



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

Fábia Fernandes Pinheiro da Costa

**EFEITO RETARDANTE DE BLOCOS DE COPOLÍMERO
NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS POR
POLÍMERO ENTÉRICO ELETROFIADO**

Juazeiro – BA

2015

Fábia Fernandes Pinheiro da Costa

**EFEITO RETARDANTE DE BLOCOS DE COPOLÍMERO
NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS POR
POLÍMERO ENTÉRICO ELETROFIADO**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação
em Ciência dos Materiais como
requisito parcial para obtenção
do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Helinando
Pequeno de Oliveira

Juazeiro – BA

2015

Costa, Fábيا F. P. da.

C837e Efeito retardante de blocos de copolímero na liberação controlada de fármacos por polímero entérico eletrofiado / Fábيا Fernandes Pinheiro da Costa. – Juazeiro, BA, 2015.

83 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Juazeiro, Juazeiro - BA, 2015.

Orientador: Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira.

1. Polímero. 2. Eletrofição. 3. Liberação de fármaco. 4. Nanotecnologia. I. Título. II. Oliveira, Helinando Pequeno de. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 620.192

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
Colegiado de Pós-Graduação em Ciências dos Materiais (CPGCM)

***Efeito retardante de blocos de copolímero na liberação
controlada de fármacos por polímero entérico eletrofiado***

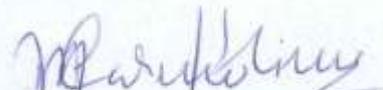
por

Fábia Fernandes Pinheiro da Costa

Dissertação de mestrado APROVADA em sessão pública ao décimo sexto dia do mês de novembro do ano de dois mil e quinze perante a banca examinadora constituída pelos seguintes professores:


Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira
(CPGCM-UNIVASF)


Prof.ª Dr.ª Raquel Aline Pessoa Oliveira
(CPGCM-UNIVASF)


Prof.ª Dr.ª Maria do Carmo Alves de Lima
(Departamento de Antibióticos-UFPE)

Dedico aos meus pais e à minha irmã,
que me guiam até hoje na vida
profissional e são exemplo de
honestidade, perseverança e amor.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me conceder a oportunidade de vivenciar toda essa experiência, guiando-me e iluminando-me constantemente, por dar-me forças para superar tantos impasses e desafios.

Aos meus pais, irmã, e padrinhos pelo apoio incondicional ao meu crescimento, por acreditarem na minha capacidade intelectual e por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida. A todos os meus familiares pelo incentivo.

Ao meu orientador Helinando pelo direcionamento, estímulo e cordialidade que transformaram o trabalho em algo agradável e fluido e pelo seu exemplo de profissionalismo no trabalho científico, que tem contribuído para meu amadurecimento científico e intelectual.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, que contribuíram para minha formação. A todo corpo técnico pelo apoio na realização da pesquisa, quando solicitado. À dona Gerusa pelo carisma e profissionalismo.

Ao grupo LEIMO, especialmente Alessandra, Ariadne, Patrícia e Juliana pelo auxílio e encorajamento ao longo do curso. A Evando pela simpatia, auxílio e por todo conhecimento compartilhado, foi um privilégio trabalhar com ele. A Ginetton pela possibilidade de aprender novos conceitos.

Aos colegas de curso, pela oportunidade de convivência.

Às professoras Débora e Leopoldina pela simplicidade, sabedoria e por acreditarem no meu potencial.

Aos amigos Keyte, Inaiara, Erisfagna, Elisângela, Jorge Maurício e André Romão que me apoiaram direta ou indiretamente para concluir mais uma etapa, e à Tamires que mesmo de longe me incentivou a perseverar.

À dona Carmelita, pelas orações e palavras de otimismo.

À professora Larissa Rolim (Central Analítica - UNIVASF), a Ivanildo (Laboratório de Química Orgânica - UNIVASF) e à Arianne Matos (Evonik Degussa Brasil Ltda) pelas doações de reagentes.

À FAPESB (Fundação de Apoio à Pesquisa no Estado da Bahia) pelo apoio financeiro concedido.

Por fim, um agradecimento muito especial ao meu namorado Christiano, pois sem ele esta etapa teria sido muito mais difícil. Obrigada por todos os conselhos, paciência e apoio durante esses anos.

RESUMO

O Eudragit® L100 (EDGT) é um polímero entérico largamente aplicado na indústria farmacêutica, com um perfil de segurança estabelecido. A eletrofiação é um processo que produz micro e nanofibras poliméricas. A produção de fibras eletrofiadas de polímero entérico para liberação controlada de fármacos é uma técnica promissora devido à janela terapêutica mais longa fornecida pela geometria cilíndrica em associação com as propriedades de veículos de fármaco dependente do pH. Diante disto, objetivou-se a exploração de um procedimento visando controlar a liberação de nifedipino, zidovudina e lamivudina através de fibras eletrofiadas. Realizou-se oito combinações para cada fármaco, com três variáveis (EDGT, poli(etileno)-b-poli(óxido de etileno) (PE-b-PEO) e fármaco). A morfologia das fibras foi observada por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e os diâmetros foram verificadas através do software ImageJ. As interações polímero/aditivo/fármaco foram analisadas através de FTIR e a concentração de fármaco liberado foi verificada por espectrofotometria UV-Vis. Com os resultados da microscopia, verificou-se que as fibras produzidas são lisas e há redução no diâmetro à medida que a concentração da solução polimérica é diminuída. A incorporação de PE-b-PEO e de fármaco às fibras de EDGT fornece morfologia uniforme. Análise de FTIR de fibras feitas com EDGT e PE-b-PEO mostrou picos característicos do polímero entérico bem como do aditivo, indicando incorporação do aditivo; foram identificados picos dos principais grupos funcionais dos fármacos nos FTIR's das fibras carregadas; não houve deslocamento dos picos característicos das fibras carregadas quando comparados com os respectivos gráficos da mistura física. Estudo de liberação *in vitro* indicou que os fármacos foram liberados em maiores teores à medida que foram aumentadas suas concentrações, ao contrário do EDGT e aditivo, uma vez que aumentando-se as concentrações destas duas variáveis, e mantendo-se fixa as concentrações dos fármacos, o tempo de liberação aumenta. Portanto, a incorporação de PE-b-PEO em fibras eletrofiadas de polímero entérico carregadas com moléculas ativas representa um procedimento promissor para ser aplicado na produção de veículos de fármacos para liberação retardada.

Palavras-chave: Eletrofiação, Eudragit® L100, liberação de fármacos.

ABSTRACT

Eudragit® L100 is an enteric polymer widely applied in the pharmaceutical industry due to the established safety profile. The electrospinning is a process which provides polymeric materials in the nano and micrometer scale. The production of nanofibers of enteric polymer for drug delivery is a promising procedure due to longer therapeutic window provided by cylindrical geometry in association with the pH dependent properties for drug release. In this work, we have explored the controlled release nifedipine, zidovudine and lamivudine along the wall of electrospun fibers from experiments involving eight combination of three variables (Eudragit® L100, PE-b-PEO and drug). The morphology of the fibers was analyzed by scanning electron microscopy (SEM) and diameter determined using the ImageJ image processing software. The interactions polymer additive drug were analyzed by FTIR and the concentration of released drug was acquired using a spectrophotometric method. With the results of microscopy, it was observed that fibers are smooth with reduction in diameter dependent on concentration of polymer in solution. The incorporation of PE-b-PEO and drug in to Eudragit L100 fibers avoid aggregation of drug on the fibers surface. FTIR analysis fibers made EDGT and PE-b-PEO showed characteristic peaks of the enteric polymer and the additive, indicating incorporation of the additive; major peaks were identified functional groups of drugs in the FTIR's charged fibers; there was no displacement of the characteristic peaks of the charged fibers when compared with the corresponding graphs of the physical mixture. *In vitro* release analysis indicated that drug was released at higher ratio with increasing concentrations of additives and drug. Therefore, the amount of polymeric additive in to nanofibers of enteric polymer loaded with active molecules is a promising procedure to be applied in the production of drug carriers for controlled release.

Key words: Drug delivery, electrospinning, Eudragit® L100

PREFÁCIO

Sistema de Liberação de Fármaco (SLF) ou Drug Delivery System (DDS) é definido como sendo um protótipo de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, mantendo a concentração plasmática e controlando a localização das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos (VILLANOVA et al., 2010). Esses sistemas apresentam vantagens quando comparados aos sistemas de liberação convencionais mantendo a concentração do fármaco constante na faixa terapêutica por um período prolongado e utilizando-se de uma única dosagem (HENRIQUE et al., 2006), protegem as moléculas contra degradação no meio fisiológico, veiculando fármacos hidrofóbicos pela via parenteral e reduzindo os efeitos colaterais indesejáveis decorrentes das flutuações plasmáticas causadas pela administração de várias doses diárias do medicamento ou da ampla distribuição do fármaco no organismo (GRANADA et al., 2007).

Os polímeros são uma das classes de materiais multifacetados que têm mudado nosso cotidiano nas últimas décadas com importantes aplicações nas diversas áreas como na medicina, agricultura e na engenharia. A associação da ciência de polímeros com as ciências farmacêuticas conduziu a avanços no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (SLF's) (OLIVEIRA; LIMA, 2006). Além disso, nos medicamentos inovadores, os polímeros exercem ação direta na liberação dos fármacos, sendo portanto componentes essenciais. Uma série de polímeros entéricos de celulose e copolímeros de ácido metacrílico tem sido extensivamente estudada para o desenvolvimento de SLF's orais. Os copolímeros de ácido metacrílico e metacrilado de metila, comercialmente conhecidos como Eudragit[®] vêm sendo muito utilizados como novos sistemas de liberação de fármacos orais. Devido às propriedades do copolímero Eudragit[®] L100 sensível ao pH, perfis de liberação de fármacos incluem a liberação em local específico do corpo.

Nanofibras poliméricas carregadas com fármacos têm atraído grande interesse devido à possibilidade de desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (SHEN et al., 2011) devido às características funcionais, liberação no

lugar específico do corpo e aumento da taxa de dissolução do fármaco de interesse com o aumento da área superficial de ambos (SOUZA et al., 2013).

Esta dissertação aborda como tema central o efeito do surfactante polimérico PE-b-PEO nos sistemas de liberação controlada dos fármacos nifedipino, zidovudina e lamivudina através das paredes das fibras de Eudragit[®] L100 e tem como objetivos: produzir fibras de Eudragit[®] L100 por eletrofiação em diferentes concentrações; encapsular os fármacos puros nifedipino, zidovudina e lamivudina em fibras eletrofiadas de Eudragit[®] L100 na presença e na ausência do aditivo poli(etileno)-b-poli(óxido de etileno) (PE-b-PEO) envolvendo planejamento fatorial 2³; caracterizar as fibras produzidas usando as técnicas de caracterização: microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectrofotometria no ultravioleta-visível e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR); e investigar, através de método espectrofotométrico, o perfil de liberação *in vitro* dos fármacos encapsulados por eletrofiação em fluido simulado intestinal (pH 6,8).

O capítulo 1 deste trabalho traz um levantamento bibliográfico sobre os polímeros, especialmente os copolímeros Eudragit L100 e o poli(etileno)-b-poli(óxido de etileno); os princípios da técnica de eletrofiação e os fatores que interferem no processo; os fármacos nifedipino, zidovudina e lamivudina, bem como a liberação controlada; e faz uma breve abordagem sobre o planejamento experimental fatorial.

No capítulo 2 são descritas as técnicas de caracterização utilizadas: microscopia eletrônica de varredura, espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e visível, e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier.

No capítulo 3 a metodologia utilizada para o trabalho é apresentada. São descritos os métodos para produção das fibras a partir de um único polímero, bem como o planejamento fatorial para a encapsulação dos fármacos e incorporação do aditivo polimérico, e por fim, como o estudo da liberação *in vitro* foi realizado.

No capítulo 4 são apresentados os resultados e discussão deste trabalho com a análise dos diâmetros, da morfologia, dos espectros de UV-Vis, FTIR e os perfis de liberação dos fármacos por meio de estudo *in vitro*.

Por fim, serão apresentadas as conclusões, perspectivas, referências bibliográficas e a produção científica decorrente deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema de produção de fibras poliméricas a partir de eletrofiação.....	19
Figura 2	(1) Fibras eletrofiadas a partir de solução polimérica com baixa viscosidade, presença de grânulos; (2) Fibras uniformes, livres de grânulos. A borda horizontal de cada imagem é de 20 microns de comprimento	21
Figura 3	Algumas aplicações das fibras eletrofiadas.....	26
Figura 4	Monômeros do copolímero Eudragit® L100.....	27
Figura 5	Esquema de difusão	29
Figura 6	monômeros do a) polietileno (PE) b) poli(óxido de etileno) (PEO)	30
Figura 7	Comparação entre a liberação convencional e a liberação modificada	33
Figura 8	Estrutura química do nifedipino	34
Figura 9	Fórmula estrutural da zidovudina	35
Figura 10	Fórmula estrutural do fármaco lamivudina	36
Figura 11	Microscópio eletrônico de varredura (a) visão externa; (b) porta-amostras	40
Figura 12	Energias relativas dos orbitais moleculares	43
Figura 13	Esquema de instrumento para espectrofotômetro de feixe único	44
Figura 14	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 150,0 mg.mL ⁻¹	53
Figura 15	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 166,7 mg.mL ⁻¹	54
Figura 16	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 183,3 mg.mL ⁻¹	54
Figura 17	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 200,0 mg.mL ⁻¹	55
Figura 18	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 216,7mg.mL ⁻¹	55
Figura 19	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a	56

	partir de uma dispersão de EDGT a 233,3 mg.mL ⁻¹	
Figura 20	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 250,0 mg.mL ⁻¹	56
Figura 21	Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a 266,7 mg.mL ⁻¹	57
Figura 22	Distribuição dos diâmetros das fibras de Eudragit L100.....	58
Figura 23	Microscopia eletrônica de varredura das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e nifedipino	60
Figura 24	Microscopia eletrônica de varredura das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e zidovudina	60
Figura 25	Corte transversal feito em fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e zidovudina	61
Figura 26	Microscopia eletrônica de varredura das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e lamivudina	61
Figura 27	Espectro na região do UV-Vis para nifedipino.....	63
Figura 28	Espectro na região do UV-Vis para zidovudina.....	63
Figura 29	Espectro na região do UV-Vis para lamivudina.....	63
Figura 30	Curva de calibração de nifedipino.....	64
Figura 31	Curva de calibração de zidovudina.....	64
Figura 32	Curva de calibração de lamivudina.....	65
Figura 33	Espectro de FTIR de Eudragit L100 e PE-b-PEO puros e de fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO.....	66
Figura 34	Espectro de FTIR do nifedipino.....	67
Figura 35	FTIR de fibras compostas por Eudragit L100, PE-b-PEO e nifedipino.....	68
Figura 36	FTIR da mistura física e de fibras de Eudragit L100, PE-b-PEO e nifedipino.....	68
Figura 37	Espectro de FTIR de zidovudina.....	69
Figura 38	Espectro de FTIR de fibras híbridas de Eudragit L100, PE-b-PEO e zidovudina.....	70
Figura 39	FTIR da mistura física e de fibras de Eudragit L100, PE-b-PEO e zidovudina.....	70
Figura 40	Espectro de FTIR de lamivudina.....	71

Figura 41	Espectro de FTIR de fibras compostas por Eudragit L100, PE-b-PEO e lamivudina.....	72
Figura 42	FTIR da mistura física de Eudragit L100, PE-b-PEO e lamivudina.....	72
Figura 43	Efeito dos fatores na resposta de liberação de nifedipino.....	77
Figura 44	Efeito de cada fator na resposta de liberação de zidovudina.....	78
Figura 45	Efeito de cada fator na resposta de liberação de lamivudina...	79
Figura 46	Espectro de UV de nifedipino antes da liberação, bem como após liberação na presença e ausência do aditivo PE-b-PEO.....	80
Figura 47	Espectro de UV de zidovudina antes da liberação, bem como após liberação na presença e ausência do aditivo PE-b-PEO.	80
Figura 48	Espectro de UV de lamivudina antes da liberação, bem como após liberação na presença e ausência do aditivo PE-b-PEO.	81
Figura 49	Perfis de liberação de nifedipino.....	83
Figura 50	Perfis de liberação de zidovudina.....	85
Figura 51	Perfis de liberação de lamivudina.....	86
Figura 52	MEV das fibras após teste de liberação.....	88
Figura 53	MEV das fibras após testes de liberação. a) Fibras sem PE-b-PEO; b) Fibras com PE-b-PEO.....	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Matriz de planejamento	37
Tabela 2	Concentrações de EDGT em etanol P.A.	46
Tabela 3	Fatores e níveis utilizados no planejamento experimental para encapsulação de nifedipino.....	47
Tabela 4	Fatores e níveis utilizados no planejamento experimental para encapsulação de zidovudina.....	47
Tabela 5	Fatores e níveis utilizados no planejamento experimental para encapsulação de lamivudina.....	47
Tabela 6	Matriz de planejamento fatorial do tipo 2^3 para encapsulação de nifedipino.....	48
Tabela 7	Matriz de planejamento fatorial do tipo 2^3 para encapsulação de zidovudina.....	48
Tabela 8	Matriz de planejamento fatorial do tipo 2^3 para encapsulação de lamivudina.....	48
Tabela 9	Matriz de planejamento fatorial.....	57
Tabela 10	Quantidade de nifedipino liberado após 10 minutos.....	69
Tabela 11	Quantidade de zidovudina liberada após 60 minutos.....	70
Tabela 12	Quantidade de lamivudina liberada após 1 hora.....	71
Tabela 13	Parâmetros cinéticos e coeficiente de correlação para os ajustes teóricos dos dados de liberação de nifedipino.....	80
Tabela 14	Parâmetros cinéticos e coeficiente de correlação para os ajustes teóricos dos dados de liberação de zidovudina.....	81
Tabela 15	Parâmetros cinéticos e coeficiente de correlação para os ajustes teóricos dos dados de liberação de lamivudina.....	83

LISTA DE ABREVIACOES, SÍMBOLOS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AZT	Azidotimidina
DDS	Drug Delivery System
EDGT	Eudragit L100
FTIR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NFD	Nifedipino
PE-b-PEO	poli(etileno)-b-poli(xido de etileno)
OS	Poliestireno
PVA	Poli(vinil lcool)
SLF	Sistema de liberação de fármacos
USP 36	United States Pharmacopeia, v. 36
UV-Vis	Ultra violeta – visível
ZDV	Zidovudina

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	19
1 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	19
1.1 ELETROFIAÇÃO	19
1.1.1 Fatores que influenciam a morfologia das fibras eletrofiadas ...	20
1.1.1.1 Viscosidade	21
1.1.1.2 Condutividade elétrica	22
1.1.1.3 Tensão superficial	23
1.1.1.4 Campo elétrico aplicado	23
1.1.1.5 Distância de trabalho	23
1.1.1.6 Velocidade de injeção da solução	24
1.1.1.7 Temperatura	25
1.1.1.8 Umidade	25
1.1.2 Aplicações da eletrofiação	26
1.2 COPOLÍMEROS	27
1.2.1 Eudragit [®] L100	27
1.2.2 PE-b-PEO	29
1.3 FÁRMACOS E MEDICAMENTOS	30
1.3.1 Liberação controlada de fármacos	32
1.3.2 Nifedipino	34
1.3.3 Zidovudina	35
1.3.4 Lamivudina	36
1.4 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL FATORIAL	37
CAPÍTULO 2	39
2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	39
2.1 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	39
2.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	41
2.3 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO UV-VIS	42
CAPÍTULO 3	47
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
3.1 MATERIAIS	47
3.2 MÉTODOS	47

3.2.1	Determinação dos diâmetros das fibras eletrofiadas de Eudragit [®] L100	46
3.2.2	Encapsulação de fármacos em fibras de Eudragit [®] L100 e Eudragit [®] L100 / PE-b-PEO	48
3.2.3	CARACTERIZAÇÃO DAS FIBRAS	50
3.2.3.1	MEV	50
3.2.3.2	Espectroscopia da região do UV-Vis	50
3.2.3.3	FTIR	51
3.2.4	Estudo do perfil de liberação <i>in vitro</i> dos fármacos utilizando método espectrofotométrico.....	51
	CAPÍTULO 4	53
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1	MEV E DETERMINAÇÃO DOS DIÂMETROS DAS FIBRAS ELETROFIADAS DE EUDRAGIT [®] L100	53
4.2	CARACTERIZAÇÃO DAS FIBRAS	59
4.2.1	MEV	59
4.2.2	Espectroscopia na região do UV-Vis	62
4.2.3	FTIR	65
4.3	ESTUDO DA LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> DE FÁRMACOS UTILIZANDO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO	73
4.3.1	CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DOS FÁRMACOS	81
	CAPÍTULO 5	90
	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	90
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICE	101

CAPÍTULO 1

1 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

1.1 ELETROFIAÇÃO

A eletrofiação (do inglês *electrospinning*) é um método simples, de baixo custo e que pode ser implementado para qualquer polímero sintético além de diversos polímeros naturais (como por exemplo proteínas) para produção de micro e nanofibras (GAO et al., 2014), sendo patenteado em 1934 por Formhals. O arranjo experimental consiste de uma fonte de alta tensão, um capilar conectado à solução polimérica ou polímero fundido e um coletor aterrado, como é mostrado na Figura 1.

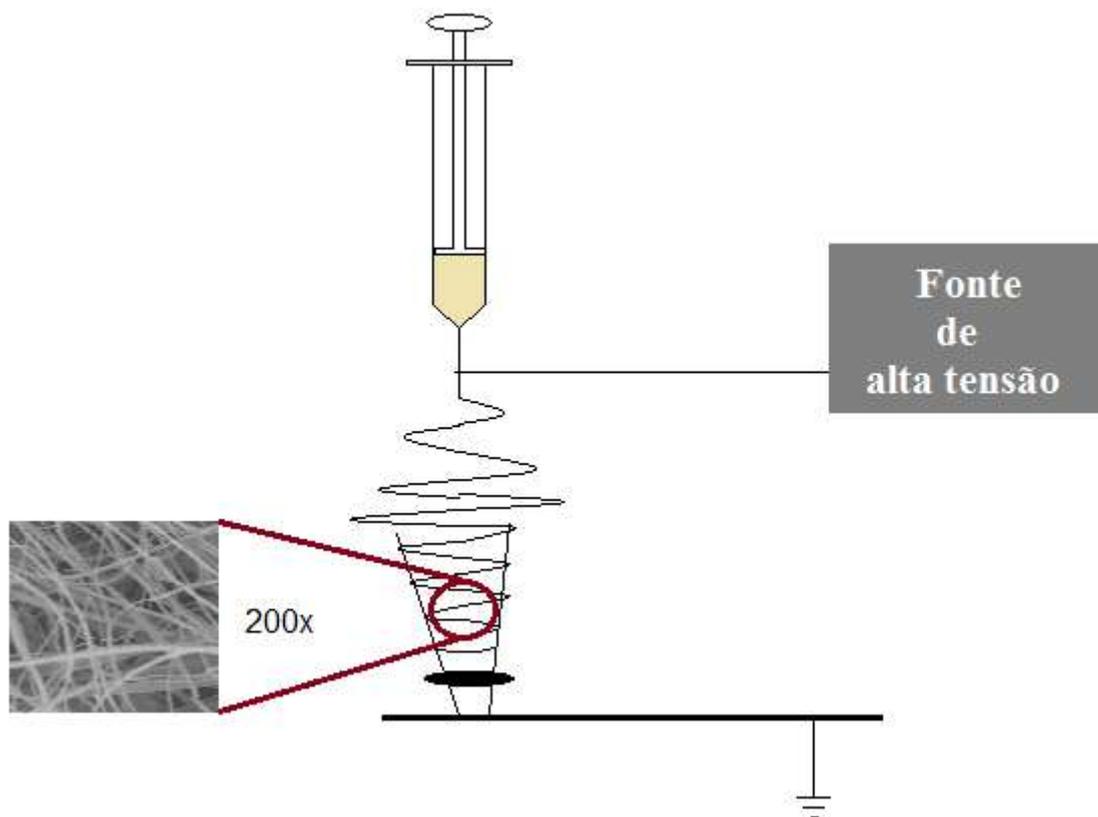


Figura 1: Esquema de produção de fibras poliméricas a partir de eletrofiação.

Baumgarten (1971) em seu trabalho utilizando câmeras especiais para captar imagens em movimento, propôs que o processo de produção de fibras eletrofiadas pode ser dividido em dois momentos: (1) distorção da geometria da gota devido à ação de um campo elétrico e (2) formação de um jato contínuo a partir da extremidade da gota.

O polímero, juntamente com demais aditivos, é dissolvido em um solvente ou em uma mistura de solventes a uma concentração adequada e transferido para dentro da seringa. Durante o processo de eletrospinação, a solução polimérica é lentamente empurrada para a ponta do capilar metálico (GAO et al., 2014). O campo elétrico é aplicado através da extremidade do capilar que contém a solução polimérica, induzindo uma carga na superfície do fluido. A repulsão mútua das cargas superficiais na superfície da gota promove o seu alongamento, passando de superfície semiesférica do fluido na ponta do tubo capilar à forma cônica, conhecida como o cone de Taylor. Aumentando ainda mais o campo elétrico, um valor crítico é atingido, a partir do qual a força de repulsão eletrostática vence a tensão superficial e o jato eletricamente carregado do fluido é ejetado a partir da ponta do cone de Taylor (YU et al., 2009). Como o jato carregado acelera para regiões de menor potencial, o solvente evapora enquanto as ligações intermoleculares das cadeias de polímero impedem que o jato enfraqueça, o que resulta na formação de fibra (RAMAKRISHNA et al., 2006).

Alguns aspectos devem ser levados em consideração para eletrospinação, dos quais podemos citar (RAMAKRISHNA et al., 2005; YU et al., 2010):

- O solvente adequado deve estar disponível para a dissolução do polímero. Na preparação de nanofibras a partir de soluções compostas por mais de um polímero e/ou outros aditivos, a seleção do solvente é importante, pois influencia as propriedades das soluções, sendo assim, a solubilidade do aditivo também deve ser levada em conta.
- A pressão de vapor do solvente deve ser adequada de modo que se evapore rapidamente o suficiente para a fibra manter a sua integridade quando se atinge o alvo, mas não muito rápido para permitir que a fibra solidifique antes de atingir a escala nanométrica.

1.1.1 Fatores que influenciam a morfologia das fibras eletrospinnadas

Os parâmetros da solução (viscosidade, condutividade elétrica e tensão superficial), de processo (campo elétrico aplicado, distância de trabalho e

velocidade de injeção da solução) e ambientais (temperatura e umidade) devem ser levados em consideração para que se tenha um controle adequado da morfologia e diâmetros (COSTA et al., 2012a).

1.1.1.1 Viscosidade

Para que haja formação de fibras, é necessária uma concentração mínima de polímero em solução (e conseqüentemente uma viscosidade mínima), não sendo possível a produção de fibras a partir de soluções cujas concentrações estejam abaixo deste valor mínimo. Os diâmetros das fibras produzidas através de uma variedade de polímeros exibem uma dependência da viscosidade de tal modo que aumentando-se este parâmetro e mantendo-se fixo os demais, existe uma tendência ao aumento no diâmetro das fibras enquanto que, quando a viscosidade for muito baixa, o grau de emaranhamento entre as cadeias poliméricas é pequeno, causando um desequilíbrio capilar na extremidade do jato (MATTHEWS et al., 2002; COSTA et al., 2012a). Para baixas viscosidades, fibras finas e com grânulos (*beads*) são obtidas (Figura 2.1), enquanto que, com o aumento da viscosidade é possível obter fibras uniformes e sem grânulos (Figura 2.2) (BHARDWAJ; KUNDU, 2010).

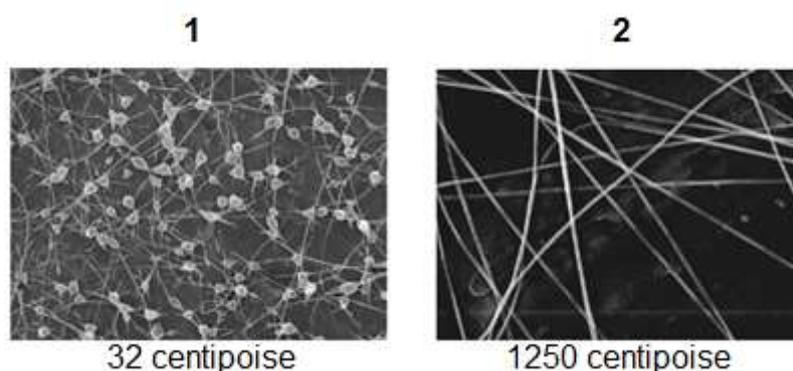


Figura 2: (1) Fibras eletrofiadas a partir de solução polimérica com baixa viscosidade, presença de grânulos; (2) Fibras uniformes, livres de grânulos. A borda horizontal de cada imagem é de 20 microns de comprimento.

Fonte: Adaptado de FONG et al., 1999.

A viscosidade não deve ser muito elevada para impedir a formação de jato, nem demasiadamente baixa para permitir que a solução de polímero esco

livremente a partir do capilar (RAMAKRISHNA et al., 2005). Este parâmetro de solução é considerado o maior determinante do diâmetro das fibras e da morfologia quando se trata de produção de fibras por eletrofiação (PHAM et al., 2006).

1.1.1.2 Condutividade elétrica

A condutividade elétrica da solução é determinada pelo tipo de polímero, o solvente utilizado e a disponibilidade de sais ionizáveis. Com o aumento da condutividade elétrica da solução, há uma redução significativa no diâmetro das fibras eletrofiadas enquanto que a baixa condutividade elétrica não resulta em um estiramento suficiente do jato pela força elétrica para produzir fibras uniformes. Isso se deve ao fato de que soluções altamente condutoras são extremamente instáveis na presença de fortes campos elétricos, o que resulta em uma flexão demasiada (BHARDWAJ; KUNDU, 2010).

A adição de sais à solução polimérica provoca um aumento na condutividade elétrica da solução, resultando em uma maior mobilidade dos íons adicionados. Com a aplicação de um campo elétrico externo, estas cargas se orientam permitindo que a gota sofra um maior alongamento, resultando em fibras mais finas (COSTA et al., 2012a). Guerrini et al. (2006) observaram que a adição de um eletrólito altera significativamente as propriedades da solução e, conseqüentemente, das fibras. Neste estudo, a adição de cloreto de alumínio diminuiu o diâmetro das fibras (de 679 nm para 518 nm) devido ao aumento da condutividade elétrica da solução (de 0,77 mS.cm⁻¹ para 3,29 mS.cm⁻¹). Zong et al. (2002) compararam o efeito da adição de três sais à solução de um polímero e concluíram que o tamanho dos íons tem um impacto importante sobre o diâmetro das fibras resultantes. Íons com raio atômico menor tem uma densidade de carga maior e, portanto, uma maior mobilidade sob um campo elétrico externo, proporcionando fibras com diâmetros menores do que o correspondente à adição de um sal cujo raio atômico é maior.

1.1.1.3 Tensão superficial

A formação de grânulos é favorecida pela tensão superficial, de modo que fibras uniformes podem ser obtidas a partir da diminuição da tensão superficial, que pode ocorrer através da mistura de solventes ou da adição de surfactantes (FONG et al., 1999; BHARDWAJ; KUNDU, 2010; ARAUJO et al., 2013).

Fong et al. (1999) compararam a formação de fibras a partir de um único solvente e da mistura de solventes e verificaram que ao alterar o solvente a partir de água pura a uma mistura de água/etanol, e mantendo constante a concentração de poli(óxido de etileno), fibras lisas e com diâmetros maiores foram produzidas.

Araújo et al. (2013) eletrofiaram solução de poli(vinil álcool) (PVA) e solução de PVA/Triton X100 e perceberam que a inserção progressiva do agente tensoativo diminuía formação de esferas e produzia fibras mais uniformes.

1.1.1.4 Campo elétrico aplicado

O campo elétrico deve ser suficiente para superar a viscosidade e a tensão superficial da solução de polímero a fim de formar e manter o jato a partir do capilar (RAMAKRISHNA et al., 2005).

Quanto mais elevada for a tensão aplicada, mais facilmente o polímero em solução será ejetado, o que facilita a formação de fibras de diâmetro maior (BHARDWAJ; KUNDU, 2010). Costa et al. (2009) verificaram a produção de fibras de PVDF em três diferentes tensões elétricas e pôde ser observado que o diâmetro médio das fibras e a dispersão aumentaram com a tensão.

1.1.1.5 Distância de trabalho

Define-se como distância de trabalho a distância entre a extremidade do capilar (onde é formado o cone de Taylor) e o coletor. Variando esta distância verificou-se que ela não deve ser pequena demais para criar defeitos na superfície das fibras, porém deve ser suficientemente grande para permitir que

o solvente evapore no tempo certo para a formação das mesmas (RAMAKRISHNA et al., 2005).

Matthews et al., (2002) estudaram a variação da distância de trabalho para uma mesma tensão elétrica e verificaram que este parâmetro afetou significativamente o processo de eletrofição. Fibras de colágeno foram eletrofiadas em distância substancialmente mais curta do que o valor ideal. No entanto, estas atingiram o coletor ainda úmidas, o que mostra que a distância reduzida não foi eficaz para a secagem completa do solvente. Quando a distância de trabalho excedeu um intervalo crítico, as fibras fiadas não conseguiram atingir o alvo.

1.1.1.6 Velocidade de injeção da solução

A velocidade com a qual a solução polimérica do interior da seringa é ejetada pelo capilar metálico exerce influência na morfologia das fibras produzidas.

É apropriado que a solução polimérica seja gotejada vagarosamente para que o solvente utilizado evapore completamente antes que as fibras atinjam o coletor (Yuan et al., 2004).

Em trabalhos feitos por Bhardwaj e Kundu (2010), em que foram produzidas fibras de poliestireno (PS) em diferentes velocidades em que a solução polimérica foi gotejada, observou-se que as fibras resultantes para todos os experimentos apresentaram poros em sua superfície. Porém, para as fibras produzidas a partir de uma velocidade de gotejamento maior, as fibras apresentaram diâmetros e poros maiores em comparação com as produzidas com velocidade de injeção mais baixa.

Sendo assim, é conveniente afirmar que alterando a taxa de fluxo, a estrutura morfológica pode ser ligeiramente modificada.

1.1.1.7 Temperatura

O aumento da temperatura da solução polimérica a ser eletrofiada é um parâmetro experimental que altera o diâmetro médio das fibras. Com o aumento da temperatura há uma diminuição na viscosidade da solução polimérica (BHARDWAJ; KUNDU, 2010; VRIEZE et al., 2009), sendo assim, o diâmetro das fibras diminui e há possibilidade de formação de fibras com defeitos (*beads*).

Em estudos com diferentes polímeros, Vrieze et al., (2009) detectaram um problema relacionado ao aumento da temperatura da solução polimérica: este parâmetro provoca a rápida evaporação do solvente. Como consequência, as fibras são formadas antes de atingir o alvo, além de provocar obstrução do capilar, o que representa perdas de material e atraso na produção das fibras.

1.1.1.8 Umidade

Outro parâmetro ambiental que interfere na morfologia das fibras eletrofiadas é a umidade relativa. Medeiros et al., (2008) verificaram o efeito da umidade na formação de poros na superfície das fibras produzidas a partir de três diferentes polímeros utilizando três diferentes solventes. Através da observação de imagens por microscopia eletrônica de varredura, constataram que a diminuição da umidade relativa não é um fator determinante para o aparecimento de poros e que esta característica está mais relacionada com o tipo de polímero e com as interações polímero-solvente do que com o fator ambiental.

Vrieze et al. (2009), em trabalho envolvendo acetato de celulose e poli(vinil pirrolidona) com matrizes de fibras por eletrofiação observaram que a diminuição da umidade influencia os diâmetros porém, de maneira diferente para os dois polímeros estudados, devido a variações na interação química e molecular e a influência da umidade sobre a taxa de evaporação do solvente.

Para solventes voláteis, Bhardwaj e Kundu (2010) destacaram uma restrição de se trabalhar em ambiente pouco úmido uma vez que a baixa umidade acelera a

evaporação do solvente, criando problema com eletrofiliação devido à obstrução do capilar.

1.1.2 Aplicações da eletrofiliação

As nanofibras poliméricas vêm atraindo atenção cada vez maior (GAO et al., 2014; YU et al., 2009; YU et al., 2010) por exibirem propriedades especiais devido à elevada área superficial em relação à sua massa, característica esta que as tornam adequadas para uma ampla gama de aplicações que são resumidas na Figura 3.

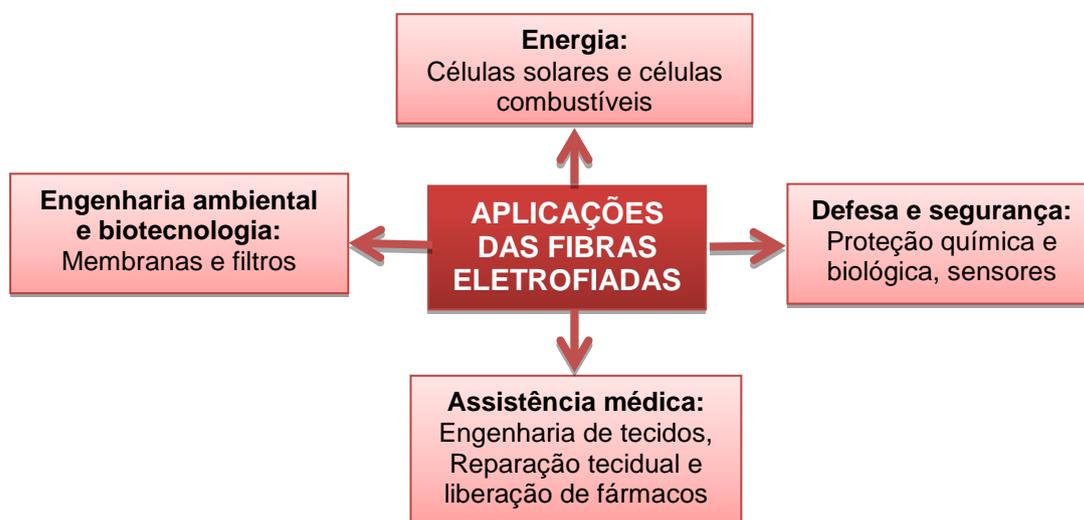


Figura 3: Algumas aplicações das fibras eletrofiadas.

Fonte: Adaptado de RAMAKRISHNA et al., 2006.

Muitos fármacos, partículas, e estruturas biológicas (tais como enzimas e fragmentos de DNA) podem ser encapsulados diretamente dentro das fibras, mantendo-se acessível para uso quando necessário (RENEKER; YARIN, 2008; COSTA et al., 2012b).

1.2 COPOLÍMEROS

O termo polímero significa muitos meros, sendo o mero a unidade formadora de uma molécula cuja cadeia é longa (SHACKELFORD, 2008). Quando um polímero tem apenas um tipo de mero, chama-se homopolímero. Por outro lado, quando há mais de um tipo de mero em sua cadeia, este passa a ser chamado copolímero e os monômeros que lhe dão origem comonômeros. Os copolímeros cujas unidades químicas seguem uma perfeita regularidade de sequenciação, alternando-se continuidade de unidades químicas iguais, são denominados copolímero em bloco (MANO; MENDES, 2004).

1.2.1 Eudragit[®] L100

O Eudragit[®] L 100 (EDGT) é o nome comercial de um dos vários copolímeros aniônicos fabricados pela indústria alemã Evonik Röhm. Consiste em ácido metacrílico e metacrilato de metila apresentados na Figura 4, na proporção de 1:1, sendo distribuídos aleatoriamente ao longo da cadeia de copolímero. É empregado como simples mascaramento de sabor, resistência gástrica, principalmente como revestimento entérico eficaz e estável com dissolução rápida no intestino superior (EVONIK, 2014).

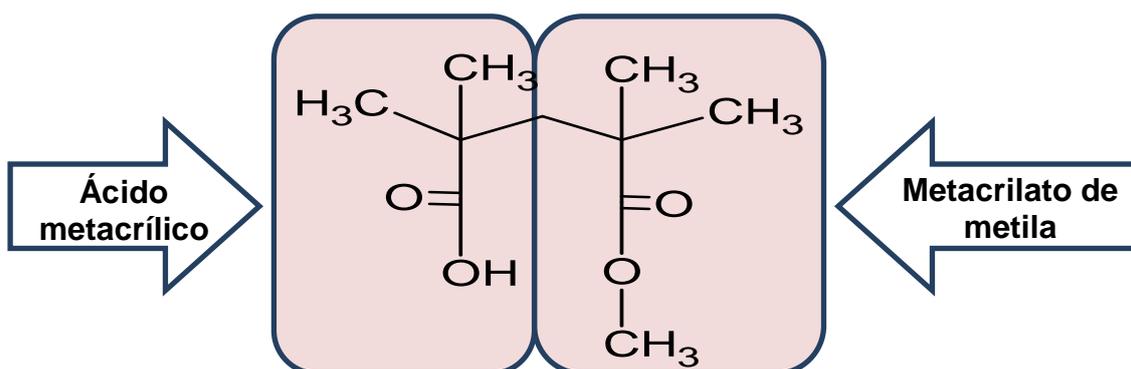


Figura 4: Monômeros do copolímero Eudragit[®] L100.

Fonte: adaptado de EVONIK, 2014.

Os copolímeros Eudragit[®] vêm sendo fabricados há mais de 50 anos e são utilizados pela indústria farmacêutica em diversas formas de liberação oral como comprimidos, grânulos e micro e nanopartículas, sendo agentes de matriz bem como de revestimento (MOUSTAFINE, 2014).

Comprimidos revestidos podem ser encontrados comercialmente como o polivitamínico complexo B da MEDQUÍMICA[®], composto por vitaminas B1, B2, B6, PP e ácido pantotênico, que levam o Eudragit L100 como um dos excipientes. Além disso, MORISHITA et al., (1992) testaram em ratos a administração oral de microesferas de insulina baseado na incorporação da insulina com inibidor de protease em Eudragit L100 e verificaram que esses sistemas têm a vantagem de aumentar a eficácia da insulina.

O Eudragit L100, especialmente, possui unidades monoméricas que asseguram a dissolução do respectivo copolímero em local específico do trato digestivo ($\text{pH} \geq 6$), por isso pertence ao grupo dos copolímeros aniônicos sensíveis ao pH.

Estima-se que mais de 50% dos novos candidatos a fármacos apresentem baixa solubilidade em água, resultando em fraca biodisponibilidade oral, devido à dissolução insuficiente ao longo do trato gastrointestinal. Para amenizar este impasse, são produzidas nanopartículas usando polímeros como material de suporte. O EDGT é usado com sucesso para formar uma dispersão sólida com um fármaco insolúvel e fornecer supersaturação consistente ao longo do intestino delgado, melhorando a absorção do fármaco (JIA et al., 2011).

Devido à característica do EDGT ser dependente do pH, este material vem sendo bastante utilizado como revestimento de comprimidos ou na preparação de formulações de liberação controlada para alcançar melhores perfis farmacêuticos bem como para aumentar a biodisponibilidade e a solubilidade de diversos fármacos, protegendo-os de ambiente agressivo fornecido pelo fluido gástrico, em especial a mucosa gástrica (OTHMAN et al., 2008).

Para a preparação de fórmulas farmacêuticas o EDGT vem sendo utilizado isoladamente e em combinação com outro(s) polímero(s). A dissolução do polímero entérico ocorre rapidamente mediante desprotonação de grupos ácido carboxílico em valores específicos de pH (OTHMAN et al., 2008). No entanto, a solubilidade deste polímero permite com que ele forme poros em certos sistemas, em que os canais intersticiais são criadas devido à dissolução deste polímero, o que permite a liberação do fármaco aumentada por meio de difusão

através dos canais (TATAVARTI et al., 2008), como esquematizado na Figura 5.

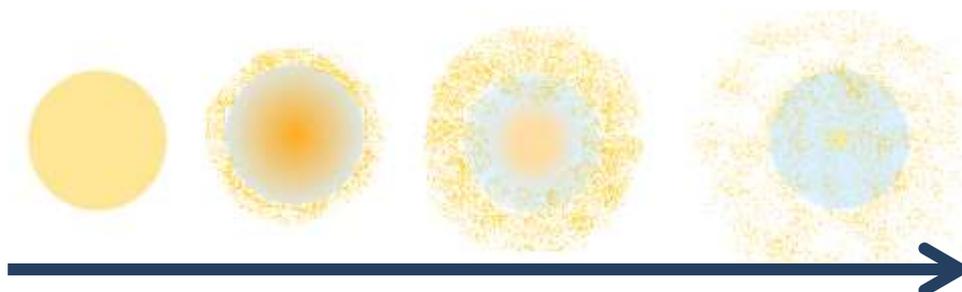


Figura 5: Esquema de difusão.

Fonte: Adaptado de PEPPAS, 1997

De acordo com a Figura 5, quando a matriz entra em contato com os fluidos intestinais, devido sua solubilidade formam-se poros em sua matriz e, através deles o fármaco é liberado gradativamente.

1.2.2 PE-b-PEO

O polietileno (PE), cujo monômero é apresentado na Figura 6a é um polímero flexível e inerte face à maioria dos produtos químicos comuns, devido à sua natureza parafínica e sua alta massa molecular. Em condições normais, o PE não é tóxico, podendo inclusive ser usado em contato com produtos alimentícios e farmacêuticos (COUTINHO et al., 2003). Este polímero oferece boa processabilidade e um bom equilíbrio de propriedades mecânicas, químicas e resistência. No entanto, o pronunciado caráter hidrofóbico impede a sua utilização em uma ampla gama de aplicações (LI et al., 2008).

O poli(óxido de etileno) (PEO), apresentado na Figura 6b é um polímero linear, miscível em água e biocompatível (ROCKWELL et al., 2014). Este polímero é amplamente utilizado como material nanoestruturado na medicina reparadora, odontologia e principalmente como matriz hidrofílica para sistema reservatório e bombas osmóticas para prolongar o tempo de liberação de fármacos em formulações sólidas orais (PEZZINI et al., 2007; BORSCHIVER et al., 2005).

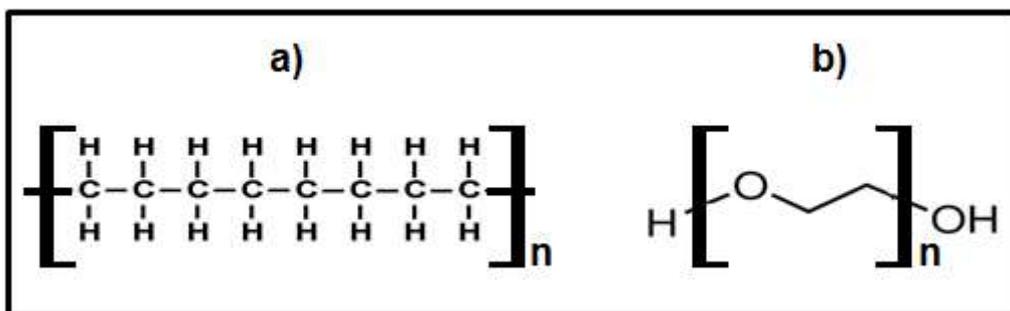


Figura 6: monômeros do a) polietileno (PE) b) poli(óxido de etileno) (PEO).

Nos últimos anos, a natureza de copolímeros dibloco com grupos hidrofílicos e hidrofóbicos, como os surfactantes poliméricos, tem sido extensivamente estudada e é um campo de muito interesse. PE-b-PEO é um típico copolímero dibloco e suas propriedades físicas variam através da modificação dos segmentos PE / PEO (LI et al., 2008). Para aplicações farmacêuticas é interessante utilizar surfactantes poliméricos não iônicos, pois as micelas poliméricas favorecem que os fármacos possam ser adequadamente absorvidos e incorporados pelos sistemas celulares, com menor toxicidade e efeitos colaterais (GEROLA et al., 2013).

As micelas poliméricas de PE-b-PEO podem ser aplicadas na solubilização de moléculas hidrofóbicas, como por exemplo, nifedipino, através de interações hidrofóbicas e de Van Der Waals ao bloco hidrofóbico (PE) das micelas. O balanço de hidrofobicidade das micelas poliméricas é controlado pela combinação da quantidade de monômeros hidrofílicos (PEO) e hidrofóbicos (PE), resultando na grande versatilidade desses compostos. A utilização de sistemas micelares de surfactantes poliméricos tem sido constante, como carregadores para direcionar o princípio ativo à região alvo, de maneira eficiente e rápida (GEROLA et al., 2013).

1.3 FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

Fármaco pode ser definido como uma substância que possui estrutura química que interage com uma parte do corpo para fornecer elementos essenciais ao organismo e alterar um processo fisiológico ou bioquímico existente. Auxilia na prevenção e no tratamento de doenças, infecções ou situações de desconforto

e na correção de funções orgânicas desajustadas. Pode controlar (diminuindo ou aumentando) a função de um órgão, tecido ou célula, mas não é capaz de criar nova função para eles (LARINI, 2008; PANDIT, 2008). Medicamentos são os produtos farmacêuticos, industrializados e manipulados, contendo o princípio ativo e produtos inertes e são apresentados como comprimidos, drágeas, cápsulas, soluções ou pomadas (SANTOS et al., 2013) e podem ser constituídos por mais de um fármaco, nas chamadas associações medicamentosas.

No sentido amplo do termo, os fármacos, são usados para uma ou mais das seguintes finalidades (PANDIT, 2008):

- Fornecimento de elementos essenciais ao organismo: vitaminas, aminoácidos, minerais e hormônios. Por exemplo: palmitato de retinol (vitamina A), comercialmente vendido como Arovit[®].
- Prevenção de uma doença ou infecção: soros e vacinas. Por exemplo: soro antitetânico (para o tratamento do tétano) e vacina toxóide tetânico (para prevenção do tétano).
- Tratamento e cura de doenças infecciosas: agentes quimioterápicos. Por exemplo: Cidofovir (inibe a síntese do DNA viral).
- Bloqueio temporário de uma função normal: anestésicos gerais e locais e anticoncepcionais. Por exemplo: propofol, etomidato e cetamina, anestésicos gerais intravenosos.
- Correção de uma função orgânica: disfunção (cardiotônicos), hipofunção (colinérgicos e noradrenérgicos), e hiperfunção (anti-hipertensivos). Por exemplo: nifedipina, vasodilatador utilizado no controle da pressão arterial.
- No tratamento de uma situação de desconforto (congestão nasal). Por exemplo: cloridrato de fenilefrina, um descongestionante nasal.
- Desoxidação do organismo: antagonistas. Por exemplo: ondansetrona, uma substância ativa que possui atividade antiemética.

Na maioria dos casos, a molécula do fármaco interage com um agonista (ativador) ou antagonista (inibidor). Para interagir quimicamente com seu

receptor, uma molécula de fármaco deve ter tamanho, carga elétrica, formato e composição atômica apropriados (KATZUNG et al., 2014).

Um medicamento é considerado útil quando tem propriedades necessárias para ser transportado de seu sítio de administração para o sítio de ação e ser inativado ou excretado do corpo em velocidade razoável, de modo que suas ações tenham duração apropriada (KATZUNG et al., 2014).

Os fármacos podem ser sólidos à temperatura ambiente (ácido acetilsalicílico), líquidos (propilexedrina) ou gasosos (óxido nitroso). Esses fatores determinam a melhor via de administração. Muitos fármacos orgânicos são ácidos ou bases fracas. Esse fato tem implicações importantes para o modo como são manipulados pelo corpo, porque diferenças de pH nos vários compartimentos do corpo podem alterar o grau de ionização de tais fármacos (KATZUNG et al., 2014). Muitos fármacos pouco solúveis e de dissolução lenta são formulados na forma micronizada, para aumentar a área de superfície de contato com as mucosas do organismo (LARINI, 2008).

1.3.1 Liberação controlada de fármacos

Existem diversos sistemas de liberação de fármacos, denominados sistemas de liberação retardada, controlada, sustentada, entre outras. Este amplo leque de designações deve-se ao fato de surgirem classificações ligadas tanto à ação farmacológica propriamente dita quanto ao processo tecnológico de obtenção dos medicamentos. Entre os vários termos, o mais adequado é liberação controlada, por ser geral, englobando todos os outros sem especificar o tipo de controle existente e de que maneira é alcançado (LYRA et al., 2007). O exemplo mais clássico de liberação controlada de fármacos são as formulações gastro-resistentes (NOEL et al., 2004), como por exemplo as cápsulas gelatinosas duras de lansoprazol, contendo polímero metacrílico como um dos excipientes.

Um sistema de liberação de fármaco (SLF) é definido como uma estratégia de administração (formulação ou dispositivo) que permite a introdução de uma substância terapêutica no corpo, desenvolvido para prolongar o tempo de

liberação no organismo, melhorando a sua eficácia e segurança através do controle da taxa, tempo e local de liberação do fármaco no corpo (JAIN, 2014; VILLANOVA et al., 2010). Este processo inclui a administração do produto terapêutico, a liberação dos ingredientes ativos pelo produto e o transporte subsequente dos ingredientes ativos através das membranas biológicas para o local de ação (JAIN, 2014).

Dependendo da solubilidade em água, cada fármaco possui um perfil diferente e único de liberação e de ação no alvo. Fármacos pouco solúveis requerem uma tecnologia de liberação controlada para a sua liberação em um alvo específico, pois a lenta absorção pode ser melhorada através do uso de sistemas inteligentes de liberação controlada (SHAH, 2006).

No uso de medicamentos convencionais, é comum o aparecimento de fenômenos de "pico" após a entrada de medicamentos para o sangue através do metabolismo próprio do corpo, esta consequência restringe os benefícios do tratamento e induz efeitos colaterais. Em comparação com formas de dosagem convencionais, como pode ser visto no gráfico da Figura 7, os sistemas de entrega de fármacos de maneira controlada têm vantagens tais como a melhoria da eficácia terapêutica e a redução da toxicidade pela liberação do fármaco a uma velocidade controlada (LIN et al., 2013).

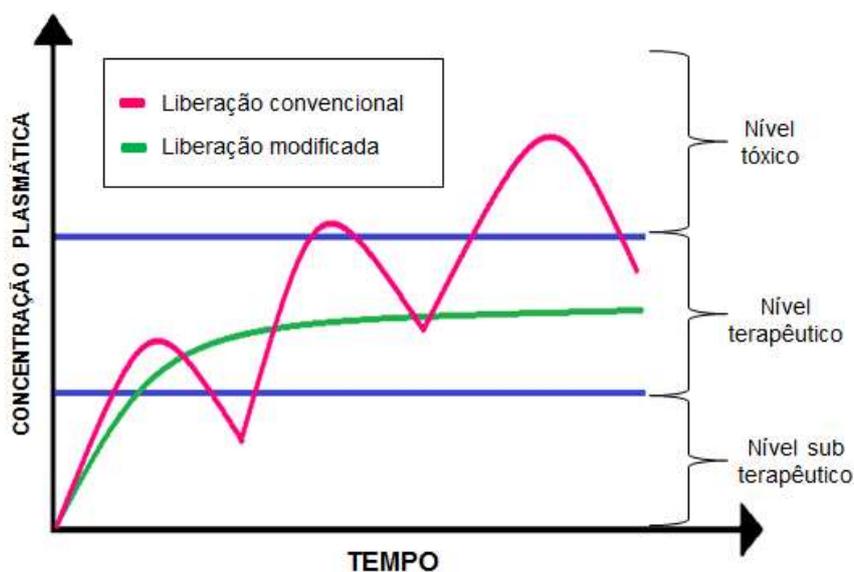


Figura 7: Comparação entre a liberação convencional e a liberação modificada.

Fonte: Adaptado de AZEVEDO (2005).

Formas farmacêuticas alternativas vêm sendo sugeridas para melhorar a eficácia terapêutica do fármaco, como: nanopartículas (FONSECA et al., 2002; BRIGGER et al., 2002; CHO et al., 2008), microesferas (FREYTAG et al., 2000; SINHA et al., 2004; RUAN; FENG, 2003), nanofibras (AZARBAYJANI; CHAN, 2010; WANG et al., 2010; DEMIRCI et al., 2014) e encapsulação de compostos hidrofóbicos (Greenwald et al., 2013). Desta forma, a frequência de administração pode ser reduzida, melhorando a conformidade e aceitação da terapia medicamentosa dos pacientes (PARK et al., 2011). Especialmente, nanofibras poliméricas produzidas por eletrospinação podem induzir uma droga insolúvel em água a ser liberada lentamente devido à grande área superficial fornecida pela geometria cilíndrica das fibras e também podem proteger o fármaco contra a corrosão pelo ácido do estômago e enzimas e, assim, melhorar a estabilidade do fármaco (LIN et al., 2013).

1.3.2 Nifedipino

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), o fármaco nifedipino (NFD), cuja fórmula estrutural é apresentada na Figura 8, pertence à classe terapêutica dos vasodilatadores, apresenta-se na forma de cristal amarelo, inodoro e insípido. É praticamente insolúvel em água, muito solúvel em acetato de etila, ligeiramente solúvel em etanol e pouco solúvel em clorofórmio e acetona.

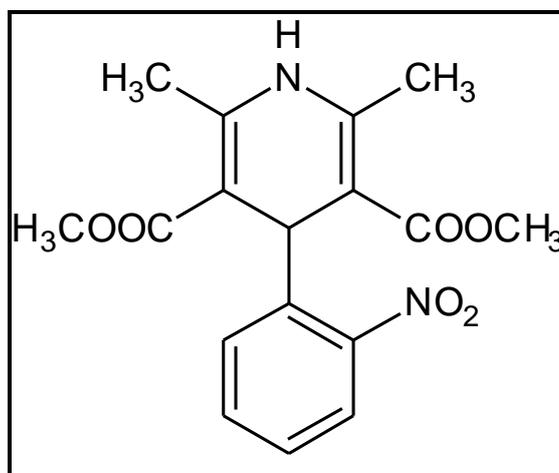


Figura 8: Estrutura química do nifedipino.

O nifedipino é um antagonista de canais de cálcio derivado das diidropiridinas, sendo empregado há décadas no tratamento da hipertensão arterial. É conhecido comercialmente como Adalat[®] Retard, sendo apresentado como comprimidos contendo 10 mg ou 20 mg do fármaco ativo, em que o componente retardante é o polímero polietilenoglicol.

Os diidropiridínicos de ação rápida, como o nifedipino sublingual, determinam quedas acentuadas e rápidas da pressão arterial, ativando reflexos indesejáveis, elevando a frequência cardíaca. (OIGMAN; FRITSCH, 1998).

1.3.3 Zidovudina

A zidovudina (ZDV), ou azidotimidina (AZT), cuja fórmula estrutural está apresentada na Figura 9, pertence à classe terapêutica dos antirretrovirais, apresenta-se na forma de pó cristalino acastanhado, é ligeiramente solúvel em água e solúvel em etanol (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Foi o primeiro fármaco usado para o tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e continua sendo usado até os dias atuais (CHARIOT et al., 1999; SOUZA; STORPIRTIS, 2004).

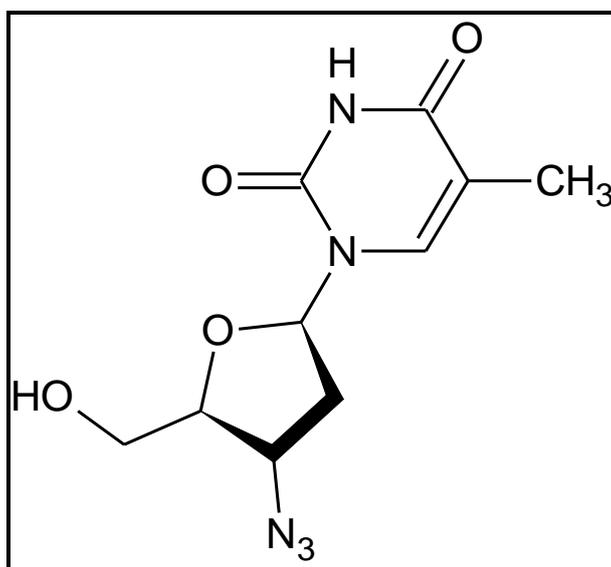


Figura 9: Fórmula estrutural da zidovudina.

Zidovudina é conhecida comercialmente como Retrovir AZT, Zidovir ou Revirax, sendo encontrada na forma de xaropes e comprimidos. Após

administração oral, o AZT é rapidamente absorvido, porém, cerca de 90% da dose administrada pode ser recuperada na urina como metabólito ou fármaco inalterado (NASCIMENTO et al., 2004). Age incorporando no DNA do HIV pela inibição da transcriptase reversa, impedindo a multiplicação do DNA viral (SOUZA; ALMEIDA, 2003).

1.3.4 Lamivudina

A lamivudina (3TC), cuja fórmula estrutural está representada na Figura 10, pertence à classe terapêutica dos antirretrovirais, sendo usado no tratamento da AIDS. Apresenta-se como pó cristalino branco a branco-amarelado, com pKa igual a 4,3 (protonação do grupo NH_2), sendo facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e etanol e insolúvel em acetona (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

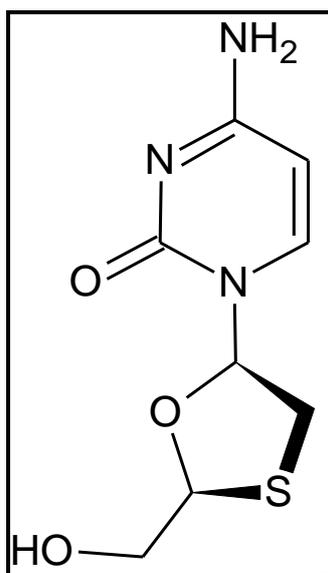


Figura 10: Fórmula estrutural do fármaco lamivudina.

Este fármaco possui elevada estabilidade à luz e à temperatura tanto no estado sólido quanto em solução aquosa e, quando dissolvido em água destilada, encontra-se primariamente sob a forma não-ionizada. O pH da solução aquosa a 1% (m/v) é 6,9 (SOUZA; STORPIRTIS, 2004).

A 3TC é conhecida comercialmente como Epivir, Vudirax, Farmanguinhos Lamivudina, Furp Lamivudina, Iquego Lamivudina e Lami. Quando

administrada por via oral, é rapidamente absorvida por difusão passiva na parede intestinal e possui biodisponibilidade sistêmica média absoluta em torno de 82% em adultos, sendo que de 5 a 10% da dose administrada é convertida no metabólito inativo *trans*-sufóxido e a outra parte é convertida no metabólito ativo 5'-trifosfato (NASCIMENTO et al., 2004).

1.4 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL FATORIAL

A atividade estatística mais importante é a otimização de parâmetros experimentais de relevância, ou seja, o planejamento de experimentos em que esses dados devem ser obtidos (MARINHO; CASTRO, 2005; PERALTA-ZAMORA et al., 2005). Usando planejamentos experimentais baseados em princípios estatísticos pode-se extrair do sistema em estudo o máximo de informação útil, fazendo um número mínimo de experimentos (MARINHO; CASTRO, 2005).

O planejamento experimental fatorial é uma ferramenta estatística simples que vem sendo utilizada pelos químicos analíticos para diferentes amostras e propósitos, pois possibilita a interpretação dos resultados considerando todos os parâmetros experimentais envolvidos, além de fornecer o efeito das interações entre as variáveis escolhidas, isto é, a mudança ocorrida na resposta quando se altera o nível baixo (-) para o nível alto (+) (COSTA et al., 2006). Apresenta como vantagens a redução do número de ensaios sem prejuízo da qualidade da informação, estudo simultâneo de diversas variáveis, representação do processo estudado através de expressões matemáticas e elaboração de conclusões a partir de resultados qualitativos (BUTTON, 2012).

Este método de planejamento experimental é representado por b^k , sendo que “k” representa o número de fatores (ou seja, a quantidade de variáveis do sistema em estudo) e “b” representa o número de níveis escolhidos, ou seja, condições de operação dos fatores, geralmente identificados como nível baixo (-) e nível alto (+) (CUNICO et al., 2008). De acordo com esta representação, se em um planejamento forem escolhidos 2 diferentes níveis para 3 fatores (2^3), o número de experimentos diferentes a serem realizados será 8. No

planejamento experimental fatorial, é conveniente esquematizar as variáveis na forma de matrizes de planejamento, como a apresentada na Tabela 1 (BRASIL et al., 2007).

Tabela 1: Matriz de planejamento.

CÓDIGO	VARIÁVEIS		
	A	B	C
I	-	-	-
A	+	-	-
B	-	+	-
AB	+	+	-
C	-	-	+
AC	+	-	+
BC	-	+	+
ABC	+	+	+

Em que as letras maiúsculas referentes aos ensaios representam o fator que está em nível alto, exceto para o ensaio “I”, que representa todos os fatores em nível baixo.

O planejamento experimental fatorial determina quais fatores têm efeitos relevantes na resposta e, também, como o efeito de um fator varia com os níveis dos outros fatores, podendo ser calculado através da expressão matemática (TEÓFILO; FERREIRA, 2006):

$$(1) \quad \text{Efeito do fator } A = \bar{X}_A^+ - \bar{X}_A^-$$

Onde \bar{X}_A^+ é a média das respostas obtidas a partir de ensaios em que o fator A apresentou-se em nível alto, e \bar{X}_A^- é a média das respostas obtidas a partir de ensaios em que o fator A apresentou-se em nível baixo.

A observação dos efeitos de variáveis e interações entre elas é de extrema importância para entender os processos que estão sendo monitorados em um determinado sistema (PEREIRA FILHO et al., 2001).

CAPÍTULO 2

2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

2.1 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma técnica utilizada para obtenção de imagens de objetos que contenham superfícies polidas ou rugosas, com grande profundidade de campo e alta resolução (QUEIROZ et al., 2012). De acordo com Galleti (2003), um objeto torna-se visível ao microscópio a partir de sua interação com as ondas de luz usadas para iluminá-lo; essa interação ocasiona um desvio das ondas quando estas passam pelo objeto, de modo que quanto menor o comprimento de onda da luz, menor será o objeto que poderá ocasionar desvios das ondas e, portanto, melhor será o poder de resolução do microscópio.

As amostras a serem analisadas no microscópio eletrônico de varredura, precisam ser resistentes ao vácuo e, quando não condutoras, precisam ser recobertas com uma fina camada de ouro (QUEIROZ et al., 2012) sendo possível obter imagens em uma escala ampla de aumentos, desde 10 vezes até 100.000 vezes (GALLETI, 2003).

O microscópio eletrônico de varredura (Figura 11) é constituído basicamente de coluna com o canhão eletrônico, uma série de lentes eletrônicas, um sistema de alto vácuo (GALLETI, 2003) e as imagens podem ser visualizadas e registradas digitalmente.

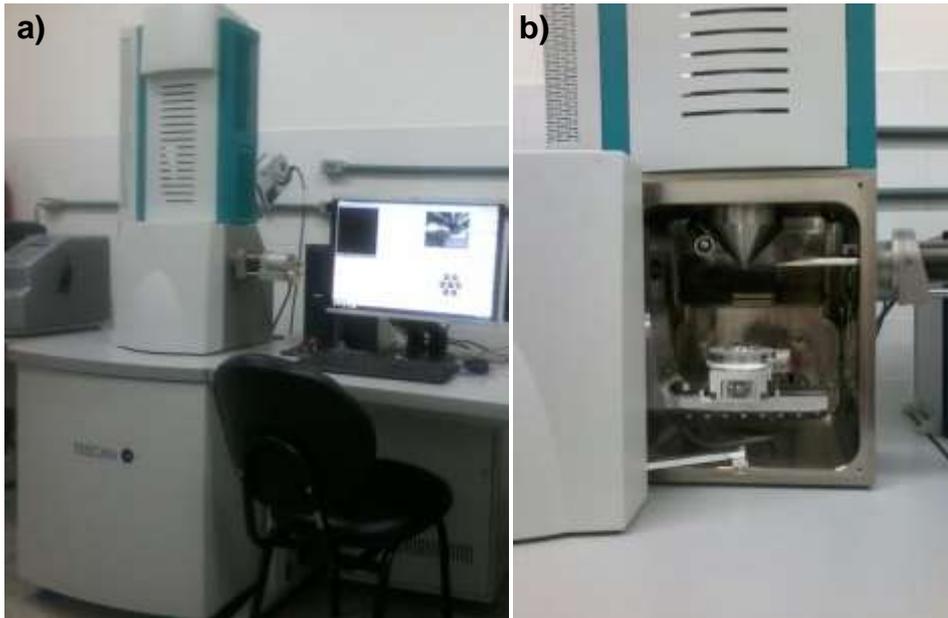


Figura 11: Microscópio eletrônico de varredura (a) visão externa; (b) porta-amostras.

No MEV um feixe de elétrons extremamente estreito, proveniente de um filamento de tungstênio no formato de “V”, é movido para frente e para trás enquanto passa através do espécime (EGERTON, 2005), para que isso ocorra uma alta tensão é aplicada nesse filamento, fazendo com que uma corrente flua através dele e o incandesça, emitindo elétrons. O feixe proveniente do filamento tem a finalidade de provocar que o próprio espécime emita elétrons, chamados de elétrons secundários (GALLETI, 2003). Os elétrons provenientes da amostra são fortemente atraídos por um detector de elétrons secundários que é colocado a uma alta tensão positiva de cerca de 12.000 V (EGERTON, 2005). Quando os elétrons secundários atingem um revestimento fosforescente sobre o detector, a imagem é construída. As áreas da amostra que geram grande número de elétrons secundários aparecem muito brilhantes quando visualizados no monitor do computador acoplado ao microscópio para a exibição das imagens, enquanto que as áreas com poucos elétrons são escuras, dando a impressão de profundidade (BOZZOLA, 2002).

2.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho tem sido um método utilizado com frequência para investigar a estrutura e propriedades químicas de substâncias sejam elas sólidas, líquidas ou gasosas, sendo necessária poucos miligramas do material para ser analisada (MADEJOVÁ, 2003; PANDEY; PITMAN, 2003). Os sólidos podem ser comprimidos com KBr em um disco que é posicionado no feixe de luz (BRUICE, 2006).

O espectro infravermelho é dividido em radiação no infravermelho próximo ($12.800 - 4.000 \text{ cm}^{-1}$), médio ($4.000 - 200 \text{ cm}^{-1}$) e distante ($200 - 10 \text{ cm}^{-1}$). Até 1972 a maioria dos instrumentos para a região do infravermelho médio era do tipo dispersivo, baseada em redes de difração. A partir daí houve uma mudança nesses instrumentos, de modo que agora a maior parte deles é do tipo de Transformada de Fourier (SKOOG et al., 2002), sendo mais vantajoso porque ao invés de rastrear por diferentes frequências, ele mede todas as frequências simultaneamente, melhorando a sensibilidade da medida (BRUICE, 2006).

As ligações covalentes em moléculas estão constantemente vibrando (BRUICE, 2006). A radiação infravermelha não é energética o suficiente para causar as transições eletrônicas como as que ocorrem nas regiões do ultravioleta e do visível. A absorção da radiação infravermelha está restrita a espécies moleculares que têm diferenças de energia pequenas entre vários estados vibracionais e rotacionais (SKOOG et al., 2002), de modo que moléculas homonucleares não podem absorver no infravermelho porque não possuem vibrações que modulam o momento de dipolo molecular (SCHMITT; FLEMMING, 1998).

Diferentes formas de vibrações: as de deformação axial e as de deformação angular, que ocorrem em frequências características, decorrentes de diferentes forças de ligação e ângulos de átomos em uma molécula. Assim, as moléculas complexas exibem muitas opções de vibrações internas (SCHMITT; FLEMMING, 1998). A deformação axial é uma vibração que ocorre ao longo da linha de ligação, variando o comprimento de ligação; já a deformação angular é

uma vibração que não ocorre ao longo da linha de ligação, mas modifica o ângulo da ligação e são de quatro tipos: tesoura (nomeada pelo termo inglês *scissoring*), balanço (*rocking*), sacudida (*wagging*), e torção (*twisting*). Sendo assim, uma molécula diatômica pode sofrer apenas uma deformação axial, uma vez que não possui ângulos de ligação (BRUICE, 2006; SKOOG et al., 2002).

Quando uma substância é bombardeada com radiação em uma frequência que atinge exatamente a frequência de uma de suas deformações, a molécula absorverá energia, deixando que as ligações sofram mais deformações axiais e angulares. Obtém-se um espectro no infravermelho pela passagem de radiação infravermelho através da amostra. Um detector gera uma curva referente à transmissão de radiação versus o número de onda (ou comprimento de onda) da radiação transmitida. (BRUICE, 2006)

Em geral, a frequência de uma banda de absorção no espectro aumenta com a constante de força de ligação e diminui com a massa do átomo. Essas bandas de vibração que podem ser correlacionados com grupos funcionais de uma molécula e são de grande utilidade na identificação de compostos desconhecidos (SCHMITT; FLEMMING, 1998).

2.3 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO UV-VIS

A espectroscopia é o estudo da interação entre a matéria e a radiação eletromagnética (BRUICE, 2006) e emprega as propriedades dos átomos e moléculas de absorver e/ou emitir energia eletromagnética em uma das regiões do espectro (CIENFUEGOS; VAITSMAN, 2000).

Espectrofotometria de absorção molecular na região do espectro eletromagnético referente ao ultravioleta e ao visível (UV-VIS) é uma das técnicas analíticas mais empregadas, em função do custo relativamente baixo, grande número de aplicações desenvolvidas e robustez (ROCHA; TEIXEIRA, 2004), ou seja, resistente a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos, tais como variação do pH da solução, de temperatura e de fabricante dos solventes utilizados (ANVISA, 2003). Por isso, atualmente, a maioria das

metodologias propostas por órgãos regulamentadores para determinação de fármacos é baseada em técnicas cromatográficas como também em determinações por espectrofotometria de absorção molecular univariada (SENA et al., 2007).

A espectroscopia no UV/Vis fornece informações sobre as substâncias com ligações duplas conjugadas (BRUICE, 2006). Na matéria os elétrons giram ao redor de seus núcleos em níveis definidos de energia, como proposto pela teoria quântica. Os elétrons se encontram no chamado estado fundamental quando a energia é mínima. Neste estado, eles podem absorver energia radiante, passando então a um estado energético superior (ou excitado), como é ilustrado na Figura 12 (CIENFUEGOS; VAITSMAN, 2000). Assim, a transição eletrônica com a energia mais baixa é a promoção de um elétron não ligante (livre) para um orbital molecular π^* antiligante e a transição eletrônica de mais alta energia é a promoção de um elétron de um orbital molecular π ligante para um orbital π^* antiligante. Isso significa que substâncias orgânicas com elétrons π podem produzir espectros do UV/Vis (BRUICE, 2006).

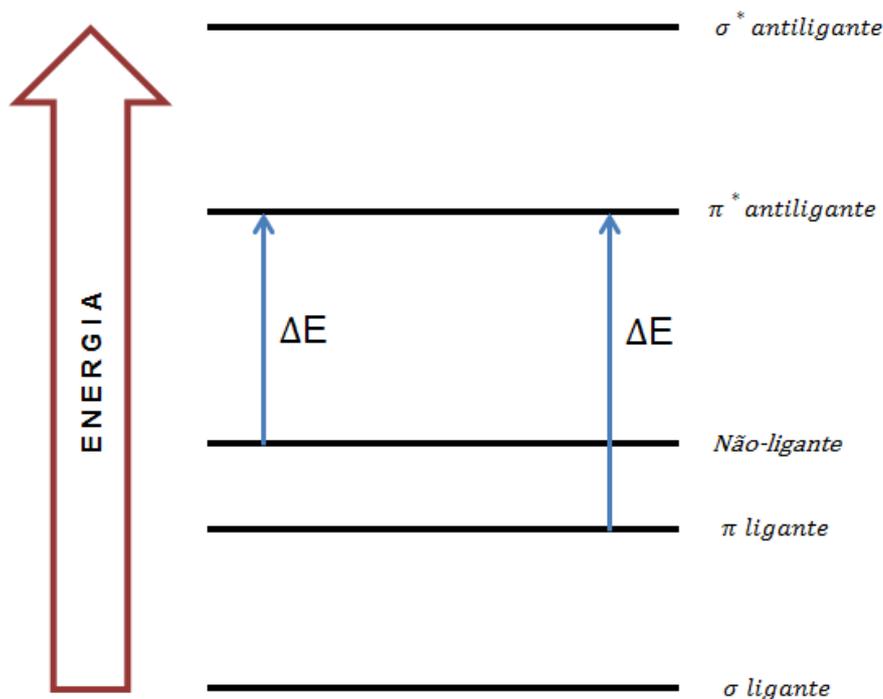


Figura 12: Energias relativas dos orbitais moleculares.

Fonte: BRUICE, 2006.

A maneira mais comum de determinar o quanto de uma substância colorida está presente em uma solução é através do uso de espectrofotômetros que operam nas regiões do ultravioleta e visível do espectro eletromagnético, esquematizado de maneira simplificada na Figura 13. Esses equipamentos apresentam, basicamente, (a) uma fonte contínua de radiação (por exemplo, uma lâmpada de tungstênio), (b) um monocromador para seleção de uma faixa estreita de comprimentos de onda que atravessam a solução contendo o analito, (c) um compartimento para posicionamento da amostra e (d) um dispositivo para detecção da medida da intensidade de radiação (GOMES et al., 2008).

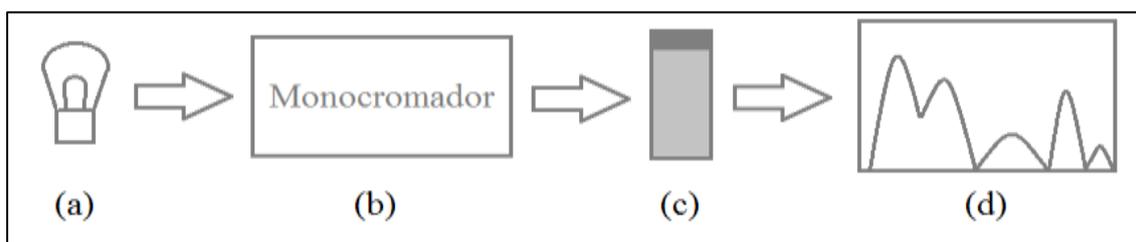


Figura 13: Esquema de instrumento para espectrofotômetro de feixe único.

Fonte: Adaptado de SKOOG et al., 2002.

Moléculas e íons presentes em uma amostra líquida, gasosa ou sólida absorvem fótons e, quando isto acontece, a energia da molécula (ou do íon) aumenta. Por outro lado, se uma molécula emite um fóton, a energia diminui. A luz visível e a radiação ultravioleta causam a transferência de elétrons para orbitais de maior energia. Quando a luz é absorvida por uma amostra, a energia radiante (P) do feixe de luz diminui. A fração de luz original que passa pela amostra é chamada de transmitância (T) e é definida como (HARRIS, 2011):

$$(2) \quad T = \frac{P}{P_0}$$

A absorvância (A), também chamada de densidade óptica é muito importante porque ela é diretamente proporcional à concentração (C) da espécie que absorve luz da amostra na solução, possibilitando a quantificação por meio da lei de Lambert-Beer, ou simplesmente lei de Beer (HARRIS, 2011; GONÇALVES, 2001):

$$(3) \quad A = -\log T = \log\left(\frac{P_0}{P}\right) = \varepsilon bC$$

Em que ε representa a absorptividade molar, que é uma grandeza característica da espécie absorvente, cuja magnitude depende do comprimento de onda da radiação incidente, da área de captura associada a uma dada partícula e da probabilidade de transição eletrônica (GOMES et al., 2008).

Para a quantificação de substância presente em solução através da espectroscopia UV-Vis é necessária a criação de uma curva de calibração (ou curva analítica). Para isto, a amostra e o solvente são colocados em uma célula, ou cubeta, fabricada em material que deixa passar radiação na região espectral de interesse. Assim, usa-se cubetas feitas de quartzo para se trabalhar na região ultravioleta, de vidro para regiões acima de 350nm e plástico para toda a região visível (SKOOG et al., 2002). Registra-se inicialmente o espectro de linha-base, usando-se em duas cubetas idênticas uma mesma referência constituída pelo solvente puro ou por uma solução de um reagente em branco. Se o instrumento fosse perfeito, uma linha-base correspondente a absorbância 0 deveria ser obtida em toda a região espectral mas, como os instrumentos não são perfeitos, a linha base normalmente exibe pequena absorbância negativa ou positiva. A absorbância da linha-base é subtraída da absorbância medida para a amostra, de modo a obter-se o valor verdadeiro da absorbância da amostra em cada comprimento de onda (HARRIS, 2011).

A calibração é realizada pela obtenção do sinal de resposta como uma função da concentração conhecida do analito. Uma curva de calibração é preparada construindo-se um gráfico de no mínimo 5 pontos a partir dos dados de absorbâncias das soluções de concentrações conhecidas do analito ou ajustando-os a uma equação matemática adequada, como a empregada no método dos quadrados mínimos, utilizando o coeficiente angular e linear. O próximo passo é a etapa de previsão, na qual o sinal de resposta é obtido para a amostra e empregado para *prever* a concentração desconhecida do analito (c_x) a partir de uma curva de calibração ou da equação que obteve o melhor ajuste. A concentração do analito na amostra original é calculada a partir de c_x ,

aplicando-se os fatores de diluição apropriados gerados pelas etapas de preparação da amostra (HOLLER et al., 2009).

CAPÍTULO 3

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

Eudragit[®] L100 (Evonik), PE(80%)-b-PEO(20%) MM = 875 g.mol⁻¹ (Aldrich), nifedipino (Vetec), zidovudina (LAFEPE) e lamivudina (LAFEPE) foram utilizados como recebidos.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Determinação dos diâmetros das fibras eletrofiadas de Eudragit[®] L100

As soluções poliméricas para eletrofiação foram preparadas em etanol P.A. nas concentrações apresentadas na Tabela 2. Uma amostra de 6 mL de cada solução foi transferida para uma seringa de 10 mL conectada ao capilar metálico de 0,7 mm de diâmetro, onde foi aplicada uma ddp de 15 kV. As fibras foram depositadas em um coletor aterrado, fixado a uma distância de 10 cm da extremidade do capilar. A produção foi feita em triplicata.

Tabela 2: Concentrações de EDGT em etanol P.A.

Concentração de EDGT em etanol (mg.mL⁻¹)
150,0
166,7
183,3
200,0
216,7
233,3
250,0
266,7

Foram obtidas 3 imagens das fibras através do microscópio eletrônico de varredura Hitachi TM 1000, utilizando filamento de tungstênio totalizando 9 imagens para cada concentração. Todas as amostras foram metalizadas com ouro por 2 minutos, formando uma camada de 50 nm.

Os diâmetros foram verificados por meio do software livre de tratamento de imagens ImageJ utilizando a barra de escala das imagens de MEV e a ferramenta de calibração e distâncias do ImageJ. Os valores de média aritmética simples e desvio padrão foram calculados no software estatístico Minitab 16 a através de 50 medidas para cada concentração.

3.2.2 Encapsulação de fármacos em fibras de Eudragit® L100 e Eudragit® L100 / PE-b-PEO

Foram preparadas novas soluções poliméricas de EDGT L100 através das quais os fármacos e o aditivo foram incorporados, pela adição dos mesmos às soluções poliméricas, seguido de agitação mecânica por 5 minutos que envolveu concentrações alta e baixa de cada componente, segundo planejamentos quimiométricos apresentados nas Tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3: Fatores e níveis utilizados no planejamento experimental para encapsulação de nifedipino.

Fator	Nível baixo (-)	Nível alto (+)
EDGT L100 (E)	200,0 mg.mL ⁻¹	223,3 mg.mL ⁻¹
Nifedipino (F)	17,0 mg.mL ⁻¹	33,3 mg.mL ⁻¹
PE-b-PEO (P)	0 mg.mL ⁻¹	17 mg.mL ⁻¹

Tabela 4: Fatores e níveis utilizados no planejamento experimental para encapsulação de zidovudina.

Fator	Nível baixo (-)	Nível alto (+)
EDGT L100 (E)	200,0 mg.mL ⁻¹	223,3 mg.mL ⁻¹
Zidovudina (F)	17,0 mg.mL ⁻¹	33,3 mg.mL ⁻¹
PE-b-PEO (P)	0 mg.mL ⁻¹	17 mg.mL ⁻¹

Tabela 5: Fatores e níveis utilizados no planejamento experimental para encapsulação de lamivudina.

Fator	Nível baixo (-)	Nível alto (+)
EDGT L100 (E)	200,0 mg.mL ⁻¹	223,3 mg.mL ⁻¹
Lamivudina (F)	17,0 mg.mL ⁻¹	33,3 mg.mL ⁻¹
PE-b-PEO (P)	0 mg.mL ⁻¹	17 mg.mL ⁻¹

O delineamento experimental utilizado foi o planejamento fatorial 2^3 , sendo assim, realizou-se 8 combinações diferentes envolvendo os níveis e os fatores das Tabelas 3, 4 e 5, cujas matrizes de planejamento estão apresentadas nas Tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6: Matriz de planejamento fatorial do tipo 2^3 para encapsulação de nifedipino.

ENSAIO	[EDGT L100] (mg.mL ⁻¹)	[NFDP] (mg.mL ⁻¹)	[PE-b-PEO] (mg.mL ⁻¹)	CÓDIGO
1	200,0	17,0	0	I
2	200,0	17,0	17	P
3	200,0	33,3	0	F
4	200,0	33,3	17	FP
5	223,3	17,0	0	E
6	223,3	17,0	17	EP
7	223,3	33,3	0	EF
8	223,3	33,3	17	EFP

Tabela 7: Matriz de planejamento fatorial do tipo 2^3 para encapsulação de zidovudina.

ENSAIO	[EDGT L100] (mg.mL ⁻¹)	[ZDV] (mg.mL ⁻¹)	[PE-b-PEO] (mg.mL ⁻¹)	CÓDIGO
1	200,0	17,0	0	I
2	200,0	17,0	17	P
3	200,0	33,3	0	F
4	200,0	33,3	17	FP
5	223,3	17,0	0	E
6	223,3	17,0	17	EP
7	223,3	33,3	0	EF
8	223,3	33,3	17	EFP

Tabela 8: Matriz de planejamento fatorial do tipo 2³ para encapsulação de lamivudina.

ENSAIO	[EDGT L100] (mg.mL ⁻¹)	[3TC] (mg.mL ⁻¹)	[PE-b-PEO] (mg.mL ⁻¹)	CÓDIGO
1	200,0	17,0	0	I
2	200,0	17,0	17	P
3	200,0	33,3	0	F
4	200,0	33,3	17	FP
5	223,3	17,0	0	E
6	223,3	17,0	17	EP
7	223,3	33,3	0	EF
8	223,3	33,3	17	EFP

3.2.3 CARACTERIZAÇÃO DAS FIBRAS

3.2.3.1 MEV

A morfologia das fibras de Eudragit L100 carregadas com os fármacos e com o aditivo polimérico (PE-b-PEO) foi verificada em microscópio eletrônico de varredura. Todas as amostras foram metalizadas com ouro por 2 minutos antes da varredura, cuja espessura da camada metálica formada foi de 50 nm.

3.2.3.2 Espectroscopia na região do UV-Vis

Foi realizada leitura da absorvância em todos os comprimentos de onda (em espectrofotômetro UV-Vis Hach DR 5000) de soluções dos fármacos em etanol P.A. para determinação dos comprimentos de onda dos máximos de absorção. De posse deste resultado, escolheu-se o comprimento de onda de maior absorvância para a elaboração da curva de calibração para os fármacos.

Para a curva de calibração, preparou-se de 5 a 6 soluções de concentrações diferentes a partir de uma solução mãe, realizando diluições. As concentrações foram: 0,08300 - 0,00690 mg.mL⁻¹ (nifedipino), 0,04000 - 0,00250 g.L⁻¹ (zidovudina) e 0,03420 - 0,00380 g.L⁻¹ (lamivudina). A linha-base foi feita com

o solvente etanol P.A.. Retirou-se uma alíquota de cada solução e realizou-se leitura da absorvância no espectrofotômetro no comprimento de onda de maior absorção de cada fármaco. Os valores de concentração de fármaco em solução e absorvância correspondente foram organizados em um gráfico de pontos. De posse do gráfico, os dados foram interpolados linearmente, gerando uma equação da reta do tipo $y = a + bx$, em que “a” é o coeficiente angular e define a inclinação da reta em relação ao eixo x e “b” é o coeficiente linear, usado para determinar a concentração do fármaco liberado a partir dos valores de absorvância no estudo de liberação *in vitro*.

3.2.3.3 FTIR

Utilizou-se a Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier para verificar a interação entre o Eudragit L100, PE-b-PEO nas fibras eletrofiadas e os fármacos nifedipino, zidovudina e lamivudina através da identificação dos principais grupos funcionais dos constituintes. Para isso, as amostras foram maceradas com 100 mg de KBr, prensadas a 20 kN/cm² de pressão e analisadas em espectrômetro de infravermelho IR Prestige-21 Shimadzu, tendo como referencial o espectro de KBr.

3.2.4 Estudo do perfil de liberação *in vitro* dos fármacos utilizando método espectrofotométrico

Para o estudo da liberação *in vitro* dos fármacos, pesou-se 50 mg de fibras carregadas e adicionou-se em 80 mL de solução simulada de fluido intestinal sob agitação de 90 rpm. A cada 5 minutos uma alíquota foi retirada do sistema e colocada em uma cubeta de quartzo para leitura da absorvância em espectrofotômetro na região do UV-Vis. A linha-base foi feita com solução simulada de fluido intestinal. Os testes de liberação dos fármacos foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos em médias aritméticas simples, sendo calculadas através do software Origin Pro 7.0.

O preparo da solução simulada de fluido intestinal foi realizado de acordo com o manual de reagentes, indicadores e soluções da Farmacopeia Americana (USP 36) e consistiu em dissolver 6,8 g de fosfato monobásico de potássio em 250 mL de água, em seguida adicionou-se 77 mL de solução de hidróxido de sódio $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ e mais 500 mL de água. Verificou-se o pH e o ajustou para 6,8 com solução de hidróxido de sódio $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ ou com solução de ácido clorídrico $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$.

Com os dados do teste de liberação *in vitro*, foi calculado o efeito de cada fator levando em consideração a diferença das médias de quantidade de fármaco liberado em formulações em que o máximo e o mínimo de cada fator em questão são considerados.

CAPÍTULO 4

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 MEV E DETERMINAÇÃO DOS DIÂMETROS DAS FIBRAS ELETROFIADAS DE EUDRAGIT® L100

A morfologia foi verificada através de imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura, apresentadas nas Figuras 14 a 21. A eletrofiação de dispersões de diferentes concentrações de EDGT em etanol produziu estruturas fibrosas.

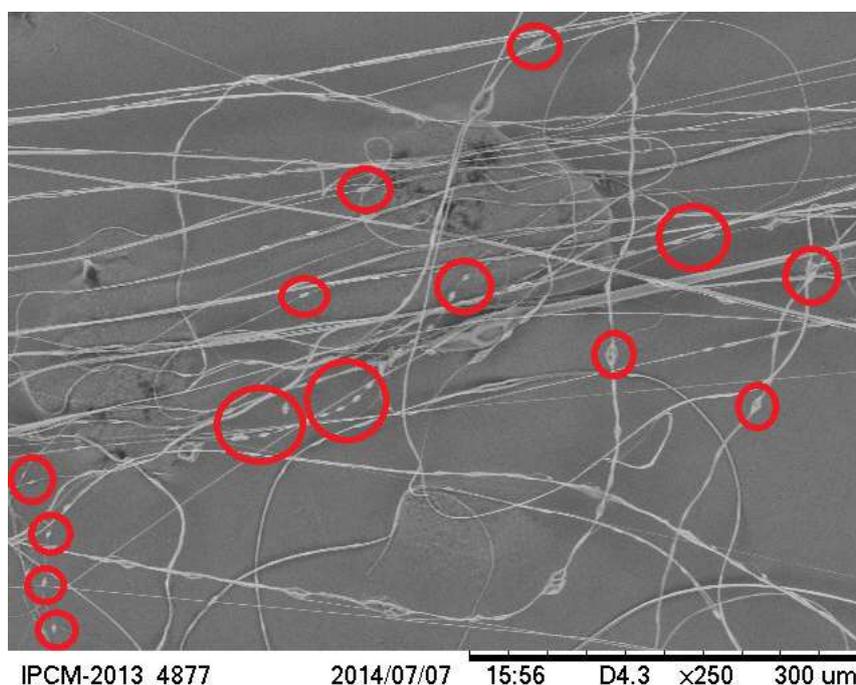


Figura 14: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $150,0 \text{ mg.mL}^{-1}$.

A Figura 14 mostra que as fibras produzidas a partir da eletrofiação de uma dispersão de EDGT a uma concentração de $150,0 \text{ mg.mL}^{-1}$ em etanol não possuem poros, porém apresentaram defeitos do tipo pérola (do inglês *bead*), circulosados em vermelho na imagem de MEV da Figura 14. Este tipo de defeito é comum em fibras eletrofiadas a partir de uma concentração baixa de polímero em solução, pois a baixa viscosidade faz com que o grau de emaranhamento das cadeias poliméricas seja pequeno, causando uma

instabilidade do capilar formado na extremidade do jato eletricamente carregado. Esta instabilidade pode ocasionar um espalhamento eletrostático (*electrospraying*) ao invés de eletrofiação, neste caso, fibras com contas (ou *beads*) são produzidas (COSTA et al., 2012a).

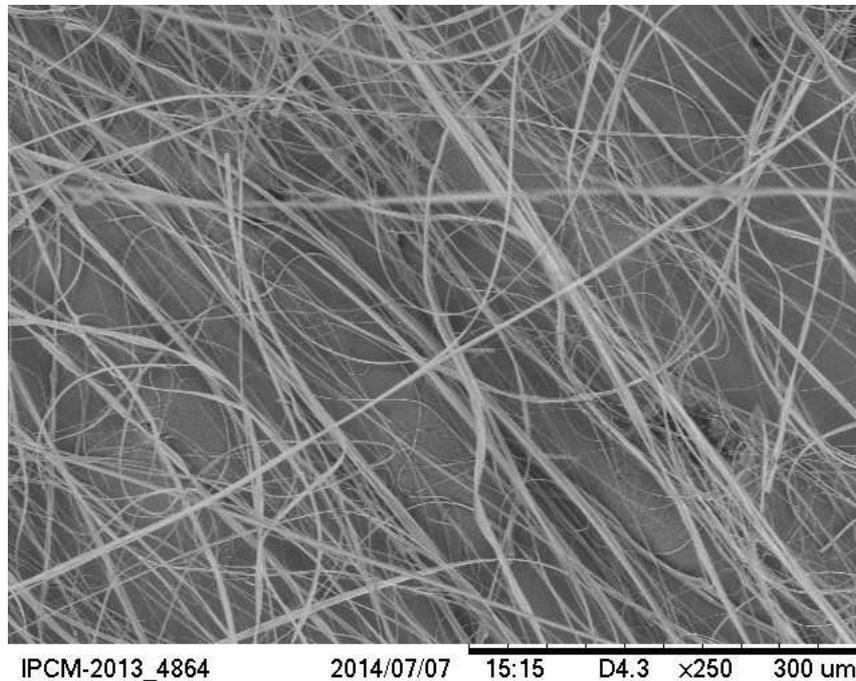


Figura 15: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $166,7 \text{ mg.mL}^{-1}$.

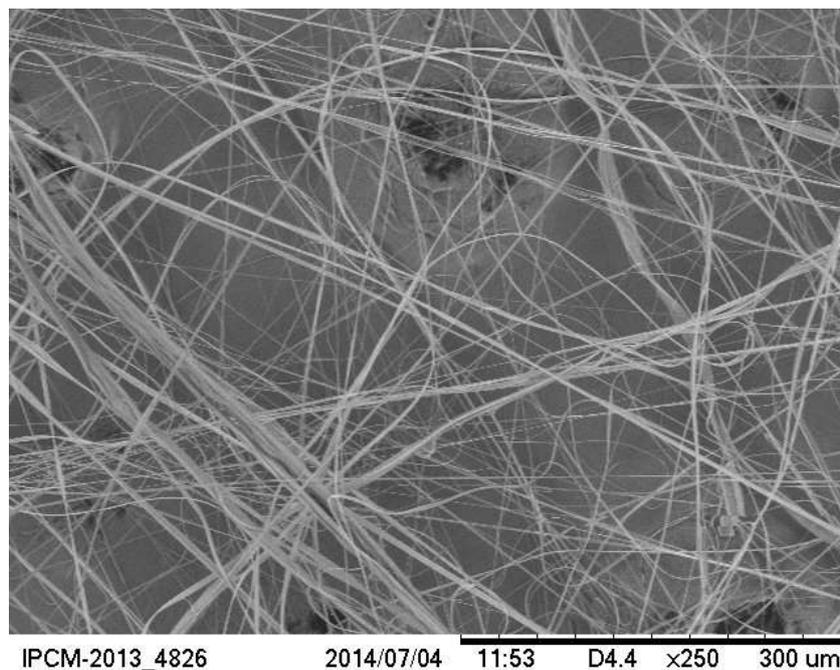


Figura 16: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $183,3 \text{ mg.mL}^{-1}$.

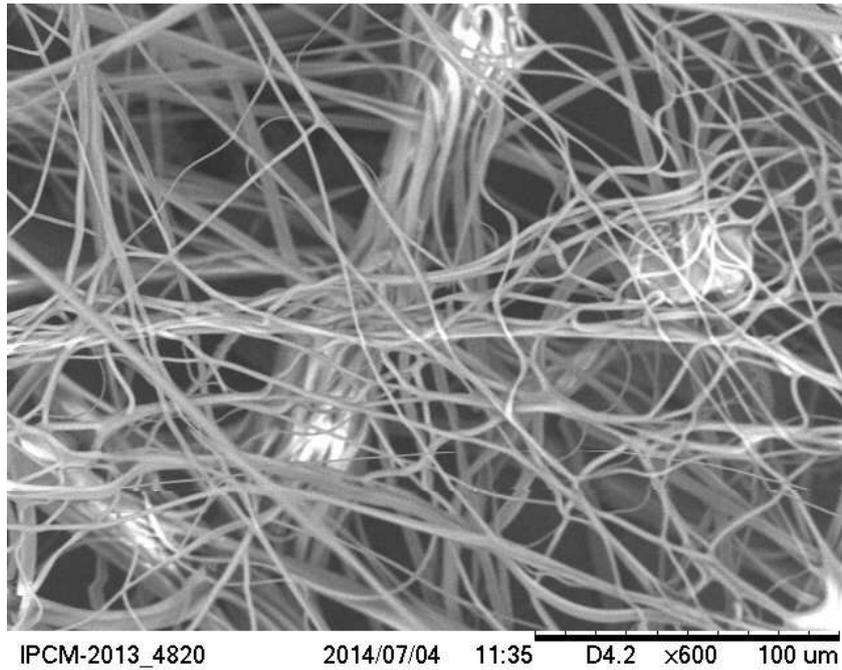


Figura 17: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $200,0 \text{ mg.mL}^{-1}$.

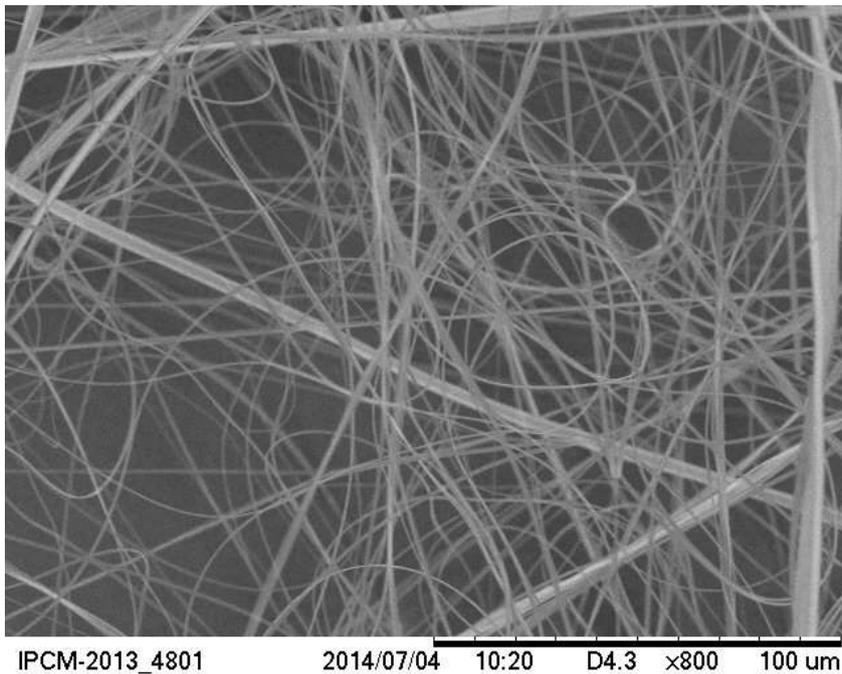


Figura 18: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $216,7 \text{ mg.mL}^{-1}$.

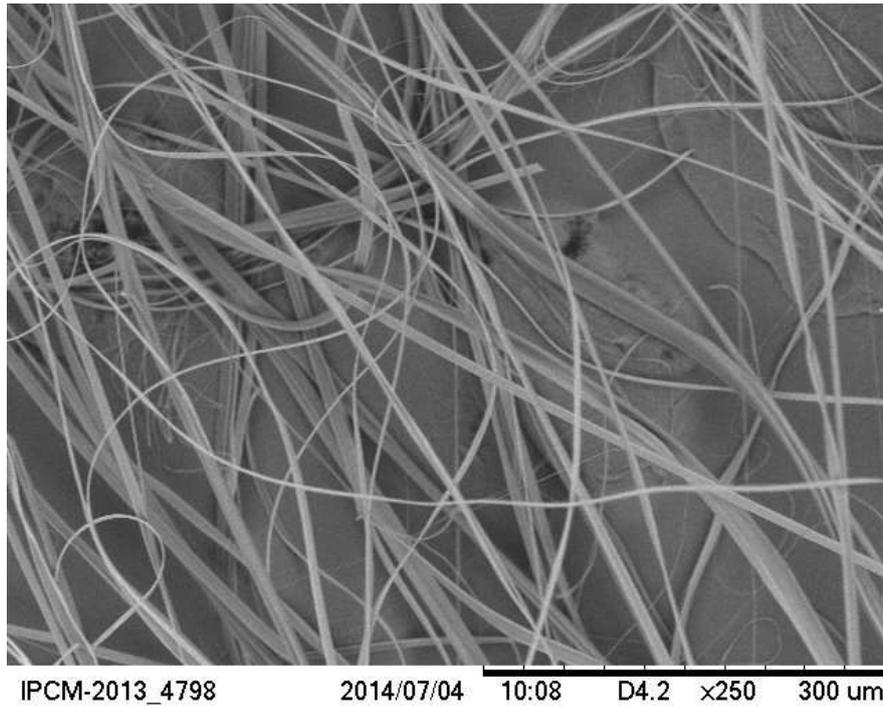


Figura 19: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $233,3 \text{ mg.mL}^{-1}$.

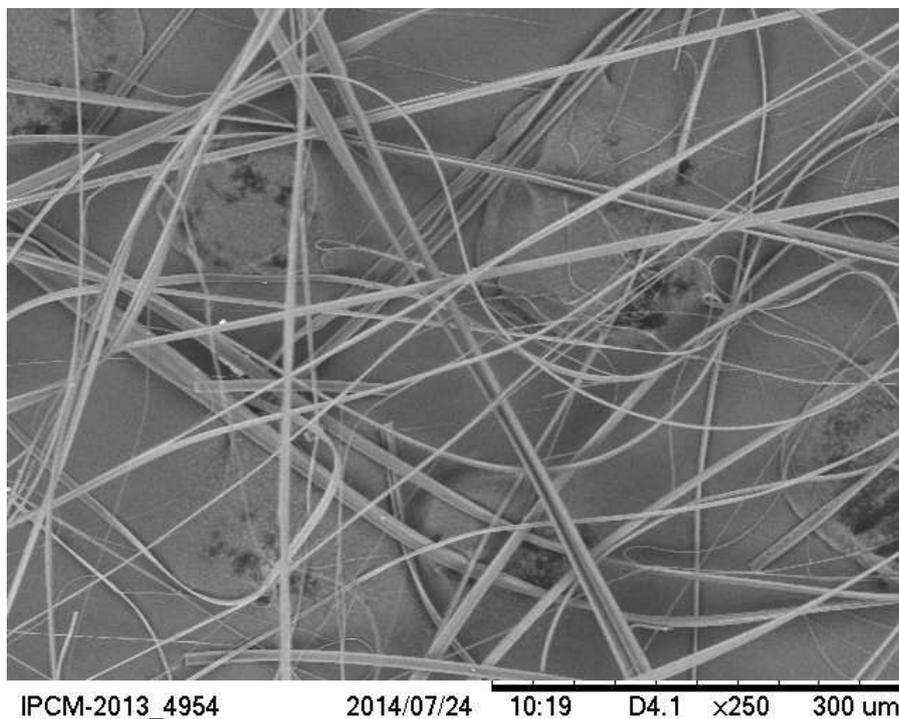


Figura 20: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $250,0 \text{ mg.mL}^{-1}$.

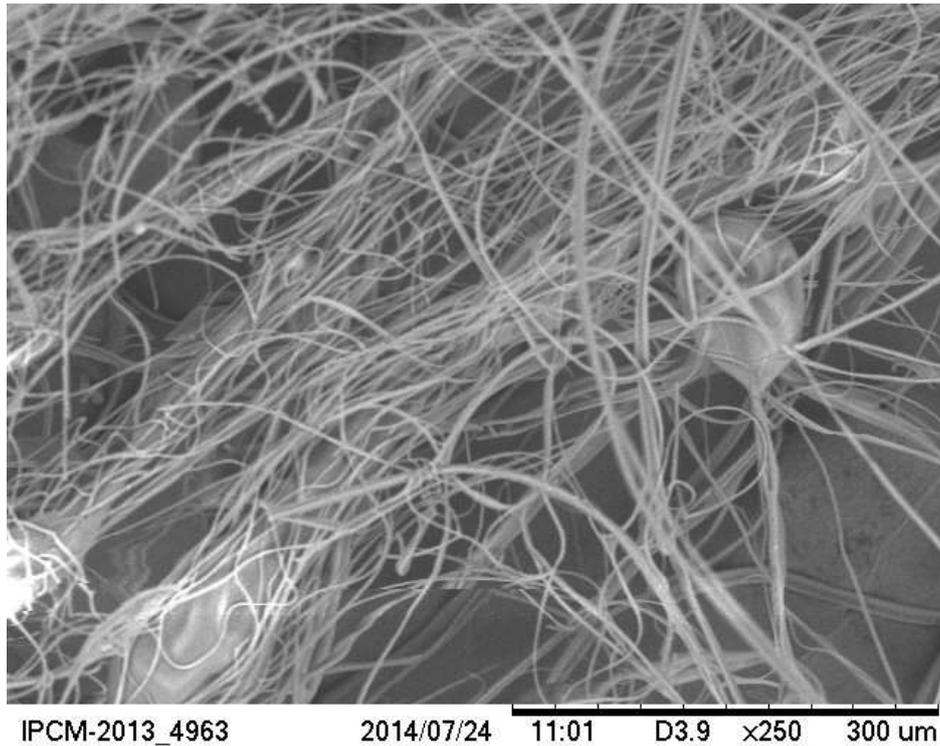


Figura 21: Microscopia eletrônica de varredura de fibras eletrofiadas a partir de uma dispersão de EDGT a $266,7 \text{ mg.mL}^{-1}$.

As Figuras 15 a 21, diferentemente da Figura 14, não apresentaram pérolas nas superfícies, o que sugere que a concentração ideal para produção de fibras de EDGT livres de defeitos, usando como solvente o etanol, é acima de $150,0 \text{ mg.mL}^{-1}$, pois segundo Fong et al., (1999) viscosidade mais elevada favorece a formação de fibras sem pérolas.

Através da análise dos diâmetros no software ImageJ, verificou-se um aumento no diâmetro das fibras à medida que a concentração da solução aumentou (Figura 22).

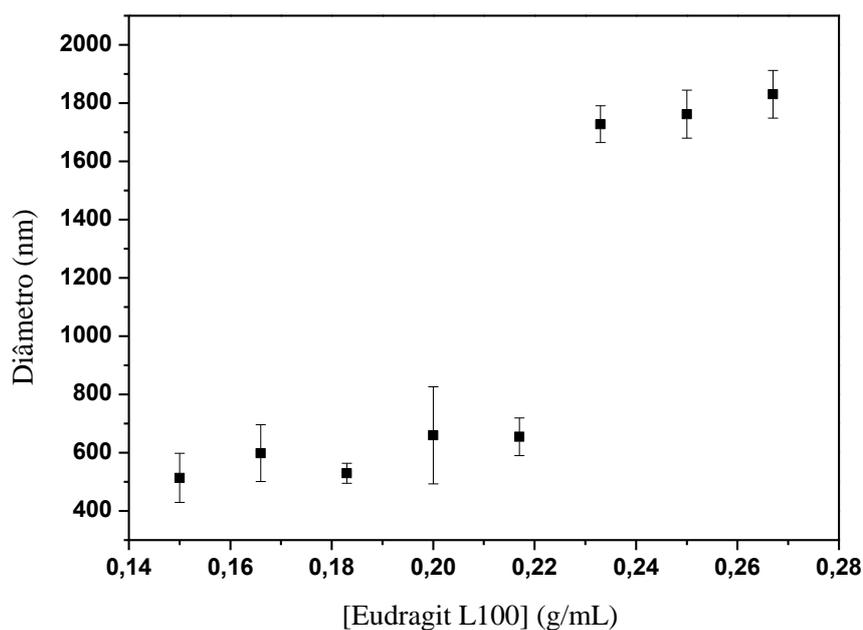


Figura 22: Distribuição dos diâmetros das fibras de Eudragit L100.

De acordo com os diâmetros médios, foram constatados dois grupos de fibras: as finas (diâmetros 510 nm a 660 nm) e as espessas, com diâmetro médio variando entre 1730 nm e 1830 nm, cerca de três vezes maior. A concentração da solução é um parâmetro muito importante, pois é um dos fatores que mais influenciam os diâmetros das fibras. Estudo realizado por Costa et al., (2012) revela que o aumento da concentração do polímero eleva o grau de emaranhados entre as moléculas, o que provoca um aumento no diâmetro das fibras. Tal efeito também foi observado por Hamori et al., (2014), em que o aumento da concentração de Eudragit[®] S100 provocou um aumento no diâmetro das fibras produzidas por eletrofiação.

De posse deste resultado, foi possível definir a concentração crítica que distinguiria fibras finas e fibras grossas, sendo aplicadas na ausência e presença de PE-b-PEO e com concentrações alta e baixa dos fármacos, conforme Tabela 9, a fim de verificar a variação na taxa de difusão dos fármacos e a influência de cada componente na liberação dos mesmos.

Tabela 9: Matriz de planejamento fatorial.

[EDGT L100] (mg.mL ⁻¹)	[FÁRMACO] (mg.mL ⁻¹)	[PE-b-PEO] (mg.mL ⁻¹)
200,0	17,0	0,0
200,0	17,0	17,0
200,0	33,3	0,0
200,0	33,3	17,0
223,3	17,0	0,0
223,3	17,0	17,0
223,3	33,3	0,0
223,3	33,3	17,0

Foi escolhido como nível baixo de EDGT a concentração 200 mg.mL⁻¹ para produção de fibras finas, e como nível alto a concentração 233,3 mg.mL⁻¹ para produção de fibras mais espessas. O nível baixo de PE-b-PEO é a ausência do aditivo. O nível alto de PE-b-PEO, bem como os níveis alto e baixo dos fármacos foram escolhidos de tal forma a salientar uma elevação considerável na concentração, comparativamente ao nível baixo.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS FIBRAS

4.2.1 MEV

A imagem da microscopia eletrônica de varredura apresentada na Figura 23 fo1 feita a partir das fibras resultantes da eletrofiação de dispersão contendo o polímero entérico, o surfactante polimérico e o nifedipino, fármaco praticamente insolúvel em água e ligeiramente solúvel em etanol.

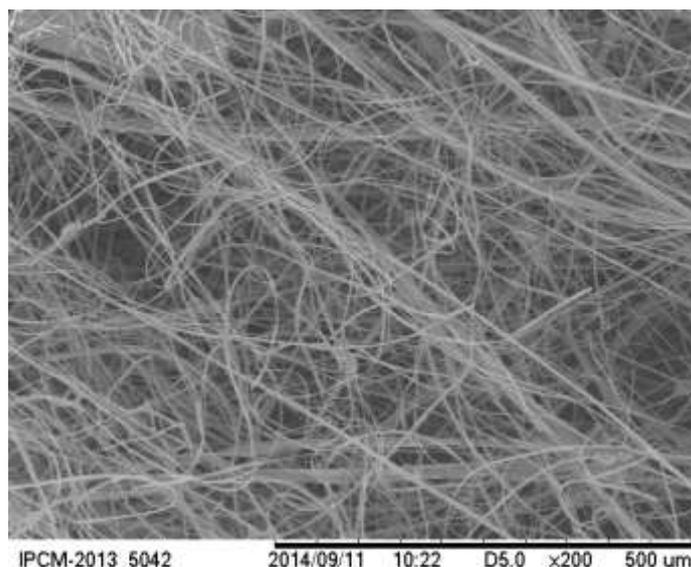


Figura 23: Microscopia eletrônica de varredura das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e nifedipino.

Através da Figura 23, pode ser observada formação de estrutura fibrosa de superfície lisa e, apesar de se tratar da encapsulação de um fármaco ligeiramente solúvel em etanol (solvente utilizado), não é verificada presença de cristais de fármaco na superfície das fibras, sugerindo que o fármaco ficou razoavelmente disperso no núcleo das fibras.

A Figura 24 mostra as imagens obtidas por MEV das fibras compostas por EDGT, PE-b-PEO e zidovudina, um fármaco ligeiramente solúvel em água e solúvel no solvente utilizado para a preparação das fibras.

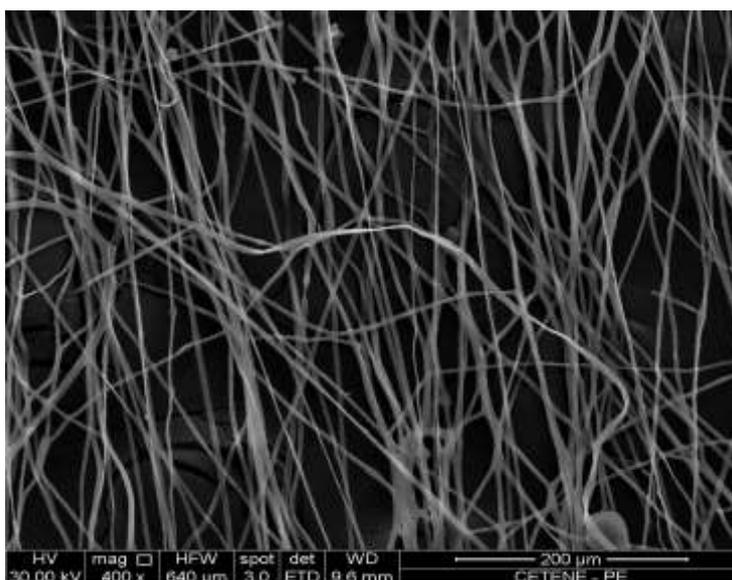


Figura 24: Microscopia eletrônica de varredura das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e zidovudina.

A Figura 24 mostra fibras sem poros e sem pérolas na superfície. Assim como observado na Figura 23, não é possível visualizar na superfície das fibras cristais de fármaco que não foi solubilizado. A Figura 25 mostra um corte feito em dois fios de Eudragit L100/PE-b-PEO/zidovudina e mostra que a uniformidade permanece no interior das fibras

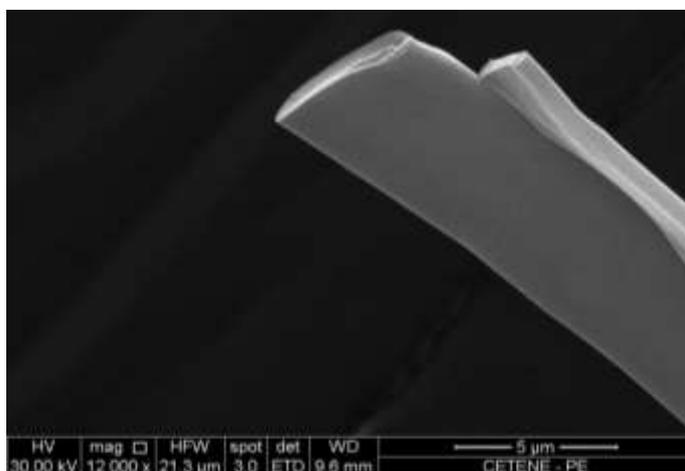


Figura 25: Corte transversal feito em fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e zidovudina.

A Figura 26 mostra a microscopia eletrônica de varredura das fibras mistas de EDGT, PE-b-PEO e lamivudina, fármaco solúvel em água porém, ligeiramente solúvel em etanol (solvente utilizado para o preparo da dispersão de fiação).

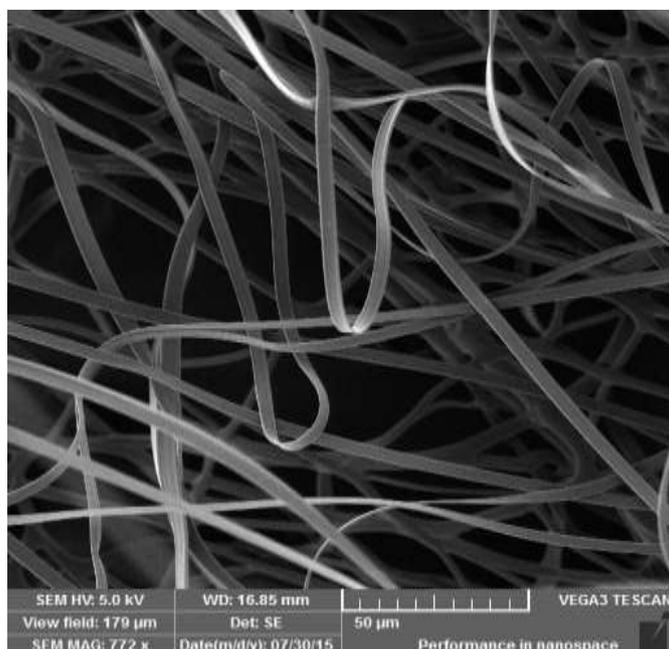


Figura 26: Microscopia eletrônica de varredura das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e lamivudina.

A imagem da Figura 26 evidencia a formação de estruturas lisas e completamente homogêneas durante a eletrofiação a partir da dispersão para eletrofiação contendo o polímero entérico, o surfactante polimérico e lamivudina, distinguindo-se das anteriores por apresentar estrutura achatada, tal qual uma fita. Segundo Yu et al., (2014), a produção de fibras de morfologia achatada é obtida a partir de alguns polímeros de aplicação farmacêutica (tais como celulose e as séries dos polímeros Eudragit e zeína), não sendo conhecida uma justificativa para tal acontecimento.

Resultado semelhante foi obtido por Lin et al. (2013), em que não foi possível observar partículas de fármaco dispersas sobre a superfície das fibras, o que sugere que durante a eletrofiação não houve uma separação do fármaco a partir dos polímeros após a evaporação do solvente. Sendo assim, a dispersão de fármaco dentro de fibras, sem partículas na superfície, pode melhorar a estabilidade do mesmo e assim protegê-lo contra influências externas.

4.2.2 Espectroscopia na região do UV-Vis

Depois de submeter as soluções dos três fármacos à varredura nos comprimentos de onda do espectro do ultra violeta e do visível (190 – 1100 nm) em espectrofotômetro UV-Vis, pôde-se verificar através dos gráficos das Figuras 27, 28 e 29 que os três fármacos absorvem luz na região do ultravioleta. Sendo assim, foi escolhido o comprimento de onda referente à maior absorção, que foram 238 nm, 267 nm e 272 nm para o nifedipino (SARDARI; JOUYBAN, 2013), zidovudina e lamivudina, respectivamente. Segundo Skoog et al., (2002), as medidas espectrofotométricas devem ser feitas em um comprimento de onda correspondente a um pico de absorção porque a variação na absorbância por unidade de concentração é a maior possível nesse ponto e assim é obtida a máxima sensibilidade.

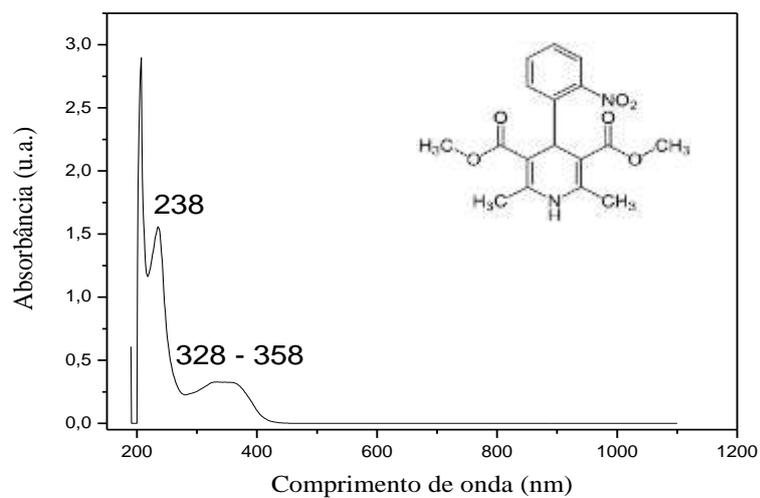


Figura 27: Espectro na região do UV-Vis para nifedipino.

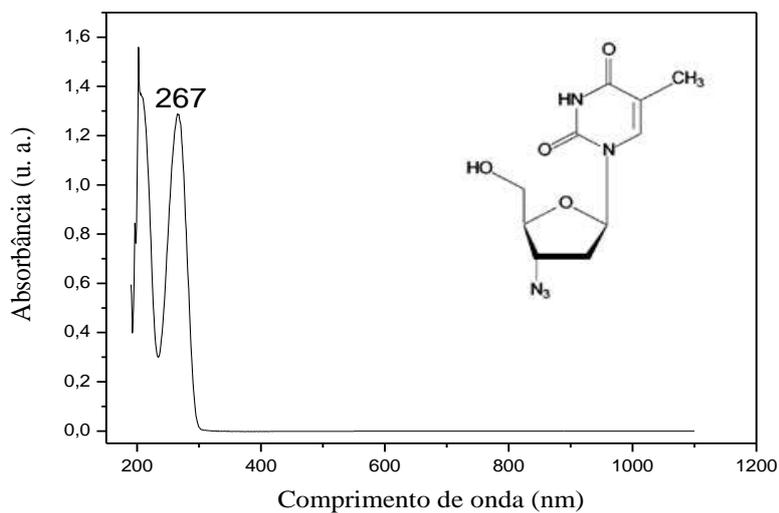


Figura 28: Espectro na região do UV-Vis para zidovudina.

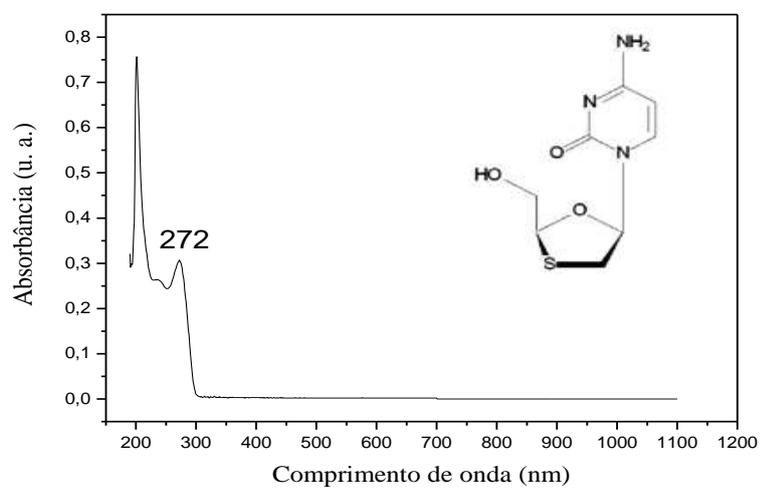


Figura 29: Espectro na região do UV-Vis para lamivudina.

Depois da identificação do comprimento de onda de maior absorvância de luz, fez-se a curva de calibração dos fármacos (Figuras 30, 31 e 32) pelas quais foi possível determinar o coeficiente de correlação linear (R^2) no software Origin Pro 7.0.

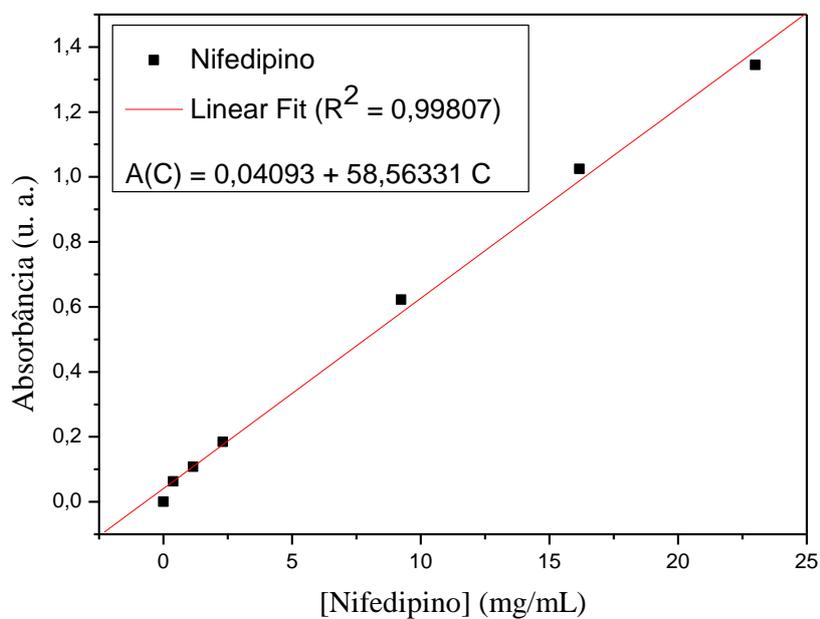


Figura 30: Curva de calibração de nifedipino.

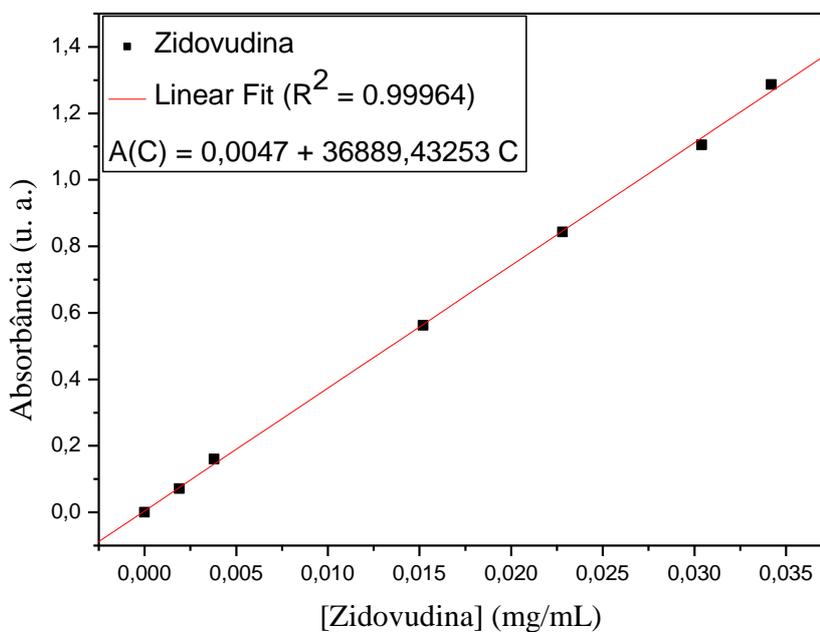


Figura 31: Curva de calibração de zidovudina.

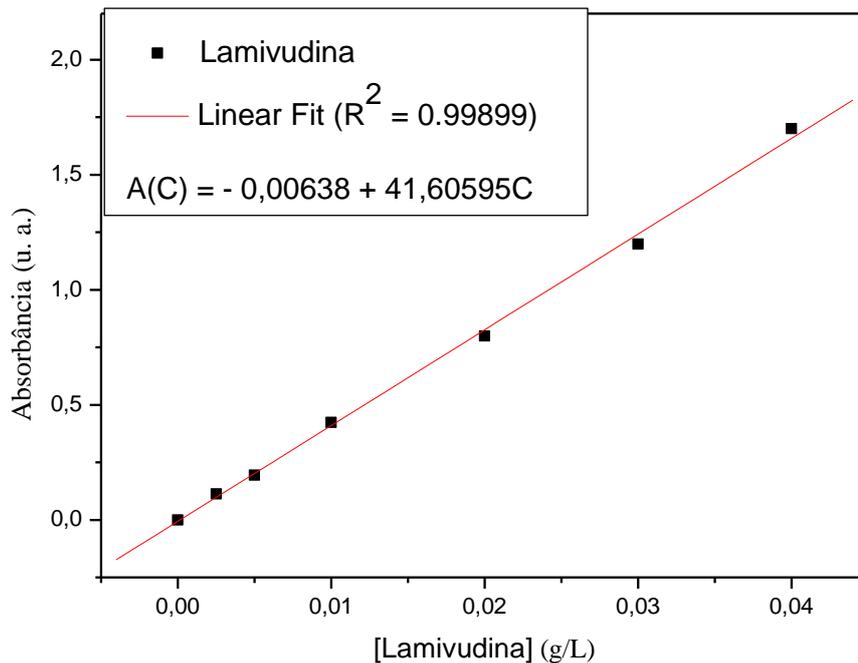


Figura 32: Curva de calibração de lamivudina.

Como pode ser visto, para as três curvas de calibração foi obtido R^2 igual ou superior a 0,998, que é desejável, pois quanto mais próximo de 1 estiver o coeficiente de correlação, mais próximos da reta estão os valores obtidos experimentalmente. Sendo assim, é possível afirmar que à medida que a concentração do fármaco varia, a absorbância também sofrerá variação proporcionalmente e, assim, é possível prever o comportamento de uma variável (ou concentração do fármaco ou absorbância) em função da variação da outra variável.

4.2.3 FTIR

O gráfico apresentado na Figura 33 mostra picos característicos do poli(etileno) em 719 cm^{-1} atribuída à vibração de balanço CH_2 e em 1462 cm^{-1} atribuído à vibração flexão CH_2 (SUN et al., 2004). Os grupos poli (óxido de etileno) podem ser caracterizados pelos modos de vibração em 1121 cm^{-1} atribuído à COC e em 2917 cm^{-1} atribuído à CH_3 (LI et al., 2008).

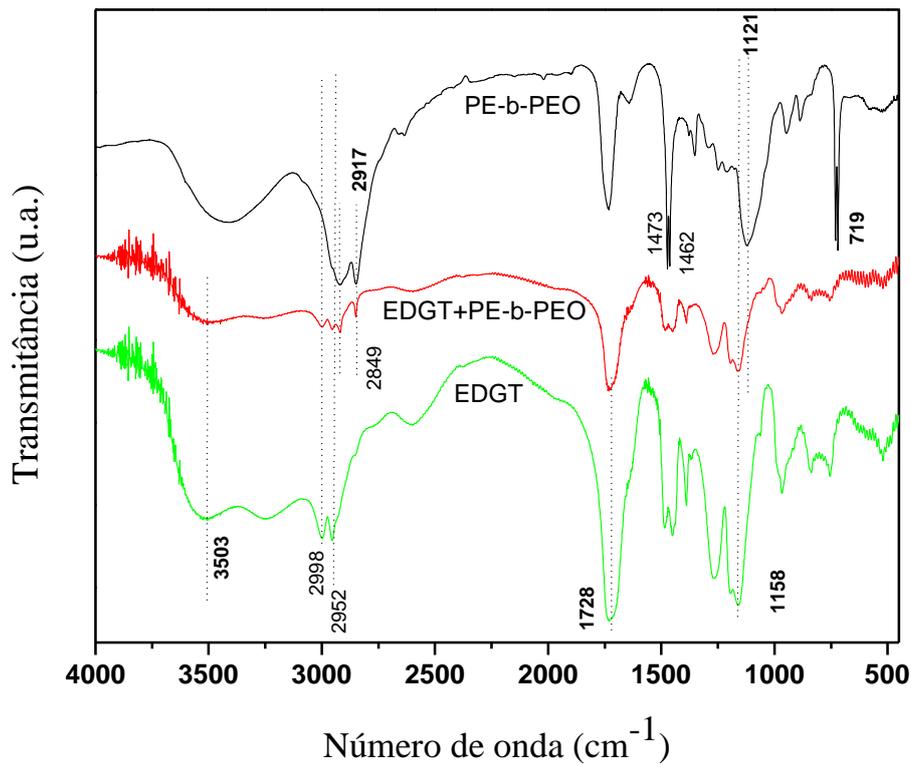


Figura 33: Espectro de FTIR de Eudragit L100 e PE-b-PEO puros e de fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO.

Para a caracterização do Eudragit L100 os picos de FTIR encontrados foram: 2998 cm^{-1} , 2952 cm^{-1} atribuídos a vibrações em OCH_3 e CO , respectivamente (HADI et al., 2014), 1728 cm^{-1} referente à grupos carboxilo esterificados (Evonik Industries, 2014), 3503 cm^{-1} atribuído à forma livre de ácido carboxílico e 1158 cm^{-1} de ligações CO de éster de ácido carboxílico (SANTOS et al., 2014).

A incorporação de PE-b-PEO nas fibras eletrofiadas resultantes de Eudragit L 100 e PE-b-PEO podem ser detectadas a partir da presença de picos adicionais no espectro de FTIR de fibras híbridas, tais como a $2917/2849\text{ cm}^{-1}$, porque o razoável grau de dispersão de copolímeros em bloco é estabelecido ao longo das fibras produzidas.

O gráfico da Figura 34 mostra o espectro de FTIR do nifedipino. Como se pode observar, os grupos característicos da molécula estão presentes no espectro. Vibração de alongamento NH a 3331 cm^{-1} , uma banda com pico em 1688 cm^{-1} característico de C=O de éster (LALITHA; LAKSHMI, 2011), 2872 cm^{-1}

referente ao grupo metil (CH_3), 3096 cm^{-1} para caracterizar vibrações -CH de grupo aromático, pico em 1622 cm^{-1} referente à vibrações de anel aromático piridina e vibrações de alongamento em 828 cm^{-1} de C-N de grupo arila (PARIDA et al., 2012).

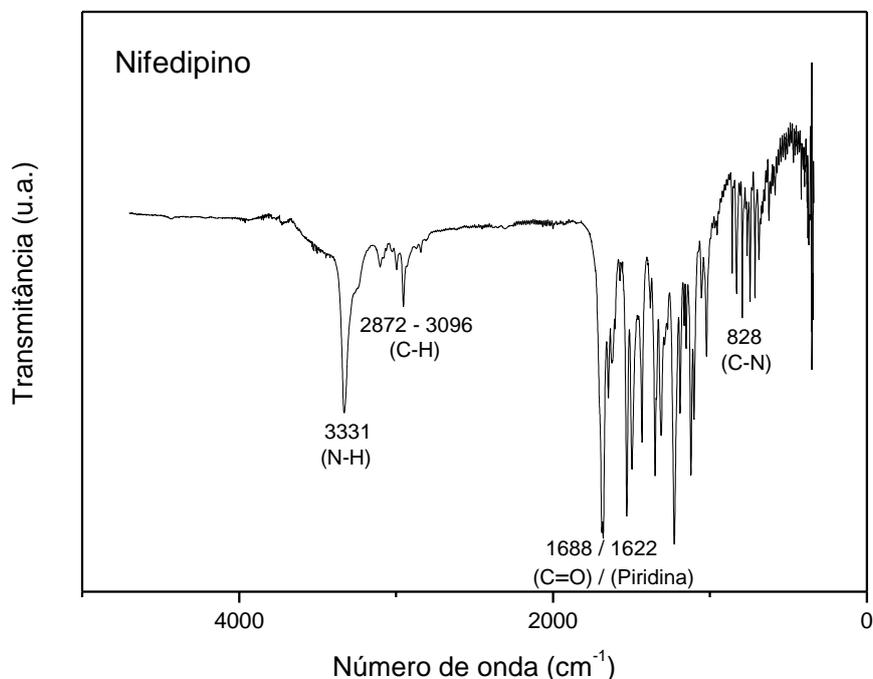


Figura 34: Espectro de FTIR do nifedipino.

A Figura 35 mostra o espectro das fibras de Eudragit L100 com PE-b-PEO e nifedipino. São observados picos característicos dos três constituintes: em 1158 cm^{-1} e um pico intenso a 1728 cm^{-1} referentes ao polímero entérico, 2917 cm^{-1} presente no espectro de FTIR das fibras mistas e também no de PE-b-PEO puro, e por fim um pico em 828 cm^{-1} confirmando presença do fármaco nas fibras.

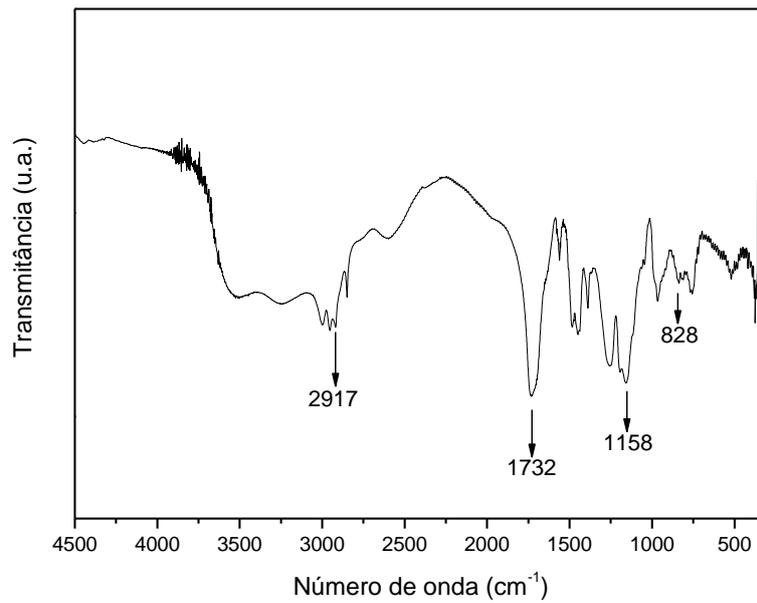


Figura 35: FTIR de fibras compostas por Eudragit L100, PE-b-PEO e nifedipino.

O gráfico da Figura 36 mostra o espectro de FTIR da mistura física de Eudragit L100, PE-b-PEO e nifedipino. Como pode ser visto, os picos são preservados durante a eletrofiação, não havendo deslocamento dos picos característicos dos componentes da mistura física, quando comparados ao espectro referente aos componentes em forma de fibras.

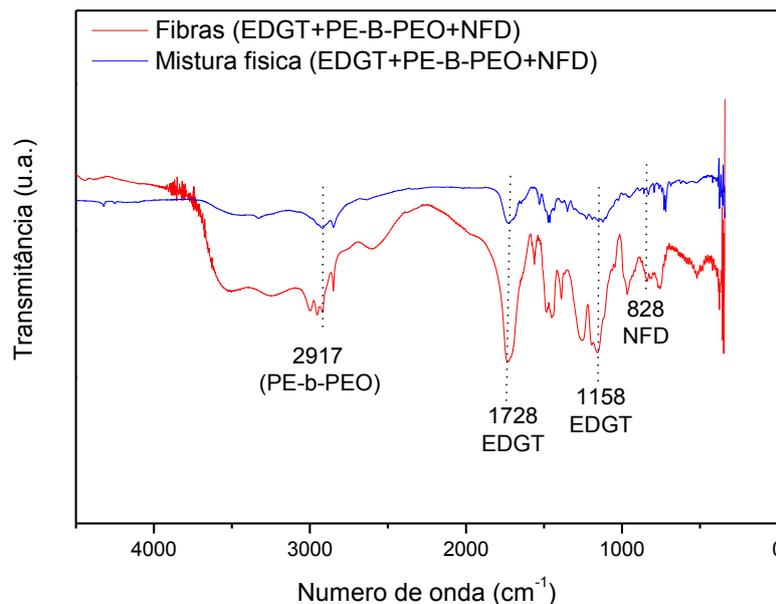


Figura 36: FTIR da mistura física e de fibras de Eudragit L100, PE-b-PEO e nifedipino

O gráfico da Figura 37 mostra o espectro de FTIR de zidovudina. Pode-se verificar a presença de picos característicos do fármaco no espectro, como em 2800 cm^{-1} referente a absorção de CH alifático (RAO; GHURGHURE, 2011), 1820 cm^{-1} referente aos modos de vibração de C=O e em 3240 cm^{-1} , referente aos modos de vibração de N-H (LOPES; FASCIO, 2004).

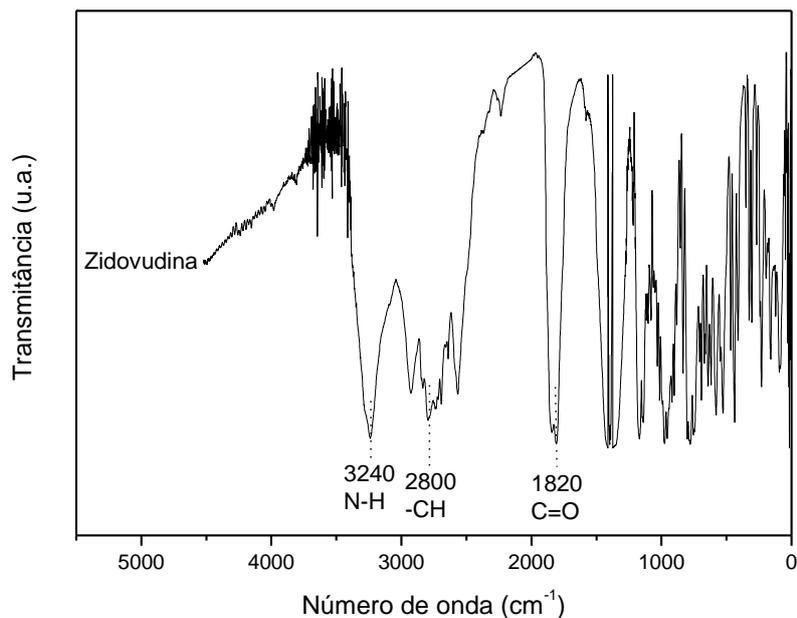


Figura 37: Espectro de FTIR de zidovudina.

A Figura 38 mostra o espectro de FTIR de fibras compostas pelo polímero entérico, o aditivo polimérico e o ingrediente farmacêutico zidovudina, mostrando picos característicos dos constituintes em 1158 cm^{-1} proveniente de Eudragit L100, 1462 cm^{-1} proveniente de PE-b-PEO, uma banda intensa e fina em 1820 cm^{-1} característica do fármaco.

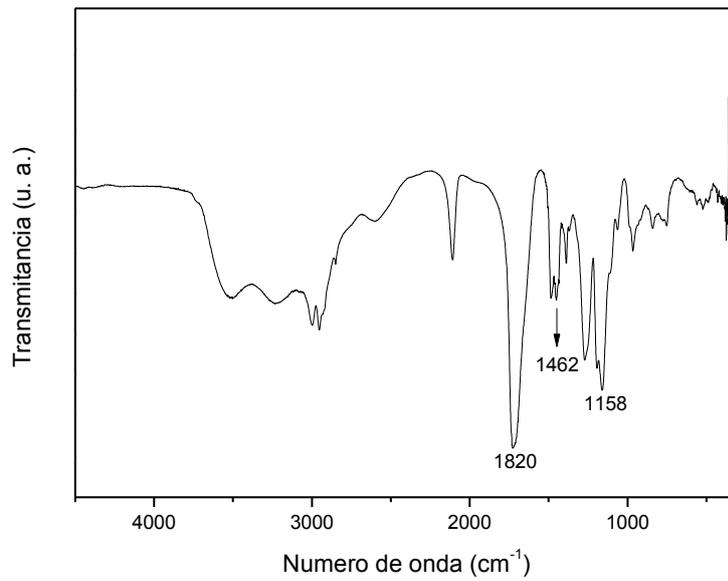


Figura 38: Espectro de FTIR de fibras híbridas de Eudragit L100, PE-b-PEO e zidovudina.

O gráfico da Figura 39 mostra o espectro de FTIR da mistura física de Eudragit L100, PE-b-PEO e zidovudina. Observa-se que os mesmos picos característicos de cada componente presente na forma de fibras são verificados no espectro de FTIR da mistura física.

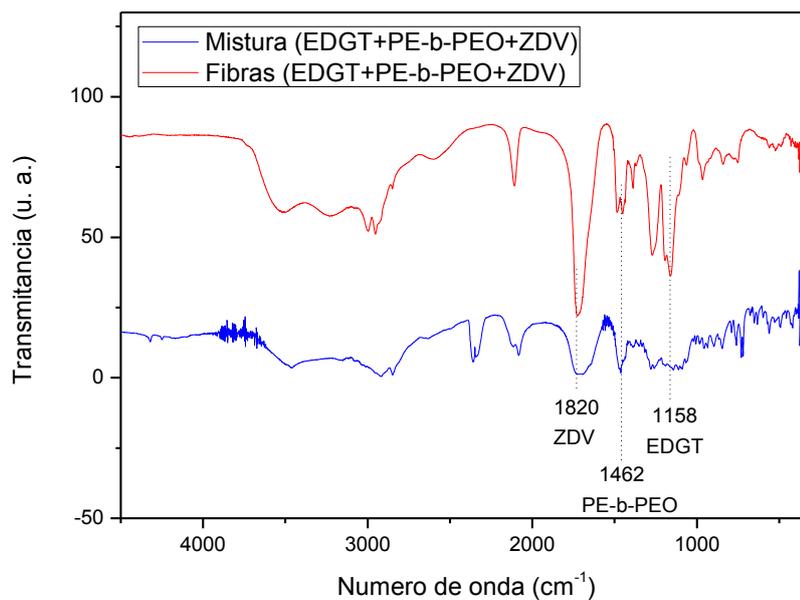


Figura 39: FTIR da mistura física e de fibras de Eudragit L100, PE-b-PEO e zidovudina.

A Figura 40 mostra o espectro de FTIR de lamivudina. De acordo com o espectro da Figura 40, foi possível identificar picos característicos em 1160 cm^{-1} devido a deformação assimétrica de C-O-C (RAJU et al., 2009), 1632 e 1637 cm^{-1} referente ao alongamento da carbonila (C=O-NR₂) (GOMES et al., 2013), deformação de C=N (GHOSH et al., 2007), respectivamente, 1679 cm^{-1} referente à vibração angular de NH₂ (RAMKUMAAR et al., 2012), e pico em 1089 cm^{-1} referente aos modos de vibração de C=N (LOPES, FASCIO, 2004).

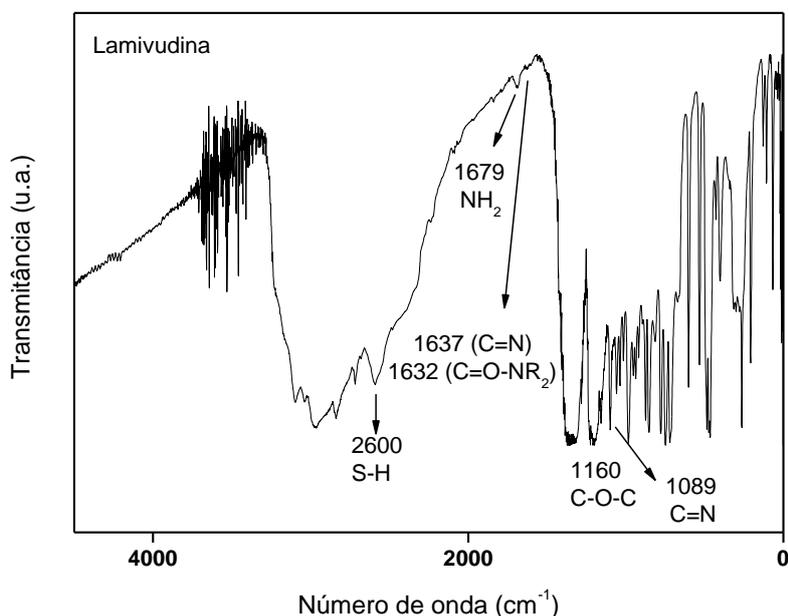


Figura 40: Espectro de FTIR de lamivudina.

O gráfico da Figura 41 mostra o espectro de FTIR de fibras mistas compostas pelos copolímeros e por lamivudina. Picos característicos dos três componentes são encontrados em 1158 cm^{-1} referente ao Eudragit L100, em 2998 cm^{-1} proveniente de PE-b-PEO e os picos característicos do fármaco foram encontrados em 1160 cm^{-1} e 1089 cm^{-1} .

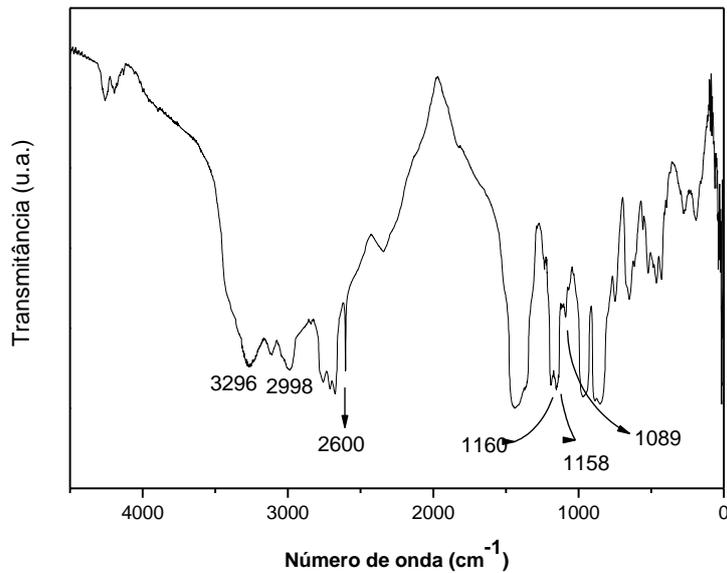


Figura 41: Espectro de FTIR de fibras compostas por Eudragit L100, PE-b-PEO e lamivudina.

O gráfico da Figura 42 mostra o espectro de FTIR da mistura física de Eudragit L100, PE-b-PEO e lamivudina. Verifica-se que a eletrofiação não provocou um deslocamento dos picos característicos dos componentes, através da comparação dos espectros de FTIR da mistura física com o espectro de FTIR das fibras mistas.

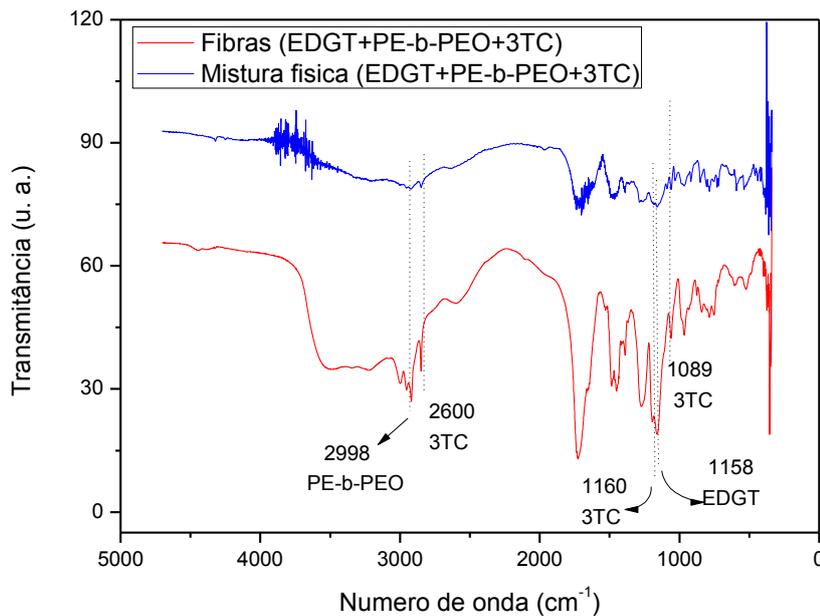


Figura 42: FTIR da mistura física de Eudragit L100, PE-b-PEO e lamivudina.

Diante deste contexto, as moléculas são preservadas durante a preparação de fibras por eletrofiação, não havendo degradação de polímeros nem dos fármacos.

4.3 ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE FÁRMACOS UTILIZANDO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

Utilizando as curvas de calibração, os dados de absorvância foram transformados em concentração relativa de fármaco (em solução aquosa) através da relação:

$$(4) \quad c_x = \frac{y_c - b}{m}$$

Em que “ c_x ” é a concentração do fármaco liberado, “ y_c ” é o valor da absorvância, “ b ” é o valor de y quando x é igual a zero e “ m ” é a inclinação da reta. Para as três curvas analíticas o valor da intercepção (b) foi aproximadamente zero.

A Tabela 10 resume os resultados da quantidade liberada de nifedipino, em um tempo de 10 minutos de liberação pois, os ensaios que apresentavam nível baixo de PE-b-PEO, após este tempo não havia diferença significativa nas medidas de absorvância, sendo obtido um perfil de liberação.

Tabela 10: Quantidade de nifedipino liberado em 10 minutos.

CÓDIGO	ABSORVÂNCIA				RESPOSTA	
	R1	R2	R3	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	NIFEDIPINO (µg/mL)
I	0,819	0,827	0,839	0,828	±0,010	64,310
P	0,626	0,605	0,615	0,615	±0,011	47,770
F	1,090	1,007	1,006	1,034	±0,048	80,310
FP	0,641	0,640	0,645	0,642	±0,003	49,840
E	0,849	0,865	0,854	0,856	±0,008	66,460
EP	0,351	0,349	0,346	0,349	±0,002	27,070

EF	0,915	0,888	0,890	0,898	±0,015	69,820
EFP	0,402	0,404	0,401	0,403	±0,002	31,190

A concentração mais elevada de nifedipino liberado é verificada em formulação com elevada concentração de fármaco encapsulado (código F), como esperado.

Por outro lado, a associação de elevada concentração de Eudragit L100 e PE-b-PEO (código EP) proporciona uma redução na quantidade de fármaco liberado em comparação com a correspondente alta concentração de fármaco (considerados 10 minutos de liberação) (código F), em uma indicação de que PE-b-PEO atuou como um potencial retardante para a liberação do insumo farmacêutico ativo.

Outra resposta interessante é obtida a partir da comparação da liberação com alta concentração de fármaco/baixa concentração de Eudragit L100 (código F) e alta concentração de ambos os componentes (código EF), em que o aumento no diâmetro da fibra contribuiu com a diminuição na quantidade de nifedipino liberado em um tempo fixo, indicando que a difusão do fármaco depende da espessura da camada entérica.

A Tabela 11 mostra os resultados da quantidade liberada de zidovudina, em 60 minutos de liberação.

Tabela 11: Quantidade de zidovudina liberada em 60 minutos.

CÓDIGO	ABSORBÂNCIA				RESPOSTA	
	R1	R2	R3	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	ZIDOVDINA (µg/mL)
I	2,344	2,346	2,341	2,344	±0,002	63,532
P	1,545	1,551	1,537	1,544	±0,007	41,864
F	3,384	3,360	3,353	3,366	±0,016	91,237
FP	2,918	2,906	2,915	2,913	±0,006	78,966
E	1,844	1,844	1,843	1,844	±0,00	49,978
EP	1,373	1,374	1,370	1,372	±0,002	37,201
EF	3,156	3,110	3,099	3,122	±0,030	84,622

EFP	2,703	2,715	2,708	2,709	$\pm 0,006$	73,427
------------	-------	-------	-------	-------	-------------	--------

O ensaio que apresentou liberação de maior concentração de zidovudina foi o de código F, em que uma quantidade mais alta de fármaco foi encapsulado na ausência de PE-b-PEO e com nível baixo de polímero entérico.

Comparando o ensaio de código EP (alta concentração de EDGT e PE-b-PEO e baixa concentração de zidovudina) com o ensaio de código F (alta concentração de zidovudina e baixa concentração dos demais parâmetros), a agregação de polímero entérico e surfactante polimérico reduziu em mais de duas vezes a quantidade de fármaco liberado, indicando que as estruturas poliméricas fornecidas pelo PE-b-PEO e que passam a integrar as paredes das fibras, dificultam a liberação da molécula ativa, por fornecer uma barreira a mais, protegendo o fármaco do meio no interior das micelas.

Além disso, o aumento da espessura da camada de Eudragit L100, na ausência de PE-b-PEO, dificultou a liberação, como pode ser observado na comparação entre as respostas referentes aos ensaios F (alta concentração de zidovudina/baixa concentração de EDGT) e EF (alta concentração dos dois parâmetros), em que houve uma diminuição na quantidade de zidovudina liberada.

A Tabela 12 mostra os dados referentes à liberação de lamivudina em 60 minutos. Os resultados do teste de liberação de lamivudina foram semelhantes aos apresentados pelos outros dois fármacos, mesmo lamivudina sendo solúvel em água e os anteriores praticamente insolúvel (nifedipino) e ligeiramente solúvel (zidovudina) em água.

Tabela 12: Quantidade de lamivudina liberada em 60 minutos.

CÓDIGO	ABSORBÂNCIA				RESPOSTA	
	R1	R2	R3	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	LAMIVUDINA ($\mu\text{g/L}$)
I	2,141	2,153	2,143	2,146	$\pm 0,006$	51,570
P	1,149	1,132	1,139	1,140	$\pm 0,009$	27,420
F	3,300	3,320	3,281	3,300	$\pm 0,019$	79,320

FP	2,481	2,476	2,484	2,480	$\pm 0,004$	59,610
E	1,762	1,760	1,806	1,776	$\pm 0,026$	42,690
EP	0,941	0,941	0,940	0,940	$\pm 0,00$	22,610
EF	2,851	2,869	2,883	2,867	$\pm 0,016$	68,920
FFP	1,675	1,667	1,670	1,671	$\pm 0,004$	40,150

Assim como nos testes referentes aos fármacos anteriores, a concentração mais alta de lamivudina liberada foi observada para o ensaio F (nível alto de 3TC e níveis baixos de EDGT e PE-b-PEO).

A combinação de EDGT e PE-b-PEO em níveis altos reduziu mais de 3 vezes a quantidade de fármaco liberado, comparando com o ensaio em que estes dois parâmetros estavam em nível baixo e o fármaco em nível alto. Além disso, as micelas poliméricas fornecidas pelo PE-b-PEO protegem o fármaco, liberando-o em uma taxa controlada no meio entérico. Por se tratar de um fármaco solúvel, o uso de estruturas complexas de blocos de copolímeros evitou a liberação rápida da molécula ativa, confirmando que o PE-b-PEO atuou como um retardante para a liberação do fármaco.

Outra resposta semelhante às obtidas pelos ensaios com os fármacos NFD e 3TC foi alcançada a partir da comparação da liberação com alta concentração de fármaco/baixa concentração de Eudragit L100 (código F) e alta concentração de ambos os componentes (código EF), em que o aumento no diâmetro da fibra contribui com a diminuição da quantidade de fármaco liberado, confirmando que, independente do fármaco, a difusão depende da espessura da camada entérica.

A Figura 43 apresenta o efeito de cada fator na resposta de liberação do nifedipino. O fator concentração de EDGT apresentou valor negativo para a liberação, indicando que a taxa de liberação varia inversamente com o aumento do diâmetro das fibras, prolongando o tempo de liberação de fármaco com o aumento da quantidade de Eudragit L100, assim como em estudo feito por PARK et al. (2011), em que à medida que foi aumentada a espessura da manta fibrosa onde foi encapsulado o fármaco a liberação foi mais lenta.

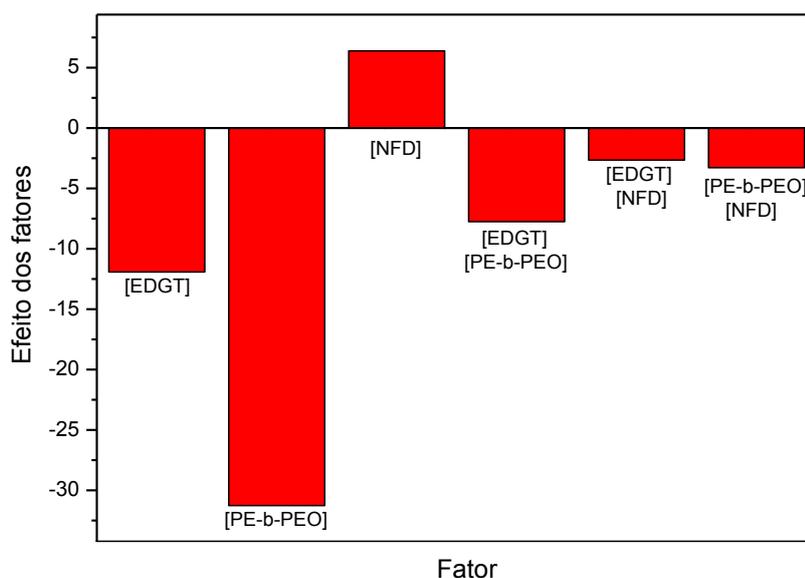


Figura 43: Efeito dos fatores na resposta de liberação de nifedipino.

No mesmo sentido, o fator concentração de PE-b-PEO retorna um efeito negativo (e menor que o valor correspondente ao fator concentração de EDGT), que caracteriza este parâmetro como um retardante para a liberação controlada do fármaco.

Como esperado, o efeito do fator concentração do fármaco é positivo, devido ao aumento relativo na concentração de fármaco disperso nos transportadores poliméricos.

A Figura 44 apresenta o efeito dos fatores na resposta de liberação de zidovudina.

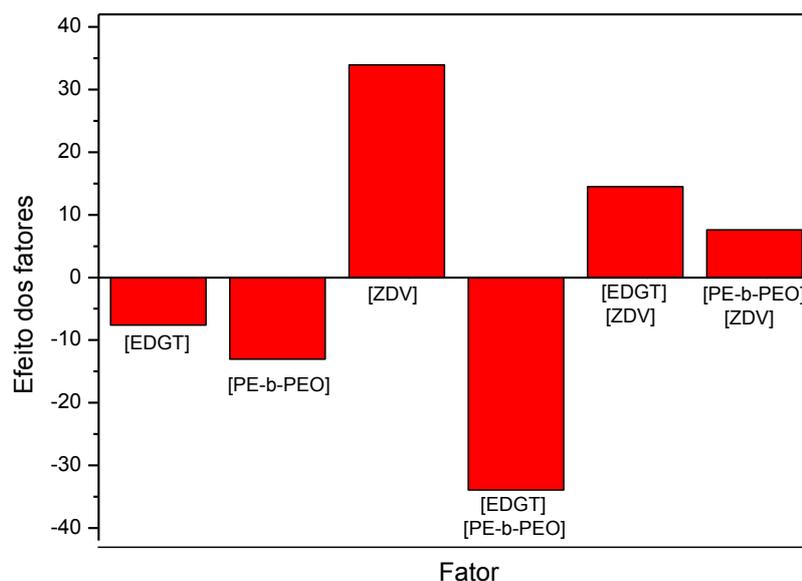


Figura 44: Efeito de cada fator na resposta de liberação de zidovudina.

O fator concentração de EDGT apresentou efeito negativo, o que indica que ele influencia de uma forma negativa a liberação de zidovudina, ou seja, variando a concentração de EDGT do nível baixo para o nível alto, a quantidade de fármaco liberado diminui.

O parâmetro concentração de PE-b-PEO também remete efeito negativo, e ainda mais negativo que o parâmetro anterior, indicando que o PE-b-PEO é um retardante mais efetivo que o EDGT.

Por outro lado, aumentando-se a quantidade de fármaco encapsulado, a quantidade liberada também aumenta. Variando dois fatores ao mesmo tempo (concentração de zidovudina e polímero entérico, ou zidovudina e surfactante polimérico), o efeito na liberação foi positivo.

Porém, variando a concentração de EDGT e PE-b-PEO e permanecendo zidovudina em nível baixo, houve efeito negativo devido a uma proteção mais efetiva do fármaco proporcionada por estes dois fatores.

O gráfico da Figura 45 expressa o efeito dos fatores na resposta de liberação de lamivudina.

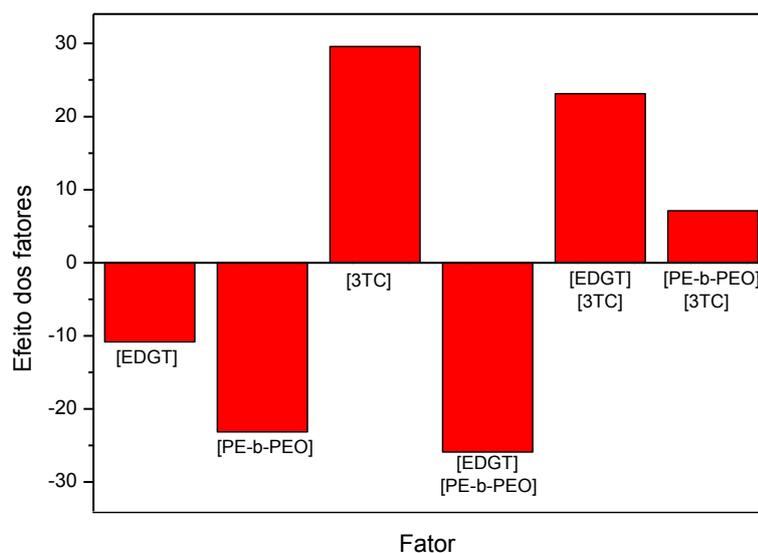


Figura 45: Efeito de cada fator na resposta de liberação de lamivudina.

De maneira semelhante ao que pode ser visto com os gráficos das Figuras 44 e 45, o fator concentração de polímero entérico apresentou efeito negativo, de tal forma que aumentando sua concentração, a quantidade de lamivudina liberada foi diminuída, indicando que o aumento da espessura da camada entérica dificulta a formação de poros que são formados devido à solubilidade do copolímero no meio entérico, para que o fármaco seja liberado.

O efeito negativo observado para o parâmetro concentração de PE-b-PEO confirma o efeito retardante deste fator.

Como conjecturado, o fator que influencia mais positivamente a liberação de lamivudina é a concentração do fármaco, pois quanto maior a quantidade encapsulada, maior a possibilidade de liberação pelas paredes das fibras.

Com base nesses resultados, é possível verificar que a ação combinada de copolímero em bloco com copolímero entérico melhora a proteção do fármaco contra a condição agressiva fornecida pelo estômago.

Outro importante fato a ser relatado se refere ao aspecto de que a encapsulação dos fármacos por eletrofição não modifica a sua estrutura, como pode ser visto nos espectros de FTIR das figuras 36, 39 e 42 e

confirmados através do espectro de absorvâncias na região do UV, apresentados nas Figuras 46 - 48, garantindo que os mesmos não perdem suas propriedades e características quando encapsulado.

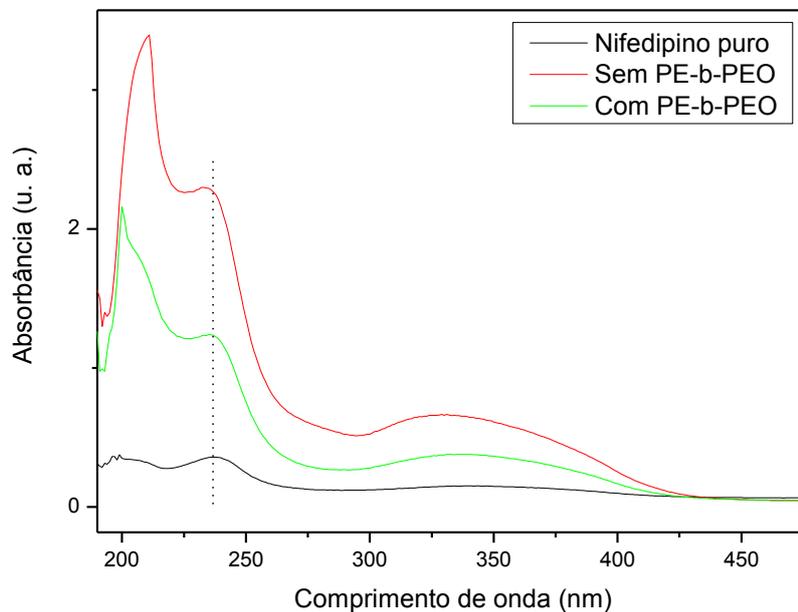


Figura 46: Espectro de UV de nifedipino antes da liberação, bem como após liberação na presença e ausência do aditivo PE-b-PEO.

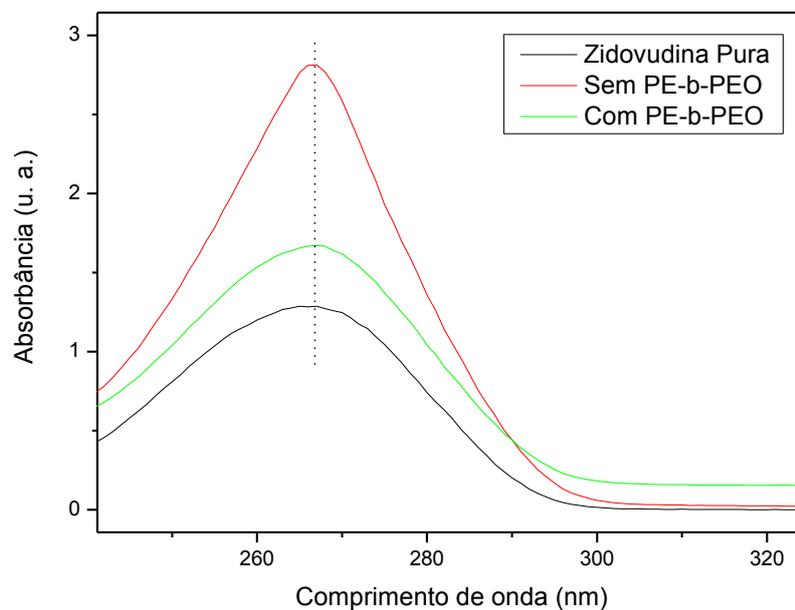


Figura 47: Espectro de UV de zidovudina antes da liberação, bem como após liberação na presença e ausência do aditivo PE-b-PEO.

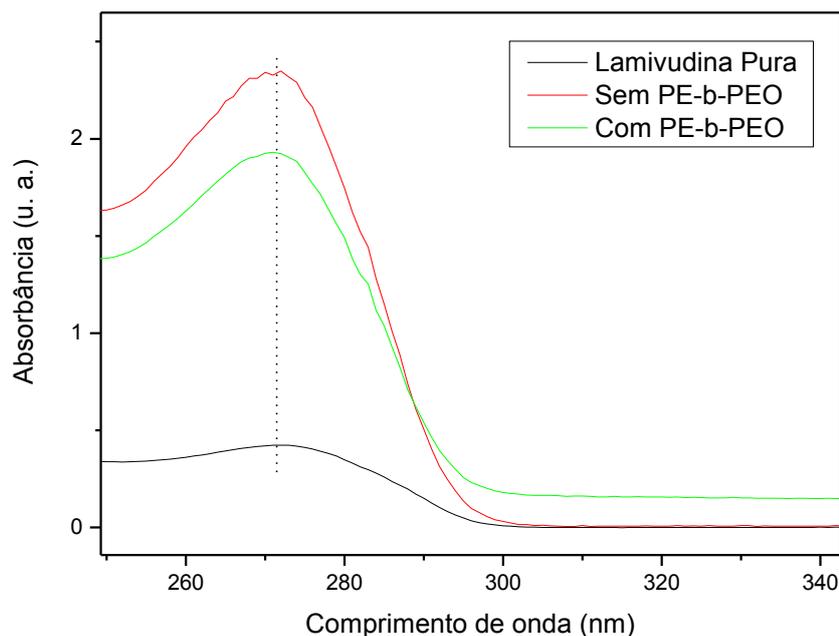


Figura 48: Espectro de UV de lamivudina antes da liberação, bem como após liberação na presença e ausência do aditivo PE-b-PEO.

Como pode ser visto, não houve deslocamento do pico máximo de absorção quando se compara o espectro de absorção dos fármacos puros com os espectros de absorção após teste de liberação *in vitro* na presença e ausência do retardante PE-b-PEO, garantindo que as mesmas moléculas dos fármacos encapsulados foram liberadas, sem alteração na sua estrutura.

4.3.1 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DOS FÁRMACOS

A interpretação quantitativa dos valores obtidos através dos ensaios de liberação de fármacos é promovida pela utilização de uma equação genérica, que descreve matematicamente o perfil de liberação em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. Na maioria dos casos não existe um fundamento teórico que descreva o processo de liberação, sendo usada uma equação empírica mais adequada (MANADAS et al., 2002).

Os modelos matemáticos mecanicistas são baseados em processos físicos, químicos e/ou em fenômenos biológicos. Usualmente esses modelos utilizam equações diferenciais que permitem, após a análise, determinar parâmetros específicos do sistema, como a difusão do fármaco e o intumescimento do

polímero (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008). Diferentemente dos modelos mecanicistas, os modelos empíricos não podem ser utilizados para fazer previsões sobre o mecanismo de liberação, mas podem ser úteis para compreender os parâmetros da liberação do fármaco e para comparar diferentes perfis de liberação (MANADAS et al., 2002).

Existem várias equações que buscam descrever a liberação dos fármacos através de matrizes poliméricas, como por exemplo Weibull, Higuchi, Ordem zero, Primeira ordem, Segunda ordem, Peppas, entre outras. Neste trabalho destacamos dois modelos: de Weibull e Peppas.

A função de Weibull, apresentada abaixo, é uma equação empírica amplamente utilizada em estudos de dissolução (KOSMIDIS et al., 2003), podendo ser aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas (MANADAS et al., 2002):

$$(5) \quad \frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b)$$

onde “a” é o parâmetro de escala e “b” é o parâmetro que caracteriza a liberação do fármaco. Para valores de $b < 0,75$, o mecanismo de liberação se dá por simples difusão (ou difusão Fickiana clássica), valores de $0,75 < b < 1$ indicam que o mecanismo de liberação se dá por difusão e intumescimento, quando o valor de $b > 1$ caracteriza um transporte anômalo, onde a liberação pode envolver difusão, intumescimento e/ou erosão (PAPADOPOULOU et al., 2006). Para sistemas farmacêuticos que seguem o modelo de Weibull, o gráfico de logaritmo decimal da quantidade liberada do fármaco *versus* o logaritmo decimal do tempo será linear (COSTA, 2002).

O modelo proposto por Peppas, usado para analisar a liberação através de formas farmacêuticas de matrizes poliméricas, pode ser representado pela seguinte expressão (COSTA, 2002):

$$(6) \quad \frac{M_t}{M_\infty} = at^b$$

Onde “a” é uma constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma de liberação controlada e “b” é o expoente que caracteriza a liberação do fármaco. Para geometria cilíndrica, o expoente “b” ≤

0,45 caracteriza mecanismo de transporte do fármaco por meio de difusão Fickiana, valores de $0,45 \leq b \leq 0,89$ caracterizam mecanismo de liberação do fármaco através de transporte anômalo e para $b > 0,89$ liberação por intumescimento (PAPADOPOULOU et al., 2006).

Para os sistemas farmacêuticos que seguem este modelo, há uma relação linear entre a quantidade liberada e a raiz quadrada do tempo (MARQUES, 2011).

Os resultados referentes à liberação *in vitro* de nifedipino realizados em solução simulada de pH intestinal são mostrados na Figura 49.

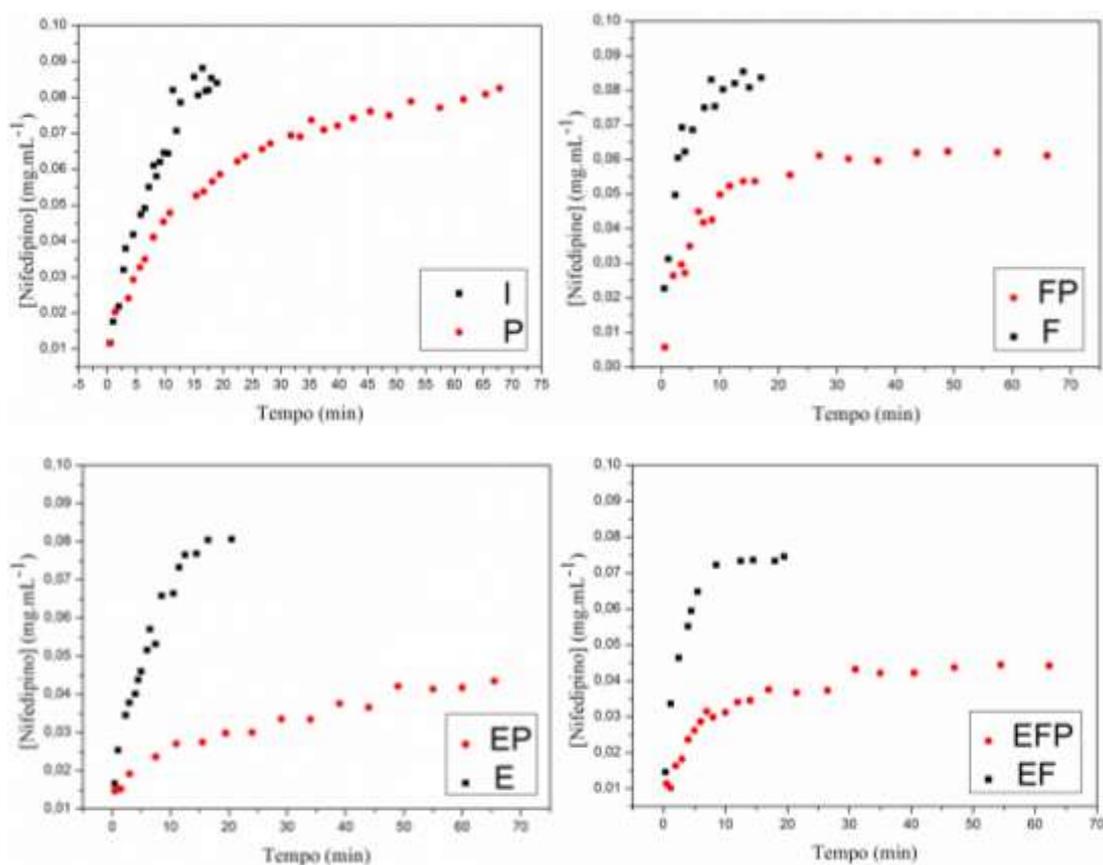


Figura 49: Perfis de liberação de nifedipino.

De acordo com a Figura 49, considerando a mesma concentração de Eudragit L100 e nifedipino em fibras eletrofiadas, a quantidade de fármaco liberado em um tempo fixo foi maior a partir de fibras na ausência do aditivo PE-b-PEO. De acordo com GEROLA et al., (2013), o uso de surfactantes poliméricos é conhecidamente efetivo na formulação de moléculas hidrofóbicas em meio aquoso, como nifedipino, pois as micelas poliméricas garantem que os

fármacos hidrofóbicos possam ser adequadamente absorvidos e incorporados pelos sistemas celulares, com menor toxicidade e efeitos colaterais, além de, segundo FORMARIZ et al. (2004) melhorar a eficiência terapêutica.

A Tabela 13 mostra os parâmetros cinéticos e os coeficientes de correlação resultantes da aplicação dos modelos cinéticos aos resultados de liberação de nifedipino através de fibras de Eudragit L100 e Eudragit L100/PE-b-PEO.

Tabela 13: Parâmetros cinéticos e coeficiente de correlação para os ajustes teóricos dos dados de liberação de nifedipino.

ENSAIO	PEPPAS			WEIBULL		
	a	b	R ²	a	b	R ²
I	-0,0036	0,0216	0,9842	-1,7579	0,5670	0,9916
P	0,1733	0,1184	0,9745	-0,6725	0,4044	0,9885
FP	0,2809	0,0805	0,8689	-0,6857	0,3953	0,8821
E	0,0250	0,0166	0,9088	-1,4594	0,3621	0,9466
EF	0,0222	0,0139	0,9064	-1,5365	0,3775	0,9514
EP	0,0120	0,0039	0,9915	-1,8212	0,2402	0,9838
F	0,0250	0,0166	0,9088	-1,4594	0,3620	0,9466
EFP	0,0138	0,0046	0,9284	-1,8542	0,3165	0,9568

Através da análise dos coeficientes de correlação resultantes das equações cinéticas nos dados experimentais, verifica-se que o modelo cinético que descreve melhor os resultados da liberação *in vitro* é o modelo de Weibull. Os valores do parâmetro cinético “b” menor ou igual a 0,75 caracteriza a liberação do fármaco através de difusão segundo a lei de Fick.

Os resultados referentes à liberação *in vitro* de zidovudina em pH intestinal são mostrados na Figura 50.

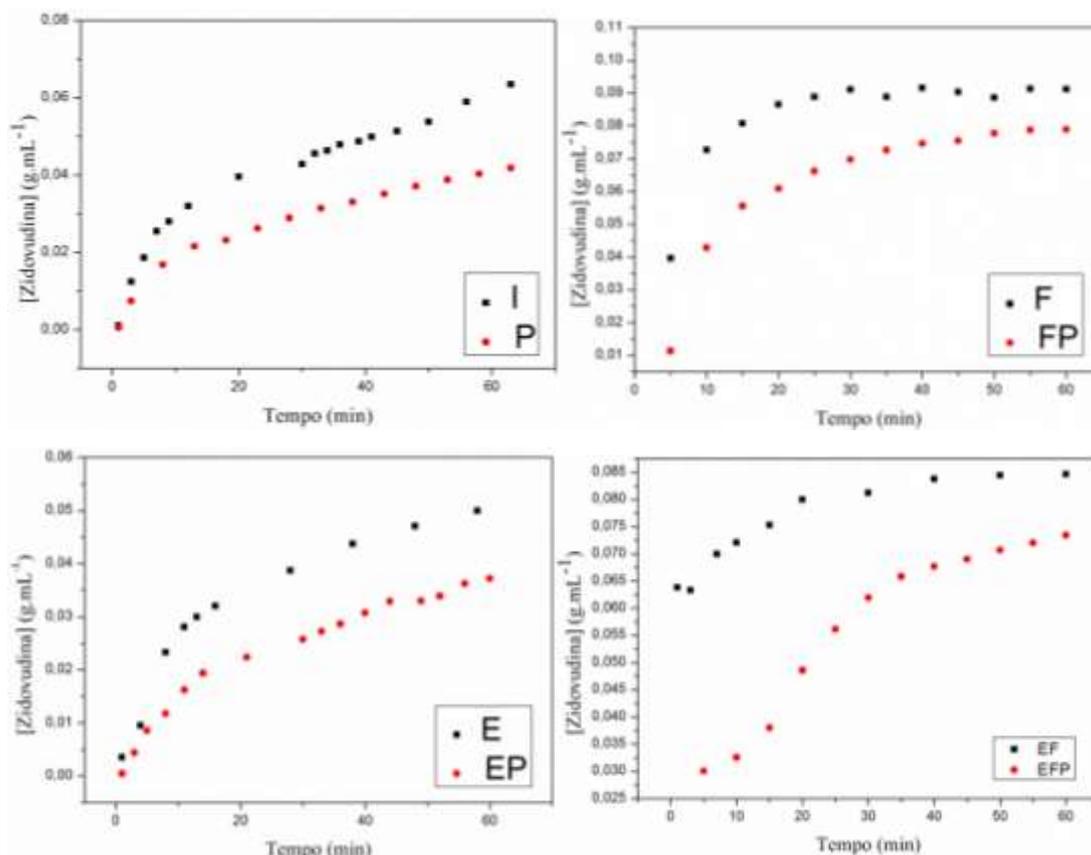


Figura 50: Perfis de liberação de zidovudina.

De acordo com a Figura 50, independente da concentração de copolímero entérico e de ingrediente farmacêutico ativo, o aditivo polimérico retardou a liberação de zidovudina.

A Tabela 14 mostra os parâmetros cinéticos e o coeficiente de correlação resultantes da aplicação dos modelos de Peppas e de Weibull aos resultados de liberação de zidovudina através dos carregadores poliméricos.

Tabela 14: Parâmetros cinéticos e coeficiente de correlação para os ajustes teóricos dos dados de liberação de zidovudina.

ENSAIO	PEPPAS			WEIBULL		
	a	b	R ²	a	b	R ²
I	0,8E-6	7,8E-6	0,985400	-5,461000	0,752900	0,907000
P	-1,4E-6	5,6E-6	0,991800	-5,818700	0,867300	0,930400
F	47,0E-6	6,7E-6	0,785800	-4,465000	0,265200	0,843500
FP	7,4E-6	1,0335E-5	0,913900	-5,142800	0,638100	0,884900

E	1,1E-6	6,9E-6	0,972000	-5,342100	0,648000	0,966800
EP	-3,2E-6	5,3E-6	0,994800	-5,913100	0,897000	0,942800
EF	60,9E-6	3,5E-6	0,954100	-4,241100	0,100400	0,988800
EFP	8,5E-6	8,9E-6	0,976700	-4,856200	0,417900	0,975800

Através da análise dos coeficientes de correlação resultantes das equações de Peppas e Weibull aplicadas aos dados experimentais, verifica-se que o modelo cinético que descreve melhor os resultados da liberação *in vitro* é o modelo de Peppas. Os valores do parâmetro cinético “b” menor ou igual a 0,5 caracteriza a cinética de liberação do fármaco através de difusão pura, ou difusão Fickiana clássica.

A Figura 51 mostra os resultados referentes à liberação *in vitro* de lamivudina em fluido simulado intestinal (pH 6,8).

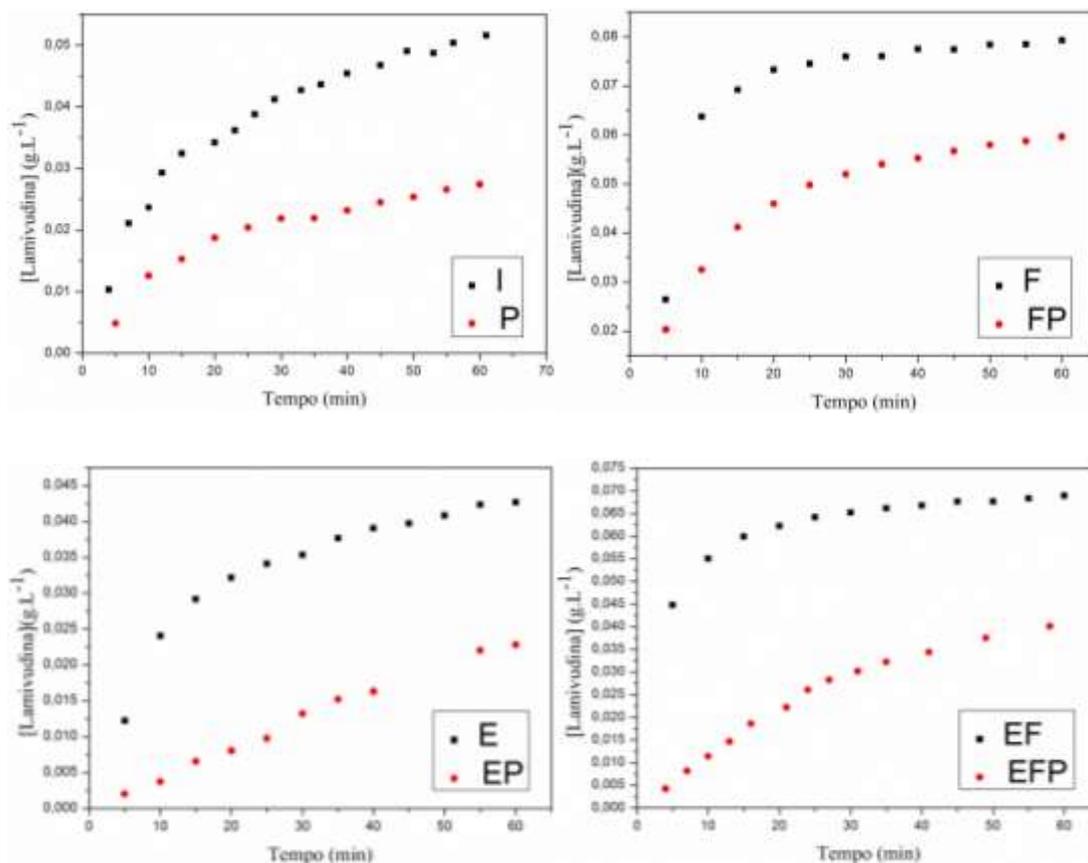


Figura 51: Perfis de liberação de lamivudina.

A Figura 51 apresentou perfis de liberação de lamivudina semelhante aos obtidos através da liberação de nifedipino e zidovudina, ou seja, quantidade de fármaco liberado menor a partir de formulações em que o PE-b-PEO estava em nível alto.

Vale ressaltar que lamivudina é um fármaco solúvel, nifedipino é praticamente insolúvel e zidovudina é ligeiramente solúvel em água, sendo assim, o aditivo polimérico PE-b-PEO tem a capacidade de controlar a velocidade de liberação de moléculas tanto hidrofóbicas quanto hidrofílicas. Os sistemas micelares fornecidos pelo surfactante polimérico PE-b-PEO retarda a liberação dos fármacos por fornecer uma barreira a mais, protegendo as moléculas ativas no interior das micelas.

A Tabela 15 mostra os parâmetros cinéticos e o coeficiente de correlação resultantes da aplicação dos modelos de Peppas e de Weibull aos resultados de liberação de lamivudina através de fibras de EDGT e EDGT/PE-b-PEO.

Tabela 15: Parâmetros cinéticos e coeficiente de correlação para os ajustes teóricos dos dados de liberação de lamivudina.

ENSAIO	PEPPAS			WEIBULL		
	a	b	R ²	a	b	R ²
I	0,00446	0,00638	0,97715	-2,14440	0,50307	0,96227
P	3,8E-4	0,00364	0,97083	-2,58810	0,60414	0,94911
F	0,03490	0,00660	0,78372	-1,63790	0,33317	0,82080
FP	0,01285	0,00657	0,95642	-1,90480	0,40446	0,96676
E	0,00762	0,00486	0,95637	-2,11710	0,44303	0,95082
EP	-0,00874	0,00401	0,99081	-3,40090	1,00678	0,99724
EF	0,04293	0,00370	0,92035	-1,42650	0,15722	0,95946
EFP	-0,00883	0,00675	0,99361	-2,79390	0,83906	0,98681

Através da análise dos coeficientes de correlação resultantes das equações de Peppas e Weibull aplicadas aos dados experimentais, verifica-se que os dois modelos se ajustaram aos dados, sendo o modelo de Peppas mais apropriado para os ensaios I, P, E e EFP e o de Weibull descreve melhor a cinética de liberação dos ensaios F, FP, EP e EF. Para os ensaios que se ajustaram ao

modelo de Peppas, o coeficiente “b” foi menor que 0,5, caracterizando a liberação de lamivudina por meio de difusão de acordo com a lei de Fick, já para os ensaios que se ajustaram ao modelo de Weibull, o coeficiente “b” menor que 0,75 caracteriza a liberação do fármaco através de difusão segundo a lei de Fick e o coeficiente “b” maior que 1 (encontrado apenas para o ensaio EP) caracteriza um transporte anômalo, em que o mecanismo de liberação pode envolver difusão, intumescimento e/ou erosão.

As imagens de MEV após os testes de liberação *in vitro* são apresentadas nas Figuras 52 e 53.

A Figura 52 caracteriza o surgimento de poros na superfície das fibras, confirmando que houve difusão do fármaco, de acordo com o que foi estudado por Tartavati et al., (2008), em que a solubilidade do EDGT permite a formação de poros em sistemas matriciais, proporcionando uma liberação dos fármacos por meio de difusão e posteriormente erosão, confirmando as previsões teóricas de Peppas e Weibull a respeito da liberação dos fármacos.

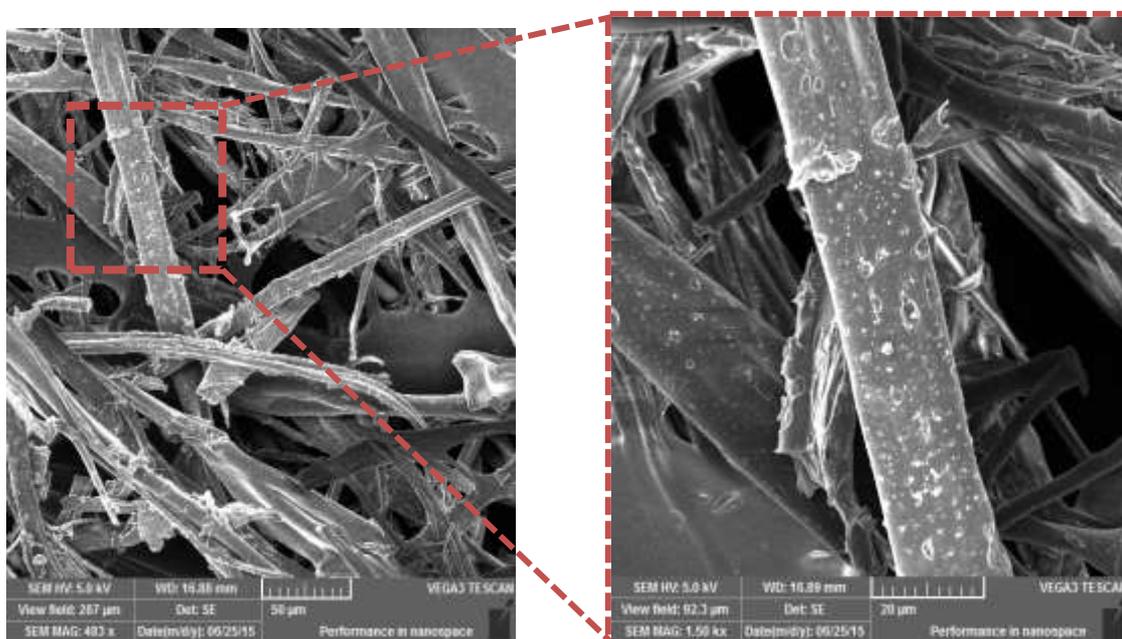


Figura 52: MEV das fibras após teste de liberação.

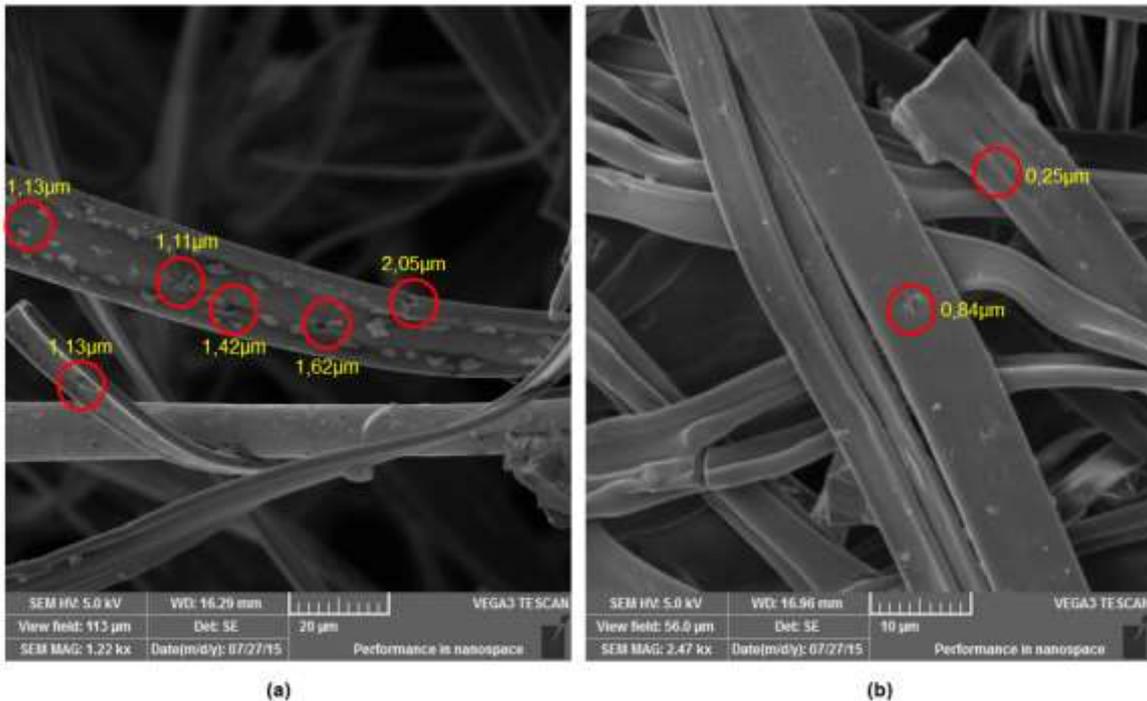


Figura 53: MEV das fibras após testes de liberação. a) Fibras sem PE-b-PEO; b) Fibras com PE-b-PEO.

A Figura 53 apresenta uma comparação entre as fibras sem PE-b-PEO e com o aditivo. É possível afirmar que para liberação dos fármacos a partir de fibras sem o surfactante polimérico são formados poros maiores quando comparado com a presença de PE-b-PEO, em que a liberação foi mais lenta como pode ser visto anteriormente, justificando o seu efeito retardante na liberação devido à formação de poucos e pequenos poros.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O polímero entérico comercialmente conhecido como Eudragit L100 foi eletrofiado com sucesso usando como solvente etanol absoluto. A concentração de solução polimérica afetou o diâmetro das fibras produzidas, obtendo-se dois grupos: as fibras finas (concentração de Eudragit L100 abaixo de $0,22 \text{ g.mL}^{-1}$) e as fibras mais espessas (concentração de Eudragit L100 acima de $0,23 \text{ g.mL}^{-1}$).

A incorporação do aditivo PE-b-PEO bem como de fármaco não altera a morfologia das fibras em comparação com as produzidas apenas com Eudragit L100, sendo produzidas fibras lisas e planas mesmo após incorporação dos fármacos e aditivo, não sendo visíveis aglomerados do material dispersado sobre a superfície após a evaporação do solvente.

O espectro de FTIR confirmou a incorporação do PE-b-PEO através do aparecimento de picos adicionais no espectro referente às fibras mistas em comparação com os espectros dos copolímeros separados. Foram constatados ainda, picos característicos dos fármacos em espectros correspondentes às fibras de EDGT/PE-b-PEO com os respectivos fármacos. Além disso, não houve deslocamento dos picos característicos dos principais grupos funcionais quando comparados os gráficos de FTIR das fibras híbridas com os gráficos de FTIR das misturas físicas.

Testes de liberação de nifedipino, zidovudina e lamivudina mostraram claramente que o aditivo polimérico utilizado retardou a liberação dos mesmos por fornecer uma barreira a mais, dificultando a difusão das moléculas ativas. A espessura da camada de polímero entérico influenciou na velocidade de liberação de todos os fármacos, de modo que o aumento da concentração do polímero nestas formulações dificultou a difusão dos fármacos. Podemos ver que o uso de um aditivo, um polímero entérico e o fármaco em uma única solução para eletrofiação representa um processo promissor para produção de um veículo para entrega de fármacos em um local específico do corpo.

Os perfis de liberação apresentaram-se como curvas exponenciais e os processos de liberação dos fármacos foram caracterizados como sendo de dois tipos: através de difusão Fickiana e de transporte anômalo.

Imagens de microscopia eletrônica de varredura após os testes de liberação *in vitro* evidenciaram a formação de poros na superfície das fibras, criados devido à solubilidade do Eudragit L100. Além disso, o efeito retardante do PE-b-PEO pode ser observado devido à formação de uma menor quantidade de poros, bem como formação de poros menores quando comparados com os formados na superfície de fibras sem aditivo.

Como perspectivas deste trabalho destaca-se a validação do método segundo os parâmetros da Anvisa com a verificação da especificidade e seletividade, linearidade, intervalo, precisão, limite de detecção, limite de quantificação e exatidão e robustez do método. Realização, em HPLC, de todo estudo feito por meio de espectrofotômetro UV-Vis. Verificação da estabilidade do nifedipino em fibras eletrofiadas por se tratar de um fármaco sensível à luz. Além deste aspecto, esperamos preparar uma associação medicamentosa a partir da encapsulação dos fármacos zidovudina e lamivudina a partir de uma única solução de fiação, a fim de se verificar a liberação *in vitro* e *in vivo*, através de análises multivariadas.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

ARAUJO, E. S.; NASCIMENTO, M. L. F.; OLIVEIRA, H. P. Influence of Triton X-100 on PVA fibers production by the Electrospinning Technique. **Fibres & Textiles in Eastern Europe**, v. 21, n. 4, p. 39 – 43, 2013.

AZEVEDO, M. M. M. **Sistemas poliméricos de liberação controlada utilizando micro e nanopartículas encapsulando violaceína: caracterização, atividade biológica, conseqüências e perspectivas**. Tese (doutorado - Universidade Estadual de Campinas). Campinas, SP: [s/n], 2005.

BHARDWAJ, N; KUNDU, S. C. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. **Biotechnology Advances**, v. 28, p. 325 – 347, 2010.

BORSCHIVER, S.; GUIMARÃES, M. J. O. C.; SANTOS, T. N.; SILVA, F. C.; BRUM, P. R. C. Patenteamento em Nanotecnologia: Estudo do Setor de Materiais Poliméricos Nanoestruturados. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 4, p. 245-248, 2005.

BOUMGARTEN, P. K. Electrostatic spinning of acrylic microfibers. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 36, p. 71 – 79, 1971.

BOZZOLA, J. J. **Electron Microscopy**. Encyclopedia of Life Sciences, 10p., 2002.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 904p., 2010.

BRASIL, J. L.; VAGHETTI, J. C. P.; ROYER, B.; SANTOS JÚNIOR, A. A.; SIMON, N. M.; PAVAN, F. A.; DIAS, S. L. P.; LIMA, E. C. Planejamento estatístico de experimentos como uma ferramenta para otimização das Condições de biossorção de Cu(II) em batelada utilizando-se casca de nozes pecã como biossorvente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 548 – 553, 2007.

BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 631 – 651, 2002.

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, v. 1, 2006.

BUTTON, S. T. **Metodologia Para Planejamento Experimental e Análise de Resultados**. 2012. Disponível em: <<http://www.fem.unicamp.br/~sergio1/pos-graduacao/IM317/im317.html>>. Acesso em 30 de agosto de 2015.

CHARIOT, P.; DROGOU, I.; LACROIX-SZMANIA, I.; ELIEZER-VANEROT, M. C.; CHAZAUD, B.; LOMBÉS, A.; SCHAEFFER, A.; ZAFRANI, E. S. Zidovudine induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopath3

lacticacidosis, and mitochondrial DNA depletion. **Journal of Hepatology**, v. 30, p. 156 – 160, 1999.

CHO, K.; WANG, Xu.; NIE, S.; CHEN, Z.; SHIN, D. M. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 14, p.1310 – 1316, 2008.

CIENFUEGOS, F.; VAITSMAN, D. **Análise Instrumental**. Rio de Janeiro: Interciência, 2000.

COSTA, P. J. C. Avaliação *in vitro* da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 141 – 152, 2002.

COSTA, L. M.; KORN, M. G. A.; CASTRO, J. T.; SANTOS, W. P. C.; CARVALHO, E. V.; NOGUEIRA, A. R. A. Planejamento fatorial aplicado à digestão de amostras de feijão assistida por Radiação microondas. **Química Nova**, v. 29, p. 149 - 152, 2006.

COSTA, R. G. F.; OLIVEIRA, J. E.; PAULA, G. F.; PICCIANI, P. H. S.; MEDEIROS, E. S.; RIBEIRO, C.; MATTOSO, L. H. C. Eletrofiação de Polímeros em Solução, Parte I: Fundamentação Teórica. **Polímeros**, v. 22, n. 2, p. 170-177, 2012a.

COSTA, R. G. F.; OLIVEIRA, J. E.; PAULA, G. F.; PICCIANI, P. H. S.; MEDEIROS, E. S.; RIBEIRO, C.; MATTOSO, L. H. C. Eletrofiação de Polímeros em Solução. Parte II: Aplicações e Perspectivas. **Polímeros**, v. 22, n. 2, p. 178-185, 2012b.

COUTINHO, F. M. B.; MELLO, I. L.; MARIA, L. C. S. Polietileno: Principais Tipos, Propriedades e Aplicações. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 13, p. 1-13, 2003.

CUNICO, M. W. M.; CUNICO, M. M.; MIGUEL, O. G. ; ZAWADZKI, S. F.; PERALTA-ZAMORA, P.; VOLPATO, N. Planejamento fatorial: uma ferramenta estatística valiosa Para a definição de parâmetros experimentais Empregados na pesquisa científica. **Visão Acadêmica**, v. 9, p. 23 – 32, 2008.

EGERTON, R. F. **Physical Principles of Electron Spectroscopy**. Springer: Canadá, 2005.

EVONIK INDUSTRIES AG. **Eudragit® L 100 and Eudragit® S 100**. Technical Information 7.3/E, p. 1 – 7, maio de 2014.

FONG, H.; CHUN, I.; RENEKER, D. H. Beaded nanofibers formed during electrospinning. **Polymer**, v. 40, p.4585 – 4592, 1999.

FONSECA, C.; SIMÕES, S.; GASPARI, R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and *in vitro* antitumoral activity. **Journal of Controlled Release**, v. 83, p. 273 – 286, 2002.

FORMARIZ, T. P.; WANCZINSKI, B. J.; SILVA JUNIOR, A. A.; SCARPA, M. V. OLIVEIRA, A. G. Biotecnologia de sistemas coloidais aplicável na otimização

do efeito terapêutico de fármacos usados no tratamento do câncer. **Infarma**, v. 16, n. 2, p. 44 – 57, 2004.

FORMHALS, A. **Process and apparatus for preparing artificial threads**. US1975504A, 5 dez. 1930, 2 out. 1934.

FREYTAG, T.; DASHEVSKY, A.; TILLMAN, L.; HARDEE, G. E.; BODMEIER, R. Improvement of the encapsulation efficiency of oligonucleotide containing biodegradable microspheres. **Journal of Controlled Release**, v. 69, p. 197 – 207, 2000.

GALLETI, S. R. Introdução à microscopia eletrônica. **Biológico**, v. 65, n. 2, p. 33 – 35, 2003.

GAO, Y; TRUONG, Y. B.; ZHU, Y.; KYRATZIS, I. L. Electrospun Antibacterial Nanofibers: Production, Activity and *in vivo* Applications. **Journal of Applied Polymer**, v. 113, p. 1 – 13, 2014.

GEROLA, A. P.; ESTEVÃO, B. M.; CAETANO, W.; HIOKA, N.; TESSARO, A. L. Estudos Quimiométricos da Pheo Formulada em Pluronic: Ação Fotodinâmica Sobre *Artemia salina*. **Química Nova**, v. 36, p. 97 - 101, 2013.

GHOSH, A.; NAYAK, U. K.; ROY, P. **Development, evaluation and method selection for the preparation of lamivudine microspheres**. 2007. Disponível em <<http://www.priory.com/pharmacy/Lamivudine.htm>>. Acesso em 13 de setembro de 2015.

GOMES, E. C. L.; MUSSEL, W. N.; RESENDE, J. M.; FIALHO, S. L.; BARBOSA, J.; YOSHIDA, M. I. Chemical interactions study of antiretroviral drugs efavirenz and lamivudine concerning the development of stable fixed-dose combination formulations for AIDS treatment. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 3, p. 573 – 579, 2013.

GOMES, M. S.; TREVIZAN, L. C.; NÓBREGA, J. A.; KAMOGAWA, M. Y. Uso de scanner em espectrofotometria de absorção molecular: aplicação em experimento didático enfocando a determinação de ácido ascórbico. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1577-1581, 2008.

GONÇALVES, M. L. S. S. **Métodos instrumentais para análise de soluções: análise quantitativa**. Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 4 ed., 2001.

GRANADA, A.; NEMEN, D.; DORA, C. L.; NECKEL, G. L.; LEMOS-SENNA, E. O emprego de sistemas de liberação como estratégia para melhorar as propriedades terapêuticas de fármacos de origem natural: o exemplo da camptotecina e seus derivados. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n.2, p.129-139, 2007.

GREENWALD, M. B. Y.; SASSON, S. B.; PELED, H. B. A new method for encapsulating hydrophobic compounds with in cationic polymeric nanoparticles. **Journal of Microencapsulation**, v. 30, p. 580 – 588, 2013.

GUERRINI, L. M.; BRANCIFORTI, M. C.; BRETAS, R. E. S.; OLIVEIRA, M. C. HENRIQUE, J. S.; FALCARE, R. S.; LOPES, P. S. Sistemas de Liberação Controlada. **Revista Pharmacia Brasileira**, n. 56, p. 7, 2006.

HADI, M. A.; RAO, N. G. R.; RAO, A. S. Formulation and Evaluation of pH-Responsive Mini-Tablets for Ileo Colonic Targeted Drug Delivery. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 7, p. 1021 – 2029, 2014.

HOLLER, F. James; SKOOG, Douglas A.; CROUCH, Stanley R. **Princípios de análise instrumental**. Bookman: Porto Alegre, 6ª edição, 2009.

HUANG, Z. M.; HE, C. L.; YANG, A.; ZHANG, Y.; HAN, X. J.; YIN, J.; WU, Q. Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through coaxial electrospinning. **Wiley Inter Science**, Journal of Biomedical Materials Research, v. 77, p. 169 – 179, 2006.

HUANG, Z. M.; ZHANG, Y. Z.; KOTAKI, M.; RAMAKRISHNA, S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. **Composites Science and Technology**, v. 63, p. 2223 – 2253, 2003.

JAIN, K. K. **Drug Delivery System, Methods in Molecular Biology**. Springer Science + Business Media: New York, v. 1141, 2014.

JIA, Z.; LIN, P.; XIANG, Y.; WANG, X.; WANG, J.; ZHANG, X.; ZHANG, Q. A novel nanomatrix system consisted of colloidal silica and pH-sensitive polymethylacrylate improves the oral bioavailability of feno fibrate. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, p. 126–134, 2011.

KATZUNG, BERTRAM G.; MASTERS, SUSAN B.; TREVOR, ANTHONY J. **Farmacologia básica e clínica** - 12ª edição. Lange: Porto Alegre, 2014.

KOSMIDIS, K.; ARGYRAKIS, P.; MACHERAS, P. A Reappraisal of Drug Release Laws Using Monte Carlo Simulations: The Prevalence of the Weibull Function. **Pharmaceutical Research**, v. 20, p. 988 – 995, 2003.

LARINI, Lourival. **Fármacos e medicamentos**. Artmed: Porto Alegre, 2008.

LI, L.; YIN, J.; COSTA, G.; STAGNARO, P. The Influence of Variant PE-b-PEO Segments on Physical Properties of LLDPE Graft Copolymers. **Journal of Polymer Science**, v. 46, p. 506 – 515, 2008.

LI, D.; XIA, Y. Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel?. **Advanced Materials**, v. 16, n. 14, p. 1151 – 1170, 2004.

LIN, X.; TANG, D.; DU, H. Self-assembly and controlled release behavior of the water insoluble drug nifedipino from electrospun PCL-based polyurethane nanofibres. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, p. 673 – 681, 2013.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670 – 673, 2004.

LYRA, M. A. M.; SOARES SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F. L.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIN NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 784 – 93, 2007.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375 - 399, 2002.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a polímeros**. Edgard Blucher: São Paulo, 2ª ed., 2004.

MARINHO, M. R. M.; CASTRO, W. B. **Planejamento fatorial: uma ferramenta poderosa para os pesquisadores**. XXXIII Congresso Brasileiro de Ensino de Engenharia, Campina Grande, 2005.

MARQUES, S. C. C. **Liberação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA contendo porfirinas**. Dissertação (mestrado em química) – Universidade de Coimbra, 2011.

MATTHEWS, J. A.; WNEK, G. E.; SIMPSON, D. G.; BOWLIN, G. L. Electrospinning of Collagen Nanofibers. **Biomacromolecules**, v. 3, p. 232 – 238, 2002.

MEDEIROS, E. S.; MATTOSO, L. H. C.; OFFEMAN, R. D.; WOOD, D. F.; ORTS, W. J. Effect of relative humidity on the morphology of electrospun polymer fibers. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 86, n. 6, p. 590 – 599, 2008.

MORISHITA, I.; MORISHITA, M.; TAKAYAMA, K.; MACHIDA, Y.; NAGAI, T. Hypoglycemic effect of novel oral microspheres of insulin with protease inhibitor in normal and diabetic rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 78, p. 9 - 16, 1992.

MOUSTAFINE, R. I. Role of Macromolecular Interactions of Pharmaceutically Acceptable Polymers in Functioning Oral Drug Delivery Systems. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 364 – 367, 2014.

NASCIMENTO, J. E.; NEREIDE, S. S. M.; RIBEIRO, R. M.; PONTES, A.; ALVES, A. J. Avaliação farmacocinética de comprimidos contendo lamivudina e zidovudina em plasma humano. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, p. 59 – 66, 2004.

NOEL, F.; NEVES, C. S. M.; GRAM, K. R.; RIVELLI, R. F.; GONÇALVES, J. C. S. Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada. **Infarma**, v. 16, n. 7 – 8, 2004.

OIGMAN, WILLE; FRITSCH, MARIO TOROS. Antagonistas de canais de cálcio. **Hiper Ativo**, v. 2, p. 104 – 109, 1998.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na Obtenção de Sistemas de Liberação de Fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 29-35, 2006.

OTHMAN, N. S.; BURNE, T.; CHARCOSSET, C.; FESSI, H. Preparation of pH-sensitive particles by membrane contactor. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 315, p. 13 – 22, 2008.

PANDIT, N. K. **Introdução às ciências farmacêuticas**. Artmed: Porto Alegre, 2008.

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.

PARIDA, P.; MISHRA, S. C.; SAHOO, S. FTIR Spectroscopic In Vitro Drug Interaction Study of Nifedipine Microsphere. **International Journal of Pharmaceutical Studies and Research**, v. 3, p. 2229 – 4619, 2012.

PARK, C. G.; KIM, E.; PARK, M.; PARK, J. H.; CHOY, Y. B. A nanofibrous sheet-based system for linear delivery of nifedipine. **Journal of Controlled Release**, v. 149, p. 250 – 257, 2011.

PEPPAS, L. B. Polymers in Controlled Drug Delivery. **Biomaterials**, v. 21, n. 18, p. 1401 – 1405, 1997.

PERALTA-ZAMORA; P.; MORAIS, J. L.; NAGATA, N. Por que otimização multivariada?. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 10, n. 2, p. 106 – 110, 2005.

PEREIRA FILHO, E. R.; POPPI, R. J.; ARRUDA, M. A. Z. Emprego de planejamento fatorial para a otimização das temperaturas de pirólise e atomização de Al, Cd, Mo e Pb por ETAAS. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 246 – 253, 2002.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S. FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491 - 502, 2007.

PHAM, Q. P.; SHARMA, U.; MIKOS, A. G. Electrospinning of Polymeric Nanofibers for Tissue Engineering Applications: A Review. **Tissue Engineering**, v. 12, n. 5, p. 1197 – 1211, 2006.

QUEIROZ, J. R. C.; MAROCHO, S. S.; BENETTI, P.; TANGO, R. N.; NOGUEIRA JUNIOR, L. Métodos de caracterização de materiais para pesquisa em odontologia. **Revista da Faculdade de Odontologia**, v. 17, p. 106 – 112, 2012.

RAJU, P. N.; PRAKASH, K.; NARASU, M. L. Compatibility Study of Lamivudine with Various Cellulose Polymers. **E-Journal of Chemistry**, v. 6, p. 18 – 21, 2009.

RAMAKRISHNA, S.; FUJIHARA K.; TEO, W. E.; LIM, T. C.; MA, Z. **An introduction to Electrospinning and Nanofibers**. World Scientific: Singapore, 382p., 2005.

- RAMAKRISHNA, S.; FUJIHARA, K.; TEO, W. E.; YONG, T.; MA, Z.; RAMASESHAN, R. Electrospun nanofibers: solving global issues. **Materials Today**, v. 9, n. 3, p. 40 – 50, 2006.
- RAMKUMAAR, G. R.; SRINIVASAN, S.; BHOOPATHY, T. J.; GUNASEKARAN, S. Quantum chemical and experimental studies on polymorphism of antiviral drug Lamivudine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 98, p. 265 – 270, 2012.
- RAO, N. G. R.; GHURGHURE, S. M. Formulation and evaluation of zidovudine controlled release gas powered system using hydrophilic polymer. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 86 – 94, 2011.
- RENEKER, D. H.; YARIN, A. L. Electrospinning jets and polymer nanofibers. **Polymer**, v. 49, p. 2387 – 2425, 2008.
- ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para Aumento de Sensibilidade em Espectrofotometria UV-VIS. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 807- 812, 2004.
- ROCKWELL, P. L.; KIECHEL, M. A.; ATCHISON, J. S.; TOTH, L. J.; SCHAUER, C. L. Various-sourced pectin and polyethylene oxide electrospun fibers. **Carbohydrate Polymers**, v. 107, p. 110–118, 2014.
- RUAN, G.; FENG, S. Preparation and characterization of poly(lactic acid)–poly(ethyleneglycol)–poly(lactic acid) (PLA–PEG–PLA) microspheres for controlled release of paclitaxel. **Biomaterials**, v. 24, p. 5037 – 5044, 2003.
- SANTOS, Luciana; TORRIANI, Mayde S.; BARROS, Elvino. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Artmed: Porto Alegre, 2013.
- SANTOS, T. M. M.; OLIVEIRA JUNIOR, P. H.; RIBEIRO, L. A. A.; OLIVEIRA, H. P. Drug / magnetite – loaded enteric particles: the influence of localized magnetic field on controlled release of nifedipine. **Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research**, v. 4, p. 63 – 71, 2014.
- SARDARI, F.; JOUYBAN, A. Solubility of Nifedipine in Ethanol + Water and Propylene Glycol + Water Mixtures at 293.2 to 313.2 K. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 52, 14353–14358, 2013.
- SENA, M. M.; FREITAS, C. B.; SILVA, L. C.; PÉREZ, C. N.; PAULA, Y. O. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. **Química Nova**, v. 30, p. 75-79, 2007.
- SHACKELFORD, J. F. **Ciência dos materiais**. Pearson: São Paulo, 6ª ed., 2008.
- SHAH, P. Use of Nanotechnologies for Drug Delivery. **MRS Bulletin**, v. 31, p. 894 – 899, 2006.
- SHEN, X.; YU, D.; ZHU, L.; BRANFORD-WHITE, C.; WHITE, K.; CHATTERTON, N. P. Electrospun diclofenac sodium loaded Eudragit® L 100-

- 55 nanofibers for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 408, p. 200 – 207, 2011.
- SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, p. 328 – 343, 2008.
- SINHA, V. R.; SINGLA, A. K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K. DHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, p. 1 – 33, 2004.
- SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de análise instrumental**. Bookman: Porto Alegre, 5ª ed., 2002.
- SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 366 - 372, 2003.
- SOUZA, M. A.; SAKAMOTO, K.; MATTOSO, L. H. C. **Influência do Fármaco Diclofenaco na Morfologia e nas Propriedades Térmicas de Nanofibras de PHBV Produzidas por Eletrofição e Fiação por Sopro**. VII Workshop de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio. Embrapa Instrumentação, 2013.
- SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, p. 9 - 19, 2004.
- SUN, L.; LIU, Y.; ZHU, L. HSIAO, B. S.; AVILA-ORTA, C. A. Self-assembly and crystallization behavior of a double-crystalline polyethylene-block-poly(ethylene oxide) diblock copolymer. **Polymer**, v. 45, p. 8181 – 8193, 2004.
- TATAVARTI, A. S.; MULLER, F. X.; HOAG, S. W. Evaluation of the deformation behavior of binary systems of methacrylic acid copolymers and hydroxylpropylmethylcellulose using a compaction simulator. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 348, p. 46–53, 2008.
- TEÓFILO, R. F.; FERREIRA, M. M. C. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 338 – 350, 2006.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA - NATIONAL FORMULARY. **Reagents, Indicators and Solutions**. 36.ed. p.1133-1229, 2013.
- VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DE POLÍMEROS. **Polímeros: ciência e tecnologia**, v. 20, p. 51 – 64, 2010.
- VRIEZE, S.; CAMP, T. V.; NELVIG, A.; HAGSTROM, B.; WESTBROEK, P.; CLERCK, K. The effect of temperature and humidity on electrospinning. **Journal of Materials Science**, v. 44, n. 5, p. 1357 – 1362, 2009.
- YU, D. G.; WHITE, C. B.; LI, L.; WU, X. M.; ZHU, L. M. The Compatibility of Acyclovir with Polyacrylonitrile in the Electrospun Drug-Loaded Nanofibers. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 117, p. 1509–1515, 2010.

Yu, D. G.; Xu, Y.; Li, Z.; Du, L. P.; Zhao, B. G.; Wang, X. Coaxial Electrospinning with Mixed Solvents: From Flat to Round Eudragit L100 Nanofibers for Better Colon-Targeted Sustained Drug Release Profiles. **Journal of Nanomaterials**, v. 2014, ID 967295, 2014.

YU, D. G.; ZHU, L. M.; WHITE, K. WHITE, C. B. Electrospun nanofiber based drug delivery systems. **Health**, v. 1, n. 2, p. 67 – 75, 2009.

Yuan, X.; Zhang, Y.; Dong, C.; Sheng, J. Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. **Polymer International**, v. 53, p. 1704 – 1710, 2004.

APÊNDICE

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DECORRENTE DESTE TRABALHO

Artigo:

COSTA, F. F. P.; ARAÚJO, E. S.; NASCIMENTO, M. L. F.; OLIVEIRA, H. P.
Electrospun Fibers of Enteric Polymer for Controlled Drug Delivery.
International Journal of Polymer Science, Article ID 902365, 2015.

Resumos:

COSTA, F. F. P.; OLIVEIRA, H. P. Eletrofiação e caracterização de fibras de Eudragit®L100. 2º Encontro Nordeste de Ciência e Tecnologia de Polímeros, Salvador – BA, 2014 (apresentação em pôster).

COSTA, F. F. P.; ARAÚJO, E. S.; OLIVEIRA, H. P. Eletrofiação e caracterização de fibras de Eudragit®L100. 1º Simpósio Nordestino de Química, Natal – RN, 2015 (apresentação em pôster e oral).

COSTA, F. F. P.; OLIVEIRA, H. P. Controlled release of zidovudine provided by electrospun fibers of Eudragit L100. 14º Encontro da SBPMat, Rio de Janeiro – RJ, 2015 (apresentação em pôster).

COSTA, F. F. P.; OLIVEIRA, H. P. Aplicação da técnica de eletrofiação de polímeros entéricos em liberação controlada de fármacos. XXXIII Encontro de Físicos do Norte e Nordeste, Natal – RN, 2015 (apresentação em pôster).