



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

**INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM FIBRAS
DE POLI ETILCELULOSE ELETROFIADAS PARA LIBERAÇÃO
CONTROLADA PARA APLICAÇÃO EM ADESIVOS
TRANSDÉRMICOS**

Daiany Helscher da Silva

**Toledo – PR
2022**



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

**INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM FIBRAS
DE POLI ETILCELULOSE ELETROFIADAS PARA LIBERAÇÃO
CONTROLADA PARA APLICAÇÃO EM ADESIVOS
TRANSDÉRMICOS**

Daiany Helscher da Silva

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

**Orientador(a): Reinaldo Aparecido Bariccatti
Coorientador(a): Douglas Cardoso Dragunski**

**Toledo – PR
2022**

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

Helscher da Silva, Daiany
INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM FIBRAS DE POLI
ETILCELULOSE ELETROFIADAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA
APLICAÇÃO EM ADESIVOS TRANSDÉRMICOS / Daiany Helscher da
Silva; orientador Reinaldo Aparecido Bariccatti;
coorientador Douglas Cardoso Dragunski. -- Toledo, 2022.
50 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Toledo) --
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de
Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em
Química, 2022.

1. Nanofios. 2. Fármacos. 3. Liberação controlada. 4.
Polímeros. I. Aparecido Bariccatti, Reinaldo, orient. II.
Cardoso Dragunski, Douglas, coorient. III. Título.



DAIANY HELSCHER DA SILVA

Incorporação de diclofenaco de sódio em fibras de poli etilcelulose eletrofiadas para liberação controlada para aplicação em adesivos transdérmicos

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:

Por Videoconferência

Orientador - Reinaldo Aparecido Bariccatti

Por Videoconferência

Cleber Antonio Lindino

Por Videoconferência

Guilherme Garcia Bessegato

Toledo, 2 de setembro de 2022



AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida concedida, aos meus pais Miria Olivia Helscher e Luiz Gomes da Silva, que mesmo com todo sacrifício, tornaram possível a realização dos meus sonhos, sempre com todo amor, confiança e compreensão. Dedico a vocês essa conquista!

Ao meu esposo Carlos Alexandre Petry que sempre esteve ao meu lado, sendo meu alicerce, me apoiando e ajudando em todos os momentos. Obrigada por contribuir com uma das etapas mais importantes da minha vida.

Ao meu orientador e coorientador, os professores Dr. Reinaldo Aparecido Bariccatti e Douglas Cardoso Dragunski, por todo ensinamento, paciência e dedicação, contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal. São pessoas extraordinárias, na qual me inspiro, sem dúvidas excelentes profissionais.

Aos meus colegas e amigos do mestrado que estiveram ao meu lado dispostos a ajudar com toda paciência e compreensão.

Estendo também o meu agradecimento a UNIOESTE - Toledo, ao Programa de Pós-Graduação Química (PPGQUI) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo apoio ao presente trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Eletrofiação	16
2.2 Poli Etilcelulose	16
2.3 Anti-inflamatórios não esteroidais	17
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1 Preparo das soluções poliméricas	18
3.2 Parâmetros para eletrofiação	19
3.3 Caracterização dos fios	20
3.4 Estudo de Liberação.....	20
3.5 Planejamento Fatorial Completo.....	21
3.6 Cinética de liberação.....	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
4.1 Caracterização das fibras	22
4.1.1 Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	22
4.1.2 Características morfológicas das fibras.....	22
4.1.3 Análise térmica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	23
4.2 Obtenção da curva padrão.....	25
4.3 Estudo da cinética de liberação.....	26
4.4 Planejamento fatorial completo	33
4.5 Modelo cinético.....	35
5. CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39
APÊNDICES.....	43

Apêndice 1	43
Apêndice 2	44
Apêndice 3	45
Apêndice 4	46
Apêndice 5	47
Apêndice 6	48
Apêndice 7	49
Apêndice 8	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ATR – Refletância total atenuada

CAPES – Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior

DMAc – Dimetilacetamida

DS – Diclofenaco de sódio

DSC – Calorimetria exploratória diferencial

ETC – Etilcelulose

ETE – Estações de tratamento de esgoto

FTIR – Infravermelho com transformada de Fourier

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

THF – Tetrahydrofurano

UV/Vis – Ultravioleta/Visível

m/m – Massa/massa

v/v – Volume/volume

kV – Quilovolt

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Parâmetros para eletrofiação das soluções poliméricas.	19
Tabela 2. Análise da concentração liberada de fármaco para o tempo de 100 min.	26
Tabela 3. Análise da concentração liberada de fármaco em água destilada.	29
Tabela 4. Análise da concentração liberada de fármaco em água destilada.	30
Tabela 5. Análise da concentração liberada de fármaco em soro fisiológico 0,9% m/v.....	31
Tabela 6. Matriz de planejamento 2^4	34
Tabela 7. Valores com os efeitos, suas estimativas, desvio padrão e significância (5%) de cada variável estudada. Legenda: Temperatura (A), Força iônica (B), Concentração de fármaco (C) e Tempo (D).....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura química da Etilcelulose.	17
Figura 2. Estrutura química do diclofenaco de sódio	18
Figura 3. Espectros de FTIR para as fibras de ETC sem fármaco (0%) e com adição de fármaco (3% e 5%).	22
Figura 4. Imagens de microscopia eletrônica de varredura para (a) fibra de ETC sem o fármaco 0% (m/m); (b) fibra de ETC eletrofiada com 3% (m/m) de fármaco; (c) fibra de ETC eletrofiada com 5% (m/m) de fármaco.....	23
Figura 5. Análise do termograma de DSC para as fibras de ETC eletrofiada com 3% (m/m) de fármaco.....	24
Figura 6. Análise do termograma de DSC para as fibras de ETC eletrofiada com 5% (m/m) de fármaco.....	24
Figura 7. Espectros de absorção na região do ultravioleta para obtenção da curva padrão.....	25
Figura 8. Absorbância das soluções padrões em 275 nm (curva padrão) do DS.....	26
Figura 9. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em água destilada com pH 6 cuja temperatura de 25 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.	27
Figura 10. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em água destilada com pH 6 cuja temperatura de 35 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.	28
Figura 11. Espectro obtido após 3 dias de liberação em água destilada com 3% (m/m) de Fármaco.	29
Figura 12. Espectro obtido após 3 dias de liberação em água destilada com 5% (m/m) de Fármaco.	30
Figura 13. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em soro fisiológico 0,9% com pH 6 cuja temperatura de 25 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.	32

Figura 14. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em soro fisiológico 0,9% com pH 6 cuja temperatura de 35 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.....	33
Figura 15. Gráfico da quantidade de fármaco liberada do filme eletrofiado com 3% de diclofenaco de sódio em soro fisiológico 0,9%, representada pelo modelo matemático de Higuchi.....	36
Figura 16. Gráfico da quantidade de liberada do filme eletrofiado com 5% de diclofenaco de sódio para solução de liberação de água destilada representada pelo modelo matemático de Higuchi.	37

INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM FIBRAS DE POLI ETILCELULOSE ELETROFIADAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA APLICAÇÃO EM ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Daiany Helscher da Silva

Resumo

O aumento no uso de medicamentos vem gerando grandes impactos no organismo dos seres humanos, nem sempre positivos. Dentre eles pode-se citar algumas reações adversas, como alergia, toxicidade, lesões hepáticas causadas pelo uso prolongado dos medicamentos. Nos últimos 5 anos foram publicados mais de 46 mil artigos envolvendo fármacos e polímeros segundo o Portal de Periódicos da CAPES, com o objetivo de reduzir os efeitos negativos, controlar de forma adequada a quantidade aplicada ao paciente, aumentar o tempo de contato entre o fármaco e a derme, reduzindo sua toxicidade e minimizando a poluição ao meio ambiente, devido à baixa quantidade do fármaco exposta ao organismo vivo. Nesta perspectiva, este artigo aplicou a eletrofiação para produção de nano/microfios de poli etilcelulose com a incorporação do fármaco (diclofenaco de sódio) e estudo de liberação do fármaco em meio aquoso. A membrana obtida foi caracterizada pelas técnicas FTIR, MEV e DSC. Para estudo de liberação foi executado um planejamento fatorial completo em duplicata, onde alterou-se o tempo de liberação, a temperatura, a concentração de fármaco incorporada na fibra e a força iônica do meio. Segundo os resultados obtidos as três primeiras variáveis causaram um aumento da liberação do fármaco e o efeito da força iônica causou uma redução. Aplicou-se um modelo de liberação de Higuchi e foi obtido uma constante de $2,82 \pm 0,06 \times 10^{-5} \text{ min}^{0,5}$ para solução com temperatura de 35 °C, água destilada e a concentração do fármaco de 5% (melhores condições de liberação). Conclui-se que o sistema pode ser aplicado em curativos transdérmicos, entretanto, o efeito de força iônica não pode ser desconsiderado pois, tem um efeito negativo na quantidade liberada.

Palavras chave: nanofios; fármacos; liberação controlada; polímeros.

INCORPORATION OF SODIUM DICLOFENAC IN ELECTROPHATED POLY ETHYCELLULOSE FIBERS FOR CONTROLLED RELEASE FOR APPLICATION IN TRANSDERMAL ADHESIVES

Daiany Helscher da Silva

Abstract

The increase in the use of medicines has generated great impacts on the human body, not always positive. Among them, we can mention some adverse reactions, such as allergy, toxicity, liver damage caused by prolonged use of drugs. In the last 5 years, more than 46,000 articles were published involving drugs and polymers according to the CAPES Periodicals Portal, with the aim of reducing the negative effects, adequately controlling the amount applied to the patient, increasing the contact time between the drug and the dermis, reducing its toxicity and minimizing pollution to the environment, due to the low amount of the drug exposed to the living organism. In this perspective, this article applied electrospinning for the production of nano/microwires of poly ethyl cellulose with the incorporation of the drug (sodium diclofenac) and study of drug release in aqueous medium. The membrane obtained was characterized by FTIR, SEM and DSC techniques. For the release study, a complete factorial design was performed in duplicate, where the release time, temperature, drug concentration incorporated in the fiber and the ionic strength of the medium were changed. According to the results obtained, the first three variables caused an increase in drug release and the effect of ionic strength caused a reduction. A Higuchi release model was applied and a constant of $2.82 \pm 0.06 \times 10^{-5} \text{ min}^{0.5}$ was obtained for a solution with a temperature of 35 °C, distilled water and a drug concentration of 5% (best release conditions). It is concluded that the system can be applied in transdermal dressings, however, the effect of ionic strength cannot be disregarded as it has a negative effect on the amount released.

Keywords: nanowires; drugs; controlled release; polymers.

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos, em sua grande maioria, são ingeridos oralmente para o tratamento de diversas patologias. Apesar de todos os benefícios, podem gerar efeitos colaterais graves se estes forem mal posicionados/administrados. O que se leva em consideração na prescrição dos medicamentos, além da enfermidade, são as condições clínicas do paciente, se tornando um fator imprescindível para sua administração. Deste modo, a via oral nem sempre se torna possível para alguns tratamentos, sendo necessário o desenvolvimento de outras técnicas e meios de tratamento, como por exemplo a liberação transdérmica controlada de fármacos incorporados em polímeros [1].

Uma das formas de produção destes polímeros é por meio da técnica de eletrofiação. As estruturas fibrosas decorrentes da eletrofiação são produzidas mediante aplicação de forças eletrostáticas às soluções poliméricas. Estas estruturas podem variar de espessura e área superficial, ganhando uma grande atenção nos últimos anos devido a sua larga utilização na indústria farmacêutica como uma técnica de baixo custo que possui inúmeras aplicações [2].

Dentre os polímeros que podem ser eletrofiados evidencia-se uma grande utilização de polímeros naturais, como a celulose, devido ao menor tempo de degradação biológica, baixo custo e toxicidade, gerando resíduos biodegradáveis ao meio ambiente, otimizando o custo de produção [3]. A celulose é um dos polímeros mais abundantes encontrados na natureza. É um componente insípido e inodoro com estrutura fibrosa, não-tóxica para humanos e animais e é praticamente insolúvel em água [4]. A utilização dos ésteres e éteres na estrutura da celulose atuam como modificadores da celulose, aumentando a família de derivados da celulose que podem atuar como biomateriais. Biomateriais à base de celulose são amplamente utilizados como modelos biocompatíveis para projetar novos sistemas de entrega de drogas com uma ampla gama de aplicações farmacêuticas [5].

A partir disso, pode-se destacar a etilcelulose, um éter etílico de celulose, sendo o mais estável dos derivados de celulose. É um material biocompatível e aprovado pela Food and Drug Administration [5], podendo ser amplamente utilizado na indústria farmacêutica na formulação de um medicamento, para o tratamento de diversas patologias em geral.

Um fator importante que está diretamente ligado a composição da formulação do fármaco são as taxas de liberação, pois respaldam os diferentes graus dos polímeros, suas proporções, os processos que envolvem sua produção e as solubilidades dos excipientes e fármacos que serão utilizados [6].

De acordo com Lopes e colaboradores, a melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Dentro das várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função [7].

Para os mecanismos de difusão, se as matrizes utilizadas forem hidrofóbicas, o domínio da liberação de uma substância ativa ocorrerá por meio da erosão ou pelos poros, com base nas propriedades do fármaco e excipiente que serão empregados [8]. Porém, quando são utilizadas matrizes hidrofílicas, a liberação do fármaco está relacionada a transição de dois estados, vítreo para maleável, ocorrendo assim, a penetração da água [9].

Desta forma, a eletrofiação se tornou um método cada vez mais empregado para a incorporação e liberação controlada de fármacos, pois é capaz de produzir fibras em escalas micrométricas ou nanométricas devido a forças eletrostáticas que superam a tensão superficial da solução durante a síntese. Os polímeros biodegradáveis são muito empregados, os quais podem ser aplicados em várias áreas como catálise, adsorção, entre outras [10].

Diante deste cenário, várias pesquisas estão sendo realizadas em relação a utilização dos filmes poliméricos na liberação transdérmica para administração de fármacos, devido a inúmeros problemas encontrados perante a ingestão via oral. A utilização da administração de fármacos por ação transdérmica possui grande capacidade de absorção pela pele a uma taxa predeterminada evitando assim a passagem do fármaco pelo fígado, possui grande custo-benefício pela sua facilidade de operação, liberação simultânea [11].

Segundo os levantamentos bibliográficos, não observou-se trabalhos semelhantes realizados à este artigo. Nesta perspectiva, foi realizado estudos do fármaco diclofenaco sódico, um anti-inflamatório não esteroide (AINEs) que pode ser utilizado em contato com a pele, para evitar dores lombares, torcicolos e outros processos inflamatórios das articulações [12], incorporado as fibras poliméricas de poli etilcelulose, para futura aplicação de curativos transdérmicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Eletrofiação

O aparelho eletrofiador consiste basicamente de um coletor, uma fonte de energia com alta voltagem, um injetor (seringa) com agulha e uma bomba. No injetor a solução polimérica será introduzida e submetida a um campo elétrico com alta tensão [13].

Mediante o campo elétrico, a solução polimérica é lançada em forma de jatos eletrificados ao coletor, esse fato ocorre devido a tensão superficial ser vencida pelas forças eletrostáticas presentes no meio [14].

Com a aplicação da tensão, ocorre a formação de um cone, chamado Cone de Taylor, no qual há o lançamento de um jato eletro-hidrodinâmico devido as forças eletrostáticas presentes [15]. Quando essas forças eletrostáticas são superadas, um jato fino e longo sai do Cone de Taylor, sendo lançado e atraído pelo coletor que, ao evaporar o solvente, se tornam fios poliméricos com dimensões inferiores a 1 μm aderidos ao coletor [13].

As fibras poliméricas podem ser utilizadas como um meio de transporte do fármaco, possibilitando o encapsulamento no interior da sua matriz polimérica, preservando, assim, da degradação enzimática [16].

Uma das vantagens desta técnica é aumentar a área superficial com intuito de favorecer a liberação, ou seja, quanto maior a área superficial, maior será a liberação de substâncias ativas [17]. Assim, a liberação controlada faz com que o fármaco possa ser administrado no paciente com uma concentração menor e por longos períodos, causando menos danos ao organismo [7].

2.2 Poli Etilcelulose

Muitas classes de polímeros têm sido utilizadas para a liberação controlada de fármacos. Com base em suas diferentes permeabilidades, estes polímeros podem ser utilizados tanto para matriz quanto para o revestimento na liberação do fármaco. Diante disso, destaca-se a etilcelulose (ETC), um éter etílico de celulose. Em sua composição possui características que permitem uma flexibilidade na otimização de formulações, como: disponibilidade em uma ampla faixa de viscosidade; graus de solubilidade em uma variedade de solventes orgânicos; e miscibilidade com vários materiais solúveis em água que permitem a permeabilidade [5].

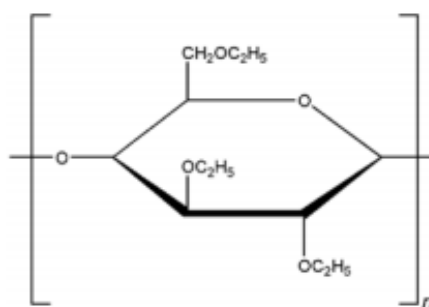


Figura 1. Representação da estrutura química da Etilcelulose [18].

Tipicamente hidrofóbica por natureza, a etilcelulose, apesar de insolúvel, é permeável pela água na faixa do pH fisiológico, o que permite que se obtenha uma membrana semipermeável capaz de controlar a liberação de fármacos [19].

Com isso, a etilcelulose tem a capacidade de melhorar a atuação fisiológica de bioativos através da eficácia na utilização de formas farmacêuticas da liberação controlada, com o mascaramento de sabor, implantes, encapsulamento, curativos transdérmicos entre outros fatores [20]. Devido a essas características, é amplamente aplicada na indústria biomédica e farmacêutica por mais de meio século [20].

2.3 Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) se classificam entre os medicamentos de venda liberada mais populares em todo o mundo, constituindo 5% de todos os medicamentos prescritos pelos médicos. Os AINEs possuem formas ionizadas com capacidade de se ligar às proteínas devido a presença de propriedades anfifílicas, resultantes dos grupos hidrofílicos e lipofílicos [21-23].

Os AINEs são usados em tratamentos de pacientes que sofrem de dores crônicas, osteoartrite, artrite reumatoide, dores pós-operatórias e até mesmo como analgésicos e antipiréticos [24], possui capacidade viciante, gerando inúmeros problemas de dependência [25].

Existem vários estudos sobre a aplicação de AINEs em doenças, nos quais citam que o fármaco pode oferecer um efeito significativo para tratamento do Alzheimer, servindo como um bloqueio da ciclooxigenase, diminuindo assim, os níveis de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, que estão associados a doença [26-30].

No entanto, alguns estudos indicam a ocorrência de comprometimento cognitivo em pacientes que fazem o uso do medicamento aspirina e risco de demência em idosos, gerando assim grandes preocupações com os efeitos neurotóxicos causados [31,32].

Mesmo com uma larga escala terapêutica, os AINEs causam diversos efeitos colaterais de alto grau, como distúrbios gastrointestinais, problemas cardiovasculares, renais e hepatotoxicidade [33,34].

O diclofenaco de sódio (DS), Figura 2, é um AINEs usado no tratamento de diversas doenças inflamatórias como artrite, espondilite anquilosante, dor muscular aguda entre outras. A ampla aplicação deste medicamento, muitas vezes sem prescrição médica, vem gerando grande resistência à degradação metabólica no corpo humano resultando assim na grande quantidade de liberação desse fármaco ao meio ambiente [35,36,23].

Os produtos farmacêuticos que são descartados incorretamente de forma exagerada pelo ser humano estão sendo cada vez mais encontrados nas estações de tratamento de esgoto (ETE), entre eles, o fármaco diclofenaco representa um dos fármacos mais detectados. Atualmente, o diclofenaco foi considerado um grande poluente ambiental devido à bioacumulação nos organismos vivos [37,38]. Portanto, a redução efetiva dessas drogas é de grande importância para minimizar seu acúmulo no meio ambiente, assim, o uso do sistema de liberação transdérmico de fármacos pode ser uma rota interessante para reduzir os impactos causados no organismo dos seres vivos e meio ambiente.

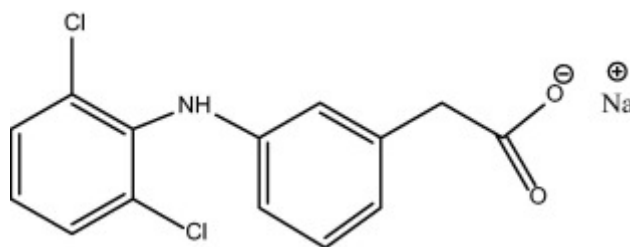


Figura 2. Estrutura química do diclofenaco de sódio [39].

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Preparo das soluções poliméricas

As soluções poliméricas foram preparadas utilizando 10% (m/m) de Poli Etilcelulose (Sigma-Aldrich), com duas diferentes concentrações do fármaco Diclofenaco de Sódio 3% e 5% (m/m). Para solubilização foram utilizados os solventes tetrahidrofurano e dimetilacetamida (Neon,

Brasil) na proporção 1:4 (v/v). Essa solução foi mantida sob agitação magnética constante até a completa solubilização, por um período aproximado de 24 horas. Para o estudo de liberação foi utilizado água destilada e soro fisiológico 0,9% (Sorimax).

Preparou-se também solução de 10% (m/m) de Poli Etilcelulose sem a adição do fármaco, com os solventes tetrahidrofurano (THF) e dimetilacetamida (DMAc) na proporção 1:4 (% v/v), para as análises de caracterização do polímero.

3.2 Parâmetros para eletrofiação

Para a síntese das fibras por eletrofiação foram utilizados os parâmetros para cada solução polimérica que estão dispostos na Tabela 1, estes foram otimizados pelo grupo de pesquisa em trabalhos anteriores [40].

Primeiramente, 5 mL da solução contendo somente o polímero, sem a adição do fármaco 0% (m/m), foram submetidos ao processo de eletrofiação Posteriormente, foram eletrofiadas 10 mL de cada solução contendo 3% e 5% (m/m) de fármaco.

A eletrofiação foi realizada em um eletrofiador estático, com temperatura de 20 °C, obtendo a umidade relativa do ar entre 39 e 45%. As soluções foram colocadas em uma seringa de vidro graduada de 5 mL e 10 mL, de acordo com a quantidade de cada solução, e acoplado uma agulha de diâmetro interno de 0,7 mm. A seringa foi anexada a uma bomba de infusão, cujo conector de polo positivo foi acoplado na ponta da agulha e o conector de polo negativo e o fio terra foram conectados à placa coletora de aço inox, que foi coberta com papel alumínio. O coletor foi posicionado alinhando-se a ponta da agulha a uma distância de 16 cm.

Tabela 1. Parâmetros para eletrofiação das soluções poliméricas.

Concentração de Fármaco (%)	Vazão da Solução (mL h ⁻¹)	Tensão (kV)	Distância da agulha ao coletor (cm)
0%	0,5	18	16
3%	0,9 – 0,5	17 – 18	16
5%	0,5 – 0,4	18 – 19	16

Fonte: A Autora.

3.3 Caracterização dos fios

Em sequência, realizou-se a caracterização dos filmes contendo 3% e 5% (m/m) de fármaco, utilizando-se infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia óptica e a análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Para caracterizar os principais grupos funcionais, obteve-se os espectros das fibras poliméricas pura e com a incorporação do fármaco pela análise dos espectros do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), utilizando o módulo de Refletância Total Atenuada (ATR) em um instrumento de Espectrômetro Perkin-Elmer FTIR, com resolução de 2 cm^{-1} e 9 varreduras para o espectro na faixa da região de 4000 a 400 cm^{-1} .

A comprovação da formação de fios, foi visualizado pelo equipamento de microscópio de luz polarizada Eclipse E2000 da Nikon, cujo módulo da imagem Motic Live, sendo observadas no software Motic Images Plus 2.0.

Observou-se as características morfológicas das fibras por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV). Nesta análise foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura marca Zeiss EVO10. As amostras foram fixadas no porta amostras sobre uma fita de carbono dupla face, sendo posteriormente secas e metalizadas com uma fina camada de ouro na superfície pela técnica de *sputtering*.

As propriedades térmicas e as interações entre o polímero e o fármaco, foram analisadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC) em analisador térmico Shimadzu DSC 60. As condições experimentais utilizadas na célula DSC60 Shimadzu foram: atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} ; razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ até a temperatura de $190\text{ }^{\circ}\text{C}$; cadinho de alumínio e massa de amostra entre 5 e 10 mg.

3.4 Estudo de Liberação

Para os estudos da cinética de liberação, utilizou-se a metodologia univariada e metodologia fatorial completa. Foi observado o comportamento de liberação do filme contendo o fármaco de 3% e 5% (m/m) variando-se o tempo de liberação, temperatura e a solução de liberação. As análises foram realizadas em duplicata.

Pesou-se exatamente 0,0148 g e 0,0146 g das fibras poliméricas contendo 3% e 5% (m/m) de fármaco, respectivamente, cortadas em formato de circunferência (diâmetro de 30 mm), as

quais foram acopladas em um aparato de aço inoxidável e disposto no fundo de um béquer de vidro 25 mL. A membrana ficou completamente submersa no meio de liberação.

Na primeira etapa, realizou-se a liberação das fibras que continham o fármaco utilizando 11 mL de água destilada, à temperatura de 25 °C e pH igual a 6. A água foi adicionada ao béquer contendo o filme e colocado em agitação na Incubadora Shaker com agitação orbital de 80,7 rotações e temperatura de 25,0 °C, medindo-se o tempo com um cronômetro. As alíquotas de 2 mL foram retiradas nos tempos de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 minutos, com reposição.

Nos tempos mencionados, as amostras foram analisadas por espectrofotometria de absorção molecular UV/Vis entre 500 e 190 nm por um espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-1800. Em seguida, a amostra foi retornada ao sistema de liberação. Posteriormente a todas as coletas, mediu-se o pH da solução com um pHmetro de bancada Bel Engineering PHS3BW.

Para segunda etapa, realizou-se o mesmo procedimento descrito acima, porém, variando a temperatura de 25 °C para 35 °C em ambas as membranas de concentrações diferentes de diclofenaco.

Realizou-se um terceiro estudo variando somente a solução de liberação, utilizando-se a soro fisiológico 0,9% m/v (NaCl), como forma de avaliar a influência da força iônica. Pesou-se 0,0148 g e 0,0149 g dos filmes contendo 3% e 5% (m/m) de fármaco respectivamente.

3.5 Planejamento Fatorial Completo

Os dados foram tratados conforme planejamento fatorial completo utilizando-se o programa Action 2.9 para verificar as interações entre as variáveis: temperatura (°C), força iônica (soro fisiológico 0,9% m/v e água destilada), concentração de fármaco (%) e tempo de liberação (min).

3.6 Cinética de liberação

Aplicou-se o modelo de cinética liberação de ordem 0, 1, 2 e os modelos matemáticos de Higuchi para as melhores e piores condições de liberações neste trabalho.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização das fibras

4.1.1 Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A composição química das fibras obtidas por eletrofição foi analisada por FTIR e os espectros estão apresentados na Figura 3. Na região de 1500 a 2100 cm^{-1} ocorrem as alterações mais acentuadas ao incorporar o fármaco. O espectro contendo somente o polímero ETC 0% (m/m) não apresenta bandas com estrutura vibracional (bandas estreitas). Conforme adiciona-se o fármaco, observa-se o surgimento de bandas estruturadas em 1577 cm^{-1} , atribuídas a grupos funcionais do fármaco no filme de 3% m/m sendo que esta foi acentuada na concentração de 5% m/m esta banda é associada ao estiramento assimétrico do carboxilato.

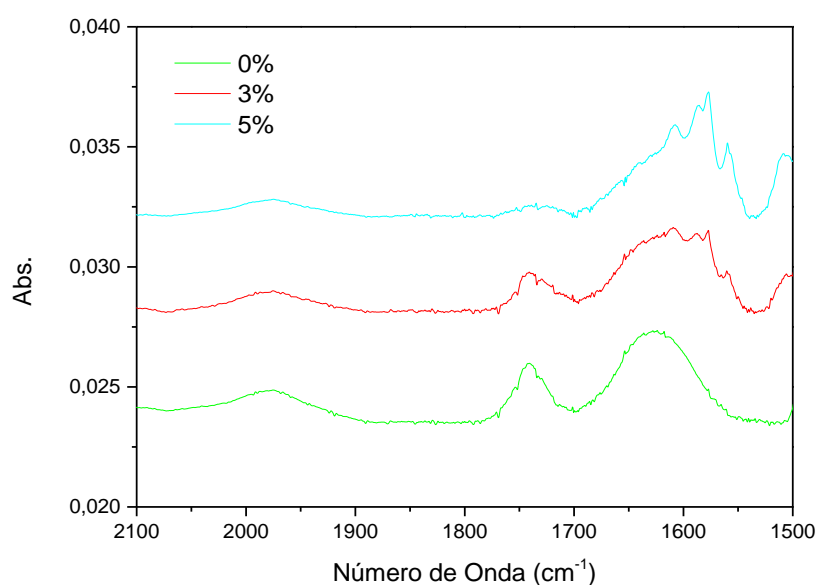


Figura 3. Espectros de FTIR para as fibras de ETC sem fármaco (0%) e com adição de fármaco (3% e 5%).

4.1.2 Características morfológicas das fibras

As imagens da microscopia óptica se encontram nos anexos A e B para 3% (m/m) de fármaco e 5% (m/m) de fármaco respectivamente. Dadas as dimensões nanométricas das fibras, foi necessário analisar os materiais por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

Para avaliação das imagens obtidas pelo MEV, dividiu-se em duas categorias, de acordo com a fibra eletrofiada sem o fármaco e a fibra eletrofiada com adição do fármaco. As imagens

estão apresentadas na Figura 4. Observa-se a modificação significativa na morfologia das fibras (Figura 4), de modo que a fibra que não possui a presença do fármaco detém um diâmetro médio maior (295 ± 96 nm) e ausência de pequenas aglomerações observadas nas fibras com o fármaco. A diferença está relacionada às características físicas e químicas da solução, assim como a sua constante de dielétrica e viscosidade, interferindo diretamente na formação e estabilidade do cone de Taylor, provocando a diferença de homogeneidade dos fios na sua produção.

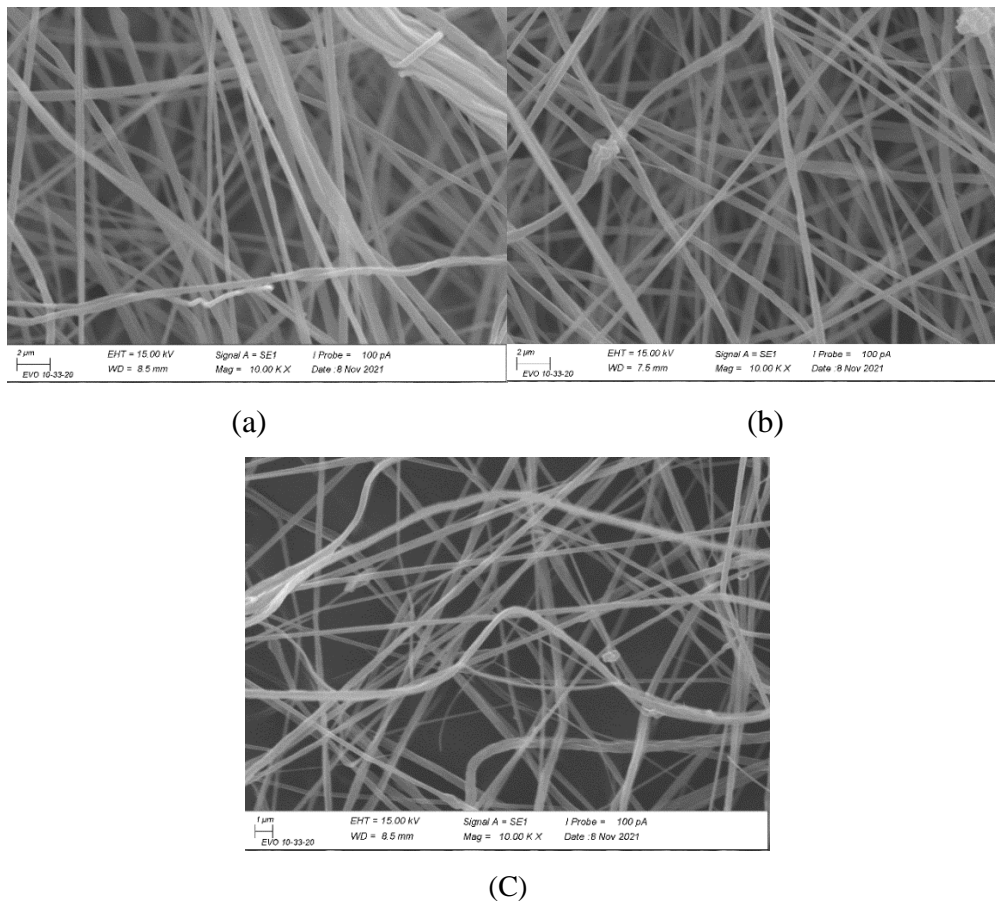


Figura 4. Imagens de microscopia eletrônica de varredura para (a) fibra de ETC sem o fármaco 0% (m/m); (b) fibra de ETC eletrofiada com 3% (m/m) de fármaco; (c) fibra de ETC eletrofiada com 5% (m/m) de fármaco.

4.1.3 Análise térmica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Segundo o termograma (Figura 5 e 6), observa-se dois eventos distintos, um ao redor de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, associado a evaporação de solvente e o segundo evento, próximo de $210\text{ }^{\circ}\text{C}$, que pode estar associado à fusão da ETC, uma vez que o fármaco tem ponto de fusão próximo a $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Fayrouz *et al.*, 2021).

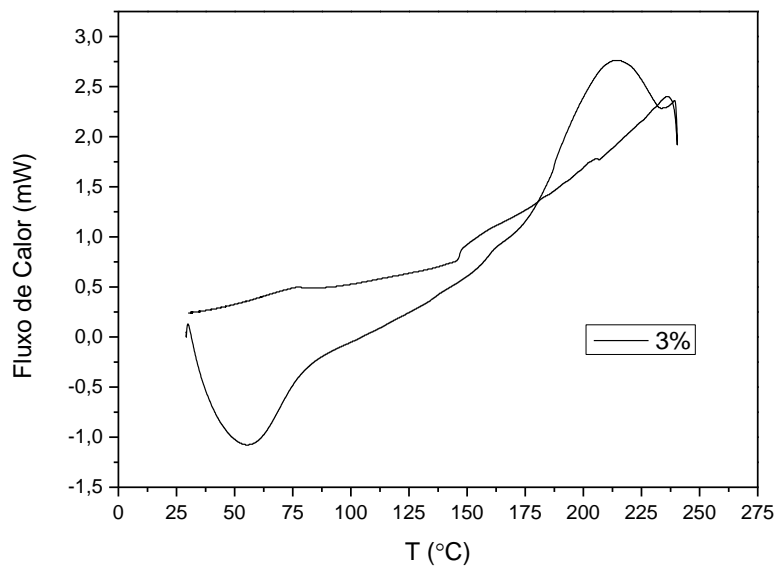


Figura 5. Análise do termograma de DSC para as fibras de ETC eletrofiada com 3% (m/m) de fármaco.

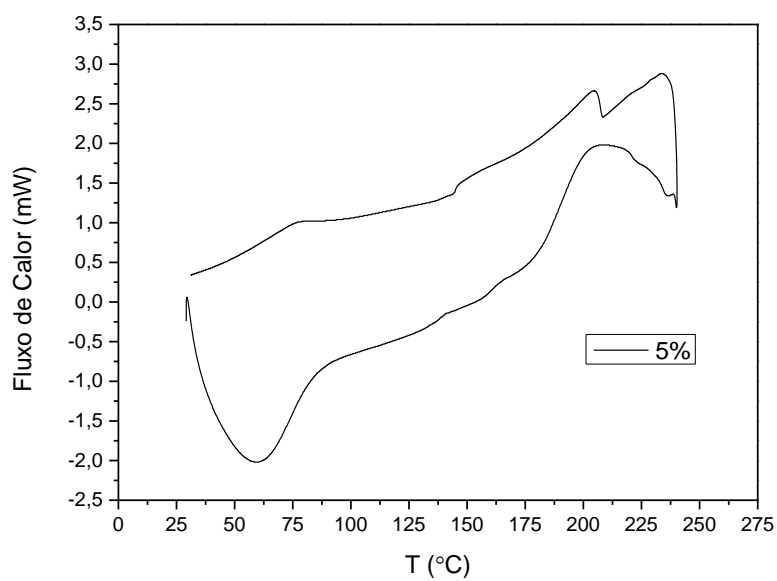


Figura 6. Análise do termograma de DSC para as fibras de ETC eletrofiada com 5% (m/m) de fármaco.

4.2 Obtenção da curva padrão

Foram realizados estudos para demonstrar a liberação do fármaco na solução, para quantificar a liberação do fármaco. Foi adquirida uma curva padrão com diferentes concentrações do fármaco que está apresentada na Figura 7. Nota-se que ocorreu um aumento gradativo da absorbância sem a formação de novas bandas características de agregados ou alteração da linha base característico de espalhamento de luz devido a formação de cristais pouco solúveis.

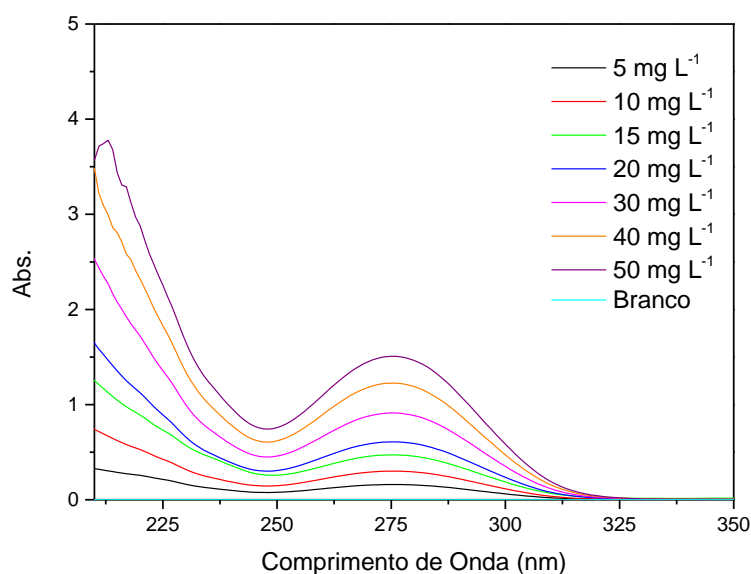


Figura 7. Espectros de absorção na região do ultravioleta para obtenção da curva padrão.

A reta obtida das soluções padrões forneceu um coeficiente angular de $0,0301 \pm 0,0002$ L.mg⁻¹.cm⁻¹, o coeficiente linear se encontra dentro do desvio padrão obtido no ajuste e R^2 superior a 0,999. Com esse valor é possível calcular a concentração do fármaco liberado.

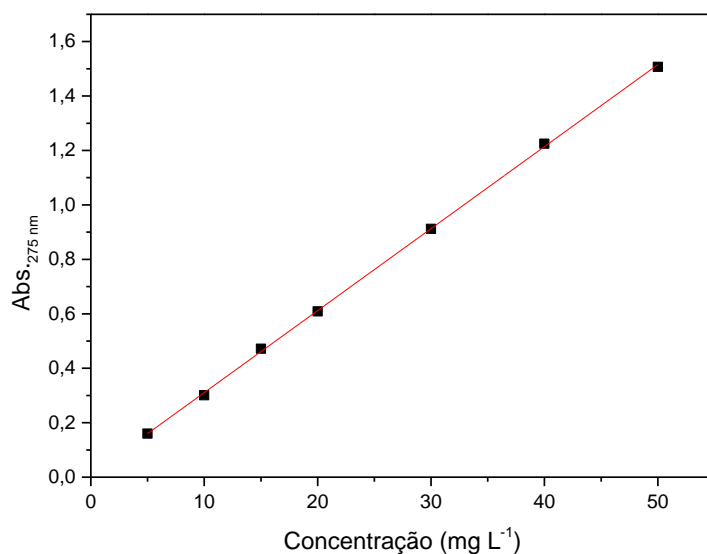


Figura 8. Absorbância das soluções padrões em 275 nm (curva padrão) do DS.

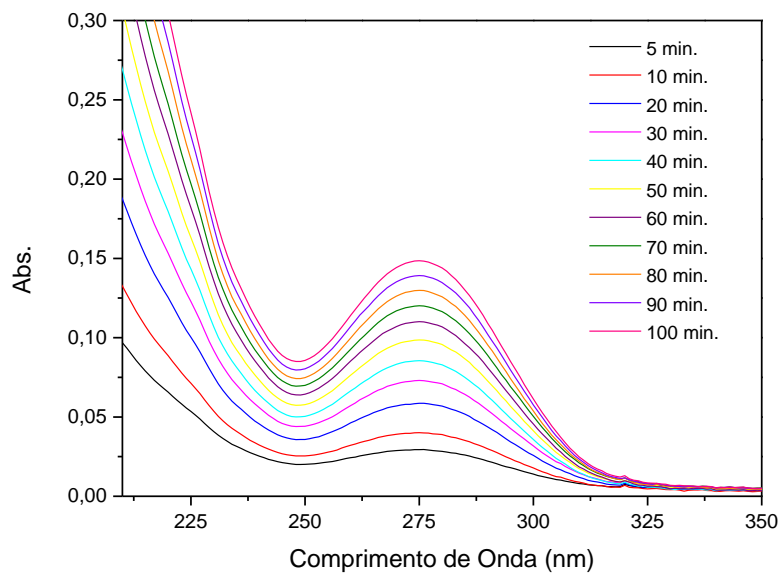
4.3 Estudo da cinética de liberação

Com base nas figuras 9 e 10, foram obtidos os dados da liberação com água destilada e descritos na Tabela 2 para 100 min. Nota-se que o fármaco é liberado durante todo o tempo de estudo, mesmo com um aumento de 10 °C não causou alterações acentuadas em sua liberação.

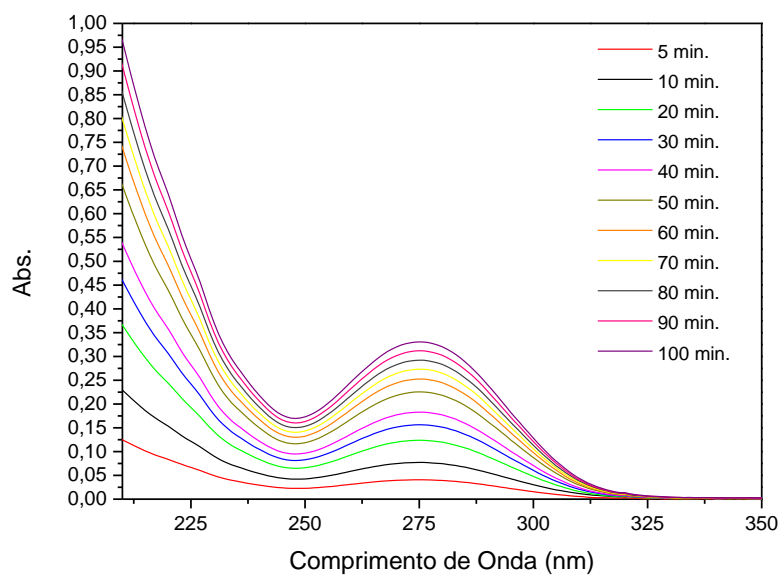
Tabela 2. Análise da concentração liberada de fármaco para o tempo de 100 min.

Solução	Concentração de Fármaco (%)	Temperatura (°C)	Concentração obtida (mg L ⁻¹)
1	3	25	4,92
2	5	25	11,00
3	3	35	5,65
4	5	35	10,56

Fonte: A autora.

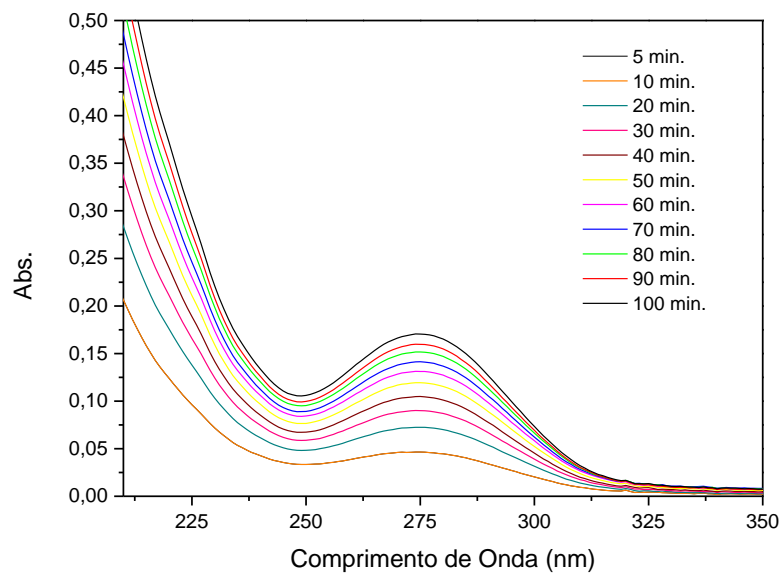


(a)

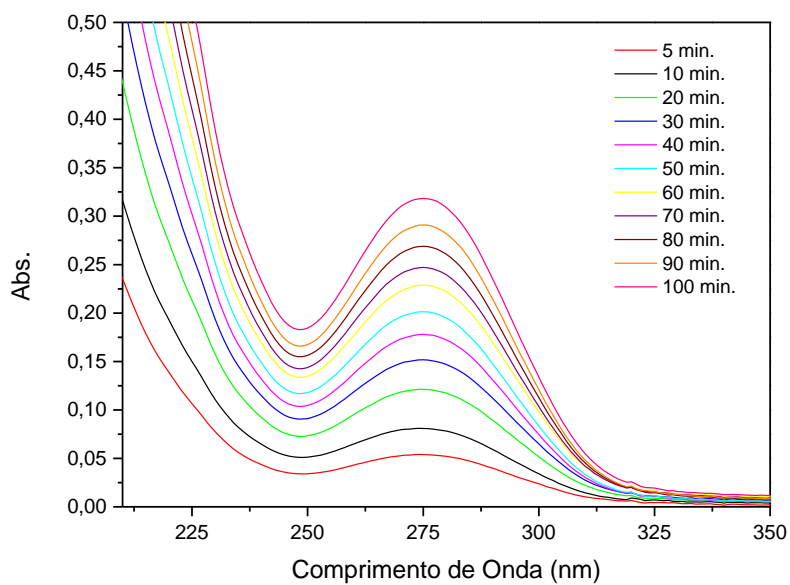


(b)

Figura 9. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em água destilada com pH 6 cuja temperatura de 25 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.



(a)



(b)

Figura 10. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em água destilada com pH 6 cuja temperatura de 35 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.

Conforme o esperado o filme que continha 5% (m/m) de fármaco liberou uma quantidade superior ao filme de 3% (m/m), porém com o aumento da temperatura não houve uma

alteração acentuada na quantidade de fármaco liberada, os resultados referentes a duplicata das análises estão descritos nos anexos C e D.

Foram realizados os estudos com 36 horas (3 dias) de liberação para o filme contendo 3% de fármaco (m/m) e observou-se que o mesmo continua sendo liberado em concentrações constantes durante esse tempo. Os espectros estão representados na Figura 11.

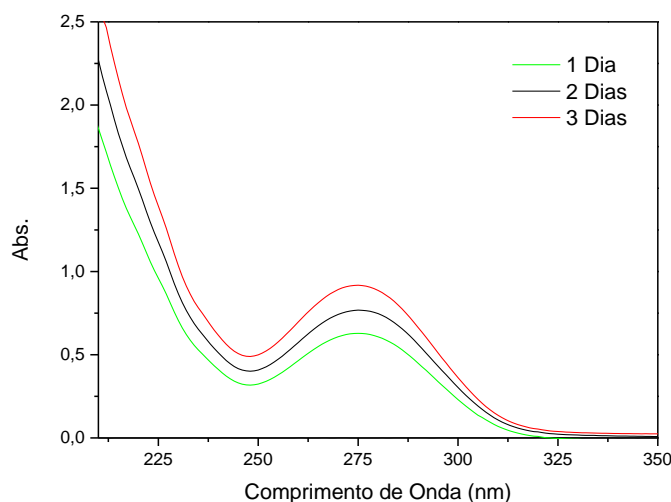


Figura 11. Espectro obtido após 3 dias de liberação em água destilada com 3% (m/m) de Fármaco.

Ao analisar a Figura 11 nota-se que após três dias de estudos a liberação continua ocorrendo cerca de 5 vezes mais do que a concentração obtida com cerca de 100 minutos. Porém, a liberação é mais rápida nas primeiras 24 h e vai diminuindo conforme o passar dos dias. Nesta solução foram incorporadas 21,5 mg de fármaco e a quantidade máxima a ser liberada é de 41,2 mg L⁻¹. A tabela 3 apresenta as quantidades de fármaco liberada com os três dias de estudo.

Tabela 3. Análise da concentração liberada de fármaco em água destilada.

Tempo de liberação (dias)	Concentração de Fármaco na fibra (%)	Concentração liberada (mg L ⁻¹)
1	3	20,90
2	3	25,51
3	3	30,50

Fonte: A autora.

Para solução de 5% (m/m) de fármaco observa-se um salto na liberação nas primeiras 24h e vai diminuindo conforme as demais horas de liberação dispostos na figura 12. Nesta solução foram incorporados 35,5 mg de fármacos, com quantidade máxima de liberação de 66,4 mgL⁻¹.

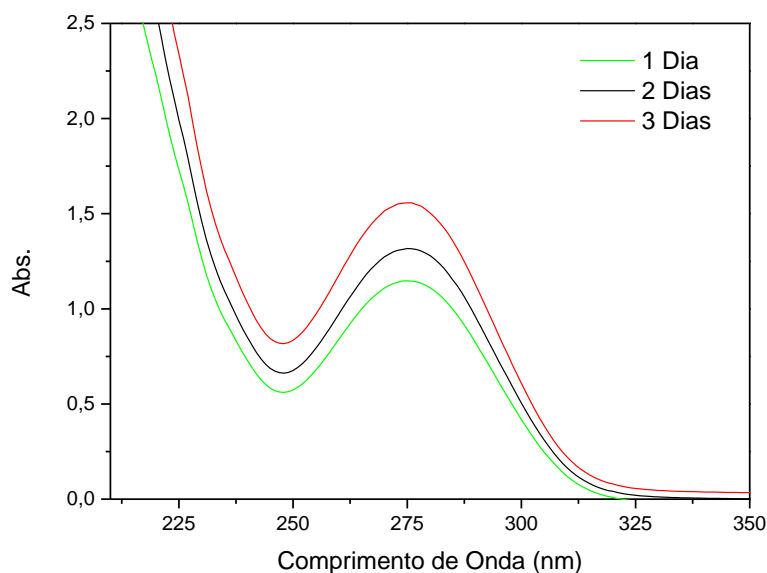


Figura 12. Espectro obtido após 3 dias de liberação em água destilada com 5% (m/m) de Fármaco.

Com base na figura 12 os dados foram descritos na Tabela 4 no qual, descreve as quantidades de fármaco liberado nos 3 dias de liberação.

Tabela 4. Análise da concentração liberada de fármaco em água destilada.

Dias de liberação	Concentração de Fármaco (%)	Concentração liberada (mg L ⁻¹)
1	5	30,11
2	5	43,75
3	5	51,73

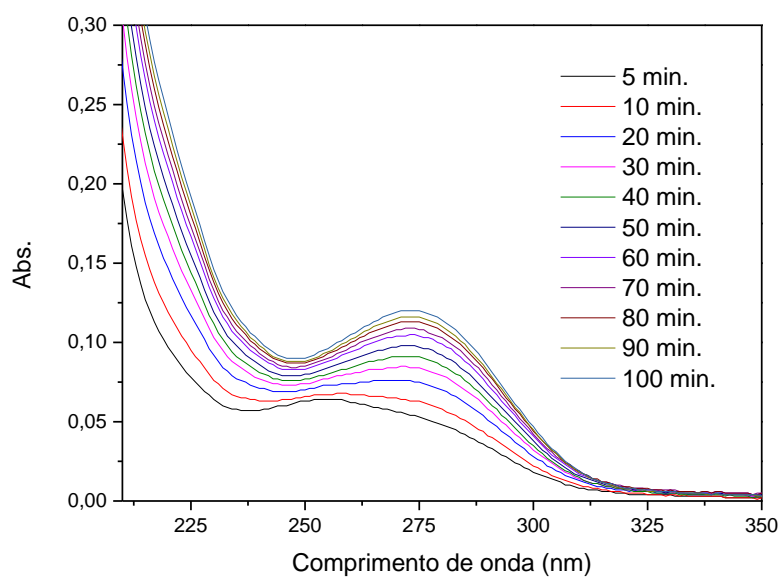
Fonte: A autora.

Comparando os resultados das fibras de 3% (m/m) de fármaco e 5% (m/m), verifica-se que a velocidade de liberação é maior para aquela cuja concentração do fármaco na fibra é maior. Posteriormente, realizou-se o estudo de liberação com o soro fisiológico 0,9% m/v (NaCl) cujo intuito era de simular o suor da pele. Os espectros obtidos com a liberação estão dispostos nas Figuras 13 e 14, cujos os dados da concentração liberada e descritos na Tabela 5.

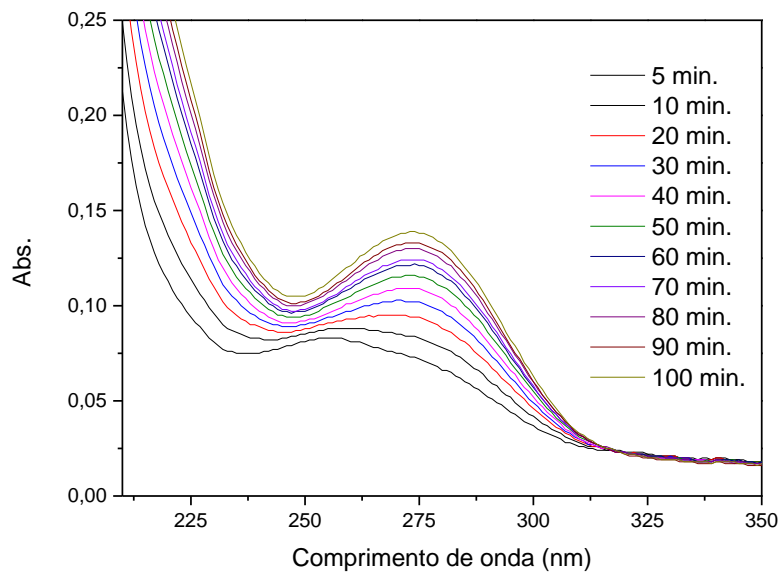
Tabela 5. Análise da concentração liberada de fármaco em soro fisiológico 0,9% m/v.

Solução	Concentração de Fármaco (%)	Temperatura (°C)	Concentração liberada (mg L ⁻¹)
1	3	25	3,99
2	5	25	4,58
3	3	35	2,89
4	5	35	8,44

Fonte: A autora.

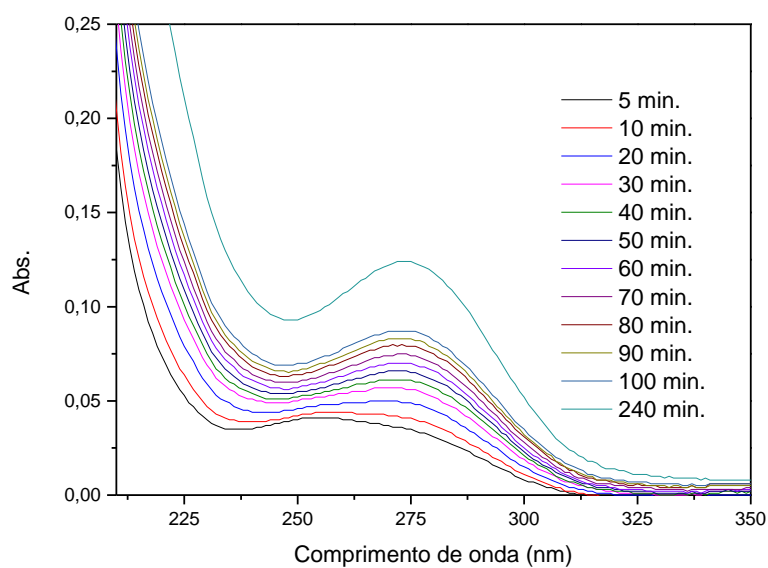


(a)

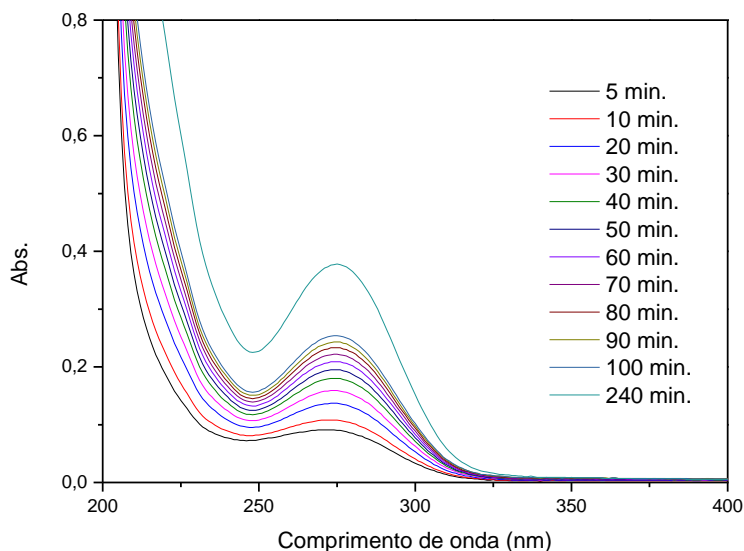


(b)

Figura 13. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em soro fisiológico 0,9% com pH 6 cuja temperatura de 25 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.



(a)



(b)

Figura 14. Espectros de absorção molecular obtidos durante a liberação do fármaco em soro fisiológico 0,9% com pH 6 cuja temperatura de 35 °C para (a) 3% (m/m) de Fármaco e (b) 5% (m/m) de Fármaco.

Nota-se que o fármaco é liberado durante todo o tempo de estudo, porém em concentrações inferiores se comparado com a água destilada. A liberação é rápida até aproximadamente 5 minutos e vai reduzindo conforme o passar do tempo. Os gráficos referente a reanálise estão expostos nos anexos E e F.

Com base nos resultados obtidos para cada estudo, pode-se concluir que utilizando a solução de liberação com soro fisiológico 0,9% m/v, não se obteve resultados tão satisfatórios se comparado com a água destilada. Este efeito pode ser atribuído a adsorção dos íons na superfície do polímero ou a um efeito de gradiente de concentração que reduz a liberação do fármaco.

4.4 Planejamento fatorial completo

Os dados foram submetidos ao planejamento fatorial completo, para avaliação estatística das quatro variáveis utilizadas nas análises de liberação: temperatura (A), força iônica (B), concentração de fármaco (C) e tempo (D).

Na Tabela 6, gerada pelo programa Action 2.9 observa-se a matriz de planejamento e os resultados obtidos nesse trabalho com níveis +1 (maior) e -1 (menor):

Tabela 6. Matriz de planejamento 2⁴.

Amostras	Tempo (min)	Concentração de Fármaco (%)	Solução	Temperatura (°C)	Abs. 1	Abs. 2
1	10	3	0	25	0,040	0,017
2	10	3	0	35	0,046	0,130
3	10	3	0,9	25	0,032	0,063
4	10	3	0,9	35	0,052	0,041
5	10	5	0	25	0,077	0,097
6	10	5	0	35	0,081	0,093
7	10	5	0,9	25	0,066	0,083
8	10	5	0,9	35	0,121	0,108
9	90	3	0	25	0,139	0,091
10	90	3	0	35	0,160	0,438
11	90	3	0,9	25	0,063	0,116
12	90	3	0,9	35	0,104	0,083
13	90	5	0	25	0,312	0,375
14	90	5	0	35	0,291	0,563
15	90	5	0,9	25	0,132	0,133
16	90	5	0,9	35	0,214	0,243

Fonte: A autora.

A Tabela 6 resume os resultados obtidos, para as absorvâncias em 275 nm, realizadas em duplicatas.

Os efeitos e as interações obtidos através do planejamento fatorial completo estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Valores com os efeitos, suas estimativas, desvio padrão e significância (5%) de cada variável estudada. Legenda: Temperatura (A), Força iônica (B), Concentração de fármaco (C) e Tempo (D).

Preditor	Efeitos	Coeficientes			
		Estimativa	Desvio Padrão	Estat.t	P-valor
Intercepto	0,288	0,144	0,013	11,13	6,10E-09
A	0,058	0,029	0,013	2,25	3,86E-02
B	-0,081	-0,041	0,013	-3,13	6,42E-03
C	0,086	0,043	0,013	3,32	4,34E-03
D	0,144	0,072	0,013	5,58	4,13E-05
A:B	-0,024	-0,012	0,013	-0,91	3,77E-01
A:C	-0,003	-0,002	0,013	-0,13	8,97E-01
A:D	0,034	0,017	0,013	1,30	2,12E-01
B:C	-0,018	-0,009	0,013	-0,68	5,06E-01
B:D	-0,079	-0,040	0,013	-3,06	7,51E-03
C:D	0,048	0,024	0,013	1,85	8,33E-02
A:B:C	0,037	0,018	0,013	1,42	1,76E-01
A:B:D	-0,018	-0,009	0,013	-0,71	4,88E-01
A:C:D	0,001	0,001	0,013	0,05	9,61E-01
B:C:D	-0,027	-0,014	0,013	-1,04	3,12E-01
A:B:C:D	0,011	0,006	0,013	0,44	6,63E-01

Fonte: A autora.

Segundo a tabela 7, verifica-se que todos os efeitos principais são significativos (< 5%), e das interações somente a interação B:D é significativa (< 5%). Entre os efeitos que levam a redução da liberação, tem-se o efeito principal da força iônica e a interação entre o tempo de liberação e a força iônica. Podendo assim, controlar melhor a quantidade de fármaco liberado em uma certa quantidade de tempo, dosando a quantidade de fármaco na fibra e a força iônica do meio.

4.5 Modelo cinético

Nesse trabalho foram ajustados os modelos matemáticos de ordem 0, 1, 2 e o modelo de Higuchi para os resultados obtidos com o estudo de liberação do filme contendo 3% (m/m) de fármaco liberado em soro fisiológico a 25 °C e do filme de 5% (m/m) de fármaco liberado em água destilada a 35 °C, que foram os de menor e maior liberação, respectivamente. Os gráficos para os modelos de ordem 0, 1 e 2 encontram-se disponíveis no anexo G e H para 3% (m/m) de fármaco e 5% (m/m) de fármaco respectivamente.

Segundo os modelos testados, o melhor ajuste linear obtido é com o modelo de Higuchi, conforme Equação 1, que demonstra a velocidade de liberação do fármaco de forma controlada e pode ser representada como uma matriz, descrevendo a fração de liberação em função

da raiz quadrada do tempo [7]. Aplicados em matrizes poliméricas esféricas e granuladas para fármacos hidrossolúveis.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t} + b \quad \text{Equação 1}$$

Sendo M_t corresponde a quantidade de fármaco liberada em um tempo t , M_∞ é a quantidade de fármaco liberada no tempo infinito e K_H é a constante de liberação de Higuchi [7].

A Figura 15 corresponde ao filme eletrofiado com 3% de fármaco liberado em soro fisiológico 0,9%, na qual, apresenta-se uma reta cujo coeficiente angular é de $6,96 \pm 0,14 \times 10^{-6}$ e o coeficiente linear se encontra dentro do erro obtido no ajuste e R^2 igual a 0,996.

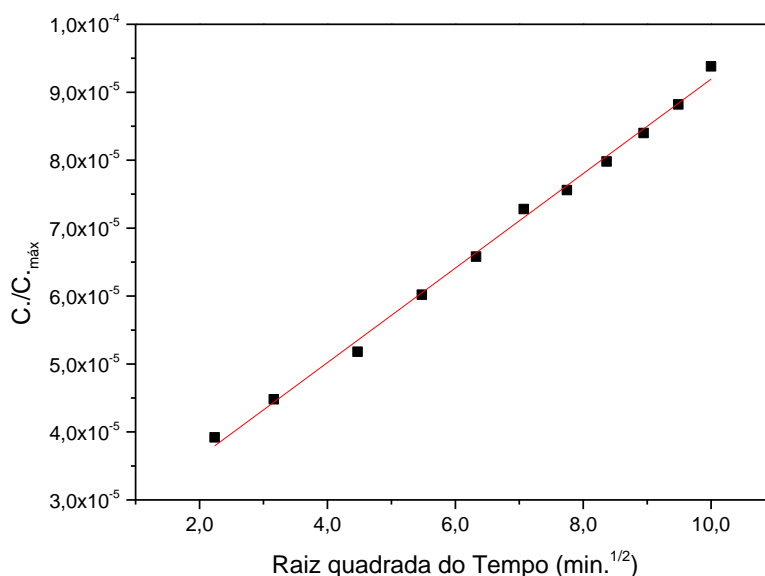


Figura 15. Gráfico da quantidade de fármaco liberada do filme eletrofiado com 3% de diclofenaco de sódio em soro fisiológico 0,9%, representada pelo modelo matemático de Higuchi.

Para solução contendo 5% (m/m) de fármaco, liberado em água destilada, obteve-se uma reta representada na Figura 16, cujo coeficiente angular é de $2,82 \pm 0,06 \times 10^{-5}$ e o coeficiente linear se encontra dentro do erro obtido no ajuste e R^2 igual a 0,995.

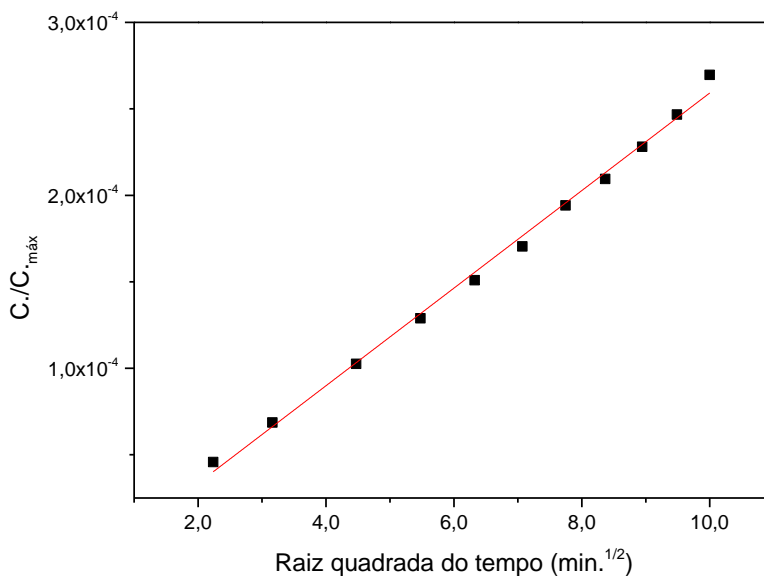


Figura 16. Gráfico da quantidade de liberada do filme eletrofiado com 5% de diclofenaco de sódio para solução de liberação de água destilada representada pelo modelo matemático de Higuchi.

Conforme os gráficos da Figura 15 e 16, o modelo é adequado pois os valores de R^2 são superiores a 0,995 e, segundo as constantes desse modelo, o gráfico que foi obtido nas melhores condições (liberação maior) libera 4 vezes mais rápido do que o obtido nas piores condições (menor liberação).

Segundo os resultados, a substituição da água destilada pelo soro fisiológico 0,9%, reduz significativamente a velocidade de liberação, pois seu efeito é negativo, consequentemente poderíamos utilizar este fator para dosar a quantidade liberada em função do tempo, pois um aumento na concentração do fármaco na fibra, aumentará a quantidade liberada, em contrapartida, uma fibra tratada com NaCl ou contra um meio de força iônica elevada pode reduzir sua liberação.

5. CONCLUSÃO

Foi possível demonstrar a obtenção de fármacos incorporados a fibras como uma alternativa terapêutica de baixo custo, com menos risco a saúde e inúmeras aplicações na indústria farmacêutica e biomédica.

A utilização de sistemas transdérmicos para liberação de fármacos fornece inúmeras vantagens aos pacientes, sendo uma delas, a administração constante e controlada do medicamento. Assim, os riscos causados ao organismo dos seres vivos são diminuídos, como também os impactos ambientais gerados pelo descarte incorreto dos anti-inflamatórios. Por se tratar de compostos biodegradáveis, a utilização dos polímeros como adesivos transdérmicos, são uma boa alternativa para não poluir o meio ambiente. Os resultados obtidos indicam que a liberação do fármaco no sistema eletrofiado de etilcelulose é viável e pode ser controlado por efeito de concentração do fármaco e força iônica.

REFERÊNCIAS

- [1] Kamble, P, Sadarani, B, Majumdar, A, et al. Nanofiber based drug delivery systems for skin: a promising therapeutic approach. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Elsevier. 2017; 41: 124-133.
- [2] Defrates, K, Markiewicz, T, Xue, Y, et al. Air-jet spinning corn zein protein nanofibers for drug delivery: effect of biomaterial structure and shape on release properties. *Materials Science And Engineering: C*, Elsevier. 2021; 118: 111419.
- [3] Araújo, B A, Freitas, L S, Sarmiento, K K F, et al. The application of biodegradable polymers as a sustainable alternative. *Research, Society and Development*, e49010918248. 2021; 10(9): 01-17.
- [4] Valencia, G, Zare, E, Makvandi, P, et al. Self-Assembled Carbohydrate Polymers for Food Applications: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2019; 18(6): 2009-2024.
- [5] Wasilewska, K, Winnicka, K. Ethylcellulose-a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development. *Materials*.2019; 12, 3386: 01-21.
- [6] Ng, K W, Lau, W M. Skin Deep: the basics of human skin structure and drug penetration. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods In Penetration Enhancement*, Springer Berlin Heidelberg, 2015; 3-11.
- [7] Lopes, C M, Lobo, J M S, Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2005; 41(2): 143-154.
- [8] Goyal, R. Macri, L K, Kaplan, H M, et al. Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. *Journal Of Controlled Release*, Elsevier, 2016; 240: 77-92.
- [9] Swain, S, Singh, A P, Yadav, R K. A review on polymer hydrogel and polymer microneedle based transdermal drug delivery system. *Materials Today: Proceedings*, Elsevier, 2021.
- [10] Rossin, A R de S, Oliveira, É L de, Moraes, F A P de, et al. Terapia fotodinâmica em eletrofiação: revisão de técnicas e aplicações. *Química Nova*, São Paulo: SBQ. 2020; 43(5): 613-622.
- [11] Reis, T A. Desenvolvimento de uma formulação tópica contendo fluconazol nanoencapsulado para o tratamento de candidíase vulvovaginal. 2014. xiii, 65 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)—Universidade de Brasília, Brasília, 2014.
- [12] Batlouni, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556–563, 2010.
- [13] Souza, S O L de. Desenvolvimento e Caracterização de Nanofibras Obtidas pela Técnica de Eletrofiação Coaxial Visando a Liberação de Bevacizumabe para o Tratamento de Degeneração

Macular Relacionada a Idade. 2016. 78 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Metalúrgica) - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016. p 78.

[14] Reneker, D H, & Yarin, A L. Electrospinning jets and polymer nanofibers. *Polymer*. 2008; 49(10): 2387–2425.

[15] Wunner, F. M, Florczak, S, Mieszczanek, P, et al. Electrospinning with polymer melts - state of the art and future perspectives. In *Comprehensive Biomaterials II*, Elsevier BV. 2017; 5(2): 217-235.

[16] Jung, T, Kamm, W, Breitenbach, A, et al. Biodegradable nanoparticles for oral delivery of peptides: is there a role for polymers to affect mucosal uptake? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Elsevier. 2000; 50(1): 147-160.

[17] Araújo, E S. Otimização de micro/nanofibras de polímeros biocompatíveis sintetizadas pela técnica de eletrospinning para aplicações farmacológicas. Salvador: 2015. 106 f. Tese (Doutorado) – Escola Politécnica, Universidade Estadual da Bahia, Salvador, 2015.

[18] Nobusa, A L. Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada. 2010. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

[19] Mehta, R, Teckoe, J, Schoener, C, et al. Investigation into the effect of ethylcellulose viscosity variation on the drug release of metoprolol tartrate and acetaminophen extended release multiparticulates—Part I. *AAPS PharmSciTech*, 2016; 17(6): 1366-1375.

[20] Adeleke, A O. Premium Ethylcellulose Polymer-Based Architectures at Work in Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics: X*. Elsevier. 2019; 1, 100023: 01-15.

[21] Banti, C N, Hadjikakou, S K. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Metal Complexes and Their Effect at the Cellular Level. *European Journal Of Inorganic Chemistry*, Wiley, 2016, v. 2016, n. 19, p. 3048-3071.

[22] Bindu, S, Mazumder, S, Bandyopadhyay, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*, Elsevier, 2020, v. 180, p. 114147.

[23] Zhang, H, Tu, Yj, Duan, Yp, et al. Production of biochar from waste sludge/leaf for fast and efficient removal of diclofenac. *Journal Of Molecular Liquids*, Elsevier. 2020; 299: 112193.

[24] Almeida, D C, Kraychete, D C. Low back pain - a diagnostic approach. *Revista Dor*. 2017; 18(2): 173-177.

[25] Meunier, L, Larrey, D. Recent Advances in Hepatotoxicity of Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Annals Of Hepatology*, Elsevier. 2018; 17(2): 187-191.

[26] Choi, SH, Bosetti, F. Cyclooxygenase-1 null mice show reduced neuroinflammation in response to β -amyloid. *Aging, Impact Journals*. 2009; 1(2): 234-244.

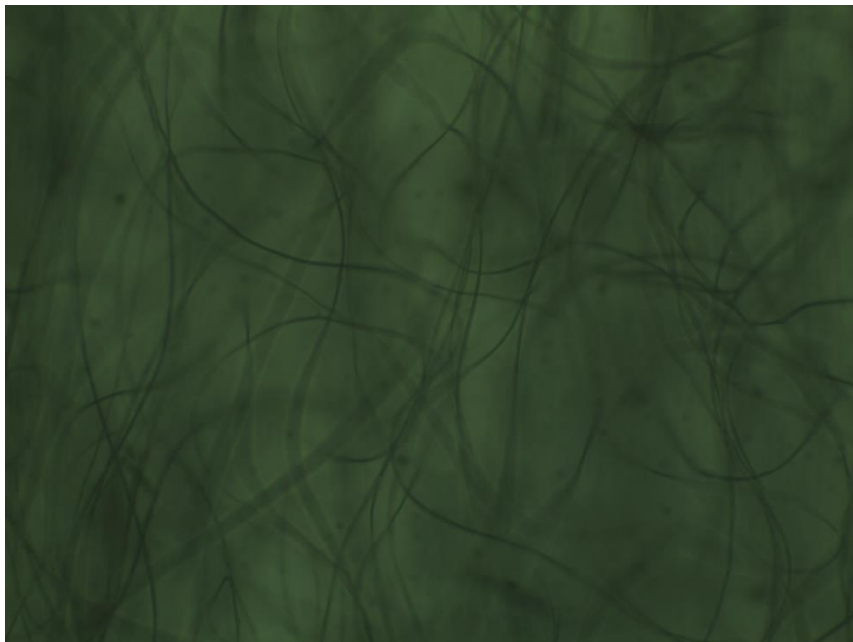
- [27] Etminan, M. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*, 2003, v. 327, n. 7407, p. 128.
- [28] Mcgeer, P L, Mcgeer, E G. NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiology Of Aging*, Elsevier. 2007; 28(5): 639-647.
- [29] Vlad, S C, Miller, D R., Kowall, N W, et al. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*, Ovid Technologies. 2008; 70(19): 1672-1677.
- [30] Woodling, N S, Andreasson, K I. Untangling the Web: toxic and protective effects of neuroinflammation and pge2 signaling in alzheimer's disease. *Acs Chemical Neuroscience*, American Chemical Society (ACS). 2016; 7(4): 454-463.
- [31] Ancelin, M. L., Carrière, I., Helmer, C., et al. Steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cognitive decline, and dementia. *Neurobiology Of Aging*, Elsevier. 2012; 33(9): 2082-2090.
- [32] Wichmann, M A, Cruickshanks, K J, Carlsson, C M, et al. Nsaid use and incident cognitive impairment in a population-based cohort. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016; 30: 105–112.
- [33] Amiri, A, Ghaemi, F. Solid-phase extraction of non-steroidal anti-inflammatory drugs in human plasma and water samples using sol–gel-based metal-organic framework coating. *Journal Of Chromatography A*, Elsevier. 2021; 1648: 462168.
- [34] Mulkiewicz, E, Wolecki, D, Świacka, K, et al. Metabolism of non-steroidal anti-inflammatory drugs by non-target wild-living organisms. *Science Of The Total Environment*, Elsevier. 2021; 791: 148251.
- [35] Sathishkumar, P, Mohan, K, Meena, R A A, et al. Hazardous impact of diclofenac on mammalian system: mitigation strategy through green remediation approach. *Journal Of Hazardous Materials*, Elsevier. 2021; 419: 126135.
- [36] Ceresa, L, Guadagnini, A, Porta, G M, et al. Formulation and probabilistic assessment of reversible biodegradation pathway of Diclofenac in groundwater. *Water Research*, Elsevier. 2021; 204: 117466.
- [37] Rigueto, C V T, Rosseto, M, Nazari, M T, et al. Adsorption of diclofenac sodium by composite beads prepared from tannery wastes-derived gelatin and carbon nanotubes. *Journal Of Environmental Chemical Engineering*, Elsevier. 2021; 9(1): 105030.
- [38] Alessandretti, I, Rigueto, C V T, Nazari, M T, et al. Removal of diclofenac from wastewater: a comprehensive review of detection, characteristics and tertiary treatment techniques. *Journal Of Environmental Chemical Engineering*, Elsevier. 2021; 9(6), 106743.
- [39] Tabrizi, L, Chiniforoshan, H, McArdle P, Synthesis, crystal structure and spectroscopy of bioactive Cd(II) polymeric complex of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium: Antiproliferative and biological activity, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015; 136: 429-436.

[40] Petry, J M. Incorporação de corantes em nanofios de etil celulose obtidos por eletrofição por sensores de íons metálicos [trabalho de conclusão de curso]. Toledo: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, curso de Química Bacharelado, 2019.

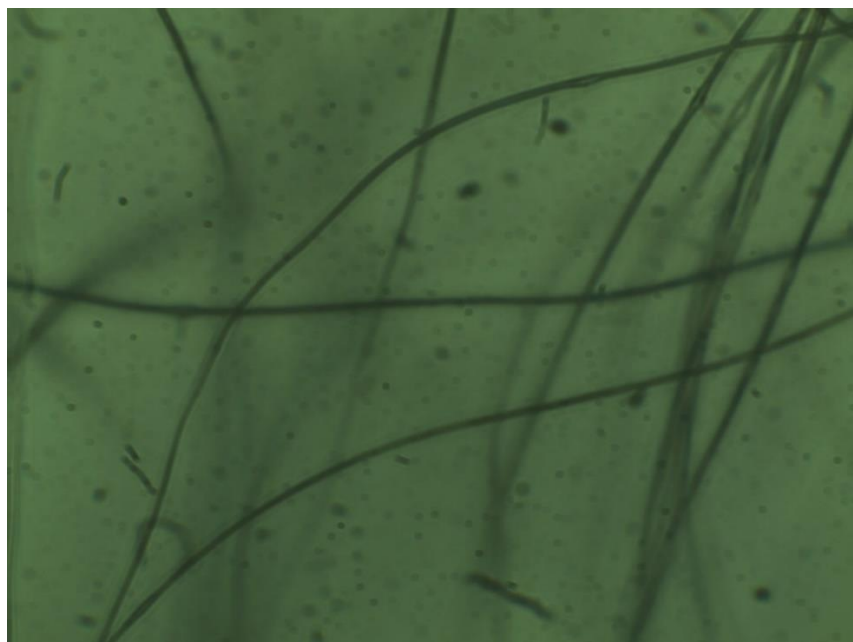
APÊNDICES

Apêndice 1

Imagens de microscopia ótica para fibra de ETC eletrofiada com 3% (m/m) de fármaco

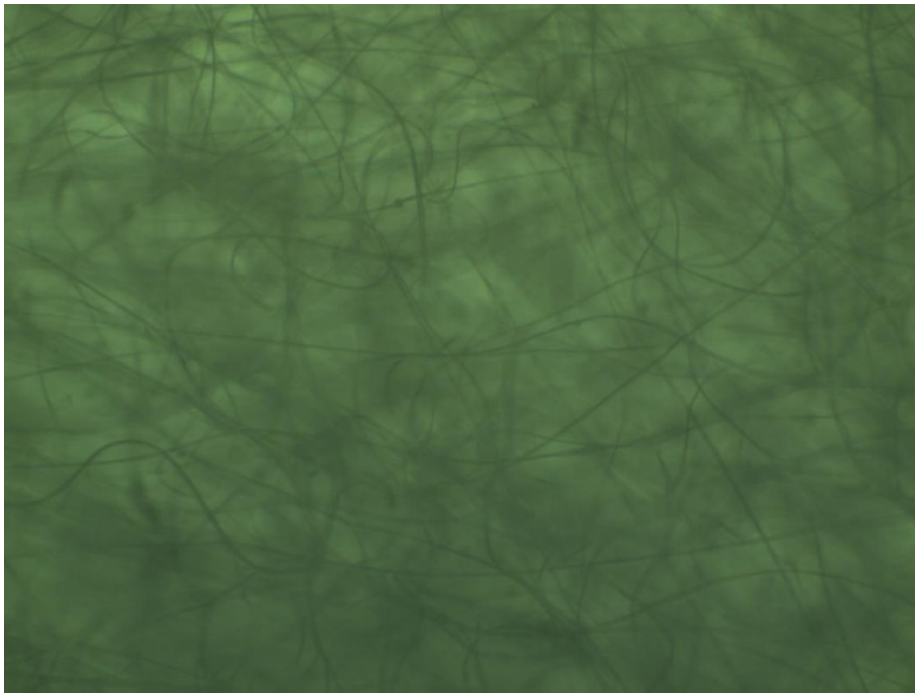


Fonte: A autora.

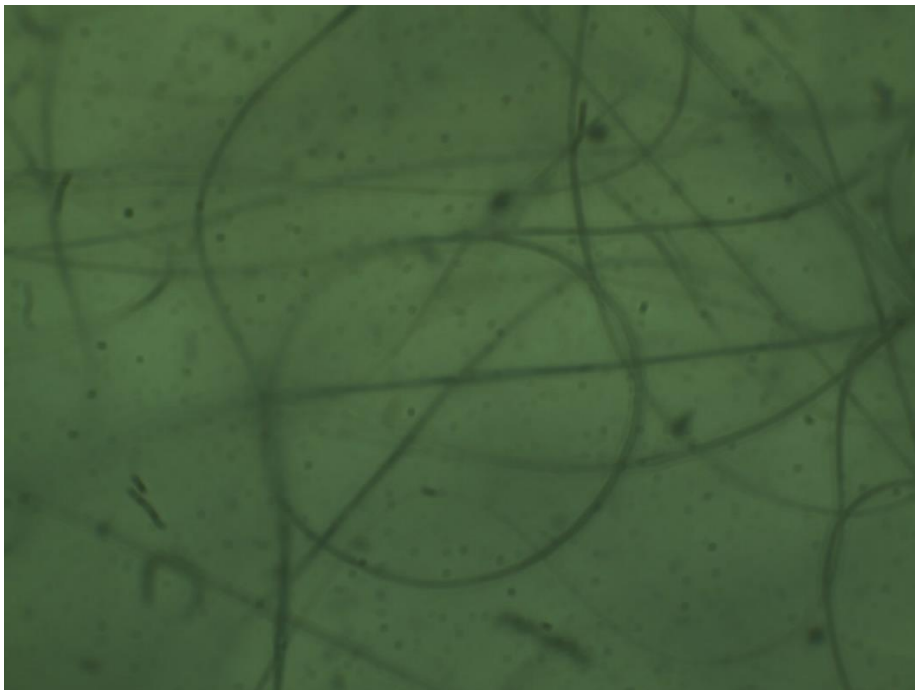


Fonte: A autora.

Imagens de microscopia ótica para fibra de ETC eletrofiada com 5% (m/m) de fármaco



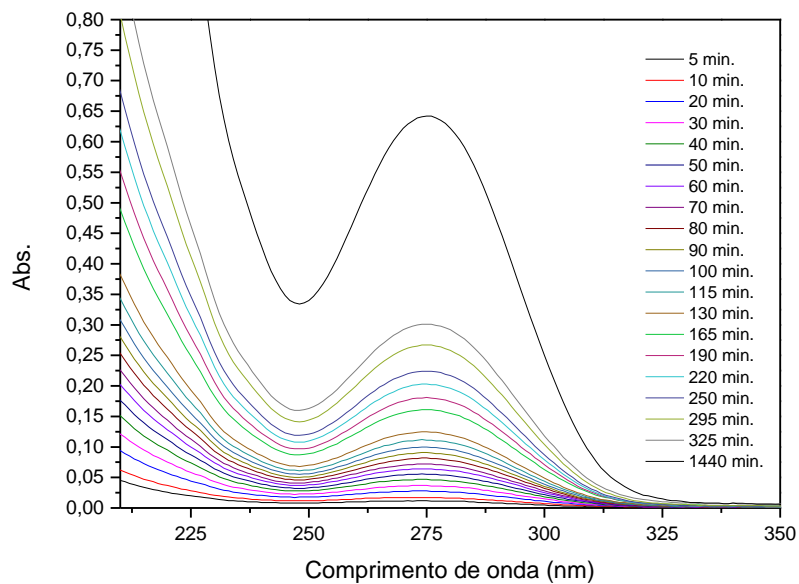
Fonte: A autora.



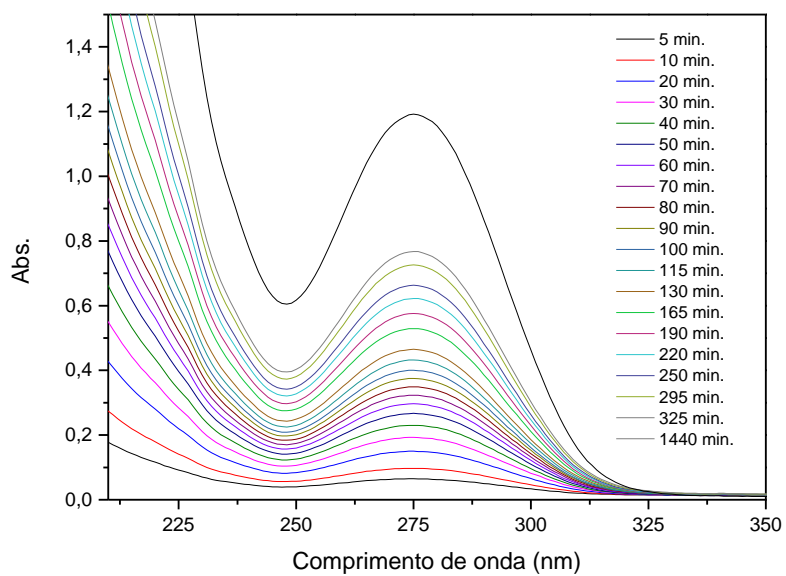
Fonte: A autora.

Apêndice 3

Espectros de absorção molecular obtidos durante a reanálise do estudo de liberação para 3% (m/m) de Fármaco e 5% (m/m) de Fármaco em água destilada cuja temperatura de 25 °C



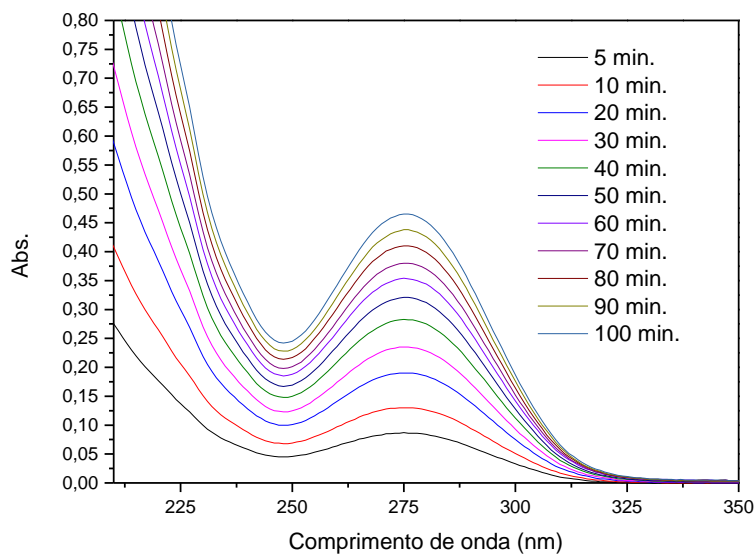
Fonte: A autora.



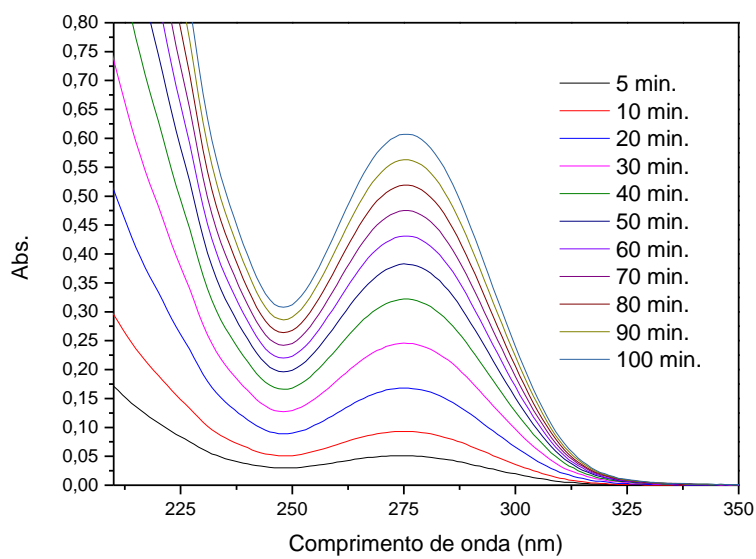
Fonte: A autora.

Apêndice 4

Espectros de absorção molecular obtidos durante a reanálise do estudo de liberação para 3% (m/m) de Fármaco e 5% (m/m) de Fármaco em água destilada cuja temperatura de 35 °C



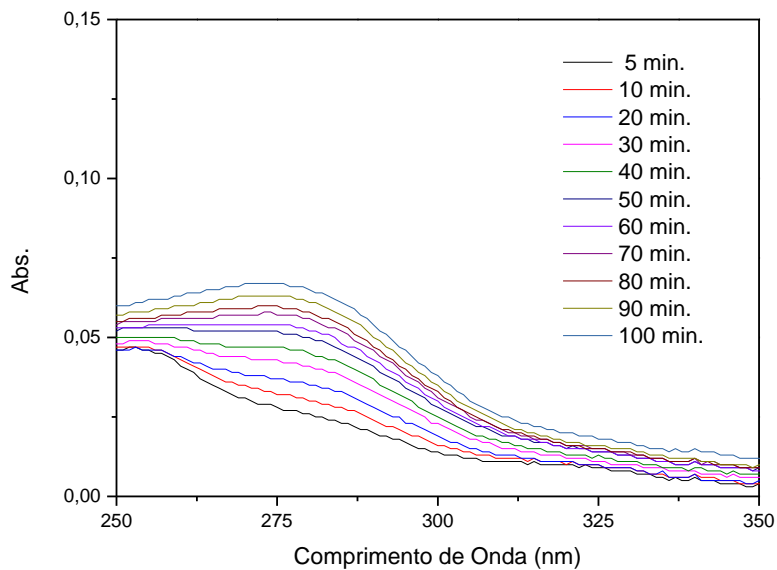
Fonte: A autora.



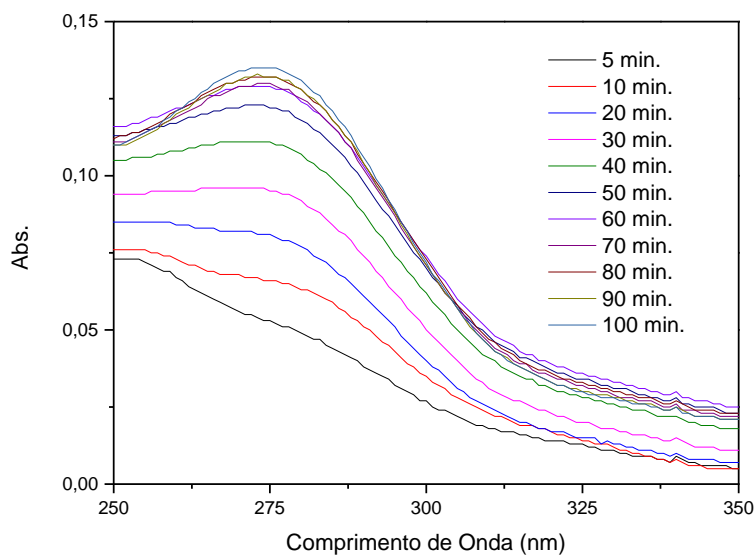
Fonte: A autora.

Apêndice 5

Espectros de absorção molecular obtidos durante a reanálise do estudo de liberação para 3% (m/m) de Fármaco e 5% (m/m) de Fármaco em água destilada cuja temperatura de 25 °C



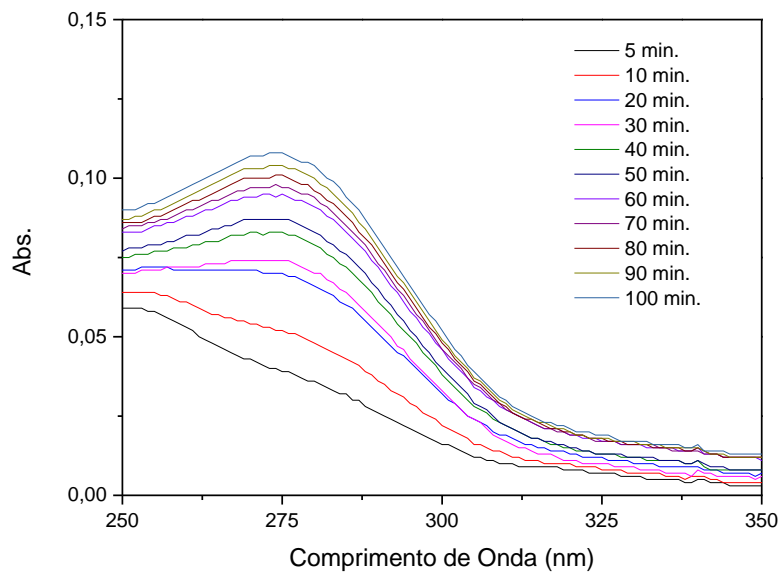
Fonte: A autora.



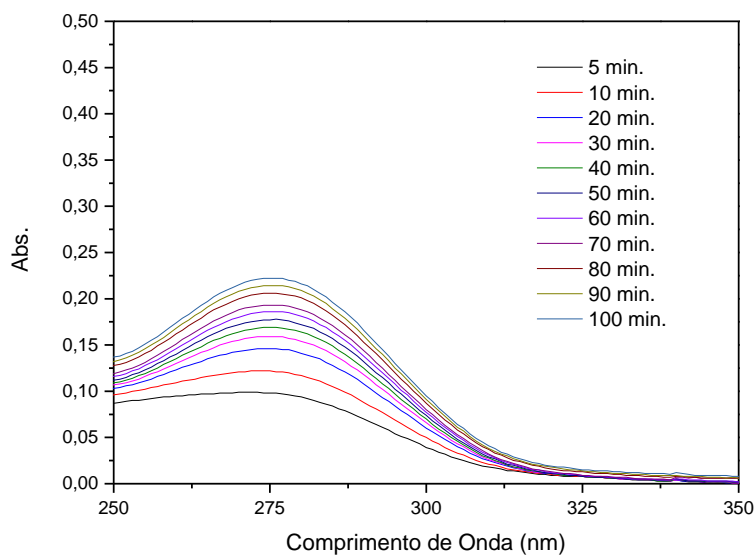
Fonte: A autora.

Apêndice 6

Espectros de absorção molecular obtidos durante a reanálise do estudo de liberação para 3% (m/m) de Fármaco e 5% (m/m) de Fármaco em água destilada cuja temperatura de 35 °C

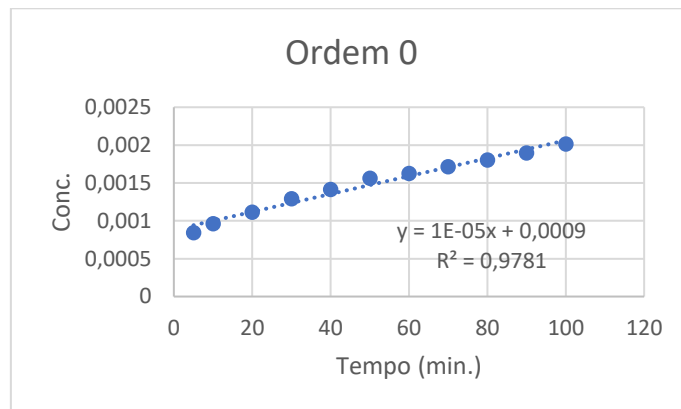


Fonte: A autora.

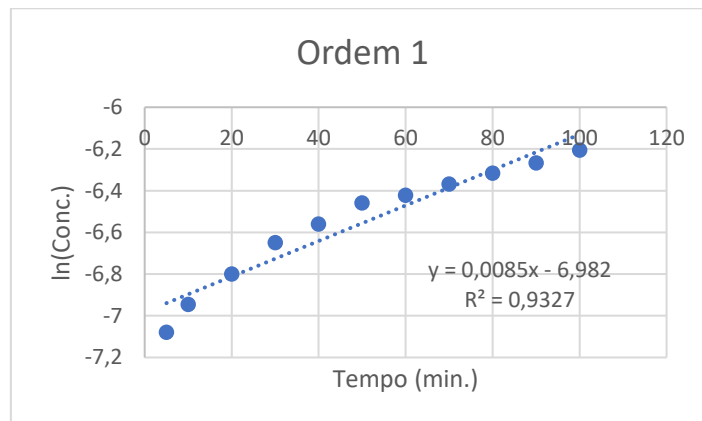


Fonte: A autora.

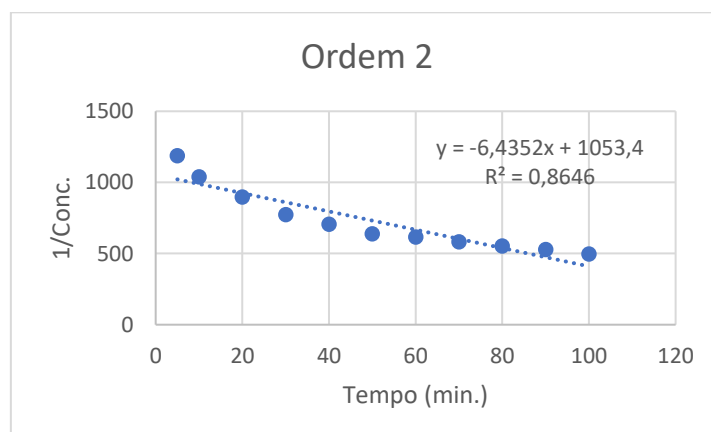
Modelos matemáticos de ordem 0, 1 e 2 para o estudo de liberação de 3% (m/m) de fármaco



Fonte: A autora.

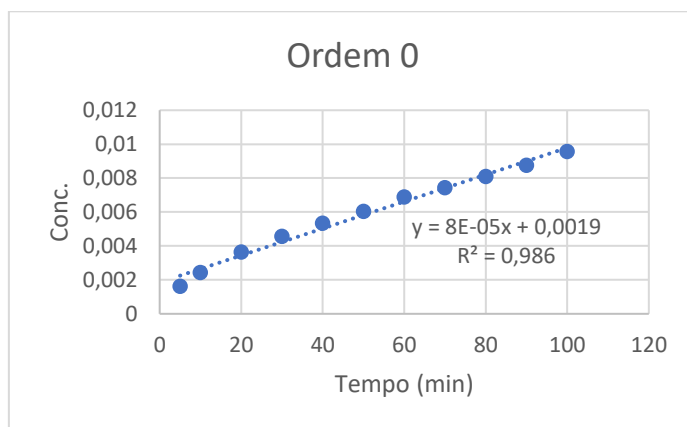


Fonte: A autora.

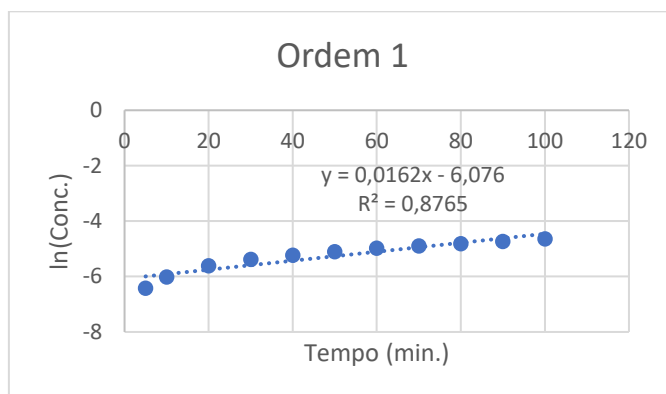


Fonte: A autora.

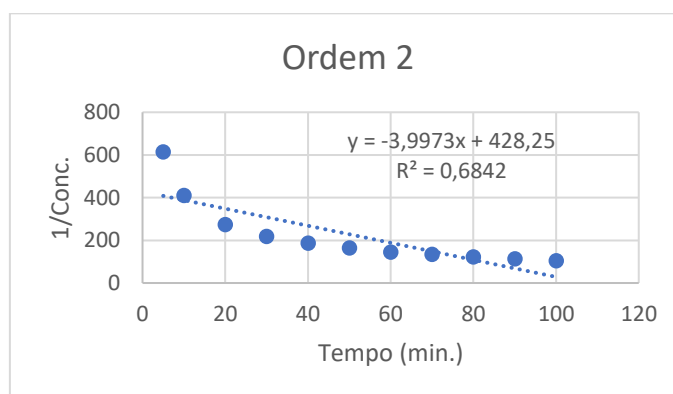
Modelos matemáticos de ordem 0, 1 e 2 para o estudo de liberação de 5% (m/m) de fármaco



Fonte: A autora.



Fonte: A autora.



Fonte: A autora.