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

Uso de filmes eletrofiados de PVA contendo Dendrímeros PAMAM para liberação transdérmica de Ibuprofeno

Leandro Couto da Silva

Toledo – PR, 2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ

CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Uso de filmes eletrofiados de PVA contendo Dendrímeros PAMAM para liberação transdérmica de Ibuprofeno

Leandro Couto da Silva

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.

Orientador(a): Dr. Renato Eising
Coorientador(a): Dr. Douglas Cardoso Dragunski

Toledo – PR, 2021

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

da Silva, Leandro Couto
Uso filmes eletrofiados de PVA contendo Dendrímeros PAMAM para liberação transdérmica de Ibuprofeno / Leandro Couto da Silva; orientador Renato Eising; coorientador Douglas Cardoso Dragunski. -- Toledo, 2021.
63 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, 2021.

1. Eletrofiação. 2. Álcool Polivinílico (PVA). 3. Dendrímeros PAMAM . 4. Liberação controlada de fármacos. I. Eising, Renato, orient. II. Dragunski, Douglas Cardoso , coorient. III. Título.

Dedico este trabalho ao meu Deus, o criador de
todas as coisas e mantenedor de tudo.
A Ele toda honra e glória.

Agradecimentos

À Deus, por permitir concluir mais essa etapa e ter a oportunidade de adquirir conhecimento.

A minha família, porto seguro que sempre me deu o apoio necessário.

Aos meus orientadores Renato Eising e Douglas Dragunski, pela paciência acima de tudo e pelo suporte com seus conhecimentos.

Aos amigos que fizeram parte dessa jornada, tornando a caminhada mais humana.

Aos professores do PPGQUI que ministraram as disciplinas cursadas.

À Angela e Mariane, técnicas de laboratório e amigas de trabalho, por aguentarem o “chorar de pitangas” e me darem o apoio positivo sempre que precisei.

Ao Gabriel Nardi, por me “socorrer” nos momentos de aperto.

Ao GIPeFEA com sua estrutura para os experimentos de eletrofiação.

À Central Analítica através do PPGEQ que proporcionou o ambiente e todas as condições necessárias pra realização das análises descritas neste trabalho.

À Unioeste, ambiente no qual todo o trabalho foi desenvolvido, instituição onde se gera muito conhecimento.

À CAPES e CNPQ por financiarem direta e indiretamente a realização desse trabalho.

Sumário

1. INTRODUÇÃO 12
2. OBJETIVOS 14
3. REVISÃO DE LITERATURA 15
3.1. A pele e tratamento de feridas 15
3.2. Biomateriais 18
3.3. Polímeros Biodegradáveis 19
3.4. Dendrímeros 22
3.5. Fármaco Ibuprofeno 24
3.6. Liberação controlada de fármacos 25
3.7. Eletrofiação 26
3.7.1 Eletrofiação como técnica para incorporação de fármacos 27
4. METODOLOGIA 30
4.1. Materiais Solução polimérica: 30
4.2. Composição e preparação da solução polimérica: 30
4.3. Incorporação do fármaco 30
4.4. Incorporação do Dendrimero PAMAM 31
4.5. Produção das nanofibras 31
4.6. Caracterização das fibras 32
4.7. Estudos de liberação do fármaco 32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 37
5.1. Caracterização dos filmes com e sem dendrimero em sua composição 37
5.1.1. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) 37
5.1.2. Espetroscopia de Infravermelho (FTIR) 39
5.1.3. Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) 43
5.1.4. Difração de Raios-X (DRX) 45
5.1.5. Análises Termogravimétricas (TGA) 49
5.1.6. Ánalise Mecânica 51
5.2. Estudos de Liberação do Fármaco 53
5.2.1. Modelos Cinéticos de Liberação 55
6. CONCLUSÕES 59
7. REFERÊNCIAS 60

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC - Critério de informação de Akaike

ATR - Attenuated Total Reflection

DSC – Differential Scanning Calorimetry

DRX – Difração de raios X

FTIR - Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

MO – Microscopia ótica

PAMAM – Poli (amido amina)

PVA: Poli (Álcool Vinílico)

PVADI: Poli (Álcool Vinílico) com Dendrímero e Ibuprofeno

PVAI: Poli (Álcool Vinílico) com Ibuprofeno

TGA – Termogravimetria analítica

UV/VIS – Ultravioleta / Visível

Lista de Figuras

Figura 3.1 – Representação esquemática da pele e todas as estruturas que a compõe. 15
Figura 3.2 – Feridas de diferentes intenções e as formas de cicatrização. 16
Figura 3.3 – Estrutura química do monômero de álcool polivinílico (PVA). 20
Figura 3.4 – Síntese do PVA partindo do acetato de vinila. 20
Figura 3.5 – Esquema geral da obtenção de um dendrímero. 22
Figura 3.6 – Comparativo das gerações de dendrímeros PAMAM e macromoléculas .....
Figura 3.7 – Obtenção de dendrímero pelo método divergente e convergente. 22
Figura 3.8 – Estrutura química do ibuprofeno 23
Figura 3.9 – Perfil de concentração de fármaco no sangue ..... 24 .....
Figura 3.10 – Esquema de um típico sistema de eletrofiação com coletor rotativo com seus respectivos componentes. 25
Figura 3.10 – Esquema de um sistema de eletrofiação coaxial. 26
Figura 4.1 – Montagem esquemática da eletrofiação 27
Figura 5.1 – Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PVA a)5000x, b) 10000k, filme de PVA com dendrímero c) 5000x, d) 10000x, filme de PVA com Ibuprofeno e) 5000x, f) 10000x, filme de PVA com dendrímero e com Ibuprofeno g)5000x, h) 10000x..... 31
Figura 5.2 – Espectro vibracional do PVA granulado na faixa de 600 cm-1a 4000 cm^{-1}. 35
Figura 5.3 – Espectro vibracional do Ibuprofeno na faixa de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}.36 .....
Figura 5.4 – Espectros de infravermelho: PVA granulado, Ibuprofeno, membrana de PVA, membrana de PVA com Ibuprofeno (PVAI), membrana de PVA com dendrímero e Ibuprofeno (PVADI), na faixa de 600 cm-1 a 4000 cm^{-1}. 37
Figura 5.5 – Termogramas de DSC para a) PVA granulado; b) Ibuprofeno puro; c) Membrana de PVA d) Membrana PVA com Ibuprofeno; e) Membrana PVA com Dendrímero; f) Membrana PVA com Dendrímero e Ibuprofeno..... 38
Figura 5.6 – Difratogramas de raio-X obtidos para a) fármaco Ibuprofeno e b) PVA granulado nos ângulos 2θ de 5 a 80° com incremento de 0,02°. 41
Figura 5.7 – Difratogramas de raio-X das amostras a) membrana de PVA b) membrana de PVA com Ibuprofeno c) membrana de PVA com Dendrímero e d) Membrana de PVA com Dendrímero e Ibuprofeno obtidos no ângulo 2θ entre 5° e 80° com um incremento de 0,02°. 42
Figura 5.8 – Curva de análise termogravimétrica (preto) do PVA granulado e primeira derivada (azul) com razão de aquecimento de 10°C/min, atmosfera de N2 com vazão de 50 mL de 30°C até 600°C..... 43
Figura 5.9 – Curva de análise termogravimétrica do Ibuprofeno (preto) e primeira derivada (azul) com razão de aquecimento de 10°C/min, atmosfera de N2 com vazão de 50 mL de 30°C até 300°C..... 45
Figura 5.10 – Curva de análise termogravimétrica (preto) e primeira derivada (azul) para: a) Membrana de PVA b) Membrana PVA com Ibuprofeno; c) Membrana PVA com Dendrímero; d) Membrana PVA com Dendrímero e Ibuprofeno. Todos com razão de aquecimento de 10°C/min, atmosfera de N2 com vazão de 50 mL de 30°C até 600°C. 46

Figura 5.11 – Tensão de ruptura obtida em análise mecânica para membrana de PVA, membrana de PVA com Ibuprofeno (PVAI), membrana de PVA com dendrímero (PVAD), membrana de PVA com dendrímero e Ibuprofeno (PVADI). 47
Figura 5.12 – Modelos cinéticos de (a) Primeira Ordem, (b) Higuchi, (c) Korsmeyer-Peppas e (d) Weibull aplicados aos dados de liberação encontrados para membrana de PVA com Ibuprofeno..... 53
Figura 5.13 – Modelos cinéticos de (a) Primeira Ordem, (b) Higuchi, (c) Korsmeyer-Peppas e (d) Weibull aplicados aos dados de liberação encontrados para membrana de PVA com Ibuprofeno e dendrímero. 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Porcentagens de cristalinidade obtidas com o software Diffrac.EVA . **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2 – Valores de Tensão Máxima, Deformação, Módulo Young obtidos para as membranas produzidas. 49

Tabela 3 – Parâmetros encontrados dos diferentes modelos cinéticos aplicados ao perfil de dissolução do ibuprofeno em membranas de PVA 53

Tabela 4 - Parâmetros encontrados dos diferentes modelos cinéticos aplicados ao perfil de dissolução do ibuprofeno em membranas de PVA com dendrímero 63

Uso de filmes eletrofiados de PVA contendo Dendrímeros PAMAM para liberação transdérmica de Ibuprofeno

Leandro Couto da Silva

Resumo

Palavras chave: PVA, Dendrímero PAMAM, Eletrofiação, Ibuprofeno, Liberação Transdérmica de Fármaco.

A eletrofiação tem se consolidado como técnica para obtenção de membranas poliméricas, devido a sua versatilidade associada a ampla aplicabilidade de polímeros dos mais diversos. Nessa técnica pode se fazer uso de associações poliméricas, chamadas blendas com a finalidade de atingir uma determinada aplicabilidade, que não seria atingida caso apenas um polímero fosse utilizado. Assim, as blendas poliméricas reúnem características distintas que podem melhorar as propriedades dos materiais obtidos. Através dessa técnica foi possível produzir membranas de PVA, PVA com dendrímero e PVA com dendrímero e ibuprofeno com a finalidade de avaliar os efeitos na liberação do fármaco. As membranas eram compostas de 8% de PVA em relação a solução de 10 mL preparada, 6,4% de fármaco em relação a massa do polímero e 10% de dendrímero também em relação a massa do PVA. As membranas produzidas, bem como os materiais precursores foram caracterizados com a finalidade de se verificar a real incorporação de todos os agentes, através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Análise Termogravimétrica (TGA), Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Difração de raio-X (DRX) e Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Os resultados obtidos com tais análises demostraram eficiência do processo de eletrofiação, uma vez que houve a confirmação da presença dos materiais precursores, PVA, dendrímero e Ibuprofeno na produção das membranas. Através dos ensaios de liberação foi possível determinar o teor de fármaco liberado na membrana de PVA, cerca de 66,12% num período de 270 min. Já a membrana de PVA com dendrímero teve um teor de liberação de 100% no mesmo período, sendo que com 15 min de liberação 98,82% do fármaco estava liberado. O perfil de liberação foi aplicado a alguns modelos cinéticos, sendo que o mais adequado para ambas membranas, PVA com Ibuprofeno e PVA com dendrímero e Ibuprofeno, foi o modelo de Weibull, levando-se em consideração os critérios R^2_{ajust} e o critério de Akaike (AIC). Assim sendo, o material obtido apresentou um bom potencial para ser utilizado como veículo de liberação transdérmica estando apto para estudos *in vivo*.

Uso de filmes eletrofiados de PVA contendo Dendrímeros PAMAM para liberação transdérmica de Ibuprofeno

Leandro Couto da Silva

Abstract

Keywords: PVA, PAMAM Dendrimer, Electrospinning, Ibuprofen, Transdermal Drug Delivery.

Electrospinning has been consolidated as a technique for obtaining polymeric membranes, due to its versatility associated with the wide applicability of the most diverse polymers. In this technique, polymeric associations can be used, called blends, in order to achieve a certain applicability, which would not be achieved if only one polymer was used, thus polymer blends have distinct characteristics that can improve the properties of the materials obtained. Through this technique it was possible to produce membranes of PVA, PVA with dendrimer and PVA with dendrimer and ibuprofen in order to evaluate the effects on drug release. The membranes were composed of 8% PVA in relation to the 10 mL solution prepared, 6,4% drug in relation to the polymer mass and 10% dendrimer also in relation to the PVA mass. The membranes produced as well as the precursor materials were characterized, in order to verify the actual incorporation of all agents, through Scanning Electron Microscopy (SEM), Thermogravimetric Analysis (TGA), Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-ray Diffraction (DRX) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). The results obtained with such analyzes demonstrated efficiency in the electrospinning process, since there was confirmation of the presence of precursor materials, PVA, dendrimer and Ibuprofen, in the production of membranes. Through the release assays it was possible to determine the drug content released in the PVA membrane, about 66.12% in a period of 270 min. The PVA membrane with dendrimer had a release content of 100% in the same period, and within 15 min of release 98.82% of the drug was released. The release profile was applied to some kinetic models, and the most suitable for both membranes, PVA with Ibuprofen and PVA with dendrimer and Ibuprofen, was the Weibull model, taking into account the R2ajust criteria and the Akaike criterion (AIC). Therefore, the material obtained showed good potential to be used as a vehicle for transdermal delivery, being suitable for in vivo studies.

1. Introdução

A obtenção e aplicação de novas moléculas precursoras, arranjos moleculares bem como, estruturas obtidas em etapas de processamento e síntese têm sido estudadas. Entre os requisitos de elevado interesse desponta o processamento de materiais poliméricos que estejam compreendidos em escala nanométrica, ganhando destaque uma vez que são descobertas novas propriedades atribuídas a essa particularidade em relação ao seu tamanho, assim como suas possíveis novas aplicações. Entende-se que nesse processo de obtenção, as diferentes geometrias acarretam em propriedades e aplicações distintas, assim sendo, essa característica reforça a versatilidade de tais materiais proporcionando o aumento da importância que se dá para tais processo [1].

Os nanomateriais tem apresentado aplicações das mais variadas possíveis, podendo ser empregados na agricultura, no processo de liberação de feromônios [2], utilizados na medicina, aplicados também na área ambiental auxiliando na detecção de gases [3], também podem ser adotados como adsorventes no tratamento de resíduos [4], bem como serem também aplicados como sistemas de liberação controlada de fármaco [5], dentre outras tantas que podem ser descritas.

A busca pela obtenção de novos materiais aplicáveis nas mais diferentes áreas é uma necessidade na atualidade, uma vez que se buscam materiais que possam substituir de forma satisfatória os que são, hoje, utilizados. Nesse sentido técnicas são estudadas e avaliadas nesse processo [6]. Dentre as formas de obtenção ou processamento de polímeros estão a extrusão, *casting*, *Layer- by-layer*, moldagem por sopro e a eletrofiação [7].

A eletrofiação é um método simples, quando comparado a outros métodos, e eficaz utilizado na produção de membranas em escala nanométrica a partir de polímeros sejam de origem natural ou sintética. Tal técnica ganhou muita atenção devido à sua versatilidade, reprodutibilidade e elevada área superficial específica que os materiais fabricados por essa técnica produzem [8].

O processo de eletrofiação compreende uma técnica utilizada na obtenção de fibras que estejam compreendidas entre nanômetros e micrômetros, sendo geralmente obtidas através de soluções poliméricas. Tais fibras são obtidas a partir do emprego de uma determinada tensão elétrica no aparato de eletrofiação [9].

O método envolve o acúmulo de uma carga em uma gota na extremidade de uma agulha acoplada a uma seringa contendo a solução polimérica a ser eletrofiada ao passo que esta seringa está sendo pressionada por uma bomba que acarreta na liberação da solução da seringa. Uma vez que a solução é expulsa da seringa, um eletrodo ligado a agulha e outro ligado a placa coletora e por um diferencial de potencial a solução é ejetada em direção ao coletor, reduzindo espessura e por consequência ocorre a evaporação do solvente, tornando a fibra em fase sólida e depositada no coletor [10].

Por meio da técnica de eletrofiação é possível obter membranas com fármacos incorporados de forma a empregar essas membranas no tratamento de feridas, machucados ou mesmo queimaduras. Assim sendo, a técnica de eletrofiação se desponta na produção de materiais como sistemas de liberação controlada de fármacos, sendo esse o objetivo de estudo deste trabalho.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

Produzir membranas de polímero PVA associadas ao dendrímero PAMAM por meio da técnica de eletrofiação com incorporação do fármaco Ibuprofeno, estudando os efeitos de tal associação no processo de liberação do fármaco.

2.2. Objetivos específicos:

- Produzir filmes/membranas eletrofiadas do polímero álcool polivinílico (PVA);
- Produzir filmes/membranas eletrofiadas do polímero álcool polivinílico (PVA) associado a dendrímeros PAMAM (poli amido amina);
- Incorporar o fármaco Ibuprofeno a esta solução polimérica PVA e PAMAM;
- Caracterizar as membranas obtidas, averiguando o processo de incorporação do fármaco, através das técnicas de difração de raios x (DRX), calorimetria diferencial exploratória (DSC), termogravimetria analítica (TGA), espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).
- Realizar o estudo de liberação do fármaco Ibuprofeno, avaliando a eficácia do processo envolvido na obtenção do material.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Para que o tratamento com determinados medicamentos apresente melhores resultados para o paciente, em muitos casos é necessário que ocorra uma liberação lenta, controlada e gradual do mesmo. Uma maneira de realizar isso é por meio de liberação de fármacos via transdérmica e nesta seção será apresentada uma breve revisão da literatura sobre este tema e outros relevantes ao trabalho.

3.1 A pele e tratamento de feridas

Por se tratar do maior órgão do corpo humano, a pele desempenha algumas funções importantes, tais como percepção sensorial, no processo de regulação de temperatura corporal, produção hormonal, serve também como barreira física para o organismo protegendo de fatores externos. Assim quando ocorre algum dano ou problema com o tecido epitelial, o próprio organismo inicia um processo de cicatrização complexo no intuito de manter em equilíbrio as funções e composições químicas do corpo humano, buscando restaurar os tecidos comprometidos independente da gravidade das lesões de forma a evitar o comprometimento do organismo, ocasionado por infecções causadas por microrganismos de forma que o quadro possa evoluir para infecção generalizada, uma vez que esses microrganismos possam atingir a corrente sanguínea [11].

Feridas podem ser definidas como qualquer alteração do estado original da pele, resultante de todo e qualquer tipo de trauma. Desse modo o tratamento de feridas envolve aspectos sistêmicos e locais, que são abordados por profissionais de diferentes áreas. O tratamento local é denominado curativo, que consiste em proceder a limpeza do local afetado e cobrir a região da lesão de forma que esta fique protegida e promover o restabelecimento da integridade dos tecidos afetados [12].

A preocupação com o tratamento de feridas remonta desde os tempos antigos, o que faz com que muitos estudos sejam desenvolvidos na área, proporcionando avanços significativos no conhecimento dos diferentes tipos de lesões, os processos de reparação dos tecidos lesionados, bem como todos os fatores envolvidos nesse processo pelo qual a pele passa. Tais estudos puderam, então, promover o desenvolvimento de diversos produtos e técnicas utilizados no tratamento de tais lesões, proporcionando o restabelecimento e cura das feridas [13].

As feridas podem ainda ser compreendidas como uma interrupção de um tecido corpóreo, sendo em maior ou menor extensão, ocasionada pelos mais diferentes traumas, físico, químico, mecânico ou ocasionada por uma afecção clínica, o que promove uma reação do organismo no que diz respeito a combater o problema. Nesse sentido as feridas podem ser classificadas em agudas ou crônicas. Agudas são aquelas que são causadas por cirurgias ou traumas e sua reparação acontece em um tempo adequado e sem complicações para o paciente. Já as feridas crônicas são aquelas que não são reparadas em tempo adequado e acarretam complicações ao paciente [14].

Ainda pode se classificar uma ferida de acordo com as estruturas comprometidas da pele e consiste em avaliar a profundidade da lesão ocasionada. Essa classificação pode englobar feridas superficiais (atingem apenas a epiderme), ferida com perda parcial (atinge epiderme e parte superior da derme) e a ferida com perda total (nesse caso ocorre a destruição da derme, epiderme bem como do tecido subcutâneo, podendo até mesmo atingir músculos, tendões e ossos) [15]. Um esquema da estrutura da pele é apresentado na figura 3.1, apresentando as regiões que podem ser afetadas por feridas, machucados ou queimaduras [15].

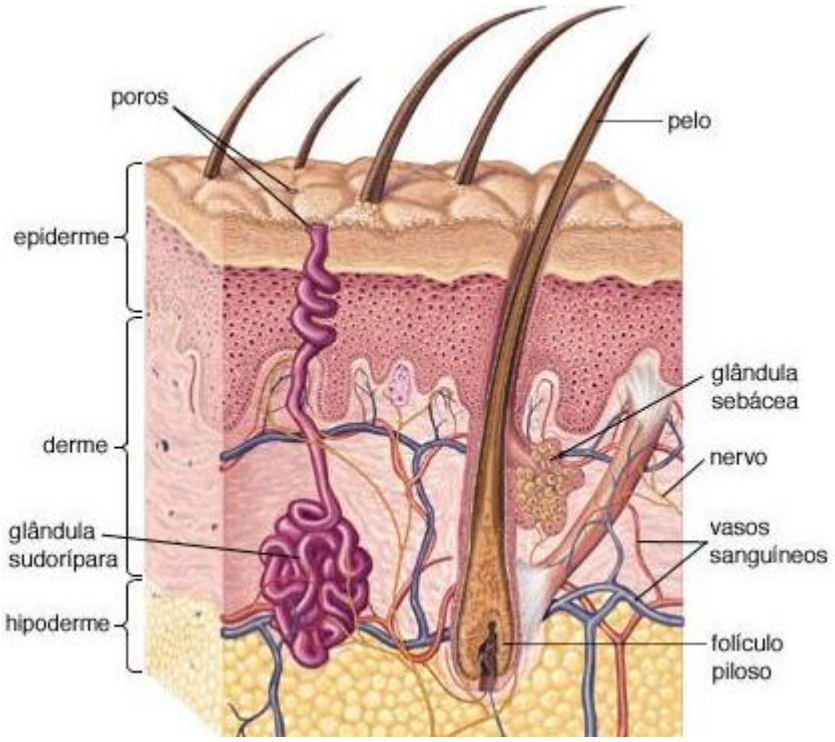

Figura 3.1. Representação esquemática da pele e todas as estruturas que a compõe. SANTOS, 2000.

No que diz respeito a cicatrização de feridas, o processo ocorre de acordo com alguns estágios complexos, interdependentes e simultâneos, que são descritos em fases, sendo elas: fase inflamatória, caracterizada por vermelhidão, dor, calor isso está diretamente relacionado ao tipo e grau da agressão. Fase de fibroplasia ou proliferativa, fase onde ocorre a reparação do tecido conjuntivo e do epitélio. Fase de maturação, fase essa onde se atingiu o processo de regeneração celular com a formação do novo tecido [16].

Ainda com relação a cicatrização de feridas, esta pode ocorrer de acordo com a intenção, dividindo se em três. Cicatrização de primeira intenção, quando não há perda de tecido e as extremidades da pele ficam justapostas uma à outra. Cicatrização de segunda intenção, ocorre quando há perda de tecido e há separação das extremidades do tecido, o que faz necessário a produção, pelo próprio organismo, de tecido de granulação até que ocorra a contração e epitelialização do tecido e por fim a cicatrização de terceira intenção, processo onde uma ferida fica aberta por um determinado período, para cicatrizar como segunda intenção e na sequência é suturada para cicatrizar como primeira intenção, caso geralmente de feridas cirúrgicas com infecção conforme apresentado na figura 3.2 [17].

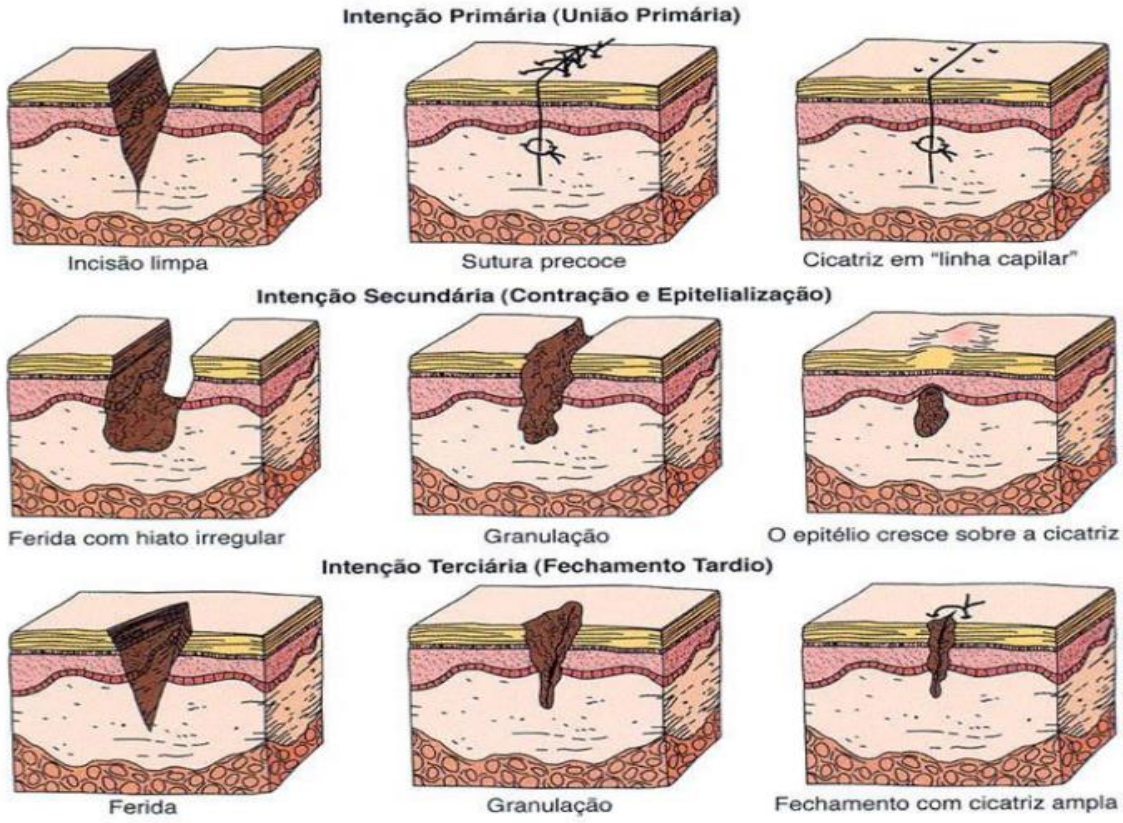

Figura 3.2. Feridas de diferentes intenções e as formas de cicatrização.

Nesse sentido a busca por tratamentos que sejam satisfatórios tem sido muito estudados no intuito de amenizar sofrimentos e promover a recuperação dos tecidos que foram lesionados, com essa finalidade são empregados curativos bem como medicamentos em diferentes formas farmacêuticas. Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, que são uma classe de medicamentos prescritos para controlar a dor, febre e inflamações como ibuprofeno são capazes de reduzir dores neuropáticas, associadas ao tecido nervoso lesionado, bem como dores nociceptivas ligadas ao tecido danificado. Empregam-se nestes casos anti-inflamatórios esteroidais que não precisam ser em doses altas, podendo ser liberados de forma gradual e lenta, o que se torna importante para o tratamento terapêutico [18].

3.2 Biomateriais

O uso de biomateriais tem o objetivo de melhorar ou substituir uma função natural de um sistema biológico. Os biomateriais vêm sendo aplicados em áreas como medicina e farmácia, sendo que uma das vertentes desses materiais é a sua combinação com sistemas de liberação controlada de fármacos [19].

Para que um material possa ser considerado um biomaterial ele deve atender alguns requisitos tais como biocompatibilidade, degradabilidade adequada a aplicação para a qual será destinado bem como a não toxicidade, também devem ser passiveis de serem esterilizados sem que percam as propriedades originais para as quais serão destinados [20].

Os *scaffolds* empregados como matrizes para regeneração de tecidos podem ser fabricados empregando-se vários tipos de materiais, de acordo com a finalidade podendo ser: cerâmicos, metálicos, poliméricos ou mesmo compósitos. Materiais cerâmicos e metálicos são usualmente aplicados a tecidos duros tais como os ossos. Já matérias poliméricos são geralmente aplicados aos tecidos moles como a pele. Materiais compósitos por serem constituídos por mais de um tipo de material e ter a particularidade de combinar características e propriedades de ambos os materiais afim de melhorar as funções para as quais serão destinados, caso que não ocorreria se os materiais fossem utilizados em separado [21].

Os materiais metálicos possuem algumas propriedades interessantes tais como alta resistência mecânica, elevada condutividade elétrica bem como térmica, resistem a elevadas forças de tensão. Porém são passiveis de sofrer corrosão, são pouco biocompatíveis, apresentam elevada densidade e difíceis de se fabricar. Sendo assim são empregados preferencialmente na fabricação de fios de sutura, raízes de implantes dentários, próteses de anca, joelho, vértebras, mandíbula e crânio [22], [23].

Os materiais cerâmicos apresentam grande resistência a corrosão, são inertes e possuem elevada biocompatibilidade e dureza. No que diz respeito a condutividade térmica são inferiores aos metais, e constituem bons isolantes elétricos. Não são materiais resilientes, pois se quebram ao invés de deformarem, não são tão resistentes a impactos e a sua obtenção exige condições mais severas no processamento, tais como altas pressões e temperaturas. São empregados em ortopedia, dispositivos cardiovasculares, neuro estimulação e também na medicina dentária [22], [23]

Os materiais poliméricos podem ser utilizados como biomateriais, sendo eles naturais ou sintéticos, sejam biodegradáveis ou não. Num contexto geral os materiais poliméricos são facilmente produzidos e a menor custo, quando comparado a outros processos, são resistentes, pouco densos, apresentam elevada resistência elétrica e podem ainda ter características como elasticidade e flexibilidade. A principal desvantagem dos materiais poliméricos é o fato de se deformarem ao longo do tempo, isso porque as suas propriedades mecânicas são fracas. Esse tipo de material é geralmente empregado em suturas, encaixes de quadril, *stents* vasculares, ligamentos artificiais bem como outras aplicações em tecidos moles [24], [25].

Por sua vez os materiais compósitos combinam dois ou mais tipos de materiais citados anteriormente. Estes possuem propriedades intermédias, sendo favoráveis na medida em que se aproveitam das vantagens de cada um. Esses são geralmente inertes, possuem boa compatibilidade, resistência a corrosão e são produzidos à medida da aplicação. O seu difícil processamento e elevado custo de produção são as principais desvantagens. São geralmente empregados na fabricação de válvulas cardíacas artificiais, cimentos dentários e ósseos e implantes de articulações [21], [23].

3.3 Polímeros biodegradáveis

Os polímeros têm sido amplamente estudados devido a sua versatilidade e variada gama de aplicações. Eles podem ser divididos em polímeros naturais e polímeros sintéticos.

Polímeros naturais apresentam na maioria das vezes biocompatibilidade e propriedades bioativas melhores do que os polímeros sintéticos. Tais propriedades devem-se ao fato desses serem semelhantes as macromoléculas com as quais o ambiente biológico está preparado para lidar metabolicamente. Estes tipos de polímeros favorecem a proliferação e diferenciação celular, facilitando a regeneração de tecidos. Além de acarretarem menos problemas a nível de toxicidade e rações inflamatórias [24], [26].

Como desvantagem os polímeros naturais se apresentam muito heterogêneos, uma vez que dependem das condições e organismos que os formaram, o que torna difícil controlar sua massa molecular e as ramificações dele. Outra desvantagem dos polímeros naturais é a sua fácil degradação a temperaturas inferiores ao seu ponto de ebulição, o que dificulta por vezes a sua utilização. Por apresentarem algumas limitações como fácil degradação enzimática, fácil hidrólise das ligações entre os monômeros e ter fraca resistência mecânica, as vezes faz-se necessário proceder o processo de reticulação ou mesmo combinação com polímeros sintéticos. Quando se trata da regeneração da pele, ao reticular e combinar polímeros naturais com polímeros sintéticos, resulta em um produto final com propriedades mecânicas mais adequadas à aplicação para o tratamento de feridas [27].

Os polímeros naturais podem ser divididos em três grandes grupos: as proteínas: colágeno, gelatina, elastina, queratina, fibrina entre outros, os polissacarídeos dentre eles a celulose (polímero mais abundante), quitina, quitosana, amido, agarose e ácido hialurônico, e os poli nucleotídeos, ácido ribonucleico e ácido desoxirribonucleico. Assim sendo os monômeros que constituem as proteínas são os aminoácidos, os que constituem os polissacarídeos são os monossacarídeos e os poli nucleotídeos são constituídos pelos nucleotídeos [24].

Além dos polímeros naturais, encontrados na natureza, temos também os polímeros sintéticos, que são aqueles produzidos pelo homem, ou seja, polímeros artificiais. Por serem produzidos por ação do homem, estes podem ser adaptados à finalidade para a qual se deseja empregar [24].

Por apresentar boas propriedades mecânicas, ser de fácil processamento e ter boa estabilidade tais polímeros se tornam atrativos para a engenharia de tecidos e materiais, bem como ampla aplicação em diversas áreas. Boa parte dos polímeros sintéticos sofrem degradação apenas por hidrólise química e são bem resistentes a

hidrólise enzimática, o que torna esses materiais mais fáceis de se controlar a degradação quando comparados a polímeros naturais [28].

Dentre os variados polímeros sintéticos podemos citar como mais conhecidos: PVC (poli cloreto de vinila), PS (poliestireno), PE (polietileno), PC (policarbonato), PP (polipropileno), PMMA (poli-metil-metacrilato), PVA (álcool polivinílico) este último sendo o objeto de estudo deste trabalho.

O álcool polivinílico (PVA) apresenta uma estrutura relativamente simples com grupos hidroxilas laterais conforme a Figura 3.3.

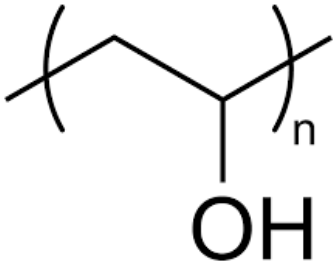

Figura 3.3. Estrutura química do monômero de álcool polivinílico (PVA).

O monômero, álcool vinílico, não existe em uma forma estável rearranjando para o seu tautômero, acetaldeído. Sendo assim, o PVA é obtido através da polimerização do acetato vinílico para acetado polivinílico (PVAc), seguido pela hidrólise do PVAc para PVA conforme esquema da Figura 3.4. A reação de hidrólise não é completa o que acarreta em polímeros com certos graus de hidrolise que variam de acordo com a extensão da reação. Assim sendo o PVA sempre será um copolímero de PVA com PVAc [29].

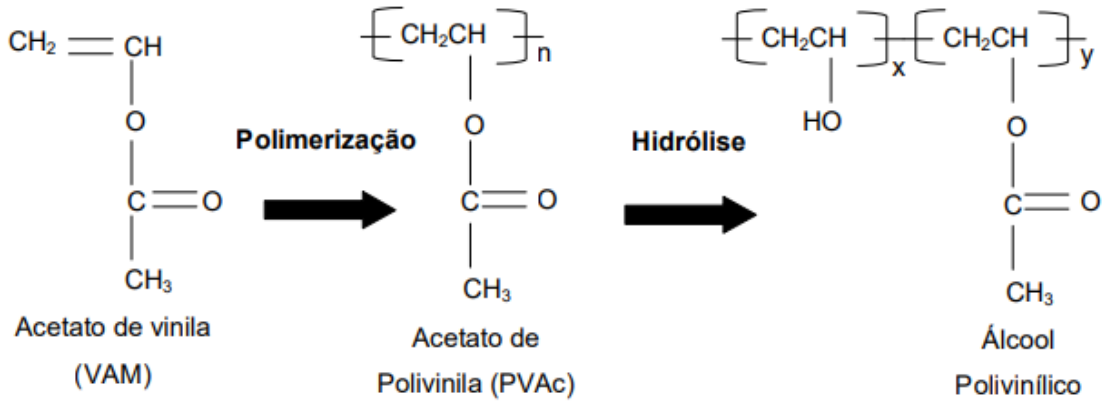

Figura 3.4. Síntese do PVA partindo do acetato de vinila.
Fonte: [29]

Por apresentar excelentes propriedades mecânicas o PVA é um dos polímeros mais utilizados. Também tem a propriedade de ser biodegradável sob determinadas condições. O PVA comercial constitui uma mistura de estruturas com diferentes estereoquímicas (isotático, sindiotático e atático). Assim a estereoquímica e as propriedades físico-químicas do PVA são altamente dependentes dos métodos utilizados na sua preparação. A solubilidade do PVA em água depende do grau de hidrólise e polimerização. Geralmente, PVA com grau de hidrólise de 98,5% ou maior pode ser dissolvido em água a temperatura de 70°C, processo que é o mais comum no preparo dessa solução [30].

3.4 Dendrímeros

Ainda no que diz respeito a classificação de polímeros, os mesmos podem ser classificados com a sua estrutura, ou seja, se são lineares, ramificados ou hiper ramificados. Dentro da categoria dos polímeros hiper ramificados encontram-se os dendrímeros, que apresentam homogeneidade de estrutura bem definida, altamente ramificados e radialmente simétricos [31].

A estrutura dos dendrímeros permite que haja replicação e aumento do mesmo de forma geometricamente progressiva. Isso se dá devido ao fato de haver sítios altamente reativos na parte externa da molécula, que aumenta conforme o número de geração, que são as repetidas adições de grupos funcionais, do dendrímero. Esse

aumento nas gerações proporciona uma maior característica tridimensional para a molécula e um aumento no número de grupos reativos que conferem ao dendrímero maior aplicabilidade, uma vez que podem reagir com diversos materiais de interesse levando se em consideração os grupos presentes nas partes internas e externas do dendrímero, conforme pode ser visualizado na figura 3.5 [32].

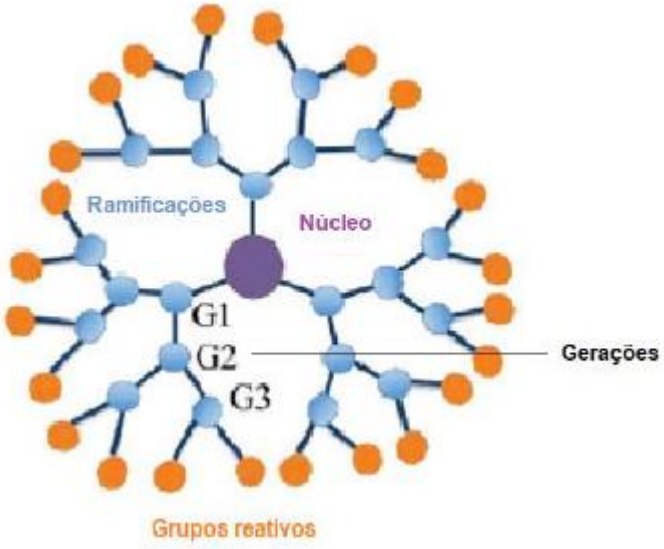

Figura 3.5. Esquema geral da obtenção de um dendrímero (Tem referência?).

Outra característica dos dendrímeros que os tornam atrativos é por apresentarem dimensões nanométricas e propriedades como forma, tamanho e superfície fazendo-o se assemelhar às proteínas. Assim os dendrímeros podem imitar macromoléculas importantes, como é o caso do dendrímero poliamido (amina) – PAMAM, que dependendo da sua geração pode se assemelhar à insulina, citocromo ou hemoglobina, conforme a Figura 3.6 [33].

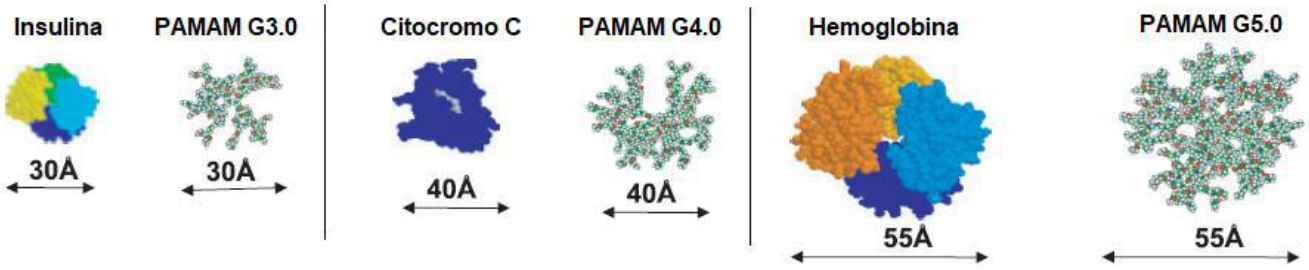

Figura 3.6. Comparativo das gerações de dendrímeros PAMAM e macromoléculas
Fonte: MAJOROS *et al*. [34], 2008

Por apresentarem uma grande diversidade de interações e reações, os dendrímeros possuem ampla variedade de aplicações em distintas áreas da ciência como química, biologia e medicina, empregados como sensores de espécies inorgânicas e moléculas orgânicas, na solubilização de moléculas hidrofóbicas em meio aquoso, no processo de execução de liberação controlada e especifica de fármacos "*drug delivery*" bem como na estabilização de nanopartículas metálicas com grande destaque para as aplicações em catálise [35].

Os dendrímeros são estruturalmente compostos por três partes conforme apresentado na figura 3.5, o núcleo que compreende sua fase inicial, ramificações que são suas unidades de repetição ligadas ao núcleo e que classificam os dendrímeros em diferentes gerações de interesse e à medida que as unidades poliméricas se repetem e a sua camada mais externa é finalizada, podendo ser um grupo reativo ou até mesmo uma superfície funcional [36].

Os dendrímeros são obtidos através de reações que podem diferir na sua formação de dois modos, divergente e convergente. No modo divergente a molécula é iniciada a partir de um núcleo que irá reagir com os monômeros em solução que contenham grupos reativos formando assim a primeira geração, e à medida que novos monômeros se ligam a estrutura ocorre o aumento da geração do dendrímero. No modo convergente o dendrímero é formado a partir das extremidades para o núcleo por meio do acoplamento das partes que formarão a parte mais externa da molécula [37][38] como demostrado na figura 3.7.

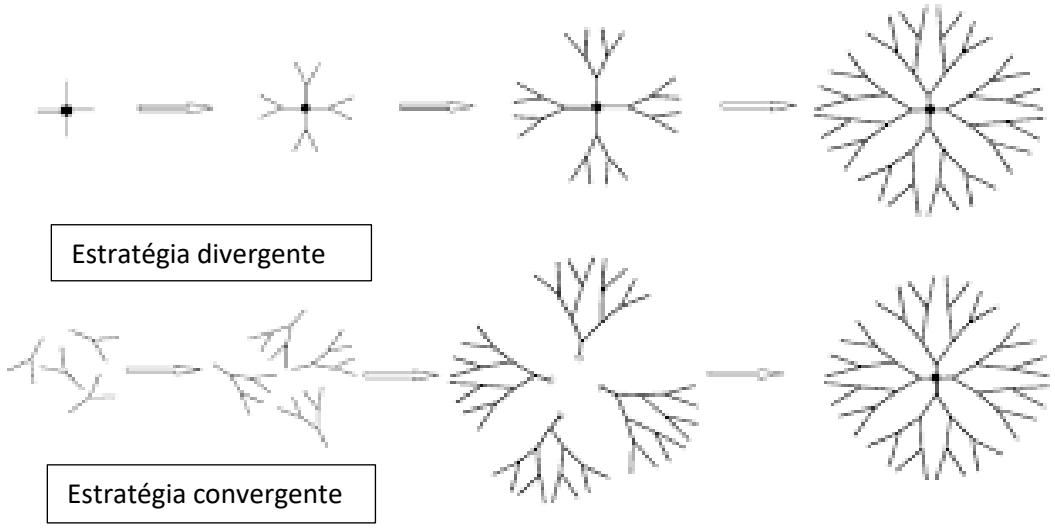

Figura 3.7**.** Obtenção de dendrímero pelo método divergente e convergente.

3.5 Fármaco Ibuprofeno

Muitos são os fármacos existentes no mercado que são destinados ao tratamento de dores, dentre eles um dos mais utilizados que se destaca é o ibuprofeno (ácido (±) 2 – (4-isobutilfenil) propanoico), conforme mostrado na figura 3.8, sendo este um fármaco anti-inflamatório não esteroidal que é derivado do ácido propanoico, sendo este uma fármaco de pequena incidência de efeitos colaterais, sendo muito utilizado como antipirético e para todos os processos relacionados à dor ou inflamação aguda ou crônica [39].

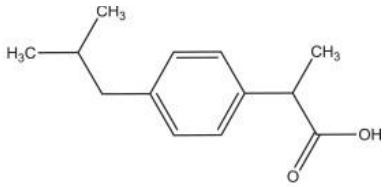

Figura 3.8: Estrutura química do ibuprofeno
Fonte: [39].

Diante deste panorama o uso de formulações que sejam capazes de controlar a liberação deste fármaco e melhorar a sua eficácia terapêutica se torna alvo de estudos.

3.6 Liberação controlada de fármacos

Com o intuito de melhorar as formas de administração de fármacos são usados, cada vez mais, sistemas de liberação controlada. Esta necessidade surgiu a partir do fato de que alguns fármacos precisam ser administrados em um tecido alvo e que apenas uma fração da dose administrada atinge esse mesmo tecido. Isso ocorre geralmente porque o fármaco é distribuído por vários outros tecidos, que não são o alvo, ou sofre processo de metabolização ou excreção antes de chegar ao local desejado. As formas de administração podem ser por via sistêmica ou por via local, sendo que a via local aumenta a eficácia do tratamento, uma vez que a concentração de fármaco a atingir o tecido alvo é superior. Já na administração sistêmica o fármaco é levado pela corrente sanguínea, reduzindo a sua atuação por ser menos localizada e promovendo mais efeitos secundários [40].

A liberação controlada visa contornar problemas usuais da administração convencional como representado no gráfico da Figura 3.9, onde percebe-se que a administração por meio de uma única dosagem, ocorre um aumento na concentração de fármaco até um pico máximo, a partir desse a concentração vai então decaindo até ser totalmente eliminado do organismo. Nesse sentido a desvantagem desse tipo de administração é que há dificuldade em manter a concentração dentro dos limites da dose terapêutica [40].

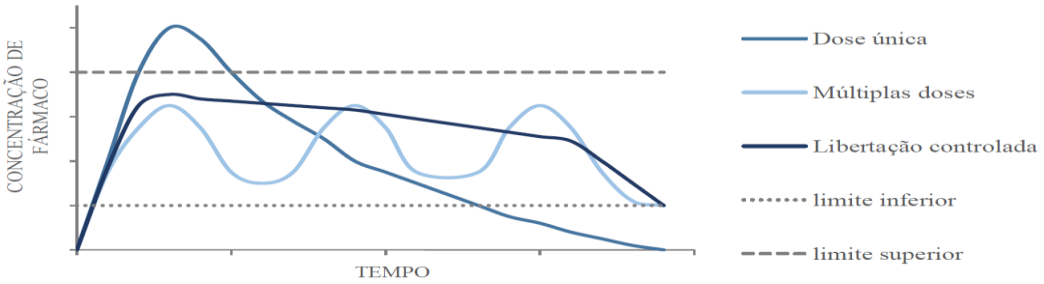

Figura 3.9. Perfil de concentração de fármaco no sangue
Fonte: [40]

Um dos métodos existentes para contornar o problema da dosagem é a administração em várias doses menores ao longo do tempo de tratamento. Mesmo assim, a concentração do fármaco não se mantém num valor constante, ocorrendo picos e quedas de concentração. Surgem nesse sentido os sistemas de liberação controlada (SLCs), no qual o fármaco é liberado continuamente ao longo do tempo e próximo do local alvo bem como com concentração adequada, conforme apresentado na Figura 3.9 [40].

Os SLCs podem controlar a liberação de fármacos devido as interações físico-químicas entre estes e o material que serve de suporte para incorporação do fármaco. Essas propriedades e interações proporcionam a capacidade de regular a taxa a que se libera a substância ativa, bem como transporta-la até o local de ação. Para que esses objetivos sejam alcançados com êxito é necessário compreender todos os fatores envolvidos para que o sistema de liberação controlada seja efetivo [40].

3.7 Eletrofiação

Com a finalidade de se obter um material com alta porosidade, a técnica de eletrofiação pode ser empregada para obter as nanofibras com tal característica.

A técnica de eletrofiação por muito tempo usada na indústria têxtil, tem se despontado atualmente na obtenção de membranas nanofibrosas uma vez que o material obtido apresenta características interessantes, tais como promover a restauração mais rápida de tecidos danificados e apresentar maior biocompatibilidade. Dentre as várias aplicações se destacam seu uso como filtros de alto desempenho, como vasos sanguíneos artificiais, pode ser empregadas em curativos para feridas, como veículos para liberação de fármaco de forma controlada e como *scaffolds* para o crescimento de células [41].

A eletrofiação consiste basicamente em transformar uma solução polimérica em fios em escala nanométrica. Para tanto a solução e colocada em uma seringa que tenha uma agulha em sua extremidade. Seringa e agulha são acondicionadas em uma bomba infusora que tem a função de controlar a vazão de saída da solução pela agulha. Nesse sistema, conecta-se a agulha uma fonte de alta tensão que irá promover o aumento do potencial eletroestático do fluido aumentando por consequência um aumento de carga superficial da solução que é ejetada da agulha. Por um haver um campo elétrico entre agulha e o coletor metálico, que faz parte do aparato de eletrofiação, ocorre a indução da gota na ponta da agulha. Essa gota precisa vencer a tensão superficial formando assim o cone de Taylor. Ao aumentar o ddp, o cone de Taylor se alonga, e o jato é projetado em forma de fios nanométricos que são depositados na placa coletora formando membranas poliméricas [42]. Esse processo pode ser observado na figura 3.10.

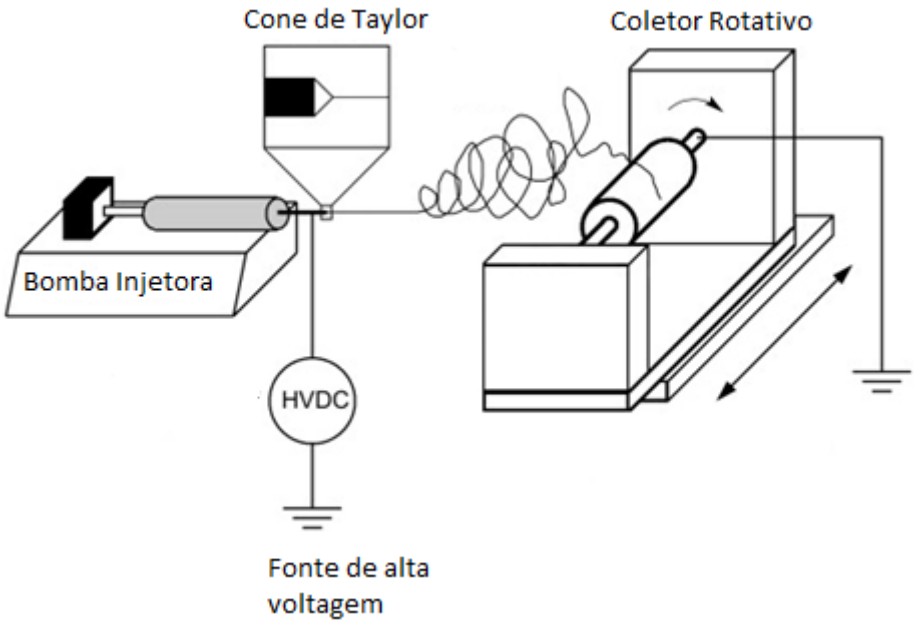

Figura 3.10 Esquema de um típico sistema de eletrofiação com coletor rotativo com seus respectivos componentes.

Na eletrofiação a morfologia das fibras pode ser controlada por diversos parâmetros que são empregados na obtenção das fibras, podendo ser fatores ambientais como: temperatura, composição do ar e humidade relativa, bem como fatores de processo como: diferença de potencial aplicado (ddp), distância entre agulha e coletor, vazão da solução ejetada. Também podem ser observadas características da solução polimérica tais como: viscosidade, condutividade elétrica e tensão superficial que irão influenciar na morfologia das fibras [43].

3.7.1 Eletrofiação como técnica para incorporação de fármacos

Existem alguns métodos desenvolvidos para incorporar fármacos em fibras, tais como eletrofiação coaxial onde a eletrofiação é realizada inserindo uma agulha de diâmetro menor (interno) de forma concêntrica no interior da agulha maior (externo) que ejetam, de forma independente as duas soluções das seringas, produzindo um fármaco (interno) revestido com o polímero (externo) utilizado no processo. Conforme pode ser visto no esquema da FIG. 3.11.

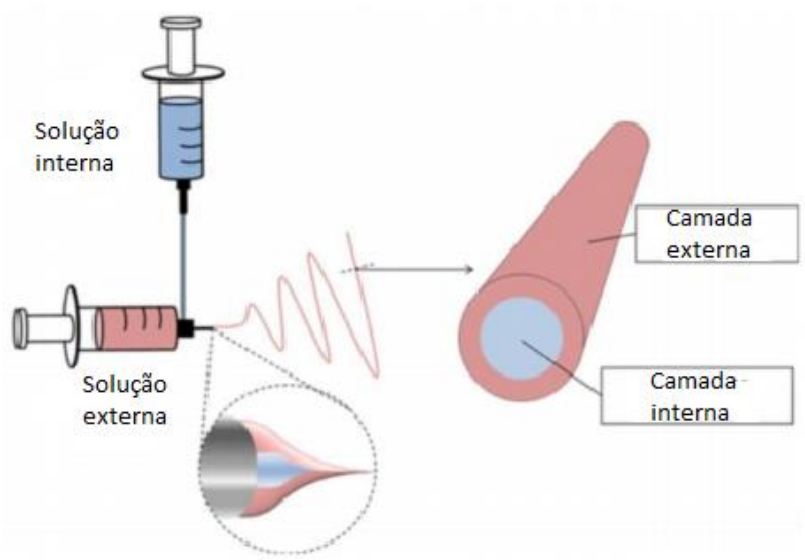

Figura 3.10 Esquema de um sistema de eletrofiação coaxial.
Fonte: WANG *et al* [27].

Entretanto a técnica onde a mistura do agente terapêutico com soluções poliméricas é o mais empregado para essa finalidade, por ser um processo relativamente mais fácil. Para tanto, o fármaco é disperso ou dissolvido na solução de polímero, fazendo com que este fique preso nas fibras produzidas por eletrofiação. Com o objetivo de se obter um bom suporte de liberação controlada, alguns parâmetros devem ser observados uma vez que, tais parâmetros irão influenciar no comportamento de liberação do fármaco tais como a distribuição do fármaco nas fibras bem como sua morfologia também [41]. Além desses, parâmetros como propriedades físico-químicas dos polímeros, interação polímero-fármaco são parâmetros que afetarão diretamente na eficiência de encapsulamento do fármaco, sua distribuição nas fibras bem como a velocidade de liberação e disponibilidade do mesmo no tratamento [41].

Outro fator importante é a solubilidade do fármaco na solução polimérica, caso essa seja reduzida, ocorre apenas a dispersão do fármaco dentro da solução. Assim, quando ocorrer o processo de eletrofiação com o fármaco disperso, as moléculas do fármaco podem migrar para perto da superfície das fibras formadas, o que ocasiona uma distribuição não uniforme do mesmo, influenciando diretamente na liberação do fármaco, que ocorrerá de forma exagerada e não desejável [41].

Nesse processo pode haver alguns problemas relacionados a compatibilidade de solubilidade de fármaco e polímero, sendo necessário investigar formas possíveis de se proceder a incorporação do fármaco na solução para produzir filmes que sejam uniformes.

Outro processo que desponta na obtenção de matrizes é a modificação de superfície. Assim a modificação superficial surge como método de introdução de biofuncionalidade. Nesse processo o agente terapêutico é ligado a superfície das fibras, o que o torna estrutural e bioquimicamente semelhante ao tecido receptor. Ao se utilizar este processo, a liberação do fármaco é atenuada e a funcionalidade das biomoléculas que estão imobilizadas na superfície são preservadas, evitando assim que haja liberação e quantidades exageradas e prolongando o tempo de liberação [41].

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais Solução Polimérica

Álcool Polivinílico (PVA) $[-CH_2CHOH-]_n$ de fabricação da Neon Comercial LTDA., massa molecular média de 104500 $g.mol^{-1}$ e grau de hidrólise de 88%; água deionizada; álcool etílico absoluto (C_2H_6O) da Êxodo Científica com massa molecular média de 46,07 $gmol^{-1}$; dendrímeros PAMAM preparados na execução do projeto de mestrado de Menger [44] e os protocolos de síntese consultados em sua dissertação de mestrado, fármaco ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$) cedido pela empresa Prati e Donaduzzi LTDA.

4.2 Composição e Preparação da Solução

Para proceder o preparo de 10 mL da solução polimérica com concentração de 8% m/V de PVA, pesou-se aproximadamente 0,800g de PVA que foi solubilizado em 8 mL de água deionizada e agitado sob temperatura controlada de 80ºC em banho maria até a completa solubilização do PVA. Após a completa solubilização do PVA e para completar o volume de 10 mL adicionou-se lentamente a solução 2 mL de etanol absoluto ainda sob agitação, mas sem aquecimento. Uma vez observada a completa uniformidade da solução a mesma foi transferida para uma seringa para proceder o processo de eletrofiação.

4.3 Incorporação do Fármaco

Foram produzidos filmes com a solução polimérica de PVA preparada conforme descrito anteriormente e a essa solução foi incorporado o fármaco Ibuprofeno.

A incorporação do fármaco foi realizada através da solubilização do mesmo no etanol absoluto que é adicionado na solução polimérica, uma vez que o ibuprofeno é solúvel em etanol. Neste caso foi pesado o fármaco em proporção de 6,4% m/m em relação ao polímero utilizado, sendo pesado assim aproximadamente 0,0160g de

fármaco e agitado em etanol até a completa solubilização dos grânulos e sua posterior adição a solução de PVA.

4.4 Incorporação do Dendrímero

Foi ainda adicionado à solução polimérica de PVA uma quantidade de dendrímeros PAMAM de 3ª geração, que se apresenta como um líquido incolor, na proporção de 10% em relação a massa do polímero m/m. Sendo assim foram adicionados 0,0080g aproximadamente do dendrímero na solução polimérica sob agitação para sua solubilização na mesma. Uma vez que as soluções foram preparadas procedeu-se o processo de produção das nanofibras.

4.5 Produção das nanofibras

Para produzir as membranas, as soluções foram submetidas ao processo de eletrofiação. Este processo consistiu em transferir a solução preparada como descrito anteriormente para uma seringa graduada de 10 mL e a esta foi acoplada uma agulha com diâmetro interno de 0,7 mm de forma que esse diâmetro promova a ação capilar do sistema.

Na sequência a seringa contendo as distintas soluções foi acondicionada na bomba de infusão do sistema e o conector de polo positivo da fonte geradora de tensão foi fixado na agulha capilar. O pólo negativo do gerador de tensão foi então fixado na placa coletora bem como a um fio terra, conforme esquematizado na Figura 4.1. Para obtenção das membranas foi preparada a placa coletora rotativa com base em alguns parâmetros estudados em trabalhos anteriores, sendo a mesma posicionada no aparato de eletrofiação com sua parte central estando alinhada à ponta da agulha capilar e estando a uma distância desta de 12 cm. Na bomba injetora foi configurado uma taxa de vazão de 1 mL/h para obtenção dos filmes eletrofiados. Na geração da tensão foi utilizado um diferencial de potencial (ddp) de 15 kV.

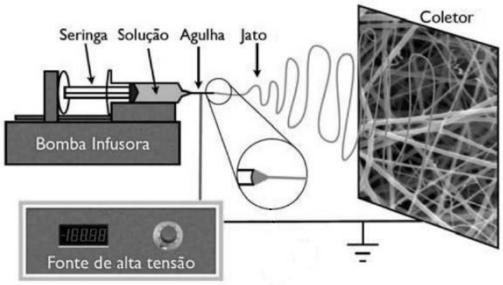

Figura 4.1: Montagem esquemática da eletrofiação [45].

Ainda foram observados no processo de eletrofiação parâmetros ambientais do laboratório de forma que estes não interferissem na formação dos nanofios, tais como temperatura, que foi mantida entre os 22°C e 25°C bem como a umidade relativa do ar estando entre 45% e 55%.

4.6 Caracterização das fibras

Com o intuito de avaliar as membranas obtidas no processo de eletrofiação as mesmas foram submetidas a algumas análises que são descritas na sequência.

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. O Microscópio Eletrônico de Varredura utilizado foi do modelo VEGA3 TESCAN.

Para determinar o grau de cristalinidade das membranas realizou-se a análise de difração de raios x, sendo avaliadas as membranas com PVA, PVA mais dendrímero PAMAM e a membrana contendo o fármaco ibuprofeno bem como os precursores PVA e Ibuprofeno. A análise foi realizada em um Difratômetro Bruker® modelo D2PHASER, sendo os parâmetros de medida utilizados ângulo 2θ, variando de 5 a 60°, com resolução de 0,01°, usando radiação CuKα de λ=1,5406 Å, com monocromador de grafite. A cristalinidade das membranas e material precursor foram determinadas utilizando-se o software Diffrac.EVA.

Outro parâmetro avaliado foi a estabilidade térmica do material quando submetido a uma variação de temperatura através da análise de termogravimetria (TGA), a qual possibilitou identificar as temperaturas de degradação das membranas

poliméricas, observando a variação de massa em função da variação de temperatura a qual foi submetida. Tais análises foram realizadas analisador térmico de fabricação da Perkin Elmer e modelo STA 6000, sendo estabelecidas as seguintes condições: atmosfera da análise foi o gás nitrogênio (N_2) com uma vazão de 50 mL /min, taxa de aquecimento de 10°C/min, sendo avaliado o comportamento do material em um intervalo de 30 a 750°C. As amostras foram acondicionadas em cadinho de porcelana com massa variando entre 5 e 10mg.

Outra análise realizada, também dentro do campo das análises térmicas, foi a calorimetria diferencial exploratória (DSC), com a finalidade de avaliar possíveis alterações nas interações entre polímero, dendrímero PAMAM e fármaco bem como alterações posteriores ao processo de eletrofiação. As análises foram realizadas em um calorímetro de varredura diferencial fabricado pela Shimadzu modelo DSC-60. Para a análise foram empregadas as seguintes condições: atmosfera de análise gás nitrogênio (N_2) com vazão de 50 mL/min, taxa de aquecimento e resfriamento de 10°C/min, sendo feito o aquecimento de 30 até 200°C e na sequência o resfriamento até os 30°C novamente. Foram utilizados para a análise entre 5 e 10 mg de amostra que foram acondicionadas em panelinhas de alumínio hermeticamente vedadas.

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.

4.7 Liberação do fármaco

Produziu se uma curva analítica com diferentes concentrações do fármaco Ibuprofeno em tampão fosfato 0,10 mol L^{-1} em pH de 5,7 [4], realizando-se a análise em espectrofotômetro UV-visível SHIMADZU UV-1800 no comprimento de onda de 264 nm.

A liberação do fármaco foi realizada simulando-se o ambiente da pele, utilizando se tampão fosfato de potássio de concentração 0,10 mol L^{-1} em pH 5,7. O volume utilizado da solução foi de 100 mL, sendo utilizada uma incubadora shaker Newlab NL-343-01 com agitação de 100 rpm a uma temperatura de 36°C. Um disco de

aproximadamente 2 cm das membranas de PVA com Ibuprofeno e PVA com Dendrímero e Ibuprofeno foram colocados na solução da incubadora. Foram realizadas coletas de alíquotas da solução e realizada a leitura em espectrofotômetro com varredura de 400 a 190 nm. Foram feitas um total de 10 coletas.

Para avaliar o comportamento das curvas de liberação dos fármacos foram aplicados alguns modelos matemáticos com a finalidade de descrever o processo de dissolução de drogas, dentre os quais estão: Primeira Ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Weibull. Estes modelos são a cinética de liberação mais comum em sistemas de liberação de fármacos em matrizes poliméricas de nanofios com liberação controlada e rápida. Por meio dos modelos matemáticos é possível determinar quais eventos ocorrem no processo de liberação do fármaco nas amostras dissolvidas, afim de se evitar que possam ocorrer problemas no processo de liberação *in vivo*. Com a finalidade de facilitar o ajuste dos dados obtidos na liberação do fármaco foi utilizado o suplemento DDSolver que avalia de forma mais ágil e simples os resultados bem como permitir a modelagem dos dados da dissolução utilizando-se métodos não-lineares e também possui uma biblioteca de modelos bem ampla [47].

São vários os critérios envolvidos na escolha de um modelo afim de avalia-lo. nesse trabalho foram utilizados o coeficiente de correlação (R^2), pelo coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajus}), sendo considerados como modelos eficientes os que apresentam um valor acima de 0,95. Outro critério avaliado foi o Critério de Informação Akaike (AIC) sendo que este para este critério foi considerado o que apresentasse o menor valor [48].

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de se estudar a incorporação do fármaco ibuprofeno associado ao dendrímero PAMAM em membranas eletrofiadas do polímero PVA, foram então produzidas membranas somente de PVA 8%, PVA 8% com fármaco, PVA com dendrímero e PVA com dendrímero e fármaco, assim procedeu-se a caracterização das membranas afim de avaliar o processo de obtenção das mesmas e posteriormente realizar a liberação do fármaco incorporado. O fármaco estudado foi escolhido por ser solúvel nos mesmos solventes da solução polimérica, sendo solúvel no etanol. A concentração do fármaco foi escolhida em acordo com o estudado por Wang *et al [46]*, uma vez que buscava se avaliar as diferenças de liberação entre membrana apenas de PVA e membrana contendo o dendrímero e assim verificar em qual o processo ocorre de forma mais controlada.

5.1 Caraterização dos filmes com e sem dendrímero em sua composição

Para caracterizar as membranas formadas, foram realizadas análises de difração de raios x (DRX), calorimetria diferencial exploratória (DSC), analise termogravimétrica (TGA), infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), Análise mecânica, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) as quais são apresentadas e discutidas na sequência. Tais análises foram também aplicadas na caracterização dos materiais precursores PVA puro, Ibuprofeno para averiguar a incorporação dos mesmo após o processo de eletrofiação.

5.1.1 Microscopia Eletrônica de Varredura

O uso da microscopia eletrônica de varredura (MEV) possibilitou avaliar morfologicamente as fibras obtidas e verificar se as mesmas tinham uniformidade. Foram avaliadas as fibras de PVA, PVA com dendrímero e PVA com dendrímero incorporado de Ibuprofeno. Nota se uma significativa alteração na morfologia das fibras quando se incorpora o Ibuprofeno comparado as membranas sem o fármaco, conforme apresentado na FIG. 5.1.

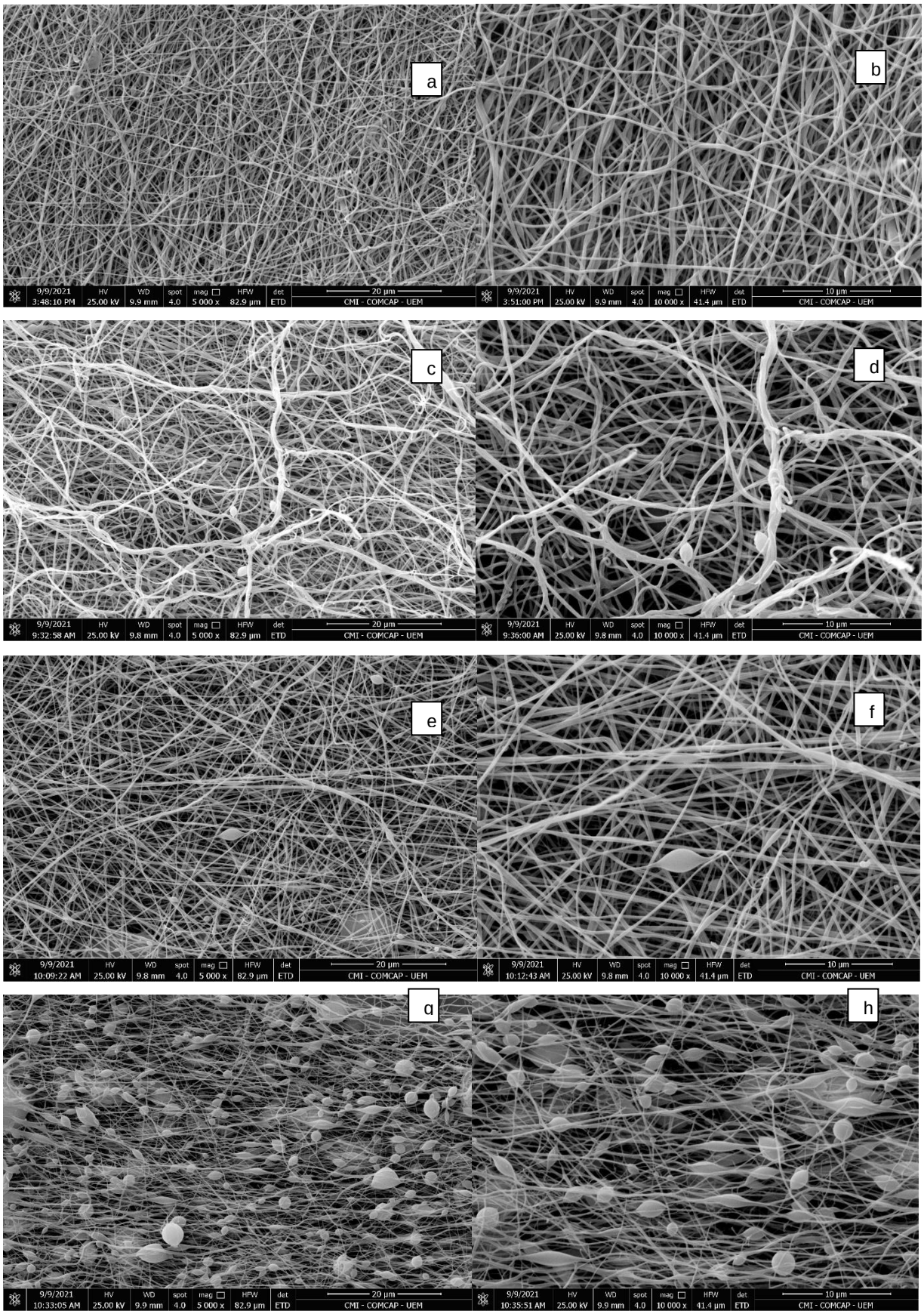

Figura 3.1: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): filme de PVA a)5000x, b) 10000k, filme de PVA com dendrímero c) 5000x, d) 10000x, filme de PVA com Ibuprofeno e) 5000x, f) 10000x, filme de PVA com dendrímero e com Ibuprofeno g)5000x, h) 10000x.

Analisando as imagens da FIG. 5.1 a, b, c, d nota-se que as fibras apresentam uniformidade e quase nenhuma imperfeição com fios homogêneos e contínuos. Ficam evidentes as diferenças na morfologia das fibras nas imagens e, f, g, h que são as fibras que contém o fármaco ibuprofeno, mas ficam mais evidentes quando tem em sua composição o fármaco e o dendrímero. Percebem-se a formação de muitas descontinuidades (*beads*) nas fibras indicando que possivelmente tanto a inserção do dendrímero quanto a incorporação do fármaco alteraram as propriedades físico-químicas da solução, podendo ter influenciado de alguma forma na condutividade, tensão superficial e até mesmo a viscosidade da solução. Tais alterações não impediram a formação das fibras, bem como sua utilização em testes de liberação realizados posteriormente.

5.1.2 Espectroscopia de Infravermelho

Uma vez que foram obtidas as membranas, as mesmas foram submetidas a análise de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) afim de detectar os grupos funcionais característicos que devem estar presentes nas amostras sendo realizada a análise no número de onda de 4000 a 600 cm^{-1}. O espectro de infravermelho é apresentado nas FIG. 5.2 para o PVA granulado (utilizado para o preparo das soluções).

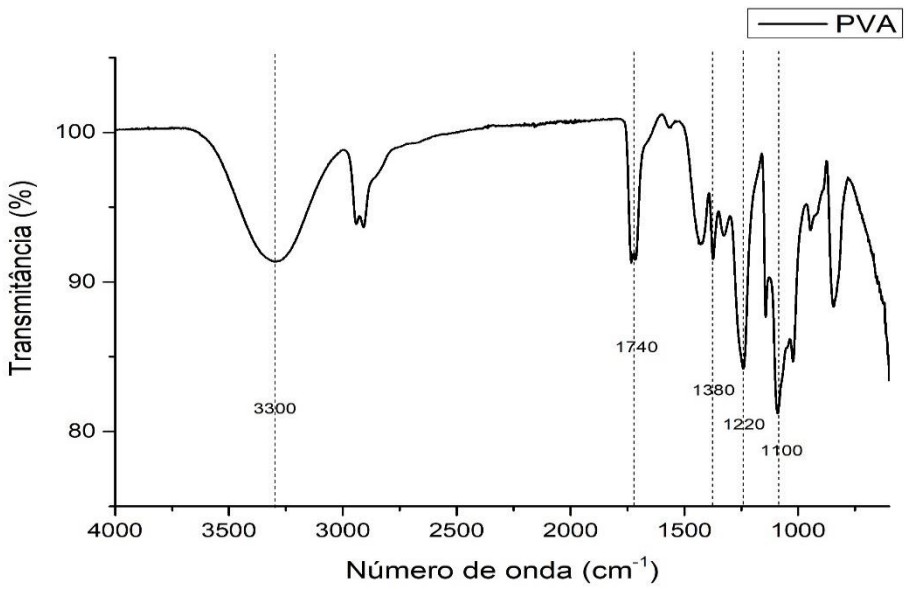

Figura 5.2: Espectro vibracional do PVA granulado na faixa de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}.

Analisando o espectro do PVA granulado podem ser identificadas bandas características desse polímero. As bandas são observadas nos seguintes números de onda e característicos de grupos específicos conforme apresentado na sequência: 3400-3200 cm^{-1} ligação O – H com a presença de uma banda forte, larga, resultante da associação polimérica, geralmente associado a álcoois primários, secundários, terciários e aromáticos. 1750 – 1712 cm^{-1} C=O referente a deformação axial de duplas não acumuladas. 1461 – 1366 cm^{-1} CH_2 adjacente a carbonila. 1390 – 1370 CH_3 referente a deformação angular. 1329 – 1200 cm^{-1} característico de C – O, deformação angular no plano da ligação O – H e a deformação axial de C – O. 1144 – 995 cm^{-1} de C – O de álcoois. Esses valores foram observados em outros trabalhos como por PRETSCH *et al* [49], SILVERSTEIN *et al* [50], BHAT *et al* [51] e WANG [52].

A FIG. 5.3 apresenta o espectro de infravermelho obtido para o fármaco Ibuprofeno.

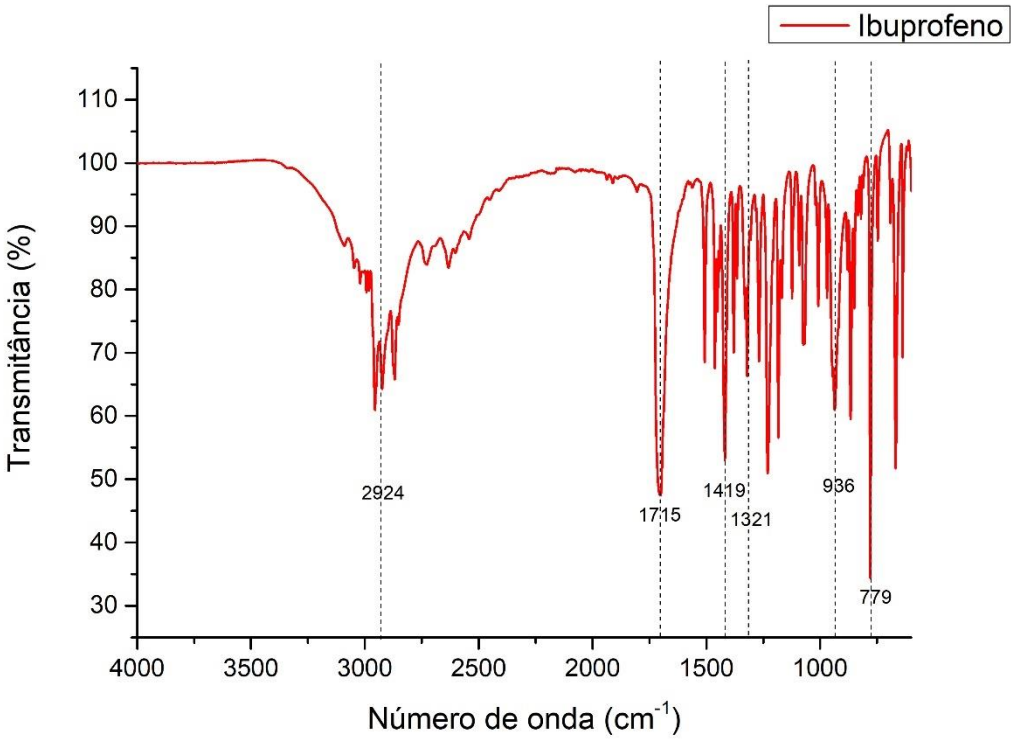

Figura 5.3: Espectro vibracional do Ibuprofeno na faixa de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}.

Analisando o espectro para o ibuprofeno é possível identificar algumas bandas características do fármaco. A presença de uma banda larga e intensa somente presente no fármaco puro, na faixa de 2900 à 3400 cm^{-1} refere-se a presença de OH de ácido carboxílico presente no ibuprofeno [53]. No comprimento de onda de 2924 cm^{-1} referente a deformação axial dos átomos de hidrogênio ligados a carbono primário (CH_3) e secundário (CH_2). Outra banda observada em aproximadamente 1715 cm^{-1} e que está de acordo com a literatura, entre 1700 e 1725 cm^{-1} que corresponde ao estiramento da carbonila C=O de ácidos carboxílicos. As bandas em 1419 e 1321 cm^{-1} são referentes à deformação axial de C – O do ácido carboxílico pelo acoplamento da deformação angular no plano de ligação O – H e da deformação axial da ligação C – O, uma vez que o fármaco apresenta a função ácido carboxílico em sua estrutura. A banda em 936 cm^{-1} também é relativa à deformação angular fora do plano da ligação C = O de ácidos carboxílicos tendo como característica ser uma banda pouco mais larga e de intensidade média. Em 779 cm^{-1} o espectro apresenta uma banda referente a deformação angular de hidrogênio de anel aromático para-substituído [53]. Tais resultados também foram observados por RAY *et al* [54], NOKHODCHI, AMIRE & JELVEHGARI [55], MATKOVIC, VALLE & BRIAND [56].

A FIG. 5.4 apresenta os espectros para todas as amostras eletrofiadas obtidas afim de averiguar a real incorporação do dendrímero e do fármaco as membranas de PVA.

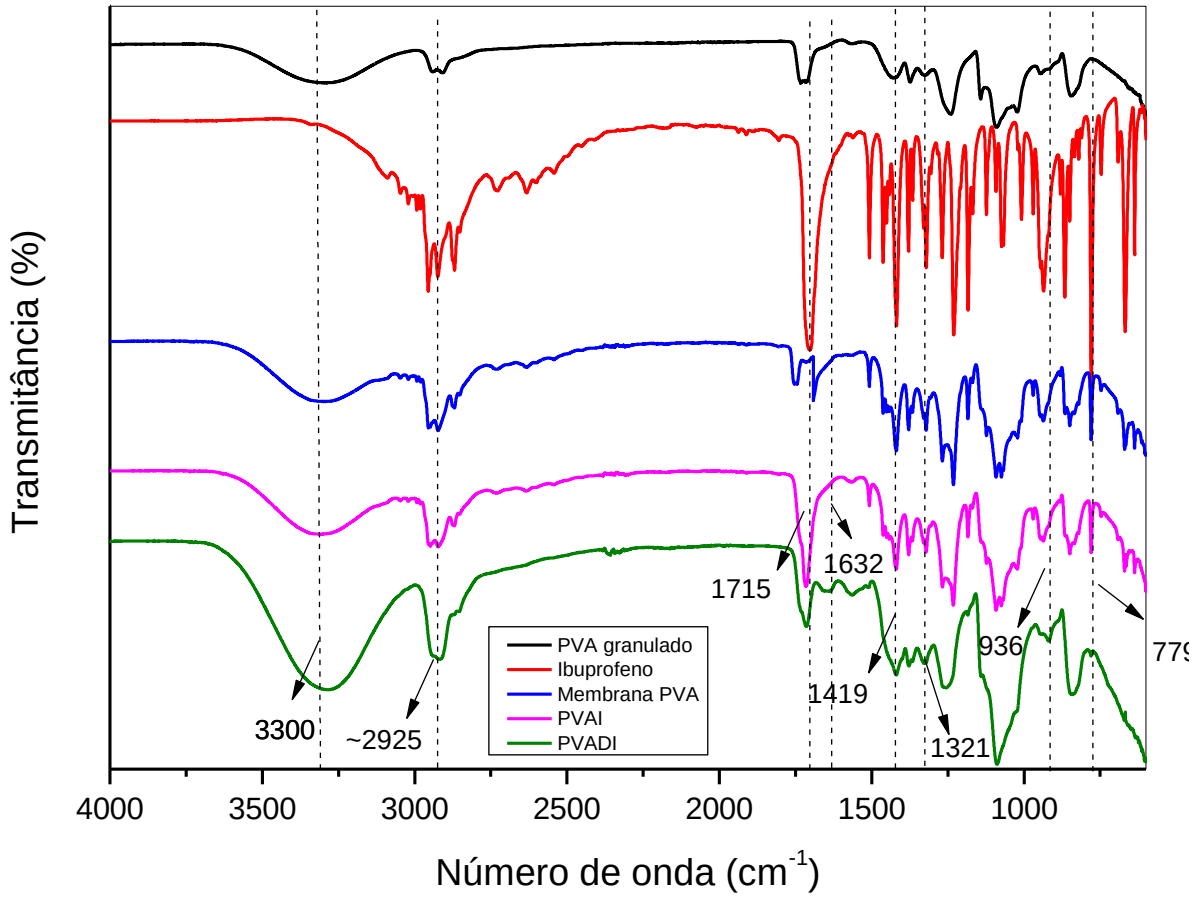

Figura 5.4: Espectros de infravermelho: PVA granulado, Ibuprofeno, membrana de PVA, membrana de PVA com Ibuprofeno (PVAI), membrana de PVA com dendrímero e Ibuprofeno (PVADI), na faixa de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}.

A semelhança do PVA granulado, submeteu-se as membranas sem ibuprofeno e com Ibuprofeno obtidas a análise de infravermelho para avaliar a sua estrutura química após o processo de eletrofiação, bem como a incorporação do fármaco de forma satisfatória. Pode se notar que algumas bandas se mantiveram mesmo depois do polímero eletrofiado. A banda larga e intensa no comprimento de 3300 cm^{-1} referente a ligação de O – H. Na banda entre 1750 – 1712 cm^{-1}, após a eletrofiação, ocorre uma redução significativa na intensidade do sinal da banda, mas a mesma ainda pode ser visualizada, sendo referente a ligação C=O da deformação axial de duplas não acumuladas. As bandas observadas antes em 1390 – 1370 cm^{-1} e 1329 – 1220 cm^{-1}

referentes a CH_3 e C – O não foram observadas. Observou-se ainda que na região de 1144 – 995 cm^{-1}, permaneceu a banda referente a ligação C – O de ésteres, éteres, álcoois e fenóis, conforme observado no espectro de PVA puro. A presença de bandas características do Ibuprofeno foi observada também na membrana com fármaco incorporado sendo elas em 2924 cm^{-1}, 1715 cm^{-1}, a banda em 1419 cm^{-1} também pode ser evidenciada em uma intensidade menor, sendo essa uma banda característica do fármaco e que não aparece na membrana de PVA somente, confirmando a presença do fármaco na membrana eletrofiada. Pode se observar ainda que as bandas em 936 cm^{-1} e 779 cm^{-1} do espectro do ibuprofeno foram evidenciadas no espectro da membrana dando mais evidências da presença do fármaco incorporado.

Finalmente com o objetivo de avaliar a incorporação do dendrímero PAMAM bem como o fármaco Ibuprofeno à membrana de PVA, submeteu-se a mesma, a semelhança das outras amostras, à análise de infravermelho afim de identificar a real incorporação através da presença dos grupos funcionais presentes em cada componente da membrana. Analisando o espectro referente a mistura PVA, Dendrímero e Ibuprofeno foram identificados os grupos funcionais referentes ao PVA, já discutidos anteriormente, aos grupos funcionais do Ibuprofeno também discutidos anteriormente e algumas das bandas referentes ao dendrímero PAMAM, conforme observado por Menger [45] em seu trabalho. No caso em questão algumas bandas se sobrepõem à de outro componente devido as mesmas ocorrerem em número de onda muito próximos ou quase os mesmos, como no caso da banda em 3400 cm^{-1} que ocorre para o PVA, mas também é a região do grupamento amina presente no PAMAM, evidenciado pelo aumento na intensidade da banda em 3300 cm^{-1}. Outra banda que se sobrepõe é a banda de estiramento C – H que ocorre no comprimento de onda de 2922 cm^{-1} que também teve sua intensidade significativamente aumentada e outra banda característica ocorreu nos 1632 cm^{-1} que é referente ao dobramento da ligação C=O do grupo amida.

5.1.3 Calorimetria diferencial exploratória

Também foram realizadas análises de calorimetria diferencial exploratória (DSC) no qual é possível obter dados referentes as temperaturas de fusão e recristalização à medida que o material é aquecido ou resfriado, bem como verificar os

calores envolvidos nesses processos e assim calcular a cristalinidade dos filmes com Ibuprofeno, sem Ibuprofeno e com Ibuprofeno e dendrímero. Os termogramas são apresentados na FIG. 5.5 para os precursores PVA e Ibuprofeno e as membranas obtidas.

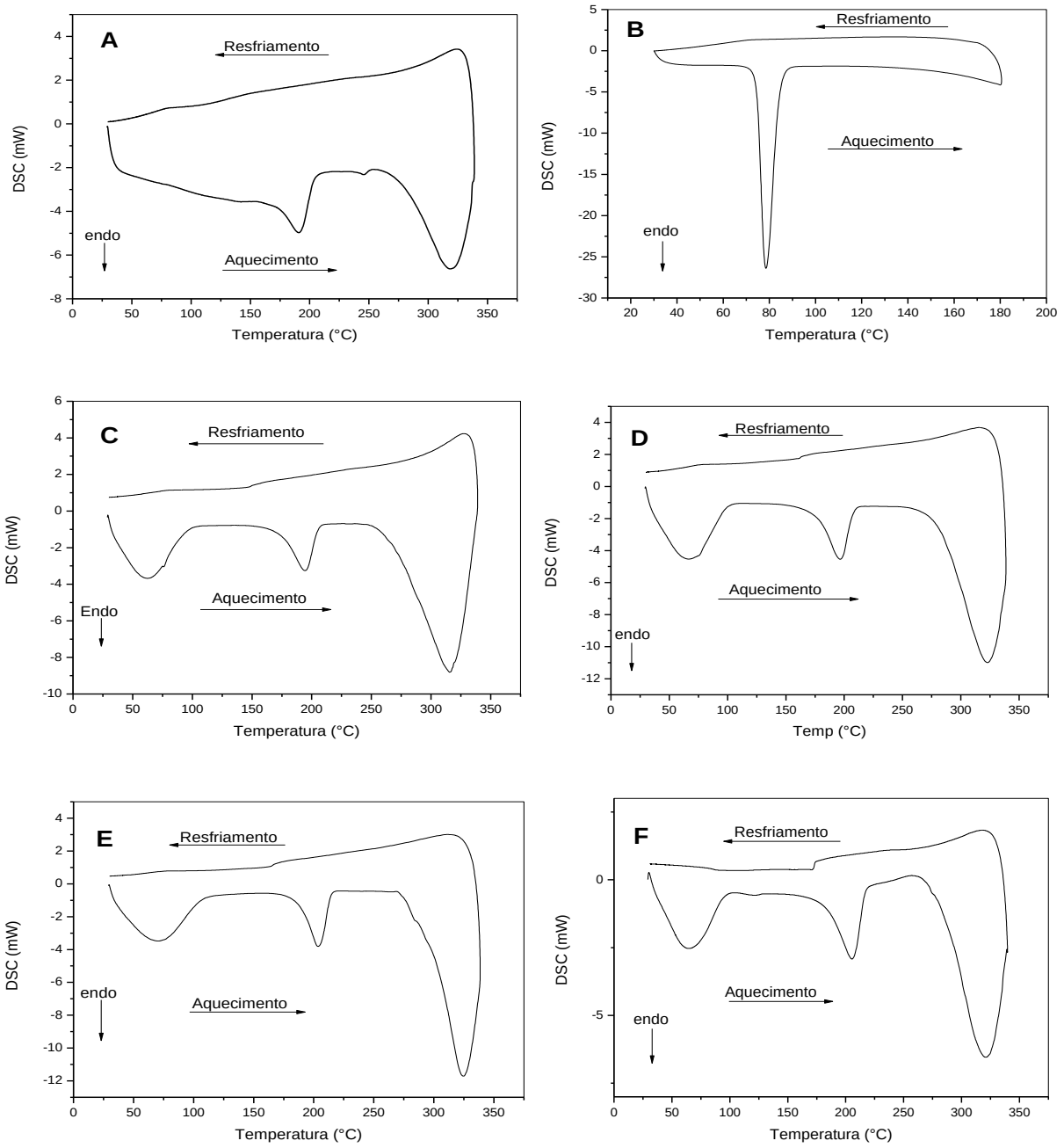

Figura 5.5: Termogramas de DSC para a) PVA granulado; b) Ibuprofeno puro; c) Membrana de PVA d) Membrana PVA com Ibuprofeno; e) Membrana PVA com Dendrímero; f) Membrana PVA com Dendrímero e Ibuprofeno.

Através da análise do termograma da figura 5.5 A percebe-se um evento térmico ocorrendo em aproximadamente 192°C, que pode ser atribuído a fusão do PVA como descrito por ROWE [57] que descreve a temperatura de fusão do PVA entre 180°C e 190°. Observa-se ainda um segundo evento ocorrendo em torno dos 325°C a 330°C que pode estar associado a degradação do PVA, evento esse que pode ser confirmado pela análise de TGA discutida no item 5.1.5.

Já na figura 5.5 B é possível verificar que ocorre um único evento endotérmico para o Ibuprofeno entre as temperaturas de 70°C e 90°C com um pico em 78,32°C que pode ser atribuído a fusão do material. Outros autores observaram resultados bem próximos ao determinado nesse trabalho como Tita *et al* [58], Rasenack e Müller [59]. Ainda segundo Piera e colaboradores [60] podem existir pequenas diferenças nos valores de pico de fusão, uma vez que pode haver variação no processo de obtenção do Ibuprofeno por variados métodos de cristalização e com diferentes hábitos cristalinos.

Para os gráficos de DSC das membranas que são apresentados nas figuras 5.5 c) Membrana de PVA d) Membrana PVA com Ibuprofeno; e) Membrana PVA com Dendrímero; f) Membrana PVA com Dendrímero e Ibuprofeno nota-se um comportamento térmico semelhante entre todas as amostras observando a ocorrência de 2 eventos em todas as amostras. Um primeiro evento ocorrendo antes dos 100°C que pode ser atribuído a evaporação dos solventes presentes no preparo das membranas, por se apresentar como um pico largo. Um segundo evento ocorre em torno dos 190°C e 200°C, esse evento é característico da fusão da fase cristalina do PVA que teve sua intensidade aumentada em relação ao PVA granulado, provavelmente influenciado pela inserção tanto do fármaco quanto do dendrímero. Essa mesma temperatura de fusão foi observada por JAMIL [61], que encontrou a temperatura de 192,41°C para o PVA com grau de hidrólise de 87%.

5.1.4 Difração de raios-X

Com o intuito de se avaliar a estrutura cristalina do material obtido realizou-se a análise de difração de raios-x (DRX) que são apresentados nas FIG 5.5 a) fármaco Ibuprofeno, b) PVA granulado que são os materiais precursores na obtenção das membranas.

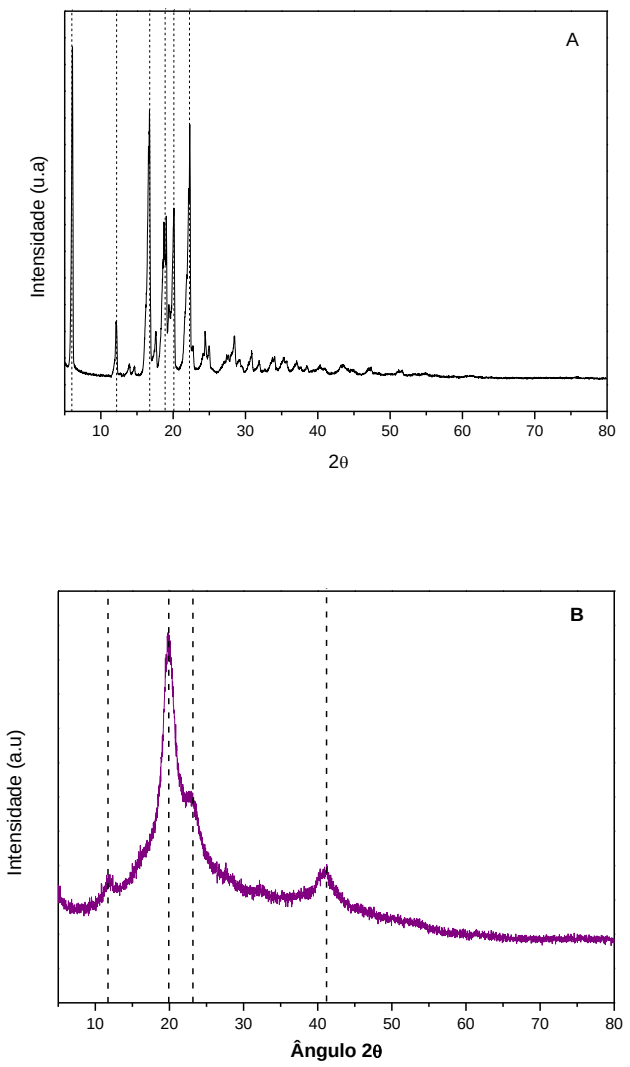

Figura 5.5 Difratogramas de raio-X obtidos para a) fármaco Ibuprofeno e b) PVA granulado nos ângulos 2θ de 5 a 80° com incremento de 0,02°.

Para o difratograma do Ibuprofeno é possível verificar que os picos mais intensos são observados entre 5° e 25°, sendo eles, um pico isolado e o mais intenso em 6,07°, o segundo pico mais intenso ocorre em 16,73° seguido por outros picos em 22,30°, 20,11°, 19,06°, 12,07°. Esses valores estão bem próximos aos apresentados por outros autores em seus trabalhos PIERA *et al* [60], TITA *et al* [58]. Foi possível através da análise de DRX utilizando-se o software Diffrac.EVA calcular a cristalinidade do fármaco, obtendo-se um valor de 84,5%, o que o classifica como material cristalino.

O difratograma do PVA granulado apresenta 4 picos sendo o mais intenso deles na região do ângulo 2θ de 19,96° e os outros em 41,31°, 23,19° e 11,64° em menor intensidade. Não foi possível verificar picos definidos uma vez que esse não é um material com alta

porcentagem de cristalinidade, com valor calculado de 37% sendo classificado como semicristalino.

Na FIG. 5.6 são apresentados os difratogramas para a) Membrana de PVA, b) Membrana de PVA com Ibuprofeno, c) Membrana de PVA com Dendrímero e d) Membrana de PVA com Dendrímero e Ibuprofeno.

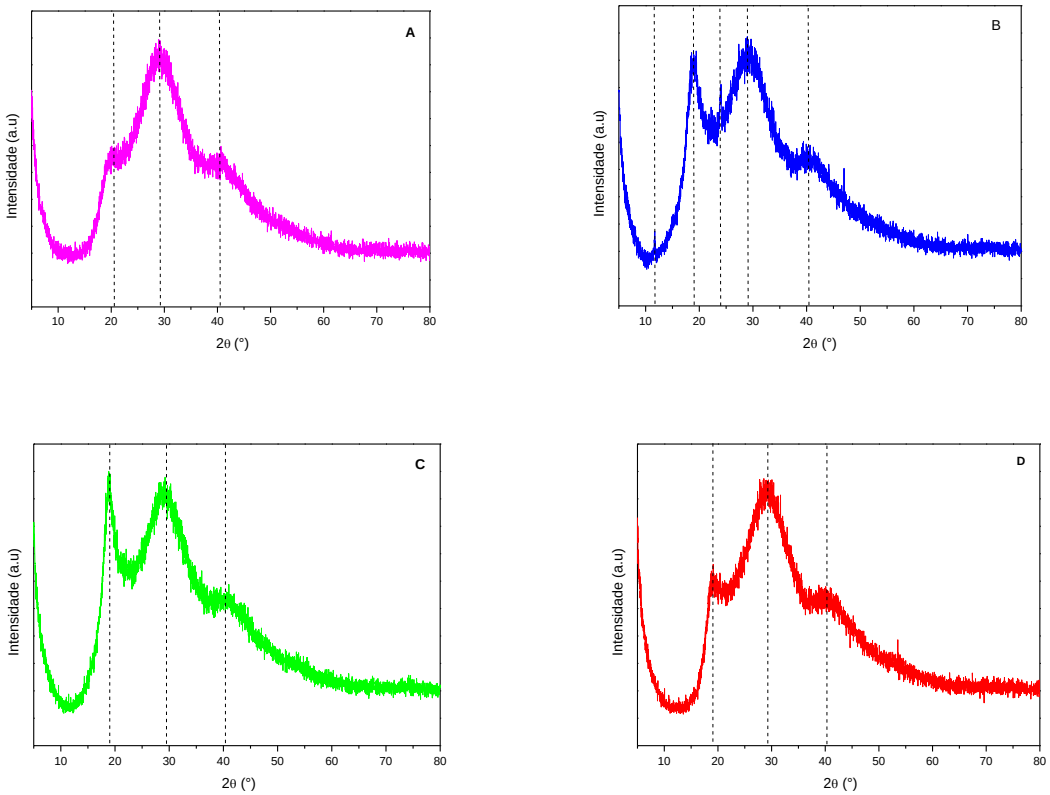

Figura 5.6. Difratogramas de raio-X das amostras a) membrana de PVA b) membrana de PVA com Ibuprofeno c) membrana de PVA com Dendrímero e d) Membrana de PVA com Dendrímero e Ibuprofeno obtidos no ângulo 2θ entre 5° e 80° com um incremento de 0,02°.

Analisando os difratogramas obtidos para as amostras eletrofiadas, pode se perceber um comportamento semelhante no perfil dos difratogramas para as membranas produzidas, uma vez que se observam dois dos picos característicos do PVA em todas elas sendo eles em aproximadamente 2θ 19,96° e 41,3°. O outro pico que no PVA granulado foi observado em 2θ 23,2° aproximadamente, sofreu um deslocamento para aproximadamente 2θ 29,1°. Note-se que ao comparar o difratograma do PVA granulado FIG 5.5 a e a membrana de PVA FIG 5.6 a, ocorre uma inversão dos picos em 2θ 19,96° e 23,2° em relação a sua intensidade, isso pode estar indicando que houve um processo de texturização da fibra, a semelhança do observado por ZONG *et al* [62]. Observa-se que ao inserir o fármaco FIG. 5.6 b bem como a adição

do dendrímero FIG. 5.6 c o pico em 2 θ em 19,96° se tornam mais intensos, indicando uma alteração na conformação das cadeias poliméricas, corroborando com o aumento da temperatura de fusão. No entanto, deve-se ressaltar que não se pode constatar a presença de picos referentes ao fármaco, indicando que o mesmo está solvatado na matriz polimérica, fato esse que se torna muito interessante, pois aumenta a solubilidade do ibuprofeno, bem como, a sua biodisponibilidade, essa característica acarreta em uma menor quantidade deste material para produzir o mesmo efeito. Ficam evidentes ainda na figura 5.6 b referente a membrana com o fármaco a presença de dois picos que foram evidenciados no fármaco, sendo eles em 2θ 12,07° e 19,06° mesmo em intensidade menor, levando-se em consideração a quantidade que foi adicionada do fármaco. Tais resultados obtidos na análise de DRX denotam algumas mudanças na conformação estrutural do polímero após o processo de eletrofiação, bem como a interação entre polímero com fármaco e dendrímero. A Tabela 1 traz os valores obtidos de cristalinidade para todas as amostras através do software Diffrac.EVA

Tabela 1 – Porcentagens de cristalinidade obtidas com o software Diffrac.EVA.

Amostra	Cristalinidade
Ibuprofeno	80%
Álcool Polivinílico (PVA) granulado	39%
Membrana PVA	18,2%
Membrana + Dendrímero	20,2%
Membrana + Ibuprofeno	19,8%
Membrana PVA + Ibuprofeno + Dendrímero	17,8%

Pela análise da tabela 1 é possível notar que os materiais precursores Ibuprofeno e PVA granulado apresentam um valor de cristalinidade maior do que para os materiais depois do processo de eletrofiação, sendo que esses valores sofrem uma considerável redução em porcentagem de cristalinidade, devido aos rearranjos cristalinos que os mesmos sofrem após o processo de eletrofiação.

5.1.5 Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica é uma técnica que monitora a variação de massa de uma amostra em função do tempo ou temperatura com atmosfera controladas. A figura 5.9 apresenta a curva de TGA e DTG para o PVA granulado nas condições de análise com faixa de temperatura indo de 30°C a 600°C, com razão de aquecimento de 10°C/min e atmosfera de N_2 com um fluxo de 50 mL.

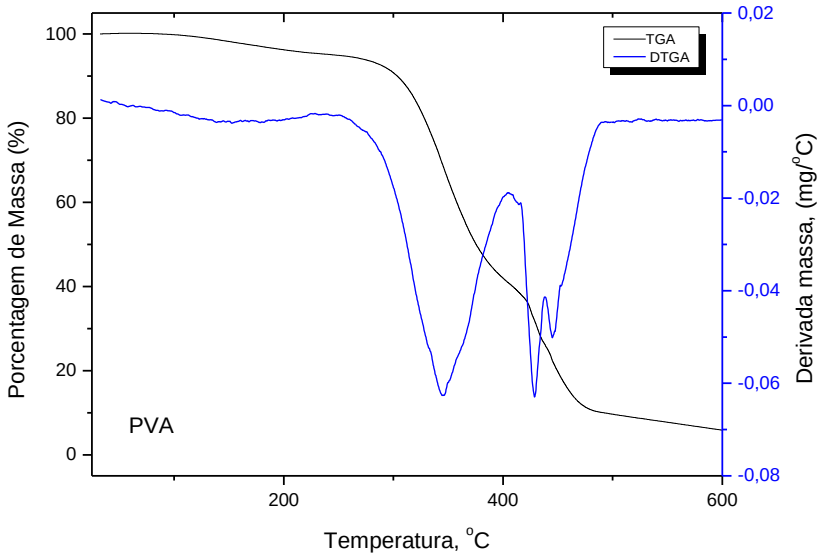

Figura 5.8. Curva de análise termogravimétrica (preto) do PVA granulado e primeira derivada (azul) com razão de aquecimento de 10°C/min, atmosfera de N_2 com vazão de 50 mL de 30°C até 600°C.

Afim de facilitar a determinação da temperatura em que os eventos térmicos ocorrem é foi realizada a 1ª derivada da perda de massa em função da temperatura. Analisando a curva de DTG do PVA apresentado na FIG 5.8 observam-se 4 eventos com temperaturas distintas. O primeiro evento tem seu pico máximo à temperatura de 138°C onde ocorre uma perda de cerca de 4,84% de massa da amostra, associado a perda de água adsorvida. O segundo evento ocorre em sua totalidade à temperatura de 336°C, onde cerca de 59,1% do material é degradado, esta etapa constitui na principal decomposição do PVA, por ser esta a que se perde a maior quantidade de material. Segundo Gilmam *et al* [63] essa perda corresponde aos grupos OH da cadeia que sofrem reações de eliminação, tendo como produto resultante uma cadeia poliênica. O terceiro evento que ocorre à temperatura de 421°C onde tem-se a perda de 18,1%, nesse caso o proposto por Gilmam *et al* é que esse evento seja resultado de uma ciclização intramolecular, reações radicalares e reações de Diels-Alder que

ocorrem para formar compostos cíclicos insaturados e compostos aromáticos e um último evento ocorrendo a temperatura de 439°C perdendo 10,3% de massa restando cerca de 7,65% de material não consumido.

O perfil termogravimétrico do Ibuprofeno pode ser observado na FIG. 5.9

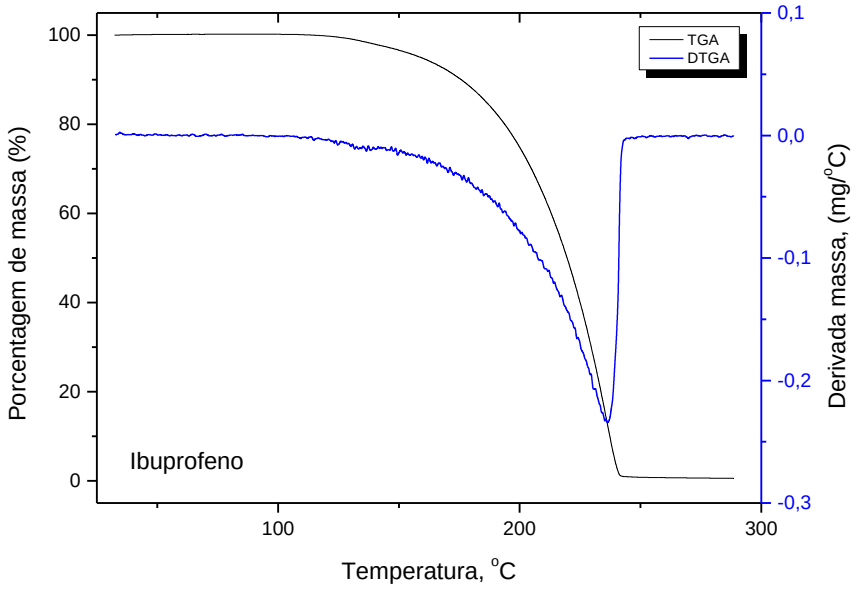

Figura 5.9. Curva de análise termogravimétrica do Ibuprofeno (preto) e primeira derivada (azul) com razão de aquecimento de 10°C/min, atmosfera de N_2 com vazão de 50 mL de 30°C até 300°C.

Observa-se na FIG. 5.9 que o gráfico de TGA versus temperatura do Ibuprofeno o fármaco se manteve termicamente estável até a temperatura aproximada de 120°C sem sofrer perdas significativas de massa. A partir dessa temperatura a amostra começou a sofrer uma perda acentuada e constante de massa em um único evento, conforme pode ser evidenciado pela derivada. O evento ocorre até aproximadamente 240°C quando a perda de massa se consolidou e se manteve constante até o término da análise em 300°C. A perda de massa foi de aproximadamente 99,29%.

O resultado obtido na análise de termogravimetria para o Ibuprofeno está de acordo com o relatado em trabalhos como de PIERA *et al* [60], RASENAK; MÜLLER [59]; TITA *et al* [58]. Em seu trabalho Tita e colaboradores encontraram resultados próximos para a caracterização de amostras de Ibuprofeno, observando que a perda de massa que ocorre em estágio único está associada a degradação do material.

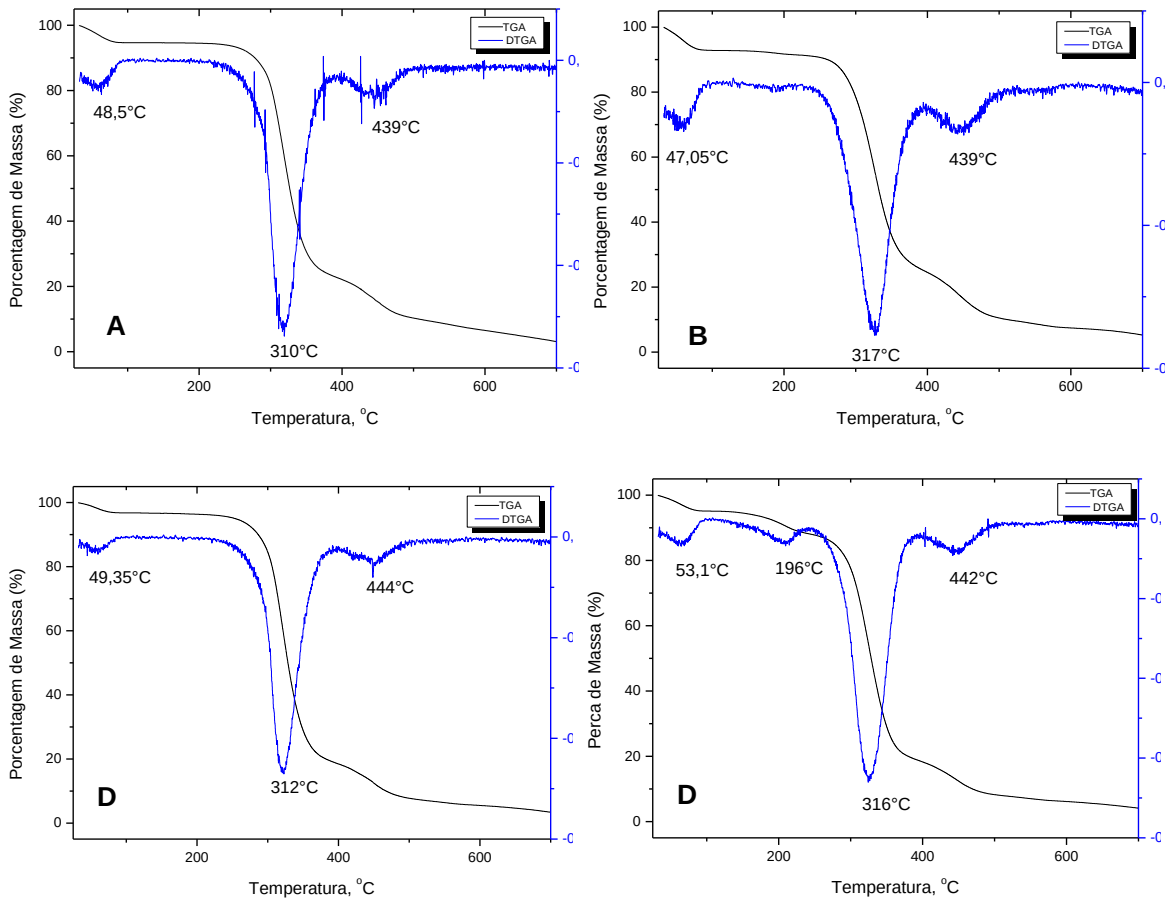

Figura 5.10. Curva de análise termogravimétrica (preto) e primeira derivada (azul) para: a) Membrana de PVA b) Membrana PVA com Ibuprofeno; c) Membrana PVA com Dendrímero; d) Membrana PVA com Dendrímero e Ibuprofeno. Todos com razão de aquecimento de 10°C/min, atmosfera de N_2 com vazão de 50 mL de 30°C até 600°C.

Ao analisar a FIG. 5.10 que apresenta as análises de TGA para todas as membranas produzidas é possível notar um primeiro evento ocorrendo em torno dos 47°C e 53°C referente a perda dos solventes utilizados no preparo da solução de PVA, variando entre 5,25% e 7,06%. Na FIG. 5.10 d diferentemente das outras amostras um segundo evento ocorre em 196°C com uma perda de 6,9% de massa que pode estar relacionado a degradação do fármaco, que foi mais proeminente neste caso, indicando uma alteração nas interações do fármaco com o polímero, promovida pela inserção do dendrímero. Essa porcentagem de perda se refere justamente a porcentagem de fármaco adicionado a solução, cerca de 6,25% em relação a massa do PVA utilizada no preparo da solução. Os outros eventos que ocorreram são muito próximos em temperatura variando entre 310°C e 317°C, com as perdas de massa mais expressivas, variando de 66% à 77%, correspondendo a processos de degradação semelhantes as ocorridas no PVA granulado. E por fim um último evento ocorrendo entre os 439°C e

444°C e com porcentagens de perdas variando de 14% a 19,4%. Este último é referente ao mesmo processo observado no perfil térmico do PVA granulado. Avaliando-se o perfil de temperaturas de degradação do PVA granulado com as membranas produzidas, percebe-se uma certa diferença de temperaturas, isso acontece porque uma vez que se incorporam outras substâncias a um polímero ocorre a alteração do perfil de degradação térmico.

5.1.6 Análise mecânica

A FIG. 5.11 apresenta o gráfico da deformação em função da tensão aplicada das membranas.

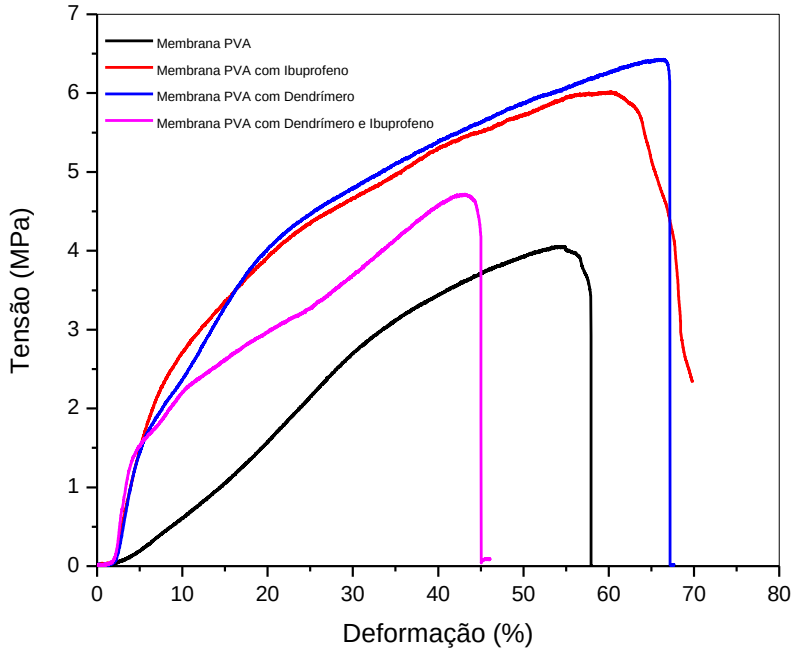

Figura 5.11. Tensão de ruptura obtida em análise mecânica para membrana de PVA, membrana de PVA com Ibuprofeno (PVAI), membrana de PVA com dendrímero (PVAD), membrana de PVA com dendrímero e Ibuprofeno (PVADI).

As membranas obtidas foram submetidas a análise mecânica onde foi possível obter os valores de porcentagem de deformação, bem como a tensão de ruptura e o módulo Young. Pode se observar que ao adicionar Ibuprofeno ou dendrímero ao ocorreu uma melhora nas propriedades mecânicas, indicando que ocorreu uma interação entre as substâncias e a cadeia polimérica do PVA, tal fato corrobora com os dados de análise térmica. Quando a matriz apresenta os três componentes (PVA, Ibuprofeno e dendrímero), foi possível se observar uma diminuição no alongamento,

indicando um material um pouco mais rígido, corroborando com outras análises. Os valores obtidos na análise mecânica são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores de Tensão Máxima, Deformação, Módulo Young obtidos para as membranas produzidas.

Amostra	**Tensão Máxima (MPa)**	**Deformação (%)**	**M. Young (MPa/%)**
PVA 8%	3,84 ± 0,39	58,89 ± 6,70	0,10 ± 0,0057
PVA + IBU	4,73 ± 1,31	73,81 ± 12,30	0,39 ± 0,12
PVA + DEN	5,76 ± 1,59	55,58 ± 11,57	0,60 ± 0,33
PVA + DEN + IBU	5,62 ± 1,50	37,99 ± 1,79	0,32 ± 0,0004

Analisando os valores de deformação (%) nota-se um aumento de 14,92% na porcentagem de deformação do filme de PVA 8% quando adicionado o ibuprofeno. Nesse caso pode se dizer que a inserção do fármaco tornou a membrana mais plástica. Quando se adicionou o dendrímero houve uma redução de 3,31% na deformação sofrida pela membrana, embira a tensão máxima ter sofrido um aumento de 3,84 MPa para 5,76 Mpa. Tal fato indica a ocorrência de uma maior interação das cadeias do dendrímero e do PVA. Quando comparada com a membrana de PVA com a contendo dendrímero e Ibuprofeno, fica evidente que ocorre um aumento na tensão máxima, mas ocorre uma diminuição na deformação da amostra, atestando que este é um material mais rígido, podendo haver uma interação mais forte entre PVA, Ibuprofeno e dendrímero.

5.2 Estudos de liberação do fármaco

Os sistemas de liberação transdérmica são baseados no fato de que a administração do fármaco é realizada por intermédio da pele, obedecendo a uma taxa de liberação, fugindo ao efeito de primeira passagem pelo fígado. Entretanto existe uma certa dificuldade para o sistema de liberação transdérmica, que seria romper a barreira da pele. Para que tal finalidade seja alcançada é necessário a realização de estudos de dissolução que ocorram em condições que simulem as encontradas pelo fármaco quando este for administrado na pele, tais como pH, temperatura. Nesse caso o estudo de liberação foi conduzido utilizando-se solução tampão fosfato com pH 5,7 e uma temperatura de 36°C, onde adicionou-se uma quantidade de ambas as membranas de interesse PVA com Ibuprofeno e PVA com Ibuprofeno e dendrímero, que foram agitadas em uma velocidade de rotação de 100 rpm e coletadas alíquotas e feita a

leitura em espectro UV-Vis. Os dados obtidos foram então tratados utilizando se a extensão DDsolver do software excel®, sendo possível através de modelos cinéticos estimar o modelo que melhor representou o experimental.

5.2.1 Modelos cinéticos de liberação

Neste trabalho, os mecanismos de liberação para as membranas de PVA com Ibuprofeno e Membrana de PVA com Ibuprofeno e dendrímero foram examinados com base nos modelos cinéticos de primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull. Estes modelos foram escolhidos por serem, segundo a literatura, os que melhor representam sistemas de dosagens controlados de fármacos por membranas [64]. Os gráficos dos modelos são apresentados na FIG. 5.12 para a liberação da membrana de PVA com Ibuprofeno.

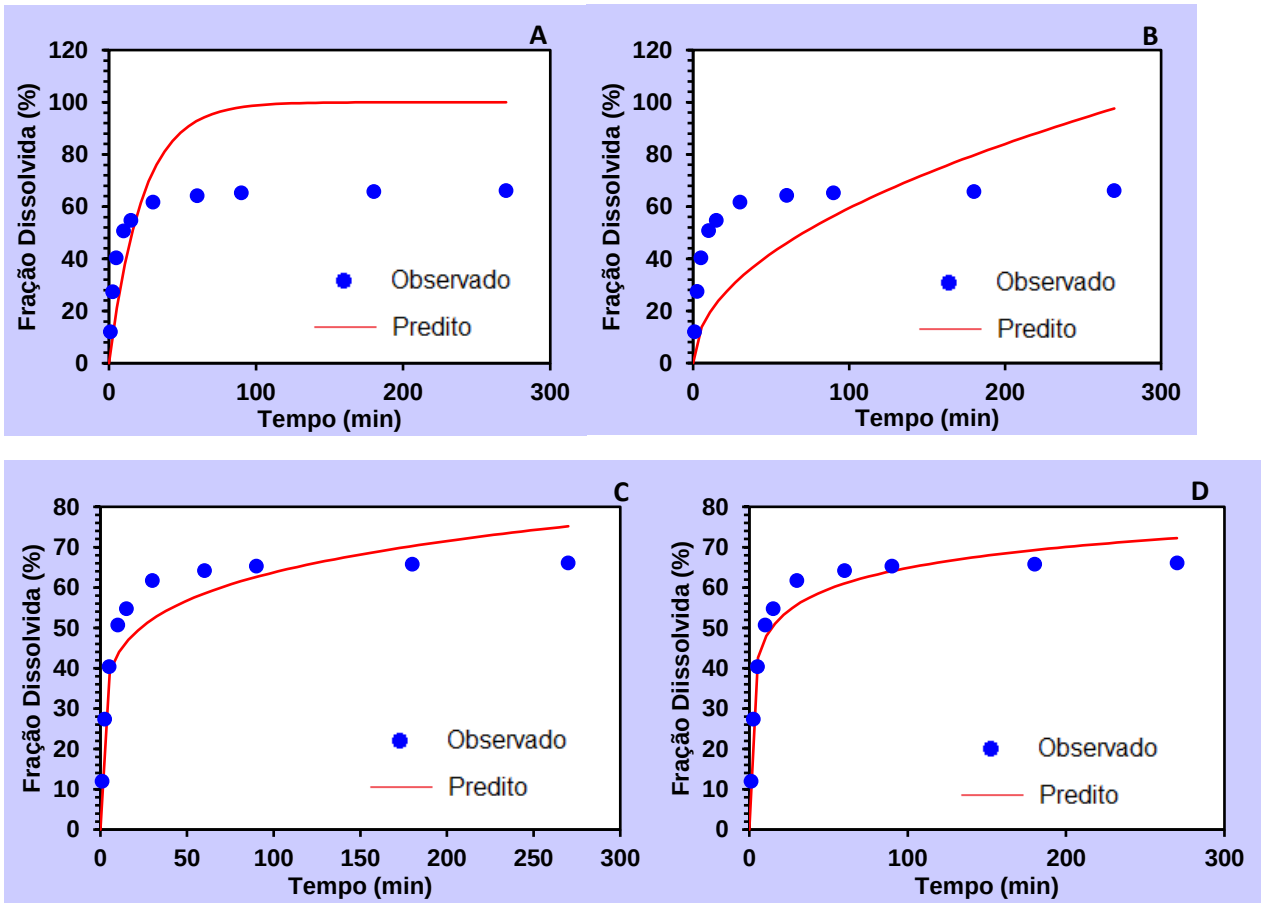

Figura 5.12. Modelos cinéticos de (a) Primeira Ordem, (b) Higuchi, (c) Korsmeyer-Peppas e (d) Weibull aplicados aos dados de liberação encontrados para membrana de PVA com Ibuprofeno.

A tabela 3 apresenta os principais resultados obtidos da através da aplicação dos modelos cinéticos primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull.

Tabela 3 – Parâmetros encontrados dos diferentes modelos cinéticos aplicados ao perfil de dissolução do ibuprofeno em membranas de PVA

Modelo cinético	Equação	Parâmetro do modelo	R	$R^2_{ajustado}$	AIC
Primeira Ordem	$\log(100 - M_t) = \log 100 - \frac{k_1}{2{,}303}t$	K_1 = 0,044 %min^{-1}	-0,7138	-0,7138	87,9273
Higuchi	$M_t = k_{HC}\left(t^{1/2}\right)$	K_{HC} = 5,940 %min$^{-1/2}$	-0,7691	-0,7691	88,2445
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP}t^n$	n = 0,166 K_{KP} = 29,601 min^{-1}	0,7717	0,7432	69,7682
Weibull	$M = M_0\left[1 - e^{-\frac{(t-T)^\beta}{\alpha}}\right]$	α = 2,436 β = 0,203	0,9354	0,9169	59,1443

Onde M_t é a concentração do fármaco liberado no tempo *t*, M_0 é a concentração inicial do fármaco na solução k_0, k_1, K_H, K_{HC}, K_{KP} são as constantes de liberação dos modelos cinético de primeira ordem, Higuchi e Kosmeyer-Peppas e Weibull respectivamente. α e β são parâmetros que denotam a dependência do tempo e descreve a progressão da curva de dissolução, respectivamente. R, $R_{ajustado}$ e AIC são os coeficientes de determinação, determinação ajustado e coeficiente de Akaike, respectivamente.

Com base nos gráficos e na tabela apresentados é possível determinar o melhor ajuste para os modelos de estudo cinético com $R^2_{ajustado}$ sendo para o modelo de Weibull, apresentando um valor de 0,9354 e também apresentar o menor valor de AIC de 59,1443.

No modelo Weibull o parâmetro β é avaliado para se obter maiores informações sobre o comportamento de dissolução que ocorreu no processo. Como apresentado na Tabela 3 o valor de β para este modelo foi de 0,203. Esse valor indica que a liberação do fármaco ocorre por meio de matrizes poliméricas, seguindo a Lei de Fick por β < 0,75. Assim quando se encontra valores de β entre 0,75 e 1 o mecanismo de dissolução envolvido no processo é do tipo de transporte caso II, onde a contribuição de outro mecanismo deve ser levada em conta. Quando se obtém um valor maior que 1 para β, os mecanismos envolvidos na liberação são mais complexos [65].

O modelo Weibull apresentou também o menor valor de AIC em relação aos outros modelos, indicando que o ajuste nesse caso foi mais eficiente, denotando uma maior semelhança entre os dados obtidos experimentalmente e o modelo aplicado. É possível ainda pela interpretação do gráfico definir as porcentagens de liberação de Ibuprofeno em função do tempo sendo possível determinar que com 5 minutos de

liberação, cerca de 40,35% do fármaco havia sido liberado. Com 30 min de liberação 61,71%. Sendo a liberação máxima atingida de 66,12% de ibuprofeno em 270 min. Tal fato pode estar relacionado as interações do fármaco com a cadeia polimérica do PVA. Ainda com relação a velocidade de liberação, para que um sistema de liberação seja considerado de liberação rápida, é necessário que mais de 80% da quantidade inicialmente incorporada deste esteja disponibilizado em até 15 min após o processo de liberação. Outro fator importante é que uma forma farmacêutica de liberação rápida é aquela em que o veículo utilizado proporcione pouca interferência no perfil de liberação do fármaco [66]. No caso desse processo de liberação fica evidente que o material não se caracterizou como um veículo de liberação rápida uma vez que as porcentagens necessárias para tal classificação não foram alcançadas.

Também se aplicaram os modelos para a membrana de PVA com Ibuprofeno e dendrímero. Os gráficos obtidos são apresentados na FIG. 5.13

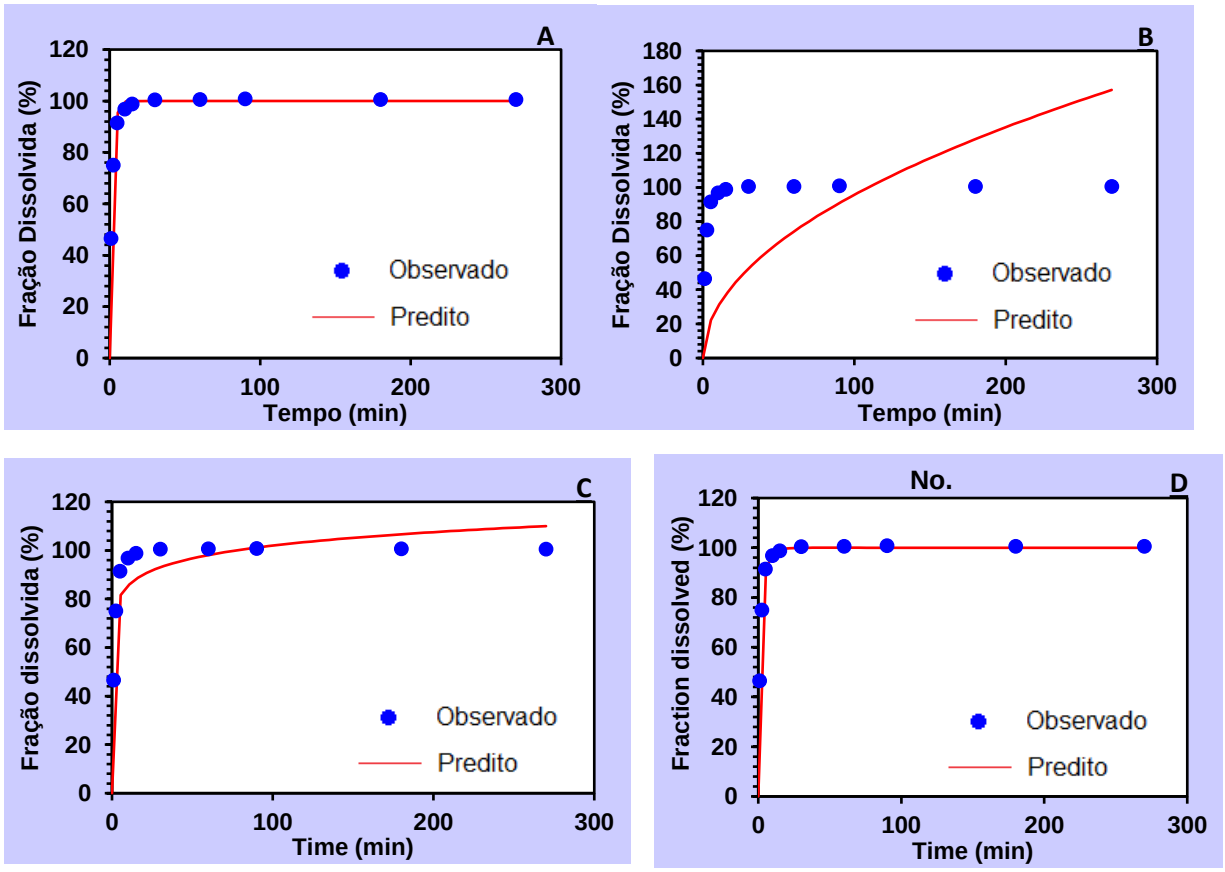

Figura 5.13. Modelos cinéticos de (a) Primeira Ordem, (b) Higuchi, (c) Korsmeyer-Peppas e (d) Weibull aplicados aos dados de liberação encontrados para membrana de PVA com Ibuprofeno e dendrímero.

A tabela 4 apresenta os resultados obtidos da através da aplicação dos modelos cinéticos primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull.

Tabela 4 – Parâmetros encontrados dos diferentes modelos cinéticos aplicados ao perfil de dissolução do Ibuprofeno em membranas de PVA com dendrímero.

Modelo cinético	Equação	Parâmetro do modelo	R	$R^2_{ajustado}$	AIC
Primeira Ordem	$\log(100 - M_t) = \log 100 - \frac{k_1}{2{,}303} t$	K_1 = 0,574 %min^{-1}	0,9895	0,9895	35,7817
Higuchi	$M_t = k_{HC}\left(t^{1/2}\right)$	K_{HC} = 9,563 %min$^{-1/2}$	-8,0345	-8,0345	103,3454
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} t^n$	n = 0,076 K_{KP} = 71,741 min^{-1}	0,5789	0,5292	74,6871
Weibull	$M = M_0\left[1 - e^{-\frac{(t-T)^\beta}{\alpha}}\right]$	α = 1,172 β = 0,66	0,9985	0,9980	20,4625

Onde M_t é a concentração do fármaco liberado no tempo *t*, M_0 é a concentração inicial do fármaco na solução k_0, k_1, K_H, K_{HC}, K_{KP} são as constantes de liberação dos modelos cinético de primeira ordem, Higuchi e Kosmeyer-Peppas, respectivamente. α e β são parâmetros que denotam a dependência do tempo e descreve a progressão da curva de dissolução, respectivamente. R, $R_{ajustado}$ e AIC são os coeficientes de determinação, determinação ajustado e coeficiente de Akaike, respectivamente.

Para os modelos cinéticos visualizados nos gráficos da figura 5.13 e na tabela 4 notam-se dois modelos se apresentando com melhores resultados, sendo o de primeira ordem e Weibull, ambos apresentaram coeficiente de determinação ajustado ($R^2_{ajustado}$) maior que 0,95. Já para o critério AIC Weibull apresentou o menor valor.

O modelo de Weibull, por apresentar um valor menor de AIC quando comparado ao modelo de primeira ordem indica que o ajuste utilizado foi mais eficiente, tornando o modelo mais próximo dos dados obtidos experimentalmente (adicionar referências).

Avaliando-se as curvas de liberação juntamente com os dados da tabela 4 é possível determinar que com 5 minutos, cerca de 91,43% do fármaco havia sido liberado. A liberação total, por outro lado, ocorreu com o tempo de 30 minutos. Tal fato pode estar relacionado as interações do fármaco com a cadeia polimérica do PVA e dendrímero, que tornou a liberação do fármaco mais facilitada. Com base nos dados obtidos e já exposto anteriormente, esse processo de liberação se enquadra nos requisitos de liberação rápida, uma vez que com 15 min de liberação 98,82% do

fármaco já havia sido disponibilizado, quantidade bem superior aos 80% preconizado como requisito para se enquadrar na categoria de veículo de liberação rápida [66].

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível produzir, através da técnica de eletrofiação, membranas de álcool polivinílico (PVA), membranas de PVA com dendrímero, membranas de PVA com Ibuprofeno e membranas de PVA com dendrímero e Ibuprofeno.

Todos os filmes produzidos foram caracterizados por microscopia óptica, por análises térmicas (TGA e DSC), espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difração de raio-X. Através dessas análises de caracterização foi possível verificar mudanças significativas no material avaliado, comprovando que houve interação dos componentes bem como a incorporação do fármaco.

Também se realizou o processo de liberação do fármaco Ibuprofeno para ambas as membranas PVA com Ibuprofeno e PVA com Ibuprofeno e dendrímero. Nesse procedimento foi possível avaliar o perfil de liberação, onde a membrana de PVA proporcionou uma liberação de 66,12% de Ibuprofeno num período de 270 min. Ao proceder a liberação para a membrana de PVA com ibuprofeno e dendrímero cerca de 98,82% do fármaco já havia sido liberado com 15 min de procedimento. E com 30 min 100% já havia sido liberado em solução. Isso mostra que a inserção do dendrímero melhorou as características do material no que diz respeito a liberação do fármaco.

Por meio dos modelos cinéticos identificou-se para a membrana de PVA com Ibuprofeno que o modelo Weibull foi o que melhor se ajustou a cinética de liberação sendo considerado mais adequando, com R^2_{Ajus} de 0,9985 e critério Akaike (AIC) igual a 20,4625. Por meio desse modelo foi possível também determinar que a liberação do fármaco segue modelo de dissolução de acordo com a 1ª lei de Fick por apresentar um valor de $\beta<075$, onde o encontrado foi de 0,66. Para a membrana de PVA com ibuprofeno e dendrímero foram 2 os modelos que melhor se ajustaram, o de primeira ordem com R^2_{ajus} de 0,9895 e AIC de 35,7817 e o segundo modelo é o de Weibull que apresentou valores semelhantes aos determinados para a membrana de PVA com Ibuprofeno. Com base nisso é possível concluir que tal material pode facilmente ser aplicado em processos de liberação transdérmica ficando aptos para realização de estudos *in vivo.*

REFERÊNCIAS

[1] Brannon-Peppas, L. Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery. International Journal of Pharmaceutics. 116, p.1 (1995).

[2] Reneker, D. H. & Yarin, A. L. Electrospinning jets and Polyme nanofibers. Polymer,V. 49 p.2387 - 2425 (2008).

[3] DOSHI, J., RENEKER, D. H., “Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers”, *Journal of Electrostatics*, v. 35, pp. 151-160, 1995.

[4] Felgueiras, H. P., Amorin, A. P. Functionalization of electrospun polymeric wound dressing with antimicrobial peptides. Colloids and surfaces, 2017.

[5] HUANG, Z.M., ZHANG, Y.Z., KOTAKI, M., *et al*., “A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites”, *Composites Science and Technology*, v. 63, pp. 2223–2253, 2003.

[6] BHARDWAJ, N., KUNDU, S. C., “Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique”, *Biotechnology Advances*, pp. 325-347, 2010.

[7] Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotaki, M., Ramakrishna, S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*. 2003.

[8] ABBASI, E. et al. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. Nanoscale Research Letters, v. 9, n. 1, p. 247, 2014.

[9] TOMALIA, D. A. et al. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. Polymer Journal, v. 17, n. 1, p. 117, 1985.

[10] MATTHEWS, O. A.; SHIPWAY, Andrew N.; STODDART, J. Fraser. Dendrimers—branching out from curiosities into new technologies. Progress in polymer science, v. 23, n. 1, p. 1-56, 1998.

[11] BARBARA, K.; MARIA, B. Review Dendrimers: properties and applications. Acta biochimica polonica, v. 48, n. 1, p. 199-208, 2001.

[12]. 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

[13] Declair V. Tratamento de úlceras crônicas de difícil cicatrização com ácido linoleico. Jl Bras Med 2002 jun;82(6):3-7

[14] Dantas SRPE. Aspectos históricos do tratamento de feridas. In:Jorge as, Dantas SRPE. Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas. São Paulo (SP): Atheneu; 2003. p.3-6.

[15] Santos VLCG. Avanços tecnológicos no tratamento de feridas e algumas aplicações em domicílio. In: Duarte YAO, Diogo MJD. Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico. São Paulo: Atheneu; 2000. p.265-306

[16] Abla LEF, Ishizuka MMA. Fisiopatologia das Feridas. In: Ferreira LM. Manual de cirurgia plástica. São Paulo: Atheneu; 1995. p.5-11

[17] Borges EL, Saar SRC, Lima VLAN, Gomes FSL, Magalhães MBB. Feridas: como tratar. Belo Horizonte: Coopmed; 2001. p.97-120

[18] 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

[19] O´Brien, F. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering, Materials Today, 14.

[20] MAJOROS, I.; BAKER JR, J. R. (Ed.). Dendrimer-based nanomedicine. Pan Stanford Publishing, 2008.

[21] DYKES, G. M. Dendrimers: a review of their appeal and applications. Journal of Chemical Technology and Biotechnology, v. 76, n. 9, p. 903-918, 2001.

[22] Patel, N.; Gohil, P. (2012). A Review on Biomaterials: Scope, Applications & human Anatomy Significance. International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering, 2: 91-101.

[23] Saini, M.; Singh, Y.; Arora, P.; Arora, V.; Jain, K. (2015). Implant biomaterials: A comprehensive review. World Journal of Clinical Cases, 3: 52-57.

[24] Dhandayuthapani, B.; Yoshida, Y.; Maekawa, T.; Kumar, D. (2011). Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. International Journal of Polymer Science.

[25] Dobrovolskaya, I.; Popryaadukhin, P.; Yudin, V.; Ivan'kova, E.; Elokhovskiy; Weishauptova, Z.; Balik, K. (2015). Structure and properties of porous films based on aliphatic copolyamide developed for cellular technologies. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 26: 46.

[26] Vishakha, K.; Kishor, B.; Sudha, R. (2012). Natural Polymers-A Comprehensive Review. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 3: 1597-1613.

[27] Wang, J.; Wang, L.; Zhou, Z.; Lai, H.; Xu, P.; Liao, L.; Wei, J. (2016). Biodegradable Polymer Membranes Applied in Guided Bone/Tissue Regeneration: A Review. Polymers, 8: 115.

[29] PEPPAS, N.A, et. al, "Structure and Applications of Poly (vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods". Advanced in Polymer Science, 153, p.38-65, 2000b.

[30] WANG, Tao, et. al. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel. Polymer Internacional, v.53, p.911-918, 2004.

[31] Kumar P. Dendrimer: a novel polymer for drug delivery. JITPS. 2010;1(6):252-269.

[32] Swarupananda ME, Sandip PS, Dhrubajyot S. Dendrimers: A novel approach in nano drug delivery. NSHM Journal of Pharmacy and Healthcare Management. 2011(2):51-60.

[33] Silva ARP. Estudo das propriedades bioquímicas de sistemas poliméricos arborescentes PGLD-AAS para o tratamento do câncer. 2008

[34] Majoros I, Baker Jr. (Ed.). Dendrimer-basednanomedicine. Pan Stanford Publishing, 2008.

[35] Abbasi E, Aval SF, Akbarzadeh A, et al. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. Nanoscale Research Letters. 2014;9:247.

[36] Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotaki, M., Ramakrishna, S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*. 2003.

[37] MATTHEWS, O. A.; SHIPWAY, Andrew N.; STODDART, J. Fraser. Dendrimers—branching out from curiosities into new technologies. Progress in polymer science, v. 23, n. 1, p. 1-56, 1998.

[38] BARBARA, K.; MARIA, B. Review Dendrimers: properties and applications. Acta biochimica polonica, v. 48, n. 1, p. 199-208, 2001.

[39] 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.

[40] Zamani, M.; Prabhakaran, M.; Ramakrishna, S. (2013). Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials. International Journal of Nanomedicine. 8: 2997- -3017.

[41] 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.

[42] Franco P Q, Silva J C, Borges J P. Produção de fibras de hidroxiapatite por electrofiação. Ciência & Tecnologia dos Materiais. 2010;22:57-64.

[43] 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.

[44] MENGER, Renata. Sintese de glicodendrímeros e sua aplicação como nanoreatores. Dissertaçao de mestrado. 2020.

[45] Wang, H., Song, Hr., Chen, Xs. *et al.* Release of ibuprofen from PEG-PLLA electrospun fibers containing poly(ethylene glycol)-*b*-poly(*α*-hydroxy octanoic acid) as an additive. *Chin J Polym Sci* **28,** 417–425 (2010).

[46] 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.

[47]. 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

[48]. 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.

[49] PRETSCH, E., CLERC, T., SEIBL, J., SIMON, W. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. 1ª ed., España, 307p, 1980.

[50] SILVERSTEIN, R.M, et.al. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

[51] BHAT N.V, et. al. Effect of gamma radiation on the structure and morphology of polyvinyl alcohol films. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, n.237, p.585- 592, 2005.

[52] WANG, Tao, et. al. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan poly(vinyl alcohol) hydrogel. Polymer Internacional, v.53, p.911-918, 2004.

[53] Pavia D L, Lampman G M, Kriz G S. Introduction to Spectroscopy. Terceira Edição ed. 2001.

[54] RAY, R. et al. Development and evaluation of a new interpenetrating network bead of sodium carboxymethyl xanthan and sodium alginate for ibuprofen release. Pharmacology & Pharmacy, v. 1, p. 9-17, 2010.

[55] NOKHODCHI, A., AMIRE, O., JELVEHGARI, M. Physico-mechanical and dissolution behaviours of ibuprofen crystals crystallized in the presence of various additives. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 18, n. 2, 2010.

[56] MATKOVIC, S. R., VALLE, G. M., BRIAND, L. E. Quantitative analysis of ibuprofen in pharmaceutical formulations through FTIR spectroscopy. Latin American Applied Research, v. 35, p. 189-195, 2005.

[57] ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.

[58] TITA, B. et al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 105, n. 2, p. 517–527, 16 dez. 2010.

[59] Rasenack N, Müller BW. Properties of ibuprofen crystallized under various conditions: a comparative study. Drug Dev Ind Pharm. 2002 Oct;28(9):1077-89. doi: 10.1081/ddc-120014575. PMID: 12455467.

[60] PIERA, M. DI et al. Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. Journal of Crystal Growth, v. 243, p. 345–355, 2002.

[61] JAMIL, N.; HUSIN, H.; ALFIDA, A. W.; AMAM, Z.; HASSAN, Z. Characterization and Preparation of Polyvinyl Alcohol (PVA) as Inhibitor in Formation of Hydrates. International Journal of Current Science, Engineering & Technology. P. 578 – 584. 2018.

[62] ZONG, X. et al. Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. Biomaterials. Vol. 26 (2005), pp 5330.

[63] GILMAN, J. W; VANDERHART, D. L; KASHIWAGI, T; Thermal Decomposition Chemistry of Poly(vinyl alcohol), In: Fire and Polímeros II: Materials and Test for Hazard Prevention, American Chemical Society, ACS Symposium series 599, Washington, DC, 1994, p 162-165

[64] Dash, S., et al., *Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems.* Acta Poloniae Pharmaceutica, 2010. 67(3): p. 217-23.

[65] Fathi, M. and J. Varshosaz, *Novel hesperetin loaded nanocarriers for food fortification: Production and characterization.* Journal of Functional Foods, 2013. **5**(3): p. 1382-1391.

[66] 19 Manadas, R., M.E. Pina, and F. Veiga, *A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada.* Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2002. 38(4): p. 375-399.