

ISSN 2175-8395

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Instrumentação
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

**ANAIS DO VII WORKSHOP DA REDE DE
NANOTECNOLOGIA APLICADA AO AGRONEGÓCIO**

Maria Alice Martins
Odílio Benedito Garrido de Assis
Caue Ribeiro
Luiz Henrique Capparelli Mattoso

Editores

Embrapa Instrumentação
São Carlos, SP
2013

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Instrumentação

Rua XV de Novembro, 1452
Caixa Postal 741
CEP 13560-970 - São Carlos-SP
Fone: (16) 2107 2800
Fax: (16) 2107 2902
www.cnpdia.embrapa.br
E-mail: cnpdia.sac@embrapa.br

Comitê de Publicações da Unidade

Presidente: João de Mendonça Naime
Membros: Dra. Débora Marcondes Bastos Pereira Milori
Dr. Washington Luiz de Barros Melo
Sandra Protter Gouvea
Valéria de Fátima Cardoso
Membro Suplente: Dra. Lucimara Aparecida Forato

Revisor editorial: Valéria de Fátima Cardoso
Capa - Desenvolvimento: NCO; criação: Ângela Beatriz De Grandi
Imagem da capa: Imagem de MEV-FEG de Titanato de potássio – Henrique Aparecido de Jesus
Loures Mourão, Viviane Soares

1ª edição

1ª impressão (2013): tiragem 50

Todos os direitos reservados.
A reprodução não-autorizada desta publicação, no todo ou em parte,
constitui violação dos direitos autorais (Lei no 9.610).
CIP-Brasil. Catalogação-na-publicação.
Embrapa Instrumentação

Anais do VII Workshop da rede de nanotecnologia aplicada ao agronegócio –
2012 - São Carlos: Embrapa, 2012.

Irregular
ISSN 2175-8395

1. Nanotecnologia – Evento. I. Martins, Maria Alice. II. Assis, Odílio Benedito Garrido de.
III. Ribeiro, Caue. IV. Mattoso, Luiz Henrique Capparelli. V. Embrapa Instrumentação.

© Embrapa 2013

PROCESSAMENTO DE NANOFIBRAS DE PHBV PARA O USO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS: COMPARAÇÃO ENTRE ELETROFIAÇÃO E FIAÇÃO POR SOPRO

Michelle A. Souza¹; Karine Sakamoto¹; Luiz H.C. Mattoso^{1*}; Juliano E. Oliveira²; Eliton S. Medeiros²

¹Embrapa Instrumentação - São Carlos (SP), Universidade Federal da Paraíba
souza-michelle@hotmail.com; ka_sakamoto91@hotmail.com; *mattoso@cnpdia.embrapa.br

Projeto Componente: PC5 **Plano de Ação:** PA2

Resumo

A fiação por sopro em solução é uma nova técnica que vêm sendo desenvolvida capaz de obter nanofibras poliméricas aplicadas como carreadoras de fármacos para o sistema de liberação controlada. Este trabalho tem como objetivo desenvolver e comparar as propriedades das nanofibras de PHBV obtidas através das técnicas de eletrofiação e fiação por sopro. As nanofibras de PHBV/fármaco foram caracterizadas por MEV e DSC. A fiação por sopro mostrou-se uma técnica tão eficiente para a produção de novos sistemas de liberação controlada de fármacos quanto à técnica de eletrofiação. A adição do fármaco flunixinina meglumine melhorou as propriedades térmicas e de flexibilidade das nanofibras de PHBV.

Palavras-chave: Fiação por sopro; eletrofiação; nanofibras; poli(3-hidroxi-butilato-co-3-hidroxi-valerato); liberação de fármacos; flunixinina meglumina.

Introdução

Nos últimos anos, as fibras poliméricas eletrofiadas foram exploradas como novo sistema para liberação controlada de fármacos [KENAWY et al., 2009]. As nanofibras têm sido aplicadas como carreadoras de fármacos para o sistema de liberação controlada devido às suas altas características funcionais, liberação no lugar específico do corpo e aumento da taxa de dissolução do fármaco particular com o aumento da área superficial de ambos [BHARDWAJ; KUNDU, 2007]. Além disso, outra vantagem das nanofibras carreadoras é que mais de um fármaco pode ser encapsulado diretamente dentro das fibras. Devido à alta energia superficial e a estrutura porosa das fibras eletrofiadas, estas encontram aplicações em muitos campos, tais como, medicina, medicina-veterinária, biosensores, células solares sensibilizadas, engenharia de tecidos, fotônicos, nanocompósitos, catalisadores, materiais antimicrobianos e membranas [KENAWY et al., 2009]. As nanofibras eletrofiadas têm sido estudadas e desenvolvidas a partir de vários materiais sintéticos, copolímeros, polímeros naturais ou a blenda de ambos, incluindo proteínas. O uso de copolímeros é uma alternativa viável para gerar

novos materiais de propriedades desejáveis e até melhores comparadas às dos homopolímeros [LIANG et al., 2007]. O PHBV é um copolímero mais flexível, moldável e menos cristalino, possuindo menor ponto de fusão e maior processabilidade do que o PHB [CARMINATTI, 2008; PAPKOV et al., 2007]. O PHBV tem substituído o uso de plásticos derivados do petróleo em diversas aplicações de embalagens com tempo de vida útil curto, além de ser útil também na preparação de filmes com excelentes características físico-químicas e mecânicas e que podem ser processados a menores temperaturas [CARMINATTI, 2008; SILVA, 2008]. O PHBV é também utilizado para liberação controlada de fármacos em aplicações no campo da medicina, veterinária e agricultura [SILVA, 2008]. Os anti-inflamatórios são um grupo variado de fármacos que têm em comum a capacidade de controlar a inflamação, de analgesia (reduzir a dor) e de combater a hipertermia (febre). O fármaco Flunixinina Meglumina, de nome comercial Flunamine® é recomendado em todos os casos de dor, febre ou inflamação em animais equinos, bovinos e suínos e indicado para o controle da inflamação aguda associada às doenças respiratórias de animais bovinos.

As nanofibras são produzidas (não em escala comercial) geralmente por eletrofiação [KENAWY et al., 2009; CARTER et al., 1988]. O processo de eletrofiação é um fenômeno eletrohidrodinâmico capaz de produzir fibras de diâmetros da ordem de micrometros até nanômetros [CARTER et al., 1988]. Atualmente, alguns autores vêm reportando o desenvolvimento de novas técnicas capazes de obter nanofibras poliméricas. Estas novas metodologias buscam, dentre outras, aumentar a produtividade da eletrofiação. Neste sentido, Medeiros publicou um trabalho reportando o desenvolvimento de uma técnica conhecida como solution blow spinning [MEDEIROS et al., 2009].

A técnica de solution blow spinning ou fiação por sopro em solução usa uma matriz de fiação composta por canais concêntricos com geometria otimizada que permite a produção de nanofibras de polímeros de modo análogo à eletrofiação usando apenas gás pressurizado no lugar da alta voltagem. Dentre suas vantagens estão a não necessidade do uso de campo elétrico, baixo custo operacional e a alta razão de produtividade, sendo até 100 vezes mais rápida que a eletrofiação [MEDEIROS et al., 2009]. Logo, o trabalho tem como objetivo desenvolver nanofibras de PHBV como carreadoras do fármaco Flunixinina para o controle de inflamações em bovinos, através das técnicas de eletrofiação e fiação por sopro em solução, e comparar as propriedades obtidas entre tais técnicas.

Materiais e métodos

Materiais: Os materiais usados são o poli(3-hidroxi-butarato-co-3-hidroxi-valerato) (PHBV) (NatureWorks), Fármaco Flunixinina meglumina (Sigma) e solvente isofluoropropanol (HFIP) (Sigma).

Métodos: Inicialmente, foram preparadas soluções contendo 8% (m/v) de PHBV em HFIP. O fármaco Flunixinina meglumina foi adicionado às soluções de PHBV nas proporções de 5, 10 e 20% (m/m). As condições empregadas durante a eletrofiação das amostras foram 25 KV de tensão, 12 cm de distância e 0,4 mL de vazão. As condições empregadas durante a fiação por sopro das amostras foram 0,4 MPa de ar comprimido, 12 cm de distância e 7,2 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ usando um sistema de fiação por sopro composto por dois canais concêntricos com diâmetro de 0,5 mm e comprimento de 2 mm. A morfologia das fibras foi observada utilizando um microscópio eletrônico de varredura (MEV), modelo DSM 960

Zeis, após recobrimento com ouro da superfície das amostras com o auxílio de um metalizador (Balzer, SCD 050). A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC, TA Instruments, modelo Q 100) foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, a uma vazão de 80 mL/min. Todas as amostras foram aquecidas de 0^o a 180^oC a uma taxa de varredura de 10^oC/min, utilizando placas de alumínio.

Resultados e discussão

MEV: A Fig 1 mostra as nanofibras de PHBV obtidas por eletrofiação, contendo o fármaco Flunixinina meglumina em diferentes teores.

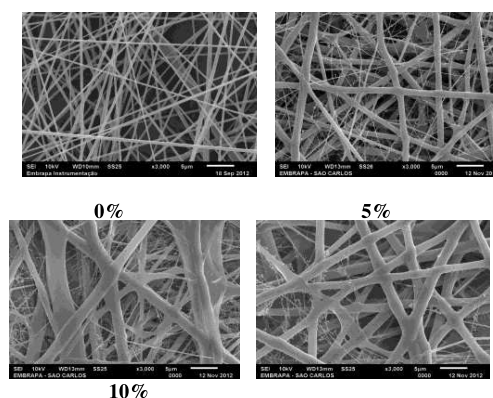


Fig.1. Nanofibras de PHBV+Flunixinina meglumina obtidas por eletrofiação.

Observa-se na Fig 1 que as nanofibras de PHBV apresentam morfologia uniforme com diâmetro de aproximadamente 500nm evidenciando então a eficiência na formação das nanofibras de PHBV pelo processo de eletrofiação.

A Fig 2 mostra as nanofibras de PHBV obtidas por fiação por sopro, contendo o fármaco Flunixinina meglumina em diferentes teores (5, 10 e 20%).

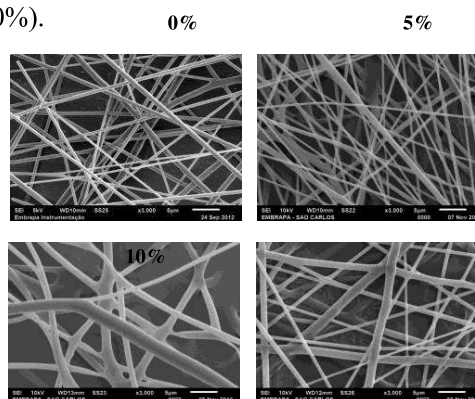


Fig. 2. Nanofibras de PHBV+ Flunixinina meglumina obtidas por fiação por sopro.

Observa-se na Fig 2 que as nanofibras de PHBV apresentam morfologia uniforme com diâmetro de aproximadamente 500nm evidenciando então o sucesso na formação das

nanofibras de PHBV pelo processo de fiação por sopro. A tabela 1 mostra a comparação entre os valores dos diâmetros das nanofibras de PHBV (contendo o fármaco Flunixinina meglumina) obtidas tanto pelo processo de eletrofiação quanto pelo processo de fiação por sopro.

Tab.1 Diâmetro médio das nanofibras (nm).

| Amostras | 0% | 5% | 10% | 20% |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Flunixinina | Flunixinina | Flunixinina | Flunixinina |
| Nanofibras PHBV eletrofiadas | 246 ±152 | 432 ± 51 | 660 ±70 | 503 ±35 |
| Nanofibras PHBV fiadas por sopro | 290 ±105 | 245 ±107 | 564 ± 198 | 373 ± 166 |

As nanofibras obtidas pelo processo de fiação por sopro apresentaram diâmetros menores comparadas às nanofibras obtidas por eletrofiação.

DSC: A tab 2 faz uma comparação entre comportamento térmico das nanofibras de PHBV+Flunixinina meglumina obtidas por eletrofiação e fiação por sopro.

Tab. 2 - Propriedades térmicas das nanofibras de PHBV+Flunixinina meglumina eletrofiadas e fiadas por sopro.

| Amostras | Técnicas | T _{m2} (°C) | T _c (°C) | X _c (%) |
|---------------|----------|----------------------|---------------------|--------------------|
| PHBV Puro | Elet. | 162 | - | - |
| | SBS | 160 | - | - |
| PHBV+5% Flun | Elet. | 158/142 | - | - |
| | SBS | 153/140 | 42 | 24 |
| PHBV+10% Flun | Elet. | 153/142 | - | - |
| | SBS | 140/127 | 47 | 23 |
| PHBV+20% Flun | Elet. | 150/140 | - | - |
| | SBS | 136/132 | 43 | 20 |

Pode-se notar que à medida que o fármaco foi incorporado em proporções diferentes nas nanofibras de PHBV, a T_{m2} foi diminuindo para ambas as técnicas, isto quer dizer que o fármaco pode estar atuando como um plastificante e consequentemente melhorando a flexibilidade das nanofibras. Além disso, comparando os valores entre as técnicas, observa-se que por SBS os valores de T_{m2} foram menores que os por eletrofiação. Além do mais, a técnica de SBS apresentou picos de cristalização, enquanto que a eletrofiação não. Isto pode estar associado ao

próprio processo de evaporação do solvente e de orientação de cadeia que em cada processo é diferente. De um modo geral, as propriedades das nanofibras produzidas por eletrofiação e fiação por sopro estão muito próximas, o que confirma a eficiência na produção de novos sistemas de liberação controlada pela técnica de fiação por sopro em solução.

Conclusões

A fiação por sopro mostrou-se uma técnica tão eficiente para a produção de novos sistemas de liberação controlada de fármacos quanto à técnica de eletrofiação. Diâmetros menores das nanofibras foram alcançados por fiação por sopro em comparação aos da eletrofiação. A adição do fármaco flunixinina meglumina melhorou as propriedades térmicas e de flexibilidade das nanofibras de PHBV para ambas as técnicas.

Agradecimentos

CNPQ (Processo N^o163161/2011-9 Pós-Doutorado Júnior (PDJ), FINEP, EMBRAPA – FAPESP (Processo N^o2010/19860-1) e CAPES.

Referências

- BHARDWAJ, N.; KUNDU, S.C. *Biotechnology Advances* 28, p. 325-347, 2010.
- CARMINATTI, C.A. Copolímeros de 3-Hidroxi-butirato-co-3-Hidroxi-valerato (PHBV) produzidos por *Chromobacterium Violaceum*. Tese de Doutorado. Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- CARTER, H.; LUTTINGER, M.; GARDNER, D.L. *Journal of Controlled Release* 8, p. 15-22, 1988.
- KENAWY, E.R.; FOUAD, I.A-H.; MOHAMED, H.E-N.; WNEK, G.E. *Materials Chemistry and Physics* 113, p. 296-302, 2009.
- LIANG, D.; HSIAO, B.S.; CHU, B. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59, p. 1392-1412, 2007.
- MEDEIROS, E.S.; GLENN, G.M.; KLAMCZYNSKI, A.P.; ORTS, W.J.; MATTOSO, L.H.C. *Journal of Applied Polymer Science* 113, 2322, 2009.
- SILVA, L.C.A. Dissertação de Mestrado. Obtenção e caracterização de nanocompósitos à base de Polihidroxialcanoato / Atapulgita. Departamento de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2008.
- PAPKOV, M.S.; AGASHI, K.; OLAYE, A.; SHAKESHEFF, K.; DOMB, A.J. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59, p. 187-206, 2007.