

**Membranas Poliméricas Nanoestruturadas por Solution Blow
Spinning para Liberação de Fármacos**

João Victor Dias de Assumpção Bastos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Engenharia de Materiais

Orientadores: Prof. José Paulo Sequeira Farinha

Prof. Rossana Mara da Silva Moreira Thiré

Júri

Presidente: Prof. Alberto Eduardo Morão Cabral Ferro

Orientador: Prof. Rossana Mara da Silva Moreira Thiré

Vogal: Prof. Ana Clara Lopes Marques

Novembro de 2021

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a minha família pelo apoio, conselhos e o amor que sempre me deram, meus pais, Almar e Adriana, que sempre serviram de exemplo a seguir, meu irmão, Pedro, por sempre me dar forças.

Aos meus orientadores desse projeto, Rossana e José, por todos os conselhos, apoio, suporte e por terem acreditarem em mim durante o desenvolvimento desse projeto.

Aos amigos que obtive durante o meu estudo na UFRJ, principalmente ao Guilherme, Pedro, Victor, Luiz Felipe, Gabriel e Ivan, assim como, ao Luigi, cuja amizade vem desde a época do colégio.

Aos amigos que obtive durante meu intercambio ao IST, principalmente ao Jonas, João, Vitor, Eduardo, Filipe, Niko, Fillipo, Gabriel, Brenda e Rosa.

Aos meus companheiros de laboratório, Lucas, Javier, Bruna, Maira, Jessica, Agnes e Carol, que me acolheram durante o complicado período da pandemia, em especial a Aline, cuja companhia, conselhos, apoio e suporte foram essenciais para a realização deste projeto.

E a todos que de formas diferentes auxiliaram a realização desse projeto.

Resumo

A regeneração de lesões de pele pode ser auxiliada por técnicas da engenharia tecidual, as quais buscam a recuperação da integridade estrutural e funcional do tecido danificado. A Fiação por Sopro em Solução (SBS) tem atraído a atenção dos pesquisadores pela produção em um processo contínuo de mantas formadas por nanofibras, que exibem alta porosidade, similaridade com a matriz extracelular do tecido e a capacidade de carregamento de fármacos. Deste modo, neste trabalho foram desenvolvidas fibras de policaprolactona (PCL) / polietilenoglicol (PEG) carregadas com Ibuprofeno, um analgésico de ação rápida com atividade antipirética e anti-inflamatória, para a sua aplicação em curativos para a pele, visando auxiliar no processo de regeneração do tecido, enquanto promove conforto ao paciente. Inicialmente, foram produzidas fibras a partir de soluções de PCL em clorofórmio a 8% (m/v) e das misturas de PCL/PEG nas proporções em massa de 2:1 e 1:1, onde foi analisada a influência da concentração de PEG, da pressão do gás (ar comprimido) e da taxa de injeção da solução na morfologia das fibras formadas através da análise por Microscopia Eletrônica de Varredura. Em seguida, foi selecionada a melhor condição para formação de fibras de PCL/PEG (1:1, 137,90 kPa e 7,2 ml/h) para a fabricação de membranas contendo ibuprofeno em diferentes proporções: 10, 30 e 60% em massa de PCL. Foi possível obter membranas de PCL/PEG contendo ibuprofeno compostas por fibras com diâmetros submicrométricos. No entanto, a adição de ibuprofeno desestabilizou o sistema provocando a formação de defeitos. Foram verificadas a liberação controlada do fármaco e a alta capacidade de inchamento dos filmes, indicando o potencial dessa técnica para a fabricação de sistemas de liberação de fármacos, entretanto, estudos futuros devem ser conduzidos para a otimização da morfologia das fibras.

Palavras-chave: SBS, Nanofibras, Curativos, PCL, PEG, Ibuprofeno, Liberação de Fármacos.

Abstract

The regeneration of skin injuries can be aided by Tissue Engineering strategies, which allow the recovery of the structural and functional integrity of the damaged tissue. . The Solution Blow Spinning (SBS) technique has attracted the attention of researchers due to the production, in a continuous process, of nanofiber mats, which exhibit high porosity, similarity with the tissues' extracellular matrix, and the ability of drug local delivery. Thus, in this work polycaprolactone (PCL) / polyethylene glycol (PEG) fibers loaded with Ibuprofen, a fast-acting analgesic with antipyretic and anti-inflammatory action were developed for application as wound dressings, aiming to assist in the tissue healing process while providing comfort to the patient. Initially, fibers were produced from PCL solutions in chloroform at 8% (w/v) and PCL/PEG solutions in mass ratios of 2:1 and 1:1, where the influence of the concentration of PEG, the gas pressure (compressed air), and the solution injection rate on fiber morphology was analyzed by Scanning Electron Microscopy. Then, the best condition for the formation of PCL/PEG fibers was selected (1:1, 137,90 kPa and 7.2 ml/h), for the fabrication of membranes containing ibuprofen at proportions of 10, 30, and 60% by mass of PCL. It was possible to obtain ibuprofen-loaded PCL/PEG membranes composed of submicron fibers. However, the addition of ibuprofen destabilized the system, causing defects in the structure. The controlled drug delivery profile and the high swelling capacity of the films were verified, indicating the potential of the SBS technique in the manufacture of drug delivery systems. Nevertheless, further studies must be conducted to optimize the fiber morphology.

Keywords: SBS, Nanofibers, Wound Dressings, PCL, PEG, Ibuprofen, Drug Delivery.

Índice

Agradecimentos.....	I
Resumo	III
Abstract.....	IV
Índice	V
Lista de Tabelas	VI
Lista de Figuras	VII
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	IX
1. Introdução.....	1
2. Estado da Arte	3
2.1 Curativos para pele	3
2.1.1 Materiais usados para curativos.....	6
2.1.2 Fármacos ou biomoléculas usadas em curativos	9
2.1.3 Processos utilizados para a produção de curativos.....	11
2.2 Eletrofiação	14
2.3 Fiação por Sopros em Solução (<i>Solution Blow Spinning</i> - SBS).....	16
3. Objetivo.....	19
3.1 Objetivos Gerais.....	19
3.2 Objetivos Específicos.....	19
4. Materiais e Métodos	20
4.1 Materiais.....	20
4.2 Métodos	20
4.2.1 Preparo das Soluções	20
4.2.2 Construção da curva padrão de liberação de Ibuprofeno.....	21
4.2.3 Processo de Fiação.....	21
4.2.4 Técnicas de caracterização.....	23
5. Resultados e Discussão	25
5.1 Estudos das variáveis de processo para soluções de PCL/PEG	25
5.1.1 Avaliação do tipo de coletor	25
5.1.2 Avaliação da morfologia das fibras de PCL/PEG.....	26
5.2 Caracterização dos Filmes de PCL/PEG-IBU	32
5.2.1 Análise morfológica das fibras de PCL/PEG-IBU	33
5.2.2 Ensaio de Intumescimento dos Filmes	35
5.2.3 Ensaio de Liberação Controlada do Ibuprofeno.....	39
6. Conclusões	45
7. Trabalhos Futuros.....	46
8. Referências Bibliográficas	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Proporção das soluções das fibras controle (sem fármaco).	20
Tabela 2. Proporção das soluções das fibras finais.	21
Tabela 3. Diluição de Ibuprofeno para confecção da curva padrão.	21
Tabela 4. Configuração dos parâmetros experimentais utilizados para a fiação das fibras de controle.....	23
Tabela 5. Relação entre os diâmetros das fibras nos diversos parâmetros experimentais testados ...	32
Tabela 6. Relação entre os diâmetros das fibras de acordo com a sua concentração de ibuprofeno.....	35
Tabela 7. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG ₈ e PCL/PEG ₈ -10 para o teste de intumescimento.	37
Tabela 8. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG ₈ -10 e PCL/PEG ₈ -60 para o teste de intumescimento.	37
Tabela 9. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG ₈ e PCL/PEG ₈ -10 para o teste de liberação.	42
Tabela 10. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG ₈ -10 e PCL/PEG ₈ -60 para o teste de liberação.	42

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática das etapas do processo de regeneração de tecido (Adaptado de ZAHEDI et al [4]).	4
Figura 2. Representação das estruturas e fontes de obtenção de proteínas comumente utilizadas na produção de curativos (Adaptado de DEFRATES et al. [20]).	7
Figura 3. A redução de infecção observada através da liberação de fármacos do curativo (Adaptado de FAROKHI et al. [17]).	10
Figura 4. Esquema demonstrando as diferenças entre a fiação a úmido (a) e a dry-jet wet spinning (b) (DEFRATES et al. [20]).	13
Figura 5. Esquema representativo do processo de eletrofiação (HAIDER et al. [3]).	15
Figura 6. Esquema da configuração do equipamento de SBS (adaptado de MEDEIROS et al. [45]).	17
Figura 7. Esquema representando o processo de formação de fibras por SBS (GAO et al. [42]).	17
Figura 8. Sistema de Fiação por Sopros em Solução utilizando o coletor de malha de alumínio expandido.	22
Figura 9. Sistema de Fiação por Sopros em Solução utilizando o coletor metálico denso recoberto por papel alumínio.	22
Figura 10. Fiação de PCL/PEG ₈ utilizando coletor de malha de alumínio expandida.	26
Figura 11. Região posterior da malha de alumínio expandido com fibras depositadas de PCL/PEG ₈ .	26
Figura 12. Efeito da pressão do ar e da composição da mistura na morfologia das fibras com taxa de injeção de 6 ml/h (aumento 1000x).	28
Figura 13. Imagens do MEV para as fibras com taxa de injeção de 7,2 ml/h para (a) PCL/PEG ₈ a 68,95 kPa e (b) PCL/PEG ₈ a 137,90 kPa.	29
Figura 14. Histograma dos Diâmetros das fibras de PCL/PEG a taxa de injeção de 6 ml/h.	30
Figura 15. Histograma dos diâmetros das contas nas fibras de PCL/PEG a taxa de injeção de 6 ml/h	31
Figura 16. Histograma do diâmetro das fibras de PCL/PEG ₈ a taxa de injeção de 7,2 ml/h para (a) 68,95 kPa e (b) 137,90 kPa.	31
Figura 17. Histograma do diâmetro das contas das fibras de PCL/PEG ₈ a taxa de injeção de 7,2 ml/h para (a) 68,95 kPa e (b) 137,90 kPa.	32
Figura 18. Imagens de MEV a 1000x para as fibras de PCL/PEG ₈ contendo (A) 10%, (B) 30% e (C) 60% de ibuprofeno.	33
Figura 19. Histograma dos diâmetros das fibras de PCL/PEG-IBU contendo (a) 10%, (b) 30% e (c) 60% de ibuprofeno.	34
Figura 20. Histograma dos diâmetros das contas das fibras de PCL/PEG-IBU contendo (a) 10%, (b) 30% e (c) 60% de ibuprofeno.	35
Figura 21. Relação das amostras das fibras de PCL/PEG ₈ -Ibuprofeno usadas para o teste de Intumescimento.	36
Figura 22. Grau de intumescimento dos filmes de PCL/PEG ₈ -Ibuprofeno.	38

Figura 23. Grau de intumescimento dos filmes de PCL/PEG8-Ibuprofeno nas primeiras 5 horas.....	38
Figura 24. Espectro de absorbância da solução A de ibuprofeno com concentração de 2,5 mg/ml. ...	39
Figura 25. Espectro de absorbância da solução A de ibuprofeno com concentração de 2,5 mg/ml na faixa dos picos estabelecidos pelo fornecedor.	40
Figura 26. Curva Padrão de concentrações de ibuprofeno.	40
Figura 27. Relação das amostras das fibras de PCL/PEG ₈ -Ibuprofeno usadas para o teste de liberação.	41
Figura 28. Perfil de Liberação do Ibuprofeno nas fibras de PCL/PEG ₈	43

Lista de Abreviaturas e Símbolos

PCL	Policaprolactona
PEG	Polietilenoglicol
IBU	Ibuprofeno
SBS	Fiação por Sopros em Solução (<i>Solution Blow Spinning</i>)
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
NSAIDs	Fármacos com ação anti-inflamatória não esteroidais (<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
M_n	Massa numérica média
M_w	Massa ponderal média
PCL/PEG ₄	Fibra de PCL a 8% (m/v) com PEG na proporção de massa de 2:1
PCL/PEG ₈	Fibra de PCL a 8% (m/v) com PEG na proporção de massa de 1:1
PCL/PEG ₈₋₁₀	Fibra de PCL/PEG com 10% de ibuprofeno em peso seco de PCL
PCL/PEG ₈₋₃₀	Fibra de PCL/PEG com 30% de ibuprofeno em peso seco de PCL
PCL/PEG ₈₋₆₀	Fibra de PCL/PEG com 60% de ibuprofeno em peso seco de PCL
GI	Grau de Intumescimento
M_0	Massa inicial da amostra
M_{ti}	Massa medida para a medida de tempo i
FC	Fator de Correção para a liberação de fármacos
V_i	Volume inicial do meio de liberação
$V_{aliquotas}$	Volume das alíquotas
n	Número de alíquotas retiradas no respectivo tempo
BIOPOLI	Laboratório de Biopolímeros e Bioengenharia da UFRJ
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
DRX	Difração de Raios- X
UV-VIS	Espectrometria no Ultravioleta - Visível
TGA	Análise Termogravimétrica

1. Introdução

A pele exerce um papel crucial no corpo humano, agindo como uma barreira protetora para os demais órgãos contra possíveis ameaças externas. As feridas na pele podem comprometer sua estrutura e função, tornando o seu reparo de extrema importância. O processo de cicatrização natural, entretanto, é um processo lento e delicado, decorrendo, para feridas agudas, em um período de 8 a 12 semanas, podendo, ainda, gerar complicações como infecções bacterianas, cuja proliferação é favorecida pelo ambiente úmido, quente e nutritivo proporcionado pela ferida. Desta forma, a engenharia tecidual visa auxiliar a regeneração de lesões, desenvolvendo curativos que atuem como suporte para a cura do tecido. [1, 2, 3, 4]

Deste modo, a produção de curativos visa a fabricação de biomateriais que mimetizem a matriz extracelular, que não apresentem toxicidade e que forneçam um ambiente favorável a proliferação celular. Dentre os diversos tipos de curativo, são destacadas as membranas, que possuem uma estrutura com alta porosidade, alta área superficial e semelhança com a matriz extracelular. Além disso, o uso das membranas como curativos possibilita o carregamento de medicamentos e de sua liberação local controlada. [4, 5]

A técnica de Fiação por Sopros em Solução é um dos processos de fabricação de curativos que se sobressai pelo seu alto rendimento de produção. Nesta técnica a fibra é formada com a ajuda de um gás pressurizado, que envolve a solução injetada, moldando e solidificando a fibra. Através desse processo é possível fabricar fibras de forma mais segura, quando comparada com outras técnicas empregadas, como a eletrofiação, sem a presença de um campo elétrico nem a necessidade da utilização de solventes e coletores condutores. [6, 7, 8]

Em relação aos biomateriais utilizados, Policaprolactona, ou PCL, é um poliéster sintético utilizado na produção de curativos devido a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e sua não citotoxicidade. Devido ao seu caráter hidrofóbico, que impossibilita a absorção dos exsudados e do controle da umidade da ferida, PCL é normalmente empregado em conjunto com polímeros hidrofílicos como o Polietilenoglicol, ou PEG. O PEG é um polímero que, como o PCL, apresenta biocompatibilidade e não é tóxico com uma alta capacidade de absorção de líquidos [9, 10]

Entre os fármacos utilizados na liberação em curativos, os analgésicos são ministrados para proporcionar conforto ao paciente enquanto auxilia no processo de cicatrização. O ibuprofeno é um analgésico que possui ação antipirética e anti-inflamatória, além de provocar uma redução na formação de cicatrizes. [11]

O presente trabalho visa a produção de filmes compostos de PCL/PEG para o carregamento de ibuprofeno a concentrações de 10, 30 e 60% da massa de PCL, através da técnica de

Fiação por Sopros em Solução, visando a sua aplicação em curativos para a pele. Para isso, foram realizadas análises das morfologias de fibras de PCL e PCL/PEG, produzidas a partir de soluções de PCL 8% (m/v) e das misturas de PCL/PEG nas proporções de massa de 2:1 e 1:1 fiadas com valores variados de pressão do gás e de taxa de injeção, para a identificação e seleção de parâmetros ótimos para a produção de mantas voltadas para a aplicação em curativos.

2. Estado da Arte

2.1 Curativos para pele

Uma ferida é a perturbação na estrutura e nas funções de um tecido devido a queimaduras, traumas, abrasões ou doenças, sendo normalmente classificada em duas categorias: feridas crônicas e feridas agudas, de acordo com a duração da cicatrização e sua natureza. Feridas agudas são geralmente causadas por trauma e exibem pequenas lesões, cicatrizando naturalmente em um período de 8 a 12 semanas, enquanto feridas crônicas levam mais tempo para cicatrizar, devido a um processo de cicatrização defeituoso. Esse tipo de ferida também tem a possibilidade de recorrência. As feridas produzem um ambiente úmido, quente e nutritivo, sendo favorável à colonização e proliferação microbiana, portanto, quando o tecido é comprometido, o organismo fornece uma resposta sistêmica para restabelecer sua estrutura e sua função, evitando infecções bacterianas. [3, 4, 5, 12, 13]

O processo de regeneração de tecidos é uma sequência de eventos orquestrados por moléculas e células de sinalização, caracterizado por cinco fases diferentes: Hemostasia, Inflamação, Migração, Proliferação e Maturação, assim como demonstrado na Figura 1, a seguir. O primeiro estágio consiste na hemostasia e inflamação, que ocorrem quase simultaneamente e em instantes da ocorrência da ferida. Na hemostasia, a migração de exsudatos, juntamente com a formação de uma rede de fibrina, (proteína não-globular crucial na coagulação do sangue), produz um coágulo para evitar infecções e perda de sangue por vasoconstrição. Posteriormente, durante a fase de inflamação, os neutrófilos sanguíneos, uma classe de glóbulos brancos granulados, aparecem no meio junto dos fagócitos, células sanguíneas responsáveis pela defesa do corpo através da ingestão de partículas e células danosas, ajudando a descontaminar a ferida. As feridas crônicas normalmente ocorrem devido a problemas no estágio de inflamação, mantendo o processo nessa fase, como por exemplo, problemas na ativação dos macrófagos, um tipo de fagócito, sendo um dos motivos da alta ocorrência desse tipo de ferida em pacientes com câncer e diabetes. [3, 4, 5, 14, 15]

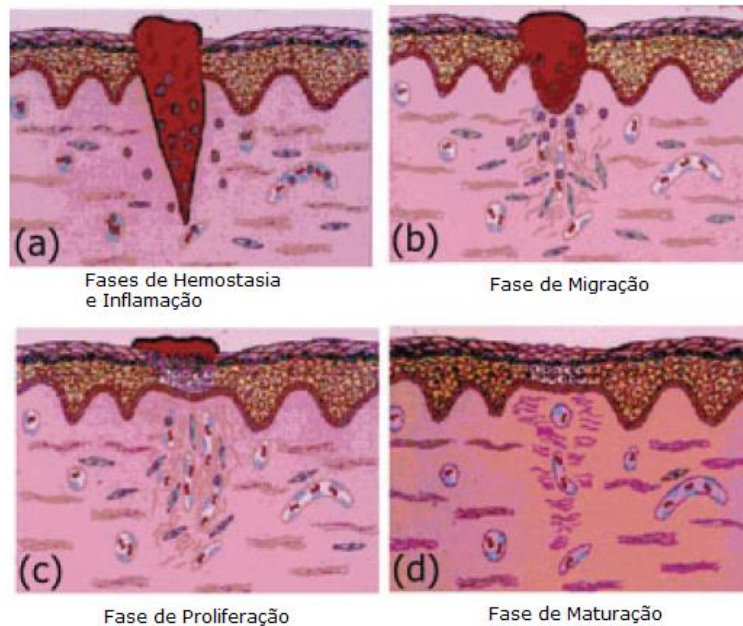


Figura 1. Representação esquemática das etapas do processo de regeneração de tecido (Adaptado de ZAHEDI et al [4]).

Os estágios de migração e proliferação consistem na migração de novas células e de fibroblastos, células do tecido conjuntivo responsável pela síntese de componentes da matriz extracelular, em direção a lesão, visando, respectivamente, a substituição de células mortas e a formação da matriz extracelular. Nesta fase, também é observado o movimento de novos vasos sanguíneos em direção à ferida, juntamente com a reepitelização. A fase de maturação, por sua vez, envolve a remodelação do tecido através da cobertura completa da superfície da ferida com fibroblastos e o término de processos anteriormente ativados. [4, 5]

O processo de cicatrização de feridas agudas normalmente provoca uma regeneração incompleta das glândulas sebáceas e dos folículos capilares, juntamente com a formação de uma cicatriz. Considerando isso, o objetivo da medicina regenerativa é aprimorar o processo de cicatrização, recuperar a integridade estrutural e funcional de um tecido danificado, idealmente restaurando-o ao seu estado saudável original, e prevenindo contra possíveis infecções, culminando na melhor taxa de cura e recuperação estética possível. Para conseguir isso, um material adequado deve ser usado como uma cobertura para a ferida de forma a promover uma melhor cicatrização. [1, 4, 16]

A pele é um órgão que tem um papel protetor no corpo, protegendo os órgãos internos contra ameaças químicas, mecânicas ou biológicas. Para manter esse papel crucial, o reparo de lesões na pele é essencial. [2]

Embora muito utilizado, o autotransplante (substituição tecidual de uma parte do corpo para outra num mesmo indivíduo) perde sua praticidade quando uma área maior é afetada. Portanto, a engenharia tecidual propõe o uso de barreiras de proteção temporárias, como os

curativos, como alternativa. [17, 18]

O curativo pode ser categorizado de acordo com sua função, interação com o tecido e os materiais utilizados. O curativo tradicional, feito principalmente de algodão e gaze natural, tem uma abordagem passiva à cura, atuando apenas como uma cobertura para a ferida. Os curativos feitos para uma abordagem mais interativa compreendem o segundo tipo, abrangendo filmes poliméricos, espumas e hidrogéis, materiais que oferecem trocas gasosas, assim como, uma proteção tanto física quanto bacteriana. A última categoria contém materiais bioativos como o colágeno, quitosana e o elastina, que proporcionam um ambiente fisiológico para uma cicatrização acelerada e trocas menos frequentes de curativos. [4, 17]

Na engenharia de tecidos, os curativos usados requerem propriedades que permitam imitar a matriz extracelular, a fim de melhorar a interação entre células e tecidos regenerados. Um curativo deve, no geral, ter uma citotoxicidade irrelevante ou nula. Deve fornecer um ambiente adequado para a cicatrização de feridas, permitir sua remoção sem trauma e não deve ser um risco para a função do tecido. Idealmente, uma membrana, uma interface fina que isola um ambiente, deve exibir proteção bacteriana, um ambiente úmido e deve permitir a respiração da ferida, além de promover a absorção de exsudatos e, dependendo da aplicação, conter uma rede interconectada de poros. [2, 3, 4, 12, 18, 19]

A capacidade de curativos para absorção de fluidos concede à cicatrização uma reidratação mais fácil dos tecidos lesionados. Ela também promove uma absorção mais eficiente do exsudato, mantendo a ferida úmida. Por outro lado, as trocas gasosas ajudam a evitar grande retenção de exsudato por transmissão de vapor de água. De modo que tal processo deve ser controlado, pois uma alta transmissão de vapor de água pode levar à desidratação do tecido. A escolha do material desempenha um importante papel neste caso, uma vez que materiais hidrofílicos têm a capacidade de absorção do exsudato. [4, 18]

Além disso, com a intenção de proteger ainda mais as feridas contra infecções, o uso de diferentes abordagens, como a funcionalização da superfície e a incorporação de agentes antimicrobianos, foram aplicadas paralelamente ao uso de materiais com inibição bacteriana intrínseca. Exemplos disso são a incorporação de materiais naturais com tais propriedades, como, por exemplo, mel, óleos essenciais e quitosana. Antibióticos e nanopartículas, como as nanopartículas de prata também são visados na utilização de curativos com ação antimicrobiana. Até o momento, uma variedade de curativos de diversas formas, como esponjas, hidrogéis, hidrocolóides, filmes e membranas, foram desenvolvidas para ajustar melhor o curativo ao tipo de ferida, devido às suas propriedades únicas e distintas. [2, 5]

As esponjas, embora mecanicamente fracas, podem proporcionar um ambiente húmido, por sua alta capacidade de absorção e retenção de líquidos, isolamento térmico e são caracterizadas por um alto grau de porosidade. Os hidrocolóides, um estado intermediário de uma mistura heterogênea caracterizada pela presença de partículas de uma fase dispersa em outra fase, por outro lado, são não aderentes, logo, facilmente removíveis, mas podem ser

citotóxicos. Semelhante às esponjas, os hidrogéis, uma rede tridimensional polimérica em estado inchado em água, também apresentam propriedades mecânicas fracas, enquanto proporcionam um ambiente úmido devido à sua alta capacidade de retenção de água. Os filmes, apesar de muito aderentes e com alta retenção de exsudato, são impermeáveis às bactérias. [5]

As membranas, no entanto, são caracterizadas por terem uma alta relação entre superfície e volume, cheia de poros tridimensionalmente interconectados, que garantem um bom suprimento de nutrientes e controle de perda de fluidos, além de uma troca confiável de gases. Além disso, assemelha-se muito à estrutura da matriz extracelular, especialmente as feitas de nanofibras. [5]

2.1.1 Materiais usados para curativos

Recentemente, pesquisadores têm buscado por materiais caracterizados pela sua biocompatibilidade, de modo que os polímeros naturais vêm ganhando destaque. CHANTRE *et al.* [1] exploraram a utilização da fibronectina, uma glicoproteína (proteínas com cadeias glicanas nas ramificações) presente na matriz extracelular, em busca de uma recuperação sem formação de cicatrizes, sendo observado em testes *in vivo* de laboratório, um fechamento acelerado da ferida e a formação de uma morfologia tecidual similar a original. Esse estudo é um exemplo que demonstra o uso de materiais à base de proteína em curativos, sendo visados por sua biocompatibilidade natural. Seu uso é especialmente pronunciado em procedimentos invasivos devido à sua habilidade de se degradar em aminoácidos reabsorvíveis por enzimas proteolíticas. A Figura 2 destaca a estrutura e as fontes de diversos polímeros naturais, discursados nesse item. [17, 20]

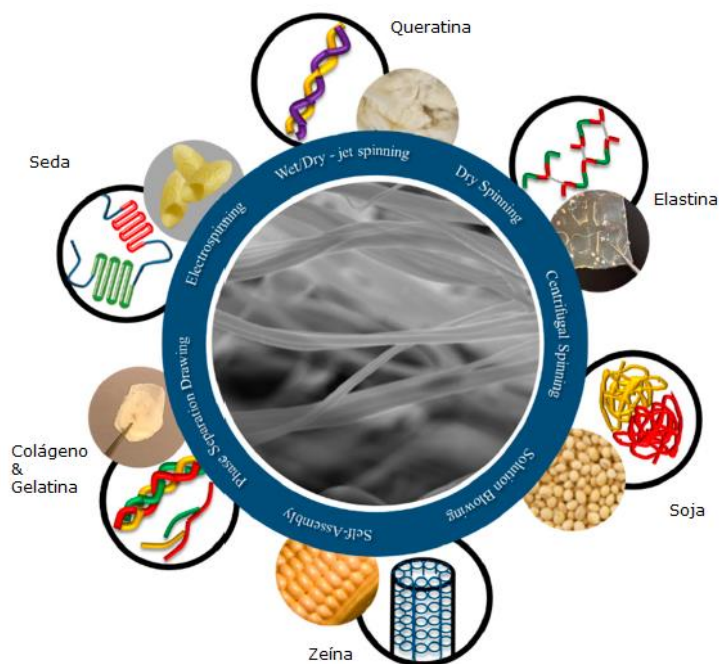


Figura 2. Representação das estruturas e fontes de obtenção de proteínas comumente utilizadas na produção de curativos (Adaptado de DEFRATES et al. [20]).

A Zeína é uma proteína do milho que possui propriedades antimicrobianas e alta hidrofobicidade, aumentando a resistência à hidrólise, o que aumenta seu potencial de administração de medicamentos. A queratina é uma proteína similar à Zeína e que está presente nos cabelos e unhas. Contém padrões de ligação celular e uma capacidade de organizar sua cadeia de forma espontânea. No entanto, tais polímeros naturais possuem baixas propriedades mecânicas em comparação aos polímeros sintéticos. Para contornar tal limitação, a zeína e a queratina são normalmente empregadas em misturas com outros polímeros naturais ou sintéticos, de propriedades mecânicas desejáveis. [20]

O colágeno é uma proteína cuja aplicação é dificultada devido ao seu complexo método de extração e purificação. No entanto, é o principal material que compõe a matriz extracelular, sendo usado regularmente como suporte para atividades celulares e para recuperação de tecidos. Outra proteína notável é a elastina, que é frequentemente usada devido à sua elasticidade e resiliência, além disso, assim como o colágeno, a elastina também é encontrada na matriz extracelular. [17, 20]

A fibroína da seda possui uma ampla gama de propriedades atraentes que permitem seu uso no campo regenerativo, entre elas a absorção ajustável e a permeabilidade de fluidos são parâmetros-chave. A seda é produzida por uma variedade de insetos e aracnídeos e é composto por duas proteínas dispostas em blocos, um bloco hidrofílico, que concede flexibilidade ao material, e um bloco hidrofóbico, que forma folhas beta, conferindo ao composto uma alta resistência à tração, importante para que os curativos acompanhem os movimentos do tecido sem se romperem no processo. Além disso, a fibroína da seda também exhibe

excelente bioatividade, embora a formação da folha beta possa prejudicar sua processabilidade, como é no caso da eletrofição, onde sua mistura com outros materiais mais facilmente processáveis pode potencialmente melhorar suas propriedades intrínsecas. [7, 17, 20]

Embora materiais à base de proteínas sejam muito utilizados, existem outros materiais naturais que são visados por pesquisadores. A celulose, por exemplo, é procurada pela sua boa estabilidade térmica e excelente desempenho mecânico, ela apresenta a biodegradabilidade característica de materiais naturais e é adquirida pela fibrilação da polpa de celulose bruta. Da mesma forma, a quitosana oferece citotoxicidade nula, biodegradabilidade, biocompatibilidade, efeito hemostático e a capacidade de estimular a migração de fibroblastos e a deposição de colágeno. [18, 21]

A quitosana é obtida por uma desacetilação alcalina da quitina, um polissacarídeo encontrado em insetos, paredes de células de fungos e no exoesqueleto de crustáceos. A quitosana também mostra uma alta atividade antimicrobiana, que se acredita ser causada pela interação eletrostática com a parede celular das bactérias que induz o desequilíbrio osmótico interno, interrompendo sua proliferação. Além disso, a quitosana e seus derivados também têm um apelo à administração de fármacos. Porém, sua baixa solubilidade em pH neutro próximo a 7, juntamente com sua baixa solubilidade em solventes orgânicos, tem sido uma limitação como veículo transportador de fármacos. [5, 12, 18]

Na busca do mercado para obter um aumento nas atividades antimicrobianas dos curativos, muitos produtos se voltaram para o mel. O mel é um agente curativo tradicional, utilizado devido à minimização da inflamação, nutrição das feridas e sua atividade antimicrobiana. O mel possui uma combinação de baixo teor de água, um caráter ácido e a presença de peróxido de hidrogênio e ácidos fenólicos, acarretando em um ambiente desfavorável à proliferação de microrganismos. Diversos produtos disponíveis comercialmente, como MediHoney®, Activon Tulle®, Algivon® e Actilite®, se baseiam nessas propriedades. [5]

Embora os polímeros naturais sejam extensamente procurados devido a suas propriedades intrínsecas, como mencionado anteriormente, estes materiais são caracterizados por suas baixas propriedades mecânicas em comparação aos polímeros sintéticos. Materiais como o silicone e o nylon são exemplos de polímeros sintéticos que foram estudados para o uso em curativos. Eles apresentam baixa degradabilidade, boa resistência e estabilidade mecânica, processabilidade e biocompatibilidade. O poli(álcool vinílico) - PVA, é um polímero sintético semicristalino obtido através da hidrólise controlada de poli(acetato de vinila), cuja alta absorção de água o torna um ideal candidato na criação de curativos, apresentando uma ótima absorção de exsudatos e um perfil de liberação lento de fármacos. O PVA possui uma boa resistência mecânica, estabilidade térmica e química. Sua principal vantagem em relação a polímeros sintéticos como o nylon e o silicone é sua biodegradabilidade. [16, 22, 23, 24]

O Polietilenoglicol – PEG, é um polímero com uma alta capacidade de inchamento, produzido

através da polimerização do Oxido de Etileno. O PEG é hidrofílico, não tóxico e biocompatível, não é reconhecido pelo sistema imunológico e é eliminado pelo corpo. Seu uso é aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), uma agência federal norte americana de regulamentação similar à ANVISA, seguindo uma nomenclatura padrão internacional, enfatizando o número médio de unidades de etilenoglicol no polímero, utilizando o sufixo “M” como 1000 unidades. [9, 25, 26] PASCHOALIN *et al.* [27], analisou em seus estudos o potencial de fibras de PLA e PLA/PEG, observando a sua capacidade de suportar a adesão e a motilidade das células dendríticas.

A Policaprolactona, ou PCL, é um polímero sintético semicristalino hidrofóbico com uma alta biocompatibilidade, possui também uma flexibilidade alta e boas propriedades mecânicas. Suas propriedades são dependentes de seu peso molecular e do grau de cristalinidade do polímero, que pode chegar a proporções de até 69%, que também podem ser utilizadas para controlar a taxa de degradação do PCL, que pode levar de alguns meses a anos. A sua degradação ocorre por cisão de cadeia nas ligações ésteres de sua estrutura, podendo ser catalisadas por enzimas ou autocatalisadas por subprodutos liberados durante a hidrólise. O PCL é normalmente sintetizado a partir da polimerização de abertura de anel da épsilon-caprolactona em altas temperaturas ou com um catalisador adequado, podendo esse ser aniônico, catiônico ou até mesmo através da ativação do monômero. [10, 23, 28, 29] Na literatura tem sido explorada a utilização das misturas de polímeros naturais e polímeros sintéticos biocompatíveis, de forma a obter produtos com propriedades otimizadas, LORENTE *et al.* [30], estudaram o potencial uso em curativos de fibras de PCL/colágeno, feitas por fiação por sopro em solução, onde observou que a adição de colágeno promovia fibras mais finas e porosas com uma proliferação celular melhorada. BUI *et al.* [31] em seus estudos analisou a aplicação de fibras de PCL e PCL/PEG, ambas carregando curcumina, na regeneração de feridas de um rato, obtendo cerca de 99% do fechamento da ferida em 10 dias e a formação de uma camada de pele com poucas cicatrizes para as fibras de PCL/PEG.

2.1.2 Fármacos ou biomoléculas usadas em curativos

Um dos maiores problemas que a engenharia tecidual se esforçou para corrigir é o problema da infecção, considerando o fato dos curativos antimicrobianos se tornarem uma necessidade. Uma maneira de adquirir efetivamente tal propriedade é introduzir um segundo composto em um material passivo (bioinerte) ou que não tenha a propriedade desejada, transformando-os em curativos ativos. O carregamento de medicamentos, como vitaminas, antibióticos, fatores de crescimento etc., em uma matriz polimérica, pode melhorar bastante o processo de cicatrização, um exemplo disso pode ser observado na Figura 3, que esquematiza o processo de cura de um ferimento com um curativo carregado de antibióticos, em que sua liberação diminui o risco de infecção. A liberação do medicamento normalmente ocorre com uma liberação instantânea seguida de uma liberação constante, que pode se enquadrar em duas categorias: liberação por degradação, controlada pelas taxas de degradação e erosão da

matriz; ou liberação por difusão, controlada pela estrutura e mobilidade da matriz. [4, 17, 32, 33]

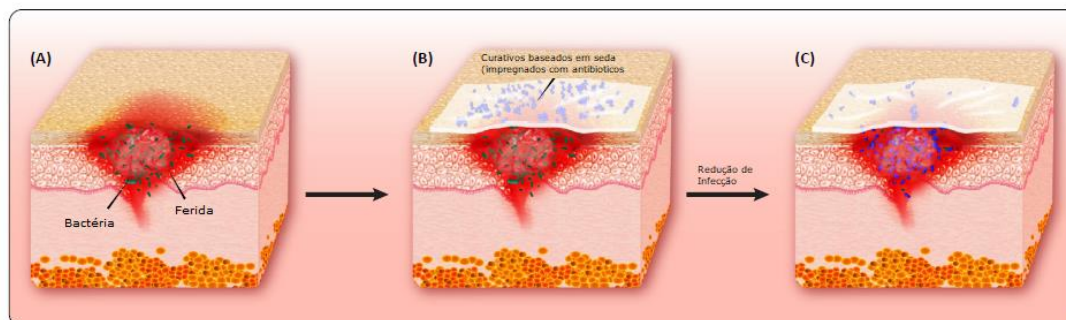


Figura 3. A redução de infecção observada através da liberação de fármacos do curativo (Adaptado de FAROKHI et al. [17]).

No entanto, considerado tudo, a administração tradicional de medicamentos deixa muito a desejar. Esse método pode apresentar uma entrega ineficaz e imprecisa, assim como a possibilidade de ter efeitos colaterais tóxicos e um tempo de liberação insatisfatório. A possibilidade de uma entrega mais localizada e controlada de um fármaco de forma a manter o seu patamar terapêutico, evitando reações adversas e liberação ineficaz vem sendo vastamente estudado durante os anos. A administração inteligente de fármacos é baseada na liberação controlada através da utilização de um material cuja morfologia permita a retenção dos fármacos seguida de uma liberação por difusão, como as fibras que a combinação de sua estrutura e sua alta área superficial possibilitam uma liberação constante, ou que possua um receptor de estímulos externos, como pH, temperatura ou luz, que proporcione uma alteração em suas propriedades físico-químicas, permitindo a liberação. Com isso, pode ser alcançada uma entrega de uma concentração menor, mais eficiente e mais estável de dosagem de medicamentos, ademais, a redução da frequência do uso de medicamentos e uma entrega mais direcionada são vantagens adicionais que levam a efeitos colaterais menos nocivos. [32]

A administração de fármacos em curativos também é implementada para aliviar a dor do paciente, como são os casos dos fármacos com ação anti-inflamatória não esteroidais (*NSAIDs*), utilizados na redução de inflamação crônica e na dor aguda. Eles atuam através da supressão das enzimas Cox-1 e Cox-2, que inibem a expressão de prostaglandinas, sinais químicos lipídicos envolvidos na inflamação. Entre esse grupo de fármacos está o Ibuprofeno (IBU), que além das propriedades comuns aos *NSAIDs* possui também ação antipirética, permissão para uso infantil e redução na formação de cicatrizes, hidrofobicidade e uma curta meia vida, a quantidade de tempo necessária para que metade do material seja degradado. A sua meia vida biológica, de cerca de 1 a 3 horas, é devido a sua rápida e extensa absorção no trato gastrointestinal, quando administrada oralmente. Desta forma, a liberação tópica por um período prolongado, proporcionado pelos curativos, evitaria a necessidade de administrar várias doses para manter o efeito analgésico desejado. [11]

O ibuprofeno tem recebido bastante destaque na literatura entre as *NSAIDs*, sendo utilizada como fármaco modelo em uma gama de artigos nos últimos anos. O uso do ibuprofeno em curativo pode ser observado por AYCAN *et al.* [34]. Os autores estudaram o potencial de filmes de quitosana/PVA reticulados por genipina, um agente reticulante natural, na aplicação de ibuprofeno em feridas, onde observaram que o produto provocava uma liberação mais controlada do fármaco, conseguindo reduzir a liberação na primeira hora para até 50%, devido a presença da genipina.

Outras pesquisas notáveis sobre a liberação do ibuprofeno foram realizadas por WANG *et al.* [35] e LIU *et al.* [36]. Em sua pesquisa, WANG *et al.* [35] estudou a liberação de ibuprofeno em copolímeros de PEG e poli(L-ácido láctico) (PLLA) de alto peso molecular eletrofiados, observando uma liberação mais elevada, de cerca de 50% na primeira hora para todas as fibras observadas, seguida de uma liberação gradual até 24 a 70 horas. LIU *et al.* [36], por sua vez, estudou sobre o perfil bifásico da liberação do ibuprofeno em fibras de celulose. Em sua pesquisa o carreamento de ibuprofeno foi realizado através da imersão das fibras em uma solução do fármaco, alcançando uma alta eficiência de carreamento, assim como, uma alta liberação, observando uma liberação acentuada nos primeiros 100 minutos, acompanhada de uma liberação mais gradual nos seguintes 200 minutos. Ademais dessas pesquisas, POTRC *et al.* [37] estudou sobre o efeito da concentração de fármacos em fibras de PCL fiadas por eletrofiação, abordando uma variedade de concentrações de ibuprofeno, incluindo valores de 10 a 60% de fármaco por peso seco de polímero. Em sua pesquisa, foi observado que em altas concentrações de ibuprofeno são apresentadas fibras com uma morfologia alterada, muitas delas fundidas e achatadas, entretanto, foi observado que o perfil de liberação não difere muito para diferentes concentrações do mesmo fármaco.

Além da liberação de ibuprofeno, é bastante explorado a dissolução do fármaco, como abordado por BAI *et al.* [38] e YU *et al.* [39], em suas pesquisas. BAI *et al.* [38], por exemplo, estudou sobre a dissolução de filmes de polivinilpirrolidona (PVP) contendo ibuprofeno em uma língua artificial, em que observou que a membrana foi dissolvida em 5.2 segundos. Similarmente, YU *et al.* [39] também estudou sobre a dissolução de fibras de PVP/ibuprofeno, focando na influência da concentração do fármaco, em que observou que os filmes possuíam uma dissolução similar, mesmo com a variação da concentração do fármaco.

2.1.3 Processos utilizados para a produção de curativos

Há diversos processos utilizados para produzir curativos, compreendendo a fabricação de nanomateriais em geral e, mais especificamente, nano e microfibras. Deposição espontânea, separação de fases (*phase separation*), fiação por sopro de material fundido (*melt-blowing spinning*), fiação úmida (*wet spinning*), eletrofiação e fiação por sopro em solução (*solution blow spinning*) são exemplos de processos disponíveis industrialmente. [3, 16, 40]

Na deposição espontânea, o material é produzido através da organização natural de

macromoléculas individuais em uma estrutura ordenada e estável. Esse processo normalmente mostra uma baixa taxa de rendimento, bem como uma configuração complexa, o que dificulta sua utilização. Da mesma forma, a síntese induzida por plasma (*plasma-induced synthesis*) é um outro processo que utiliza um plasma gerado por descarga para a geração de fibras em um processo que também contém uma etapa de deposição atômica em fase de vapor, uma etapa de condensação do meio da solução e uma etapa da reação com oxigênio e crescimento das fibras. Um outro exemplo de método empregado seria a separação de fases (*phase separation*), um processo em escala laboratorial que promove a gelificação do polímero no solvente, seguido de sua imersão em água destilada, promovendo uma troca de solventes e finalizando com a liofilização do material, formando a membrana. [19, 20]

Em relação às técnicas de fiação, a fiação por centrifugação de jato (*centrifugal jet spinning*) usa o princípio da força centrífuga, transferência de massa e viscoelasticidade para ajustar as taxas de elasticidade e a evaporação do solvente e extrair efetivamente as fibras controladas por diâmetro de maneira econômica e com alto rendimento. Similarmente, o processo de fiação por sopro de material fundido (*melt-blowing spinning*) utiliza vapor de gás de alta velocidade e fieira para a produção das fibras, com o potencial de escalonamento do processo pela adição de mais fieiras. [41]

Outro exemplo é o processo de fiação úmida (denominado *wet spinning*), cuja sequência de eventos é composta pela injeção da solução via seringa em um banho de coagulação através de uma fieira, formando as fibras no banho, seguido do estiramento das fibras formadas. Uma variação dessa técnica é a *dry-jet wet spinning*, na qual a solução é extrudada em um vão de ar entre o banho e as fieiras e não diretamente no banho, na Figura 4, são apresentadas as configurações da fiação úmida e do *dry-jet wet spinning*. A fiação a seco (*dry spinning*), por outro lado, é um único processo de extrusão que consiste em uma solução bombeada por meio de seringa e fieiras em um sistema de coleta semelhante ao do *wet spinning*. [20]

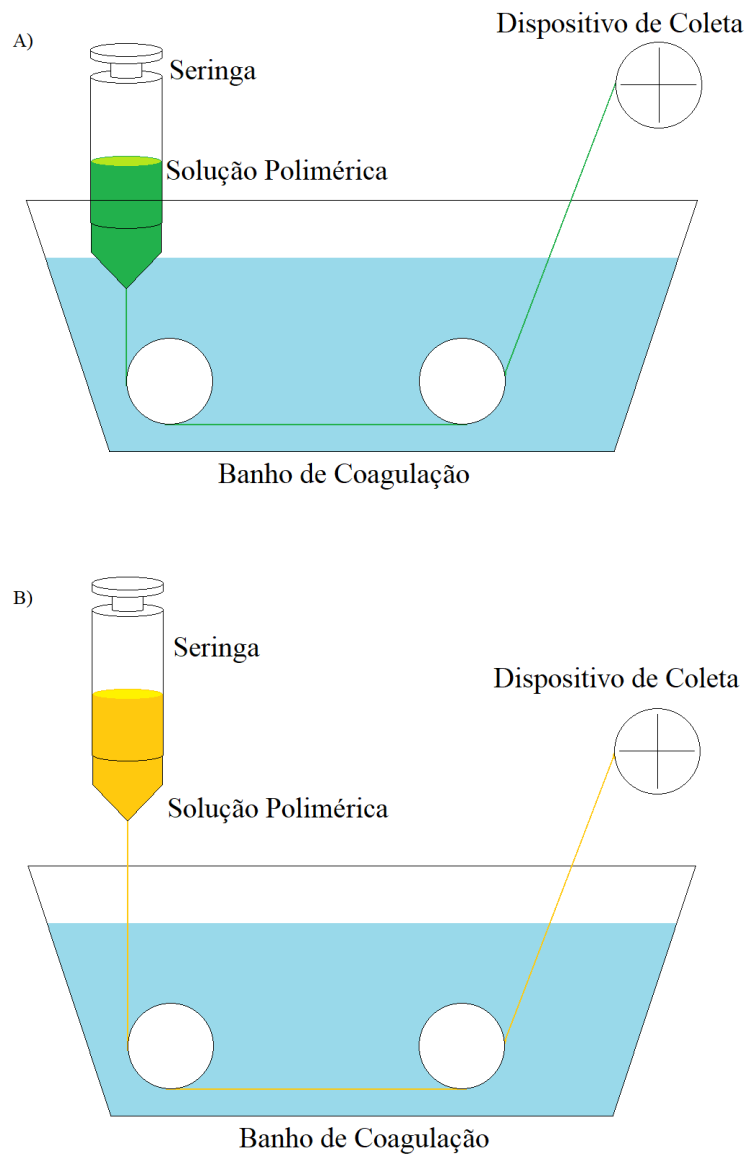


Figura 4. Esquema demonstrando as diferenças entre a fiação a úmido (a) e a dry-jet wet spinning (b) (DEFRADES et al. [20]).

Outros processos incluem a deposição eletrodinâmica direta (*Electrohydrodynamic direct writing*), uma técnica que combina forças elétricas e mecânicas. Este método tem a capacidade de manipular a posição, o tamanho e a morfologia das nanofibras e apresenta um estágio de movimento que é controlado digitalmente. [19]

Essas técnicas, no entanto, são desfavorecidas quando comparadas à eletrofiação e seus derivados. A eletrofiação produz nanofibras com alta similaridade com a matriz extracelular e porosidade adequada à retenção de exsudatos, em um processo contínuo, fazendo com que esta técnica seja vastamente buscada para produção de curativos para a pele e arcabouço para regeneração tecidual. A técnica de eletrofiação, bem como suas vantagens, parâmetros e procedimento, serão melhor abordados em tópicos subsequentes. [3]

2.2 Eletrofiação

A eletrofiação é a técnica de produção de fibras mais utilizada. Por meio deste método, micro e nanofibras com alta semelhança com a matriz extracelular podem ser produzidas de forma contínua. Os curativos feitos dessas fibras também exibem uma alta área superficial e um alto grau de porosidade tridimensionalmente interconectada, o que favorece a proliferação celular. Além disso, devido a essas propriedades, ela também promove a hemostasia, já que a tensão superficial impede o escoamento sanguíneo e permite a fixação de fibrina em camadas finas. [2, 3, 4, 18, 42]

A estrutura porosa das fibras eletrofiadas auxilia ainda na respiração das células, protegendo potencialmente a ferida contra infecções bacterianas e possibilitando um melhor controle da umidade e da permeação de gases. Além disso, também ajuda na retenção de exsudato, uma vez que a absorção de água dessas fibras pode variar de 17,9 a 21,3%, uma grande melhoria em relação aos 2,3% dos curativos típicos, devido à sua elevada razão área superficial por volume. Como um bônus, os curativos feitos de fibras eletrofiadas também apresentam uma fácil incorporação de agentes adicionais, por meio de mistura, co-fiação, funcionalização de superfície entre outras estratégias, em uma única camada, com capacidade de se ajustar aos limites da ferida. [4]

Os aparelhos de eletrofiação comuns consistem em uma agulha metálica e um coletor metálico, atuando como eletrodos, uma seringa contendo a solução polimérica, uma bomba e uma fonte de campo elétrico. O processo inicia-se com uma fonte de alta tensão de corrente contínua (CC) gerando um campo eletromagnético entre a agulha da seringa e o coletor. A força eletrostática produzida pela alta tensão induz cargas nas gotas do polímero, tornando-as instáveis, desta forma, promovendo sua ejeção em direção ao coletor, onde as fibras secas formadas são depositadas e posteriormente coletadas. Isso ocorre quando a intensidade do campo elétrico atinge um valor crítico, superando a tensão superficial. Aumentando ainda mais o campo elétrico, as gotículas de solução deformam em uma forma de cone chamado de cone de Taylor, o qual pode ser visualizado na Figura 5 no esquema do processo de eletrofiação. Existem diversos parâmetros diferentes que alteram o resultado desse processo, que podem ser divididos em três categorias: parâmetros do processo (como vazão, tensão e distância entre a agulha e o coletor; parâmetros da solução (como viscosidade, condutividade elétrica do solvente, concentração da solução, tensão superficial e tipo de solvente) e parâmetros ambientais (como umidade e temperatura do ambiente). [3, 4, 16, 18, 19, 43]

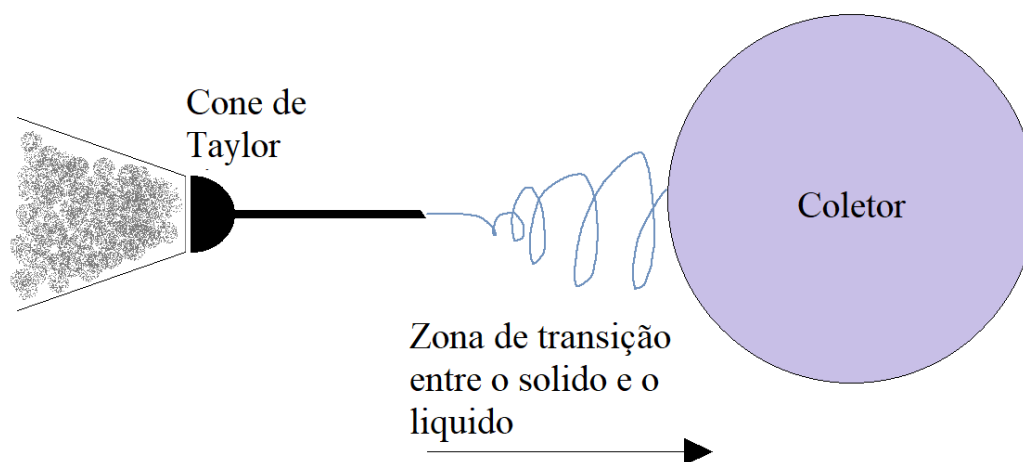


Figura 5. Esquema representativo do processo de eletrofiação (HAIDER et al. [3]).

A vazão é responsável no processo pela morfologia das fibras, assim, quando acima de um valor crítico, pode levar ao aumento do diâmetro das fibras e das tramas da membrana formada, bem como uma secagem incompleta do solvente, o que pode resultar em uma formação de estruturas em forma de fita e contas. A formação de contas também é atribuída ao aumento da tensão aplicada, quando acima do valor crítico. A tensão do sistema também altera o diâmetro das fibras, promovendo um aumento do alongamento da solução, formando fibras mais finas. O outro parâmetro importante do processo, a distância entre a agulha e o coletor (chamada distância de trabalho), pode alterar muito a morfologia das fibras, diminuindo seus diâmetros com o aumento da distância e aumentando-o com a aproximação da agulha e do coletor. Esta distância é normalmente escolhida levando em consideração o tempo de deposição e a taxa de evaporação do solvente. [3, 43]

Em relação aos parâmetros da solução, a condutividade é fundamental. Com uma condutividade muito baixa, não ocorre a formação de cones de Taylor, pois a superfície da gota não terá carga suficiente para formá-la. A massa molar e a concentração do polímero, por outro lado, afetam não apenas o processo, mas outros parâmetros importantes. Quando muito baixas (massa molar e/ou concentração), as fibras não conseguirão suportar os efeitos do campo elétrico e da tensão superficial, rompendo-se antes da coleta. Porém, quando a concentração aumenta, levará a um aumento da viscosidade, aumentando a tensão necessária para a formação do cone de Taylor e uma eletrofiação mais favorável a não formação de contas. Em relação ao solvente, normalmente é escolhido considerando-se a boa solubilidade do polímero a ser fiado, uma boa taxa de evaporação e sua condutividade elétrica. [3, 16]

As fibras eletrofiadas são bem estabelecidas no campo de liberação de fármacos. Os pesquisadores deste tópico encontraram quatro maneiras de carregar agentes terapêuticos em fibras: [2, 19]

- (i) Deposição Superficial Física: deposição de moléculas na superfície das fibras por meio de forças eletrostáticas, formando ligações fracas entre as fibras e moléculas;

- (ii) Incorporação: pela mistura do agente na solução formadora de fibras, dispersando moléculas aleatoriamente ou perto da superfície da fibra, alcançando uma liberação um pouco mais sustentada;
- (iii) Encapsulamento: formação de uma estrutura núcleo-casca (*core-shell*), por eletrofiação coaxial, onde o núcleo e a casca são alimentados por diferentes canais, encapsulando as moléculas;
- (iv) Recobrimento: neste caso, existe a formação de uma estrutura núcleo-casca (*core-shell*), onde o princípio ativo está na casca, e não no núcleo. As forças que atuam nesse recobrimento, para permitir a interação núcleo casca, podem ser tanto ancoragem mecânica (onde as fibras casca interagem com o núcleo pela força de arraste) quanto por interação química (onde há afinidade entre os componentes do núcleo e da casca, formando ligações covalentes entre eles).

YU *et al.* [44], estudaram sobre o efeito de estruturas núcleo-casca na liberação dos fármacos. Eles analisaram estruturas de PCL/PEG, descobrindo que a taxa de liberação do fármaco utilizado podia ser controlada com a espessura da casca de PEG, observando que essa espessura possuía uma relação linear com a taxa de liberação da estrutura.

2.3 Fiação por Sopros em Solução (*Solution Blow Spinning - SBS*)

A técnica de Fiação por Sopros em Solução (*Solution Blow Spinning*), ou SBS, é um método alternativo para a técnica de eletrofiação convencional, onde é utilizado gás pressurizado como força motriz ao invés de campo elétrico. O uso de ar como mecanismo de arraste para produção de fibras na fiação por sopros em solução, permite que o processo supere algumas das principais desvantagens da eletrofiação, como a necessidade de um campo elétrico (o que torna o processo caro e perigoso), uso de soluções com propriedades específicas de condutividade e limitação de deposição em coletores condutores. [6, 8, 21, 33, 42]

O SBS é baseado na combinação de uma variedade de outros conceitos primeiramente observados em outros processos, como fiação por sopros de material fundido (*melt-blowing*), fiação em solução (*solution spinning*) e eletrofiação. O equipamento utilizado no método é composto por um bico de injeção, um compressor de ar, uma bomba injetora e um coletor. A partir dessa configuração, a solução é injetada pela bomba, no bico interno, de forma a encontrar com o gás pressurizado, liberado pelo bico externo, ligado ao compressor de ar, o qual irá conduzir a solução em direção ao coletor. Durante esse processo o gás envolve a solução, auxiliando na evaporação do solvente e na sua solidificação, enquanto estira e molda a fibra, formando as mantas no coletor. As Figuras 6 e 7, são apresentadas a seguir, na Figura 6 está o esquema de um equipamento padrão de SBS, enquanto a Figura 7 demonstra a formação de fibra durante o processo, destacando a injeção da solução envolta pelo gás no bico de injeção. [6, 21, 42]

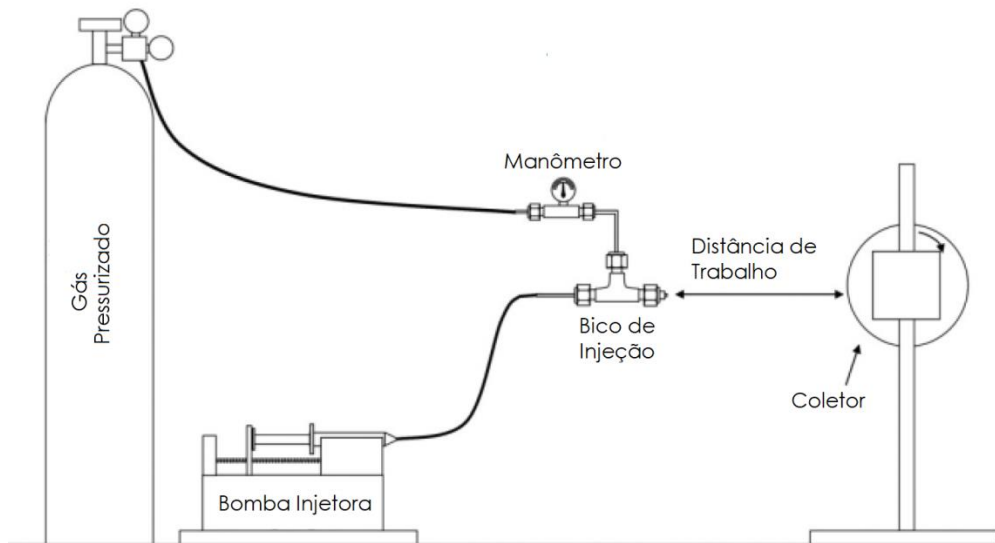


Figura 6. Esquema da configuração do equipamento de SBS (adaptado de MEDEIROS et al. [45]).

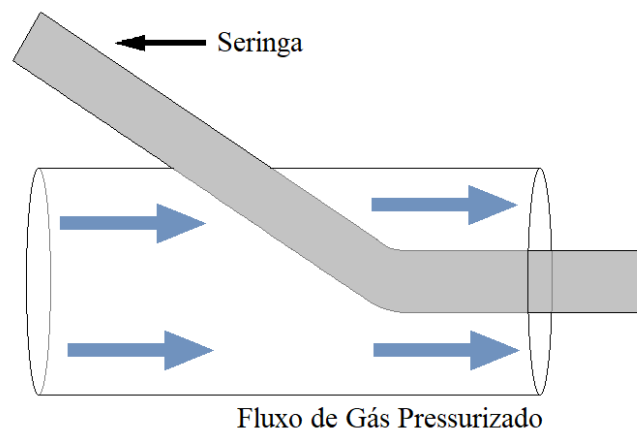


Figura 7. Esquema representando o processo de formação de fibras por SBS (GAO et al. [42]).

Outra vantagem do SBS em relação à eletrofiação é que esta técnica possui uma maior taxa de produção e deposição das fibras, tornando o método muito mais atraente em relação ao custo do processo. Por ser um método seguro de fiação, utilizando ar em substituição ao campo elétrico o SBS tem sido estudado para deposição *in situ* em organismos vivos. [6, 7, 8, 33]

Enquanto o processo de eletrofiação é controlado por forças eletrostáticas, o SBS utiliza a tensão superficial como sua principal força motriz, como mencionado anteriormente, o que lhe dá um conjunto diferente de parâmetros cruciais para operação. O diâmetro e a formação das

fibras são fortemente influenciados pela concentração e pela massa molar do polímero presente na solução, que alteram sua viscosidade. Soluções que apresentam uma viscosidade extremamente baixa não são capazes de manter o estiramento necessário para a formação das fibras. Desta forma, os filamentos da solução podem ser rompidos, causando a formação de gotículas no lugar das fibras, ao aumentar a viscosidade a solução torna-se capaz de resistir melhor a essa força, mantendo um fluxo contínuo. A fibra se torna mais grossa conforme há o aumento da viscosidade, devido ao aumento da dificuldade de forçar o movimento e o afinamento da solução pelo gás pressurizado, essa proporção continua até que a viscosidade atinja um valor alto o suficiente onde a solução formará fibras muito grossas que impedem a evaporação do solvente ou gotículas com resistência muito alta ao fluxo de ar, impedindo o estiramento. [6, 21, 42]

O processo também é influenciado por alguns outros fatores. Como a distância de fiação, que é medida entre a ponta da agulha e o coletor. Esta distância define o tempo disponível para a volatilização do solvente, que por sua vez torna este parâmetro inversamente proporcional à média da faixa de diâmetros das fibras. A concentração da solução é também um fator que afeta múltiplos parâmetros na fiação, alterando o tempo de secagem, através de mudanças no volume do solvente a evaporar. Adicionalmente ela pode influenciar a aderência da fibra ao coletor, já que a fibra mais fina pode ser expelida antes que ocorra uma deposição significativa de fibras no coletor. A fiação de soluções com solventes poucos voláteis, como a água, se demonstra um desafio, devido a evaporação insuficiente do solvente antes da fibra chegar ao coletor. [40, 42] NEPOMUCENO *et al.* [46] estudaram o uso do SBS para a criação de curativos para liberação de fármaco, onde foram produzidas fibras de PLA/PEG contendo o fármaco terpinen-4-ol, um composto proveniente do óleo da árvore do chá, e gluconato de clorexidina (CHX). Foi observada uma alteração nas atividades antimicrobianas com a adição de PEG, sendo associado essa melhora ao seu alto grau de inchamento, que proporcionou uma libertação acelerada dos fármacos por meio da difusão das moléculas do terpinen-4-ol entre as cadeias.

3. Objetivo

3.1 Objetivos Gerais

O objetivo deste estudo foi o desenvolvimento de fibras de policaprolactona (PCL) /polietilenoglicol (PEG) contendo concentrações variadas de Ibuprofeno visando sua aplicação para a liberação local de fármacos em curativos para o tratamento de feridas na pele.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a influência da pressão do ar na morfologia das fibras de PCL com concentrações variadas de PEG obtidas por Fiação por Sopro em Solução, assim como, a influência da concentração de PEG na morfologia das fibras;
- Identificar a condição ótima para a produção de fibras de PCL/PEG;
- Analisar a influência da concentração de Ibuprofeno na morfologia das fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno;
- Avaliar o perfil de liberação do Ibuprofeno nas fibras produzidas;

4. Materiais e Métodos

4.1 Materiais

Neste estudo foram utilizados a policaprolactona e o polietilenoglicol para a produção das fibras, utilizando o ibuprofeno como fármaco. O solvente utilizado pelo projeto foi o Clorofórmio PA 99,5% estabilizado com amileno. O clorofórmio utilizado foi adquirido da Sigma Aldrich (lote SHBG9949V).

O PCL Capa™ 6500 utilizado nesse projeto foi adquirido da Perstorp (Reino Unido), em forma de pellets, e apresenta massa molar numérica média (Mn) igual a 59.920 g/mol, massa molar ponderal média (Mw) igual a 93.416 g/mol e índice de dispersão igual a 1,65. [47] O PEG 4000 (V001254, lote 0503226) utilizado nesse projeto foi adquirido da Vetec Química Fina (Brasil), em forma de grânulos moídos, e apresenta massa molar de 4.000 g/mol.

O Ibuprofeno (lote 336/21) utilizado nesse projeto foi adquirido da importadora química Delaware, de fabricação da Alka Laboratories (Índia). O fármaco foi comprado em forma de pó fino branco, com 99.95% de pureza e teor da base anidra de 97.5%, de acordo com o certificado de análise fornecido.

4.2 Métodos

4.2.1 Preparo das Soluções

Para investigar os efeitos das variáveis do processo de fiação por sopro em solução e da incorporação de PEG ao PCL, foram preparadas soluções de PCL em clorofórmio a 8% (m/v) contendo variáveis concentrações de PEG, conforme a Tabela 1. As soluções foram feitas a partir da solubilização dos polímeros separados em clorofórmio sob agitação magnética a 50° C até a dissolução completa, seguida da mistura das soluções sob agitação magnética a 50° C.

Tabela 1. Proporção das soluções das fibras controle (sem fármaco).

Solução	Concentração de PCL (%m/v)	Concentração de PEG (%m/v)
PCL	8	0
PCL/PEG ₄	8	4
PCL/PEG ₈	8	8

Após avaliação da processabilidade das soluções obtidas na fiação das fibras controle, foram preparadas soluções contendo ibuprofeno. Essas soluções foram preparadas pela adição do fármaco em pó à solução de PCL/PEG₈ (1:1 em massa) sob agitação magnética a temperatura

ambiente até a dissolução completa das soluções. Na Tabela 2, temos as condições das soluções para a produção de fibras finais.

Tabela 2. Proporção das soluções das fibras finais.

Solução	Concentração de PCL (%m/v)	Concentração de PEG (%m/v)	Concentração de IBU (%m/m, em relação ao PCL)
PCL/PEG ₈	8	8	0
PCL/PEG ₈ -10	8	8	10
PCL/PEG ₈ -30	8	8	30
PCL/PEG ₈ -60	8	8	60

4.2.2 Construção da curva padrão de liberação de Ibuprofeno

A construção da curva padrão de concentração do ibuprofeno vs. comprimento de onda foi feita pela solubilização do ibuprofeno em clorofórmio. Para isso, foi preparada uma solução mãe contendo 25 mg de ibuprofeno por ml de clorofórmio à temperatura ambiente sob agitação magnética, seguida de uma diluição seriada conforme está detalhado na Tabela 3. Os valores das absorbâncias das diferentes soluções foram obtidos através de espectrometria de UV/VIS, utilizando o espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda 25 UV-vis.

Tabela 3. Diluição de Ibuprofeno para confecção da curva padrão.

Solução	Volume do Diluente (ml)	Volume e Origem do Ibuprofeno	Razão de Diluição	Concentração Final
A	4,5	0,5 ml da solução mãe	1/10	2,5 mg/ml
B	3,0	2,0 ml da solução A	1/25	1,0 mg/ml
C	2,5	2,5 ml da solução B	1/50	0,5 mg/ml
D	2,5	2,5 ml da solução C	1/100	0,25 mg/ml
E	2,5	2,5 ml da solução D	1/200	0,125 mg/ml
F	2,5	2,5 ml da solução E	1/400	0,0625 mg/ml
G	3,0	2,0 ml da solução F	1/1000	0,025 mg/ml
H	2,5	2,5 ml da solução G	1/2000	0,0125 mg/ml

4.2.3 Processo de Fiação

As fibras foram preparadas utilizando o sistema de Fiação por Sopros em Solução do Laboratório de Biopolímeros e Bioengenharia (BIOPOLI) do PEMM/COPPE/UFRJ e do DMM/Poli/UFRJ. As imagens a seguir mostram o aparato utilizado, contendo uma bomba injetora (BSV 700 FlexPump – Biosensor, Brasil), um compressor de ar (Motocompressor Pratic Air 8,5 Pés 2 HP 25L Monofásico - SCHULZ) e uma agulha para a injeção das soluções, durante o percurso do projeto dois coletores estáticos foram avaliados, um coletor de malha de

alumínio expandido com poros de tamanho 1,5 mm x 1,5 mm e um coletor metálico denso recoberto por papel alumínio, sendo apresentados nas Figuras 8 e 9, respectivamente. A agulha do aparato é um sistema contendo 2 tubos, criando 3 canais concêntricos. Nesse trabalho, dois desses canais foram utilizados, o canal mais interno, ao qual a solução será injetada, e o canal mais externo, ao qual o gás pressurizado será introduzido ao sistema, envolvendo a solução e formando as fibras.

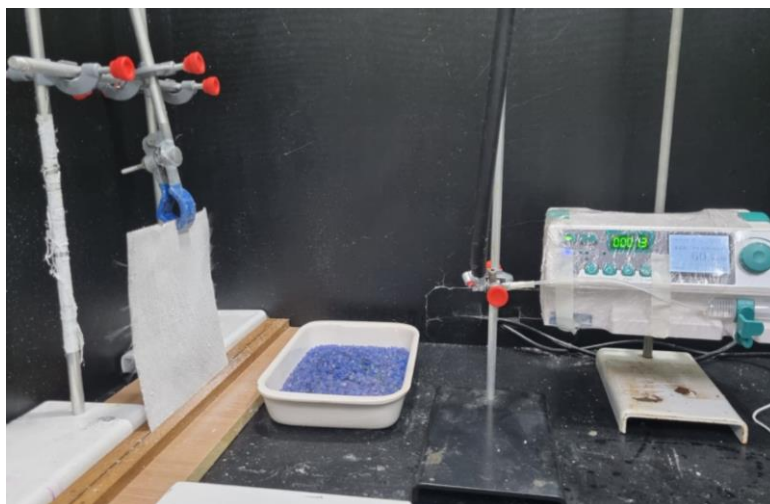


Figura 8. Sistema de Fiação por Sopros em Solução utilizando o coletor de malha de alumínio expandido.

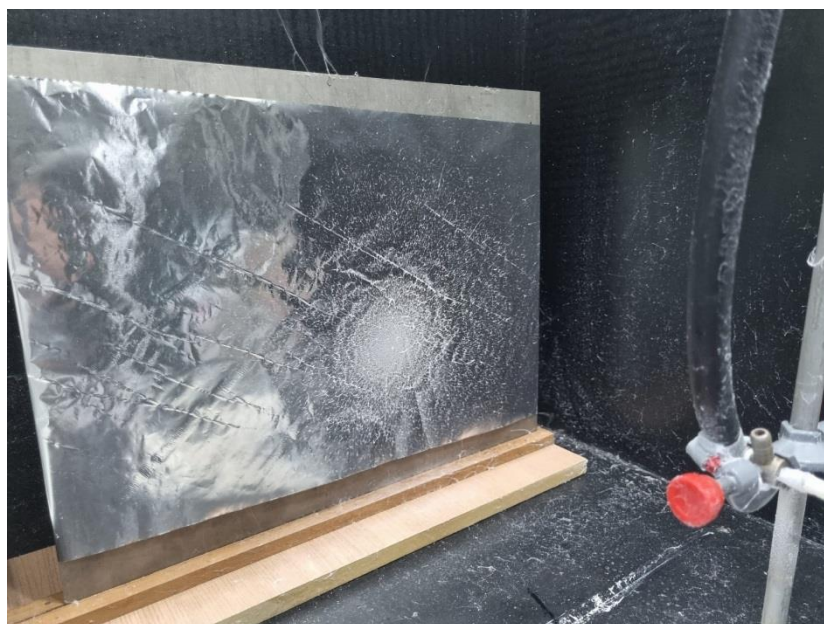


Figura 9. Sistema de Fiação por Sopros em Solução utilizando o coletor metálico denso recoberto por papel alumínio.

Foram realizados testes de fabricação de fibras de controle, com concentrações constadas na Tabela 1. As fibras foram feitas com parâmetros variados de pressão do compressor de ar e da taxa de injeção da solução, de forma a obter uma configuração adequada para a produção das

fibras contendo ibuprofeno. A distância entre a agulha e o coletor foi mantida constante em 30 cm. As configurações investigadas estão especificadas na Tabela 4.

Tabela 4. Configuração dos parâmetros experimentais utilizados para a fiação das fibras de controle.

Configuração	Distância do coletor (cm)	Taxa de injeção (ml/h)	Pressão (kPa)
A'	30	6,0	68,95
B'	30	7,2	68,95
C'	30	6,0	137,90
D'	30	7,2	137,90

Após esse estudo, as fibras contendo ibuprofeno, nas proporções apresentadas na Tabela 2, foram fiadas a partir da configuração D', constada na Tabela 4 (pressão de ar de 137,90 kPa, uma taxa de injeção de 7,2 ml/h e uma distância agulha-coletor de 30 cm).

4.2.4 Técnicas de caracterização

4.2.4.1 Microscopia Eletrônica de Varredura

As análises da morfologia das fibras foram realizadas com o auxílio de um Microscópio Eletrônico de Varredura (Versa 3D Dual Beam – FEI), usando aumentos de 200x, 500x e 1000x com uma aceleração de 10 kV para as fibras de PCL e PCL/PEG e 2 kV para as fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno. As fibras foram recobertas com ouro a fim de promover a condutividade das amostras. Os diâmetros das fibras foram medidos através de um software analisador de imagens, *ImageJ*, obtendo o diâmetro médio das fibras e das contas a partir de medições de, pelo menos, 50 fibras e de 25 contas de cada amostra.

4.2.4.2 Grau de intumescimento

As amostras utilizadas nos ensaios de intumescimento e liberação foram previamente condicionadas em dessecador por 48h a fim de equilibrar a umidade das amostras e remover possíveis resíduos de solvente. Ao decorrer do projeto foram avaliadas as capacidades de adsorção dos filmes de fibras de PCL/PEG₈-IBU contendo concentrações variadas de ibuprofeno (0, 10, 30 e 60 %m/m em relação ao PCL). Para cada uma das 4 amostras foram cortadas e pesadas 3 filmes (n=3) de aproximadamente 2 cm x 2 cm, imersos em 20 ml de soro fisiológico e incubados em estufa a 37°C. As amostras foram retiradas do meio para pesagem em intervalos de 45 minutos e 2, 3, 4, 5, 24, 48 e 72 horas. As massas encontradas foram comparadas com a massa seca das amostras. O grau de intumescimento (GI) foi obtido por meio da Equação 1.

$$GI = 100 \times \frac{M_{ti} - M_0}{M_0} \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde GI é o grau de intumescimento, M_0 é a massa inicial da amostra e M_{ti} é a massa medida para cada intervalo de tempo especificado.

4.2.4.3 Ensaio de Liberação controlada

A liberação de ibuprofeno foi acompanhada a partir de filmes das fibras de PCL/PEG/IBU. O teste foi feito em triplicata ($n=3$) e cada um dos 3 filmes cortados, de aproximadamente 2 cm x 2 cm, e medidos das 4 amostras foram condicionadas em tubos falcon de 45 mL e incubadas em 20 ml de soro fisiológico em estufa a temperatura de 37°C, como no ensaio anterior. Durante o período de teste foram retiradas alíquotas de 2 ml de cada recipiente e transferidas para tubos falcons de 15 mL, seguida da reposição de 2 ml de soro fisiológico no recipiente, nos intervalos de tempo de 30 minutos e 1, 2, 3, 4, 5, 24, 48 e 72 horas. A determinação da concentração de ibuprofeno liberado no meio foi realizada com base na curva padrão do ibuprofeno descrita no item 4.2.2, utilizando o valor da absorbância das alíquotas coletadas. A absorbância foi medida utilizando o espectrômetro Lambda 25 UV-VIS Pekin Elmer.

Após a obtenção dos valores de concentração das alíquotas um fator de correção foi empregado para compensar a reposição das alíquotas. O fator de correção foi obtido por meio da Equação 2.

$$FC = \left(\frac{V_i}{V_i - V_{aliquotas}} \right)^{n-1} \quad (\text{Eq. 2})$$

Onde FC é o fator de correção, V_i é o volume inicial utilizado para o meio de liberação do ensaio, $V_{aliquotas}$ é o volume referente às alíquotas retiradas nos intervalos de tempo estabelecidos e n é a variável referente ao número de alíquotas retiradas da amostra.

5. Resultados e Discussão

5.1 Estudos das variáveis de processo para soluções de PCL/PEG

Neste projeto, foram estudados possíveis variáveis que possam influenciar na produção de fibras. A partir desse estudo, foram analisadas possíveis condições adequadas para a fabricação de fibras com diâmetros uniformes e livre de defeitos, visando a produção de fibras carreando fármaco posteriormente.

5.1.1 Avaliação do tipo de coletor

Primeiramente, foi testada a fiação das fibras de PCL/PEG utilizando diferentes coletores com a finalidade de verificar a facilitar a remoção do filme em curtos tempos de fiação. As duas configurações de aparatos, utilizando coletores diferentes, foram apresentados nas Figuras 8 e 9.

A partir das Figuras 10 e 11, que apresentam a estrutura dos filmes no coletor de malha de alumínio expandida, pode-se observar o escape das fibras através da malha na região central do coletor, devido ao fluxo de ar de ar. Esse fenômeno associado à alta aderência das fibras de PCL/PEG não tornaram possível a remoção de filmes contínuos do coletor.

As fiações subsequentes foram realizadas utilizando um coletor metálico recoberto por papel alumínio. A partir do novo coletor, foi possível obter filmes das amostras fiadas mais facilmente, devido a utilização do papel alumínio que proporcionou um melhor controle das dimensões dos filmes recortados e uma maior facilidade da remoção das fibras do coletor, associado a maneabilidade do papel alumínio.



Figura 10. Fiação de PCL/PEG₈ utilizando coletor de malha de alumínio expandida.

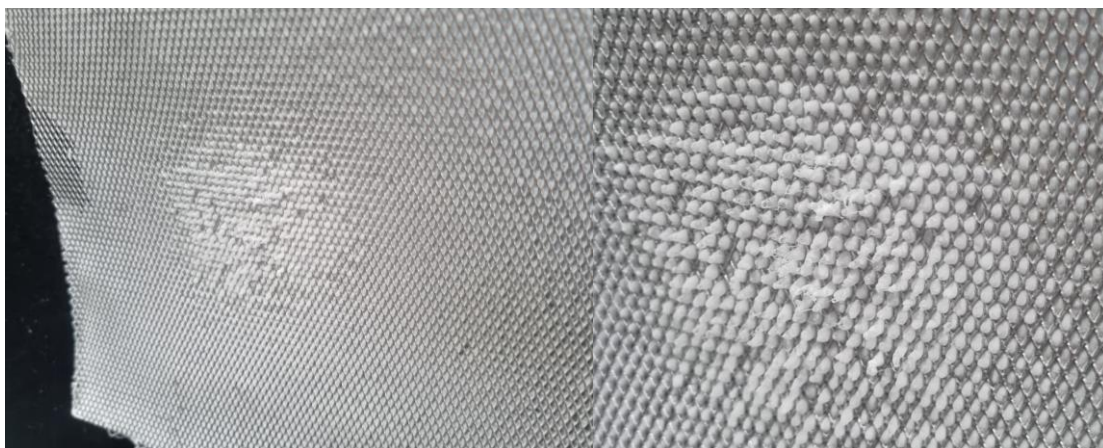


Figura 11. Região posterior da malha de alumínio expandido com fibras depositadas de PCL/PEG₈.

5.1.2 Avaliação da morfologia das fibras de PCL/PEG

A partir da análise morfológica das fibras de PCL/PEG, foi possível chegar a uma melhor condição do processo de fiação das fibras contendo ibuprofeno através da seleção de parâmetros experimentais favoráveis ao processo. Ao todo foram analisadas a influência de 3 variáveis: pressão do de ar; taxa de injeção (variáveis do processo) e composição das soluções fiadas (variável do material). Primeiramente, foi analisada a influência da pressão e da concentração de PEG e posteriormente foram observados os efeitos provenientes do aumento

da taxa de injeção na morfologia em configurações selecionadas.

Na Figura 12 estão apresentadas as imagens do MEV das fibras de PCL/PEG nas diversas configurações e concentrações estudadas, sendo organizadas no compilado de imagens pela variação da pressão do ar e da concentração a uma taxa constante. Para todos os parâmetros estudados foi observado a formação de contas, em particular as fibras de PCL/PEG₄ que apresentaram uma quantidade considerável de contas, como é observado pelas Figuras 12C e 12D. As fibras da configuração C' (a 6 ml/h e 137,90 kPa) do PCL/PEG₈, na Figura 12F, apresentaram a formação de uma estrutura na forma de placas entre as fibras (indicadas por setas). As fibras de PCL e PCL/PEG₄, por outro lado, aparentam terem sido depositadas sobre um filme (ou placa) formado no processo, sendo observado mais facilmente nas fibras de PCL, na Figura 12A, que apresentam fibras e contas interligadas ao fundo das imagens nas regiões destacadas em círculos vermelhos da Figura 12.

Embora as fibras de PCL/PEG₈ apresentem defeitos grandes, onde, na Figura 12F com fibras a 137,90 kPa, as contas tendem a se percolar, essa estrutura não apresenta a formação de filme inteiro ao fundo, o que acontece para todas as demais condições. Portanto, mesmo apresentando uma estrutura com fibras e contas e possuindo contas grandes, a composição PCL/PEG₈ foi selecionada para dar continuidade ao trabalho.

A presença de placas depositadas ao fundo das amostras A-D sugere que inicialmente não houve formação de fibras no processo e sim uma deposição de material rico em solvente ainda em solução no coletor. A presença de placa pode ter dado ainda pela dificuldade em manter um estiramento contínuo da solução, o que forma o chamado “esguicho” ao invés de um processo de formação de fibras, assim como observado por DENEFF *et al.* [41]. A pouca quantidade de fibras também é um indicativo de taxa de injeção inadequada. O aumento da taxa de injeção no processo, por mais que possa provocar um ligeiro aumento do diâmetro da fibra, assim como observado por HOFMAN *et al.* [6], pode ser favorável a formação de fibras mais homogêneas e com menos defeitos. VASIREDDI *et al.* [40] observou em seus estudos que o aumento da taxa de injeção tornou mais intenso o efeito da pressão do gás no diâmetro das fibras. Além disso, o aumento da taxa de injeção aumentara a quantidade de polímero sendo injetada, possivelmente aumentando a capacidade do polímero de manter a sua forma, o que poderia dificultar, ou até mesmo impedir, a formação de “esguichos”.

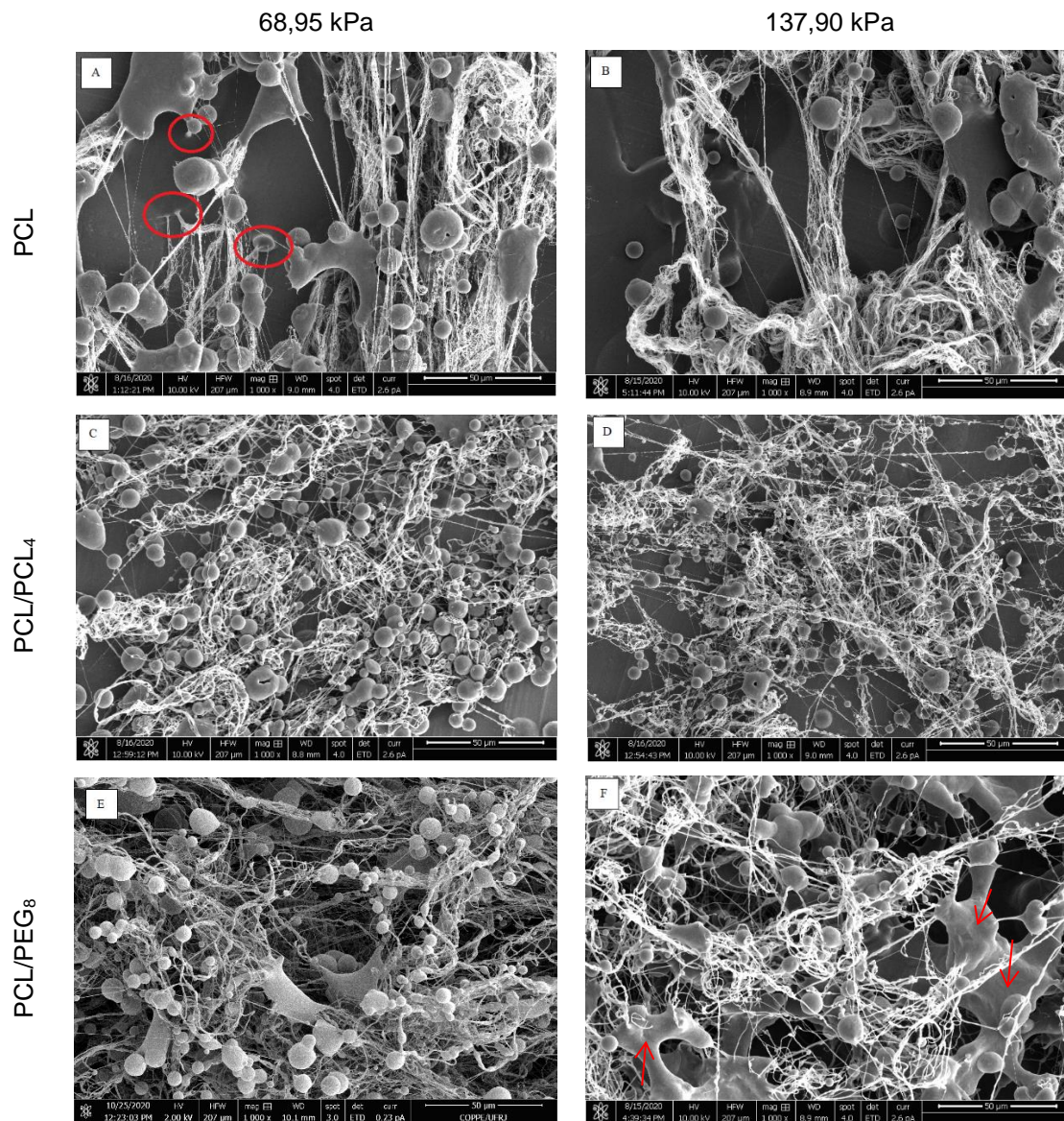


Figura 12. Efeito da pressão do ar e da composição da mistura na morfologia das fibras com taxa de injeção de 6 ml/h (aumento 1000x).

Em seguida, foi então examinada a influência da taxa de injeção na morfologia das fibras de PCL/PEG₈. A Figura 13 apresentada um compilado de imagens de MEV das fibras fiadas a uma taxa de 7,2 ml/h. Para todas as configurações analisadas podem ser observadas a presença de uma morfologia de fibras e contas, como as demais configurações observadas na Figura 12, no entanto, com uma predominância de fibras e não de contas. As imagens mostram que com o aumento da vazão de injeção houve um aumento na quantidade de fibras, indicando uma formação de fibras mais contínua e não esguicho como o proposto. As fibras mostradas na Figura 13B, com pressão de 137,90 kPa, apresentam-se mais homogêneas e visivelmente menores.

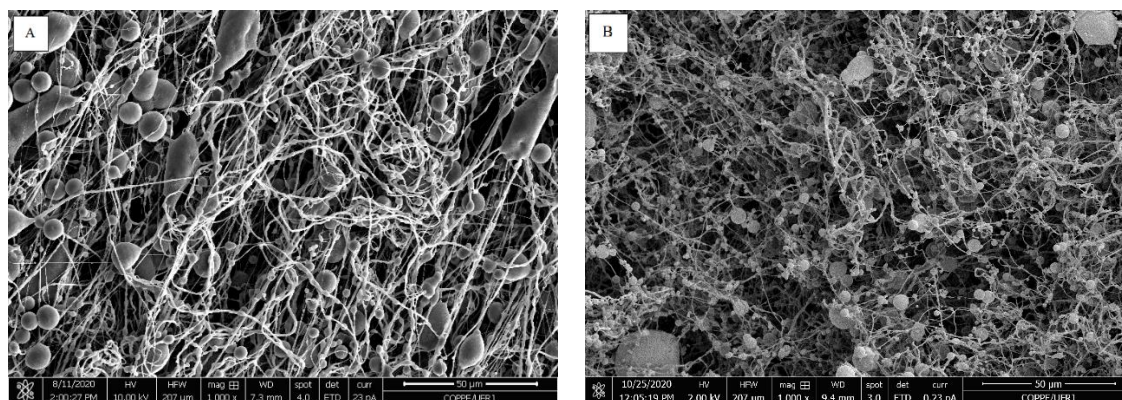


Figura 13. Imagens do MEV para as fibras com taxa de injeção de 7,2 ml/h para (a) PCL/PEG₈ a 68,95 kPa e (b) PCL/PEG₈ a 137,90 kPa.

Na Tabela 5 é apresentado a média e os desvios padrões dos diâmetros das fibras e das contas de todas as configurações analisadas. Como observado nas Figuras 14 e 16, constando, respectivamente, da distribuição dos diâmetros das fibras a taxas de injeção de 6 ml/h e 7,2 ml/h, com o aumento da pressão do gás pressurizado é possível observar uma distribuição mais homogênea das fibras, também podendo ser observado através do decréscimo do desvio padrão com o aumento da pressão utilizada, na Tabela 5, com a exceção das fibras de PCL/PEG₄. Pode-se observar também que com o aumento da pressão de ar houve uma diminuição do diâmetro médio, com exceção para as fibras de PCL/PEG₄ e de PCL/PEG₈ a taxas de 6 ml/h, que aparentou um acréscimo do diâmetro com o aumento da pressão, entretanto, esse fenômeno pode estar associado a alta dispersão das fibras apresentadas nas imagens 14D e 14E, possuindo um desvio padrão superior as demais fibras com a mesma composição. A variação do diâmetro com a pressão tem relação com o efeito de estiramento da solução pelo gás pressurizado, desta forma, com o seu aumento, esse estiramento será mais eficiente e se obterão fibras mais finas, assim como explicado por DENEFF *et al* [41]. Os menores diâmetros foram obtidos pelas soluções sem a presença de PEG, demonstrando um aumento no diâmetro médio das fibras com o acréscimo da concentração de PEG na solução. Esses resultados condizem com a literatura, uma vez que o aumento da concentração acarreta o aumento da viscosidade da solução, que torna a solução mais difícil de ser injetada, aumentando o seu diâmetro. Nas Figuras 15 e 17, constando, respectivamente, da distribuição dos diâmetros das contas em taxas de injeção de 6 ml/h e 7,2 ml/h, é possível observar que a quantidade de contas é inversamente proporcional ao tamanho delas, de forma que as fibras que contém um alto número de contas apresentavam contas menores, com exceção da fibra de PCL/PEG₄, na Figura 15C. As amostras de PCL, nas Figuras 15A e 15B, contém as maiores contas dentre todas as amostras, assim como uma distribuição menos homogênea.

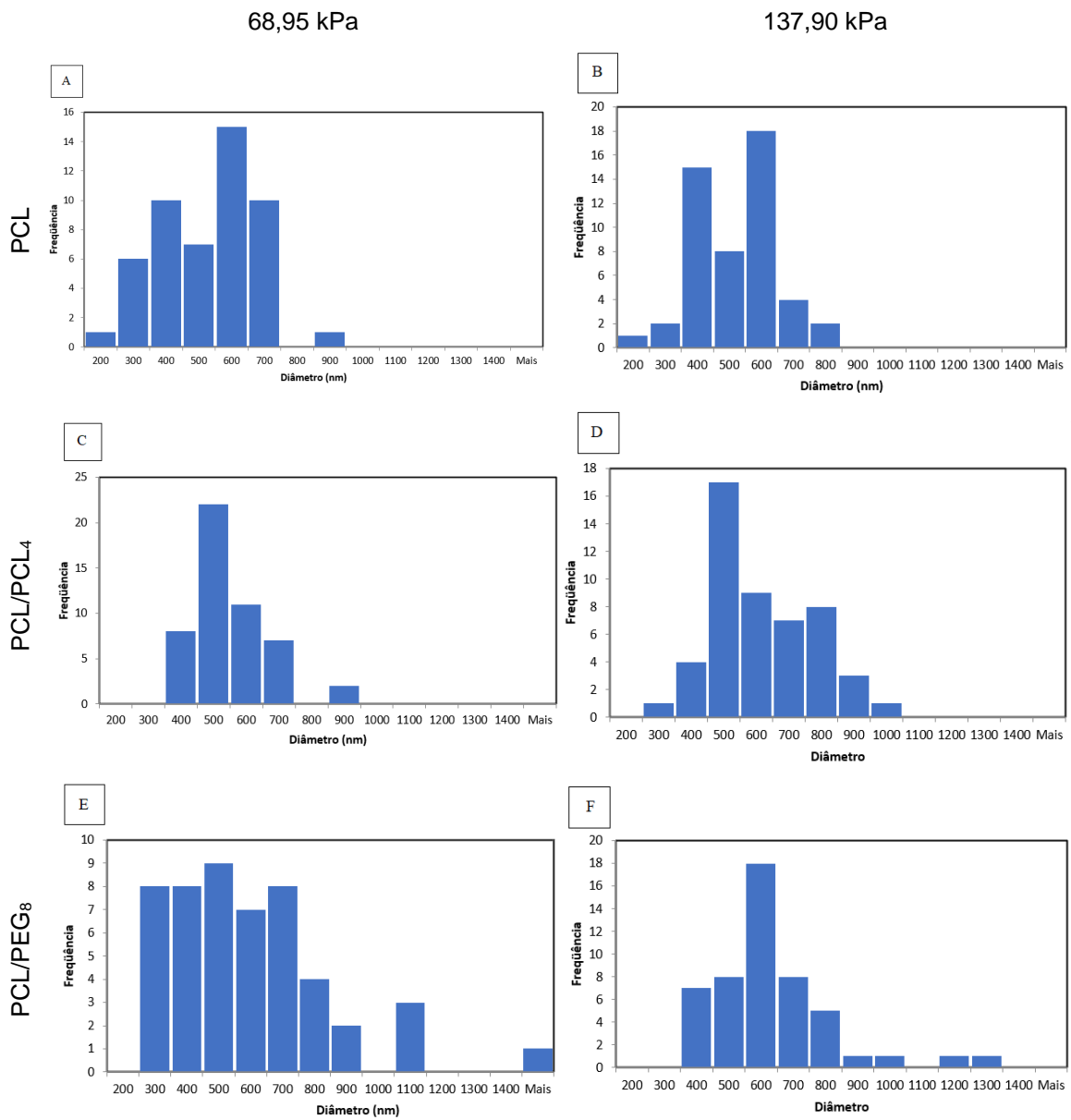


Figura 14. Histograma dos Diâmetros das fibras de PCL/PEG a taxa de injeção de 6 ml/h.

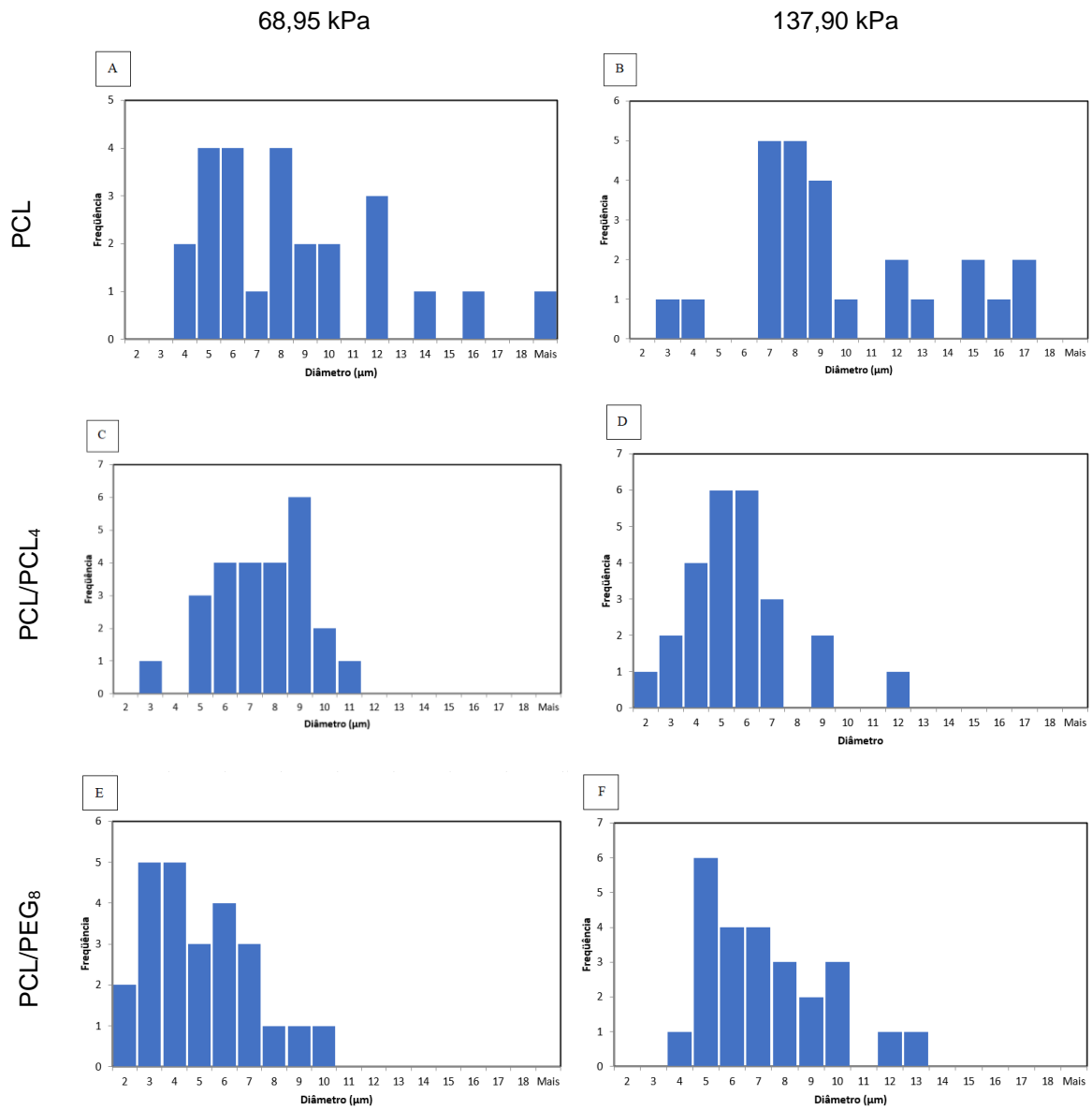


Figura 15. Histograma dos diâmetros das contas nas fibras de PCL/PEG a taxa de injeção de 6 ml/h.

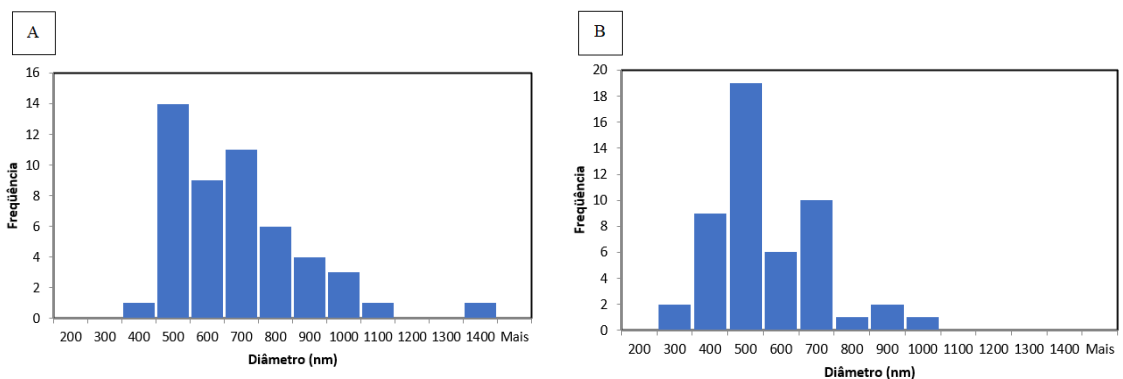


Figura 16. Histograma do diâmetro das fibras de PCL/PEG₈ a taxa de injeção de 7,2 ml/h para (a) 68,95 kPa e (b) 137,90 kPa.

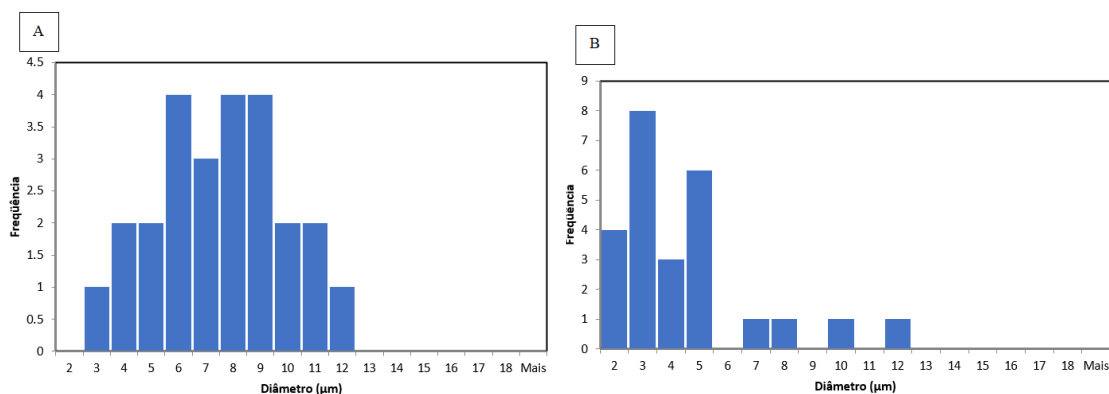


Figura 17. Histograma do diâmetro das contas das fibras de PCL/PEG₈ a taxa de injeção de 7,2 ml/h para (a) 68,95 kPa e (b) 137,90 kPa.

Tabela 5. Relação entre os diâmetros das fibras e das contas nos diversos parâmetros experimentais testados e a quantidade de contas presentes nas regiões analisadas (área = 208 x 150 µm²).

Amostra			Diâmetro das fibras (nm)	Diâmetro das contas (µm)	Quantidade de Contas na região analisada
PCL	68,95 kPa	6 ml/h	$(4,8 \pm 1,5) \times 10^2$	$8,1 \pm 3,9$	75
	137,90 kPa	6 ml/h	$(4,8 \pm 1,2) \times 10^2$	$9,3 \pm 3,9$	37
PCL/PEG ₄	68,95 kPa	6 ml/h	$(5,0 \pm 1,2) \times 10^2$	$7,0 \pm 1,9$	231
	137,90 kPa	6 ml/h	$(5,6 \pm 1,6) \times 10^2$	$5,1 \pm 2,2$	172
PCL/PEG ₈	68,95 kPa	6 ml/h	$(5,5 \pm 2,5) \times 10^2$	$4,6 \pm 2,2$	172
	137,90 kPa	6 ml/h	$(5,8 \pm 1,9) \times 10^2$	$6,8 \pm 2,4$	67
	68,95 kPa	7,2 ml/h	$(6,4 \pm 1,9) \times 10^2$	$7,0 \pm 2,4$	96
	137,90 kPa	7,2 ml/h	$(5,1 \pm 1,5) \times 10^2$	$3,9 \pm 2,5$	214

Após a análise da caracterização das fibras de controle chegou-se à conclusão de que os parâmetros utilizados para o próximo passo do projeto, a fabricação de fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno, constaria em uma composição de PCL/PEG₈ seguindo a configuração D', isto é, uma taxa de injeção de 7,2 ml/h e uma pressão do ar de 137,90 kPa. Esta configuração apresentou contas com menores diâmetros médios.

5.2 Caracterização dos Filmes de PCL/PEG-IBU

As fibras de PCL/PEG carreando ibuprofeno foram caracterizadas em relação a sua capacidade de liberação de ibuprofeno e de sua capacidade de inchamento, de forma a melhor analisar o potencial dessas mantas para a produção de curativos para pele. Foi investigado,

também, a influência da concentração de ibuprofeno na morfologia nas fibras, visando uma caracterização mais completa das fibras de PCL/PEG-IBU

5.2.1 Análise morfológica das fibras de PCL/PEG-IBU

A partir da fiação das fibras de PCL/PEG-ibuprofeno na configuração selecionada, foi possível analisar a influência da concentração de fármaco na morfologia das fibras. Na Figura 18, são apresentadas as imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura das fibras de PCL/PEG₈-ibuprofeno obtidas com aumento de 1000x.

Na Figura 18, é possível notar a influência da concentração de ibuprofeno nas fibras, em que os diâmetros aparentam ser visivelmente maiores conforme o aumento da concentração de fármaco. A concentração de defeitos também aparenta ser afetada pela presença do fármaco, aparentando apresentar um acréscimo na quantidade de defeitos conforme aumenta a concentração de ibuprofeno. O efeito da presença do fármaco na forma desses defeitos pode ser observado mais facilmente na Figura 18C, onde predomina a presença de contos não esféricos e de placas. A partir dessas imagens podemos observar uma grande presença de junções e a formação de fibras menos homogêneas com o aumento da concentração do fármaco.

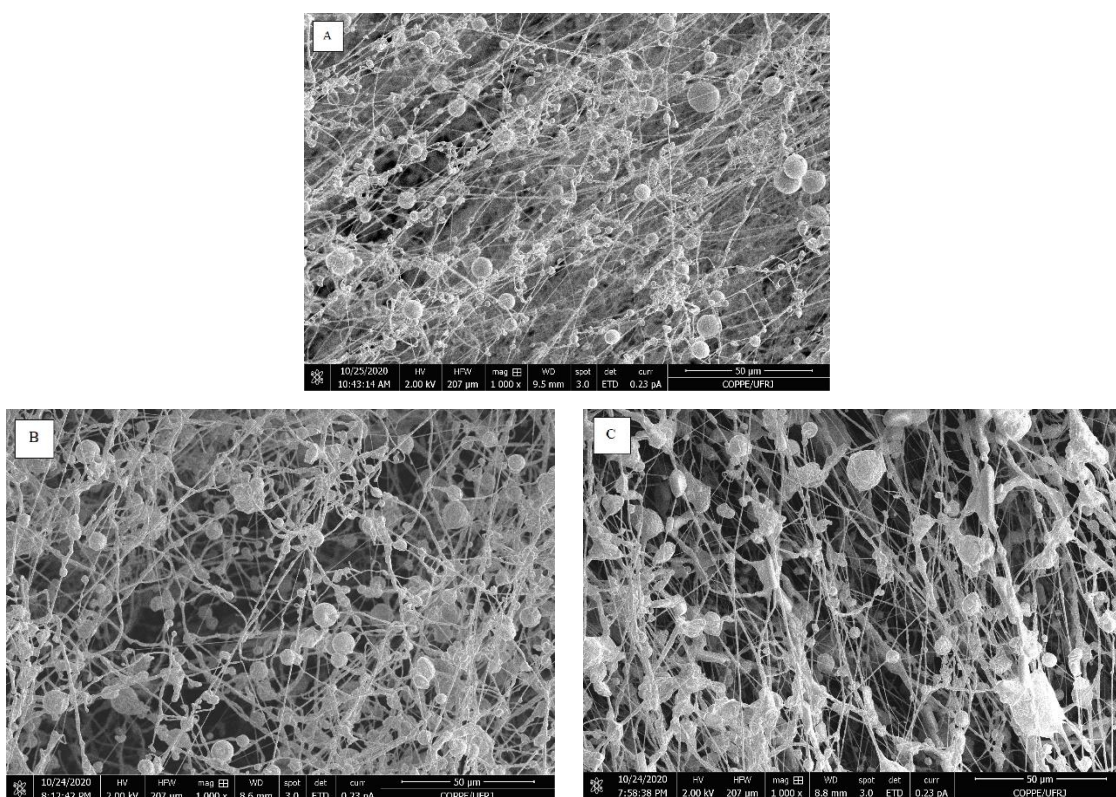


Figura 18. Imagens de MEV a 1000x para as fibras de PCL/PEG₈ contendo (A) 10%, (B) 30% e (C) 60% de ibuprofeno.

Como observado na Tabela 6, constando os diâmetros médios das fibras e das contas das amostras contendo ibuprofeno, assim como seus desvios padrões, fibras mais homogêneas foram obtidas na ausência do ibuprofeno. Analisando a Figura 19 podemos observar que, a

adição do ibuprofeno provocou um aumento no diâmetro e na dispersão das fibras. Por mais que a influência no tamanho médio das fibras não tenha sido significativo em concentrações baixas de ibuprofeno, o efeito da presença do fármaco no desvio padrão pode ser observado na Tabela 6 para todas as concentrações analisadas. A adição do ibuprofeno acarretou em contagens maiores, como pode ser observado na Figura 20, no entanto, a adição desestabilizou o sistema, favorecendo a formação de defeitos como junções e placas ao invés de contas.

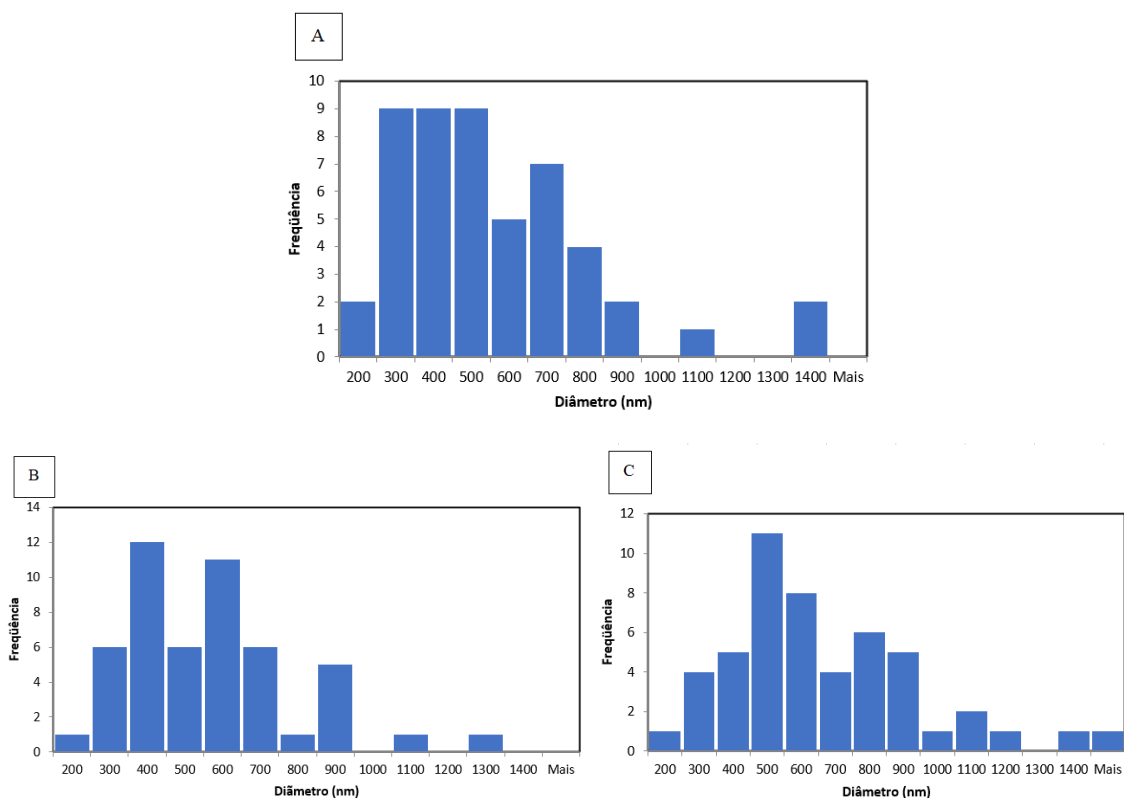


Figura 19. Histograma dos diâmetros das fibras de PCL/PEG-IBU contendo (a) 10%, (b) 30% e (c) 60% de ibuprofeno.

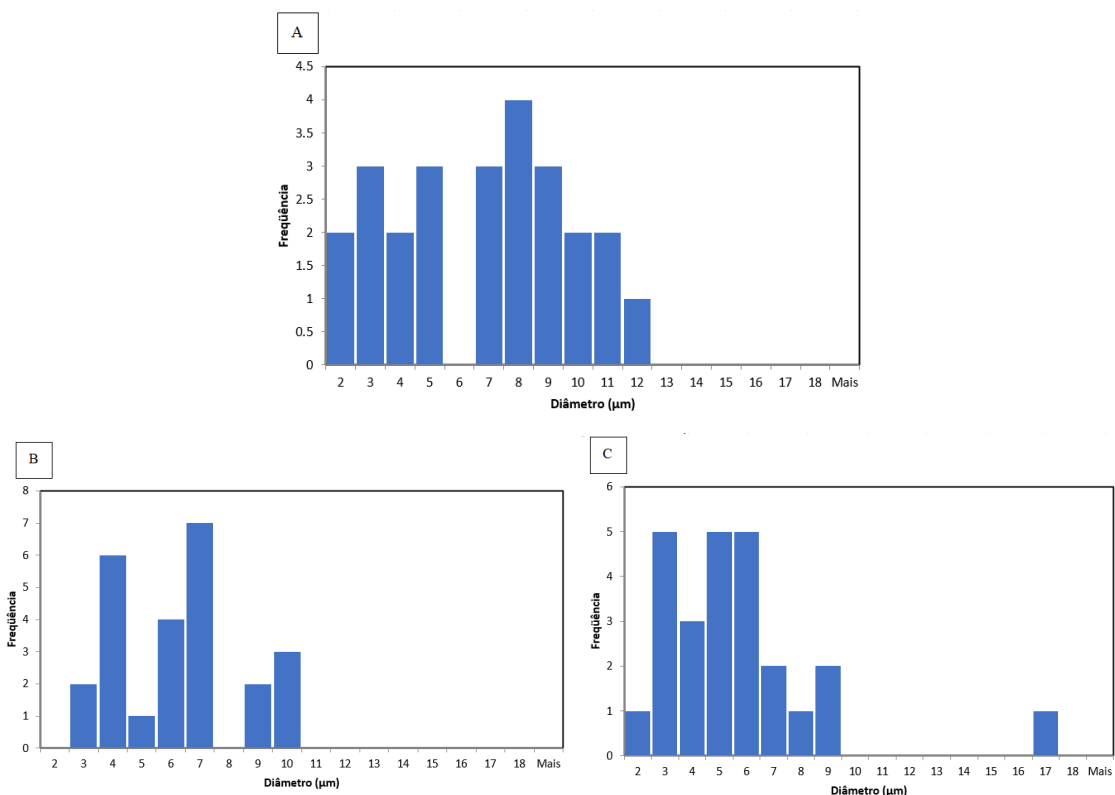


Figura 20. Histograma dos diâmetros das contas das fibras de PCL/PEG-IBU contendo (a) 10%, (b) 30% e (c) 60% de ibuprofeno.

Tabela 6. Relação entre os diâmetros das fibras e das contas de acordo com a sua concentração de ibuprofeno e a quantidade de contas presentes nas regiões analisadas (área = 208 x 150 μm²).

Amostra	Diâmetro das fibras (nm)	Diâmetro das contas (μm)	Quantidade de Contas na região analisada
PCL/PEG ₈	$(5,1 \pm 1,5) \times 10^2$	$3,9 \pm 2,5$	214
PCL/PEG ₈ -10	$(5,1 \pm 2,6) \times 10^2$	$6,4 \pm 3,0$	135
PCL/PEG ₈ -30	$(5,2 \pm 2,2) \times 10^2$	$5,7 \pm 2,1$	125
PCL/PEG ₈ -60	$(6,3 \pm 3,4) \times 10^2$	$5,1 \pm 2,9$	64

Com as condições estudadas, foi possível a obtenção de fibras submicrométricas de PCL/PEG contendo ibuprofeno. No entanto, pode-se supor que a adição de ibuprofeno desestabilizou o sistema provocando a formação de defeitos.

5.2.2 Ensaio de Intumescimento dos Filmes

Para a realização do ensaio de intumescimento e analisar a capacidade das fibras de PCL/PEG₈ absorver líquidos foram utilizadas triplicatas para cada composição examinada. Na Figura 21 são apresentados os filmes utilizados para o teste antes do inchamento.

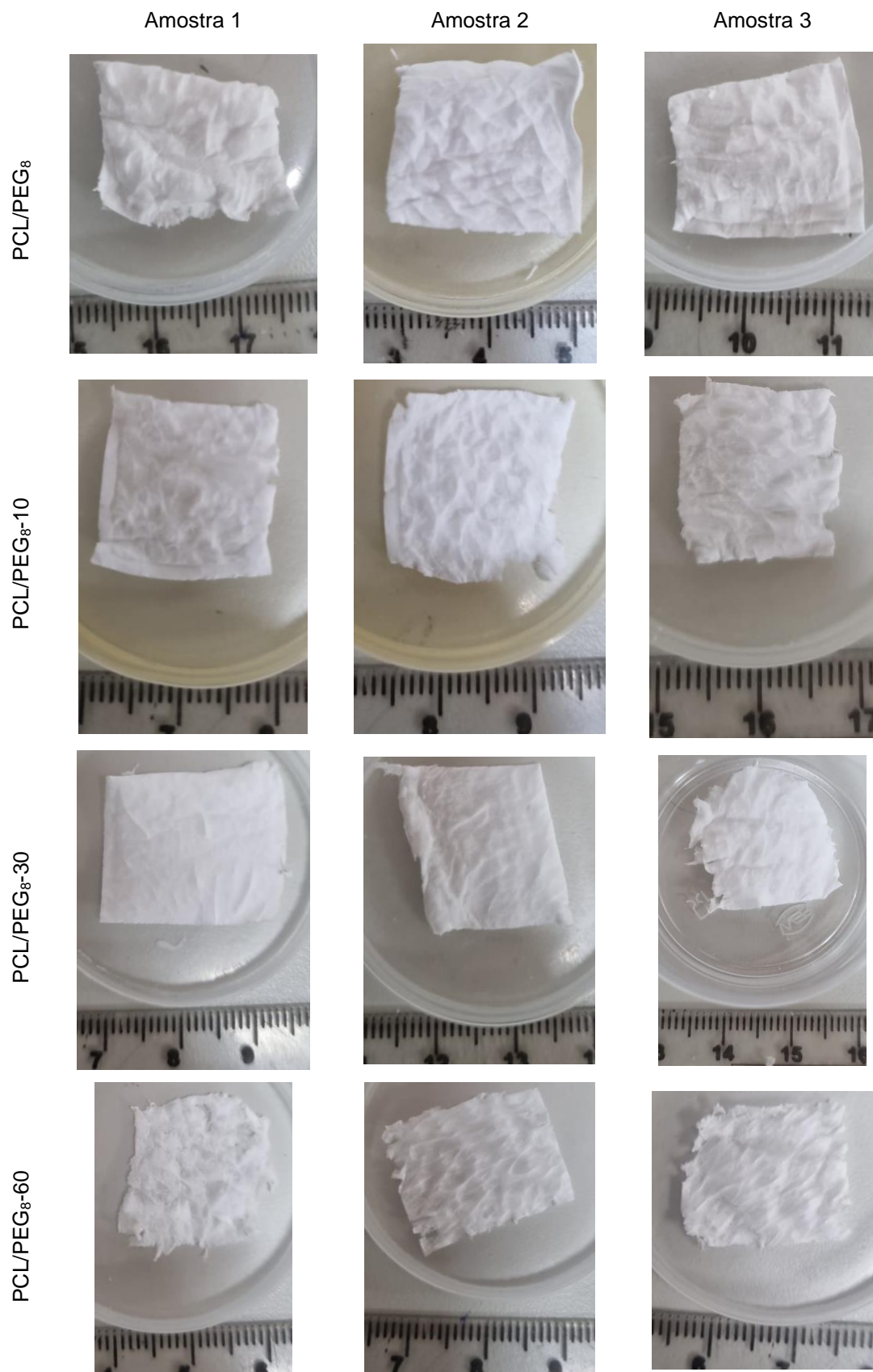


Figura 21. Relação das amostras das fibras de PCL/PEG₈-Ibuprofeno usadas para o teste de Intumescimento.

As dimensões das amostras foram calculadas utilizando o software *ImageJ*, e são

apresentadas nas Tabelas 7 e 8. O grau de Intumescimento dos filmes foi calculado a partir da Equação 1 para cada um dos filmes, seguida do cálculo da média e do desvio padrão do intumescimento para cada filme de PCL/PEG₈-Ibuprofeno.

Tabela 7. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG₈ e PCL/PEG₈-10 para o teste de intumescimento.

Amostra	PCL/PEG ₈			PCL/PEG ₈ -10		
	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)
A1	2,10	1,68	9,5	1,66	1,74	16,1
A2	2,15	1,88	29,6	1,74	1,88	19,1
A3	2,15	1,82	9,4	1,55	1,66	13,1
Média	2,13±0,03	1,79±0,10	16,2±11,6	1,65±0,10	1,76±0,11	16,1±3,0

Tabela 8. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG₈-10 e PCL/PEG₈-60 para o teste de intumescimento.

Amostra	PCL/PEG ₈ -30			PCL/PEG ₈ -60		
	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)
A1	2,33	1,97	46,0	1,71	1,87	10,3
A2	1,73	1,94	15,5	1,92	1,63	19,1
A3	1,75	1,68	17,6	1,98	1,74	12,7
Média	1,94±0,34	1,86±0,16	26,4±17,0	1,87±0,14	1,75±0,12	14,0±4,5

Nas Figuras 22 e 23, está apresentada a relação do grau de intumescimento para os filmes nos tempos especificados, para a Figura 22, sendo destacado as primeiras 5 horas do experimento na Figura 23.

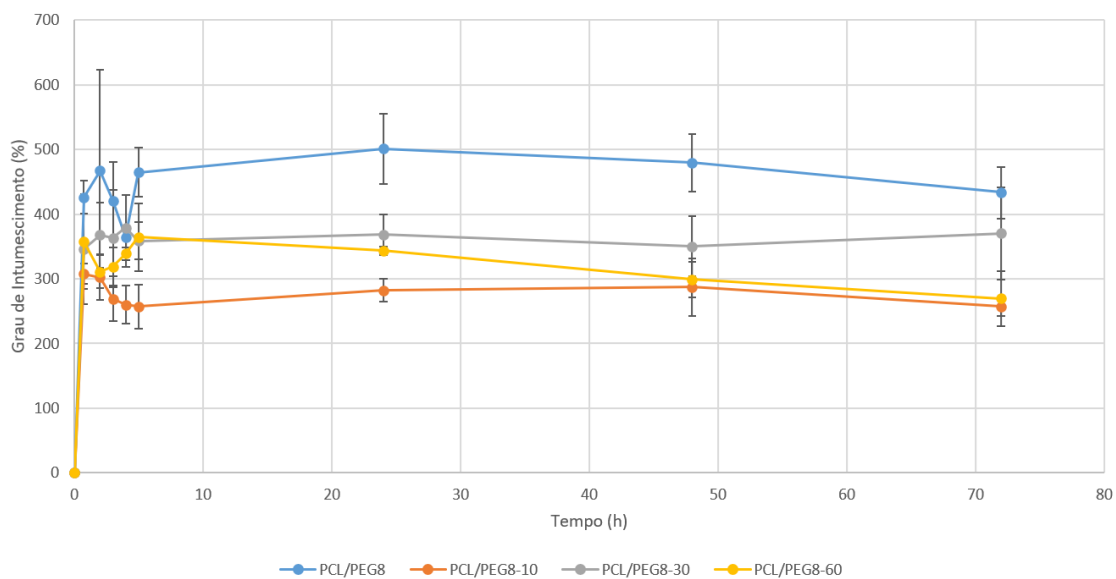


Figura 22. Grau de intumescimento dos filmes de PCL/PEG₈-Ibuprofeno após imersão em solução salina a 37°C.

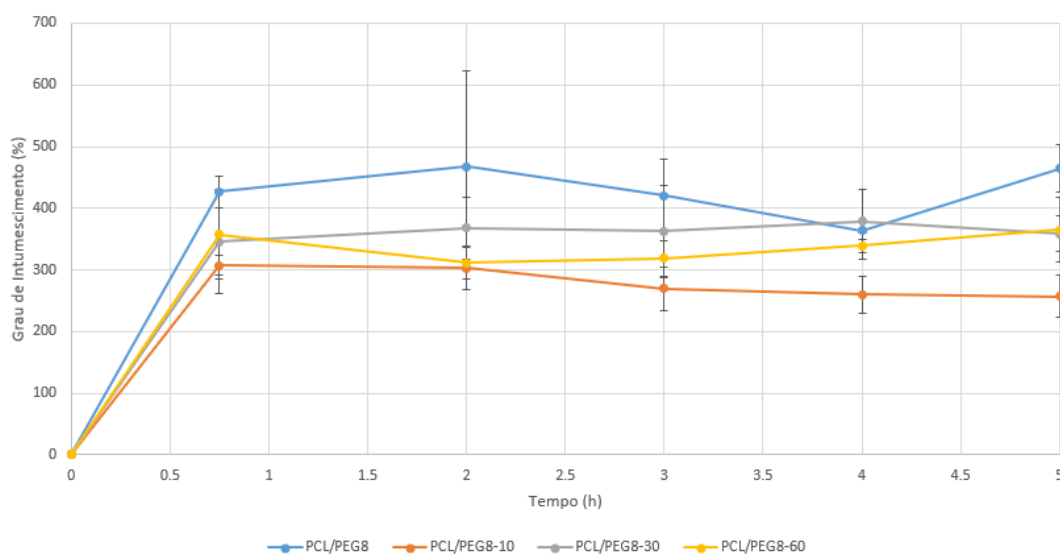


Figura 23. Grau de intumescimento dos filmes de PCL/PEG₈-Ibuprofeno nas primeiras 5 horas de imersão em solução salina a 37°C.

Considerando os valores de grau de intumescimento apresentados na Figura 22, podemos observar que as fibras de PCL/PEG₈-Ibuprofeno possuem alta capacidade de absorção de líquidos, obtendo pouca variação de inchamento durante todo o percurso do teste. O pico de absorção do soro fisiológico foi observado nas primeiras 5 horas de imersão para todas as amostras, seguindo para um perfil de equilíbrio. A partir dos dados obtidos foi possível observar que as fibras contendo fármaco obtiveram um grau de intumescimento menor em comparação as fibras de PCL/PEG₈, possivelmente devido à perda de massa relativa à liberação do fármaco, uma vez que os processos de absorção de líquido e de liberação do fármaco ocorrem simultaneamente. A absorção do líquido pode esticar as cadeias poliméricas, favorecendo a

saída do fármaco.

Desta forma, com os resultados do ensaio de inchamento, observamos a capacidade aprimorada de absorção de líquidos das fibras. Essa habilidade é uma grande vantagem para o seu uso em curativos, uma vez que podemos relacioná-la com a capacidade do filme de absorver exsudatos, uma característica muito importante para o auxílio ao processo de cicatrização das feridas.

5.2.3 Ensaio de Liberação Controlada do Ibuprofeno

A partir das soluções diluídas de acordo com a Tabela 3, foi possível obter o espectro de absorbância do ibuprofeno em solução, encontrado na Figura 24. Analisando o espectro foi possível observar a presença de uma região de absorção acentuada, referente a absorção do solvente, o clorofórmio. Devido a isso, na Figura 25 está delimitada a faixa dos dados estabelecidos pelo fornecedor do fármaco, o qual se pode observar máximos de absorção a 265 nm e 273 nm, assim como a presença de um ombro próximo a 259 nm, obtendo valores próximos aos dados especificados pelo fornecedor.

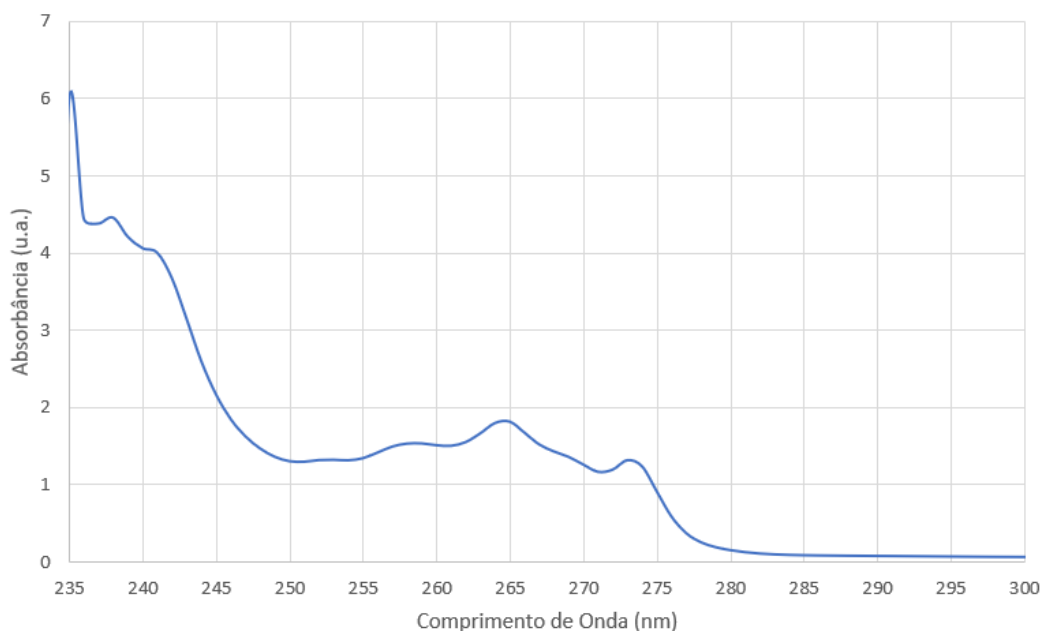


Figura 24. Espectro de absorbância da solução A de ibuprofeno com concentração de 2,5 mg/ml.

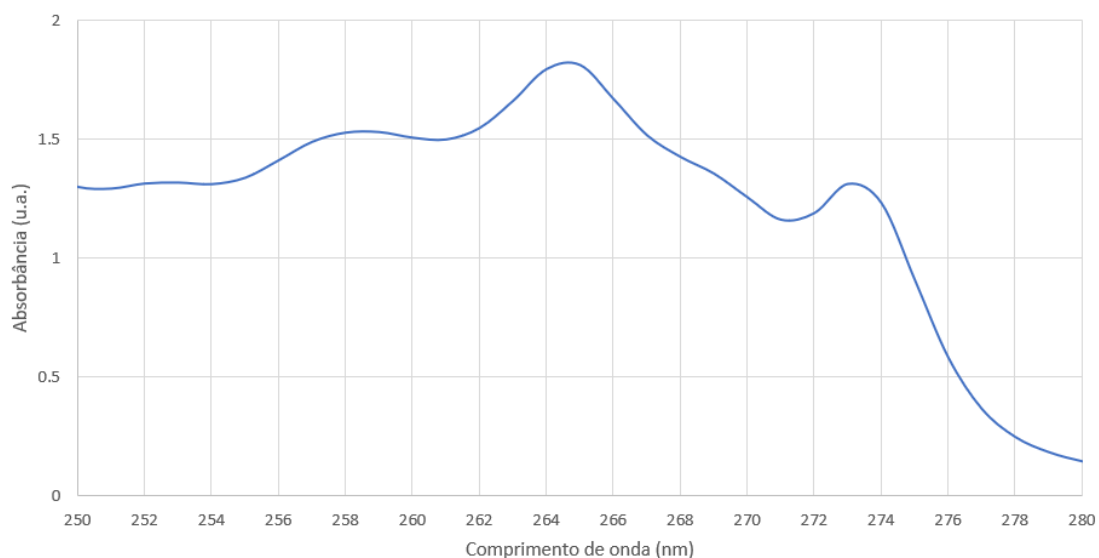


Figura 25. Espectro de absorvância da solução A de ibuprofeno com concentração de 2,5 mg/ml na faixa dos picos estabelecidos pelo fornecedor.

Dentro desta faixa, o pico com maior absorção foi observado a 265 nm e, portanto, este comprimento de onda foi escolhido para construção da curva padrão para o ibuprofeno, observada na Figura 26. A partir da curva padrão foi possível obter a relação entre absorvância e concentração de ibuprofeno, presente na Equação 3.

$$\text{Absorbância} = 0,704 \times \text{Concentração} + 0.0276 \quad (\text{Eq. 3})$$

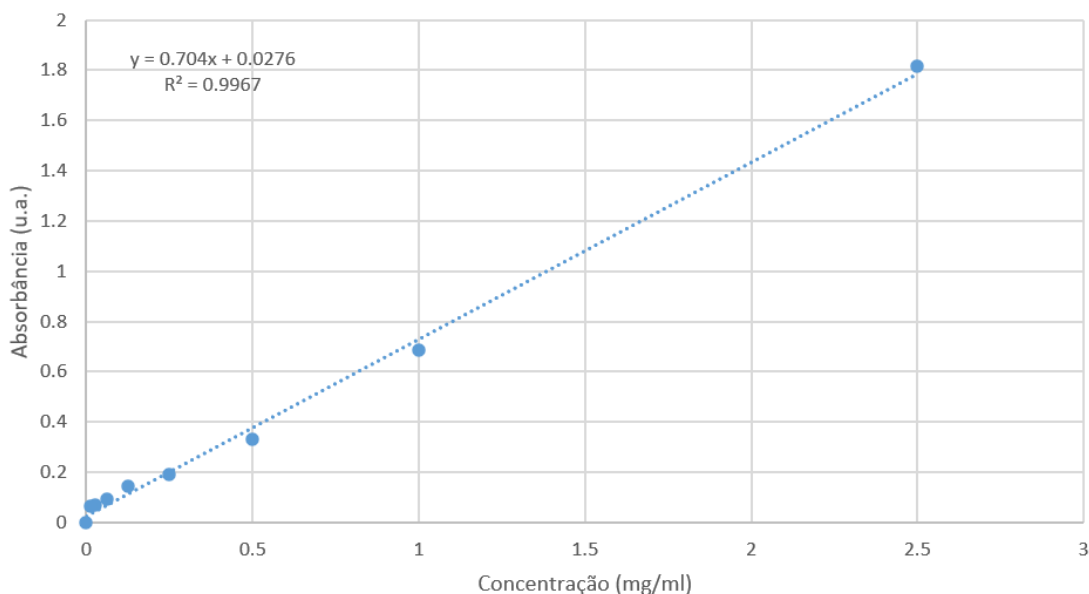


Figura 26. Curva Padrão de concentrações de ibuprofeno.

Para a realização do ensaio de liberação foram utilizados filmes em triplicata para cada amostra contendo ibuprofeno e do filme de controle de PCL/PEG₈. Na Figura 27 são apresentados os filmes utilizados para o teste antes da liberação.

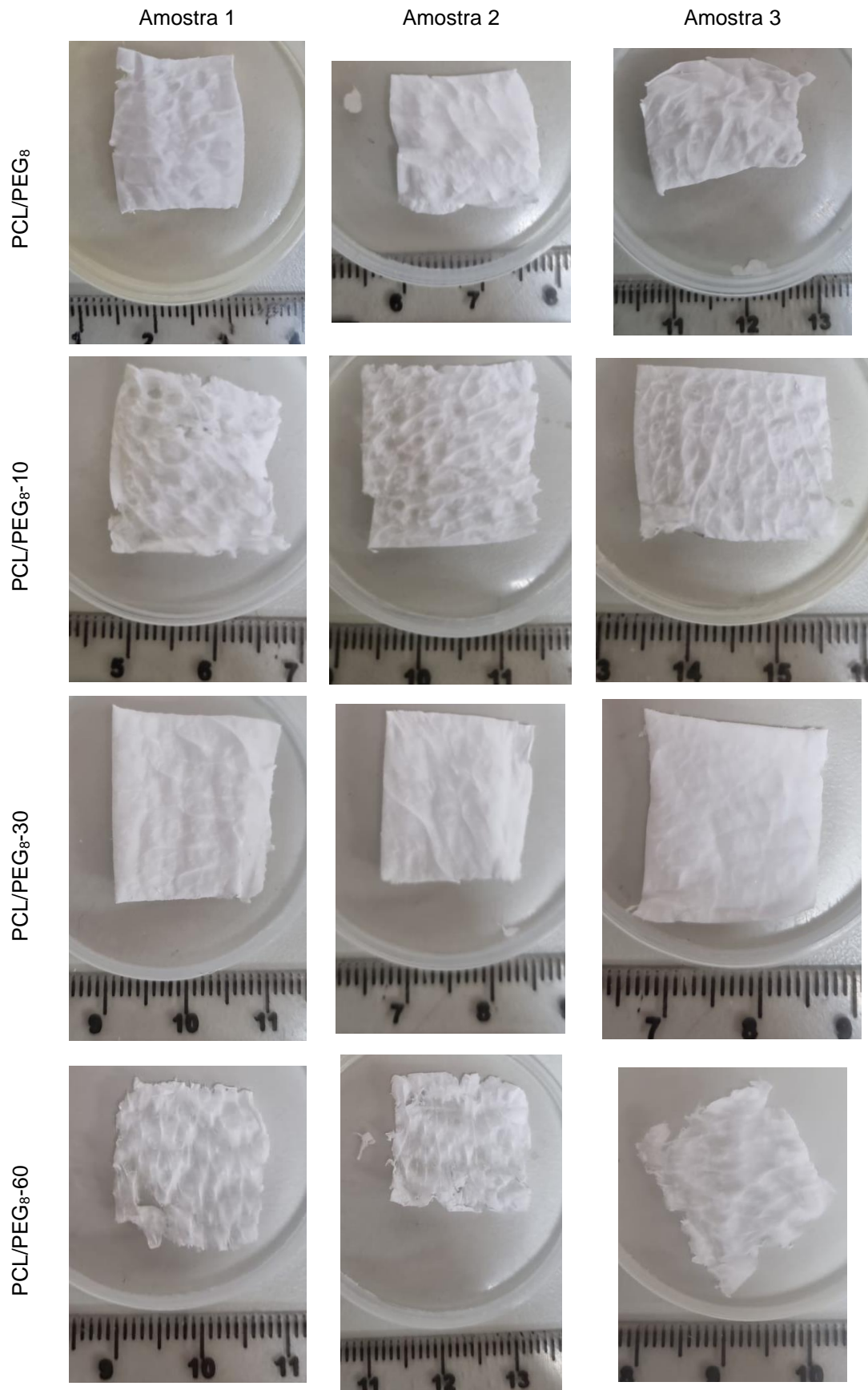


Figura 27. Relação das amostras das fibras de PCL/PEG₈-Ibuprofeno usadas para o teste de liberação.

As dimensões das amostras foram calculadas utilizando o software *ImageJ*, e são apresentadas na Tabela 9 e 10.

Tabela 9. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG₈ e PCL/PEG₈-10 para o teste de liberação.

Amostra	PCL/PEG ₈			PCL/PEG ₈ -10		
	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)
A1	1,55	1,74	17,5	1,79	1,93	22,1
A2	1,70	1,66	11,1	1,96	2,08	32,3
A3	2,17	1,76	15,6	2,07	1,82	30,6
Média	1,81±0,32	1,72±0,05	14,7±3,3	1,94±0,14	1,94±0,13	28,3±5,5

Tabela 10. Relação de medidas iniciais dos filmes de PCL/PEG₈-10 e PCL/PEG₈-60 para o teste de liberação.

Amostra	PCL/PEG ₈ -30			PCL/PEG ₈ -60		
	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)	Largura (cm)	Comprimento (cm)	Massa (mg)
A1	1,94	2,26	35,8	1,74	1,92	10,2
A2	1,71	2,00	22,4	1,84	1,89	11,1
A3	1,84	2,1	32,5	1,67	1,79	8,4
Média	1,83±0,12	2,12±0,13	30,2±7,0	1,75±0,09	1,87±0,07	9,9±1,4

O padrão de liberação do ibuprofeno pelas fibras foi analisado a partir leituras das absorbâncias das alíquotas de 2 ml. Após isso, foram convertidos os valores de absorbância obtidos para concentração de ibuprofeno em mg/ml através da equação da reta obtida pela Curva Padrão do ibuprofeno apresentada na Figura 26. Os valores de concentração para as amostras em cada intervalo de tempo observado foram então corrigidos utilizando o Fator de Correção apresentado na Equação 2, de forma a compensar a reposição das alíquotas, seguida do cálculo da média e do desvio padrão das triplicadas. Os valores podem ser observados na Figura 28. As mantas de PCL/PEG₈ sem ibuprofeno também foi avaliada para a verificação de possíveis interferências no meio, do solvente ou da degradação do polímero. No entanto, não houve absorção de contaminantes no comprimento de onda medido e portanto, os valores zerados não foram incluídos no gráfico apresentado na Figura 28.

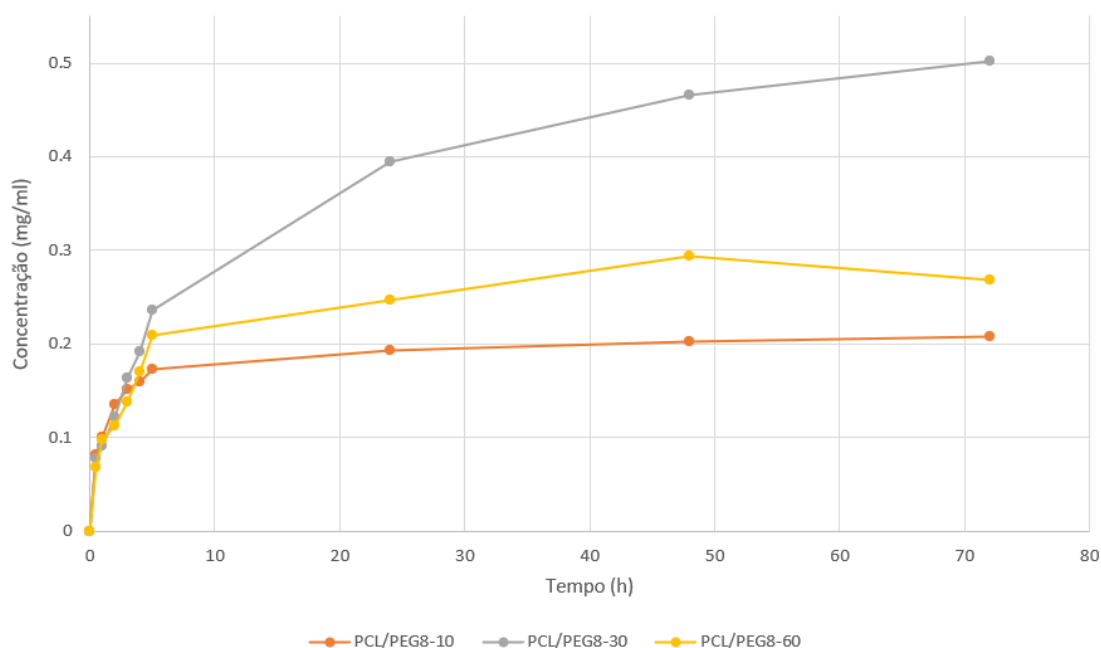


Figura 28. Perfil de liberação do ibuprofeno nas fibras de PCL/PEG₈ em solução salina a 37°C.

Analisando a Figura 28, podemos observar que para todas as amostras o perfil de liberação segue uma liberação inicial acelerada seguida de uma liberação mais controlada. A curva do PCL/PEG₈-10 mostra que grande parte da liberação ocorreu nas primeiras 5 horas, apresentando uma variação muito baixa nos demais tempos analisados. A liberação inicial rápida (*burst*), comumente verificada no perfil de liberação de fármacos, foi responsável pela liberação de grande parte do fármaco contido no filme. O PCL/PEG₈-60, por sua vez, também apresentou uma liberação majoritariamente nas primeiras 5 horas. É válido observar que de acordo com a Figura 23, houve um inchamento acentuado dos filmes nas primeiras 5 h de ensaio, o que poderia também ter facilitado a liberação do ibuprofeno durante este período. Nos tempos seguintes é possível de observar uma diferença significativa entre as concentrações liberadas pelas fibras de PCL/PEG₈-60 e da PCL/PEG₈-30. A partir das Tabelas 9 e 10, podemos supor que a diferença entre as médias das massas dos filmes, considerando que a de PCL/PEG₈-60 é três vezes menor que as demais fibras com ibuprofeno, seja um dos possíveis motivos pela ocorrência desse fenômeno.

Considerando a curva do PCL/PEG₈-30 podemos observar que a liberação inicial é menos pronunciada do que nas outras curvas, demorando mais tempo para alcançar um patamar de estabilidade. Esse perfil de liberação pode ter ocorrido devido à morfologia das fibras (Figura18). As fibras de PCL/PEG₈-30 exibiram uma quantidade considerável de defeitos na forma de contas, que podem ter atuado como reservatórios de ibuprofeno, retardando a difusão do fármaco, ao contrário das fibras de PCL/PEG₈-10, que apresentaram uma distribuição menor de defeitos. As fibras de PCL/PEG₈-60, por outro lado, apesar de apresentarem uma grande quantidade de defeitos, esses foram notavelmente diferentes, possuindo placas (regiões de baixa taxa de evaporação do solvente), além das contas. Estas estruturas poderiam

facilitar a difusão do fármaco ao invés de limitá-la.

A partir do ensaio de liberação foi possível demonstrar o potencial desses filmes para a liberação controlada de ibuprofeno. Em seu estudo FERNÁNDEZ-CARBALLIDO *et al* [48] calculou a concentração terapêutica teórica de 8 µg/ml a partir dos parâmetros farmacocinéticos do ibuprofeno, isto é, o estudo do efeito do corpo em um fármaco. Desta forma, podemos observar que a concentração terapêutica teórica do ibuprofeno foi atingido pelas fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno já nos primeiros 30 minutos, tendo, portanto, potencial para atuarem já nos estágios iniciais dos processos inflamatórios. No caso dos filmes PCL/PEG₈-10 e PCL/PEG₈-60, foi possível manter a liberação acima da concentração terapêutica por até 5 h. Já para o filme PCL/PEG₈-30, a liberação foi mais prolongada, tendo sido mantida durante todo o experimento (72 h).

6. Conclusões

Nesse estudo, buscou-se a produção de fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno para a utilização no tratamento de lesões na pele, promovendo conforto ao paciente através da liberação de ibuprofeno, um fármaco com ação analgésica. Para isso foram produzidas fibras de PCL/PEG variando parâmetros de solução e fiação de forma a encontrar uma condição adequada para a produção de fibras com diâmetro uniforme e livre de defeitos. Por meio da análise das morfologias dessas fibras, foi possível identificar a presença de fibras e contos para todas as condições examinadas, em quantidades e dimensões variadas. Em alguns casos, foi observada a formação de placas junto às fibras. Foi identificado que as fibras de PCL/PEG₈ produzidas com vazão de solução de 7,2 ml/h não apresentavam a formação de placas e para a configuração usando pressão de ar de 137,90 kPa, foram observadas fibras mais homogêneas e com menos defeitos. Utilizando os parâmetros selecionados foi possível a fabricação de fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno contendo concentrações de fármaco de até 60% em massa em relação à massa de PCL. No entanto, foi observado que a adição do ibuprofeno desestabilizou o sistema, de forma que quanto maior a concentração do fármaco, maior a quantidade de regiões com baixa taxa de evaporação do solvente. Com o ensaio de intumescimento, foi possível analisar a capacidade das membranas de absorverem líquidos, onde foi observado um alto grau de inchamento das fibras com ibuprofeno, apresentando inchamento na faixa de 250 a 380%. O ibuprofeno apresentou uma liberação pronunciada nas primeiras 5 horas para todas as membranas. Para o PCL/PEG₈-30, a rápida liberação inicial, consistindo em cerca de 47% da concentração máxima observada durante o teste, seguida por uma liberação mais gradual ao longo das 72 h de análise. O alto inchamento presenciado pelas fibras de PCL/PEG₈-30 (aproximadamente, 380%) e o seu perfil de liberação prolongado indicam o grande potencial da técnica de SBS para a fabricação de sistemas poliméricos para liberação local de fármacos para o tratamento de lesões de pele. No entanto, trabalhos futuros são necessários para complementar esse estudo preliminar, de forma a otimizar a morfologia das fibras de PCL/PEG contendo ibuprofeno.

7. Trabalhos Futuros

Este trabalho demonstrou o potencial da técnica de Fiação por Sopros em Solução para produção de fibras de PCL/PEG-Ibuprofeno como sistemas de liberação de fármacos em curativos. Estudos futuros poderão ser realizados, tendo como ponto de partida o estudo de outros parâmetros experimentais, como a distância entre a agulha e o coletor, a temperatura de processamento, tipo de solvente etc. Caracterizações suplementares como: medidas de ângulo de contato; Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR); Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC); Análise termogravimétrica (TGA); e Difração de Raios-X (DRX) também deveria ser conduzida nas mantas obtidas. Além disso, a investigação da influência da concentração PEG no grau de inchamento e no perfil de liberação das fibras de PCL/PEG.. Ensaio biológicos “in vitro” também deverão ser conduzidos para confirmar a potencialidade das membranas produzidas.

8. Referências Bibliográficas

- [1] CHANTRE, C. O., CAMPBELL, P. H., GOLECKI, H. M., *et al*, 2018, "Production-scale fibronectin nanofibers promote wound closure and tissue repair in a dermal mouse model", **Biomaterials**, v. 166, pp. 96-108.
- [2] DING, J., ZHANG, J., LI, J., *et al*, 2019, "Electrospun polymer biomaterials", **Progress in Polymer Science**, v. 90, pp. 1-34.
- [3] HAIDER, A., HAIDER, S., KANG, I. K., 2018, "A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology", **Arabian Journal of Chemistry**, v. 11, n. 8, pp. 1165-1188.
- [4] ZAHEDI, P., REZAEIAN, I., RANAIEI-SIADAT, S. O., *et al*, 2010, "A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages", **Polymers for Advanced Technologies**, v. 21, n. 2, pp. 77-95.
- [5] SIMÕES, D., MIGUEL, S. P., RIBEIRO, M. P., *et al*, 2017, "Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review", **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 127, (Dec.), pp. 130-141.
- [6] HOFMAN, E., KRÜGER, K., HAYNL, C., *et al*, 2018, "Microfluidic nozzle device for ultrafine fiber solution blow spinning with precise diameter control", **Lab on a Chip**, v. 18, pp. 2225-2234.
- [7] MAGAZ, A., ROBERTS, A. D., FARAJI, S., *et al*, 2018, "Porous, Aligned, and Biomimetic Fibers of Regenerated Silk Fibroin Produced by Solution Blow Spinning", **Biomacromolecules**, v. 19, n. 12, pp. 4542-4553.
- [8] SOUSA, E. A., SILVA, M. J., SANCHES, A. O., *et al*, 2019, "Mechanical, thermal, and morphological properties of natural rubber/45S5 Bioglass® fibrous mat with ribbon-like morphology produced by solution blow spinning", **European Polymer Journal**, v. 119, pp. 1-7.
- [9] D'SOUZA, A. A., SHEGOKAR, R., 2016, "Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications", **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 9, pp. 1257-1275.
- [10] GHIYASI, Y., SALAHI, E., ESFARANI, H., 2021, "Synergy effect of *Urtica dioica* and ZnO NPs on microstructure, antibacterial activity and cytotoxicity of electrospun PCL scaffold for wound dressing application", **Materials Today Communications**, v. 26, n. 102163.

- [11] LIU, W., WANG, M., CHENG, W., *et al*, 2020, "Bioactive Antiinflammatory antibacterial hemostatic citrate-based dressing with macrophage polarization regulation for accelerating wound healing and hair follicle neogenesis", **Bioactive Materials**, v. 6, pp. 721-728.
- [12] AHSAN, S. M., THOMAS, M., REDDY, K. K., *et al*, 2018, "Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering", **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 110, pp. 97-109.
- [13] BOWLER, P. G., DUERDEN, B. I., ARMSTRONG, D. G., 2001, "Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management", **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, pp. 244-269.
- [14] BREM, H., TOMIC-CANIC, M., 2007, "Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes", **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 5, pp. 1219-1222.
- [15] HUA, Y., BERGERS, G., 2019, "Tumors vs. Chronic Wounds: An Immune Cell's Perspective", **Frontiers in Immunology**, v.10, n. 2178.
- [16] GHOSAL, K., AGATEMOR, C., ŠPITÁLSKY, Z., *et al*, 2019, "Electrospinning tissue engineering and wound dressing scaffolds from polymer-titanium dioxide nanocomposites", **Chemical Engineering Journal**, v. 358, (Oct.), pp. 1262-1278.
- [17] FAROKHI, M., MOTTAGHITALAB, F., FATAHI, Y., *et al*, 2018, "Overview of Silk Fibroin Use in Wound Dressings", **Trends in Biotechnology**, v. 36, n. 9, pp. 907-922.
- [18] MIGUEL, S. P., MOREIRA, A. F., CORREIA, I. J., 2019, "Chitosan based-asymmetric membranes for wound healing: A review", **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 127, pp. 460-475.
- [19] KENRY, LIM, C. T., 2017, "Nanofiber technology: current status and emerging developments", **Progress in Polymer Science**, v. 70, pp. 1-17.
- [20] DEFRATES, K. G., MOORE, R., BORGESI, J., *et al*, 2018, "Protein-based fiber materials in medicine: A review", **Nanomaterials**, v. 8, n. 7.
- [21] ZHANG, J., KITAYAMA, H., GOTOH, Y., *et al*, 2019, "Non-woven fabrics of fine regenerated cellulose fibers prepared from ionic-liquid solution via wet type solution blow spinning", **Carbohydrate Polymers**, v. 226, n. 115258 (Aug).
- [22] MASRI, S., FAUZI, M. B., 2021, "Current Insight of Printability Quality Improvement Strategies in Natural-Based Biinks for Skin Regeneration and Wound Healing", **Polymers**, v. 13, n. 1011.

- [23] MIRMAJIDI, T., CHOGAN, F., REZAYAN, A. H., *et al*, 2021, "In vitro and *in vivo* evaluation of a nanofiber wound dressing loaded with melatonin", **International Journal of Pharmaceutics**, v. 596, n. 120213.
- [24] SANTOS, A. M. C., MEDEIROS, E. L. G., BLAKER, J. J., *et al*, 2016, "Aqueous solution blow spinning of poly(vinyl alcohol) micro- and nanofibers", **Materials Letters**, v. 176, pp. 122-126.
- [25] AHMED, A. S., MANDAL, U. K., TAHER, M., *et al*, 2018, "PVA-PEG physically cross-linked hydrogel film as a wound dressing: Experimental design and optimization", **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 8, pp. 751-760.
- [26] MASOOD, N., AHMED, R., TARIQ, M., *et al*, 2019, "Silver nanoparticles impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbit", **International Journal of Pharmaceutics**, v. 559, pp. 23-36.
- [27] PASCHOALIN, R.T., TRALDI, B., AYDIN, G., *et al.*, 2017, "Solution Blow Spinning Fibers: New Immunologically inert substrates for the analysis of cell adhesion and motility", **Acta Biomaterialia**, v. 51, pp. 161-174
- [28] KUNIOKA, M., WANG, Y., ONOZAWA, S., 2003, "Polymerization of Poly(ϵ -caprolactone) Using Yttrium", **Polymer Journal**, v. 35, n. 5, pp. 422-429.
- [29] LABET, M., THIELEMANS, W., 2009, "Synthesis of polycaprolactone: a review", **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 12, pp. 3484-3504.
- [30] LORENTE, M. A., CORRAL, A., GONZÁLES-BENITO, J., 2021, "PCL/collagen blends prepared by solution blow spinning as potential materials for skin regeneration", **Journal of Applied Polymer Science**, v. 138, n. 50493.
- [31] BUI, H. T., CHUNG, O. H., CRUZ, J. D., *et al.*, 2014, "Fabrication and Characterization of Electrospun Curcumin-Loaded Polycaprolactone-Polyethylene Glycol Nanofibers for Enhanced Wound Healing", **Macromolecular Research**, v. 22, n. 12, pp. 1288-1296.
- [32] GAO, S., TANG, G., HUA, D., *et al*, 2019, "Stimuli-responsive bio-based polymeric systems and their applications", **Journal of Materials Chemistry B**, v. 7, n. 5, pp. 709-729.
- [33] PARK, S. C., KIM, M. J., CHOI, K., *et al*, 2018, "Influence of shell compositions of solution blown PVP/PCL core-shell fibers on drug release and cell growth", **RSC Advances**, v. 8, n. 57, pp. 32470-32480.
- [34] AYCAN, D., YAYLA, N. A., AYDIN, Y. A., 2020, "Chitosan polyvinyl alcohol blend films for ibuprofen encapsulation: Fabrication, characterization and kinetics", **Polymer Degradation and Stability**, v. 181, n. 109346.

- [35] WANG, H., SONG, H., CHEN, X., *et al.*, 2010, "Release of Ibuprofen from PEG-PLLA Electrospun Fibers Containing Poly(Ethylene Glicol)-b-Poly(α -Hydroxy Octanoic Acid) as an Additive", **Chinese Journal of Polymer Science**, v. 28, n. 3, pp. 417-425.
- [36] LIU, Y., NGUYEN, A., ALLEN, A., *et al.*, 2017, "Regenerated cellulose micro-nano fiber matrices for transdermal drug release", **Materials Science and Engineering C**, v. 74, pp. 485-492.
- [37] POTRC, T., BAUMGARTNER, S., ROŠKAR, R., *et al.*, 2015, "Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs", **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, pp. 101-113.
- [38] BAI, Y., WANG, D., ZHANG, Z., *et al.*, 2021, "Testing of fast dissolution of ibuprofen from its electrospun hydrophilic polymer nanocomposites", **Polymer Testing**, v. 93, n. 106872.
- [39] YU, D., ZHANG, X., SHEN, X., *et al.*, 2009, "Ultrafine ibuprofen-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats using electrospinning", **Polymer International**, v. 58, pp. 1010-1013.
- [40] VASIREDDI, R., KRUSE, J., VAKILI, M., *et al.*, 2019, "Solution blow spinning of polymer/nanocomposite micro-/nanofibers with tunable diameters and morphologies using a gas dynamic virtual nozzle", **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, pp. 1-10.
- [41] DENEFF, J. I., WALTON, K. S., 2019, "Production of metal-organic framework-bearing polystyrene fibers by solution blow spinning", **Chemical Engineering Science**, v. 203, pp. 220-227.
- [42] GAO, Y., XIANG, H. F., WANG, X. X., *et al.*, 2020, "A portable solution blow spinning device for minimally invasive surgery hemostasis", **Chemical Engineering Journal**, v. 387, n. 124052.
- [43] HUANG, W., HOU, Y., LU, X., *et al.*, 2019, "The process–property–performance relationship of medicated nanoparticles prepared by modified coaxial electrospinning", **Pharmaceutics**, v. 11, n. 5.
- [44] YU, H., JIA, Y., YAO, C., *et al.*, 2014, "PCL/PEG core/sheath fibers with controlled drug release rate fabricated on the basis of a novel combined technique", **International Journal of Pharmaceutics**, v. 469, pp. 17-22.
- [45] MEDEIROS, E. S., GLENN, G. M., KLAMCZYNSKI, A. P., *et al.*, 2009, "Solution Blow Spinning: A new Method to Produce Micro- and Nanofibers from Polymer Solutions", **Journal of Applied Polymer Science**, v. 113, pp. 2322-2330.

- [46] NEPOMUCENO, N. C., BARBOSA, M. A., BONAN, R. F., *et al*, 2018, "Antimicrobial activity of PLA/PEG nanofibers containing terpinen-4-ol Against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*", **Journal of Applied Polymer Science**, n. 45782.
- [47] MANCIPE, J. M. A., 2018, *Produção de Nanofibras de Policaprolactona e Poli(Álcool Vinílico) / Colágeno tipo I por eletrofição coaxial para regeneração de pele*. Tese de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- [48] FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, A., HERRERO-VANRELL, R., MOLINA-MARTÍNEZ, I. T., *et al.*, 2004, "Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration Effect of Labrafil addition on release in vitro", **International Journal of Pharmaceutics**, v. 279, pp. 33-41.