

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA ESCOLA POLITÉCNICA PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA INDUSTRIAL - PEI

DOUTORADO EM ENGENHARIA INDUSTRIAL

EVANDO SANTOS ARAÚJO

Otimização de micro/nanofibras de polímeros biocompatíveis sintetizadas pela técnica de eletrofiação para aplicações farmacológicas



SALVADOR 2015

EVANDO SANTOS ARAÚJO

OTIMIZAÇÃO DE MICRO/NANOFIBRAS DE POLÍMEROS BIOCOMPATÍVEIS SINTETIZADAS PELA TÉCNICA DE ELETROFIAÇÃO PARA APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Trabalho de Tese apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Industrial, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Industrial, neste ano em curso.

Orientadores:

Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - Universidade Federal do Vale do São Francisco (PPGCM - UNIVASF)

Prof. Dr. Marcio Luis Ferreira Nascimento
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Industrial – Universidade Federal da Bahia (PEI - UFBA)

SALVADOR - BA 2015

A663 Araújo, Evando Santos

Otimização de micro/nanofibras de polímeros biocompatíveis sintetizadas pela técnica de eletrofiação para aplicações farmacológicas / Evando Santos Araújo. – Salvador, 2015.

105 f. : il. color.

Orientadores: Prof. Dr. Marcio Luis Ferreira Nascimento Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira. Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Escola Politécnica, 2015.

1. Polímeros. 2. Materiais compostos. 3. Ciência dos materiais. 4. Nanotecnologia. I. Nascimento, Marcio Luis Ferreira. II. Oliveira, Helinando Pequeno de. III. Título.

CDD.: 620.192

OTIMIZAÇÃO DE MICRO/NANOFIBRAS DE POLÍMEROS BIOCOMPATÍVEIS SINTETIZADAS PELA TÉCNICA DE ELETROFIAÇÃO PARA APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS

EVANDO SANTOS ARAÚJO

Tese submetida ao corpo docente do programa de pós-graduação em Engenharia Industrial da Universidade Federal da Bahia como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de doutor em Engenharia Industrial.

Examinada por:

Prof. HELINANDO PEQUENO DE OLIVEIRA Doutor em Físiça, BRASIL, 2004;

Prof. MARCIO LUIS FERREIRA NASCIMENTO Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais, BRASIL, 2004;

Prof. ALDO JOSE GORGATTI ZARBIN Doutor em Química, BRASIL, 1997;

Elecando de funcionas Prof. EDUARDO DO NASCIMENTO

Doutor em Física, BRASIL, 2004;

Profa. ELAINE CHRISTINE DE MAGALHÃES CABRAL ALBUQUERQUE Doutora em Engenharia Química, BRASIL, 2005;

FOF. JOSE EDSON GOMES DE SOUZA Doutor em Ofência de Materiais, BRASIL, 2007;

Salvador, BA - BRASIL Maio/2015

Conforme resolução do Programa, o conjunto de orientadores teve a representação de 1 (um) único voto no parecer final da banca examinadora.

Ao meu bom Deus, por tantas graças alcançadas.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adezil Pergentino e Maria Vilani, pelos ensinamentos, pela presença constante, pela paciência e pelo carinho em todos os momentos da minha vida;

À minha namorada e esposa, Amara Caroline, exemplo de mãe, de pessoa simples, companheira, amável e verdadeira. Obrigado imensamente por fazer parte da minha vida diariamente;

Ao meu filhote, Cauãzinho, de apenas oito meses, que me fez perceber aos vinte e nove anos de idade, e em tão pouco tempo, que a família deve estar sempre em primeiro plano;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Helinando P. de Oliveira, há aproximadamente sete anos, mesmo eu não tendo o mesmo ritmo e dedicação à pesquisa que ele. Agradeço pela sua paciência, pelos ensinamentos, pelo apoio e pelo seu amor pela ciência que me influenciaram bastante na escolha da minha profissão;

Ao meu orientador, prof. Dr. Marcio L. F. Nascimento, pelo apoio, pelos ensinamentos, pelas sugestões, pelas correções, durante o período de doutoramento e que me ajudaram a crescer enquanto profissional;

A todos que compõem o grupo LEIMO, pela ajuda e pelo respeito. Em especial às amigas Ariadne e Fábia;

Aos meus amigos Erlon e Gunter, por dividirem comigo inúmeras angústias, emoções e contratempos das idas e vindas à Salvador;

A todos que participaram direta ou indiretamente de mais essa conquista, o meu muito obrigado.

"Um dos lindos segredos de cura interior é viver intensamente cada momento do dia e da própria vida. Existe uma beleza escondida em cada fase de nossa jornada. Não podemos comparar fases: adolescência, juventude, infância, maturidade. Tudo está revestido com uma beleza própria. Há um tempo para tudo, diz a Sagrada Escritura. É preciso aprender a saborear o que há de melhor em cada fase."

RESUMO

Neste trabalho foi proposto um estudo de preparação e caracterização de micro/nanofibras de poli (vinil álcool) (PVA), poli (vinil pirrolidona) (PVP) e do polímero entérico Eudragit® L-100 e seus compósitos produzidos pela técnica de eletrofiação. O objetivo foi aperfeiçoá-las para possíveis aplicações em sistemas de carreamento e liberação controlada de substâncias ativas/fármacos. Esses polímeros vem sendo amplamente utilizados sob outras formas de veiculação usuais (comprimidos e cápsulas) em aplicações na indústria farmacêutica e em biotecnologia, visto suas excelentes propriedades de biocompatibilidade e baixa toxicidade. Aliado a estas propriedades, uma maior relação de carreamento de fármacos / volume com relação a outros meios de liberação garantiu a essas estruturas com dimensão da ordem de (10^2-10^3) nm um crescente número de estudos relacionados. Para estas aplicações, fibras livres de defeitos são requeridas. Em um primeiro momento, aplicamos uma previsão teórica relativamente simples do processo de eletrofiação das fibras de PVA, PVP e Eudragit[®] L-100, a partir da relação diâmetro das fibras versus tensão superficial. A partir dos ajustes teóricos, obteve-se um novo parâmetro no processo, relacionado com a capacidade de estiramento da gota de solução polimérica na saída do capilar metálico como consequência da força elétrica aplicada. Em adição, foi proposta uma análise da influência da adição dos surfactantes Triton X-100 (TX-100) e do copolímero Poli (etileno-b-etileno óxido) (PE-b-PEO) na minimização dos defeitos estruturais do tipo grânulos em fibras de PVA. Os resultados mostraram que em concentrações em torno de 10 % em massa de TX-100 e em 35 % em massa de PE-b-PEO, os surfactantes foram fundamentais na minimização da quantidade de defeitos, originando fibras mais uniformes, como requerido pela indústria. Um fato marcante da pesquisa foi que pouco se tem estudado na literatura sobre micro/nanofibras de Eudragit[®] L-100. Nesse sentido, foram propostas duas aplicações a partir das fibras de polímero entérico produzidas. A primeira, no estudo da cinética de liberação do fármaco nifedipino em fluido gastrointestinal simulado, utilizando as micro/nanofibras de Eudragit[®] L-100 como carreadores, na ausência e na presença do PE-b-PEO (aditivo retardante do processo); e a segunda, com a preparação de um compósito bactericida a partir do encapsulamento das moléculas de ácido úsnico nas fibras de Eudragit[®] L-100, que se mostrou eficiente contra isolados bacterianos de Staphylococcus spp. A união de características peculiares com a incorporação de substâncias ativas fez com que esses compósitos adquirissem propriedades extremamente interessantes, visando a possibilidade de tratamento de doenças (dentrites, picos de pressão arterial, doenças intestinais, entre outras). A análise estrutural foi realizada a partir de imagens obtidas por MEV e a análise estatística dos dados obtida com uso dos programas Minitab 14 e ImageJ. A análise térmica foi realizada por DSC e a composição química dos compósitos verificada por FTIR. Os estudos de liberação foram realizados a partir das concentrações do fármaço liberadas no meio em função do tempo, utilizando um espectofotômetro e os dados experimentais obtidos foram ajustados segundo as teorias relacionadas.

Palavras-chave: Micro/nanofibras, eletrofiação, liberação controlada, substâncias ativas.

ABSTRACT

In this work, we have explored the synthesis and characterization of electrospun fibers of poly (vinyl alcohol), poly (vinyl pyrrolidone) and enteric polymer Eudragit[®] L-100 and their composites. The main goal is directed to the application of controlled release systems and interaction of active substances / drugs. These polymers are widely used in other formulations than usual (tablets and capsules) for applications in the pharmaceutical industry and biotechnology, due to their excelent properties of biocompatibility and low toxicity. In addition, a higher ratio of surface area / volume relative to other vehicles of release is obtained with diameters in order of $(10^2 - 10^3)$ nm. For these applications, defect free fibers are required. In a first step, we applyed a relatively simple theoretical model of the electrospinning process of PVA, PVP and Eudragit[®] L-100 fibers, from the diameter ratio of the fibers versus surface tension. From theoretical adjustments, we have obtained a new parameter in the process associated with the stretchability of the polymer solution droplet in the output of the metallic capillary as a result of the electric force applied. In addition, an analysis about the the influence of surfactant (TX-100 and PE-b-PEO copolymer) to minimize the structural defects (beads) in PVA fibers was proposed. The results showed that at 10 wt% of TX-100 and 35 wt% of PE-b-PEO, surfactants were able to minimize the number of defects drastically, yielding more uniform fibers for various applications. In spite of these advantages, few papers have been focused on enteric polymer micro/nanofibers. In this direction, have been proposed two applications from enteric polymer fibers. First, the study of the kinetics of drug release nifedipine in simulated gastrointestinal fluid, by using micro/nanofiber scaffolds as Eudragit[®] L-100, in the absence and presence of the PE-b-PEO (retardant additive); and secondly, the preparation of a bactericidal composite from the encapsulation of usnic acid molecules in Eudragit[®] L-100 fibers, that proved effective against bacterial isolates of Staphylococcus spp. These peculiar characteristics associated with specific drugs, would introduce interesting properties for treatment of diseases (dendrites, spikes in blood pressure, intestinal diseases, among others). Structural analysis was performed from images obtained by SEM and statistical analysis of data is given using Minitab 14 and ImageJ softwares. Thermal analysis was performed by DSC, whereas chemical composition of the composites observed by FTIR. Release studies were given through the absorption data versus concentration of the drug in a spectrophotometer and experimental data related to the theories.

Keywords: Micro/nanofibers, electrospinning, release controll, active substances.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCC	Arranjo cúbico de corpo centrado		
СМС	Concentração micellar crítica		
D	Diâmetro médio das fibras		
DL50	Dose letal de uma dada substância para 50 % dos animais de teste		
DSC	Differential scanning calorimetry (Calorimetria diferencial de		
	varredura)		
EDGT	Eudragit [®] L-100		
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy (espectroscopia de		
	infravermelho por transformada de Fourrier)		
НСР	Cilindros compactados hexagonalmente		
MEV	Microscopia eletrônica de varredura		
P & D	Pesquisa e Desenvolvimento		
PE	Poli (etileno)		
PEO	Poli (etileno óxido)		
PE-b-PEO	Poli (etileno-b-etileno óxido)		
PVA	Poli (vinil álcool)		
PVP	Poli (vinil pirrolidona)		
PXRD	Powder X-Ray Diffraction (difração de raio-X por pó)		
Staphylococcus spp	Espécies do gênero Staphylococcus		
TX-100	Triton X-100		
USP	U.S. Pharmacopeial Convention (Convenção de farmacopeia dos		
	Estados Unidos)		
UV-vis	Ultravioleta-visível		
Γ	Tensão superficial		
k ₁	Capacidade de estiramento (ou da flexibilidade) característica da gota		
$\Delta \mathbf{H}$	Entalpia de fusão		
# grânulos	Quantidade de grânulos		

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO	11
CAPÍTULO 2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Técnica de eletrofiação para a produção de micro/nanofibras poliméricas	14
2.1.1 Princípios da técnica	14
2.1.2 Defeitos estruturais do tipo grânulos	15
2.1.3 Parâmetros relacionados com a eletrofiação	17
2.1.4 Estudos teóricos em eletrofiação	18
2.1.5 Polímeros usados em eletrofiação	19
2.1.5.1 Poli (vinil álcool) (PVA)	20
2.1.5.2 Poli (vinil pirrolidona) (PVP)	21
2.1.5.3 Eudragit [®] L-100	22
2.2 Tendências históricas, situação atual e perspectivas futuras das pesquisas em	
eletrofiação	23
2.2.1 Dados históricos	24
2.2.2 Levantamento estatístico	27
2.2.3 Considerações finais sobre o tema	36
2.3 Nanotecnologia aplicada à veiculação de fármacos	38
2.3.1 Nanoestruturas para o carreamento de fármacos	38
2.3.2 Nifedipino e ácido úsnico: descrição e liberação controlada	39
2.4 Surfactantes	41
2.5 Copolímeros em bloco	43
CAPÍTULO 3 PREPARAÇÃO DE MICRO/NANOFIBRAS POLIMÉRICAS POR	
ELETROFIAÇÃO	47
3.1 Influência da tensão superficial no diâmetro de micro/nanofibras de polímeros	
biocompatíveis sintetizadas por eletrofiação: uma investigação teórica/experimental	47
3.1.1 Introdução	47
3.1.2 Experimental	47
3.1.3 Resultados e discussão	50
3.1.3.1 Fundamentação teórica: diâmetro versus tensão superficial	50
3.1.3.2 Resultados experimentais	53
3.1.4 Considerações finais	59
3.2 Influência do Triton X-100 na produção de fibras de PVA por	
eletrofiação	60
3.2.1 Introdução	60
3.2.2 Experimental	60
3.2.3 Resultados e discussão	61
3.2.4 Considerações finais	67
3.3 Aplicação do PE-b-PEO na minimização de grânulos em fibras de PVA produzida	as
por eletrofiação	67
3.3.1 Introdução	67
3.3.2 Experimental	68
3.3.3 Resultados e discussão	69

3.3.4 Considerações finais	74
CAPÍTULO 4 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DAS FIBRAS DE POLÍM	ERO
ENTÉRICO	75
4.1 Fibras de polímero entérico produzidas por eletrofiação para aplicações em si	istemas
de liberação controlada de fármacos	75
4.1.1 Introdução	75
4.1.2 Experimental	78
4.1.3 Resultados e discussão	80
4.1.3.1 Influência da concentração de Eudragit L-100 sobre o diâmetro das fibras	
produzidas	80
4.1.3.2 Estrutura das fibras eletrodepositadas	82
4.1.3.3 Análise da cinética de liberação do fármaco	86
4.1.3.4 Influência dos aditivos, do polímero entérico e do fármaco na liberação control	lada a
partir das fibras produzidas por eletrofiação	88
4.1.4 Considerações finais	90
4.2 Patente de invenção: nanofibras com ação bactericida à base de poli (ácido	
metacrílico, metilmetacrilato) 1:1 e ácido úsnico	91
CAPÍTULO 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	96
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE A - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DECORRENTE DA TESE	105

CAPÍTULO 1 introdução

Com o advento da nanotecnologia surgiu a possibilidade de se produzir estruturas cada vez menores para diversas aplicações tais como a síntese de nanopartículas, o desenvolvimento de nanocompósitos como sensores e dispositivos eletrônicos, baterias ultrafinas, nanoesferas do tipo casca-núcleo para carreamento de partículas e substâncias, micro/nanoemulsões estáveis e produção de meios de encapsulamento e liberação de fármacos mais eficientes [1]. Neste sentido, a técnica de eletrofiação é uma potencial candidata para o desenvolvimento de novos produtos com base nanotecnológica para a produção em larga escala pela indústria especializada [2].

A eletrofiação é um método simples e interessante para a síntese de micro/nanofibras poliméricas. Tais estruturas são produzidas a partir de uma força elétrica aplicada (da ordem de quilovolts, kV) na ponta de um capilar metálico contendo uma solução polimérica. Essa configuração faz com que fibras do polímero sejam formadas (com evaporação do solvente) em direção a um coletor metálico.

A área superficial das micro/nanofibras é maximizada em comparação com fibras de diâmetros maiores, obtendo-se uma relação área superficial /volume muito maior do que a razão obtida usualmente [3]. Essa característica influencia diretamente diversas aplicações, uma vez que se tem uma maior interação de partículas e substâncias incorporadas nestas fibras com o meio de ação.

Atualmente, existem companhias que se dedicam à produção de soluções poliméricas, componentes e equipamentos para eletrofiação e até mesmo de materiais a partir da técnica, visto os produtos inovadores em ascensão em todo o mundo [4-6].

Tem sido relatado na literatura um crescente número de estudos científicos e tecnológicos dessas estruturas, considerando as potenciais aplicações em ciências dos materiais, em biotecnologia e na indústria como meios de encapsulação e liberação controlada de fármacos, bem como de filtração, regeneração de tecidos musculares, revestimento de órgãos artificiais, células solares, bactericidas, supercapacitores, entre outros, utilizando como matriz polimérica o poli (vinil álcool) (PVA) [7] e o poli (vinil pirrolidona) (PVP) [8].

Estes polímeros são biodegradáveis, biocompatíveis, toxicologicamente seguros e altamente solúveis em solventes polares. Essas características fazem com que estes polímeros sejam amplamente estudados e utilizados como excipientes para a administração de fármacos

PEI

no organismo humano e como componentes de vários produtos farmacêuticos [8] sob a forma de cápsulas, óvulos, micro/nanoesferas, micro/nanocápsulas, aerossóis, pastilhas e géis [1].

Nesse contexto, a utilização de micro/nanofibras poliméricas como excipientes para encapsulamento e liberação de fármacos é um método inovador que surgiu com o avanço de estudos aplicados em nanotecnologia e vem crescendo fortemente nos últimos anos.

Outro polímero biocompatível que pode ser usado em eletrofiação é o polímero entérico Eudragit[®] L-100 (dissolução em pH > 6,0). Os polímeros entéricos se caracterizam por serem insolúveis em baixos valores de pH e a nomenclatura está relacionada ao uso em sistemas de liberação controlada no intestino (geralmente nas regiões do íleo e do cólon). Embora este polímero já seja amplamente estudado e utilizado na forma de microcápsulas para o carreamento de substâncias ativas no organismo, ainda é pouco estudado na literatura sob a forma de micro/nanofibras [9].

Pesquisas tanto para a produção e caracterização quanto para o melhoramento estrutural desses materiais [2] vêm sendo requeridas, uma vez que defeitos como a presença de grânulos do polímero dispostos na estrutura fibrosa, de fibras altamente quebradiças e da distribuição de diâmetros altamente irregular podem afetar as características inicialmente conhecidas e as aplicações requeridas. Estes defeitos podem ser observados quando há a falta de controle e (ou) limitação de diversos parâmetros envolvidos no aparato de eletrofiação, e consequentemente na produção desses materiais.

Dessa forma, este trabalho visa melhorar a produção de micro/nanofibras desses polímeros biocompatíveis (através da síntese, caracterização físico-química e estrutural) e propor aplicações dessas estruturas como carreadores/veículos de substâncias ativas [10] com potencial farmacológico, tais como o nifedipino e o ácido úsnico. Essa última substância é um poderoso agente antimicrobiano, antifúngico, antiviral, antitumoral e anti-inflamatório de origem linquênica, ainda pouco estudado na literatura encapsulado em micro/nanofibras de Eudragit[®] L-100 (de acordo com fontes de pesquisa tipo *Web of Science e Scopus*).

A estrutura da Tese foi organizada em capítulos. O Capítulo 2 é composto pela fundamentação teórica do trabalho, que descreve a técnica de eletrofiação, os parâmetros relevantes e os polímeros envolvidos no processo, os surfactantes e os copolímeros em bloco, a liberação controlada de fármacos, bem como as tendências históricas, a situação atual e as perspectivas futuras de pesquisa em eletrofiação, necessários ao entendimento e discussão dos resultados obtidos.

Os Capítulos 3 e 4 descrevem os resultados experimentais obtidos durante a pesquisa em conformidade com os objetivos propostos. No Capítulo 3 é dada atenção ao



melhoramento estrutural das fibras de PVA, PVP e Eudragit® L-100 como função da tensão superficial das soluções poliméricas usadas na eletrofiação. É descrito que a introdução dos surfactantes Triton X-100 e Poli(etileno)-b-poli(óxido de etileno) no preparo das soluções diminui a tensão superficial, favorecendo a produção de fibras livres de defeitos e com menores diâmetros. Já o Capítulo 4 descreve aplicações das fibras de Eudragit® L-100,

produzidas por eletrofiação, como matrizes para encapsulação e liberação controlada de fármacos e compósitos bactericidas. O Capítulo 5 apresenta as conclusões do presente estudo, bem como as perspectivas de trabalhos futuros relacionados.



CAPÍTULO 2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Técnica de eletrofiação para a produção de micro/nanofibras poliméricas

2.1.1 Princípios da técnica

A eletrofiação (**Fig. 1**) é uma interessante e simples técnica para a produção de micro/nanofibras poliméricas como descrito em uma série de poucas patentes depositadas entre os anos de 1900 e 1940 [11-13]. Um crescente interesse pelo estudo desse método tem sido verificado na literatura considerando as potenciais aplicações em ciência dos materiais e biotecnologia [14-18] e no desenvolvimento de estruturas que podem ser progressivamente aplicadas como protótipos para liberação controlada de drogas e tecidos artificiais [19, 20].

Esses materiais são produzidos a partir de uma força resultante entre a força elétrica (originada de uma fonte de alta tensão, aplicada na ponta de um capilar metálico contendo uma solução do polímero) e a tensão superficial das gotas da solução na saída do capilar (**Fig.** 1).

Se um campo elétrico intenso (da ordem de dezenas de kV) for aplicado no material em forma de gota na saída do capilar metálico (agulha), o processo de separação de cargas fica estabelecido com a competição entre a força eletrostática e a tensão superficial: a repulsão eletrostática entre os ions presente na gota e a atração ao coletor metálico induz a deformação da gota a partir do momento em que a força eletrostática assume um valor muito maior do que a tensão superficial do gel polimérico. Como resultado, um cone de Taylor [21-23] é estabelecido com a deposição posterior da fibra no coletor metálico.

Enquanto a tensão superficial contribui para a forma esférica da gota, a força eletrostática tende a deformá-la seguindo um cone de Taylor, que se situa ao redor da gota do material à base de polímero na ponta de uma agulha. A ejeção de um jato em forma de cone carregado eletrostaticamente é estabelecida e então a repulsão eletrostática entre íons e a atração em direção a um coletor metálico cresce até o limite em que sobrepõe a tensão superficial da solução.



Figura 1. *a*) Esquema ilustrativo do processo de eletrofiação. Em *b*) uma microscopia eletrônica de varredura das fibras eletrodepositadas. Em *c*) o jato polimérico resultante da ação da força elétrica aplicada na ponta do capilar metálico.



2.1.2 Defeitos estruturais do tipo grânulos

As micro/nanofibras, sintetizadas por eletrofiação, podem apresentar defeitos estruturais do tipo grânulos (*beads*, em inglês) [24]. Estes defeitos (**Fig. 2**) estão intimamente relacionados com a instabilidade do jato de solução polimérica produzido com a ação da força elétrica aplicada na saída do capilar metálico contendo a solução.

Figura 2. Defeitos do tipo grânulos na formação de micro/nanofibras por eletrofiação [25].





Este fenômeno é resultado de uma inadequada viscoelasticidade, densidade de carga elétrica ou tensão superficial da solução em direção ao coletor metálico [26]. Adicionalmente, elevadas taxas de fluxo de polímero promovem uma secagem inadequada [27], o que também pode acarretar na formação desses defeitos. Como consequência, a formação de grânulos se mostra como um sério problema para aplicações industriais com eletrofiação, visto que as fibras se tornam extremamente irregulares, com consequente decréscimo da área superficial de ação dessas estruturas.

Yarin [28] e Entov [29] estudaram a instabilidade de jatos de soluções poliméricas durante o processo de eletrofiação. Assim como esses pesquisadores, Magarvey [30] e Huebner [31] também levaram em conta os parâmetros envolvidos na hidrodinâmica e na reologia das soluções, mas não fizeram alusão à influência dos efeitos do campo elétrico aplicado, necessário para que o processo viesse a ocorrer. Jaeger [32, 33] também estudou micro/nanofibras poliméricas produzidas com a presença de grânulos a partir de soluções aquosas de poli(óxido de etileno). Foi analisado que quanto menor o diâmetro das fibras produzidas, menor é o diâmetro dos grânulos e a distância entre eles.

Conforme relatado na literatura, o controle da formação de grânulos resulta na melhoria da elasticidade das fibras [34], a qual pode ser dada como função da concentração relativa de aditivos na solução de polímero. Mantendo-se os outros parâmetros do processo de eletrofiação constantes, outro processo aplicado na minimização dos defeitos é a diminuição da tensão superficial da solução.

Nesse sentido, a adição de um surfactante pode reduzir drasticamente a tensão superficial de uma solução polimérica. Como consequência se tem o aumento da regularidade das fibras produzidas, bem como a redução do tamanho e da quantidade dos grânulos [35, 36]. Essa é uma indicação de que quando os outros parâmetros da eletrofiação (que garantem a regularidade das fibras) são limitados, a inclusão de aditivos de custo relativamente baixo, como é o caso dos surfactantes, podem suprir tais necessidades, aumentando o rendimento da produção com fibras com diâmetros cada vez menores, livres de defeitos e com maior grau de orientação [37].

Li Yao *et al.* [38] relataram a correlação entre o ângulo de contato e o início da eletrofiação como consequência da diminuição da tensão superficial da gotícula na saída do capilar metálico, induzida por surfactante. X. Wang *et al.* [39] relataram a influência de glutaraldeído (GA) em acetona sobre a ligação cruzada de substratos de PVA visando a melhoria da qualidade da solução para o processo de eletrofiação e aumento da resistência mecânica das fibras produzidas. Em ambos os artigos, surfactantes têm sido utilizados para



diminuir a tensão superficial da solução e, consequentemente, estabelecer uma produção de estruturas mais regulares.

Outros trabalhos abordam o fenômeno relacionando-o diretamente com os parâmetros elétricos aplicados no processo. Eles deixam claro que quanto menor a corrente elétrica aplicada durante o processo de eletrofiação, maior a posibilidade de grânulos nas fibras produzidas [40, 41].

2.1.3 Parâmetros relacionados com a eletrofiação

Diversos parâmetros estão envolvidos no processo de eletrofiação. A Tab. 1 traz uma descrição da relação entre esses parâmetros e o produto final da eletrofiação de soluções poliméricas. A produção de fibras com melhor qualidade estrutural e com maior área superficial de ação está diretamente relacionada com o controle desses parâmetros. Estes podem ser divididos em três classes: os parâmetros relacionados à solução polimérica, os relacionados ao próprio processo de eletrofiação e os relacionados aos fatores ambientais.

Parâmetro	Efeito na produção das micro/nanofibras	Refs.
Concentração do polímero	Aumentando a concentração do polímero, se tem aumentado o	[40-42]
	diâmetro das fibras produzidas.	
Condutividade iônica da	Quanto maior a condutividade, menor o diâmetro das fibras	[41, 43]
solução	produzidas.	
Distância da ponta da	Com a dimuição da distância, fibras planas (fitas) podem ser formadas.	[44, 45]
agulha ao coletor	Aumetando-se a distância, fibras cilindricas são originadas.	
Fluxo da solução	Diminuindo o fluxo da solução polimérica, o diâmetro das fibras	[46, 47]
polimérica	também é diminuido. Com uma alta taxa de eletrodeposição, pode	
	ocorrer a formação de grânulos, devido à evaporação inadequada do	
	solvente.	
Massa molar do polímero	Com o aumento da massa molar do polímero, se tem uma redução no	[48, 49]
	número de grânulos.	
Temperatura	Aumentando a temperatura, o diâmetro das fibras decresce.	[50, 51]
Tensão elétrica aplicada	Quanto maior a tensão, menor é o diâmetro das fibras produzidas.	[40, 48]
Tensão superficial da	Quanto menor a tensão superficial da solução polimérica, menor é o	[47, 52]
solução polimérica	diâmetro das fibras.	
Tipo de coletor	Quanto menor o coletor metálico plano, maior a possibilidade da	[53-57]
	formação de grânulos. Em coletores metálicos planos as fibras são	
	eletrodepositadas de forma aleatória, enquanto através do uso de um	
	tambor metálico rotativo (ou roda rotativa) como o coletor, se tem a	
	coleção de fibras mais paralelas umas às outras.	
Umidade	Alta umidade pode resultar em fibras mais porosas.	[51, 58]
Viscosidade	Baixo número de grânulos (ou ausência) e aumento do diâmetro das	[59, 60]
	fibras com o aumento da viscosidade da solução.	
Escolha do solvente	O uso de diferentes solventes para solubilizar um mesmo polímero	[61]
	varia a sua viscosidade e sua tensão superficial em solução.	

Tabela 1. Parâmetros envolvidos em eletrofiação e relação com a morfologia das fibras produzidas.

Os parâmetros da solução polimérica estão relacionados ao tipo de polímero, à concentração, à massa molar, à viscosidade, à tensão superficial, à condutividade e à densidade de carga da solução polimérica, bem como da escolha do solvente.

Já os parâmetros do processo estão associados à tensão elétrica aplicada, ao fluxo da solução polimérica, ao tipo de coletor e à distância da ponta da agulha ao coletor metálico. Os parâmetros ambientais dizem respeito principalmente à umidade e à temperatura.

2.1.4 Estudos teóricos em eletrofiação

Estudos teóricos sobre o processo de eletrofiação foram desenvolvidos por J. Zeleny [62-64] a partir da análise de descargas elétricas em líquidos. G. Taylor [65], V. G. Drozin [66], Baumgarten [67] e J. Doshi & D. H. Reneker [68] continuaram os estudos teóricos nessa direção.

Recentemente, estudos teóricos de eletrofiação têm sido desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisa. Gañán [69, 70] propôs um modelo unidimensional que discute a estabilidade do jato polimérico sobre ação de uma força elétrica na zona de transição entre o cone de Taylor (deformação da gota na saída do capilar metálico como consequência de uma força elétrica aplicada) e o segmento linear (região do jato polimérico onde o solvente é evaporado e o diâmetro das fibras se define) (ver **Fig. 3**) do jato eletrificado.

Figura 3. (*a*) Representação esquemática das quatro regiões do processo de eletrofiação e de (*b*) um corte transversal na região do segmento linear (onde o diâmetro das fibras se define). dA corresponde ao elemento infinitesimal de área da seção transversal da fibra e J corresponde à densidade de corrente elétrica que passa nessa seção transversal).



Holman *et al.* [71, 72] estudaram a estabilidade de jatos fluidos sob a ação de um campo elétrico durante o processo de eletrofiação e concluiu que a instabilidade na região de espalhamento (após a região de segmento linear) (ver **Fig. 3**) é uma consequência da interação entre a densidade superficial de cargas elétricas dos jatos e o campo elétrico aplicado.

Em adição, o efeito da temperatura na descrição do movimento do fluido carregado eletricamente foi considerado [73] através de adaptações nas Equações de Maxwell e de Navier-Stokes. Reneker *et al.* [74-79] propuseram um interessante modelo que retorna uma completa descrição das quatro regiões estabelecidas da ponta do capilar metálico eletrificado ao coletor metálico durante o processo, como ilustrado na **Fig. 3**.

Baseado nesses estudos, Reneker & Yarin [80] descreveram que a relaxação de cadeias poliméricas afeta o alongamento das fibras na região de segmento linear, onde um fluxo com taxa de estiramento de 20 s⁻¹ é controlado por efeitos de potencial elétrico e tensão de estiramento. É nessa região que o diâmetro das fibras se define [80].

2.1.5 Polímeros usados em eletrofiação

Diversos polímeros são utilizados em eletrofiação (**Tab. 2**). Os biodegradáveis, os biocompatíveis e os não-tóxicos se configuram entre os mais usados para produzir nanofibras para as aplicações requeridas.

Polímero	Aplicações	Refs.
Poli (vinil álcool) (PVA)	Curativos, sistemas de liberação controlada de fármacos,	[84]
	revestimento de órgãos, simulação de tecidos musculares	
Poli (vinil pirrolidona) (PVP)	Sistemas de liberação controlada de fármacos	[85]
Poliuretano (PU)	Curativos para cicatrização de feridas	[86]
Poliestireno (PS)	Engenharia de tecidos da pele	[87]
Quitosana	Liberação controlada de drogas, curativos para feridas	[88]
Colágeno	Engenharia de tecidos e cosméticos	[89]
Colágeno/quitosana	Biomateriais	[90]
Poli(glicolídeo) (PGA)	Engenharia de tecidos	[91]
Poli (láctico-co-glicólico) (PLGA)	Aplicações biomédicas, componentes de curativos para feridas	[92]
Fibrinogênio	Curativos para feridas	[93]
Acetato de celulose	Membranas absortivas, filtros	[94]
Poli (ɛ-caprolactona) (PCL)	Regeneração de tecidos ósseos	[95]
Poli (etileno-co-vinil álcool) (PEVA)	Engenharia de tecidos não-ósseos	[96]
Celulose	Membranas semi-permeáveis, filtração	[97]
Gelatina	Matriz polimérica para cicatrização de feridas	[98]
Ácido Hialurônico (HA)	Implantes médicos	[99]
Poli (fluoreto de vinilideno)	Engenharia de tecidos neurais	[100]
Poli (etileno glicol) (PEG ou PEO)	Liberação controlada de fármacos, curativos para feridas	[88]
Polianilina	Sensor de umidade	[101]
Polipirrol	Aplicações biomédicas, liberação controlada de fármacos	[102]

Tabela 2. Polímeros usados em eletrofiação e suas aplicações.

PEI

Como exemplo, podemos citar o poli (vinil álcool), o poli (vinil pirrolidona), o poli (fluoreto de vinilideno), o hexafluoropropileno, o poli (etileno glicol), a quitosana [81, 82], polímeros usados como matrizes para o carreamento de nanopartículas e fármacos [19, 83].

A **Tab.2** descreve as aplicações de alguns polímeros usados em eletrofiação. Esses polímeros se tornam potenciais em diversas aplicações nanobiotecnológicas, tais como descritas na **Tab. 2** e lideram amplamente os produtos produzidos por eletrofiação.

Na continuidade dessa discussão, devido às excelentes propriedades apresentadas e que são requeridas à eletrodeposição de micro/nanofibras, aliadas ao apelo por novas tecnologias relacionadas, uma maior atenção será dada aos polímeros biocompatíveis PVA, PVP e Eudragit[®] L-100 (polímero entérico). A seguir, estes polímeros potenciais em eletrofiação serão descritos detalhadamente.

2.1.5.1 Poli (vinil álcool) (PVA)

O Poli (vinil álcool) ou álcool polivinílico (PVA) é um polímero sintetizado através da polimerização do acetato de vinila em acetato polivinílico (PVAc) com posterior hidrólise para gerar o PVA. A estrutura química do PVA é mostrada na **Fig. 4**. O grau de hidrólise aumenta a cristalinidade e a solubilidade do PVA em água e em outros solventes altamente polares. Além do grau de hidrólise, a solubilidade do PVA em água depende fortemente do grau de polimerização e da temperatura da solução.





Tem sido descrito na literatura que a viscosidade, a tensão superficial e a solubilidade do PVA em solução dependem da sua concentração, da temperatura, da sua hidrólise e da sua massa molar [103].

Soluções aquosas de PVA como matrizes poliméricas têm sido usadas em várias aplicações biológicas e farmacêuticas [84] devido à vantagem de serem não-tóxicas, não-carcinogêncicas, biodegradáveis e transparentes. Esse biomaterial também mostra um caráter



elástico com alto grau de entumescimento em água ou em fluidos biológicos. Dessa forma, pode ser usado para simular tecidos naturais (como músculos) [104] e usados como carreadores de substâncias no organismo humano.

Hidrogéis de PVA têm sido amplamente usados na indústria na fabricação de lentes de contato, de revestimentos de órgãos artificiais e no encapsulamento e liberação controlada de fármacos. O PVA também é amplamente utilizado na indústria de medicamentos tópicos como estabilizantes em emulsões e em formulações medicamentosas orais [105].

Nos últimos anos, vem sendo amplamente utilizado como micro/nanofibras [24, 106] para diversas aplicações farmacológicas e em biotecnologia. Outras aplicações incluem a produção de células de combustível [107], de materiais eletrônicos moles [108], de dispositivos catalíticos [109], de detectores de radiação [110], em tecnologias e aplicações de filtração [111] e no desenvolvimento de dispositivos com ação antimicrobiana [112] e de sistemas de encapsulamento e liberação controlada de fármacos [113].

2.1.5.2 Poli (vinil pirrolidona) (PVP)

O Poli (vinil pirrolidona), ou simplesmente PVP, é um polímero solúvel em água e em alcoóis e disponível em diferentes pesos moleculares variando entre 25.000 e 360.000. O PVP é obtido a partir da síntese por polimerização de monômeros de vinilpirrolidona em água ou isopropanol. A estrutura química do PVP é mostrada na **Fig. 5**.





É utilizado amplamente na indústria farmacêutica como excipiente (ligante) na formulação de comprimidos (oral e sublingual), de revestimentos de cápsulas para encapsulamento e liberação rápida de fármacos no organismo humano, de pastilhas para o tratamento de dentrites e inclusões de anestésicos locais, dentre outros.

Possui boa capacidade de fluidez em solução e baixa friabilidade (susceptibilidade do material se esfarelar) [114, 115], além de aumentar a dissolução de princípios ativos de medicamentos no organismo humano.

Além disso, o PVP também é utilizado como matriz polimérica como excipiente para encapsular princípios ativos e liberação rápida de drogas e substâncias incorporadas.

Muitas substâncias ativas possuem uma fraca solubilidade em água, devido à biodisponibilidade limitada e (ou) natureza hidrofóbica. Uma forma simples de aprimorar a biodisponibilidade de um princípio ativo com essas características é melhorar a sua dissolução com a adição de agentes solubilizantes, tais como o PVP. Esse interage fortemente na superfície do ativo formando estruturas solúveis em água com consequente aumento da biodisponibilidade. Esse é um caso que podemos observar no encapsulamento de paracetamol, de diazepam e do nifedipino [116, 117].

Por exemplo, para o uso em pastilhas e comprimidos, o PVP faz com que o fármaco incorporado seja liberado mais rapidamente em comparação com outros ligantes como gelatina e hidroxipropil celulose, mesmo com aparência visual de um material rígido [118]. Neste sentido, o PVP também é útil para a preparação de soluções e dispersões sólidas devido à sua excelente propriedade hidrofílica e capacidade para fomar complexos solúveis em água.

Ultimamente também vem sendo estudado de forma ampla como matriz polimérica nos processos de eletrofiação como compósitos PVP/nanopartículas metálicas, para aplicações antibacterianas, e PVP/fármacos no encapsulamento e na liberação rápida de drogas por via oral, sublingual, vaginal e cutânea.

2.1.5.3 Eudragit[®] L-100

O Eudragit[®] L-100, poli (ácido metacrílico-*b*-metil metacrílico) na razão molar de 1:1, é marca registrada da companhia farmacêutica alemã Rohm GmbH & Co. KG. Trata-se de um copolímero em bloco não iônico baseado em ácido metacrílico e metil metacrilato [119].

É também um polímero biocompatível da classe dos polímeros entéricos, caracterizados por não solubilizarem em meios com baixos valores de pH. No caso do Eudragit[®] L-100, a dissolução ocorre a partir do pH=6.

Dessa forma, é caracterizado pela rápida dissolução em meios básicos e pela lenta dissolução em meios ácidos e neutros (em torno de 6 h para total dissolução do polímero). Apresenta-se como uma substância sólida em forma de pó branco com um ligeiro odor característico.

Devido à sua biodisponibilidade [120], este copolímero é usado amplamente no carreamento de princípios ativos para o intestino via administração oral e em outros locais de ação no organismo humano, com pH básicos. A estrutura química do Eudragit[®] L-100 é mostrada na **Fig. 6**.

Figura 6. Estrutura química do Eudragit[®] L-100.



Com relação à solubilidade em solventes seletivos, o Eudragit[®] L-100 pode se dissolver em metanol, etanol, em misturas aquosas com álcool isopropil ou acetona (3% em massa de água) e em soluções aquosas de hidróxido de Sódio (40 g/L). Nestes casos, apresentam-se como soluções claras, transparentes e se transformam em filmes com a evaporação do solvente. Em contrapartida, são praticamente insolúveis em água com pH < 6,0.

O Eudragit[®] L-100 tem sua origem sintética datada de 1985 [121] e apesar de amplamente difundido como meio para encapsulamento e liberação controlada de fármacos em micro/nanoesferas do tipo casca-núcleo, um pequeno número de trabalhos científicos [122, 123] têm sido dedicados ao Eudragit[®] L-100 como matrizes poliméricas para a produção de micro/nanofibras para aplicações farmacológicas. Esse fato garante um cenário amplo de pesquisas e desenvolvimento de novos procedimentos e tecnologias em eletrofiação de compósitos que envolvam esse polímero entérico para a indústria.

Além disso, existem substâncias ativas pouco estudadas na literatura com propriedades antimicrobianas e antitumorais e que podem ser encapsuladas às fibras de Eudragit[®] L-100 para as aplicações citadas, tornando este estudo ainda mais significativo [124]. Em consequência, futuros materiais híbridos eficientes com ação antimicrobiana, no tratamento de picos hipertensivos, de dentrites, no trato de doenças vaginais, de doenças intestinais, entre outras podem ser desenvolvidos.

2.2 Tendências históricas, situação atual e perspectivas futuras das pesquisas em eletrofiação

2.2.1 Dados históricos

A história da produção de fibras pela técnica de eletrofiação teve início a mais de quatro séculos, mas nas últimas décadas este processo alcançou grande popularidade no meio acadêmico como um método para a fabricação de fibras em nano-escala. Ao longo da história, o entendimento da eletrofiação foi estritamente empírico, com base na experimentação de tentativa e erro. O primeiro artigo científico moderno que descreve a transição de gotas de um líquido no final de capilares de metal em fibras eletrodepositadas foi publicado pelo físico Tcheco-americano John Zeleny (1872-1951) em 1914 [125].

De acordo com Tucker et al. [126], em 1600, o primeiro registro sobre a atração eletrostática de um líquido foi observada por William Gilbert (1544-1603). Christian Friedrich Schönbein (1799-1868) utilizou a técnica para produzir nitrato de celulose com alto teor de nitrato, em 1846. Em 1887 Charles Vernon Boys (1855-1944) descreveu o processo em um artigo sobre fabricação de fibras. John Francis Cooley (1861-1903) depositou a primeira patente com eletrofiação em 1900 [127] (Fig. 7, à esquerda). Sua contribuição se baseou na tentativa de modelar matematicamente o comportamento de fluidos sob a ação de forças eletrostáticas. William James Morton (1845-1920) continuou os trabalhos de Cooley e também depositou outra patente relacionada em 1902. No período de 1934 a 1944, Anton Formhals (1877-1956) depositou pelo menos 22 patentes em eletrofiação, a primeira mostrada na Fig. 7, à direita [128]. Em 1938, Nikolai Albertowich Fuchs (1895-1982), Nathalie D. Rozenblum e Igor Vasil'evich Petryanov-Sokolov (1907-1996) desenvolveram a primeira aplicação de nanofibras por eletrofiação como filtros. No período de 1964 a 1969, Geoffrey Ingram Taylor (1886-1975) introduziu o primeiro conceito físico a cerca do processo de eletrofiação, modelando matematicamente a forma do cone (cone de Taylor) formado pela gota de fluido na saída de um capilar metálico sob o efeito de um campo elétrico.

Desde o início do século XX, vários grupos de investigação (notadamente o de Darrell H. Reneker, que popularizou o nome "eletrofiação") têm produzido nanofibras por esta particular técnica. Nos últimos anos, especialistas como S. Ramakrishna (Singapura), H. Y. Kim (Coréia do Sul), P. Supaphol (Tailândia), A. Greiner (Alemanha), S. I. Stupp (EUA) e C. Wang (China) contribuíram significativamente para que a produção de nanofibras por



eletrofiação voltasse ao foco das atenções e desse início a uma nova era no desenvolvimento de novas tecnologias para a produção de nanocompósitos funcionais avançados.

Figura 7. À esquerda: a primeira página da patente em eletrofiação (Patente GB 6385) depositada por Cooley, em 05 de abril de 1900 [108], no Reino Unido (<u>www.ipo.gov.uk</u>). À direita: a primeira página da patente depositada por Formhals (Patente US 1975504) em 02 de outubro de 1934, nos Estados Unidos (<u>www.uspto.gov</u>) [128].



Desde então, o campo de pesquisa nessa área têm se deslocado para o desenvolvimento de materiais poliméricos para tratar de questões de interesse global (purificação da água, tratamento de doenças, proteção solar, etc.). Consequentemente, essas investigações têm promovido um aumento exponencial no número de publicações, que refletem diretamente na comunidade industrial e em benefícios para à população [129].

O entendimento sobre o processo de eletrofiação apresentado nesta estapa da pesquisa foi atualizado nos quase quatro séculos que se seguiram este trabalho inovador. Apesar do longo tempo de existência do processo, apenas no final do século XX as palavras-chave



"eletrofiação" e "nanofibra(s)" (*electrospinning* e *nanofiber(s)*, em inglês, respectivamente) foram mais utilizadas por cientistas e pesquisadores. Na verdade, o uso do termo "eletrofiação", derivado de "fiação eletrostática", é relativamente recente. Por esta razão, a análise estatística das tendências históricas, da situação atual e dos desafios futuros da produção de nanofibras por eletrofiação realizada nesta parte da tese considerou os trabalhos desenvolvidos de 1990 a 2013.

Tecnicamente falando, as nanofibras pertencem ao grupo dos nanomateriais; as suas dimensões (especialmente de diâmetro) podem variar de várias dezenas até centenas de nanometros.

As nanofibras produzidas por eletrofiação possuem propriedades extremamente interessantes, tais como a capacidade de produzir películas/filmes finos extremamente porosos como resultado do emaranhamento das fibras produzidas em um dado intervalo de tempo, a elevada razão área superfícicial / volume (de até 10³ vezes maior do que a razão área superficial / volume no caso das microfibras), o baixo peso, a possibilidade de incorporar nanopartículas metálicas, células e princípios ativos, a flexibilidade na superfície, e as suas funcionalidades em solução aliadas a uma tecnologia acessível e ao custo de produção relativamente baixo, se comparado com outras tecnologias de nanofibras [130-132].

A utilização de nanofibras também permite uma nova geração de tipos de filtros de ar avançados que aumenta a eficiência de filtração, a partir de poros com dimensão da ordem de nanometros, muito menor do que a dimensão de poros de filtros convencionais. Outras propriedades pesquisadas por cientistas para a melhoria de processos incluem a resistência à tração e a capacidade de condução/transporte elétrico nesses meios [133]. Aplicações biomédicas podem ser melhoradas se for considerada a incorporação de nanopartículas (como por exemplo, de prata ou de dióxido de titânio) no processo de eletrofiação, contribuindo para o desenvolvimento de peles artificiais com proteção adicional contra as radiações UVA e UVB [134].

Como discutido anteriormente, o objetivo desta etapa da pesquisa é proporcionar uma visão global das tendências históricas e atuais das pesquisas em eletrofiação de nanofibras que justificam a escolha do tema de trabalho dessa Tese. Espera-se que este trabalho possa ser utilizado como referência no desenvolvimento de novas pesquisas em eletrofiação de nanofibras poliméricas, aproveitando a imensa estrutura de compreensão e de literatura publicada por precursores neste campo de estudo.

Neste sentido, para realizar o levantamento dos dados, foram consideradas as publicações catalogadas nas bibliotecas das áreas de Ciências da Vida (que compreende 4.300



títulos de periódicos), Ciências da Saúde (6.800 títulos), Ciências Físicas (7.200 títulos) e Ciências sociais e Humanidades (5.300 títulos) da base de dados bibliográfica Scopus, da Elsevier (www.scopus.com), devido à ampla gama de aplicações do tema registrada nesta base de dados. Especificamente foram procurados trabalhos com a palavra "*electrospinning*" no título, resumo ou nas palavras-chave. Com a escolha dessa estratégia de pesquisa, obviamente, muitos artigos relacionados com eletrofiação (caso dos documentos que tratam desse tema no corpo do texto, mas não explicitam estas palavras no título, no resumo ou nas palavras-chave) foram perdidos. No entanto, esta abordagem garante dados muito claros e precisos para se trabalhar a proposta e obter estatísticas confiáveis.

Nessa perspectiva, o número total de publicações (considerando todos os tipos de documentos indexados, incluindo artigos originais e de revisão em revistas científicas, artigos em conferências, capítulos de livros, erratas e notas técnicas entre 1900 e 2013) relacionadas com eletrofiação, registradas na base Scopus, chega a 11.973 considerando apenas a expressão ("*electrospinning*") no título, na lista de palavras-chave, ou no resumo do trabalho.

Em uma análise de dados mais restrita, verifica-se que a maioria dos documentos retornados são artigos publicados em revistas científicas. A busca resultou em um total de 9.328 artigos relacionados com eletrofiação na base de dados Scopus.

Uma pesquisa semelhante foi realizada na base de dados Web of Science (Thomson Reuters Scientific) e produziu um número comparável de dados com 11.982 documentos que tratavam de eletrofiação. Os artigos obtidos através desta estratégia de busca foram classificados de acordo com uma variedade de filtros, incluindo a data de publicação, título da revista, país de origem e filiação acadêmica (ou industrial) dos autores.

Para complementar o estudo, também foi realizada uma pesquisa paralela na literatura de patentes usando o banco de dados do Escritório Europeu de Patentes (www.epo.org). Essa busca considerou as patentes concedidas entre os anos de 1990 e 2013, usando a mesma palavra-chave utilizada na busca na base Scopus. Essa busca resultou cerca de 1.890 patentes relacionadas à técnica de eletrofiação, emitidas em todo o mundo. As patentes obtidas foram classificadas de acordo com a data de emissão e detentor da patente.

2.2.2 Levantamento estatístico

A Fig. 8 mostra uma comparação entre o número de documentos e patentes relacionadas com eletrofiação, por ano. Considerou-se a seguinte estratégia de busca nos dois tipos de trabalho: incluindo a expressão "electrospinning" especificada no título, resumo ou



palavras-chave dos documentos (11.973 documentos), apenas no resumo (9.333) e apenas no título (3.489 resultados de documentos), ver **Fig. 8 (a)**; os resultados obtidos para as patentes estão dispostos na **Fig. 8 (b)**. É possível verificar na **Fig. 8 (a)** que o número de publicações em eletrofiação vem crescendo exponencialmente ao longo dos últimos anos, como confirmado por Huang *et al.* [131] com dados dos últimos dez anos. De acordo com a **Fig. 8 (b)**, também há um aumento no número de patentes concedidas, mas não com o mesmo comportamento crescente como obtido para os outros tipos de documentos.

Figura 8. Publicações de documentos com o termo "*electrospinning*" (a): no título, resumo ou palavras-chave (11973 resultados), somente no resumo (9333 resultados) e apenas no título (3489 resultados). Na busca por patentes com o termo "*electrospinning*" (b): no título, resumo ou palavras-chave (711 resultados); apenas no resumo (652 resultados) e apenas no título (226 resultados). Dados obtidos da base de dados *Scopus* (www.scopus.com).



Mais precisamente, o número de patentes concedidas em matéria de processo de eletrofiação vem crescendo constantemente desde 1990, mas ainda não chegou a superar o número de publicações/ano de artigos científicos. Essa é uma indicação de que esta técnica se mostra como uma tecnologia promissora entre os cientistas e institutos. Para se ter ideia, cerca de 711 patentes relacionadas à técnica de eletrofiação foram concedidas em todo o mundo nos últimos 25 anos, segundo a *Scopus*.

Considerando-se os documentos científicos, 77,9 % eram artigos originais publicados em revistas, 15,8 % eram artigos de conferências e apenas 3,6 % eram artigos de revisão.

Entre os anos de 2009 e 2012 houve uma redução no número de patentes, provavelmente devido à crise financeira mundial ocorrida em 2009.



Com relação à distribuição de pesquisas por afiliação, e acordo com a **Fig. 9**, a instituição acadêmica que mais contribuiu com o depósito de patentes em eletrofiação até o ano de 2013 foi a Universidade de Donghua, na China, liderada pelos Professores Bin Ding, Zhu Limin e Jianyong Yu, entre outros.

Figura 9. (a) Número total de patentes publicadas em eletrofiação (1990-2013), classificadas por afiliação (as vinte principais instituições). Dados obtidos da base de dados *Scopus* (www.scopus.com).



Outras universidades asiáticas, incluindo a Universidade Nacional de Cingapura (segunda colocada), a Universidade de Jilin (China), a Universidade Nacional de Chonbuk (Coréia do Sul) e a Universidade de Tsinghua (China) também estão entre as dez instituições acadêmicas que mais contribuíram, considerando uma lista de 160 instituições.

No geral, há uma mistura de instituições japonesas, russas, européias, chinesas, indianas e americanas entre as vinte principais. É importante destacar a presença de importantes universidades americanas entre as vinte instituições que mais contribuíram para o desenvolvimento dessas patentes, como é o caso do Instituto de Tecnologia de Massashusets (*MIT*) e da Universidade de Akron.

Outra informação que se pode tirar da **Fig. 9** é que não há laboratórios industriais de pesquisa entre as instituições que mais contribuíram para o desenvolvimento de produtos e processos relacionados, considerando ambas as palavras-chave.

Se considerarmos as publicações por país (ver **Fig. 10**), a China é o país que concentra o maior número cumulativo de publicações, seguido pelos Estados Unidos, Coréia do Sul e



Japão. Cingapura, Alemanha e Reino Unido estão presentes na sequência da classificação. Fora da Europa, Índia e Irã também estão bem classificados no *ranking*.





A China e os Estados Unidos são os líderes globais em patentes concedidas em eletrofiação, seguidos pela Coréia do Sul e Japão. Ainda sobre a análise geográfica das patentes em eletrofiação, por país, a **Fig. 10** também mostra que a China leva grande vantagem sobre as outras nações, com 26,9 % do total de pesquisas, seguida pelos Estados Unidos (19,7 %), Coréia do Sul (10,2 %), Japão (4,2 %) e Cingapura (3,1 %), considerando uma lista de 88 países. As instituições chinesas dominam as publicações, especialmente em medicina regenerativa e tópicos relacionados à energia, na qual o número de trabalhos vem aumentando nos últimos anos.

A grande contribuição asiática (levando em conta as cinco primeiras instituições) provavelmente tem forte relação com o maior percentual de alocação de recursos do governo desses países nas áreas de energia sustentável e meio ambiente.

China, Coréia do Sul, Japão, Cingapura, Índia e Taiwan (11^a posição nesse *ranking*) representam os locais mais proeminentes na Ásia em atividades de P & D em eletrofiação, concentrando 48,5 % do total de patentes depositadas em todo o mundo.

Como curiosidade, o Brasil está localizado na 22ª posição, com 102 patentes concedidas, logo atrás da República Tcheca que detém duas patentes a mais.

Como especificado, os Estados Unidos se mostra como um país significativo no contexto mundial, com aproximadamente 20 % da partilha das atividades globais de pesquisa e desenvolvimento nessa área. Em uma pesquisa mais avançada, é possível verificar que a



academia norte-americana vem aplicando a técnica de eletrofiação principalmente para o desenvolvimento de novos produtos e processos relacionados à conversão eficiente de energia, capacitores e baterias, purificação de água, engenharia de tecidos e sistemas de liberação controlada de fármacos.

Em contrapartida, Coréia do Sul (3º colocado), Japão (4º colocado) e Cingapura (5º colocado) são países muito ativos na exploração de novos produtos e processos que visam o melhoramento do desempenho de dispositivos de energia, como por exemplo, de células solares, de eletrodos de células de combustível e de baterias e capacitores cada vez menos espessos e com maior capacidade de armazenamento de energia.

O Japão vem expandindo suas atividades de P & D em nanotecnologia com o crescente apoio da Fundação Nacional de Ciências, da Agência de Ciência e Tecnologia do Japão e de empresas privadas que trabalham em parceria com as universidades. As áreas mais promissoras são a de ciência dos materiais, química e engenharia (próximo tópico de discussão: número de publicações por área temática).

No continente europeu não há um país que se destaca tanto quanto a China e os Estados Unidos. Mas, no todo, a Europa se tornou uma região mundial de destaque para o desenvolvimento de novas tecnologias pela técnica de eletrofiação utilizando-a para solucionar problemas em biomedicina, agricultura, nano-segurança e armazenamento de energia, contribuindo com cerca de 11,5 % do total de produtos e processos desenvolvidos, proveniente principalmente da Alemanha (2,9 %), Reino Unido (2,4 %), Espanha (2,0 %), França (1,7 %), Itália (1,6 %) e Suécia (1,0 %), entre os vinte principais países, no período observado.

Sobre as revistas mais importantes dentro da comunidade de eletrofiação (**Fig. 11**), se destacam a *Journal of Applied Polymer Science*, que lidera o *ranking* com 4,8 % do total de publicações, a *Advanced Materials Research* (em 2° lugar, com 3,7 %), a *Materials Letters* (3,1 %), a *Polymer* (2,9 %) e a *Biomaterials* (na 5ª posição, com 2,4 %). É interessante notar que várias revistas especializadas em biomateriais aparecem no *ranking*.

Essas revistas descrevem uma gama de aplicações em eletrofiação e que servem como excelentes referências para trabalhos futuros nesta área, totalizando 9.333 artigos (ou 11.973 exemplares, se incluirmos os outros tipos de documentos analisados, como por exemplo, capítulos de livros, etc.). Pode-se verificar que a *Journal of Applied Polymer Science*, na 1^a posição, publicou duas vezes mais artigos relacionados do que a *Biomaterials*, a 5^a mais popular, tal como mostrado na **Fig. 11**.



Figura 11. Número acumulado de publicações relacionadas com eletrofiação em revistas científicas, de 1990 a 2013. A revista *Journal of Applied Polymer Science* lidera o *ranking*. Foram consideradas 160 fontes em todo o mundo no período analisado. Dados da base de dados *Scopus* (www.scopus.com).



A partir de tais resultados também é possível observar que a maioria das revistas lida com a técnica de eletrofiação aplicada a áreas temáticas como a de Ciência dos Materiais, com 29,3 % do total de publicações, seguida pelas Engenharias, com 28,3 % (destaque para a Engenharia Química, que contribui com 40 % dos trabalhos em engenharia), Química (15,7 %) e Física (10,0 %). Na sequência, os próximos temas são Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (6,3 %) e Medicina (2,7 %). Foram concedidas mais de 1.890 patentes em eletrofiação, depositadas no Instituto Europeu de Patentes (EPO), entre os anos de 1990 a 2013 (**Fig. 12**), sugerindo que P & D inovadoras em eletrofiação tem se destacado com o objetivo de enfrentar os desafios industriais e o mercado de produtos nanotecnológicos relacionados, tem se expandido. Curiosamente, não houve diminuição no número de patentes publicadas ao longo dos anos, como observado na **Fig. 8** (quando estes mesmos dados foram obtidos a partir da base de dados *Scopus*).

Há pelo menos duas razões para o fato: em primeiro lugar, o número de patentes publicadas é maior no EPO do que na base de dados *Scopus* (mesmo considerando o período de 2009-2013, como descrito anteriormente); em segundo lugar, deve-se estar atento de que registar vários pedidos de patente da mesma invenção em diferentes países é uma prática industrial comum para proteger a invenção. Portanto, o número de patentes retornadas na pesquisa utilizando o EPO deve ser maior do que o número real de invenções. Tais resultados


também estão de acordo com pesquisas realizadas em outros tópicos, como patentes em tubos de raios-X [135], ou até mesmo no processo industrial de vidros planos [136].

Figura 12. Resultados de distribuição de freqüência para a busca de patentes a partir do Escritório Europeu de Patentes (EPO) (www.epo.org), usando "*electrospinning*" no título ou resumo, e, apenas no título da patente. Os dados foram considerados no período de 1990 a 2013.



As pesquisas em eletrofiação têm gerado patentes promissoras para concorrer no mercado com sucesso. A primeira categoria é a de tecnologia de produção, ou seja, as inovações que oferecem tecnologia / acessórios de baixo custo e que aumentam a capacidade de produção. Invenções nesta direção são promissoras para que se possa reduzir o investimento de capital e custos de funcionamento para produzir nanofibras de qualidade. A Elmarco, empresa européia que produz equipamentos em escala industrial, detém grande parte das inovações que visam aperfeiçoar os processos de produção de nanofibras pela técnica de eletrofiação.

Não só a Elmarco (República Tcheca, www.elmarco.com), como também a Dienes (Alemanha, www.dienes.net), a Freudenberg (Alemanha, www.freudenberg-filter.com), a FibeRio (EUA, www.fiberiotech.com), a Kato *Tech* (Japão, www.keskato.co.jp) e *Revolution Fibres* (Nova Zelândia, www.revolutionfibres.com) têm se destacado pelos métodos exclusivos de produção de nanofibras por eletrofiação em larga escala.

A outra categoria é a aplicação do produto: como as nanofibras podem substitutuir/melhorar o desempenho em determinadas condições de morfologia e de processo. Neste quesito, a China é campeã em pedidos de patentes, seguidas pelas empresas dos Estados Unidos.



De acordo com Bhardwaj & Kundu [137], ao longo dos anos, mais de 200 polímeros naturais ou sintéticos foram utilizados como matrizes na produção de nanofibras por eletrofiação para diversas aplicações (e o número continua aumentando gradualmente com o tempo). Curiosamente, esta técnica é conhecida há mais de 80 anos na indústria têxtil para a fabricação de tecidos à base de fibras [137]. Alguns exemplos desses polímeros estão dispostos na Seção 2.1.5. A **Fig. 13** também mostra as publicações em eletrofiação utilizando esses polímeros. É possível observar que o PVA, o Poli (ɛ-caprolactona) (PCL) e o PVP são os mais utilizados para diversas aplicações devido à baixa toxicidade e alta biocompatibilidade. Polímeros condutores como a polianilina (PANI) e o polipirrol (PPy) são promissores no desenvolvimento de nanoestruturas fibrosas como meio de transporte elétrico e aplicações como biosensores.

Figura 13. Diversos polímeros relatados na literatura (no período de 2000 a 2013) para a produção de nanofibras por eletrofiação. Dados da base de dados *Scopus* (www.scopus.com).



Os polímeros entéricos, como os da classe dos Eudragits[®] (polimetacrilatos), também se despontam como potenciais materiais poliméricos em eletrofiação nos próximos anos, para o uso em liberação controlada de fármacos.

A **Fig. 14a** mostra que a engenharia de tecidos, os sensores, a liberação controlada de fármacos, filtração e catálise estão entre as cinco principais áreas de pesquisa em eletrofiação, com a maioria das aplicações. Também é possível verificar que o número de documentos científicos publicados é muito maior do que as patentes concedidas, considerando o mesmo período de análise. As áreas de agricultura e de supercapacitores podem ser entendidas como



novas áreas para serem exploradas pela técnica de eletrofiação e propor intervenções baseadas nessa tecnologia, de acordo com a **Fig. 14b**.

Recentemente, o aumento da demanda global por indústrias de tratamento de água tem sido responsável pela criação de um grande número de produtos baseados em nanofibras. Com isso, é notável que a tecnologia de nanofibras pode abrir novos e mais amplos mercados para a filtração por membranas.

As empresas constantemente identificam e implantam alternativas promissoras, na busca por melhorias nesses materiais filtrantes. Estima-se que o mercado da área de filtração pode chegar a um montante de 700 bilhões de dólares até o ano de 2020 [131].

Figura 14. (a) Número de publicações de documentos e patentes (em escala logarítmica) por tipo de aplicação. (b) Número de publicações por ano considerando as aplicações mais citadas (documentos científicos e patentes). Para esta pesquisa, foram usados os termos *"electrospinning"* e "tipo de aplicação" no título ou resumo do trabalho. Os dados foram obtidos da base de dados *Scopus* (www.scopus.com), considerando o período de 2000 a 2013.



Nesta área, se destacam as empresas Donaldson (EUA, www.donaldson.com), a CLARCOR (EUA, www.clarcor.com), a Ahlstrom (EUA, www.ahlstrom.com) e a Espin (EUA, www.espintechnologies.com), que já são bem conhecidas por seus produtos de qualidade com base em nanofibras. A maioria delas concentra suas pesquisas em tecnologias de filtração.

Por outro lado, os governos desempenham um papel importante no estabelecimento das direções em inovação e produção de potenciais patentes comerciais. Agências governamentais, como a Fundação Nacional de Ciência Natural da China, a Fundação Nacional de Ciência (EUA), a Fundação Nacional de Pesquisa (Cingapura), a União Européia, a Fundação Alemã de Pesquisa (Alemanha), o Conselho de Pesquisa em Engenharia e



Ciências Físicas (EPSRC) do Reino Unido para os países mais expressivos, bem como a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) no Brasil e outras fundações de pesquisa em países que desenvolvem trabalhos com eletrofiação têm apoiado financeiramente projetos inovadores de cientistas, institutos, universidades e indústrias para desenvolver soluções tecnológicas eficientes e sustentáveis.

Dessa forma, a tecnologia de produção de nanofibras pela técnica de eletrofiação se mostra como um tema promissor na literatura, devido a sua importância entre os pesquisadores e acadêmicos, e, consequentemente, um maior número de potenciais publicações/patentes/produtos nesse campo de estudo pode ser esperado nos próximos anos. Para as futuras melhorias na aplicabilidade destas fibras, diversas inovações em eletrofiação estão sendo desenvolvidas [137]. Essas inovações incluem a eletrofiação coaxial, a eletrofiação múltipla, a eletrofiação lado a lado, entre outras técnicas.

Um suporte fibroso em nanoescala simula melhor uma matriz extracelular do que suportes macroscópicos usuais, além de proporcionar um ambiente tridimensional a partir do emaranhamento das fibras. Com matrizes fibrosas em nanoescala, a adesão celular, a proliferação e a diferenciação de vários tipos de células têm sido verificadas, incluindo a incorporação de células tronco às fibras (com aplicação direta na regeneração de tecidos humanos). Nesse sentido, a tecnologia de nanofibras produzidas por eletrofiação se mostra como uma forte candidata para o desenvolvimento de uma gama de aplicações em engenharia de tecidos.

No entanto, é possível dizer que, devido ao (ainda) limitado número de artigos publicados até 2013, muitos assuntos relevantes em nanofibras poderão ser discutidos nos próximos anos e mostrar grandes avanços na ciência.

2.2.3 Considerações finais sobre o tema

Em uma primeira análise, a produção de nanofibras parece ser apenas uma nova maneira de produzir fibras muito pequenas. Em uma inspeção mais detalhada, pode-se constatar que as nanofibras produzidas por eletrofiação constituem um grupo fascinante de materiais, tanto do ponto de vista fundamental quanto aplicado.

A técnica de eletrofiação, embora antiga, tem evidenciado mais interesse e atenção da comunidade científica e industrial nos últimos anos devido à sua simplicidade, versatilidade e

potencial para aplicações em diversos campos de estudo em nanotecnologia, fazendo uso de uma grande variedade de matrizes poliméricas.

Outro ponto importante é que as nanofibras poliméricas podem ser produzidas em larga escala. As aplicações notáveis e de baixo custo incluem suportes/matrizes de tecidos artificiais, nanocatálise, biossensores, filtração, curativos, antimicrobianos, administração de medicamentos, dispositivos eletrônicos ópticos, imobilização de enzimas, defesa e segurança, e de armazenamento e geração de energia.

A técnica tem, de fato, quatro séculos de existência e pode ser considerada uma das técnicas mais antigas da história para se produzir materiais na escala de nanometros, mas, só a partir de 1990 ela voltou à tona com muita importância na literatura. No entanto, parece um paradoxo que o conhecimento sobre a técnica e os materiais produzidos por ela ainda está longe de se estagnar, principalmente pelas suas possíveis aplicações na indústria, levando-se em conta o número de patentes depositadas até então e o grande número de polímeros que podem ser utilizados para produzir nanofibras (aproximadamente 200 polímeros em estudo).

De forma resumida, esta etapa da tese apresentou o desenvolvimento do processo de eletrofiação desde 1990, mostrando que a técnica é um dos métodos de fabricação de nanofibras mais amplamente utilizados, pois garante alta excelência e alta produtividade para diversos setores industriais.

Aproximadamente 1.890 patentes utilizando o termo "electrospinning" têm sido concedidas em todo o mundo desde 1990, de acordo com o Instituto Europeu de Patentes e este número continua a crescer. No mesmo período, 11.973 documentos de pesquisa foram publicados, sendo, a maioria deles, artigos em revistas científicas, de acordo com a base de dados Scopus.

As patentes são indicadores de uma inovação bem sucedida. As principais razões para o aumento no número de patentes em eletrofiação incluem: i) o potencial impacto na produção de nanofibras; ii) o ritmo acelerado da concorrência, e; iii) a importância percebida pelas indústrias. Comparações entre artigos e patentes que tratam da técnica são úteis porque é comum que ainda existam potenciais aplicações em determinadas áreas temáticas que, apesar de publicadas em revistas científicas, há a necessidade de estudos mais detalhados para que se tornem produtos confiáveis à indústria e à população.

A taxa de publicações aumentou de forma exponencial desde o início do século XXI. Em geral, os países mais significativos em eletrofiação são a China, os EUA, o Japão e a Coreia do Sul, o que indica que as atividades de P & D neste campo de estudo estão em crescente avanço nessas regiões.

A popularidade do processo de eletrofiação pode ser relatada pelo fato de mais de 160 universidades e centros de investigação em todo o mundo estudarem vários aspectos da técnica e das nanofibras por ela produzidas. Nesse sentido, a Universidade de Donghua (China) e a Universidade Nacional de Cingapura se destacam como os principais centros de pesquisa na área.

Contudo, muitos desafios em eletrofiação de nanofibras poliméricas permanecem em aberto. Como uma nova fronteira em nanotecnologia, deve-se concordar com o famoso discurso do Prêmio Nobel Richard Feynman (e reproduzida anos depois) no Caltech em 1959 sobre uma nova e promissora era na ciência [138], ao afirmar que "Há muito espaço lá embaixo". Certamente considerando pelo menos o problema de manipular e controlar materiais em escala nanométrica, como é o caso das nanofibras produzidas pela técnica de eletrofiação.

2.3 Nanotecnologia aplicada à veiculação de fármacos

Desde que estruturas do tipo lipossomas foram descritas na década de 1960 [139] e propostas como carreadores de fármacos e de proteínas na gestão e no tratamento de doenças, o desenvolvimento de nanoestruturas tem causado um crescente e significante impacto no desenvolvimento de novos sistemas para o carreamento, encapsulamento e liberação controlada de drogas e de novas terapias genéticas. As principais vantagens do uso destes materiais em detrimento dos carreadores usuais estão no fato de oferecerem uma maior área superficial de ação/volume e dissolução de substâncias ativas.

Novos sistemas para carreamento e liberação de fármacos são amplamente requeridos visto que diversas moléculas possuem alta toxicidade (algumas moléculas possuem grupamentos toxicofóricos, responsáveis por tal característica), reduzido grau de biodisponibilidade, estabilidade no organismo humano, solubilidade e absorção intestinal, que minimizam a sua eficácia terapêutica.

2.3.1 Nanoestruturas para o carreamento de fármacos

Devido aos problemas apresentados, novas formas de administração oral, nasal, cutânea e vaginal de fármacos são amplamente estudadas pela comunidade científica e requeridos pela indústria farmacêutica.

Neste contexto, nanoestruturas para o carreamento de fármacos são fortes candidatos para superar os problemas de baixa eficácia de ação, descritos na seção anterior. Quase sempre poliméricas ou lipídicas, estas estruturas geralmente possuem a capacidade de proteger fármacos encapsulados no seu interior (estruturas do tipo casca-núcleo) contra a degradação enzimática no estômago e no intestino, de aumentar a dissolução da droga e de direcionar diversos medicamentos para diversas áreas do corpo humano para liberá-los de forma controlada (liberação esta dependente do pH do meio) [140-142].

Em adição, estas estruturas podem ser utilizadas para contornar os problemas de baixa solubilidade do fármaco em meio aquoso e evitar o metabolismo de primeira passagem (no fígado) da droga incorporada [143, 144].

Essas nanoestruturas podem também aumentar a biodisponibilidade de substâncias ativas (devido a mecanismos específicos de absorção, tais como a endocitose) e permanecer na circulação sanguínea liberando-as de forma contínua, evitando flutuações de concentrações no plasma (nível subterapêutico ou tóxico) e de efeitos colaterais [143].

Outra vantagem das nanoestruturas é a sua elevada relação área superficial/volume em comparação com os meios de carreamento e liberação convencionais, encapsulando cerca de quinze a duzentas e cinquenta vezes mais moléculas [145]. Por se apresentarem como estruturas com dimensões da ordem de 10^{-9} metros, podem alcançar o interior de tecidos e permitir a liberação contínua e eficiente de princípios ativos. Os inúmeros benefícios apresentados fazem com que diversos estudos sejam desenvolvidos com essas estruturas nanométricas.

Entre essas estruturas para a veiculação de drogas destacam-se: lipossomas; nanocápsulas; nanoemulsões (emulsões com diâmetro da fase dispersa menor que 1 micrometro); nanopartículas cerâmicas (fabricadas com componentes inorgânicos tais como sílica, alumina e titânio, menores que 100 nm); nanopartículas metálicas (como as de ouro, prata e níquel com tamanho típico entre 1-200 nm); partículas lípidicas sólidas (nanoestruturas feitas de lipídios sólidos, 50-1000 nm); dendrímeros; micro/nanofibras (10^{1} - 10^{3} nm), nanoesferas, entre outras.

As moléculas-modelo escolhidas para incorporação nas matrizes poliméricas serão descritas mais detalhadamente a seguir.

2.3.2 Nifedipino e ácido úsnico: descrição e liberação controlada

O Nifedipino, ou 1,4-dihidropiridina, é uma substância ativa praticamente insolúvel em água, bloqueador de canais de cálcio, tipicamente aplicado no tratamento de *angina pectoris*, infarto do miocárdio e hipertensão [146-148] e como tocolítico (supressor) na prevenção de partos prematuros.

O nifedipino é também usado como substância padrão para a melhoria da estabilidade física de drogas amorfas [149-151]. A estrutura química do Nifedipino é mostrada na **Fig. 15**.

Figura 15. Estrura química do nifedipino.



A baixa solubilidade do nifedipino em soluções aquosas (5,6 μ g mL⁻¹) [152] (como consequência da alta estabilidade da forma cristalina da droga), a baixo tempo de meia-vida (tempo necessário para que a concentração do fármaco no organismo seja reduzida à metade da concentração máxima) [141] e flutuações na concentração da droga no plasma (nível subterapêutico ou tóxico) [148] limitam a aplicação do nifedipino no tratamento de picos hipertensivos.

Assim, outras formas de administração são requeridas. Neste contexto, matrizes poliméricas nanométricas para a dissolução e encapsulamento, que possibilitam a liberação do fármaco de forma controlada, são amplamente investigadas para minimizar esse problema, no caso do uso do nifedipino.

Já o ácido úsnico, ou 2,6-Diacetil-7,9-dihidroxil-8,9b-dimetil dibenzofurano-1,3(2H,9bH), é um composto químico de origem orgânica retirado de liquens que possui propriedade antibacteriana, apesar de possuir alta toxicidade.

É conhecido na literatura que o ácido úsnico ($C_{18}H_{16}O_7$) (**Fig. 16**) possui atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, antitumoral e anti-inflamatória. Esse composto é insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos como o metanol e o etanol. Sua atividade antibacteriana garante seu largo uso na indústria farmacêutica e de cosméticos com diferentes



matrizes de preparação tais como cápsulas, óvulos, micro/nanoesferas, micro/nanocápsulas, aerosóis e géis dentais [124].

Apesar de amplamente estudado sob outras formas de administração, se tem poucos estudos na literarura com relação ao seu encapsulamento em micro / nanofibras poliméricas. Quando a pesquisa se trata de encapsulamento em micro / nanofibras de polímero entérico, os estudos são ainda mais incipientes.





Devido às características apresentadas, o campo de estudo dessas duas substâncias ativas em matrizes de micro/nanofibras poliméricas está amplamente aberto para o desenvolvimento de novos processos e de tecnologias relacionadas.

2.4 Surfactantes

É conhecido na literatura [153-155] que moléculas de substâncias formadas por duas partes com afinidades químicas bem definidas e distintas recebem o nome de anfifílicas. Nessa configuração, uma parte da molécula é chamada de hidrofílica (solúvel em água) enquanto a outra é chamada de hidrofóbica (insolúvel em água). A parte solúvel é composta por grupos polares (grupos iônicos, hidroxila, carboxila) interagindo fortemente com a molécula de água. Já a parte insolúvel é apolar e constituída por cadeias hidrocarbonadas de natureza alquílica. A estrutura de uma molécula anfifílica é mostrada na **Fig. 17**.

Esses sistemas moleculares são tipicamente conhecidos por serem fortemente absorvidos na interface água-ar, onde a parte hidrofóbica se orienta para fora do meio aquoso e a hidrofílica permanece imersa na água. Em adição, essas estruturas possuem elevada ação superficial, com a capacidade de diminuir bruscamente a tensão superficial de solventes como a água e de misturas entre líquidos sem afinidade química. Por essa característica intrínseca,



essas estruturas moleculares podem ser usadas como agentes dispersantes, e, por isso, também são chamadas de surfactantes [153-155].



Figura 17. Estrutura da molécula do surfactante não-iônico Triton X-100 [154].

As moléculas de surfactante são classificadas quanto à carga do grupo hidrofílico em iônicos, não-iônicos ou zwiteriônicos. Os iônicos se dividem em aniônicos e catiônicos. Os primeiros possuem o grupo hidrofílico carregado negativamente (na sua grande maioria, são formados por grupos polares carboxilatos, sulfatos, sulfonatos e fosfatos). Já os catiônicos possuem a parte hidrofílica carregada positivamente e caracterizados pela presença de átomos de nitrogênio que são responsáveis pelo transporte de cargas positivas.

Nos zwiteriônicos há a peculiaridade da coexistência de cargas catiônicas e aniônicas. Já os surfactantes não-iônicos não apresentam grupos-cabeça carregados. Na grande maioria, os grupos polares são constituídos por monômeros de oxietileno, obtidos da polimerização do óxido de etileno.

Com o aumento da concentração do tensoativo, na interface água-ar, até atingir a saturação, as moléculas sem espaço suficiente para se instalarem na interface água-ar buscam uma estrutura mais estável, originando as micelas (**Fig. 18**). Nessas estruturas, a parte polar continua sendo hidratada, enquanto as cadeias apolares interagem internamente (no núcleo das micelas) [153-155]. Esse é um processo que ocorre de forma semelhante em outros solventes polares.

A dispersão de surfactantes em meios apolares ocorre de forma similar. A diferença é que a orientação das moléculas é invertida com a saturação na superfície. Neste caso, a parte insolúvel se orienta para dentro da solução na interface entre o solvente apolar e o ar.

A agregação de surfactantes em estruturas micelares é um processo que ocorre com diminuição da desordem ou entropia do sistema. A partir de uma determinada concentração, pela primeira vez essas estruturas são formadas e uma transição de fase de monômeros para micelas é observada. Este limite de concentração recebe o nome de concentração micelar crítica (CMC) [153,154, 156].





Figura 18. Micela do tipo direta em um meio polar [154].

Dessa forma, a CMC pode ser interpretada como a concentração em que soluções de surfactantes sofrem bruscas alterações em suas propriedades físicas, tais como tensão superficial, condutividade elétrica, densidade, espalhamento de luz, pressão osmótica, entre outras, como consequência de uma drástica mudança na organização molecular do tensoativo.

Nessas estruturas, as partes hidrofóbicas das moléculas do dispersante se agrupam no interior do líquido para formar regiões em que o solvente é excluído. Neste caso, as micelas são ditas diretas. As cabeças hidrofílicas, consequentemente, se auto-organizam como uma membrana envolvendo os segmentos hidrofóbicos. Com a formação das micelas, obtém-se a maximização da interação dos grupos polares com a água e com os contra-íons (íons com carga contrária ao do grupo cabeça) presentes na solução.

Como consequência, os contra-íons permanecem fortemente ligados na superfície das micelas, fazendo com que a força repulsiva entre as cabeças polares seja equilibrada e a agregação molecular estabelecida. Já nos solventes apolares, os grupos-cabeça tendem a se reagrupar formando uma região em que não há a presença do solvente apolar (micelas inversas).

A forma desses agregados pode variar a depender de diversos fatores tais como temperatura ou concentração do surfactante, bem como do tamanho da parte hidrofílica, comprimento e número de cadeias hidrocarbonadas.

2.5 Copolímeros em bloco

Os copolímeros são estruturas poliméricas compostas por duas ou mais unidades químicas de afinidade diferente que se repetem na estrutura. Essa combinação entre unidades monoméricas diferentes origina um novo polímero com propriedades de ambos os constituintes.



Essas unidades podem ser organizadas ao longo da cadeia do polímero formando diferentes arranjos, a dependender do processo de polimerização e das frações relativas de cada um na estrutura (**Fig. 19**) [157].

Quando os monômeros se organizam em blocos do tipo A_nB_m (onde A_n e B_m são longas sequências ou blocos monoméricos $A \in B$), são chamados de copolímeros em bloco. Quando a molécula do copolímero em bloco é formada por apenas dois blocos distintos AB, estes são chamados de copolímeros dibloco. Com relação à nomenclatura, os copolímeros dibloco com unidades distintas $A \in B$ são representados na forma A-b-B.

Figura 19. Tipos de copolímeros: (*a*) randômico, (*b*) alternante, (*c*) em bloco e (*d*) grafitizado. Círculos pretos representam monômeros do tipo *A* e os vermelhos, do tipo *B* [157].



Outra observação bastante importante é que se não houver afinidade química entre os monômeros $A \in B$, os copolímeros dibloco podem ser aplicados como surfactantes e por isso também chamados de surfactantes poliméricos [158].

Neste caso, estes surfactantes são chamados de copolímeros anfifílicos em bloco por possuírem em sua estrutura um bloco hidrofílico, com afinidade química a solventes ou superfícies polares; e outro hidrofóbico, com afinidade química a solventes ou superfícies apolares [153, 158].

Devido a essa interessante característica, os copolímeros dibloco têm sido uma das classes de polímeros mais pesquisadas atualmente [159] por possuírem propriedades mecânicas, ópticas e estruturais que os diferem dos outros. Nesse tipo de copolímero, as duas sequências de unidades monoméricas de afinidade química diferente são unidas por ligações químicas covalentes. Podem ser usados em diversas aplicações como surfactantes, como agentes compatibilizantes de blendas poliméricas (mistura física de homopolímeros) ou como adesivos [159].

Esses copolímeros têm chamado a atenção entre os outros copolímeros em bloco pela sua arquitetura molecular simples combinada a uma variedade de possíveis arranjos nanoperiódicos; e, como consequência, pela possibilidade de aplicações em nanotecnologia [159].

O uso dessas nanoestruturas é descrito principalmente em áreas tais como a de encapsulação e liberação controlada de fármacos, em cosméticos, no controle de poluição, na separação de substâncias químicas [160] e no desenvolvimento de novos dispositivos eletrônicos. A diversidade de aplicações desses copolímeros pode ser justificada pela capacidade de autoformação de mesofases em diferentes escalas de tamanho [161]. Especificamente nessa situação, ocorre a tendência à segregação (separação de fase em escala de nanometros), com a condição de que o copolímero seja formado por dois polímeros imiscíveis.

A repulsão entre os grupos sem afinidade química é o principal responsável pela formação de estruturas periódicas com dimensões da ordem de 10 nm a 100 nm [162] obtidas a partir dessa auto-organização dos copolímeros anfifílicos no estado fundido ou solubilizados em solventes seletivos [163-166]. Outra característica muito interessante é a possibilidade de controlar o tamanho e a morfologia das nanoestruturas resultantes. Como consequência, é possível aprimorar as propriedades do material, a partir de variações na massa molecular, na arquitetura molecular, na composição de cada bloco e na concentração ou temperatura do sistema.

Na literatura [164] é descrito que com a aplicação de solventes específicos, ocorrem as seguintes transições de fase no copolímero dibloco em função do aumento da concentração: esferas (S) em um arranjo cúbico de corpo centrado (BCC) \rightarrow cilindros compactados hexagonalmente (HCP) \rightarrow giróides (G) \rightarrow lamelas (L) (**Fig. 20**).

De forma mais precisa, podem ser formadas estruturas nanoperiódicas com esferas de A em uma matriz de B (BCC), cilíndros de A em uma matriz de B (HCP), labirintos de A em uma matriz de B (G) e camadas alternadas das fases A e B (L).





Em regimes de forte separação das fases, as nanoestruturas formadas se tornam mais estáveis, sem a existência da fase giróide.

Dispostas em solução, essas estruturas são caracterizadas por uma organização do tipo casca-núcleo na qual um dos blocos poliméricos do copolímero (núcleo) é envolvido pelo outro bloco que possui afinidade química com o solvente (casca) (**Fig. 21**).

Se o solvente for polar, o núcleo será formado pela agregação dos blocos hidrofóbicos, envolvidos por uma casca hidrofílica (blocos hidrofílicos) e as estruturas formadas são chamadas de diretas; se o solvente é apolar, os papéis de cada bloco se invertem e as estruturas são ditas inversas.



Figura 21. Estrutura (*a*) inversa e (*b*) direta para a fase HCP.

De forma resumida, a variedade de nanoestruturas periódicas, aliada à possibilidade de manipulação de suas propriedades físicas, faz com que esses sistemas poliméricos sejam materiais de grande aplicabilidade no campo da nanotecnologia. Neste trabalho, estudamos a influência das fases do surfactante polimérico poli (etileno)-*b*-poli (óxido de etileno) (PE-*b*-PEO) na minimização da tensão superficial de soluções poliméricas de PVA no processo de eletrofiação e consequente produção de fibras livres de defeitos e com melhor qualidade estrutural. Na sequência o PE-*b*-PEO também foi aplicado como agente retardante no processo de liberação controlada de nifedipino, como uma barreira adicional (encapsulando as moléculas do fármaco) no interior da matriz fibrosa do polímero entérico Eudragit[®] L-100.

CAPÍTULO 3 preparação de micro/nanofibras poliméricas por eletrofiação

Neste capítulo é dada atenção à preparação das fibras de PVA, PVP e Eudragit[®] L-100 em termos estruturais com atenção à dependência direta com a tensão superficial das soluções poliméricas usadas na eletrofiação. É descrito que a introdução de surfactantes no preparo das soluções diminui a tensão superficial, o que influencia fortemente na produção de fibras livres de defeitos (como a presença de grânulos) e com menores diâmetros.

Além disso, a aplicação de uma previsão teórica relativamente simples que relaciona diâmetro das fibras resultantes com a tensão superficial das soluções poliméricas retornou um novo parâmetro no processo, relacionado com a capacidade de estiramento da gota de solução polimérica na saída do capilar metálico em direção ao coletor, como consequência da força elétrica aplicada.

3.1 Influência da tensão superficial no diâmetro de micro/nanofibras de polímeros biocompatíveis sintetizadas por eletrofiação: uma investigação teórica/experimental

3.1.1 Introdução

Em meio a uma variedade de estudos que modelam o processo de eletrofiação (Seção 2.1.4), a generalização da influência da tensão superficial (induzida por surfactante) sobre o diâmetro das fibras eletrodepositadas permanece como um importante tópico de análises e aplicações na indústria.

Nesta seção, estabelecemos uma análise teórica/experimental do processo de eletrofiação, a partir de uma função característica do diâmetro médio d das fibras versus tensão superficial γ (obtida através da análise detalhada do balanço de forças no jato polimérico eletrificado), para a determinação da tensão de estiramento característica das soluções poliméricas investigadas no processo de eletrofiação.

Usando esse parâmetro, temos informações importantes sobre a capacidade de fiação dos modelos poliméricos e do potencial de desenvolvimento de fibras em escala nanométrica.

3.1.2 Experimental



Os polímeros Eudragit[®] L-100 (EDGT) da Evonik *Industries*, DL50(oral, ratos) > 15.900 mg/Kg (a dose letal via oral para 50 % dos ratos de teste é maior que 15.900 mg da substância/Kg corporal do animal; PVA (Sigma Aldrich), DL50(oral, ratos) = 14.700 mg/Kg; PVP (Sigma Aldrich), DL50(oral, ratos) = 100.000 mg/Kg; e o surfactante não-iônico Triton X-100 (TX-100) (Sigma Aldrich), DL50(oral, ratos) = 5.000 mg/Kg, foram usados como recebidos.

Todas essas substâncias pertencem à Classe 5 de toxicidade (DL50 > 2.000 mg/Kg), segundo o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, GHS (do inglês, *Globally Harmonized System* - ONU), indicando que possuem reduzido potencial de toxicidade aguda (o teste de toxicidade aguda estima a DL50).

A solução padrão de PVA utilizada como solução base para o processo de eletrofiação foi preparada a partir de 50 mL de água deionizada com a inserção de 4g do polímero (concentração de 0,8 g/mL). Em seguida, a dispersão foi colocada em banho térmico durante 3 h a uma temperatura constante de 80 °C para haver a completa solubilização do soluto e formar uma estrutura do tipo gel. A solução padrão de PVP foi preparada a partir da mistura de 2,1 g de PVP em 1,3 mL de álcool etílico, a 25 °C, até a completa dispersão do polímero na forma de gel. Já a solução-mãe de EDGT foi preparada a partir de 1,4 g do polímero, dispersas em 7 mL de álcool etílico, a 25 °C, até a completa dispersão do polímero.

As fibras eletrodepositadas de PVA/TX-100 foram sintetizadas com relativas concentrações de 0, 1, 2, 5, 8 e 11 % em massa (% m/m) de TX-100, enquanto as fibras de PVP e EDGT foram produzidas a partir de 0, 2, 5, 8, 11 e 15 % em massa (% m/m) de TX-100, nas soluções-padrão.

A tensão superficial (γ) das amostras produzidas foi medida a 25 °C usando o método Estalagmométrico (também conhecido como método do peso da gota) [7]. Os valores de tensão superficial foram dados como média de três medidas independentes.

Com relação ao processo de eletrofiação, foram preparados 5 mL de cada amostra em béqueres de 10 mL e em seguida transferidas para uma seringa convencional de 10 mL e diâmetro do capilar metálico (agulha) de 0,7 mm. A mistura foi mantida na seringa sob pressão constante com um fluxo característico de 166 μ L min⁻¹, sem interferência de campo elétrico externo. Simultaneamente, um fluxo regular das soluções poliméricas é estabelecido na ponta do capilar sob ação de um potencial elétrico (ddp) da ordem de 15 kV [167] entre a ponta da agulha e o aparador metálico plano (10 cm x 10 cm) separados por uma distância típica de 10 cm (**Fig. 22**).

Pela ação da força resultante entre a força elétrica e a tensão superficial da solução, a partir do cone de Taylor, as amostras de micro/nanofibras foram produzidas e depositadas em um suporte metálico composto por duas agulhas dispostas paralelamente e acoplado na superfície do aparador aterrado. Os experimentos de eletrofiação foram conduzidos com progressiva deposição das fibras no suporte metálico por um intervalo de 5 minutos.

É importante destacar que o aparato de eletrofiação foi desenvolvido na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Um circuito elétrico contendo um dispositivo *flyback* (gerador de alta tensão) foi projetado para transformar a tensão de entrada (220 V) em uma tensão de saída da ordem de 15kV, e o processo de eletrofiação pudesse ocorrer. Para maiores detalhes do aparato de eletrofiação, ver **Fig. 22.**

Figura 22. Aparato de eletrofiação na configuração vertical, desenvolvido na UNIVASF. Em destaque os parâmetros envolvidos no processo: seringa contendo a solução polimérica; capilar metálico (agulha) sob ação de um potencial elétrico de 15 kV; distância da ponta da agulha ao coletor de 10 cm; coletor metálico plano (10 cm x 10 cm); fonte de alta tensão a partir de um circuito contendo um flyback (gerador de alta tensão).



Logo em seguida, as fibras foram levadas a um microscópio eletrônico de varredura MEV Hitashi TM 1000 (microscópio de bancada, com tensão de aceleração de 15 kV, ampliação de $20 - 10.000 \times$, *Zoom* digital: 4 ×), para que a morfologia das fibras fossem analisdas a partir das imagens obtidas.

O tratamento estatístico dos dados foi estabelecido usando os *software* Minitab 14 e *Image*J, *software* de processamento e análise estatística de imagens de domínio público desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde "*National Institutes of Health (NIH*)" dos Estados Unidos, comumente aplicado em análise de materiais biológicos.

Para a análise dos diâmetros das fibras, para cada concentração relativa de PVA/TX-100, EDGT/TX-100 e PVP/TX-100, foram consideradas três microscopias independentes das fibras produzidas. Foram consideradas imagens em que mais de 30 fibras pudessem ser contabilizadas (n > 30), visto que uma distribuição normal dos valores de diâmetro é esperada para uma amostra com mais de 30 medidas individuais [168]. A partir da superfície das fibras nas imagens, foram determinados o diâmetro médio amostral $\overline{d} = \frac{\sum_{i=1}^{n} (diâmetros)}{n}$ e o desvio padrão correspondente ($s_{\overline{d}}$) para cada uma das configurações polímero/TX-100. Foi aplicado o teste de hipóteses Kolmogorov-Smirnov (KS) [169] com significância (α) de 0,05, para confirmar a normalidade da distribuição de diâmetros.

O diâmetro médio das fibras (d=2r) para cada concentração relativa de TX-100 foi estimado a partir dos dados amostrais $(\bar{d}, s_{\bar{d}} \text{ and } n)$ e dados em intervalos de confiança para a média populacional $(\bar{d} - t_{(\frac{\alpha}{2}, n-1)} \frac{s_{\bar{d}}}{\sqrt{n}}; \bar{d} + t_{(\frac{\alpha}{2}, n-1)} \frac{s_{\bar{d}}}{\sqrt{n}})$, com distribuição *t de Student* (α = 0,05 e *n*-1 graus de liberdade) com 95% de confiança [170, 171]. Em seguida, os valores de *d* foram ajustados à previsão teórica proposta (*d versus* γ), no *software* Origin 7.0.

3.1.3 Resultados e discussão

3.1.3.1 Fundamentação teórica: diâmetro versus tensão superficial

As forças envolvidas no processo de ejeção das fibras poliméricas a partir da interface ar /orifício metálico (ponta da agulha) são a força elétrica aplicada, a força peso e a força devido à contribuição da tensão superficial da gota, de acordo com a Equação 1:

$$(\vec{F_E} + \vec{P}) - \vec{F_S} = m\vec{a}$$
(Eq. 1),

onde $\overrightarrow{F_E}$ é a força elétrica, $\overrightarrow{F_S}$ a força superficial da gota (no sentido contrário ao do fluxo de cargas elétricas, dada por $F_S = 2\pi R\gamma$, (*R* é o raio da gota e γ é a tensão superficial da solução polimérica na interface ar / fim do orifício metálico; *m* representa a massa da gota (*P=mg*) e \vec{a} é a aceleração resultante da fibra ejetada em direção ao coletor metálico.

Por sua vez, a taxa de fluxo de cargas elétricas I (corrente elétrica) através de uma superfície S (nesse caso, a seção transversal da fibra) é dada pela expressão:

$$I = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{|\Delta Q|}{\Delta t} = \frac{dQ}{dt}$$
(Eq. 2),

A corrente elétrica se relaciona com a densidade de corrente elétrica \vec{J} (grandeza vetorial que representa a quantidade de carga elétrica por unidade de tempo, que passa por determinada área superficial ou seção transversal e tem direção e sentido dados pelo vetor normal a esta mesma superfície), pela equação:

$$I = \int_{c} \vec{J} \, \vec{dA}$$
(Eq. 3),

onde $\vec{J} = J\hat{n}$, (\hat{n} é o versor normal à seção transversal da fibra) e $\vec{dA} = dA\hat{n}$ é o vetor elemento infinitesimal de área da seção. Como \vec{J} e \vec{dA} possuem a mesma direção e sentido (**Fig. 3b**), o produto interno entre esses dois vetores reduz a Equação 3 a

$$I = \int J dA \tag{Eq. 4},$$

Em adição, as estruturas poliméricas ultrafinas e alongadas, de diâmetro constante (formato cilíndrico), sintetizadas foram consequência da densidade de corrente elétrica constante em qualquer seção transversal desses materiais, especialmente a partir da região do segmento linear, onde o balanço entre as forças envolvidas no processo (força resultante) havia sido estabelecido para que o processo de eletrofiação viesse a ocorrer. Dessa forma, a Equação 4 pode ser simplificada a:

$$I = J \int dA = JA \tag{Eq. 5},$$

com $A = \pi r^2$ (*r* representa o raio das fibras ejetadas). Consequentemente, temos a informação de que a corrente elétrica é constante em qualquer seção transversal das fibras, o que prevê diâmetros uniformes das fibras. Este resultado é bastante importante, uma vez que se mostra como premissa essencial para que se possa simplificar os cálculos na busca por uma previsão teórica do processo de eletrofiação, que relacione diâmetro (*d*) das fibras com a tensão superficial (γ) da solução polimérica.

Essa afirmação indica que para a previsão discutida neste trabalho ser considerada na prática, deve-se confirmar que os diâmetros das fibras produzidas (a partir de uma formulação específica, mantendo-se constantes os parâmetros do processo) segue pelo menos uma distribuição normal de valores. Essa aproximação é aceitável uma vez que se devem levar em conta outros parâmetros envolvidos no processo, que por ventura não sejam devidamente controlados e sofram pequenas variações (como comumente ocorre em processos industriais com produção em larga escala).

Na continuidade da demonstração, sem perca de generalidade, a densidade de corrente elétrica também pode ser representada na forma $\vec{J} = \rho \vec{\mu}$, onde ρ é a densidade de cargas elétricas e $\vec{\mu} = \mu \hat{n}$ é a velocidade de ejeção das fibras, em cada seção transversal, em direção ao coletor metálico. Dessa forma, *I* pode ser reescrita pela identidade:

$$I = JA = \rho \mu \pi r^2 \tag{Eq. 6}.$$

Assim, o raio r pode ser explicitado em termos de corrente, de acordo com a Equação

7,

$$r = \sqrt{\frac{I}{\rho\mu\pi}}$$
(Eq. 7),

com $r \propto \mu^{-1/2}$. Derivando implicitamente a Equação 7 em função do tempo,

$$\frac{dr}{dt} = -\frac{1}{2} \sqrt{\frac{I}{\rho \pi}} \mu^{-3/2} \frac{d\mu}{dt} = -\frac{1}{2} \sqrt{\frac{I}{\rho \pi}} \mu^{-3/2} a$$
(Eq. 8),

onde *a* é a aceleração constante do jato polimérico, temos que:

$$\frac{dr}{r^3} \approx -\frac{1}{2} \sqrt{\frac{l}{\rho \pi}} a \, dt \tag{Eq. 9}.$$

Resolvendo esta equação diferencial separável, obtemos:

$$r^{-2} \approx \sqrt{\frac{l}{\rho \pi}} a t$$
 (Eq. 10).

Essa equação pode ser combinada com a equação de balanço de forças (Equação 1) com o objetivo de reescrevê-la na forma:

$$r \approx \left(\frac{\rho\pi}{I}\right) \left[\frac{m}{(F_E + mg - F_S)t}\right]^{1/2}$$
(Eq. 11)

Nesse sentido, podemos utilizar o fato de que $\gamma = F_S/2\pi R$, para finalmente propormos uma expressão geral e simplificada do fenômeno, que relacione o raio das micro/nanofibras com a tensão superficial:

$$r \approx \left(\frac{\rho^2 \pi m}{2RI^2 t}\right)^{1/2} \left(\frac{1}{\frac{(F_E + mg)}{2\pi R} - \gamma}\right)^{1/2}$$
(Eq. 12).

Dessa forma, a dependência do diâmetro (d=2r) das fibras sintetizadas com a tensão superficial (γ) pode ser descrita por uma função do tipo $d(\gamma) = \frac{k}{\sqrt{k_1 - \gamma}}$, com $k \approx \sqrt{\frac{\rho^2 \pi m}{2Rl^2 t}}$ e $k_1 = \frac{F_E + mg}{2\pi R}$. Em uma análise mais detalhada das componentes do termo k_1 é possível verificar que este parâmetro é dado em unidades de força por unidade de



comprimento (N/m). No contexto do problema, este termo pode ser interpretado fisicamente como a constante elástica (como em um sistema massa-mola) da gota que mede a capacidade de estiramento (ou da flexibilidade) característica da gota (dado uma matriz polimérica qualquer) na saída do capilar metálico, sobre ação de uma força elétrica aplicada.

Assim, quanto maior o valor de k_1 menor o estiramento da gota por unidade de força, o que resulta em um alto grau de separação de cargas (da ponta da agulha eletrizada ao coletor metálico), induzido por um campo elétrico, durante o processo sobre o material polimérico. Esse fenômeno permite que a ejeção das fibras se dê de forma adequada, com uma distribuição de diâmetros menores e mais regulares. Nesta direção, k_1 pode ser utilizado como um indicador do grau de elasticidade das gotas como resposta a um campo elétrico externo aplicado à solução polimérica, no sentido de aperfeiçoar experimentações em eletrofiação de micro/nanofibras poliméricas.

3.1.3.2 Resultados experimentais

Como podemos observar na Fig. 23, defeitos estruturais do tipo grânulos estão dispersos nas nanofibras de PVA na ausência de aditivos. Esses defeitos podem estar associados com limitações no aparato experimental (como distância da agulha ao coletor, pressão, potencial elétrico, etc.) de eletrofiação que não foram capazes de evitar uma eletrodeposição inadequada das gotas de solução polimérica em direção ao coletor metálico. Esses defeitos foram minimizados da rede fibrosa a partir do adequado controle da tensão superficial das gotas induzida pela ação do surfactante TX-100.

Associado com a produção de fibras regulares com baixa concentração de grânulos, a adição progressiva do surfactante afetou fortemente o diâmetro médio amostral, \bar{d} , das fibras de PVA, proporcionando uma redução de 994 nm para 278 nm nas amostras analisadas.

A influência de TX-100 na produção de fibras de PVP (dados e imagens mostrados na Fig. 24), indica uma redução no diâmetro médio amostral das fibras de 10 µm para 2 µm.

Por sua vez, a dependência do diâmetro das fibras de EDGT com a concentração de TX-100 é mostrada na Fig. 25, no qual é possível verificar uma redução no diâmetro médio amostral de 8,62 µm para 3,16 µm. Concentrações insignificantes de defeitos são verificadas em toda a gama das amostras de PVP e EDGT avaliadas. A partir dos dados amostrais, foi possível realizar uma análise estatística inferencial para determinar o p-valor do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov [169] e o intervalo de confiança para o diâmetro médio (d) das fibras de PVA, PVP e EDGT (Tab. 3), dada uma tensão superficial específica.



Figura 23. Distribuição de diâmetros (\overline{d}) das fibras de PVA para diferentes concentrações de TX-100.



Diâmetro (nm)

Figura 24. Distribuição de diâmetros (\bar{d}) das fibras de PVP para diferentes concentrações de TX-100.



Figura 25. Distribuição de diâmetros (\overline{d}) das fibras de EDGT para diferentes concentrações de TX-100.

Os resultados indicaram que as amostras analisadas são advindas de uma população de diâmetros normalmente distribuída (*p*-valor > 0,05), com intervalos de confiança razoavelmente estreitos para o diâmetro médio das fibras. Essa característica garantiu a aplicação da previsão teórica *d versus* γ proposta (Eq. 12), aos dados experimentais, uma vez que ela estabelece um diâmetro específico para cada valor de γ .

Tabela 3. Dados estatísticos: *p*-valor do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade dos dados de diâmetro e intervalo de confiança para o diâmetro médio (d) das fibras resultantes de PVA, PVP e EDGT como função da concentração de TX-100.

	nan	ofibras de PVA	micro/nanofibras de PVP		micro/nanofibras de Eudragit [®] L-100	
TX-100 (wt %)	p-valor	d (nm)	p-valor	d (µm)	p-valor	d (µm)
0	< 0,01	(915,7; 1072,5)	> 0,15*	(10,2; 11,3)	> 0,15*	(8,1; 9,2)
1	> 0,15*	(632,8; 695,4)	-	-	-	-
2	> 0,15*	(453,2; 525,8)	> 0,15*	(6,5; 7,4)	> 0,15*	(5,0; 5,7)
5	> 0,15*	(375,4; 445,0)	0,121*	(4,2; 4,8)	> 0,15*	(3,3; 3,9)
8	0,113*	(295,5; 333,3)	> 0,15*	(2,9; 3,4)	> 0,15*	(3,3; 3,9)
11	>0,15*	(261,9; 295,9)	<0,01	(2,0; 2,7)	> 0,15*	(3,1; 3,7)
15	-	-	0,095*	(1,9; 2,3)	> 0,15*	(2,9; 3,4)

* *p*-valor > 0,05: distribuição normal.

Do ajuste da Eq. 12 aos dados de *d* e γ das fibras de PVA (**Fig. 26**), obteve-se uma capacidade de estiramento das gotículas de PVA (k_{1PVA}) de 81,8 N/m.

Figura 26. Dependência do diâmetro (d) das fibras de PVA com a tensão superficial (γ).



ΡΕΙ

A relação entre os dados experimentais e os melhores valores de ajuste para os parâmetros da Eq. 12 (**Fig. 27**), retornou para o PVP um k_1 de 76,4 N/m.



Figura 27. Dependência do diâmetro (d) das fibras de PVP com a tensão superficial (γ).

Para o EDGT, a dependência do diâmetro das fibras com a tensão superficial (**Fig. 28**) retornou uma capacidade de estiramento de 40 N/m.

Figura 28. Dependência do diâmetro (*d*) das fibras de Eudragit[®] L-100 com a tensão superficial (γ).



Se considerarmos que a tensão superficial afeta o tamanho da gota na saída da agulha carregada, podemos verificar que a concentração relativa de surfactante afeta a Eq. 1: a redução do diâmetro da gotícula reduz o peso da gota, e, consequentemente, a densidade de carga na extremidade da gotícula.

De maneira geral, os resultados indicam que a inclusão progressiva de surfactante nas soluções poliméricas reduz a tensão superficial das gotículas na saída da agulha carregada eletricamente. Como resultado, a redução da tensão superficial afeta fortemente a taxa de deposição devido às alterações no equilíbrio de forças durante a eletrofiação.

A concentração relativa de 11 % em massa de TX-100 reduz em cerca 70 % o diâmetro das fibras de PVA, enquanto a uma concentração de 15 % em massa de TX-100, o diâmetro das fibras de PVP é reduzido em até 80% e das fibras de EDGT em 63 %, se comparados com os diâmetros iniciais, sem aditivo. Estes resultados estão de acordo com os resultados relatados por Ramakrishna *et al.* [172], que indicam que o diâmetro (*d*) das fibras é proporcional ao diâmetro da gotícula na ponta da agulha (2R).

Neste sentido, o parâmetro k_1 introduz uma vantagem adicional em comparação com a medição do diâmetro da gotícula, uma vez que pode ser convenientemente aplicado na quantificação da influência do tamanho da gotícula sobre o diâmetro das fibras sintetizadas.

Comparando os valores da constante $k_{1,}$ que define a capacidade de estiramento das gotículas, verificamos que $k_{1 PVA} > k_{1 PVP} > k_{1 EDGT}$. Esse resultado está de acordo com a ordem inversa dos diâmetros resultantes das fibras: $d_{PVA} < d_{PVP} < d_{EDGT}$.

Essa é uma confirmação de que o aumento da capacidade de estiramento da gotícula, a partir de uma excitação elétrica externa, contribui com a deposição regular de fibras.

Em adição, esses resultados abrem inúmeras possibilidades a serem exploradas nesses e em outros sistemas poliméricos usados em eletrofiação, de modo a estimar o potencial de diversas matrizes poliméricas para aplicação segura e eficaz dessas estruturas, com mínima dispersão de defeitos e progressiva redução no diâmetro das fibras ejetadas.

3.1.4 Considerações finais

A produção de micro/nanofibras com diâmetro controlado e distribuição mínima de defeitos com a utilização da técnica de eletrofiação é extremamente dependente da tensão superficial sobre a gotícula disposta na ponta da agulha eletrificada.

Em trabalho anterior, Ramakrishna S. *et al.* [172] descreveram a força resultante na saída do capilar metálico, a fim de prever a influência do diâmetro da gota no diâmetro das



fibras resultantes. Neste trabalho, propomos um novo parâmetro para o processo de eletrofiação, denominado k_1 , que introduz uma vantagem adicional em comparação com a medição do diâmetro das gotas, uma vez que pode ser convenientemente aplicado na quantificação da influência do tamanho da gotícula sobre o diâmetro das fibras sintetizadas.

Tal previsão teórica relativamente simples e usual, bem como a definição de um novo parâmetro relacionado com a capacidade de estiramento da gota (a partir dos ajustes teóricos) podem ser explorados para analisar a capacidade de fiação de materiais específicos para as inúmeras aplicações potenciais em eletrofiação.

3.2 Influência do Triton X-100 na produção de fibras de PVA por eletrofiação

3.2.1 Introdução

O uso do poli (álcool vinílico) (PVA) como matriz de suporte em solução aquosa para a eletrodeposição de fibras apresenta vantagens importantes relacionadas à liberação controlada de fármacos (baseado na baixa toxicidade do polímero).

Por outro lado, imperfeições nas fibras sintetizadas, como a formação de grânulos, representam um problema a ser contornado. Como verificado na Seção 3.1, a introdução do surfactante não-iônico TX-100 contorna a formação desses defeitos e melhora a homogeneidade das fibras de PVA produzidas.

A partir desses resultados, foi proposto um estudo estatístico descritivo mais detalhado da influência do surfactante TX-100 na minimização desses defeitos e nas propriedades térmicas, estruturais e morfológicas das fibras.

Os resultados indicaram que em uma concentração de TX-100 em solução (da ordem de 1% em massa), a circularidade e a dispersão dos grânulos na rede de fibras produzida são afetadas, enquanto que a 11% em massa do surfactante, fibras de PVA livres de defeitos são produzidas, acompanhadas da redução no diâmetro e aumento da cristalinidade.

3.2.2 Experimental

O PVA (Sigma Aldrich) foi utilizado como matriz polimérica e o Triton X-100 (TX-100) (Sigma Aldrich) como dispersante nas soluções do polímero. A preparação da solução padrão de PVA segue a mesma metodologia utilizada na Seção 3.1.2. Após estabilização da solução padrão de PVA por 24h em temperatura ambiente (25 °C), foram preparadas sete amostras com concentrações variáveis de TX-100 (conforme descrito na Seção 3.1.2) adicionadas à solução polimérica padrão de PVA.

Essas amostras foram submetidas à agitação constante de 100 rotações por minuto (rpm) no agitador magnético por 30 minutos.

Os experimentos de eletrofiação para cada amostra com concentração relativa de PVA / TX-100 seguem os mesmos parâmetros estabelecidos na Seção 3.1.2.

A tensão superficial das amostras (γ) foi medida a 25 °C, usando o método do peso da gota.

O diâmetro das fibras, a quantidade média de grânulos por imagem, a área média dos grânulos, a fração de grânulos por imagem e a circularidade desses defeitos em função da concentração do TX-100 foram analisados estatisticamente, a partir de dez diferentes imagens com área de (328,6 x 246,4) μ m² representativas das amostras em questão, utilizando o *Image*J.

As propriedades térmicas (ponto de fusão e entalpia de fusão) das amostras foram exploradas por Calorimetria Diferencial de Varredura ou *DSC* (*Differential Scanning Calorimetry*) em um aparelho *DSC* Shimadzu DSC-60 (Shimadzu).

Os cadinhos para o experimento de *DSC* foram preparados com 1 mg de cada amostra. O fluxo de calor do processo foi estabelecido a uma taxa constante de 10 °C min⁻¹ e o fluxo de nitrogênio (N₂) a 50 mL min⁻¹.

3.2.3 Resultados e discussão

Como podemos verificar na **Fig. 29**, a progressiva inclusão do surfactante TX-100 (imagens de a a f – com variação na concentração de surfactante de 0 % em massa a 11 % em massa) promove uma aparente redução na concentração de grânulos com consequente produção de fibras mais regulares.

À medida que fibras com menores diâmetros foram produzidas, a resolução das imagens foi aumentada para uma melhor visualização das estruturas formadas (**Fig. 29e** e **f**).

Estes resultados mostram uma dependência direta com a tensão superficial das soluções poliméricas de PVA.



Figura 29. Microscopias obtidas por MEV das fibras de PVA eletrodepositadas com diferentes concentrações de TX-100 (% em massa): (*a*) 0, (*b*) 1, (*c*) 2, (*d*) 5, (*e*) 8 e (*f*) 11. Todos os experimentos de eletrofiação foram realizados a temperatura ambiente com tempo de deposição de 5 minutos. A resolução das imagens (*e*) e (*f*) foi aumentada para uma melhor visualização das estruturas formadas.



Como podemos observar na **Fig. 30**, a tensão superficial reduz fortemente com a inclusão progressiva do surfactante TX-100 até atingir a metade do valor da tensão superficial inicial (solução polimérica de PVA puro), em concentrações a partir de 11% em massa de surfactante.

A partir dessa concentração, a tensão superficial se torna constante (com mínimas variações observadas experimentalmente). Este resultado indica que a partir desse ponto a



tensão superficial da solução saturou e a inclusão progressiva do surfactante não mais influenciou nos valores obtidos.

É importante relembrar que a redução na tensão superficial afetou fortemente a competição estabelecida com a força eletrostática, aumentando a qualidade estrutural das fibras produzidas durante o processo de eletrofiação.



Figura 30. Tensão superficial (γ) da solução polimérica de PVA como função da concentração de TX-100.

Se considerarmos que um campo elétrico constante pode ser estabelecido com o aumento da concentração do surfactante, é possível inferir a influência desse aditivo na formação de defeitos do tipo grânulos.

A dependência do número médio de defeitos e da área média dos defeitos com a quantidade de surfactante dispersa na solução polimérica é mostrada na Fig. 31.

É interessante observar que o número de grânulos cresceu fortemente em baixas concentrações do surfactante (se comparado com a solução inicial sem adição de TX-100) enquanto a área média dos grânulos foi reduzida com a progressiva inserção do surfactante. O número médio de grânulos por imagem cresceu sete vezes enquanto a área média dos grânulos reduz em quinze vezes.

Apesar do crescimento do número de defeitos (com adição de 1% em massa de TX-100), essa é uma indicação de que o processo de dispersão dos grânulos se inicia visto que o diâmetro desses defeitos é reduzido em comparação com as microfibras de PVA puro.



Figura 31. Quantidade média (quadrados) e área média dos grânulos (círculos) por imagem em função da quantidade de TX-100 dispersa na solução polimérica de PVA. As setas indicam a escala corresponde a cada medida.



Logo em seguida, com a progressiva inclusão do TX-100 na solução, ambos o número e a área dos defeitos reduziram, dando origem a estruturas homogêneas que se repetem ao longo da rede de fibras.

Note que a fração de grânulos (razão entre a área total de grânulos e a área total de fibras) (como mostrado na **Fig. 32**) é abruptamente reduzida (por cinco ordens de grandeza), em uma indicação de que a regularidade das fibras produzidas foi significativamente melhorada.

É importante verificar nesta curva (**Fig. 32**) a relação direta entre tensão superficial e quantidade de surfactante e a implicação na eliminação dos grânulos. Os resultados da influência da inclusão do surfactante na regularidade das fibras são apresentados na **Tab. 4**. Outro aspecto descrito na **Tab. 4** é que o grau de circularidade dos grânulos é melhorado pela presença do TX-100 disperso na solução de PVA.

Com o aumento da concentração de TX-100 os grânulos tornam-se mais circulares, indicando a forte interação do surfactante com a solução (em especial com a tensão superficial). Apesar dessa dependência, o papel principal do TX-100 está ligado à diminuição do tamanho e da quantidade dos defeitos distribuidos ao longo das fibras.

Figura 32. Gráfico 3D da fração de grânulos como função da tensão superficial (γ) e concentração de TX-100. A fração de grânulos (razão entre a área total de grânulos e a área total de fibras) é reduzida por cinco ordens de grandeza em uma indicação de que fibras com melhor qualidade estrutural foram produzidas.



Tabela 4. Influência do Triton X-100 na tensão superficial e nas propriedades dos grânulos.

TX –100 (% em massa)	γ $(mN m^{-1})$	# grânulos	Área dos grânulos (μm²)	fração de grânulos (%)	circularidade (0 – 1)
0	103,3 ± 1,3	365,3 ± 15,2	14,4 ± 0,8	6,4 ± 0,4	0,47 ± 0,02
1	75,4 ± 1,2	1894,1 ± 152,8	<i>1,36</i> ± <i>0,06</i>	<i>3,16</i> ± <i>0,30</i>	0,89 ± 0,03
2	72,8 ± 1,3	154,8 ± 13,1	2,19 ± 0,19	0,42 ± 0,03	0,90 ± 0,01
5	64,3 ± 1,1	77,7 ± 6,5	<i>1,96</i> ± <i>0,06</i>	0,19 ± 0,02	0,94 ± 0,08
8	59,3 ± 1,2	18,2 ± 2,7	2,23 ± 0,20	0,0005 ± 0,0001	0,76 ± 0,05
11	53,6 ± 0,4	7,5 ± 2,3	0,88 ± 0,11	0,00008 ± 0,00001	<i>0,97</i> ± <i>0,07</i>

A inclusão progressiva do TX-100 na solução padrão afeta ligeiramente a temperatura crítica em que o ponto de fusão é estabelecido, como podemos observar na **Fig. 33**.



Figura 33. Curvas de DSC das nanofibras de PVA com diferentes concentrações de TX-100 (% em massa) (a) 0, (b) 1, (c) 2, (d) 5, (e) 8 e (f) 11.



Os resultados indicam que as fibras sintetizadas com maior regularidade estrutural (se comparado com as fibras produzidas por PVA puro) preservam o ponto de fusão do PVA, tipicamente identificado como um agudo pico endotérmico em torno de 222 °C, como descrito na literatura [173, 174].

Com relação à caracterização térmica das fibras de PVA produzidas, é conhecido que mudanças na temperatura de fusão estão associadas à textura e ao estado cristalino das fibras, como consequência da inclusão de um aditivo solúvel durante o processo de eletrofiação. As curvas de DSC mostraram que a temperatura de fusão foi reduzida (com a inclusão progressiva de 0 - 11 % em massa de surfactante), em uma indicação de que as moléculas de TX-100 foram incorporadas à estrutura cristalina do PVA [175, 176].

Em adição, a entalpia de fusão (ΔH) das fibras de PVA produzidas é fortemente dependente da quantidade de surfactante dispersa na solução polimérica.

O valor do ΔH aumentou (em módulo) com o incremento da quantidade de TX-100 (**Fig. 34**) indicando que estruturas mais regulares e homogêneas foram obtidas com a redução da concentração dos grânulos.



Figura 34. Entalpia de fusão das fibras como função da concentração de TX-100.

É importante destacar que a homogeneidade das fibras está associada com a elevação no grau cristalino do material sintetizado, obtida a partir da forte interação entre o TX-100 e o PVA durante a eletrodeposição.

3.2.4 Considerações finais

Como verificado, fibras livres de defeitos podem ser obtidas a partir da interação entre a matriz de PVA e o surfactante TX-100 (na ordem de 10 % em massa). O aumento na concentração do surfactante disperso na solução de PVA diminuiu progressivamente a quantidade de grânulos e retornou a produção de estruturas com maior qualidade e cristalinidade, a partir da minimização da tensão superficial da solução polimérica e aumento da entalpia de fusão das fibras eletrodepositadas.

3.3 Aplicação do PE-b-PEO como surfactante polimérico na minimização de grânulos em fibras de PVA produzidas por eletrofiação

3.3.1 Introdução

Como verificado nas Seções 3.1 e 3.2, a introdução de um surfactante minimiza a tensão superficial das soluções poliméricas de PVA no processo de eletrofiação, produzindo fibras livres de defeitos e com menores diâmetros.

Baseado nesses princípios, buscou-se estudar também a influência de concentrações relativas do copolímero dibloco PE-b-PEO como surfactante polimérico na minimização dos grânulos em fibras de PVA produzidas por eletrofiação.

Os resultados confirmaram a eficácia desse copolímero dibloco anfifílico na fase HCP para a produção de estruturas livres de defeitos, adequadas para uso em aplicações tecnológicas.

3.3.2 Experimental

O copolímero dibloco PE-b-PEO (50 % PEO), em grânulos, com DL50_{PEO}(oral, ratos) = $28.000 \text{ mg/Kg} \text{ e } \text{DL50}_{\text{PE}}(\text{oral, ratos}) > 5.000 \text{ mg/Kg}, \text{massa molar} = 920, \text{CMC} = 28,8 \text{ mg/L}$ a 25 °C (Sigma Aldrich) foi utilizado como surfactante polimérico.

A matriz polimérica padrão de PVA foi preparada da mesma forma que a descrita na Seção 3.1.2. Logo em seguida, a solução padrão de PVA foi estabilizada por 24 h em temperatura ambiente (25 °C) para posterior uso como matriz polimérica nos compósitos PVA / PE-b-PEO.

Quatro diferentes amostras de compósitos PVA / PE-b-PEO foram preparadas a partir da diluição do copolímero na matriz polimérica padrão de PVA. As concentrações de 20 mg/L (0,002 % m/m, abaixo da CMC), de 5 % m/m (na fase BCC) e de 35% m/m (na fase HCP) de PE-b-PEO na solução padrão de PVA foram utilizadas para se verificar o efeito das fases do copolímero na minimização de grânulos nas micro/nanofibras de PVA produzidas por eletrofiação.

A transição da fase BCC para HCP (em 14 % m/m) e a transição da fase HCP para bicamadas (em 50 % m/m) no PE-b-PEO foram determinadas experimentalmente em trabalho anterior (E. S. Araújo *et al.*) [177] (**Fig. 35**) pela técnica de Espectroscopia de Impedância Elétrica e estão em conformidade com os valores encontrados na literatura [130].

Esses valores de concentração foram usados como referência para que escolhessemos propositalmente para o nosso trabalho concentrações que nos garantissem que o PE-b-PEO estivesse nas fases monômero, BCC e HCP do copolímero em solução.

Logo em seguida, 5 mL de cada mistura foi introduzida em uma seringa convencional com agulha metálica com capilar de 0,7 mm para o processo de eletrofiação. O processo de


eletrodeposição dos compósitos poliméricos PVA/PE-b-PEO ocorreu da mesma forma descrita na Seção 3.1.2 (compósitos PVA/TX-100).

Figura 35. Transições de fase do copolímero dibloco PE-b-PEO [177]: de monômeros para micelas (BCC) (em 28,8 mg/L); da fase micelar para estruturas cilíndricas compactas hexagonalmente (HCP) (em 14 % m/m); e da fase HCP para a fase de bicamadas (em 50 % m/m).



A análise dos dados foi baseada nas estatísticas de dez imagens (274,68 x 205,58) μ m² independentes obtidas em um MEV (Hitachi TM1000), com ampliação de 600 ×, para cada amostra com crescente aumento da concentração do copolímero. A estatística descritiva das imagens foram realiazadas com o *software Image*J.

3.3.3 Resultados e discussão

A deposição de fibras irregulars de PVA com a presença de grânulos é estabelecida sem aditivos, mantendo-se constantes os parâmetros envolvidos no processo de eletrofiação, como expectado nos resultados do capítulo anterior (ver **Fig. 29a**). A baixa qualidade das fibras precisa ser contornada com o controle da tensão superficial durante a competição com a força eletrostática na direção do coletor metálico.

Sem o aditivo, foi obtida uma média de 475 grânulos por imagem. Na **Fig. 36**, é mostrada a influência do PE-b-PEO na concentração de 20 mg/L (abaixo da CMC) na produção das fibras. Como podemos verificar, os defeitos ainda aparecem em grande quantidade em toda a rede fibrosa na fase de monômeros. A inclusão do PE-b-PEO na forma monomérica aumentou a quantidade média de defeitos para aproximadamente 705 por imagem. Em contrapartida, esse aumento esteve associado à redução de tamanho dos defeitos,



evidenciando o início do efeito do copolímero como surfactante polimérico na dispersão dos grânulos. No entanto, em concentrações abaixo da CMC não se tem ainda a produção de fibras livres de defeitos, em uma indicação de que em concentrações abaixo da CMC o PE-b-PEO influencia minimamente na tensão superficial das gotículas da solução na saída da agulha no processo de eletrofiação.

Com o aumento da concentração do copolímero em solução, já acima da CMC, uma forte redução na quantidade de grânulos foi obtida (**Tab. 5**), resultando na melhoria da morfologia das fibras eletrodepositadas.

Figura 36. MEV das micro/nanofibras de PVA com PE-b-PEO a 20 mg/L (0,002 % m/m), abaixo da CMC.



Tabela 5. Influência do PE-b-PEO nas propriedades dos grânulos.

<i>PE – b – PEO</i> (% m/m)	# grânulos	área dos grânulos (µm²)	fração de grânulos (%)	circularidade (0-1)
0	475.1 ± 132,4	$6,7 \pm 1,8$	$5{,}82\pm0{,}02$	$0,75\pm0,08$
0,002				
(abaixo da CMC)	$705,9 \pm 152,1$	$4,2 \pm 1,2$	$5{,}23\pm0{,}02$	$0{,}61\pm0{,}05$
5				
(fase BCC)	$77,9 \pm 25,4$	$2,7\pm0,6$	$0,34 \pm 0,01$	$0,83\pm0,06$
35				
(fase HCP)	~ 0	~ 0	~ 0	-



Como indicado na Fig. 37, quando a concentração do PE-b-PEO é da ordem de 5 % m/m (acima da CMC e na fase BCC) uma considerável redução na concentração dos grânulos foi observada. A área média desses defeitos também foi reduzida (Tab. 5) em comparação com os resultados anteriores.



Figura 37. MEV das micro/nanofibras de PVA com PE-b-PEO a 5% m/m.

Os resultados mais interessantes são verificados com as micro/nanofibras produzidas com PE-b-PEO dispersa na fase HCP (ou fase C). Quando o surfactante polimérico foi incluido no hidrogel de PVA numa concentração de 35 % m/m, fios livres de defeitos foram produzidos, como mostrado na Fig. 38.



Figura 38. MEV das nanofibras de PVA com 35 % m/m de PE-b-PEO.

100 um



Nesta fase, as moléculas do copolímero em bloco PE-b-PEO se auto-organizam como estruturas nanométricas cilíndricas diretas (ver **Fig. 21b**) alongadas, com as partes apolares (PE) revestidas pelos grupos de PEO (hidratados pela solução aquosa) compondo a superfície dos cilindros. Nessa geometria, se tem uma maior interação entre os grupos polares PEO e as moléculas de PVA, além de fazer com que uma maior fração do solvente seja deslocada para a parede do tubo (*i.e.* interior da agulha) capilar, com consequente diminuição da tensão superficial da solução na ponta da agulha.

Dessa forma, essa mesofase do PE-b-PEO melhorou o processo de eletrofiação uma vez que enquanto as outras variáveis como pressão e distância entre ponta da agulha e coletor permanecem constantes, a força resultante entre a força elétrica aplicada e a força superficial da solução na saída do capilar metálico, necessária para que o processo ocorra, foi bem maior do que a força resultante inicial (sem adição de PE-b-PEO), com consequente minimização dos defeitos nas fibras produzidas.

Usando um grupo de dez imagens diferentes no MEV, representativas de cada amostra analisada, foi possível verificar que a quantidade média de grânulos foi sensivelmente afetada com a transição do PE-b-PEO de monômeros para concentrações acima da CMC. Como é possível observar na **Fig. 39**, a quantidade de grânulos foi reduzida de centenas para dezenas com a micelização (fase BCC).



Figura 39. Dependência do número médio de grânulos nas nanofibras de PVA como função da concentração de PE-b-PEO.

Contudo, se considerarmos a fase HCP, a quantidade média de grânulos tende a zero (redução por duas ordens de grandeza, se comparado com a quantidade inicial de detectada nas amostras), indicando de que esta fase representa a mais adequada condição de interação PVA/PE-b-PEO aplicada para a produção de fibras de PVA livres de defeitos pela técnica de eletrofiação.

É importante notar que a redução no número de defeitos foi acompanhada pela redução na área média dos grânulos (como mostrado na **Fig. 40**), o que evidencia e confirma a eficiência de interação entre o PVA e o surfactante polimérico na forma de micelas e em agregados mais complexos induzidos pela elevação da concentração do copolímero.



Figura 40. Dependência da área média dos grânulos nas nanofibras como função da concentração de PE-b-PEO.

Os resultados relacionados à influência do PE-b-PEO na distribuição dos defeitos (dimensão e quantidade) encontram-se sumarizados na **Tab. 5**.

Neste sentido, é possível confirmar a partir deste estudo que a inclusão de surfactantes poliméricos do tipo copolímero dibloco anfifílico na fase HCP em soluções poliméricas pode contribuir com a produção de micro/nanofibras estruturalmente uniformes e livres de defeitos.

Os resultados obtidos neste trabalho representam um importante passo para a definição de estruturas adequadas para aplicações tecnológicas a partir de micro/nanofibras de PVA produzidas por eletrofiação.



3.3.4 Considerações finais

Nesse estudo, verificou-se a influência do nível de agregação do copolímero dibloco PE-b-PEO na uniformidade de fibras de PVA produzidas por eletrofiação. Quando o copolímero é aplicado como surfactante polimérico, é possível verificar que fibras de PVA livres de defeitos do tipo grânulos são obtidas na presença do PE-b-PEO na fase HCP.

Em uma visão geral, a conjunção entre a ciência básica e a aplicada desse copolímero introduz importantes aspectos relativos ao melhoramento estrutural de sistemas poliméricos já existentes e às futuras tecnologias a serem desenvolvidos utilizando estes materiais híbridos.

CAPÍTULO 4

APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DAS FIBRAS DE POLÍMERO ENTÉRICO

Este capítulo descreve as aplicações farmacológicas das fibras do polímero entérico Eudragit[®] L-100 produzidas por eletrofiação.

Em um primeiro momento será apresentada a aplicação potencial desses sistemas como carreadores de fármacos em sistemas de liberação controlada. Em adição, a incorporação do PE-b-PEO nas fibras de Eudragit[®] L-100 é descrita como um importante fator retardante da cinética de liberação do fármaco de teste em meio básico.

Na segunda parte do capítulo, será discutida a aplicação das fibras de Eudragit[®] L-100 na preparação de um compósito com ação bactericida a partir do encapsulamento das moléculas de ácido úsnico nas fibras do polímero entérico. Os resultados mostraram a eficiência do compósito contra isolados bacterianos de *Staphylococcus spp*.

4.1 Fibras eletrodepositadas de polímero entérico para aplicações em sistemas de liberação controlada de fármacos

4.1.1 Introdução

O desenvolvimento de novas estratégias para encapsulação e liberação controlada de fármacos pode ser considerado uma importante ferramenta para o controle da ação local de fármacos no organismo humano. Tipicamente, o tempo de passagem do fluido e o valor do pH no trato gastrointestinal humano apresentam um comportamento padrão, com crescente valor do pH a partir do estômago (pH de 1,0 - 2,0 e tempo de passagem de 2h), passando pelo intestino delgado (no duodeno, com pH 4,5) e chegando ao jejuno e ao íleo (pequena parte do intestino delgado, com pH 6,4). O pH do meio ainda atinge um valor de 7,0 no cólon [178].

A protonação (reação química que ocorre quando um próton (H^+) se liga a um átomo, uma molécula ou um íon) induzida pelo baixo pH no estômago aumenta a solubilidade do fármaco enquanto maiores valores de pH induzem a desprotonação (quando o átomo perde um próton H^+) e, como consequência, diminui a solubilidade do fármaco no intestino. A encapsulação de substâncias ativas usando polímeros entéricos como carreadores contribui com um comportamento reverso: em baixos valores de pH, a matriz entérica é insolúvel no meio e impermeabiliza a substância, minimizando a sua solubilidade. Aumentando o pH, o polímero entérico tem alta solubilidade no meio enquanto a solubilidade do fármaco tende a reduzir. Como consequência, o perfil de liberação de substâncias ativas encapsuladas por esses polímeros tendem a ser pH-dependentes [179].

Sistemas de liberação controlada de fármacos atuando no cólon [180] tendem a aumentar a eficácia de fármacos, uma vez que menores quantidades relativas à dose inicial são solubilizadas antes do local de ação. Como consequência, os efeitos colaterais tipicamente associados com a administração oral dessas substâncias ativas são minimizados. Por fim, a proteção de fármacos por matrizes poliméricas pH-dependentes contribui com a liberação controlada de fármacos em regiões específicas do corpo humano. O Eudragit[®] L-100 é um conhecido polímero entérico composto por blocos de copolímero de ácido metacrílico e metil metacrilato, na razão ácido/éster de 1:1, insolúvel em meios ácidos e solúvel a partir de pH = 6.

Como aplicações da encapsulação de materiais específicos no núcleo de polímeros entéricos, podemos citar a liberação controlada de insulina [181], o tratamento de doenças tais como inflamações e úlceras no cólon [182] e aplicações em formulações medicamentosas para atuarem no intestino, na região bucal, sublingual, transdermal e vaginal.

Nesta direção, o controle do grau de difusão de fármacos em pH específicos caracteriza um importante parâmetro para o controle da ação de drogas no organismo. O nosso grupo de pesquisa tem explorado os mecanismos básicos de ação do Eudragit[®] L-100 [183], bem como caracterizado a liberação controlada de metronidazol encapsulados nesse polímero entérico [184].

Baseado nos conceitos do uso de fibras eletrodepositadas para o uso como carreadores de fármacos *in vivo*, aplicações com o fármaco claritromicina têm sido reportadas na literatura: a melhoria na bioatividade do fármaco foi associada com a minimização de efeitos colaterais como náusea, diarréia e cólicas abdominais.

Nessas aplicações, as nanofibras foram processadas na forma de tabletes para administração oral.

Como descrito nos capítulos anteriores, a incorporação de princípios ativos em nanofibras sintetizadas por eletrofiação fornecem carreadores com elevada razão área superficial / volume em comparação com os carreadores usuais, o que contribui diretamente com o aumento da absorção de fármacos com caráter hidrofóbico [185].

D. -G. Yu et al. [186] mostraram que fibras de Eudragit produzidas por eletrofiação são materiais tipicamente planos com uma desvantagem característica para aplicações em liberação controlada, uma vez que essas estruturas fazem com que um fármaco encapsulado



seja liberado rapidamente no meio. Este problema é normalmente contornado quando o fármaco é disposto em uma configuração fibrosa do tipo casca núcleo, usando a técnica de eletrofiação coaxial.

Por outro lado, a incorporação de fármacos em sistemas do tipo micelares [187], tais como micelas poliméricas de copolímeros em bloco de poli(etileno)-b-poli(óxido de etileno) (ou PE-b-PEO), fornece a encapsulação adequada de substâncias fracamente solúveis em água, no núcleo polimérico dessas nanoestruturas. Em adição, ligações de hidrogênio presentes nas moléculas de PEO melhoram a proteção da droga contra a adsorção de proteínas e adesão celular [188]. Esse efeito faz com que o tempo de circulação do fármaco no sangue aumente, com consequente ação prolongada do princípio ativo no organismo [189].

Neste capítulo, exploramos um método não-convencional para a produção de fibras por eletrofiação com aplicações em liberação controlada de fármacos. Usando o simples processo de eletrofiação a partir de uma solução do polímero entérico Eudragit[®] L-100, estudamos a influência da interação dessas soluções com o copolímero em bloco PE-b-PEO (surfactante polimérico) com o objetivo de produzir de micro / nanofibras, capazes de retardar a liberação de fármacos em meios com o pH básico.

A interação entre diferentes parâmetros importantes envolvidos na síntese dessas estruturas, como a concentração do surfactante, concentração do polímero entérico e concentração do fármaco, introduzem uma dificuldade adicional no estudo exploratório das respostas relacionadas ao perfil de liberação das substâncias incorporadas nessas matrizes poliméricas.

Para superar tal limitação, o planejamento fatorial dos experimentos tem sido considerado, uma vez que se caracteriza como uma habitual ferramenta estatística para identificação dos parâmetros mais relevantes em uma resposta de um dado sistema ou processo [190].

Usando este procedimento estatístico, elaboramos um estudo quimiométrico onde esses três parâmetros foram simultaneamente variados com o objetivo de otimizar a liberação controlada de fármacos em pH específico.

A concentração de Eudragit[®] L-100 foi variada com o objetivo de estimar a influência desse parâmetro no diâmetro das fibras eletrodepositas enquanto variações na concentração de um fármaco padrão (nifedipino) e do aditivo (surfactante polimérico PE-b-PEO) foram consideradas com a finalidade de analisar o perfil de liberação dos fármacos in vitro em pH 6,8 (fluido gastrointestinal).

Nesse contexto, a importância de um parâmetro específico é dada pela média das diferenças entre os meios de resposta das amostras preparadas utilizando a maior e a menor concentração estabelecida para cada parâmetro. Se a concentração do fármaco liberada no meio for considerada como resposta a ser analisada, um valor positivo na importância do fator revela que o parâmetro em análise fornece uma liberação rápida do fármaco em intervalos fixos de tempo. Usando o valor de importância do fator, pode-se definir a ordem de importância relativa de cada um dos parâmetros de acordo com o seu potencial no controle do tempo característico para a libertação do fármaco.

Para facilitar a descrição dos sistemas estudados, cada amostra foi identificada como uma composição de letras de cada componente, em que a presença de cada um caracteriza o valor máximo correspondente do parâmetro, como por exemplo, a amostra ENP, que é preparada com as concentrações máximas de Eudragit[®] L-100 (E), nifedipino (N) e PE-b-PEO (P). A amostra com as quantidades mínimas de cada componente foi representada pela letra I.

A importância do fator [Eudragit L-100] (definido na Eq. 13) caracteriza a diferença da média da quantidade de fármaco liberada em formulações em que o máximo e mínimo de Eudragit[®] L-100 são considerados:

$$[Eudragit L-100] = \frac{1}{4}(E+EN+ENP+EP) - \frac{1}{4}(I+P+N+NP)$$
 (Eq. 13)

A importância do fator [PE-b-PEO] no controle da liberação controlado do fármaco é dada por:

$$[PE-b-PEO] = \frac{1}{4}(P+NP+ENP+EP) - \frac{1}{4}(I+E+N+EN)$$
 (Eq. 14)

Enquanto, a importância do parâmetro [nifedipino] é dada por:

$$[Nifedipino] = \frac{1}{4}(NP+ENP+NE+N) - \frac{1}{4}(I+E+P+EP) (Eq. 15)$$

4.1.2 Experimental

Eudragit[®] L-100 (Evonik), PE-b-PEO com 20 % PEO ((-CH₂-CH₂)₈₀-(-CH₂-CH₂-O)₂₀-CH₂CH₂OH), PM=875 g/mol (Sigma Aldrich) e o fármaco nifedipino (Vetec) foram usados como recebidos.

Soluções alcoólicas de Eudragit[®] L-100 foram preparadas a partir da inclusão de (0,9 - 1,6) g do polímero entérico em 6 mL de álcool etílico a 25° C e agitadas mecanicamente até a completa dispersão do polímero. Para a análise estatística, as medições foram estabelecidas em triplicatas (independentes) para cada amostra.

Os experimentos de eletrofiação foram conduzidos utilizando a mesma metodologia descrita na Seção 3.1.2. A incorporação da molécula de prova (nifedipino, 100 e 200 mg) na matriz polimérica resultante foi estabelecida a partir da completa solubilização do fármaco na solução alcoólica de Eudragit[®] L-100.

As microscopias das fibras resultantes foram obtidas a partir de dois microscópios eletrônicos de varredura (Hitachi TM 1000 e Vega 3XM Tescan).

Para estudar a distribuição de diâmetros das fibras nas amostras, foram analisadas nove microscopias independentes para cada concentração relativa de Eudragit[®] L-100. A análise estatística descritiva e inferencial dos dados amostrais, como diâmetro médio das fibras e respectivo desvio padrão, foram obtidas a partir do *software* Minitab 14 e *Image*J.

Análises por FTIR (*Fourier transform infrared spectroscopy*) foram estabelidas a partir de um aparelho FTIR *Prestige* 21 (Shimadzu), para confirmar a interação entre os parâmetros destacados anteriormente, nas fibras resultantes.

As propriedades térmicas (ponto de fusão e entalpia de fusão) das amostras foram exploradas por *DSC* em um aparelho *DSC* Shimadzu DSC-60 (Shimadzu), a fim de analisar a influência dos aditivos na resposta do sistema. Os cadinhos de alumínio utilizados nos experimentos de DSC foram preparados com 1 mg de cada amostra. O fluxo de calor do processo foi estabelecido a uma taxa constante de 10 °C min⁻¹ e o fluxo de nitrogênio (N₂) a 50 ml min^{-1,} na faixa de temperatura de 25 °C a 280 °C.

Difração de raios X por pó (*Powder X-Ray Diffraction (PXRD*) foi estabelecida a partir de um aparelho DRX Equinox 1000 (Inel).

Os experimentos de liberação controlada *in vitro* foram estabelecidos com 80 mL de um fluido gastrointestinal simulado (GIT) (de acordo com os procedimentos estabelecidos na USP 36 - Reagentes), onde 50 mg de cada material fibroso resultante da eletrofiação (a partir das variações nos parâmetros estudados) foi disperso na solução sobre uma agitação de 90 rpm, para que a cinética de liberação pudesse ocorrer.

Os perfis de cinética de liberação do nifedipino foram obtidos através das medidas de absorbância em função do tempo, convertidas em concentração a partir da curva de calibração do fármaco (relação linear, Absorbância *versus* concentração), tendo como base o pico caracterísitico de absorção da droga (238 nm). Nesse experimento, foram analisadas alíquotas

PEI

da solução em intervalos fixos de tempo, usando um espectrofotômetro Hach DR 5000 UVvis (Hach, EUA).

4.1.3 Resultados e discussão

Em uma primeira análise, é importante destacar a ausência de grânulos nas fibras de Eudragit[®] L-100 produzidas nas diferentes concentrações analisadas. Em adição, o diâmetro das fibras dependeu fortemente da concentração do polímero entérico. A morfologia das fibras resultantes é mostrada na **Fig. 41**.



Figura 41. Morfologia das fibras de Eudragit[®] L-100 eletrodepositadas. Imagens obtidas por MEV.

4.1.3.1 Influência da concentração de Eudragit® L-100 sobre o diâmetro das fibras produzidas

A influência da concentração relativa de Eudragit[®] L-100 sobre o diâmetro das fibras resultantes foi analisada em termos do diâmetro das fibras obtidas nas imagens por MEV, conforme mostrado na **Fig. 42**. Como se pode verificar, o aumento da concentração relativa do polímero entérico induziu um aumento progressivo do diâmetro das fibras resultantes. A dependência do diâmetro das fibras resultantes com as concentrações do veículo polimérico apresentou um comportamento interessante, como indicado na **Fig. 43**. A presença de dois



diferentes platôs obtidos nas medidas de diâmetro pode ser considerada como a indicação de que uma típica transição no diâmetro médio das fibras ocorreu com o aumento da concentração de Eudragit[®] L-100: nas baixas concentrações do polímero entérico (C < 220 g/L), próximo a concentração de solubilização do Eudragit[®] L-100 em etanol (120 g/L) indicada pelo fabricante, pode ser observada uma invariância típica do diâmetro das fibras (diâmetro médio na ordem de 500 nm).

Figura 42. MEV das fibras de Eudragit[®] L-100 como função da concentração do polímero (na faixa de 150 g/L a 267 g/L).



300 µm

Na faixa de concentrações do polímero entérico em solução denominada como alta, C > 230 g/L (aproximadamente duas vezes maior que a indicada pelo fornecedor para solubilizar o polímero entérico), um novo patamar de medidas foi atingido e o diâmetro de fibras tendeu a um valor da ordem de três vezes o diâmetro inicial (1,7 µm).





4.1.3.2 Estrutura das fibras eletrodepositadas

Os espectros de FTIR para o PE-b-PEO puro, para as fibras eletrodepositadas de Eudragit[®] L-100 e de Eudragit L-100 / PE-b-PEO são mostrados na **Fig. 44**.

Bandas características do poli (etileno) foram atribuídas aos modos de vibração de estiramento assimétrico/simétrico do CH_2 (2917/2849) cm⁻¹; aos modos de vibração de flexão do CH_2 em 1473/1462 cm⁻¹ e ao modo de vibração do CH_2 em 719 cm⁻¹ [191]. Grupos PEO são caracterizados por modos de vibração de estiramento de COC em 1121 cm⁻¹ e vibração de estiramento do OH em 3400 cm⁻¹.

As bandas características das fibras de Eudragit[®] L-100 por eletrofiação são em 3503 cm⁻¹ (atribuído a forma livre do ácido carboxílico) [192], em 2998 cm⁻¹ (vibração do CH_x) [193], em 1728 cm⁻¹ (vibração dos dímeros do éster carboxílico) e das vibrações do éster em 1158 cm⁻¹ [192].



A incorporação de PE-b-PEO nas fibras resultantes de Eudragit[®] L-100 / PE-b-PEO pode ser detectada a partir da presença de bandas adicionais no espectro de FTIR das fibras híbridas, tais como em 2917 e 2849 cm⁻¹ (como ocorre no PE-b-PEO puro), devido ao razoável grau de dispersão de blocos de copolímero ao longo das fibras produzidas.





A estrutura do fármaco encapsulado (nifedipino) encontra-se detalhada no FTIR da **Fig. 45**. Os grupos característicos da molécula (indicados na figura) estão presentes no espectro [194, 195], em uma indicação de que as moléculas do fármaco são preservadas durante a preparação das fibras por eletrofiação.

O padrão de PXRD do nifedipino puro exibe picos agudos nos ângulos de espalhamento 2θ de 7,3, 9,6, 10,9, 13,8, 18,6, 21,4, 23,7 e 26,8 [194, 196] (como mostrado na **Fig. 46**), que caracteriza o uso de nifedipino cristalino no processo de encapsulamento na eletrofiação. O grau de encapsulamento e integridade do fármaco após sua saída da matriz polimérica híbrida foram analisados a partir da comparação do espectro de UV-vis das moléculas livres dispersas no fluido GIT simulado e após a liberação controlada do fármaco a partir das fibras.



Figura 45. Espectro de FTIR do nifedipino puro.

Figura 46. Difratograma de raios-X do nifedipino puro com indicação da fase principal por (*).



Como é possível observar na **Fig. 47**, o nifedipino resultante do processo de liberação controlada apresenta picos de absorbância equivalentes em comparação com o nifedipino puro cristalino solúvel no fluido GIT, em uma forte evidência de que o encapsulamento preserva a estrutura química do fármaco e de que a influência da luz (fotodegradação do fármaco) pode ser considerada desprezível.







As curvas de DSC do PE-b-PEO, do nifedipino puro, do Eudragit[®] L-100 e das fibras eletrodepositadas de Eudragit[®] L-100+nifedipino e Eudragit[®] L-100+PE-b-PEO+nifedipino, são mostrados na **Fig. 48**.

Figura 48. Curvas de DSC do Eudragit[®] L-100, PE-b-PEO, EDGT+Nifedipino, EDGT+PE-b-PEO+Nifedipino e nifedipino puro.





Conforme relatado na literatura [197, 198], um pico endotérmico característico do Eudragit[®] L-100 a 210 °C foi atribuído à perda de água devido à formação de anidrido [194]. Já o pico agudo em 171,3 °C, (mostrado na **Fig. 48**) [199], está relacionado a assinatura típica do ponto de fusão do nifedipino puro. A incorporação do nifedipino e do PE-b-PEO na estrutura das fibras eletrodepositadas de Eudragit[®] L-100 promove uma ligeira mudança na temperatura característica de fusão e um pico endotérmico mais largo para o material resultante.

Outra observação importante é o desaparecimento dos picos que representam a temperatura de fusão do PE-b-PEO e do nifedipino nos compósitos EDGT + nifedipino e EDGT + PE-b-PEO + nifedipino, em uma indicação de que o fármaco e o copolímero em bloco foram encapsulados pela matriz entérica.

4.1.3.3 Análise da cinética de liberação do fármaco

A cinética de liberação controlada do nifedipino, a partir das fibras produzidas por eletrofiação, foi explorada na presença e na ausência do aditivo retardante (PE-b-PEO).

Como se pode verificar na **Fig. 49**, a introdução do PE-b-PEO nas fibras afeta fortemente a cinética de liberação do nifedipino, permitindo uma liberação prolongada do fármaco em comparação com o perfil de liberação a partir das fibras produzidas sem o copolímero em bloco, em pH 6,8.

De acordo com K. Kosmidis *et al.* [200], evidentes alterações no perfil de liberação de um fármaco podem ser induzidas pela mudança na geometria da matriz e pela difusão do fármaco. Consequentemente, a modelagem matemática do processo de liberação também se altera. Nesse contexto, a cinética de liberação a partir de matrizes cilíndricas (como é o caso das micro/nanofibras de Eudragit[®] L-100) é convenientemente descrita pela função de Weibull, dada pela Eq. 16:

$$M_t / M_{\infty} = 1 - \exp(-at^b)$$
 (Eq. 16),

onde *a* representa um parâmetro de escala relativo à dependência do tempo e *b* representa a progressão da curva de dissolução. A modelagem (linha contínua, na **Fig. 49**) dos dados experimentais de liberação (representados por retângulos) do fármaco de teste, a partir das fibras de Eudragit[®] L-100, usando a Eq. 4 retornou um valor de *b*=1. Este resultado garante um ajuste tipicamente exponencial para o perfil de liberação do nifedipino, como consequência da liberação rápida do fármaco no meio GIT simulado.

Em contrapartida, a introdução do PE-b-PEO na matriz cilíndrica de polímero entérico modifica a velocidade de transferência do fármaco no meio, ao ponto que a modelagem do perfil de liberação também é fortemente alterada. Nessa nova configuração, os dados experimentais são melhores ajustados a partir de uma típica lei de potência $M_t / M_{\infty} = kt^n$ (modelo de Korsmeyer-Peppas) com um valor de *n*=0,3. A linha contínua seguindo os valores obtidos em laboratório (**Fig. 49**) indica uma boa concordância entre os dados experimentais e o ajuste proposto.





A incorporação do nifedipino no núcleo de micelas poliméricas de PE-b-PEO criou um nanoambiente hidrófobo disperso na matriz de Eudragit[®] L-100, o que garante uma distribuição mais homogênea da droga na matriz entérica. Este processo contribui com uma difusão mais homogênea da droga ao longo das fibras e com a subsequente ação prolongada durante a liberação controlada do fármaco.

Considerando que os 6 mL de solução utilizados na eletrofiação produzem 259,2 mg de fibras e que 49,6 mg de nifedipino são efetivamente encapsulados na matriz de Eudragit[®] L-100, pode-se estabelecer que a concentração relativa do fármaco por fibra é de 19,1 % em massa. Após a liberação controlada do fármaco em fluido GIT, uma concentração de 51,9

µg/mL é atingida após 20 minutos (ausência de PE-b-PEO), o que corresponde a 43,3 % de fármaco liberado na solução durante os minutos iniciais do processo.

4.1.3.4 Influência dos aditivos, do polímero entérico e do fármaco na liberação controlada a partir das fibras produzidas por eletrofiação

A partir dos resultados obtidos anteriormente, foram analisados dois níveis diferentes de diâmetro das fibras eletrodepositadas de Eudragit[®] L-100 (baixo (C < 220 g/L) e alto (C > 230 g/L)) em associação com a presença/ausência de retardante (copolímero em bloco PE-b-PEO) e a concentração do fármaco (concentração baixa e alta de nifedipino).

Usando os níveis extremos das três variáveis independentes, preparou-se grupos de oito amostras e verificou-se a potencial aplicação desses sistemas em liberação controlada de fármacos, a partir das medidas de absorbância a 238 nm (pico característico do nifedipino) após 10 minutos (uma vez que a mudança nos perfis de liberação é evidente a partir desse tempo) de imersão das fibras produzidas no fluido simulado GIT (pH 6,8). Nesse sentido, se pretendia avaliar o nível de importância dos parâmetros e de suas combinações na liberação do nifedipino. É importante deixar claro que essa medida poderia ser estabelecida em um t > 10 min (em toda a faixa de tempo estudada), no qual o nível de importância de cada parâmetro e de suas combinações se mantém, mas com valores de importância maiores (em módulo), seguindo o perfil de liberação do fármaco nos dois sistemas estudados (**Fig. 49**).

Utilizando a curva de calibração do nifedipino (aplicação da lei de Beer-Lambert), os dados de absorbância foram convertidos em concentração relativa de nifedipino liberada na solução. Considerando o mesmo tempo de liberação em todos os sistemas, o grau de encapsulamento do fármaco pode ser estimado a partir da comparação entre as concentrações de nifedipino liberadas em solução, como uma resposta às diferentes condições de preparação.

A **Tab. 6** mostra as concentrações de nifedipino liberadas (em μg/mL), em função das diferentes combinações dos parâmetros (Eudragit[®] L-100, Nifedipino e PE-b-PEO). Como esperado, a concentração mais elevada de nifedipino liberada (80,3 μg/mL) em solução é verificada na maior concentração de nifedipino (200 mg, amostra N - baixa concentração de Eudragit e ausência de PE-b-PEO) utilizada no estudo quimiométrico.

Em compensação, a associação da maior concentração de nifedipino com os níveis altos de Eudragit[®] L-100 (230 mg/mL) e de PE-b-PEO (100 mg) reduzem a concentração de fármaco liberada em cerca de 39 % (de 80,3 µg/mL para 31,2 µg/mL) em comparação com a



amostra N, permitindo a aplicação do PE-b-PEO como um potencial aditivo retardante no processo de liberação do fármaco.

Amostras	Eudragit L100 (E)	Nifedipino	PE-b-PEO	[nifedipino liberada]
	(mg/mL)	(\mathbf{N}) (mg)	(\mathbf{P}) (mg)	(ug/mI)
		(1 4) (ing)	(I) (IIIg)	(µg/mL)
I	200	100	0	64,3 ± 1,3
Р	200	100	100	47,8 ± 0,9
N	200	200	0	80,3 ± 1,8
NP	200	200	100	49,8 ± 0,5
E	230	100	0	66,5 ± 1,2
EP	230	100	100	27,1 ± 0,8
EM	230	200	0	69,8 ± 1,1
ENP	230	200	100	31,2 ± 0,8

Tabela 6. Concentração de nifedipino liberada das fibras produzidas por eletrofiação após 10 minutos, a partir das diferentes combinações dos parâmetros (E, N e P).

Outra importante resposta foi obtida a partir da comparação dos dados do perfil de liberação das amostras com alta concentração de nifedipino e baixa concentração de Eudragit[®] L-100 com as amostras resultantes a partir da alta concentração de ambos os componentes. Como se pode verificar a partir dos dados da Tab. 6, o aumento no diâmetro das fibras contribuiu com a diminuição na quantidade de fármaco liberada em um tempo fixado, uma vez que a difusão da droga depende da espessura da camada entérica.

O valor correspondente para a importância do parâmetro [Eudragit L-100] na liberação do fármaco, estimado em -11,9 (resultado da Eq. 13 aplicada aos dados da Tab. 6) indicando que a taxa de liberação do fármaco foi inversamente proporcional ao aumento no diâmetro das fibras, o que permitiu um tempo mais prolongado de circulação da substância no meio a partir de fibras poliméricas mais espessas.

Em adição, o parâmetro [PE-b-PEO] retornou uma importância de -31,3 (a partir da Eq. 2), caracterizando-o como o principal fator nos sistemas estudados como retardante para a liberação controlada do fármaco.

Como esperado, a importância do parâmetro [Nifedipino] (Eq. 3) retornou um valor positivo (+6,4), devido à sua relação direta entre o aumento da concentração de fármaco dispersa no veículo polimérico e a quantidade de fármaco liberada no fluido GIT.



A importância dos parâmetros, em termos da ação combinada das variáveis "efeitos de interação" resulta em valores negativos considerando-se a combinação dos parâmetros, dois a dois: [EDGT + Nifedipino] = -2,7, [EDGT + PE-b-PEO] = -7,8, [Nifedipino + PE-b-PEO] = -3,3. Esse resultado ocorreu uma vez que a resposta típica do PE-b-PEO e do EDGT dominou a melhoria da liberação de nifedipino induzida pela alta concentração do fármaco. O nível de importância de cada parâmetro e de suas combinações é mantido após os 10 min de liberação, em toda a faixa de tempo estudada.

Com base nestes resultados foi possível verificar que a ação combinada do polímero entérico com o copolímero em bloco pode melhorar a proteção do fármaco em condições agressivas quando do seu transporte na matriz polimérica no organismo (baixo pH no estômago).

4.1.4 Considerações finais

Os resultados iniciais mostraram que as fibras de Eudragit[®] L-100 produzidas por eletrofiação possuem dois platôs bem definidos de distribuição de diâmetro, dependente da concentração do polímero entérico nas soluções de preparo, definidos como de nível baixo (diâmetros de aproximadamente 500 nm) e de nível alto (diâmetros da ordem de 1,7 µm).

O desenvolvimento de uma ideia simples e eficiente para sintetizar carreadores de fármacos pela técnica de eletrofiação que retardasse o processo de liberação de fármacos pode ser obtido através da introdução de aditivos, tais como o copolímero em bloco PE-b-PEO. Esse surfactante polimérico contribuiu consideravelmente com efeitos retardantes de liberação em situações críticas, como em meios de pH básico, onde o Eudragit[®] L-100 foi bastante solúvel.

Nesse sentido, a incorporação de aditivos de baixo custo, aliada à produção em massa de fibras por eletrofiação a partir do método de solução (em comparação com o método de eletrofiação coaxial), representa um procedimento promissor a ser aplicado na produção de veículos de baixo custo para diversos fármacos com ação do cólon.

Dos perfis de cinética liberação do fármaco com e sem retardante, foi possível verificar que o balanço entre a concentração relativa da matriz de Eudragit[®] L-100 e a concentração de PE-b-PEO aplicado na eletrofiação pode ser entendido como um importante parâmetro para a definição do tempo de liberação controlada de fármacos em meios básicos, encapsulados nessas matrizes entéricas.



A presente invenção se refere a um novo método de produção de fibras de blocos de copolímeros à base de poli (ácido metacrílico, metilmetacrilato) 1:1 (de nome comercial Eudragit[®] L-100) e ácido úsnico (AU) a partir da aplicação da técnica de eletrofiação na solução polimérica resultante.

A produção de fibras ultrafinas resultou em uma matriz com poder bactericida, o que permite a produção massiva de um novo material de baixa densidade e baixo custo a ser aplicado in vitro e in vivo no controle do crescimento bacteriano.

A invenção proposta também se refere a uma nova tecnologia a ser agregada ao desenvolvimento de meios de encapsulação e liberação de ácido úsnico a partir da utilização de micro/nanofibras de blocos de copolímero entérico como matriz, produzidas pela técnica de eletrofiação.

Diversas patentes envolvendo a técnica de eletrofiação foram depositadas em todo o mundo nos últimos anos para diversas aplicações e usando diversas matrizes poliméricas. Como exemplo, podemos citar as patentes U.S. 5,311,884, U.S. 5,522,879 e E.P. 542,514 que utilizam a técnica de eletrofiação para produzir dispositivos biomédicos com características piezoelétricas à base de polímeros derivados do fluoreto de vinilideno. Já as patentes U.S. 4,044,404 e U.S. 4,878,908 mostram o desenvolvimento de vasos sanguíneos artificiais biocompatíveis. A patente americana U.S. 4,043,331 protege o uso de nanofibras poliméricas como curativos para feridas. A patente U.S. 5,024,671 descreve a utilização de nanofibras poliméricas como material de enxerto vascular. Nessa aplicação, substâncias ativas são incorporadas às fibras para serem liberadas de forma controlada no local de ação. Já a patente U.S. 0013,869 directiona o uso da eletrofiação para o preparo de dispersões sólidas estáveis de drogas amorfas em nanofibras poliméricas. A patente brasileira BR PI0703280-3 estudou a síntese e caracterização de nanofibras de poliamida 6,6 com argila para a obtenção de mantas e membranas artificiais em escala nanométrica. Embora existam inúmeros trabalhos na literatura com eletrofiação de compósitos poliméricos, nenhum deles se refere à produção de micro/nanofibras de poli (ácido metacrílico, metilmetacrilato) 1:1 e ácido úsnico para aplicação bactericida (comumente, compósitos bactericidas com AU são produzidos pela indústria farmacêutica e de cosméticos sob a forma de cápsulas, micro/nanoesferas, micro/nanocápsulas, aerosóis e géis dentais).



Em adição, esta é a primeira invenção que produz um compósito deste copolímero com ácido úsnico para aplicação bactericida, usando a técnica de eletrofiação. Nesta direção, a produção de micro/nanofibras de Eudragit[®] L-100 pela técnica de eletrofiação se mostra como uma estratégia inovadora e de baixo custo para as indústrias farmacêuticas na fabricação de carreadores eficientes de ácido úsnico para aplicações antimicrobianas.

A encapsulação do ácido úsnico em micro/nanofibras de polímero entérico potencializa propriedades extremamente importantes tais como maior área superficial de ação e liberação controlada/dependente do pH. Além disso, a adequação das partículas de ácido úsnico, encapsuladas homogeneamente nas nanofibras do polímero entérico, faz com que o princípio ativo seja mantido em um ambiente controlado, prolongando o seu tempo de ação e aumentando a sua biodisponibilidade.

A preparação e aplicação das micro/nanofibras com ação bactericida de Eudragit[®] L-100 / ácido úsnico são apresentadas em duas partes: a primeira trata-se da síntese e caracterização das micro/nanofibras enquanto que a segunda compreende os testes da ação bactericida *in vitro*.

Primeira Etapa - Síntese e caracterização das micro/nanofibras.

Em um béquer de 10 mL foi preparada uma solução padrão misturando 1,4 g do polímero entérico comercial Eudragit[®] L-100 (Rohm Pharma) em 6 mL de álcool etílico P.A. 99,5 % (Vetec). Em seguida foi adicionado 1 mL de solução etanólica de ácido úsnico a uma concentração de 20 mg/mL e logo após a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos para total dispersão. Posteriormente, a mistura foi levada ao aparato de eletrofiação (com os mesmos parâmetros estabelecidos na seção 3.1.2).

As fibras produzidas foram colocadas em uma estufa a uma temperatura de 40 °C, durante 24h, para a total evaporação do solvente.

A estrutura do material produzido pode ser visualizada diretamente por microscopia eletrônica de varredura, mostrada na **Fig. 50**. A ausência de agregados nas imagens registradas é uma indicação de que a dispersão do ácido úsnico se dá homogeneamente ao longo das fibras produzidas. As fibras mais espessas têm diâmetro típico de 10 μ m e o material resultante tem aspecto de uma teia com elevada porosidade e baixa solubilidade em água, o que possibilita a liberação prolongada do princípio ativo no meio de interesse.

Com a produção das fibras de Eudragit[®] L-100 / ácido úsnico foi possível testar o potencial bactericida do compósito sintetizado.





Figura 50. Microscopia eletrônica de varredura do compósito bactericida (Eudragit[®] L-100/ ácido úsnico) preparado por eletrofiação.

Segunda Etapa – Testes da ação bactericida in vitro.

A segunda etapa se refere aos testes in vitro das fibras preparadas à base de Eudragit L100 com a incorporação do ácido úsnico. Para avaliação da atividade bactericida foi utilizado o teste de difusão em disco (Bauer, 1966). Para tal, isolados bacterianos de *Staphylococcus spp*. de diferentes ATCCs (American Type Colection Culture) foram incubados em meio de Caldo Muller Hington por 18 horas a 37 °C até a obtenção de uma turvação equivalente a escala 0,5 Mac Farland (1x108 UFC/mL). A suspensão bacteriana foi aplicada em placas contendo Agar MH (Muller Hington) (meio de cultura microbiológico frequentemente utilizado para isolar e cultivar bactérias) com auxílio de *swab* (chumaço de algodão fixado à extremidade de uma haste para aplicar, manipular medicamentos e colher material biológico) e na sequência foram aplicados pequenos agregados de fibras de EDGT+ácido úsnico (aproximadamente 50 mg) sobre as placas que foram incubadas por 24 horas a 37 °C.

A Fig. 51 ilustra de forma clara a ação bactericida das fibras frente às diferentes colônias de bactérias que foram analisadas. Após a incubação foram medidos os halos de inibição (círculos de inibição das colônias de bactéria no Agar MH) sendo obtidos os seguintes resultados resumidos na Tab. 7, comprovando a ação bactericida do composto EDGT+AU em *S. aureus* (lado direito) comparativamente à ação de fibras puras (EDGT) – lado esquerdo.



Figura 51. Halos de inbição resultantes da ação bactericida dos compósitos sintetizados.

Tabela 7. Resultados dos halos de inibição, para as diferentes colônias de bactérias analisadas, obtidos com asfibras de Eudragit[®] L-100 + ácido úsnico.

Bactéria	Halo
S. aureus 25923	10 mm
S. aureus 131	15 mm
S. aureus 118	10 mm
S. aureus 6538	5 mm
S. epidermidis	10 mm

Em suma, a referida patente reinvidica um novo método baseado na produção de fibras ultrafinas que atuam como agentes bactericidas de alto desempenho, aplicável a qualquer



método de preparação de agentes bactericidas a partir da técnica de eletrofiação envolvendo suportes poliméricos de poli (ácido metacrílico, metilmetacrilato) 1:1 e ácido úsnico.

Esta descrição da invenção é parte integrante do Pedido de Patente de Inovação depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), sob o nº BR1020140104372, em 30/04/2014.

CAPÍTULO 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A prospecção dos trabalhos relacionados ao processo de eletrofiação para a produção de fibras poliméricas revelou que a técnica vem se desenvolvendo ao longo de quatro séculos de pesquisa, com o particular aspecto que somente patentes nesta área são centenárias. As tendências atuais e os desafios futuros dessa área de estudo indicam que a técnica é bastante promissora em aplicações em nanotecnologia.

No que diz respeito à síntese e caracterização de micro/nanofibras de PVA pela técnica de eletrofiação, foi mostrado que estruturas mais regulares, sem a presença de grânulos (*beads*), podem ser obtidas pela interação do PVA com o surfactante TX-100. O aumento da quantidade de TX-100 dispersa na solução polimérica aprimorou o processo de eletrofiação e retornou uma produção de fibras com qualidade superior às produzidas com PVA puro além de oferecer uma maior cristalinidade a essas estruturas, como pôde ser comprovado com o aumento progressivo da entalpia de fusão.

A concentração ótima do surfactante requerida para tal fenômeno foi obtida nas proximidades do valor de saturação da tensão superficial da solução (em torno de 10% em massa), considerando-se a uniformidade da rede de fibras sintetizada nesta concentração.

Neste sentido, a inserção de TX-100 em soluções aquosas de PVA (nas proporções indicadas) introduziu importantes aspectos no desenvolvimento de novos métodos de produção e no melhoramento de aplicações específicas para a indústria, tais como componentes de curativos para feridas e bloqueadores solares.

Em um terceiro momento, foi analisada a influência do nível de agregação do copolímero dibloco PE-b-PEO na uniformidade de fibras de PVA produzidas por eletrofiação. Foi possível verificar que fibras livres de granulos (*beads*) foram obtidas na presença de PE-b-PEO na fase HCP (organização cilíndrica do surfactante, cerca de 35 % em massa do copolímero).

Como o PVA é amplamente utilizado para aplicações biomédicas (por exemplo, em curativos e matrizes para o carreamento de substâncias ativas), a eliminação dos grânulos minimizou a agregação dessas substâncias (que na maioria são fármacos) distribuindo-as de forma regular ao longo da rede fibrosa produzida, evitando que sejam liberadas no organismo com flutuações na concentração. Esse é um grande problema para as tecnologias que



trabalham nesse ramo e por isso a necessidade eminente de estudos que busquem soluções alternativas e que minimizem custos adicionais.

É importante destacar que a produção de fibras de PVA, sem defeitos e mais regulares, por meios não convencionais e de baixo custo, como é o caso da inserção do TX-100 e PE-b-PEO, é uma das alternativas oferecidas à indústria para suprir limitações dos parâmetros envolvidos no processo (como tensão elétrica aplicada e viscosidade da solução) em seus aparatos de eletrofiação.

Logo em seguida, foi desenvolvido um estudo teórico/experimental em eletrofiação que relacionou a tensão superfial da gota de solução polimérica com o diâmetro das fibras resultantes. A previsão teórica nos retornou a descrição de um novo parâmetro em eletrofiação, fisicamente interpretado como a capacidade de estiramento da gota na saída do capilar metálico sob a ação de um campo elétrico aplicado. Esse novo parâmetro influencia diretamente a síntese de micro/nanofibras poliméricas livres de defeitos e com menor diâmetro, como observado nos resultados. Este parâmetro pode ser explorado mais detalhadamente em uma gama de outros polímeros e surfactantes de modo a mapear, aperfeiçoar o uso de hidrogéis poliméricos em aplicações industriais envolvendo a produção de fibras com diâmetro controlado e livres de defeito, pela técnica de eletrofiação.

Com relação às aplicações propostas, o desenvolvimento de ideias simples e eficientes para sintetizar carreadores de fármacos pela técnica de eletrofiação que retardem o processo de liberação de fármacos pode ser obtido através da introdução de aditivos, tais como o copolímero em bloco PE-b-PEO. Esse surfactante polimérico contribui consideravelmente com efeitos retardantes de liberação em situações críticas como em meios de pH básico (onde o Eudragit[®] L-100 é bastante solúvel), sem modificar as características iniciais do fármaco.

Nesse sentido, a incorporação de aditivos de baixo custo, aliada à produção em massa de fibras por eletrofiação a partir do método de solução (em comparação com o método de eletrofiação coaxial), representa um procedimento promissor a ser aplicado na produção de veículos fibrosos para diversos fármacos, com ação prolongada no intestino. Esses resultados mostram a potencial possibilidade de estender a pesquisa explorando outras classes de fármacos e de Eudragit com dissolução característica em outros meios básicos (como no jejuno) e (ou) em meios ácidos (por exemplo, no estômago, utilizando o Eudragit[®] E-100).

Espera-se que o estudo de otimização das fibras de PVA, PVP e Eudragit[®] L-100 desenvolvidos aqui possa contribuir para o avanço de novos métodos de liberação de drogas *in vitro* e *in vivo*. Em adição, a grande variedade de aplicações do Eudragit[®] L-100 aliado ao



seu uso como matriz polimérica em eletrofiação sugere este estudo como inovador e extremamente importante como referência para pesquisas futuras na área.

Portanto, podemos comprovar que a conjunção entre ciência básica e aplicada à eletrofiação pode introduzir importantes aspectos relativos ao desenvolvimento de futuras tecnologias usando materiais híbridos, como é o caso dos compósitos com ação bactericida desenvolvidos neste trabalho.



REFERÊNCIAS

[1] C. E. Mora-Huertas, et al. Int. J. Pharm. 385 (2010) 113–142.

[2] Tong Lin. Nanofibers - Production, Properties and Functional Applications, 2011. Rijeka, Croácia: InTech, 2011. ISBN 978-953-307-420-7.

[3] Z. M. Huang, et al. Composites Sci and Tech 63 (2003) 2223–2253.

[4] Electrospinning Apparatus EC-DIG. IME Technologies. Disponível em:

http://www.imetechnologies.nl/Electrospinning-Apparatus-n263m338. Acesso em 15 de marco de 2014.

[5] Nanofiber Equipment.Nanospider[™] Electrospinning Technology. Disponível em:

http://www.elmarco.com/nanofiber-equipment/nanofiber-equipment/. Acesso em 23 de março de 2014.

[6] Nanofiber Electrospinning Unit from NaBond. NaBond Thechnology. Disponível em: http://www.nabond.com/Nanofiber%20electrospinning%20Unit%20from%20NaBond.html Acesso em:23 de março de 2014.

[7] ES Araújo, MLF Nascimento, HP de Oliveira, Fibres & Textiles in Eastern Europe, 21, 4(100): 39-43, 2013.

[8] Srivastava, Y. et al. Microfluid Nanofluid. 2007.

[9] Deng-Guang Yu, et al. J. Nanomaterials, 8 pages, 2014. 8p.

[10] Shen, X. Int. J. Pharm., 2011. 408, 200-207.

[11] USA, Patent No.1975504, 1934.

[12] USA Patent No. 2169962, 1939.

[13] USA, Patent No. 2187306, 1940.

[14] ZM Huang, YZ Zhang, M Kotaki, S Ramakrishna, Composites Science and Technology, 63 (15), 2003, 2223-2253.

[15] C Shin, G. G. Chase, D. H. Reneker, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 262, 2005, 211–215.

[16] MdS Islam, N Akter, MdR Karim, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 362, 2010, 117-120.

[17] HR Pant, MP Bajgai, C Yi, R Nirmala, KT Nam, W Baek, HY Kim, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 370, 2010, 87–94.

[18] Z Ma, H Ji, D Tan, Y Teng, G Dong, J Zhou, J Qiu, M Zhang, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 387, 2011, 57-64.

[19] YG Wu, Q An, JX Yin, T Hua, HM Xie, GT Li, H Tang, Colloid and Polymer Science, 286 (8-9), 2008, 897-905.

[20] TJ Sill, HA Von Recum, Biomaterials, 29 (13), 2008, 1989-2006.

[21] Taylor, G. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, A313 (1515), 1969, 453-475.

[22] AL Yarin, S Koombhongse, DH Reneker, Journal of Applied Physics, 90 (9), 2001, 4836-4846.

[23] SW Matthias, M Matthias, International Journal of Mass Spectrometry, 136 (2-3), 1994, 167-180.

[24] A Matusevičiūtė, A Butkienė, S Stanys, E Adomavičiūtė, Fibres and Textiles in Eastern Europe, 20, 2012, 21-25.

[25] Y Liu et al. Polym Int 57:632–636 (2008).

[26] Y Liu, J H He, JY Yu, HM Zeng, Polymer International, 57, 2008, 632-636.

[27] P Supaphol, O Suwantong, P Sangsanoh et al., Electrospinning of Biocompatible

Polymers and Their Potentials in Biomedical Applications, in: R Jayakumar, SV Nair (Eds.), Biomedical Applications of Polymeric Nanofibers, Springer, Berlin, 2012, 213-240.



- [28] AL Yarin. Free liquid jets and films: hydrodynamics and rheology. New York: Wiley, 1993.
- [29] VM Entov, LE Shmaryan. Fluid Dynamics 1997; 32(5): 696–703.
- [30] RH Magarvey, LE Outhouse. Journal of Fluid Mechanics 1962; 13: 151–157.
- [31] AL Huebner. Journal of Fluid Mechanics 1969; 38(4): 679–688.
- [32] R Jaeger, H Schonherr, J Vancso. Macromolecules 1996;29(23):7634-7636.
- [33] R Jaeger, M Bergshoef, C Batlle, H Schonherr, J Vancso. Macromolecular
- Symposium1998;127:141–150.
- [34] H Fong, I Chun, DH Reneker, Polymer, 40 (16), 1999, 4585-4592.
- [35] C Kriegel, KM Kit, DJ McClements, J Weiss, Food Biophysics, 4 (3), 2009, 213-228.
- [36] T Lin, HX Wang, HM Wang, XG Wang, Nanotechnology, 15, 2004, 1375-1381.
- [37] C Huang, S Chen, C Lai, DH Reneker, H Qiu, Y Ye et al. Nanotechnology, 17, 2006, 1558-1563.
- [38] L Yao, T Haas, A Guiseppi-Elie, GL Bowlin, DG Simpson, GE Wnek. Chem. Mater. 15, 2003, 1860-1864.
- [39] X Wang, X Chen, K Yoon, D Fang, BS Hsiao, B Chu. Environ. Sci. Technol. 39, 2005, 7684-7691.
- [40] B Kim, et al. Mater Lett 2005b;59:829-32.
- [41] Z Jun, et al. e-Polym 2003;9:1–9.
- [42] WK Son, et al. Polymer 2004c;45:2959–66.
- [43] A Koski, et al. Mater Lett 2004;58:493-7.
- [44] CS Ki, et al. Polymer 2005;46:5094–102.
- [45] X Geng, et al. Biomaterials 2005;26:5427–32.
- [46] TJ Sill, HAV Recum. Biomaterials 2008;29:1989–2006.
- [47] WW Zuo, et al. Polym Eng Sci 2005;45:704-9.
- [48] MM Demir, et al. Polymer 2002;43:3303–9 and
- [49] P Gupta, C Elkins, Polymer 2005;46:4799–810
- [50] C Mit-uppatham, Macromol Chem Phys 2004;205:2327–38.
- [51] DH Reneker, L Chun. Nanotechnology 996;7:216–23.
- [52] C Zhang, Eur Polym J 2005b;41:423–32.
- [53] SG Kumbar, SP Nukavarapu, R James, MV Hogan, CT Laurencin.
- Biomed Eng 2008;1: 68–78.
- [54] J Doshi, DH Reneker. J Electrost 1995;35:151-6.
- [55] DH Reneker, AL Yarin, H Fong, S Koombhongse. J Appl Phys 2000;87:4531-47.
- [56] YM Shin, MM Hohman, MP Brenner, GC Rutledge. 2001a;42:9955-67.
- [57] X Wang, IC Um, D Fang, A Okamoto, BS Hsiao, B Chu. Polymer 2005b;46:4853-67.
- [58] Li D, et. al. Adv Mater 2004;16:361-6.
- [59] ZZ Zhao, J Appl Polym Sci 2005;97: 466–74.
- [60] Jiang HL, Biomacromolecules 2004a;5: 326–33.
- [61] Zhang Y, et. al. Eur Polym J 2002;38:333-7.
- [62] Zeleny J. Phys Rev1914; 3: 69-91.
- [63] Zeleny J. Phy Rev 1917; 10:1-6.
- [64] Zeleny J. Electrical discharges from pointed conductors. Phys Rev1920; 16:102-125.
- [65] Taylor G. Electrically driven jets. Proc R Soc LondA 1969; 313: 453-475.
- [66] Drozin VG.The electrical dispersion of liquids as aerosols.*J Colloid Sci* 1955;10: 158-164.
- [67] Baumgarten PK. Electrostatic spinning of acrylic microfibers.*J Colloid Interf Sci*1971; 36: 71-79.
- [68] Doshi J and Reneker DH. Electrospinning. J Electrostat 1995; 35: 151-160.
- [69] Gañán AM. Phys Rev Lett1997; 79: 217-220.



- [70] Gañán AM. J Aerosol Sci1999; 30: 863-872.
- [71] Hohman MM, Shin YM, Rutledge GC and Brenner MP. Phys Fluids 2001; 13: 2201-2220.
- [72] Hohman MM, Shin YM, Rutledge GC and Brenner MP. Phys Fluids 2001; 13:2221-2236.
- [73] Wan YQ, Guo Q and Pan N. Int J Nonlinear Sci Num Simul 2004; 5: 5-8.
- [74] Yarin AL, Koombhongse S, Reneker DH. J Appl Phys 2001; 90: 4836-4846.
- [75] Yarin AL. J Appl Phys 2001; 89: 3018-3026.
- [76] Yarin AL, Chase GG, Liu W, Doiphode SV, Reneker DH. Aiche J 2006;52: 217-227.
- [77] Han T, Reneker DH, Yarin AL. Polymer2008; 49: 2160-2169.
- [78] Han T, Yarin AL, Reneker DH. Polymer 2008;49:1651-1658.
- [79] Reneker DH, Yarin AL, Fong H, Koombhongse S. J Appl Phys 2000; 87: 4531-4547.
- [80] Reneker DH and Yarin AL. Polymer2008; 49: 2387-2425.
- [81] Y Liu, H Antaya, C Pellerin, The Journal of Physical Chemistry B, 114 (7), 2010, 2373-2378.
- [82] DG Liu, PR Chang, MD Chen, QL Wu, Journal of Colloid and Interface Science, 354 (2), 2011, 637-643.
- [83] PT Jia, WA Yee, JW Xu, CL Toh, J Ma, XH Lu, Journal of Membrane Science, 376 (1-2), 2011, 283-289.
- [84] Jia J, et.al. J US China Med Sci 2007; 4:52–4.
- [85] Yu, D., et. al. Health 2009, 1, 67-75.
- [86] Khil MS, et. al. J Biomed Mater Res B 2003; 67:675-9.
- [87] Sun T, et. al. Tissue Eng 2005; 11:1023–33.
- [88] Duan B, et. al. J Biomater Sci Polym Ed 2004; 15:797-811.
- [89] Matthews JA, et.al. Biomacromolecules 2002; 3:232-8.
- [90] ChenZ, Mo X, Qing F. Mater Lett 2007;61:3490-4.
- [91] Boland ED, et. al. Poly (Glycolic Acid). In: Bowlin GL, Wnek GE, editors. Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering, vol. 2. NewYork: Marcel Dekker, Inc; 2004b. p. 1246-53.
- [92] Zong, X. Polymer 2003; 44:4959-67.
- [93] Wnek GE, Nano Lett 2003;3:213-6.
- [94] Zhang L, et. al. J Membr Sci 2008; 319:176-84.
- [95] Yoshimoto H, Biomaterials 2003;24: 2077-82.
- [96] Kenawy R, et. al. Biomaterials 2003;24: 907–13.
- [97] Ma ZW, J Membr Sci 2005;265:115–23.
- [98] Balakrishnan B, Jayakrishnan A. Biomaterials 2005; 26:3941-51.
- [99] Um IC, Fang DF, Hsiao BS, Okamoto A, Chu B. Biomacromolecules 2004; 5:1428–36.
- [100] Jingwei Xie, et al. Nanoscale, 2010, 2, 35.
- [101] Qianqian L, et al. Sensors and Actuators B: Chemical 2012: 161, 1, 967–972
- [102] Qianqian L, et al. Polymers 2013, 5, 1115-1157.
- [103] Hassan, CM, Peppas, NA. Adv. Polym. Sci. 2000, 153, 37-65.
- [104]Yan, F. Advance Journal of Food Science and Technology 5(8): 1073-1078, 2013.
- [105]Zamani, M.; et al. Int J Nanomedicine 2013:8 2997–3017.
- [106] J Šukytė, E Adomavičiūtė, R Milašius, J Bendoraitienė, PP Danilovas, Fibres &
- Textiles in Eastern Europe, 20, 2012, 16-20.
- [107] S Mollá, V Compañ, Journal of Membrane Science, 372 (1–2), 2011, 191–200.
- [108] Q Fu, Y Jin, X Song, J Gao, X Han, X Jiang, Q Zhao, D Yu, Nanotechnology, 21 (9), 2010, 5703-5707.
- [109] X Fang, H Ma, S Xiao, M Shen, R Guo, X Cao, X Shi, Journal of Materials Chemistry, 21, 2011, 4493-4501.



- [110] D Choa, N Hoepkerb, MW Frey, Materials Letters, 68, 2012, 293-295.
- [111] RS Barhate, S Ramakrishna, Journal of Membrane Science, 296 (1-2), 2007, 1-8.
- [112] JH Park, MR Karim, IK Kim, IW Cheong, JW Kim, DG Bae, JW Cho, JH Yeum,
- Colloid and Polymer Science, 288 (1), 2010, 115-121.
- [113] D Yang, Y Li, J Nie, Carbohydrate Polymers, 69 (3), 2007, 538-543.
- [114] Chowhan, Z.T. J. Pharm. Sci. 1980, 69, 1-4.
- [115] Chowhan, Z.T.; Amaro, A.A.; Ong, J.T.H. J. Pharm. Sci. 1992, 81, 290-294.
- [116] Jun, Y.B.; et.al. Kor. Pharm. Sci. 1989, 19, 123-128.
- [117] Forster, A.; et. al. J. Pharm. Pharmacol. 2001, 53, 303-315.
- [118] Jun, Y.B.; et.al. Kor. Pharm. Sci. 1989, 19, 123-128.
- [119] S.-Y. Lin, C.-M. Liao and G.-H. Hsiue, Polym. Degrad. Stab. 1995, 47, 299.
- [120] M.A. Alhnan, S. Murdan and A.W. Basit. Int. J. Pharm. 2011, 416, 55.
- [121] Rowe, CR; et. al. Hand book of pharmaceutical excipients. 3. ed. Londres: Pharmaceutical Press.
- [122] X. Shen et al. Int J Pharm 408 (2011) 200–207.
- [123] Y. Zhang et al. Bioresource Tech 101 (2010) 3153-3158.
- [124] Moura, M.P.S. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2008. v. 44, 4, 2008, 621-628.
- [125] J. Zeleny. Phys.Rev. 3 (1914) 69-91.
- [126] N. Tucker, J. Stanger, M. P. Staiger, H. Razzaq, K. Hofman. J. Eng. Fiber Fabr. 7 (2012) 63-73.
- [127] J. F. Cooley. Improved Methods of and Apparatus for Electrically Separating the Relatively Volatile Liquid Component from the Component of Relatively Fixed Substances of Composite Fluids. United Kingdom Patent G.B. 6,385 (1900).
- [128] A. Formhals. Process and Apparatus for Preparing Artificial Threads. US Patent 1,975,504. (1934).
- [129] S. Ramakrishnaa, K. Fujihara, W.-E. Teo, T. Yong, Z. Ma, R. Ramaseshan. Electrospun nanofibers: Solving Global Issues. Mater. Today 9 (2006) 40-50.
- [130] E. S. Araujo, M. L. F. Nascimento, H. P. de Oliveira. Fibres & Textiles in Eastern Europe 21 (2013) 39-43.
- [131] Z.-M. Huang, Y.-Z. Zhang, M. Kotaki, S. Ramakrishna. Composites Sci. Tech. 63 (2003) 2223-2253.
- [132] C. M. Rogers, G. E. Morris, T. W. A. Gould, R. Bail. S. Toumpaniari, H. Harrington, J.
- E. Dixon, K. M. Shakesheff, J. Segal, F. R. A. J. Rose. Biofabrication 6 (2014) 035003.
- [133] X.-H.Qin, S.-Y.Wang. J. App.Polym. Sci.102 (2006) 1285-1290.
- [134] A. H. P. de Oliveira, J. A. S. Moura, H. P. de Oliveira. Polimeros, 23 (2013) 196-200.
- [135] M. L. F. Nascimento. World Patent Information 37 (2014) 48-53.
- [136] M. L. F. Nascimento. World Patent Information, to be published.
- [137] N. Bhardwaj, S. C. Kundu. Biotech. Adv. 28 (2010) 325-347.
- [138] R. P. Feynman. There's Plenty of Room at the Bottom. J. Microelectromech. Systems 1 (1992) 60-66.
- [139] Bangham, A.D.; Horne R. W. J. Mol. Biol. 1964, 8, 660-668.
- [140] Nimesh, S.; et al. Int. J. Pharm. 2006; 323: 146-152.
- [141] Soppimath, K.; et. al. J. Controlled Release, 2001; 70: 1-20.
- [142] Jung, T.; et. al. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2000; 50: 147-160.
- [143] Italia, J.L. J. Controlled Release, 2007; 119(2): 197-206.
- [144] Sahoo, S.K.; Labhasetwar V. Drug Discovery Today, 2003; 8(24): 1112-1120.
- [145] Panyam, J.; Labhasetwar, V. Adv Drug Delivery Rev, 2003; 55(3): 329-347.
- [146] L. Giovanelli, et.al. Int. J. Pharm., 2005, 293, 225.
- [147] V.R. Babu, K.S.V. Krishma and Y.I. Lee. Polym. Bull., 2010, 65, 157.



[148] N. Isiklan, et. al. Carbohyd. Polym., 2011, 84, 933.

[149] K.L.A. Chan; S.G. Kazarian., Mol.Pharm. 2004, 1(4), 331.

[150] L. Zhu, L. Wong; L. Yu, Mol. Pharm., 2008, 5(6), 921.

[151] D. Grooff, W. Liebenberg and M.M. de Villiers., J. Pharm. Sci. 2011, 100(5), 1944.

[152] J. Huang, R.J. Wigent; J.B. Schwartz J. Pharm.Sci., 2008, 97(1), 251.

[153] K. Homberg, et al. Surfactants and polymers in aqueous solutions. 2 ed. Nova York: John Wiley & Sons, 2003.

[154] E. R. De Macedo. Fotofísica das rodaminas B e 6G: processos fotocatalíticos e de engrandecimento da fluorescência. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais). Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF. 69 f. 2012.

[155] M. Fanun. Microemulsions: Properties and Applications. Taylor & Francis, EUA, 2009.

[156] D. I. Bauer. An Introduction to Polymer Physics. Cambridge University, Inglaterra, 2002.

[157] W. D. Callister. Materials Science and Engineering: An Introduction. 6 ed. Nova York: John Wiley & Sons, 2003.

[158] D. I. Bower. An Introduction to Polymer Physics. Nova York: Cambridge University Press, 2002.

[159] Araújo, E. S. de Oliveira, H. P. Electrical Properties of Polythylene-b-Polyethylene Oxide Diblock Copolymer: Segregation and Development of Nanowires. In: BLOCK

COPOLYMERS: Phase Morphology, Material Applications and Future Challenges. New York: Nova Publishers, 2014. ISBN: 978-1629486253.

[160] P. L. Soo, A. Eisenberg. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 2004. 42, 923-938.

[161] L. Sun, Y. Liu, L. et. al. Macromolecular Rapid Communications, 2004. 25, 853-857. [162] M. W. Matsen, M. Schick. Physical Review Letters, 1994. 72(16), 2660-2663.

[163] K. J. Hanley, T. P. Lodge. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 1998. 36(17), 3101-3113.

[164] B. Yu, B. Li, et. al. Journal of Chemical Physics, 2005. 123, 234902-1-7.

[165] M. W. Matsen. Journal of Physics: Condensed Matter, 2002. 14(2), R21-R47.

[166] D. A. Hajduk, et. al. The Journal of Physical Chemistry B, 1998. 102(8), 1356-1363.

[167] Park, J. Y.; Lee, I. H.; Bea, G. N. Journal of Industrial and Engineering Chemistry 14 (2008) 707-713.

[168] DeHoff RT and Rhines FN (Eds.). Quantitative Microscopy.New York: McGraw-Hill, 1968.

[169] Kolmogorov AN. Inst ItalAtti Giorn1933;4: 83-91.

[170] Gosset WS. Biometrika1908; 6: 1-25.

[171] Fisher RA. Metron1925:5: 90-104.

[172] Tan SH, Inai R, Kotaki M, Ramakrishna S. Polymer 2005; 46: 6128-6134.

[173] RK Tubbs, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 3 (12), 1965, 4181-4189.

[174] MdS Islam, MdR Karim, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 366, 2010, 135-140.

[175] Martuscelli, E.; Pracella, M. & Crispino, L. Polymer, 24, p.693 (1983). http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861(83)90005.

[176] Wunderlich, B. Macromolecular Physics. Vol. 3. Crystal Melting. New York:

Academic Press, (1980).

[177] Araújo, E. S.; et al. Eur Polym J 2010, 46, 1854-1859.



- [178] B. Li, J. He, D. G. Evans, X. Duan. International Journal of Pharmaceutics, 287 (2004) 89-95.
- [179] F. Siepmann, A. Hoffmann, B. Leclercq, B. Carlin, J. Siepmann. J. Control Release 119 (2007) 182–189.
- [180] M. Rodriguez, J. L. Vila-Jato, D. Torres. Journal of Controlled Release, 1998, 55(1), 67-77.
- [181] C. Damgé, P. Maincent, N. Ubrich. Journal of Controlled Release, 2007, 117(2), 163-170.
- [182] M. Ashford, J. T. Fell, D. Attwood, P. J. International Journal of Pharmaceutics, 91 (1993), 241-245.
- [183] H.P. de Oliveira, J.J.F. Albuquerque Jr., C. Nogueiras, J. Rieumont, International Journal of Pharmaceutics 366 (2009) 185–189.
- [184] H.P. de Oliveira, G.F. Tavares, C. Nogueiras, J. Rieumont. International Journal of Pharmaceutics 380 (2009) 55–61.
- [185] A. Akhgari, Z. Heshmati, B. S. Makhmalzadeh. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2013, 3(1), 85-90.
- [186] D. –G. Yu, Y. Xu, Z. Li, L. -P. Du, B. -G. Zhao and X. Wang. Journal of Nanomaterials, vol. 2014, Article ID 967295, 8 pages, 2014.
- [187] Z. Xiang, P. Sarazin, B. D. Favis. Biomacromolecules vol. 10, pp. 2053-2066, 2009.
- [188] A. Rösler, G. W. M. Vandermeulen, H.-A. Klok. Advanced Drug Delivery Reviews vol. 64, pp. 270-279, 2012.
- [189] M. L. Adams, A. Lavasanifar, G. S. Kwon. Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 92, no. 7, pp.1343-1355, 2003.
- [190]. B. Barros Neto, I. S. Scarminio, R. E. Bruns. Como fazer experimentos: aplicações na ciência e na indústria. 4 ed. Porto Alegre: Boohman, 2010. 414 p.
- [191] X. Zheng, Q. Xu, L. He, N. Yu, S. Wang, Z. Chen and J. Fu. The Journal of Physical Chemistry B, vol. 115, no. 19, pp. 5815-5826, 2011.
- [192] T. M. M. Santos, P. H. Oliveira Jr., L. A. A. Ribeiro, e H. P. de Oliveira. Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research, vol. 4, no. 1, pp. 63-71, 2014.
- [193] M. Bharathi, S. C. Prasad, R. L. Eswari, S. W. Raja, R. T. Allena, S. B. Raj, and K. B. Reddy. Der Pharmacia Sinica, vol.3, no. 5, pp. 516-525, 2012.
- [194] Y. Lalitha, P. K. Lakshmi. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v. 3, pp.41-46, 2011.
- [195] N. Kanagathara, P. Shenbagarajan, C. E. Jeyanthi, M. Thirunavukkarasu. International Journal of Pharmacy and Biological Sciences, vol. 1, pp. 52-56, 2011.
- [196] T. Sharkawi, E. Ruiz, T. Cacciaguerra, M. Domurado, B. Bataille. Macromolecular Symposium v. 336, pp. 47–52, 2014.
- [197] S.-Y. Lin, C. –M. Liao, G.-H. Hsiue. *Polymer*, vol. 36, no. 16, pp. 3239-3241, 1995. [198] M. Sharma, V. Sharma, A. K. Panda, D. K. Majumdar. Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, vol. 131, no. 5, pp. 697-709, 2011.
- [199] D. Grooff, M. M. De Villiers, W. Liebenberg. Thermochimica Acta, vol. 454, p. 33-42, 2007.
- [200] K. Kosmisdis, P. Argyrakis and P. Macheras. Pharmaceutical Research, vol. 20, 7, p. 988-995, 2013.


APÊNDICE A – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DECORRENTE DA TESE

1. E. S. Araujo, M. L. F. Nascimento, H. P. de Oliveira. Influence of Triton X-100 on PVA Fibres Production by the Electrospinning Technique. Fibres & Textiles in Eastern Europe, 21, 39-43, 2013.

2. E. S. Araújo, H. P. de Oliveira. Electrical Properties of Polythylene-b-Polyethylene Oxide Diblock Copolymer: Segregation and Development of Nanowires. In: BLOCK COPOLYMERS: Phase Morphology, Material Applications and Future Challenges. New York: Nova Publishers, 2014. ISBN: 978-1629486253.

3. E. S. Araújo, H. P. de Oliveira, C. A. L. Machado, M. M. Costa, E. C. G. Pereira. Nanofibras com ação bactericida à base poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 e ácido úsnico. Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, 2014. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020140104372. Depósito: 30/04/2014.

4. E. S. Araujo, M. L. F. Nascimento, H. P. de Oliveira. Influence of surface tension on formation of electrospun fibers of poly (vinyl alcohol) and poly (vinyl pyrrolidone). In: XIII Encontro da SBPMat, 2014, João Pessoa - PB. Anais do XIII Encontro da SBPMat. João Pessoa - PB, 2014.

5. F. Costa, E. S. Araújo, M. L. F. Nascimento, H. P. de Oliveira. Electrospun fibers of enteric polymer for controlled drug delivery. International Journal of Polymer Science, Artigo ID 902365, 1-9, 2015.

6. M. L. F. Nascimento, E. S. Araújo, E. R. Cordeiro, A. H. P. de Oliveira, H. P. de Oliveira. A Literature Investigation about Electrospinning and Nanofibers: Historical Trends, Current Status and Future Challenges. Recent Patents on Nanotechnology, 2015. (aceito para publicação).



UFBA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA ESCOLA POLITÉCNICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA INDUSTRIAL - PEI

Rua Aristides Novis, 02, 6º andar, Federação, Salvador BA CEP: 40.210-630 Telefone: (71) 3283-9800 E-mail: pei@ufba.br Home page: http://www.pei.ufba.br