



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Uso de filmes eletrofiados de PBAT e PCL para liberação de
fármacos**

Janice Caroline Hardt

Toledo – PR, 2019



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Uso de filmes eletrofiados de PBAT e PCL para liberação de
fármacos**

JANICE CAROLINE HARDT

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/*Campus* Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

**Orientadora: Josiane Caetano Dragunski
Co-orientador: Douglas Cardoso
Dragunski**

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Hardt, Janice Caroline

Uso de filmes eletrofiados de PBAT e PCL para liberação de fármacos / Janice Caroline Hardt; orientador(a), Josiane Caetano; coorientador(a), Douglas Cardoso Dragunski, 2019.

97 f.

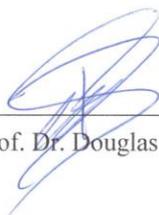
Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Toledo, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.

1. eletrofiação. 2. curativos. 3. sulfadiazina de prata. 4. ibuprofeno. I. Caetano, Josiane. II. Dragunski, Douglas Cardoso. III. Título.

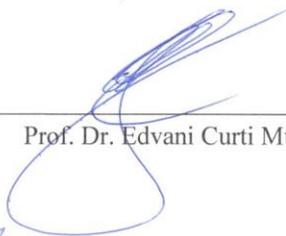
JANICE CAROLINE HARDT

Uso de filmes eletrofiados de PBAT e PCL para liberação de fármacos

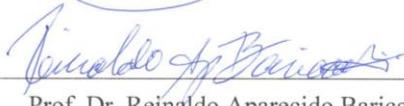
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração Química, linha de pesquisa Obtenção e Aplicação de Materiais (OAMat), APROVADA pela seguinte banca examinadora:



Coorientador – Prof. Dr. Douglas Cardoso Dragunski



Prof. Dr. Edvani Curti Muniz



Prof. Dr. Reinaldo Aparecido Bariccatti

Para ganhar conhecimento, adicione coisas todos os dias. Para ganhar sabedoria, elimine coisas todos os dias.

Lao-Tsé

AGRADECIMENTOS

Inicialmente os agradecimentos se estendem a Deus que sempre proporcionou e escolheu os melhores caminhos e as melhores pessoas para estarem nesse caminho, sempre me manteve forte e com fé para não desistir de meus objetivos.

Agradeço sempre aos meus pais Sirma e Davi, por nunca me deixarem ceder as dificuldades e também por entenderem o quanto a formação profissional pode mudar nossas vidas e nossa maneira de ver as coisas. Nos momentos mais difíceis quando precisei de atenção e de carinho sempre me acolheram e me mostraram que eu sempre conseguiria alcançar meus objetivos.

Na universidade tive a oportunidade de conhecer inúmeras pessoas pelas quais tenho o sonho de um dia ser um pouquinho do que elas são em caráter, generosidade, humildade e conhecimento, duas dessas pessoas são o Professor Douglas Dragunski e sua esposa Josiane Caetano. O otimismo do Professor Douglas incentiva aos seus alunos a buscar sempre mais, faz-nos acreditarmos em nosso potencial. Agradeço ainda pela paciência e atenção dessas duas pessoas ilustres e que foram extremamente importantes em minha formação.

Agradeço ao meu namorado Felipe, que sempre teve muita paciência e amor para entender minhas ausências, sempre me motivou, teve compreensão e nunca deixou de acreditar em meus sonhos junto comigo.

Um agradecimento especial as minhas amigas Andressa e Ana Caroline pela amizade, por todo o apoio emocional, companheirismo e atenção durante todo esse período. As amigadas que pude criar durante esse período de mestrado foram sensacionais, amigadas estas que não mediram esforços para me auxiliar. Alessandra, Ana Paula, Bruna, Bruno, Eduarda, Fabiana, Gabriela e Jaiane, puderam me proporcionar brincadeiras e descontrações que tornaram os momentos de estudo e trabalho, mais leves e agradáveis.

As minhas amigas Juliana e Solange que também sempre estiveram me apoiando, auxiliando e entendendo os momentos de estresses e ausências.

Aqui também não posso esquecer-me do apoio de todo dos professores e alunos do grupo de pesquisa GIPeFEA, pois as interações, conhecimentos compartilhados e auxílios prestados foram de enorme importância para minha formação.

Agradeço também ao apoio financeiro prestado pela Fundação Araucária para realização deste trabalho.

Uso de filmes eletrofiados de PBAT e PCL para liberação de fármacos

Janice Caroline Hardt

RESUMO

Neste trabalho utilizou-se dois polímeros para produção de uma blenda polimérica, sendo estes a poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e o poli(butileno-adipato-co-tereftalato) (PBAT) - Ecoflex®, com o intuito de promover uma liberação sustentada do fármaco ibuprofeno e de sulfadiazina de prata. Os filmes foram obtidos utilizando a técnica de eletrofiação. Devido o PBAT ser totalmente biodegradável, possuir alta resistência e biodegradabilidade aliou-se ao PCL que é biocompatível, biorreabsorvível e possui alta porosidade. Nessa blenda polimérica incorporou-se dois fármacos em filmes distintos variando-se as concentrações dos fármacos nos filmes de PBAT e PCL, sendo para os filmes com ibuprofeno, 20% e 30% m/m, e para os filmes com a sulfadiazina de prata, de 10% e 20% m/m. Foram obtidas fibras com bastante irregularidades (*beads*) e com essas fibras produziu-se filmes que foram caracterizados por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Termogravimetria (TGA), Difração de raio-X (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), por análises mecânicas e avaliação da molhabilidade. Por meio dessas análises foi possível identificar a incorporação tanto do ibuprofeno quanto da sulfadiazina de prata, assim como suas prováveis interações com os polímeros, demonstrando principalmente a mudança da cristalinidade deste material. Também foram feitos estudos de liberação dos fármacos dos dois filmes produzidos com ibuprofeno, mostrando-os satisfatórios para possível utilização como curativos na pele. A liberação no filme com 20% m/m de ibuprofeno ocorreu até um período 840 minutos, liberando 64% do fármaco incorporado ao filme e a liberação do filme com 30% m/m de ibuprofeno ocorreu também por um período de 840 minutos, liberando aproximadamente 58% do fármaco adicionado inicialmente. Os procedimentos de liberação foram realizados também para os filmes com a sulfadiazina de prata, que apresentaram resultados de liberação bastante inferiores, devido sua baixa solubilidade e provável presença no interior das fibras/*beads*. Para o filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata obteve-se liberação em até 3% do total incorporado por um período de 4440 min, aproximadamente, no filme com 20% m/m de sulfadiazina de prata obteve-se liberação de

2% da quantidade inicial incorporada ao filme por um período de 4440min. Por meio da avaliação do coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), do Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC), que comprovam o melhor ajuste matemático que explique a cinética de liberação dos fármacos, observou-se que para a liberação nas duas concentrações do fármaco ibuprofeno, o modelo matemático que melhor se ajustou foi o de Gompertz. Nas duas concentrações de sulfadiazina de prata incorporada aos filmes, o modelo matemático que teve o melhor ajuste foi o de Peppas-Sahlin.

Palavras-chave: eletrofiliação, curativos, sulfadiazina de prata, ibuprofeno.

Use of films obtained by electrospinning of PBAT and PCL for drug release

Janice Caroline Hardt

ABSTRACT

In this work, two polymers were used to produce a polymeric blend, such as poly (ϵ -caprolactone) (PCL) and poly (butylene-adipate-co-terephthalate) (PBAT) - Ecoflex®, with the aim of promoting a sustained release of the drug ibuprofen and silver sulfadiazine. The films were obtained using the electrospinning technique. Because PBAT is fully biodegradable, it has high resistance and biodegradability, and is allied to PCL that is biocompatible, bioreabsorbable and has high porosity. In this polymer blend, two drugs were incorporated in different films, varying the concentrations of the drugs in PBAT and PCL films, for the films with ibuprofen, 20% and 30% w/w, and for the films with silver sulfadiazine, 10% and 20% w/w. It was obtained fibers with very irregular beads and with these fibers the films were produced and characterized by Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetry (TGA), X-ray diffraction (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM), Fourier transform infrared (FTIR), by mechanical analysis and wettability assessment. Through these analyzes it was possible to identify the incorporation of both ibuprofen and silver sulfadiazine, as well as their probable interactions with the polymers, mainly demonstrating the change in crystallinity of this material. Drug release studies of the two films produced with ibuprofen was performed, showing satisfactory result for possible use as skin dressings. The release in the film with 20% w/w ibuprofen occurred up to 840 minutes, releasing 64% of the drug incorporated into the film and releasing the film with 30% w/w ibuprofen also for a period of 840 minutes, releasing about 58% of the drug initially added. The release procedures were also performed for films with silver sulfadiazine, which presented significantly lower release results due to their low solubility and likely presence inside the fibers/beads. For the film containing 10% w/w of silver sulfadiazine, the liberation was achieved in up to 3% of the total incorporated for a period of approximately 4440 minutes, and in the film with 20% w/w of silver sulfadiazine, 2% of the initial amount incorporated into the film was released for a period of 4440 minutes. Through the evaluation of the adjusted determination coefficient (R^2_{ajus}), the Akaike Information Criterion (AIC) and the Model

Selection Criteria (MSC), which prove the best mathematical adjustment to explain the release kinetics of the drugs, it was observed that for the release in the two concentrations of the drug ibuprofen, the mathematical model that better fits was Gompertz and for the two concentrations of silver sulfadiazine incorporated into the films, the mathematical model that had the best fit was that of Peppas-Sahlin.

Keywords: electrospinning, dressings, silver sulfadiazine, ibuprofen.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 2. OBJETIVOS | 19 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA..... | 20 |
| 3.1. Queimaduras e a pele | 20 |
| 3.2. <i>Scaffolds</i> | 21 |
| 3.3. Eletrofiação | 22 |
| 3.4. Polímeros | 23 |
| 3.5. Fármacos | 25 |
| 3.6. Pesquisas desenvolvidas na área | 26 |
| 4. METODOLOGIA | 34 |
| 4.1. Materiais Solução polimérica: | 34 |
| 4.2. Composição e preparação da solução polimérica:..... | 34 |
| 4.3. Incorporação do fármaco..... | 34 |
| 4.4. Produção das nanofibras..... | 35 |
| 4.5. Caracterização das fibras | 36 |
| 4.6. Avaliação in vitro da eficácia antimicrobiana dos filmes com sulfadiazina de prata ... | 37 |
| 4.7. Liberação do fármaco..... | 38 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 41 |
| 5.1. Incorporação do fármaco ibuprofeno ao filme de PBAT e PCL. | 41 |
| 5.1.1. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com ibuprofeno incorporado..... | 41 |
| 5.1.2. Liberação do fármaco ibuprofeno | 53 |
| 5.1.3. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com ibuprofeno após a liberação. | 59 |
| 5.2. Incorporação do fármaco sulfadiazina de prata ao filme de PBAT e PCL. | 64 |
| 5.2.1. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com sulfadiazina de prata incorporada..... | 64 |
| 5.2.2. Avaliação in vitro da eficácia antimicrobiana dos filmes com sulfadiazina de prata | 73 |
| 5.2.3. Liberação do fármaco sulfadiazina de prata | 74 |
| 5.2.4. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com sulfadiazina de prata após a liberação..... | 79 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 84 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 85 |
| APÊNDICES..... | 89 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 5.1: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras de PBAT e PCL com ibuprofeno. | 45 |
| Tabela 5.2: Porcentagens de cristalinidade calculadas para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com ibuprofeno. | 46 |
| Tabela 5.3: Tensão de ruptura dos filmes de PBAT e PCL e filmes de PBAT e PCL com 20% e 30% m/m de ibuprofeno | 47 |
| Tabela 5.4: Temperatura de degradação das amostras dos filmes de PBAT e PCL, dos filmes de PBAT e PCL com 20 e 30% m/m de ibuprofeno e do fármaco ibuprofeno, com 50 e 95% da massa degradada. | 51 |
| Tabela 5.5: Valores de ângulo de contato para as imagens da FIG. 5.8..... | 53 |
| Tabela 5.6: Concentração de ibuprofeno teórica e quantidade de fármaco liberada em relação à massa da amostra. | 55 |
| Tabela 5.7: Modelos matemáticos utilizados para o ajuste dos dados da liberação dos filmes com fármaco incorporado..... | 55 |
| Tabela 5.8: Valores do coeficiente de correlação (R), coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC) para o ajuste dos dados da liberação do filme de PBAT e PCL com 20% e 30% m/m de ibuprofeno | 57 |
| Tabela 5.9: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras de PBAT e PCL com ibuprofeno após o procedimento de liberação..... | 62 |
| Tabela 5.10: Porcentagens de cristalinidade calculadas para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com ibuprofeno após o procedimento de liberação..... | 62 |
| Tabela 5.11: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras com sulfadiazina de prata. | 66 |
| Tabela 5.12: Porcentagens de cristalinidade calculadas para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com sulfadiazina de prata..... | 67 |
| Tabela 5.13: Tensão de ruptura dos filmes de PBAT e PCL e filmes de PBAT e PCL com 10% e 20% m/m de SP..... | 69 |
| Tabela 5.14: Temperatura de degradação das amostras dos filmes de PBAT e PCL puro e com sulfadiazina de prata e da sulfadiazina de prata pura com 50 e 95% da massa degradada..... | 71 |
| Tabela 5.15: Valores de ângulo de contato para as imagens da FIG. 5.24..... | 72 |
| Tabela 5.16: Zona de inibição promovidas pelas amostras que estão apresentadas na FIG. 5.25 utilizando as bactérias <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> | 73 |

| | |
|---|----|
| Tabela 5.17: Valores do coeficiente de correlação (R), coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC) para o ajuste dos dados da liberação do filme de PBAT e PCL com 10% e 20% m/m de sulfadiazina de prata | 76 |
| Tabela 5.18: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras com sulfadiazina de prata após o processo de liberação..... | 82 |
| Tabela 5.19: Porcentagens de cristalinidade calculada para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com sulfadiazina de prata após o procedimento de liberação..... | 82 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 3.1. Estrutura química do PBAT. Adaptado [25]. | 24 |
| Figura 3.2: Estrutura química do PCL [29]. | 24 |
| Figura 3.3: Estrutura química do ibuprofeno [30]. | 25 |
| Figura 3.4: Estrutura química da sulfadiazina de prata [35]. | 26 |
| Figura 3.5: a) Descrição pictórica da fibra co-axial espumada. b) visão transversal da fibra de PCL (PBAT) espumada. Adaptado [21]. | 27 |
| Figura 3.6: imagens histológicas de 7 e 14 dias, quando utilizou-se a gaze no tratamento (a e e), de membranas poliméricas sem a sulfadiazina de prata (b e f), de membranas poliméricas com sulfadiazina de prata liofilizadas (c e g) e de membranas poliméricas com sulfadiazina de prata secas em ambiente escuro sob temperatura ambiente (d e h). Adaptado [20]. | 28 |
| Figura 3.7: Imagens de microscopia eletrônica de varredura das fibras de seda puras (a) e incorporadas com acetato de prata (b), tetrafluorborato de prata (c), fosfato de prata (d), sulfadiazina de prata (e). Adaptado [41]. | 29 |
| Figura 3.8: Teste antibacteriano das amostras contra <i>Staphylococcus aureus</i> : a) membrana PCL e PVA, não houve inibição, b) PCL e PVA com sulfadiazina de prata 1% m/m c) PCL e PVA com sulfadiazina de prata 5% m/m d) PCL e PVA com sulfadiazina de prata 10% m/m. Adaptado [42] | 30 |
| Figura 3.9: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) das fibras de PU eletrofiadas em função da composição do solvente (DMF / THF, v / v): (a) 100/0; (B) 70/30; (C) 50/50; (D) 30/70; E (e) 0/100. A concentração da solução, a tensão e a distância da coleta foram de 25% em massa, 12 kV e 12 cm, respectivamente. Adaptado [43]. | 31 |
| Figura 3.10: Extensão da cicatrização de feridas nos dias 0, 6 e 12. (a) controle vazio coberto com fita de Tegaderm® permeável ao ar (3M), (b) controle coberto com a fita Tegaderm® Hidrocolóide(3M), (c) filme de seda, (d) filme de seda carregado com EGF / sulfadiazina de prata, (e) filme de seda revestido com EGF / sulfadiazina de prata, (f) filme de seda porosa, (G) filme de seda porosa laminar carregado com EGF / sulfadiazina de prata, (h) filme de seda porosa laminar revestida com EGF / sulfadiazina de prata, (i) filme de seda eletrofiado, (j) filme de seda eletrofiado carregado com EGF / sulfadiazina de prata e (K) filme de seda electrospun revestido com EGF / sulfadiazina de prata. Escala de 1,5 cm. Adequado [44]. | 32 |
| Figura 4.1: Montagem esquemática da eletrofiação [23]. | 35 |
| Figura 5.1: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL a) 500x, d) 2000x, filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno b) 500x, e) 2000x, filme de PBAT e PCL com 30% m/m ibuprofeno c) 500x, f) 2000x. | 42 |
| Figura 5.2: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL, do filme PBAT, PCL com 20% m/m de ibuprofeno, do filme de PBAT, PCL com 30% m/m de ibuprofeno | |

| | |
|--|----|
| utilizando o módulo ATR e espectro vibracional do fármaco feito com pastilha de KBr, na faixa de 600 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} | 43 |
| Figura 5.3: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno e PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno e de c) aquecimento do fármaco ibuprofeno. | 44 |
| Figura 5.4: Curvas de tensão-deformação para os filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno (azul), PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno (vermelha). | 46 |
| Figura 5.5: Difrátogramas de raio-X para os filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno (azul), PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno (vermelha) e para o ibuprofeno (bordô), obtidos na faixa de valores de 2θ entre 5° e 60° , com incremento de $0,01^\circ$ | 48 |
| Figura 5.6: Curvas termogravimétricas (TGA) dos filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno incorporado (azul) e PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno incorporado (vermelha). | 49 |
| Figura 5.7: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) do filme polimérico a) de PBAT e PCL, b) PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno, c) PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno e d) ibuprofeno. | 50 |
| Figura 5.8: Imagens de ângulo de contato para o filme de PBAT e PCL, para o filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno e para o filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno nos seguintes intervalos de tempo: 0 s (a, f, k) ; 120 s (b, g l); 240 s (c, h, m); 360 s (d, i, n); 480s (e, j, o)..... | 52 |
| Figura 5.9: Curva analítica de ibuprofeno em a) tampão fosfato de potássio $0,10\text{ mol L}^{-1}$ pH 5,5 e b) em etanol..... | 53 |
| Figura 5.10: gráfico da porcentagem de fármaco liberada em função do tempo para os filmes com a) 20% m/m/ de ibuprofeno e b) 30% m/m de ibuprofeno, realizadas em 300 mL de tampão fosfato de potássio $0,10\text{ mol/L}$, pH 5,5, à $32\text{ }^\circ\text{C}$ | 54 |
| Figura 5.11: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para liberação do ibuprofeno para o filme de PBAT e PCL 20% m/m de ibuprofeno..... | 58 |
| Figura 5.12: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para liberação do ibuprofeno para o filme de PBAT e PCL 30% m/m de ibuprofeno..... | 59 |
| Figura 5.13: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno na ampliação de a) 2000x; filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno após o procedimento de liberação na ampliação de b) 2000x e c) 5000x; filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno na ampliação de d) 2000x; filme de PBAT e PCL com 30% m/m ibuprofeno após o procedimento de liberação nas ampliações de e) 2000x f) 5000x. | 60 |
| Figura 5.14: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL 20% m/m de ibuprofeno, do filme de PBAT e PCL 30% m/m de ibuprofeno, do filme PBAT, PCL | |

| | |
|--|----|
| com 20% m/m de ibuprofeno após a liberação, do filme de PBAT, PCL com 30% m/m de ibuprofeno após a liberação utilizando o módulo ATR. | 61 |
| Figura 5.15: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno e PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno | 62 |
| Figura 5.16: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) dos filme poliméricos a) PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno após a liberação e b) PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno após a liberação..... | 63 |
| Figura 5.17: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL a) 500x, d) 2000x; filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata b) 500x, e) 2000x; filme de PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata c) 500x, f) 2000x..... | 64 |
| Figura 5.18: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL, do filme PBAT, PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata, do filme de PBAT, PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata utilizando o módulo ATR e espectro vibracional do fármaco puro feito com pastilha de KBr, na faixa de 600 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} | 65 |
| Figura 5.19: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata e PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata. | 66 |
| Figura 5.20: Difractogramas de raio-X para os filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata (azul), PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata (vermelha) e para a sulfadiazina de prata (bordô), obtidos na faixa de valores de 2θ entre 5° e 60° , com incremento de $0,01^\circ$ | 68 |
| Figura 5.21: Curvas de tensão-deformação para os filmes de a)PBAT e PCL, b) PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata e c) PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata. | 68 |
| Figura 5.22: Curvas termogravimétricas (TGA) dos filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata incorporada (azul) e PBAT e PCL 20% m/m de sulfadiazina de prata incorporada (vermelha). | 69 |
| Figura 5.23: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) do filme polimérico a) de PBAT e PCL, b) PBAT e PCL com 10% m/m sulfadiazina de prata, c) PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata, d) sulfadiazina de prata. | 70 |
| Figura 5.24: Imagens de ângulo de contato para o filme de PBAT e PCL (a, b c , d ,e, f) para o filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata (g, h, i, j, k, l) e para o filme de PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata (m, n, o, p, q, r)..... | 72 |
| Figura 5.25: antibiograma das amostras 1) cloranfenicol, 2) PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata, 3) PBAT e PCL, 4) PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata utilizando as bactérias a) <i>Escherichia coli</i> e b) <i>Staphylococcus aureus</i> | 73 |

| | |
|---|----|
| Figura 5.26: Curva analítica de sulfadiazina de prata em tampão fosfato de potássio 0,10 mol L ⁻¹ pH 5,5..... | 74 |
| Figura 5.27: gráfico da porcentagem de fármaco liberada em função do tempo para os filmes com a) 10% m/m de sulfadiazina de prata e com b) 20% m/m de sulfadiazina de prata, c) segunda liberação do filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata e d) segunda liberação com 20% m/m de sulfadiazina de prata, realizadas em 100 mL de tampão fosfato de potássio 0,10 mol/L, pH 5,5, à 32 °C. | 75 |
| Figura 5.28: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 10% m/m de sulfadiazina de prata..... | 78 |
| Figura 5.29: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 20% m/m de sulfadiazina de prata..... | 79 |
| Figura 5.30: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina a) 2000x, filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata após o procedimento de liberação na ampliação de b) 2000x e c) 5000x, filme de PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata na ampliação de d) 2000x, filme de PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata após o procedimento de liberação nas ampliações de e) 2000x f) 5000x..... | 80 |
| Figura 5.31: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL, do filme PBAT, PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação, do filme de PBAT, PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação utilizando o módulo ATR e espectro vibracional do fármaco sulfadiazina de prata feito com pastilha de KBr, na faixa de 600 cm ⁻¹ à 4000 cm ⁻¹ | 81 |
| Figura 5.32: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação e PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação | 81 |
| Figura 5.33: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) dos filme poliméricos a) PBAT e PCL com 10% m/m de SP após a liberação e b) PBAT e PCL com 20% m/m de SP após a liberação..... | 82 |

1. INTRODUÇÃO

Atualmente a busca por novos materiais que apresentem propriedades físicas ou químicas importantes devido as suas dimensões inferiores aos materiais de referência, chamados nanomateriais, vem tomando espaço importante na engenharia de materiais. Os nanomateriais são objeto de pesquisa em diversas áreas, entre elas a Química, Física, Biologia, Geologia, Medicina, Engenharias, entre outras [1].

As aplicações dos nanomateriais são bem variadas, sendo na agricultura, como dispensador de feromônios [2]; na medicina como para revestimentos de stents [3], também em liberação controlada de fármacos [4]; no campo ambiental, são utilizados como sensores de detecção de gases [5], assim como materiais adsorventes para tratamento de resíduos [6], entre outras aplicações.

Entre esses nanomateriais, estão os polímeros que podem ser processados de diversas formas, entre elas por extrusão [7], *casting* [8], *Layer-by-layer* [9], moldagem por sopro [10], eletrofiação [11]. Esta última técnica vem sendo bastante estudada devido a diversidade de parâmetros que podem ser alterados para otimizar as características do material. Em sua maioria, os materiais obtidos por esta técnica apresentam área superficial elevada, alta porosidade e quantidade de solvente residual baixa.

Essas características dos materiais produzidos por eletrofiação vêm sendo estudadas para produção de materiais na área médica, assim como curativos. Materiais que possuam propriedades e que favoreçam a permeação e o crescimento das células nos interstícios desses materiais, visto que são utilizados também como suporte para as células apresentam-se como alternativas em tratamentos de feridas e queimaduras [12]. Tradicionalmente para o tratamento de feridas são utilizadas formulações líquidas, como soluções ou suspensões, e semi-sólidos, como pomadas e cremes, assim como curativos tradicionais de algodão e gazes, que necessitam a retirada e reaplicação dos curativos [13].

Assim um filme com o polímero PCL faz com que proporcionemos ao material produzido um maior caráter reabsorvível e que apresente maior porosidade para a proliferação celular. Além disso, a importância de se utilizar também um polímero com maior resistência mecânica como o PBAT devido a utilização deste

sistema ser de forma externa ao organismo, para compensar a fragilidade do PCL. Ao formar esta blenda polimérica, pode-se inserir neste material um fármaco que auxilie no tratamento de queimaduras barrando a proliferação de bactérias ou auxiliando em processos inflamatórios de feridas, gerando assim, um novo material para tratamento de feridas.

Por estes fatores, a técnica de eletrofiação vem sendo utilizada na produção de materiais para liberação controlada de fármacos, inclusive para utilização na pele para tratamento de feridas e queimaduras, objeto de estudo deste trabalho.

2. OBJETIVOS

- ❑ Incorporar ibuprofeno e sulfadiazina de prata na solução polimérica de PBAT/PCL e realizar a eletrofiação;
- ❑ Realizar análises morfológicas das fibras.
- ❑ Caracterizar as membranas da blenda polimérica pura e com o fármaco incorporado por análises térmicas, mecânicas, de infravermelho, difração de raio-X e avaliar a molhabilidade;
- ❑ Estudar a liberação dos fármacos ibuprofeno e sulfadiazina de prata dos filmes de PBAT e PCL e aplicar modelos cinéticos para explicar melhor este evento.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Queimaduras e a pele

A pele é o órgão do corpo humano que apresenta maior área superficial. Para um corpo humano de referência com 70 quilogramas, a área de superfície corporal é de 1,85 m² [14]. A pele é responsável pela regulação térmica, produção de hormônios, percepção sensorial, produção de anticorpos e também atua como uma barreira física para o organismo. Desta forma, é de grande importância o processo de cicatrização quando na pele ocorre algum ferimento. O processo de cicatrização é desencadeado pelo tecido epitelial que mantém em equilíbrio as diversas funções e composições químicas do corpo, restaurando a estrutura celular dos tecidos cutâneo, muscular e outros envolvidos no ferimento, evitando assim que as funções de tais tecidos sejam comprometidas e que o risco de infecção por microorganismos evolua para uma infecção generalizada, caso entre em contato com a corrente sanguínea [15].

Um dos tipos de lesões que podem ocorrer na pele são as queimaduras. Estas são causadas pela ação de agentes físicos e químicos, causando danos físicos, funcionais e psicossociais à vítima. Dependendo da extensão das queimaduras a vítima pode ir a óbito. A profundidade e a área da superfície corporal queimada (SQC) classificam e determinam a extensão das queimaduras. Além disso, auxiliam na escolha do tratamento adequado para cada caso [15].

Tratando-se de queimaduras, remete-se a um dos principais traumas que o ser humano pode se expor, tendo uma resposta metabólica e inflamatória intensa. A queimadura é uma referência de casos de morbidade relacionados diretamente a mortalidade em países em desenvolvimento [16].

Quanto à profundidade, pode-se ter queimaduras de primeiro, segundo e terceiro grau. A queimadura de primeiro grau atinge apenas a epiderme, apresentando dor e eritema e normalmente apresenta melhora num período de 5 à 7 dias. A queimadura de segundo grau, afeta a epiderme e a derme, formando flictenas e a melhora destas lesões se dá em um período de 7 à 21 dias, a queimadura de terceiro grau afeta todas as estruturas da pele, inclusive as mais profundas, podendo se apresentar esbranquiçada ou negra, indolor e seca [16].

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Queimaduras estima que o índice de queimaduras é de aproximadamente 0,504% (1 milhão casos/ano), sem estipular um período de análise. No Sistema Único de Saúde (SUS), os gastos com atendimentos e tratamento de queimaduras representam o maior valor, sendo que o período de internações médio para estes atendimentos é de 3,8 dias e que cada dia do internamento custa em torno de R\$ 130,18, no ano de 2008 houve um custo anual superior a R\$ 39 milhões [16].

O tratamento para cada vítima de queimadura é direcionado por cuidados locais e sistêmicos que dependem da profundidade, localização corporal, extensão da queimadura e do agente etiológico (agente causador da queimadura). Uma das alternativas de tratamento é o uso de curativos contendo substâncias cicatrizantes e anti-infecciosas. Várias substâncias foram utilizadas ao longo dos anos para o tratamento de queimaduras, entre elas a sulfadiazina de prata, materiais substitutivos de pele, oxigenoterapia hiperbárica e coberturas impregnadas com prata [16].

Os fármacos antiinflamatórios não esteroidais como o ibuprofeno, podem reduzir as dores neuropáticas, que estão relacionadas ao tecido nervoso lesionado, e também as dores nociceptivas, que estão ligadas ao dano tecidual. Para evitar tais dores não são necessárias doses altas dos antiinflamatórios esteroidais, o que torna a liberação de fármacos de forma gradual e lenta, importante para a terapia [17].

3.2. Scaffolds

Dentre os materiais que vem sendo estudados para o tratamento de queimaduras estão os *scaffolds*, matrizes tridimensionais que auxiliam na regeneração da pele. Esses suportes devem apresentar aspectos de composição química, morfológica e grupos funcionais presentes na superfície, semelhantes a sua contrapartida natural. Os suportes naturais para crescimento de tecidos são redes tridimensionais de fibras obtidas de várias proteínas e apresentam tamanho nanométrico [18].

Os *scaffolds* de nanofibras funcionais que são produzidos por eletrospiação apresentam grande potencial em aplicações biomédicas, principalmente na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa. São vários os polímeros utilizados para produção de *scaffolds*, entre eles, podemos citar o PLA, PLGA, PCL

e também biomateriais naturais como colágeno, seda, elastina, etc. Um dos principais problemas nas aplicações desses suportes tridimensionais é a infecção secundária após a implantação destes materiais. Para isso pode-se incorporar alguma substância que seja antibacteriana e apresente baixa citotoxicidade [19].

A infecção secundária pode ser causada por bactérias que retardam a cicatrização do ferimento, para evitar esse tipo de infecção é importante fechar o ferimento. A cicatrização desses ferimentos é um processo complexo que envolve várias reações dos diferentes tipos de células, da matriz extracelular (ECM) e de fatores biológicos para permitir que ocorra uma reconstrução rápida da integridade da pele e da função protetora após a lesão. Caso ocorra um processo infeccioso secundário, haverá uma retardação no processo de cicatrização e a proliferação dérmica será prejudicada [20].

Um curativo ideal para o tratamento de queimaduras deve apresentar propriedades que permitam a remoção dos exsudados, que iniba microorganismos exógenos e ainda deve proteger a ferida. O curativo deve ainda prevenir a perda excessiva de líquidos, promover a reconstrução epitelial, manter o ambiente do ferimento úmido, apresentar boa adesão à área do ferimento e permitir facilidade de retirada do curativo para evitar desconforto do paciente. Observando as características citadas, as pesquisas em curativos devem projetar um material com alta porosidade para permeação de gás e proporcionar uma barreira para proteger a ferida de infecção e desidratação [20]. Uma das técnicas utilizadas para produzir materiais poliméricos com as características relatadas é a eletrofiação.

3.3. Eletrofiação

Objetivando um material com alta porosidade, podemos utilizar o processo de eletrofiação que permite produzir membranas com as características citadas anteriormente.

O processo de eletrofiação foi utilizado por mais de 60 anos na indústria têxtil para fabricação de fibras não tecidas. Atualmente há um interesse neste método de processamento, pois a matriz nanofibrosa processada por eletrofiação é semelhante a uma estrutura de ECM natural. Além disso, a matriz nanofibrosa pode promover uma restauração mais rápida dos tecidos e apresentar maior biocompatibilidade. Há uma grande variedade de aplicações da matriz nanofibrosa, entre elas em filtros de

alto desempenho, como vasos sanguíneos artificiais, em curativos para feridas, como veículos para liberação controlada de fármacos e como *scaffolds* para crescimento celular [20].

O processo de eletrofiação consiste basicamente no princípio da diferença de carga eletrostática entre a ponta de uma agulha e um coletor metálico. Assim induz-se uma polaridade na solução polimérica que é então atraída para a carga de polaridade oposta que está localizada no coletor [21]. A morfologia das fibras pode ser controlada pelos diversos parâmetros da eletrofiação. Estes parâmetros podem ser tanto ambientais: temperatura, umidade e composição do ar, como de processo: diferença de potencial aplicada (ddp), distância de trabalho, velocidade de injeção da solução e velocidade de rotação do coletor. Além disso, podem também ser inerentes as soluções poliméricas: viscosidade, condutividade elétrica e tensão superficial [22].

No processo de eletrofiação, uma seringa é carregada com a solução polimérica que tem alocada em sua extremidade uma agulha. Este conjunto da seringa / agulha é acoplado à uma bomba infusora que controla a vazão de saída da solução polimérica pela agulha. A agulha é ligada eletricamente a uma fonte de alta tensão, que irá aumentar o potencial eletrostático do fluido e conseqüentemente melhorar a carga superficial do líquido. Como haverá um campo elétrico sendo aplicado entre a agulha e o coletor metálico, induz-se na gota uma força elétrica, assim que essa força supera a tensão superficial do líquido, forma-se o cone de Taylor. Quando se aplica uma maior ddp, o cone de Taylor se alonga, assim que se tenha um limite máximo de ddp aplicada, é projetado um jato da ponta da agulha, este jato é depositado no coletor na forma de fibras, dando origem a uma membrana de textura não-tecida. Durante esse último processo ocorre a evaporação do solvente e o estiramento da fibra [23].

3.4. Polímeros

Na engenharia de tecidos, os polímeros biodegradáveis são aqueles que passam por degradação macromolecular e se dispersam *in vivo*, mas não há eliminação dos produtos e subprodutos pelo organismo. Polímeros bioabsorvíveis dissolvem-se em fluidos corpóreos sem clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição de massa molecular. Polímeros biorreabsorvíveis degradam-se por

diminuição de tamanho e são reabsorvidos *in vivo* e são eliminados por rotas metabólicas do organismo [24].

O Poli-(butileno-adipato-co-tereftalato) (PBAT) é um copoliéster alifático-aromático, ele é composto por dois tipos de comonômero, um monômero butileno tereftalato (BT), consistindo de 1,4-butanodiol e ácido tereftálico e outro adipato de butileno (BA) constituído por 1,4-butanodiol e ácido adípico. O PBAT apresenta baixo módulo elástico, alto alongamento de ruptura, comportamento mecânico semelhante a um elastômero termoplástico [25] e é totalmente biodegradável. [26].

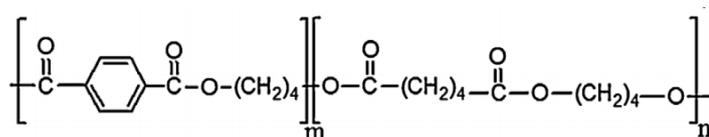


Figura 3.1. Estrutura química do PBAT. Adaptado [25].

Poli-(ε-caprolactona) (PCL) é um polímero sintético que possui vasta aplicação na área de reparo de ossos e cartilagens, suturas reabsorvíveis e sistemas de liberação de fármacos [27]. As principais características desse polímero que justificam suas aplicações são a biocompatibilidade *in vivo* e *in vitro* e sua capacidade biorreabsorvível. A degradação e a reabsorção desse polímero são lentas, devido seu alto grau de cristalinidade e seu caráter hidrofóbico [27]. Assim como suas fibras apresentam grande área de superfície específica, poros com tamanhos pequenos e uma porosidade elevada [28].

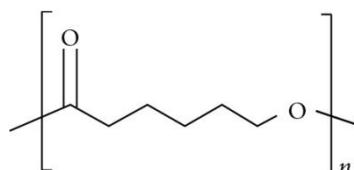


Figura 3.2: Estrutura química do PCL [29].

A fim de melhorar as características da membrana polimérica, optou-se por trabalhar com a blenda polimérica dos polímeros biodegradáveis relacionados acima, aliando a resistência do PBAT com a alta porosidade, grande área de superfície específica e biocompatibilidade do PCL que foram associadas as características de um fármaco antiinflamatório, ibuprofeno, e a um fármaco com atividade antibacteriana, a sulfadiazina de prata.

3.5. Fármacos

O ibuprofeno (ácido (\pm) 2- (4-isobutilfenil) propiônico), que tem sua estrutura apresentada na FIG. 3.3, é um fármaco anti-inflamatório não esteróide (AINEs) derivado do ácido propiônico [30], sendo um fármaco de primeira escolha, por apresentar menor incidência de efeitos adversos [31]. É bastante utilizado com antipirético e para todos os processos relacionados à dor ou inflamação aguda ou crônica [30].

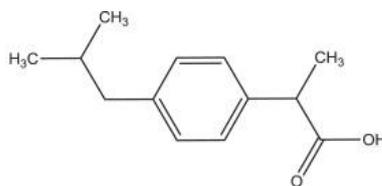


Figura 3.3: Estrutura química do ibuprofeno [30].

A utilização do ibuprofeno juntamente com prata em bandagens para tratamento de queimaduras também já foi relatada com a utilização de um hidropolímero que se expande lentamente a medida que entra em contato com o exsudato [32]. Além de fármacos com atividade antiinflamatória, para redução da dor em ferimentos, há uma importância também em utilizar fármacos com atividade antibacteriana para evitar que o procedimento de cicatrização de ferimentos seja impedido pela proliferação de bactérias.

O assertivo estudo de descoberta de atividade antibacteriana das sulfas foi oficializada em 1935. Desde então houveram outras substâncias que apresentem atividade biológica semelhante. Em 1938 surgiram as primeiras sulfas heterocíclicas como sulfapiridina e sulfatiazol, porém estas eram relativamente tóxicas e fizeram com que as pesquisas com as sulfas continuassem. Em 1940, surgiram as sulfas com núcleos pirimidínicos e entre elas encontra-se a sulfadiazina, que foi utilizada para combater infecções advindas dos *cocos* e *colibacilos*. Atualmente, o sal sulfadiazina de prata é utilizado no tratamento de queimaduras e úlceras varicosas, pois faz com que a cicatrização ocorra mais rapidamente. Além do que a sulfadiazina é também utilizada de forma associada, como sulfametoxazol, trimetoprima [33]. Sulfametoxazol e trimetoprima são moléculas pequenas, solúveis em gordura e que apresentam boa difusão. São utilizadas para o tratamento de

infecções por *Nocardia spp*, *Listeria spp*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae*.e toxoplasmose [34].

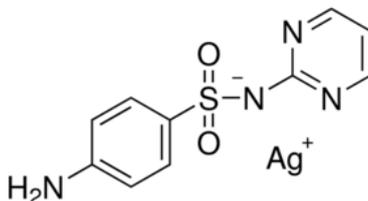


Figura 3.4: Estrutura química da sulfadiazina de prata [35].

A sulfadiazina de prata é um antibiótico tópico da classe das sulfanilamidas e normalmente é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de queimaduras e feridas na pele infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* [36, 37]. A sulfadiazina de prata apresenta atividade bactericida - que destrói as bactérias - e bacteriostática - que inibe o crescimento das bactérias - [38] para uma grande variedade de bactérias e também para algumas espécies de fungos.

O efeito da sulfadiazina de prata se deve ao fato do íon prata passar por uma reação junto com DNA microbiano, fazendo alterações e impedindo o crescimento dos microorganismos [39]. A sulfadiazina de prata reage lentamente com os componentes do tecido, formando cloreto de prata, complexos proteicos de prata e sulfadiazina de sódio. Quando a prata encontra-se ionizada (Ag^+) é altamente reativa e então se liga às proteínas teciduais o que induz a modificações na membrana celular. Como consequência ocorre a inativação microbiana ou ação bactericida [36].

3.6. Pesquisas desenvolvidas na área

Inúmeras pesquisas relacionadas à materiais que possam ser utilizados como suportes para o crescimento celular vem sendo realizadas, principalmente as que auxiliem nos processos de reepitelização e cicatrização. Porém, a principal dificuldade em utilizar tais materiais está relacionada a processos infecciosos que muitas vezes estes materiais não inibem [40]. Este fato pode ser observado no trabalho descrito a seguir, em que se dá ênfase ao material e suas características, sem haver a presença de algum inibidor de microorganismos [21].

Os autores trabalharam com dois polímeros, sendo eles o PCL (policaprolactona) e PBAT (polibutileno adipato tereftalato). Neste trabalho os autores processaram estes dois polímeros pelo método de eletrofiação co-axial, na

qual se tem duas soluções separadas que são eletrofiadas para o mesmo coletor, mas proveniente de seringas incluídas uma dentro da outra. Os solventes utilizados para solubilizar os dois polímeros foram o clorofórmio e a acetona, na proporção de 90/10% v/v. A concentração da solução polimérica de PBAT era de 10% m/v e a de PCL de 30% m/v [21].

Os autores utilizaram o material mais resistente para ser o núcleo da fibra, nesse caso o PBAT, e para ser a casca (parte externa) da fibra o PCL, que apresenta maior porosidade, como pode ser identificado na FIG. 3.5. Eles compararam a membrana fibrosa obtida com uma membrana produzida da mesma forma, mas que foi aplicada espuma de dióxido de carbono supercrítica para melhorar a porosidade do material. Foi identificada uma melhora na porosidade do material em que foi aplicada a espuma de dióxido de carbono, mas que manteve a integridade da estrutura da fibra, havendo ainda um aumento de rigidez das fibras espumadas [21].

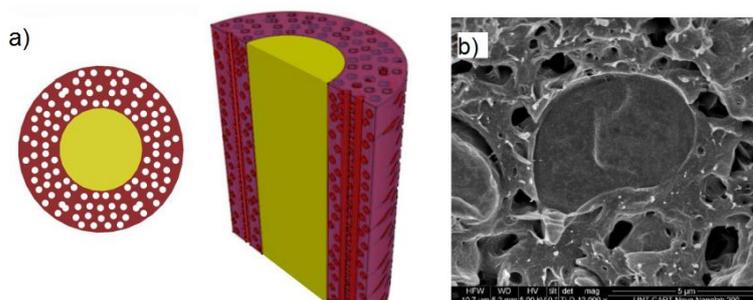


Figura 3.5: a) Descrição pictórica da fibra co-axial espumada. b) visão transversal da fibra de PCL (PBAT) espumada. Adaptado [21].

Heo; Yang e colaboradores [20] utilizaram dois polímeros, sendo um sintético e outro natural, e incorporaram a sulfadiazina de prata nessa blenda polimérica após a obtenção da membrana polimérica.

Os polímeros utilizados foram o poliuretano (PU) e a gelatina na proporção de 50/50% v/v, eles foram solubilizados em hexafluoro-2-propanol. Foram utilizados os seguintes parâmetros da eletrofição: vazão da solução de 1,0 mL/h, distância do coletor rotativo a agulha de 15 cm e uma ddp de 20 kV. Como a sulfadiazina de prata foi incorporada após a obtenção da membrana polimérica, foram comparados os protótipos de curativos com sulfadiazina de prata que foram deixados para secar em temperatura ambiente, com os liofilizados, com o controle (sem o fármaco) e com curativos com gaze [20].

Os testes de liberação de fármaco *in vitro* foram realizados por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (RP-HPLC). Os melhores resultados para liberação do fármaco que permitiram uma liberação gradual nos testes *in vitro* estavam relacionados ao curativo que foi seco em temperatura ambiente e sob ambiente escuro. Na FIG. 3.6 estão apresentadas as imagens histológicas da regeneração tecidual comparando-se os curativos que foram produzidos, sendo que o melhor resultado de liberação controlada corroborou com a melhor regeneração tecidual, que para sete dias (d) e para 14 dias (h) apresentou resultados satisfatórios [20].

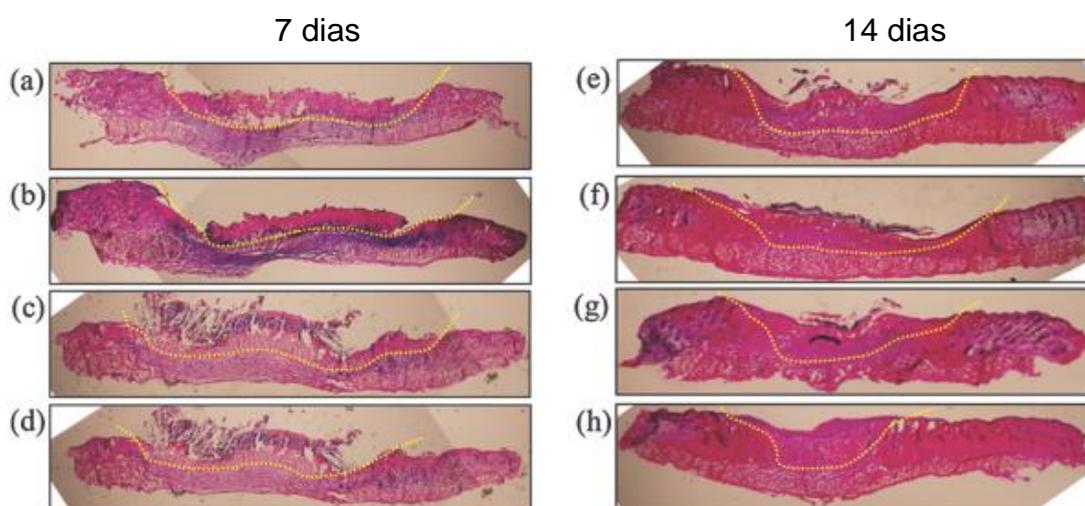


Figura 3.6: imagens histológicas de 7 e 14 dias, quando utilizou-se a gaze no tratamento (a e e), de membranas poliméricas sem a sulfadiazina de prata (b e f), de membranas poliméricas com sulfadiazina de prata liofilizadas (c e g) e de membranas poliméricas com sulfadiazina de prata secas em ambiente escuro sob temperatura ambiente (d e h). Adaptado [20].

As fibras de seda são bastante conhecidas e utilizadas pelas suas propriedades mecânicas, que as diferenciam de muitos polímeros naturais por esse motivo. Além das suas propriedades mecânicas, elas apresentam outras vantagens importantes que incluem boa biocompatibilidade, processamento à base de água, biodegradabilidade e a presença de grupos químicos facilmente acessíveis para modificação funcional [41]. Jeong; Cho e colaboradores produziram nanofibras de fibroína a partir da solubilização das esponjas das fibras de seda em ácido fórmico. Nesta solução foram adicionados diferentes compostos de prata (Ag), sendo eles o tetrafluorborato de prata, fosfato de prata, sulfadiazina de prata e acetato de prata [41].

No trabalho de Jeong; Cho e colaboradores foi utilizada uma vazão da solução polimérica de 0,5 mL/h, a uma distância da agulha ao coletor de 8 cm, e com uma ddp aplicada de 16 kV. As membranas foram preparadas em um dessecador saturado com vapor de água durante 4 h e depois seco a vácuo, à temperatura ambiente durante 24 h [41].

Com os parâmetros definidos acima foram obtidas fibras de diâmetros médios de 267 nm, sendo que o diâmetro variou conforme o composto de prata utilizado, apresentando inclusive diâmetros significativamente maiores do que o diâmetro médio. As imagens de microscopia eletrônica de varredura estão apresentadas na FIG. 3.7, juntamente com os diâmetros médios das fibras:

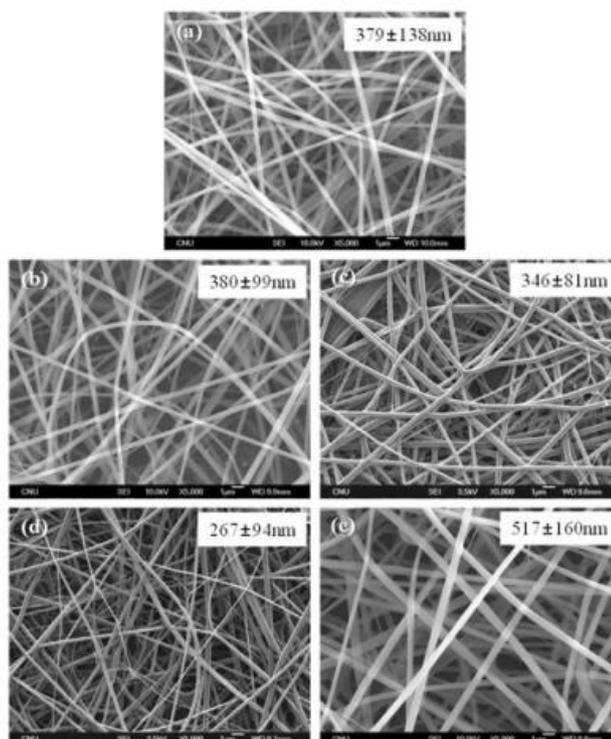


Figura 3.7: Imagens de microscopia eletrônica de varredura das fibras de seda puras (a) e incorporadas com acetato de prata (b), tetrafluorborato de prata (c), fosfato de prata (d), sulfadiazina de prata (e). Adaptado [41].

Nos testes de liberação *in vitro* houve uma liberação parcial em água, mas a porcentagem de liberação de prata foi maior para a membrana produzida com o tetrafluorborato de prata. Os testes de citotoxicidade realizado em queratinócitos e fibroblastos humanos normais mostram que em geral os compostos de prata são citotóxicos [41].

Mohseni; Shamloo e colaboradores trabalharam com *scaffolds* produzidos por eletrofição utilizando os polímeros PCL e PVA (poliacetato de vinila) e incorporaram o fármaco sulfadiazina de prata. Neste trabalho foi realizada a eletrofição co-axial, em que foram preparadas duas soluções poliméricas. Os solventes para o PCL foram o clorofórmio e o metanol na proporção de 1:1 e o solvente do PVA foi a água deionizada. A sulfadiazina de prata foi solubilizada separadamente também em água deionizada e posteriormente adicionada a solução de PVA [40].

O processo de eletrofição foi realizado com o coletor rotativo com 1000 rpm. A membrana nanofibrosa obtida foi revestida com solução de fibronectina (proteína que auxilia na aderência celular) 17 mg/100 mL. Neste trabalho observou-se que quanto maior a concentração de sulfadiazina de prata, mais fracas eram as propriedades mecânicas e mais hidrofílico era o material. O teste de inibição bactericida foi realizado e verificou-se que as concentrações entre 1 e 5 % do fármaco em questão apresentam atividade bactericida e que concentrações maiores entre 5 e 10 % não alteram de forma significativa a atividade antimicrobiana, conforme é possível observar na FIG. 3.8.

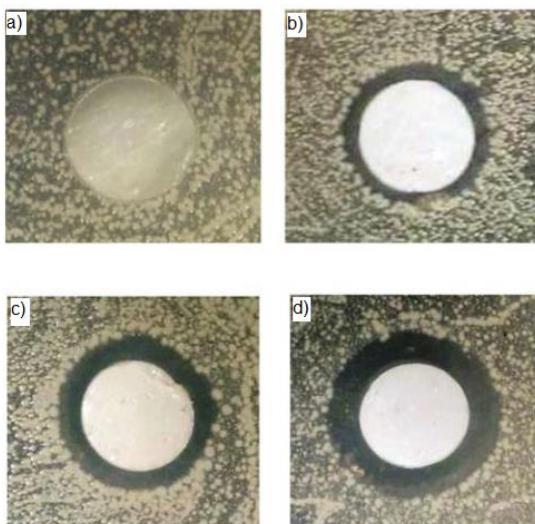


Figura 3.8: Teste antibacteriano das amostras contra *Staphylococcus aureus*: a) membrana PCL e PVA, não houve inibição, b) PCL e PVA com sulfadiazina de prata 1% m/m c) PCL e PVA com sulfadiazina de prata 5% m/m d) PCL e PVA com sulfadiazina de prata 10% m/m. Adaptado [40].

Os resultados dos testes de proliferação celular indicaram que concentrações muito altas de sulfadiazina de prata não são favoráveis para o crescimento celular [40].

Khil; Cha e colaboradores utilizaram poliuretano (PU) para produzir um protótipo de um *scaffold*. Os solventes utilizados para solubilizar o PU foram o tetraidrofurano (THF) e a dimetilformamida (DMF), que foram variados para verificar a melhor proporção de solventes. O poliuretano (PU) foi utilizado neste referido trabalho por ser frequentemente usado em curativos de feridas, devido às suas propriedades de barreira e permeabilidade ao oxigênio [42].

Para realização dos demais testes, como a caracterização do material e o teste de proliferação celular, foram fixados a proporção de mistura de solvente DMF/THF, 30:70 (v/v), concentração de solução em 25%, ddp aplicada, 18 kV e distância ao alvo coletor de 18 cm [42]. As fibras obtidas com as variações das proporções de solvente podem se observadas na FIG. 3.9.

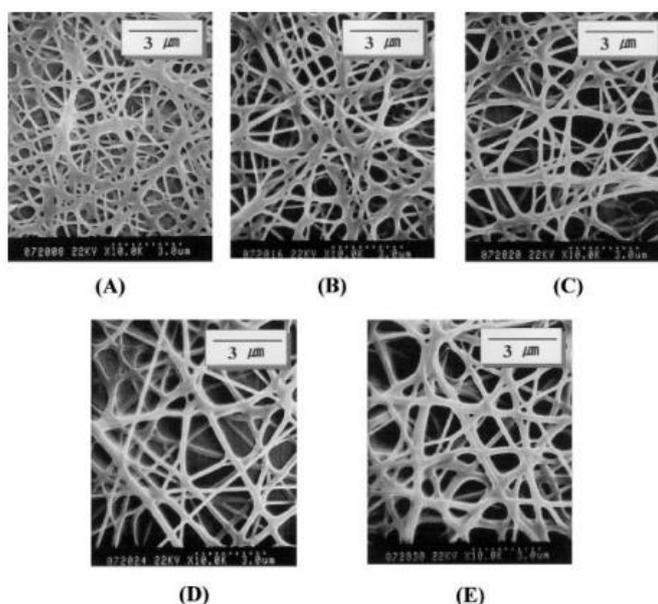


Figura 3.9: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) das fibras de PU eletrofiadas em função da composição do solvente (DMF / THF, v / v): (a) 100/0; (B) 70/30; (C) 50/50; (D) 30/70; E (e) 0/100. A concentração da solução, a tensão e a distância da coleta foram de 25% em massa, 12 kV e 12 cm, respectivamente. Adaptado [42].

Quanto a proliferação celular, por meio de um exame histológico foi verificado que a taxa de epitelização foi aumentada e que o exsudado na derme foi controlado pela membrana eletrofiada. Esta membrana também apresentou excelente permeabilidade ao oxigênio (propriedade do PU) e também foi promoveu a drenagem de fluidos, devido as características intrínsecas do polímero [42].

Os autores Gil; Panilaitis e colaboradores fizeram uma comparação de filmes porosos obtidos por casting. Filmes foram obtidos por eletrofição com a incorporação da sulfadiazina de prata utilizando como polímero a fibra de seda e filmes comerciais. Os filmes foram preparados a partir de uma solução de fibra de seda, preparada com o solvente dimetil polissiloxano (PDMS). Os filmes porosos basicamente eram preparados utilizando a fibra de seda e PEO (óxido de polietileno) em PDMS por casting. Após a formação das membranas, estas foram colocados em água para lixiviar o PEO, para então sob pressão acumular em torno de 10 membranas para formar o filme poroso. E por fim utilizaram uma solução semelhante a do filme poroso para realizar a eletrofição [43].

Na FIG. 3.10 é possível observar que as diferenças entre as alterações do tamanho da ferida com e sem biomateriais de seda foram mais significativas do que as mudanças do tamanho da ferida com e sem os fármacos [43]. As imagens da FIG. 3.10 mostram os resultados dos testes *in vivo* realizados em ratos com os materiais que foram comparados:

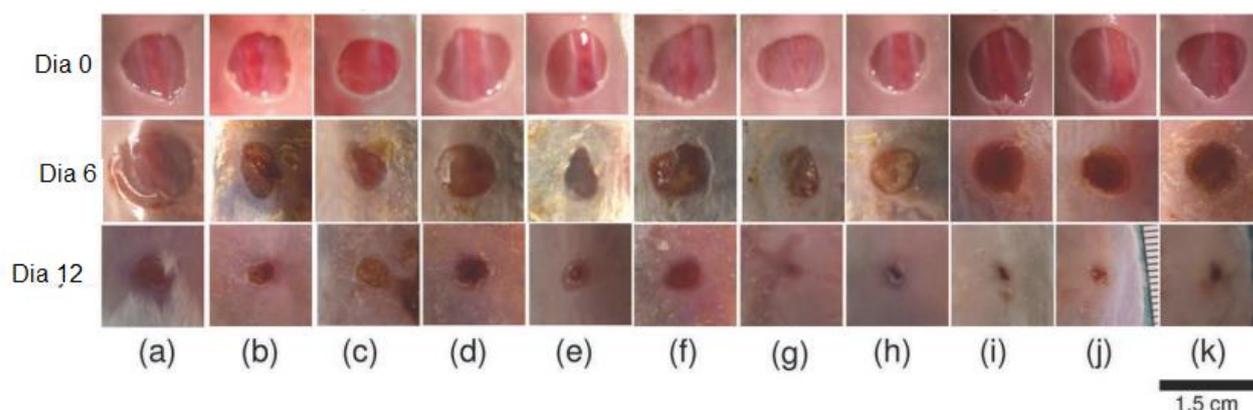


Figura 3.10: Extensão da cicatrização de feridas nos dias 0, 6 e 12. (a) controle vazio coberto com fita Tegaderm® permeável ao ar (3M), (b) controle coberto com a fita Tegaderm® Hidrocolóide(3M), (c) filme de seda, (d) filme de seda carregado com EGF / sulfadiazina de prata, (e) filme de seda revestido com EGF / sulfadiazina de prata, (f) filme de seda porosa, (G) filme de seda porosa laminar carregado com EGF / sulfadiazina de prata, (h) filme de seda porosa laminar revestida com EGF / sulfadiazina de prata, (i) filme de seda eletrofiado, (j) filme de seda eletrofiado carregado com EGF / sulfadiazina de prata e (K) filme de seda electrospun revestido com EGF / sulfadiazina de prata. Escala de 1,5 cm. Adequado [43].

O ferimento foi observado após 5 semanas de tratamento com e sem biomateriais e com os curativos de hidrocolóides. A área das feridas cobertas com os biomateriais de seda e com o curativo hidrocolóide apresentou menor tamanho do

que quando comparado com as feridas na pele sem curativos. As feridas cobertas com os biomateriais de seda e com o curativo de hidrocolóides apresentaram formato redondo, representando o fechamento da ferida por reepitelização e crescimento epidérmico, enquanto que a forma das feridas vazias era alongada, provavelmente devido à contração da pele. Além disso, a área das feridas cobertas com os biomateriais de seda pareceu lisa quando comparada com a do hidrocolóide [43].

O efeito das duas técnicas diferentes de incorporação de fármaco não foi significativamente diferente, em termos de cicatrização de feridas, o revestimento de fármacos resultou em fechamento mais rápido de feridas, talvez devido ao fármaco estar mais acessível nos períodos iniciais. No entanto, o processo para tornar a estrutura porosa nos filmes porosos lamelares e nos obtidos por eletrofiação precisa de remoção de PEO misturado, extraíndo os biomateriais na água, o que pode resultar em perda de fármaco. Além disso, a esterilização de materiais de seda por autoclave reduziria a bioatividade do EGF. Por isso seria mais adequado incorporar o fármaco nesse material depois de processado [43].

Os trabalhos apresentados neste capítulo apresentam dados comparativos relacionados a incorporação do fármaco, como concentração de fármaco agregados as fibras e o que isso pode interferir no tratamento dos ferimentos. Trabalham também melhorando as características do material sem a incorporação do fármaco, como por exemplo, aumentando a porosidade do material, sua hidrofiliçidade. Desta forma, este trabalho foi realizado relacionando essas duas questões, melhorando o material polimérico e também incorporando um fármaco.

4. METODOLOGIA

4.1. Materiais Solução polimérica:

Poli (ϵ -caprolactona) (PCL) fornecido pela Sigma-Aldrich de massa molar média 65,000 g/mol; poli(butileno adipato co-tereftalato) (PBAT) fornecido pela BASF com nome comercial de ECOFLEX[®] de massa molar média 65.000 g/mol; solventes clorofórmio (CHCl_3), 99%; N,N-dimetilformamida ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$); fármacos: ibuprofeno ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$) e sulfadiazina de prata ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{AgN}_4\text{O}_2\text{S}$).

4.2. Composição e preparação da solução polimérica:

Para preparar a solução polimérica de concentração 20% m/V, inicialmente foi pesada a quantidade dos polímeros PCL e PBAT, utilizando-se uma proporção em massa de 25% (m/m) de PCL e 75% (m/m) PBAT para obter uma solução de 5 mL. Sendo assim, utilizou-se 0,75g de PBAT e 0,25g de PCL, estas quantidades foram escolhidas mediante estudos prévios de nosso grupo de pesquisa, proporcionando a obtenção de fibras finas e homogêneas. Em seguida, foi adicionada a quantidade respectiva dos solventes: 85% v/v de clorofórmio e 15% v/v de dimetilformamida. A dimetilformamida foi adicionada somente após verificarmos visivelmente que os grânulos de polímero haviam sido solubilizados [44]. A dimetilformamida foi utilizada pelo fato de apresentar constante dielétrica de $\epsilon = 36,71$ à 25 °C [45], mais alta que a do clorofórmio que é de $\epsilon = 4,81$ à 25 °C [45], o que favorece o processo de eletrofição.

4.3. Incorporação do fármaco

Foram produzidos filmes distintos contendo dois fármacos, sendo que um filme de PBAT e PCL foi incorporado ibuprofeno e outro filme de PBAT e PCL foi incorporado sulfadiazina de prata.

A incorporação dos fármacos foi realizada de formas diferentes devido a solubilidade dos mesmos. No caso da incorporação do ibuprofeno, pesou-se o fármaco em proporções de 20% m/m e 30% m/m em relação ao polímero e adicionou-se o mesmo juntamente com os grânulos de polímero e então foi adicionado o solvente clorofórmio, já que o ibuprofeno é solúvel neste solvente.

Após a solubilização completa do fármaco e dos grânulos de polímero adicionou-se o solvente dimetilformamida.

No entanto, a sulfadiazina de prata, por não ser solúvel em dimetilformamida e clorofórmio, foi adicionada por último à solução polimérica nas proporções de 10% m/m e 20% m/m em relação ao polímero. Portanto, a sulfadiazina de prata foi adicionada a solução polimérica após ter sido adicionado o solvente dimetilformamida, permanecendo em suspensão.

4.4. Produção das nanofibras

Produzida a solução polimérica, o próximo passo foi obter as membranas por meio do processo de eletrofiação. Para isso, 5 mL de solução foram colocadas em uma seringa de vidro graduada de 10 mL e a esta foi acoplada uma agulha, com diâmetro interno de 0,7 mm, para promover a ação capilar do sistema.

A seringa contendo a solução foi então corretamente alocada na bomba de infusão do sistema e o conector de pólo positivo do gerador de tensão foi devidamente posicionado na ponta da agulha capilar. O pólo negativo foi conectado ao alvo coletor e a um cabo aterrado (FIG. 4.1). Em seguida foi preparado o alvo coletor metálico, que foi devidamente posicionado dentro do sistema com seu centro alinhado à ponta de saída da agulha capilar e a uma distância de 12 cm. Na bomba de infusão foi utilizada uma taxa de vazão de 1 mL/h para os filmes eletrofiados. A diferença de potencial utilizada (ddp) foi de 15 kV. Os parâmetros mencionados acima, como diferença de potencial, distância da agulha ao alvo coletor e vazão da solução polimérica foram definidos previamente.

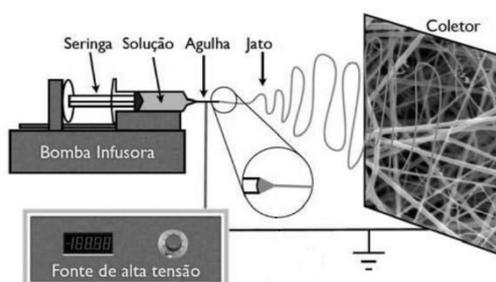


Figura 4.1: Montagem esquemática da eletrofiação [23].

Devido à dificuldade de se controlar os parâmetros ambientais no laboratório em que foram produzidos os filmes, os experimentos foram realizados com temperatura entre 22 °C e 25 °C e umidade relativa do ar entre 45% e 55%.

4.5. Caracterização das fibras

A estrutura geométrica das fibras formadas e sua uniformidade foram observadas pela análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), na qual foram acondicionadas as amostras em uma fita adesiva dupla face de carbono, as quais foram fixadas em um suporte. Posteriormente, foram metalizadas com ouro até a espessura de aproximadamente 5 nm utilizando para isso um metalizador Denton [46]. O Microscópio Eletrônico de Varredura utilizado foi do modelo VEGA3 TESCAN.

Para observar a real incorporação do fármaco as fibras foram realizadas análises nos espectros de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) para as fibras da blenda polimérica com e sem os fármacos, com a utilização do módulo de Refletância Total Atenuada (ATR). As análises foram realizadas em temperatura ambiente, na região de 600 a 4000 cm^{-1} , com resolução de 1 cm^{-1} em um Espectrômetro Perkin-Elmer FTIR.

Posteriormente, com o intuito de avaliar as possíveis alterações nas interações entre os polímeros e os fármacos, bem como, alterações na estabilidade térmica dos componentes após o processo de obtenção de fibras, foi realizada a análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Para realizar essas análises utilizou-se um Calorímetro de Varredura Diferencial Shimadzu DSC-60 nas seguintes condições experimentais: atmosfera de gás nitrogênio (N_2) com vazão de 50 mL/min, com taxa de aquecimento e resfriamento de 10 °C/min, primeiramente fez-se o aquecimento em um intervalo de temperatura de 25 °C até 200 °C, logo em seguida promoveu-se o resfriamento de 200°C até 25°C, além disso, para todas as análises utilizou-se uma massa de amostra entre 5 e 10 mg, utilizando cadinhos de alumínio fechado.

A estabilidade térmica das blendas poliméricas e das blendas poliméricas com os fármacos foi determinada utilizando análises termogravimétricas (TGA), pela qual foi possível verificar a temperatura de degradação dos filmes poliméricos, observando a variação de massa pela variação de temperatura a qual a amostra é

submetida. As análises foram realizadas em um Analisador Térmico Perkin Elmer STA 6000, sob as seguintes condições experimentais: atmosfera gás nitrogênio (N₂) com vazão de 50 mL/min, taxa de aquecimento de 10 °C/min; em um intervalo de temperatura de 25 a 750 °C utilizando-se cadinho de porcelana e massa de amostra entre 5 e 10 mg, utilizando cadinhos de cerâmica.

Para determinação do grau de cristalinidade das amostras foram realizadas análises de difração de raios-X, para a blenda polimérica e para a blenda polimérica com os fármacos. Utilizou-se um Difratorômetro Bruker®, com difração em ângulo de 2 θ , variando de 5 a 60°, com resolução de 0,01°, usando radiação CuK α de $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$, com monocromador de grafite.

Foram realizadas análises de resistência à tração mecânica para os filmes com ibuprofeno incorporado, pela qual foram obtidas curvas de tensão-deformação para os filmes poliméricos. As análises foram realizadas de acordo com a norma técnica ASTM-D882-12 para filmes finos com o equipamento texturômetro TA HD Plus (Stable Micro Systems) com célula de carga 5 Kg. As análises foram realizadas em triplicata até o completo rompimento dos filmes, com razão de tração nos corpos de carga de 1 mm s⁻¹ e grampos dispostos a uma distância de 10 mm.

A molhabilidade foi determinada pelo método da gota séssil, pelo qual foi possível avaliar o ângulo de contato que uma gota de água destilada faz em contato com as amostras de filme de PBAT e PCL e com a presença dos fármacos de ibuprofeno e sulfadiazina de prata nas diferentes concentrações. Para realizar esta análise utilizou-se um microscópio com ampliação de 10x, para capturar a imagem e realizar as medições do ângulo de contato utilizou-se o software AmScope 3.7 For Digital Camera. Acoplou-se a uma placa metálica um pedaço de amostra de filme, a qual foi depositado com uma micropipeta de 0,5 à 10 μL uma gota de volume 7 μL que foi monitorada por capturas de imagens em intervalos de tempo.

4.6. Avaliação *in vitro* da eficácia antimicrobiana dos filmes com sulfadiazina de prata

Para verificar a eficiência bactericida dos filmes com sulfadiazina de prata realizou-se o antibiograma pelo método de difusão em disco de Kirby & Bauer ou Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA). Este método consiste em determinar a sensibilidade bacteriana *in vitro* frente a agentes antimicrobianos.

Inicialmente preparou-se uma suspensão de bactérias de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* de cultivo recente, posteriormente inoculou-se essa suspensão na superfície de uma placa de Agar Mueller Hinton. Após isso colocou-se na placa os discos impregnados com agente antimicrobiano, utilizando como padrão para realização do método um disco impregnado com cloranfenicol 30 µg que foram comparados com os discos dos filmes com as concentrações de 10 e 20 % m/m de sulfadiazina de prata e também o filme sem presença do fármaco. As placas de Petri com amostras foram cobertas com a tampa e incubadas a 37 °C por 24 horas [47, 48]. A zona de inibição foi definida como a distância das bordas da amostra até a colônia bacteriana mais próxima e a análise foi realizada em triplicata para cada bactéria [48].

4.7. Liberação do fármaco

Foi produzida uma curva analítica para diferentes concentrações do fármaco em tampão fosfato de concentração 0,10 mol L⁻¹ em pH 5,5 [49]. Para isso foi utilizado um espectrofotômetro UV-visível SHIMADZU UV-1800, nos comprimentos de onda de 264 nm para o ibuprofeno e de 254 nm para a sulfadiazina de prata.

A liberação dos fármacos *in vitro* foi realizada simulando-se o ambiente da pele, utilizando-se tampão fosfato de potássio de concentração 0,10 mol L⁻¹ em pH 5,5. O volume da solução usado foi de 100 mL para o ibuprofeno e para a sulfadiazina. Este estudo foi realizado utilizando uma incubadora shaker Newlab NL-343-01, com 100 rotações por minuto e temperatura controlada em (32 °C±2) [50]. Alíquotas de solução em diferentes intervalos de tempo foram analisadas por espectrofotometria UV-visível.

Com a finalidade de determinar a quantidade inicial de ibuprofeno presente nas membranas, fez-se uma curva analítica em etanol. Para isto, pesou-se em torno de 10 mg de filme contendo o fármaco ibuprofeno e colocou-se em 5 mL de etanol por duas horas. Posteriormente utilizou-se o espectrofotômetro no comprimento de onda de 264 nm e verificou-se a absorvância da solução de etanol e determinou-se a quantidade de ibuprofeno, considerando que todo o ibuprofeno tenha saído das fibras.

Para analisar as curvas de liberação dos fármacos aplicaram-se diversos modelos matemáticos que possam descrever o processo de dissolução de drogas,

entre eles: Ordem Zero, Primeira Ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Hopfenberg, Baker-Lonsdale, Peppas-Sahlin, Quadrático, Weibull, Logística, Gompertz e Probit. Por meio desses modelos matemáticos é possível prever quais eventos ocorrem durante a liberação do fármaco das amostras desenvolvidas, podendo-se evitar algumas limitações quando se utilizar as amostras em avaliações *in vivo*. Para facilitar o ajuste dos dados de liberação dos fármacos utilizou-se um suplemento do excel que avalia de forma mais ágil e simples, o DDSolver permite a modelagem dos dados de dissolução usando métodos de otimização não-lineares e possui uma ampla biblioteca de modelos [51].

A seleção de um modelo pode ocorrer por meio de vários critérios, porém neste trabalho utilizamos o coeficiente de correlação (R), pelo coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajust}), o Akaike Information Criterion (AIC) e o Critério de Seleção de Modelos (MSC) [52]. Por meio do coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajust}) que é calculado pela seguinte EQ. 4.2.

$$R^2_{ajust} = 1 - \frac{n-1}{n-p} \cdot (1 - R^2) \quad \text{Equação 4.1}$$

Nessa equação n é o número de pontos de dados e p é o número de parâmetros no modelo, nesse caso, o R^2 pode aumentar com o aumento na quantidade de parâmetros, porém o R^2_{ajust} pode diminuir quando houver ajuste excessivo, assim o modelo que melhor se ajusta é aquele com o maior R^2_{ajust} [52].

O Akaike Information Criterion (AIC) depende da magnitude dos dados, assim como do número de pontos de dados, conforme a EQ. 4.2, onde n é o número de pontos de dados, WSS é a soma ponderada de quadrados e p é o número de parâmetros do modelo [53].

$$AIC = n \cdot \ln(WSS) + 2 \cdot p \quad \text{Equação 4.2}$$

Quando são comparados dois modelos pelo AIC, o modelo com o valor de AIC mais baixo pode ser considerado o melhor modelo [51].

O MSC é um critério estatístico para seleção de modelos que é fornecido pela MicroMath Corporation [54] (EQ. 4.3).

$$MSC = \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (y_{i\text{ obs}} - \bar{y}_{\text{obs}})^2}{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (y_{i\text{ obs}} - y_{i\text{ pre}})^2} \right) - \frac{2p}{n} \quad \text{Equação 4.3}$$

Nessa equação w_i é o fator de ponderação, normalmente é igual a um para o ajuste de dados da dissolução, $y_{i\,obs}$ é o valor de y observado, $y_{i\,pre}$ é o valor de y previsto, $\overline{y_{obs}}$ é a média de todos os pontos y observados, p é o número de parâmetros no modelo e n é o número de pontos. O MSC é uma recíproca do AIC, porém foi normalizado para que seja independente do escalonamento dos pontos de dados. Quando comparados modelos diferentes, o modelo mais adequado será aquele com o maior valor de MSC. Na maioria das situações um valor de MSC de mais de dois para três indica um bom ajuste [55].

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados neste trabalho estão divididos mediante ao fármaco utilizado. Assim, primeiramente serão apresentados os resultados de caracterização e liberação dos filmes de PBAT e PCL contendo ibuprofeno e em seguida os resultados de caracterização e liberação dos filmes contendo sulfadiazina de prata.

5.1. Incorporação do fármaco ibuprofeno ao filme de PBAT e PCL.

O trabalho foi iniciado com a proposta de estudar um filme produzido por PBAT e PCL para suposta utilização como uma matriz de liberação de fármacos, sem o direcionamento inicial de trabalhar com os melhores parâmetros para a eletrofiação para obter fibras com morfologia e diâmetros ideais. Isto porque o procedimento de determinação dos parâmetros é bastante moroso e caso os parâmetros ideais fossem escolhidos, poderíamos obter um filme que talvez não permitisse a liberação do fármaco.

Inicialmente trabalhou-se com um fármaco que fosse solúvel no mesmo solvente dos polímeros. Para isso, escolheu-se o ibuprofeno, que é solúvel em clorofórmio. As concentrações de fármaco nos filmes foram baseadas no trabalho de Yu, Shen e colaboradores [56], sendo que no referido trabalho os autores utilizaram as concentrações de 7,5% m/v e 15 % m/v. A seguir, serão apresentadas as análises de caracterização deste material e também os resultados dos processos de liberação desse fármaco dos filmes.

5.1.1. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com ibuprofeno incorporado.

Por meio das imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), foi possível verificar que as fibras obtidas com o ibuprofeno não foram uniformes e sem descontinuidades, mas com muitas descontinuidades (*beads*), como é possível observar nas imagens da FIG. 5.1b, c, e, f. Mesmo sem obter fibras alinhadas e uniformes foi possível obter filmes e com estes filmes foram realizados estudos de liberação do fármaco ibuprofeno.

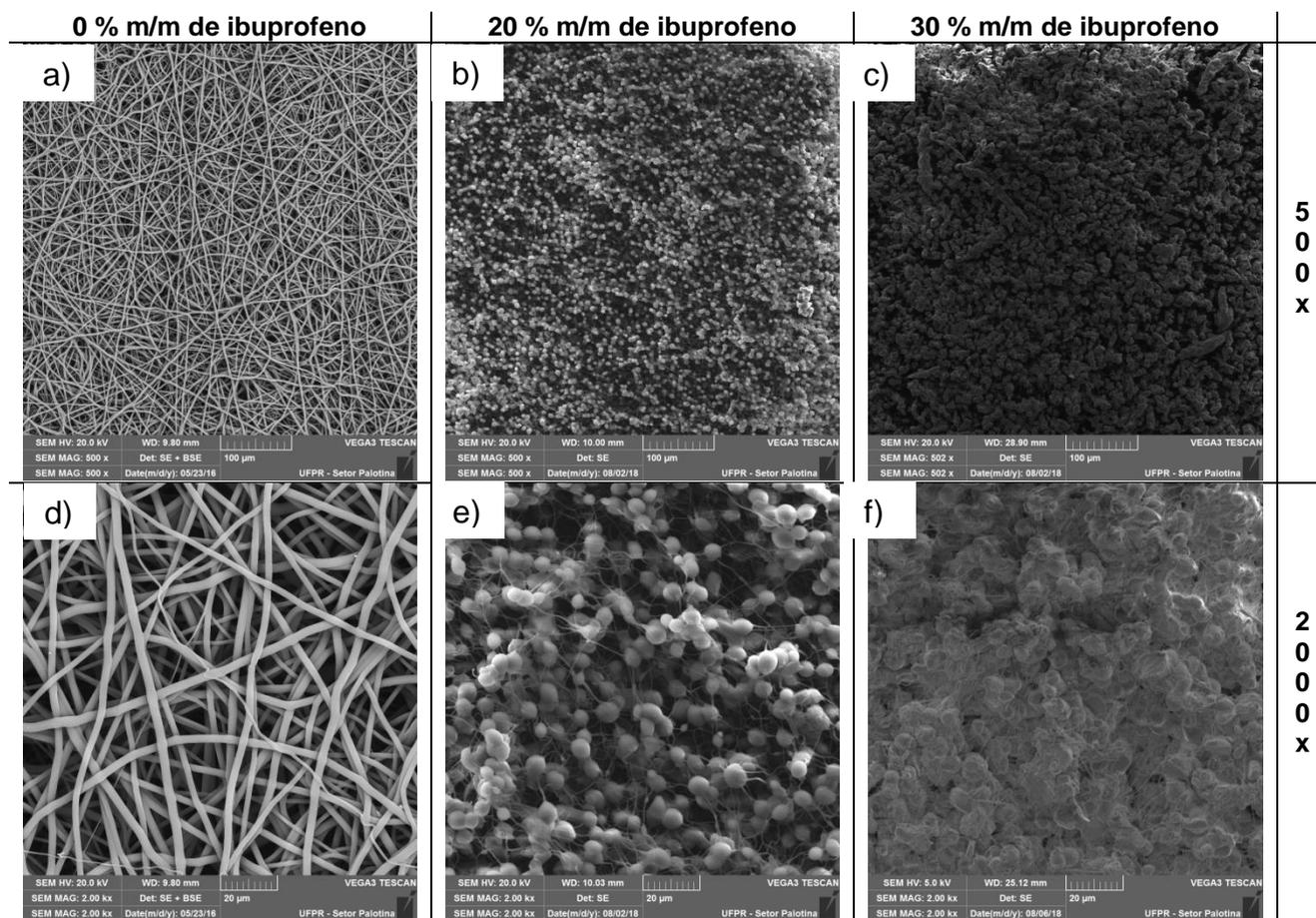


Figura 5.1: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL a) 500x, d) 2000x, filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno b) 500x, e) 2000x, filme de PBAT e PCL com 30% m/m ibuprofeno c) 500x, f) 2000x.

Verificando as imagens presentes na FIG. 5.1 é possível identificar diferenças significativas na morfologia das fibras nas imagens b, c, e, f, após a incorporação do fármaco ibuprofeno, quando comparadas às imagens a e d, isto evidencia o quanto a incorporação do fármaco altera as características da formação das fibras. Desta forma, possivelmente as propriedades físico-químicas da solução foram alteradas após o fármaco ibuprofeno ter sido incorporado, alterando provavelmente a condutividade, tensão superficial e viscosidade da solução.

Para demonstrar que essa alteração na morfologia das fibras pode ter sido ocasionada pela inclusão do ibuprofeno às fibras utilizou-se as análises dos espectros de Infravermelho com Transformada de Fourier, FTIR para confirmar a presença do fármaco no filme, bem como a interação do mesmo com a blenda. Assim, foi possível identificar quais as bandas características do fármaco que estavam presentes nos espectros dos filmes, após sua incorporação, conforme a FIG. 5.2.

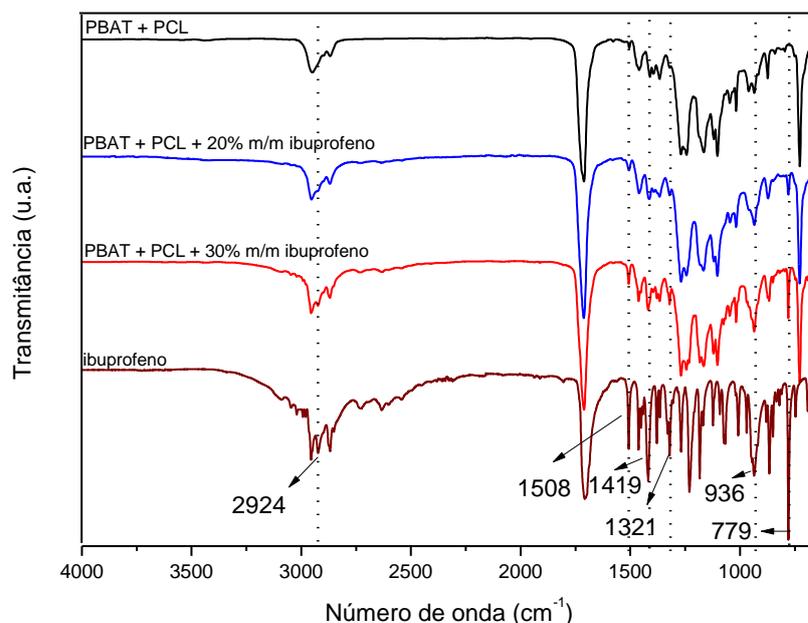


Figura 5.2: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL, do filme PBAT, PCL com 20% m/m de ibuprofeno, do filme de PBAT, PCL com 30% m/m de ibuprofeno utilizando o módulo ATR e espectro vibracional do fármaco feito com pastilha de KBr, na faixa de 600 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} .

Como identificadas na FIG. 5.2, foram notadas as seguintes bandas nos espectros dos filmes com o fármaco ibuprofeno que se referem às bandas do próprio fármaco e que confirmam sua inclusão nos filmes, 2924, 1419, 1321, 936 e 779 cm^{-1} .

A presença de uma banda larga e intensa presente somente no fármaco puro, na faixa de 2900 à 3400 cm^{-1} refere-se a presença de grupo OH de ácido carboxílico presente no ibuprofeno [57]. A banda de 2924 cm^{-1} é relativa à deformação axial nos átomos de hidrogênio ligados a carbono primário (CH_3) [57], visto que carbono primário está presente somente na estrutura do ibuprofeno. As bandas em 1419 e 1321 cm^{-1} são atribuídas a deformação axial de C-O de ácido carboxílico, pelo acoplamento da deformação angular no plano da ligação O-H e da deformação axial de C-O [58], visto que o fármaco ibuprofeno apresenta a função ácido carboxílico. Já os polímeros apresentam apenas carbonila, C=O e C-O de éster em aproximadamente 1101 cm^{-1} e que no espectro de FTIR do filme sem o fármaco há uma banda de baixa intensidade quando comparada aos filmes com ibuprofeno. A banda em 1269 cm^{-1} é identificada nos espectros dos polímeros puros e também nos filmes com fármaco, porém nos filmes com fármaco houve um pequeno aumento na intensidade, devido a sobreposição de bandas de C-O de éter referente ao polímero PBAT com a banda de C-O de ácido carboxílico do fármaco ibuprofeno [57]. A banda de 936 cm^{-1} que apresentou alargamento quando comparados os espectros vibracionais dos filmes de PBAT e PCL com ibuprofeno e do filme PBAT e PCL, também é relativa à uma deformação angular fora do plano da ligação C=O de

ácidos carboxílicos e tem a característica de ser mais larga e de média intensidade. A banda em 779 cm^{-1} não está presente nos espectros de FTIR dos filmes de PBAT e PCL e foi encontrada nos espectros de FTIR dos filmes contendo ibuprofeno e do próprio fármaco. Esta refere-se à deformação angular de hidrogênio de anel aromático para-substituído, comprovando a presença do fármaco nos filmes.

Analisou-se também uma possível diferença na cristalinidade dos filmes com ibuprofeno. Para isso, utilizou-se a análise de Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), pela qual foi possível obter as temperaturas de fusão e de recristalização, assim como os calores envolvidos nesses processos. Assim, foi possível calcular a cristalinidade dos filmes da blenda polimérica de PBAT e PCL com e sem ibuprofeno. Os termogramas das amostras estão apresentados na FIG. 5.3.

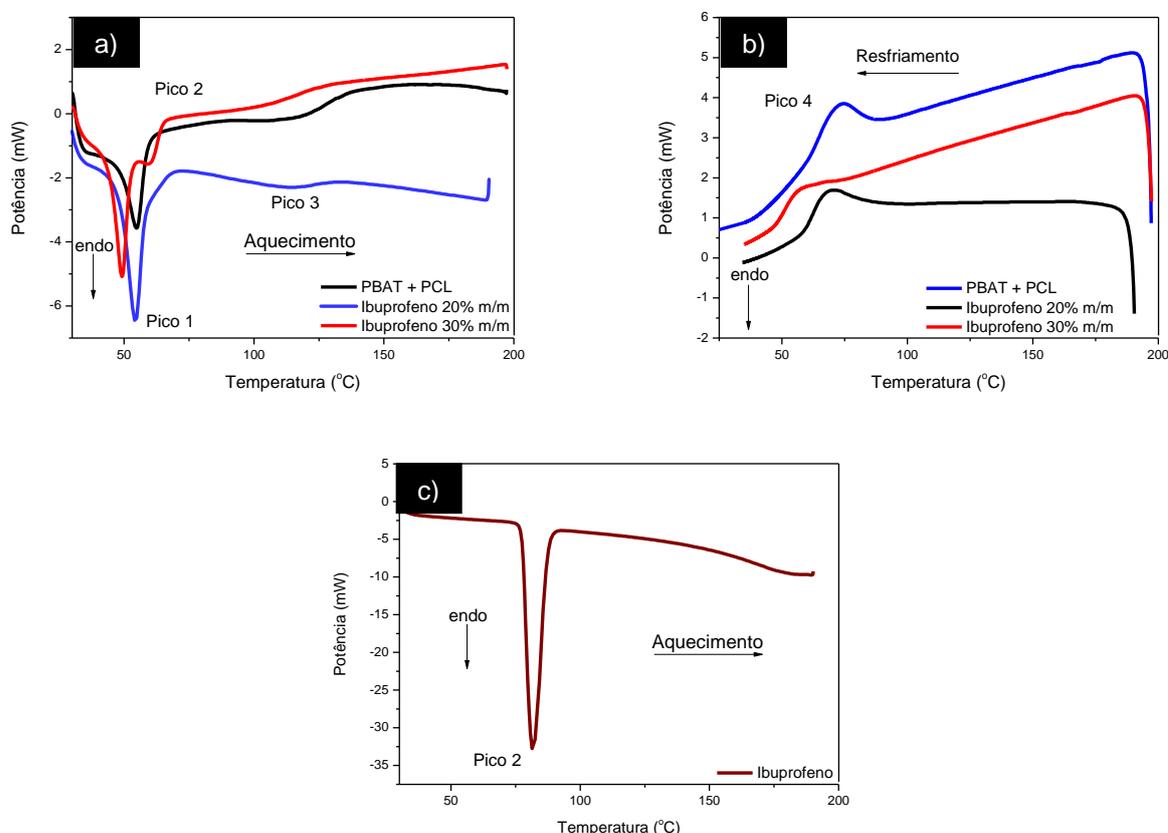


Figura 5.3: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno e PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno e de c) aquecimento do fármaco ibuprofeno.

O pico 1 apresentado no termograma da FIG. 5.3a, refere-se a fusão do PCL e da parte alifática do PBAT. O pico 2 da FIG. 5.3a, c é referente a fusão do ibuprofeno e este pico é evidente apenas para o filme com a maior concentração (30% m/m). O pico 3 da FIG. 5.3a, refere-se a fusão da parte aromática do PBAT e o pico 4 da FIG. 5.3b, é referente a recristalização dos polímeros. Os valores de temperatura de fusão e de calor de fusão foram obtidos pelo software TA-50WS e estão apresentados na TAB. 5.1.

Tabela 5.1: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras de PBAT e PCL com ibuprofeno.

| Amostra | Pico 1 | | Pico 2 | | Pico 3 | | Pico 4 | |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Cristalização} (°C) | Calor (J g ⁻¹) |
| PBAT + PCL | 55 | 21,6 | - | - | 143 | 11,5 | 75 | -17,7 |
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno | 54 | 37,0 | - | - | 114 | 7,6 | 71 | -16,1 |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno | 49 | 19,4 | 59 | 2,3 | 129 | 5,5 | 76 | -6,9 |
| Ibuprofeno | - | - | 81 | 126,5 | - | - | - | - |

A temperatura de fusão teórica do PCL é de 56 °C [59] e da parte alifática do PBAT é de 60 °C [25]. Estas são próximas a temperatura de fusão do pico 1 que é de 55°C do filme de PBAT e PCL. Quando incorporado o ibuprofeno na proporção de 30% m/m ao filme e comparado ao filme de PBAT e PCL, foi observado uma diminuição da temperatura de fusão do pico 1 para 49 °C. Além disso, o calor envolvido quando comparado ao filme de PBAT e PCL apresentou uma diferença de 2,2 J g⁻¹, indicando uma pequena alteração promovida pela inserção do fármaco, nesta concentração. No entanto, ao adicionar 20% m/m de ibuprofeno, observou-se que houve uma diferença de 15,4 J g⁻¹, indicando uma maior organização das cadeias poliméricas e um possível aumento na cristalinidade do filme. A maior cristalinidade apresentada pelo filme com 20% m/m de ibuprofeno se deve ao fármaco ter ficado disperso na matriz polimérica, pois não foi observado o pico 2 (fusão do ibuprofeno). No filme com 30% m/m de ibuprofeno uma parte do fármaco ficou dispersa, porém foi atingido o limite de solubilidade do fármaco na matriz polimérica, formando assim o pico 2, referente ao ibuprofeno.

Com a incorporação do fármaco nos filmes foi possível observar que a temperatura de fusão do ibuprofeno teve alteração de 76 °C [31], para 59°C no filme com 30% m/m.

A temperatura de fusão da parte aromática do PBAT é de 126,5 °C [25]. Esta temperatura difere significativamente da temperatura apresentada no filme de PBAT e PCL, o que pode resultar de uma interação entre os dois polímeros. No entanto, quando adiciona-se ibuprofeno há uma diminuição da temperatura de fusão, tanto para 20% m/m quanto para 30% m/m, identificando que o fármaco ibuprofeno está interagindo com o polímero PBAT.

No pico 4 que refere-se as recristalizações dos polímeros da blenda polimérica, as temperaturas variaram de 71 °C à 76 °C, indicando a interferência do fármaco na recristalização do polímero. Este fato fica mais evidente quando observado o calor de

recristalização, sendo menor para a maior quantidade de fármaco (30% m/m), o que pode dar indícios de menor cristalinidade. Para confirmar este fato foram calculados os valores de cristalinidade dos picos 1 e 2 relativos aos polímeros PCL e PBAT (TAB. 5.2).

O cálculo de porcentagem de cristalinidade para os picos 1 e 3 foi realizado pela equação 01 [44].

$$X_c = \frac{\Delta H_m - \Delta H_{cc}}{\Delta H_m^0} \times 100 \quad \text{Equação 5.1}$$

Sendo ΔH_m a entalpia de fusão da amostra, ΔH_{cc} a entalpia de cristalização a frio da amostra e ΔH_m^0 a entalpia de fusão teórica da amostra 100% cristalina, no caso do PBAT $\Delta H_m^0 = 114 \text{ J g}^{-1}$ e para o PCL $\Delta H_m^0 = 139,5 \text{ J g}^{-1}$ [44].

Tabela 5.2: Porcentagens de cristalinidade calculadas para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com ibuprofeno.

| Amostra | Cristalinidade pico 1 (%) | Cristalinidade pico 3 (%) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PBAT + PCL | 28,1 | 25,6 |
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno | 38,0 | 20,8 |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno | 18,9 | 10,9 |

O filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno apresentou um caráter mais cristalino do que o filme com 30% m/m. Nota-se claramente que ao aumentar a quantidade de ibuprofeno, o filme torna-se mais plástico, no entanto, com 20% de fármaco, a interação desta substância promove uma reorganização molecular aproximando as cadeias poliméricas, deixando-as mais cristalinas. Este fato pode ser confirmado com as análises mecânicas apresentadas na FIG. 5.4.

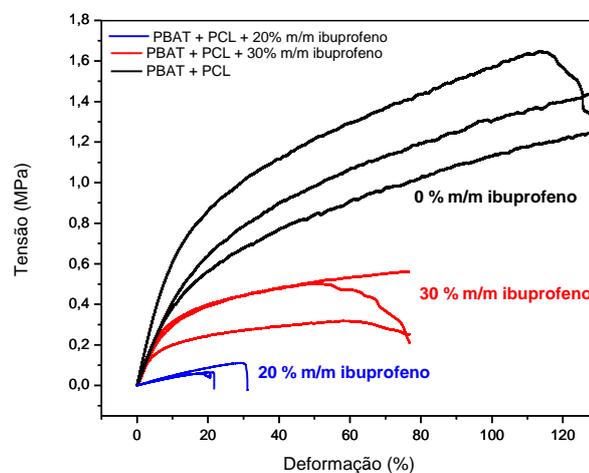


Figura 5.4: Curvas de tensão-deformação para os filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno (azul), PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno (vermelha).

As curvas de tensão-deformação da FIG. 5.4, corroboram com o aspecto mais plástico que foi proposto como justificativa ao fato de a cristalinidade do filme com 30% m/m ser menor que a do filme com 20% m/m de ibuprofeno, isso porque quando comparados os filmes com o fármaco, o filme com 30% m/m apresentou maior tensão de ruptura (MPa) (TAB. 5.3).

Pode-se observar que a geometria dos *beads* apresentados nas imagens das FIG. 5.1b, e (filme com 20% m/m de ibuprofeno) é mais esférica, estando menos conectados efetivamente uns nos outros. Enquanto nas imagens da FIG. 5.1c, f (filme com 30% m/m de ibuprofeno) observa-se que os *beads* estão mais achatados, portanto mais próximos entre si. Quanto maior a proximidade maior será a tensão de ruptura do filme, por este fato a maior tensão de ruptura quando comparados os filmes com o fármaco ibuprofeno é para a concentração de 30% m/m.

Tabela 5.3: Tensão de ruptura dos filmes de PBAT e PCL e filmes de PBAT e PCL com 20% e 30% m/m de ibuprofeno

| Amostras | Tensão de Ruptura (σ) MPa | Média Tensão de Ruptura (σ) MPa |
|--|------------------------------------|--|
| PBAT + PCL 1 | 1,64 | 1,49 ± 0,14 |
| PBAT + PCL 2 | 1,55 | |
| PBAT + PCL 3 | 1,28 | |
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno 1 | 0,11 | 0,08 ± 0,02 |
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno 2 | 0,07 | |
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno 3 | 0,06 | |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno 1 | 0,56 | 0,41 ± 0,11 |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno 2 | 0,42 | |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno 3 | 0,25 | |

Observando ainda os valores de tensão de ruptura da TAB. 5.3, é possível identificar que a diminuição na tensão de ruptura dos filmes com ibuprofeno na concentração de 20% e 30% m/m foram de, aproximadamente, 95% e 72%, respectivamente, quando comparados ao filme de PBAT e PCL, representando assim que a incorporação do ibuprofeno tornou os filmes mais frágeis mecanicamente.

A cristalinidade mais baixa do filme com 30% m/m de ibuprofeno em relação ao filme com 20% m/m de ibuprofeno, que foram calculadas pelo DSC corroboram com as análises de difração de raio-X (FIG 5.5) dos filmes e do insumo farmacêutico ibuprofeno, isto porque comparando os difratogramas é possível identificar que os picos de difração para o filme com 20% m/m de ibuprofeno são mais definidos e intensos do que quando comparados com o filme com 30% m/m de ibuprofeno.

Os picos 2θ identificados nos difratogramas da FIG. 5.5, mostram que os picos do característicos do ibuprofeno que aparecem nos filmes com e 20% e 30% m/m de ibuprofeno são em $12,4^\circ$, $16,7^\circ$, $20,3^\circ$ e $22,5^\circ$ e estes corroboram com alguns dos picos característicos do ibuprofeno [56].

O pico de 2θ em $17,5^\circ$ identificado no primeiro difratograma do PBAT e PCL (preta) apresentado na FIG. 5.5 refere-se ao polímero PBAT, o que foi observado também por Santos, *et. al.* (2014) [60]. Os picos em $21,5^\circ$ e $23,8^\circ$ são relativos ao polímero PCL, conforme também foi observado por Monteiro *et. al.* (2016) [61].

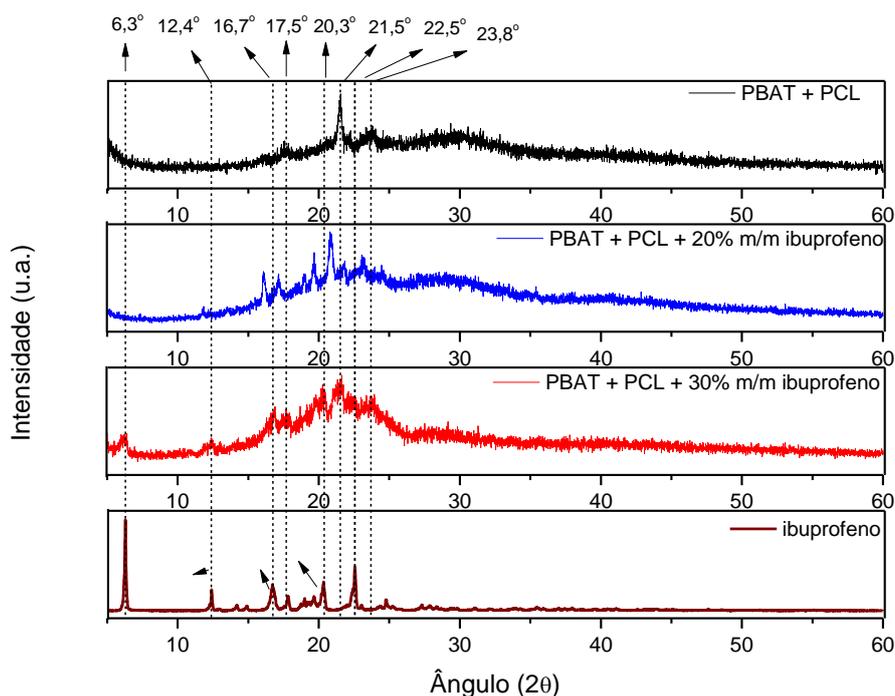


Figura 5.5: Difratogramas de raio-X para os filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno (azul), PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno (vermelha) e para o ibuprofeno (bordô), obtidos na faixa de valores de 2θ entre 5° e 60° , com incremento de $0,01^\circ$.

Além da influência na cristalinidade do filme, também foram realizadas as análises termogravimétricas das amostras, para verificar o impacto da incorporação do ibuprofeno na temperatura de decomposição dos filmes poliméricos de PBAT e PCL (FIG 5.6).

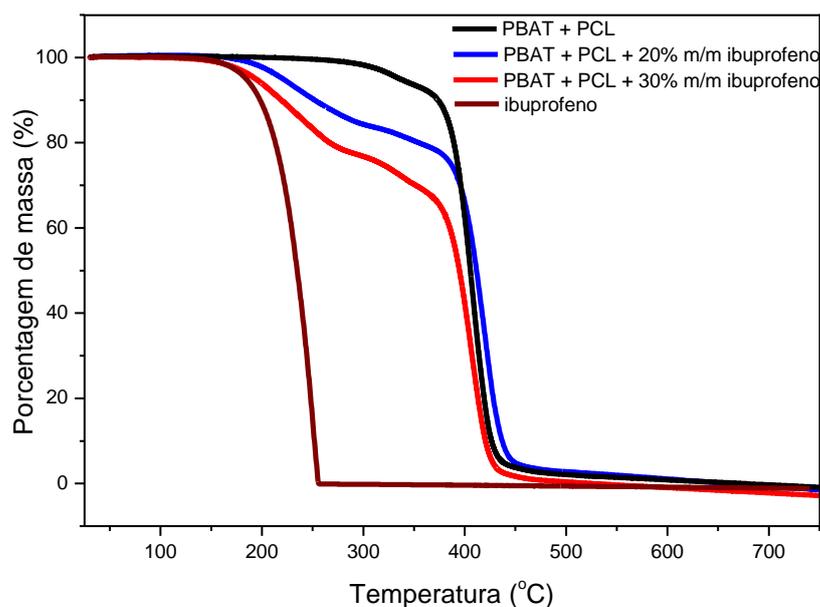


Figura 5.6: Curvas termogravimétricas (TGA) dos filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno incorporado (azul) e PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno incorporado (vermelha).

Ao observar as curvas na FIG. 5.6 é possível verificar que a degradação nos filmes contendo ibuprofeno se inicia antes do que a degradação do filme de PBAT e PCL. Isso nos remete a identificar que o primeiro evento de degradação nos filmes com ibuprofeno é referente à degradação do ibuprofeno, conforme foi possível comprovar pela curva termogravimétrica da FIG. 5.7d e sua derivada. Por meio das derivadas das curvas termogravimétricas apresentadas na FIG. 5.7 foi possível estimar os valores de temperatura relativos ao início e término de cada evento térmico.

Observando a temperatura de degradação dos polímeros nos filmes em que há ibuprofeno incorporado (FIG 5.7b e c) e comparando com o filme de PBAT e PCL (FIG 5.7a), pode-se observar que a maior diferença ocorre quando compara-se a temperatura final de degradação dos polímeros no filme com 20% m/m de ibuprofeno, que se torna mais lenta e aumenta aproximadamente 20°C quando comparada aos outros dois filmes (a e c).

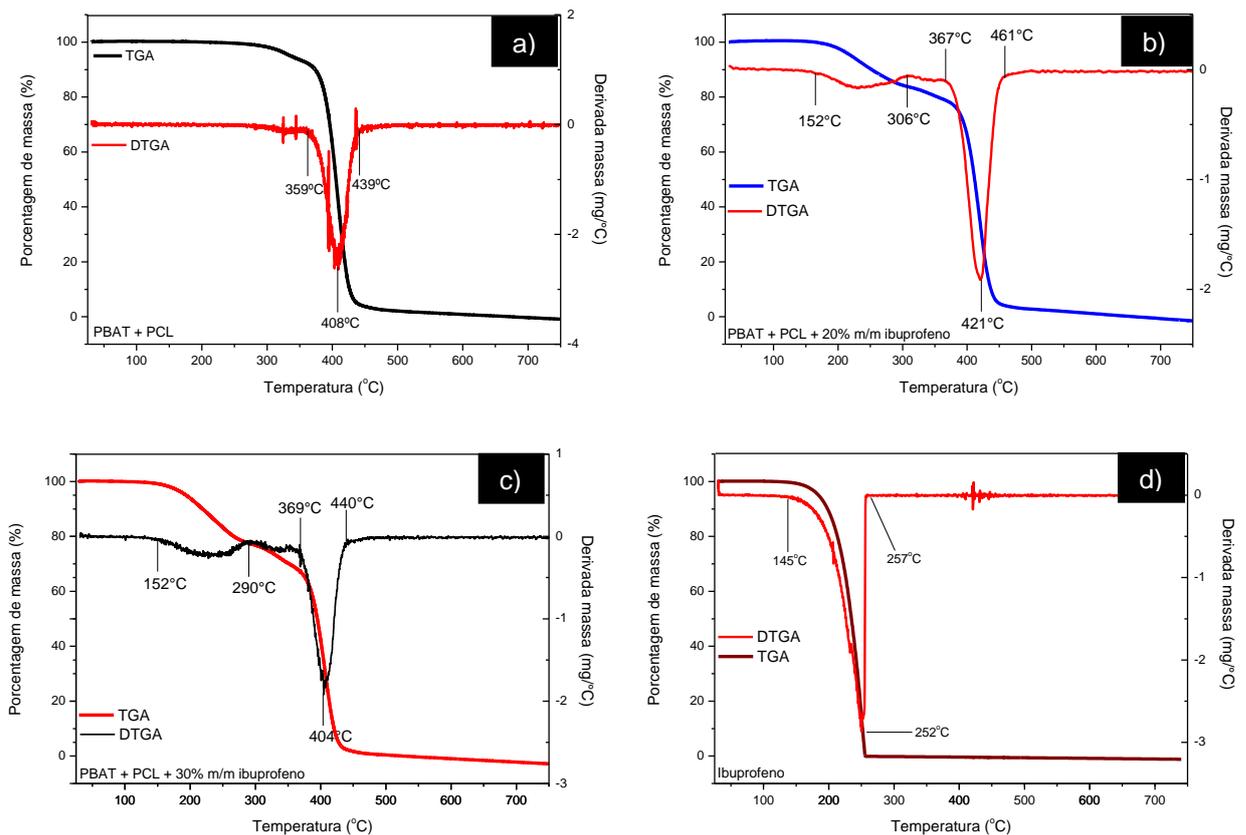


Figura 5.7: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) do filme polimérico a) de PBAT e PCL, b) PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno, c) PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno e d) ibuprofeno.

A degradação do ibuprofeno foi observada como o primeiro evento térmico nas curvas termogravimétricas da FIG. 5.7b e c e ocorreu em uma faixa de temperatura maior no filme com 20% m/m de ibuprofeno do que no filme com 30% m/m, sendo que para o primeiro filme citado ela ocorreu entre 152 °C e 306 °C e para o segundo filme ente 152 °C e 290 °C, porém o início da degradação para esses dois filmes ocorreu na mesma temperatura de 152 °C. A temperatura de início do primeiro evento térmico apresentado nas curvas termogravimétricas dos filmes com ibuprofeno (FIG. 5.7b e c) que foi de 152 °C, apresentou-se bastante próxima da degradação do ibuprofeno puro que foi de 145 °C. Além disso, é de se esperar que o filme contendo 30% apresente uma perda de massa, nesta faixa relatada, maior quando comparada com o filme de 20%, fato este melhor observado na FIG 5.6.

As análises termogravimétricas apresentadas nas FIG. 5.6 e 5.7 confirmam que a incorporação do ibuprofeno promoveu alterações térmicas na blenda polimérica, indicando que a incorporação do fármaco foi efetiva, isso é mais nítido quando comparadas as temperaturas quando 50% e 95% das massas das amostras foram degradadas, conforme apresentado na TAB 5.4.

Tabela 5.4: Temperatura de degradação das amostras dos filmes de PBAT e PCL, dos filmes de PBAT e PCL com 20 e 30% m/m de ibuprofeno e do fármaco ibuprofeno, com 50 e 95% da massa degradada.

| Amostra | 50% da massa degradada | 95% da massa degradada |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| PBAT + PCL | 406 °C | 438 °C |
| PBAT + PCL + 20% m/m de ibuprofeno | 411 °C | 449 °C |
| PBAT + PCL + 30% m/m de ibuprofeno | 395 °C | 428 °C |
| Ibuprofeno | 235 °C | 253 °C |

Por meio da TAB. 5.4 verificou-se que no filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno, a incorporação do fármaco promoveu um aumento na temperatura de degradação quando comparado somente com o filme de PBAT e PCL, tanto quando observou-se a degradação de 50% de massa do filme, como também em 95% da massa degradada. Porém no filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno observou-se o efeito de diminuição da temperatura de degradação, pois com 50% e 95% da massa degradada, a temperatura foi inferior do que quando comparada com filme de PBAT e PCL.

Esse aumento na temperatura de degradação (TAB. 5.4) para o filme com 20% m/m de ibuprofeno está coerente com os valores de cristalinidade apresentados na TAB. 5.2, pois para o pico de fusão do PCL houve um aumento de 10% na cristalinidade quando comparado ao filme de PBAT e PCL. Devido a esse aumento pode se avaliar que houve uma maior organização das cadeias poliméricas, o que gera uma maior estabilidade das interações intermoleculares, necessitando assim de maior energia para que seja possível quebrar as cadeias poliméricas e promover a degradação, aumentando conseqüentemente a temperatura de degradação do filme. Também houve uma diminuição na temperatura de degradação do filme com 30% m/m de ibuprofeno, o que corrobora também com os dados de cristalinidade da TAB. 5.3, em que para os picos de fusão do PCL e do PBAT houve diminuição da cristalinidade, assim tornando o sistema desordenado, menos estável e necessitando de menos energia para que fosse possível realizar o rompimento das ligações para promover a degradação.

Após comprovar a incorporação do fármaco no filme, foi realizada a análise de ângulo de contato para avaliar a molhabilidade dos filmes obtidos. Para tal determinação fez-se imagens em intervalos de tempo de 120 segundos para avaliaram o comportamento de uma gota de 7 μ L dispensada sobre os filmes de PBAT e PCL com e sem a presença do fármaco ibuprofeno, as imagens dessa análise estão apresentadas na FIG. 5.8.

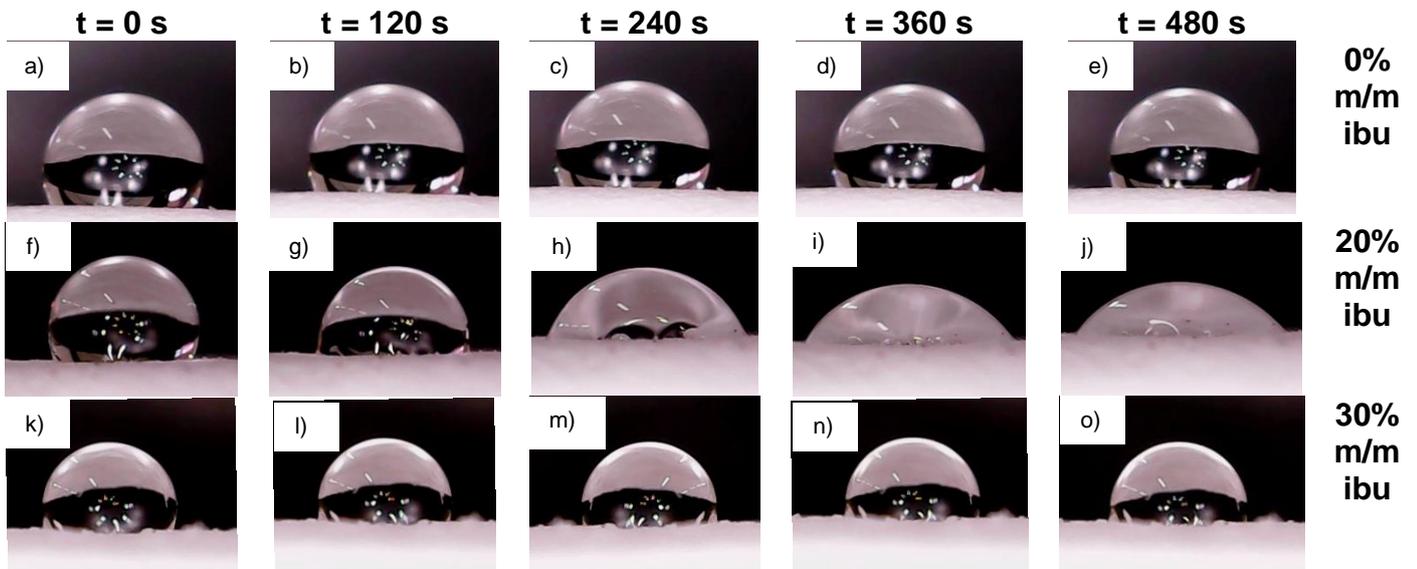


Figura 5.8: Imagens de ângulo de contato para o filme de PBAT e PCL, para o filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno e para o filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno nos seguintes intervalos de tempo: 0 s (a, f, k) ; 120 s (b, g l); 240 s (c, h, m); 360 s (d, i, n); 480s (e, j, o).

A realização das medidas do ângulo de contato permitiu verificarmos a molhabilidade pela variação angular da gota em contato com o filme por um período de 480 minutos. Nessa avaliação foi possível identificar que o filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno apresentou maior hidrofiliçidade, conforme dados da TAB. 5.5, sendo que ao fim do período de 480 minutos apresentou ângulo de 51° . Uma superfície pode ser classificada como superhidrofílica quando $\theta \approx 0^\circ$, hidrofílica quando $\theta < 90^\circ$ e hidrofóbica quando $\theta > 90^\circ$ [62]. Nesse caso é possível afirmar que a inclusão do ibuprofeno na proporção 20% m/m promoveu um aumento da molhabilidade do filme, o que não é observado quando se aumenta a quantidade de ibuprofeno para 30% m/m. O aumento da molhabilidade no filme com 20% m/m de ibuprofeno se deve a uma reorganização das cadeias do polímero PBAT. A incorporação dessa quantidade de ibuprofeno promoveu uma exposição da parte hidrofílica do PBAT aumentando a interação com a água.

Os filmes de PBAT e PCL e com 30% m/m de ibuprofeno apresentaram caráter hidrofóbico, devido apresentarem ângulos de contato superiores a 90° (TAB. 5.5), porém quando comparados tais filmes é possível concluir que a adição de ibuprofeno de 30% m/m no filme não gerou caráter hidrofílico no filme, mas apresentou um ligeiro aumento na hidrofiliçidade quando comparado ao filme sem a presença do fármaco. Estes dados corroboram com todas as análises realizadas, indicando que no filme com 30% de ibuprofeno, uma quantidade deste fármaco pode estar mais internamente atuando como um plastificante. No entanto, o filme com 20% m/m de ibuprofeno, o

fármaco pode estar mais externamente possibilitando uma alteração significativa na molhabilidade.

Tabela 5.5: Valores de ângulo de contato para as imagens da FIG. 5.8

| Tempo (s) | Ângulo de contato filme PBAT+PCL | Ângulo de contato filme 20% m/m de ibuprofeno | Ângulo de contato filme 30% m/m de ibuprofeno |
|-----------|----------------------------------|---|---|
|-----------|----------------------------------|---|---|

| | | | |
|-----|------|-----|------|
| 0 | 110° | 92° | 101° |
| 120 | 108° | 89° | 95° |
| 240 | 107° | 61° | 92° |
| 360 | 106° | 55° | 91° |
| 480 | 106° | 51° | 91° |

5.1.2. Liberação do fármaco ibuprofeno

Para realização do procedimento de liberação do fármaco, primeiramente produziu-se uma curva analítica de ibuprofeno em tampão fosfato de potássio 0,10 mol L⁻¹ em pH 5,5 e uma curva analítica de ibuprofeno utilizando-se o etanol como solvente, estas curvas analíticas estão apresentadas na FIG. 5.9.

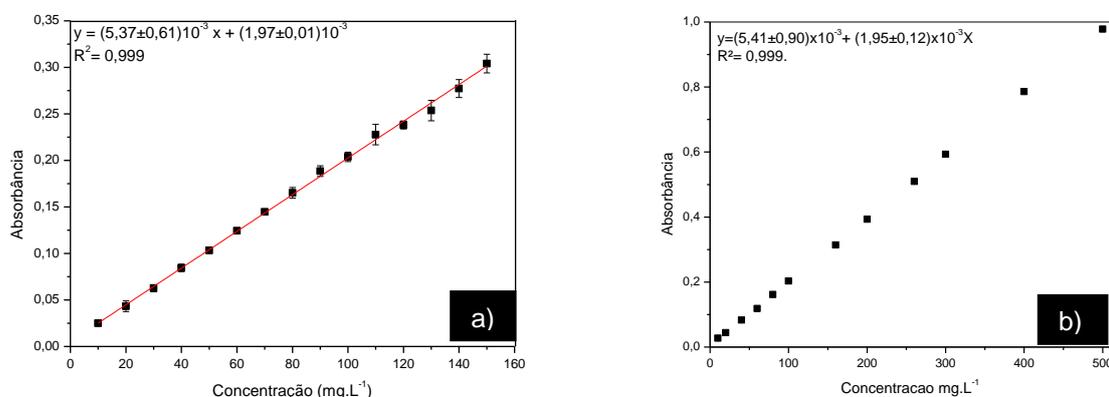


Figura 5.9: Curva analítica de ibuprofeno em a) tampão fosfato de potássio 0,10 mol L⁻¹ pH 5,5 e b) em etanol

As análises de liberação do fármaco foram realizadas em quadruplicata para o filme com 20% m/m de ibuprofeno e 30% m/m de ibuprofeno. Os gráficos de porcentagem de fármaco liberada x tempo estão apresentados na FIG. 5.10.

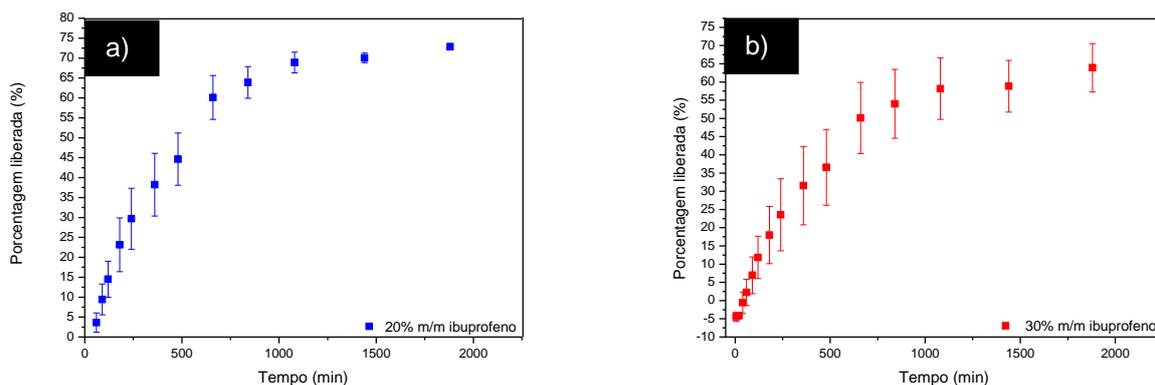


Figura 5.10: gráfico da porcentagem de fármaco liberada em função do tempo para os filmes com a) 20% m/m/ de ibuprofeno e b) 30% m/m de ibuprofeno, realizadas em 300 mL de tampão fosfato de potássio 0,10 mol/L, pH 5,5, à 32 °C.

Para o filme com 20% m/m de ibuprofeno foi possível observar que a partir de 840 minutos a liberação do ibuprofeno do filme de PBAT e PCL se estabilizou liberando em torno de 64% do fármaco presente no filme. No filme com 30% m/m de ibuprofeno a liberação se estabilizou após 840 minutos de procedimento de liberação, liberando em torno de 58% do fármaco incorporado ao filme. Nas imagens de MEV da FIG. 5.1b, c, e, f, é possível observar homogeneidade no tamanho dos beads para as duas concentrações de ibuprofeno incorporadas, o que pode justificar a liberação ser contínua até o período da liberação máxima, pois como as partículas tem tamanho semelhantes, a saída das moléculas de fármaco dessas partículas ocorre com a mesma velocidade. No entanto, nota-se claramente que a liberação com 30% de fármaco é mais lenta, fato este que corrobora com o que já mencionamos acima, ou seja, nesta proporção uma parte do fármaco deve estar mais internamente, interagindo com os polímeros, dificultando a sua liberação.

Utilizando-se etanol foi possível determinar a quantidade de ibuprofeno agregado aos filmes, visto que o etanol solubiliza apenas o ibuprofeno e não os polímeros, mantendo a matriz polimérica sem alterações. Para isso obteve-se primeiramente uma curva analítica de ibuprofeno em etanol conforme FIG. 5.9b.

Os valores de concentração apresentados na TAB. 5.6 referem-se as concentrações obtidas pela imersão de uma quantidade de aproximadamente 10 mg de filme em etanol que foram analisadas por um espectrofotômetro no comprimento de onda de 254 nm, esta concentração foi definida como concentração analítica. A concentração teórica foi definida pela massa de filme obtida, comparada com a quantidade de ibuprofeno que foi colocada na solução polimérica.

Observando as porcentagens de ibuprofeno obtidas pela determinação do fármaco agregado às fibras em etanol na TAB. 5.6, é possível verificar que houve uma variação de

106 à 117%. Os valores que ultrapassam 100% referem-se ao erro inerente ao procedimento realizado para determinação de tal valor. Nesse caso, podemos concluir que 100% do fármaco adicionado à solução polimérica está presente nos filmes analisados. A variação que faz apresentar um resultado maior que 100% de fármaco presente no filme refere-se ao erro do método utilizado para tal quantificação, que pode variar de 80 a 120% [63].

Tabela 5.6: Concentração de ibuprofeno teórica e quantidade de fármaco liberada em relação à massa da amostra.

| Amostra | Massa (g) | Concentração teórica (mg.L ⁻¹) | Concentração analítica (mg.L ⁻¹) | Quantidade liberada (%) |
|------------------------|-----------|--|--|-------------------------|
| 20% m/m ibuprofeno (1) | 0,0121 | 398,15 | 454,07 | 114 |
| 20% m/m ibuprofeno (2) | 0,0120 | 394,87 | 463,48 | 117 |
| 30% m/m ibuprofeno (1) | 0,0115 | 533,32 | 566,09 | 106 |
| 30% m/m ibuprofeno (2) | 0,0122 | 565,78 | 627,45 | 111 |

Tendo o perfil de liberação do fármaco e com o intuito de entender o mecanismo envolvido, fez-se a avaliação dos modelos matemáticos de dissolução de fármacos (TAB 5.7). Por meio de alguns critérios calculados pelo ajuste realizado nos modelos é possível identificar qual o modelo melhor representa os dados de liberação do fármaco.

Tabela 5.7: Modelos matemáticos utilizados para o ajuste dos dados da liberação dos filmes com fármaco incorporado

| Nº | Modelo | Equação | |
|----|------------------|--|--------------|
| 1 | Ordem Zero | $F = k_0 t$ [64] | Equação 5.2 |
| 2 | Primeira ordem | $F = 100 \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$ [65] | Equação 5.3 |
| 3 | Higuchi | $F = k_H \cdot t^{0,5}$ [66] | Equação 5.4 |
| 4 | Korsmeyer-Peppas | $F = k_{KP} \cdot t^n$ [67] | Equação 5.5 |
| 5 | Hixson-Crowell | $F = 100 \cdot [1 - (1 - k_{HC} \cdot t)^3]$ [68] | Equação 5.6 |
| 6 | Hopfenberg | $F = 100 \cdot [1 - (1 - k_{HB} \cdot t)^n]$ [69] | Equação 5.7 |
| 7 | Baker-Lonsdale | $\frac{3}{2} \left[1 - \left(-\frac{F}{100} \right)^{2/3} \right] - \frac{F}{100} = k_{BL} \cdot t$ [70] | Equação 5.8 |
| 8 | Peppas-Sahlin | $F = k_1 \cdot t^m + k_2 \cdot t^{2m}$ [71] | Equação 5.9 |
| 9 | Quadrático | $F = 100 \cdot (k_1 \cdot t^2 + k_2 \cdot t)$ [52, 65] | Equação 5.10 |
| 10 | Weibull | $F = 100 \cdot \left[1 - e^{-\frac{(t-T_i)^\beta}{\alpha}} \right]$ [72] | Equação 5.11 |

| | | | |
|----|-----------|--|--------------|
| 11 | Logística | $F = F_{m\acute{a}x} \cdot \frac{e^{\alpha+\beta \cdot \log t}}{1+e^{\alpha+\beta \cdot \log t}}$ [73] | Equação 5.12 |
| 12 | Gompertz | $F = 100 \cdot e^{-\alpha \cdot e^{-\beta \cdot \log t}}$ [74] | Equação 5.13 |
| 13 | Probit | $F = 100 \cdot \phi[\alpha + \beta \cdot \log t]$ [73, 74] | Equação 5.14 |

F é a fração (%) do fármaco liberado no tempo t.

k_0 é a constante de liberação de ordem zero.

k_1 é a constante de liberação de primeira ordem.

$F_{m\acute{a}x}$ é a fração máxima do fármaco liberado no tempo infinito.

k_H é a constante de liberação de Higuchi.

k_{KP} é a constante de liberação incorporando características estruturais e geométricos da forma de droga-dose; n é o expoente da difusão que indica o mecanismo de liberação da droga (Korsmeyer-Peppas).

k_{HC} é a constante de lançamento no modelo de Hixson-Crowell.

k_{HB} é a combinação da constante no modelo Hopfenberg, $k_{HB} = k_0/(C_0 \times a_0)$, em que k_0 é a taxa de erosão constante, C_0 é a concentração inicial de fármaco na matriz, e um a_0 é o raio inicial para uma esfera ou cilindro ou a metade da espessura de uma placa; n é 1, 2 e 3 para uma placa, cilindro e esfera, respectivamente.

k_{BL} é a constante no modelo Baker-Lonsdal, $k_{BL}=[52]$, em que D é o coeficiente de difusão, Cs é a solubilidade de saturação, r_0 é O raio inicial para uma esfera ou cilindro ou a meia espessura para uma placa, e C_0 é a carga inicial da droga na matriz.

k_1 é a constante relacionada com a cinética dos Fickianos; k_2 é a constante relacionada à cinética de relaxamento do Caso-II; m é o expoente da difusão para um dispositivo de qualquer forma geométrica que inibe a liberação controlada (Peppas-Sahlin)

k_1 é a constante no modelo quadrático que indica a contribuição relativa da liberação dependente de t_2 ; k_2 é a constante no modelo quadrático denotando a contribuição relativa da liberação de droga dependente de t (Quadrático).

α é o parâmetro de escala que define a escala de tempo do processo; β é o parâmetro de forma que caracteriza a curva como exponencial ($\beta=1$; caso 1), sigmóide, em forma de S, com curvatura para cima seguida por um ponto de virada ($\beta>1$; caso 2) ou parabólica, com um maior declive inicial e depois disso consistente com o exponencial ($\beta<1$; caso 3) (Weibull).

T_i é o parâmetro de localização que representa o tempo de latência antes do início do processo de dissolução ou liberação e, na maioria dos casos, será próximo de zero (Weibull).

α é o fator de escala no modelo Logística 1; β é o fator de forma no modelo Logística.

α é o fator de escala no modelo Gompertz; β é o fator de forma nos modelos Gompertz.

Φ é a distribuição normal padrão; α é o fator de escala no modelo Probit; β é o fator de forma no modelo Probit.

Continuação da Tabela 5.7

Por meio dos dados dos critérios de seleção do melhor modelo matemático que possa explicar a cinética de liberação do ibuprofeno na concentração de 20% m/m expostos na TAB. 5.8, pôde-se identificar que o modelo matemático proposto por Gompertz apresenta o maior $R^2_{ajustado} = 0,9888$, menor valor de $AIC = 73,6122$ e o maior valor de $MSC=4,0957$. Lembrando que quando menor o valor de AIC, melhor será o ajuste dos dados experimentais ao modelo. Quando observados os valores obtidos para os critérios de modelagem matemática para o filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno, foi possível concluir que a tendência é de seguir também o modelo matemático de Gompertz, conforme os valores de $R^2_{ajustado}=0,9913$, sendo o maior entre os modelos utilizados, $AIC=65,7426$ sendo o menor valor, que promove um melhor ajuste ao modelo matemático e o $MSC=4,3155$ que é o maior valor também concordando com este modelo ser o mais adequado em relação aos demais que foram analisados.

O modelo matemático de Gompertz é normalmente bem aplicado para comparar perfis de liberação de fármacos que apresentam boa solubilidade e taxa intermediária de

liberação [75]. Este modelo descreve um aumento acentuado durante o início da liberação e converge lentamente para a liberação máxima assintótica [76],[77].

Tabela 5.8: Valores do coeficiente de correlação (R), coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC) para o ajuste dos dados da liberação do filme de PBAT e PCL com 20% e 30% m/m de ibuprofeno

| Nº | PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno | | | | PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno | | | |
|----|---------------------------------|-------------------|----------|--------|---------------------------------|-------------------|----------|--------|
| | R | R^2 ajustado | AIC | MSC | R | R^2 ajustado | AIC | MSC |
| 1 | 0,8946 | 0,6982 | 122,4827 | 0,8317 | 0,8946 | 0,6982 | 122,4827 | 0,8377 |
| 2 | 0,9777 | 0,9379 | 99,1857 | 2,3908 | 0,9750 | 0,9231 | 96,5913 | 2,2590 |
| 3 | 0,9672 | 0,9095 | 105,8293 | 1,9479 | 0,9724 | 0,9101 | 100,6593 | 1,9878 |
| 4 | 0,9329 | 0,2321 | 123,9153 | 0,7422 | 0,9322 | 0,7614 | 115,0649 | 1,0274 |
| 5 | 0,9649 | 0,8961 | 106,8625 | 1,8790 | 0,9641 | 0,8818 | 102,7245 | 1,8501 |
| 6 | 0,9701 | 0,9056 | 106,5677 | 1,8987 | 0,9654 | 0,8919 | 102,6904 | 1,8524 |
| 7 | 0,9780 | 0,8865 | 108,8024 | 1,7497 | 0,9795 | 0,8825 | 103,5942 | 1,7921 |
| 8 | 0,9707 | 0,8999 | 109,0456 | 1,7335 | 0,9723 | 0,9109 | 102,2305 | 1,8830 |
| 9 | 0,9871 | 0,9687 | 87,0104 | 3,2025 | 0,9879 | 0,9687 | 83,9381 | 3,1025 |
| 10 | 0,9698 | 0,8976 | 103,8963 | 2,0768 | 0,9717 | 0,9187 | 100,9320 | 1,9696 |
| 11 | 0,9838 | 0,9517 | 89,3786 | 3,0446 | 0,9851 | 0,9649 | 87,4208 | 2,8703 |
| 12 | 0,9954 | 0,9888 | 73,6122 | 4,0957 | 0,9960 | 0,9913 | 65,7426 | 4,3155 |
| 13 | 0,9889 | 0,9705 | 84,3001 | 3,3832 | 0,9899 | 0,9772 | 80,7771 | 3,3132 |

É possível identificar que na EQ. 5.13 apresentam-se dois fatores, o α e o β . α é um parâmetro de escala ou localização que refere-se ao máximo de liberação da curva, ou seja, o máximo de fármaco liberado, e β é o parâmetro de forma e descreve a taxa de dissolução [76]. Esses parâmetros apresentaram os seguintes valores para esse ajuste de dados, $\alpha=78,74$ e $\beta=1,71$ para o filme com 20% m/m e $\alpha=58,26$ e $\beta=1,48$ para o filme com 30% m/m de ibuprofeno. Alguns dos gráficos que apresentam o ajuste matemático para as duas concentrações estão apresentados nas FIG. 5.11 e 5.12, todos os gráficos dos modelos estão apresentados na seção dos apêndices.

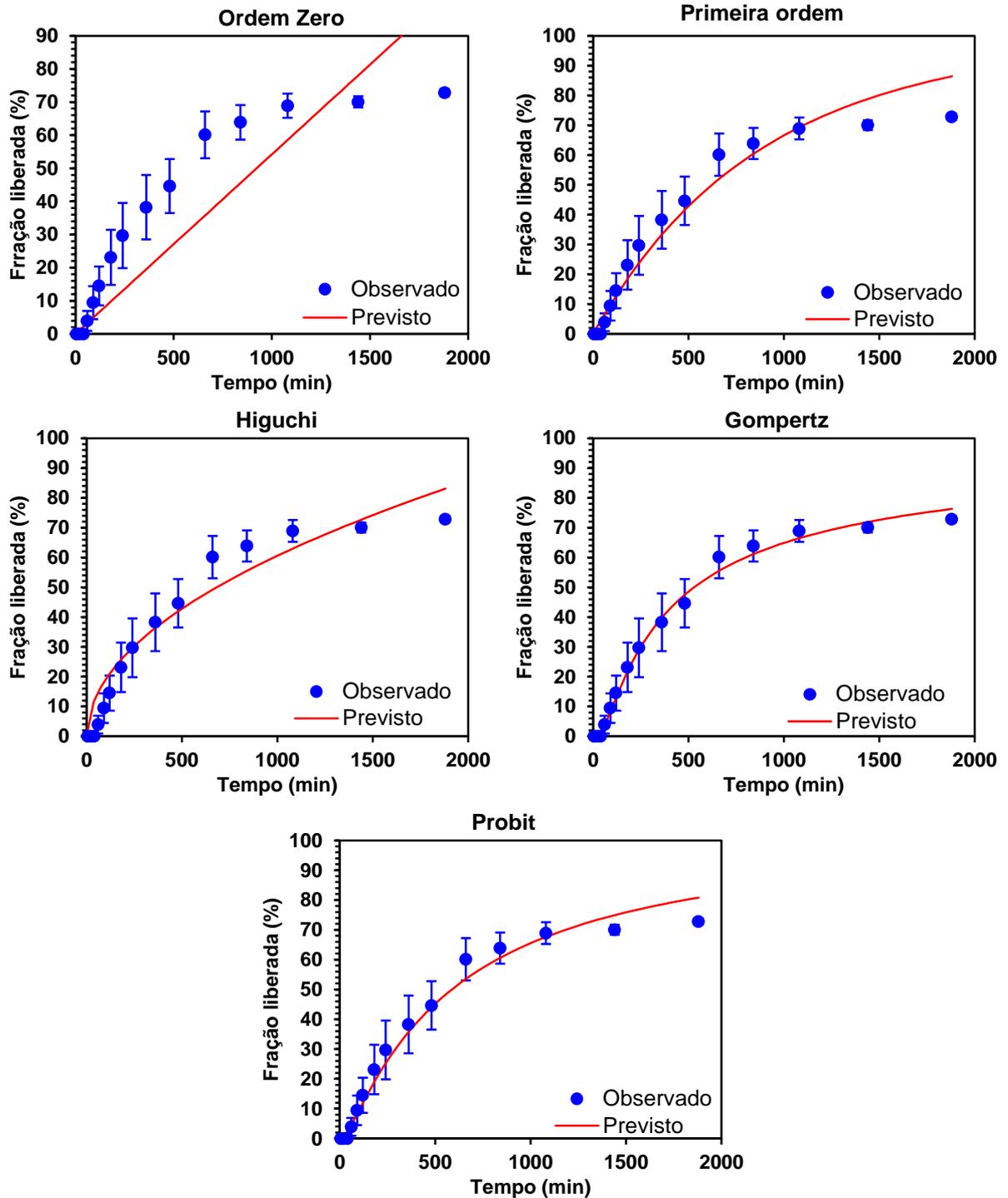


Figura 5.11: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para liberação do ibuprofeno para o filme de PBAT e PCL 20% m/m de ibuprofeno.

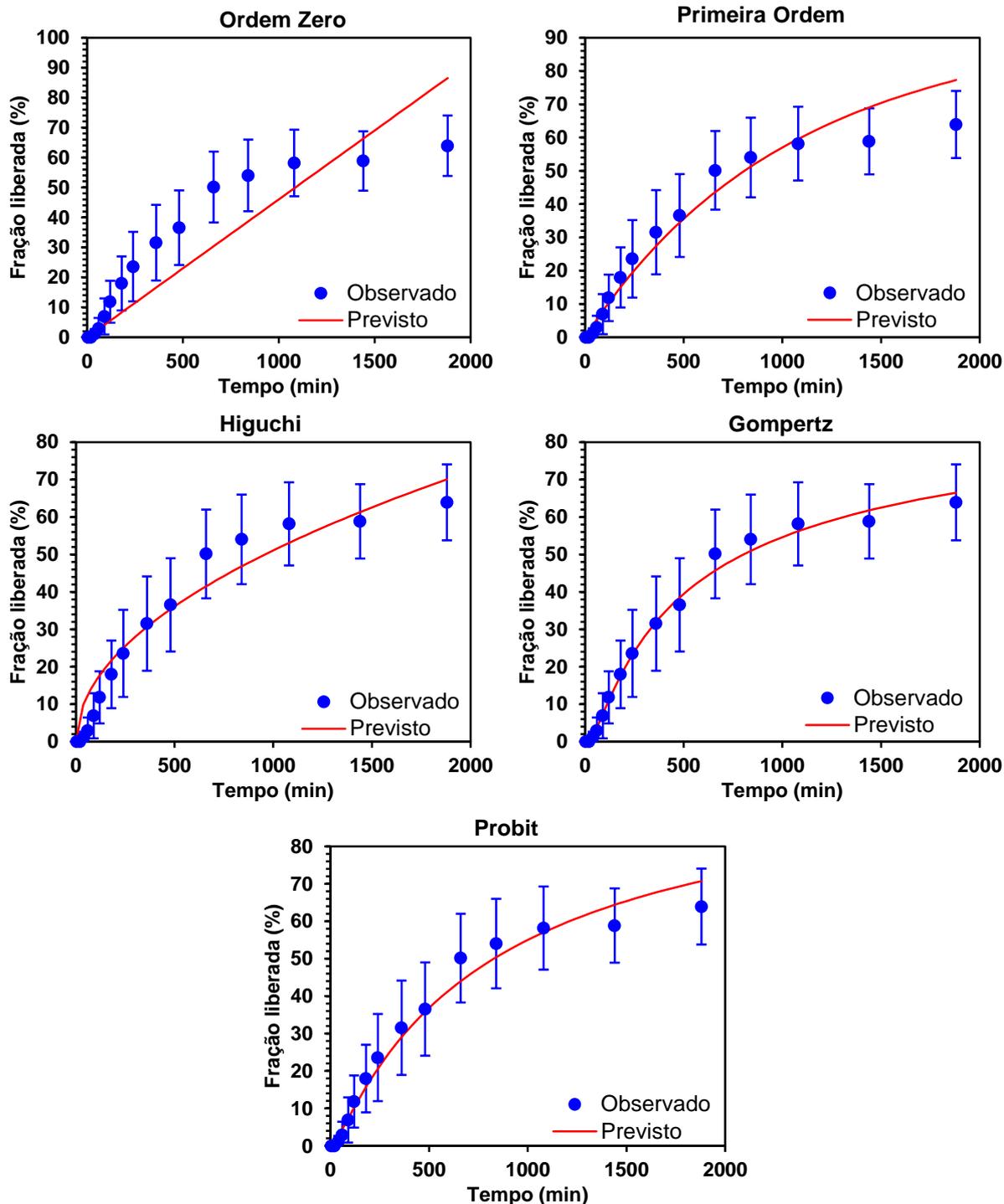


Figura 5.12: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para liberação do ibuprofeno para o filme de PBAT e PCL 30% m/m de ibuprofeno.

5.1.3. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com ibuprofeno após a liberação.

A caracterização após ter sido realizado o procedimento de liberação é importante para avaliarmos o comportamento dos filmes, podendo identificar se os dados de liberação apresentados estão de acordo com o que ficou presente na matriz polimérica.

Por meio das imagens de MEV (FIG. 5.13) foi possível verificar que a liberação do fármaco pode ter ocorrido de forma mais rápida devido a sua inclusão na parte externa

das fibras. Nas imagens da FIG. 5.13a, d, quando comparadas com as imagens b e e (FIG.5.13), é possível identificar a presença de um aglomerado no entorno dos *beads* que após a liberação desaparecem, esse aglomerado pode representar o fármaco, indicando que uma quantidade deste estava na superfície e foi liberado rapidamente, corroborando com os dados já mencionados anteriormente.

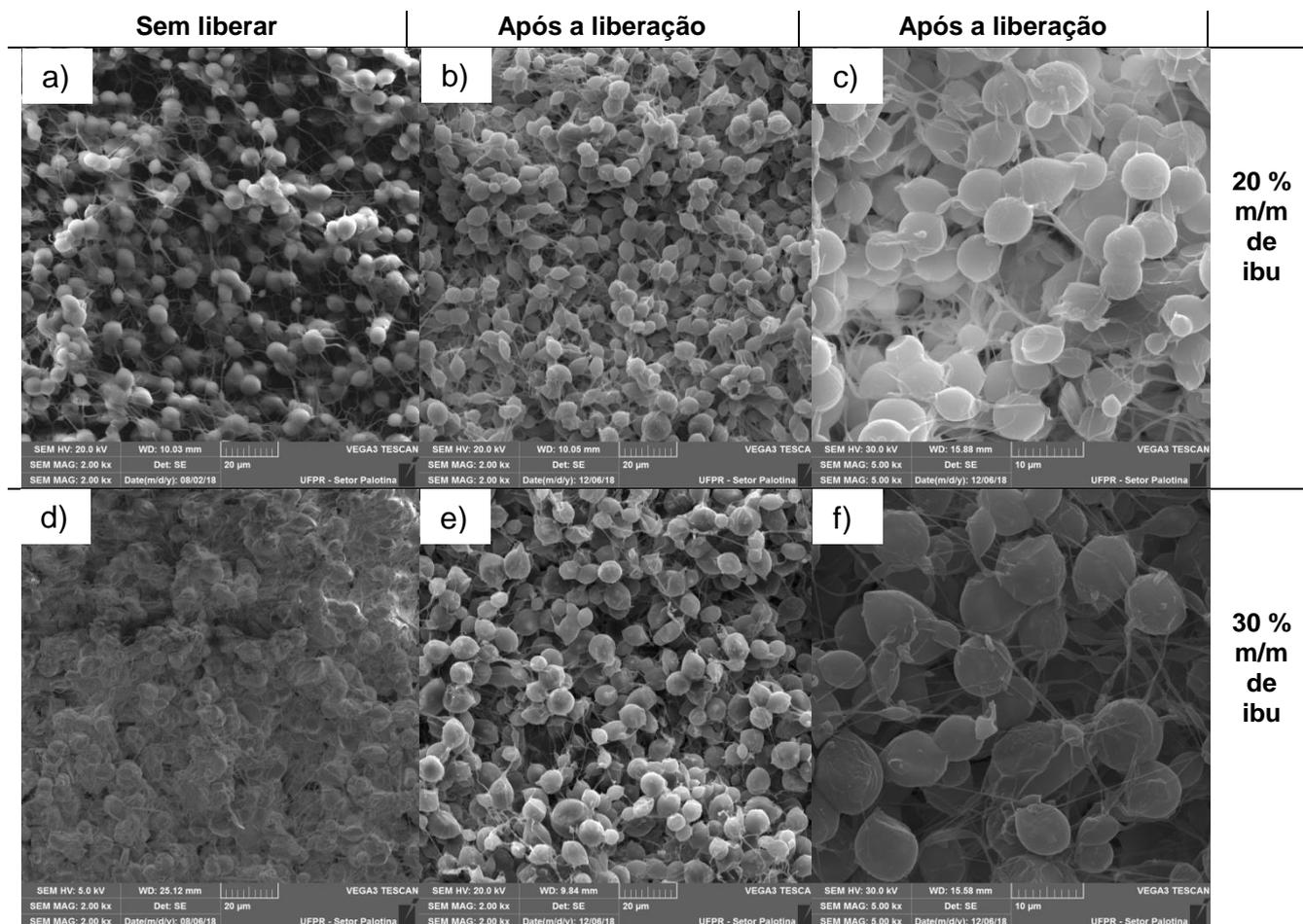


Figura 5.13: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno na ampliação de a) 2000x; filme de PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno após o procedimento de liberação na ampliação de b) 2000x e c) 5000x; filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno na ampliação de d) 2000x; filme de PBAT e PCL com 30% m/m ibuprofeno após o procedimento de liberação nas ampliações de e) 2000x f) 5000x.

Por meio da análise de espectroscopia no infravermelho apresentada na FIG. 5.14, foi possível verificar a diminuição e/ou desaparecimento de bandas nos filmes liberados, de forma que comprovamos a liberação do fármaco da amostra em questão.

Após o procedimento de liberação foi possível notar o desaparecimento da banda no número de onda de 779 cm^{-1} que se refere à deformação angular de ligação de hidrogênio ligado a anel aromático para-substituído, presente somente no ibuprofeno. No espectro dos filmes após a liberação do fármaco, a banda de 936 cm^{-1} que se refere a uma deformação angular de C=O de ácido carboxílico e que devido seu alargamento encobria também uma banda ao lado em 951 cm^{-1} , no espectro dos filmes com o fármaco

sem o procedimento de liberação, essa banda em 951 cm^{-1} refere-se a deformação angular de $\text{RCH}=\text{CH}_2$ presente nos polímeros, teve sua intensidade diminuída e permitiu novamente o aparecimento da banda de 951 cm^{-1} , semelhante ao filme de PBAT e PCL sem fármaco. As bandas de 1321 e 1419 cm^{-1} apresentaram apenas diminuição na intensidade quando comparadas aos filmes com a presença do ibuprofeno e sem o procedimento de liberação, isto porque essas bandas estão relacionadas a ligação C-O de ácido carboxílico, ligações presentes somente no ibuprofeno. O desaparecimento da banda em 2924 cm^{-1} refere-se também a ligações presentes somente no ibuprofeno, sendo a deformação axial de hidrogênio ligado a carbono primário (CH_3).

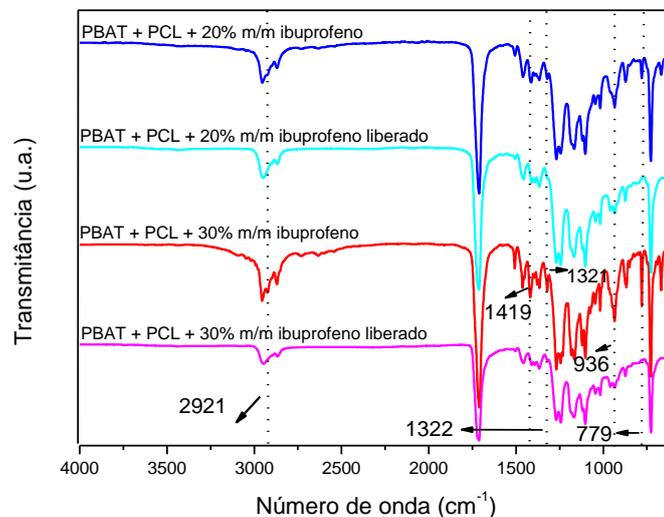


Figura 5.14: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL 20% m/m de ibuprofeno, do filme de PBAT e PCL 30% m/m de ibuprofeno, do filme PBAT, PCL com 20% m/m de ibuprofeno após a liberação, do filme de PBAT, PCL com 30% m/m de ibuprofeno após a liberação utilizando o módulo ATR.

Os termogramas obtidos por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) apresentados na FIG. 5.15, permitiram a comparação das temperaturas de fusão dos polímeros nos filmes com ibuprofeno antes e após a liberação, esses valores de temperatura e calor de fusão estão presentes na TAB 5.9.

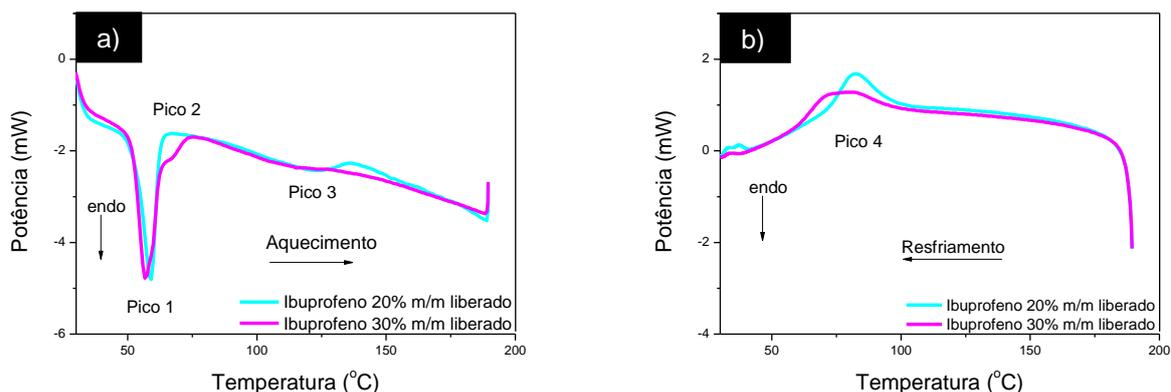


Figura 5.15: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno e PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno

Para os filmes liberados observou-se na TAB 5.9 que o pico 1 apresentou temperaturas e calores de fusão bastante próximos aos valores obtidos no filme de PBAT e PCL. Porém quando comparadas essas temperaturas com os dados da TAB. 5.1, para os filmes com ibuprofeno, porém sem o procedimento de liberação, percebe-se significativas diferenças nos calores de fusão, notoriamente diferenças que modificaram os valores de cristalinidade dos filmes após a liberação, conforme pode-se observar na TAB 5.10.

Tabela 5.9: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras de PBAT e PCL com ibuprofeno após o procedimento de liberação.

| Amostra | Pico 1 | | Pico 2 | | Pico 3 | | Pico 4 | |
|--|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Cristalização} (°C) | Calor (J g ⁻¹) |
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno liberado | 59 | 22,9 | - | - | 124 | 9,3 | 82 | -25,9 |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno liberado | 57 | 20,1 | 75 | 1,8 | 93 | 3,0 | 80 | -17,4 |

Ao liberar a maior parte do ibuprofeno dos filmes, as cadeias poliméricas se reorganizam de uma forma diferente, promovendo um alinhamento e consequente aproximação das cadeias, motivando uma maior cristalinidade ao material (comparação TAB. 5.2 e 5.10). No filme de PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno, devido a presença de um pico 2 (provavelmente referente ao ibuprofeno) o aumento na cristalinidade foi maior nos picos 1 e 3 após a liberação do que no filme com 20% m/m de ibuprofeno.

Tabela 5.10: Porcentagens de cristalinidade calculadas para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com ibuprofeno após o procedimento de liberação

| Amostra | Cristalinidade pico 1 (%) | Cristalinidade pico 3 (%) |
|--|---------------------------|---------------------------|
| PBAT + PCL + 20% m/m ibuprofeno liberado | 35,0 | 30,8 |
| PBAT + PCL + 30% m/m ibuprofeno liberado | 26,9 | 16,8 |

As análises termogravimétricas da FIG. 5.16 apresentaram uma pequena perda de massa no primeiro evento de degradação, que se refere a parte do ibuprofeno não liberado, portanto ainda presente nos filmes com 20% e 30% m/m de ibuprofeno, sendo de menor grandeza no filme liberado que continha 20% m/m de ibuprofeno.

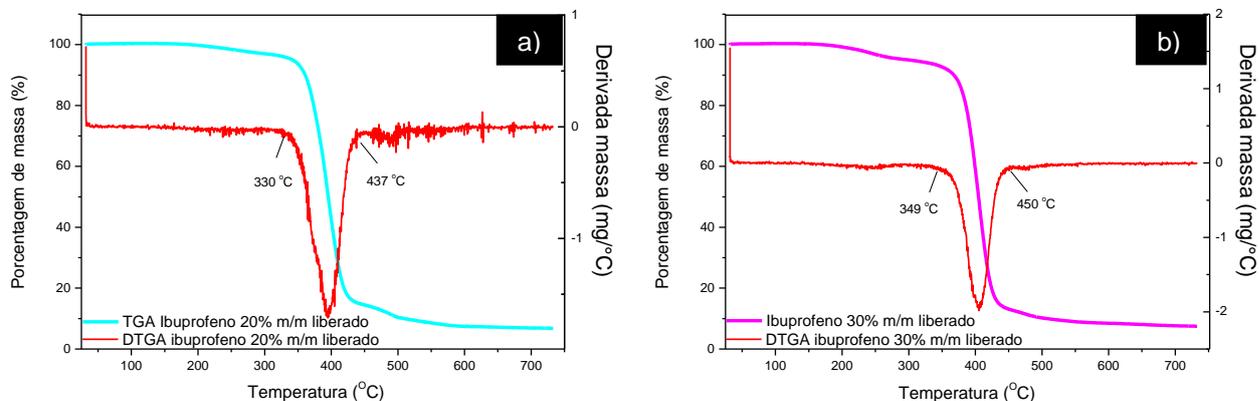


Figura 5.16: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) dos filme poliméricos a) PBAT e PCL com 20% m/m de ibuprofeno após a liberação e b) PBAT e PCL com 30% m/m de ibuprofeno após a liberação.

Essa perda de massa menos evidenciada no primeiro evento também não mostra perfil nitido na curva de DTGA apresentada na FIG. 5.16 para as duas concentrações de fármaco, mostrando que a quantidade remanescente no filme é bastante pequena. Quanto as temperaturas de início e fim da degradação dos polímeros dos filmes liberados quando comparados aos filmes não liberados da FIG. 5.7, houve uma diminuição na temperatura de início da degradação, sendo que para o filme de 20% m/m de ibuprofeno antes da liberação o início ocorria em 367 °C e após a liberação iniciou em 330 °C e na concentração de 30% m/m de ibuprofeno antes de ser liberado o início da degradação ocorria em 369 °C e após liberado iniciou em 349 °C.

5.2. Incorporação do fármaco sulfadiazina de prata ao filme de PBAT e PCL.

O fármaco sulfadiazina de prata apresenta baixa solubilidade em uma grande quantidade de solventes e essa foi uma das primeiras dificuldades encontradas para incorporá-lo ao filme de PBAT e PCL, após inúmeras tentativas de solubilizar o fármaco, mas sem sucesso, optou-se em adicioná-lo a solução em forma de suspensão. Após a adição do fármaco, não foi realizada a otimização dos parâmetros de eletrofição, pois havia uma necessidade inicial de sabermos se o fármaco incorporado seria liberado do filme em condições que simulem a pele humana [49] já que a sulfadiazina de prata apresenta baixa solubilidade [78].

5.2.1. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com sulfadiazina de prata incorporada.

Por meio das imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), foi possível verificar que não foram obtidas fibras uniformes e sem descontinuidades, mas com muitas descontinuidades (*beads*), como é possível observar na FIG. 5.17b, c, e, f. Mesmo sem obter fibras alinhadas e uniformes foi possível obter filmes e com estes filmes foram realizados estudos de liberação do fármaco sulfadiazina de prata (SP).

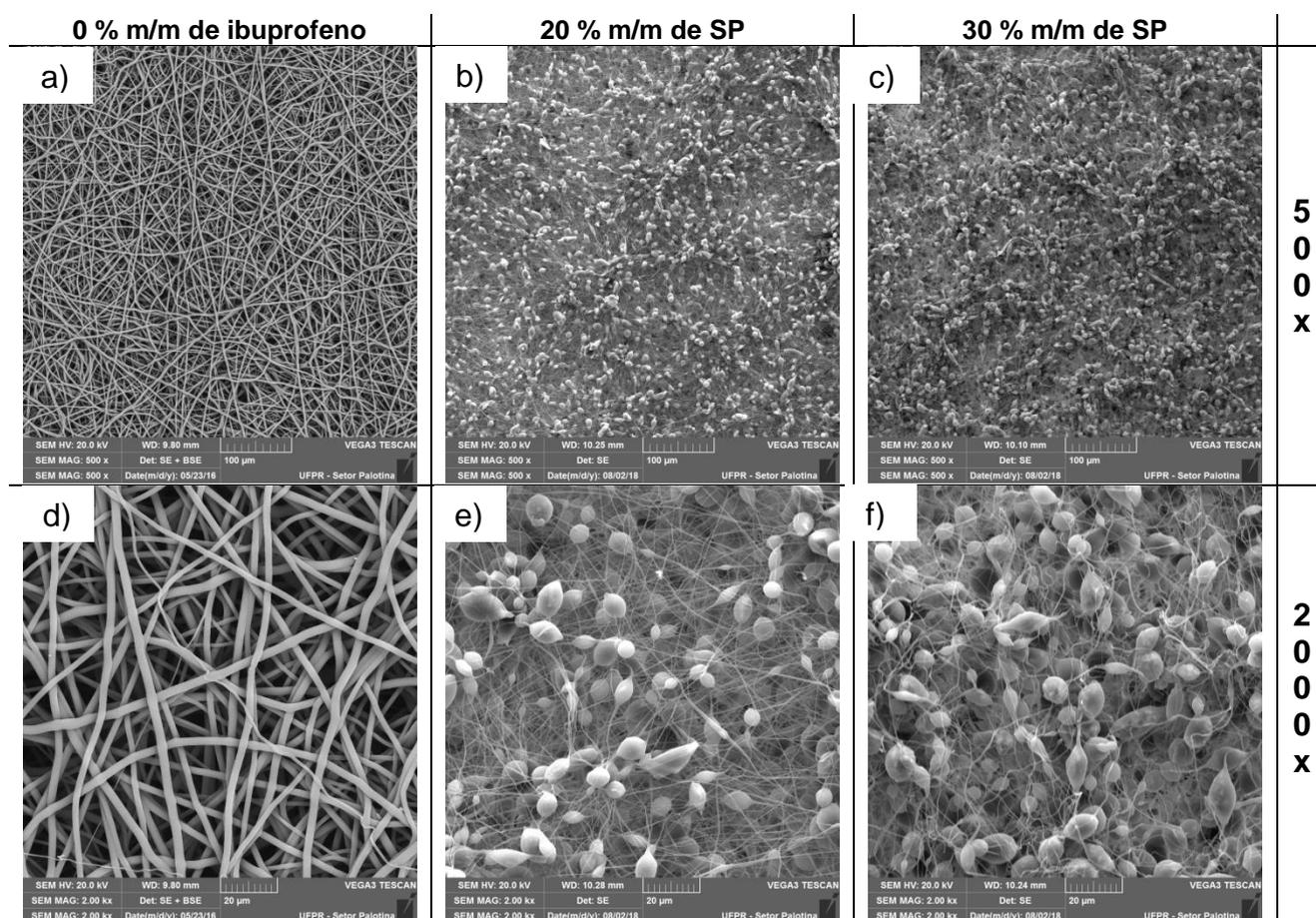


Figura 5.17: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL a) 500x, d) 2000x; filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata b)

500x, e) 2000x; filme de PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata c) 500x, f) 2000x.

Nos espectros vibracionais de FTIR dos filmes com o fármaco sulfadiazina de prata foram observadas as seguintes bandas do filme de PBAT e PCL, 1598, 1582, 1552, 838 e 784 cm^{-1} conforme observado na FIG.5.18.

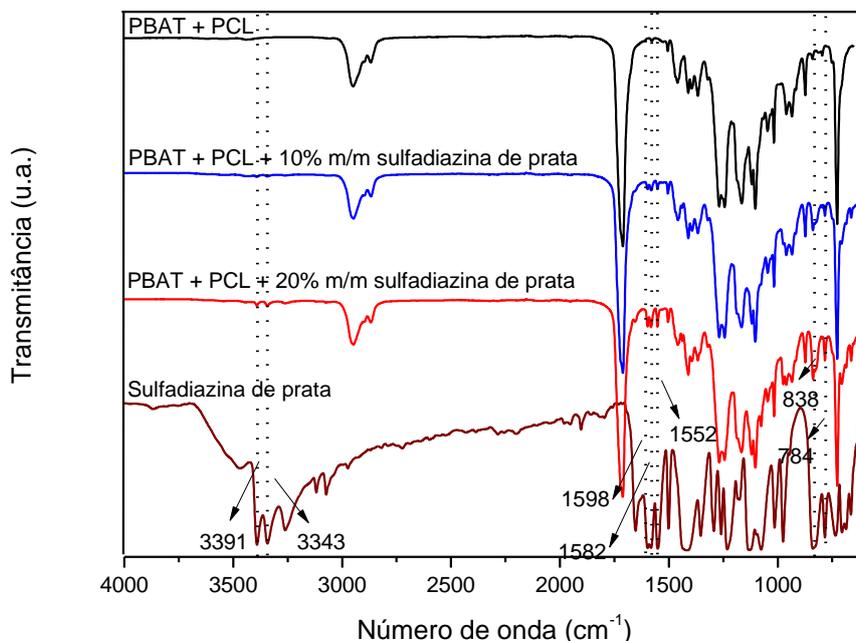


Figura 5.18: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL, do filme PBAT, PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata, do filme de PBAT, PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata utilizando o módulo ATR e espectro vibracional do fármaco puro feito com pastilha de KBr, na faixa de 600 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} .

Em 3343 e 3391 cm^{-1} , há a presença de bandas bem características no espectro da sulfadiazina de prata. Nos espectros dos filmes com o fármaco verifica-se uma pequena alteração nesse mesmo número de onda. Essas bandas referem-se a vibrações de uma amina ligada a anel aromático e de amins secundárias presentes na estrutura molecular do fármaco. As bandas em 1598 e 1582 cm^{-1} referem-se à deformação angular de ligações N-H de amins secundárias, visto que a molécula de sulfadiazina de prata apresenta ligações N-H. A banda em 1552 cm^{-1} é relacionada à deformação angular simétrica no plano de NH₂, que também está presente apenas na molécula de sulfadiazina de prata [57]. As bandas em 838 e 784 cm^{-1} identificadas na FIG. 5.18, são relativas à deformação angular de três átomos de hidrogênios adjacentes de anel aromático monosubstituído. Mas, como não há presença dessa banda no filme de PBAT e PCL, essa banda de anel aromático está relacionada ao anel aromático do fármaco que tem a presença de nitrogênios no anel e apresenta três hidrogênios adjacentes [58].

Foram realizadas análises térmicas de calorimetria diferencial exploratória para o filme de PBAT e PCL, assim como para os filmes com a incorporação de 10% m/m e 20% m/m de sulfadiazina de prata. Os termogramas são apresentados na FIG. 5.19, a partir do quais foram obtidos os valores de temperatura de fusão e recristalização, assim como os calores envolvidos nesses processos.

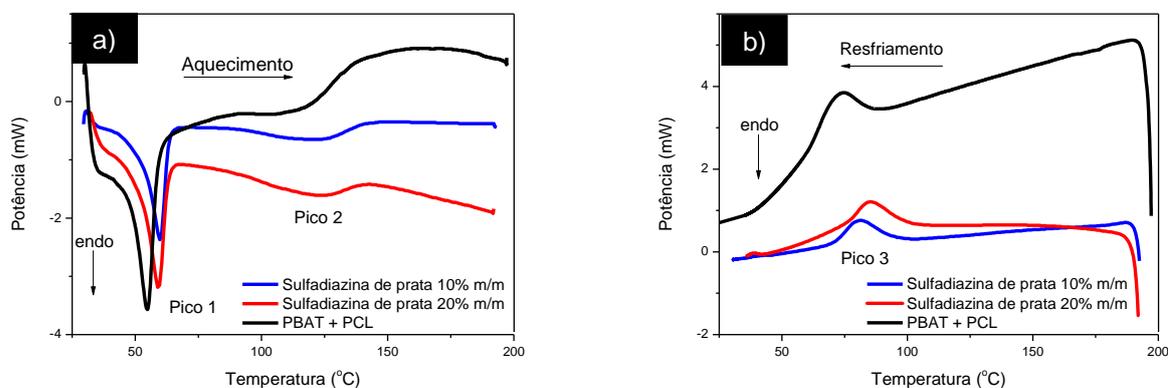


Figura 5.19: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata e PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata.

O pico 1 apresentado nos termogramas da FIG. 5.19a refere-se a fusão do PCL e a parte alifática do PBAT. O pico 2 da FIG. 5.19a, refere-se a fusão da parte aromática do PBAT. O pico 3 da FIG. 5.19b é referente a recristalização dos polímeros. Os valores de temperatura de fusão e de calor de fusão foram obtidos pelo software TA-50WS e estão apresentados na TAB 5.11.

Tabela 5.11: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras com sulfadiazina de prata.

| Amostra | Pico 1 | | Pico 2 | | Pico 3 | |
|--|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Cristalização} (°C) | Calor (J g ⁻¹) |
| PBAT + PCL | 55 | 21,6 | 143 | 11,5 | 75 | -17,7 |
| PBAT + PCL + 10% m/m sulfadiazina de prata | 60 | 19,7 | 121 | 10,2 | 81 | -9,7 |
| PBAT + PCL + 20% m/m sulfadiazina de prata | 59 | 18,8 | 124 | 9,5 | 85 | -14,0 |

A temperatura de fusão teórica do PCL é de 56°C [59], assim como a temperatura de fusão teórica do monômero alifático do PBAT é de 60°C [25], isso nos faz identificar que o pico 1 da FIG. 5.19a, é referente a fusão desses dois polímeros e que esses eventos de fusão apresentaram-se sobrepostos nos termogramas dos filmes produzidos com PBAT e PCL com e sem a presença de sulfadiazina de prata. As temperaturas de fusão obtidas pelo pico 1 da FIG. 5.19a, ficaram próximas, apresentando uma diferença máxima de 5°C o que também corrobora com as diferenças nos calores de fusão que

foram de no máximo $2,8 \text{ J g}^{-1}$. Assim, conforme há um aumento na quantidade de sulfadiazina de prata presente nos filmes, menor é o calor envolvido para a fusão dos segmentos do PCL.

Nos termogramas apresentados na FIG. 5.19 não foi possível identificar a fusão do fármaco incorporado, a sulfadiazina de prata, isso porque sua fusão ocorre em dois eventos térmicos. O primeiro em aproximadamente 298°C e o segundo em 303°C , representando a fusão das formas polimórficas do fármaco [79]. O termograma não pode ser realizado até essas temperaturas devido início da degradação dos polímeros.

No pico 2 (FIG. 5.19a), referente a fusão da parte aromática do PBAT, houve diminuição da temperatura de fusão comparando-se o filme de PBAT e PCL com os filmes que continham sulfadiazina de prata. Essa menor temperatura de fusão indica que a sulfadiazina de prata é responsável por deixar os filmes poliméricos menos cristalinos conforme apresentado dados da TAB. 5.13. Isto sugere uma interação do fármaco com os polímeros. As porcentagens de cristalinidade apresentadas na TAB. 5.12 foram obtidas de acordo com cálculo da Equação 5.1.

Tabela 5.12: Porcentagens de cristalinidade calculadas para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com sulfadiazina de prata.

| Amostra | Cristalinidade pico 1 (%) | Cristalinidade pico 2 (%) |
|--|---------------------------|---------------------------|
| PBAT + PCL | 28,12 | 25,58 |
| PBAT + PCL + 10% m/m sulfadiazina de prata | 21,09 | 17,49 |
| PBAT + PCL + 20% m/m sulfadiazina de prata | 23,54 | 20,71 |

Quando se aumenta a quantidade de sulfadiazina de prata, a cristalinidade tende a aumentar para os dois picos. Uma explicação para este fato está relacionada com as interações entre as moléculas de sulfadiazina de prata que, em maior quantidade, podem recristalizar-se.

A maior cristalinidade do filme com 20% m/m de sulfadiazina de prata obtida pelo DSC quando comparada ao filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata, está apresentada na TAB. 5.12 e corroboram com a maior definição dos picos de 2θ do difratograma de raio-X (vermelho) apresentado na FIG. 5.20.

Os picos 2θ identificados nos difratogramas da FIG. 5.20, mostram que os picos característicos da sulfadiazina de prata e que aparecem nos filmes com e 10% e 20% m/m de sulfadiazina de prata são em $10,2^\circ$, $19,9^\circ$ e $20,6^\circ$ e que corroboram com os alguns dos picos que são característicos do fármaco puro [78]. O pico de 2θ em $17,5^\circ$ identificado no primeiro difratograma do PBAT e PCL (preta) apresentado na FIG. 5.20 refere-se ao polímero PBAT, o que foi observado também por Santos, *et. al.* (2014) [60].

Os picos em $21,5^\circ$ e $23,8^\circ$ são relativos ao polímero PCL, conforme também foi observado por Monteiro *et. al.* (2016) [61].

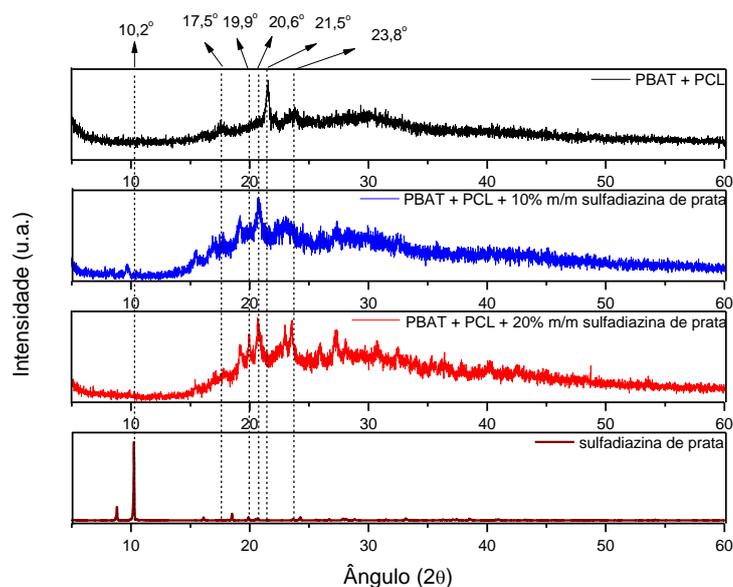


Figura 5.20: Difratomogramas de raio-X para os filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata (azul), PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata (vermelha) e para a sulfadiazina de prata (bordô), obtidos na faixa de valores de 2θ entre 5° e 60° , com incremento de $0,01^\circ$.

A análise mecânica realizada com os filmes nos possibilitou verificar qual a tensão de ruptura dos filmes, de forma que os valores de tensão de ruptura estão apresentados na TAB. 5.13.

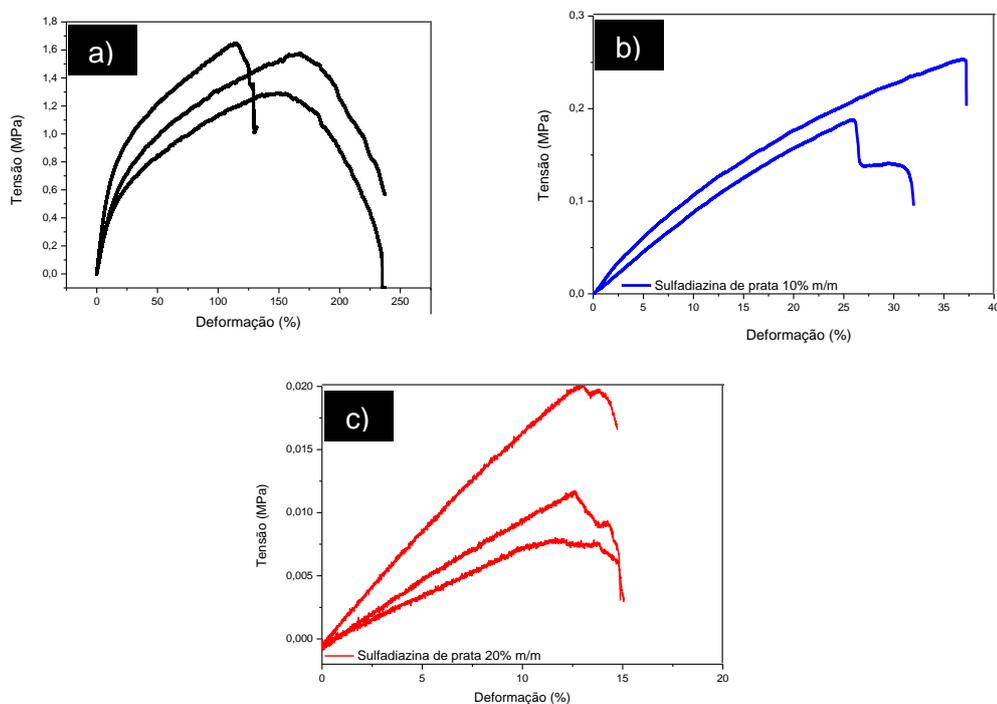


Figura 5.21: Curvas de tensão-deformação para os filmes de a) PBAT e PCL, b) PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata e c) PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata.

Por meio dos valores de tensão de ruptura (TAB.5.13) foi possível verificar que o filme de PBAT e PCL apresenta maior tensão de ruptura, portanto apresentando um maior desempenho mecânico. Nos filmes com a sulfadiazina de prata incorporada, quanto maior a quantidade de sulfadiazina de prata presente, menor a tensão necessária para a ruptura, mostrando que incorporação da SP promoveu uma diminuição no desempenho mecânico dos filmes. A tensão de ruptura foi diminuída em 86% e 91% para os filmes com 10% e 20% m/m de SP, respectivamente, quando comparados aos filmes de PBAT e PCL.

Tabela 5.13: Tensão de ruptura dos filmes de PBAT e PCL e filmes de PBAT e PCL com 10% e 20% m/m de SP

| Amostras | Tensão de Ruptura (σ) MPa | Média Tensão de Ruptura (σ) MPa |
|---------------------------|------------------------------------|--|
| PBAT + PCL 1 | 1,64 | 1,49 \pm 0,14 |
| PBAT + PCL 2 | 1,55 | |
| PBAT + PCL 3 | 1,28 | |
| PBAT + PCL + 10% m/m SP 1 | 0,25 | 0,21 \pm 0,03 |
| PBAT + PCL + 10% m/m SP 2 | 0,19 | |
| PBAT + PCL + 10% m/m SP 3 | 0,19 | |
| PBAT + PCL + 20% m/m SP 1 | 0,020 | 0,013 \pm 0,004 |
| PBAT + PCL + 20% m/m SP 2 | 0,012 | |
| PBAT + PCL + 20% m/m SP 3 | 0,008 | |

Por meio das análises termogravimétricas das amostras (FIG. 5.22) foi possível identificar a degradação das mesmas e o impacto da incorporação da sulfadiazina de prata na degradação dos filmes poliméricos de PBAT e PCL.

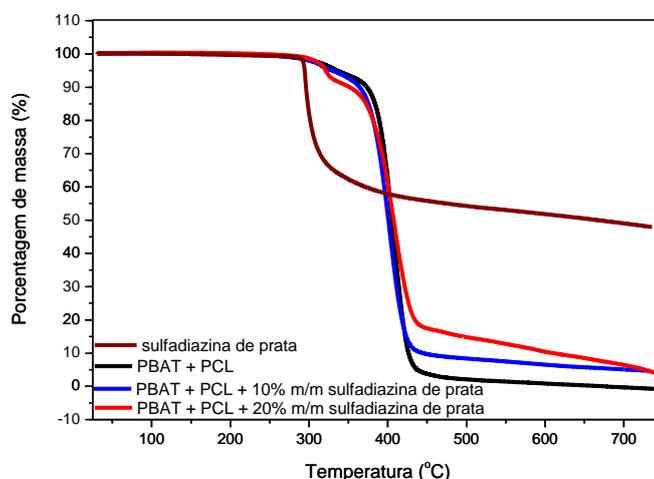


Figura 5.22: Curvas termogravimétricas (TGA) dos filmes de PBAT e PCL (preta), PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata incorporada (azul) e PBAT e PCL 20% m/m de sulfadiazina de prata incorporada (vermelha).

Ao observar as curvas termogravimétricas apresentadas na FIG. 5.22 é possível observar um primeiro evento térmico de menor perda de massa, que pode se referir à degradação parcial da sulfadiazina de prata, para observar este evento com maior clareza foram feitas as derivadas das curvas termogravimétricas, estimando o início da degradação dos eventos térmicos, estas derivadas estão apresentadas na FIG 5.23.

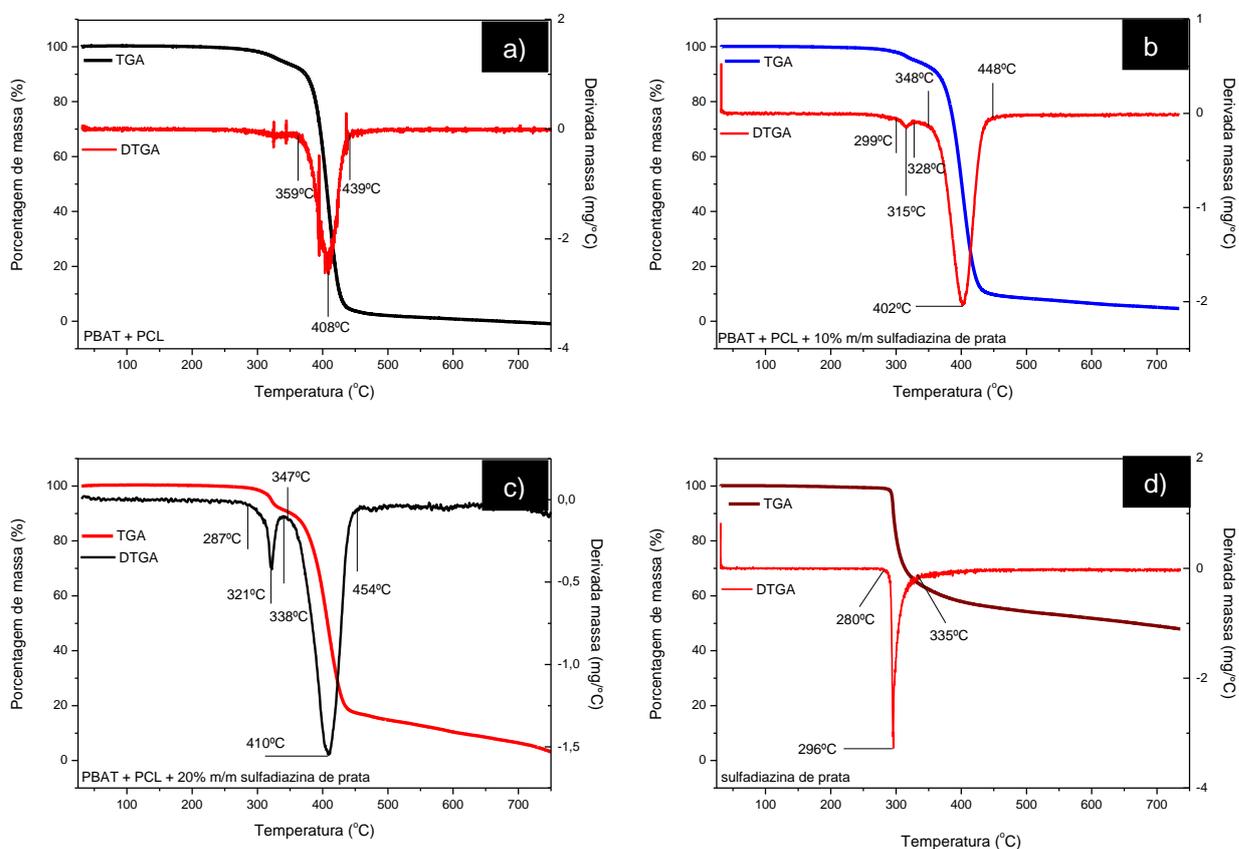


Figura 5.23: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) do filme polimérico a) de PBAT e PCL, b) PBAT e PCL com 10% m/m sulfadiazina de prata, c) PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata, d) sulfadiazina de prata.

Observando a temperatura de degradação dos polímeros nos filmes em que há sulfadiazina de prata incorporada (FIG 5.23b, c) e comparando com o filme de PBAT e PCL (FIG. 5.23a), pode-se observar que houve um pequeno deslocamento para uma temperatura maior quando trata-se do segundo evento térmico identificado.

O primeiro evento térmico nos filmes com fármaco está relacionado à primeira perda de massa do fármaco sulfadiazina de prata que segundo Aguzzi *et. al* [80], ocorre em torno de 304°C, valor este bastante próximo das primeiras perdas de massa encontradas nos gráficos da FIG 5.23b, c, d, que para o filme de 20% m/m de sulfadiazina de prata teve seu início em 299°C e para o filme com 30% m/m de sulfadiazina de prata iniciou em 287 °C e para a sulfadiazina de prata pura se iniciou em 288 °C. Observando ainda que a degradação no filme com maior quantidade de sulfadiazina de prata no

primeiro evento térmico apresentou uma faixa de temperatura de degradação maior que foi de 51°C, aproximadamente, quando comparado com 29°C, que foi a faixa de temperatura de degradação no filme com menor quantidade de fármaco, além de uma maior perda de massa.

As análises termogravimétricas apresentadas nas FIG. 5.22 e 5.23 fazem-nos concluir que houve uma alteração no comportamento térmico do polímero, isso é mais fácil de ser visualizado quando observadas as temperaturas de degradação com 50% e 95% da massa das amostras degradada, conforme TAB.5.14. O ligeiro aumento da temperatura em mais de 250 °C verificado quando 95% da massa foi degradada nos filmes com sulfadiazina de prata quando comparado ao filme de PBAT e PCL puro, deve-se justamente a incorporação da sulfadiazina de prata, visto que sua degradação se inicia em temperatura muito maiores que a degradação dos polímeros.

Tabela 5.14: Temperatura de degradação das amostras dos filmes de PBAT e PCL puro e com sulfadiazina de prata e da sulfadiazina de prata pura com 50 e 95% da massa degradada.

| Amostra | 50% da massa degradada | 95% da massa degradada |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| PBAT + PCL | 406 °C | 438 °C |
| PBAT + PCL + 10% m/m de sulfadiazina de prata | 400 °C | 707 °C |
| PBAT + PCL + 20% m/m de sulfadiazina de prata | 407 °C | 727 °C |
| Sulfadiazina de prata | 667 °C | - |

A avaliação da molhabilidade dos filmes foi observada pelo método da gota séssil, pelo qual foi avaliado o ângulo de contato de uma gota de 7 µL despejada sobre os filmes conforme observado na FIG. 5.24. Como o comportamento de molhabilidade foi bastante distinto para os três filmes, não foi possível realizar a comparação nos mesmos intervalos de tempo, visto que o filme com 10% m/m de sulfadiazina apresentou um caráter mais hidrofílico e que os demais filmes nesse mesmo intervalo de tempo haviam sofrido alterações não perceptíveis.

As imagens da análise de ângulo de contato (FIG. 5.24) e os dados da TAB. 5.15 nos permitem identificar uma grande alteração na molhabilidade do filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata, tanto quando comparado com o filme de PBAT e PCL, como também na comparação com o filme com maior concentração da sulfadiazina de prata (20% m/m), isso porque em um período bem menor de 150 segundos, o filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata apresentou uma variação angular de 30° no ângulo que a gota fez com a superfície da amostra. Em períodos de tempo bem maiores como no filme de PBAT e PCL, em 600 segundos essa variação foi de apenas 6°, e no filme 20% m/m

de sulfadiazina de prata a variação angular em 300 segundos (o dobro do tempo da análise do filme de 10% m/m de sulfadiazina de prata) foi de 8°.

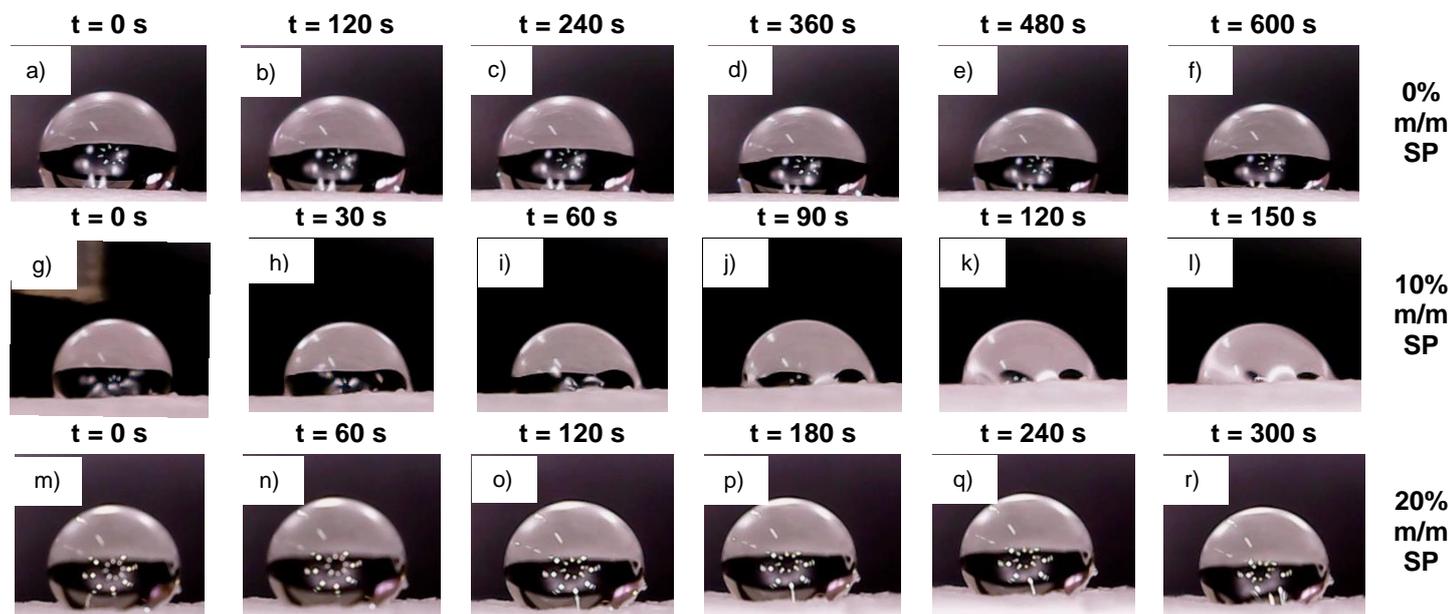


Figura 5.24: Imagens de ângulo de contato para o filme de PBAT e PCL (a, b, c, d, e, f) para o filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata (g, h, i, j, k, l) e para o filme de PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata (m, n, o, p, q, r).

Nas imagens da FIG. 5.24 foi possível medir o ângulo de contato das gotas despejadas sobre as amostras e estes valores estão apresentados na TAB. 5.15.

Tabela 5.15: Valores de ângulo de contato para as imagens da FIG. 5.24

| Filme PBAT+PCL | | | Filme PBAT+PCL + 10% m/m de sulfadiazina de prata | | | Filme PBAT+PCL + 20% m/m de sulfadiazina de prata | | |
|----------------|-----------|--------|---|-----------|--------|---|-----------|--------|
| Imagem | Tempo (s) | Ângulo | Imagem | Tempo (s) | Ângulo | Imagem | Tempo (s) | Ângulo |
| a) | 0 | 110° | g) | 0 | 99° | m) | 0 | 121° |
| b) | 120 | 108° | h) | 30 | 83° | n) | 60 | 117° |
| c) | 240 | 107° | i) | 60 | 82° | o) | 120 | 115° |
| d) | 360 | 106° | j) | 90 | 79° | p) | 180 | 113° |
| e) | 480 | 106° | k) | 120 | 74° | q) | 240 | 113° |
| f) | 600 | 104° | l) | 150 | 69° | r) | 300 | 113° |

Considerando as definições de molhabilidade em que uma gota tende a se alargar quando a superfície em que foi dispensada for molhável (hidrofílica, $\Theta < 90^\circ$) ou poderá assumir forma esférica quando a superfície em que foi dispensada não for molhável (hidrofóbica, $\Theta > 90^\circ$) [81, 82], foi possível categorizar os filmes de PBAT e PCL puro e com 20% m/m de sulfadiazina de prata como hidrofóbicos já que o ângulo de contato variou entre 99° e 69°, sendo abaixo de 90°. O filme de PBAT e PCL variou entre de 110° a 104° no período de 600 segundos, o que mostra seu caráter hidrofílico com ângulo de

contato superior à 90°. Assim, o filme de PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata também apresentou características hidrofóbicas, já que a variação do ângulo de contato foi de 121° à 113°, também sendo acima de 90°.

5.2.2. Avaliação in vitro da eficácia antimicrobiana dos filmes com sulfadiazina de prata

O antibiograma realizado pelo método de difusão em disco de Kirby & Bauer foi realizado com duas bactérias, sendo uma delas gram-negativa, a *Escherichia coli* e outra gram positiva, a *Staphylococcus aureus* [36], o resultado está apresentado na FIG. 5.25.

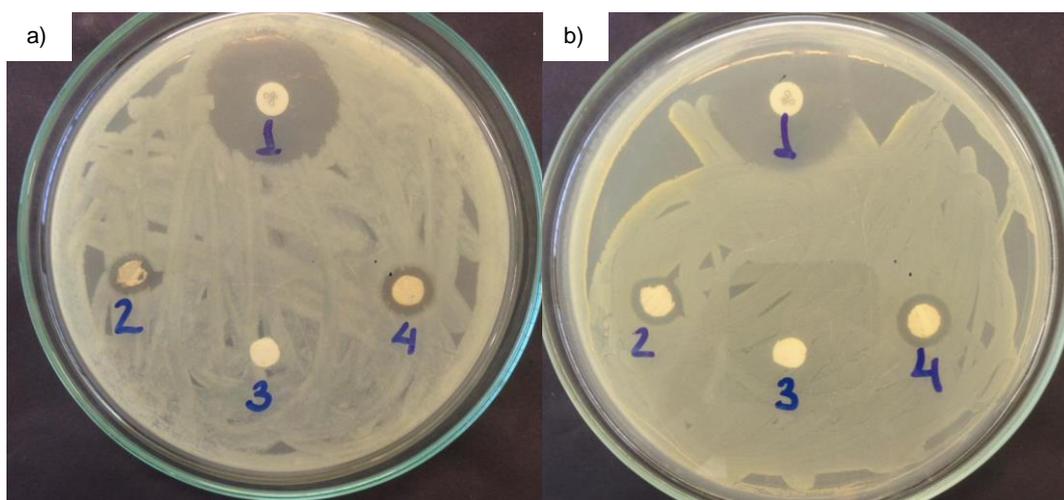


Figura 5.25: antibiograma das amostras 1) cloranfenicol, 2) PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata, 3) PBAT e PCL, 4) PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata utilizando as bactérias a) *Escherichia coli* e b) *Staphylococcus aureus*.

Pelas imagens da FIG. 5.25 foi possível observar que houve inibição para as amostras 1, 2, e 4, sendo que estas são o cloranfenicol (1) que é o padrão de comparação para a análise e as amostras de filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata (2) e com 20% m/m de sulfadiazina de prata (3). As zonas de inibição produzidas pelas amostras foram medidas e estão apresentadas na TAB. 5.16.

Tabela 5.16: Zona de inibição promovidas pelas amostras que estão apresentadas na FIG. 5.25 utilizando as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

| Bactéria | <i>Escherichia coli</i> | | | | <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| | Amostra | Placa 1 (cm) | Placa 2 (cm) | Placa 3 (cm) | Média (cm) | Placa 1 (cm) | Placa 2 (cm) | Placa 3 (cm) | Média (cm) |
| 1 - Cloranfenicol 30 µg | | 1,00 | 1,20 | 1,40 | 1,20 | 1,00 | 1,20 | 1,40 | 1,20 |
| 2 - 10% m/m de sulfadiazina de prata | | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,10 | 0,17 |
| 3 - PBAT e PCL | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 - 20% m/m de sulfadiazina de prata | | 0,20 | 0,30 | 0,30 | 0,27 | 0,20 | 0,30 | 0,30 | 0,27 |

A zona de inibição para os filmes com 10% m/m de sulfadiazina apresentou valores de média geométrica bastante semelhantes para as duas bactérias analisadas, isso mostra que sua eficácia para tal controle é efetiva. A zona de inibição para os filmes de 20% m/m de sulfadiazina de prata apresentaram valores idênticos para as duas bactérias analisadas. Assim podemos afirmar que as duas concentrações de sulfadiazina de prata incluídas nos filmes foram suficientes para apresentar potencial antimicrobiano, além do fato de pensarmos no antibiograma como uma análise de liberação horizontal do fármaco e que essa análise pode estar relacionada com a quantidade de fármaco apresentada nas laterais externas dos discos, assim podendo haver um maior potencial quando pensarmos esse filme aplicado na pele, em que se tem um potencial de dissipação desse fármaco na direção da profundidade da pele.

5.2.3. Liberação do fármaco sulfadiazina de prata

Para realização do procedimento de liberação do fármaco, primeiramente produziu-se uma curva analítica de sulfadiazina de prata em tampão fosfato de potássio 0,10 mol L⁻¹ em pH 5,5, esta curva analítica é apresentada na FIG. 5.26.

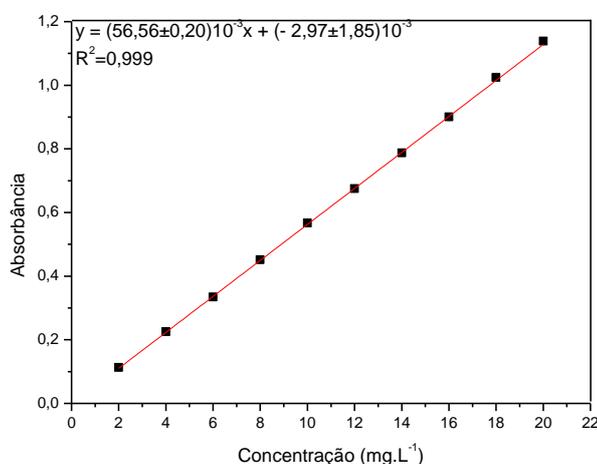


Figura 5.26: Curva analítica de sulfadiazina de prata em tampão fosfato de potássio 0,10 mol L⁻¹ pH 5,5.

As análises de liberação do fármaco foram realizadas em quadruplicata para o filme com 10% m/m e 20% m/m de sulfadiazina de prata. Foram também realizadas novas análises de liberação com os filmes após eles serem secos, visto que ao fim do período de liberação apresentados nos gráficos da FIG. 5.27a,b, o valor de absorbância para todas as soluções eram semelhantes, indício de que o fármaco poderia ter entrado em equilíbrio químico com a solução tampão, não permitindo a liberação de uma quantidade maior em solução. Portanto, os gráficos da FIG. 5.27c, d, apresentam os resultados de

um segundo período de liberação para os mesmos filmes utilizados no primeiro procedimento de liberação. Os gráficos de porcentagem de fármaco liberada x tempo estão apresentados na FIG. 5.27.

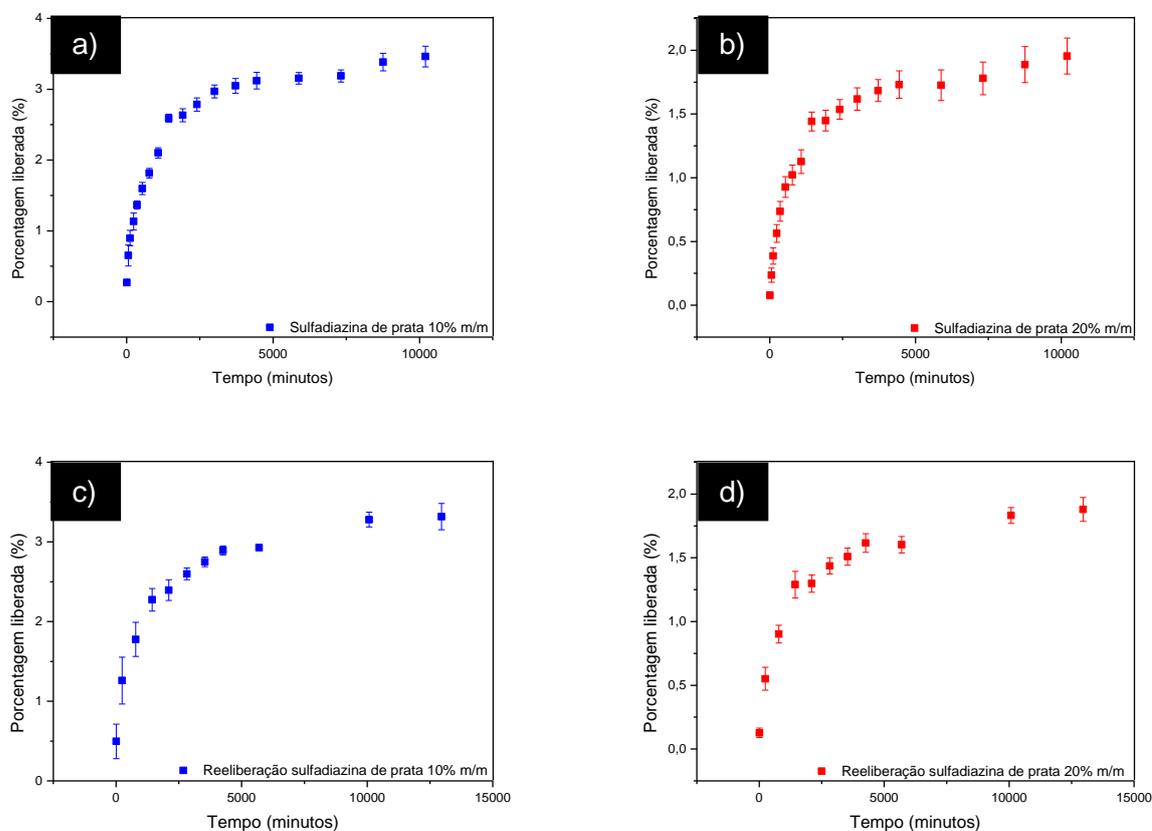


Figura 5.27: gráfico da porcentagem de fármaco liberada em função do tempo para os filmes com a) 10% m/m de sulfadiazina de prata e com b) 20% m/m de sulfadiazina de prata, c) segunda liberação do filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata e d) segunda liberação com 20% m/m de sulfadiazina de prata, realizadas em 100 mL de tampão fosfato de potássio 0,10 mol/L, pH 5,5, à 32 °C.

Os filmes produzidos com a incorporação da sulfadiazina de prata apresentaram baixa eficiência na quantidade de liberação do fármaco. O filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata liberou em até 3% da quantidade inicial incorporada ao filme em um período de 4440 minutos.

O filme com 20% m/m de sulfadiazina liberou em torno de 2% da quantidade inicialmente incorporada ao filme durante um período de 4440 minutos. Como já dito anteriormente, o fármaco em questão apresenta baixa solubilidade, o que pode ter motivado a baixa quantidade liberada, porém mesmo liberando quantidades baixas do fármaco, pode-se observar que o período de liberação dos dois filmes foi prolongado. Pode-se enfatizar aqui também que após esse período de liberação, o filme foi seco e então submetido a um novo processo de liberação, neste foi possível verificar a liberação de praticamente a mesma quantidade de fármaco que foi liberada no primeiro processo,

mostrando novamente uma liberação prolongada. Mesmo apresentando quantidades baixas de fármaco liberado, foi possível identificar por meio do antibiograma da FIG. 5.25 atividade antimicrobiana para as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* com os valores de zona de inibição apontados na TAB. 5.16. Isso justifica que a quantidade que está sendo liberada, apesar de pouca tem eficiência para aplicação antimicrobiana, um dos objetivos deste trabalho. Esse processo mais lento e de liberação de pouca quantidade de SP está relacionada também com a morfologia das fibras apresentada na FIG. 5.17e, f, pois é possível identificar que os *beads* apresentam-se com tamanho irregular no filme, o que pode proporcionar uma liberação relacionada primeiro a SP externa aos *beads*, seguida da liberação da SP interna aos *beads* maiores e posterior da liberação da SP presente nos *beads* menores. A liberação mais lenta pode estar diretamente relacionada a uma maior quantidade de SP presente no interior das fibras.

Sobre o processo de liberação de fármaco foram propostos ajustes de dados utilizando-se treze modelos cinéticos descritos na TAB. 5.7 com os gráficos apresentados nas FIG. 5.28, 5.29 e nos apêndices, estes modelos foram avaliados e os valores do coeficiente de correlação (R), coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC) estão descritos na TAB. 5.17.

Tabela 5.17: Valores do coeficiente de correlação (R), coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC) para o ajuste dos dados da liberação do filme de PBAT e PCL com 10% e 20% m/m de sulfadiazina de prata

| Nº | PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata | | | | PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata | | | |
|----|---|----------------|----------|---------|---|----------------|----------|---------|
| | R | R^2 ajustado | AIC | MSC | R | R^2 ajustado | AIC | MSC |
| 1 | 0,8112 | -0,5282 | 61,3001 | -0,5239 | 0,8057 | -0,2812 | 39,0898 | -0,3533 |
| 2 | 0,8144 | -0,5018 | 60,9840 | -0,5064 | 0,8074 | -0,2685 | 38,9094 | -0,3433 |
| 3 | 0,9315 | 0,6550 | 34,2724 | 0,9776 | 0,9267 | 0,7239 | 11,1861 | 1,1969 |
| 4 | 0,9603 | 0,8712 | 17,4245 | 1,9136 | 0,9394 | 0,7265 | 11,6193 | 1,1729 |
| 5 | 0,8133 | -0,5105 | 61,0888 | -0,5122 | 0,8069 | -0,2727 | 38,9694 | -0,3466 |
| 6 | 0,8133 | -0,6049 | 63,0888 | -0,6233 | 0,8069 | -0,3522 | 40,9694 | -0,4577 |
| 7 | 0,9318 | 0,6381 | 35,0041 | 0,9369 | 0,9260 | 0,7153 | 11,6095 | 1,1734 |
| 8 | 0,9949 | 0,9869 | -22,6867 | 4,1420 | 0,9921 | 0,9768 | -32,9251 | 3,6475 |
| 9 | 0,9325 | 0,4695 | 43,0201 | 0,4916 | 0,9235 | 0,5648 | 20,4836 | 0,6804 |
| 10 | 0,9654 | 0,8886 | 15,6248 | 2,0136 | 0,9431 | 0,7404 | 11,1641 | 1,1981 |
| 11 | 0,9702 | 0,9067 | 11,7869 | 2,2268 | 0,9552 | 0,7596 | 8,3867 | 1,3524 |
| 12 | 0,9786 | 0,9480 | 1,2658 | 2,8113 | 0,9650 | 0,8932 | -5,5388 | 2,1261 |

| | | | | | | | | |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| 13 | 0,9743 | 0,9269 | 7,3228 | 2,4748 | 0,9638 | 0,8581 | -0,6529 | 1,8546 |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|

Continuação Tabela 5.17.

Por meio dos valores de $R^2_{ajustado}$ é possível prever qual o modelo que melhor se ajusta a cinética de liberação obtida nos experimentos, visto que para o modelo de Peppas-Sahlin, tanto o filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata, quanto o filme com 20% m/m de sulfadiazina de prata apresentaram valores $R^2_{ajustado}$ maiores quando comparados aos demais modelos cinéticos, sendo de 0,9869 e 0,9768 para os filmes com 10% e 20% m/m de sulfadiazina de prata, respectivamente. No filme com 10% m/m de sulfadiazina de prata é possível identificar que além do maior valor de $R^2_{ajustado}$, também apresenta o menor valor de $AIC = -22,6867$ e o maior valor de $MSC = 4,1420$, corroborando os três critérios de adequação do modelo Peppas-Sahlin para a curva de liberação. No filme com 20% m/m de sulfadiazina de prata também é possível identificar que o $R^2_{ajustado}$ corrobora também com o critério de $AIC = -32,9251$ que apresentou o menor valor e também o maior valor de $MSC = 3,6475$, concordando os três critérios para identificar também o modelo Peppas-Sahlin para descrever a cinética de liberação nesta concentração. Observando que os três critérios se ajustam para as duas concentrações de fármaco seguindo o mesmo modelo matemático é possível concluir que as curvas de liberação nas duas concentrações apresentam-se bastante semelhantes.

O modelo matemático de Peppas-Sahlin representa um fenômeno de dois mecanismos competitivos, sendo uma liberação difusional de Fick e uma liberação relaxacional de Caso-II. A liberação difusional fickiana se baseia na difusão molecular do fármaco devido a um gradiente de potencial químico, a liberação relaxacional de Caso-II é um mecanismo de transporte de fármacos associado a tensões e transições de estado em polímeros hidrofílicos. De acordo com o valor do coeficiente m relacionado a esse modelo matemático que foi de $m=0,45$, $k_1=0,115$ $k_2=-0,001$ (10% m/m de SP) e $m=0,45$, $k_1=0,061$ $k_2=0$ (20% m/m de SP), é possível dizer segundo , que o método difusional apresenta uma forma de transporte de fármaco anômala. Por meio dos coeficientes k_1 e k_2 é possível identificar qual dos dois processos mais representa a cinética de liberação, portanto como $k_1 > k_2$ existe a preferência para a liberação difusional fickiana, ou seja, ela representa a maior parte da cinética de liberação que é precedida pelo método de liberação relaxacional.

Como o processo de liberação da sulfadiazina de prata foi avaliado em um período de 15000 minutos (aproximadamente 10 dias) e somente a parte final representa o método relaxacional, isso pode indicar que ao final deste período de análise já estivesse ocorrendo uma deformação dos filmes, que permitissem o inchamento, representando o

método relaxacional. Os polímeros em questão não apresentam caráter hidrofílico sem a presença do fármaco, pôde-se prever que a inclusão da SP aumentou o caráter hidrofílico do filme, podendo permitir os polímeros incharem em meio aquoso, como foi notado nas análises de ângulo de contato a SP aumentou a hidrofilicidade, principalmente na concentração de 10% m/m de SP.

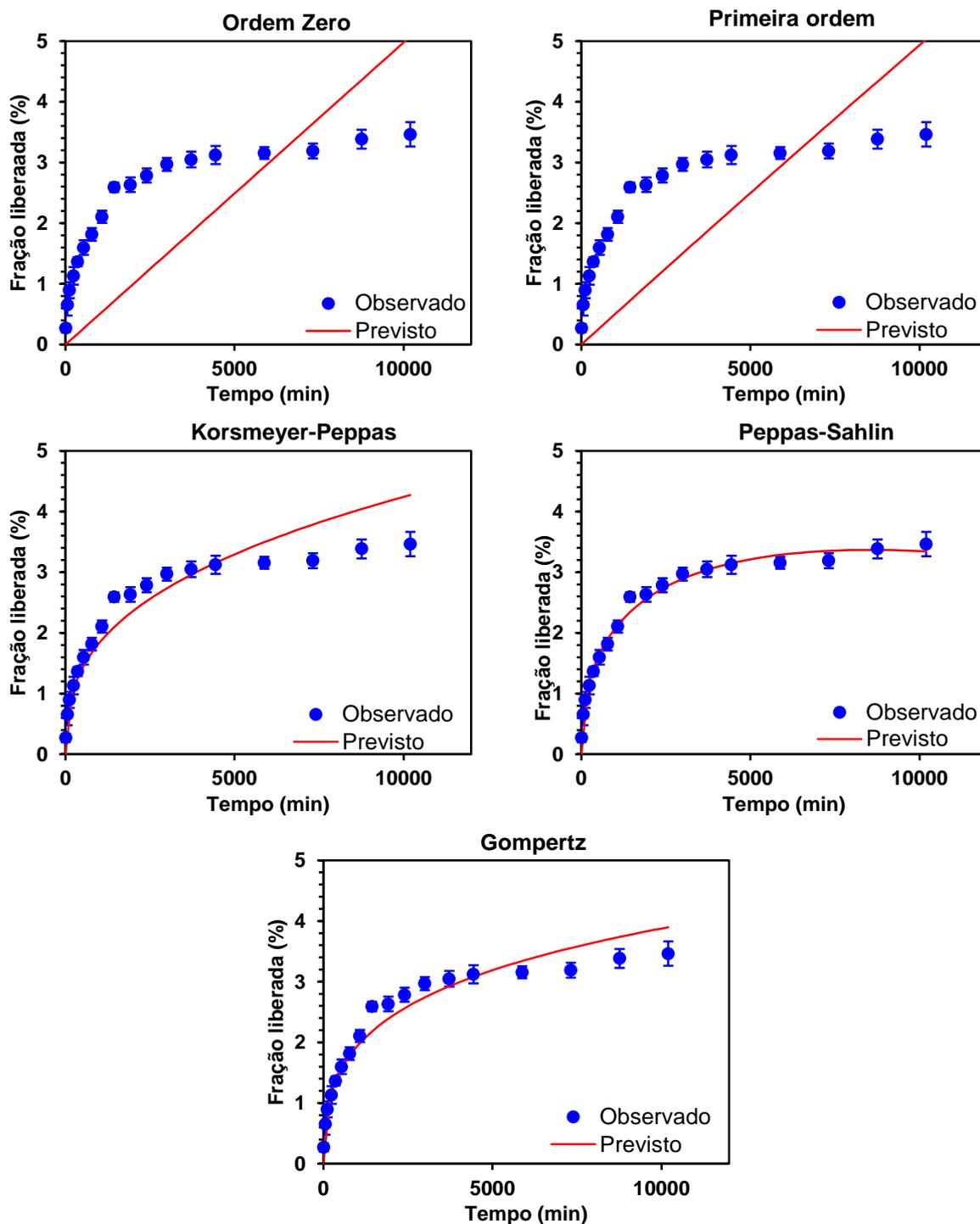


Figura 5.28: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 10% m/m de sulfadiazina de prata.

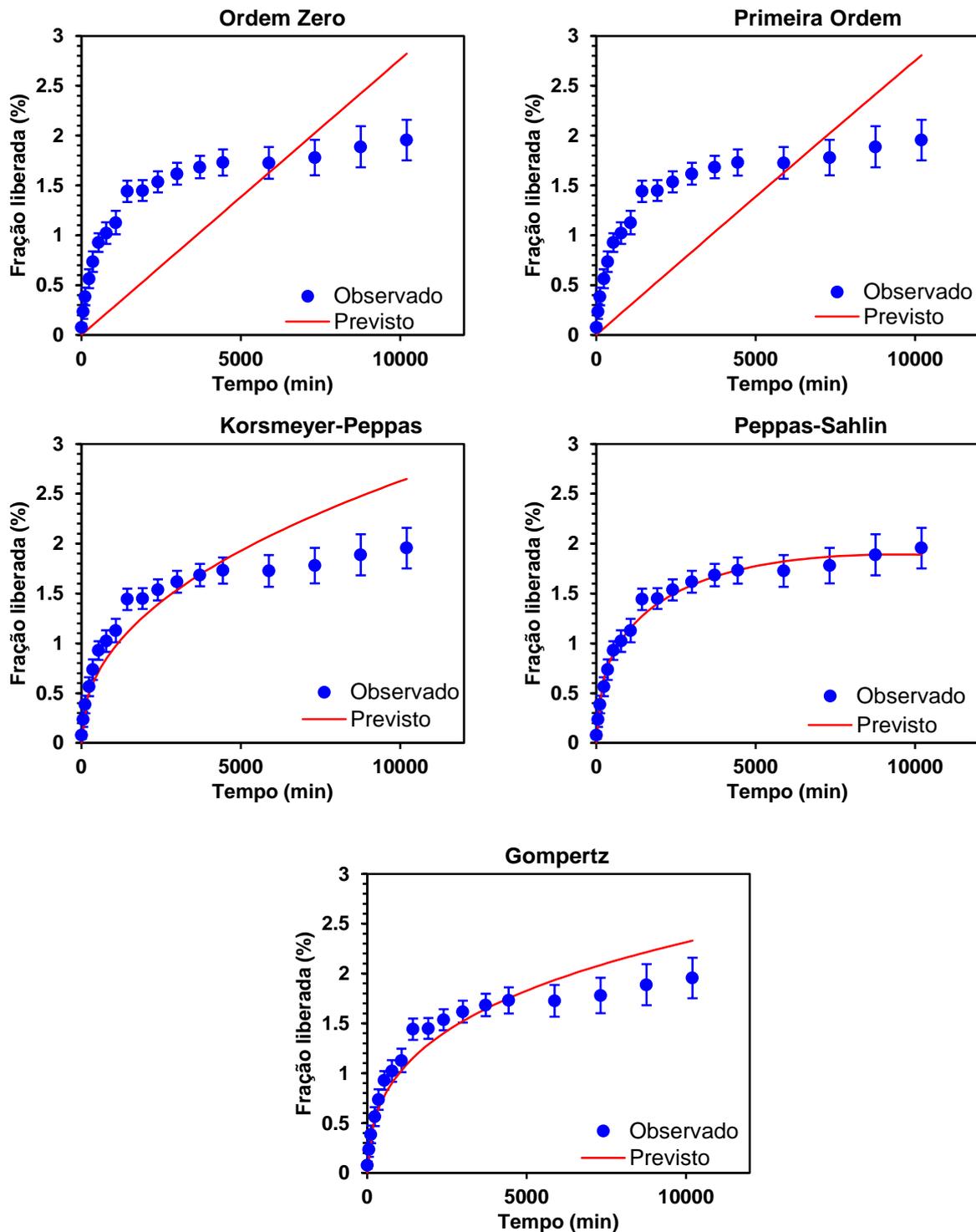


Figura 5.29: Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 20% m/m de sulfadiazina de prata.

5.2.4. Caracterização dos filmes de PBAT e PCL com sulfadiazina de prata após a liberação.

Nas imagens de MEV da FIG. 5.30 observa-se que houve alteração na morfologia dos filmes obtidos, antes e depois da liberação do fármaco, isso porque parte da SP incorporada aos filmes pode estar presente na forma interna das fibras, como também na

parte externa delas, portanto a quantidade presente na forma externa das fibras pode ser liberada de forma mais rápida do que a interna e isso pode ser observado pela coalescência das fibras nas imagens b e e (FIG. 5.30).

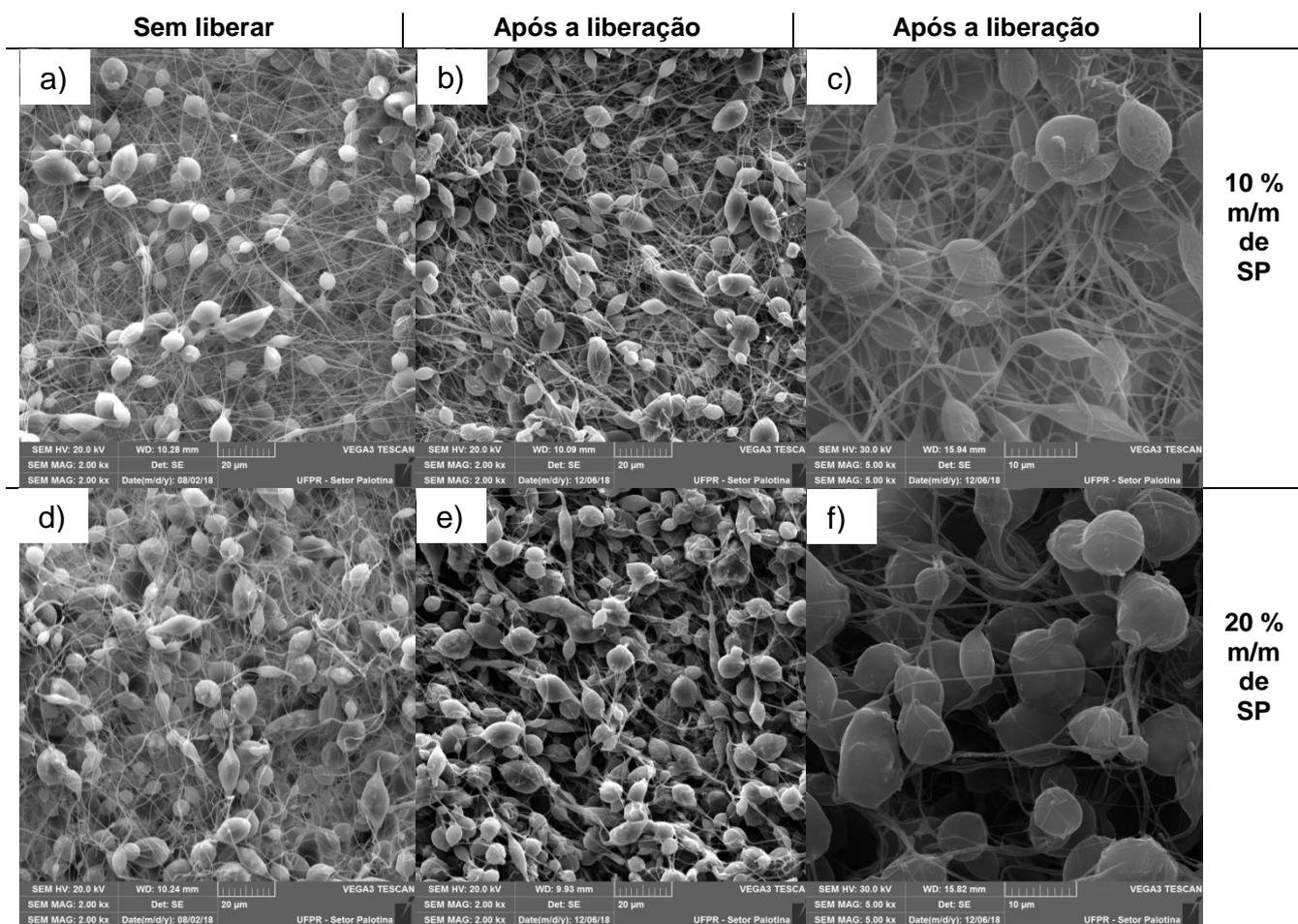


Figura 5.30: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina a) 2000x, filme de PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata após o procedimento de liberação na ampliação de b) 2000x e c) 5000x, filme de PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata na ampliação de d) 2000x, filme de PBAT e PCL com 20% m/m sulfadiazina de prata após o procedimento de liberação nas ampliações de e) 2000x f) 5000x.

Por meio das análises de infravermelho realizadas com os filmes liberados FIG. 5.31, foi possível verificar que as bandas identificadas nos espectros vibracionais do filme com 20% m/m de SP antes da liberação continuam presentes no filme após a liberação, isso se justifica ao fato de que a liberação da SP ocorreu em uma porcentagem bastante pequena, que nos faz perceber que ainda há presença de fármaco na matriz polimérica. O filme com 10% m/m de SP analisado após a liberação apresentou mudanças mais significativas do que o de 20% m/m de SP, visto que foi possível identificar o desaparecimento das bandas de 784 cm^{-1} e a diminuição da intensidade em 838 , 1552 , 1158 e 1598 cm^{-1} . Lembrando que as bandas de 1598 e 1582 cm^{-1} referem-se a ligações N-H, que a banda de 1552 cm^{-1} trata-se de NH_2 e que as bandas de 838 e 784 cm^{-1} estão relacionadas a presença de três hidrogênios adjacentes em anel aromático

monosubstituído, portanto todas as bandas referentes ao fármaco sulfadiazina de prata. Porém, como não houve a liberação total do fármaco, essas informações obtidas pelos espectros vibracionais dos filmes liberados indicam a presença de fármaco nos filmes mesmo após a liberação.

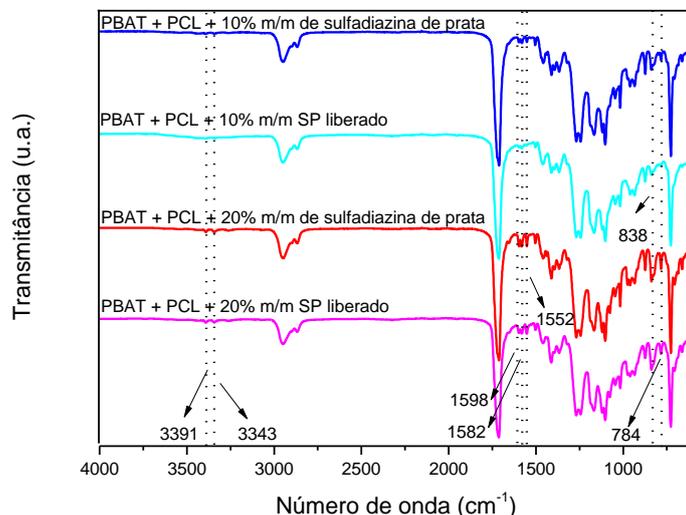


Figura 5.31: Espectros vibracionais do filme de PBAT e PCL, do filme PBAT, PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação, do filme de PBAT, PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação utilizando o módulo ATR e espectro vibracional do fármaco sulfadiazina de prata feito com pastilha de KBr, na faixa de 600 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} .

Os termogramas obtidos dos filmes após a liberação da sulfadiazina de prata estão apresentados na FIG. 5.32 e suas respectivas temperaturas e calores de fusão e recristalização estão identificados na TAB. 5.18.

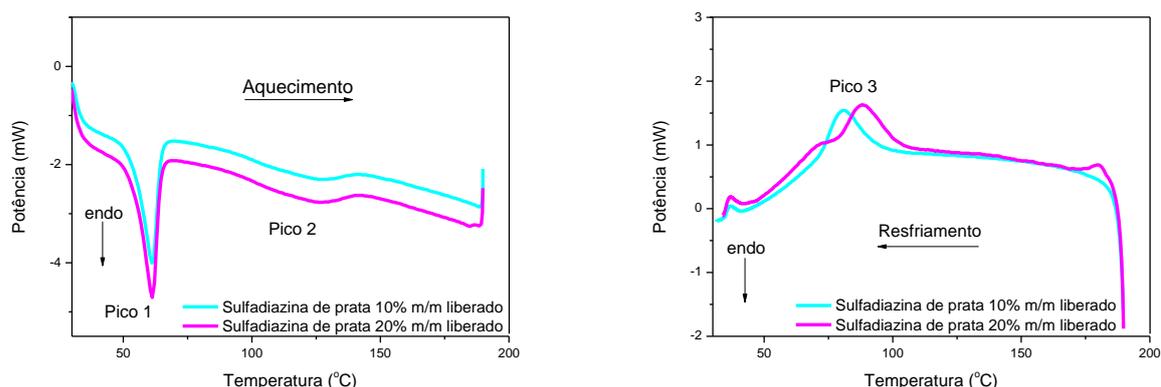


Figura 5.32: Termograma de a) aquecimento e b) resfriamento dos filmes de PBAT e PCL, PBAT e PCL com 10% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação e PBAT e PCL com 20% m/m de sulfadiazina de prata após a liberação

A sulfadiazina interagiu com o polímero conforme foi possível observar nas caracterizações realizadas antes da liberação e provavelmente há a presença da SP na parte interna das fibras/beads e também na parte externa que é liberada de forma mais

rápida. Como foi possível prever pelo mecanismo ligado ao processo de liberação da SP, na parte final, a liberação ocorre pela relaxação das cadeias, devido ao tempo do filme exposto em meio aquoso, portanto a SP presente na parte interna fibras/beads será liberada pelo método relaxacional.

Tabela 5.18: Temperatura de fusão e de recristalização e calor de fusão e de recristalização das amostras com sulfadiazina de prata após o processo de liberação.

| Amostra | Pico 1 | | Pico 2 | | Pico 3 | |
|---|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Fusão} (°C) | Calor (J g ⁻¹) | T _{Cristalização} (°C) | Calor (J g ⁻¹) |
| PBAT + PCL + 10% m/m sulfadiazina de prata liberado | 61 | 25,4 | 128 | 10,9 | 81 | -21,3 |
| PBAT + PCL + 20% m/m sulfadiazina de prata liberado | 61 | 22,6 | 127 | 11,3 | 88 | -17,3 |

A relaxação das cadeias durante o processo de liberação promoveu uma maior cristalinidade (comparando a TAB. 5.19 e a TAB. 5.12) aos filmes após a liberação, isto também se remete a uma menor resistência mecânica perceptível ao manusear esses filmes.

Tabela 5.19: Porcentagens de cristalinidade calculada para os dois picos referentes às fusões dos polímeros nos filmes com sulfadiazina de prata após o procedimento de liberação.

| Amostra | Cristalinidade pico 1 (%) | Cristalinidade pico 2 (%) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| PBAT + PCL + 10% m/m sulfadiazina de prata liberado | 33,48 | 28,25 |
| PBAT + PCL + 20% m/m sulfadiazina de prata liberado | 28,60 | 25,09 |

Na análise termogravimétrica de degradação dos filmes após a liberação (FIG. 5.33) foi possível identificar a presença de SP nos filmes, principalmente pela derivada da curva de decomposição, aparecendo ainda um evento anterior a degradação dos polímeros e que se refere a degradação da SP.

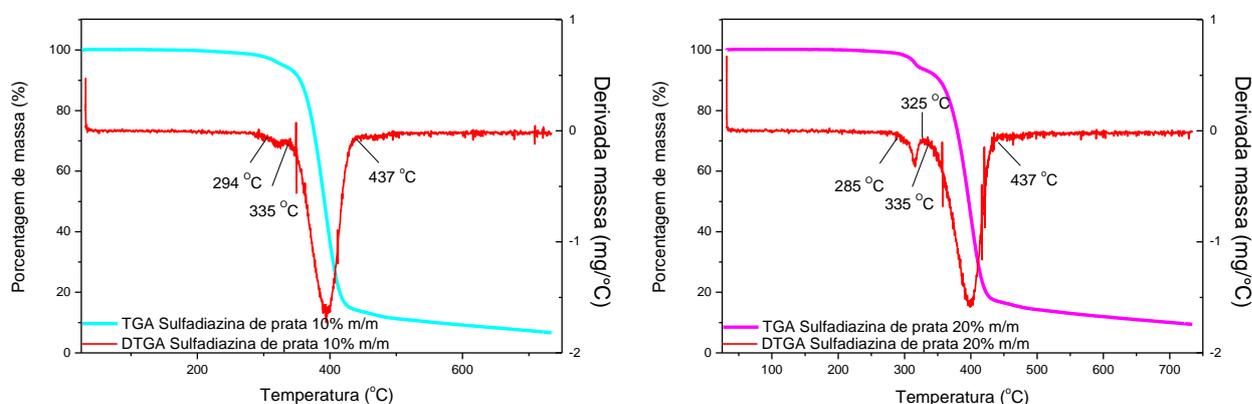


Figura 5.33: Curva termogravimétrica (TGA) e registro da derivada da curva de decomposição (DTGA) dos filme poliméricos a) PBAT e PCL com 10% m/m de SP após a liberação e b) PBAT e PCL com 20% m/m de SP após a liberação.

As temperaturas em que se inicia a degradação da SP nos dois filmes de concentração de 10% e 20% m/m foram bastante semelhantes. Pois, o início da degradação para o filme com 10% m/m de SP ocorreu em 299 °C e após a liberação iniciou em 294 °C. No filme com 20% m/m de SP o início da degradação ocorreu em 287 °C e após a liberação em 285 °C. Essa similaridade nas temperaturas de início da degradação mostram que a quantidade de SP liberada não representou grandes alterações na degradação dos filmes com SP incorporada nas duas concentrações.

6. CONCLUSÕES

A partir do emprego da técnica de eletrofiação foi possível produzir filmes poliméricos com os fármacos incorporados, ibuprofeno e sulfadiazina de prata.

Os filmes produzidos contendo ou não cada um desses fármacos foram caracterizados por análises térmicas, de infravermelho, de raio-X, infravermelho e foi avaliada a molhabilidade, o que mostrou mudanças significativas nessas análises que mostram a real incorporação dos fármacos ao filme.

Os procedimentos de liberação dos fármacos foram realizados, obtendo resultados mais satisfatórios para o fármaco ibuprofeno, do que para o fármaco sulfadiazina de prata. As liberações do ibuprofeno ocorreram em quantidades entre 58% à 64% do fármaco incorporado. Os filmes com sulfadiazina de prata incorporada apresentaram resultados de liberação bastante inferiores, devido sua baixa solubilidade, apresentando liberações entre 2% e 3% do fármaco incorporado as fibras.

Porém, nas análises antimicrobianas dos filmes com sulfadiazina de prata foram observadas a inibição das bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Isso mostra que mesmo a porcentagem de liberação ter sido baixa, a quantia liberada de sulfadiazina de prata foi suficiente para apresentar atividade antimicrobiana. Assim como foi possível realizar nova liberação de filmes que já haviam sido liberados, obtendo perfis e porcentagem de liberação semelhantes à primeira liberação, o que pode indicar uma liberação lenta e contínua do fármaco.

Por meio dos modelos matemáticos identificou-se que o modelo de Gompertz foi o que melhor se ajustou a cinética de liberação dos filmes com 20% e 30% m/m de ibuprofeno. Este modelo apresenta um aumento acentuado durante o início da liberação e depois a uma liberação máxima assintótica. Para os filmes com sulfadiazina de prata nas concentrações de 10% e 20% m/m identificou-se que o modelo com melhor ajuste a cinética de liberação foi o Peppas-Sahlin, que permite uma liberação difusional de Fick seguida de uma liberação relaxacional. Sendo que a liberação relaxacional pode ser explicada pelo fato de os filmes estarem submetidos a meio aquoso por mais de 10 dias.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

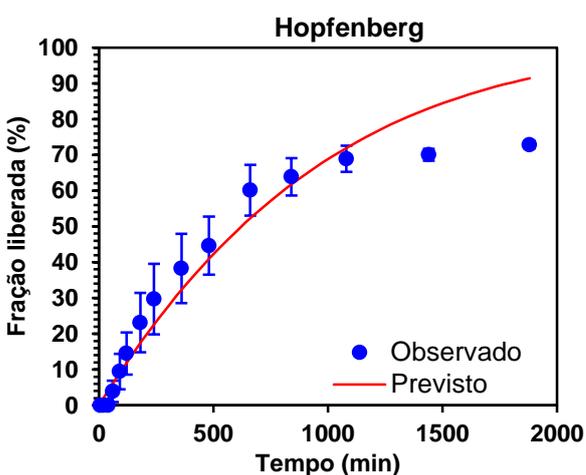
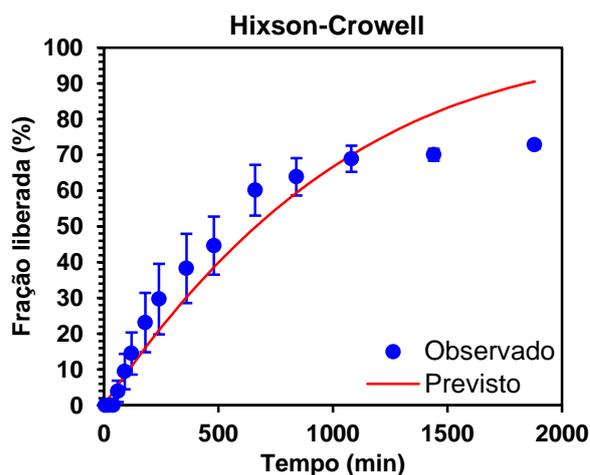
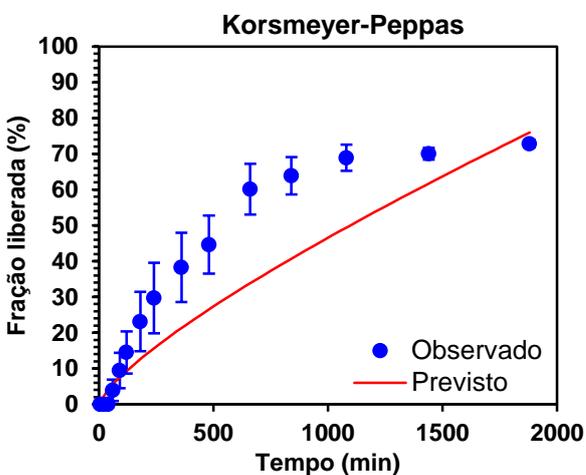
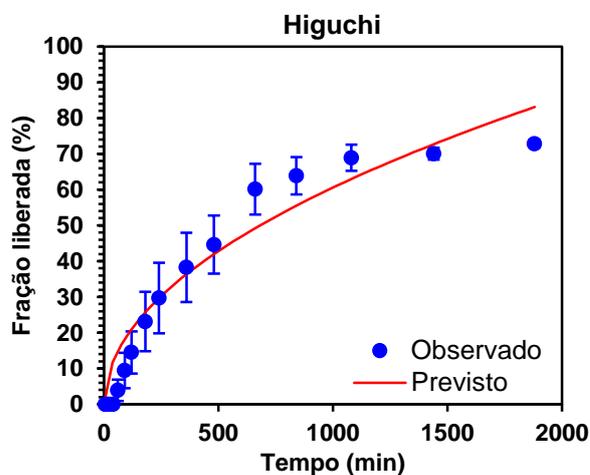
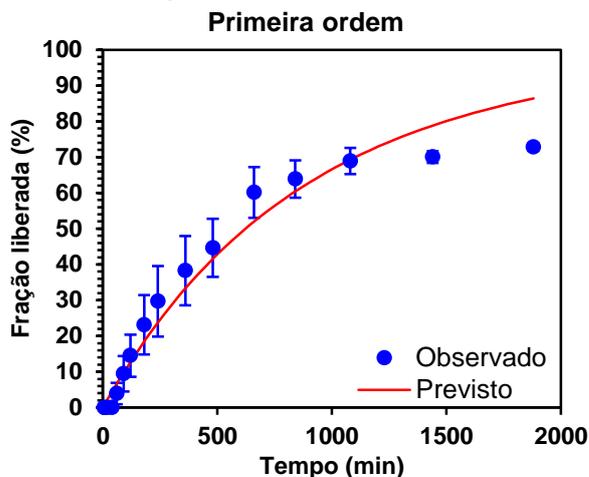
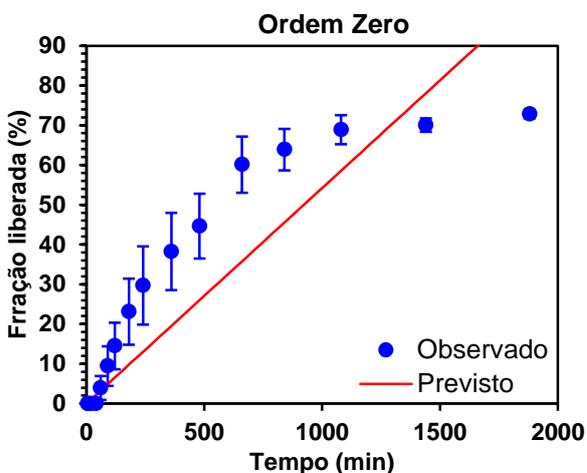
- [1]. Zarbin A J G. Química de (nano) materiais. Química Nova. 2007;30(6):1469-79.
- [2]. Czarnobai De Jorge B, Bisotto-de-Oliveira R, Pereira C N, Sant'Ana J. Novel nanoscale pheromone dispenser for more accurate evaluation of *Grapholita molesta* (Lepidoptera: Tortricidae) attract-and-kill strategies in the laboratory. Pest Management Science. 2017;73(9):1921-6.
- [3]. Son Y J, Kim H S, Choi D H, Yoo H S. Multilayered electrospun fibrous meshes for restenosis-suppressing metallic stents. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2017;105(3):628-35.
- [4]. Chou S-F, Carson D, Woodrow K A. Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers. Journal of Controlled Release. 2015;220:584-91.
- [5]. Kim I-D, Rothschild A, Tuller H L, Kim D Y, Jo S M. Electrospun TiO₂ nanofibers for gas sensing applications. une. 2016;3(8):483-6.
- [6]. Habiba U, Afifi A M, Salleh A, Ang B C. Chitosan/(polyvinyl alcohol)/zeolite electrospun composite nanofibrous membrane for adsorption of Cr⁶⁺, Fe³⁺ and Ni²⁺. Journal of Hazardous Materials. 2017;322:182-94.
- [7]. Speer I, Preis M, Breitzkreutz J. Prolonged drug release properties for orodispersible films by combining hot-melt extrusion and solvent casting methods. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2018;129:66-73.
- [8]. Zhang L, Alfano J, Race D, Davé R N. Zero-order release of poorly water-soluble drug from polymeric films made via aqueous slurry casting. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;117:245-54.
- [9]. He Y, Li J, Turvey M E, Funkenbusch M T, Hong C, Uppu D S S M, et al. Synthetic Lift-off Polymer beneath Layer-by-Layer Films for Surface-Mediated Drug Delivery. ACS Macro Letters. 2017;6(11):1320-4.
- [10]. Ita K. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: Advances and challenges. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;93:1116-27.
- [11]. Zhang Q, Li Y, Lin Z Y, Wong K K Y, Lin M, Yildirimer L, et al. Electrospun polymeric micro/nanofibrous scaffolds for long-term drug release and their biomedical applications. Drug Discovery Today. 2017;22(9):1351-66.
- [12]. Mogoşanu G D, Grumezescu A M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. International Journal of Pharmaceutics. 2014;463(2):127-36.
- [13]. Boateng J S, Matthews K H, Stevens H N E, Eccleston G M. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008;97(8):2892-923.
- [14]. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLOS Biology. 2016;14(8).
- [15]. Ferreira F V, Paula L B. Sulfadiazina de prata *versus* medicamentos fitoterápicos: estudo comparativo dos efeitos no tratamento de queimaduras. Revista Brasileira de Queimaduras. 2013;12.
- [16]. Tavares W S, Silva R S. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. Revista Brasileira de Queimaduras. 2015;14:300-6.
- [17]. Domenech R P i, Romanelli M, Tsiftsis D, Slonkov V, Jortikka A, Johannesen N, et al. Effect of an ibuprofen-releasing foam dressing on wound pain: a real-life RCT. Journal of Wound Care. 2008;17(8):342-8.
- [18]. Lu P, Ding B. Applications of Electrospun Fibers. Recent Patents on Nanotechnology. 2008;2(3):169-82.
- [19]. Jayakumar R, Prabakaran M, Shalumon K T, Chennazhi K P, Nair S V. Biomedical Applications of Polymer/Silver Composite Nanofibers. In: Jayakumar R, Nair S, editors. Biomedical Applications of Polymeric Nanofibers. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 263-82.
- [20]. Heo D N, Yang D H, Lee J B, Bae M S, Kim J H, Moon S H, et al. Burn-Wound Healing Effect of Gelatin/Polyurethane Nanofiber Scaffold Containing Silver-Sulfadiazine. Journal of Biomedical Nanotechnology. 2013;9(3):511-5.
- [21]. Rizvi H R, D`Souza N. Design of a Multifunctional Porous Coaxial Electrospun Mesh Using Polycaprolactone (PCL) & Poly Butylene Adipate-Co-Terephthalate (PBAT). Proceedings of the ASME 2016 International Mechanical Engineering Congress and Exposition. 2016:1-6.

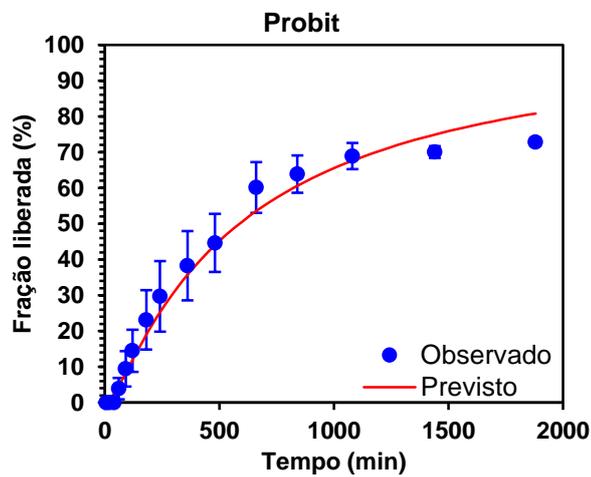
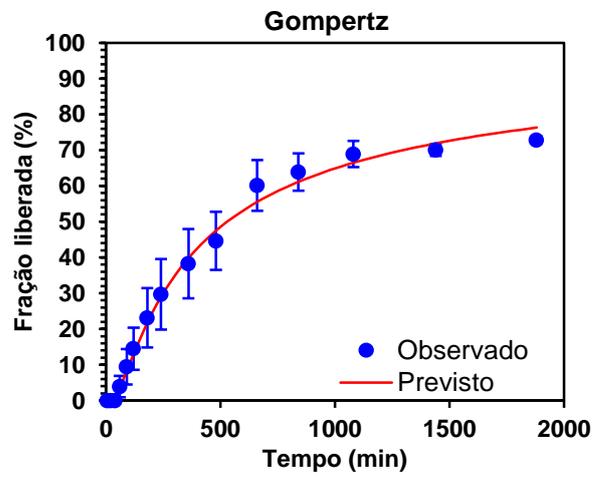
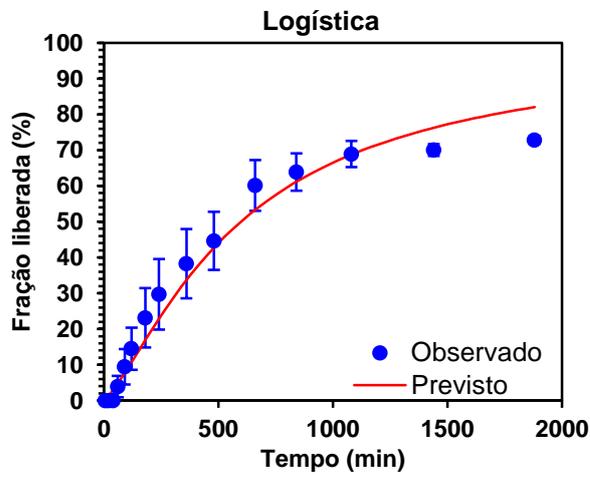
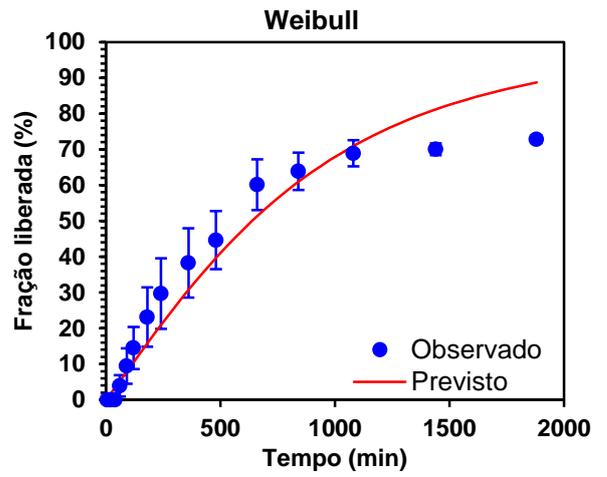
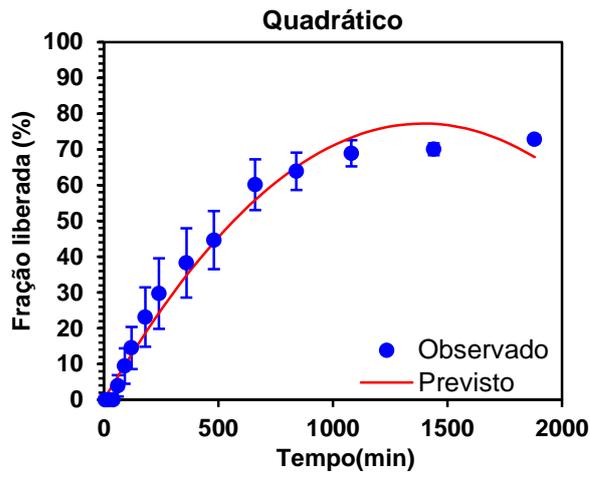
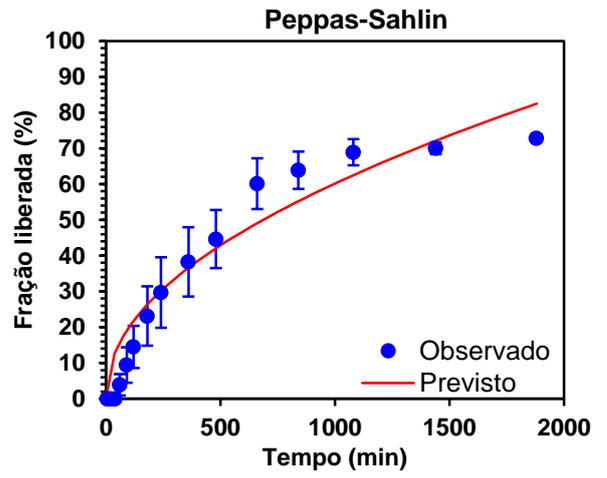
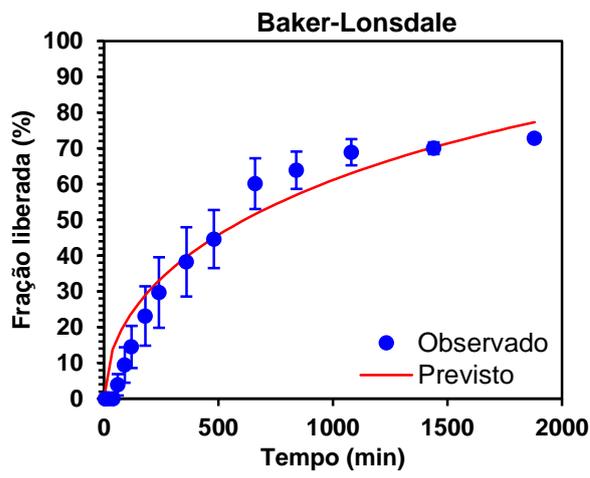
- [22]. Costa R G F, Oliveira J E, Paula G F, Picciani P H S, Medeiros E S, C. R, et al. Eletrofiação de Polímeros em Solução: parte I: fundamentação Teórica. *Polímeros*. 2012;22:170-7.
- [23]. Franco P Q, Silva J C, Borges J P. Produção de fibras de hidroxiapatite por electrofiação. *Ciência & Tecnologia dos Materiais*. 2010;22:57-64.
- [24]. Barbanti S H, Zavaglia C A C, Duek E A R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. *Polímeros*. 2005;15:13-21.
- [25]. Arruda L C, Magaton M, Bretas R E S, Ueki M M. Influence of chain extender on mechanical, thermal and morphological properties of blown films of PLA/PBAT blends. *Polymer Testing*. 2015;43:27-37.
- [26]. Al-Itry R, Lamnawar K, Maazouz A. Improvement of thermal stability, rheological and mechanical properties of PLA, PBAT and their blends by reactive extrusion with functionalized epoxy. *Polymer Degradation and Stability*. 2012;97(10):1898-914.
- [27]. Fachine G J M. Polímeros Biodegradáveis: tipos, mecanismos, normas e mercado mundial. São Paulo: Editora Mackenzie; 2013.
- [28]. Van Der Schueren L, De Schoenmaker B, Kalaoglu Ö I, De Clerck K. An alternative solvent system for the steady state electrospinning of polycaprolactone. *European Polymer Journal*. 2011;47(6):1256-63.
- [29]. Odermatt E K, Funk L, Bargon R, Martin D P, Rizk S, Williams S F. MonoMax Suture: A New Long-Term Absorbable Monofilament Suture Made from Poly-4-Hydroxybutyrate. *International Journal of Polymer Science*. 2012;2012:12.
- [30]. Filippa M A, Gasull E I. Ibuprofen solubility in pure organic solvents and aqueous mixtures of cosolvents: Interactions and thermodynamic parameters relating to the solvation process. *Fluid Phase Equilibria*. 2013;354:185-90.
- [31]. Andrioli A, Prado L D, Costa M A, Rocha H V A. Caracterização do insumo ibuprofeno com propriedades de dissolução e de fluxo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2014;35.
- [32]. Moser H, Pereima R R, Pereima M J L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2013;12(2):60-7.
- [33]. Borges Á D L, Ponte G D, Federman Neto A, Carvalho I. Síntese de sulfadiazina e sulfadiazina de prata em escala semi-micro: prática experimental em síntese de fármacos. *Química Nova*. 2005;28:727-31.
- [34]. Cabrera-Maqueda J M, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero A E, García Molina E, Díaz Pérez J, et al. [Antibiotic diffusion to central nervous system]. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):1-12.
- [35]. Merck S-A i n. Silver (I) Sulfadiazine:
<https://www.com/catalog/product/aldrich/481181?lang=ptsigmaaldrich®ion=BR>.
- [36]. Souza S O L, Cotrim M A P, Oréface R L, Carvalho S G, Dutra J A P, de Paula Careta F, et al. Electrospun poly(ϵ -caprolactone) matrices containing silver sulfadiazine complexed with β -cyclodextrin as a new pharmaceutical dosage form to wound healing: preliminary physicochemical and biological evaluation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2018;29(5):67.
- [37]. Heo M, Lee S J, Heo D N, Lee D, Lim H-N, Moon J-H, et al. Multilayered co-electrospun scaffold containing silver sulfadiazine as a prophylactic against osteomyelitis: Characterization and biological in vitro evaluations. *Applied Surface Science*.
- [38]. Nemeth J, Oesch G, Kuster S P. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;70(2):382-95.
- [39]. Franco V Q, Souza N V D d O, Pires A d S, Rafael R d M R, Nascimento D C d, Nunes M L G. Tecnologia da espuma de poliuretano com prata iônica e sulfadiazina de prata: aplicabilidade em feridas cirúrgicas infectadas / Polyurethane foam technology with ionic silver and silver sulfadiazine: applicability in infected surgical wounds. 2018. 2018;10(2):9.
- [40]. Mohseni M, Shamloo A, Aghababaei Z, Vossoughi M, Moravvej H. Antimicrobial Wound Dressing Containing Silver Sulfadiazine With High Biocompatibility: In Vitro Study. *Artificial Organs*. 2016;40(8):765-73.
- [41]. Jeong L, Cho D, Kwon O H, Min B-M, Park W H. Cellular response of silk fibroin nanofibers containing silver nanoparticles In vitro. *Macromolecular Research*. 2014;22(7):796-803.
- [42]. Khil M S, Cha D I, Kim H Y, Kim I, Bhattarai N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2003;67B(2):675-9.

- [43]. Gil E S, Pannilaitis B, Bellas E, Kaplan D L. Functionalized Silk Biomaterials for Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2013;2(1):206-17.
- [44]. Goes A M, Carvalho S, Oréface R L, Avérous L, Custódio T A, Pimenta J G, et al. Viabilidade celular de nanofibras de polímeros biodegradáveis e seus nanocompósitos com argila montmorilonita. *Polímeros*. 2012;22:34-41.
- [45]. Louvis A R, Silva N A A. Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos N,N-DIMETILFORMAMIDA (CAS No. 68-12-2). *Revista Virtual de Química*. 2016;8(5):1764-85.
- [46]. Thakur R A, Florek C A, Kohn J, Michniak B B. Electrospun nanofibrous polymeric scaffold with targeted drug release profiles for potential application as wound dressing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;364(1):87-93.
- [47]. Shankar S, Rhim J-W. Effects of poly(butylene adipate-co-terephthalate) coating on the water resistant, mechanical, and antibacterial properties of Kraft paper. *Progress in Organic Coatings*. 2018;123:153-9.
- [48]. Ito K, Saito A, Fujie T, Nishiwaki K, Miyazaki H, Kinoshita M, et al. Sustainable antimicrobial effect of silver sulfadiazine-loaded nanosheets on infection in a mouse model of partial-thickness burn injury. *Acta Biomaterialia*. 2015;24:87-95.
- [49]. Sahu P, Kashaw S K, Jain S, Sau S, Iyer A K. Assessment of penetration potential of pH responsive double walled biodegradable nanogels coated with eucalyptus oil for the controlled delivery of 5-fluorouracil: In vitro and ex vivo studies. *Journal of Controlled Release*. 2017;253:122-36.
- [50]. Satinder K, Ramandeep S, Alok S. Drug release characteristics of dosage forms: a review. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2014;2(4):332-6.
- [51]. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Zou A, Li W, Yao C, et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *The AAPS journal*. 2010;12(3):263-71.
- [52]. Costa P, Sousa Lobo J M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001;13(2):123-33.
- [53]. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19(6):716-23.
- [54]. MicroMath. Scientist User Handbook. MicroMath. Salt Lake 1995.
- [55]. Mayer B X, Mensik C, Krishnaswami S, Derendorf H, Eichler H G, Schmetterer L, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of systemic nitric oxide-synthase inhibition with L-NMMA in humans. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;47(5):539-44.
- [56]. Yu D-G, Shen X-X, Branford-White C, White K, Zhu L-M, Bligh S A. Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers. *Nanotechnology*. 2009;20(5):055104.
- [57]. Pavia D L, Lampman G M, Kriz G S. Introduction to Spectroscopy. Terceira Edição ed2001.
- [58]. Silverstein R M, Webster F X, Kiemle D J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. Sétima Edição. ed2005.
- [59]. Gonçalves S P C, Campos A d, Martins-Franchetti S M. Influência da geometria e umidade de colunas de solo na biodegradação de filmes de PCL. *Polímeros*. 2011;21:107-10.
- [60]. Santos R A L, Muller C M O, Grossmann M V E, Mali S, Yamashita F. Starch/poly (butylene adipate-co-terephthalate)/montmorillonite films produced by blow extrusion. *Química Nova*. 2014;37:937-42.
- [61]. Monteiro M S, Lunz J, Sebastião P J, Tavares M I B. Evaluation of Nevirapine Release Kinetics from Polycaprolactone Hybrids. *Materials Sciences and Applications*. 2016;7(11):680.
- [62]. Kota A K, Kwon G, Tuteja A. The design and applications of superomniphobic surfaces. *Npg Asia Materials*. 2014;6:e109.
- [63]. RESOLUÇÃO – RE Nº 899, DE 29 DE MAIO DE 2003, (2003).
- [64]. Gurny R, Doelker E, Peppas N A. Modelling of sustained release of water-soluble drugs from porous, hydrophobic polymers. *Biomaterials*. 1982;3(1):27-32.
- [65]. Polli J E, Rekhi G S, Augsburger L L, Shah V P. Methods to Compare Dissolution Profiles and a Rationale for Wide Dissolution Specifications for Metoprolol Tartrate Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1997;86(6):690-700.
- [66]. Higuchi T. Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1961;50(10):874-5.
- [67]. Korsmeyer R W, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas N A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. 1983;15(1):25-35.

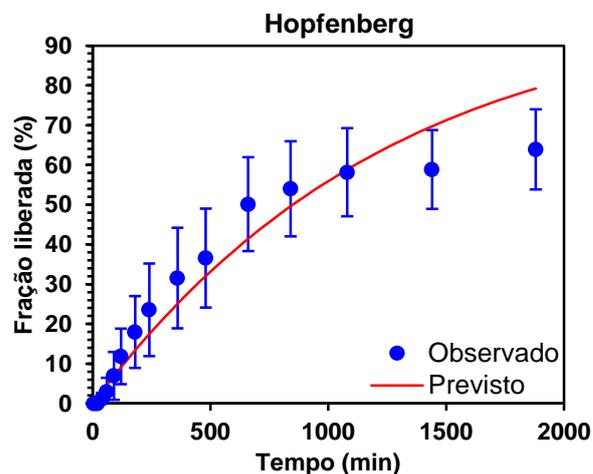
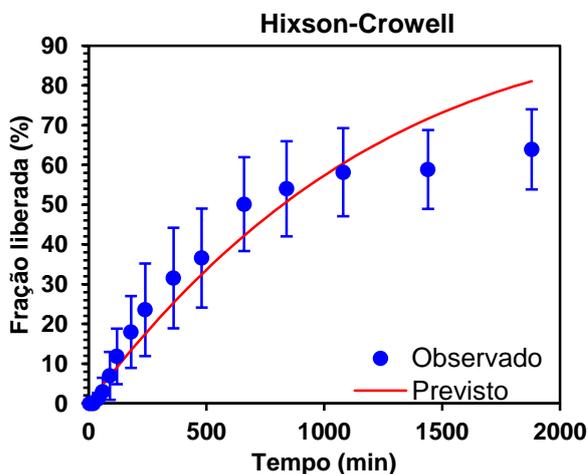
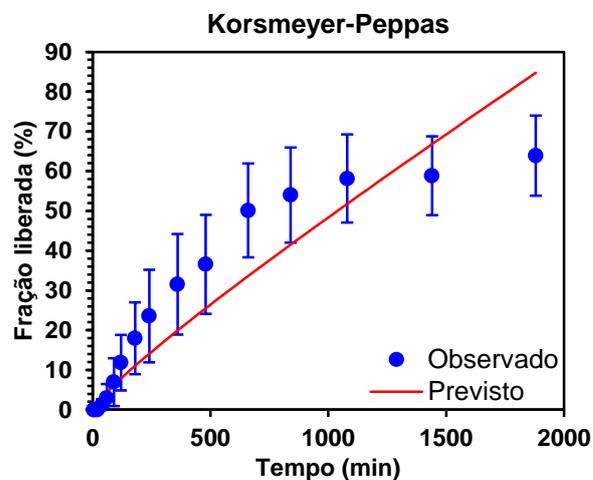
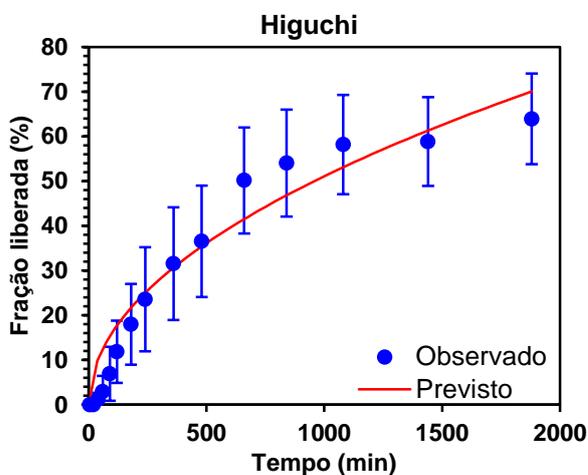
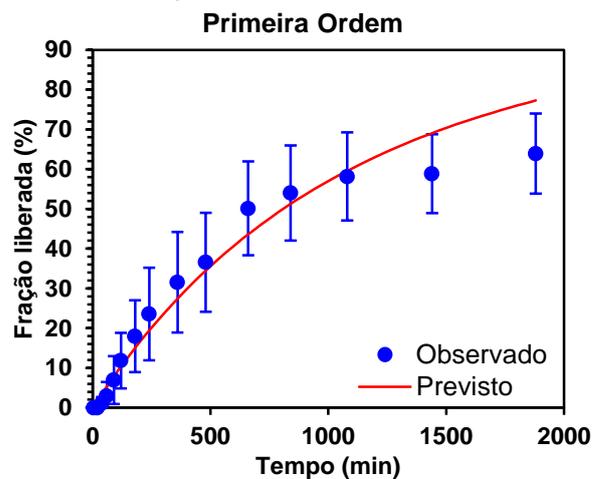
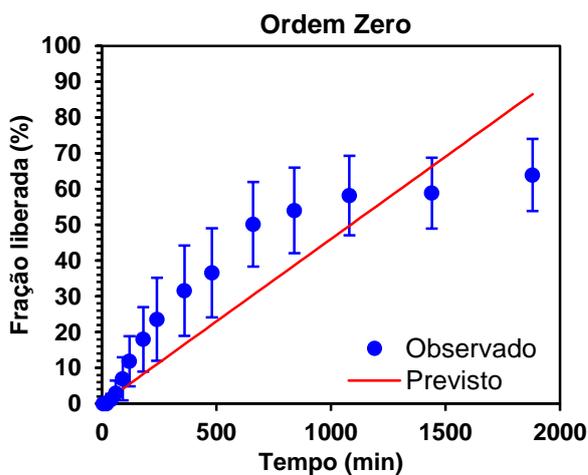
- [68]. Hixson A W, Crowell J H. Dependence of Reaction Velocity upon surface and Agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*. 1931;23(8):923-31.
- [69]. Enscore D J, Hopfenberg H B, Stannett V T. Effect of particle size on the mechanism controlling n-hexane sorption in glassy polystyrene microspheres. *Polymer*. 1977;18(8):793-800.
- [70]. Baker R W, Lonsdale H S. Controlled release of biologically active agents. New York 1974.
- [71]. Peppas N A, Sahlin J J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989;57(2):169-72.
- [72]. Langenbucher F. Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1972;24(12):979-81.
- [73]. Sathe P M, Tsong Y, Shah V P. In-vitro dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. *Pharmaceutical research*. 1996;13(12):1799-803.
- [74]. Tsong Y, Hammerstrom T, Chen J J. Multipoint dissolution specification and acceptance sampling rule based on profile modeling and principal component analysis. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 1997;7(3):423-39.
- [75]. Ramteke K, Dighe P, Kharat A, Patil S. Mathematical models of drug dissolution: a review. *Sch Acad J Pharm*. 2014;3(5):388-96.
- [76]. Raza S N, Khan N A. Role of mathematical modelling in controlled release drug delivery. *Int J Med Res Pharm Sci*. 2017;4:84-95.
- [77]. Li J, Gu J-D, Pan L. Transformation of dimethyl phthalate, dimethyl isophthalate and dimethyl terephthalate by *Rhodococcus ruber* Sa and modeling the processes using the modified Gompertz model. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2005;55(3):223-32.
- [78]. Amiri S, Nalbandi B. Improve Solubility and Bioavailability of Silver Sulfadiazine via Formation of Inclusion Complex by Cyclodextrin. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*. 2018:1-11.
- [79]. Zepon K M, Petronilho F, Soldi V, Salmoria G V, Kanis L A. Production and characterization of cornstarch/cellulose acetate/silver sulfadiazine extrudate matrices. *Materials Science and Engineering: C*. 2014;44:225-33.
- [80]. Aguzzi C, Sandri G, Bonferoni C, Cerezo P, Rossi S, Ferrari F, et al. Solid state characterisation of silver sulfadiazine loaded on montmorillonite/chitosan nanocomposite for wound healing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014;113:152-7.
- [81]. Caridi F, Picciotto A, Vanzetti L, Iacob E, Scolaro C. Surface wet-ability modification of thin PECVD silicon nitride layers by 40keV argon ion treatments. *Radiation Physics and Chemistry*. 2015;115:49-54.
- [82]. Zisman W A. Relation of the Equilibrium Contact Angle to Liquid and Solid Constitution. Contact Angle, Wettability, and Adhesion. *Advances in Chemistry*. 43: American Chemical Society; 1964. p. 1-51.

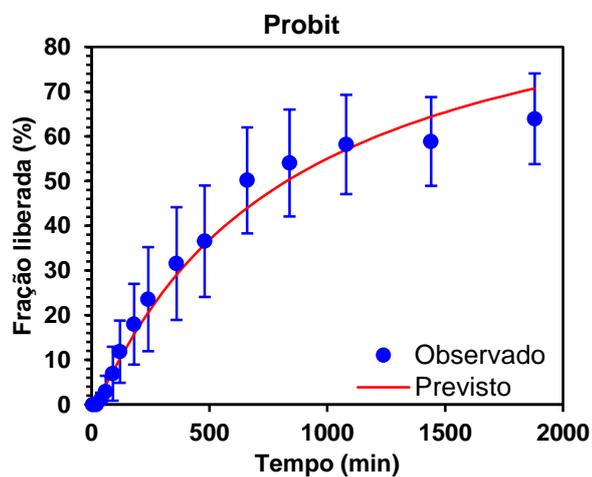
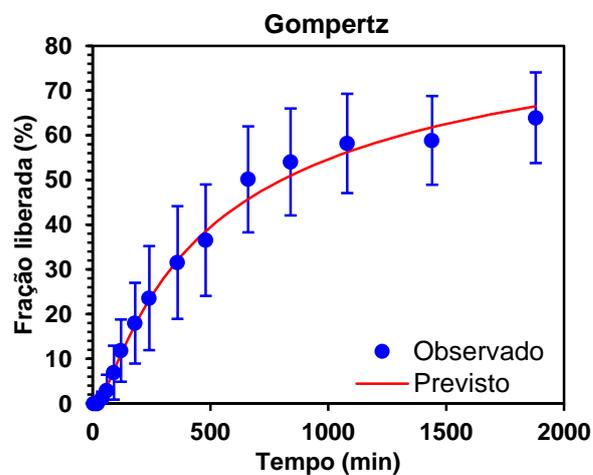
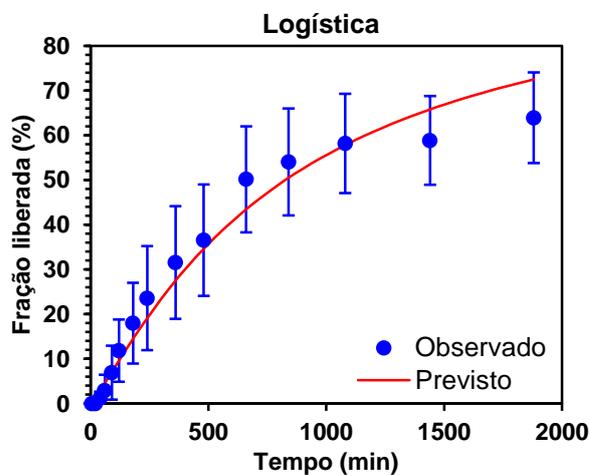
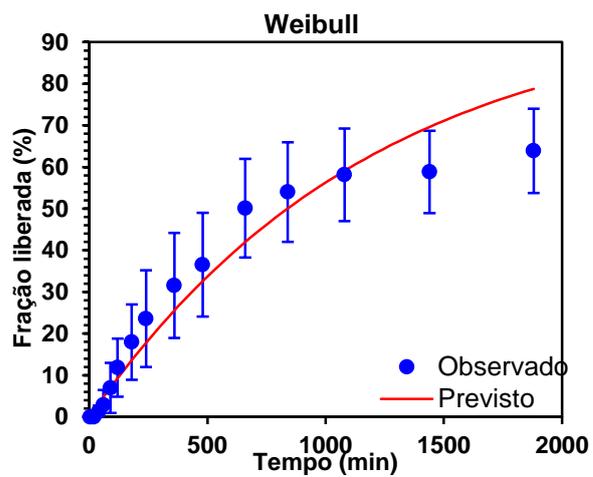
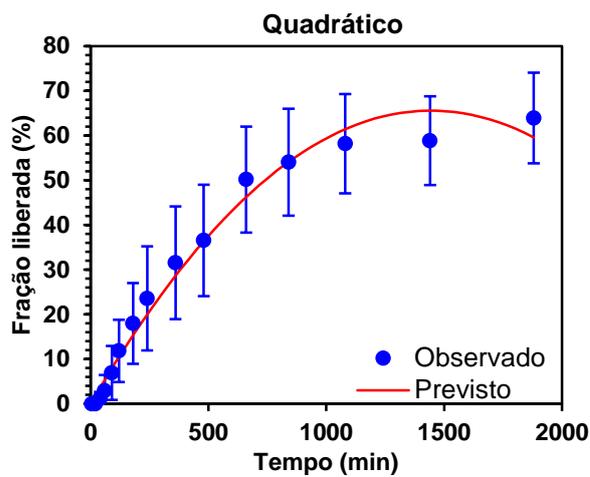
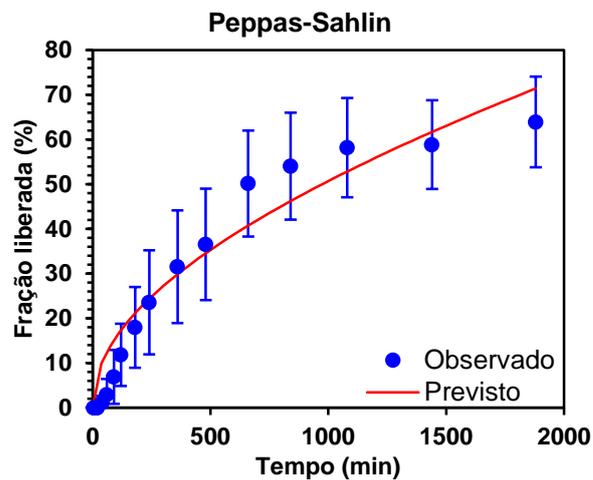
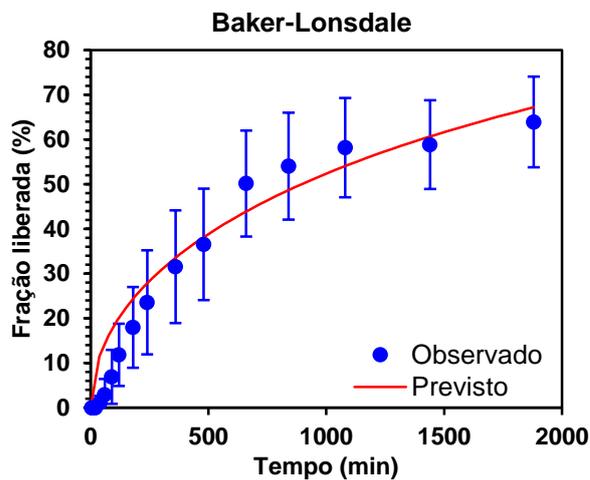
Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 20% m/m de ibuprofeno.



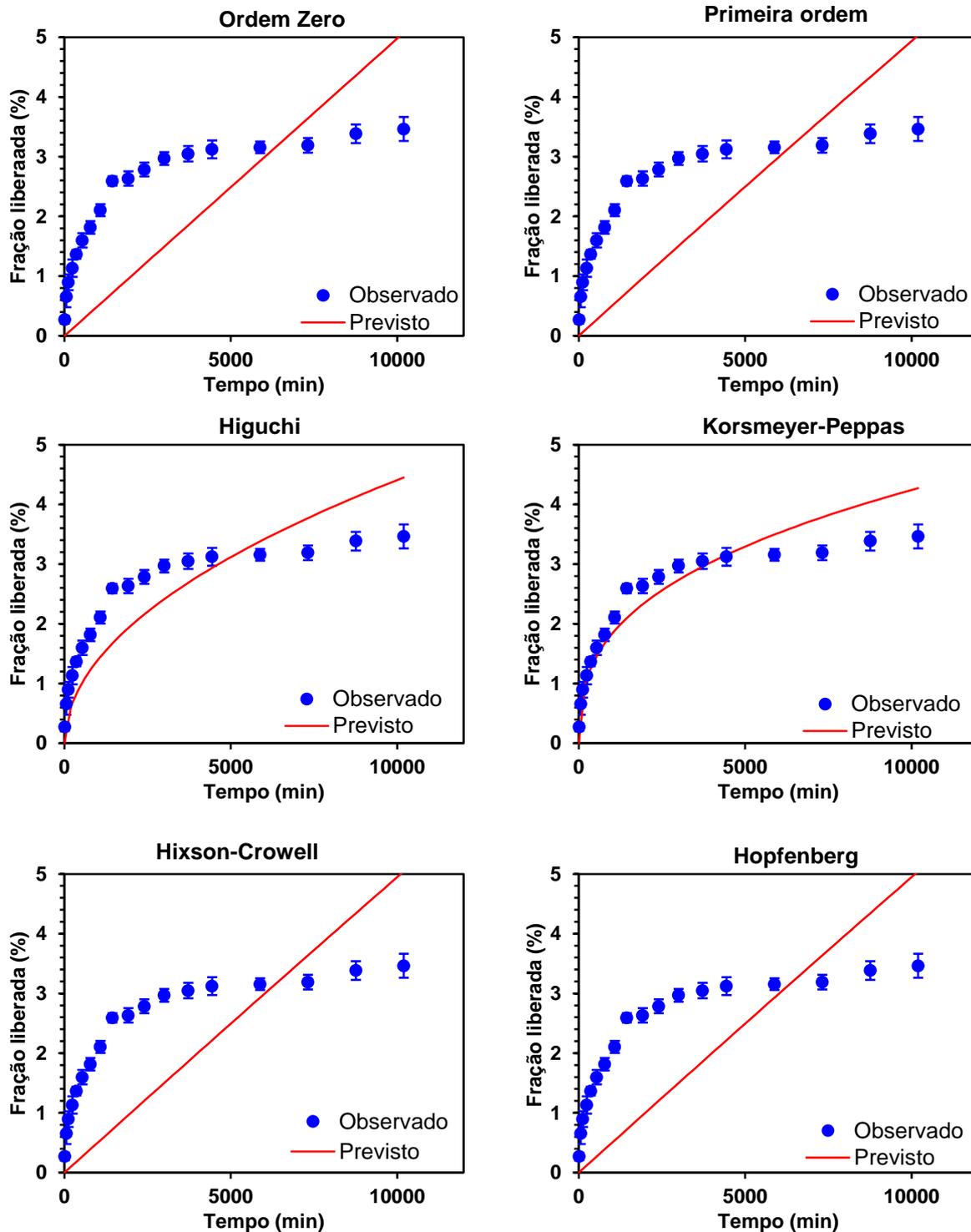


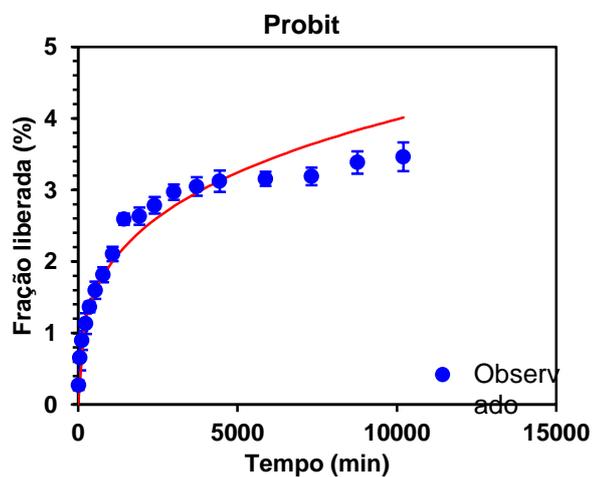
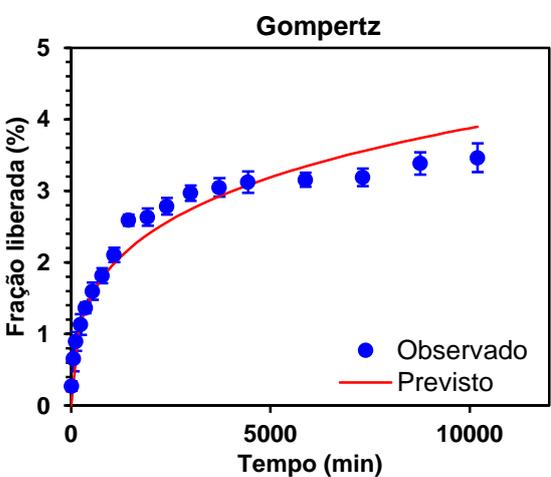
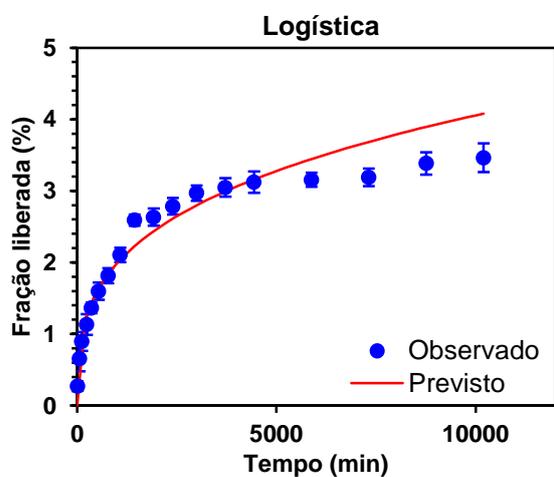
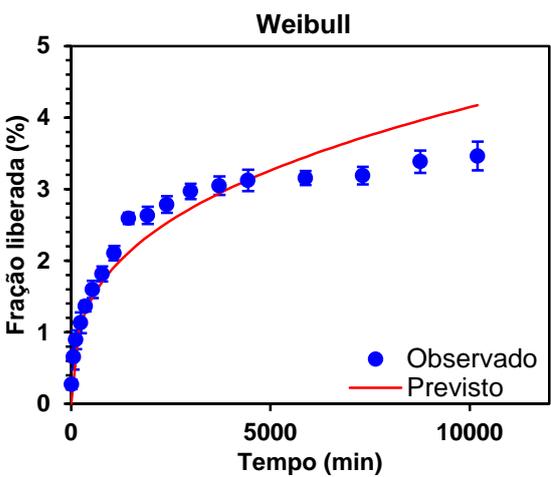
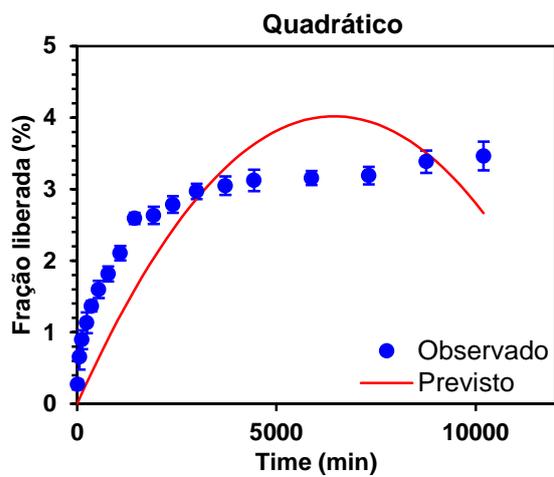
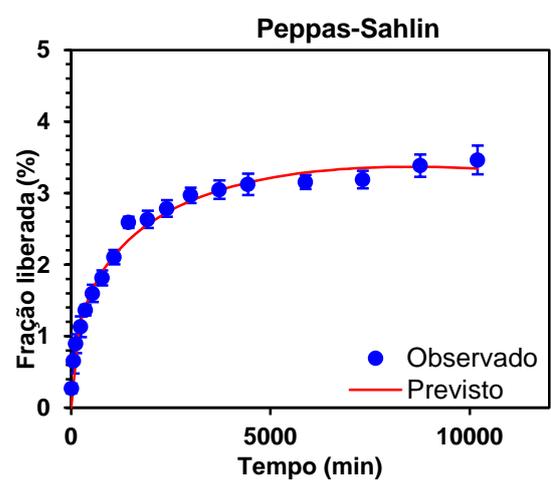
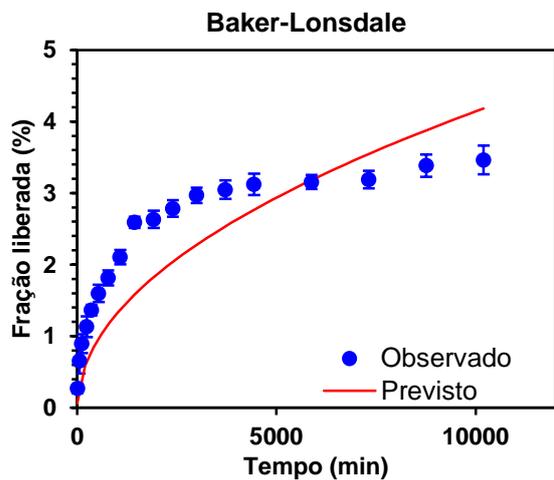
Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 30% m/m de ibuprofeno.





Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 10% m/m de sulfadiazina de prata





Gráficos dos modelos matemáticos de ajuste para dissolução dos fármacos para o filme de PBAT e PCL 20% m/m de sulfadiazina de prata

