Pedro Coelho et al. Manufatura aditiva: Revisão sistemática da literatura. **BrazilianJournalofDevelopment**, v. 6, n. 11, p. 84502-84515, 2020.

SIMAS, M. P., SANTOS Jr., A. R. Regeneração Tecidual Guiada, Centro de Ciências Naturais e Humanas – Universidade Federal do ABC, 2009.

Sonje, V. M., Kumar, L., Meena, C. L., Kohli, G., Puri, V., Jain, R., ... Brittain, H. G. (2010). Atorvastatin calcium. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (1st ed., Vol. 35). [https://doi.org/10.1016/S1871-5125\(10\)35001-1](https://doi.org/10.1016/S1871-5125(10)35001-1)

TABATA, Y. Biomaterial technology for tissueengineeringapplications. *J. R. Soc. Interface*, v.6, p.S311-324, 2009.

WINKLER, T. et al. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering. **Bone & Joint Research**, v. 7, n. 3, p. 232–243, 2018.