



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

**ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE LAMOTRIGINA INSERIDA EM
FIBRAS DE ECOVIO®**

Gabriela Braga Gomes Cândido

**Toledo – PR
2023**



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

**ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE LAMOTRIGINA INSERIDA EM
FIBRAS DE ECOVIO®**

Gabriela Braga Gomes Cândido

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

Orientador: Douglas Cardoso Dragunski

Toledo – PR

2023

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

BRAGA GOMES CÂNDIDO, GABRIELA
ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE LAMOTRIGINA INSERIDA EM FIBRAS DE
ECOVIO® / GABRIELA BRAGA GOMES CÂNDIDO; orientador DOUGLAS
CARDOSO DRAGUNSKI; coorientador N/A N/A. -- Toledo, 2023.
115 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, 2023.

1. ELETROFIAÇÃO. 2. LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS. 3.
ECOVIO® E LAMOTRIGINA. 4. MODELO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO. I.
CARDOSO DRAGUNSKI, DOUGLAS , orient. II. N/A, N/A, coorient.
III. Título.



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

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado coragem e forças para buscar o mestrado;

Agradeço aos meus pais, que mesmo ausentes fisicamente sei que guiaram-me lá do céu para poder seguir essa caminhada;

Ao meu amado irmão, pela paciência e compreensão em meus momentos de ausência, pelo incentivo constante nos diversos momentos; pelo exemplo de ser humano, homem, irmão, pai, profissional, amigo, confidente. NEOQAV Filipe!

Obrigada especialmente ao meu orientador Douglas Dragunski, por me ajudar sempre que precisei nas análises desse trabalho, pelo suporte durante todo esse trajeto e pela sua sabedoria compartilhada comigo;

Agradeço ao colega de pós-graduação, Gabriel Nardi, que sempre solicitado, ajudou-me nas análises, ensinou-me diversas coisas no laboratório GIPEFEA;

Agradeço gentilmente à empresa Prati Donaduzzi, pelo seu incentivo à educação de seus colaboradores, pois se concluo esse mestrado é graças a esse incentivo que sempre tive em poder chegar um pouco mais tarde devido às aulas e experimentos;

Obrigada à UNIOESTE e ao Programa de Pós Graduação em Química, por me possibilitarem realizar esse projeto.

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

ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE LAMOTRIGINA INSERIDA EM FIBRAS DE ECOVIO®

Gabriela Braga Gomes Cândido

RESUMO

A epilepsia é uma doença causada por uma alteração dos sinais cerebrais, podendo causar desmaios e contrações musculares. Assim, um dos medicamentos indicados para o tratamento das crises epiléticas é a Lamotrigina, classificado como classe II no sistema de classificação biofarmacêutica em que possui baixa solubilidade e alta permeabilidade em líquidos intersticiais. Atualmente, as formas farmacêuticas disponíveis para o tratamento da epilepsia apresentam grandes taxas de interação medicamentosa e novas formas de liberação de fármacos têm sido investigadas, no qual sistemas de liberação transdérmica tem aparecido com grande destaque. Dessa forma, o presente trabalho teve como intuito produzir nanofibras poliméricas pela técnica de eletrofiação, incorporando o fármaco Lamotrigina em sua estrutura. Para isso avaliou-se as condições experimentais para a produção das fibras, utilizando a blenda polimérica Ecovio® a fim de obter uma tecnologia de administração alternativa para reduzir os efeitos de interação e promover também um aumento da solubilidade do ativo. As membranas produzidas (15% m/v de Ecovio® em solução de 85% clorofórmio:15% dimetilformamida e com 5%,10% 20% e 30% m/m de fármaco) foram caracterizadas pelas análises de microscopias eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), termogravimetria (TGA), calorimetria diferencial exploratória (DSC), difração de raios-X (DRX), análise de viscosidade, condutividade, análises mecânicas, estudo de liberação e permeação. Os perfis de liberação encontrados foram ajustados em diferentes modelos cinéticos de liberação, sendo que o modelo de Weibull demonstrou ser o mais adequado, visto que é o modelo mais comumente utilizado para comparação de perfis de liberação de fármacos em que se utiliza matriz polimérica de entrega de fármacos. A melhor concentração de lamotrigina obtida foi a de 5%, em razão da maior liberação e permeação.

Palavras chave: Ecovio®; Lamotrigina, eletrofiação; liberação transdérmica de fármaco; modelo cinético de liberação.

LAMOTRIGINE RELEASE STUDY INSERTED IN ECOVIO® FIBERS

Gabriela Braga Gomes Candido

ABSTRACT

Epilepsy is a disease caused by an alteration in auditory signals, which can cause fainting and muscle contractions. Thus, one of the medications indicated for the treatment of epileptic seizures is Lamotrigine, classified as class II in the biopharmaceutical classification system, as it has low solubility and high permeability in interstitial fluids. Currently, the pharmaceutical forms currently available for the treatment of epilepsy present high rates of drug interactions and new forms of drug release have been investigated, in which transdermal delivery systems have appeared with great prominence. Therefore, the present work aims to produce polymeric nanofibers using the electrospinning technique, incorporating the drug Lamotrigine into its structure. To this end, the experimental conditions for the production of fibers were evaluated, using the Ecovio® polymer mixture in order to obtain an alternative administration technology to reduce interaction effects and also promote an increase in the solubility of the active ingredient. The membranes produced (15% m/v of Ecovio® in a solution of 85% chloroform: 15% dimethylformamide and with 5%, 10%, 20% and 30% m/m of drug) were prepared by scanning electron microscopy analyzes (SEM), infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetry (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD), consistency analysis, conductivity, mechanical analysis, release and permeation study. The release profiles found were adjusted in different release kinetic models, with the Weibull model proving to be the most appropriate, as it is the most commonly used model for presenting drug release profiles in which a polymeric delivery matrix is used of pharmaceuticals. The best lamotrigine concentration obtained was 5%, due to greater release and permeation.

Keywords: Ecovio®; Lamotrigine, electrospinning; transdermal drug delivery; release kinetic model.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1 Sistema de liberação transdérmica de fármacos	17
2.2 A pele como via de administração de fármacos.....	18
2.3 A tecnologia na produção de nanofibras	21
2.3.1 Parâmetros que afetam a eletrofiação	24
2.3.1.1 Efeito da Força Eletromotriz (FEM).....	25
2.3.1.2 Efeito da vazão da solução polimérica.....	26
2.3.1.3 Concentração e viscosidade da solução polimérica	26
2.3.1.4 Distância entre o coletor e a agulha.....	27
2.3.1.5 Condutividade elétrica da solução polimérica.....	28
2.3.1.6 Condições ambientais.....	28
2.3.1.7 Solvente(s) da solução polimérica	29
2.3.1.8 Materiais poliméricos na fabricação de nanofibras	29
2.3.2 Polímeros biodegradáveis na fabricação de nanofibras	30
2.4 Medicamentos incorporados a nanofibras por eletrofiação	33
2.4.1 Lamotrigina	34
2.5 Produção de nanofibras com fármacos e estudo de liberação.....	36
2.6 Testes de permeação cutânea.....	38
2.7 Espectroscopia fotoacústica (PAS)	39
2.8 Cinéticas de liberação	40
3. OBJETIVOS	47
3.1 OBJETIVO GERAL	47
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
4. MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS	48
4.1 Características gerais.....	48
4.2 Eletrofiação	48
4.2.1 Materiais	48
4.2.2 Preparo das soluções para a eletrofiação.....	49
4.2.3 Análises de viscosidade e condutividade.....	50
4.2.4 Determinação dos parâmetros para eletrofiação	50

4.3	Caracterização das fibras.....	51
4.3.1	Microscopia óptica	51
4.3.2	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	52
4.3.3	Difração de raios - X (DRX)	52
4.3.4	Análise termogravimétrica (TGA).....	52
4.3.5	Calorimetria diferencial exploratória (DSC).....	53
4.3.6	Espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR).....	53
4.3.7	Análise mecânica.....	53
4.4	Estudo de liberação/dissolução.....	54
4.4.1	Cromatografia líquida de alta eficiência (<i>High performance liquid chromatography</i> - HPLC)	55
4.4.2	Modelos cinéticos de liberação	55
4.5	Estudo de permeação	56
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	57
5.1	Definição dos parâmetros de eletrofiliação	57
5.2	Caracterização das soluções	57
5.3	Caracterização das fibras.....	61
5.3.1	Morfologia das fibras.....	61
5.3.2	Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Furier - FTIR	63
5.3.3	Difração de Raios - X (DRX).....	65
5.3.4	Análise termogravimétrica (TGA).....	67
5.3.5	Calorimetria diferencial exploratória (DSC).....	69
5.3.6	Análise mecânica.....	71
5.4	Estudos de liberação.....	73
5.4.1	Modelos cinéticos de liberação	79
5.5	Estudo de permeação	102
6.	CONCLUSÃO	106
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC - Critério de Informação de Akaike
AINEs - Antiinflamatórios não-esteroidais
ATR - Attenuated Total Reflection
BASF - Badische Anilin & Soda Fabrik
CA - Carvão ativado
cP - Centipoise
CUR - Curcumina
Da - Daltons
DAEs - Drogas antiepiléticas
ddp - Diferença de potencial
DFI - UEM - Departamento de Física Universidade de Maringá
DMF - Dimetilformamida
DRX - Difração de raio X
DSC - Calorimetria diferencial exploratória
ECOVIO® (PBAT/PLA) - Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático
FEM - Força eletromotriz
FTIR - Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
Hz - Hertz
IFA - Insumo farmacêutico ativo
kV – Quilovolts
L - Lamotrigina
MEV - Microscopia eletrônica de varredura
MO - Microscopia ótica
MSC - Critério de Seleção de Modelos
MSE - Erro quadrático médio
MWCNT's - Nanotubos de carbono de paredes múltiplas
Mw - Massa molecular
nm - Nanômetro
OCT 2 - Transportador catiônico orgânico 2
PAA - Poli(ácido acrílico)
PAS - Espectroscopia fotoacústica

PBAT - Poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato)
PBS - Polibutilenosuccinato
PBSC - Polibutilenosuccinato-butilenocarbonato
PCL - Policaprolactona
PEO - Poli(óxido de etileno)
PET - Poli (tereftalato de etileno)
PEVA - Poli(acetato de etileno-co-vinílico)
PFI-UEM - Programa de Pós-Graduação em Física Universidade de Maringá
PLA - Ácido polilático
PPS - Pulso por segundo
PVA - Poli (álcool vinílico)
RGD - Arginina / glicina / ácido aspártico
RPM - Rotações por minuto
SCB - Sistema de classificação biofarmacêutica
SGI - Sistema gastrointestinal
SSR - Soma dos quadrados de resíduos
 T_f - Temperatura de fusão
TGA - Termogravimetria
 TiO_2 - Dióxido de titânio
UGTs - Uridina 5'-difosfo (UDP)-glicuronil transferase
URA - Umidade relativa do ar
UV/VIS - Ultravioleta / Visível
W - Watt
 μS - Microsiemens
 μs - Comprimento de difusão térmica
 α - Alfa
 β - Beta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da estrutura da pele.....	19
Figura 2 - Fases da liberação transdérmica de fármacos.	20
Figura 3 - Técnicas de produção de nanofibras.....	21
Figura 4 - Esquema representativo de eletrofiação horizontal.....	22
Figura 5 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de nanofibras de Ácido polilático. A seta branca indica a formação de BEAD.	25
Figura 6 - Relação das características do processo e da solução polimérica na morfologia das fibras.....	27
Figura 7 - Estrutura química do PLA.....	32
Figura 8 - Estrutura química do PBAT	33
Figura 9 - Estrutura molecular lamotrigina.	35
Figura 10 - Sistema de liberação “ <i>in vitro</i> ” das nanofibras de Ecovio® contendo Lamotrigina no dissolutor.....	54
Figura 11 - Média da condutividade inicial e 24 horas após preparo.	59
Figura 12 - Média da viscosidade inicial e 24 horas após preparo.	59
Figura 13 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) nas ampliações de 10000 x e gráfico de distribuição do diâmetro médio: (A) Membrana de Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).	62
Figura 14 – Espectros de FTIR: A) Membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); B) Lamotrigina; C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); F) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).	64
Figura 15 - Difrátogramas de raio-x: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Lamotrigina; (C) Poli(adipato de butileno)-co-	

(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (F) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L). 66

Figura 16 – (I) Análise termogravimétrica (TGA) (II) primeira derivada (-dTGA) das membranas eletrofiadas: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L) e (F) Lamotrigina. 68

Figura 17 – Termograma da análise de DSC: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L) e (F) Lamotrigina. 70

Figura 18 - Gráfico da análise mecânica: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO) (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L) (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L) (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L) (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L). 72

Figura 19 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L). 74

Figura 20 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L). 75

Figura 21 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L). 75

Figura 22 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L). 76

Figura 23 - Representação esquemática de uma liberação imediata e de liberação prolongada. 76

Figura 24 - Solubilidade X pH para o insumo farmacêutico ativo Lamotrigina.	77
Figura 25 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L):	84
Figura 26 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L):	89
Figura 27 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L):	94
Figura 28 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L):	99
Figura 29 – Espectros de absorção óptica das fibras Ecovio® - Lamotrigina contendo: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L) (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L) (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L) (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).	103
Figura 30- Espectros de absorção óptica da epiderme e derme controle e após 1 hora e 6 horas da aplicação das fibras, sendo (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L) e (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Itens para otimização da eletrofiação.	24
Tabela 2 - Tipos de polímeros, fármacos e solventes utilizados na eletrofiação para estudo de liberação de fármacos.	37
Tabela 3 - Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão.....	43
Tabela 4 - Materiais utilizados na eletrofiação.....	48

Tabela 5 - Quantidade dos materiais utilizados nas eletrofiações.	49
Tabela 6 - Parâmetros e equipamento utilizados na eletrofiação.	51
Tabela 7 - Resultados obtidos nas análises de condutividade e viscosidade.	58
Tabela 8 - Temperatura de fusão e calor de fusão das amostras com Lamotrigina.	71
Tabela 9 - Detalhamento do comportamento mecânico das fibras Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L) e Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).	72
Tabela 10 - Parâmetros encontrados na aplicação dos modelos cinéticos.	100

1. INTRODUÇÃO

A via de administração de um fármaco determina o caminho que ele fará no organismo do paciente e isso é de suma importância para a ação do medicamento, pois para cada enfermidade é interessante avaliar a melhor forma de administrá-lo, ou seja, levando em consideração a eficácia e a aceitabilidade do paciente ⁽¹⁾. A administração oral de fármacos constitui a primeira escolha no desenvolvimento de formas farmacêuticas, devido à facilidade de administração e melhor adesão à terapêutica por parte do paciente. Contudo, a administração oral envolve uma grande complexidade na interpretação de três elementos-chave: o fármaco, a forma farmacêutica e o sistema gastrointestinal ⁽²⁾. Muitos fármacos apresentam efeito subterapêutico ou um perfil indesejado de efeitos colaterais quando formulados em formas farmacêuticas de liberação imediata. Visando a qualidade de vida do paciente e a melhor eficácia da medicação, vias de administração alternativas podem ser utilizadas como por exemplo os sistemas transdérmicos de administração ⁽¹⁾.

A passagem do medicamento através da permeação na pele, atingindo a corrente sanguínea com efeitos a níveis sistêmicos é denominado sistema de liberação transdérmico. Esses sistemas também são chamados de *transdermal patches* (adesivos transdérmicos), e são projetados para facilitar a passagem do fármaco da superfície da pele através de suas várias camadas até a circulação sistêmica ⁽³⁾. Esse sistema apresenta algumas vantagens, como evitar dificuldades de absorção do fármaco no trato gastrointestinal (devido ao pH, atividades enzimáticas, interações com alimentos, bebidas e fármacos administrados via oral) e evitar o efeito de primeira passagem. Além disso, por não ser uma terapia invasiva, evita o inconveniente do uso de medicamentos injetáveis e promove um tratamento prolongado através de uma única aplicação.

Neste contexto, as nanofibras poliméricas podem ser utilizadas na confecção de um sistema de liberação transdérmica de fármacos. Dentre as formas de se obter as fibras em escalas nanométricas, destaca-se a eletrofiação, por se tratar de uma técnica simples e econômica, podendo produzir nanofibras de vários tipos de materiais e tamanhos ⁽⁴⁾. A técnica de eletrofiação consiste na produção de nanofibras na qual um campo elétrico de alta tensão é aplicado à

uma solução de polímeros e um fármaco dissolvido, quando se almeja uma função farmacológica ao filme. Essa membrana é formada a partir de forças eletrostáticas que ocorrem entre a agulha da seringa que libera a solução e a placa coletora de aço inoxidável, através de uma tensão aplicada e uma bomba infusora ⁽⁵⁾.

Para a produção das membranas poliméricas há na literatura diversos polímeros que podem ser utilizados, dentre eles destaca-se o Ecovio®, comercializado pela empresa Basf, uma blenda constituída de dois polímeros biodegradáveis, o poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato) – PBAT, produzido pela mesma empresa e cujo nome comercial é Ecoflex®; e o ácido polilático ou polilactato – PLA, um poliéster alifático. Essa blenda é bastante utilizada na produção de fibras poliméricas como por exemplo o estudo realizado por Antunes 2021 ⁽⁶⁾, no qual é confeccionado nanofibra polimérica à base de Ecovio® para liberação controlada de cilostazol, avaliando o efeito de diferentes concentrações do ativo (20% e 30%) sobre as propriedades das fibras.

Diante do exposto, utilizar a técnica de eletrofiação para produção de nanofibras à base de um polímero biodegradável e associá-las a um fármaco, torna-se uma alternativa promissora para o tratamento de doenças. Na atualidade, dentre os fármacos que são utilizados para o tratamento da epilepsia, destaca-se a Lamotrigina, no entanto a incidência de diversos efeitos adversos como cefaleia, náuseas, tonturas e efeitos gastrointestinais estão associados a forma farmacêutica atualmente comercializada (comprimidos) tem sido relatada.

Com intuito de contornar estes efeitos, a liberação transdérmica tem-se tornado uma via de administração promissora. A alta capacidade de adsorção, liberação simultânea, facilidade de operação e relação custo-benefício são características que têm atraído cada vez mais pesquisas de liberação transdérmica de fármacos ^(7,8). Neste contexto, a investigação de membranas produzidas por eletrofiação e associadas com ativos antiepiléticos para liberação transdérmica torna-se uma opção atrativa.

Os testes de desempenho *in vitro*, devem ser conduzidos de acordo com as legislações vigente, a fim de padronizar e garantir que um mesmo racional técnico seja utilizado, no qual os resultados encontrados darão suporte e embasamento técnico para as próximas etapas de estudos *in vivo*. Para avaliar a eficácia e até mesmo prever o perfil de liberação, a investigação da

dissolução dos sistemas transdérmicos de liberação de fármacos faz-se necessária nas etapas de desenvolvimento. Esse estudo, quando bem conduzido, permite avaliar o comportamento do fármaco e otimizar sua biodisponibilidade em condições similares às *in vivo*.

Desta forma, é possível ajustar a formulação permitindo liberações de forma rápida ou prolongada. Além disso, essa etapa permite uma economia de tempo e o custo final no desenvolvimento da formulação. Este teste foi desenvolvido para quantificar a velocidade e a extensão da liberação, em que a velocidade de dissolução determinará a taxa com a qual o fármaco será absorvido pelo organismo do paciente. Além disso, é possível associar a liberação do fármaco a modelos matemáticos, facilitando assim o entendimento do mecanismo, auxiliando inclusive no desenvolvimento do medicamento ⁽⁹⁾.

Diante do exposto, tem-se como objetivo do presente trabalho desenvolver uma unidade de formulação de liberação do ativo lamotrigina empregando a técnica de eletrofiação avaliando a compatibilidade droga-fibra polimérica através da caracterização do material produzido e aplicar modelos cinéticos, avaliando o mecanismo de liberação do fármaco.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Sistema de liberação transdérmica de fármacos

Manuscritos egípcios que datam de 3000 - 2500 a.C. relatam a prática de curativos à base de mel, graxa, fios de linho e diversos tipos de excrementos. Estes materiais fizeram parte dos princípios da farmacopeia egípcia ⁽¹⁰⁾. Em 1979, a Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos aprovou o primeiro medicamento transdérmico, levando a escopolamina como princípio ativo ⁽¹¹⁾. Esse medicamento era utilizado como antiespasmódico, principalmente em casos de úlceras do estômago. Nota-se desde então, o aumento no número de pesquisas de membranas e adesivos associados a fármacos. Este aumento se deve as vantagens desta combinação, tais como:

- Reduzir a dosagem do fármaco para uma vez ao dia ou até mesmo uma vez por semana ⁽¹²⁾;

- Possuir características não invasivas ⁽¹²⁾;
- Evitar o metabolismo hepático de primeira passagem (fenômeno de metabolismo que acontece no fígado pelo qual a concentração do fármaco é muito reduzida durante o processo de absorção antes de atingir a corrente sanguínea) não interferindo na sua biodisponibilidade ⁽¹²⁾;
- Evitar efeitos colaterais gástricos ⁽¹²⁾;
- Rota alternativa para aqueles pacientes que estão impossibilitados de receberem medicamentos por via oral, como pacientes inconscientes ou com aqueles com sistema digestório comprometido ⁽¹²⁾.

Além dessas vantagens, o fato da pele ser uma importante via de administração não invasiva fez com que pesquisadores se aprofundassem ainda mais em sistemas de liberação de fármacos através dela ⁽¹²⁾.

Os sistemas transdérmicos, conhecidos como *patches*, têm como objetivo proporcionar uma liberação prolongada do fármaco no sentido de manter concentrações plasmáticas constantes ao longo do tempo. Os *patches* transdérmicos são os sistemas mais amplamente utilizados, mas requerem alguns cuidados para que a terapêutica seja eficaz: devem ser aplicados sobre a pele saudável em um dos locais recomendados, como a parte superior ou inferior das costas e na parte superior do braço ou peito, sendo que o adesivo anterior deve ser retirado antes da aplicação de um novo num outro local da pele, a fim de minimizar o risco de irritação cutânea conforme mencionado por Sawamura 2004 ⁽¹³⁾. O desenvolvimento destes sistemas é considerado uma atividade multidisciplinar que envolve a seleção de um fármaco, desenvolvimento do sistema terapêutico mais adequado atendendo às propriedades físico-químicas desse fármaco, estudos de permeação *in vitro* e *in vivo*, estabilidade e aspecto final do *patch*.

2.2 A pele como via de administração de fármacos

A via transdérmica, ao invés da administração tópica, permite que o fármaco penetre através da pele e atinja a circulação sistêmica, exercendo desta forma o seu efeito terapêutico. Como tal, este órgão desempenha um papel fulcral no que respeita à penetração de fármacos, conforme descrito por Keleb, 2010 ⁽¹⁴⁾.

A pele, o maior órgão do corpo humano com uma área de, aproximadamente 2 m², exerce diversas funções salientando a função barreira contra a entrada de agentes patogênicos e contra a saída de água para o seu exterior ^(15,16). Com uma espessura de 0,5 mm, a pele é composta por duas camadas principais, a epiderme e a derme, as quais assentam na hipoderme responsável por unir a pele aos ossos e músculos subjacentes e lhes fornecer vasos sanguíneos e fibras nervosas (Figura 1) ⁽¹⁷⁾.

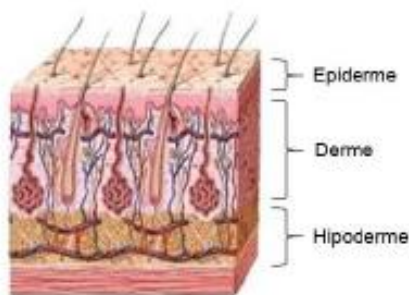


Figura 1 - Esquema da estrutura da pele. **Fonte:** KAMOUN, 2017 ⁽¹⁸⁾.

A camada mais externa, a epiderme, é composta por vários tipos de células, como melanócitos, células de *Langerhans*, células de Merkel, mas essencialmente queratinócitos que são responsáveis pela resistência estrutural e pelas características de permeabilidade da pele. Divide-se em 5 estratos, sendo o estrato córneo o mais superficial pelo que é considerado a barreira primária da pele. É composto por células mortas queratinizadas rodeadas por lipídeos, nomeadamente triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e fosfolipídios, apresentando um menor teor de água comparativamente às outras camadas da pele. Após atravessarem o estrato córneo, os fármacos penetram através do estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato germinativo, sendo os dois últimos responsáveis pela constante renovação da epiderme ⁽¹⁹⁾.

De suporte à epiderme encontra-se a derme, um tecido conjuntivo composto por terminações nervosas, glândulas e vasos sanguíneos que nutrem as células dérmicas e epidérmicas. Nesta camada, as células mais abundantes são os fibroblastos, que conferem resistência e elasticidade à pele, estando envolvidos por uma substância gelatinosa ⁽¹⁹⁾. Quando os fármacos atingem a camada dérmica vascularizada são então absorvidos para a circulação sistêmica a fim de exercerem a sua ação farmacológica (figura 2).

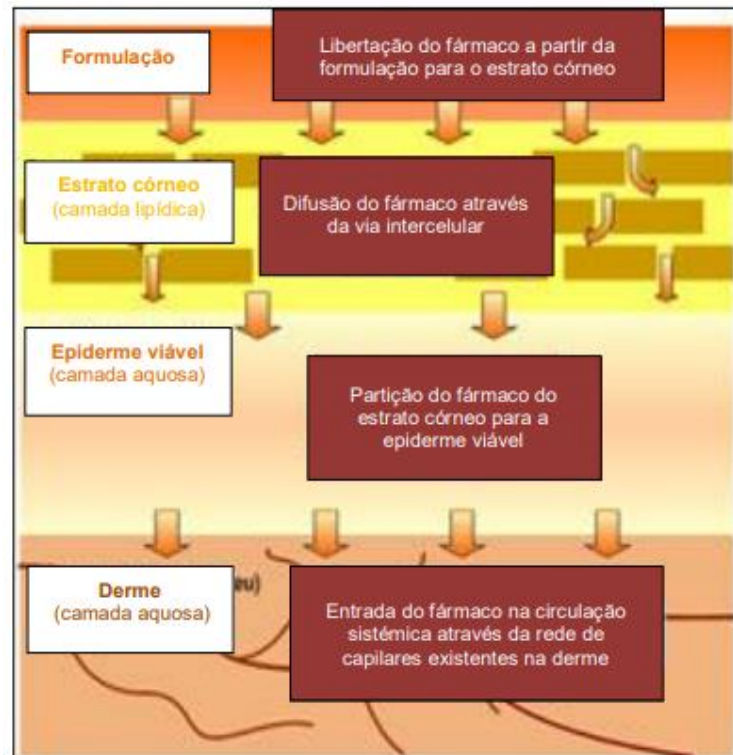


Figura 2 - Fases da liberação transdérmica de fármacos. Fonte: www.chemeng.tsinghua.edu.cn/research/divisions/biochem/Lab_biochem ⁽²⁰⁾.

Tal como referido, a penetração cutânea de fármacos envolve a sua passagem através das várias camadas cutâneas, sendo esta feita por difusão, existindo diversas vias pelas quais os fármacos atingem a circulação sistêmica, nomeadamente as vias transcelular, intercelular e folicular ^(14, 21). Pela via transcelular, os fármacos atravessam as membranas fosfolipídicas e o citoplasma dos queratinócitos do estrato córneo, no entanto enfrentam uma significativa resistência à penetração, uma vez que precisam atravessar a membrana fosfolipídica de cada célula, os componentes hidrofílicos dos queratinócitos e novamente a membrana fosfolipídica ⁽¹⁴⁾.

Embora esta via seja a mais direta, a via mais utilizada é a via intercelular, onde os fármacos atravessam os espaços existentes entre as diferentes células da pele. A existência de folículos pilosos na pele faz com que estes também sirvam de via na penetração de fármacos, mas a sua pequena área faz com que a via folicular não apresente muita importância ⁽¹⁴⁾. A administração transdérmica de fármacos não está sujeita ao efeito de primeira passagem hepático, no entanto sofrem metabolismo cutâneo, embora a sua extensão seja muito menor quando

comparado ao fígado. Ao contrário do que se considerava inicialmente, estudos demonstraram que a pele desempenha funções metabólicas, as quais se devem às enzimas existentes principalmente na epiderme (22, 23).

2.3 A tecnologia na produção de nanofibras

Atualmente existem diversas técnicas para produção de nanofibras, como por exemplo *drawing*, separação de fases, entretanto apresentam desvantagens fibras descontinuadas e a quantidade de polímeros que podem ser empregados na técnica, respectivamente. A figura 3 apresenta as vantagens e desvantagens das técnicas supracitadas assim como outras técnicas existentes para a produção de nanofibras.

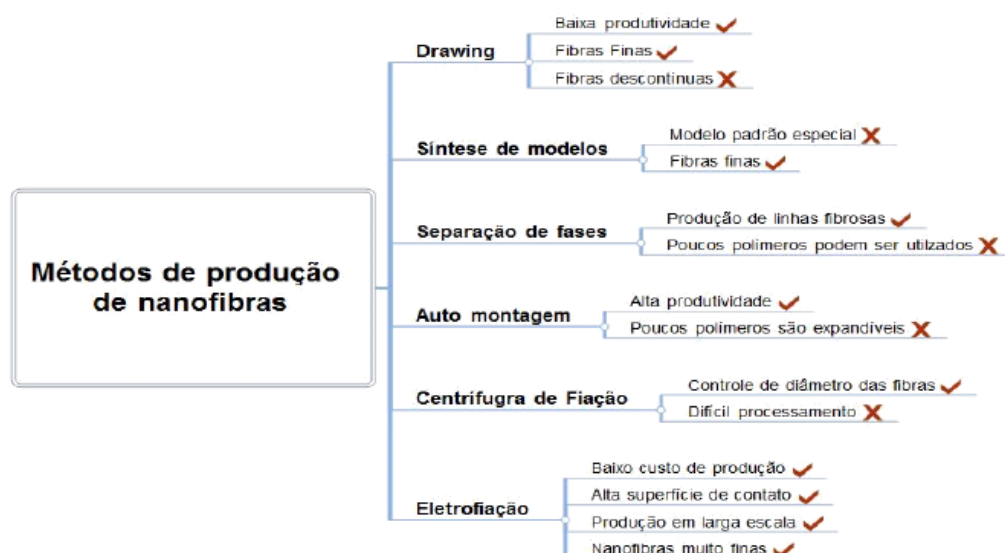


Figura 3 - Técnicas de produção de nanofibras. **Fonte:** BABITHA, 2017 (24).

Pela representação na figura 3, observa-se que a eletrofiação apresenta ser a mais vantajosa dentre as técnicas, devido ao seu baixo custo, facilidade operacional e produção de fibras finas.

A eletrofiação é uma técnica de produção de estruturas fibrosas, conhecidas como membranas, que ocorre por meio de soluções poliméricas com aplicação de forças eletrostáticas. As fibras produzidas podem variar de espessura na ordem de micrômetros (10^{-6} m) chegando até a nanômetros (10^{-9} m) e área superficial maior do que as fibras obtidas a partir das demais técnicas. O

polo positivo de uma fonte de alta tensão, na ordem de quilovolts (kV), é conectado a ponta de uma seringa contendo a solução polimérica, enquanto o polo negativo é conectado a um anteparo metálico, que também está conectado ao fio terra. Uma bomba de infusão é acionada para controlar a vazão de saída da solução pela ponta da seringa e, se as forças eletrostáticas forem capazes de superar as forças de tensão do fluido polimérico, a solução é lançada até o anteparo, na forma de fios ⁽²⁵⁾.

A figura 4 mostra, resumidamente, o processo de produção de nanofibras pela técnica de eletrofiação.

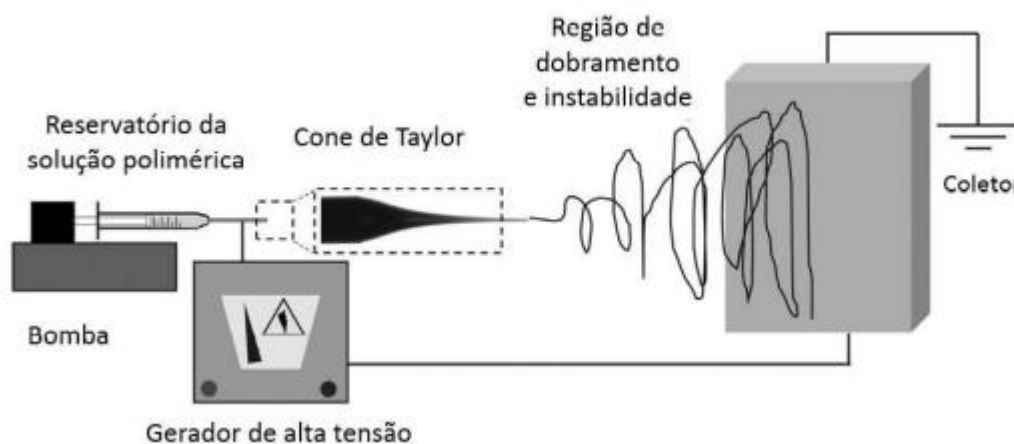


Figura 4 - Esquema representativo de eletrofiação horizontal. **Fonte:** REPANAS, 2016 ⁽²⁶⁾.

Com a possibilidade de desenvolvimento de diversos materiais com características variadas, a eletrofiação tem sido muito utilizada principalmente pela capacidade de produzir fibras extremamente finas muito difíceis de serem produzidas por outras técnicas ⁽²⁴⁾. Comparada com outras técnicas, a eletrofiação apresenta maior flexibilidade na seleção dos materiais de partida e escolha dos fármacos para estudo de liberação. Essas são características atraentes do uso de administração transdérmica de fármacos, especialmente para materiais de curativos e quimioterapia local pós-operatória ⁽²⁷⁾.

Entretanto, a técnica de eletrofiação apresenta alguns pontos desfavoráveis como por exemplo: (a) o tempo demasiadamente alto de duração do processo uma vez que o fluxo utilizado durante o processo tende a ser relativamente baixo pois o mesmo influencia diretamente nas características físicas das membranas; (b) necessidade do uso de altas tensões e de um coletor

aterrado, impossibilitando assim, a coleta das fibras sobre outros alvos, como por exemplo, tecidos vivos; (c) o uso de solventes é limitado pela sua constante dielétrica ⁽²⁶⁾. Com intuito de reduzir o tempo de aplicação, atualmente no mercado encontra-se disponível equipamentos com o sistema de eletrofiação com agulhas em paralelo que apresenta a possibilidade da realização de ensaios de eletrofiação empregando de 1 até 12 bicos de alimentação, o que acelera bastante o processo obtenção da membrana.

No estudo realizado por Antunes *et. al* 2021⁽⁶⁾, avaliaram a estabilidade e fizeram um novo estudo de liberação de nanofibras de Ecovio® contendo o fármaco Cilostazol nas concentrações de 10%, 20% e 30% 250 dias após o primeiro ensaio de liberação das mesmas nanofibras. Essas membranas foram armazenadas em temperatura ambiente do laboratório de pesquisa do grupo e dentro de um envelope confeccionado de papel manteiga, em que elas não tinham contato com umidade e estavam livres de grandes atritos que pudessem rompê-las. O processo de liberação foi executado exatamente da mesma maneira do primeiro procedimento experimental (primeiro ensaio de liberação).

Para o segundo ensaio de liberação as coletas foram realizadas apenas uma vez ao dia. Inicialmente realizou-se a coleta zero dia, seguida da coleta em 24 horas, 96 horas, 168 horas e 192 horas. Os resultados demonstraram que as membranas mantiveram a liberação do fármaco mesmo após 250 dias armazenadas e também por uma semana de liberação. Esses resultados atestaram que a membrana é estável mesmo depois de dias armazenada e mantém sua atividade.

Um estudo realizado por Cobo, 2021 ⁽²⁸⁾, avaliou a miscibilidade e as propriedades de filmes biodegradáveis de PLA - Ácido polilático e PBAT- Poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato) e de suas blendas em diferentes proporções. As blendas produzidas foram caracterizadas pelas técnicas de espectroscopia Raman, calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TGA), microscopia eletrônica de varredura (MEV), viscosimetria de soluções diluídas e ensaio mecânico de tração. As análises mecânicas apontaram para diminuição da rigidez das blendas com a adição do PBAT e os valores dos parâmetros de interação obtido pela análise de viscosimetria de soluções diluídas, sugerem miscibilidade da blenda contendo apenas 5% de PBAT. Já as análises de

TGA/DSC revelaram que as blendas possuem estabilidade térmica intermediárias aos valores observados para os polímeros de fibras de puros. Ademais ao adicionar o PBAT ao PLA observou-se uma tendência de redução da tensão na força máxima e no módulo elástico e um aumento da porcentagem (%) de deformação na ruptura, indicando que o material se tornou menos frágil e mais flexível.

2.3.1 Parâmetros que afetam a eletrofiação

Existem alguns fatores que influenciam diretamente no processo de eletrofiação, os quais podem ser classificados como parâmetros de eletrofiação, solução e ambientais. Todas as variáveis citadas influenciam diretamente na produção de fibras, seja no aspecto visual, como fibras lisas ou rugosas, com ou sem *beads*, que são estruturas em formato de bolhas na fibra, como até mesmo na questão de liberação de um determinado fármaco ⁽²⁹⁾. Logo, para que sejam produzidas fibras com características reprodutíveis, é de suma importância não só conhecer, mas também controlar as variáveis envolvidas no processo como um todo ⁽³⁰⁾. A tabela 1 apresenta as variáveis que podem influenciar na produção de nanofibras.

Tabela 1 - Itens para otimização da eletrofiação.

PROPRIEDADES INTRÍSECAS	CONDIÇÕES OPERACIONAIS
Tipo de polímero	Tensão
Viscosidade da solução polimérica	Temperatura
Concentração do polímero	Umidade relativa do ar (URA)
Condutividade elétrica	Distância entre seringa e coletor
Tensão superficial	Velocidade de liberação da solução polimérica pela bomba de infusão
-	Diâmetro da agulha

Fonte: Desenvolvida pela autora.

A não padronização dos fatores acima mencionados pode levar à não formação de fibras, ou à formação de fibras de aspectos não uniformes ou ainda à presença de defeitos ou *beads* nas fibras eletrofiadas. *Beads* são “defeitos” nas fibras formadas; conforme demonstrado na figura 5, eles podem representar

acúmulo de solventes e resíduos nas fibras, o que pode ser altamente tóxico quando em contato com o organismo.

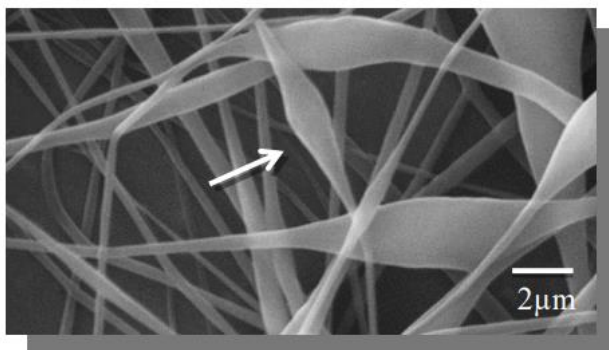


Figura 5 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de nanofibras de Ácido polilático. A seta branca indica a formação de BEAD. **Fonte:** SALLES, 2016 ⁽³¹⁾.

2.3.1.1 Efeito da Força Eletromotriz (FEM)

No processo de eletrospinning, enquanto a bomba infusora ejeta a solução polimérica com uma vazão conhecida, o campo elétrico gerado entre a agulha da seringa e o prato coletor metálico, exerce grande influência na formação do chamado cone de Taylor, no instante em que a solução polimérica é lançada da agulha para o aparato coletor. Quanto mais estável e uniforme for o cone de Taylor, maior a tendência de produção de nanofibras. Porém, cada solução polimérica apresenta uma tensão crítica, a qual deve ser investigada ⁽³²⁾.

Em 2018, Someswararao e colaboradores ⁽³³⁾, avaliaram a influência dos parâmetros de eletrospinning na morfologia das fibras produzidas à base de dióxido de titânio (TiO₂). Dentre as modificações avaliadas, os autores verificaram que à medida que aumentavam a tensão da fonte geradora, de 8 kV para 11 kV, o diâmetro médio das fibras produzidas diminuía de 293 nm para 175 nm, em média. Os autores acreditam o aumento da tensão elétrica possibilita um maior estiramento da fibra, facilitando inclusive na evaporação do solvente.

Porém, quando o valor ótimo de tensão é extrapolado, provoca-se uma instabilidade maior no cone de Taylor e aumenta-se a velocidade com que a solução polimérica percorre a distância da agulha até o aparato coletor, aumentando o número de *beads* na fibra, isso acontece pois o tempo de voo da fibra diminui e, conseqüentemente, o tempo que o solvente leva para evaporar, já

que uma das principais causas da formação dos *beads*, e justamente a ineficácia do processo de evaporação do solvente da solução polimérica ⁽³²⁾.

2.3.1.2 Efeito da vazão da solução polimérica

A otimização da vazão com que a solução polimérica é ejetada da seringa é essencial para produção de fibras isentas de *beads*. Além disso, a vazão influencia diretamente na morfologia das fibras. Valores acima do valor do ideal, podem ocasionar o aumento médio do diâmetro das fibras, bem como o aumento da ocorrência de *beads*, já que mais solução polimérica e, conseqüentemente, mais solvente, são ejetados da seringa, sem que haja aumento do tempo de voo/secagem ⁽³²⁾. Someswararao e colaboradores 2018 ⁽³³⁾, investigaram a relação entre a vazão da solução de dióxido de titânio e o diâmetro médio das fibras formadas. Eles verificaram que vazões de 0,6; 0,8; 1,0 e 1,2 mL/h formaram nanofibras com dimensões médias de diâmetro de 111, 155, 189 e 247 nm, respectivamente. Desta forma, os autores concluíram que a otimização da vazão da solução ejetada pelo sistema é um parâmetro crucial para obtenção de fibras finas, sendo que essa relação é diretamente proporcional: ao diminuir a vazão da solução, a tendência é que se obtenha fibras com diâmetros menores.

2.3.1.3 Concentração e viscosidade da solução polimérica

A concentração e viscosidade são duas variáveis que podem ser facilmente correlacionadas no processo de eletrospinning. Baixas concentrações poliméricas na solução, sob campo elétrico gerado, facilita a quebra das cadeias poliméricas em fragmentos menores, antes desta alcançar o aparato coletor, aumento o número de *beads*. Já, o aumento da concentração do polímero na solução, que acarretará no aumento da viscosidade da solução, aumentará o entrelaçamento das cadeias poliméricas, os quais podem superar a tensão superficial, resultando em fibras lisas, homogêneas e sem *beads* ⁽²⁵⁾.

Porém, o aumento da concentração para valores superiores ao valor ideal (deve-se avaliar a concentração ideal para cada tipo de polímero), poderá dificultar a passagem da solução pela agulha, além de dificultar mais a evaporação do

solvente. Em alguns casos pode ocorrer a secagem do polímero na ponta da agulha, fazendo com que a vazão da solução não seja mais uniforme e, em alguns casos extremos, podendo até obstruir a agulha, impedindo a passagem da solução ⁽³⁴⁾. Repanas e colaboradores 2016 ⁽²⁶⁾, mostraram a influência da vazão e da concentração polimérica na morfologia das fibras geradas.

Segundo os autores com concentrações menores de polímeros, a continuidade do jato é interrompida e ocorre a formação de fibras peroladas. Ainda segundo os autores, uma vazão muito alta pode levar a formação de fibras mais espessas causadas pela formação de jatos mais espessos e até mesmo deposição de solvente residual no coletor. A figura 6 apresenta a correlação entre os fatores mencionados.

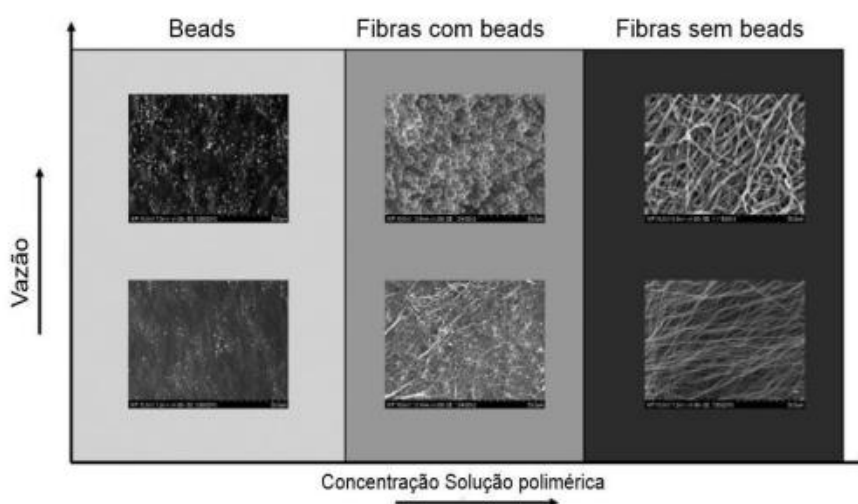


Figura 6 - Relação das características do processo e da solução polimérica na morfologia das fibras.

Fonte: REPANAS, 2016 ⁽²⁶⁾.

2.3.1.4 Distância entre o coletor e a agulha

A distância entre o aparato coletor e a seringa influenciam diretamente na morfologia das fibras produzidas. Análoga ao campo elétrico, a viscosidade e a vazão da solução polimérica, essa distância deve ser otimizada para cada sistema eletrofiador e solução polimérica. A distância está intimamente ligada ao tempo de voo da solução polimérica, entre a agulha e o aparato coletor. Logo, quanto maior essa distância, maior o tempo de secagem do solvente. No entanto, essa distância não pode ser tão longa a ponto de o campo elétrico não conseguir superar as tensões superficiais da solução e conduzi-la ao aparato coletor. Por outro lado,

quanto menor essa distância, menor o tempo de evaporação do solvente, aumentando a probabilidade de surgimento de *beads* nas fibras. Por isso a importância da otimização e cuidados para manutenção deste parâmetro durante o processo de eletrofiação ⁽³⁵⁾.

2.3.1.5 Condutividade elétrica da solução polimérica

Na eletrofiação uma solução polimérica é adicionada a uma seringa e uma elevada tensão elétrica é aplicada na ponta de um capilar ou agulha. A gota desta solução sob alta tensão se alonga e forma um cone (conhecido como cone de Taylor). Quando as forças elétricas superam a tensão superficial da solução ocorre a formação do jato. Este jato emerge do ápice do cone, estira e espalha-se ⁽³²⁾. O cone de Taylor é diretamente influenciado pela condutividade elétrica da solução.

Em solução cuja condutividade elétrica é considerada baixa, a gota de solução gerada na ponta da agulha não terá carga suficiente para formar e manter estável o cone de Taylor, logo, não haverá eletrofiação. Valores ideais, ou próximos deste, possibilitarão um maior acúmulo de cargas na gota e, conseqüentemente, a formação e maior estabilização do cone de Taylor, podendo inclusive acarretar na produção de fibras de menores diâmetros. Valores superiores ao ideal, também impedirão a formação do cone e não haverá eletrofiação ^(32, 35).

2.3.1.6 Condições ambientais

Sabe-se que fatores ambientais como umidade e temperatura são importantíssimos de monitorar e, se possível, até controlar no momento da eletrofiação. Eles influenciam diretamente na morfologia das nanofibras produzidas. A umidade relativa do ar (URA) influencia diretamente no diâmetro das fibras e nos poros produzidos. Casper e colaboradores 2004 ⁽³⁶⁾, analisaram o impacto da variação de umidade na morfologia de nanofibras de poliestireno. Para isso, variou-se a umidade relativa do ar entre 35% e 72% e verificando o aumento da incidência e do diâmetro dos poros, à medida que a URA aumentava.

A temperatura ambiental afeta diretamente a taxa de evaporação do solvente e a viscosidade da solução. Temperaturas mais baixas levam a uma maior viscosidade e, portanto, fibras mais grossas ⁽²⁶⁾. Por isso, para que o processo de eletrofiação seja mais robusto e reprodutível, é muito importante controlar a umidade relativa do ar e a temperatura.

2.3.1.7 Solvente(s) da solução polimérica

A escolha dos solventes para produção da solução polimérica deve ser feita com muito critério. Fatores como condutividade elétrica, ponto de ebulição e volatilidade são variáveis que devem ser levadas em consideração. Além desses fatores, a solubilidade do polímero e de qualquer outra substância que se deseja eletrofiar no solvente escolhido deve ser analisado. Geralmente, prefere-se aqueles solventes cujo ponto de ebulição não é elevado, para facilitar na sua evaporação durante a eletrofiação e evitando assim a formação de *beads*.

Assim, solventes muito voláteis não são desejáveis, visto que sua rápida secagem pode ocasionar obstrução parcial ou total da seringa. Fong e colaboradores ⁽³⁷⁾, avaliaram a morfologia das fibras de poli (óxido de etileno) ao variarem a proporção de etanol na solução polimérica. Eles comprovaram que, à medida que se aumentava a quantidade de etanol na solução polimérica, a incidência de *beads* diminuía. Isso se deve ao fato do etanol poder fazer ligações intermoleculares com a água, auxiliando na evaporação dos solventes durante a eletrofiação.

2.3.1.8 Materiais poliméricos na fabricação de nanofibras

Vários materiais, incluindo polímeros naturais, sintéticos, e até mesmo mistura de dois ou mais polímeros, têm sido utilizados na obtenção de estruturas nanofibrosas. Ao longo dos anos, mais de 200 polímeros com diferentes solventes, foram utilizados com sucesso na produção de nanofibras pela técnica de eletrofiação. Nanofibras eletrofiadas poliméricas são as mais comuns na literatura, representando aproximadamente 60% das publicações sobre nanofibras eletrofiadas nos últimos 10 anos. Tanto polímeros naturais quanto

polímeros sintéticos, ou uma mistura de ambos, podem ser empregados na fabricação de nanofibras eletrofiadas, desde que possam ser dissolvidos em solventes apropriados para obter soluções ou fundidos sem degradação ⁽³⁸⁾.

Dentre os polímeros naturais, um dos mais empregados é a quitina, precursor da quitosana. Além da quitina, também são encontrados trabalhos na literatura reportando o uso de colágeno, gelatina, quitosana, ácido hialurônico, celulose, alginato, entre outros polímeros naturais para obtenção de nanofibras eletrofiadas a partir da técnica de eletrofiação. No caso dos polímeros sintéticos, uma extensa variedade de polímeros vem sendo empregada, destacando-se o ácido polilático (PLA), poli(álcool vinílico) (PVA), poliamida 6 (PA6, também conhecido por seu nome comercial Nylon[®]) e poli(óxido de etileno) (PEO) ⁽³⁸⁾.

Antunes, 2021⁽⁶⁾ produziu nanofibras composta pela blenda PBAT-PLA com o insumo farmacêutico ativo Cilostazol incorporado e utilizou a técnica de eletrofiação para produção das membranas. O objetivo do trabalho foi de avaliar a liberação do fármaco Cilostazol em diferentes concentrações pela matriz polimérica. As membranas foram submetidas aos seguintes testes de caracterização: MEV, TGA, DSC, DRX, FTIR, análises mecânicas e liberação em “*in vitro*”. Após a obtenção das curvas de liberação, foram ajustados diferentes modelos cinéticos, sendo que o de Peppas-Sahlin demonstrou os melhores resultados para R^2 e para o critério de Akaike (AIC), ou seja, obteve o melhor ajuste matemático.

O modelo de Peppas-Sahlin demonstrou uma maior contribuição matemática no entendimento dos fenômenos de difusão e relaxamento quando comparados aos modelos outros modelos. O Cilostazol apresentou uma melhor liberação na concentração de 30% (m/m), em que ocorreu por mais tempo e em concentração estável. Os resultados demonstraram que os polímeros tem grande potencial para ser utilizado na liberação deste fármaco.

2.3.2 Polímeros biodegradáveis na fabricação de nanofibras

As últimas duas décadas viram o desenvolvimento de uma gama de polímeros biodegradáveis sintéticos de nova geração e polímeros naturais análogos desenvolvidos especificamente para aplicações biomédicas. A força

motriz é, em parte, devido ao surgimento de novas tecnologias biomédicas, incluindo: engenharia de tecidos, medicina regenerativa, terapia genética, administração controlada de drogas e bionanotecnologia, todas as quais requerem materiais de plataforma biodegradáveis para serem construídas ⁽³⁹⁾. Diferentes tipos de polímeros biodegradáveis têm sido utilizados para fabricação de nanofibras em diversas áreas e aplicações. Dentre eles, os polímeros naturais apresentam, geralmente, uma melhor biocompatibilidade e baixa imunogenicidade, em comparação com polímeros sintéticos quando utilizados em aplicações biomédicas.

Um dos principais motivos da utilização de polímeros naturais na eletrofiação é sua alta capacidade de fazer ligações intermoleculares, uma vez que carregam sequências de proteínas específicas, tais como RGD (arginina/glicina/ácido aspártico). Nos últimos anos, a eletrofiação de proteínas, principalmente a partir do colágeno, gelatina, elastina e seda foram estudadas por alguns autores ^(40, 5), mostrando as possibilidades que se tem ao utilizar estes polímeros. Polímeros naturais como colágeno, quitosana, gelatina, caseína, acetato de celulose, entre outros, foram utilizados na fabricação de estruturas nanofibrosas com potencial clínico. Entretanto, a desnaturação natural de proteínas tem sido reportada em trabalhos nos últimos anos ⁽⁴¹⁾ os quais mostraram que as propriedades do colágeno foram perdidas quando eletrofiado a partir de soluções de álcoois fluorados.

Devido a versatilidade dos materiais poliméricos, eles estão rapidamente substituindo outras classes de materiais, como metais, ligas e cerâmicas, para uso com biomateriais. Neste cenário, os polímeros sintéticos, obtidos a partir de recursos renováveis, tem mostrado grande potencial para substituir e solucionar problemas ambientais associados aos polímeros à base de petróleo. Estes polímeros biodegradáveis são estruturas constituídas principalmente por poliésteres alifáticos, produzidos por síntese microbiológica e química, entre eles o ácido polilático (PLA) ⁽⁴²⁾, policaprolactona (PCL), polibutilenosuccinato (PBS) e polibutilenosuccinato butilenocarbonato (PBSC) estão disponíveis no mercado ⁽⁴³⁾. Dentre esses polímeros biodegradáveis, o PLA é um dos polímeros mais promissores devido às suas elevadas propriedades mecânicas, plasticidade térmica e transparência óptica.

O PLA (figura 7) é um poliéster termoplástico linear, alifático com rigidez e clareza, semelhantes ao poliestireno ⁽⁴⁴⁾ e poli (tereftalato de etileno). As aplicações em formulações farmacêuticas do PLA compreendem os sistemas de distribuição de drogas em implantes, injeções e dispersões sólidos orais ⁽⁴⁵⁾. Este poliéster também é utilizado como agente de revestimento e agente de liberação controlada ⁽⁶⁾. Além disto, este polímero é aplicado como parte de dispositivos médicos que incluem curativos cirúrgicos, suturas e estentes ⁽⁴⁵⁾. No entanto, a baixa resistência à fusão, a fragilidade e baixa estabilidade térmica são fatores que limitam sua aplicação ^(46, 43).

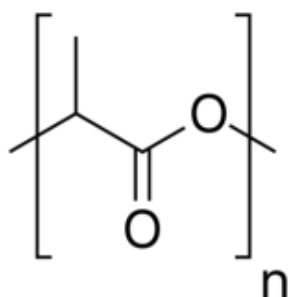


Figura 7 - Estrutura química do PLA. **Fonte:** CARVALHO, 2021 ⁽²⁵⁾.

Vários artigos publicados relatam que a mistura de PLA com outros polímeros é uma das melhores soluções para melhorar suas propriedades, particularmente com polímeros mais flexíveis, como poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato) (PBAT) ^(47, 48, 49, 50).

O PBAT (figura 8) é um polímero biodegradável, da classe dos poliésteres alifáticos aromáticos biodegradável, produzido à base de petróleo, conhecido, principalmente, pela sua rigidez ⁽⁵¹⁾. Comercialmente é produzido pela BASF (Badische Anilin & Soda Fabrik) com o nome de Ecoflex® e possui propriedades de polietileno convencional, mas é completamente biodegradável sob condições compostáveis. A figura 8 exibe a estrutura química do PBAT.

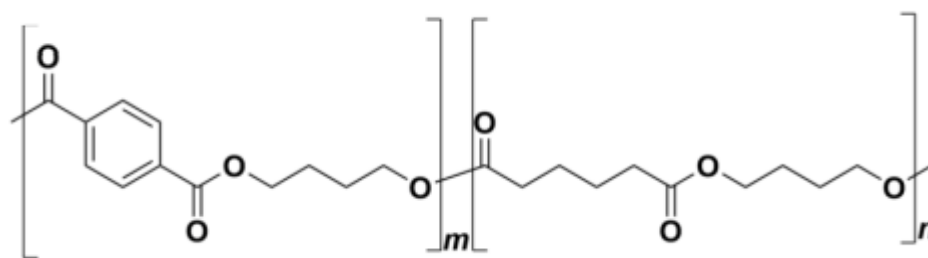


Figura 8 - Estrutura química do PBAT. **Fonte:** CARVALHO, 2021 ⁽²⁵⁾.

A mistura destes dois polímeros é produzida pela BASF, comercializada com o nome de Ecovio[®], que se caracteriza por ser um polímero com características de alta resistência mecânica e a umidade.

2.4 Medicamentos incorporados a nanofibras por eletrofiação

Conforme descrito por Pillay 2013 ⁽⁴⁾, a escolha da matriz no processo de eletrofiação exerce uma importante função na liberação do fármaco, logo o mecanismo de liberação depende do tipo de polímero selecionado, pois no caso de polímeros não degradáveis a liberação do ativo ocorre por difusão, já polímeros biodegradáveis a liberação pode ocorrer tanto por decomposição da matriz quanto por difusão. A taxa com a qual o fármaco é permeado também pode ser controlado pela escolha do material polimérico de partida.

Carvalho, *et al.*, 2021⁽²⁵⁾ produziram membranas, pela técnica de eletrofiação, incorporando o fármaco aceclofenaco em sua estrutura. Para a membrana produzida (15% m/v de Ecovio[®] em solução de 85% clorofórmio : dimetilformamida com 15% m/m aceclofenaco : Ecovio[®]) avaliou-se o perfil de liberação do fármaco *in vitro*, simulando condições de liberação transdérmica, em que o fármaco foi quantificado por um método analítico, desenvolvido e validado, por cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC) com detecção por UV-Vis. O material produzido liberou em torno de 63% do fármaco em 5 minutos e 100% em, aproximadamente 30 minutos. O perfil de liberação encontrado foi confrontado a diferentes modelos cinéticos de liberação, sendo que o modelo de Weibull foi considerado mais adequado, pelos critérios de R²

ajustado e critério de Akaike (AIC). Dessa forma, nota-se que a técnica de eletrofiação possui grande potencial para incorporação de fármacos.

2.4.1 Lamotrigina

A lamotrigina (figura 9) quimicamente é designada como 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, com peso molecular de 256,09 g/mol e fórmula molecular $C_9H_7Cl_2N_5$. Apresenta-se como um pó branco, com ponto de fusão de 177-181°C, pKa 5,7, insolúvel em água e pouco solúvel em ácido clorídrico 0,1 M, solubilidade de 0,17 mg/mL. O IFA lamotrigina é classificado como classe II, em que apresenta alta permeabilidade e baixa solubilidade (USP, 2023) ⁽⁵²⁾ e para IFA's desta classe, a velocidade de dissolução é a etapa limitante da absorção oral. Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas ⁽⁵³⁾.

Conforme descrito por Betting L.E e Guerreiro CAM (2008) ⁽⁵³⁾, a meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante, por exemplo o valproato inibe o *clearance* da lamotrigina através da inibição da glucuronidação aumentando sua meia-vida. Deste modo, esta interação inibitória com o valproato possibilita a utilização de menores doses da lamotrigina. A sertralina pode aumentar as concentrações da lamotrigina. Acetaminofeno, rifampicina e o ritonavir podem acelerar seu metabolismo. Um cuidado especial deve ser tomado durante a gestação pois o *clearance* da lamotrigina pode aumentar mais que 50% durante o início da gravidez e reverter logo após o parto.

A lamotrigina não tem efeitos em contraceptivos orais, entretanto, estes podem diminuir as concentrações da lamotrigina em 40-65%. Ainda segundo Betting LE, Guerreiro CAM (2008) ⁽⁵³⁾, a lamotrigina é metabolizada via glucuronidação e apresenta auto-indução podendo reduzir sua concentração sérica em até 17%. A propensão para interações medicamentosas é bastante elevada. Medicamentos indutores enzimáticos podem reduzir a meia-vida de eliminação da lamotrigina. Com objetivo de contornar os efeitos adversos

provocados pelo uso oral da lamotrigina, a liberação transdérmica do insumo farmacêutico ativo torna-se uma via de administração alternativa.

O insumo farmacêutico ativo (IFA) proposto a ser utilizado no presente trabalho consiste na Lamotrigina, que possui indicações para epilepsia atuando como adjuvante ou em monoterapia, para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas. O fármaco também é indicado na prevenção de episódios de alteração do humor, em pacientes com transtorno bipolar, predominantemente para prevenir os episódios depressivos, conforme retratado por Silveira, 2015 ⁽⁵⁴⁾.

IFA's pertencentes à essa classe tem sido alvo principal de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentar problemas de dissolução e não de permeabilidade membranar. Diante do exposto, torna-se interessante o estudo da lamotrigina em membrana polimérica eletrofiada como via alternativa para reduzir e/ou amenizar as interações provocados pela ingestão do medicamento, assim como promover a produção de uma via alternativa na liberação sustentada da droga.

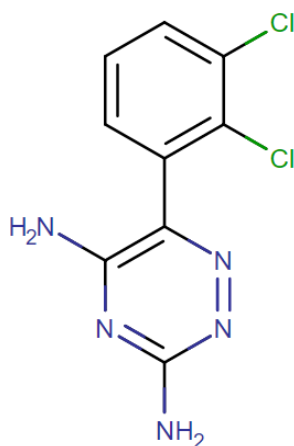


Figura 9 - Estrutura molecular lamotrigina.

Fonte: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lamotrigine ⁽⁵⁵⁾.

A facilidade de operação, a alta capacidade de adsorção, e relação custo-benefício são características que têm atraído cada vez mais pesquisas de liberação transdérmica de fármacos ^(56, 57). Neste viés, torna-se uma opção atrativa a investigação de membranas produzidas por eletrofição e associadas a drogas antiepiléticas para liberação transdérmica.

Com intuito de averiguar a eficácia e avaliar o perfil de liberação, a investigação da dissolução dos sistemas transdérmicos de liberação de fármacos faz-se necessária nas etapas de desenvolvimento. O estudo, permite entender o comportamento do fármaco e otimizar sua biodisponibilidade em condições similares *in vivo* ⁽²⁵⁾. Desta forma, é possível ajustar a formulação permitindo liberações forma rápida ou prolongada. Além disso, essa etapa permite uma economia de tempo e o custo final no desenvolvimento da formulação.

2.5 Produção de nanofibras com fármacos e estudo de liberação

A alta capacidade de adsorção, liberação simultânea, facilidade de operação e relação custo-benefício são características atraentes que torna a liberação transdérmica de fármacos uma aplicação promissora. Além disso, a crescente demanda por entrega direcionada de agentes terapêuticos com características lipofílicas tem sido um fator crucial nos estudos de novas formulações. Essa natureza específica do agente terapêutico faz com que os estudos de dissolução sejam cada vez mais investigados e avaliados para que a biodisponibilidade seja otimizada, reduzindo o tempo e o custo final no desenvolvimento da formulação ⁽²⁵⁾.

Os testes de desempenho *in vitro* para produtos sólidos, tal como o ensaio de dissolução, tem sido utilizado como ferramenta de controle de qualidade, em alterações de processo e, principalmente para desenvolvimento de novas formulações. A dissolução é definida como processo pelo qual uma quantidade conhecida de fármaco entra em solução por unidade de tempo sob condições padronizadas ⁽⁵⁸⁾. Os testes de dissolução foram desenvolvidos para quantificar a velocidade e a extensão da liberação, especialmente de cápsulas e comprimidos de liberação imediata ou controlada ⁽⁵⁹⁾. A velocidade com que ocorre a dissolução determinará a velocidade com que o fármaco é absorvido. Por isso, a escolha da matriz no processo de eletrofiação exerce uma importante função na liberação do fármaco.

O mecanismo de liberação depende do tipo de polímero selecionado, pois no caso de polímeros não degradáveis a liberação do ativo ocorre por difusão, já polímeros biodegradáveis a liberação pode ocorrer tanto por decomposição da

matriz quanto por difusão. A taxa com a qual o fármaco é permeado também pode ser controlado pela escolha do material polimérico de partida ⁽⁴⁾. O tipo de polímero, o solvente e a compatibilidade dos fármacos são variáveis de processo importantes que devem ser levadas em consideração para manter uma liberação estável e reprodutível. Como regra geral, os polímeros lipofílicos devem ser usados com fármacos lipofílicos, e os polímeros hidrofílicos devem ser usados com fármacos hidrofílicos para se obter um perfil de liberação adequado ⁽⁴⁾. A tabela 2 expõe vários polímeros eletrofiados e aplicados na liberação de fármaco.

Tabela 2 - Tipos de polímeros, fármacos e solventes utilizados na eletrofiação para estudo de liberação de fármacos.

POLÍMERO	SOLVENTE	FÁRMACO	REFERÊNCIA
PCL	7:3 diclorometano / metanol	Heparina	Luong-Van, E., et al.,2006 ⁽⁶⁰⁾ .
PEO/PCL(Blenda)	Clorofórmio	Lisozima	Kim, T.G., et al., 2007 ⁽⁶¹⁾ .
PVA	Água deionizada	Diclofenaco, Indometacina	Taepaiboon, P., et al.,2006 ⁽⁶²⁾ .
Poliuretano	DMF	Itraconazol	Verreck, G., et al.,2003 ⁽⁶³⁾ .
PEVA	Clorofórmio	Tetraciclina	Kenawy, E.-R., et al.,2002 ⁽⁴⁴⁾ .
Ecovio®	Clorofórmio/DMF	Aceclofenaco	Carvalho, 2021 ⁽²⁵⁾ .
Ecovio®	Clorofórmio/DMF	Cilostazol	Antunes, 2021 ⁽⁶⁾ .

PCL: poli(ε-caprolactona); PEO: poly(óxido de etileno); PVA: poli(álcool vinílico); PEVA: poli(acetato de etileno-co-vinílico); PAA: poli(ácido acrílico); PAH: poli(hidrocloridrato de alamina); DMF: Dimetilformamida. **Fonte:** CARVALHO, 2021⁽²⁵⁾.

Tungprapa e colaboradores 2007 ⁽⁶⁴⁾, eletrofiaram uma solução polimérica de acetato de celulose 16% m/v, utilizando uma mistura de acetona e dimetilacetamida, e aplicaram quatro AINE's diferentes: naproxeno, indometacina, ibuprofeno. O estudo demonstrou que a eficiência da absorção dos fármacos foi de 84-93%. Nesse mesmo estudo foi investigado o perfil de liberação dos fármacos contidos nas fibras produzidas. As membranas produzidas pela solução polimérica, apresentaram melhores resultados em comparação com aquelas que foram eletrofiadas a partir do polímero fundido.

A capacidade de liberação do fármaco de se desprender de uma matriz polimérica depende de vários fatores, como a solubilidade do fármaco na matriz, a solubilidade do fármaco no meio de dissolução, a capacidade de inchaço, a

solubilidade da matriz no meio teste, a difusão do fármaco a partir da matriz polimérica, etc. Dos citados, o inchaço e a solubilidade da matriz polimérica no meio teste e a solubilidade do fármaco na matriz são os principais fatores a serem considerados neste tipo de estudo. Os autores Tungprapa e colaboradores 2017⁽⁶⁴⁾ justificam que esse comportamento, de liberação lenta, se deve ao fato que os fármacos que foram quantificados eram aqueles que estavam adsorvidos na face externa da membrana. Enquanto, aqueles que durante o processo de eletrofiação, permaneceram na região interna da fibra, foram liberados com uma taxa muito menor, devido à baixa capacidade da fibra de se dissolver no meio e difusão do próprio fármaco.

2.6 Testes de permeação cutânea

A avaliação da permeação de ativos farmacêuticos através da pele é um passo importante no desenvolvimento de formulações de medicamentos aplicados topicamente. Estudos de difusão são geralmente conduzidos usando modelos de pele humana ou animal, como por exemplo a pele de porco. No entanto, a pele humana possui muita variabilidade na sua composição entre diferentes indivíduos⁽⁶⁵⁾.

Ressalta-se que o local de administração (braço, perna, tronco), idade, sexo e etnia podem influenciar a taxa de difusão dos ativos na pele⁽⁶⁶⁾. A perda de permeabilidade e difusão da pele é frequentemente associada com a função de barreira do estrato córneo que está associada com o transporte de compostos hidrofílicos e lipofílicos⁽⁶⁷⁾. Para eliminar a necessidade de membranas biológicas em estudos-piloto, membranas sintéticas são frequentemente usadas. Na maioria das membranas artificiais, o domínio aquoso (caminho hidrofílico) ou o domínio lipídico (caminho lipofílico) da pele é imitado⁽⁶⁷⁾.

O uso de membranas artificiais para mimetizar o processo de absorção da pele se apresenta como uma importante ferramenta de estudo para avaliações de liberação e absorção transdérmica de medicamentos. Dentre estas membranas, pode-se citar o uso da membrana de acetato de celulose que pode ser utilizada para estudos de difusão e liberação tópica por um período longo, no entanto, possui como limitação o fato de que seus poros são maiores em comparação com

a pele humana. Além disso, pode interagir com alguns produtos químicos em uma formulação de droga e pode afetar a permeação de drogas e em consequência mostrar valor incorreto da permeabilidade do fármaco ⁽⁶⁷⁾.

2.7 Espectroscopia fotoacústica (PAS)

A espectroscopia fotoacústica (PAS) é uma técnica de importante relevância utilizada para se determinar a penetração e a distribuição de formulações em sistemas biológicos ⁽⁶⁸⁾. O efeito fotoacústico consiste na geração de uma onda acústica e pode ser observado quando a luz modulada é absorvida por uma amostra posicionada dentro de uma célula fechada contendo gás, que pode ser o próprio ar ⁽⁶⁹⁾. A incidência da luz e sua consequente absorção resultam em excitação dos níveis de energia da amostra. Como consequência ocorrerá relaxação, que se for não radiativa, induzirá geração de calor no material.

Ao se utilizar excitação modulada, este aquecimento torna-se periódico, gerando uma onda de pressão no gás em contato com a amostra. Um microfone acoplado na câmara fotoacústica detecta esta variação da pressão, produzindo o sinal fotoacústico. Sua intensidade depende da frequência de modulação da luz incidente. Portanto, o sinal fotoacústico é o resultado da interação da radiação com a matéria. Sua natureza é definida pelas propriedades ópticas e térmicas das amostras ^(70, 68).

A PAS fornece espectros de absorção óptica de sólidos, semissólidos, líquidos e gases, e oferece uma grande vantagem na análise de amostras opticamente opacas. O sinal fotoacústico contém informações de camadas superficiais e internas das amostras, o que permite a avaliação de materiais com gradiente composicional ^(71,72). Além de análises espectroscópicas de caracterização, a espectroscopia fotoacústica tem sido aplicada em diversos estudos para a determinação de amostras “*in vivo*”, “*ex vivo*” ou “*in vitro*”, bem como da taxa de penetração de medicamentos e/ou protetores solares na pele humana ou em anexos. A possibilidade da realização de medidas de perfil de profundidade ao longo da amostra é uma característica única desta técnica, devido ao fato da detecção ser realizada a partir do calor gerado na amostra via

relaxação não radiativa e não a partir da transmitância, refletância ou fluorescência ^(73, 74, 75).

Para cada proposição de estudo utilizando a técnica de fotoacústica é importante estabelecer previamente as regiões espectrais. Na região do ultravioleta e visível (UV-VIS), os mecanismos responsáveis pela absorção da luz são governados essencialmente por processos que envolvem transições eletrônicas. Nestes casos, o espectro fotoacústico permite obter as bandas de absorção óptica associadas às moléculas, aglomerados ou íons presentes na amostra ⁽⁷⁶⁾.

2.8 Cinéticas de liberação

Os ensaios de dissolução *in vitro* constituem importante meio de caracterização da qualidade, possibilitando o controle da qualidade farmacêutica e estabelecimento de correlações com os dados *in vivo*. Conhecer e controlar as variáveis que influenciam a liberação do fármaco, bem como validar as metodologias analíticas envolvidas, enfatizam a importância destes ensaios, tornando-os mais confiáveis e robustos conforme descrito por Manadas, 2002 ⁽⁹⁾.

De acordo com Anissimov, 2013 ⁽⁷¹⁾, modelos matemáticos ajudam no entendimento do transporte epidérmico e dérmico são essenciais para a otimização e desenvolvimento de produtos para liberação percutânea de drogas locais e sistêmicas e para avaliação da exposição dérmica a substâncias químicas. Esses modelos geralmente auxiliam no entendimento e fornecem informações sobre a taxa de penetração da droga através da pele e, portanto, sobre a concentração dérmica ou sistêmica das drogas. Eles também são úteis na análise de dados experimentais, reduzindo o número de experimentos e traduzindo os experimentos *in vitro* para um ambiente *in vivo*.

Em 2018, Moydeen e colaboradores ⁽⁷⁷⁾ avaliaram diferentes modelos matemáticos a fim de encontrar aquele que melhor se adequasse a liberação do fármaco ciprofloxacino utilizando como matriz polimérica o Poli (álcool vinílico) (PVA)/Dextrano. Os estudos de liberação mostraram que o perfil de dissolução está intimamente ligado à composição da solução polimérica utilizada. À medida que se aumentava a quantidade de polímero na solução, o fármaco demorava

mais para ser liberado. Em alguns casos, após 45 horas de estudos, a liberação não passava de 30% da quantidade declarada.

Neste estudo também foram avaliados diferentes modelos cinéticos comumente usados para o estudo de liberação fármaco. O estudo de liberação da droga *in vitro* demonstrou que o cipro-HCl@PVA/Dextrano apresentou liberação sustentada do fármaco principalmente seguindo um mecanismo de difusão não Fickiano com uma taxa de liberação independente da concentração do fármaco. Ao aumentar o teor de Dextrano para 10%, o mecanismo de liberação da droga foi determinado como Fickiano, e acima de 10% de conteúdo de Dextrano o mecanismo mudou para Super Case II devido à erosão do polímero ⁽⁷⁷⁾.

Assim, alguns modelos são amplamente utilizados para analisar a liberação das substâncias ativas incorporadas em matrizes poliméricas através de meios de dissolução, sendo eles:

✓ ORDEM ZERO

$$M_0 - M_t = k_0 t$$

Equação 1

Este modelo é utilizado para determinar o perfil de liberação do fármaco de vários tipos de portadores, no qual o fármaco é liberado a uma taxa constante ⁽⁷⁸⁾.

✓ PRIMEIRA ORDEM

$$\log (100 - M_t) = \log 100 - \frac{k_1}{2,303} t$$

Equação 2

Modelo que escreve a liberação de sistemas contendo fármacos hidrofílicos dispersos em estruturas porosas, em que a liberação ocorre à uma taxa correspondente à quantidade remanescente no interior do veículo ⁽⁷⁸⁾.

✓ **MODELO CINÉTICO DE HIGUCHI**

$$M_t = k_{HC} (t^{1/2})$$

Equação 3

Trata-se do modelo cinético mais utilizado para liberação controlada de fármaco ⁽⁷⁸⁾, no qual a liberação do ativo ocorre por difusão dentro do sistema de entrega. Neste caso, a quantidade cumulativa de fármaco é proporcional ao $t^{1/2}$.

✓ **MODELO CINÉTICO DE HIXSON-CROWELL**

$$(100 - M_t)^{1/3} = 100^{1/3} - k_H t$$

Equação 4

É tipicamente utilizado para veículos de entrega cuja taxa de liberação do medicamento é proporcional à área superficial do sistema ⁽⁷⁸⁾. Nas equações de (1) a (4), M_t é a concentração do fármaco liberado no tempo t , M_0 é a concentração inicial do fármaco na solução e k_0 , k_1 , K_H , K_{HC} são as constantes de liberação dos modelos cinético de ordem zero, primeira ordem, Hixson-Crowell e Higuchi, respectivamente.

✓ **MODELO DE KORSMEYER-PEPPAS**

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} t^n$$

Equação 5

No qual, M_t/M_∞ denota a fração do fármaco liberado no tempo t , k_{KP} é a constante e n é o expoente de liberação ^(77, 79). Este modelo é amplamente utilizado quando se deseja obter mais informações sobre o tipo de mecanismo de difusão que rege o sistema ⁽⁸⁰⁾, em que o valor de n caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco conforme descrito na tabela 3 ⁽⁷⁹⁾.

Tabela 3 - Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão.

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco	Taxa em função do tempo
$n < 0,5$	Difusão de Fickian	$t^{-0,5}$
$0,45 < n = 0,89$	Transporte não Fickiano	t^{n-1}
$n = 0,89$	Caso II de transporte	Liberação de ordem zero
$n > 0,89$	Super Caso II de transporte	t^{n-1}

Fonte: DASH, 2010.

✓ MODELO WEIBULL

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T)^\beta}{\alpha}} \right]$$

Equação 6

Nesta equação, M é a quantidade de fármaco dissolvida em função do tempo t, M_0 é a quantidade total de fármaco no início da liberação. T é o tempo de atraso do início da dissolução. α e β são constantes, sendo que o valor do coeficiente β determina o mecanismo pelo qual se dá a liberação. Para valores de β menores que 0,75 o mecanismo de liberação se dá por simples difusão, valores de β na faixa de 0,75 – 1,00 indicam que o mecanismo de liberação se dá por difusão e entumescimento. Por fim, quando $\beta > 1$, caracteriza um transporte "anômalo", onde o mecanismo de liberação pode envolver difusão, intumescimento e/ou erosão ⁽⁸¹⁾.

De acordo com a literatura, o modelo de Weibull é o mais comumente utilizada para comparação de perfis de liberação de fármacos no qual utiliza-se matriz de entrega de fármaco, como filmes poliméricos ^(78, 82). O transporte de fármacos no interior de sistemas farmacêuticos e suas liberações envolvem, às vezes, múltiplas etapas provocadas por diferentes fenômenos físicos ou químicos, dificultando, ou mesmo impossibilitando, a obtenção de um modelo matemático que o descreva da maneira correta ⁽²⁵⁾.

✓ **MODELO PEPPAS-SAHLIN**

$$\frac{m_t}{m_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$$

Equação 7

Esse modelo contribui matematicamente no entendimento dos fenômenos de difusão e relaxamento. Em que $\frac{m_t}{m_\infty}$ representa a fração do fármaco liberado em função do tempo t , k_1 e k_2 são as constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão e do mecanismo de relaxamento, m é o expoente de difusão da preparação farmacêutica que apresente uma liberação modificada ⁽⁶⁾.

✓ **MODELO HOPFENBERG**

Este modelo descreve a liberação de princípios ativos de dispositivos de superfície com erosão em muitas geometrias, como placas, esferas e cilindros infinitos que sofrem erosão heterogênea.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_e t}{C_{A0} a_0} \right]^n$$

Equação 8

Em que, M_t é a quantidade de princípio ativo dissolvido no tempo t , M_∞ é a quantidade total de princípio ativo dissolvido quando a partícula se desintegra por completo, $\frac{M_t}{M_\infty}$ é a fração de princípio ativo dissolvido, k_e é a constante da taxa de erosão, C_{A0} é a concentração inicial do princípio ativo na matriz e a_0 é o raio inicial da esfera ou cilindro ou da meia altura da placa.

O valor de n é de 1, 2 e 3 para uma placa, cilindro e esfera, respectivamente. Um exemplo de aplicação é quando se usa esse modelo para representar a liberação em uma matriz polimérica em que a superfície está sob a ação da erosão onde a taxa de liberação possui um comportamento parecido ao modelo de ordem zero ⁽⁸³⁾.

✓ **MODELO MAKOID-BANAKAR**

Este modelo exponencial é utilizado para prever o perfil de dissolução dos princípios ativos antes da sua real formulação; este modelo expressa a fração acumulada do princípio ativo na solução M_t/M_∞ , no tempo t pela seguinte expressão:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = ct^n e^{(-kt)}$$

Equação 9

Em que c , n e k são parâmetros de ajuste ($c, n, k > 0$). Quando o parâmetro k for igual a zero, este modelo fica igual ao modelo de Korsmeyer-Peppas. Este modelo é empírico, o que quer dizer que não foi deduzido a partir de nenhum fundamento cinético e somente pode descrever a liberação, não caracterizá-la ⁽⁸³⁾.

✓ **MODELO GOMPERTZ**

Este modelo é usado para prever os perfis de liberação de princípios ativos, que possuem boa solubilidade e taxa intermediária de liberação. A dissolução *in-vitro* pode ser descrita:

$$X(t) = X_{\max} e^{[-\alpha_G e^{\beta_G \log t}]}$$

Equação 10

Em que, $X(t)$ é a porcentagem dissolvida do princípio ativo no tempo t dividida por 100; $X_{\max}$ é a dissolução máxima do princípio ativo; α_G é a proporção não dissolvida no tempo; β_G é a taxa de dissolução por unidade de tempo que descreve o parâmetro de forma. Este modelo tem uma etapa de crescimento no início e converge lentamente a uma máxima dissolução do princípio ativo ⁽⁸³⁾.

De acordo com os modelos cinéticos apresentados, deve-se avaliar qual deles melhor descreve o comportamento de liberação observado. De acordo com Costa e colaboradores 2001 ⁽⁸³⁾, uma das maneiras mais eficazes de se avaliar a correlação entre os modelos matemáticos de liberação e os dados experimentais,

é por meio do coeficiente de determinação, R^2 , para avaliar o ajuste do modelo. No entanto, geralmente, este valor tende a aumentar com a adição de mais parâmetros ao modelo, independentemente da significância da variável adicionada. Para o mesmo número de parâmetros, no entanto, o coeficiente de determinação pode ser usado para determinar o melhor modelo. Ao compararmos modelos com diferentes números de parâmetros, o coeficiente de determinação (R^2_{ajustado}) é o mais significativo.

$$R^2_{\text{ajustado}} = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)}(1 - R^2)$$

Equação 11

No qual n é o número de pontos de dados de dissolução (M/t) e p é o número de parâmetros no modelo. Enquanto R^2 sempre aumenta ou pelo menos permanece constante ao adicionar novos parâmetros ao modelo, R^2_{ajustado} pode realmente diminuir, dando assim uma indicação se o novo parâmetro melhora o modelo ou pode levar a um ajuste excessivo. Em outras palavras, o melhor ajuste é aquele que apresenta o maior R^2_{ajustado} , conforme referido por Costa e colaboradores 2001 ⁽⁸³⁾.

Além do coeficiente de determinação (R^2) ou do coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajustado}), o coeficiente de correlação (R), a soma dos quadrados de resíduos (SSR), o erro quadrático médio (MSE), o Critério de Informação de Akaike (AIC) e a probabilidade F-ratio também são usadas para testar a aplicabilidade dos modelos de liberação, conforme exposto por Carvalho 2021 ⁽²⁵⁾.

O critério de informação de Akaike (AIC) é a medida do quão o ajuste matemático foi ajustado para se parecer com os dados experimentais. Ao comparar vários modelos de um conjunto de dados, o modelo associado ao menor valor AIC é considerado como sendo o melhor ajuste desse conjunto de modelos ⁽⁸³⁾.

$$AIC = n \times \ln(WSSR) + 2 \times p$$

Equação 12

Em que, n é o número de pontos da dissolução, p é o número de parâmetros do modelo, WSSR é a soma ponderada do quadrado dos resíduos, calculado pela equação:

$$WSSR = \sum_{i=1}^n [w_i (y_i - \hat{y}_i)^2]$$

Equação 13

Em que, w_i é o fator de ponderação opcional e y_i denota o valor previsto de y_i . O critério de AIC tornou-se uma ferramenta padrão de comparação no ajuste de modelos, e seu cálculo está disponível em muitos programas estatísticos ⁽⁸³⁾.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a liberação *in vitro* do IFA lamotrigina adicionada em membranas poliméricas, produzidas pela técnica de eletrofiação.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Produzir fibras poliméricas de Ecovio® associadas ao ativo lamotrigina;
- ✓ Determinar os parâmetros mais adequados para a produção de nanofibras de Ecovio® contendo lamotrigina por eletrofiação;
- ✓ Avaliar a condutividade e viscosidade das soluções poliméricas contendo o fármaco e a solução com Ecovio® puro;
- ✓ Caracterizar as fibras contendo lamotrigina usando as técnicas de análises termogravimétricas (TGA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios-x (DRX), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e análises mecânicas;
- ✓ Realizar o estudo de liberação *in vitro* do fármaco lamotrigina nas fibras poliméricas e comprovar sua efetiva liberação;
- ✓ Aplicar modelos cinéticos, avaliando o mecanismo de liberação do fármaco;
- ✓ Avaliar a permeação das fibras em diferentes concentrações do fármaco.

4. MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS

4.1 Características gerais

Para a produção das fibras poliméricas foi utilizado uma mistura de polímeros constituída por 55% em peso de poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato) (PBAT) e 45% em peso de ácido polilático (PLA), produzido e comercializado pela BASF (Alemanha) através do nome comercial Ecovio® FC 2224 ($M_w = 104.000$ Da). As membranas foram produzidas com e sem incorporação do fármaco à solução polimérica, reproduzindo os parâmetros mais adequados de eletrofiação encontrados nos ensaios o grupo de pesquisa.

As condições mais adequadas foram escolhidas considerando o diâmetro das fibras e a quantidade de *beads* formados. Para avaliar as principais características morfológicas e térmicas das membranas, foram realizadas análises de microscopias óptica e eletrônica de varredura (MO e MEV), termogravimetria (TGA), calorimetria diferencial exploratória (DSC), difração de raios X (DRX), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e análises mecânicas.

Para verificar o potencial de liberação *in vitro* do fármaco, foi realizado o ensaio de dissolução. O estudo de permeação cutânea foi realizado com o intuito de avaliar a penetração do fármaco pelas camadas da pele.

4.2 Eletrofiação

4.2.1 Materiais

Os materiais utilizados na preparação das soluções eletrofiadas estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Materiais utilizados na eletrofiação.

SUBSTÂNCIAS	MARCA	LOTE	PUREZA (%)
Dimetilformamida (DMF)	NEON	36874	99,9
Clorofórmio	NEON	218377	99,9

Lamotrigina	*	554125	99,2
Ecovio®	BASF	-	-

* Ressalta-se que por se tratar de um insumo farmacêutico ativo controlado pela portaria Nº344/98 ⁽⁸⁴⁾, que dispõe sobre a aprovação do regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial o insumo ativo foi adquirido em farmácia de manipulação no município de Toledo – PR. **Fonte:** Adaptado de ANTUNES, 2021.

4.2.2 Preparo das soluções para a eletrofiação

Para a solubilização do polímero e do ativo foram utilizados os solventes clorofórmio e dimetilformamida na proporção de 85:15% (v/v), conforme utilizado por Carvalho 2021 ⁽²⁵⁾.

Como o intuito de avaliar as concentrações ótimas do fármaco que não interfiram no processo de eletrofiação, foram preparadas soluções com as concentrações de 5%, 10%, 20% e 30% (m/m) acrescidas o polímero Ecovio® a 15% m/v. As soluções foram mantidas sob agitação por 24 horas para melhor incorporação do ativo à solução. Ressalta-se que a concentração polimérica permaneceu constante (15% m/v) durante a investigação da concentração ótima de trabalho do fármaco.

Para as análises de caracterização preparou-se também a solução 0% (m/m) de fármaco, sendo utilizada como o “branco”, somente com a blenda polimérica Ecovio® puro na concentração de 15% (m/v). As soluções eletrofiadas foram preparadas conforme supracitado utilizando as quantidades demonstradas na tabela 5.

Tabela 5 - Quantidade dos materiais utilizados nas eletrofiações.

VOLUME DA SOLUÇÃO ELETROFIADA (mL)	LAMOTRIGINA (%) EM RELAÇÃO AO ECOVIO®	MASSA DE LAMOTRIGINA (mg)	ECOVIO® (%)	MASSA DE ECOVIO® (g)	SIMBOLOGIA
-	-	LAMOTRIGINA PURA	-	-	L
10	-	-	15	1,502	PBAT/PLA PURO
10	5	75,21	15	1,500	PBAT/PLA + 5% L
10	10	150,32	15	1,501	PBAT/PLA + 10% L

10	20	300,53	15	1,520	PBAT/PLA + 20% L
10	30	450,61	15	1,511	PBAT/PLA + 30% L

Fonte: Adaptado de ANTUNES, 2021.

4.2.3 Análises de viscosidade e condutividade

Para as análises de condutividade e viscosidade das soluções foram utilizadas as proporções dos materiais descritas na tabela 5, com ressalva da quantidade de amostra em que foram utilizados volumes de 110 mL para ambas as análises.

Na análise de condutividade foi utilizado o medidor de condutividade de bancada para soluções aquosas com célula K=1, da marca MS Tecnopon. As leituras de condutividade foram realizadas em triplicata após o término do preparo de cada solução e 24 horas após o final do preparo.

Para a análise de viscosidade foram utilizadas as mesmas amostras do ensaio de condutividade. A análise de viscosidade foi realizada no viscosímetro rotacional digital de Brookfield, modelo DV2TLV com velocidade de 50 rpm e spindle 61. As leituras foram realizadas em triplicata após o término do preparo de cada solução e 24 horas após o final do preparo. Ressalta-se que as condições de temperatura e umidade utilizadas nos ensaios supracitados foram de aproximadamente 25°C e 48% URA.

4.2.4 Determinação dos parâmetros para eletrofiação

A fim de que as fibras possuam boa qualidade, morfologia e diâmetro adequados é necessário que os parâmetros relacionados à técnica sejam monitorados. Dessa forma, os parâmetros utilizados no sistema de eletrofiação estão apresentados na tabela 6 e foram seguidos em todos os resultados que serão apresentados nesse trabalho. Salienta-se que esses parâmetros foram definidos em estudos realizados em nosso grupo de pesquisa, abordados nos estudos de Antunes 2021 ⁽⁶⁾ e Carvalho 2021 ⁽²⁵⁾.

Tabela 6 - Parâmetros e equipamento utilizados na eletrofiação.

PARÂMETRO / EQUIPAMENTO	CONDIÇÃO
Agulha	Hamilton, diâmetro 1,5 mm
Seringa	Vidro, 10 mL
Distância seringa-coletor (cm)	15,0
Fluxo (mL/h)	1,2
Tensão (kV)	20,0
Tempo de eletrofiação (min)	500
Eletrofiador estático	-
Temperatura (°C)	18 - 25
Umidade (%)	30 - 55

Fonte: Desenvolvida pela autora.

As soluções poliméricas eletrofiadas foram acondicionadas na seringa de vidro tipo Hamilton de 10 mL, que é presa a uma bomba de infusão. Os valores de fluxo, quantidade de solução e diâmetro do êmbolo da seringa foram ajustados uma vez que afetam a velocidade da eletrofiação. A placa coletora que consiste em um material de aço inoxidável foi o local onde foram coletadas as fibras, a mesma foi recoberta por um papel, tipo alumínio para facilitar a remoção das fibras. Na agulha foi conectado um fio de cobre positivo e na placa coletora o polo negativo foi afixado.

4.3 Caracterização das fibras

As fibras poliméricas obtidas a partir da técnica de eletrofiação foram caracterizadas por diferentes técnicas, conforme descritas abaixo.

4.3.1 Microscopia óptica

No processo de eletrofiação fixou-se na placa coletora, em ponto estratégico lâmina de vidro, para que fosse possível avaliar amostra da fibra produzida e então realizar a visualização da mesma por microscópio óptico. Essa coleta foi realizada após 15 minutos do início da eletrofiação e as fibras foram

avaliadas a fim de verificar a qualidade do material produzido e, se necessário, realizar algum ajuste ou até interrupção do processo de eletrofiação.

A análise foi realizada com microscópio de luz polarizada Eclipse E2000 da Nikon, com módulo de imagem Motic Live. A aquisição de imagens foi realizada pelo software Motic Images Plus 2.0.

4.3.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica das fibras foi realizada por MEV utilizando o equipamento do mode[®]EGA3 TESCAN, no qual foram acondicionadas as amostras em uma fita adesiva dupla face de carbono, e fixadas em um suporte. Posteriormente, foram metalizadas com ouro até a espessura de aproximadamente 5 nm, utilizando para isso um metalizador Denton. As amostras foram analisadas com ampliação de 1000 vezes.

4.3.3 Difração de raios - X (DRX)

Com intuito de avaliar a estrutura cristalina e determinar o grau de cristalinidade das amostras foi realizado a difração de raios-x utilizando o difratômetro Difratorômetro Bruker[®], com difração em ângulo de 2Θ , variando de 5 a 80°, com resolução de 0,01°, usando radiação $\text{CuK}\alpha$ de $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$, com monocromador de grafite.

4.3.4 Análise termogravimétrica (TGA)

Para avaliar a estabilidade térmica dos materiais produzidos utilizou-se a técnica de termogravimetria no equipamento Perkin-Elmer STA 6000 Thermal Analyzer, utilizando 6 mg do filme, que foi colocado no recipiente do equipamento sob taxa de aquecimento de 10°C por minuto, variando a temperatura de 30 a 300°C, com fluxo de 50 mL/min de atmosfera de nitrogênio e de 300 a 800°C com taxa de 50°C/min com fluxo de 50 mL/min de ar sintético.

4.3.5 Calorimetria diferencial exploratória (DSC)

Afim de avaliar as possíveis interações do polímero com o fármaco, foi realizada a análise de calorimetria diferencial exploratória (DSC) utilizando o calorímetro Mettler-Toledo. Para a análise foi utilizado 6 mg de amostra, aquecimento à temperatura de 30 até 350 °C, em uma taxa de 10°C por minuto, vazão de nitrogênio de 50 mL/min e o resfriamento de 200 até 30°C, taxa 10°C/minuto.

4.3.6 Espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR)

Com intuito de identificar os grupos funcionais presentes nas fibras poliméricas, o equipamento Espectrômetro Perkin-Elmer - FTIR - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), no módulo de Refletância Total Atenuada (ATR) foi utilizado. As propostas de condições para análise foram em temperatura ambiente, na região de 600 a 4000 cm^{-1} , com resolução de 2 cm^{-1} .

4.3.7 Análise mecânica

As análises mecânicas foram realizadas no Laboratório GIPeFEA. As propriedades mecânicas foram determinadas utilizando um texturômetro (Stable Micro Systems, TA. HDplus) com célula de carga de 5 kg. Amostras retangulares dos filmes poliméricos foram cortadas, com 5 mm de comprimento e 10 mm de largura. A espessura de cada filme foi medida usando um paquímetro de alta precisão (limite de detecção = 0,001mm) por mais de 2 vezes realizadas em diferentes locais da amostra.

Para execução dos ensaios, a distância inicial entre as garras foi 200,0 mm e uma velocidade de 5,00 mm/min; as amostras foram submetidas a carga de 20,0 mm e uma área de estiramento de 0,38 mm^2 , por uma rampa de aquisição de 10 PPS e durante 150 segundos.

4.4 Estudo de liberação/dissolução

O teste de liberação foi realizado no laboratório de dissolução pertencente a indústria farmacêutica Prati Donaduzzi Ltda. Para o estudo, foram cortadas três amostras de cada concentração das nanofibras (PBAT/PLA PURO; PBAT/PLA + 5% L; PBAT/PLA + 10% L; PBAT/PLA + 20% L e PBAT/PLA + 30% L) de formato quadrangular, no tamanho de 2 cm x 2 cm (aproximadamente 16 mg). Em seguida, as cubas foram preenchidas com 500 mL de solução de fosfato de sódio 0,06 M pH 4,5, ajustou-se a temperatura do tampão dentro das cubas para $32 \pm 1,0$ °C e posteriormente as fibras foram acondicionadas no fundo de cada cuba do dissolutor da marca Sotax. Em seguida posicionou-se as telas de liberação transdérmica (aparato 5) acima da fibra e sequencialmente conectou-se as pás de agitação (aparato 2) às hastes do dissolutor, conforme evidenciado na figura 10. A agitação foi regulada para 50 rotações por minuto (rpm), conforme evidenciado na figura 10. As coletas foram feitas nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.



Figura 10 - Sistema de liberação “*in vitro*” das nanofibras de Ecovio® contendo Lamotrigina no dissolutor. **Fonte:** Arquivo da autora.

Nos tempos indicados, coletou-se uma alíquota de 3 mL do meio e posteriormente o conteúdo foi filtrado utilizando filtros (Poli (tereftalato de etileno) - PET) de seringa para *vials* de diâmetro 0,45 µm e dessa forma uma alíquota de aproximadamente 1,5 mL foi transferida para *vials* de 2,0 mL.

4.4.1 Cromatografia líquida de alta eficiência (*High performance liquid chromatography* - HPLC)

Para o presente trabalho, um método de HPLC com detecção por UV, com sensibilidade adequada para os níveis de concentração trabalhado e curto tempo de eluição foi desenvolvido para a quantificação da lamotrigina em estudos de liberação nanofibras de Ecovio®.

O método analítico para avaliação do perfil de dissolução da lamotrigina foi realizado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). O cromatógrafo utilizado foi da marca Waters acquity H-class equipado com injetor (modelo SDI), bomba quaternária e detector UV-Vis. O software utilizado para análise de dados foi o Empower®. A separação cromatográfica foi realizada com coluna GL Science Inertisil ODS-3V C18 150 mm × 4,6 mm x 5 µm.

A fase móvel do sistema foi composta por uma solução tampão de acetato de amônio 0,01 mol L⁻¹ com pH 4,5 e acetonitrila nas proporções de 70% e 30% respectivamente. O fluxo utilizado durante a análise foi de 1,0 mL/min, temperatura do forno da coluna foi 25 °C e volume de injeção de 10 µL. Para a quantificação, verificou-se que o comprimento de onda de 297 nm foi o mais adequado.

4.4.2 Modelos cinéticos de liberação

O estudo cinético do perfil de liberação é um parâmetro significativo para fins proporcionais e para a relação dos parâmetros de liberação com fatores significativos, como a biodisponibilidade. Além disso, um parâmetro cinético pode ser utilizado para avaliar o efeito de fatores de formulação no perfil de liberação do fármaco ⁽⁸⁶⁾. O mecanismo de liberação da lamotrigina nas nanofibras de Ecovio® foi avaliado utilizando os modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell, Kosmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, Weibull, Hopfenberg, Makoid-Banakar e Gompertz com auxílio do software DDSolveer ⁽⁸⁷⁾. Estes modelos são os mais comumente utilizados para avaliar a cinética de

liberação nos sistemas de liberação de fármacos em matrizes poliméricas de nanofibras.

Hardt, 2019 ⁽⁸⁸⁾ avaliou a liberação de filmes eletrofiados de PBAT e PCL contendo os fármacos ibuprofeno e sulfadizina de prata com diferentes concentrações dos fármacos em fibras distintas. Por meio da avaliação do coeficiente de determinação ajustado (R^2), do Akaike Information Criterion (AIC) e do Critério de Seleção de Modelos (MSC), a autora evidenciou que o melhor ajuste matemático que explica a cinética de liberação do fármaco ibuprofeno nas fibras produzidas foi o modelo matemático de Gompertz. Para as diferentes concentrações de sulfadiazina de prata incorporada aos filmes, o modelo matemático que teve o melhor ajuste foi o de Peppas-Sahlin. Para avaliação da correção entre os modelos cinéticos e experimentais comparou-se os coeficientes de determinação (R^2), coeficiente de determinação ajustado ($R^2_{ajustado}$), o coeficiente de correlação (R), e o Critério de Informação de Akaike (AIC).

4.5 Estudo de permeação

Para o estudo de permeação foram utilizadas amostras de orelhas de suínos, brancos, jovens e recém abatidos. As orelhas foram doadas pelo abatedouro Fazenda Experimental da Universidade Estadual de Maringá (autorizada pelo Ministério da Agricultura do Brasil para consumo humano) e seguindo todos os protocolos sanitários. As orelhas foram limpas com água bidestilada e dissecadas para a remoção de cartilagem e gordura subcutânea. Para o experimento foram utilizadas apenas peles integras, sem hematomas e/ou feridas.

Foram adquiridos os espectros das amostras de nanofibras e seus componentes, a fim de identificar as bandas de absorção. As amostras de nanofibras com as concentrações de 5%, 10%, 20% e 30% de fármaco foram colocadas sobre a epiderme das orelhas e mantidas em contato pelo tempo de 1 hora e 6 horas para a avaliação da permeação. Decorrido o tempo, foi realizada a obtenção das regiões espectrais na derme e epiderme, com variação de comprimento de onda de 250 - 500 nm utilizando técnica fotoacústica para as regiões espectrais do ultravioleta e do visível (PAS UV-Vis). A potência da fonte

utilizada foi de 800 watt (W) e a frequência de modulação da luz foi de 13 Hz. As leituras foram realizadas na superfície da epiderme e da derme.

A espessura do tecido que contribuí para o sinal fotoacústico é obtido pelo cálculo do comprimento de difusão térmica (μ_s). Este parâmetro é definido matematicamente como $\mu_s = \left(\frac{d}{\pi f}\right)^{1/2}$, em que d é a difusividade térmica da amostra e f a frequência de modulação de luz. Utilizando $d = 4,1 \times 10^{-4}$ ⁽⁸⁵⁾ para a difusividade térmica do tecido (epiderme e derme) o $\mu_a = 32 \mu\text{m}$, o que garante que as leituras sejam realizadas próximas as superfícies nas quais a luz é incidente, sendo a espessura média das amostras de aproximadamente 956 μm . Para cada amostra foram realizadas medidas em triplicata.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Definição dos parâmetros de eletrofiação

Utilizando o processo de eletrofiação no equipamento eletrofiador estático foi possível obter fibras poliméricas de Ecovio® com e sem o fármaco incorporado em sua estrutura, na concentração de 15% (m/v) do polímero e 5%, 10%, 20% e 30% (m/m) do fármaco. As variáveis de processo ficaram definidas da seguinte forma: distância entre a agulha e o prato coletor de 15,0 cm; tensão de 20,0 kV; vazão de 1,2 mL/h; 500 minutos de eletrofiação para cada solução.

5.2 Caracterização das soluções

As análises de condutividade e viscosidade foram realizadas em triplicata e os resultados obtidos são evidenciados na tabela 7, através da média com desvio padrão. As soluções com as diferentes concentrações do fármaco e a diferença entre o tempo de preparo inicial e 24 horas após o preparo foram avaliadas estatisticamente com p-valor < 0,05, através do software Minitab®.

Tabela 7 - Resultados obtidos nas análises de condutividade e viscosidade.

AMOSTRAS	CONDUTIVIDADE INICIAL ($\mu\text{S}/\text{cm}$)*	CONDUTIVIDADE 24 HORAS APÓS PREPARO ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	VISCOSIDADE INICIAL (cP)*	VISCOSIDADE 24 APÓS PREPARO (cP)
PBAT/PLA PURO	$1,18 \pm 0,05$ ^{a, A}	$1,02 \pm 0,04$ ^{a, B}	$68,24 \pm 0,48$ ^{a, A}	$68,24 \pm 0,72$ ^{a, A}
PBAT/PLA + 5% L	$3,76 \pm 0,09$ ^{b, A}	$4,04 \pm 0,08$ ^{b, B}	$45,96 \pm 2,91$ ^{b, A}	$30,64 \pm 0,14$ ^{b, B}
PBAT/PLA + 10% L	$5,31 \pm 0,09$ ^{c, A}	$4,28 \pm 0,07$ ^{c, B}	$36,00 \pm 1,05$ ^{c, A}	$26,61 \pm 1,19$ ^{d, B}
PBAT/PLA + 20% L	$7,60 \pm 0,04$ ^{d, A}	$5,33 \pm 0,08$ ^{d, B}	$37,89 \pm 0,94$ ^{c, A}	$29,52 \pm 0,93$ ^{bc, B}
PBAT/PLA + 30% L	$9,81 \pm 0,16$ ^{e, A}	$7,26 \pm 0,03$ ^{e, B}	$42,44 \pm 1,80$ ^{b, A}	$27,52 \pm 0,72$ ^{cd, B}

*Para análise estatística as médias das análises na mesma coluna são representadas com letra minúscula e entre colunas para as mesmas análises com letra maiúscula (p-valor < 0,05).

De acordo com a tabela 7, a condutividade apresentou diferença estatística em todas as soluções, com e sem a adição do fármaco, bem como entre o tempo inicial e após 24 horas do preparo. Em geral, a adição de um sal à solução faz com que a condutividade elétrica da solução aumente, resultando em uma maior mobilidade dos íons em solução. Segundo Bhardwaj e Kundu 2010 ⁽⁸⁹⁾ a condutividade elétrica da solução reflete na densidade de cargas e no nível de alongamento do jato por uma força elétrica.

Portando, sob a mesma tensão e distância, a solução com maior condutividade elétrica pode causar maior alongamento por toda a extensão do jato e fibras eletrofiadas com menor diâmetro ⁽⁹⁰⁾, o que corrobora com o obtido na análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV – Figura 13 (D) e (E)), no qual as fibras PBAT/PLA + 20% L e PBAT/PLA + 30% L apresentaram menores diâmetros, 273,93 nm e 360,35 nm, respectivamente quando comparadas com as demais soluções contendo o fármaco.

Apesar do aumento da condutividade para a solução PBAT/PLA + 5% L, após 24 horas, este aumento não refletiu em uma diminuição significativa do diâmetro da fibra (MEV – Figura 13 (B)). Este fato ressalta que no processo de eletrofiação vários fatores influenciam na formação das fibras, sendo necessário, para cada soluções polimérica, uma condição ideal para que ocorra uma variação significativa nos diâmetros das nanofibras.

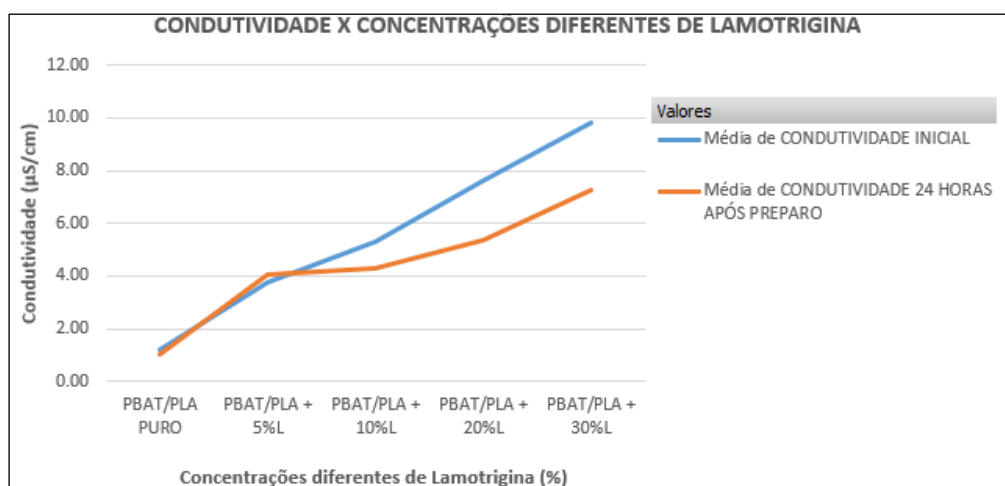


Figura 11 - Média da condutividade inicial e 24 horas após preparo.

Além disso, observou-se um decaimento do parâmetro de condutividade após 24 horas do preparo das soluções de acordo com a figura 11. Este fato não foi evidenciado para a solução contendo 5% do fármaco (PBAT/PLA + 5% L). Com o aumento da concentração do fármaco, a condutividade diminui após 24 horas, uma hipótese para o fato, pode estar associado a uma possível interação do fármaco com a blenda polimérica, dificultando a molhabilidade do mesmo, diminuindo a condutividade assim como a viscosidade.

Ressalta-se que a condutividade elétrica da solução também influencia na morfologia das fibras. Com a aplicação de um campo elétrico externo, estas cargas se orientam permitindo que a gota sofra um maior alongamento, resultando em segmentos menos espessos e numa diminuição no diâmetro das fibras ⁽⁹⁰⁾, o que fica evidenciado na figura 13 - (MEV – Figura 13 (A), (B), (C) e (D)), em que são obtidas estruturas em escala nanométrica.

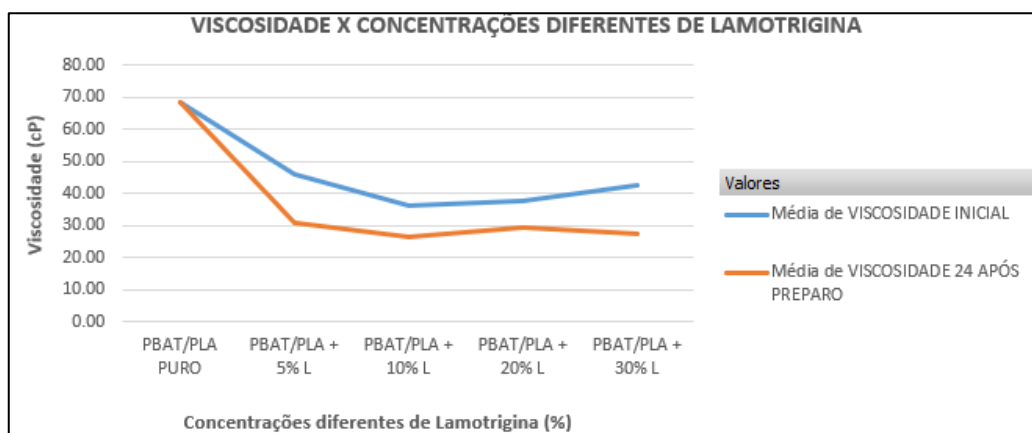


Figura 12 - Média da viscosidade inicial e 24 horas após preparo.

Em relação a viscosidade, de acordo com a tabela 7 observa-se que há uma diferença estatística quando comparado a solução PBAT/PLA PURO com as demais soluções acrescidas com o IFA. No que se refere as soluções para eletrofiação, a alta viscosidade apresentada para a solução PBAT/PLA PURO pode ser indicativo do enovelamento das cadeias poliméricas e das interações solvente-polímero e polímero-polímero. A solução polimérica contendo a droga pode ter as propriedades alteradas, afetando os parâmetros como viscosidade e tensão superficial no qual observa-se que há interação da droga com a blenda polimérica por forças de dispersão de London e a intercalação entre as cadeias poliméricas⁽⁹¹⁾ que podem justificar a redução da viscosidade.

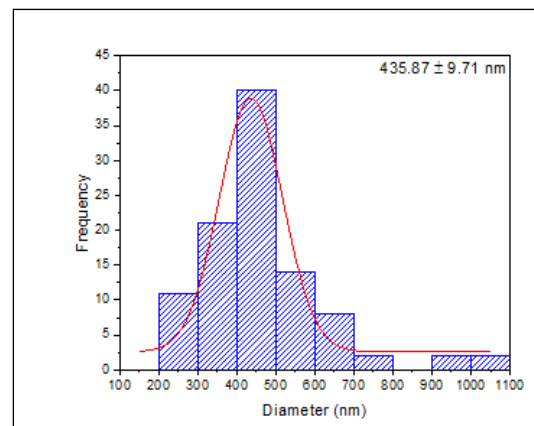
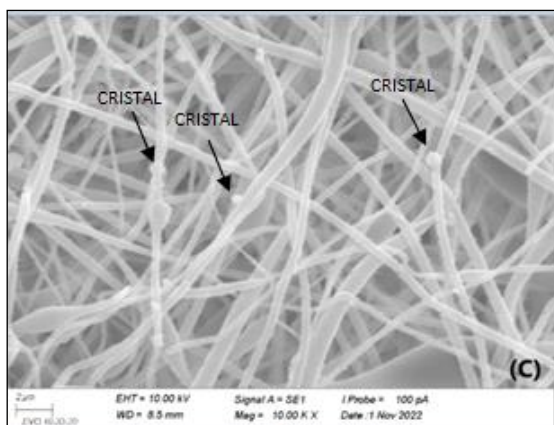
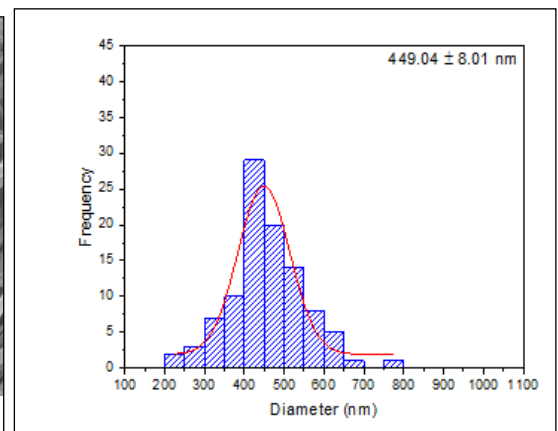
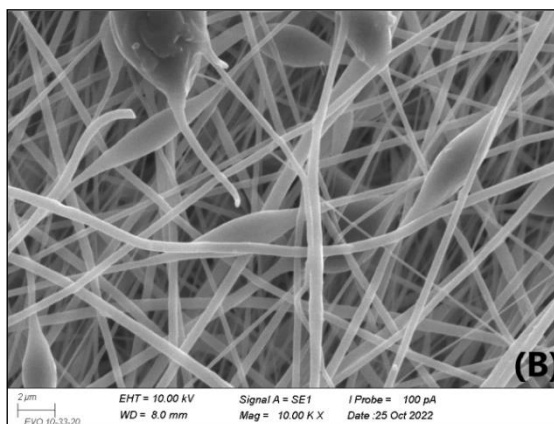
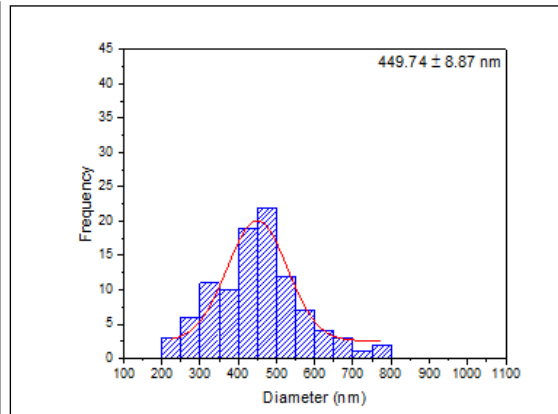
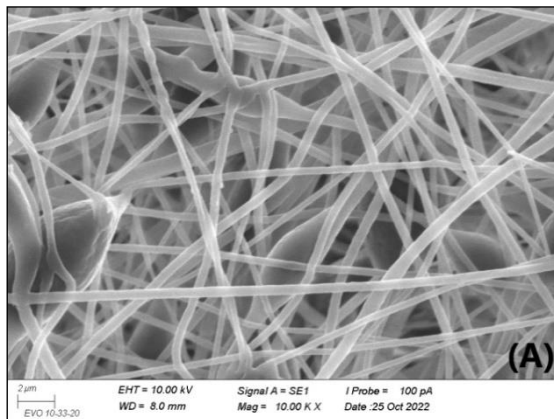
De acordo com a figura 12, nota-se também uma redução da viscosidade em todas as soluções após a adição do fármaco. Com um alto valor da viscoelasticidade e mantendo-se fixo os demais parâmetros do processo, existe uma tendência ao aumento no diâmetro das fibras. A presença de moléculas de menor massa molar como os fármacos, com átomos/grupos funcionais distintos daqueles presentes na matriz polimérica, exercem efeitos sobre a viscosidade ⁽⁹¹⁾, assim nota-se que uma menor quantidade de fármaco possui uma influência relativa na viscosidade quando comparada as quantidades superiores de fármaco em solução. Conforme supracitado a viscosidade interfere nas características físicas das nanofibras e dessa forma corrobora com o resultado obtido na caracterização por MEV da solução PBAT/PLA + 5% L (MEV – Figura 13 (B)) que apresentou uma alta viscosidade e presença de *beads*.

Fica claro com as medidas de viscosidade e condutividade que estes parâmetros influenciam efetivamente na formação das fibras. Apesar da viscosidade ser a mesma, estatisticamente, para a PBAT/PLA + 5% L e PBAT/PLA + 20% L, a condutividade é maior para 20% de L, promovendo um diâmetro menor como já discutido. No entanto, para ambas as soluções ocorreu a formação e *beads*, indicando que nesta faixa de viscosidade, apesar de maior condutividade não foi favorável para a formação de fibras sem *beads*. Por outro lado, na faixa de viscosidade das soluções PBAT/PLA + 10% L e PBAT/PLA + 30% L, a quantidade de *beads* é menor e aumentando a condutividade obteve-se fibras menores, como demonstrado para 30% de L.

5.3 Caracterização das fibras

5.3.1 Morfologia das fibras

A fim de avaliar a morfologia as fibras, com diferentes concentrações de fármaco, a análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada. As imagens obtidas são apresentadas na figura 13.



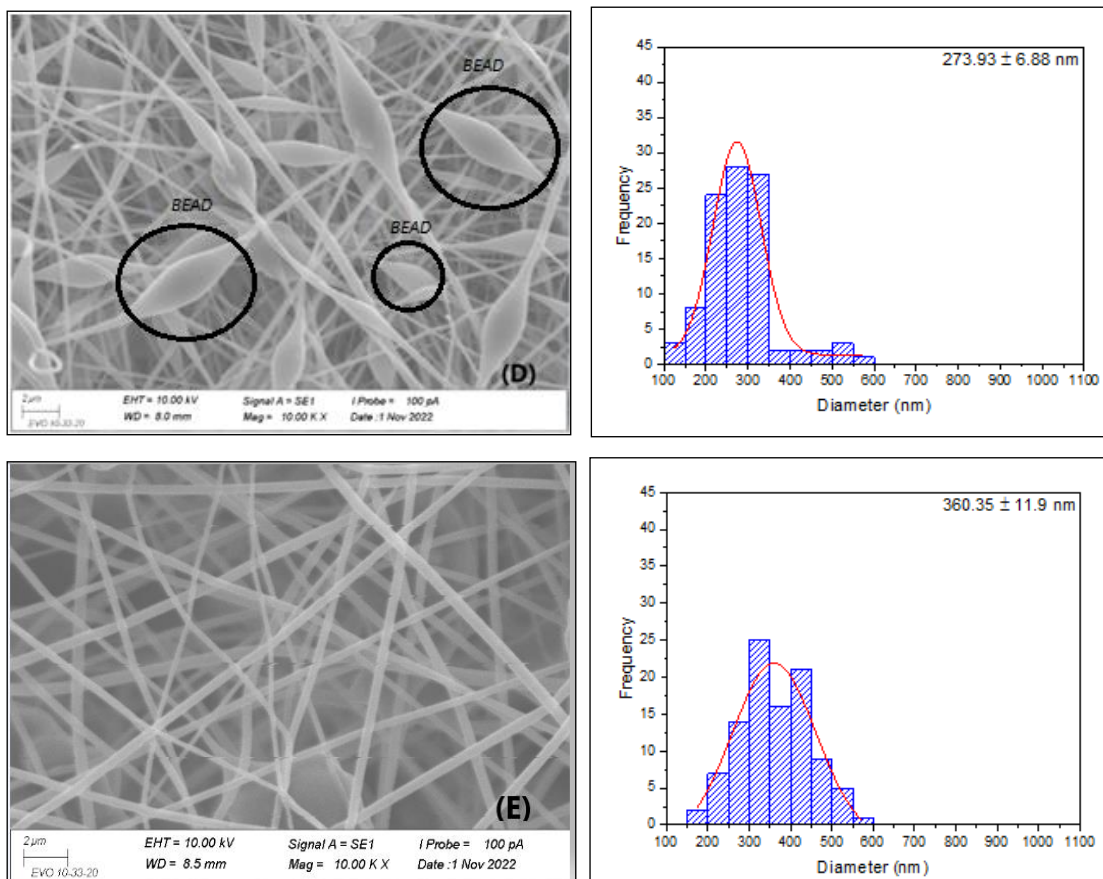


Figura 13 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) nas ampliações de 10000 x e gráfico de distribuição do diâmetro médio: (A) Membrana de Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).

As fibras apresentaram diâmetro médio de 393,78 nm com desvio padrão de $\pm 76,54$, o que corrobora com a premissa de produção de estruturas fibrosas em escala nanométrica.

A presença do fármaco pode interferir em características físico-químicas da solução, como constante dielétrica e viscosidade, a ponto afetar a estabilidade do cone de Taylor, provocando a heterogeneidade dos fios produzidos ⁽²⁵⁾. As condições de eletrofiação podem afetar a formação da fibra e alterar a morfologia das fibras, como observado na figura 13 (A, B, C e D) em que houve a formação de *beads*. Ressalta-se que as condições ambientais no dia da realização do experimento de eletrofiação para a condição evidenciada na figura 13 (E), com 30% de fármaco não se alteraram muito. As condições de umidade relativa do ar

era de aproximadamente 25%, com temperatura de 20°C. No processo de eletrofiação das demais soluções contendo o fármaco, a umidade relativa do ar era de cerca de 50%, enquanto a temperatura local era de 23°C. Por se tratar de uma técnica que é intimamente influenciada pelas condições ambientais, a variação de, aproximadamente 25% da umidade relativa do ar pode ter influenciado na morfologia das fibras geradas, inclusive na presença e quantidade dos *beads* observados.

Durante o processo de solubilização do polímero em clorofórmio em ambiente úmido (acima de 50% umidade relativa do ar), as moléculas voláteis do solvente evaporam, levando a um efeito de resfriamento, fazendo com a umidade do ar se condense na superfície da fibra, formando gotas de água ⁽²⁵⁾. Essas gotículas se estabilizam e aparecem na superfície da fibra devido à hidrofobicidade do polímero e imiscibilidade do clorofórmio em água, a qual ao evaporar, deixa a fibra com um aspecto de cristal, conforme evidenciado na figura 13 (C) ^(92, 93).

Apesar da DMF apresentar maior constante dielétrica que o clorofórmio, 38,3 e 4,8 respectivamente, seu ponto de ebulição é maior em relação ao clorofórmio (153°C e 61,6°C), e a baixa volatilidade de um componente da solução polimérica não favorece o processo de evaporação rápida do solvente durante a eletrofiação e podem produzir fibras mais úmidas e com presença de *beads* ⁽⁹⁴⁾, conforme evidenciado na figura 13 (A, B, C e D).

5.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Furier - FTIR

A análise de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) é capaz de investigar a complexação ou interações químicas que ocorreram nas nanofibras entre as matrizes poliméricas que a compõe, bem como, avaliar a incorporação de outros compostos nessas misturas.

Os resultados dessa análise para as membranas com diferentes concentrações de lamotrigina, assim como a membrana somente de Ecovio® e o fármaco lamotrigina são representadas na figura 14.

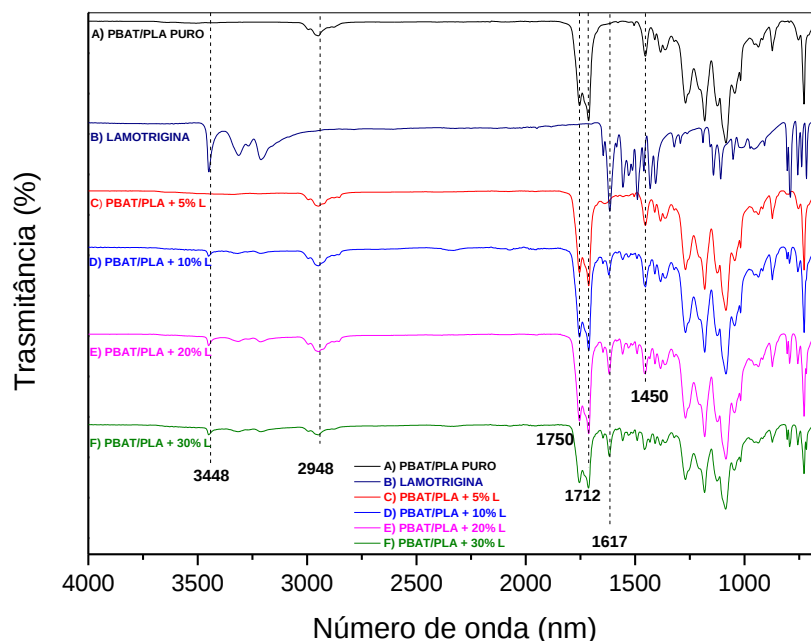


Figura 14 – Espectros de FTIR: A) Membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); **B)** Lamotrigina; **C)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); **D)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); **E)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); **F)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).

A partir da interpretação dos espectros acima, podemos observar os estiramentos característicos das estruturas moleculares do fármaco lamotrigina, do PBAT e PLA. A figura 14 (A) apresenta os estiramentos simétricos das ligações característicos dos polímeros PBAT e PLA também são vistos em todas as figuras, uma vez que eles compõem o Ecovio® e esse está em todas as concentrações de fármaco. As bandas de 1712 e 1750 cm^{-1} são provenientes dos estiramentos da ligação C=O da carbonila do PLA (alifática) e do PBAT (aromática) ⁽²⁵⁾.

A metila (CH_3) presente no PLA está representada pelas bandas em 1450, 1375 e 1362 cm^{-1} , devido a vibração do grupamento C-H, enquanto as bandas em torno de 2900 cm^{-1} referem-se ao estiramento C-H. Além disso, bandas de estiramento CH do metileno (CH_2) estão indicadas em 2948 e 2875 cm^{-1} . Não foi possível observar bandas correspondentes aos estiramentos C-H aromáticos do PBAT, que estão representadas por bandas na região de 3000 cm^{-1} . As bandas destacadas na região abaixo de 1125 cm^{-1} correspondem ao estiramento das ligações C-O adjacentes ao grupo éster ^(95, 96).

Observa-se no espectro da lamotrigina (Figura 14 (B)) que as bandas 3448, 3311 e 1617 cm^{-1} são associadas com as vibrações de alongamento e flexão da ligação N-H primária. A banda presente em 1556 cm^{-1} corresponde a ligação C=C aromática. Em 3209, 790, 756 e 738 cm^{-1} observa-se as ligações C-H dos anéis aromáticos substituídos e finalmente em 1052 cm^{-1} a vibração de alongamento da ligação C-Cl ⁽⁹⁷⁾.

Nos espectros da figura 14 (C, D, E e F), nota-se que as bandas presentes 1712 e 1750 cm^{-1} são provenientes dos estiramentos da ligação C=O da carbonila do PLA (alifática) e do PBAT (aromática). Já a banda presente na região próxima de 1616 cm^{-1} pode-se associar com as vibrações de alongamento e flexão da ligação N-H primária, enquanto as bandas em torno de 2900 cm^{-1} referem-se ao estiramento C-H do metileno (CH_2) ⁽²⁵⁾. Além disso, bandas de estiramento C-H do metileno (CH_3) estão indicadas em 2948 e 2875 cm^{-1} ⁽²⁵⁾. Logo as bandas 3448, 3311 e 1617 cm^{-1} são associadas com as vibrações de alongamento e flexão da ligação N-H primária, referente ao fármaco ⁽⁹⁷⁾.

5.3.3 Difração de Raios - X (DRX)

As análises cristalográficas por difração de raios-x permitem determinar os arranjos moleculares nos cristais, sendo uma das técnicas mais importantes para o estudo do polimorfismo dos compostos. As informações obtidas em um difratograma são basicamente: posição angular dos picos ($^{\circ}2\theta$) ou a distância interplanar (d), intensidade e perfil, em que cada composto cristalino apresenta um padrão de difração característica, permitindo sua identificação. A blenda polimérica de Ecovio[®] composta por PLA e PBAT, possui características como cristalinidade, morfologia e homogeneidade das fibras, e todas essas estão ligadas ao modo como a solução polimérica é eletrofiada, uma vez que a solidificação da membrana se dá pela evaporação dos solventes que compõe a solução ⁽⁶⁾.

A cristalinidade é uma das propriedades que pode ser mais afetada pelo processo de eletrofição, pois as cadeias moleculares não possuem tempo hábil para formar uma estrutura cristalina e homogênea. Diante do exposto, faz-se necessário avaliar o grau de cristalinidade da membrana após ser eletrofiada ⁽⁶⁾.

A eletrofiação pode afetar a cristalinidade dependendo da composição do polímero, que nesse caso é feito de PLA e PBAT. O PLA é um polímero semicristalino, em que sua cristalinidade predomina em seu interior, com estruturas mais uniformes e degradação lenta. Uma cristalinidade elevada gera uma baixa intensidade de transição vítrea, devido a uma pequena porção amorfa que possa existir ⁽⁹⁸⁾.

O difratograma do insumo farmacologicamente ativo Lamotrigina, assim como da blenda Ecovio® e a membrana com diferentes concentrações do fármaco é mostrado na figura 15.

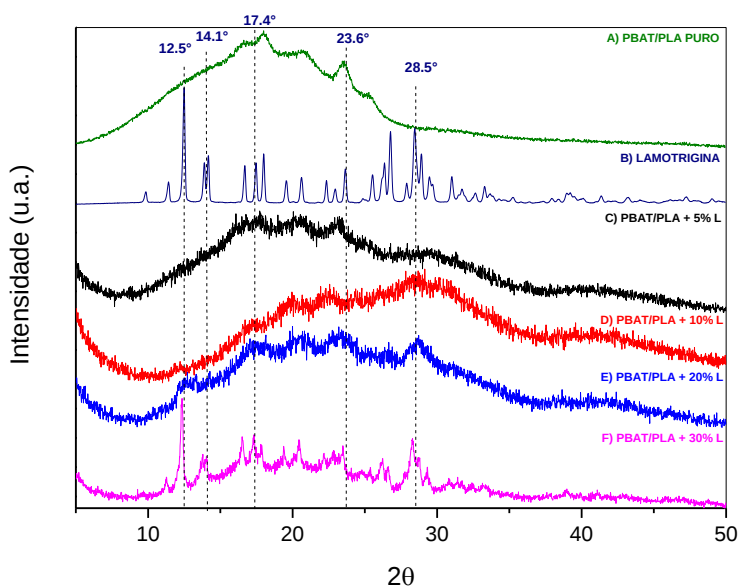


Figura 15 - Difratogramas de raio-x: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Lamotrigina; (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (F) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).

Na literatura são relatadas várias formas polimórficas para a lamotrigina, dentre hidratadas, solvatadas e anidras. As análises dos difratogramas de raio-X confirmam a forma anidra da Lamotrigina devido à posição dos picos, demonstrando um padrão de difração característicos e intenso de 9,8°; 11,4°; 12,5°; 13,8°; 14,1°; 16,6°; 17,4°; 17,9°; 19,5°; 20,5°; 22,3°; 22,8°; 23,6°; 25,4°; 26,7°; 27,8°; 28,4°; 28,8°; 29,4°, 29,6°, 31,2° conforme o difratograma da forma anidra relatado por Guntoori *et al.*, 2003 ⁽⁹⁷⁾ e Aguilar 2009 ⁽⁹⁹⁾.

Pode-se observar na figura 15 que ocorre perda na intensidade dos picos após a incorporação da lamotrigina na solução polimérica, demonstrando que o mesmo perde sua cristalinidade, aumentando sua solubilidade e biodisponibilidade. Porém, trata-se um comportamento esperado e desejado, relacionado às energias livres envolvidas no processo de liberação, uma vez que o IFA possui baixa solubilidade em meio aquoso e sólidos amorfos requerem menos energia ⁽¹⁰⁰⁾.

A baixa intensidade observada nos difratogramas referentes a PLA e PBAT confirma o caráter amorfo da mistura. No entanto, o pico amplo entre 17,4° – 23,6° confirma a presença de PLA e PBAT na mistura. Embora o difratograma DRX apresentado confirme a característica amorfa do PBAT/PLA, os novos picos observados entre cerca de 12,5° e 28,5° confirmam a incorporação da droga nas nanofibras PBAT/PLA + L. A incorporação da droga também levou a fibras menos amorfas em comparação com o PBAT/PLA PURO. Além disso, a intensidade observada depende da quantidade de Lamotrigina incorporada nas fibras.

A partir da concentração de 20% de lamotrigina ocorre uma alteração no perfil do difratograma, indicando que o fármaco não se encontra totalmente solubilizado na matriz polimérica, podendo estar na forma de cristais. Este evento fica mais evidente quando a concentração da lamotrigina está em 30%. Assim, com estes dados evidencia-se que a capacidade de solubilização deste fármaco nesta matriz é de aproximadamente de 5%.

5.3.4 Análise termogravimétrica (TGA)

A estabilidade térmica da blenda polimérica pode ser determinada a partir das análises de TGA, a fim de determinar a temperatura de decomposição da mesma na ausência e presença do fármaco e nas diferentes concentrações do ativo. As nanofibras poliméricas podem ser utilizadas para a incorporação de fármacos na liberação transdérmica pela técnica de eletrospinning, estudo que foi realizado por Carvalho 2021 ⁽²⁵⁾, no qual foi produzido nanofibras contendo ácido polilático (PLA) e poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato) (PBAT) para liberação transdérmica de aceclofenaco pela técnica de eletrospinning. De acordo com o trabalho é possível observar que a inserção do ativo aceclofenaco na matriz

polimérica acarretou alterações nas propriedades dos polímeros, visto que de acordo com os resultados obtidos na análise de DSC, notou-se que o aceclofenaco influenciou na reorganização das cadeias poliméricas ao ponto de não formar estruturas cristalinas definidas.

Ademais, ao avaliar os resultados obtidos no teste termogravimétrico observou-se que a adição do IFA aceclofenaco na cadeia polimérica produziu uma redução na rigidez da cadeia, diminuindo dessa forma a interação intermolecular entre as cadeias poliméricas a ponto de ter seu perfil de degradação térmico reduzido. Dessa forma, o material produzido se torna uma alternativa para potencializar o tratamento de inflamações e atua como prevenção aos efeitos colaterais causados pelo fármaco.

Na figura 16, observa-se o registro da derivada de decomposição para o fármaco puro, o fármaco em diferentes concentrações na membrana e o Ecovio® puro.

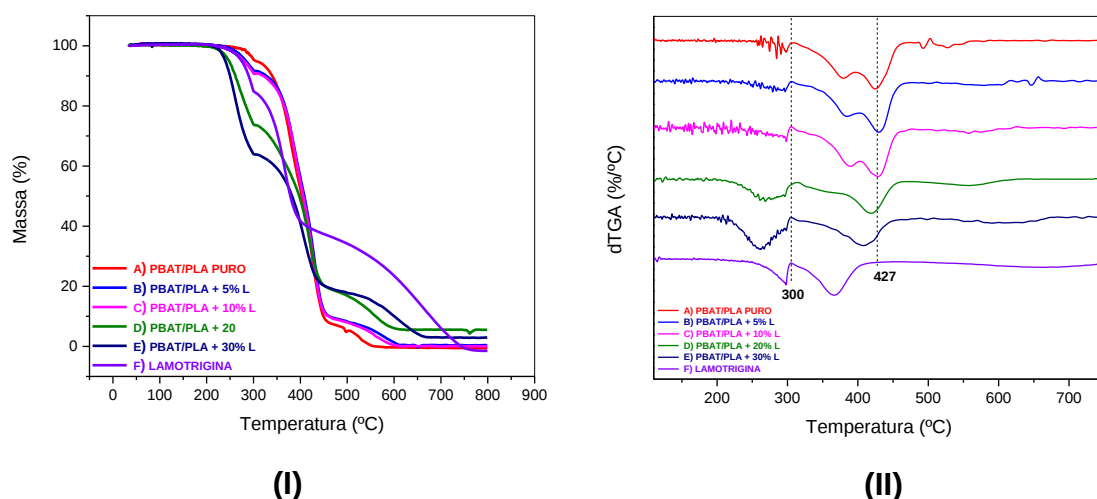


Figura 16 – (I) Análise termogravimétrica (TGA) (II) primeira derivada (dTGA) das membranas eletrofiadas: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA PURO); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L); (E) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L) e (F) Lamotrigina.

Observa-se na figura 16 - (II) dois picos bem definidos, caracterizados pelos eventos térmicos da blenda polimérica de Ecovio®, composta por PLA e PBAT, sendo que a degradação do polímero PLA corresponde ao primeiro evento térmico (300°C a 313°C) e o PBAT o segundo (363°C a 434°C) ⁽¹⁰⁰⁾. Dessa mesma forma

pode-se observar os mesmos picos em todas as concentrações de ativo 5% L, 10%L, 20%L e 30%.

Nota-se que nas concentrações de 20% e 30% de ativo houve mudanças no início do processo de degradação, tornando-o menos estável ($\approx 39^\circ\text{C}$, de $297,57^\circ\text{C}$ para $259,11^\circ\text{C}$) e na temperatura de degradação máxima do PLA, havendo uma diminuição de aproximadamente 50°C ($350,2^\circ\text{C}$ para $301,05^\circ\text{C}$). Para a temperatura de degradação do PBAT observa-se uma ligeira queda, passando de $380,5$ para $375,3^\circ\text{C}$. As reduções das temperaturas reforçam que houve uma interação entre o fármaco e o polímero, causando a diminuição na estabilidade térmica da blenda.

Assim, conclui-se que em todas as concentrações de Lamotrigina testadas houve reduções nas temperaturas de degradação dos polímeros PLA e PBAT, demonstrando por meio das análises termogravimétricas, que há interação do fármaco com o polímero e o mesmo sofre degradações e perde estabilidade. Nota-se ainda que a maior variação da temperatura de degradação ocorreu para a degradação do PLA, indicando possivelmente uma maior interação com este polímero.

5.3.5 Calorimetria diferencial exploratória (DSC)

O PBAT é um poliéster semicristalino, com temperatura de fusão (T_f) de 119°C , enquanto o PLA é um polímero com faixa de fusão por volta de 150°C ⁽¹⁰¹⁾. O comportamento térmico da fibra produzida foi investigado e os resultados encontrados foram confrontados com os dados disponíveis na literatura.

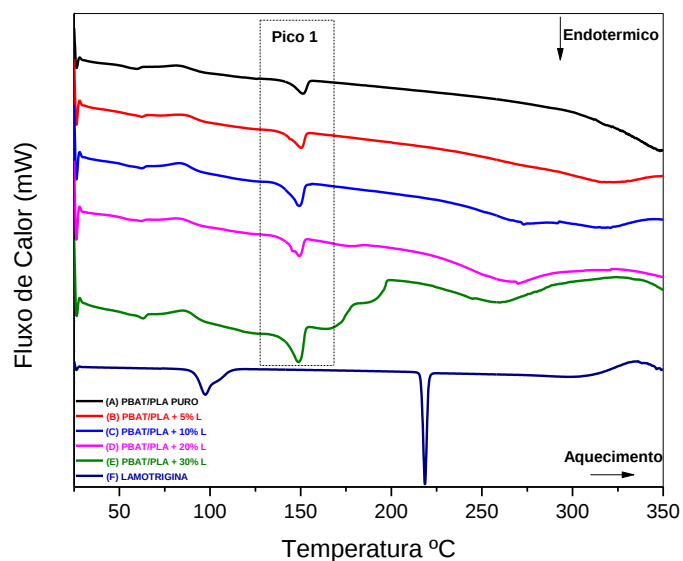


Figura 17 – Termograma da análise de DSC: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA PURO)**; **(B)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 5% L)**; **(C)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 10% L)**; **(D)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 20% L)**; **(E)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 30% L)** e **(F)** Lamotrigina.

De acordo com a literatura o valor do ponto de fusão da lamotrigina pura pode variar de 216°C-218°C, essa variação existe em decorrência da forma polimórfica. Por meio da figura 17, nota-se um único evento térmico, ($T_f = 218,2^\circ\text{C}$), indicando que a temperatura de fusão do composto utilizado está em acordo com a literatura ⁽⁵⁵⁾.

Também na figura 17, evidencia-se os eventos térmicos, referem-se a fusão do polímero, PLA, pico 1 ($T_f = 152,41^\circ\text{C}$). A literatura reporta que, no primeiro aquecimento, essa fusão acontece entre 151,1°C ⁽¹⁰²⁾. Os valores obtidos estão muito próximos com os resultados obtidos por Costa e Oliveira⁽¹⁰³⁾, em que foi realizada a investigação das propriedades térmicas e mecânicas do sistema PLA/PBAT.

Observa-se que a inserção do fármaco às blendas poliméricas provoca variações nas temperaturas tanto de fusão de todos as concentrações do ativo testados, bem como o calor envolvido no fenômeno físico, como pode ser observado na tabela 8.

Tabela 8 - Temperatura de fusão e calor de fusão das amostras com Lamotrigina.

AMOSTRA	PICO 1	
	T _{fusão} (°C)	ΔH (J/g)
PBAT/PLA PURO	151,56	24,18
LAMOTRIGINA	218,22	43,40
PBAT/PLA + 5% L	150,30	32,08
PBAT/PLA + 10% L	149,63	35,17
PBAT/PLA + 20% L	150,89	33,00
PBAT/PLA + 30% L	149,04	26,28

Fonte: Desenvolvida pela autora.

As variações que indicam uma interação entre o fármaco e a blenda polimérica, podem ser comprovados com os valores dos calores de fusão. Claramente observou-se um aumento do calor envolvido para fundir o polímero, indicando um aumento da cristalinidade, este fato corrobora com as análises mecânicas indicando um menor alongamento e tensão de ruptura, como demonstrado na figura 18.

5.3.6 Análise mecânica

A caracterização mecânica de matrizes poliméricas é essencial para avaliar o potencial de aplicação na área biomédica. Torna-se importante que um filme utilizado para o controle da liberação de fármacos em sistemas transdérmicos apresente por exemplo uma boa elasticidade, pois este sistema tem que ficar aderido à pele, que por sua vez apresenta uma grande flexibilidade.

Em relação ao comportamento mecânico, pode-se relatar que os filmes obtidos possuem um comportamento viscoelástico. Observa-se que a inserção do fármaco na solução promove alterações nas propriedades mecânicas, indicando que a lamotrigina está interagindo com as cadeias poliméricas, corroborando novamente com as outras análises, conforme evidenciado na tabela 9.

Tabela 9 - Detalhamento do comportamento mecânico das fibras Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA PURO**); Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA + 5% L**); Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA + 10% L**); Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA + 20% L**) e Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA + 30% L**).

AMOSTRAS	TENSÃO MÁXIMA (MPa)*	ALONGAMENTO NA RUPTURA (%)*	MÓDULO DE ELASTICIDADE (MPa)*
PBAT/PLA PURO	0,510	34,611	0,148
PBAT/PLA + 5% L	0,228	5,807	0,079
PBAT/PLA + 10% L	0,313	6,043	0,106
PBAT/PLA + 20% L	0,318	10,496	0,087
PBAT/PLA + 30% L	0,191	9,038	0,056

*Refere-se à média das análises em triplicata. **Fonte:** Desenvolvida pela autora.

O alongamento na ruptura para a nanofibra PBAT/PLA PURO apresentou um maior valor quando comparado as demais nanofibras com incorporação do ativo. Deve-se ressaltar que o valor de alongamento de ruptura é mais baixo quando as concentrações do fármaco são mais baixas e portanto esse resultado aumenta com o aumento das concentrações (figura 18).

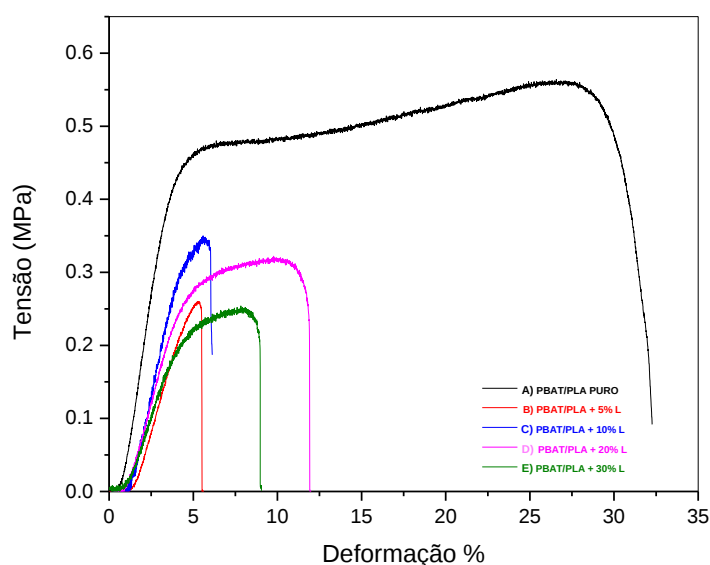


Figura 18 - Gráfico da análise mecânica: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA PURO**) (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA + 5% L**) (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (**PBAT/PLA + 10% L**) (D) Poli(adipato de

butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 20% L) (E)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 30% L)**.

O módulo de Young é um fator que caracteriza a rigidez do material ⁽¹⁰⁰⁾, o que possibilita se obter informações a respeito da dureza ou resistência que este apresenta à deformação elástica. Quanto maior o módulo de Young, maior será resistência à deformação e rigidez do filme; logo, a membrana apresenta menor flexibilidade. A partir dos valores apresentados na tabela 9, observa-se uma redução no módulo elástico após a adição do ativo lamotrigina, demonstrando que houve um aumento da elasticidade do material.

Embora fosse esperado um aumento da rigidez das fibras após a adição do IFA como observado em outros trabalhos com a adição de Cilostazol ⁽⁶⁾, a diminuição do módulo de Young possivelmente sugere que ocorre uma interação entre o ativo e o polímero, resultando em um alinhamento deste material nas fibras ⁽⁵⁷⁾. Um comportamento similar foi observado no trabalho de Zhu et al. (2019) ⁽¹⁰⁴⁾, em que *scaffolds* preparados a partir de uma mistura dos polímeros quitosa e alginato também apresentaram redução da tensão de ruptura e módulo de elasticidade após a adição de flurbiprofeno, medicamento com ação analgésica e anti-inflamatória.

Apesar de um módulo de elasticidade menor após a adição do fármaco, fica evidente a alteração do alongamento na ruptura e da tensão máxima de ruptura, diminuindo significativamente. Este fato indica que a adição do fármaco facilita a deformação dos ângulos de ligação e distorções na cadeia polimérica, no entanto, torna o material mais frágil e menos flexível. Fato este intensificado para a concentração de 5% de lamotrigina, pois como evidenciado em outras análises, nesta concentração, possivelmente o fármaco esteja completamente dissolvido na matriz polimérica, promovendo uma maior alteração nas propriedades mecânicas.

5.4 Estudos de liberação

Os sistemas de administração transdérmica de fármacos são preparados para administrar fármacos através da pele a uma taxa predeterminada, escapando ao efeito de primeira passagem pelo fígado ⁽¹⁰⁵⁾. Um dos aspectos mais difíceis do sistema de entrega transdérmica é ultrapassar a barreira da pele. Dessa forma,

tona-se necessário estudos que mimetizem as condições que o medicamento encontrará na pele de um ser humano saudável. Diante disso, o ensaio de dissolução foi realizado um tampão fosfato de sódio pH 4,5 com temperatura mantida a 32 °C, utilizando o aparato 5, conforme recomendado pelo capítulo 724 da farmacopeia americana ⁽⁵²⁾.

Encontra-se na literatura estudos de liberação da lamotrigina considerando a administração oral mas até o presente momento não há dados de estudo simulando condições transdérmica em membranas biodegradáveis produzidas pela técnica de eletrofiação. Os perfis de liberação das diferentes concentrações de lamotrigina incorporada a membrana de Ecovio® eletrofiada são exibidos nas figuras 19, 20, 21 e 22.

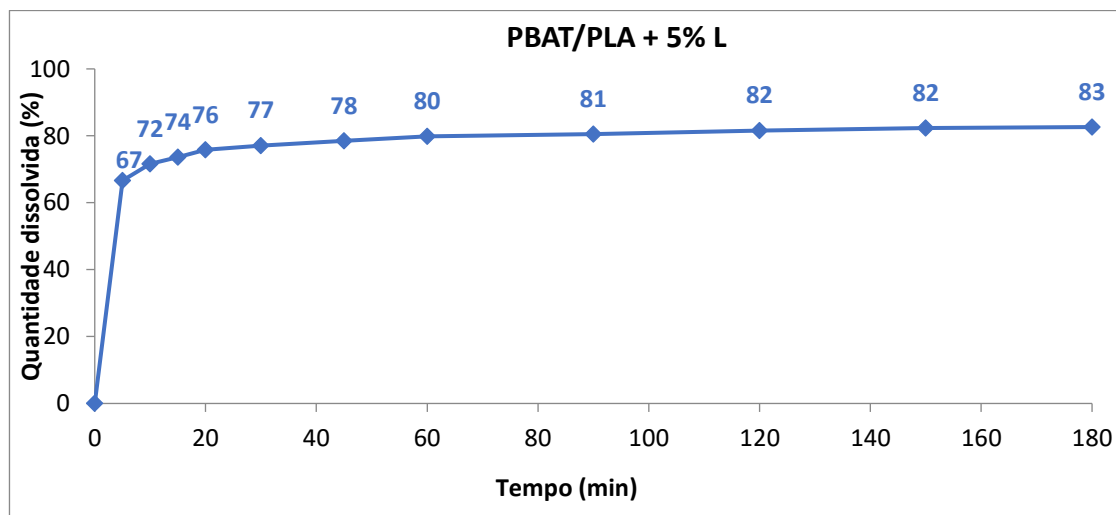


Figura 19 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L).

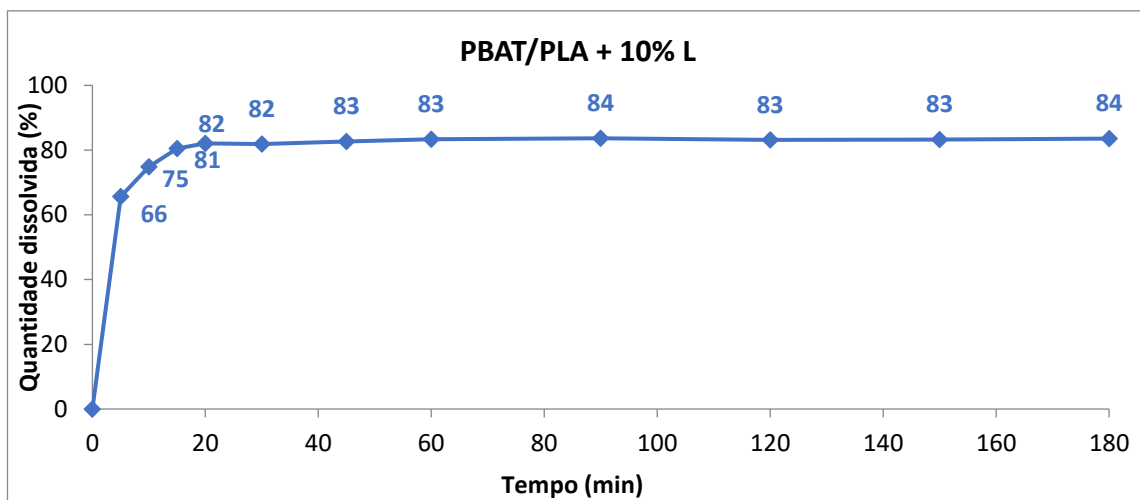


Figura 20 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L).

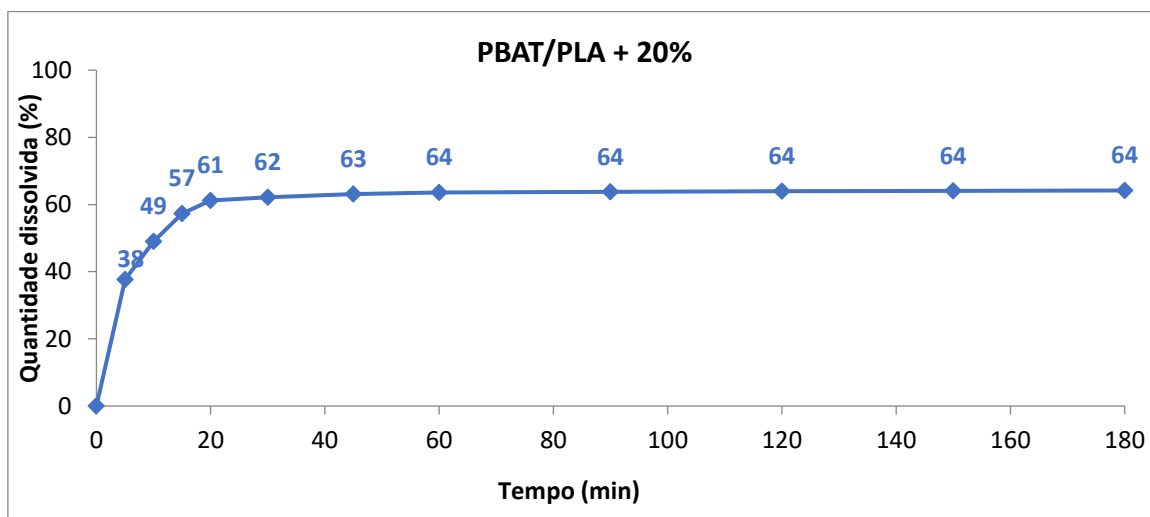


Figura 21 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L).

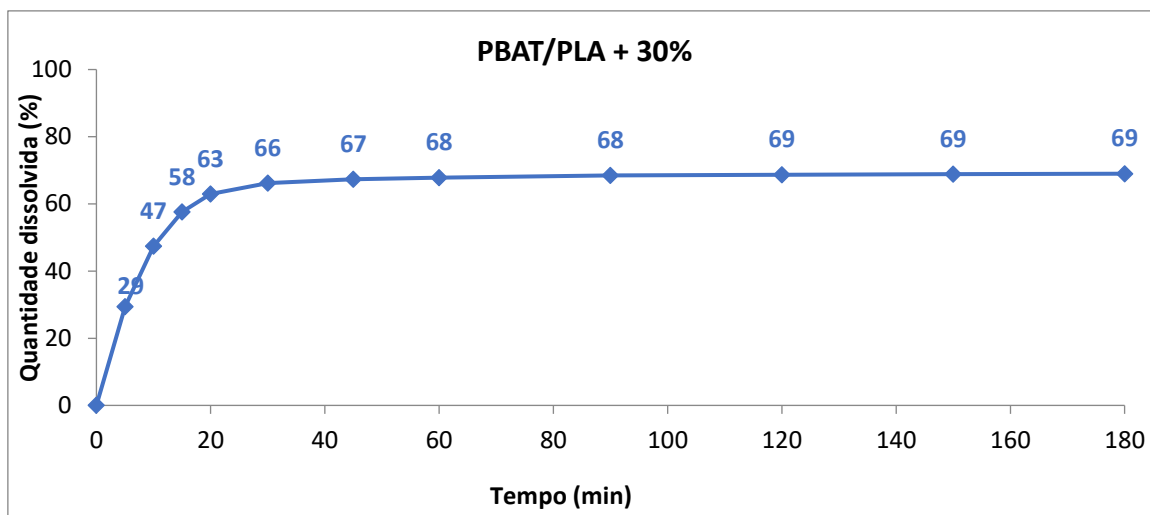


Figura 22 - Perfil de liberação da membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).

O termo liberação prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por período de tempo prolongado ^(105, 106, 107). Essas formas farmacêuticas requerem administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, conforme evidenciado na figura 23, aumentando a adesão do paciente ao tratamento. Também reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos. Dessa forma, têm-se que a forma farmacêutica de liberação prolongada são aquelas que o veículo de transmissão interfere no perfil de liberação do fármaco.

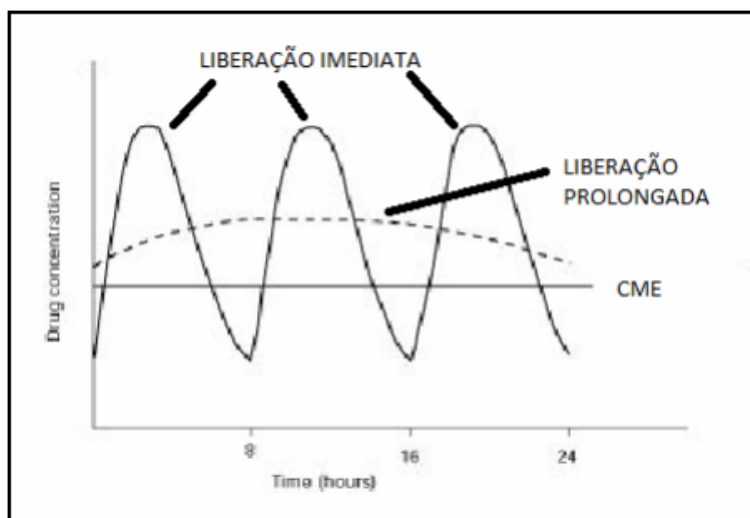


Figura 23 - Representação esquemática de uma liberação imediata e de liberação prolongada.
Fonte: AZEVEDO, 2002 ⁽¹⁰⁸⁾.

Conforme evidenciado nas figuras 19, 20, 21 e 22, observa-se que o princípio ativo foi liberado de forma gradual por um período de 180 minutos, em que demonstra que o sistema de liberação utilizado no presente estudo valida um dos propósitos do trabalho que é a liberação prolongada do princípio ativo. Entretanto nota-se que a liberação foi estabilizada em torno 60 minutos com uma liberação média de 81,5% para as membranas (PBAT/PLA + 5% L) e (PBAT/PLA + 10% L).

Nas membranas (PBAT/PLA + 20% L) e (PBAT/PLA + 30% L), a liberação também foi estabilizada em cerca de 60 minutos com uma liberação média de 66% o que corrobora com os resultados obtidos na análise de DRX (figura 15 (E) e (F)), em que evidencia uma maior cristalinidade das membranas nas concentrações de 20% L e 30% L, o que resulta em uma menor solubilidade do fármaco no meio de liberação.

Observa-se que todas as membranas apresentaram uma liberação inferior a 100%, o que pode ser justificado com base na classificação biofarmacêutica do fármaco que apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade (classe II), com solubilidade dependente ^(109, 110, 111), visto que a determinação da solubilidade do ativo demonstra que o IFA apresenta solubilidade mais elevada em pH ácido, porém, com o aumento do pH a solubilidade do ativo diminui drasticamente conforme evidenciado na figura 24.



Figura 24 - Solubilidade X pH para o insumo farmacêutico ativo Lamotrigina.

Fonte: <https://chemicalize.com> ⁽¹¹²⁾.

Ainda, de acordo com as figuras 19, 20, 21 e 22, nota-se que a liberação do fármaco, em pH 4,5, foi caracterizado por um padrão bifásico típico: i) um liberação inicial, com uma quantidade de droga liberada em um tempo relativamente curto e, ii) subsequentemente um padrão de liberação do fármaco mais sustentado. Nesse comportamento bifásico, a rápida liberação inicial de uma fração da droga pode provocar um efeito explosivo, enquanto a liberação sustentada do medicamento restante pode prolongar o tempo da terapia, resultando em um efeito mais dinamizado.

Propõe-se que a liberação imediata na primeira etapa ocorra devido a liberação do fármaco que é distribuído próximo à superfície das nanofibras, enquanto a liberação controlada no segundo padrão foi causada pela difusão em massa do medicamento através da matriz polimérica ⁽¹¹³⁾. Esse comportamento é parcialmente contribuído por duas razões: (I) a razão muito alta entre área superficial e volume das nanofibras e (II) a baixa solubilidade da lamotrigina. Este último pode resultar em medicamentos não uniformes distribuição ou agregados de Lamotrigina no interior das fibras, promovidos pela evaporação rápida da fase líquida durante o processo de eletrospinação, que pode causar uma diminuição na transferência do fármaco do volume para a superfície da fibra ⁽¹¹³⁾.

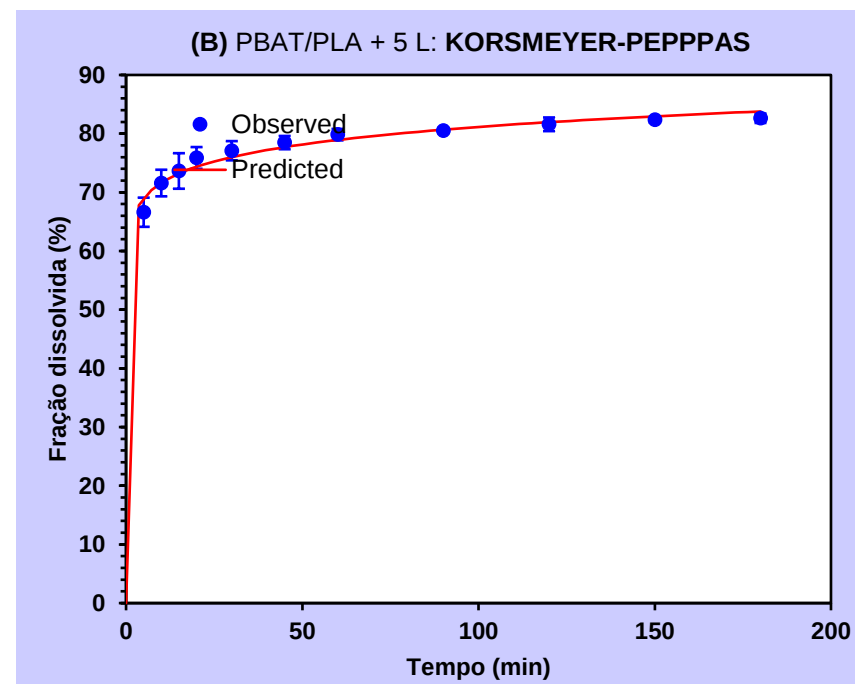
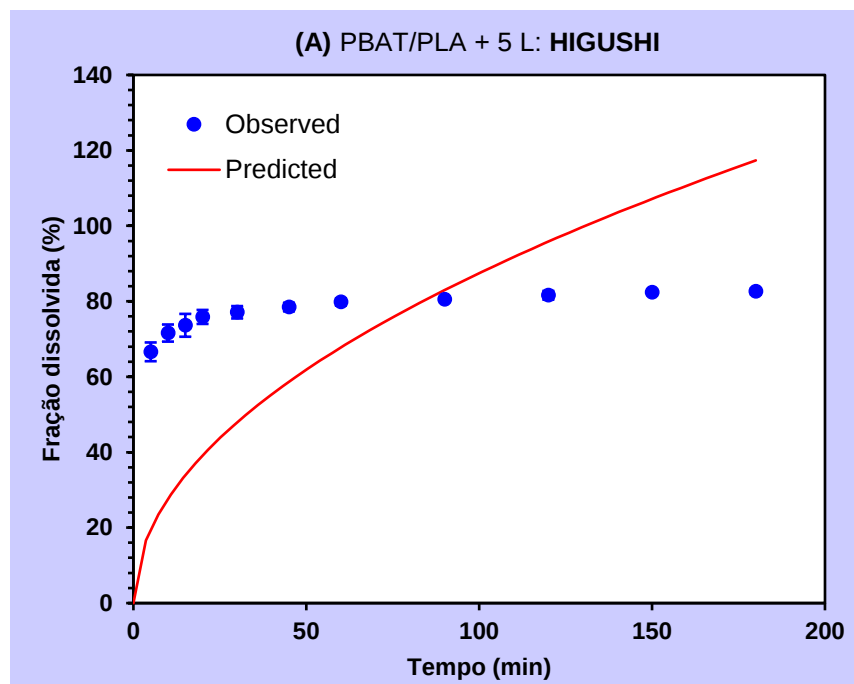
Ressalta-se também que o tamanho da partícula, tem grande impacto sobre a velocidade de dissolução, principalmente para fármacos que apresentam baixa solubilidade. Assim, a solubilidade do fármaco influencia drasticamente a relação entre tamanho de partícula e taxa de dissolução; isto se mostra evidente para fármacos pouco solúveis, ao passo que pouca ou nenhuma influência pode ser encontrada para fármacos altamente solúveis, uma vez que a dissolução não é o passo limitante para a absorção ⁽¹¹⁴⁾. Dessa forma o atributo intrínseco da molécula (baixa solubilidade) atrelado a um possível tamanho de partícula maior possam ter contribuído com a baixa liberação do princípio ativo pela matriz polimérica.

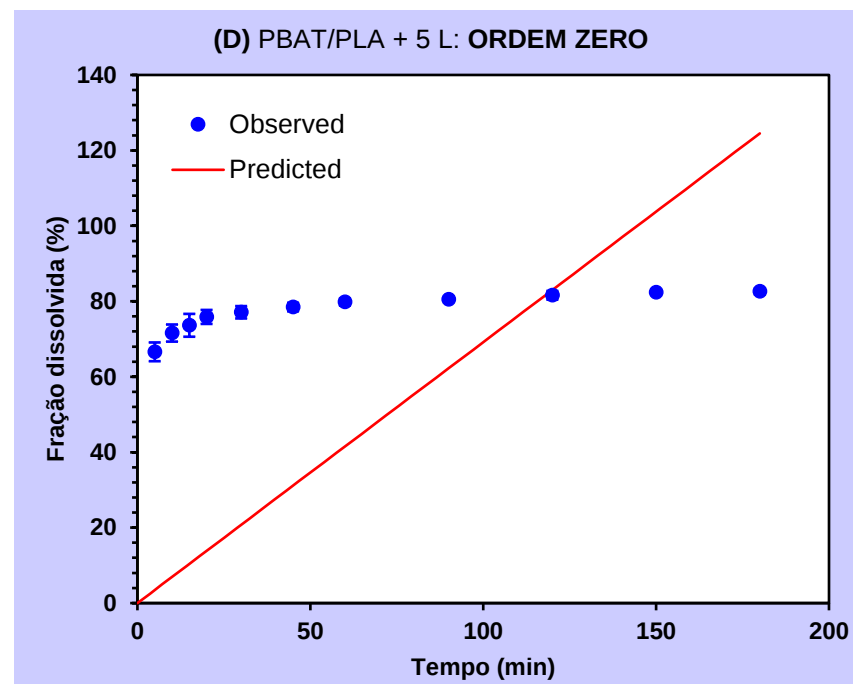
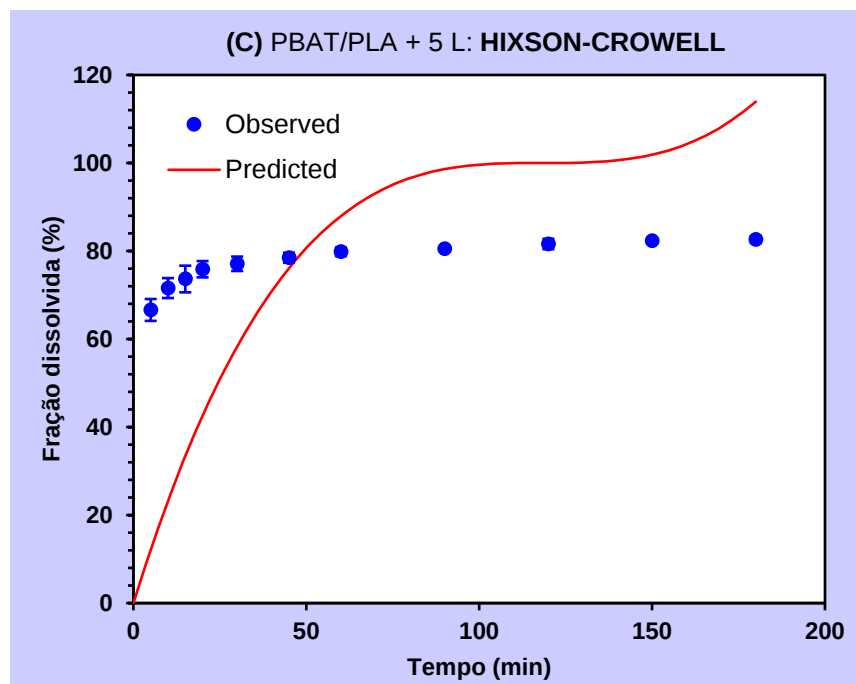
Contudo, mesmo que parte da lamotrigina não tenha sido liberada totalmente para o meio e tenha ficado retida nos filmes, isso não inviabiliza a utilização dos mesmos, já que bastaria aumentar a área superficial dos filmes para melhorar a absorção. Atualmente a lamotrigina é um fármaco altamente receitado para o controle de crises epiléticas, sua liberação prolongada é de extrema

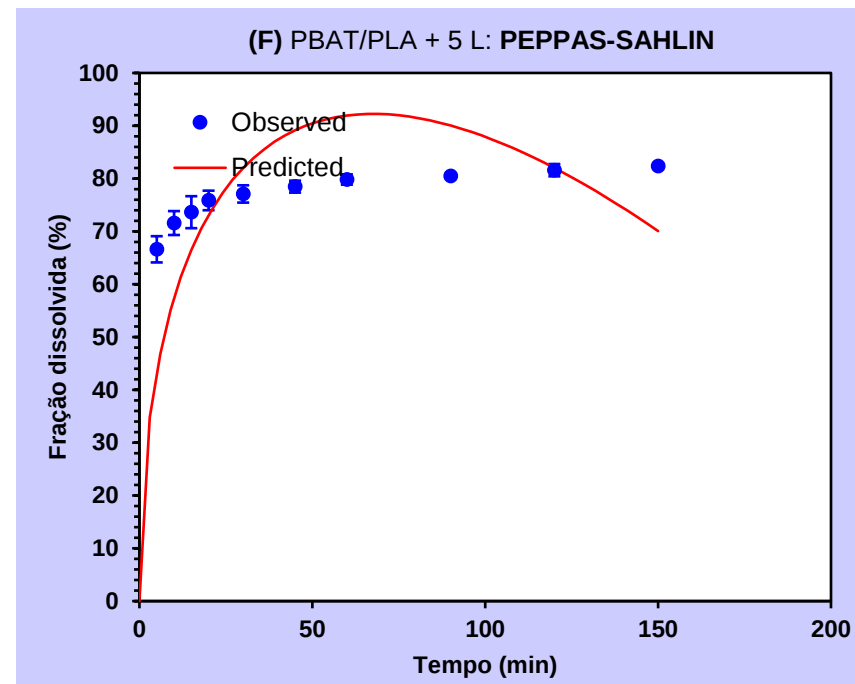
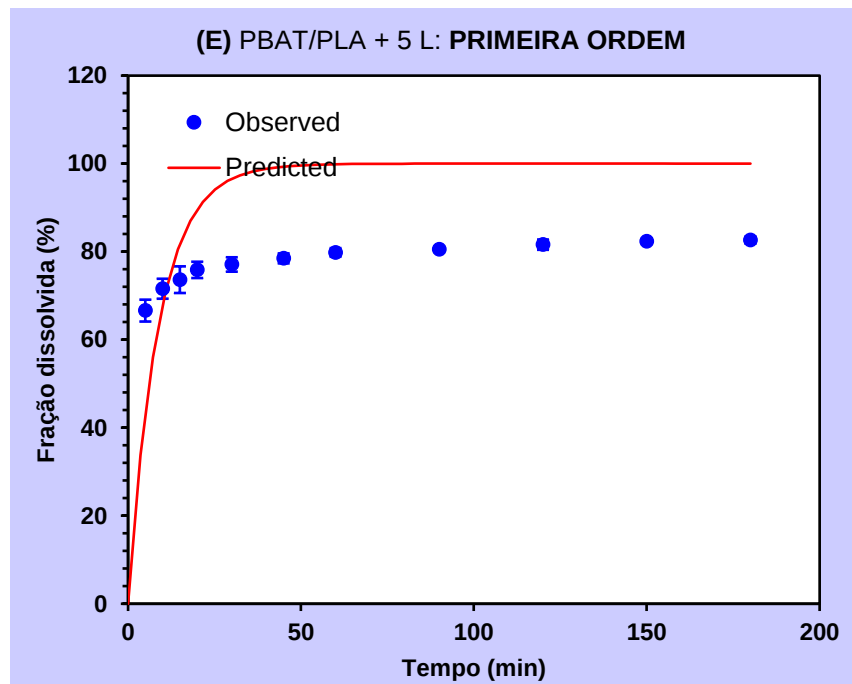
importância para a redução das quantidades de crises epiléticas, proporcionando ao paciente menos ingestão de doses terapêuticas. Diante disso, acredita-se que a liberação transdérmica do fármaco é uma alternativa em potencial que deve ser avaliada minuciosamente, uma vez que a redução das crises gera uma maior qualidade de vida ao paciente.

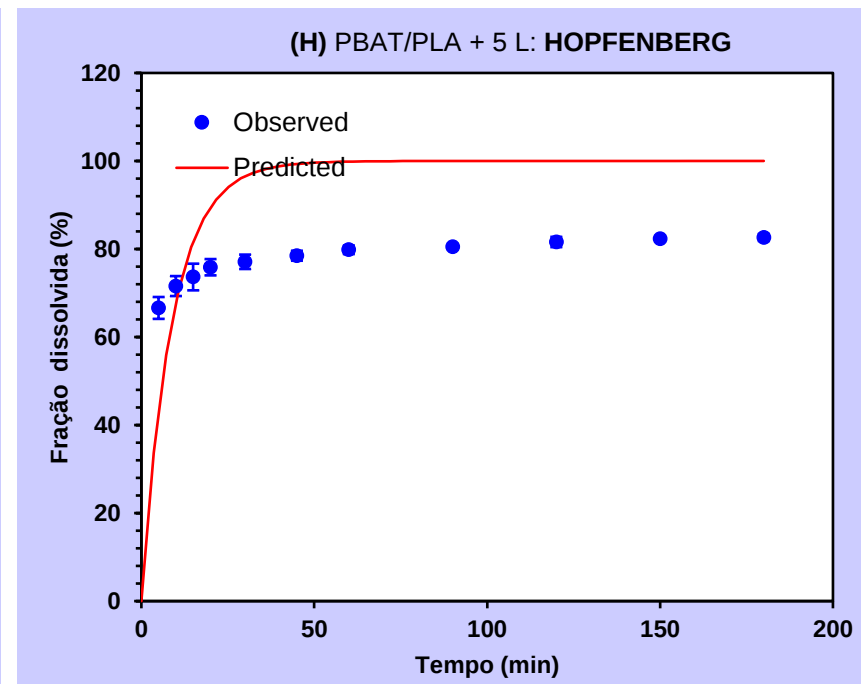
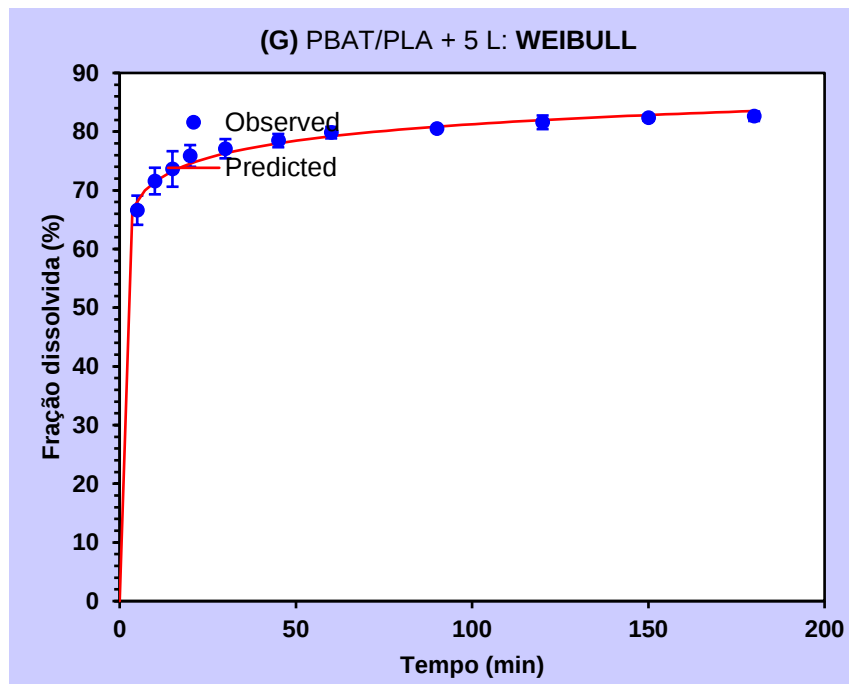
5.4.1 Modelos cinéticos de liberação

Neste estudo, o mecanismo de liberação da lamotrigina nas nanofibras de Ecovio® foi examinado com base nos modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell, Kosmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, Weibull, Hopfenberg, Makoid-Banakar e Gompertz. A figura 25 (A, B, C, D, E, F, G, H, I e J) mostra os resultados dos modelos cinéticos aplicados ao perfil de liberação encontrado para a membrana poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L). Na figura 26 (A, B, C, D, E, F, G, H, I e J) evidencia os resultados dos modelos cinéticos aplicados ao perfil de liberação encontrado para a membrana poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L). A figura 27, (A, B, C, D, E, F, G, H, I e J) exibem os resultados dos modelos cinéticos aplicados ao perfil de liberação encontrado para a membrana poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L) e por fim a figura 28 (A, B, C, D, E, F, G, H, I e J) destaca os resultados dos modelos cinéticos aplicados ao perfil de liberação encontrado para a membrana poli (adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).









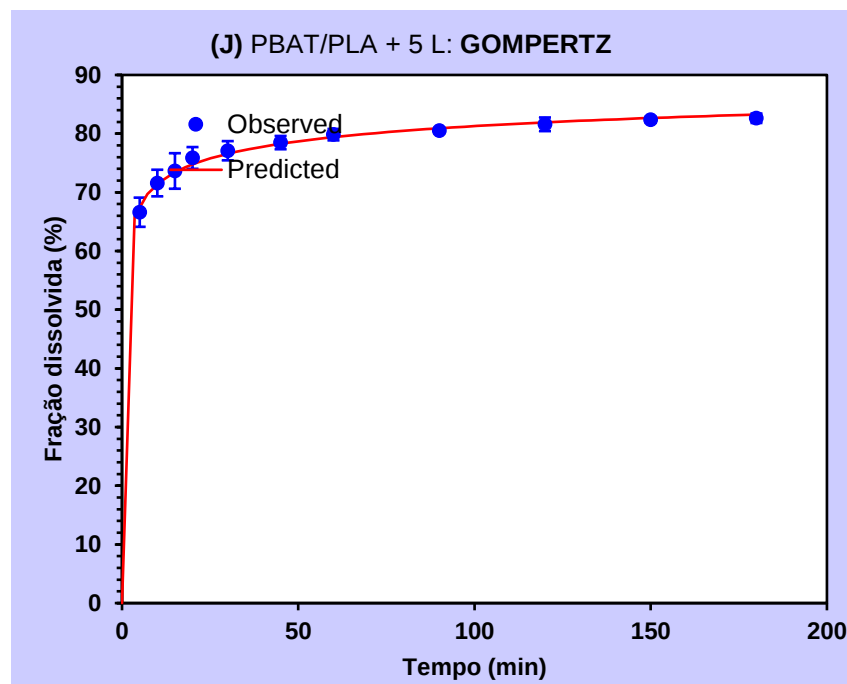
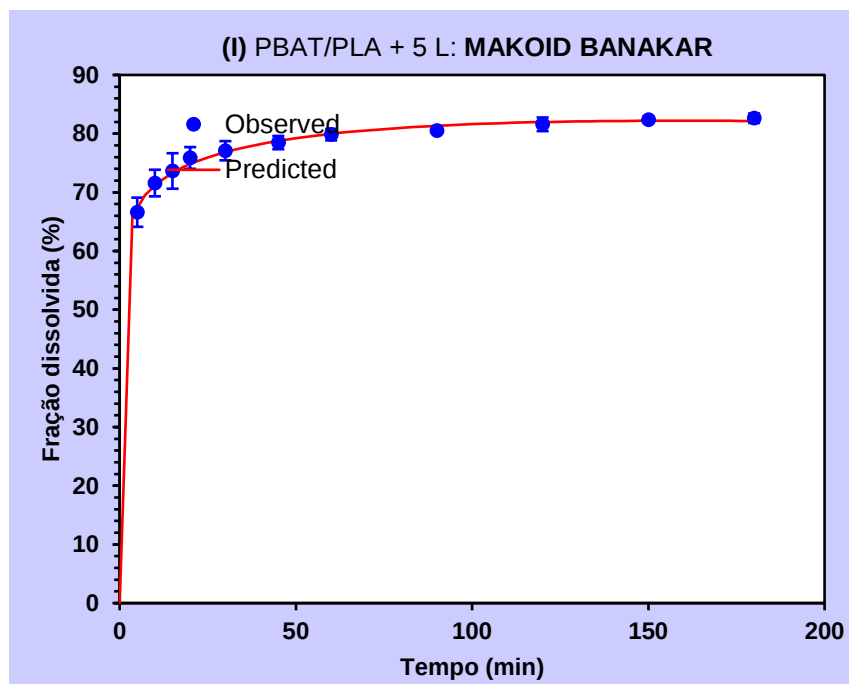
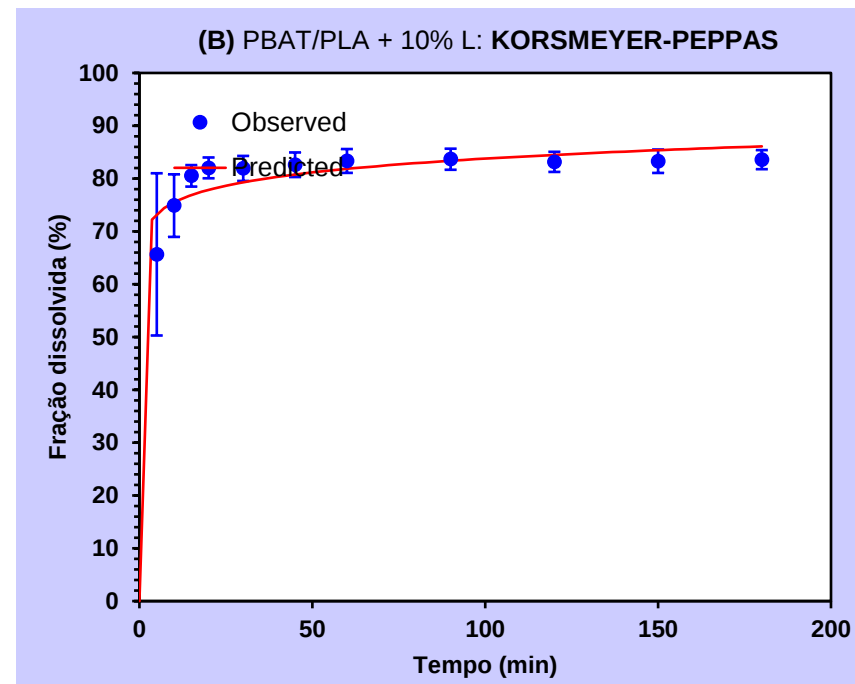
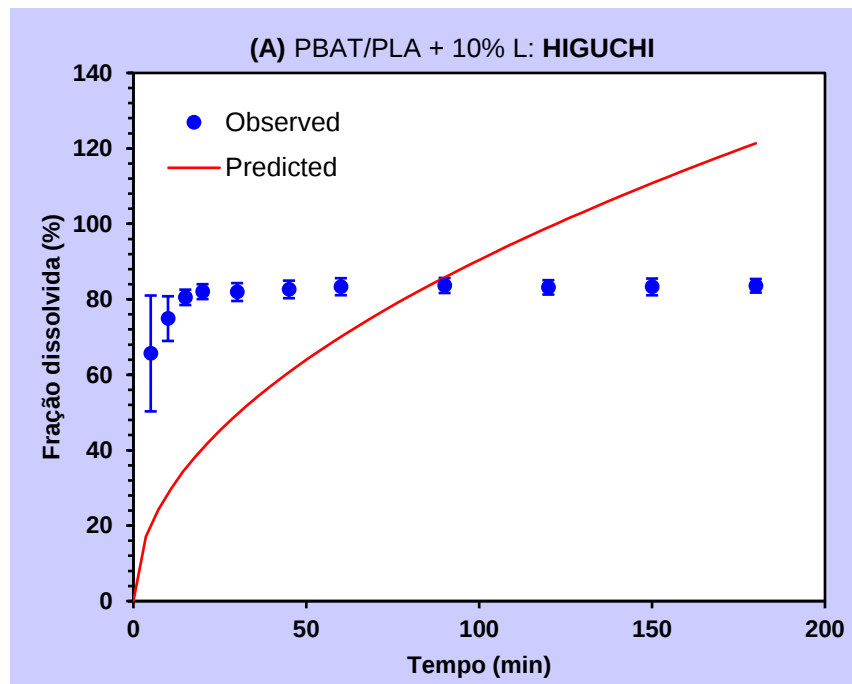
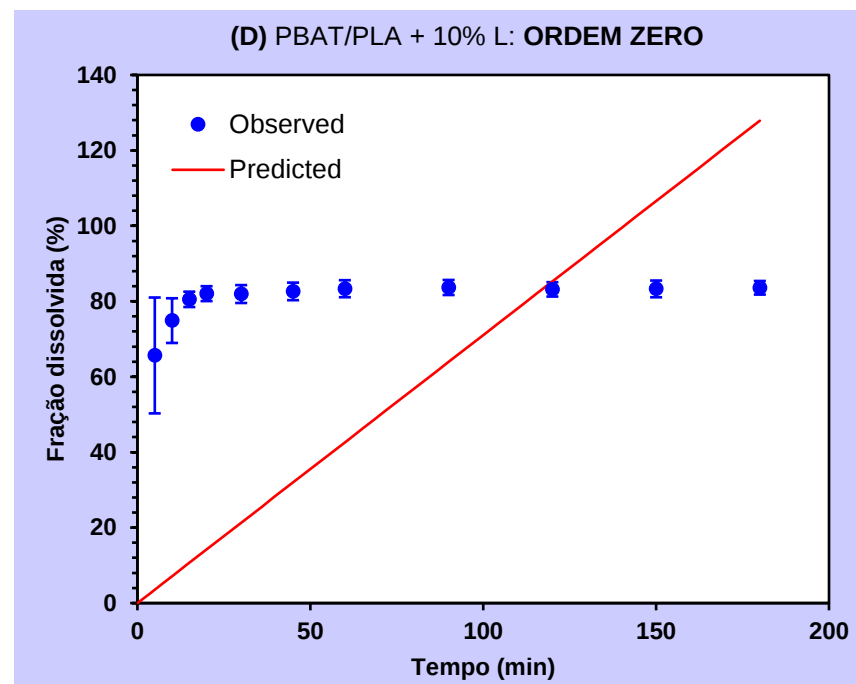
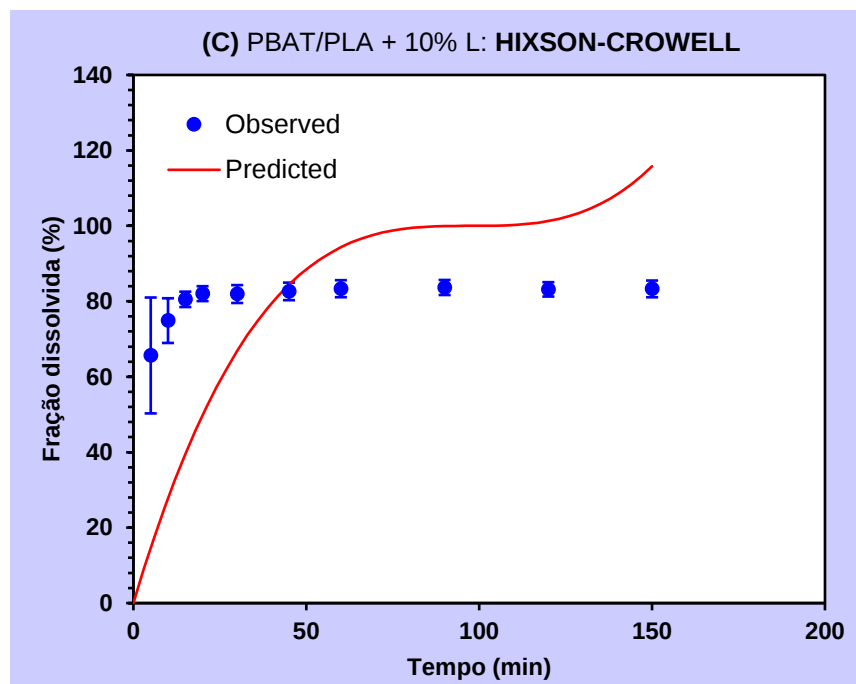
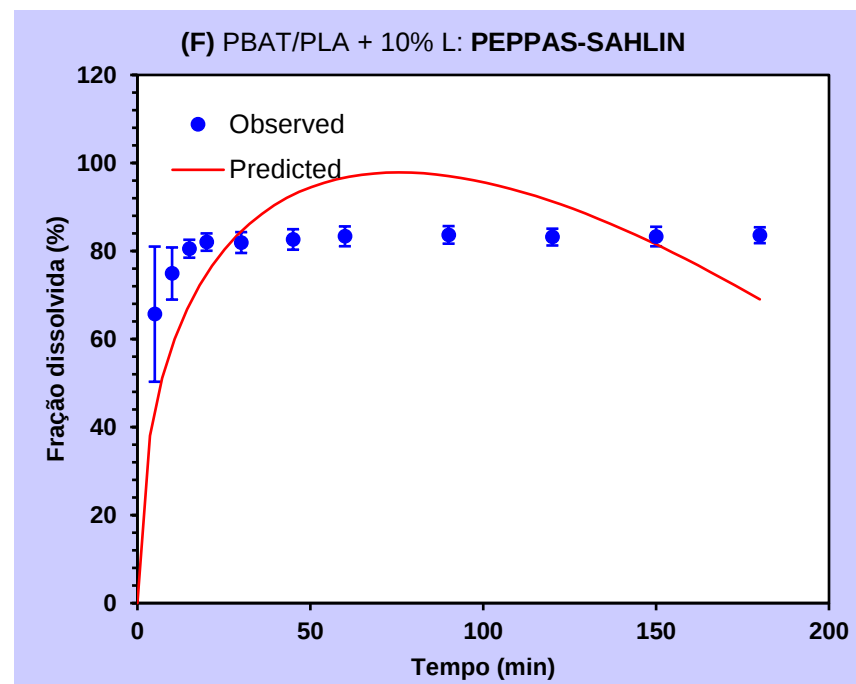
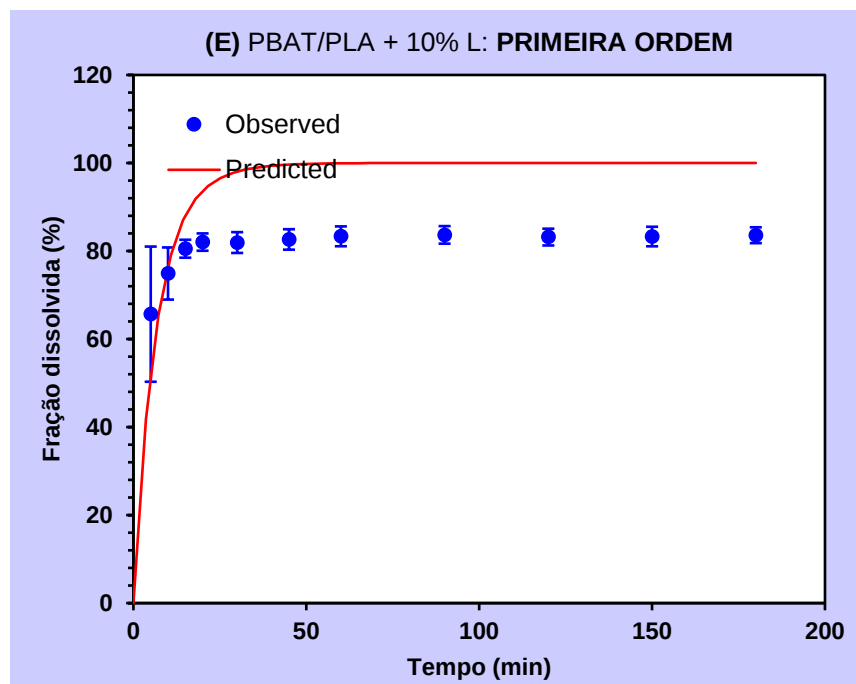
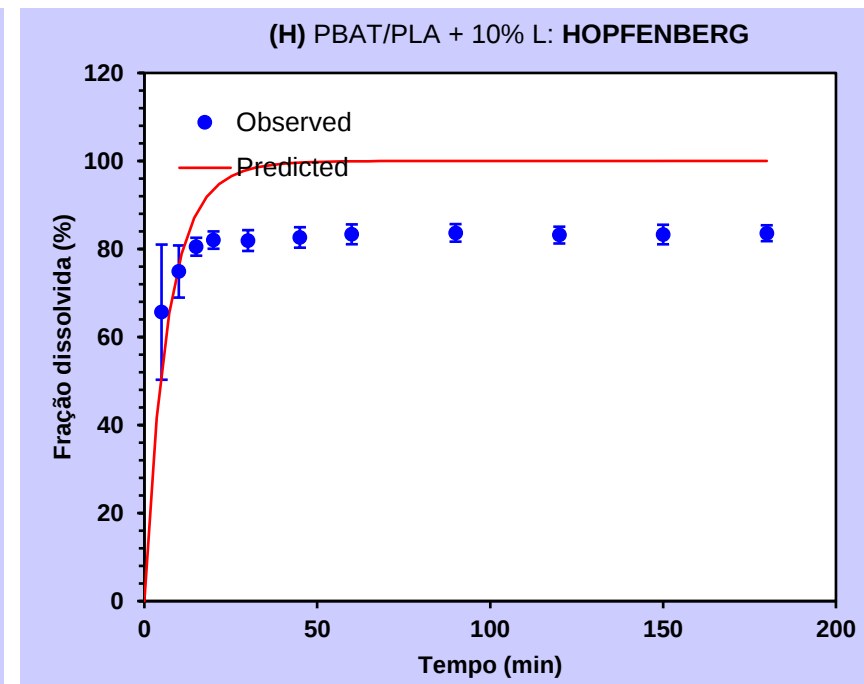
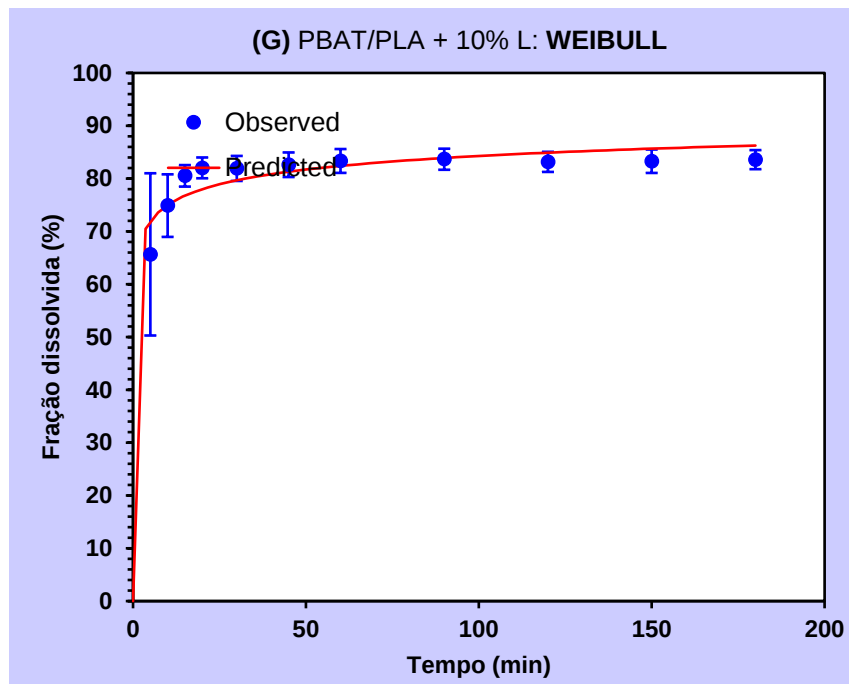


Figura 25 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L):
(A) Higuchi; **(B)** Korsmeyer-peppas; **(C)** Hixson-Crowell; **(D)** Ordem zero;
(E) Primeira ordem; **(F)** Peppas-sahlin; **(G)** Weibull; **(H)** Hopfenberg; **(I)** Makoid-Banakar; **(J)** Gompertz.









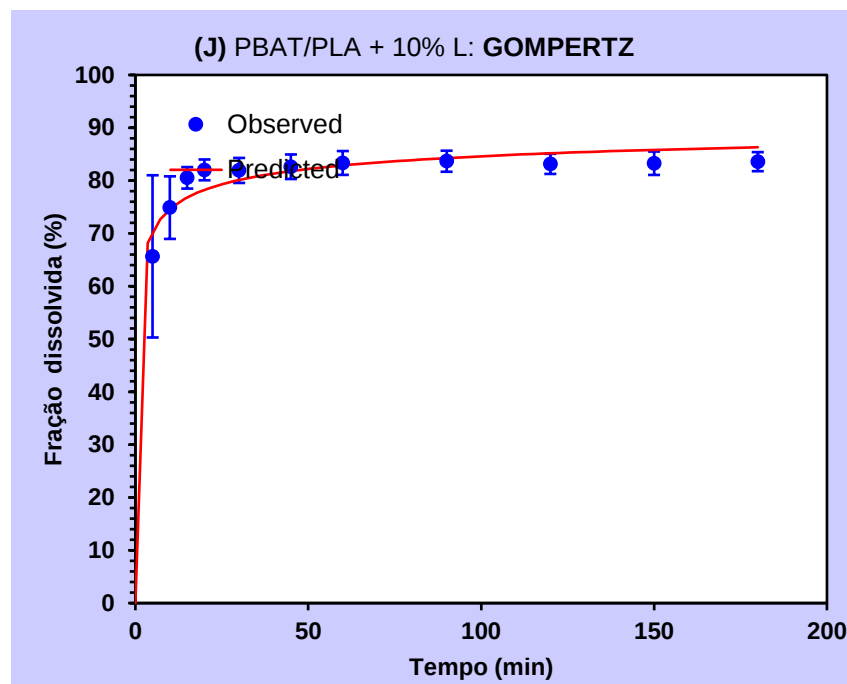
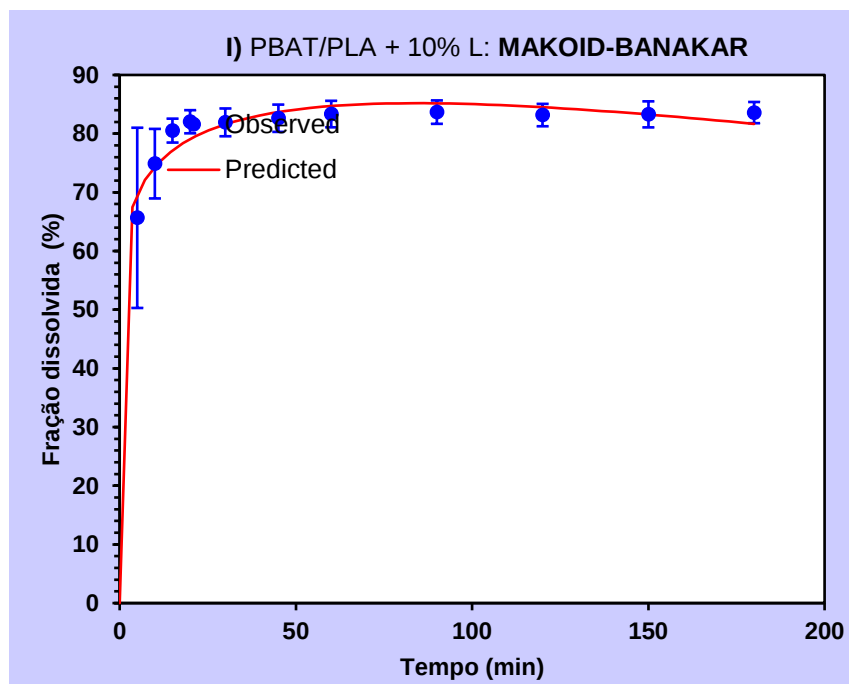
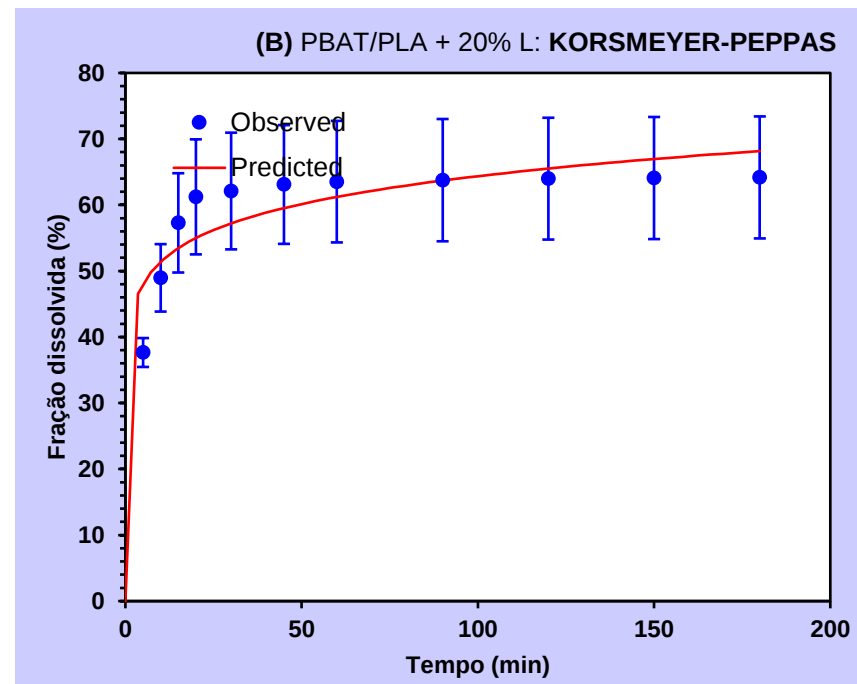
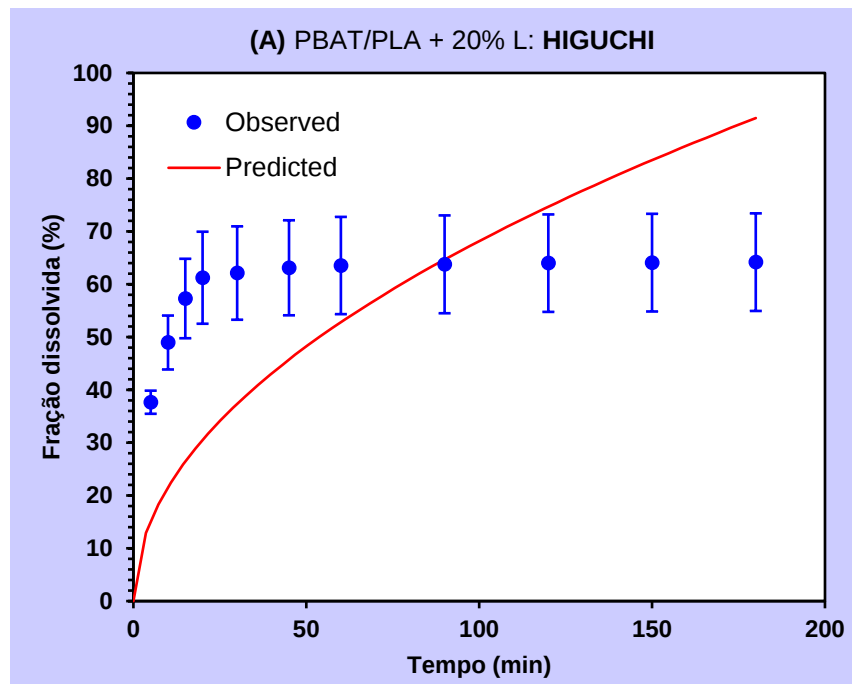
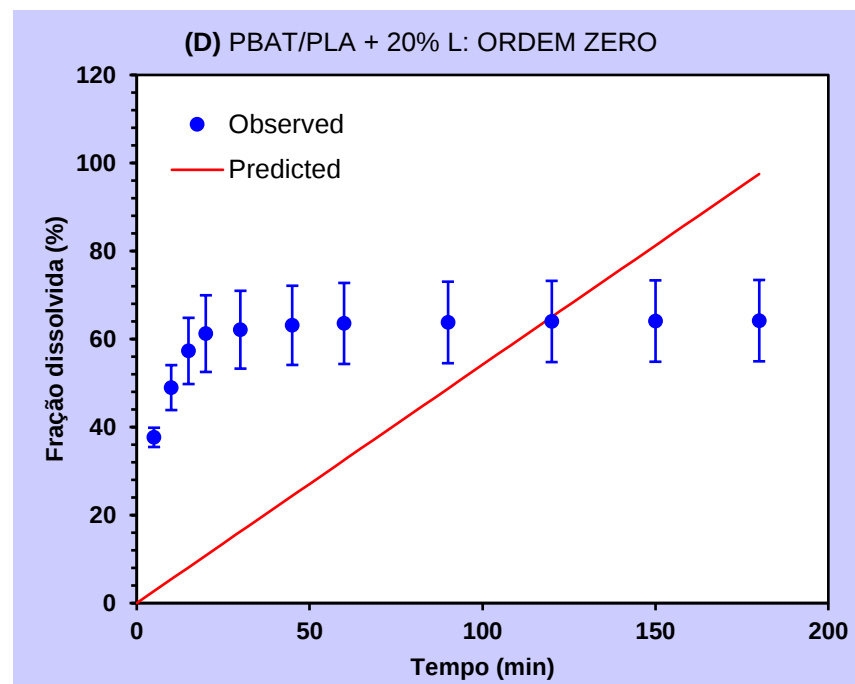
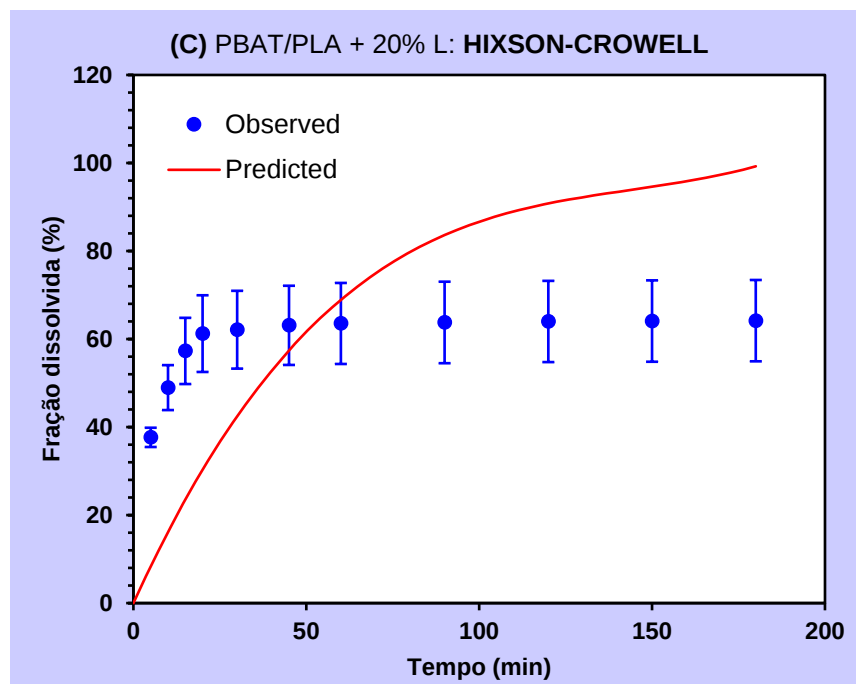
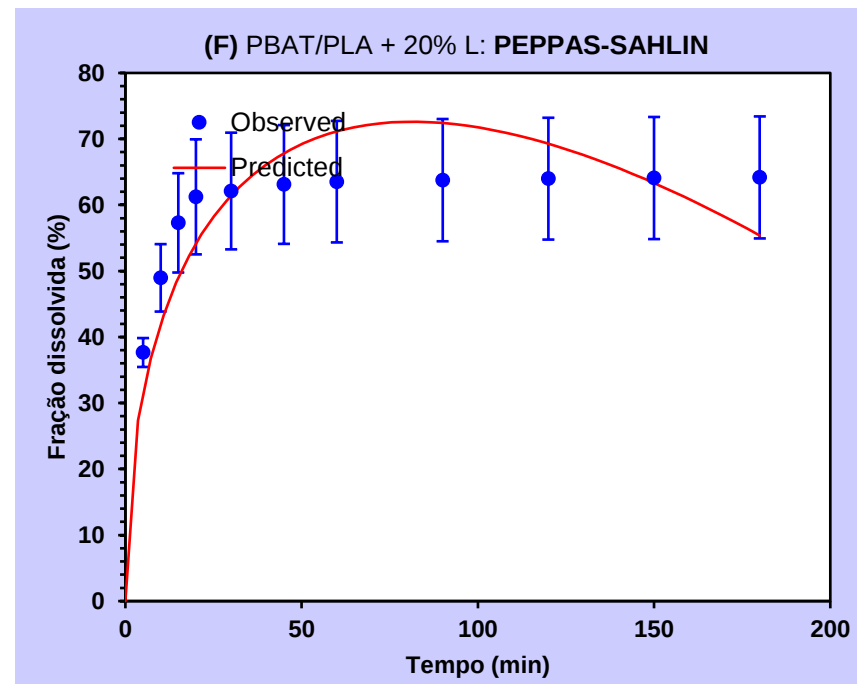
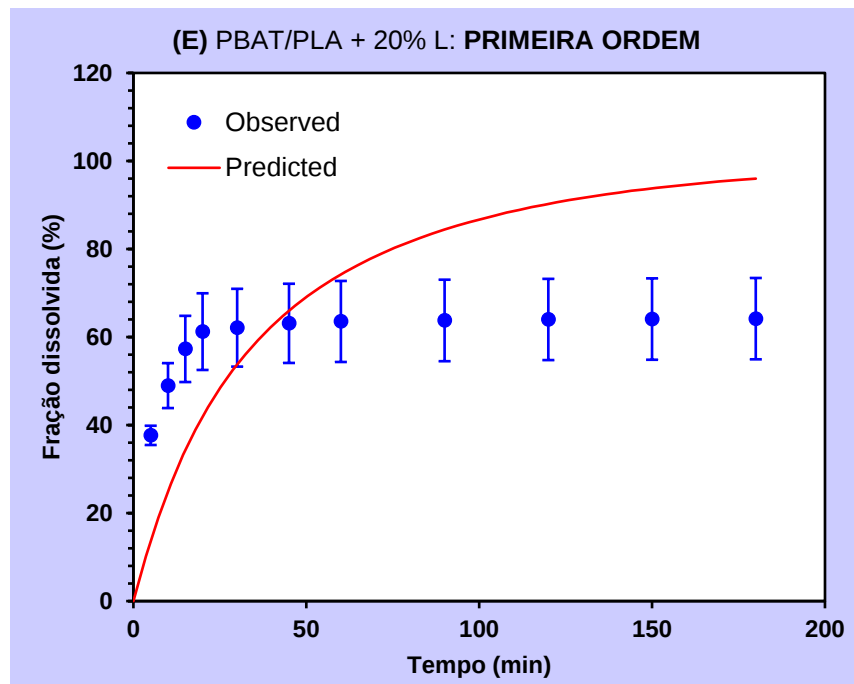
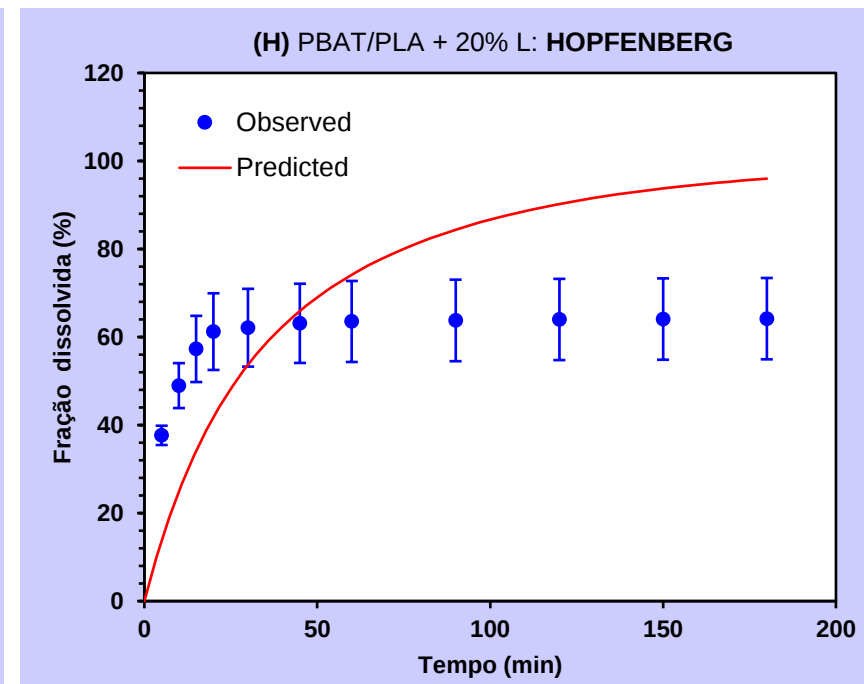
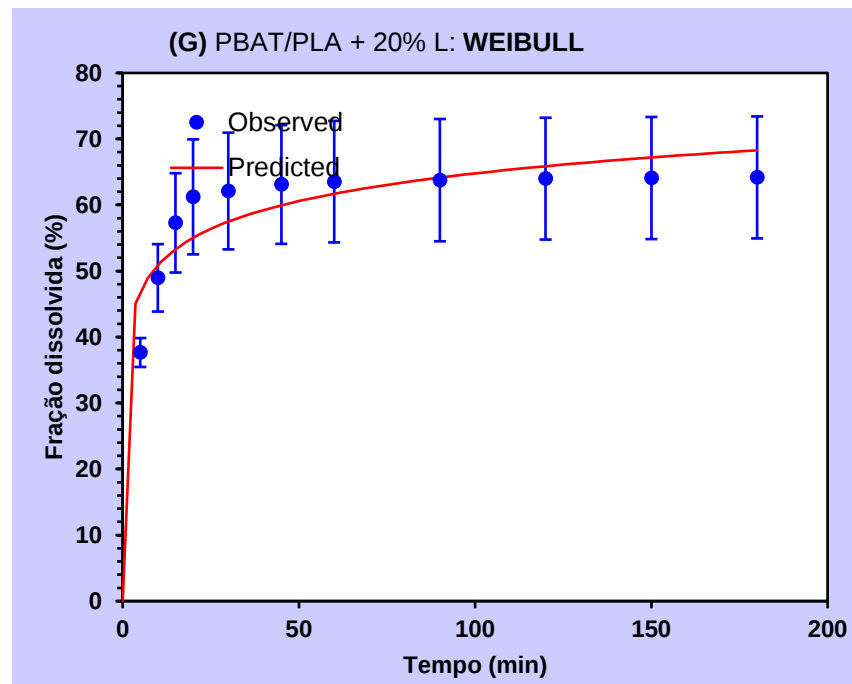


Figura 26 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L):
(A) Higuchi; **(B)** Korsmeyer-peppas; **(C)** Hixson-Crowell; **(D)** Ordem zero;
(E) Primeira ordem; **(F)** Peppas-sahlin; **(G)** Weibull; **(H)** Hopfenberg; **(I)** Makoid-Banakar; **(J)** Gompertz.









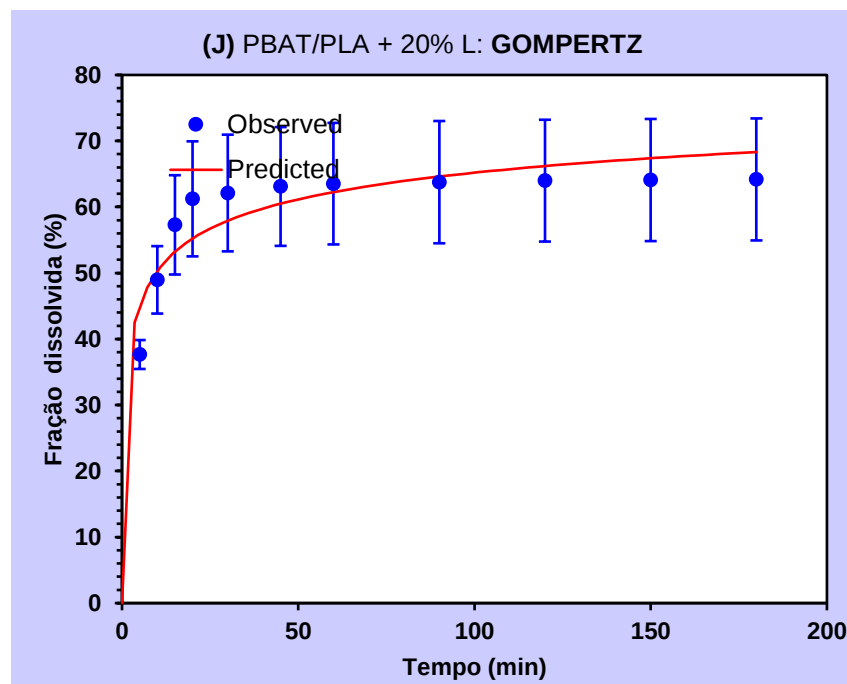
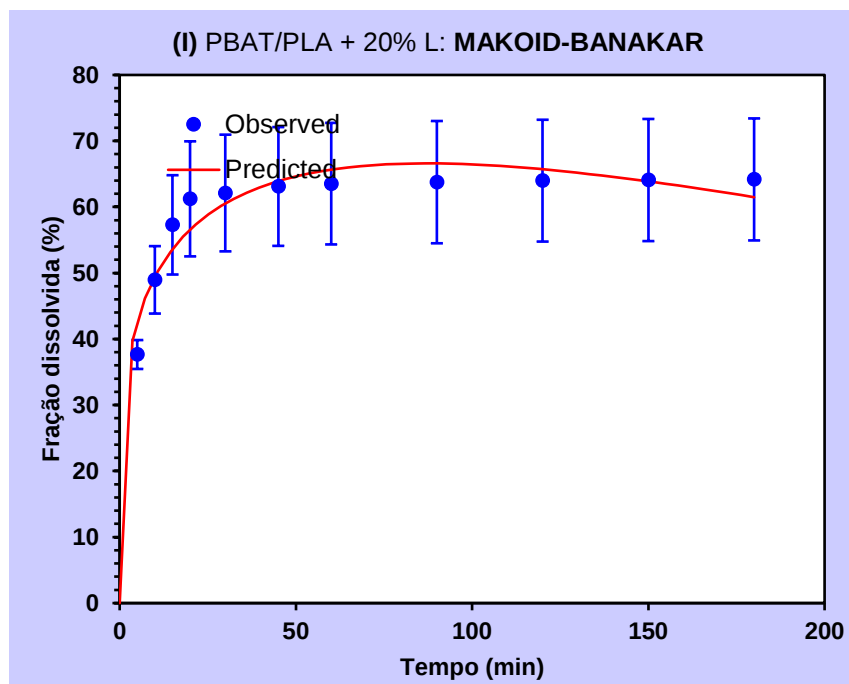
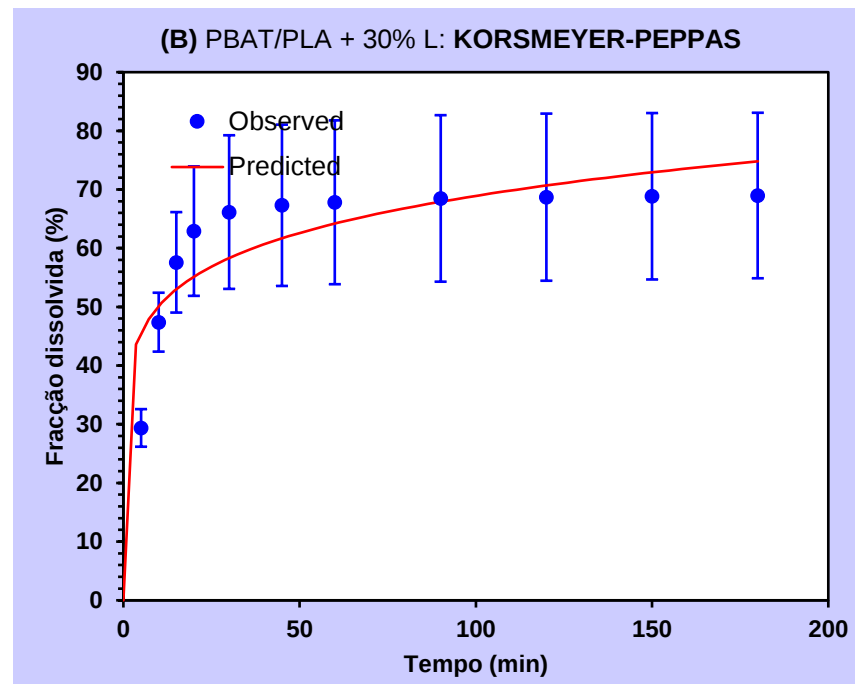
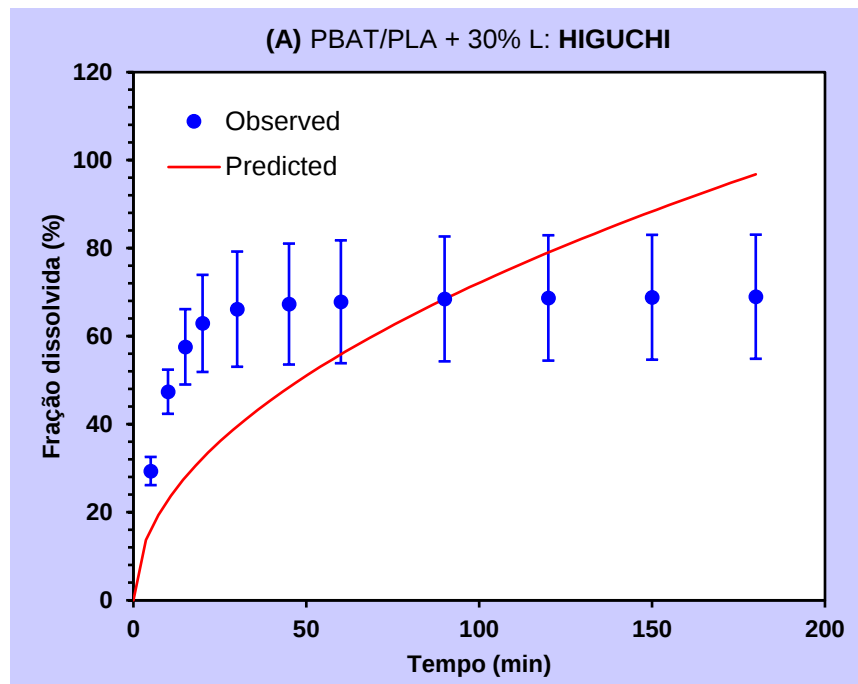
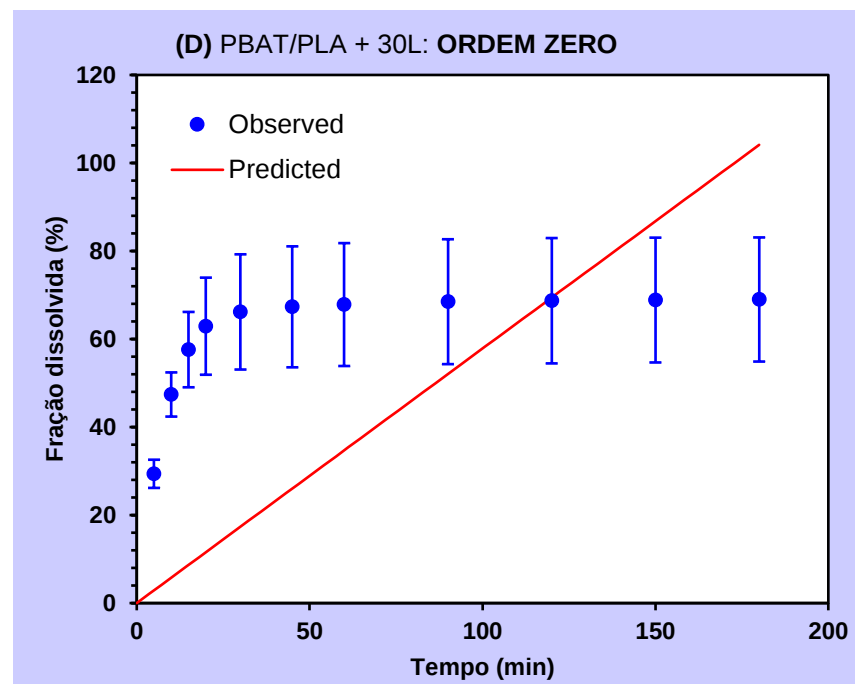
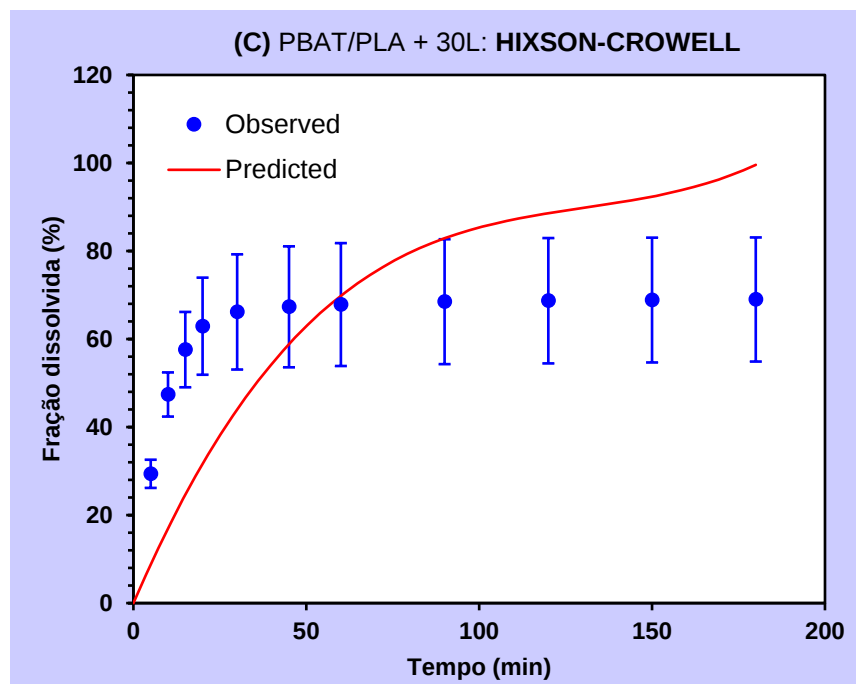
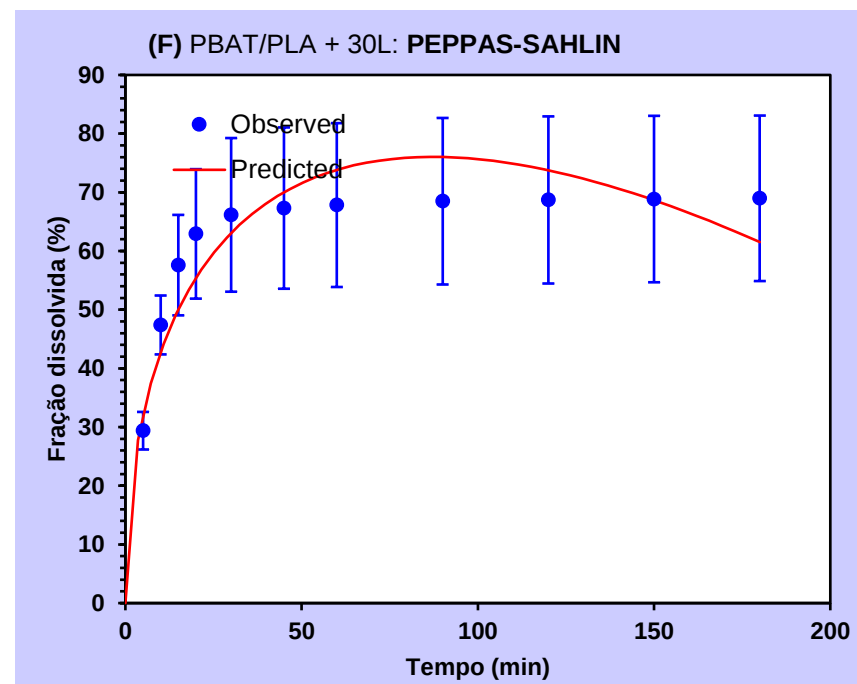
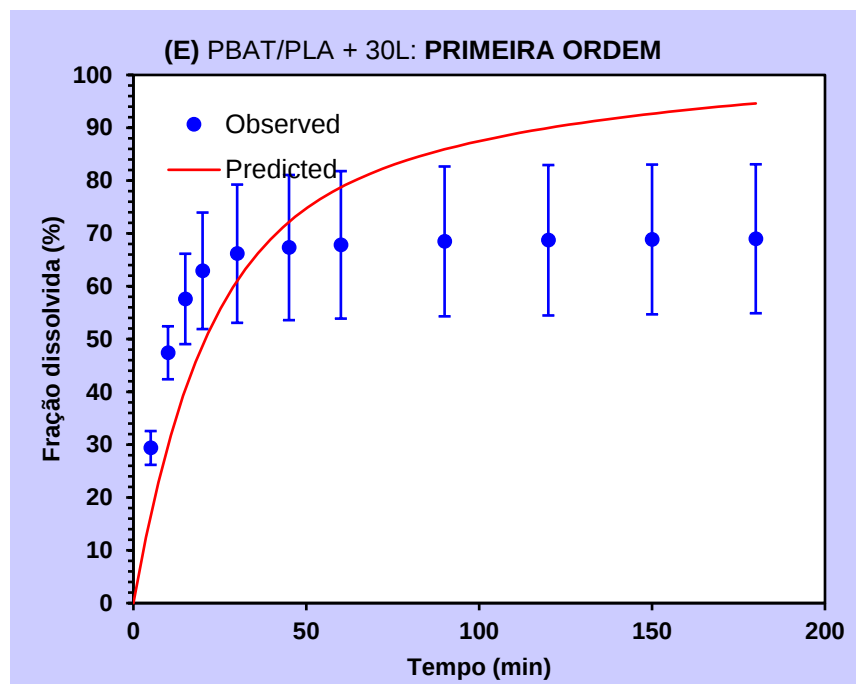
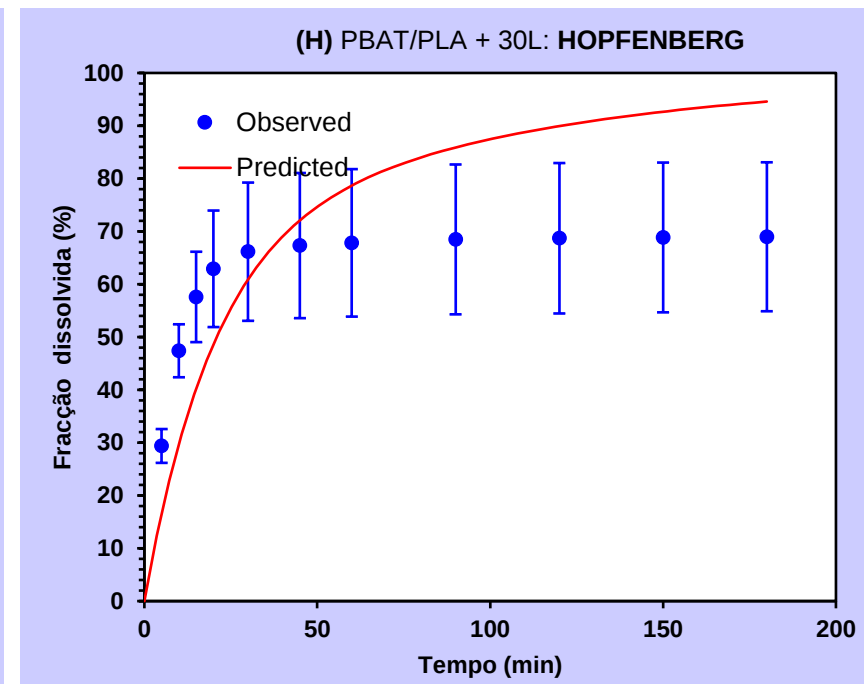
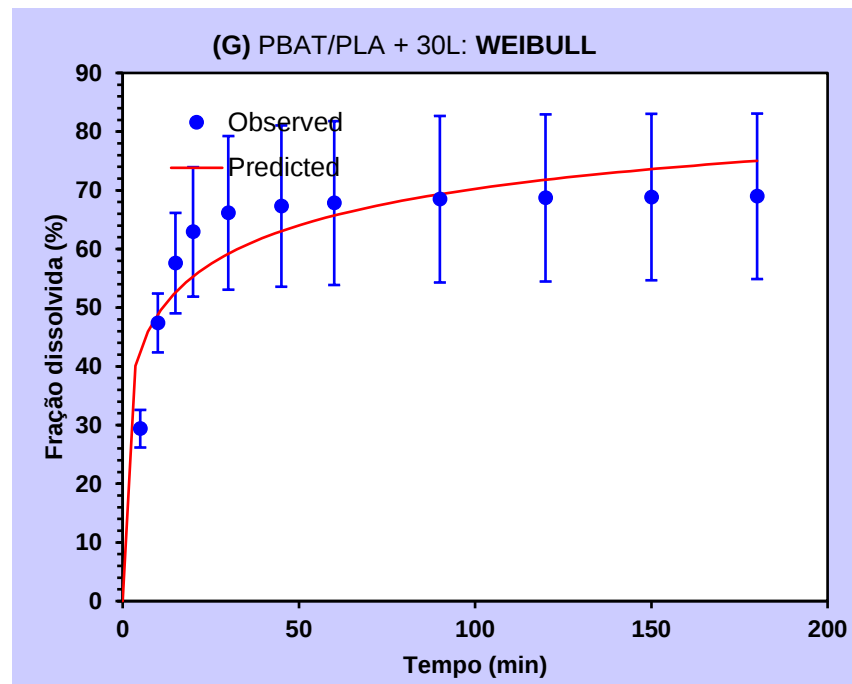


Figura 27 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L):
(A) Higuchi; **(B)** Korsmeyer-peppas; **(C)** Hixson-Crowell; **(D)** Ordem zero;
(E) Primeira ordem; **(F)** Peppas-sahlin; **(G)** Weibull; **(H)** Hopfenberg; **(I)** Makoid-Banakar; **(J)** Gompertz.









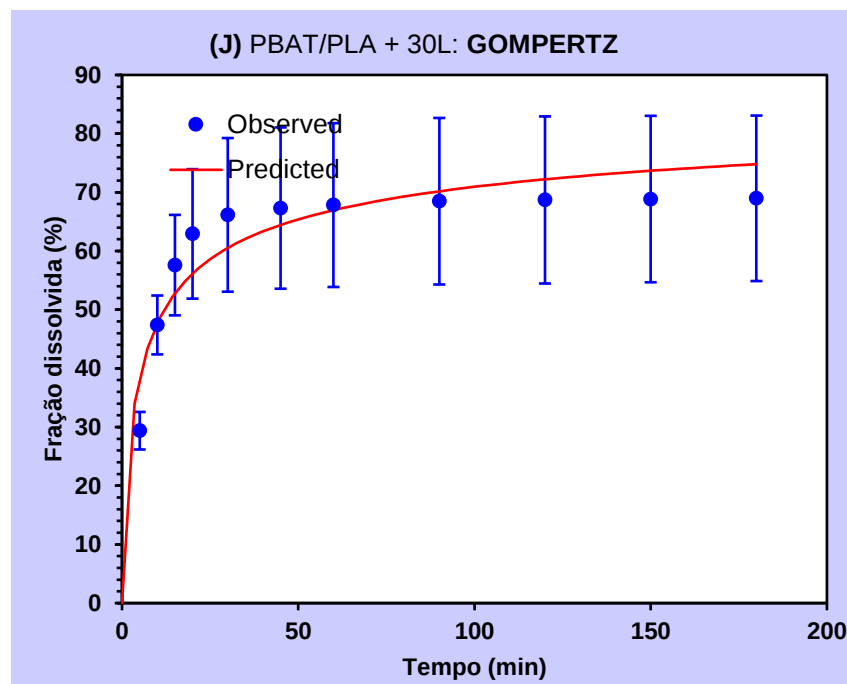
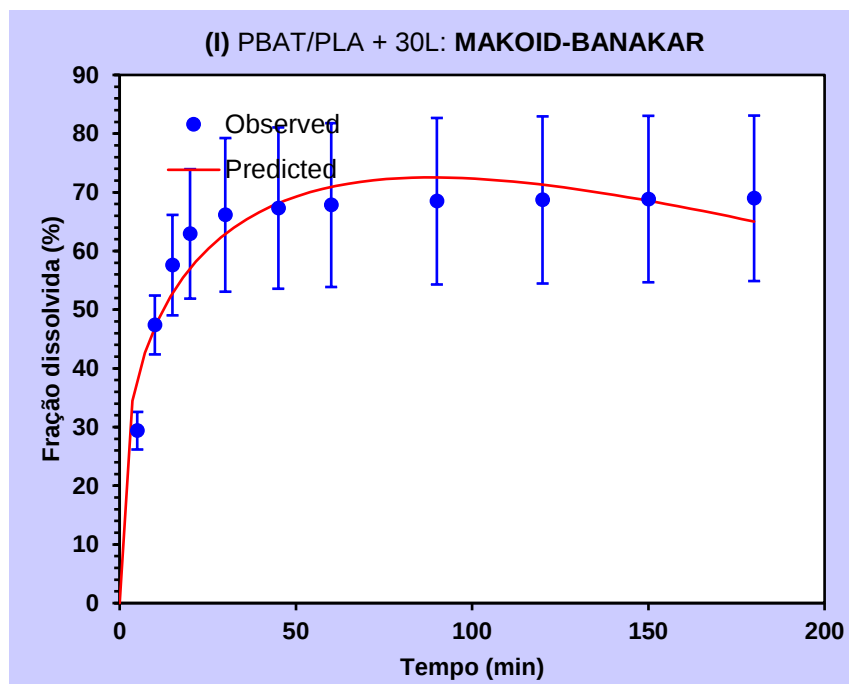


Figura 28 - Modelos cinéticos de liberação para a membrana Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L):
(A) Higuchi; **(B)** Korsmeyer-peppas; **(C)** Hixson-Crowell; **(D)** Ordem zero;
(E) Primeira ordem; **(F)** Peppas-sahlin; **(G)** Weibull; **(H)** Hopfenberg; **(I)** Makoid-Banakar; **(J)** Gompertz.

Tendo o perfil de liberação do fármaco e com o intuito de entender o mecanismo envolvido, realizou-se a aplicação dos modelos cinéticos, conforme evidenciado na tabela 10, em que por meio dos critérios calculados através do ajuste realizado nos modelos é possível predizer qual o modelo que melhor representa os dados de liberação do princípio ativo.

Tabela 10 - Parâmetros encontrados na aplicação dos modelos cinéticos.

AMOSTRAS	MODELO CINÉTICO	R	R ² AJUSTADO	AIC	PARÂMETRO DO MODELO
PBAT/PLA + 5% L	Ordem Zero	-108,895	-108,895	113,583	-
	Primeira Ordem	-13,277	-13,277	91,320	-
	Higuchi	-44,743	-44,743	103,825	-
	Korsmeyer-Peppas	0,927	0,919	32,841	-
	Hixson-Crowell	-44,674	-44,674	103,826	-
	Peppas-Sahlin	-5,583	-6,406	75,913	-
	Weibull	0,946	0,940	27,602	$\alpha = 1,071$ $\beta = 0,125$
	Hopfenberg	-13,280	-14,866	93,321	-
	Makoid-Banakar	0,971	0,963	24,174	-
	Gompertz	0,959	0,955	23,788	-
	Ordem Zero	-270,912	-270,912	114,945	-
PBAT/PLA + 10% L	Primeira Ordem	-23,990	-23,990	87,368	-
	Higuchi	-118,739	-118,739	105,505	-
	Korsmeyer-Peppas	0,660	0,622	50,060	-
	Hixson-Crowell	-100,388	-100,388	93,668	-
	Peppas-Sahlin	-19,292	-21,547	86,140	-
	Weibull	0,708	0,676	48,469	$\alpha = 0,595$ $\beta = 0,545$
	Hopfenberg	-23,994	-26,771	89,370	-
	Makoid-Banakar	0,872	0,840	40,306	-
	Gompertz	0,754	0,726	46,669	-
	Ordem Zero	-20,297	-20,297	107,117	-
	Primeira Ordem	-9,755	-9,755	97,652	-
PBAT/PLA + 20% L	Higuchi	-7,138	-7,138	96,493	-

PBAT/PLA + 30% L	Korsmeyer-Peppas	0,670	0,634	63,503	-
	Hixson-Crowell	-12,715	-12,715	101,296	-
	Peppas-Sahlin	0,268	0,187	71,727	-
	Weibull	0,706	0,673	62,241	$\alpha = 2,079$ $\beta = 0,168$
	Hopfenberg	-9,756	-10,951	99,654	-
	Makoid-Banakar	0,879	0,849	54,378	-
	Gompertz	0,756	0,729	60,138	-
	Ordem Zero	-10,677	-10,677	107,230	-
	Primeira Ordem	-4,351	-4,351	92,808	-
	Higuchi	-3,269	-3,269	95,825	-
	Korsmeyer-Peppas	0,658	0,620	71,620	-
	Hixson-Crowell	-5,913	-5,913	98,439	-
	Peppas-Sahlin	0,647	0,608	69,433	-
	Weibull	0,716	0,685	69,379	$\alpha = 1,863$ $\beta = 0,854$
	Hopfenberg	-4,352	-4,946	94,814	-
	Makoid-Banakar	0,864	0,830	63,255	-
	Gompertz	0,790	0,766	65,341	-

Fonte: Desenvolvida pela autora.

De acordo com a tabela 10, avaliando os valores encontrados para os modelos e confrontando esses resultados com o que foi observado nos gráficos do estudo cinético, pode-se concluir que o melhor ajuste foi para o modelo de Makoid-Banakar, pois apresentou os maiores valores de coeficiente de determinação (R^2), (PBAT/PLA + 5% L = 0,971; PBAT/PLA + 10% L = 0,872; PBAT/PLA + 20% L = 0,879; PBAT/PLA + 30% L = 0,864) bem como os menores valores de AIC, (PBAT/PLA + 5% L = 24,174; PBAT/PLA + 10% L = 40,306; PBAT/PLA + 20% L = 54,378; PBAT/PLA + 30% L = 63,255). Entretanto este modelo não apresenta uma interpretação física dos processos cinéticos, conforme descrito por Costa e colaboradores⁽⁸³⁾ dessa forma o mesmo não será considerado o modelo que representa a cinética de liberação das fibras do presente estudo.

O modelo de Gompertz foi o segundo modelo que apresentou valores próximos do ideal do coeficiente de determinação (R^2_{ajus}), (PBAT/PLA + 5% L = 0,959; PBAT/PLA + 10% L = 0,754; PBAT/PLA + 20% L = 0,756; PBAT/PLA + 30% L = 0,790) assim como os menores valores de AIC (PBAT/PLA + 5% L = 23,788; PBAT/PLA + 10% L = 46,669; PBAT/PLA + 20% L = 60,138; PBAT/PLA + 30% L = 65,341), entretanto o mesmo é usado para prever os perfis de liberação de princípios ativos que possuem alta solubilidade ⁽⁸³⁾, porém conforme já mencionado nos itens anteriores do trabalho, o IFA é classificado como classe II, em que apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade e dessa maneira o modelo de Gompertz também não prediz a cinética de liberação das fibras do presente estudo.

De acordo com a literatura, o modelo de Weibull é o mais comumente utilizado para comparação de perfis de liberação de fármacos em que utiliza-se matriz de entrega de fármaco, como filmes poliméricos ^(78,82). Para o modelo de Weibull, avalia-se o parâmetro β para obter mais informações sobre o comportamento de dissolução envolvido no processo.

Considerando o valor de β , observa-se que as amostras PBAT/PLA + 5% L, PBAT/PLA + 10% L e PBAT/PLA + 20% L apresentaram resultados de 0,125; 0,545 e 0,168, respectivamente, no qual indica que a liberação do fármaco foi realizada por matrizes poliméricas, corroborando com a Lei de Fick, em que $\beta < 0,75$. Já para a amostra PBAT/PLA + 30% L, o valor de β obtido foi de 0,854 e quando valores de β estão entre 0,75 e 1 ($0,75 < \beta < 1$), o mecanismo de liberação/dissolução envolvido se dá por meio de difusão e entumescimento, ou seja, a contribuição de outro mecanismo deve ser considerada ⁽¹¹⁵⁾. Dessa forma, pode-se concluir que a matriz polimérica de Ecovio® contendo Lamotrigina aplica-se melhor ao modelo de Weibull, corroborando com os dados obtidos experimentalmente.

5.5 Estudo de permeação

Os espectros foram obtidos em triplicatas no tecido epidérmico e dérmico após o contato da epiderme com fibras Ecovio®-Lamotrigina contendo 5%, 10%, 20% e 30% de fármaco nas regiões espectrais do ultravioleta e do visível, com

variação de comprimento de onda de 250 - 500 nm. A espessura do tecido que contribui para o sinal fotoacústico é obtido pelo cálculo do comprimento de difusão térmica (μ_s). A difusividade térmica do tecido, foi determinada previamente pelo Programa de Pós-Graduação em Física (PFI-UEM) pertencente ao Departamento de Física (DFI-UEM). A difusividade térmica do tecido garante que as leituras sejam realizadas próximas as superfícies nas quais a luz é incidente, comparado com a espessura média das amostras.

A figura 29 apresenta os espectros de absorção óptica das fibras (PBAT/PLA + 5% L), (PBAT/PLA + 10% L), (PBAT/PLA + 20% L) e (PBAT/PLA + 30% L). As fibras apresentam bandas de absorção características até 375 nm. A detecção dessa banda ao longo da espessura do tecido é um marcador da presença da substância topicamente aplicada.

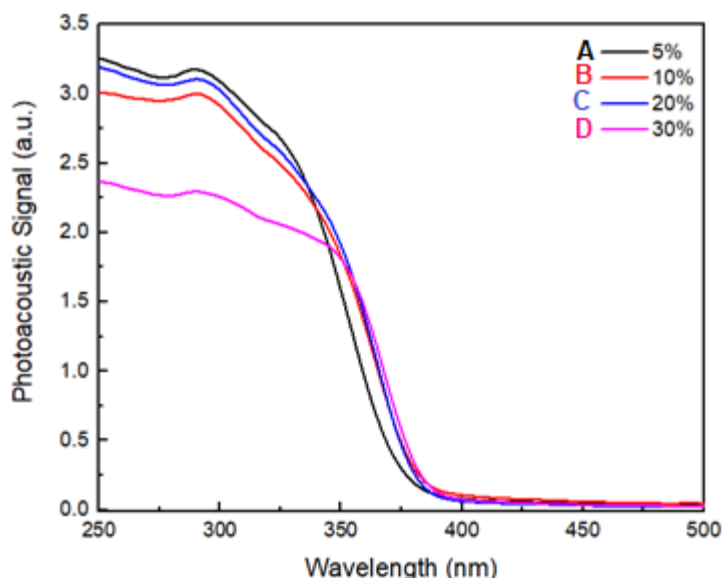


Figura 29 – Espectros de absorção óptica das fibras Ecovio® - Lamotrigina contendo: (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 5% L)** **(B)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 10% L)** **(C)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 20% L)** **(D)** Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% **(PBAT/PLA + 30% L).**

Os resultados em função da profundidade de penetração são apresentados na figura 30, na qual apresenta a média dos espectros de absorção óptica da superfície epidérmica em comparação com a superfície dérmica controle e após 1 hora e 6 horas da aplicação das fibras.

Nota-se a presença do ativo pelo aumento de intensidade na região característica de absorção do material em comparação à pele controle em todas

as superfícies epidérmicas. Todavia, a visualização na derme pode ser observada apenas na fibra PBAT/PLA + 5% L, correspondendo a permeação do mesmo. Dessa forma, a fibra com 5%, com uma concentração menor de fármaco permeia mais quando comparado as demais fibras com proporções maiores de fármaco, o que indicaria um resultado melhor para a fibra contendo 5% de ativo, corroborando com os resultados obtidos no estudo de liberação (item 5.4 – Figura 19), no qual a fibra liberou 83% de ativo. Ademais, observa-se que as nanofibras PBAT/PLA + 20% L e PBAT/PLA + 30% L, apresentaram traços da forma morfológica tipo cristalina o que pode justificar a menor biodisponibilidade do fármaco, visto que substâncias mais cristalinas tendem a ser mais insolúveis, uma vez que compostos cristalinos apresentam maior energia de ligação dificultando a solubilização ⁽¹¹⁶⁾.

A partir da figura 30, observa-se que as fibras com quantidades maiores de fármaco são retidas em uma quantidade maior na epiderme do que na derme, mesmo a derme possuindo massa consideravelmente maior em relação a epiderme, o que pode indicar que as fibras interagem mais com as células da epiderme, uma vez que as membranas precisam primeiro intumescer para depois ocorrer a difusão do ativo para a pele ⁽¹¹⁷⁾. Ademais, considerando a baixa solubilidade da lamotrigina em clorofórmio, em uma solução contendo o solvente, o polímero e o fármaco, este deverá interagir melhor com o polímero, favorecendo uma alta concentração do fármaco no interior das fibras poliméricas, levando a uma baixa disponibilidade para ser liberado no meio de dissolução ⁽¹¹⁸⁾ e dessa forma reduzindo a permeabilidade em concentrações mais altas do ativo, uma vez que esse efeito fica mais acentuado em altas quantidades de ativo.

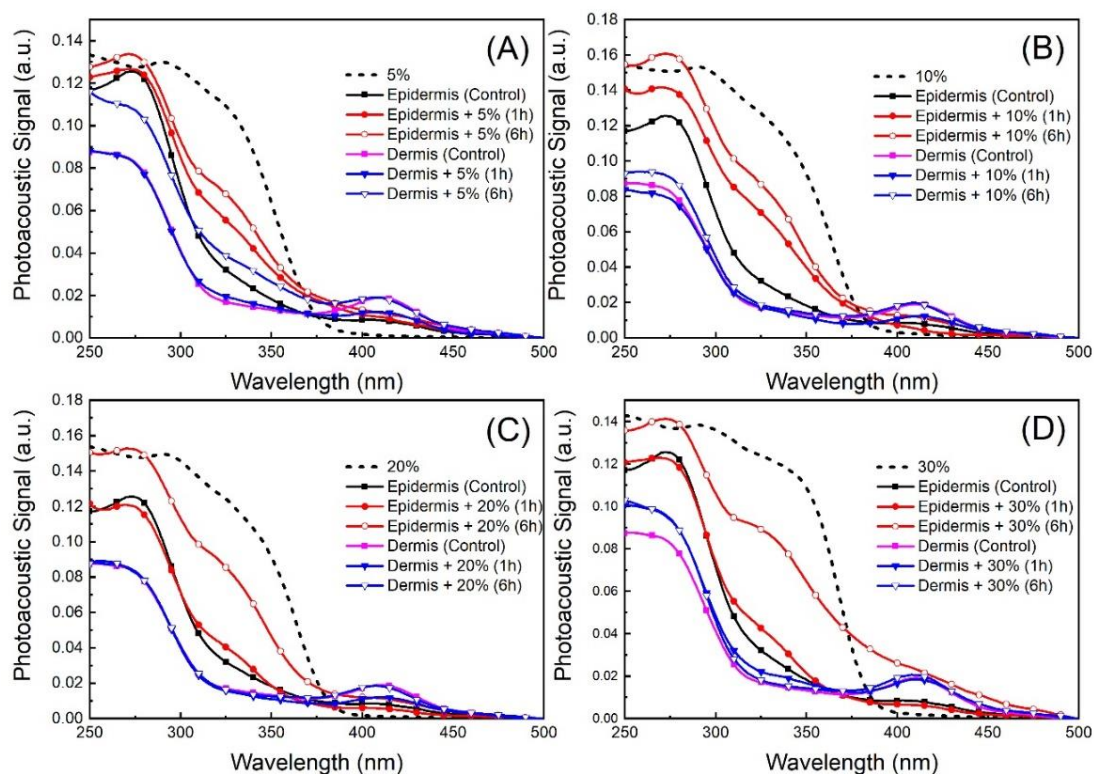


Figura 30- Espectros de absorção óptica da epiderme e derme controle e após 1 hora e 6 horas da aplicação das fibras, sendo (A) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 5% L); (B) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 10% L); (C) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 20% L) e (D) Poli(adipato de butileno)-co-(tereftalato)/ácido polilático 15% (PBAT/PLA + 30% L).

Com o intuito de facilitar a biodisponibilidade do ativo, diversas técnicas estão sendo desenvolvidas, como por exemplo, a técnica de eletrofiação, utilizada no presente trabalho, que contribui para o aumento da solubilidade de ativos, o que foi evidenciado no estudo de Megliorini 2018 ⁽¹¹⁸⁾, no qual avaliou a liberação de nitrofurazona pelas técnicas de *casting* e eletrofiação. Como resultado ele obteve que o filme eletrofiado liberou 100% do nitrofurazona enquanto a o filme obtido por *casting* pode-se observar uma liberação de aproximadamente 60%. O autor justifica que essa diferença pode ser ocasionada devido ao tamanho de partícula do nitrofurazona, que com a eletrofiação tende a ser menor, aumentando a solubilidade do mesmo em solução.

Para fármacos de baixa solubilidade aquosa, como os pertencentes à classe II, a velocidade de dissolução é geralmente a etapa mais lenta e exerce, portanto, um efeito limitante na sua absorção. Por isso, esses fármacos têm se

tornado um problema crescente quanto se trata de obter uma dissolução satisfatória no trato gastrointestinal, necessária para garantir uma boa biodisponibilidade ^(119,120).

Diante do supracitado, nota-se a importância de serem desenvolvidos procedimentos e processos capazes de promover uma melhor disponibilidade do fármaco para que o mesmo possa exercer sua ação farmacológica.

6. CONCLUSÃO

As fibras de Ecovio® eletrofiadas contendo lamotrigina nas concentrações de 5%, 10%, 20% e 30% foram desenvolvidas e preparadas de forma eficaz, uma vez que todas apresentaram boa solubilidade do fármaco ao polímero e formaram membranas uniformes e capazes de serem dissolvidas em solução de fosfato de sódio 0,06 M pH 4,5. Através das análises morfológicas, térmicas, de raio-x e espectroscopia na região do infravermelho, foi possível caracterizar as membranas e analisar a interação da lamotrigina com o polímero utilizado.

Posteriormente, através das análises de liberação, avaliou-se os modelos cinéticos que melhor se aplicariam ao perfil de dissolução do fármaco e ficou determinado que o modelo de Weibull foi o mais adequado, visto que é o modelo comumente utilizado para comparação de perfis de liberação de fármacos em que utiliza-se matriz de entrega de fármaco, como filmes poliméricos.

Em busca de um novo dispositivo de liberação prolongada, o conjunto de resultados apresentados permite concluir que as matrizes de Ecovio®-Lamotrigina estudadas apresentam um conjunto de características que as tornam potenciais candidatas para o uso em sistema de liberação prolongada para aplicação dérmica/transdérmica de princípios ativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003. Pag. 14 0.
2. WILDING, I.R. **Site-specific drug delivery in the gastrointestinal tract**. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., v.17, n.6, p.557-620, 2000.
3. ALLEN Jr., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
4. PILLAY, Viness; DOTT, Clare; CHOONARA, Yahya E.; TYAGI, Charu; TOMAR, Lomas; KUMAR, Pradeep; DUTOIT, Lisa C.; NDESENDO, Valence M. K.. **A Review of the Effect of Processing Variables on the Fabrication of Electrospun Nanofibers for Drug Delivery Applications**. Journal Of Nanomaterials, [S.L.], v. 2013, p. 1-22, 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/789289>.
5. BHARDWAJ, N. and S.C. Kundu, **Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique**. Biotechnol Adv, 2010. 28(3): p. 325-47.
6. ANTUNES LR, Breitenbach GL, Pellá MCG, Caetano J, Dragunski DC. **Electrospun poly(lactic acid) (PLA)/poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT) nanofibers for the controlled release of cilostazol**. Int J Biol Macromol. 2021 Jul 1;182:333-342. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.174. Epub 2021 Mar 30. PMID: 3379858
7. CHAKRABORTY, S., et al., **Electrohydrodynamics: a facile technique to fabricate drug delivery systems**. Advanced drug delivery reviews, 2009. 61(12): p. 1043-1054.
8. WANG, Y., et al., **Electrospinning of polymer nanofibers with ordered patterns and architectures**. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2010. 10(3): p. 1699-706.
9. 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
10. ZIMMERMAN, L.M. and I. Veith, **Great ideas in the history of surgery**. 1993: Norman Publishing.
11. BANERJEE, S., et al., **Aspect of Adhesives in Transdermal Drug Delivery Systems**. International Journal of Adhesion and Adhesives, 2014. 50: p. 70-84.
12. RUBY, P.K., S.M. Pathak, and D. Aggarwal. **Critical attributes of transdermal drug delivery system (TDDS)a generic product development review**. Drug Dev Ind Pharm, 2014. 40(11): p. 1421-8.

13. SAWAMURA, A.M.S et al. **Sistemas Terapêuticos Transdérmicos**. Arquivo Apadec. 2004, Vol. 8, pp. 40-47.
14. KELEB, E. et al. **Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation**. **International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences**. 2010, pp. 201-210.
15. MURTHY, S., SHIVAKUMAR, H. **Topical and Transdermal Drug Delivery**. **Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems**. 1^a. Elsevier, 2010, 1, pp. 1-36.
16. ROBINSON, J. e LEE, V. **Controlled Drug Delivery - Fundamentals and Applications**. 2^a edição. Informa Healthcare, 2009. pp. 523-549. Vo-s. 20 - Drugs and The Pharmaceutical Sciences.
17. SEELEY, R. R. et al. **Anatomia e Fisiologia**. 6^a. Lusociência, 2003. pp. 150-155.
18. KAMOUN, E.A., E.S. Kenawy, and X. Chen. **A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings**. *Journal of Advanced Research*, 2017. 8(3): p. 217-233.
19. PIRES DIAS, Ana Raquel. **SISTEMAS TRANSDÉRMICOS**. 2013. 49 p. Dissertação para mestrado — UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS, LISBOA, 2013.
20. Disponível em: www.chemeng.tsinghua.edu.cn/research/divisions/biochem/Lab_biochem. Acesso em: 29/05/2023
21. BENSON, H. A. E. Skin Structure, Function, and Permeation. BENSON, H.A.E. e WATKINSON, A.C. **Transdermal and Topical Drug Delivery - Principles and Practice**. Wiley, 2012, 1, p. 3-22.
22. SVENSSON, C. **Biotransformation of Drugs in Human Skin**. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2009.
23. HIKIMA, T. et al. **Skin metabolism in transdermal therapeutic systems**. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2005, Vol. 18, pp. 153-159.
24. BABITHA, S., et al., **Electrospun Protein Nanofibers in Healthcare: A review**. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017. 523(1): p. 52-90.
25. CARVALHO, Bruno Marques; PELLÁ, Michelly Cristina Galdioli; HARDT, Janice Caroline; ROSSIN, Ariane Regina de Souza; TONET, Andressa; ILIPRONTI, Thiago; CAETANO, Josiane; DRAGUNSKI, Douglas Cardoso. **Ecovio®-based nanofibers as a potential fast transdermal releaser of aceclofenac**. *Journal Of Molecular Liquids*, [S.L.], v. 325, p. 115206, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115206>.
26. REPANAS, A., S. Andriopoulou, and B. Glasmacher. **The significance of electrospinning as a method to create fibrous scaffolds for biomedical engineering**

and drug delivery applications. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2016. 31: p. 137-146.

27. HU, X., et al., **Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications.** Journal of Controlled Release, 2014. 185: p. 12-21.

28. COBO, F.N.; SANTANA, H; CARVALHO, G.M. **Study of the miscibility of poly (lactic acid) / poly (butylene adipate-co-terephthalate) blends prepared by solvent-casting method.** revista Matéria, v.26, n.2, 2021.

29. BOTERO, J., M. Álvarez-Láinez, and J.M. Lagaron. **The influence of electrospinning parameters and solvent selection on the morphology and diameter of polyimide nanofibers.** Materials Today Communications, 2018. 14: p. 1-9.

30. THOMPSON, C., et al., **Effects of parameters on nanofiber diameter determined from electrospinning model.** Polymer, 2007. 48(23): p. 6913-6922.

31. SALLES, G.N; Hudson Zanin, Anderson de Oliveira Lobo. **A importância da eletrofição para a produção de nanomateriais.** XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba. 2016.

32. JABUR, A.R., L.K. Abbas, and S.M.M. Aldain, **The effects of operating parameters on the morphology of electrospun polyvinyl alcohol nanofibers.** Journal of Kerbala University, 2015: p. 35-46.

33. SOMESWARARAO, M.V., et al., **Electrospinning process parameters dependent investigation of TiO₂ nanofibers.** Results in Physics, 2018. 11: p. 223-231.

34. NETO, C.d.T., et al., **Permeability studies in chitosan membranes. Effects of crosslinking and poly (ethylene oxide) addition.** Carbohydrate research, 2005. 340(17): p. 2630-2636.

35. JALILI, R., S.A.A. HOSSEINI, and M. Morshed, **The effects of operating parameters on the morphology of electrospun polyacrylonitrile nanofibers.** 2005.

36. CASPER, C.L., et al., **Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process.** Macromolecules, 2004. 37(2): p. 573-578.

37. FONG, H., I. Chun, and D. Reneker, **Beaded nanofibers formed during electrospinning.** Polymer, 1999. 40(16): p. 4585-4592.

38. MERCANTE, Luiza A. et al. **NANOFIBRAS ELETROFIADAS E SUAS APLICAÇÕES: AVANÇOS NA ÚLTIMA DÉCADA.** Quim. Nova., São Carlos, v. 44, n. 6, p. 717-736, 18 fev. 2021. Disponível em: <https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.s bq.org.br/quimicanova.s bq.org.br/pdf/RV2020-0388.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2023.

39. NAIR, L.S. and C.T. Laurencin, **Biodegradable polymers as biomaterials**. Progress in polymer science, 2007. 32(8-9): p. 762-798.
40. LI, D. and Y. Xia, **Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel?** Advanced materials, 2004. 16(14): p. 1151-1170.
41. ZEUGOLIS, D.I., et al., **Electro-spinning of pure collagen nano-fibres—just an expensive way to make gelatin?** Biomaterials, 2008. 29(15): p. 2293-2305.
42. GOYAL, R., et al., **Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery**. Journal of Controlled Release, 2016. 240: p. 77-92.
43. GEORGIOPOULOS, P. and E. Kontou, **The effect of wood-fiber type on the thermomechanical performance of a biodegradable polymer matrix**. Journal of Applied Polymer Science, 2015. 132(27).
44. KENAWY, E.-R., et al., **Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly (ethylene-co-vinylacetate), poly (lactic acid), and a blend**. Journal of controlled release, 2002. 81(1): p. 57-64.
45. ROWE CR, Sheskey PJ, Quinn ME. **Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6^a Edição**. Phamaceutical Press and the American Pharmacists Association; 2006.
46. ADRAR, S., et al., **Synergistic effects in epoxy functionalized graphene and modified organo-montmorillonite PLA/PBAT blends**. Applied Clay Science, 2018. 157: p. 65-75.
47. AL-ITRY, R., K. Lamnawar, and A. Maazouz, **Improvement of thermal stability, rheological and mechanical properties of PLA, PBAT and their blends by reactive extrusion with functionalized epoxy**. Polymer Degradation and Stability, 2012. 97(10): p. 1898-1914.
48. AL-ITRY, R., K. Lamnawar, and A. Maazouz, **Rheological, morphological, and interfacial properties of compatibilized PLA/PBAT blends**. Rheologica Acta, 2014. 53(7): p. 501-517.
49. ARRUDA, L.C., et al., **Influence of chain extender on mechanical, thermal and morphological properties of blown films of PLA/PBAT blends**. Polymer Testing, 2015. 43: p. 27-37.
50. EVSTATIEV, M., et al., **MFC-structured biodegradable poly (l-lactide)/poly (butylene adipate-co-terephthalate) blends with improved mechanical and barrier properties**. Journal of materials science, 2013. 48(18): p. 6312-6330.
51. SIEGENTHALER, K., et al., **Ecoflex® and Ecovio®: biodegradable, performance enabling plastics, in Synthetic biodegradable polymers**. 2011, Springer. p. 91- 136.

52. USP-United States Pharmacopeia. 47th ed. Rockville: Pharmacopeial Convention, 2023.
53. BETTING, Luiz Eduardo; GUERREIRO, Carlos AM. **Tratamento das epilepsias generalizadas idiopáticas.** Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, v. 14, p. 20-24, 2008.
54. SILVEIRA, Luciana Angélica Silva. **A lamotrigina na depressão bipolar: tratamento adjuvante da fase aguda** / Luciana Angélica Silva Silveira – Rio de Janeiro: UFRJ, 2015. x, 215f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro/Instituto de Psiquiatria/Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2015.
55. LAMOTRIGINE. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>. Acesso em: 25 jul. 2023.
56. CHAKRABORTY, S., et al., **Electrohydrodynamics: a facile technique to fabricate drug delivery systems.** Advanced drug delivery reviews, 2009. 61(12): p. 1043-1054.
57. WANG, Y., et al., **Electrospinning of polymer nanofibers with ordered patterns and architectures.** Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2010. 10(3): p. 1699-706.
58. FROST, S.M.A., **Introduction to the validation of a dissolution apparatus.** Dissolution technologies, 2004. 11(1): p. 19-21.
59. AZARMI, S., W. Roa, and R. Löbenberg, **Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms.** International Journal of Pharmaceutics, 2007. 328(1): p. 12-21.
60. LUONG-VAN, E., et al., **Controlled release of heparin from poly (ϵ -caprolactone) electrospun fibers.** Biomaterials, 2006. 27(9): p. 2042-2050.
61. KIM, T.G., D.S. Lee, and T.G. Park, **Controlled protein release from electrospun biodegradable fiber mesh composed of poly (ϵ -caprolactone) and poly (ethylene oxide).** International Journal of Pharmaceutics, 2007. 338(1): p. 276-283.
62. TAEPAIBOON, P., U. Rungsardthong, and P. Supaphol, **Drug-loaded electrospun mats of poly (vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs.** Nanotechnology, 2006. 17(9): p. 2317.
63. VERRECK, G., ET AL., **Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer.** Journal of Controlled Release, 2003. 92(3): p. 349-360.
64. TUNGPRAPA, S., I. Jangchud, and P. Supaphol, **Release characteristics of four model drugs from drug-loaded electrospun cellulose acetate fiber mats.** Polymer, 2007. 48(17): p. 5030-5041.

65. ARRY, B. W.; SOUTHWELL, D.; WOODFORD, R. **Optimization of bioavailability of topical steroids: penetration enhancers under occlusion.** The Journal of investigative dermatology, v.82, n.1, p. 49-52, 1984.

66. NINO, M.; CALABRO, G.; SANTOIANNI, P. **Topical delivery of active principles: the field of dermatological research.** Dermatology Online Journal, v. 16, n. 1, p. 4, 2010.

67. CILURZO, F. *et al.* **An insight into the skin penetration enhancement mechanism of Nmethylpyrrolidone.** Molecular pharmaceutics, v. 11, n. 3, p. 1014-1021, 2014.

68. ASTRATH, A. C. N. **Espectroscopia fotoacústica: determinação das taxas de difusão de complexos nanoencapsulados na pele e de fotossensibilizadores na dentina.** 2011, 106 f. Dissertação (Mestrado em Física) – Programa de PósGraduação em Física, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2011.

69. SONG, L.; WANG, L. V. **Photoacoustic tomography and its applications in drug delivery and photothermal therapy.** In: LI, C.; TIAN M. (Org.). Drug delivery applications of noninvasive imaging: validation from biodistribution to sites of action, New Jersey: Wiley. 2013. p. 45–69.

70. SEHN, E. **Utilização da Espectroscopia Fotoacústica na determinação da propagação das formulações de uso tópico utilizadas para a caracterização de lesões ulceradas da pele.** 2006, 108 f. Dissertação (Mestrado em Física) - Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

71. GORDILLO-DELGADO, F. *et al.* **Discrimination of organic coffee via Fourier transform infrared–photoacoustic spectroscopy.** Journal of theScience of Foodand Agriculture, v. 92, n. 11, p. 2316–2319, 2012.

72. MICHAELIAN, K. H. Instrumental Methods. In: MICHAELIAN, K. H. (Org.). **Photoacoustic IR Spectroscopy: instrumentation, applications and data analysis.** 2. ed. Verlag: Wiley Online Library, 2010. p. 25-70.

73. SEHN, E. **Espectroscopia Fotoacústica para determinar a taxa de propagação de substâncias na pele humana in vivo.** 2004, 59 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Física) – Departamento de Físico, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2004.

74. SEHN, E. K. C. *et al.* **Photoacoustic spectroscopy to evaluate the potentiality of beepropolis as UV protector: In vivo test in humans.** Journal de Physique IV, v. 125, p. 681-683, 2005.

75. NUGLISCH, L. E. R. *et al.* **Photoacoustic spectroscopy to evaluate the penetration of two antifungal agents through the human nail.** Journal de Physique IV, v. 125, p. 631- 633, 2005.

76. GASPARRI, F.; MUZIO, M. **Monitoring of apoptosis of HL60 cells by Fourier transform infrared spectroscopy**. Biochemical Journal, v. 369, n. Pt2, p. 239–248, 2003.
77. MOYDEEN, A.M., et al., **Fabrication of electrospun poly (vinyl alcohol)/Dextran nanofibers via emulsion process as drug delivery system: Kinetics and in vitro release study**. International journal of biological macromolecules, 2018.
78. GOUDA, R., H. Baishya, and Z. Qing, **Application of mathematical models in drug release kinetics of Carbidopa and Levodopa ER tablets**. Journal of Developing Drugs, 2017. 6(02).
79. DASH, S., et al., **Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems**. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2010. 67(3): p. 217-23.
80. BUDIASHI, S., et al., **Optimization of polymer concentration for designing of oral matrix controlled release dosage form**. UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences, 2014. 2: p. 54.
81. PAPADOPOULOU, V.; KOSMIDIS, K.; VLACHOU, M.; MACHERAS, P. **On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms**. International Journal of Pharmaceutics, v. 309, p. 44-50, 2006.
82. LANGENBUCHER, F., **Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution**. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1972. 24(12): p. 979-981.
83. COSTA, P. and J.M.S. Lobo, **Modeling and comparison of dissolution profiles**. European journal of pharmaceutical sciences, 2001. 13(2): p. 123-133.
84. Ministério da Saúde/SNVS. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998.
85. BAESSO, *et al.* **Thermal diffusivity of skin measured by two photothermal techniques**. Analytica chemical acta, v. 282, n. 3, p. 711-719, 1993.
86. JAFARI-AGHDAM, N., et al., **Methylprednisolone acetate–Eudragit® RS100 electrospuns: Preparation and physicochemical characterization**. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2016. 44(2): p. 497-503.
87. ZHANG, Y., et al., **DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles**. The AAPS journal, 2010. 12(3): p. 263-271.
88. HARDT, J. C. **Uso de filmes eletrofiados de PBAT e PCL para liberação de fármacos**. Dissertação (mestrado). Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Toledo, Centro de Engenharia e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019, 97f.

89. BHARDWAJ, Nandana; KUNDU, Subhas C. Electrospinning: **A fascinating fiber fabrication technique**. Biotechnology advances, v. 28, n. 3, p. 325-347, 2010.
90. COSTA, Rodrigo G. F et al. **Eletrofiação de Polímeros em Solução: parte I: fundamentação teórica**. Polímeros, v. 22, p. 170-177, 2012.
- 91 SCHNEIDER, Rodrigo. **Estudo do processo de eletrofiação de micro/nanofibras de polímeros biodegradáveis para liberação do antibiótico cloxacilina**. 2018. 62 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/10155/SCHNEIDER_Rodrigo_2018.pdf?sequence=7&isAllowed=y. Acesso em: 11 ago. 2023.
92. HUANG. Z.M., et al., **A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites**. Composites science and technology, 2003. 63(15). P.2223-2253.
93. SCARIOTTO, M.C., **Estudos dos parâmetros para eletrofiação de Ecovio®/PCL contendo carvão modificado na adsorção de tetraciclina**. 2018.
94. AHMED, F.E., B.S. Lalia, and R. Hashaikeh, **A review on electrospinning for membrane fabrication: challenges and applications**. Desalination, 2015. 356: p. 15-30.
95. ALMEIDA BARBOSA, L.C., **Espectroscopia no infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos**. 2007: Ed. UFV.
96. OLIVEIRA, J.E., et al., **Structural and morphological characterization of micro and nanofibers produced by electrospinning and solution blow spinning: a comparative study**. Advances in Materials Science and Engineering, 2013.
97. GUNTOORI, B.R; Che, D.; Murthy, K.S.S. **Efficient process for the preparation of lamotrigine and related 3,5-diamino-6-substituted-1,2,4-triazines**. Patent No. US 6,568,593 B1, Jul. 1,2003.
98. SILVERAJAH VSG, Ibrahim NA, Zainuddin N, Yunus WMZW, Hassan HA. Mechanical, **Thermal and Morphological Properties of Poly(lactic acid)/Epoxidized Palm Olein Blend**. **Molecules**. Molecular Diversity Preservation International; 2012 Oct 8;17(10):11729 - 47.
99. AGUILAR, Carmen A. **Improved method for synthesizing lamotrigine**, 2009. Patente EP2128145A2.

100. PATEL SG, Rajput SJ. **Enhancement of Oral Bioavailability of Cilostazol by Forming its Inclusion Complexes.** AAPS PharmSciTech. Springer US; 2009 Jun 21;10(2):660–9.
101. NAIR, L.S. and C.T. Laurencin, **Biodegradable polymers as biomaterials.** Progress in polymer science, 2007. 32(8-9): p. 762-798.
102. JIANG, L., M.P. Wolcott, and J. Zhang, **Study of biodegradable polylactide/poly (butylene adipate-co-terephthalate) blends.** Biomacromolecules, 2006. 7(1): p. 199-207.
103. COSTA, M., S. Oliveira, and E. Araújo, **Propriedades mecânicas e térmicas de sistemas de PLA e PBAT/PLA.** Revista Eletrônica de Materiais e Processos, 2014. 9(2): p. 112-117.
104. ZHU, Tonghe et al. **Regulating preparation of functional alginate-chitosan threedimensional scaffold for skin tissue engineering.** International Journal of Nanomedicine, v. 14, p. 8891, 2019.
105. COSTA, P.; LOBO, J. M. S. **Formas farmacêuticas de liberação modificada.** Rev. Port. Farm., Lisboa, v.49, n.4, p.181-190, 1999.
106. LORDI, N. G. **Formas farmacêuticas de libertação prolongada.** In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. (Eds.). Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap.14, p.737-781.
107. CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. **Oral modified-release delivery systems.** In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., eds. Modified-release drug delivery technology. Nova York: Marcel Dekker, 2002. cap.1, p.1-10.
108. AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos.** In: **WORKSHOP DO CURSO: TÓPICOS ESPECIAIS EM QUÍMICA INORGÂNICA IVINTRODUÇÃO À NANOTECNOLOGIA: UM ENFOQUE QUÍMICO.** 2002.
109. SINGH, Jatinderpal; GARG, Rajeev; GUPTA, Ghanshyam Das. **Enhancement of solubility of lamotrigine by solid dispersion and development of orally disintegrating tablets using 32 full factorial design.** Journal of pharmaceutics, v. 2015, 2015.
110. SOLEYMANI, Jafar et al. **Solubilization of lamotrigine using Tween 80 and ethylene glycol or propylene glycol.** Journal of Molecular Liquids, v. 236, p. 249-253, 2017.
111. RAMIREZ, Elena et al. **Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System.** British journal of clinical pharmacology, v. 70, n. 5, p. 694-702, 2010.

112. Disponível em: <https://chemicalize.com>. Acesso: 18/08/2023.
113. M. CHENG, Z. QIN, S. HU, S. DONG, Z. REN, H. YU, **Achieving long-term sustained drug delivery for electrospun biopolyester nanofibrous membranes by introducing cellulose nanocrystals**, ACS Biomater. Sci. Eng. 3 (8) (2017) 1666, <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00169>.
114. NERY, Christiane Gino Colu et al. **Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, p. 413-419, 2007.
115. GOMES FILHO, Márcio Sampaio. **Modelagem da liberação controlada de fármacos através de modelos em rede**. 2013.
116. SCIENA, Camila Rodrigues. **Acondicionamento de hidroxiapatita nanoparticulada em sachês biodegradáveis para aplicação como fertilizante mineral**. 2015.
117. ABLA, M. J.; BANGA, A. K. **Quantification of skin penetration of antioxidants of varying lipophilicity**. Internationak Journal of Cosmetic Science, v. 35, n. 1, p. 19-26, 2012.
118. MEGLIORINI, L. S. **Produção de filmes de PBAT/PLA por eletrofiação para liberação de nitrofurazona**. Dissertação (mestrado). Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Campus de Toledo, Centro de Engenharias e Ciências Exatas. Programa de pós-graduação em química, 2018.
119. SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
120. VARSHOSAZ J., Talari R., Mostafavi S.A., Nokhodchi A. **Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method**. Powder Tech. 2008;187:222–230.