

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS PARA A SUSTENTABILIDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

JOÃO OTÁVIO FERREIRA

**SÍNTESE DE MICROFIBRAS BIOPOLIMÉRICAS DE
ZEÍNA/HIDROXIPROPILMETILCELULOSE E NANOFIBRILA PARA
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

SOROCABA

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS PARA A SUSTENTABILIDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

JOÃO OTÁVIO FERREIRA

**SÍNTESE DE MICROFIBRAS BIOPOLIMÉRICAS DE
ZEÍNA/HIDROXIPROPILMETILCELULOSE E NANOFIBRILA PARA
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos
Materiais (PPGCM) – Universidade Federal de
São Carlos, Campus Sorocaba – para obtenção
do título de Mestre em Ciência dos Materiais

Orientação: Prof.^a Dr.^a Kelly Roberta Francisco
Muruci de Paula

Coorientação: Dr.^a Maíra Peres Ferreira Duarte

SOROCABA

2022

Ferreira, João Otávio

Síntese de microfibras biopoliméricas de zeína/hidroxipropilmetilcelulose e nanofibrila para liberação controlada de fármacos / João Otávio Ferreira -
- 2022.
86f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba
Orientador (a): Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula
Banca Examinadora: Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula, Tatiana Santana Ribeiro, Lia Beraldo da Silveira Balestrin
Bibliografia

1. Polímeros e biopolímeros. 2. Microfibras por eletrofição. 3. Sistema de liberação de fármacos. I. Ferreira, João Otávio. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano -
CRB/8 6979



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências e Tecnologias Para a Sustentabilidade
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato João Otávio Ferreira, realizada em 09/09/2022.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula (UFSCar)

Profa. Dra. Tatiana Santana Ribeiro (UFSCar)

Profa. Dra. Lia Beraldo da Silveira Balestrin (IFRS)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à Ciência e a todos que a fazem com muito trabalho e dedicação, que possibilitam assim o desenvolvimento humano e tecnológico, que nos levam em frente até nos momentos mais difíceis nos quais ela se mostra como nossa luz. Dedico também a minha família e a todos que de certa forma estão próximos a mim em todos esses momentos, por acreditarem em mim e sustentarem meus sonhos e meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

A construção e desenvolvimento deste trabalho se fez possível, em grande parte, por todo apoio e colaboração de um conjunto de pessoas que muito fizeram por mim durante minha caminhada nesse sonho.

Inicialmente, agradeço à minha família, à minha mãe Gláucia, ao meu pai Marcelo, à minha irmã Marcela, minha sobrinha Alice e à minha noiva Larissa, por todo apoio. Por sustentarem, incentivarem e acompanharem mais uma vez a realização dos meus sonhos e, sobretudo dos meus objetivos, ao decorrer não só de minha formação acadêmica, mas de toda a minha vida. Vocês, com certeza, são a base das minhas forças e do meu desejo de sempre continuar.

Agradeço à Prof.^a Dr.^a Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula por, em todo esse tempo, ser mais do que uma simples educadora, por, não somente me inspirar, como também me encorajar, ajudar e buscar meios necessários para que a realização deste sonho, inicialmente tão distante, se tornasse possível. Obrigado por todo empenho, pelas chances e por acreditar em mim, por me proporcionar as possibilidades e os caminhos que me levaram a ser hoje, grande parte, do que sou como cientista e professor. Agradeço imensamente por todas as portas que me ajudou a abrir e também a conseguir as chaves para aquelas que pareciam trancadas.

Agradeço a todos os professores e professoras que fizeram parte da minha caminhada até aqui, são vocês os responsáveis por toda troca, socialização e apropriação de conhecimentos, habilidades e pensamentos que fizeram de mim o que sou hoje. Agradeço de forma geral a todos os funcionários da universidade pelos trabalhos prestados a mim e ao povo brasileiro e que torna possível a existência dessas instituições. À secretaria por toda a paciência e atenção sempre que necessárias e pelo grande auxílio nas questões administrativas. Agradeço à UFSCar por ser, ao longo desses anos, a instituição que tornou possível a realização dos meus objetivos e formações acadêmicas. Agradeço ao LabES² por todo apoio, ajuda e amizades construídas ao longo dessa caminhada.

Agradeço também a CAPES pela existência do Programa, bem como a ela e a FAPESP pelos auxílios financeiros do nosso laboratório de pesquisa.

E agradeço pôr fim aos meus amigos que possibilitaram momentos de divertimento e relaxamento ao longo dessa caminhada nem sempre tão simples e fácil.

A todos, meu mais sincero Obrigado!

João Otávio Ferreira

“São nossas escolhas as que melhor definem o que
somos, muito mais que nossas habilidades”

Alvo Dumbledore (J.K. Rowling)

RESUMO

A presente dissertação de mestrado objetivou o desenvolvimento de microfibras eletrofiadas formadas por hidroxipropilcelulose acetato succinato (HPMC-AS), zeína e nanofibrila de celulose para serem utilizadas na liberação dos fármacos metronidazol (MDZ) e benzoato de metronidazol (BMDZ), os quais auxiliam no tratamento de doença periodontal. A morfologia, a composição química e a cristalinidade das membranas foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), infravermelho (FTIR) e difração de Raios-X (DRX), respectivamente. O comportamento térmico das fibras foi investigado por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TGA). Ademais, o perfil de liberação das drogas a partir das fibras poliméricas e a cinética de liberação dos fármacos também foram avaliados. Os resultados mostraram que microfibras sem defeitos, amorfas e com diâmetros de 1,689; 1,298; 1,395 μm foram produzidas a partir das proporções HPMC-AS/zeína de 40/60, 50/50 e 60/40 (% m/m), respectivamente. As microfibras obtidas a partir da proporção HPMC-AS/zeína 60/40 (% m/m) apresentaram o menor diâmetro médio e menos defeitos superficiais, sendo essa a proporção escolhida para a construção dos sistemas de liberação. Entretanto, após a adição dos fármacos verificou-se uma ampla cristalização dos mesmos na superfície do material e a formação de fibras com muitos defeitos. Assim, nanofibrilas de celulose foram adicionadas a esse sistema, produzindo fibras sem defeitos, semi-cristalinas com diâmetro médio de 1,968; 1,076; 1,510 μm para os sistemas contendo 20% MDZ/20% BMDZ, 40% MDZ e 40% BMDZ, respectivamente. Os resultados de FTIR, DRX e DSC sugerem o estabelecimento de interações intermoleculares via ligação de hidrogênio entre as cadeias poliméricas e os fármacos, com diminuição da temperatura de fusão dos cristais dos fármacos presentes nas fibras. Os ensaios de liberação dos fármacos a partir das fibras contendo 40% de cada droga mostraram uma rápida liberação do MDZ nas primeiras 6h (80%), enquanto o BMDZ mostrou uma liberação mais lenta (30%). Para a membrana contendo 20% de cada droga, verificou-se uma diminuição na liberação dos fármacos com a manutenção de 55% de liberação por pelo menos 5 dias, concomitantemente com quantidades terapêuticas suficientes nas primeiras horas de liberação (40%). Ou seja, as fibras eletrofiadas de HPMC-AS, zeína e nanofibrila de celulose contendo os fármacos metronidazol e benzoato de metronidazol apresentam-se como um sistema que dispõe uma liberação imediata das drogas para o tratamento inicial da periodontite e uma liberação lenta para a manutenção dos fármacos no trato oral por horas/dias. **Palavras-chave:** fibras; eletrofiação; hidroxipropilcelulose acetato succinato; zeína; nanofibrila de celulose; metronidazol; benzoato de metronidazol.

ABSTRACT

This master's thesis aimed to develop electrospun microfibers formed by hydroxypropylcellulose acetate succinate (HPMC-AS), zein and cellulose nanofibril to be used in the release of metronidazole (MDZ) and metronidazole benzoate (BMDZ), which are important drugs in the treatment of periodontal disease. The morphology, chemical composition and cristalinity of the membranes were analyzed by scanning electron microscopy (SEM), infrared (FTIR) and X-ray diffraction (XRD), respectively. The termal behavior of the fibers was investigated by differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (TGA). Furthermore, the drug release profile and the kinetic mechanism were also evaluated. The results showed that microfibers were produced without defects, amorphous and with average diameters of 1,689; 1,298 and 1,395 μm μm for membranes formed by HPMC-AS/zein in the proportion of 40/60, 50/50 and 60/40 (% w/w), respectively. Microfibers formed by HPMC-AS/zein 60/40 presented the smallest average diameter and fewer defects on their surface, which is the reason this system was chosen for drug delivery purposes. However, after addition of the drugs, extensive crystallization of the drugs was visualized on the fiber surface and also many deffects were produced. Thus, cellulose nanofibrils were added to this system, producing defect-free and semi-crystalline fibers with an average diameter of 1,968; 1,076 and 1,510 μm for systems containing 20% MDZ / 20% BMDZ, 40% MDZ and 40% BMDZ, respectively. FTIR, XRD and DSC results suggested intermolecular interactions via hydrogen bonding among polymeric chains and the drugs, with a decrease in the melting temperature of the drug crystals present in the fibers. Drug release profile from fibers containing 40% of each drug showed a fast release of MDZ molecules in the first 6h (80%), while BMDZ showed a slower release (30%). For the membrane containing 20% of each drug, the drug release decreased with maintenance of 55% for at least 5 days, concomitantly with suficiente therapeutic amounts of the drugs in the first hours (40%). In other words, electrospun fibers of HPMC-AS, zein and cellulose nanofibril containing metronidazole and metronidazole benzoate are strategic materials that provides na immediate release of the drugs for the initial treatment of periodontitis and a slow release for the maintenance of drugs in the oral tract for hours/days.

Keywords: fibers; electrospinning; hydroxypropylcellulose acetate succinate; zein; cellulose nanofibril; metronidazole; metronidazole benzoate.

LISTA DE SIGLAS

- 1A – sistema 60/40% HPMC-AS/Zeína com 20%MDZ+20%BMDZ + 1% nanofibrilas
- 1A_{nw} – sistema 60/40% HPMC-AS/Zeína com 20%MDZ+20%BMDZ sem nanofibrilas
- 1B – sistema 60/40% HPMC-AS/Zeína com 40%MDZ + 1% nanofibrilas
- 1C – sistema 60/40% HPMC-AS/Zeína com 40%BMDZ + 1% nanofibrilas
- BMDZ – benzoato de metronidazol (fármaco)
- CEM – concentração eficaz mínima
- CNC – celulose nanocristalina
- CNF – celulose nanofibrilada
- CTM – concentração tóxica mínima
- DSC – análise de calorimetria exploratória diferencial
- EC – etilcelulose
- EF – eletrofição
- FFSO – forma farmacêutica sólida
- FTIR – análise de infravermelho por transformada de Fourier
- H₂SO₄ – ácido sulfúrico
- HPMC – hidroxipropilmetil celulose
- HPMC-AS – hidroxipropilmetil celulose acetato succinato
- KBr – brometo de potássio
- MDZ – metronidazol (fármaco)
- MEV – análise de microscopia eletrônica de varredura
- PA – princípio ativo
- PCL – policaprolactona
- PEO – poli (óxido de etileno)
- PVA – álcool polivinílico
- SLF – sistemas de liberação de fármacos
- TGA – análise de termogravimetria
- XRD – análise de difração de raio-X

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação estrutural molecular da α -zeína (22kDa)	16
Figura 2 – Representação estrutural molecular da unidade repetitiva do HPMC – AS	18
Figura 3 – Perfis de liberação em diferentes condições de administração do fármaco	20
Figura 4 – Fórmula estrutural do Metronidazol (MDZ)	26
Figura 5 – Fórmula estrutural do Benzoato de Metronidazol (BMDZ)	26
Figura 6 – Esquema da anatomia dental/periodontal relevante à aplicação de sistemas de liberação na bolsa periodontal para o tratamento de patologias	27
Figura 7 – Esquematização do sistema de eletrofiação	29
Figura 8 – Exemplo de MEV que apresenta defeitos de grânulo na morfologia das fibras	30
Figura 9 – Foto do aparato experimental utilizado nos experimentos de eletrofiação	36
Figura 10 – Foto do aparato experimental utilizado nos ensaios de liberação <i>in vitro</i> . A-Saída de água, B-Entrada de água e C-Coleta de alíquotas	37
Figura 11 – Exemplo de disco de amostra inserida no ensaio de liberação <i>in vitro</i>	37
Figura 12 – Espectro de FTIR obtido para a zeína em forma de pó	39
Figura 13. Difratoograma de raio-X obtivo pela análise da zeína em pó	40
Figura 14. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial obtida para a zeína em pó	41
Figura 15. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para a zeína em forma de pó	42
Figura 16. Espectro de FTIR obtido para o HPMC-AS em forma de pó	43
Figura 17. Difratoograma de raio-X obtivo pela análise do HPMC-AS em pó	44
Figura 18. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial obtida para o HPMC-AS pó	44
Figura 19. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para o HPMC-AS em forma de pó	45
Figura 20. Espectro de FTIR obtido para o MDZ em forma de pó	46
Figura 21. Difratoograma de raio-X obtivo pela análise do MDZ em pó	47
Figura 22. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial obtida para o MDZ em pó	48
Figura 23. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para o MDZ em forma de pó	48
Figura 24. Espectro de FTIR obtido para o BMDZ em forma de pó	49
Figura 25. Difratoograma de raio-X obtivo pela análise do BMDZ em pó	50
Figura 26. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial obtida para o BMDZ em pó	51
Figura 27. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para o BMDZ em forma de pó	51
Figura 28. Fluxograma do processo de produção das fibras para teste de composição e concentração	54
Figura 29. Parte do equipamento utilizado para a eletrofiação após a formação das fibras	55

Figura 30. Amostra da fibra 60/40% HPMC-AS/Zeína coletada após a síntese	56
Figura 31. Microscopia óptica da amostra 60/40% HPMC-AS/Zeína após a síntese	56
Figura 32. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de fibras nas concentrações 60/40%, 50/50% e 40/60% - HPMC-AS/Zeína	57
Figura 33. Difratoograma de raio-X obtidos pelas análises dos sistemas 60/40%, 50/50% e 40/60% - HPMC-AS/Zeína	58
Figura 34. (A) Curva de (DSC) obtida para os sistemas 60/40%, 50/50% e 40/60% - HPMC-AS/Zeína e (B) ampliação dos pontos de A que representam a faixa das Tgs das amostras	59
Figura 35. Curva de TGA dos sistemas 60/40, 50/50 e 40/60% - HPMC-AS/Zeína	60
Figura 36. Micrografias de MEV obtidas pelas análises das amostras 40/60% (A1 e A2), 50/50% (B1 e B2) e 60/40% (C1 e C2) – HPMC-AS/Zeína	61
Figura 37. Histogramas da variação de diâmetro das fibras representando, da esquerda para a direita, respectivamente os sistemas 40/60% (A), 50/50% (B) e 60/40% (C)	62
Figura 38. Fluxograma do processo de produção das fibras para liberação dos fármacos	66
Figura 39. Espectros de FTIR obtidos para as amostras dos sistemas de liberação (60/40% HPMC-AS/zeína +0,5 PEO +1% nanofibrila) com: 1A (20%MDZ+20%BMDZ), 1B (40%MDZ) e 1C (40%BMDZ)	67
Figura 40. DRX obtidos pelas análises dos sistemas de liberação 1A, 1B e 1C	69
Figura 41. Curvas de DSC obtidas para os sistemas de liberação 1A, 1B e 1C	70
Figura 42. Curvas de termogravimetria obtidas para os sistemas de liberação 1A, 1B e 1C ..	70
Figura 43. Micrografias de MEV das amostras dos sistemas de liberação 1A, 1B e 1C	71
Figura 44. Histogramas da variação de diâmetro das fibras nos sistemas 1A, 1B e 1C	72
Figura 45. Micrografias de MEV obtidas das amostras do sistema de liberação 1C, (A) com adição de nanocelulose e (B) sem adição de nanocelulose	73
Figura 46. Perfis de liberação em MDZ para os sistemas 1A, 1B e 1C e 1A _{WN}	74

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 Biopolímeros	14
2.2 A utilização de biopolímeros na liberação controlada de fármacos	14
2.3 A zeína: estrutura e propriedades	15
2.4 Hidroxipropilmetilcelulose Acetato Succinato (HPMC – AS).....	17
2.5 As nanoceluloses	18
2.6 O perfil de liberação de um fármaco em um meio polimérico	19
2.7 Modelos cinéticos de liberação de fármacos	24
2.8 Metronidazol e Benzoato de Metronidazol no tratamento de doenças periodontais	25
2.9 Eletrofiação: aspectos gerais da técnica e seus parâmetros	27
2.10 Justificativa da escolha dos polímeros na composição dos sistemas do trabalho	31
2.11 Apontamentos gerais de justificativa da pesquisa	32
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo Geral	34
3.2 Objetivos Específicos	34
CAPÍTULO 4. PRINCÍPIOS METODOLÓGICOS	35
4.1 Reagentes utilizados no desenvolvimento do trabalho.....	35
4.2 Análises e técnicas utilizadas no desenvolvimento do trabalho	35
<i>Técnica de eletrofiação utilizada para síntese das fibras</i>	35
<i>Metodologia ensaio de liberação de fármacos in vitro</i>	36
<i>Análises de Infravermelho (IR)</i>	38
<i>Análises de Difração de Raios-X (XRD)</i>	38
<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	38
4.3 Caracterização da composição química e comportamento térmico dos reagentes	39
CAPÍTULO 5. A ELETROFIAÇÃO E ESCOLHA DO SISTEMA	52

5.1 Preparo das soluções padrões dos sistemas de nano/microfibras	52
5.2 Preparação dos sistemas de nano/microfibras	52
5.3 A eletrofiação dos sistemas de nano/microfibras	55
5.4 Caracterização das micro/nanofibras: resultados e discussões.....	57
5.5 A escolha do sistema polimérico	62
CAPÍTULO 6. O SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	64
6.1 Apontamentos iniciais no preparo dos sistemas de liberação de fármacos	64
6.2 Preparação dos sistemas de liberação de fármacos	64
6.3 Caracterização dos sistemas de liberação de fármaco: resultados e discussões	67
CAPÍTULO 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de tecnologias que apresentem melhor eficiência na aplicação e simultaneamente menor agressividade ao ser humano e ao planeta têm mostrado significativo crescimento nos últimos anos. Dentre estes, o controle dos processos de auto-ordenamento, como a micro e nanoencapsulação, tem ganhado espaço e reflete a crescente demanda de inovações que requerem uma ação específica e direcionada de determinadas substâncias nos mais diversos sistemas (NGOZI; MILAM, 2013; HENNEQUIN et al., 2013; PREKAS et al., 2013; JAKKO et al., 2013). Existem muitos métodos dispostos ao controle de processos de organização de partículas, dentre os quais podemos citar a sedimentação, a transição de molhabilidade em filmes, a adsorção, a bioespecificidade e os campos de força externos. (HENNEQUIN et al., 2013; PREKAS et al., 2013).

Destaca-se no presente trabalho a aplicação de campos elétricos, uma técnica promissora de obtenção de materiais altamente organizados e orientados que podem apresentar propriedades funcionais que se adequam aos mais variados tipos de tecnologia. (MAUROY et al., 2015; BATRA; UNSAL; CAKMAK, 2014). Através da aplicação desses campos é possível sintetizar nano e microfibras capazes de agir como veículos na liberação modificada de moléculas de fármaco. Desta forma, é aqui proposto o estudo de fibras de zeína, hidroxipropilmetilcelulose Acetato Succinato e nanocelulose sintetizadas pela aplicação de campo elétrico através da técnica denominada eletrofiação. O material se destinará a veiculação dos fármacos Metronidazol e Benzoato de Metronidazol, utilizados como drogas no tratamento de diversas doenças, dentre as quais destacam-se os problemas periodontais (ZAMANI et al., 2010).

Destarte, o desenvolvimento deste documento concentra um campo relativamente novo de pesquisas e com grandes potencialidades para aplicação e intensificação de processos de extrema importância. O material em questão busca melhorias na veiculação e aplicação dos medicamentos que são amplamente utilizados na área odontológica estando diretamente relacionado a questões de saúde pública. Tais aspectos concretizam a importância desta pesquisa e de outros projetos que visem à inovação tecnológica na área de materiais e biomateriais.

CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Biopolímeros

Os polímeros¹ possuem um papel de grande importância na aplicação de tecnologias que permeiam diversas áreas, das quais podemos citar a medicina, a agricultura, a construção civil e muitas outras. Apesar de, por muito tempo, o ser humano ter utilizado o petróleo como principal fonte de obtenção dos polímeros, esse cenário sofre cada vez mais mudanças provocadas por relações políticas internacionais e principalmente a crescente preocupação com o meio ambiente e os impactos causados por nossas interferências (CALLISTER; RETHWISH, 2018; ATKINS; JONES, 2012; BORSCHIVER; ALMEIDA; ROITMAN, 2008; VELDE; KIEKENS, 2002).

Os biopolímeros são estruturas poliméricas oriundas de organismos vivos e que possuem características próprias como a biodegradabilidade e biocompatibilidade, parâmetros estes que os tornam de grande interesse nas mais variadas aplicações. As principais fontes de obtenção dessas macromoléculas são as fontes renováveis de carbono que podem ser encontradas de grandes a pequenas culturas (cana-de-açúcar, soja, milho, derivados dos anteriores, dentre outros). Os processos de cultivo e produção podem ser destinados diretamente à fabricação dos biopolímeros como matéria-prima, entretanto é comum que estes sejam obtidos, também, como um subproduto em outros processos que não o direto (BORSCHIVER; ALMEIDA; ROITMAN, 2008; VELDE; KIEKENS, 2002). Isso, por sua vez, leva à utilização desses compostos em materiais mais sustentáveis e menos agressivos ao meio ambiente (VELDE; KIEKENS, 2002).

2.2 A utilização de biopolímeros na liberação controlada de fármacos

Com o aumento do interesse da utilização dos biopolímeros na construção de biomateriais as pesquisas da área têm, cada vez mais, ganhado visibilidade. Esta classe compreende uma parte significativa de materiais utilizados na área da saúde e abrange desde aplicações biomédicas de dispositivos, como sensores e protótipos, até sistemas que auxiliem

¹ Os polímeros são compostos macromoleculares (longas cadeias estruturais) formados pela repetição de pequenas unidades denominadas monômeros. As características estruturais da molécula são responsáveis por suas propriedades, como exemplos de polímeros podemos citar a madeira, a borracha a lã, amidos e celuloses, dentre outros (CALLISTER; RETHWISH, 2018; ATKINS; JONES, 2012).

ou controlem a liberação e/ou ação de um medicamento (PIREZ; BIERHALZ; MORAES, 2015; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Os polímeros, sejam sintéticos ou de fontes biológicas, possuem ampla aplicação no campo farmacêutico e atuam principalmente no contexto de liberação e disponibilização dos fármacos. Estes sistemas são denominados Sistemas de Liberação de Fármacos (SLF) ou, do inglês, *Drug Delivery Systems* (DDS) (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). Além disso, como apontam Villanova, Oréfice e Cunha (2010), os polímeros também são utilizados nas formulações tradicionais, nas quais exercem papéis de excipientes: substância que difere do fármaco e possui segurança avaliada sendo aplicada por diversas intenções como auxílio no preparado e estabilidade (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Desta forma a utilização de biopolímeros tem aumentado substancialmente dentro da área farmacêutica. Devido às preocupações ambientais, econômicas e por apresentarem melhores compatibilidades na área da saúde, os biopolímeros tem ganhado espaço e tornam-se cada vez mais materiais de interesse tecnocientífico (VALÉRIO-VALDIVIESO; ORTEGÓN; USCATEGUI, 2013).

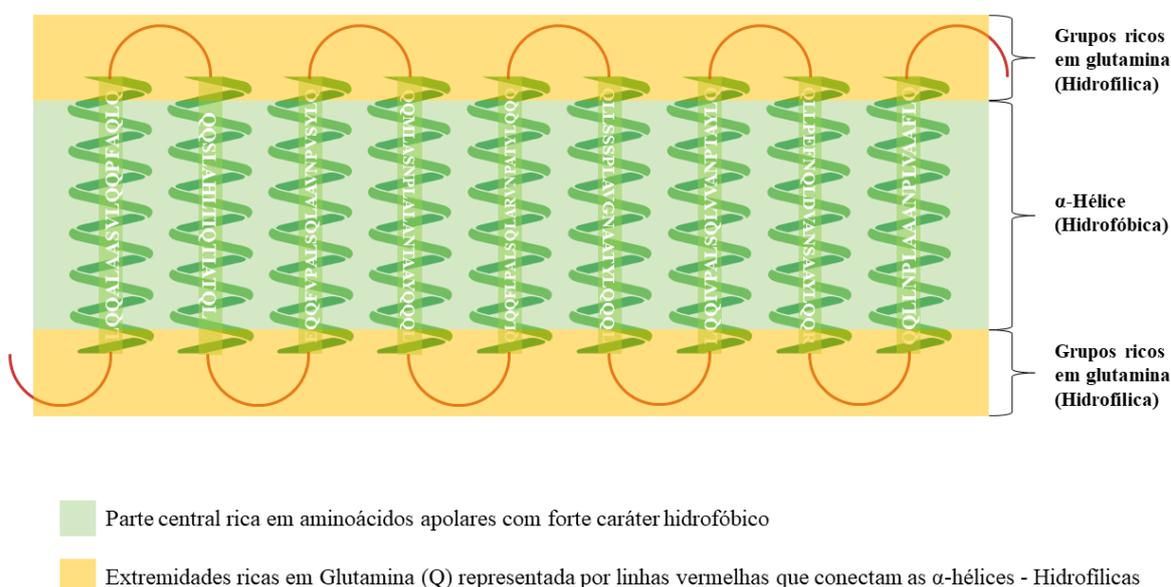
2.3 A zeína: estrutura e propriedades

As zeínas, pertencentes ao grupo das prolaminas, são proteínas encontradas no endosperma do milho. Essas estruturas são compostas por polipeptídios e representam cerca de 50% em massa da totalidade de proteínas existentes no vegetal. Por possuir baixo valor nutricional essas proteínas não são utilizadas em aplicações alimentícias e muitas vezes são apenas consideradas como resíduos de um processo (PAPALIA; LONDERO, 2015; FORATO, 2013).

As zeínas podem ser definidas como um composto anfifílico constituído por aproximadamente 17 aminoácidos, dentre os quais tem-se o ácido glutâmico (21-26% da composição) responsável pelo caráter hidrofílico da cadeia polimérica e a leucina (20%), a prolina (10%) e a alanina (10%) que fazem parte da estrutura hidrofóbica mais abundante e característica da macromolécula. Os sequenciamentos desses aminoácidos são dos mais variados tipos e vem sendo, recentemente, objetivo de muitas pesquisas (MEDEIROS, 2018; TURASAN; KOKINI, 2017; MIRI et al., 2016; CORRADINI et al., 2014). Essas proteínas podem ser divididas em quatro grupos principais, classificadas de acordo com sua massa molar e solubilidade, sendo estas as α , β , δ , γ -zeínas. As α -zeínas, as mais abundantes, são agrupadas através de sua massa relativa entre 19-22 kDa e sua solubilidade. Essas espécies proteicas são

formadas por dez segmentos helicoidais sucessivos que se organizam em forma antiparalela e são estabilizadas por fortes ligações de hidrogênio, sua estrutura é representada na **Figura 1** adaptada de Barbosa, Conway e Merchant (2017) na qual subdividimos o arranjo estrutural em três partes fundamentais, duas extremidades hidrofílicas ricas em glutamina e a região central, hidrofóbica, composta por sequências de aminoácidos organizados em α -Hélice (MEDEIROS, 2018; BARBOSA; CONWAY; MERCHANT, 2017; PAPALIA; LONDERO, 2015; CORRADINI et al., 2014; FORATO, 2013).

Figura 01 – Representação estrutural molecular da α -zeína (22kDa).



Na figura os aminoácidos que compõem a estrutura da α -hélice são representados por: A-Alanina, C-Cisteína, D-Ácido aspártico, E-Ácido glutâmico, F-Fenilalanina, G-Glicina, H-Histidina, I-Isoleucina, K-Lisina, L-Leucina, M-Metionina, N-Asparagina, P-Prolina, Q-Glutamina, R-Arginina, S-Serina, T-Treonina, V-Valina, W-Triptofano e Y-Tirosina.

Fonte: própria autoria com adaptação de BARBOSA; CONWAY; MERCHANT, 2017.

Devido a sua composição rica de aminoácidos apolares, a α -zeína é majoritariamente hidrofóbica, porém apresenta solubilidade em meios alcoólicos, possibilitando assim a construções de uma solução polimérica para diversas aplicações. (PAPALIA; LONDERO, 2015; FORATO, 2013).

Entretanto, por apresentar baixa massa molar para uma espécie de natureza polimérica, a zeína isolada, geralmente, não se adequa ao uso na formação de sistemas matriciais como, por exemplo, em nano/microfibras ou materiais similares. Para isso, a principal alternativa é a

formação de blendas² com outros polímeros que apresentem melhorias de propriedades como dureza, molhabilidade, viscoelasticidade, dentre outras. Como exemplos de polímeros utilizados para a otimização desses sistemas podemos citar a policaprolactona (PCL), a etilcelulose (EC) bem como diversos outros polímeros da família da celulose, o álcool polivinílico (PVA), a quitosana, o poli (óxido de etileno) (PEO), e muitos outros presentes e estudados na literatura (AKRAMI-HASAN-KOHAL; TAYEBI; GHORBANI, 2020; LI et al., 2020; ACEVEDO et al., 2018; GHALEI; ASADI; GHALEI, 2018; MEDEIROS, 2018; LU et al., 2017; LIAO et al., 2016).

2.4 Hidroxipropilmetilcelulose Acetato Succinato (HPMC – AS)

A celulose é o biopolímero mais abundantes na natureza e por isso é frequentemente utilizada nas mais variadas aplicações, estando presente em embalagens, medicamentos, cosméticos, dentre outros. A possibilidade de melhorias e alterações em sua estrutura faz com que a celulose possa ser utilizada no desenvolvimento de novas tecnologias, como blendas em filmes, nano/microfibras e nano/micropartículas. Dentre as classes, os derivados de ésteres de celulose merecem destaque, uma vez que são frequentemente empregados devido as suas propriedades de solubilidade, baixa toxicidade e biocompatibilidade (WAISCZIK, 2020; KONDAVEETI et al., 2017). Um exemplo desses derivados é a Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), substância que apresenta elevada solubilidade em meio aquoso e é favorável a formação de filmes, o que a torna usual no meio industrial alimentício, como base formadora de embalagens, e farmacêutico, em meios de veiculação de fármacos (SILVA, 2018; BARHAM; TEWES; HEALY, 2015).

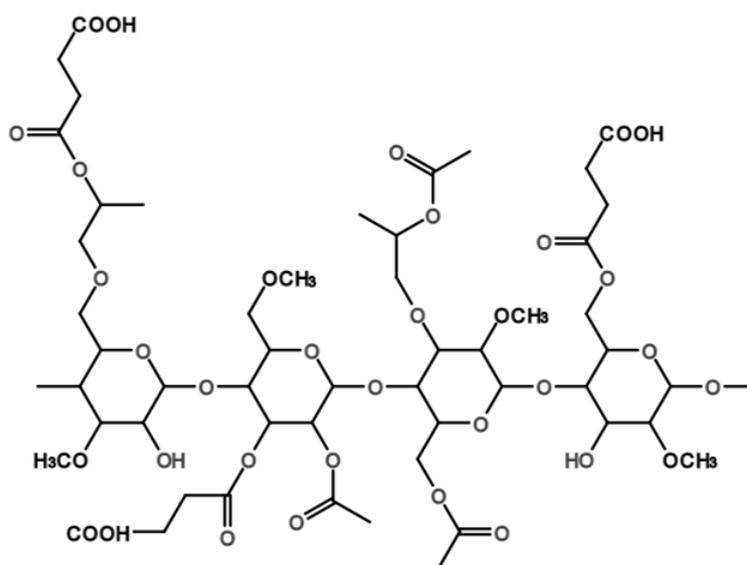
O Hidroxipropilmetilcelulose Acetato Succinato (HPMC – AS) é um derivado do HPMC. Nesse caso, o HPMC tem suas propriedades modificadas pela substituição estrutural de alguns grupos por grupos acetato e succinato como ilustrado sequencialmente pela **Figura 2**. O HPMC – AS é frequentemente utilizado em formulações farmacêuticas pela sua facilidade de produção em grandes escalas. Tal produção se mostra vantajosa sob a perspectiva de diminuição de riscos na manipulação, além de ser menos agressivo ao meio ambiente quando comparado a polímeros com base de petróleo ou não degradáveis. Geralmente esse polímero faz parte da matriz de distribuição do fármaco, podendo agir somente como um meio de transporte que possibilite a entrada do medicamento em certas partes do organismo ou como

² Misturas de dois ou mais polímeros diferentes que possuem como finalidade a melhoria ou alterações principais nas propriedades morfológicas, mecânicas, químicas e outras que possam ser interessantes ao material desenvolvido (CANEVAROLO, 2006)

sistemas que alterem intencionalmente a absorção e efeitos terapêuticos da droga (DESHPAND et al., 2018).

Devido a alterações sofridas na estrutura, o HPMC – AS apresenta propriedades diversificadas, sendo um polímero de caráter rígido que necessita da inserção de plastificantes como o PEO caso o objetivo seja a formação de filmes ou estruturas flexíveis, alguns trabalhos como o Zambuzi et al. (2021) demonstram que estruturas de nanocelulose também podem agir nesse contexto. O aumento do volume livre intercadeias, nos casos anteriores, atua na possibilidade de maior flexibilização. O biopolímero apresenta temperatura de transição vítrea³ (T_g) numa faixa entre 120°C a 135°C (393,15K a 408,15K) (DESHPAND et al., 2018).

Figura 02 – Representação estrutural molecular da unidade repetitiva do HPMC – AS.



Fonte: adaptado de STURM et al., 2016.

2.5 As nanoceluloses

Compreende-se como nanocelulose parte dos materiais lignocelulósicos que englobam a celulose cristalina e a celulose amorfa e que apresentam pelo menos uma de suas dimensões na escala nanométrica (≤ 100 nm). Existem diferentes nomes para os diversos tipos de nanocelulose, cada um com base em sua razão de aspecto e de sua composição cristalina e

³ Importante efeito térmico utilizado como um dos muitos parâmetros de caracterização de um polímero, bem como de materiais amorfos e semicristalinos como vidros inorgânicos e produtos de origem e destino na indústria alimentícia. A T_g é a temperatura em que o material em questão sofre mudança de seu estado vítreo para um estado maleável (borrachoso) sem que exista a ocorrência de transformação estrutural e de fase. Esse parâmetro está diretamente ligado a estrutura amorfa presente na amostra, sendo menos representativa quanto mais cristalino for o material (CALLISTER; RETHWISH, 2018; CANEVAROLO, 2006).

amorfa. A celulose nanocristalina (CNC) e a celulose nanofibrilada (CNF) são frequentemente encontradas em pesquisas da área (ABDUL KHALIL et al., 2014; KLEMM et al., 2011).

Materiais nanométricos apresentam propriedades interessantes aos mais diversos tipos de aplicação, já que se mostram com características distintas em comparação ao material originário ou de maiores dimensões, isso pois as propriedades ópticas, elétricas, de transporte e muitas outras tem relação total com seu tamanho (ZARBIN, 2007). Nesse contexto, as nanoceluloses podem se mostrar promissoras já que apresentam elevada área superficial específica, em alguns casos elevada cristalinidade, biocompatibilidade e um elevado módulo de elasticidade. A variação morfológica desses materiais é resultado dos processos de extração que podem ser dados através hidrólise ácida com H_2SO_4 , hidrólise enzimática e/ou degradação mecânica e sintetizadas por bactéria através de seu metabolismo, respectivamente, para as nanoceluloses cristalinas, nanofibriladas e bacterianas (ABDUL KHALIL et al., 2014; KLEMM et al., 2011).

As celuloses nanofibriladas

As celuloses nanofibriladas ou, como também são chamadas, nanofibrilas compreendem a classe de nanoceluloses que se apresentam na forma de fibras com estruturas longas, flexíveis e emaranhadas que em aspecto macroscópico mostram uma característica gelatinosa de cor branca. Tais estruturas tem espessuras entre 1 e 100 nm com comprimento na escala micrométrica. Diferentemente das nanoceluloses cristalinas, as nanofibrilas possuem regiões amorfas e cristalinas e se apresentam como uma rede de fibras que apresentam características mais estáveis e que podem auxiliar na formação de materiais, como as fibras poliméricas (ZAMBUZI et al., 2021; ABDUL KHALIL et al., 2014; KLEMM et al., 2011).

O método mais comum de obtenção das celuloses nanofibriladas se dá pela desintegração mecânica da fibra como, por exemplo, alto cisalhamento, homogeneização de alta pressão, explosão a vapor e micronização. As principais aplicações desse material são na construção de filmes mais resistentes e com propriedade ópticas melhoradas, papéis mais resistentes e como reforço em matrizes poliméricas (ZAMBUZI et al., 2021; ABDUL KHALIL et al., 2014; LAVOINE et al., 2012; KLEMM et al., 2011).

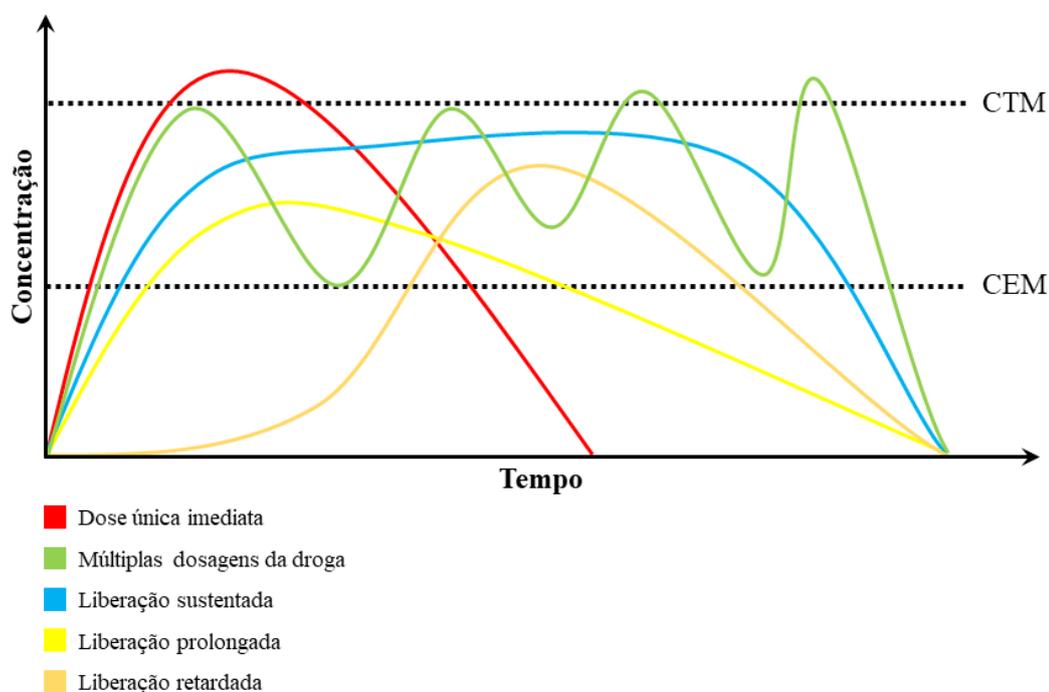
2.6 O perfil de liberação de um fármaco em um meio polimérico

Um fármaco sólido, de forma geral, é constituído por um princípio ativo (PA) que exerce o papel fundamental no organismo e por excipientes adicionais que, em sua maioria, atuam no

aumento de volume, homogeneização e/ou de matrizes responsáveis pela possibilidade de utilização da droga. Esses veículos, geralmente poliméricos (como amidos e estruturas similares) podem ou não alterar a maneira, tempo e eficiência com que o fármaco age em nossos tecidos, órgãos e sistemas (VILLA NOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

O perfil de liberação do componente ativo de uma forma farmacêutica sólida (FFSO) pode ser imediato ou através de liberação modificada, estes mecanismos modulam a concentração do fármaco a ser liberado a partir de uma matriz em determinado tempo, diferenciando os mais variados tipos de atuação, como mostra a **Figura 3** (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2007).

Figura 03 – Perfis de liberação em diferentes condições de administração do fármaco.



CTM – Concentração tóxica mínima; CEM – Concentração eficaz mínima

Fonte: própria autoria com adaptação de ALBANEZ, 2012.

O fármaco passa primeiramente pela desintegração do comprimido ou da via farmacêutica a qual está inserido, sendo posteriormente solubilizado e permeado pela membrana, concretizando a circulação do PA nos sistemas teciduais (SAGBAS; SAHINER, 2018; ZULEGER; LIPPOLD, 2001). A etapa de dissolução do fármaco, portanto, é fundamental, pois está diretamente relacionada com sua absorção pelo organismo de interesse (ALBANEZ, 2012; ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2007). A concentração do PA no plasma não deve atingir a concentração tóxica mínima (CTM) em altas concentrações, de forma

a evitar uma reação problemática, e deve ser maior do que a concentração eficaz mínima (CEM) para consumação satisfatória de seus efeitos terapêuticos (SAHINER, 2018; ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2007; ZULEGER; LIPPOLD, 2001).

A **Tabela 1** mostra os pontos descritivos fundamentais ilustrados na Figura 4, para que assim sejam mais bem definidos os aspectos mais importantes de sua representação (ALBANEZ, 2012).

Tabela 1. Síntese dos conceitos de perfil de liberação apresentados na figura 4

Linha (cor)	Perfil de liberação	Pontos destacados
Vermelha	Representa a dosagem única e imediata; mostra a ação direta no organismo que pode provocar leves ultrapassagens da CTM durante o pico de absorção da droga e posteriormente queda gradativa e rápida da concentração do PA nos sistemas.	Este perfil pode ser problemático em certos casos clínicos devido sua ultrapassagem da CTM e picos muito altos na dosagem de PA para o alcance de uma eficiência esperada.
Verde	Mostra a ação de um medicamento que age por múltiplas dosagens. Em alguns casos necessita ser novamente administrado quando o pico da concentração cai gradativamente próximo à CEM.	Processo pode ser inconveniente ao paciente, que muitas vezes se mostra resistente à adesão, bem como falhas de esquecimento ou erro nas múltiplas administrações da droga.
Amarela	Ilustra a ação prolongada: primeira dosagem com alta disponibilização do PA para o organismo, a fim de atingir efeitos terapêuticos esperados e, posteriormente, uma dosagem de menor concentração que possibilita a permanência do efeito terapêutico por mais tempo.	Essa técnica, entretanto, não apresenta disponibilização do PA constante, o decaimento da concentração é gradual apesar de mais lenta.

Laranja	Representa a liberação retardada desenvolvida para que o PA em questão seja liberado mais tardiamente no processo terapêutico. Esse processo, geralmente definido pela matriz de suporte do fármaco, pode se dar pelo tempo ou pelas influências e condições do meio que se encontra.	Essa forma de liberação é comumente usada por aspectos específicos da ação ou reação desses PA no organismo como, por exemplo, fármacos que podem ser destruídos pelo suco gástrico do corpo ou que apresentem alta irritabilidade nos tecidos dessa região, bem como drogas que sejam mais bem absorvidas no intestino. É importante ressaltar que a ação retardada não necessariamente leva a uma ação prolongada.
Azul	Mostra o perfil de liberação de uma droga de forma sustentada que pode variar de 8 a 12 horas de liberação, sendo em alguns casos até superior a isso. Esse processo geralmente está diretamente relacionado com a matriz em que o PA é inserido.	Após atingir uma concentração desejada esse mecanismo de liberação do fármaco a mantém aproximadamente constante, de forma a sustentar o efeito terapêutico. O objetivo é manter, pelo período desejado, uma concentração praticamente constante do PA no plasma.

Fonte própria autoria com adaptação de ALBANEZ, 2012; ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2007.

Estudos de dissolução *in vitro* são essenciais para verificar se uma FFSO é adequada para a liberação modificada de um determinado composto ativo e assegurar a sua biodisponibilidade. No caso das matrizes poliméricas a dissolução do princípio ativo depende da cristalinidade do material, temperatura vítrea do polímero, grau de reticulação e ramificação da cadeia polimérica, da viscosidade do meio e da solubilidade do fármaco. As liberações são compreendidas através dos processos de difusão, ativação e/ou desagregação/erosão das cadeias da macromolécula (SAGBAS; SAHINER, 2018).

A difusão compreende um processo físico-químico no qual certa quantidade de matéria é transportada de uma parte a outra do sistema devido a diferenças de concentração, formando gradientes num determinado tempo. Essa lei é conhecida como a Lei de Fick e pode ser matematicamente expressa na **equação 1** (ATKINS, 2017).

$$\frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dx} \text{ equação (1)}$$

Na qual dQ/dt é a velocidade de difusão, sendo Q a massa transportada num tempo t a uma distância expressa por x . C e D correspondem respectivamente a concentração e ao coeficiente de difusão (ATKINS, 2017).

A liberação do fármaco consolida-se na diferença de potencial químico (μ) do princípio ativo nas diferentes fases do sistema, por exemplo, a da matriz e a aquosa (tecidos, sistemas, dentre outros). Neste caso, ocorre o intumescimento das cadeias poliméricas de forma que o fármaco interaja diretamente com as moléculas de água. Caso as interações intermoleculares do fármaco com a água sejam mais intensas que as interações estabelecidas entre o fármaco/polímero e fármaco/fármaco, ele será dissolvido na fase aquosa e se difundirá da matriz polimérica para o meio aquoso. Esse processo, entretanto, pode gerar alterações no relaxamento, organização e propriedades da cadeia polimérica levando muitas vezes essa difusão a um comportamento não Fickiano (PIGATTO, 2019; RIBEIRO; ESTESO, 2018).

O fármaco pode se apresentar no sistema em duas formas principais, como um núcleo distinto e revestido da matriz denominado sistema reservatório ou de forma dispersa/dissolvida nomeada de monolítica (PIGATTO, 2019; RIBEIRO; ESTESO, 2018; BOZSAK et al., 2015).

Na ativação, uma membrana semipermeável com pequenos orifícios funciona como “bomba osmótica” e direciona o fármaco pela diferença na concentração da matriz-sistema. O uso de potenciais externos, como força elétrica e magnética, força iônica e iontoforese, também são caracterizados como processos de liberação por ativação. Nos sistemas de inchamento o material se apresenta compacto no estado seco e dilatado quando submetido a hidratação (incha) podendo muitas vezes coexistirem com processos de difusão. A maioria desses sistemas são hidrogéis (JIANYU; MOONEY, 2016; BOZSAK et al., 2015).

Nos processos de liberação por degradação/erosão, a matriz polimérica hidrossolúvel, ao entrar em contato com o meio aquoso, intumescendo formando um gel que fragmenta e solubiliza sua cadeia. Neste caso, os fármacos mais solúveis serão liberados por processos de difusão a partir dos géis e/ou das partículas erodidas das cadeias poliméricas. Para fármacos

pouco solúveis, a liberação será concretizada através da degradação/erosão e arraste pelas cadeias (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Fundamentando-se em tais conceitos, diversos pesquisadores propuseram teorias de dissolução de fármacos e as principais estão apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. As principais teorias de dissolução

Autores do modelo	Equação	Observações relevantes
Nernst & Brunner	$\frac{dC}{dt} = K \left(\frac{A}{Vh} \right) (C_s - C_t)$	Equação que relaciona a área da superfície (A), a espessura (h) de difusão e o volume (V) com os parâmetros principais do processo de dissolução.
Noyes & Whitney	$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C_t)$	Equação que relaciona a velocidade de dissolução (dC/dt) com a solubilidade máxima no meio (C _s) e a concentração ao tempo (C _t). K representa o coeficiente de dissolução.
Nelson & Shah/Levich (Difusão convectiva)	$\frac{dC}{dt} = (DC) - (VC)$	Correlaciona a velocidade de dissolução (dC/dt) com os componentes de difusão (DC) e de convecção (VC).
Dunckwerts	$\frac{dC}{dt} = A(\gamma \cdot D) \frac{1}{2} (C_s - C_t)$	É proposta por essa equação a correlação com a tensão superficial (γ) e a renovação contínua da superfície e do meio de dissolução não atingindo a C _s da interface.

Fonte: própria autoria com adaptação de MANADAS; PINA; VEIGA, 2002.

2.7 Modelos cinéticos de liberação de fármacos

Para compreensão da liberação controlada de substâncias, neste caso do fármaco, faz-se necessária a interpretação de dados oriundos de análises de curvas cinéticas de liberação. Tais curvas são avaliadas a partir dos perfis de dissolução do fármaco aplicando diferentes tratamentos matemáticos, a fim de determinar o modelo de regressão linear melhor ajustado (maior coeficiente de determinação, R²) para a correlação entre os percentuais acumulativos liberados e o tempo de experimento. Em casos pontuais, esses tratamentos podem ser expressos em equações genéricas como a de uma cinética de ordem zero, entretanto isso não é comum.

Em sua maioria os ensaios se utilizam de equações empíricas mais adequadamente condizentes, uma vez que a especificidade de cada sistema pode ser definida por diferentes propriedades como a cristalinidade, tamanho, solubilidade, tipo do fármaco, morfologia quantidade de PA no sistema, dentre outras (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Dentre muitos, um dos principais modelos matemáticos propostos para análise de um sistema matricial é o modelo baseado na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer et al. (1983). Esta equação é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco - transporte Fickiano - e do transporte não-Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; RITGER; PEPPAS, 1987; KORSMEYER et al., 1983). Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo é descrita pela **equação 2**, abaixo.

$$\frac{mt}{m_{\infty}} = Kt^n \text{ equação (2)}$$

Na qual K representa a constante cinética que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico assumido, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; RITGER; PEPPAS, 1987; KORSMEYER et al., 1983).

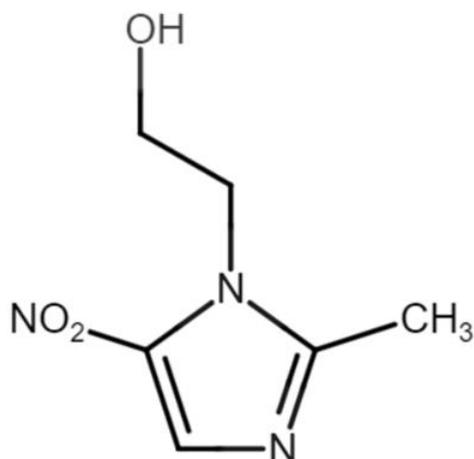
2.8 Metronidazol e Benzoato de Metronidazol no tratamento de doenças periodontais

O metronidazol, composto sintético derivado do nitroimidazol, começou a ser utilizado no ano de 1959 e destinava-se ao tratamento de doenças causadas por protozoários no trato vaginal, posteriormente validou-se também sua ação antibacteriana. Ele pode ser definido como um antibiótico solúvel em meio aquoso de pequeno espectro de ação que atua principalmente contra micro-organismos anaeróbios. Tal propriedade se mostra como potencial na aplicação oral, uma vez que sua utilização previne a eliminação indesejada da biota não patogênica e fundamental da boca (VICENTE; PÉREZ-TRALLERO, 2010). A estrutura molecular do Metronidazol (MDZ) é ilustrada na **Figura 4**.

Além do metronidazol (medicamento base) outras estruturas oriundas deste e com ações similares foram sintetizadas ao decorrer do tempo, em sua maioria para suprir vias farmacêuticas como a possibilidade de criação de dispersões do medicamento ou ações parecidas. Dentre os mais famosos estão o tinidazol e o Benzoato de metronidazol (BMDZ), este último tem sua estrutura molecular ilustrada na **Figura 5**. O BMDZ é amplamente utilizado

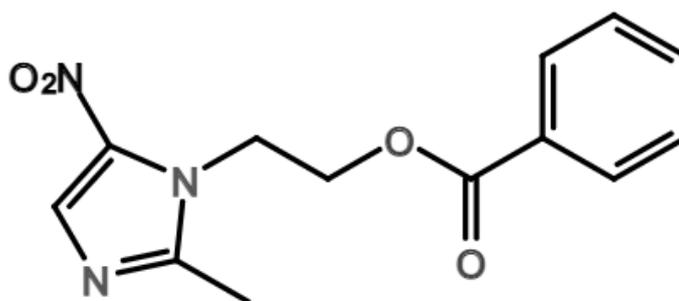
no tratamento de doenças periodontais devido sua baixa CEM e atuação no combate a bactérias anaeróbias geralmente associadas a tais enfermidades (ZAMANI et al., 2010).

Figura 04 – Fórmula estrutural do Metronidazol (MDZ)



Fonte: adaptado de FREEMAN; KLUTMAN; LAMP, 1997.

Figura 05 – Fórmula estrutural do Benzoato de Metronidazol (BMDZ)



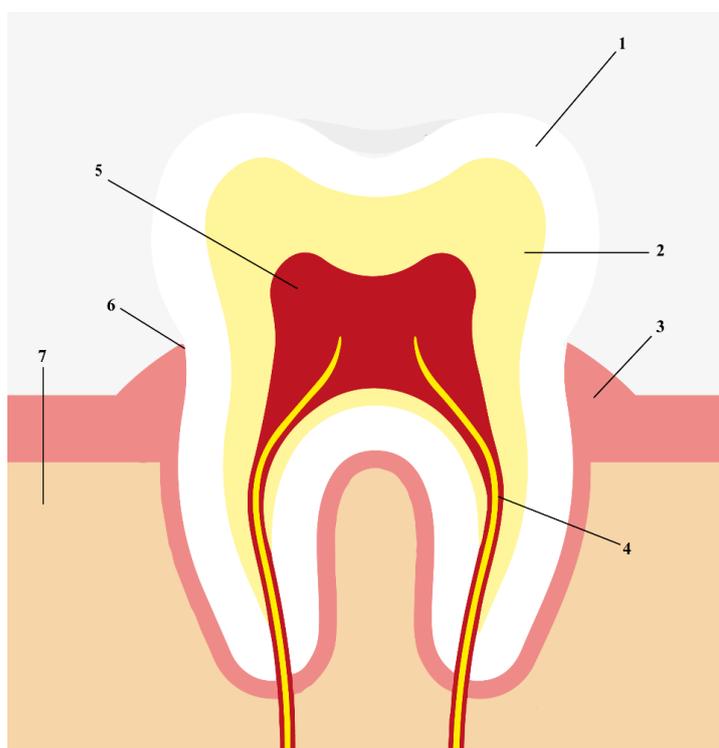
Fonte: adaptado de ZAMANI et al., 2010.

O termo doença periodontal generaliza um grupo de patologias que causam a inflamação e degeneração dos tecidos do periodonto, essa área é anatomicamente composta pelas gengivas, pelo osso alveolar e pelo cemento. Nela também existe uma pequena parte composta pela extensão da gengiva à superfície do dente que é móvel e forma o que se denomina bolsa periodontal. Esse sistema corrobora com a proliferação de micro-organismos criando um

ambiente ideal para seu desenvolvimento. A **Figura 6** ilustra as partes da anatomia dental geral (MADEIRA; RIZOLLO, 2015; ZAMANI et al., 2010).

Desta forma, o objetivo da terapia periodontal é a remoção desses patógenos para uma melhoria na saúde bucal e qualidade de vida do paciente. Para tal, utilizam-se métodos mecânicos como os de raspagem e a prescrição de fármacos específicos. Uma proposta relativamente nova e de interesse da odontologia é a aplicação dessas drogas diretamente na área afetada com a inserção de vias farmacêuticas diretamente na bolsa periodontal (ZAMANI et al., 2010).

Figura 06 – Esquema da anatomia dental/periodontal relevante à aplicação de sistemas de liberação na bolsa periodontal para o tratamento de patologias.



Na figura os números representam as partes: 1-esmalte, 2- dentina, 3-gengiva, 4-canal da raiz, 5-polpa, 6-bolsa periodontal e 7-osso alveolar.

Fonte: própria autoria com adaptação de MADEIRA; RIZOLLO, 2015; ZIMANI, 2010.

2.9 Eletrofição: aspectos gerais da técnica e seus parâmetros

A eletrofição (EF) é um método de obtenção de fios e fibras de natureza polimérica com diâmetros micro e nanométricos que podem ser empregadas em diferentes campos tecnológicos (XUE et al., 2019; LIU et al. 2019; LIU; WANG; WEI, 2009) destacando os

sistemas matriciais de liberação de fármacos e engenharia de tecidos (XUE et al., 2019; ARAUJO, 2015; SILL; RECUM, 2008).

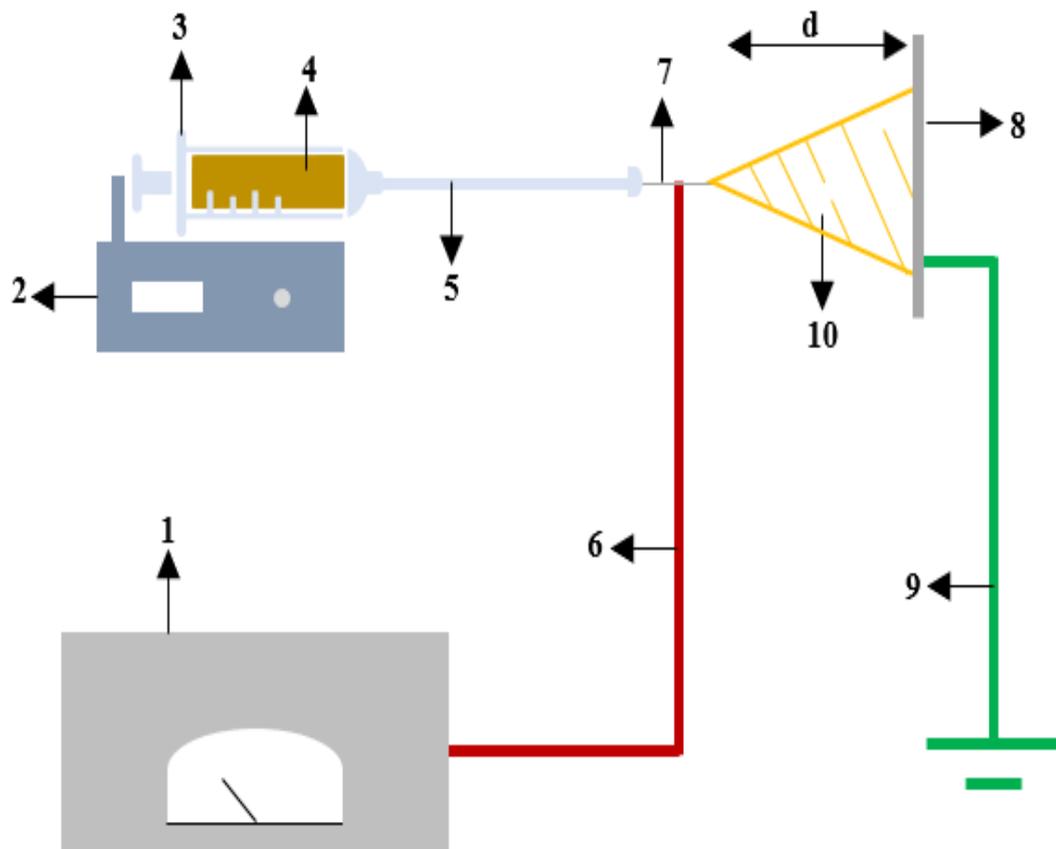
A EF ocorre quando uma gota de solução polimérica ou polímero fundido carregado eletricamente deforma-se na presença de um forte campo elétrico formando o cone de Taylor (TAYLOR, 1964). No momento em que as forças eletrostáticas superam a tensão superficial da gota, um jato fino eletricamente carregado é ejetado da agulha em direção ao contra-eletrôdo aterrado (no ensaio, denominado coletor). Durante sua trajetória, a solução/dispersão polimérica se afina rapidamente com a evaporação do solvente e fios finos são formados e recolhidos no contra-eletrôdo (XUE et al., 2019; LIU et al. 2019; ARAUJO, 2015; GREINER; WENDORFF, 2007; VASEASHTA, 2007). A **Figura 7** ilustra o esquema experimental de obtenção das fibras. Além dos pontos já citados também são apresentados nela a fonte geradora do campo elétrico (alta voltagem, em kV) (1), a bomba de controle de injeção – que controla o fluxo de entrada da solução a ser eletrofiada (2), os cabos de ligação: o que gera a alta tensão (6) até a agulha (7) e o que aterrada o sistema (9) que coleta as fibras, bem como a mangueira de material não condutor (5) que direciona a solução da seringa à agulha. Geralmente as fibras são obtidas dentro de uma gaiola de Faraday por motivos de segurança e para blindar o campo elétrico externo (XUE et al., 2019).

Outro ponto bastante importante na definição do material originado por essa metodologia é o domínio e conhecimento de alguns aspectos gerais atribuídos ao ensaio. Fibras oriundas de polímeros fundidos, por exemplo, geralmente apresentam diâmetros maiores que 1 μm o que limita seu uso em certas aplicações (DALTON et al., 2006), enquanto a EF de soluções poliméricas origina fibras com diâmetros menores e mais funcionais, entretanto com a necessidade de solventes que em sua maioria são orgânicos e danosos ao meio ambiente. Neste contexto, nanofibras mecanicamente resistentes e insolúveis preparadas em meio aquoso se mostram estratégicas do ponto de vista ambiental e funcional. Como exemplos típicos de matrizes poliméricas biodegradáveis e naturais citam-se frequentemente a celulose, o amido, as proteínas da soja, as proteínas do milho, a quitina e as pectinas, todas com grande distribuição global e fácil acesso, sendo, em sua maioria, subprodutos de processos econômicos de maior interesse (COLETTA et al., 2013; LUECHA et al., 2011; VISAKH; THOMAS, 2010).

Além disso, a preocupação com a formação de defeitos no material também deve ser considerada, uma vez que parâmetros pouco definidos podem gerar tais estruturas durante a eletrofição. Os principais defeitos ligados a morfologia das fibras são os denominados grânulos, do inglês *beads* que se apresentam pela formação de pontos aproximadamente

esféricos na estrutura das fibras, como mostra a **Figura 8**. Esses defeitos estão diretamente relacionados com a instabilidade do jato projetado pelo sistema que pode ser provocada, por exemplo, pela viscoelasticidade inadequada da solução/dispersão polimérica, tensão elétrica/superficial concorrendo de forma insatisfatória, secagem pouco eficiente, dentre outros (XUE et al., 2019; ARAUJO, 2015).

Figura 07 – Esquematização do sistema de eletrofiação



No esquema acima cada uma das partes representa: 1-fonte de alta tensão, 2-bomba de controle de injeção (ml/h), 3-seringa de injeção de amostra, 4-amostra (solução polimérica), 5-cânulo condutor de amostra (borracha), 6- cabo condutor de alta tensão, 7-agulha de injeção de amostra (capilar), 8-receptor metálico aterrado para deposição da amostra, 9- fio de aterro do receptor, 10-cone de Taylor e d-distância entre a ponta da agulha e o coletor.

Fonte: própria autoria.

Figura 08 – Exemplo de MEV que apresenta defeitos de grânulo na morfologia das fibras



Fonte: arquivo próprio

Baseando-se nos aspectos gerais da técnica e no cruzamento dos dados apresentados por Xue et al. (2019) e Araújo (2015) em seus trabalhos, a **Tabela 3** mostra a relação entre os principais parâmetros e a morfologia apresentada pelas fibras.

Tabela 3. A correlação entre os parâmetros da técnica de eletrofiação e a morfologia das fibras formadas

Parâmetro relacionado	Efeito morfológico
Temperatura	Com o aumento da temperatura tem-se a diminuição do diâmetro das fibras; porém afeta-se também a viscoelasticidade e o comportamento do polímero, levando, em casos de má regulação, a não formação da fibra ou aparição de defeitos.
Concentração	A maior concentração de polímeros gera um aumento no diâmetro das fibras. Soluções menos concentradas geram fibras de diâmetros menores.
Massa molar	O aumento da massa molar do polímero pode auxiliar na redução dos defeitos de grânulo. Cadeias maiores são mais facilmente submetidas ao processo e “estiramento”.
Condutividade Iônica	Soluções com maiores condutividades apresentam secagem mais rápida e um estiramento mais efetivo originando fibras com diâmetros menores.
Distância da ponta do capilar ao coletor	A distância (d) pode interferir significativamente na morfologia das fibras, sendo muitas vezes um fator determinante entre sua formação. Quanto mais próximo do capilar o coletor estiver, maiores são as probabilidades de formação de fibras mais achatadas como fitas, enquanto em distâncias maiores o formato cilíndrico se apresenta com maior frequência.
Tipo de coletor	Os coletores influenciam principalmente na organização das fibras, mas também podem estar intimamente ligados com

	<p>sua formação. Em coletores menores maximiza-se a possibilidade de formação de grânulos, enquanto coletores maiores favorecem a formação das fibras. Existe a possibilidade de se usar diversos tipos de coletores, sendo os principais o plano e o cilíndrico rotativo, este último aumenta a superfície de deposição e favorece uma melhor organização paralela das fibras. Em coletores planos sua deposição é mais aleatória.</p>
Fluxo de injeção	<p>O fluxo deve ser controlado, uma baixa disponibilização de solução gera diminuição no diâmetro das fibras formadas. Um fluxo muito elevado prejudica a secagem do solvente e gera complicações morfológicas como a formação de defeitos ou não formação das fibras.</p>
Tensão elétrica	<p>Maiores tensões geram fibras com diâmetros menores.</p>
Tensão superficial	<p>A tensão superficial está ligada a formação das fibras. Como a origem do material se dá na competição entre a tensão elétrica e a superficial, quanto menor esta última for mais favorável será o processo, formando fibras com diâmetros menores. Uma alternativa nesse caso é a utilização de surfactantes.</p>
Umidade	<p>A umidade pode interferir no campo elétrico local e originar mudanças nas fibras como, por exemplo, o aumento de porosidade da superfície do material.</p>
Viscoelasticidade	<p>A viscoelasticidade é essencial para a formação das fibras, é ela que dá ao polímero a capacidade de estiramento e formação do material desejado. Quando se tem uma maior viscoelasticidade, diminui-se significativamente as chances de formação de grânulos e tem-se o aumento dos diâmetros das estruturas formadas. A viscoelasticidade, assim como muitos outros parâmetros, está correlacionada a outros aspectos de formação das fibras, já que pode ser significativamente afetada pela temperatura, umidade, tamanho da cadeia polimérica, solvente, dentre outros.</p>

Fonte: própria autoria com adaptação de ARAUJO 2015.

2.10 Justificativa da escolha dos polímeros na composição dos sistemas do trabalho

Devido sua finalidade de aplicação, existem algumas especificidades que são necessárias ao material proposto. O sistema oral possui grandes quantidades de água e circulação constante de saliva (ZAMANI et al., 2010), o que inviabiliza a utilização de polímeros muito solúveis (em água), pois levaria a uma degradação/dissolução do material e conseqüentemente à liberação total do fármaco. Pelo seu caráter majoritariamente hidrofóbico, a zeína mostra propriedades interessantes para ser utilizada como parte integrante da matriz. Entretanto, o seu uso de forma isolada não é conveniente, uma vez que traz dois pontos a serem

destacados: por seu alto grau de hidrofobicidade e pouco inchaço da cadeia, uma matriz isolada de zeína poderia reter totalmente o medicamento, não apresentando ou interferindo significativamente na disponibilização do PA no sistema, bem como apresentar baixa solubilização e homogeneidade do mesmo; Além disso, a zeína possui propriedades mecânicas limitadas e baixa capacidade de adesão no trato oral fazendo necessária a utilização de outro polímero para compor o material, tornando-o menos rígido para o conforto do paciente e com maior adesão (AKRAMI-HASAN-KOHAL; TAYEBI; GHORBANI, 2020; LI et al, 2020; ACEVEDO et al., 2018; GHALEI; ASADI; GHALEI, 2018; MEDEIROS, 2018; LU et al., 2017; LIAO et al., 2016).

Nesse sentido, o HPMC-AS apresenta propriedades interessantes para uma mistura, já que sua estrutura favorece a formação de interações com o meio aquoso possibilitando uma melhor adesão no trato oral, melhor formação das fibras pela significativa viscoelasticidade que apresenta na solução matriz, possibilidade de inchaço da cadeia e liberação/solubilização das drogas, bem como um material com aspecto mais agradável ao tato (macio).

Outro ponto importante da escolha desse polímero se dá na sua solubilidade em meio alcoólico o que torna possível de mistura com a zeína e os demais componentes do material desenvolvido (DESHPAND et al., 2018).

As nanoceluloses, especificamente as nanofibrilas de celulose utilizadas neste trabalho, apresentam características muito interessantes para aplicação em sistemas de liberação controlada. Suas propriedades, ocasionadas pelo seu tamanho diminuto, são úteis para exploração no auxílio da solubilidade dos fármacos e o aumento da viscoelasticidade das dispersões a serem eletrofiadas e, conseqüentemente, auxilia na formação de fibras poliméricas sem defeitos. Ademais, a sua utilização para aumentar a viscoelasticidade das dispersões ao invés de aumentar a quantidade de PEO é estratégica para desenvolver materiais mais resistentes em meio aquoso, uma vez que as cadeias de PEO são totalmente solúveis em água enquanto as partículas de nanofibrilas permanecem praticamente inalteradas neste meio (ZAMBUZI et al., 2021; ABDUL KHALIL et al., 2014; KLEMM et al., 2011; ZARBIN, 2007).

2.11 Apontamentos gerais de justificativa da pesquisa

Assim, considerando o interesse na preparação de sistemas com estruturas e propriedades controladas e o campo relativamente novo de pesquisas publicadas na obtenção de fibras de zeína pela aplicação de campos elétricos, se mostra estratégica a obtenção de membranas eletrofiadas para atuação na liberação controlada dos medicamentos MDZ e

BMDZ. O desenvolvimento do processo possibilita a criação de procedimentos de encapsulação e liberação modificada sem precedentes, agregando valor à zeína, à hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato e à nanocelulose, o que as viabiliza com novas aplicações tecnológicas.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Síntese e caracterização de fibras de zeína, hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato e nanocelulose oriundas de processo de eletrofiação e destinadas à liberação modificada dos fármacos metronidazol e benzoato de metronidazol.

3.2 Objetivos Específicos

- I. Sintetizar e caracterizar as fibras de hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato/zeína/nanocelulose com metronidazol e benzoato de metronidazol destinadas a liberação modificada dos fármacos em meio oral.
- II. Caracterizar a composição química das fibras biopoliméricas produzidas;
- III. Avaliar a morfologia dos sistemas obtidos, orientação e organização das cadeias poliméricas;
- IV. Avaliar os mecanismos envolvidos na liberação modificada do fármaco.

CAPÍTULO 4. PRINCÍPIOS METODOLÓGICOS

Neste capítulo são descritas as fundamentações dos processos experimentais e metodológicos desenvolvidos no trabalho de pesquisa. Nele são apresentados os materiais, equipamentos, reagentes e insumos utilizados, bem como às análises de caracterização química e de comportamento térmico dos reagentes.

4.1 Reagentes utilizados no desenvolvimento do trabalho

Durante todo o processo experimental descrito no presente trabalho foram utilizados materiais, equipamentos e insumos existentes na própria Universidade (UFSCar), bem como externos de caráter colaborativo oferecidos pelo professor doutor Osvaldo de Freitas, doutora Maíra P. Ferreira – coorientadora do presente trabalho – e a pesquisadora Ana C. W. Carvalho, todos da Universidade de São Paulo (USP-Campus Ribeirão Preto). Os polímeros utilizados na síntese das fibras foram o HPMC-AS LF da marca ASHLAND® AquaSolve™, a zeína da marca SIGMA ALDRICH® e o PEO Mv 600,000 powder da SIGMA ALDRICH®. Álcool etílico absoluto da marca Synth® P.A. foi utilizado como solvente do sistema em solução aquosa com água destilada. Os fármacos Metronidazol e Benzoato de Metronidazol usados nos sistemas são de alta pureza e da marca Henrifarma®. As nanofibrilas de *Pennisetum purpureum* foram extraídas em laboratório pela pesquisadora Camilla H. M. Camargos sob orientação da professora doutora Camila A. Rezende (Departamento de Físico-Química, UNICAMP) e encontram-se em dispersão aquosa de 1,4 % (m/v). As nanopartículas de celulose possuem comprimento médio de $0,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$ e espessura média de $14 \pm 5 \text{ nm}$ com razão de aspecto de 53 ± 18 , bem como potencial zeta $-46 \pm 4 \text{ mV}$, conforme mostra Zambuzi (2021) em um trabalho do presente grupo de pesquisa. Sequencialmente são descritas as técnicas de análise e os parâmetros utilizados.

4.2 Análises e técnicas utilizadas no desenvolvimento do trabalho

Técnica de eletrofiação utilizada para síntese das fibras

Nos ensaios de eletrofiação uma agulha de aço inox de 1,20x40 mm de diâmetro foi utilizada como eletrodo (local de aplicação do potencial elétrico) e uma placa aterrada de alumínio de 100 cm^2 (10x10 cm) como contra-eletrôdo posicionado a uma distância de 15 cm da agulha. A placa de alumínio foi recoberta com folha de alumínio que serviu para recolher as amostras eletrofiadas. Uma bomba de infusão para seringas do modelo Samtronic® 670 –

39557D/28 foi utilizada no bombeamento das soluções e dispersões poliméricas a uma vazão constante de 4,0 mL/h. Mangueira de polipropileno de 40 mL foi utilizada para levar a amostra contida na seringa de 60 mL até a agulha. Fonte de alta tensão CZE 1000R da Spellman (USA) com potenciais de até ± 30 kV foi utilizada para aplicar o potencial elétrico. A umidade relativa do ar foi controlada a aproximadamente $50\% \pm 2\%$ e a temperatura ambiente mantida em 25 ± 2 °C, sendo esses parâmetros medidos por um relógio termo-higrômetro modelo MT-242 da Minipa. Todos os ensaios foram feitos dentro de uma gaiola de alumínio aterrada (gaiola de Faraday), de forma a blindar o campo elétrico externo. O multímetro da Brasfort, modelo 8522, foi utilizado para medir os aterramentos da gaiola, do contra-eletrodo, da fonte de alta tensão e da linha de energia do laboratório. A foto do aparato experimental é ilustrada na **Figura 9**.

Figura 09 – Foto do aparato experimental utilizado nos experimentos de eletrofiliação



Fonte: arquivo próprio

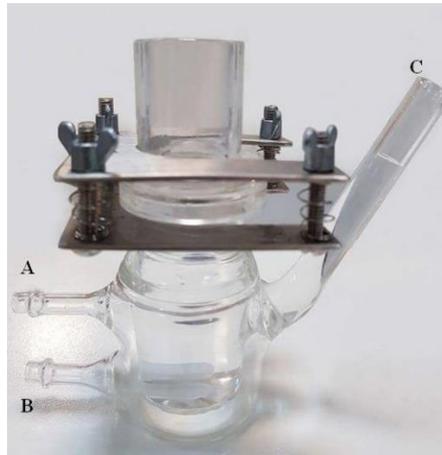
Metodologia ensaio de liberação de fármacos in vitro

O estudo foi realizado utilizando células de difusão vertical encamisadas com 30 mL de volume, acopladas a um sistema de circulação de água com controle de temperatura a 37 °C. Solução salina foi utilizada como meio receptor com agitação constante (300 rpm) em agitador magnético. A **Figura 10** ilustra o aparato utilizado.

Entre os compartimentos doador e receptor foi inserida uma membrana de éster de celulose previamente hidratada - Fisher Scientific®. No compartimento doador das células foram colocadas amostras dos sistemas cortadas em forma de disco como ilustra a **Figura 11**.

Alíquotas de 1,0 mL do líquido receptor foram coletadas em tempos pré-determinados pelo tempo total do experimento (7200 minutos – 5 dias) e o volume equivalente repostado com nova solução. Os fármacos foram quantificados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Figura 1013 – Foto do aparato experimental utilizado nos ensaios de liberação in vitro. A-Saída de água, B-Entrada de água e C-Coleta de alíquotas.



Fonte: arquivo do grupo de pesquisa – USP

Figura 11 – Exemplo de disco de amostra inserida no ensaio de liberação in vitro.



Fonte: arquivo próprio

Os ensaios foram realizados em quintuplicata. As quantidades cumulativas de fármaco dissolvidos foram calculadas segundo a equação:

$$Q_{real,t} = (C_{m,t} * Vr) + \left(\sum_{n-1} Ca * Va \right) \text{ equação (3)}$$

Na qual cada parte representa:

$Q_{real, t}$ = quantidade real liberada acumulada no tempo t;

C_m , t = concentração determinada da amostra no tempo t ;

V_r = volume do receptor;

V_a = volume de amostra coletada;

C_a = concentração de amostra coletada

Análises de Infravermelho (IR)

Para a obtenção dos espectros de infravermelho das amostras foi utilizando um espectrômetro FT-IR Tensor II (Bruker®), operando com o suporte para as pastilhas de KBr, no intervalo de comprimento de onda de 500 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} . Cada espectro foi obtido pelo acúmulo de 128 varreduras, com resolução de 2 cm^{-1} .

Análises de Difração de Raios-X (XRD)

Para a obtenção dos difratogramas para verificar a cristalinidade das amostras foi utilizado o equipamento MiniFlex X-ray diffractometer (XDR - Rigaku®) com radiação $\text{CuK}\alpha = 1,5418\text{ \AA}$, 40 kV e 30 mA, operando de 2 a 90° com passo de $10^\circ/\text{min}$.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para as análises morfológicas as fibras foram fixadas em porta-amostra próprio para o microscópio e metalizadas com uma liga de ouro-paládio evaporado. O equipamento Philip XL-30 (FEG®) foi utilizado para a obtenção das micrografias das amostras com e sem fármaco. As micrografias foram obtidas nas seguintes escalas: 200, 50, 20, 10, 5, 2, e $1\text{ }\mu\text{m}$.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA)

Para a análise de DSC (PerkinElmer modelo DSC 6000), a amostra foi preparada pesando-se de 4 a 5 mg da amostra, depositando-a em porta amostra de alumínio apropriado e fechando-o hermeticamente por prensagem. Inicialmente, a amostra sob atmosfera inerte de gás N_2 com fluxo de $50\text{ mL}/\text{min}$ foi submetida a -70°C , com uma isoterma de 10 minutos, seguido de aquecimento até 320°C a uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Em seguida a amostra foi resfriada até -70°C a $5^\circ\text{C}/\text{min}$.

O filme também foi analisado por termogravimetria (TGA) utilizando um equipamento da PerkinElmer (modelo TGA 4000). O ensaio foi feito no intervalo de 30 a 650°C , com razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, em atmosfera de oxigênio com fluxo de $100\text{ mL}/\text{min}$, utilizando os portas-amostras de α -alumina. A massa da amostra pesada foi em torno de 6 a 7 mg.

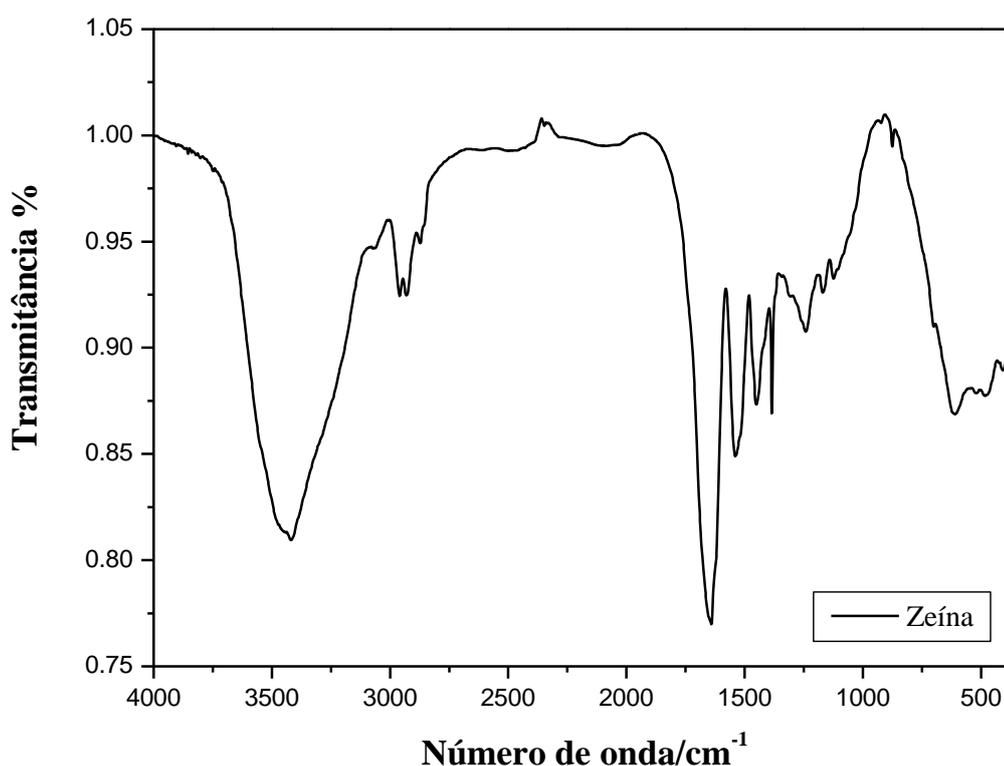
4.3 Caracterização da composição química e comportamento térmico dos reagentes

A seguir, são apresentados os resultados das análises de caracterização de composição química e comportamento térmico dos principais reagentes que compõem os sistemas do trabalho, bem como suas interpretações.

Caracterização da zeína

A zeína pura (estado físico sólido - pó), foi analisada por IV, DRX, DSC e TGA para então ser comparada com o material obtido por eletrofição (degradação, reações químicas, mudança na cristalinidade, dentre outras.). Na **Figura 12** é apresentado o espectro de infravermelho da proteína.

Figura 12 – Espectro de FTIR obtido para a zeína em forma de pó.



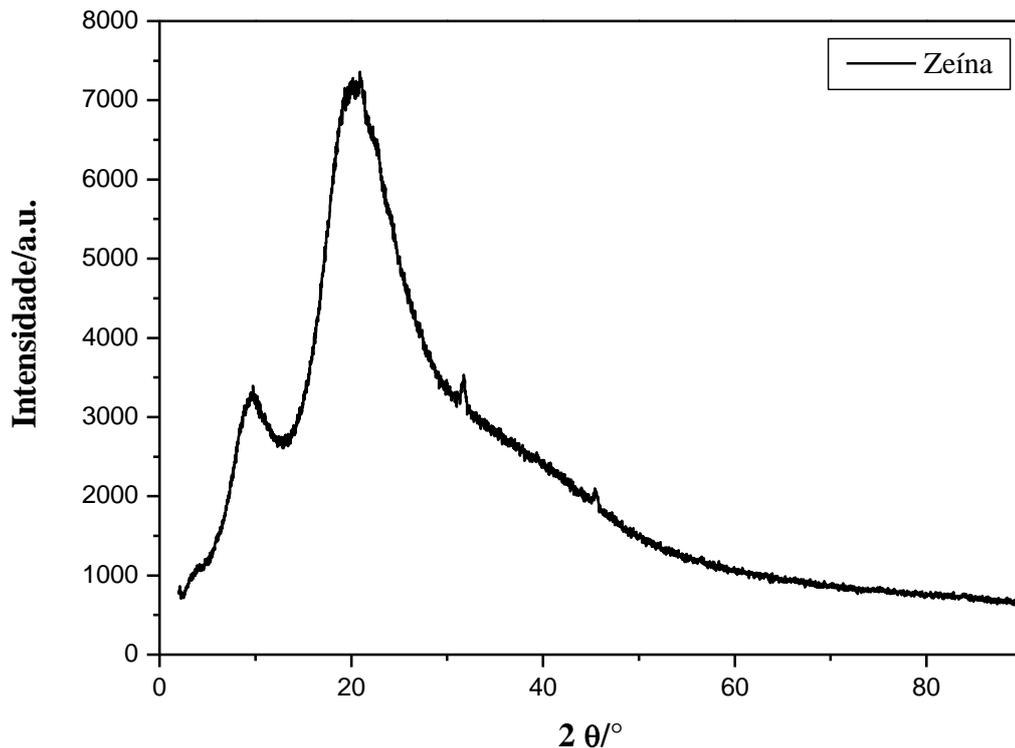
Fonte: arquivo próprio

No espectro pode ser observado um amplo pico centrado em 3418 cm⁻¹ relacionado aos estiramentos das ligações N-H e O-H da estrutura da amida (amida A), e picos entre 2800 e 3000 cm⁻¹ devido às vibrações de estiramento dos grupos C-H. A banda em 1639 cm⁻¹ é atribuída à amida I associada ao estiramento da carbonila (C=O) e a banda em 1539 cm⁻¹ é atribuída à amida II, correspondente às vibrações de deformação angular da ligação N-H. As

bandas em 1450 cm^{-1} , 1385 cm^{-1} e 1243 cm^{-1} são identificadas para a amida III característica das deformações dos grupos N-H e das vibrações de deformação axial da ligação C-N (CORRADINI et al., 2014; LU et al., 2017).

A **Figura 13** a seguir mostra o difratograma obtido pela análise da amostra de zeína em pó e nos permite a avaliação da cristalinidade do polímero.

Figura 13. Difratograma de raio-X obtivo pela análise da zeína em pó.



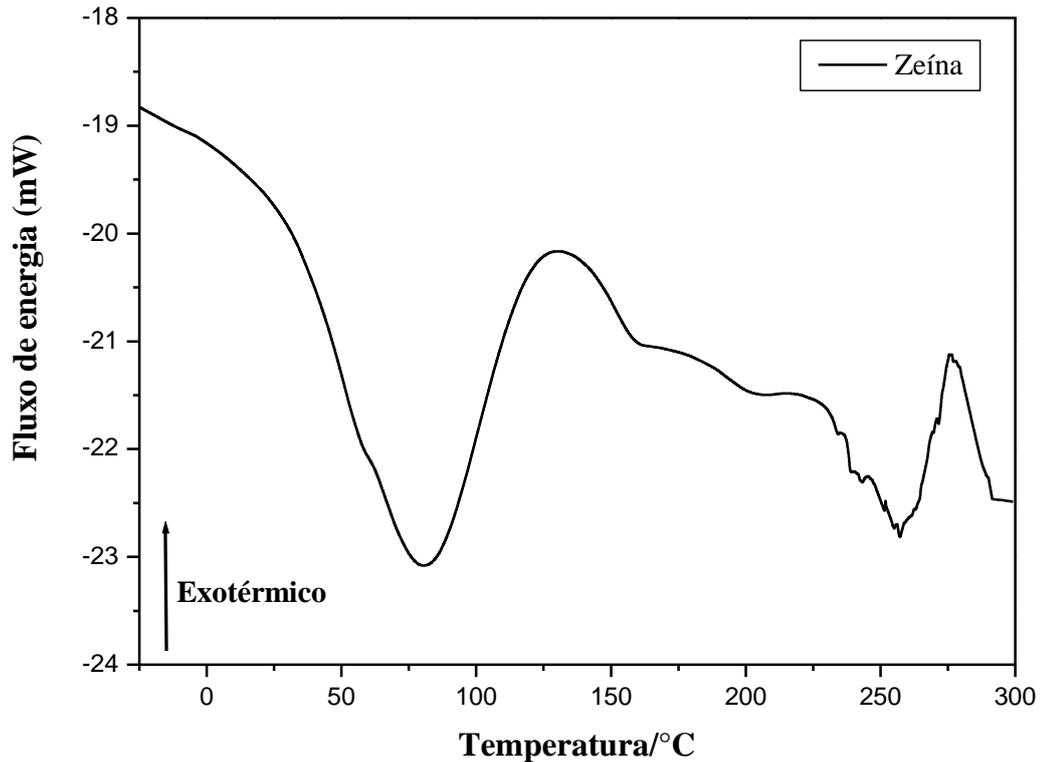
Fonte: arquivo próprio

Podemos notar, como o esperado, que o polímero apresenta uma estrutura prioritariamente amorfa e que mostra dois picos principais a serem considerados em seu difratograma. O primeiro pico com $2\theta = 9^\circ$ representa a distância intra-hélice média do esqueleto α -hélice apresentado anteriormente para a zeína, enquanto $2\theta = 20^\circ$ se relaciona com o empacotamento intra-hélice das cadeias vizinhas, ambos indicativos aparecem frequentemente na literatura para a zeína pura (ULLAH et al, 2019).

Nas **Figuras 14 e 15** são apresentadas as análises térmicas (DSC e TGA) da amostra de zeína utilizada no trabalho. Na curva de DSC podemos observar a formação de um pico endotérmico na região de 80°C o qual está relacionado com a evaporação de água na amostra. Além deste, também existe uma quebra na linha base na região de 165°C que se refere a temperatura de transição vítrea (T_g) das cadeias poliméricas, condizente com a literatura para

a zeína (CORRADINI et al., 2014). Dando seguimento a curva podemos observar novas depressões em torno de 230 °C e 275 °C ambas ligadas a fusão da matéria seguidas por degradação, respectivamente.

Figura 14. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) obtida para a zeína em pó.

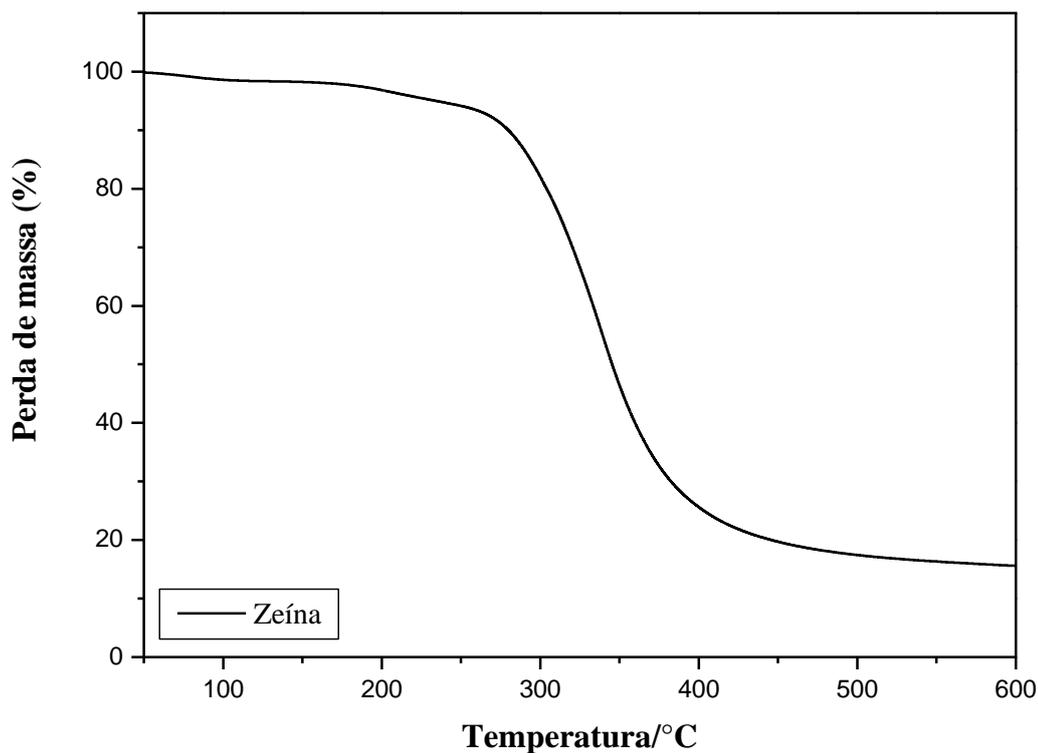


Fonte: arquivo próprio

A curva de TGA, expressa abaixo pela **Figura 15**, também se mostra coerente ao que é encontrado na literatura sobre a zeína. A perda de massa, expressa em porcentagem (%) e que ocorre entre as temperaturas de 25 °C e 120 °C é resultado da evaporação da água e alguns componentes voláteis que existem na amostra. Logo após, o próximo estágio, entre 250 °C e 500 °C com pico em aproximadamente 350 °C ilustra a degradação da zeína, fenômeno que também pode ser observado na sequência (acima de 500°C) com uma menor intensidade (ALMEIDA et al., 2018).

A perda de massa registrada foi em torno 3% para a primeira etapa de perda hídrica e de voláteis (25 °C a 120 °C) e de aproximadamente 78% de massa total para o estágio de degradação da amostra (250 °C a 500 °C).

Figura 15. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para a zeína em forma de pó.



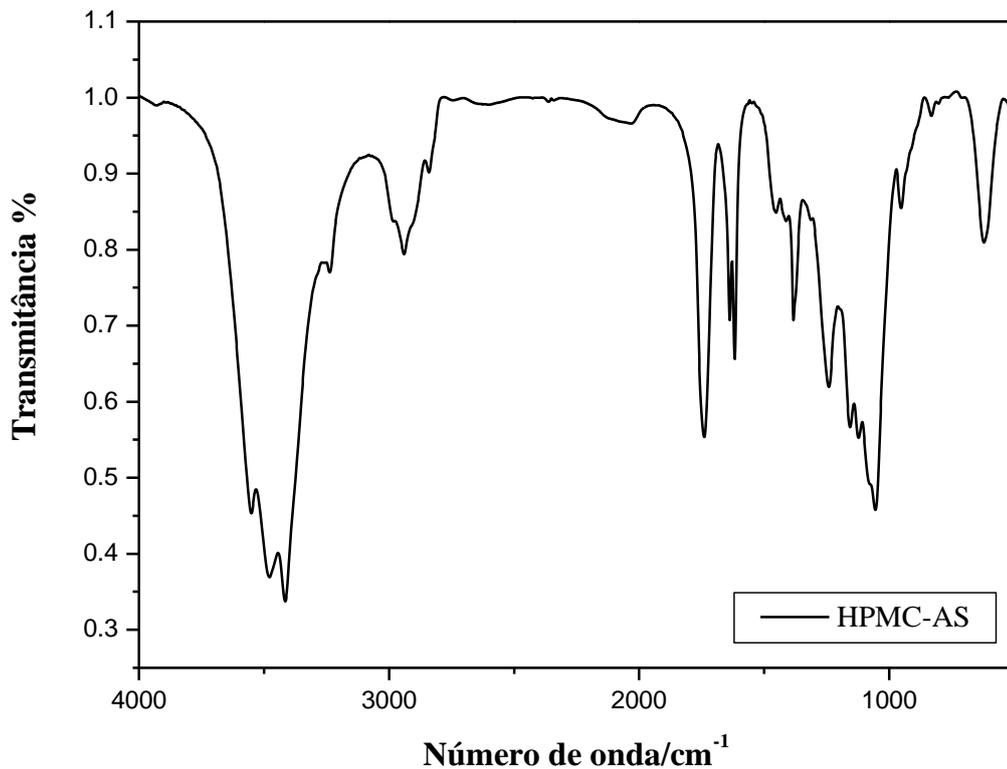
Fonte: arquivo próprio

Caracterização do HPMC-AS

O espectrograma de FTIR do HPMC-AS obtido para o polímero na forma de pó é expresso pela **Figura 16**. O teste exhibe picos comuns à molécula e que são frequentemente trazidos na literatura (LIU et al., 2020; LU et al., 2017; JEGANATHAN; PRAKYA; DESHMUKH, 2015; CORRADINI et al., 2014).

Para HPMCAS, os picos observados em 3415 cm^{-1} , 2938 cm^{-1} e 1739 cm^{-1} foram relacionados à vibração do grupo -OH, vibração de alongamento das bandas C-H e C=O, respectivamente. Os picos em 1618 cm^{-1} e 1639 cm^{-1} estão associados a moléculas de água absorvidas. O pico em torno de 1383 cm^{-1} é atribuído à vibração de flexão dos grupos CH_3 e a banda em 1055 cm^{-1} foi atribuída à vibração de alongamento das bandas C-O-C (LIU et al., 2020; JEGANATHAN; PRAKYA; DESHMUKH, 2015). O pico próximo a 620 cm^{-1} indica a vibração de flexão das ligações de carbono-hidrogênio (C-H) (CORRADINI et al., 2014; LU et al., 2017).

Figura 16. Espectro de FTIR obtido para o HPMC-AS em forma de pó.

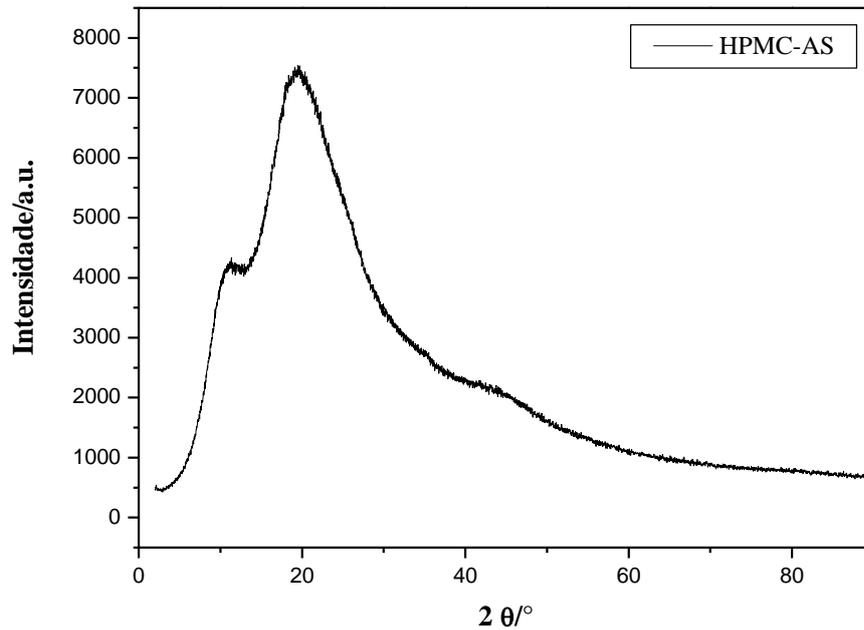


Fonte: arquivo próprio

A análise de DRX obtida do HPMC-AS em pó, expressa pela **Figura 17**, apresenta difratograma similar às comparações com a literatura. A estrutura polimérica, como esperado, mostra-se acentuadamente amorfa, apresentando, similarmente aos trabalhos de Sun e Lee (2015) e Yin e Hillmyer (2014), bandas largas em dois pontos principais, a saber 2θ aproximadamente 10° e 2θ aproximadamente 20° (SUN; LEE, 2015; YIN; HILLMYER, 2014).

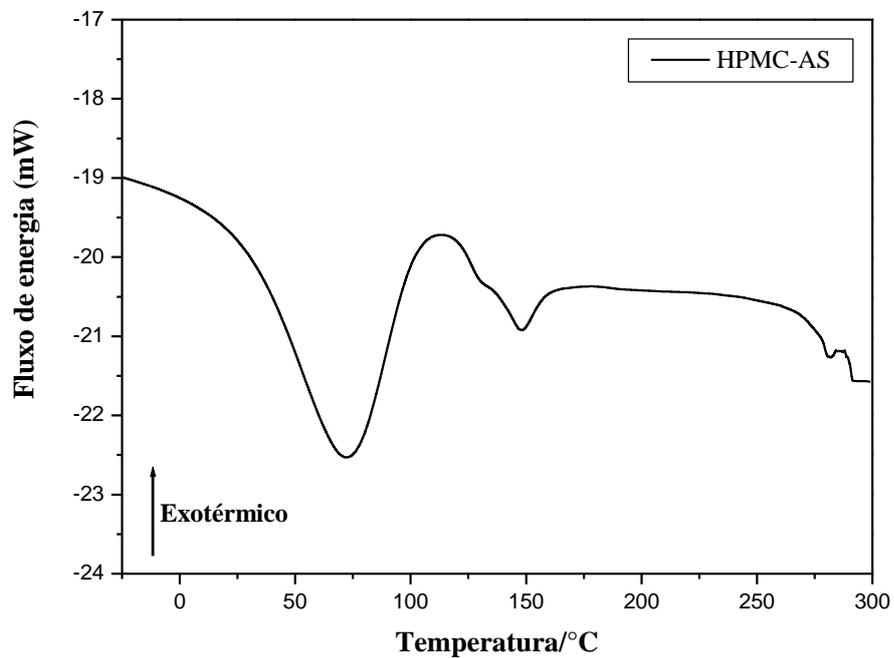
Na análise de DSC, **Figura 18**, podemos observar na curva a formação de um pico endotérmico na região de 80°C o qual, de forma análoga à zeína, está relacionado com a evaporação de água na amostra, bem como possíveis compostos voláteis que possam existir. Um pico endotérmico importante aparece na região de aproximadamente 135°C que se refere a temperatura de transição vítrea (T_g), condizente com a literatura encontra para o polímero que traz o valor estando contemplado entre 120°C e 125°C (SARODE et al., 2014). No final da curva podemos observar novas depressões no intervalo entre 275°C e 300°C ambas estão ligadas a fusão da matéria seguidas por degradação.

Figura 17. Difratograma de raio-X obtivo pela análise do HPMC-AS em pó.



Fonte: arquivo próprio

Figura 18. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) obtida para o HPMC-AS em pó.



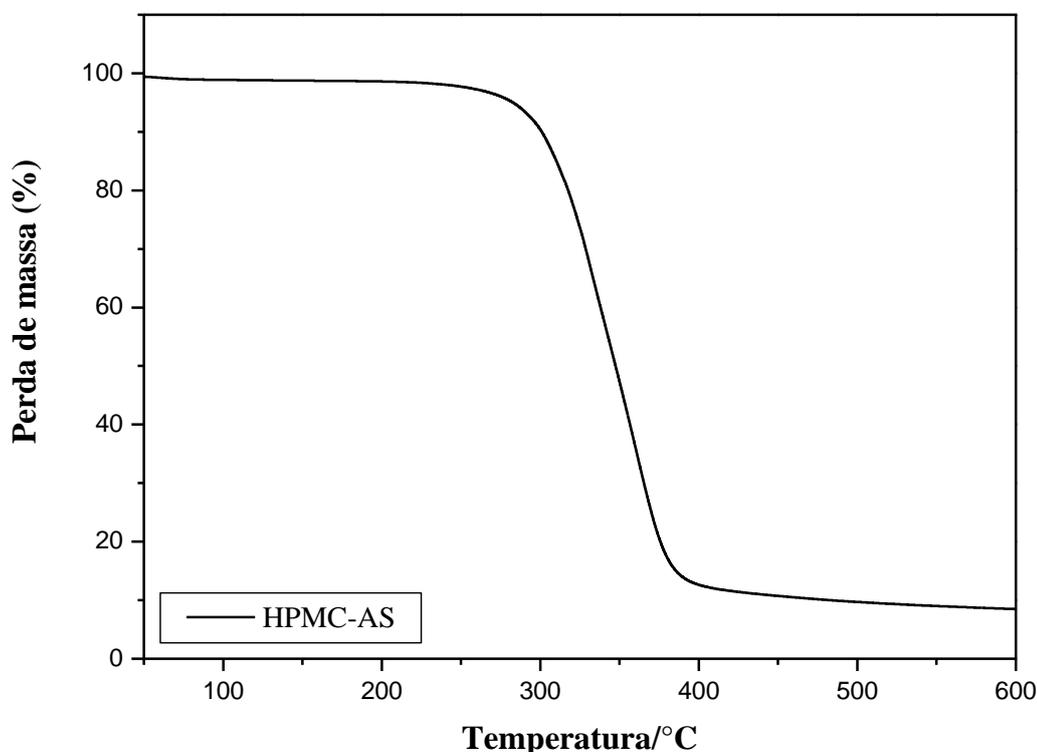
Fonte: arquivo próprio

Ao observarmos a curva oriunda da análise de TGA para a amostra de HPMC-AS em pó, expressa pela **Figura 19**, também encontramos similaridade com o que é encontrado na literatura sobre o polímero. Analogamente à zeína, a perda de massa, expressa em porcentagem (%) que ocorre na faixa de 25 °C a 120 °C é resultado da evaporação da água e alguns

componentes voláteis que existem na amostra. Posteriormente, mesmo que em baixa intensidade pode ser notada a perda de massa numa primeira etapa, entre 120 °C e 290 °C que corresponde à degradação das cadeias laterais da estrutura polimérica. E uma depressão intensa no segundo estágio, entre 300 °C e 400 °C que ilustra a degradação da cadeia principal de HPMC-AS (MENGZHU et al., 2020).

A perda de massa registrada foi em torno 2% para a primeira etapa de perda hídrica e de voláteis (25 °C a 120 °C) e de aproximadamente 85% de massa total para o estágio de degradação da amostra (250 °C a 500 °C).

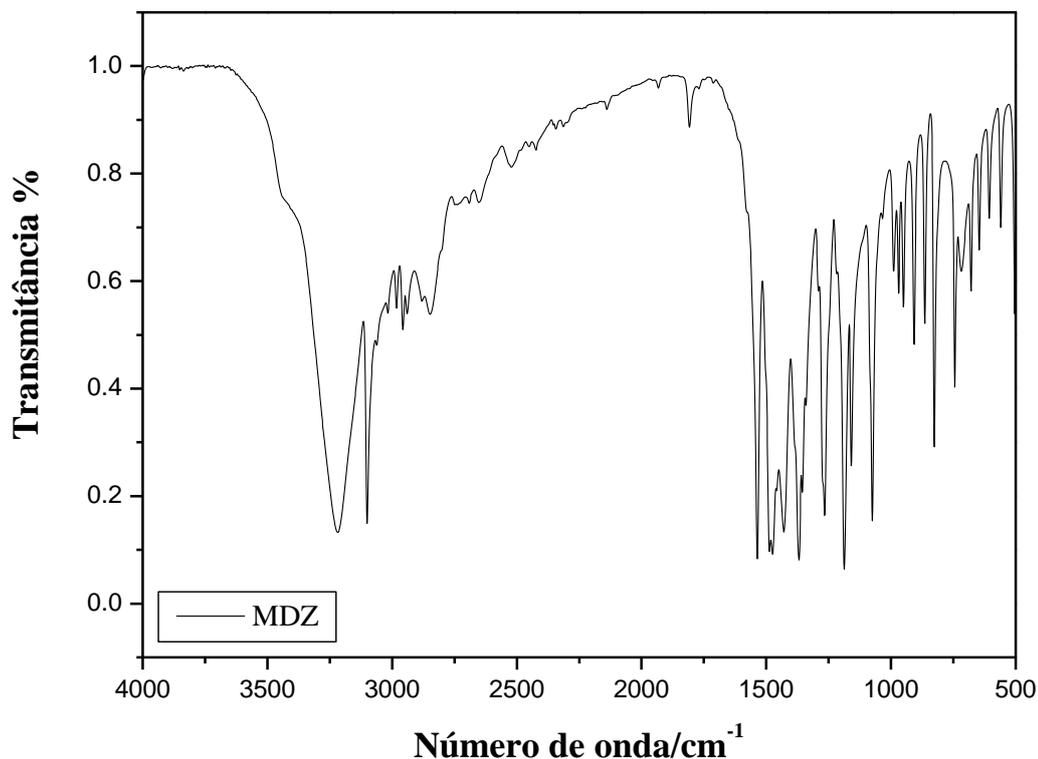
Figura 19. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para o HPMC-AS em forma de pó.



Fonte: arquivo próprio

Caracterização do Metronidazol

Os fármacos utilizados no trabalho também foram submetidos às análises de caracterização. A **Figura 20** representa o espectrograma de infravermelho obtido da análise de FTIR para o fármaco MDZ.

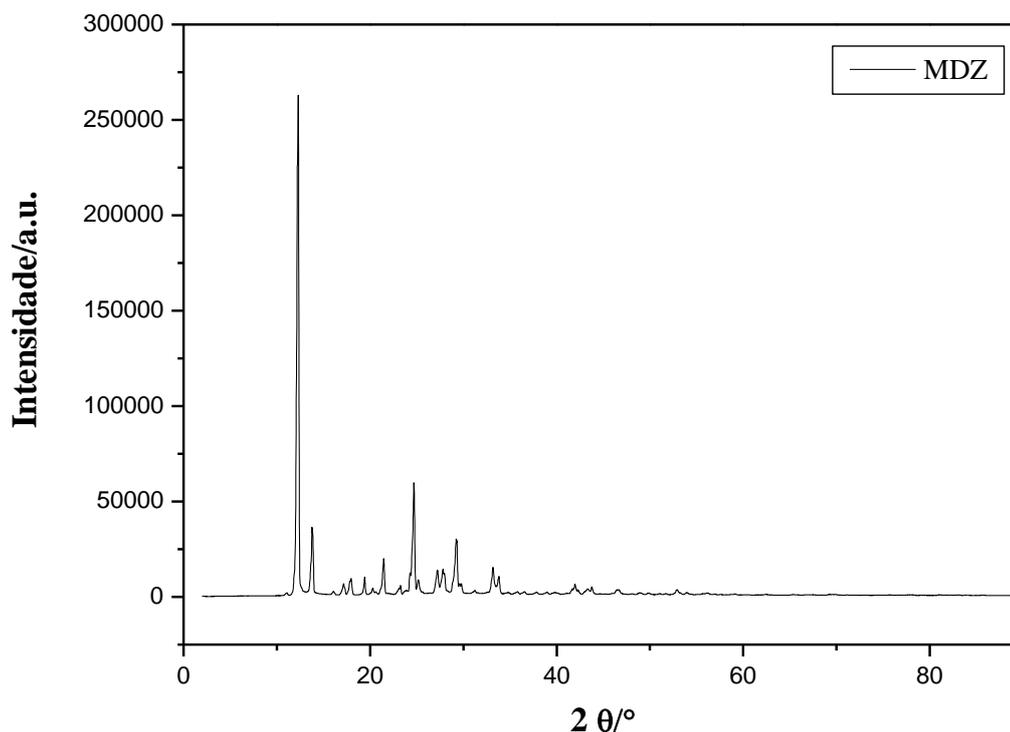
Figura 20. Espectro de FTIR obtido para o MDZ em forma de pó.


Fonte: arquivo próprio

O espectrograma apresentado mostra coerência com o que é encontrado em trabalhos similares que utilizaram o fármaco MDZ. Podem ser vistos picos em 1535 cm^{-1} e 1369 cm^{-1} os quais representam o alongamento das ligações nitrogênio-oxigênio (N-O) do grupo NO_2 presente na estrutura, próximo a estes também existe uma banda em 1353 cm^{-1} que mostra a ligação dupla nitrogênio-oxigênio (N=O). As bandas em 1429 cm^{-1} e 1074 cm^{-1} representam o estiramento da ligação carbono-nitrogênio (C-N), em 1187 cm^{-1} as ligações carbono-oxigênio (C-O) e em 1266 cm^{-1} e 1159 cm^{-1} o estiramento da ligação carbono-hidroxila (C-OH). A banda em 3218 cm^{-1} mostra a ligação oxigênio-hidrogênio (O-H) (HERCULANO et al., 2011; SILVA, 2002).

A **Figura 21** mostra o difratograma de raio-X obtido na análise do fármaco MDZ em forma de pó. Os picos bem acentuados e apresentados no teste remetem à estrutura cristalina esperada para a substância, verifica-se um padrão parecido com o que é encontrado na literatura com picos em $12,2^\circ$ e $13,8^\circ$ semelhantes ao metronidazol de cristal monocíclico. Esse fármaco não possui polimorfismo, sendo reconhecida em diversos trabalhos apenas sua forma monocíclica (HE et al., 2017; DI MARTINO et al., 2007).

Figura 21. Difratoograma de raio-X obtivo pela análise do MDZ em pó.

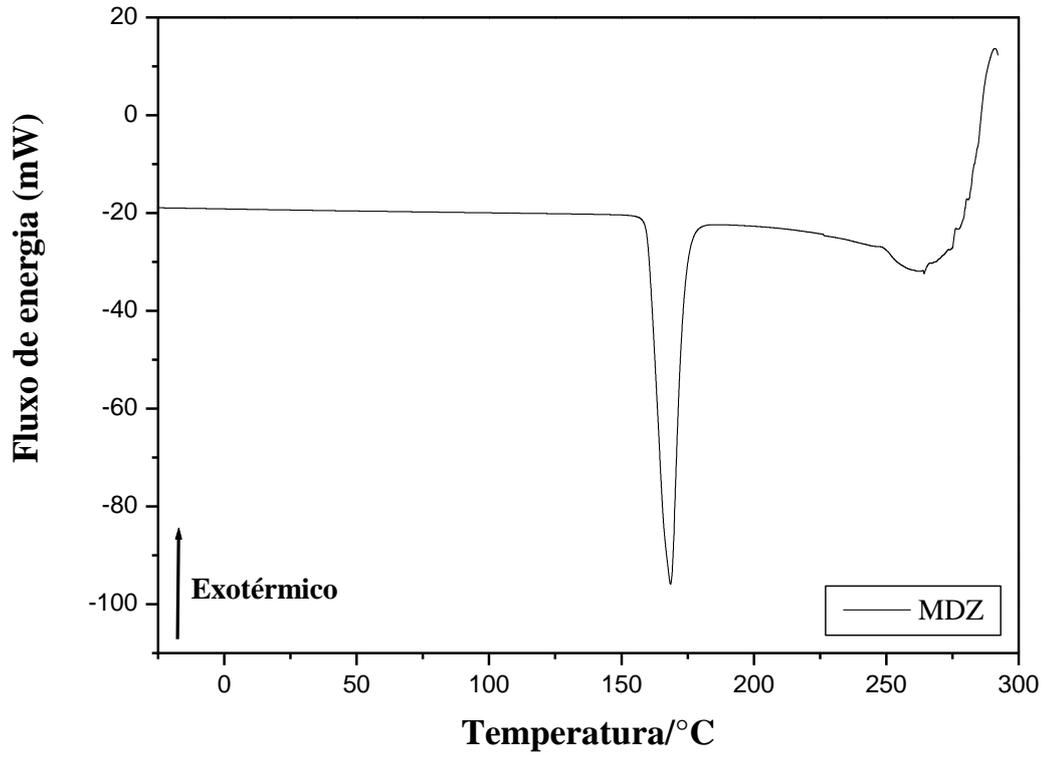


Fonte: arquivo próprio

Na análise de DSC, **Figura 22**, observa-se a formação de dois picos mais importantes e bem característicos do fármaco, um endotérmico na região de aproximadamente 160 °C, o qual está relacionado com a fusão do MDZ, e um exotérmico próximo a 290 °C, este está ligado a decomposição da substância. Uma depressão sutil de característica endotérmica também pode ser vista próxima de 270 °C, esta está também relacionada com o processo de degradação/decomposição da estrutura (GRAMAGLIA et al., 2005).

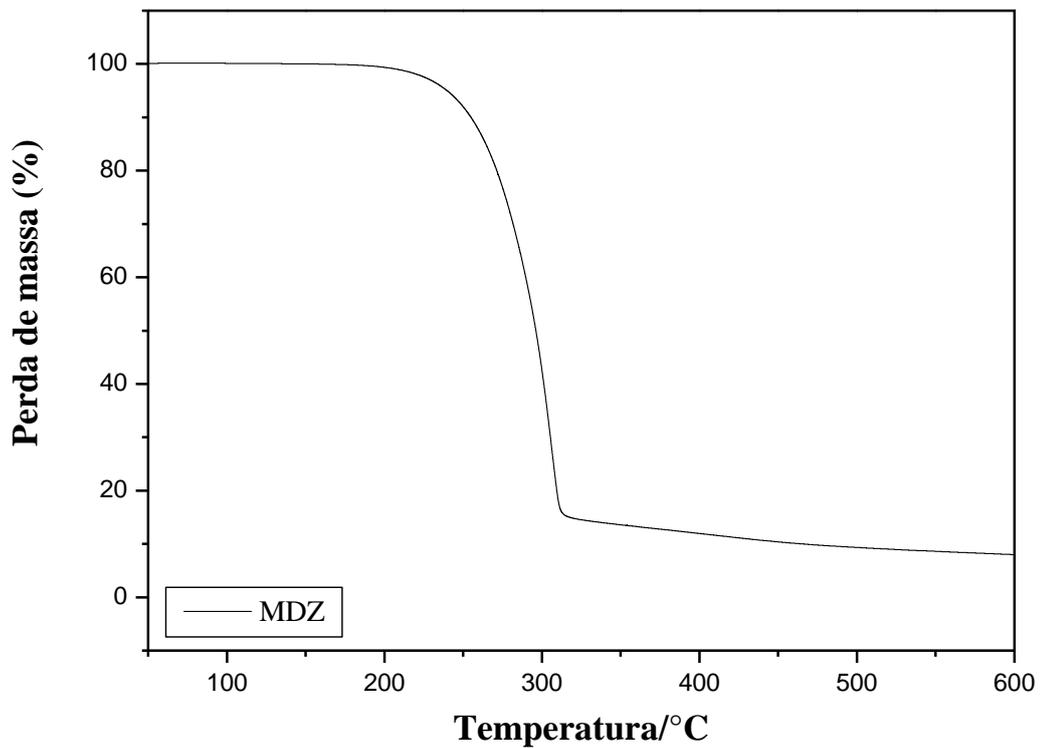
A curva de TGA para a amostra de MDZ em pó também apresenta similaridade com o que é encontrado em pesquisas para o fármaco e é expressa na **Figura 23**. O fármaco exibe apenas uma etapa de perda de massa, expressa em porcentagem, na região entre 260 °C e 305 °C mostrando coerência com os testes de DSC que apontam similarmente degradação nessa faixa de temperatura. A perda mássica registrada no intervalo (260 °C a 305 °C) foi de aproximadamente 80% (CELEBIOGLU; UYAR, 2019).

Figura 22. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) obtida para o MDZ em pó.



Fonte: arquivo próprio

Figura 23. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para o MDZ em forma de pó.

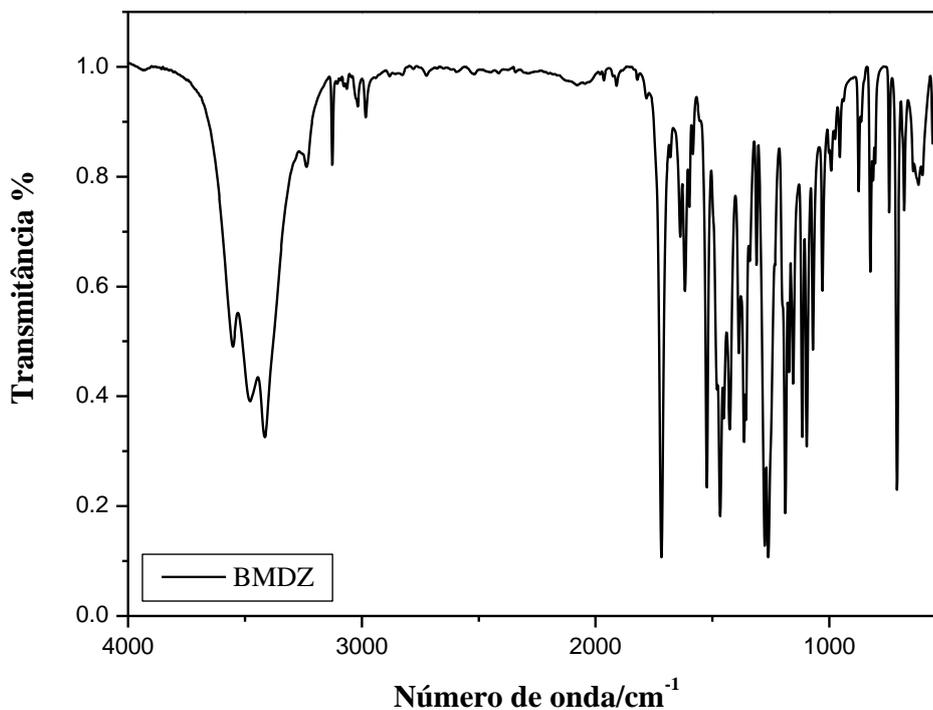


Fonte: arquivo próprio

Caracterização do Benzoato de Metronidazol

Sequencialmente são apresentados os resultados para o BMDZ, a **Figura 24** mostra o espectro de infravermelho da amostra.

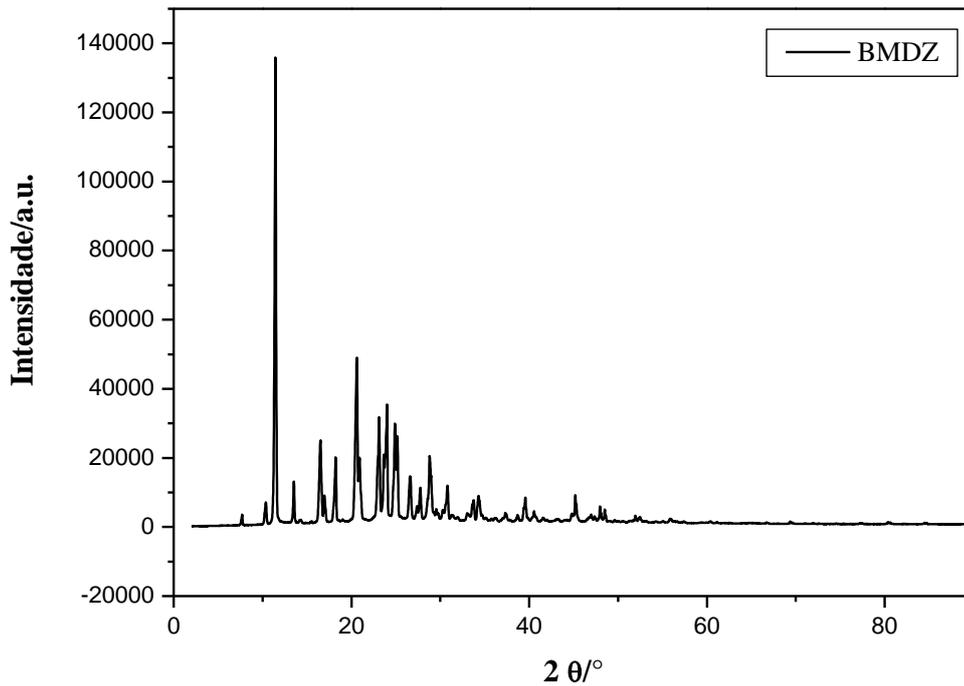
Figura 24. Espectro de FTIR obtido para o BMDZ em forma de pó.



Fonte: arquivo próprio

No espectrograma apresentado, podemos notar coerência com o que é trazido por trabalhos voltados à caracterização do fármaco. As bandas localizadas aproximadamente nos números de ondas de 1600 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1465 cm^{-1} , 1450 cm^{-1} e 707 cm^{-1} indicam a presença do anel aromático que caracterizam o fármaco. Em 1718 cm^{-1} podemos encontrar a banda que caracteriza o estiramento da ligação do grupo éster com forte absorção do grupo carbonil (C=O) e em 1189 cm^{-1} o pico da ligação simples carbono-oxigênio (C-O), enquanto as bandas em 1274 cm^{-1} , 1259 cm^{-1} , 1115 cm^{-1} e 1094 cm^{-1} representam o éster Benzoato, caracterizado pelos grupos de ligação carbono-oxigênio (C-O). O estiramento das ligações carbono-nitrogênio aromáticas (C-N) é indicado por bandas de absorção a 1365 cm^{-1} e as ligações alifáticas carbono-nitrogênio (C-N) apresentam bandas em 1070 cm^{-1} e 1028 cm^{-1} . Os picos em 1523 cm^{-1} e 1365 cm^{-1} indicam a presença do grupo nitro (DAOOD et al., 2019; CORRADINI et al., 2014; LU et al., 2017).

Figura 25. Difratograma de raio-X obtivo pela análise do BMDZ em pó.

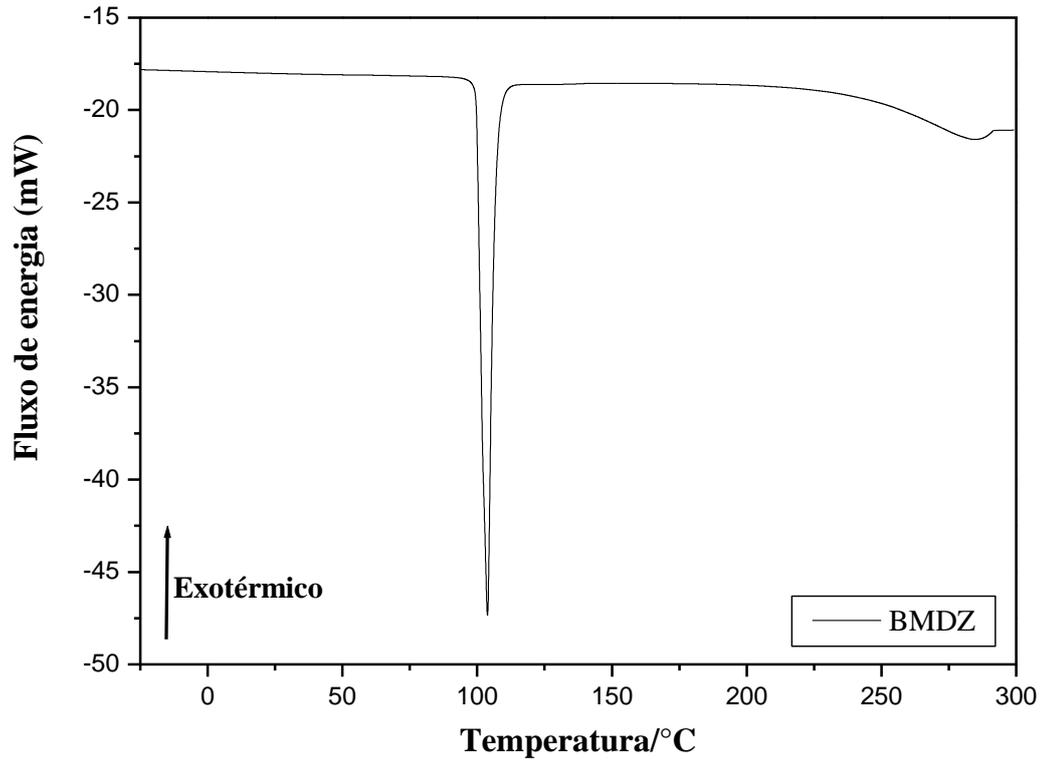


Fonte: arquivo próprio.

A **Figura 25** mostra o difratograma de raio-X para amostra do fármaco BMDZ. Como esperado para a substância, podemos notar picos bem acentuados e definidos, característica principal da cristalinidade existente. Os picos em aproximadamente 12° e 20° são característicos da estrutura. Segundo a literatura a espécie se exhibe na forma triclinica em sua estrutura cristalina (CAIRA; NASSIMBENI; OUDTSHOORN, 1993).

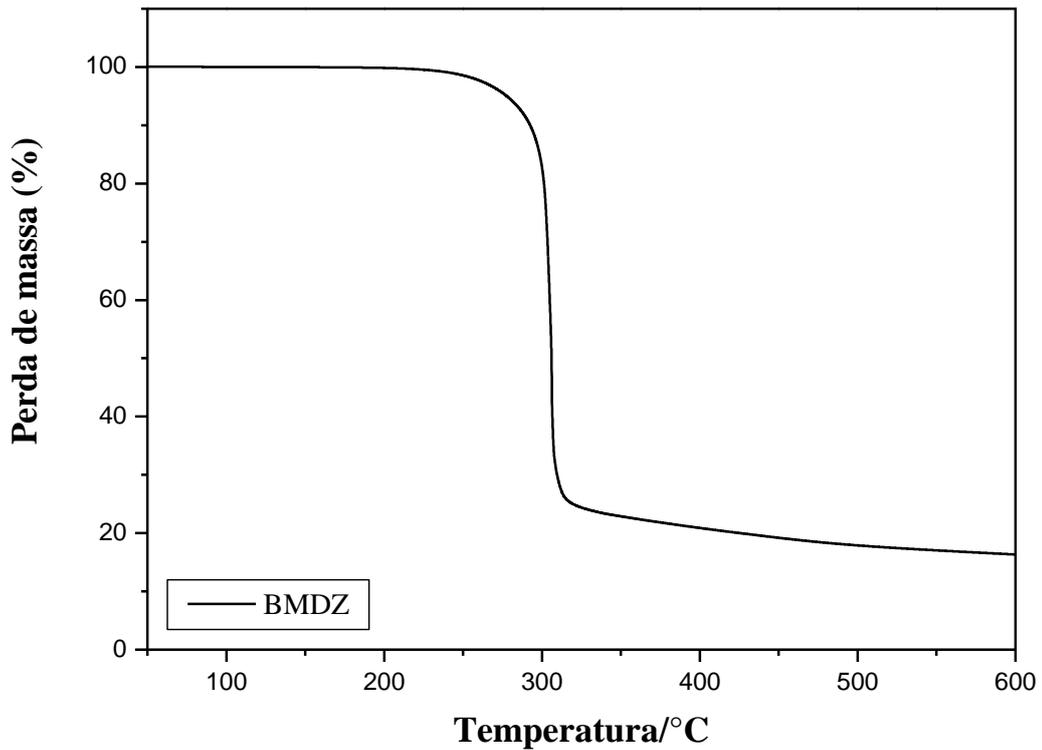
Um estudo de DSC também foi realizado no fármaco BMDZ na forma de pó, seu resultado é apresentado na **Figura 26**. O termograma apresenta um pico endotérmico agudo em aproximadamente 103°C , ponto que representa a temperatura de fusão da substância. Outro pico endotérmico mais sutil pode ser visto após 260°C seguido por uma leve curva exotérmica, ambos relacionados à degradação do fármaco. A **Figura 27** mostra análise de TGA para o BMDZ a curva, de forma similar ao MDZ, exhibe apenas uma etapa de perda de massa na região entre 260°C e 305°C mostrando coerência com os testes de DSC que apontam similarmente degradação nessa faixa de temperatura. A perda mássica registrada no intervalo (260°C a 305°C) foi também de aproximadamente 80% (ZAMANI et al., 2010)

Figura 26. Curva de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) obtida para o BMDZ em pó.



Fonte: arquivo próprio.

Figura 27. Curva de termogravimetria (TGA) obtida para o BMDZ em forma de pó.



Fonte: arquivo próprio.

CAPÍTULO 5. A ELETROFIAÇÃO E ESCOLHA DO SISTEMA

Escolha do sistema polimérico para futura aplicação de fármaco

Neste capítulo são apresentadas as técnicas de formação das microfibras e a escolha do sistema polimérico mais coerente com o teórico para sua aplicação. São explorados três sistemas que sofrem variação quanto a composição dos polímeros em sua formulação. Após a síntese e caracterização desses sistemas, uma proporção foi escolhida para posteriores adições das nanofibrilas de celulose e fármacos em sua composição.

5.1 Preparo das soluções padrões dos sistemas de nano/microfibras

- *Solução padrão de HPMC-AS**

A solução padrão de HPMC-AS foi preparada utilizando-se etanol/água 70% (m/m)⁴ a fim de possibilitar mistura com a solução de zeína. A solução foi feita na concentração de 15% (m/m) do polímero em relação a massa de solvente, uma vez que atingia níveis satisfatórios de concentração para se trabalhar posteriormente no sistema (solução bem concentrada).

- *Solução padrão de zeína**

A solução padrão de zeína foi feita em etanol/água 70% (m/m). A solução foi preparada na concentração de 10% (m/m) do polímero em relação a massa de solvente, seguindo os mesmo critérios da solução anterior.

- *Solução padrão de PEO**

A solução padrão de PEO *Mv 600,000* foi feita água destilada. A solução foi preparada na concentração de 10% (m/m) da massa do polímero em relação a massa de solvente.

5.2 Preparação dos sistemas de nano/microfibras

Após o preparo, as soluções padrões foram utilizadas na construção dos sistemas para a eletrofiação. Esses sistemas compreenderam três diferentes concentrações, a saber: 40/60% (m/m), 50/50% (m/m) e 60/40% (m/m) de HPMC-AS/Zeína em massa seca da microfibras

⁴ O solvente etanol 70% foi preparado em laboratório utilizando-se de Etanol P.A. e água deionizada obedecendo os critérios de calibração e preparo de soluções.

* Todas as soluções, após a pesagem, foram deixadas em repouso por 48h para entumescimento do polímero, após o período as mesmas foram homogeneizadas para utilização na construção dos sistemas. Foram utilizados potes herméticos a fim de evitar a evaporação do solvente no período de repouso.

desejada, admitindo que o solvente seja completamente evaporado no material final. Além disso, também foram adicionados a todos os sistemas mais 0,5% (m/m) em massa seca de fibra total de PEO para auxílio na formação das fibras. Todos os sistemas foram agitados por 1h em agitador magnético.

▪ *Sistemas 40/60% HPMC-AS/Zeína*

Foram mensurados 30 g de solução de HPMC-AS (15%) previamente preparada. Posteriormente foram adicionados 70 g da solução de zeína (10%). A solução, se eletrofiada totalmente e assumindo total rendimento, possui massa seca em fibra de 11,5 g. O PEO foi adicionado em 0,5% de massa seca, sendo nesse sistema adicionado através da solução de PEO (10%) mensurada em uma massa de 0,57 g. A mistura foi mantida sob agitação, em agitador magnético durante 1h para total homogeneização do sistema.

▪ *Sistemas 50/50% HPMC-AS/Zeína*

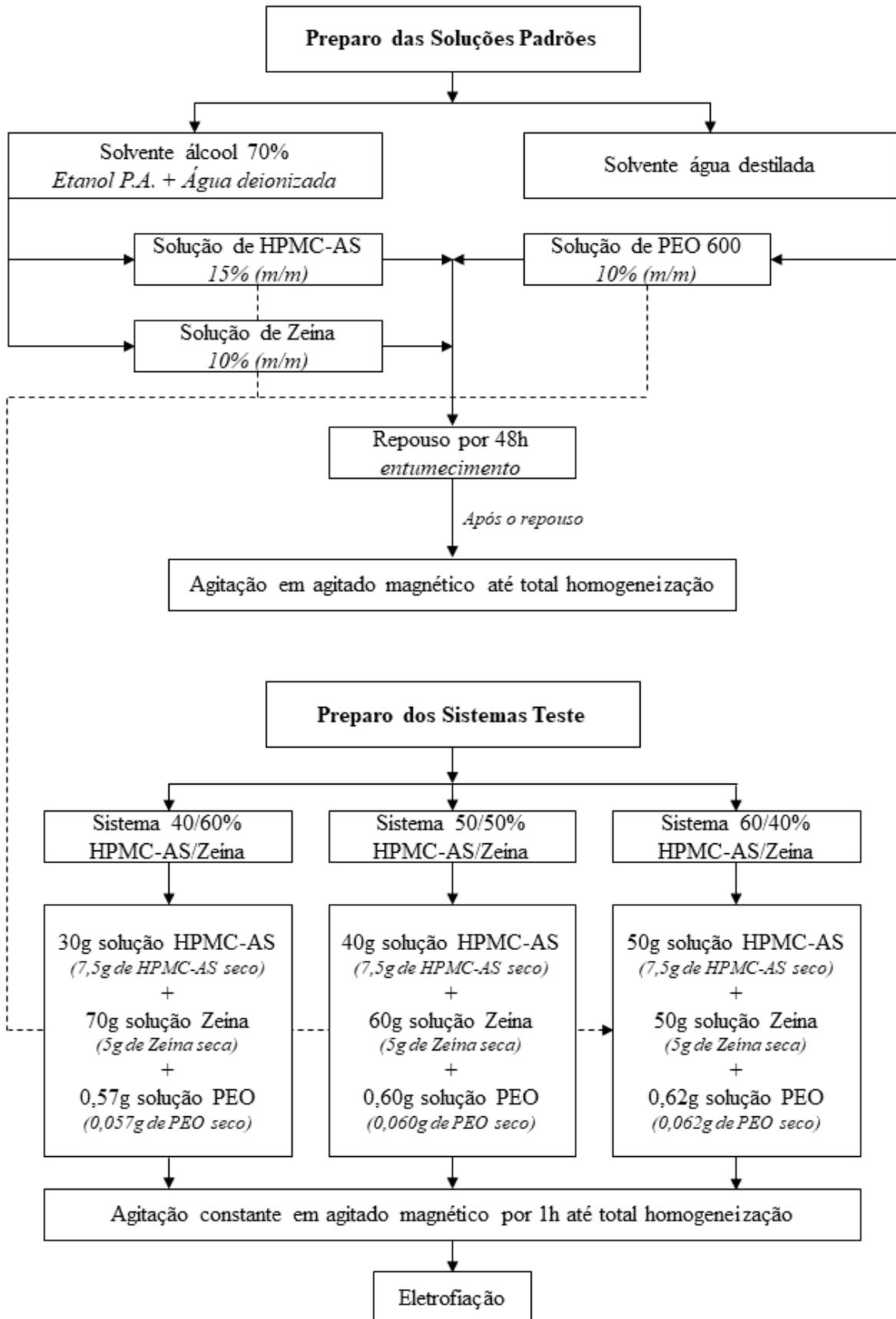
Foram mensurados 40 g de solução de HPMC-AS (15%) previamente prepara. Posteriormente foram adicionados 60 g da solução de zeína (10%). A solução, se eletrofiada totalmente e assumindo total rendimento, possui massa seca em fibra de 12 g. O PEO foi adicionado em 0,5% de massa seca, sendo nesse sistema adicionado através da solução de PEO (10%) mensurada em uma massa de 0,60 g. A mistura foi mantida sob agitação, em agitador magnético, durante 1 h para total homogeneização do sistema.

▪ *Sistemas 60/40% HPMC-AS/Zeína*

Foram mensurados 50 g de solução de HPMC-AS (15%) previamente prepara. Posteriormente foram adicionados 50 g da solução de zeína (10%). A solução, se eletrofiada totalmente e assumindo total rendimento, possui massa seca em fibra de 12,5 g. O PEO foi adicionado em 0,5% de massa seca, sendo nesse sistema adicionado através da solução de PEO (10%) mensurada em uma massa de 0,62 g. A mistura foi mantida sob agitação, em agitador magnético, durante 1 h para total homogeneização do sistema.

Abaixo, a **Figura 28**, mostra um fluxograma que resume o processo de preparo das nano/microfibras conforme ocorreu na etapa de escolha do melhor sistema para a aplicação desejada.

Figura 28. Fluxograma do processo de produção das fibras para teste de composição e concentração.



Fonte: arquivo próprio.

5.3 A eletrofiação dos sistemas de nano/microfibras

Após a mistura dos sistemas nas proporções estabelecidas todos foram submetidos à eletrofiação para a síntese e obtenção das nano/microfibras desejadas. Em todos os processos os parâmetros da técnica de eletrofiação foram os mesmos, para que assim pudesse ser avaliada e definida a melhor concentração para o desenvolvimento dos sistemas de liberação nas etapas posteriores, tais parâmetros são exibidos posteriormente. Todos os equipamentos utilizados foram descritos anteriormente no **capítulo 4, seção 4.1**. Por vias gerais, os aparatos necessários para a realização da técnica foram: Fonte de alta tensão, gaiola de Faraday, bomba de infusão, fios condutores para alta tensão, agulha, coletor metálico e mangueiras não condutoras.

Parâmetros técnicos da análise

Área do coletor metálico: 100 cm² (10x10 cm)

Distância entre a ponta da agulha e o coletor metálico: 15 cm

Proporção de injeção de amostra: 4 ml/h

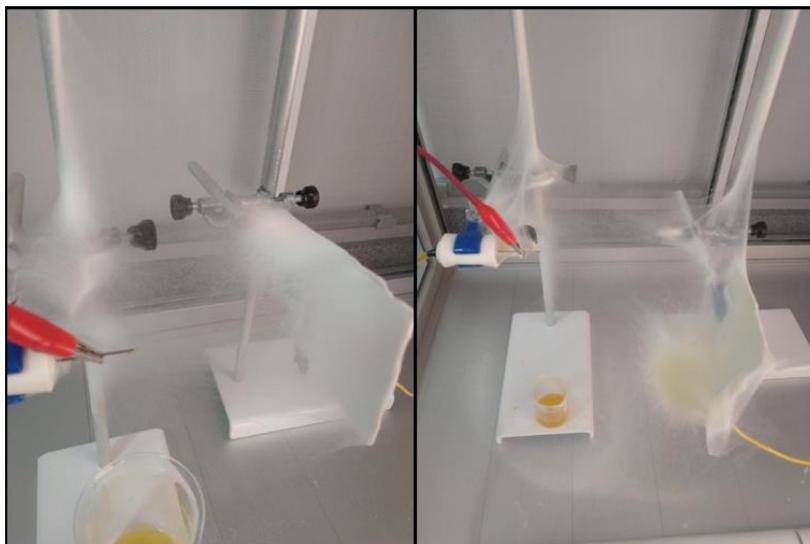
Tensão: 15 kV

Temperatura ambiente média: 25 °C ± 2 °C

Umidade ambiente média: 55% ± 2%

As misturas foram eletrofiadas até que fossem coletadas amostras suficientes para a realização das análises de morfologia e caracterização. As **Figuras 29** e **30** mostram, respectivamente, o aparato técnico após a fiação e as fibras coletadas da síntese.

Figura 29. Parte do equipamento utilizado para a eletrofiação após a formação das fibras.



Fonte: arquivo próprio.

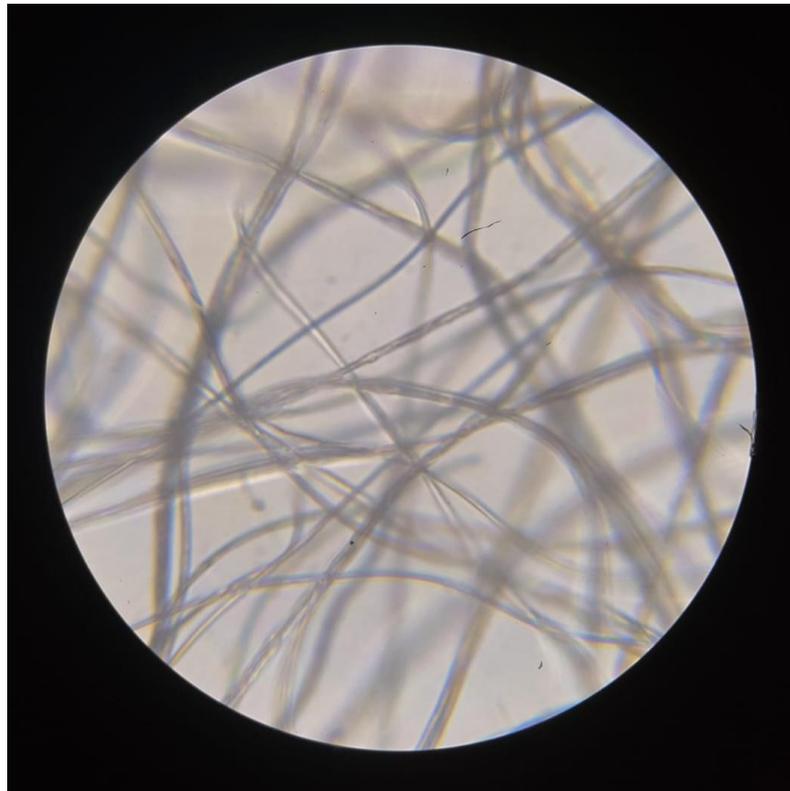
Figura 30. Amostra da fibra 60/40% HPMC-AS/Zeína coletada após a síntese.



Fonte: arquivo próprio.

Após a coleta as amostras foram submetidas aos testes de caracterização morfológica, caracterização química e análises térmicas. Todos os resultados obtidos são apresentados e discutidos a seguir. A **Figura 31** mostra uma microscopia óptica realizada logo após a síntese no próprio laboratório, na qual já se é possível ver a formação de fibras na estrutura do material.

Figura 31. Microscopia óptica da amostra 60/40% HPMC-AS/Zeína feita logo após a síntese.



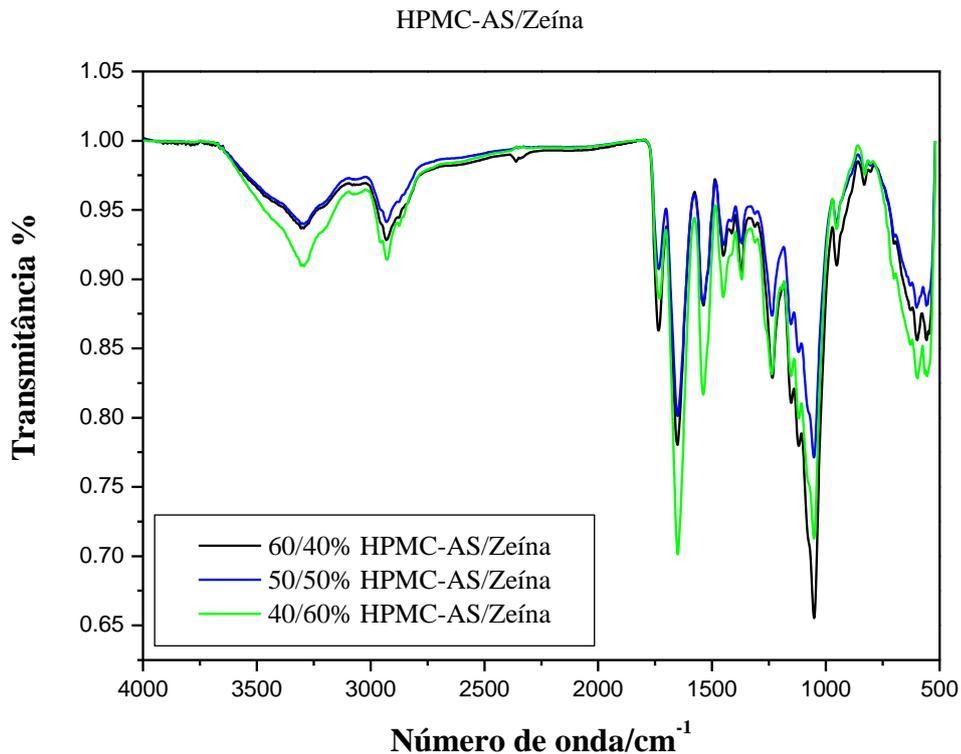
Fonte: arquivo próprio.

5.4 Caracterização das micro/nanofibras: resultados e discussões

▪ Análises de caracterização das fibras- FTIR

A **Figura 32** mostra os espectros de infravermelho das fibras obtidas por eletrofiação formadas por HPMC-AS/Zeína nas proporções de 60/40 (% m/m), 50/50 (% m/m) e 40/ 60 (% m/m).

Figura 32. Espectros de FTIR obtidos para as amostras de fibras nas concentrações 60/40%, 50/50% e 40/60% -



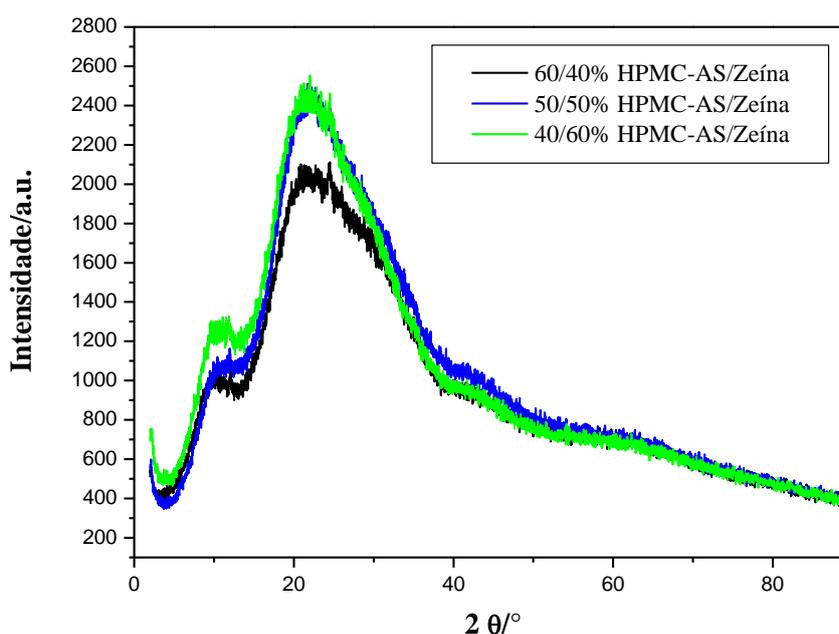
Todas as amostras apresentaram bandas na região de 3400 cm^{-1} relativas aos estiramentos O-H e N-H e bandas na região de 2900 cm^{-1} devido aos estiramentos C-H das cadeias poliméricas. A banda referente aos grupos -COOH provenientes do HPMC foram observadas em 1734 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} e 1731 cm^{-1} , para os sistemas contendo HPMC/Zeína nas proporções de 60/40, 50/50 e 40/60, respectivamente. Esse resultado mostra uma diminuição no número de onda das bandas das fibras quando comparadas com o polímero puro (1740 cm^{-1}), sugerindo que as ligações C=O do grupo ácido carboxílico nas fibras tenham se tornado mais fracas quando comparadas com o HPMC puro. Uma banda forte forte em 1651 cm^{-1} referente aos estiramentos do grupo carbonila (C=O) da amida (cadeia da zeína) e atribuída à deformação angular do C=O grupo éster (cadeia do HPMC) foi observada para todas as amostras. Nos

polímeros puros essas bandas aparecem em 1616 e 1638 cm^{-1} , sugerindo que as ligações químicas desses grupos se tornaram mais fortes nas fibras e que interações intermoleculares foram estabelecidas entre os componentes formadores das blendas fibrilares. Outras bandas também foram observadas em todas as amostras, a saber: bandas em 1538 cm^{-1} que são atribuídas à deformação angular da ligação N-H e uma banda na região de 1240 cm^{-1} relativa à deformação axial da ligação C-N presentes nas cadeias da zeína. Uma banda forte na região de 1050 cm^{-1} referente à deformação angular do grupo C-O da cadeia do HPMC.

▪ *Análises de caracterização das fibras- DRX*

A **Figura 33** apresenta os resultados obtidos para as análises de DRX dos sistemas de fibras. É observado que, coerentemente ao que se espera de uma blenda polimérica, todos os três sistemas apresentam características prioritariamente amorfas não exibindo picos bem definidos e característicos de cristalinidade. Observa-se também que os picos amorfos característico de ambos os polímeros da composição aparecem nas regiões próximas a $2\theta=10^\circ$ e $2\theta=20^\circ$. Por apresentar menor polidispersividade os picos da zeína se mostram mais estreitos que os de HPMC-AS, fato este que é comprovado pelo difratograma que mostra o alargamento no sistema com maior quantidade de HPMC-AS - maior polidispersividade – e o estreitamento dos picos com maiores proporções de zeína.

Figura 33. Difratograma de raio-X obtidos pelas análises dos sistemas 60/40%, 50/50% e 40/60% - HPMC-AS/Zeína



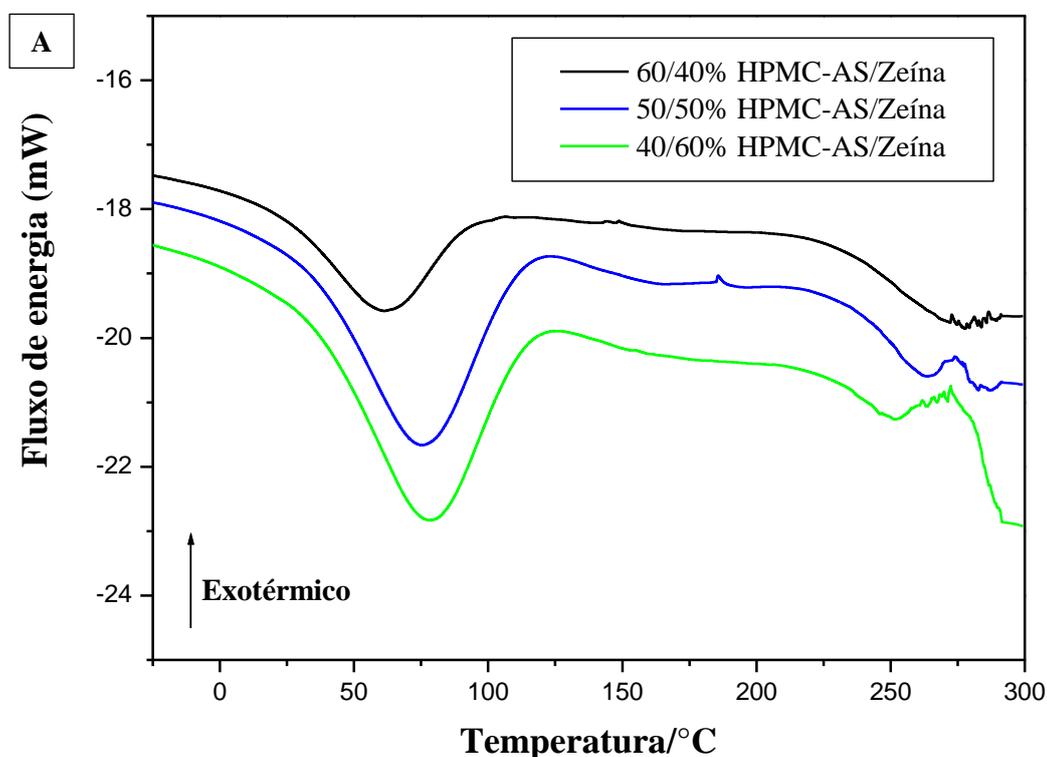
Fonte: arquivo próprio.

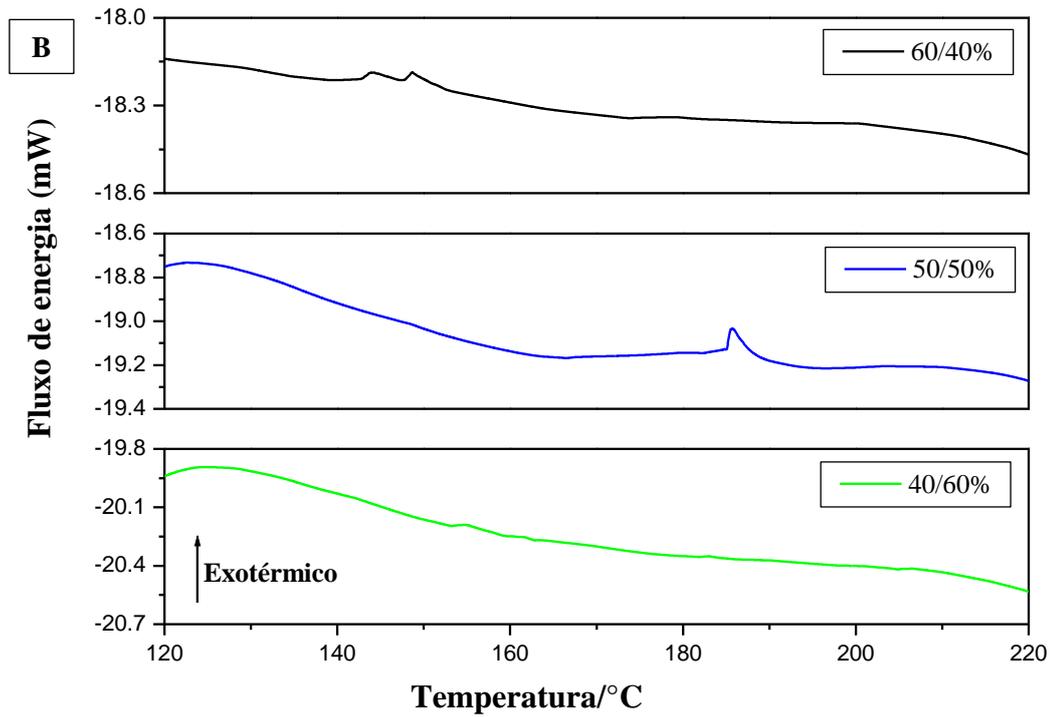
▪ *Análises térmicas – DSC e TGA*

Os dados obtidos pela análise de DSC, ilustrados nas curvas da **Figura 34A**, nos mostram picos endotérmicos bem acentuados próximos às temperaturas de 70 °C, 80 °C e 85 °C para os sistemas 60/40%, 50/50% e 40/60% - HPMC-AS/Zeína, respectivamente. Tais pontos representam a perda de água e possíveis voláteis das amostras durante o teste. Podemos observar que maiores concentrações de HPMC-AS deslocam o pico para valores mais baixos de temperatura de eliminação de água e voláteis, bem como elevações na concentração de zeína também induzem um aumento desse ponto, isso indica que, nos sistemas, a zeína pode agir como retentora de água, dificultando a saída das moléculas no processo e elevando a temperatura.

A **Figura 34B** representa uma ampliação das áreas entre 120 °C e 220 °C da **Figura 34A**, o que nos permite uma melhor visualização das faixas em que os sistemas apresentam sua Tg. As Tg aproximadas para os sistemas 60/40%, 50/50% e 40/60% são, respectivamente, 147 °C, 190 °C e 155 °C. Os picos endotérmicos e exotérmicos presentes nas temperaturas acima de 230 °C representam a degradação dos sistemas.

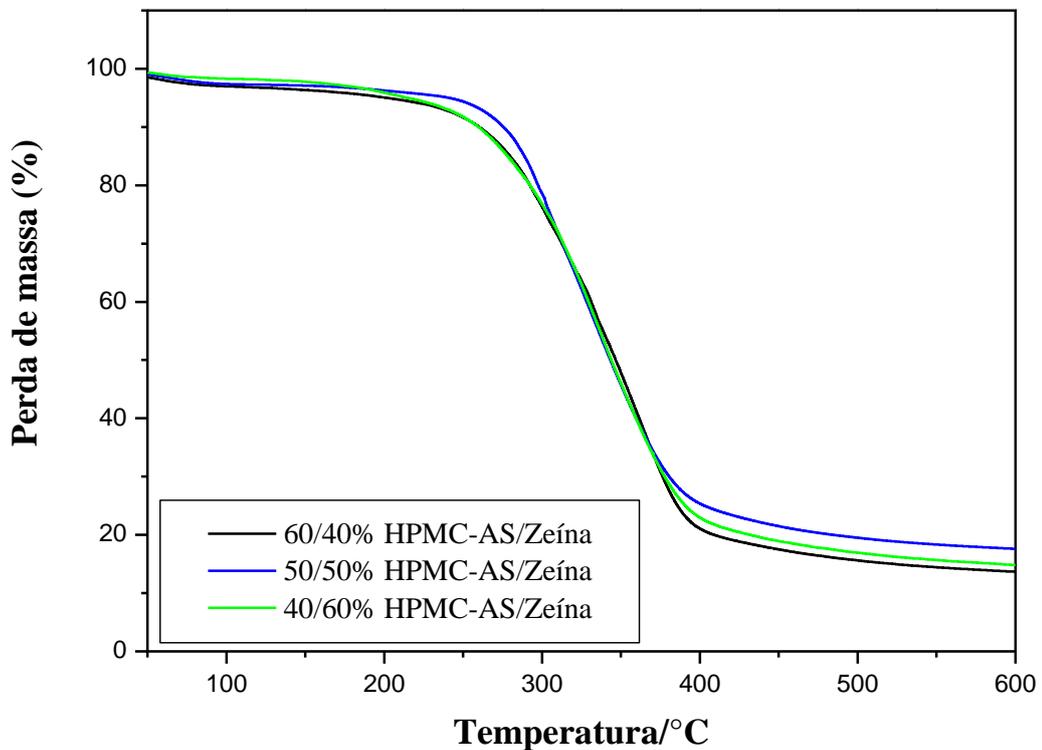
Figura 34. (A) Curva de (DSC) obtida para os sistemas 60/40%, 50/50% e 40/60% - HPMC-AS/Zeína e (B) ampliação dos pontos de A que representam a faixa das Tgs das amostras.





Fonte: arquivo próprio.

Figura 35. Curva de TGA obtida para o os sistemas 60/40, 50/50 e 40/60% - HPMC-AS/Zeína.



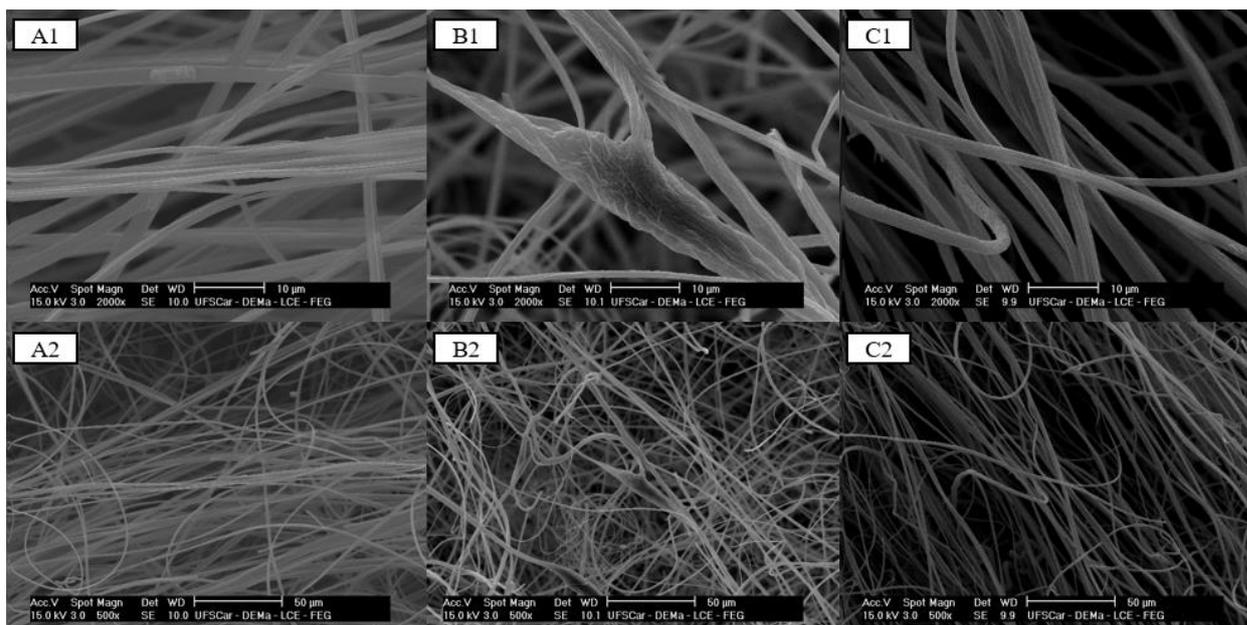
Fonte: arquivo próprio.

Na análise de TGA, a qual as curvas são representadas pela **Figura 35**, os sistemas não apresentaram divergência significativa entre as variadas composições. Todos os sistemas demonstram perda de massa em torno de 80% na faixa entre 260 °C e 400 °C, comportamento este relacionado à degradação dos polímeros, dados que se mostram coerentes com os obtidos na análise de DSC que nos mostra degradações próximas a essas faixas.

▪ *Análise morfológica das fibras- Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)*

As imagens obtidas na análise de MEV para as fibras oriundas do processo experimental estão ilustradas na **Figura 36**. Como pode ser observado, e conforme esperado por seu aspecto macroscópico, nos três sistemas ocorreram a formação das fibras conforme desejado. Os sistemas 40/60% e 60/40% a primeiro momento representaram melhores morfologias, apresentando uma melhor organização e fiação de forma geral. O sistema 50/50% apresentou maior formação de defeitos quando comparados aos demais, dos quais podemos ver um exemplo ampliado na **Figura 36 B1**. Esses defeitos, segundo sua morfologia, possivelmente foram causados pela má secagem dos fios durante o processo de EF nos parâmetros utilizados, isso por sua vez causou a adesão de diversas fibras em um aglomerado estrutural de maior tamanho.

Figura 36. Micrografias de MEV obtidas pelas análises das amostras 40/60% (A1 e A2), 50/50% (B1 e B2) e 60/40% (C1 e C2) – HPMC-AS/Zeína



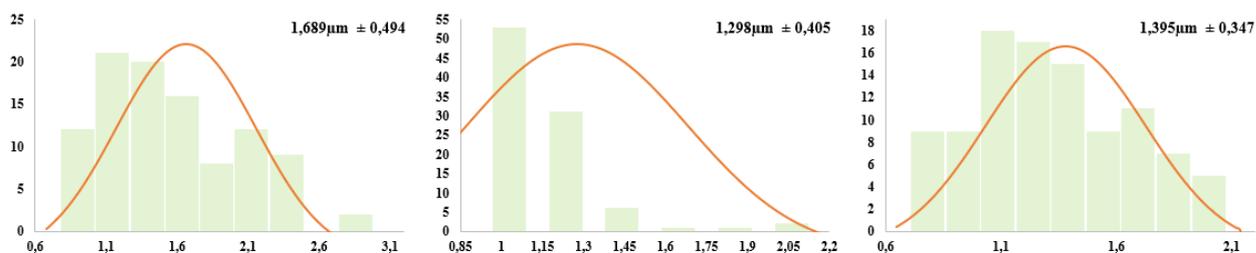
Fonte: arquivo próprio.

Abaixo, na **Figura 37**, estão expressos os histogramas de variação dos diâmetros das fibras, bem como as médias dos diâmetros e os desvios padrões das análises. Todas as medidas foram obtidas por método de análise de imagens no software ImageJ[®] utilizando 100 pontos de medição para cada imagem utilizada.

Os sistemas HPMC-AS/Zeína 40/60% e 60/40% demonstraram maior desvio, enquanto o sistema 50/50% apresenta menor variação. Também pode ser observado que o sistema 50/50% apresentou o menor diâmetro médio das fibras seguido respectivamente pelos sistemas 60/40% e 40/60%. Entretanto, devido a formação de defeitos, o sistema 50/50% apresenta menores possibilidades quanto a medição das fibras no software, limitando as medições a um número menor e menos heterogêneo de fibras analisadas. O defeito expresso anteriormente pela **Figura 36 B1** apresenta, em medições realizadas pelo software, diâmetro médio de $7,764\mu\text{m} \pm 2,067\mu\text{m}$.

Com base nos dados obtidos, a fibra que apresentou melhores condições aos parâmetros esperados foi a proporção 60/40% HPMC-AS/Zeína, além do melhor aspecto macroscópico esta proporção apresenta menor diâmetro médio e desvio padrão dentre as concentrações que não apresentam a formação de defeitos.

Figura 37. Histogramas da variação de diâmetro das fibras representando, da esquerda para a direita, respectivamente os sistemas HPMC-AS/Zeína 40/60% (A), 50/50% (B) e 60/40% (C)



Fonte: arquivo próprio.

5.5 A escolha do sistema polimérico

Com base nas análises apresentadas até aqui, o sistema escolhido para testes com a liberação dos fármacos e adição de nanocelulose foi o 60/40% - HPMC-AS/Zeína. Esse sistema apresentou melhores características macroscópicas visuais na formação das fibras, bem como maior facilidade em sua formação, fato este que pode estar ligado a diversas características obtidas pelas análises de caracterização e morfologia. Nessa proporção o sistema mostrou uma mobilidade estrutural possivelmente maior, dados ligados a um valor de Tg mais baixa e menor cristalinidade, que são expressos respectivamente pelas análises de DSC e DRX. Além disso,

as micrografias de MEV demonstraram uma melhor formação das fibras, maior organização e menor de diâmetro médio quando comparadas à concentração 40/60%. A concentração 50/50% apresentou grande formação de defeitos quando comparada às outras. Espera-se também que a maior concentração de HPMC-AS facilite a entrada de água e o inchaço das cadeias no sistema quando o material for colocado no trato oral, possibilitando um uma melhor adesão e favorecendo a liberação das drogas desejadas.

CAPÍTULO 6. O SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Construção do sistema escolhido e sua atuação na liberação dos fármacos

Neste capítulo são apresentadas as técnicas de construção das microfibras como um sistema de liberação de medicamentos. São sintetizadas novas fibras para o sistema escolhido no capítulo anterior, agora com a inserção dos fármacos nas concentrações desejadas e nanocelulose em sua estrutura. Posteriormente são apresentadas as caracterizações desses sistemas bem como as análises de liberação de cada um dos fármacos.

6.1 Apontamentos iniciais no preparo dos sistemas de liberação de fármacos

Para os novos sistemas foi utilizada a proporção 60/40% HPMC-AS/Zeína para a construção da plataforma de liberação do fármaco. Além disso, aos novos sistemas foram incorporadas nanoestruturas de celulose, nanofibrilas, a uma concentração de 1% (m/m) em massa seca das fibras finais que foram obtidas. Esse processo mostrou em testes experimentais uma melhoria no aspecto macroscópico das fibras e em sua formação durante a técnica. Os fármacos, MDZ e BMDZ, foram adicionados obedecendo três diferentes proporções, tomando um cenário de utilização único e com a mistura de ambas as drogas. Os três sistemas foram preparados com as seguintes concentrações de fármaco: 20% MDZ + 20% BMDZ (1A), 40% MDZ (1B) e 40% BMDZ (1C), todos obedecendo proporcionalmente a porcentagem em massa seca de fibra.

6.2 Preparação dos sistemas de liberação de fármacos

Devido as nanofibrilas estarem dispersas em solução aquosa de 1,4% (m/v) a preparação dos sistemas teve que ser adaptada para incluir a quantidade de água já existente nessa solução, na preparação e entumescimento das amostras. Abaixo segue as descrições de preparo. Assumiu-se a densidade da água como 1 g/cm³ no preparo das amostras. Como nas amostras do **capítulo 5** foram adicionados como um aditivo 0,5% em massa seca de PEO para auxílio na formação das fibras.

- *Sistema 1A – 60/40% HPMC-AS/Zeína, 20% MDZ+20% BMDZ, 1% nanofibrila*

Para esse sistema, primeiramente foram preparadas as soluções dos polímeros separadamente para entumescimento, na solução de HPMC-AS a nanofibrila foi incluída como

parte integrante para a inserção de seu volume de água na formulação. Cada uma das soluções principais é descrita a seguir com as massas utilizadas para sua construção.

HPMC-AS (15%) – Total de 33,6 g de solução

Para a preparação da solução foram adicionados em um frasco para compor o solvente: 20 g de etanol P.A., 6 g da solução de nanofibrila (das quais 0,084 g são nanofibrilas e 5,916 água destilada) e 2,56 g de água destilada. Sobre o solvente foram dispersos 5,04 g de HPMC-AS e a solução foi mantida em repouso para entumescimento por 48 h a aproximadamente 25°C.

Zeína (10%) – Total de 33,6 g de solução

Para a solução de zeína foram adicionados a um frasco como solvente: 21,17 g de etanol e 9,08 g de água destilada. Sobre o solvente foram dispersos 3,36 g de zeína e a solução foi mantida em repouso para entumescimento por 48 h a aproximadamente 25 °C.

Após as 48 h ambas as soluções foram agitadas por 1 h em agitador magnético até total dispersão. Verteu-se a solução de zeína no béquer que continha a dispersão de HPMC-AS com as nanofibrilas e a mistura foi mantida sob agitação por mais 1 h. Posteriormente foram adicionados os fármacos em uma concentração de 40% (m/m) no total – 20% de cada fármaco nas seguintes massas: 2,8 g de MDZ e 2,8 g de BMDZ. 0,042 g de PEO foram adicionados apenas para auxílio na formação das fibras. O sistema foi mantido sob agitação, em agitador magnético, durante 24 h. Todas as etapas foram feitas em frascos herméticos com tampa para evitar a evaporação prévia do solvente. Após as 24 h a amostra foi eletrofiada e recolhida sob os mesmos parâmetros expressos em **5.3** no **capítulo 5**.

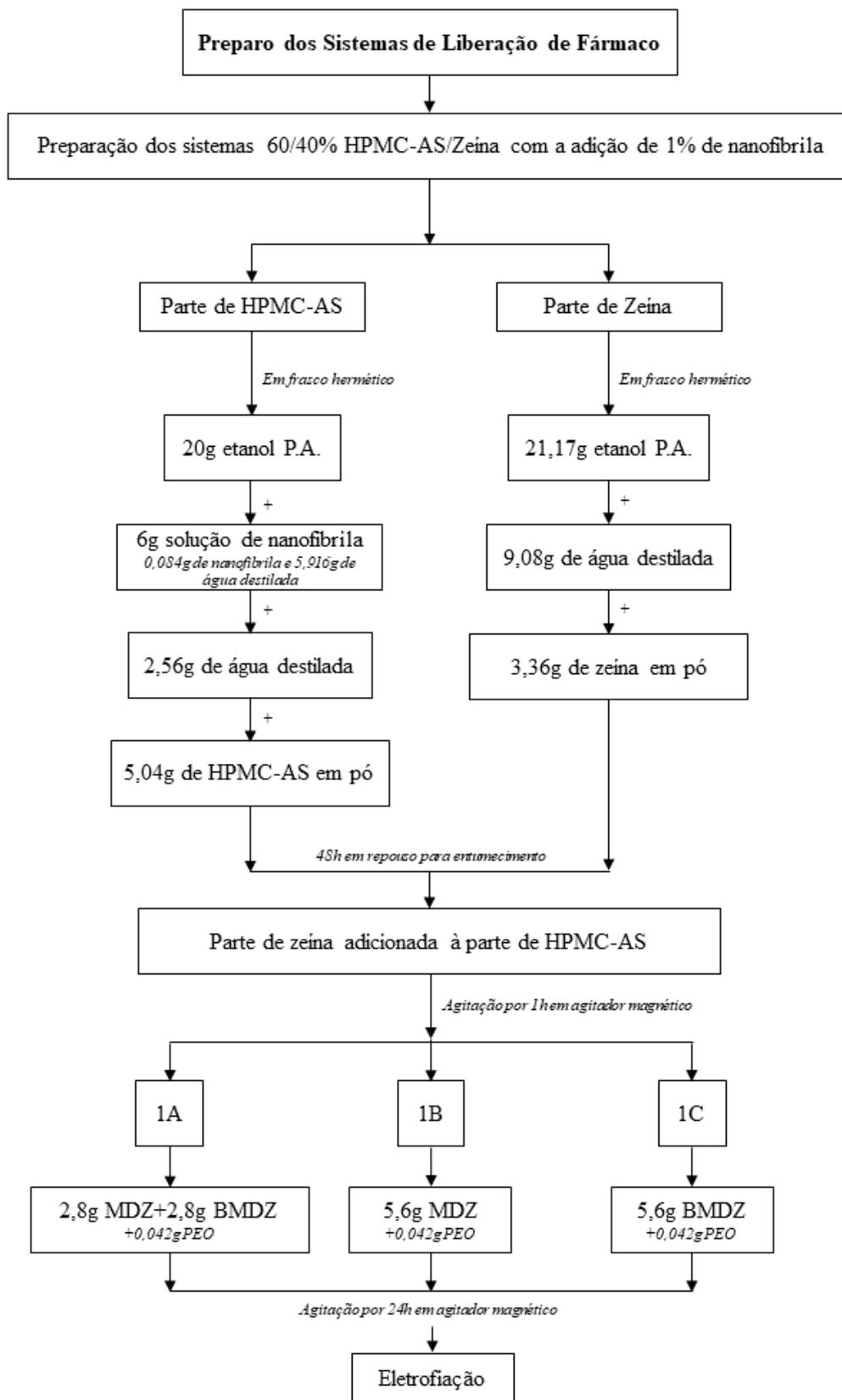
▪ *Sistemas 1B – 60/40% HPMC-AS/Zeína, 40%MDZ, 1% nanofibrila*

Por ser semelhante ao sistema anterior, tendo somente a concentração de fármacos distintas, o sistema 1B seguiu exatamente os mesmos passos de construção do sistema 1A. Diferenciando-se apenas na massa de fármaco que para 1B foi de 5,6 g de MDZ.

▪ *Sistemas 1C – 60/40% HPMC-AS/Zeína, 40%BMDZ, 1% nanofibrila*

Por ser semelhante aos sistemas anteriores o sistema 1C seguiu exatamente os mesmos passos de construção do sistema 1A. Diferenciando-se apenas na massa de fármaco que para 1C foi de 5,6 g de BMDZ.

Figura 38. Fluxograma do processo de produção das fibras para liberação dos fármacos



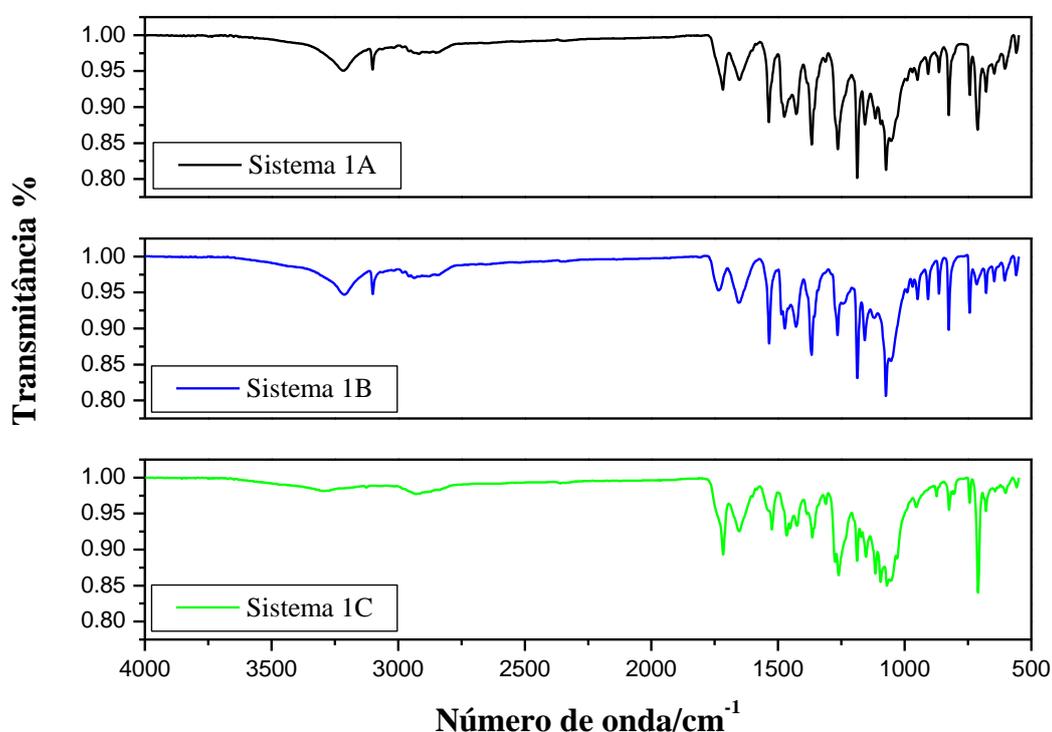
Fonte: arquivo próprio.

6.3 Caracterização dos sistemas de liberação de fármaco: resultados e discussões

▪ Caracterização dos sistemas de liberação - FTIR

Os espectros de infravermelho das fibras obtidas por eletrofiação formadas por HPMC/Zeína contendo as nanofibrilas de celulose e os fármacos MDZ e/ou BMDZ estão apresentados na **Figura 39**.

Figura 39. Espectros de FTIR obtidos para as amostras dos sistemas de liberação (60/40% HPMC-AS/zeína +0,5 PEO +1% nanofibrila) com: 1A (20%MDZ+20%BMDZ), 1B (40%MDZ) e 1C (40%BMDZ).



Fonte: arquivo próprio.

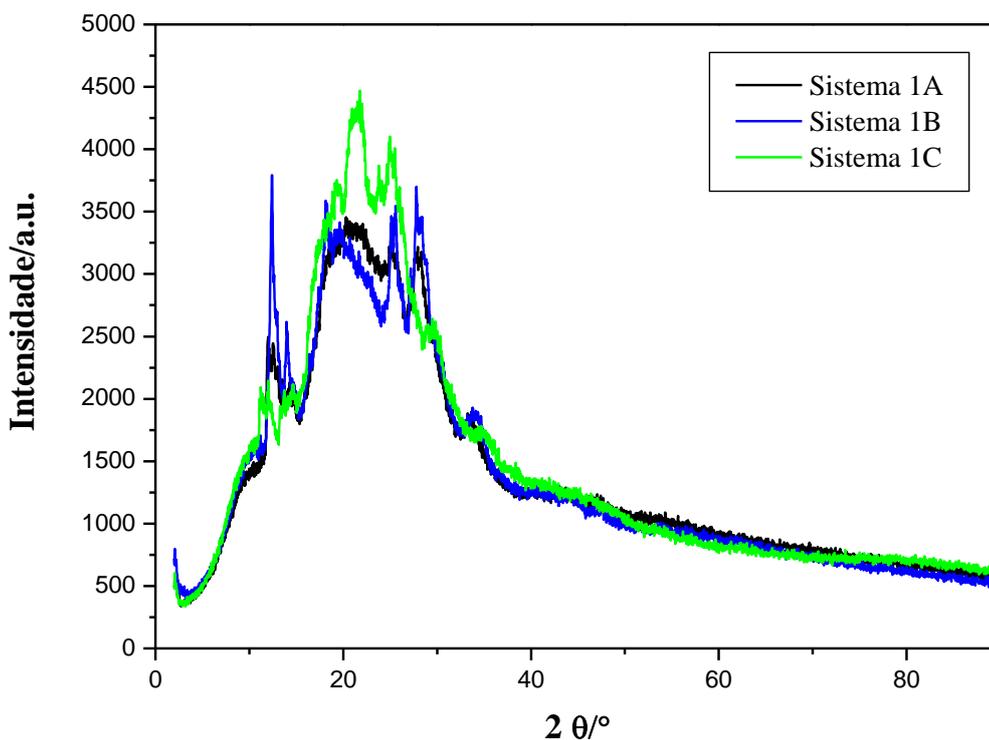
Os espectros das fibras contendo nanofibrilas e os fármacos mostram uma banda em torno de 3250 cm^{-1} atribuída aos estiramentos de NH presentes nas cadeias poliméricas, nanofibrilas de celulose e dos fármacos. A banda na região de 2900 cm^{-1} é devida aos estiramentos C-H. Os espectros das amostras 1A e 1C mostram um pico em 1717 cm^{-1} relativa ao estiramento do grupo carbonil (C=O) do HPMC, nanofibrilas e BMDZ. Para a fibra 1B essa banda do grupo C=O aparece em 1735 cm^{-1} e é mais fraca devida apenas à estrutura química do HPMC e nanofibrilas. Esse resultado sugere que a presença do BMDZ modifica a força de ligação do grupo C=O do HPMC e nanofibrilas (visto que apenas um pico foi observado nessa região), enfraquecendo as interações intermoleculares do grupo C=O nessas fibras em

comparação com o polímero e nanopartículas puros. A banda observada em 1652 cm^{-1} para todas as amostras é atribuída aos estiramentos do grupo C=O da amida na estrutura da zeína e deformação angular do C=O do grupo éster na cadeia do HPMC, como já observado nos espectros das fibras eletrofiadas sem adição da nanopartícula e dos fármacos. As outras bandas devido aos componentes formadores das fibras não mudam de posição em relação aos componentes puros. É importante pontuar que os sistemas contendo BMDZ (fibras 1A e 1C) apresentam um pico forte na região de 710 cm^{-1} devido à deformação angular C-H do anel benzênico, além dos picos relativos à deformação angular do imidazol em 824 e 740 cm^{-1} . A fibra contendo apenas o MDZ apresenta a banda de deformação angular do imidazol em 825 cm^{-1} e a do anel aromático em 744 cm^{-1} , não apresentando o pico característico em 710 cm^{-1} . Os resultados de infravermelho mostram que os fármacos não foram degradados durante o processo de eletrofiação, permanecendo as suas estruturas químicas intactas durante a aplicação do alto campo elétrico.

▪ *Caracterização dos sistemas de liberação - DRX*

No difratograma, apresentado pela **Figura 40**, pode ser observado um aumento significativo no perfil cristalino do material quando comparamos aos sistemas poliméricos sem a adição dos fármacos. Nota-se que picos característicos do Metronidazol e do Benzoato de Metronidazol nas regiões de 2θ aproximadamente 12° e 20° aparecem de forma acentuada. Isso, por sua vez, confere aos sistemas um caráter semicristalino provocado pela presença das cristalizações dos fármacos em alguns pontos do material. A amostra 1A, que representa uma amostra fracionária dos dois fármacos, apresenta menor cristalinidade sendo o sistema mais amorfo. As amostras 1B e 1C que, respectivamente, representam os sistemas somente com os fármacos MDZ e BMDZ mostram maior cristalização e acentuação dos picos esperados para as drogas.

Figura 40. Difratoograma de raio-X obtidos pelas análises dos sistemas de liberação 1A, 1B e 1C.

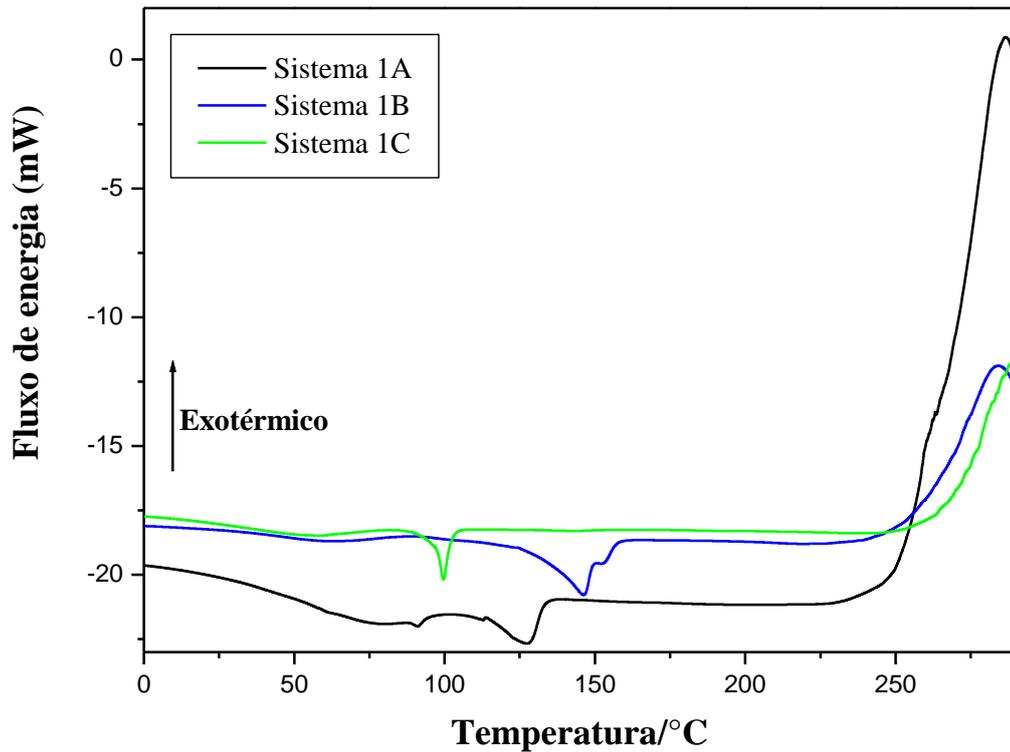


Fonte: arquivo próprio.

▪ *Caracterização térmica dos sistemas de liberação – DSC e TGA*

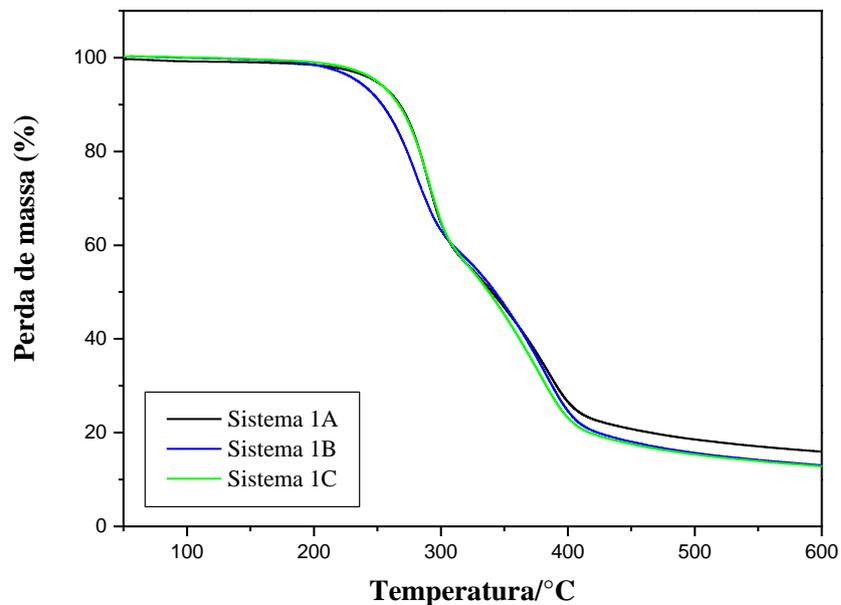
As curvas de DSC dos sistemas de liberação são ilustradas pela **Figura 41**. Pode ser observado, olhando separadamente para os sistemas 1B e 1C, que estes apresentam picos endotérmicos característicos das fusões dos fármacos. Entretanto quando observamos, na seção 4.3 do capítulo 4, as curvas de DSC dos fármacos puros podemos notar que esses picos de fusão aparecem para o MDZ e BMDZ respectivamente em 160 °C e 103 °C, enquanto nas fibras eletrofiadas os picos são exibidos em 149 °C e 99 °C para MDZ e BMDZ. Este comportamento demonstra que houve interação dos fármacos com a matriz polimérica, de forma que as interações intermoleculares se tornam menos intensas entre as moléculas do fármaco, reduzindo a cristalinidade e a interação dos cristais, e diminuindo, portanto, a temperatura na qual ocorre o processo de fusão da substância. O sistema 1A formado por ambos os fármacos apresenta a maior variação do ponto de fusão em comparação às outras fibras, passando os picos do MDZ e BMDZ respectivamente para 126 °C e 90 °C. Essas características como também a proporção da intensidade do pico do BMDZ sugere interações entre os fármacos e a matriz, bem como possíveis interações entre os dois diferentes fármacos e estruturas presentes no sistema. Todos os picos exotérmicos acima de 250 °C representam decomposição dos sistemas, o que é confirmado pelas curvas de TGA.

Figura 41. Curvas de DSC obtidas para os sistemas de liberação 1A, 1B e 1C.



Fonte: arquivo próprio.

Figura 42. Curvas de termogravimetria (TGA) obtidas para os sistemas de liberação 1A, 1B e 1C.



Fonte: arquivo próprio.

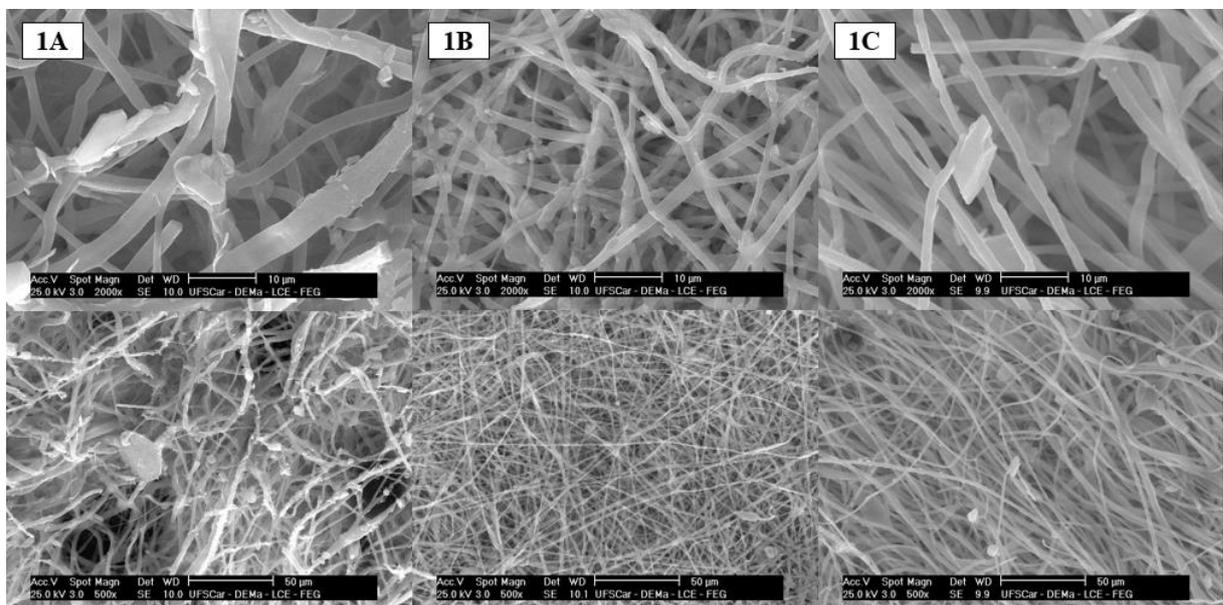
Os resultados obtidos das análises de TGA dos sistemas de liberação são representados pelas curvas ilustradas na **Figura 42**. Todos os sistemas demonstram perda das massas nas mesmas faixas, dividindo o comportamento em duas etapas. A primeira etapa,

aproximadamente entre 200 °C e 300 °C, representa a degradação dos fármacos, esse comportamento pôde ser observado nas análises de TGA dos fármacos em forma de pó na seção 4.3 do capítulo 4. A segunda etapa, entre 290 °C e 400 °C, mostra a degradação da matriz polimérica dos sistemas, estando também coerente com o observado anteriormente para a TGA do sistema polimérico em questão na seção 5.4 do capítulo 5. Nota-se que a perda de massa também se mostra condizente com a composição do sistema, a primeira etapa exhibe uma perda de 40% da massa total, porcentagem esta referente aos 40% dos fármacos nos três sistemas de liberação, em 1A com 20% de MDZ e 20% de BMDZ, em 1B com 40% de MDZ e em 1C com 40% de BMDZ. O sistema polimérico, 60% do material, sofre a degradação posterior até aproximadamente 15% da massa, referente às cinzas do material.

▪ *Análise morfológica das fibras- Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)*

As micrografias obtidas pela análise de MEV dos sistemas de liberação são representadas na **Figura 43**, nela pode ser observada a formação das fibras conforme esperado em todos os sistemas.

Figura 43. Micrografias de MEV obtidas das amostras dos sistemas de liberação 1A, 1B e 1C.

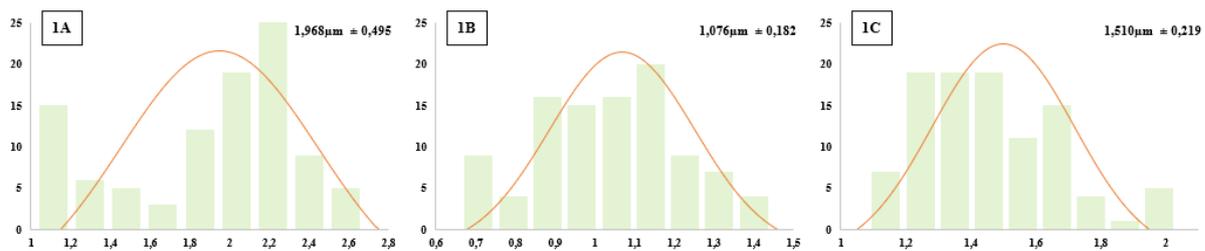


Fonte: arquivo próprio.

Em uma avaliação visual simples já é possível notarmos que existem variações quanto os diâmetros médios das fibras em cada um dos sistemas, fato este comprovado pelas análises de medições realizadas no software ImageJ® em 100 pontos diferentes para cada amostra e pelo tratamento de dados expresso nos histogramas da **Figura 44**. O sistema 1A que possui ambos

os fármacos de forma fracionada foi, dentre todas as amostras, o que apresentou maior diâmetro médio com um valor de $1,968 \mu\text{m} \pm 0,495 \mu\text{m}$. Já as fibras em 1B (fibras com MDZ) e as fibras em 1C (fibras com BMDZ) apresentaram diâmetros menores de $1,076 \mu\text{m} \pm 0,182 \mu\text{m}$ e $1,510 \mu\text{m} \pm 0,219 \mu\text{m}$, respectivamente. A diminuição nos diâmetros pode estar ligada à interação de forças entre os fármacos e a matriz polimérica em cada sistema. A adição das nanoceluloses influencia o processo de formação aumentando, por exemplo, interações de hidrogênio no material e favorecendo o sistema 1B na formação de fibras mais finas, uma vez que o fármaco presente nele se mostra propício a tais interações e a uma maior solubilidade em meio aquoso. Alguns trabalhos na literatura também apontam que a adição das estruturas de nanocelulose melhoram propriedades desejadas como a viscoelasticidade, propriedades mucoadesivas, de barreira, mecânicas e influenciam no processo de liberação dos fármacos nos sistemas (ZAMBUZI et al., 2021; SHEIKHI et al., 2019; MENEGUIN et al., 2017).

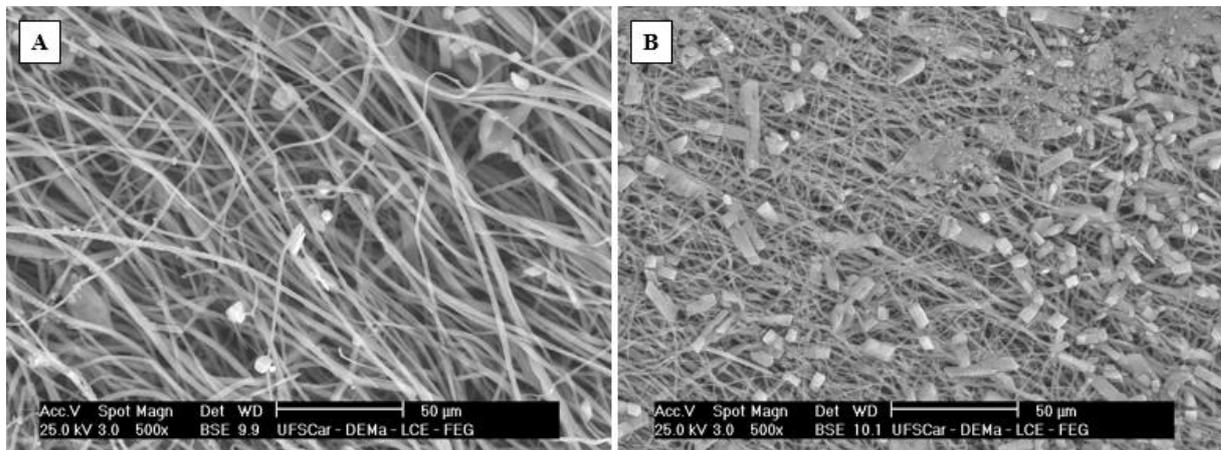
Figura 44. Histogramas da variação de diâmetro das fibras nos sistemas de liberação 1A, 1B e 1C.



Fonte: arquivo próprio.

A **Figura 45** mostra a comparação do sistema 1C, que possui 40% em massa de BMDZ, com e sem a adição da nanocelulose na forma de nanofibrilas, representadas respectivamente em **45A** e **45B**. Como pode ser notado e em complementação a o que já foi mencionado, é evidente que a adição da nanocelulose favorece a formação das fibras, auxiliando principalmente nas interações moleculares que permitem uma melhor solubilização do fármaco na matriz. Este efeito provocado pelas nanofibrilas se mostra muito promissor, uma vez que não seria desejável uma maior adição de PEO para formação dos sistemas, por se tratar de uma molécula extremamente solúvel o PEO induziria a uma maior perda de massa no trato oral, enquanto as nanoceluloses, assim como as fibras, são pouco solúveis e auxiliam na durabilidade e funcionalidade do material. A imagem que representa o sistema sem a adição da nanocelulose mostra diversos cristais do fármaco aderidos em sua superfície, enquanto nas fibras eletrofiadas com a presença das nanofibrilas praticamente não apresenta indícios de cristalização na superfície das fibras.

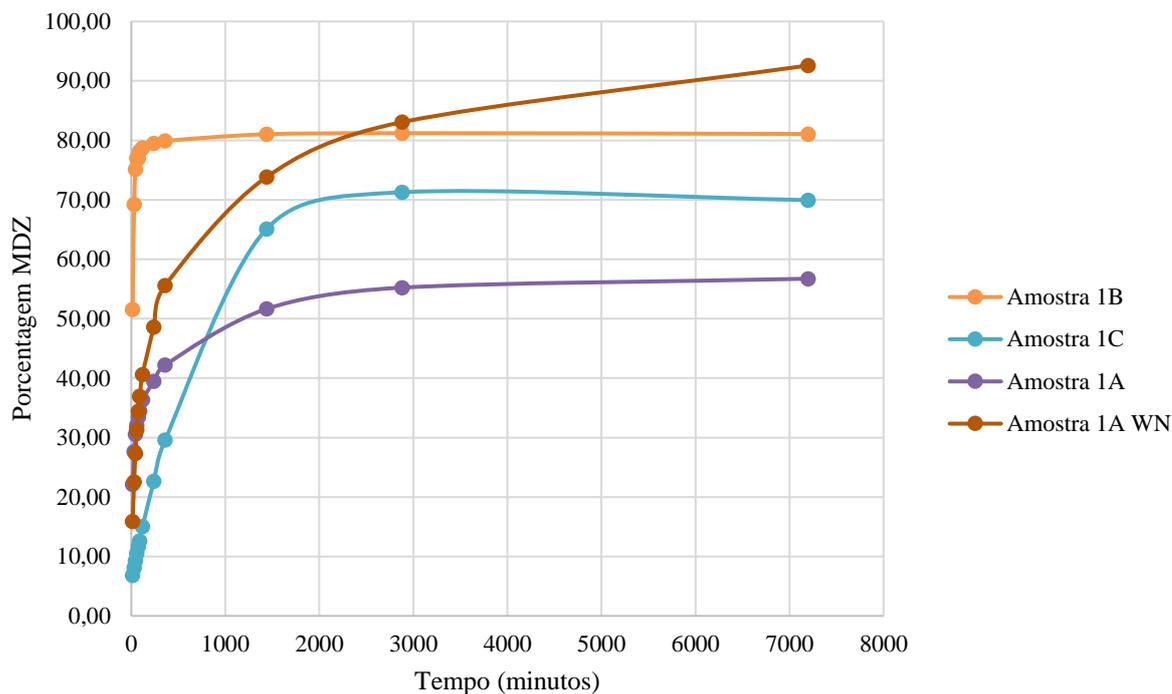
Figura 45. Micrografias de MEV obtidas das amostras do sistema de liberação 1C, (A) com adição de nanocelulose e (B) sem adição de nanocelulose.



Fonte: arquivo próprio.

▪ *Análises de liberação das drogas nos sistemas*

A **Figura 46** mostra os perfis de liberação dos fármacos nos sistemas 1A, 1B, 1C e 1A_{WN}. É possível notar que no sistema 1B houve uma rápida liberação do fármaco de aproximadamente 80% nas primeiras 6 h (360 minutos), comportamento este esperado devido à alta solubilidade das moléculas de MDZ em meio aquoso. Entretanto, a amostra 1C apresenta uma liberação mais lenta em torno de 30% em 360 minutos, o que é explicado pela menor solubilidade desta molécula em água. Pode-se visualizar de forma ampliada que a liberação de BMDZ (1C) se deu mais rapidamente nos primeiros 200 minutos, com cerca de 20% da liberação do fármaco, e em tempos maiores observou-se taxas mais baixas de aproximadamente 10% e 5% a cada 200 minutos, atingindo a máxima liberação de 71,27% em aproximadamente 2880 minutos (48h). Ambos os comportamentos são importantes para a construção do sistema de liberação desses fármacos na bolsa periodontal, onde é necessária a liberação imediata de uma grande quantidade do medicamento para agir sobre as doenças periodontais e, posteriormente a isso, uma liberação mais lenta que gere a manutenção do tratamento.

Figura 46. Perfis de liberação em MDZ para os sistemas 1A, 1B e 1C e 1A_{WN}


*1A (20% MDZ + 20% BMDZ); 1B (40% MDZ); 1C (40%BMDZ) e 1A_{WN} (1A sem nanofibrila)

Fonte: arquivo próprio.

Este cenário pode ser visto no sistema 1A, proposto para satisfazer essa demanda e que apresenta a mistura dos dois fármacos em proporção de 20% MDZ/ 20% BMDZ. Nesses sistemas nota-se que houve uma liberação rápida nas primeiras 6h, com cerca de 42% e, após esse tempo, o fármaco manteve-se disponível no sistema sendo liberado mais lentamente e até cerca de 60% da quantidade total da droga. Na amostra 1A_{WN} observou-se perfil semelhante de liberação rápida e lenta dos fármacos em tempos curtos e longos, respectivamente, sendo liberado cerca de 55% das drogas nas primeiras 6h e posteriormente até 98% no tempo total de 5 dias. As curvas de liberação do fármaco apresentaram dois resultados substanciais: (i) as fibras contendo nanofibrila com 20% de cada fármaco misturado apresentaram liberação significativamente mais lenta em tempos longos e liberação intermediária dos fármacos em tempos curtos em comparação com as membranas com 40% de cada fármaco separadamente. Este resultado combinou aspectos importantes da liberação de drogas, como a redução do efeito *burst* do MDZ, mas ainda tendo droga suficiente para ser liberada em curto espaço de tempo, o contrário para as fibras contendo apenas moléculas de BMDZ, onde uma pequena quantidade do agente terapêutico foi liberada em tempos curtos. Além disso, uma liberação sustentada do

fármaco por pelo menos 5 dias foi obtida; (ii) as fibras com e sem nanocelulose contendo 20% BMDZ/ 20% MDZ apresentaram valores de liberação semelhantes em curto tempo de até 2h. Após esse tempo, observou-se uma taxa mais baixa para a liberação dos fármacos da fibra contendo nanofibrilas em sua composição, sugerindo que as nanopartículas de celulose desempenham um papel importante não apenas no apoio à formação das fibras por eletrofiação, mas também na diminuição e modulação da liberação das drogas dessas membranas.

▪ *Análises das cinéticas de liberação*

Na **tabela 4** estão os valores obtidos para os parâmetros cinéticos de liberação das drogas segundo os modelos propostos: ordem zero (equação 4), primeira ordem (equação 5), Higuchi (equação 6) e Korsmeyer-Peppas (equação 7) (COSTA & AMP; SOUSA LOBO, 2001; KORSMEYER et al., 1983; PEPPAS & AMP; KHARE, 1993).

$$Q_t = k_0 t \text{ equação (4)}$$

$$Q_t = 1 - e^{-k_1 t} \text{ equação (5)}$$

$$Q_t = k_H \sqrt{t} \text{ equação (6)}$$

$$Q_t = k_{K-P} t^n \text{ equação (7)}$$

Tabela 4. Resultados dos parâmetros propostos pelas equações de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas para a liberação de MDZ e BMDZ nos sistemas 60/40 % HPMC-AS/zeína.

(a) Modelos cinéticos de liberação das drogas mobilizadas nas fibras com e sem nanofibrila (NFC)					
Modelo	Parâmetros	40,0% BMDZ com NFC	40,0% MDZ com NFC	20,0% BMDZ + 20,0% MDZ com NFC	20,0% BMDZ + 20,0% MDZ sem NFC
Ordem zero	R ²	0,64	0,11	0,59	0,67
Primeira ordem	k ₁	1,8 x 10 ⁻⁴	5,0 x 10 ⁻⁵	7,3 x 10 ⁻⁵	3,3 x 10 ⁻⁴
	R ²	0,67	0,16	0,65	0,90
Higuchi	k _H	0,95	0,15	0,40	0,93
	R ²	0,85	0,20	0,81	0,87

Korsmeyer-	n	0,45	0,04	0,15	0,27
Peppas	k_{K-P}	0,61	4,10	2,85	2,28
	R^2	0,97	0,40	0,95	0,95

Fonte: própria autoria

Os resultados mostraram que os perfis de liberação do fármaco das fibras poliméricas foram mais bem ajustados com o modelo de Kormeyer-Peppas, onde têm-se os maiores valores de R^2 . Além disso, os valores de R^2 para todos os modelos cinéticos de liberação das moléculas de MDZ das fibras de HPMC-AS/zeína/NFC com 40% de MDZ foram significativamente baixos, provavelmente devido à rápida liberação dessa droga no meio aquoso (efeito de *burst*). Outra característica interessante é que os valores do expoente de difusão (n) obtidos pelo modelo de Kormeyer-Peppas foram menores que 0,5, indicando que a liberação do fármaco se deu pelo mecanismo de difusão e obedece à primeira lei de Fick. Além disso, um coeficiente de difusão do fármaco de $n = 0,45$ está relacionado à sua difusão a partir de um cilindro, que é o caso da liberação de BMDZ da membrana HPMCAS/zeína/NFC com 40% de BMDZ (COSTA; LOBO, 2001).

CAPÍTULO 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De forma geral, a síntese das fibras se mostrou satisfatória, apresentando estruturas morfológicas próximas ao objetivo do trabalho de pesquisa. As diferentes concentrações de polímero, a saber 40/60%, 50/50% e 60/40% - HPMC-AS/Zeína, propostas para avaliação dos sistemas mostraram que as variações na proporção da matriz geram diferenças quanto a formação das fibras afetando principalmente o diâmetro médio e a formação de defeitos na estrutura geral do material. Quanto a formação dos sistemas de liberação, o sistema polimérico escolhido se mostrou bastante promissor, incorporando, com a adição de nanocelulose em sua estrutura, 40% (m/m) dos fármacos. Concentração alta dos medicamentos, que, mesmo com a formação de cristais, se mostra interessante em relação aos filmógenos, pois forma-os de maneira homogênea por toda a amostra. O perfil de liberação das drogas apresentou comportamento esperado com rápida liberação de MDZ no sistema 1B e com liberação mais lenta para o sistema 1C que disponibiliza MDZ através do BMDZ. Já nos sistemas 1A e 1A_{wn} observamos a liberação conforme o esperado, com uma taxa inicial rápida e liberação posterior mais lenta. A adição de nanofibrilas, devido as interações, mostrou benefícios quanto a formação das fibras, bem como a solubilização do fármaco no meio e aumento interacional com os fármacos, o que elevou o tempo de liberação em relação à amostra sem nanofibrilas. O material apresentou boa formação macroscópica e sensorial para ser aplicado como um possível sistema de liberação de fármacos na bolsa periodontal para o tratamento de doenças que atingem a região.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL KHALIL, H. P. S. et al. Production and modification of nanofibrillated cellulose using various mechanical processes: A review. *Carbohydrate Polymers*, v. 99, p. 649-665, 2014.

ACEVEDO, Francisca et al. Gallic acid loaded PEO-core/zein-shell nanofibers for chemopreventive action on gallbladder cancer cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 119, p. 49–61. 2018.

AKRAMI-HASAN-KOHAL, Mohammad; TAYEBI, Lobat; GHORBANI, Marjan. Curcumin-loaded naturally-based nanofibers as active wound dressing mats: morphology, drug release, cell proliferation, and cell adhesion studies. *New Journal of Chemistry*, v.44, n. 25, p. 10343-10351. 2020.

ALBANEZ, Roberta. *Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leito fluidizado tipo wurster*. 2012. 159f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química)- Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, São Paulo.

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. Tradução Eleonora Lemos Senna. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.

ALMEIDA, Crislene Barbosa de et al. Microstructure and thermal and functional properties of biodegradable films produced using zein. *Polímeros*, v. 28, n. 1, p. 30–37. 2018.

ATKINS, Peter; JONES, Loretta. *Princípios de Química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2012.

ATKINS, Peter; PAULA, Julio. *Físico-Química: Volume 1*. 10 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.
BAILEY, F. E. J.; KOLESKE, J. V. *Poly (Ethylene Oxide)*. 1. ed. London: Academic Press, 1976.

BARBOSA, João A. C.; CONWAY, Barbara R.; MERCHANT, Hamid A. Going natural: using polymers from nature for gastroresistant applications. *British Journal of Pharmacy*, v. 2, n. 1, p. 14–30, 2017.

BARHAM, Ahmad S.; TEWES, Frederic; HEALY, Anne Marie. Moisture diffusion and permeability characteristics of hydroxypropylmethylcellulose and hard gelatin capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 478, n. 2, p. 796-803. 2015.

BATRA, Saurabh; UNSAL, Emre; CAKMAK, Miko. Directed Electric Field Z-Alignment Kinetics of Anisotropic Nanoparticles for Enhanced Ionic Conductivity. *Advanced Functional Materials*, v. 24, n. 48, p. 7698-7708. 2014.

BORSCHIVER, Suzana; ALMEIDA, Luiz F. M.; ROITMAN, Tamar. Monitoramento Tecnológico e Mercadológico de Biopolímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 18, n. 3, p. 256-261. 2008.

BOZSAK, Franz et al. Optimization of Drug Delivery by Drug-Eluting Stents. *Plos one*, v. 13, p. 65-74. 2015.

CAIRA, Mino R.; NASSIMBENI, Luigi R.; OUDTSHOORN, Bosh Van. X-ray Structural Characterization of anhydrous metronidazole bezoate and metronidazole benzoate monohydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 82, n. 10, p. 1006-1009. 1993.

CALLISTER, Willian D. Jr.; RETHWISH, David G. *Ciência e Engenharia de Materiais: uma introdução*. 9 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018.

CANEVAROLO, Sebastião Vicente. *Ciência dos Polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros*. 2 ed. São Paulo: ArtLiber, 2006.

CELEBIOGLU, Asli; UYAR, Tamer. Metronidazole/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin inclusion complex nanofibrous webs as fast-dissolving oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 572, p. 118828. 2019.

COLETTA, Vitor Carlos et al. Mapping the lignin distribution in pretreated sugarcane bagasse by confocal and fluorescence lifetime imaging microscopy. *Biotechnology for Biofuels*, v. 6, n. 43. 2013.

CORRADINI, Elisângela. et al. Recent advances in food-packing, pharmaceutical and biomedical applications of zein and zein-based materials. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 15, n. 12, p. 22438–22470, 2014.

DALTON, Paul D. et al. Direct in vitro electrospinning with polymer melts. *Biomacromolecules*, v. 7, n. 3, p. 686-690. 2006.

- DAOOD, Noor D. et al. Studying the effect of different gelling agent on the preparation and characterization of metronidazole as topical emulgel. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 12, n. 3, p. 571-577. 2019.
- DESHPANDE, Tanvi M. et al. Impact of formulation excipients on the thermal, mechanical, and electrokinetic properties of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS). *International Journal of Pharmaceutics*, v. 542, n. 1–2, p. 132-141. 2018.
- DI MARTINO, P. et al. Influence of solvent and crystallization method on the crystal habit of metronidazole. *Crystallography and Research Technology*, v. 42, n. 8, p. 800-806. 2007.
- FARZANEH, Minaei; FARZANEH, Alihosseini. The fabrication and characterization of casein/PEO nanofibrous yarn via electrospinning. *E-polymers*, v.19, n.1, p. 154-167. 2019.
- FORATO, Lucimara A. et al. Mechanical and wetting properties of zein films extracted from from corn gluten meal. *Polímeros: ciência e tecnologia*. São Carlos, v. 23, n. 1, p. 42-48. 2013.
- FREEMAN, Collin D.; KLUTMAN, Neil E.; LAMP, Kenneth C. Metronidazole: A Therapeutic Review an Update. *Drugs*, v. 54, n. 5, p. 679-608. 1997.
- GAO, Jing et al. Water-stability and biological behavior of electrospun collagen/PEO fibers by environmental friendly crosslinking. *Fibers and Polymers*, v. 18, n. 8, p. 1496–1503, 2017.
- GHALEI, Sama; ASADI, Hamid; GHALEI, Behnam. Zein nanoparticle-embedded electrospun PVA nanofibers as wound dressing for topical delivery of anti-inflammatory diclofenac. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 135, n. 33, p. 1–11. 2018.
- GRAMAGLIA, Daniela et a. High speed DSC (hyper-DSC) as a tool to measure the solubility of a drug within a solid or semi-solid matrix. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 301, n. 1–2, p. 1-5. 2005.
- GREINER, Andreas; WENDORFF, Joachim H. Electrospinning: A Fascinating Method for the Preparation of Ultrathin Fibers. *Angewandt Chemie International Edition*, v. 46, n. 10. 2007.
- HE, Min et al. Fabrication of metronidazole loaded poly (ϵ -caprolactone)/zein core/shell nanofiber membranes via coaxial electrospinning for guided tissue regeneration. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 490, p. 270-278. 2017.

HENNERQUIN, Yves et al. Optical Detection and Sizing of Single Nanoparticles Using Continuous Wetting Films. *ACS Nano*, v. 7, n. 9, p. 7601-7609. 2013.

HERCULANO, Rondinelli D. et al. On the release of metronidazole from natural rubber latex membranes. *Materials Science and Engineering: C*, v. 31, n. 2, p. 272-275. 2011.

JAKKO, V. I. Timonen et al. Switchable Static and Dynamic Self-Assembly of Magnetic Droplets on Superhydrophobic Surfaces. *Science (AAAS)*, v. 341, p. 253-257. 2013.

JEGANATHAN, Balamurugan; PRAKYA, Vijayalakshmi; DESHMUKH, Abhijti. Preparation and Evaluation of Diclofenac Sodium Tablet Coated with Polyelectrolyte Multilayer Film Using Hypromellose Acetate Succinate and Polymethacrylates for pH Dependent, Modified Release Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, v.17, p. 578-587. 2015.

JIANYU Li; MOONEY David J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, v. 1, p. 16071-16078. 2016.

KLEMM, D. et al. Nanocelluloses: A New Family of Nature-Based Materials. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 50, p. 5438-5466, 2011.

KONDAVEETI, Stalin. et al. Sustainable hydroxypropyl methylcellulose/xyloglucan/gentamicin films with antimicrobial properties. *Carbohydrate Polymers*, v. 165, p. 285–293, 2017.

KORSMEYER, Richard et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 15, n. 1, p. 25-35. 1983.

LAVOINE, N.; DESLOGES, I.; DUFRESNE, A.; BRAS, J. Microfibrillated cellulose – Its barrier properties and applications in cellulosic materials: A review. *Carbohydrate Polymers*, v. 90, p. 735-764, 2012.

LI, Ke et al. Multifunctional and Efficient Air Filtration: A Natural Nanofilter Prepared with Zein and Polyvinyl Alcohol. *Macromolecular materials and engineering*, v. 305, n. 8. 2020.

LIAO, Nina et al. Fabrication, characterization and biomedical application of two-nozzle electrospun polycaprolactone/zein-calcium lactate composite nonwoven mat. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 60, p. 312–323. 2016.

LIU, Mengzhu et al. Nanocontrollers for in vitro drug release based on coreshell encapsulation of theophylline into hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate nanofibers. *Journal of Vinyl & Additive Technology*, p. 1-11. 2020.

LIU, Qingjie et al. Uniform field electrospinning for 3D printing of fibrous configurations as strain sensors. *Nanotechnology*, v. 30, n. 37. 2019.

LIU, Xiaofeng; WANG, Ce; WEI, Yen. One-Dimensional Composite Nanomaterials: Synthesis by Electrospinning and Their Applications. *Small: nano micro*, v. 5, n. 51, p. 2349-2370. 2009.

LU, H. et al. Electrospun water-stable zein/ethyl cellulose composite nanofiber and its drug release properties. *Materials Science and Engineering C*, v. 74, p. 86–93, 2017.

LU, Hangyi. et al. Electrospun water-stable zein/ethyl cellulose composite nanofiber and its drug release properties. *Materials Science and Engineering C*, v. 74, p. 86–93. 2017.

LUECHA, Jarupat et al. Green microfluidic devices made of corn proteins. *Lab on a Chip*, v. 11, n. 20, p. 3419-3425. 2011.

MADEIRA, Miguel Carlos; RIZOLLO, Roelf J. Cruz. *Anatomia do Dente*. 8 ed. São Paulo: Sarvier, 2015.

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

MAUROY, Henrik et al. Anisotropic clay–polystyrene nanocomposites: Synthesis, characterization and mechanical properties. *Applied Clay Science*, v. 108, p. 19-27. 2015.

MEDEIROS, Gabriela Brunosi. *Preparação e caracterização de nanofibras de zeína/poli(óxido de etileno) por eletrofição em solução*. 2018. 94f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, Londrina, Paraná.

MENEGUIN, A. B. et al. Resistant starch/pectin free-standing films reinforced with nanocellulose intended for colonic methotrexate release. *Carbohydrate Polymers*, v. 157, p. 1013–1023. 2017.

MENGZHU Liu et al. A biodegradable core-sheath nanofibrous 3D hierarchy prepared by emulsion electrospinning for sustained drug release. *Journal of Materials Science*, v. 137. 2020.

MIRI, Mohammad Amin et al. Optimization of electrospinning process of zein using central composite design. *Fibers and Polymers*, v. 17, n. 5, p. 769–777, 2016.

NGOZI, A. Eze; MILAM, Valéria Tohver. Exploring locked nucleic acids as a bio-inspired materials assembly and disassembly tool. *Soft Matter*, v. 9, p. 2403-2411. 2013.

PAN, Wei et al. Ultra uniform metal–organic framework-5 loading along electrospun chitosan/polyethylene oxide membrane fibers for efficient PM2.5 removal. *Journal of Cleaner Production*, v. 291, 125270. 2021.

PAPALIA, Índira da Silva; LONDERO, Patrícia Medianeira Gigolete. Extração de zeína e sua aplicação na conservação de alimentos. *Ciência Rural*. Santa Maria, v. 45, n. 2, p. 552-559. 2015.

PIGATTO, Caroline. *Recobrimento de stents metálicos com hidrogéis para liberação controlada de fármaco*. 2019. 91f. Tese (Doutorado em Engenharia e Ciência dos Materiais)-Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

PIREZ Ana Luiza R.; BIERHALZ Andréa C.K.; MORAES Ângela M. Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. *Quim. Nova*, v. 38, n. 7, p.957-971. 2015.

PREKAS, Kleanthis et al. Sedimentation behaviour in electrorheological fluids based on suspensions of zeolite particles in silicone oil. *Journal of Colloid and Interface Science*, v.401, p. 58-64. 2013.

RIBEIRO, Ana C. F.; ESTESO, Miguel A. Transport Properties for Pharmaceutical Controlled-Release Systems: A Brief Review of the Importance of Their Study in Biological Systems. *Biomolecules*, v. 8, n. 4, p. 178-184. 2018.

RITGER, Philip L.; PEPPAS, Nikolaos A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, v. 5, n. 1, p. 23-36. 1987.

SAGBAS, Selin; SAHINER, Nurettin. Modifiable natural gum based microgel capsules as sustainable drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, v. 200, p. 128-136. 2018.

SARODE, Ashish L. et al. Stability assessment of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) NF for application in hot melt extrusion (HME). *Carbohydrate Polymers*, v. 101, p.146-153. 2014.

SHEIKHI, A., Hayashi et al. Recent advances in nanoengineering cellulose for cargo delivery. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, v. 294, n. 53. 2019.

SILL, Travis J.; RECUM, Horst A. Von. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*, v. 29, n. 13, p. 1989-2006. 2008.

SILVA, Antônio Távora de Albuquerque. *Síntese de pró-fármacos derivados de metronidazole*. 2011. 109f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmaceuticas) – Faculdade de Ciências Farmaceuticas, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – UNESP, Araraquara, São Paulo.

SILVA, Milena Nascimento. *Incorporação de curcumina e cristais de Curcumina em revestimento comestível à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)*. 2018. 79f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis, Santa Catarina.

STURM, Derek R. et al. Solubility of water and acetone in hypromellose acetate succinate, HPMCAS-L. *Fluid Phase Equilibria*, v. 429, p. 227-232. 2016.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. *Journal of Controlled Release*. 211, p. 85-93. 2015.

TAYLOR, Geoffrey Ingram. Disintegration of water drops in an electric field. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, *Mathematical and Physical Sciences*, v. 280, n. 1382. 1964.

TURASAN, Hazal; KOKINI, Jozef L. Advances in understanding the molecular structures and functionalities of biodegradable zein-based materials using spectroscopic techniques: a review. *Biomacromolecules*, v. 18, n. 2, p. 331–354, 2017.

ULLAH, Sana et al. Silver sulfadiazine loaded zein nanofiber mats as a novel wound dressing. *RSC Advances*, v.9, p. 268–277. 2019.

VALÉRIO-VALDIVIESO M. F.; ORTEGÓN Y.; USCATEGUI Y. Biopolymers: progress and prospects. *Dyna*. 2013.

VASEASHTA, Ashok. Controlled formation of multiple Taylor cones in electrospinning process. *Applied Physics Letters*, v. 90, p. 093115-1-3. 2007.

VELDE, K. Van; KIEKENS, P. Biopolymers: overview of several properties and consequences on their applications. *Polymer Testing*, n. 21, p. 433-442. 2002.
VICENTE, Diego; PÉREZ-TRALLERO, Emilio. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol/Tetracyclines, sulfonamides, and metronidazole. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v.28, n. 2, p. 122-130. 2010.

VILLANOVA Janaina C. O.; ORÉFICE Rodrigo. L.; CUNHA Armando S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros: ciência e tecnologia*, v. 20, n. 1, p. 51-64. 2010.

VISAKH, P. M.; THOMAS, Sabu. Preparation of Bionanomaterials and their Polymer Nanocomposites from Waste and Biomass. *Waste and Biomass Valorization*, v.1, p. 121-134. 2010.

WAISCZIK, Cláudia Honara da Rosa. *Desenvolvimento de membranas bioadesivas de κ -carragenana e hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato visando a administração tópica de cloridrato de terbinafina*. 2020. 77f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciência Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis, Santa Catarina.

XUE, Jiajia et al. Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. *Chemical Reviews*, v. 119, n. 8, p. 5298-5415. 2019.

YIN, Ligeng; HILLMYER, Marc A. Preparation and Performance of Hydroxypropyl Methylcellulose Esters of Substituted Succinates for in Vitro Supersaturation of a Crystalline Hydrophobic Drug. *Molecular Pharmaceutics*, v.11, p. 175-185. 2014.

ZAMANI, Maedeh et al. Controlled release of metronidazole benzoate from poly ϵ caprolactone electrospun nanofibers for periodontal diseases. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 75, n. 2, p. 179-185. 2010.

ZAMBUZI, Giovana C. et al. Modulating the controlled release of hydroxychloroquine mobilized on pectin films through film-forming pH and incorporation of nanocelulose. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, v. 2, p. 100140. 2021.

ZARBIn, Aldo J. G. Química de (Nano)materials. *Química nova*, v. 30, n. 6, p. 1469-1479. 2007.

ZULEGER, Susanne; LIPPOLD, Bernhard. Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 217, n. 1–2, p. 139-152. 2001.