



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO QUÍMICA BACHARELADO

Gildo Formento Filho

Desenvolvimento de matrizes eletrofiadas baseadas em poli(vinil)álcool e quitosana
para uma possível liberação transbucal do benznidazol

Gildo Formento Filho

Prof. Dr. Alexandre Luis Parize

Dr. Rodrigo Henrique Saatkamp

Florianópolis
Dezembro/2023

Gildo Formento Filho

Desenvolvimento de matrizes eletrofiadas baseadas em poli(vinil)álcool e quitosana
para uma possível liberação transbucal do benznidazol

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao
curso de Química Bacharelado do Centro de
ciências físicas e matemáticas da Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito parcial
para a obtenção do título de Bacharel em química

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Luis Parize
Coorientador: Dr. Rodrigo Henrique Saatkamp

Florianópolis
Dezembro/2023

Filho, Gildo Formento

Desenvolvimento de matrizes eletrofiadas baseadas em poli(vinil)álcool e quitosana para uma possível liberação transbucal do benznidazol / Gildo Formento Filho ; orientador, Alexandre Luis Parize, coorientador, Rodrigo Henrique Saatkamp, 2023.

61 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Graduação em Química - Bacharelado, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. Eletrofiação. 3. Poli(vinil)álcool. 4. Quitosana. 5. Benznidazol. I. Parize, Alexandre Luis . II. Saatkamp, Rodrigo Henrique . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. IV. Título.

Gildo Formento Filho

Desenvolvimento de matrizes eletrofiadas baseadas em poli(vinil)álcool e quitosana para uma possível liberação transbucal do benznidazol

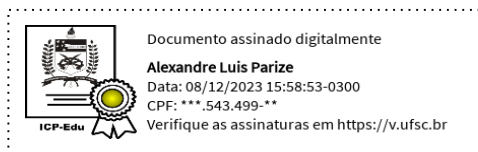
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em química e aprovado em sua forma final pelo Curso de química

Florianópolis, 01 de dezembro de 2023.



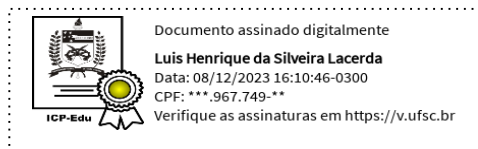
Coordenação do Curso

Banca examinadora



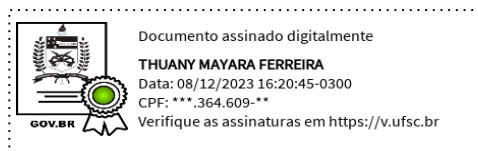
Prof. Alexandre Luis Parize, Dr.

Orientador



Prof. Luis Henrique da Silveira Lacerda, Dr.

UFSC



Thuany Mayara Ferreira, Dr.a

UFSC

Florianópolis, 2023.

AGRADECIMENTOS

A minha família, pais Gildo Formento e Maria de Lourdes da Rosa Formento, irmã Jessica Formento por todo o amor e carinho que me deram durante todos esses meus anos de vida, e por serem os responsáveis pela minha criação me incentivando diariamente a me superar, tornando-me uma pessoa melhor.

Ao prof. Dr. Alexandre L. Parize por ter sido um excelente orientador, e todos os ensinamentos que ele me deu durante este período de conclusão de curso. Assim como, é um ser humano muito atencioso, perspicaz e paciente.

Ao M.Sc. Rodrigo Henrique Saatkamp pelas orientações, paciência, e por todas as lições/ideias que ele teve durante o desenvolvimento deste projeto.

Aos meus colegas do POLIMAT, que me acolheram e servem de inspiração para me tornar um excelente profissional futuramente.

Aos meus três melhores amigos Eric Martis, Luis Eduardo, e Jonathan F. Kunts por terem minha total confiança e pela nossa amizade de anos.

A minha namorada Leticia Pacheco Xavier pelo nosso amor, relacionamento e parceria neste período.

Ao departamento de química e aos professores, por todo apoio e estrutura fornecidos durante a formação

Ao CNPq pela bolsa de iniciação científica e suporte financeiro no projeto desenvolvido, e a CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

A doença de chagas (DC) está classificada dentro das doenças negligenciadas tropicais, a qual afeta milhões de pessoas pelo mundo todo, principalmente nas regiões tropicais do nosso planeta. A manifestação desta doença ocorre inicialmente na fase aguda, podendo ser confundida com uma gripe comum, como também nesta mesma fase pode ser assintomática. Caso não identificada ou tratada, a doença de chagas aguda (DCA) pode se agravar fazendo com que o enfermo entre na fase crônica da doença (DCC). O principal fármaco disponível no Brasil para o tratamento da (DC) é o benznidazol (BNZ), o qual apresenta uma eficiência moderada na fase aguda e baixa na fase crônica. Devido sua forma de administração oral, os efeitos negativos ao sistema gastrointestinal deste fármaco levam a descontinuidade do respectivo tratamento. Assim, este trabalho tem como objetivo propor uma rota alternativa para administração do fármaco que minimize estes efeitos colaterais. Dentre as opções estudadas para a liberação do fármaco, optou-se pela administração transbucal com a utilização de matrizes eletrofiadas a base de poli(vinil)álcool (PVA) e quitosana (QTS), através do processo físico-químico de eletrofiação. Os testes realizados mostraram que estas fibras apresentam uma alta solubilidade em água e uma boa adesão a superfícies úmidas, bem como na epiderme humana, pois os polímeros selecionados para este estudo apresentam uma boa biocompatibilidade. Foi observado microscopicamente que as fibras eletrofiadas, as quais compõem as matrizes apresentaram diferentes características morfológicas, visuais e físicas. Por fim, o BNZ apresentou-se disperso nas matrizes eletrofiadas, o qual houve uma possível interação com o grupo funcional imidazol do fármaco com os grupos hidroxila presentes nas matrizes poliméricas estudadas.

Palavras-chave: Doença de chagas; Benzonidazol; Fibras eletrofiadas.

ABSTRACT

Chagas disease (CD) is classified among the neglected tropical diseases, which affects millions of people around the world, especially in the tropics in our planet. The manifestation of this disease initially occurs in the acute phase, and can be mistaken as a common cold, as well as being asymptomatic in this phase. If not identified or treated, acute Chagas disease (ACD) can worsen, causing the patient to enter the chronic phase of the disease (CCD). The main drug available in Brazil is benznidazole (BNZ), which is moderately effective in the acute phase and poorly effective in the chronic phase. The oral administration form of this drug can cause some side effects, and the most common among them are problems in the gastrointestinal tract, which makes people stop the treatment. Therefore, the main objective of this work is to provide an alternative route, that can minimize the side effects of BNZ. Among of all alternatives options studied for an alternative route for the drug, the transbuccal release of BNZ using electrospun matrices based on poly(vinyl)alcohol (PVA) and chitosan (QTS) through the physicochemical process of electrospinning. The tests showed that these fibers have high water solubility and good adhesion to wet surfaces and human skin, as the polymers selected for this study have good biocompatibility. It was observed microscopically that the fibers that compose the matrices had different morphologies and visual/physical characteristics. Finally, the drug was dispersed in the electrospun matrices and there was a possible interaction between the drug's functional group (imidazole) and the hydroxyl groups present in the polymer matrices studied.

Keywords: Chagas disease; Benznidazole; Electrospun fibers

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura molecular do benzonidazol.....	17
Figura 2. Representação esquemática da técnica de eletrofiação	19
Figura 3. Representação vertical e horizontal do processo de eletrofiação	20
Figura 4. Representação visual do cone de Taylor	21
Figura 5. Representação da estrutura molecular dos monômeros do PVA.....	22
Figura 6. Representação da estrutura primária da quitosana	23
Figura 7. Eletrofiador Hsensor.....	26
Figura 8. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B I)	36
Figura 9. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B II)	38
Figura 10. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B III)	38
Figura 11. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B IV)	39
Figura 12. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B V)	41
Figura 13. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B VI).....	41
Figura 14. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B VII)	42
Figura 15. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B VIII)	42
Figura 16. Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (IX).....	43
Figura 17. Microscopias eletrônicas de varreduras para (B I) nas distâncias de trabalho de 20 cm (A), 15 cm (B), e 10 cm (C) para a tensão fixa de 16 Kv	44
Figura 18. Microscopias eletrônicas de varreduras para fibras eletrofiadas de (B I) para as tensões de 14 kV (A), 15 kV (B) e 16 kV (C) com a distância de trabalho fixa em 15 cm.....	47
Figura 19. Microscopias eletrônicas de varreduras para (B II , B IV, B V e BVI).....	49
Figura 20. Microscopias eletrônicas de varreduras para (B VIII, B IX).....	51
Figura 21. Espectros de FTIR via ATR para (B I , B II , B III, B V ,BVI).....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros do eletrofiador: Distância de trabalho	28
Tabela 2. Parâmetros do eletrofiador: Tensão de alta voltagem.....	29
Tabela 3. Composições das amostras analisadas.....	30
Tabela 4. Análise física e visual das principais matrizes eletrofiadas	33
Tabela 5. Fibras eletrofiadas obtidas nas resoluções de (640x480) e (1920x1080) para (B I).....	35
Tabela 6. Fibras eletrofiadas obtidas nas resoluções de (640x480) e (1920x1080) para (B II, B III, B IV)	37
Tabela 7. Fibras eletrofiadas obtidas nas resoluções de (640x480) e (1920x1080) para (B V, B VI, B VII, B VIII, B IX)	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNZ - Benznidazol

DC - Doença de Chagas

DCA - Doença de Chagas Aguda

DCC - Doença de Chagas Crônica

FTIR - *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

Log P - Coeficiente de partição

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

T.Cruzi - *Trypanosoma Cruzi*

QTS - Quitosana

PVA - Poli(vinil)álcool

r(GO) - Óxido de grafeno reduzido

OMS - Organização mundial de saúde

DTN - Doenças tropicais negligenciadas

EVA - *Ethylene Vinyl Acetate*

B I - Solução precursora com proporção de 100 %PVA

B II - Solução precursora com proporções de 50% PVA/50%QTS

B III - Solução precursora com proporções de 70% PVA/30% QTS

B IV - Solução precursora com proporções de 30% PVA/70% QTS

B V - Solução precursora com proporções de 100% PVA com BNZ

B VI - Solução precursora com proporções de 70% PVA/30% QTS com BNZ

B VII - Solução precursora com proporções de 100% PVA com BNZ e acetona

B VIII - Solução precursora com proporções de 70% PVA/30% QTS com BNZ e acetona

B IX - Solução precursora com proporções de 50% PVA/50%QTS com BNZ e acetona

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO LITERÁRIA	14
2.1. DOENÇA DE CHAGAS	14
2.1.1. Sintomas da doença de Chagas	15
2.2. BENZNIDAZOL	16
2.2.1. Características físico-químicas do benznidazol	17
2.3. ELETROFIAÇÃO	19
2.4. POLI (VINIL) ÁLCOOL	21
2.5. QUITOSANA	23
3. OBJETIVOS	25
4. METODOLOGIA	26
4.1. MATERIAIS	26
4.2. MÉTODOS	26
4.2.1. Eletrofiador Hsensor	26
4.2.2. Metodologia de preparo da fibra de PVA, QTS, PVA/QTS, e com BNZ	29
4.3. CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS OBTIDOS	31
4.3.1. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	31
4.3.2. Microscopia Ótica	31
4.3.3. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	32
4.3.4. Ângulo de contato	32
4.4. SEGURANÇA NO LABORATÓRIO E TRATAMENTO DE RESÍDUOS	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1 ANÁLISES VISUAIS E FÍSICAS DAS MATRIZES ELETROFIADAS	33

5.2. ANÁLISES MORFOLÓGICAS COM MICROSCÓPIO ÓPTICA	34
5.3. ANÁLISES DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	43
5.3.1. Análise da distância de trabalho para a eletrofiação	43
5.3.2. Análise da tensão elétrica adequada para a eletrofiação	45
5.3.3. Análise morfológica das amostras em diferentes proporções de PVA e QTS B II, B III, B V e BVI	48
5.3.4. Análise morfológica das amostras B VIII, B IX.....	51
5.4. ANÁLISE POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	52
5.5. ANÁLISE DO ÂNGULO CONTATO	54
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS.....	57

1 INTRODUÇÃO

Atualmente no Brasil, o benznidazol (BNZ) é o principal fármaco utilizado e que apresenta melhor eficácia no tratamento da Doença de Chagas (DC), originada do protozoário *Trypanosoma cruzi* da espécie *T. cruzi*.

O tratamento consiste, portanto, na administração do BNZ através da rota oral, onde a dose recomendada para adultos é de 5 mg/kg/dia para comprimidos de 100 mg. Por conseguinte, o seu uso pediátrico é de 5 a 10 mg/kg/dia para comprimidos de 12,5 mg, ambos em um período de tempo de sessenta dias.

De acordo com a secretaria da saúde o uso oral de benznidazol é válido para pacientes na fase aguda e crônica. Entretanto, os efeitos colaterais deste fármaco atingem cerca de 25 a 30% dos seus pacientes. As reações adversas como: dermatopatia alérgica, depressão da medula óssea, e polineuropatia periférica, bem como sua contraindicação às gestantes e lactantes, ocasionam a descontinuidade ou abandono do tratamento.

Assim, diante dos efeitos colaterais importantes, no quesito farmacológico e de tratamento, tornou-se interessante o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas que além de melhorar a solubilidade do fármaco, diminuam a dose diária do tratamento e, ainda, propiciem alternativas no tratamento do paciente, minimizando os efeitos colaterais.

Dentre as vias de absorção de fármacos conhecidas, a administração transbucal do BNZ pode ser uma forma promissora para minimizar os efeitos colaterais (gastrointestinais), haja vista que a rota utilizada evita o metabolismo pré-sistêmico e possui uma alta permeabilidade. A via sublingual também poderia ser uma opção, porém, diante da dose recomendada, poderá apresentar risco de toxicidade. O presente projeto, portanto, tem a finalidade de gerar novas formulações a base de quitosana e poli (vinil) álcool com o BNZ, para oferecer uma rota alternativa para a aplicação do benznidazol no tratamento da doença de chagas. Registra-se, também, que as formulações de interesse no projeto serão desenvolvidas pela técnica de eletrofiação, resultando em matrizes eletrofiadas baseadas poli(vinil)álcool e quitosana, com características muco adesivas, permitindo uma possível liberação transbucal, reduzindo os efeitos colaterais causados pelo fármaco na forma como é administrado atualmente.

2 REVISÃO LITERÁRIA

2.1 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas (DC), conhecida como a “doença do coração crescido” foi descoberta pelo cientista brasileiro Carlos Chagas em 1909. Responsável por mais de dez mil mortes anuais reportadas, esta enfermidade está predominantemente localizada na América latina e central, que se estende desde a Patagônia até o Sul do Estados Unidos. Por este motivo, esta infecção foi integrada à lista das doenças tropicais negligenciadas (DTN) segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹

Portanto, em um ambiente tropical, o clima e a temperatura favorecem a existência de diversos seres vivos, como pequenos mamíferos, aves, répteis, e invertebrados, os quais vivem em uma interação biológica.¹

Assim, o invertebrado da espécie *triatoma infestans*, comumente conhecido como “barbeiro” silvestre, também habita estas regiões tropicais, sendo o principal transmissor do protozoário flagelado *trypanosoma cruzi*.² O trypanosoma ou *T.Cruzi* é o agente etiológico da doença de chagas, logo depende de um hospedeiro para sua sobrevivência, o qual se manifesta na forma infectante no sangue destes invertebrados e na forma amastigota nos tecidos dos mesmos.²

Com o avanço da industrialização das terras americanas, houve o contato direto entre o ser humano e o barbeiro, dessa forma o tripanossoma começou a se manifestar em nossa sociedade, e se faz presente até os dias atuais.²

A forma mais comum de transmissão é pelas fezes do “barbeiro”. Desse modo, ele defeca sob a epiderme do indivíduo no mesmo local que o inseto suga o sangue, assim como a picada provoca coceira facilitando a entrada do parasita no organismo.³ Por conseguinte, o segundo meio de transmissão mais comum é pela transfusão de sangue, a qual ocorre pela transfusão de um doador infectando (assintomático).² Assim como, existem outros meios de transmissão para a DC, como a transmissão pela mucosa dos olhos, nariz, boca, e feridas, ou cortes expostos na pele. Assim como, a transmissão pode ocorrer por transfusão de sangue de um doador portador da doença, ou por uma transmissão vertical via placenta (mãe para filho), e até mesmo da ingestão de alimentos contaminados.¹

2.1.1. Sintomas da doença de Chagas

A doença de Chagas pode se manifestar como infecção congênita (nascidos com a doença) como também, possui a sua fase aguda (DCA) e crônica (DCC).⁴

A doença de chagas aguda (DCA) pode ser sintomática, ou assintomática, e é caracterizada por ser de rápida duração, elevada parasitemia e normalmente autolimitada. Os sintomas nesta fase se apresentam sem uma causa específica, e podem ser confundidos inicialmente com outros casos clínicos, pois os sintomas primordiais da DCA são febre, mal-estar, inchaço nos olhos, inflamação nos gânglios, aumento do fígado e do baço, durante um período médio de tempo de de três a oito semanas.⁵

Logo, a DCA pode demonstrar casos clínicos mais graves, como meningoencefalite, especialmente em lactente ou em imunodeprimidos (reativação), assim como a fase aguda por transmissão oral pode apresentar outros quadros clínicos, como hemorragia digestiva, exantema cutâneo e dilatação cardíaca - sendo o agravante com maior índice de mortalidade para a DCA.⁶

A DCC, também pode se ratificar na sua forma cardíaca, onde o paciente pode apresentar quadros clínicos de miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), representando 30 % dos casos de DCC e o maior causador de mortes pela fase crônica da doença. A forma digestiva da DCC, refere-se no comprometimento do aparelho digestivo, podendo progredir para um megacólon (dilatação abrupta intestino grosso) e/ou megaesôfago (alterações nos músculos do esôfago), simbolizando 10 % de todos os casos crônicos.⁶

Portanto, caso o enfermo não realize nenhum tratamento durante a fase aguda, por negligência médica, ou por ser assintomático, a doença pode avançar para a sua fase crônica. Nesta fase, a doença é de evolução lenta e baixa parasitemia, onde seus sintomas são insuficiência cardíaca, megacólon e megaesôfago.⁷ A DCC inicialmente se manifesta de forma assintomática, denominada forma crônica indeterminada (FCI), onde o paciente pode permanecer com a doença durante a sua vida inteira sem apresentar comprometimento sistêmico, ou pode ocorrer no agravamento da doença

em um período indeterminado de sua vida. Assim, é aconselhável, que pacientes com FCI façam um seguimento clínico e eletrocardiográfico anualmente.⁷

Segundo o Ministério da Saúde o único fármaco utilizado preventivamente é o benzonidazol, o qual deve ser administrado sob orientação médica podendo atuar na fase aguda, crônica e infecção congênita.

2.2. BENZNIDAZOL

O benznidazol (BNZ) é a primeira opção de fármaco no Brasil para o tratamento da DC, devido a sua maior disponibilidade, maior experiência com o fármaco e estudos contínuos referentes ao BNZ.⁶ Assim, este composto está incluso na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), onde a sua distribuição é feita pelo Ministério da Saúde, mediante a solicitação das Secretarias Estaduais de Saúde (SES) no Sistema de Informação de Insumos Estratégicos (SIES).⁶ Atualmente, apenas o LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes) detém a tecnologia de fabricação do Benznidazol, com tecnologia recebida do laboratório Roche, para a produção e distribuição nacional e, sobretudo, no mercado externo, do Benznidazol.⁵

O tratamento com BNZ auxilia na redução da possibilidade de transmissão por tripanossoma, viabilizando a cura de acordo com a faixa etária e clínica da doença. Logo, a forma usual de ser administrado é por via oral (comprimidos), sendo eficaz para os casos de infecção congênita (nascidos com a doença), fase aguda e baixa eficácia na fase crônica da DC.⁷

Portanto, a dose recomendada para adultos é de 5 a 7 mg de BNZ por quilograma (kg) massa corporal do paciente para comprimidos de 100 mg, duas vezes ao dia (intervalo de 12 horas), após a refeição, em um período de tempo de 30 - 60 dias intermitentes tanto na fase aguda, como crônica.⁵

Dessa forma, no uso pediátrico (crianças com menos de doze anos de idade) a condução do tratamento mais usual é de 5 - 10 mg/kg/dia com comprimidos de 12,5 mg, também duas vezes ao dia e após uma refeição, durante 30 a 60 dias consecutivos. É recomendado, neste caso, que o comprimido seja dissolvido em 5 a 10 mL de água ou suco de preferência em um copo medidor para uso imediato do fármaco.⁵

Para compreender a eficiência do BNZ na infecção congênita, alguns estudiosos na área da saúde realizaram um experimento com 111 crianças recém-nascidas diagnosticadas com infecção congênita na Bolívia, as quais foram medicadas com BNZ. Desse modo, a prescrição médica para 59 dessas 111 crianças recém-nascidas foi utilizado 2,5 mg/kg duas vezes por dia por 60 dias, enquanto as outras 52 com 7,5 mg/kg uma vez ao dia por 30 dias. Por fim, todos os testes parasitológicos negativaram antes do nono mês de tratamento. ⁵

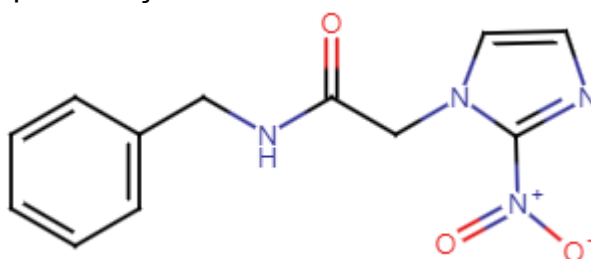
Assim, no caso do BNZ a frequência de efeitos colaterais afeta cerca de 53% de seus pacientes. Dessa forma, os efeitos colaterais mais comuns são parestesias (10,3%), artralgias (8,1%) e intolerância gastrointestinal (13,3%). São frequentes, também dermatites e *rash* cutâneo (30 a 44%) e alopecia (0,9%), normalmente quando estes efeitos colaterais são apresentados não é necessário a interrupção imediata no tratamento. ⁷

Entretanto, alguns pacientes podem apresentar algumas adversidades mais severas com o uso de BNZ, como depressão da medula óssea (diminuição na capacidade de gerar células sanguíneas). Por conseguinte, polineuropatia periférica, a qual desregula vários nervos periféricos do corpo, fazendo com que o indivíduo perca as suas funções motoras e sensibilidade total ou parcial. ⁷

2.2.1 Características físico-químicas do benznidazol

O benznidazol é denominado pela IUPAC como o 2-nitro-N-(fenilmetil)-1H-imidazol-1-acetamida, sua fórmula molecular ($C_{12}H_{12}N_4O_3$), massa molecular (260,25 g mol⁻¹), ponto de fusão (188 – 190°C). A sua fórmula estrutural (Figura 1), mostra que o BNZ é um composto aromático, constituído por um grupo amida, um grupo imidazol, e um grupo nitro. ⁸

Figura 1. Representação da estrutura molecular do benznidazol.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

O processo de biorredução do grupo nitro (NO_2) é o um dos responsáveis pela ação farmacológica deste composto, logo ele induz a produção de radicais livres, gerando uma desestabilização celular através do aumento do nível de radicais livres em nosso metabolismo, conseqüentemente há um aumento temporário da permeabilidade do fármaco para o combate parasitário da DC.²³

O grupo imidazol presente na molécula de BNZ é um N-heterocíclo de cinco membros com dois átomos de nitrogênio, apresentando tautomerismo. Logo, ele também apresenta propriedades antiprotozoária, influenciando no processo oxidativo celular pela geração de radicais livres. Os efeitos colaterais mais notórios da molécula de BNZ são consequência destes dois grupos (nitro e imidazol).¹⁰

Por conseguinte, o BNZ é um composto hidrofóbico, pois sua estrutura molecular é predominantemente apolar, logo sua solubilidade em água é de ($0,4 \text{ mg.mL}^{-1}$).⁸ Como também, apresenta uma solubilidade muito baixa para outros solventes, como hexano ($0,141 \text{ mg.mL}^{-1}$), fluído gástrico ($0,236 \text{ mg.mL}^{-1}$), devido a diferença de polaridade, sendo ligeiramente solúvel a solventes apolares, como metanol ($13,078 \text{ mg.mL}^{-1}$), acetona ($30,55 \text{ mg.mL}^{-1}$), e acetonitrila ($24,741 \text{ mg.mL}^{-1}$).⁸

Desse modo, o coeficiente de partição ($\log P$) é um parâmetro físico-químico, o qual quantifica de forma relativa a afinidade de uma molécula de acordo com suas fases lipídicas e aquosas sem ionização. Este parâmetro auxilia a mensurar a eficiência da bioatividade de um composto.²¹

Assim, o fator $\log P$ pode ser afetado por alguns fatores, como solubilidade aquosa, ligação a enzimas metabólicas, interação com enzima e receptor, e permeabilidade. O valor de $\log P$ do BNZ na literatura é aproximadamente 0,7, podendo variar de acordo com o solvente. Logo, para que uma substância apresente uma boa permeabilidade o seu $\log P$ precisa ser maior que 1,7.²¹

Portanto, diante destas características citadas sobre o BNZ se faz necessário a implementação de alguma técnica laboratorial para solucionar esta problemática farmacológica com o objetivo de gerar uma administração transbucal, evitando os efeitos adversos gastrointestinais do BNZ, o qual é responsável por 30% dos abandonos no tratamento da DC. Portanto, a técnica de eletrofiação se mostra eficiente para esta problemática, pois este processo é fundamentado na geração de fibras poliméricas, as quais se incorporaram nos fármacos, alterando as suas propriedades intrínsecas, gerando uma rota alternativa para liberação do fármaco de interesse. No caso do BNZ, este método irá auxiliar no aumento da solubilidade e

permeabilidade do composto, e possibilitando na liberação muco adesiva deste fármaco através de matrizes eletrofiadas compostas por QTS e PVA.

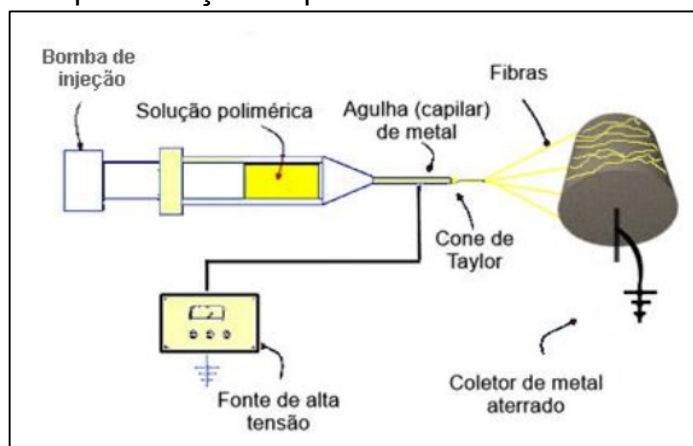
2.3 ELETROFIAÇÃO

Eletrofiação, ou fiação eletrostática é um método simples e eficaz, o qual baseia-se na confecção de fibras poliméricas em escala nanométricas. Desse modo, nos estágios iniciais deste processo utiliza-se polímeros puros ou contendo aditivos químicos para a formação da solução precursora, gerando como produto fibras eletrofiadas.^{11,12}

Logo, a versatilidade deste processo no ramo da tecnologia potencializa o desenvolvimento de sensores, dispositivos hemostáticos, curativos e na elaboração/incorporação de fármacos.^{11,12}

A instrumentação do processo de eletrofiação (Figura 2) consiste em uma fonte de alimentação de alta tensão, uma bomba de injeção, uma solução polimérica ou precursora, seringa com agulha, ou ponteira metálica, coletor ou anteparo de metal, sendo este fixo, ou rotativo.¹¹

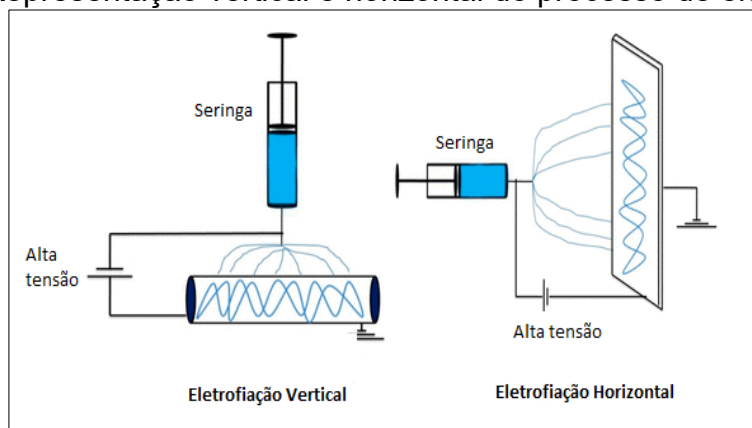
Figura 2. Representação esquemática da técnica de eletrofiação.



Fonte: Oliveira, 2016.

O processo de eletrofiação pode ser realizado na configuração horizontal, ou vertical (Figura 3). A eletrofiação horizontal foi a escolhida para a realização deste projeto, pois apresenta menor probabilidade de formar gotas sob as fibras poliméricas, que acarretam a deformação das fibras poliméricas, tornando-as inviáveis para análise e para incorporação do fármaco desejado.¹³

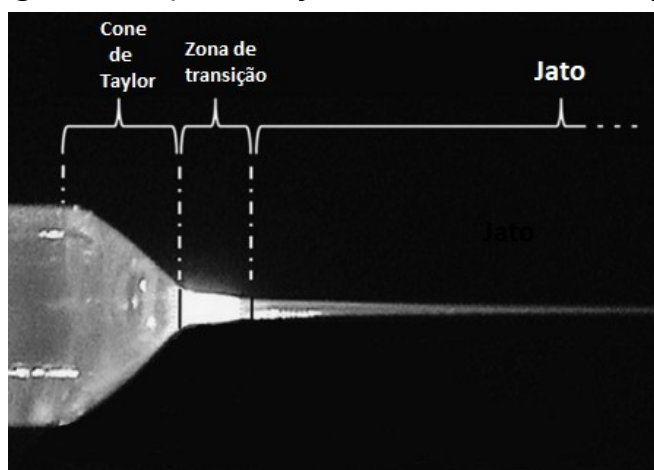
Figura 3. Representação vertical e horizontal do processo de eletrofiação



Fonte: Adaptado de Sankar et al., 2020

A metodologia deste processo resume-se na adição da solução precursora (mistura polimérica) dentro da seringa de ponteira metálica de diâmetro específico, logo é aplicada uma tensão de alta voltagem (0 – 30 kV), atuando como um eletrodo. Nota-se, que a distância de trabalho do bocal até o contra eletrodo deve ser entre 10 e 20 cm, dependendo do material selecionado. Por conseguinte, a tensão aplicada deve gerar um campo elétrico com força suficiente, que permita com que as forças eletrostáticas superem a tensão superficial da solução precursora, gerando o cone de Taylor. Figura 4.^{13, 20}

O cone de Taylor é um fenômeno físico-químico, que se inicia com a formação de uma gotícula polimérica da solução precursora na extremidade do capilar da ponteira metálica, consequência do campo elétrico aplicado dentro do processo de eletrofiação, que ocorre dentro de uma distância de trabalho específica. Por conseguinte, as cargas eletrostáticas produzidas na ponteira metálica devem ser suficientes para superar a tensão superficial da solução precursora em questão, dessa forma uma gotícula polimérica carregada começa a adquirir um formato pontiagudo, parecido com um cone, chamado de cone de Taylor. Após isso, quando a tensão superficial da solução precursora é superada pela tensão elétrica aplicada um jato polimérico carregado é expelido no limiar do cone do Taylor, sendo este projetado diretamente até o anteparo metálico, consequência das forças atrativas presentes no campo elétrico aplicado.^{13, 20}

Figura 4: Representação visual do cone de Taylor

Fonte: Adaptado de Khalil et al., 2013

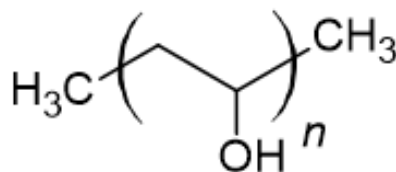
Assim, alguns parâmetros físico-químicos são cruciais para se obter uma solução precursora adequada, como viscosidade (determina o tamanho e o aspecto morfológico do material fibroso, logo a solução polimérica deve apresentar uma baixa viscosidade para evitar uma irregularidade morfológica das fibras, e o não entupimento da ponteira metálica), tensão superficial (determina se a solução precursora irá gerar grânulos, bolhas ou fibras frisada), massa molecular (polímeros com massa molecular elevada são mais propensos a gerar fibras com diâmetro adequado, como também na formação dos emaranhados). Condutividade (O aumento da condutividade elétrica da solução precursora é significativamente diminuído pelo diâmetro da fibra).¹³

A escolha do polímero adequado é essencial. Logo, é recomendado a utilização de polímeros hidrossolúveis, como poli(vinil)álcool (PVA), poli(óxido de etileno) (PEO) e polivinilpirrolidona (PVP), e alguns dos polímeros organossolúveis, como poliamida (PA), policarbonato (PC) e poliácrlonitrila (PAN).¹³

2.4 POLI(VINIL)ÁLCOOL (PVA)

O Poli(vinil)álcool, é um polímero sintético, o qual é obtido industrialmente através da hidrólise alcalina do poli(acetato de vinila). Desse modo, seus monômeros (Figura 5) com fórmula molecular $(C_4H_{10}O)_n$ apresentam uma boa solubilidade em água, consequência do grupo hidroxila (OH) em sua estrutura molecular, possibilitando-o de realizar ligações de hidrogênio com a água.²⁴

Figura 5. Representação estrutural molecular dos monômeros de PVA



Fonte: Elaborado pelo Autor, 2023

Por conseguinte, devido a sua biocompatibilidade o PVA é preferência em pesquisas científicas na fabricação de hidrogéis, componentes artificiais para órgãos e tecidos humanos, fibras nanométricas, e para a liberação de fármacos através de processos físico-químicos, por exemplo, a eletrofiação.²⁰

Em consequência disso, algumas pesquisas foram feitas sob PVA e eletrofiação. Logo, um estudo realizado com eletrofiação utilizando PVA (Mw 89.000-98.000, 99+% hidrolisado), e óxido de grafeno reduzido (rGO) (estabilizado 1% com poli(4 - estireno sulfonato de sódio, 10 mg.mL⁻¹ de dispersão) para comparar influência da velocidade do coletor rotativo com o anteparo fixo sobre a morfologia das fibras de PVA/(rGO).²⁰ Os pesquisadores concluíram, que os melhores parâmetros para o coletor rotativo foi uma distância de trabalho de 20 cm, tensão de alta voltagem de 20 kV, vazão da solução polimérica de 0,5 mL.h⁻¹ e a velocidade do coletor rotativo de 200 rpm.²⁰

Por conseguinte, em outro estudo eletrofiaram soluções de PVA/ água em diferentes graus de polimerização (Pn = 1700 e Pn = 7000) variando alguns parâmetros, como concentração, distância de trabalho e tensão aplicada. Logo, foi observado que o PVA de maior massa molar seria melhor para formar fibras.²⁵

Uma outra pesquisa, a qual houve a variação do grau de hidrólise e a adição de cloreto de sódio, eletrofiaram PVA em uma solução aquosa de 0,2% m/v do sal. Os pesquisadores concluíram que com o aumento da condutividade elétrica, acarretou na diminuição do diâmetro das fibras. Observaram também, a presença de partículas do sal nas micrografias das morfologias das matrizes eletrofiadas.²⁶

Portanto, é possível perceber a versatilidade do PVA no processo de eletrofiação, devido às suas propriedades físico-químicas. Assim como, é essencial ressaltar, que os biopolímeros, como por exemplo a quitosana, também prometem trazer uma mudança positiva e significativa para o processo de eletrofiação.

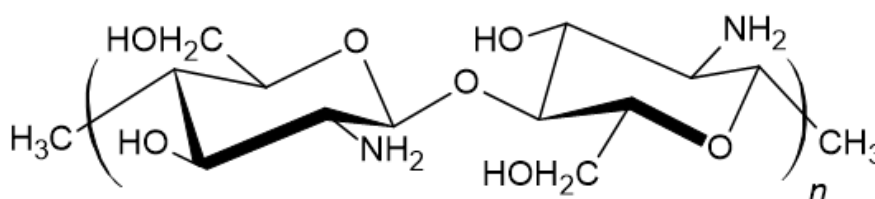
2.5 QUITOSANA

A quitosana pertence à classe dos biopolímeros, logo caracterizam-se como polímeros ou copolímeros derivados de matérias-primas de fontes renováveis (celulose, cana de açúcar, milho e microrganismos, como fungos e bactérias). Dessa forma, a quitosana é um derivado da desacetilação da quitina (segundo polímero mais abundante no mundo), sendo este um dos componentes principais na constituição dos exoesqueletos dos artrópodes, como frutos do mar e insetos, assim como da parede celular de alguns fungos.¹⁴

A representação esquemática da sua estrutura primária (Figura 6) mostra, que a quitosana é formada pela repetição de unidades β -(1-4) 2-amino-2-deoxi-D-glucose ou D-glucosamina.¹⁵

Estes biopolímeros apresentam propriedades muito peculiares, como antimicrobianas, biodegradabilidade, biocompatibilidade e algumas propriedades físico-químicas que auxiliam na formação de materiais poliméricos de distintas formas como, géis, filmes, fibras, esponjas e até mesmo nanopartículas. Além disso, por ser um polímero proveniente de fontes naturais e renováveis apresentando baixa toxicidade.¹⁵

Figura 6: Representação esquemática da estrutura primária da quitosana



Fonte: Elaborado pelo Autor, 2023.

Desse modo, a quitosana favorece no desenvolvimento em algumas áreas científicas (química, física, biomedicina), impulsionando o aprimoramento de métodos voltados à engenharia de tecidos, embalagens inteligentes de alimentos e liberação de fármacos. Conectando-se a técnica de eletrofiação, a quitosana possui uma melhor solubilidade em água em relação aos polímeros convencionais, derivados do petróleo, podendo ser dissolvida em água e em solventes de ácidos orgânicos como (ácido

adípico, lático, acético, fórmico), consequência da protonação dos grupos (NH_2) em sua estrutura molecular.^{16,17}

Também, apresenta boa capacidade de absorção em meio aquoso, e por ser de baixa toxicidade não apresenta risco a epiderme da pele humana, ou em mucosas bucais, e nasais. Logo, apresenta uma viabilidade para liberação transbucal de um fármaco com propriedades hidrofóbicas. Assim, faz com que a reação seja mais econômica quimicamente e menos nociva ao meio ambiente.¹⁷

A morfologia das fibras poliméricas de quitosana se difere das fibras de polímeros sintéticos, pois o aspecto morfológico das fibras eletrofiadas de quitosana são mais esponjosas e úmidas. Entretanto, elas apresentam maior irregularidade, principalmente no diâmetro das fibras, devido a formação de bolhas e a presença de água dentro das fibras.¹⁸ Logo, se faz necessário a aplicação de um polímero convencional, por exemplo, o PVA para nivelar a formação das fibras poliméricas de quitosana, pois o PVA funciona como um ativador para a quitosana.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver matrizes poliméricas eletrofiadas, com características mucoadesivas de quitosana e poli(vinil)álcool contendo benznidazol visando a administração transbucal,

Objetivos específicos

- Avaliar os parâmetros de desenvolvimento de fibras de PVA, tais como a tensão de alta voltagem que deverá ser aplicada e a distância de trabalho no aspecto visual das matrizes eletrofiadas;
- Caracterizar a morfologia das fibras com o auxílio de microscopia ótica e microscopia eletrônica de varredura (MEV), a fim de caracterizar os melhores parâmetros de eletrofiação;
- Desenvolver, a partir dos melhores parâmetros obtidos anteriormente, fibras de PVA e quitosana em diferentes proporções (PVA/QTS): 100/0, 70/30, 50/50 e 30/70;
- Avaliar as características das matrizes geradas PVA/QTS a fim de observar a melhor condição de obtenção das matrizes de PVA/QTS;
- Obter fibras de PVA/QTS na proporção de 70/30 pelo método de eletrofiação com a incorporação do benznidazol;
- Avaliar a morfologia, o perfil da matriz gerada e cristalinidade do fármaco na matriz eletrofiada por meio de MEV e microscopia ótica;
- Caracterizar as fibras por ângulo de contato e Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR);

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAS

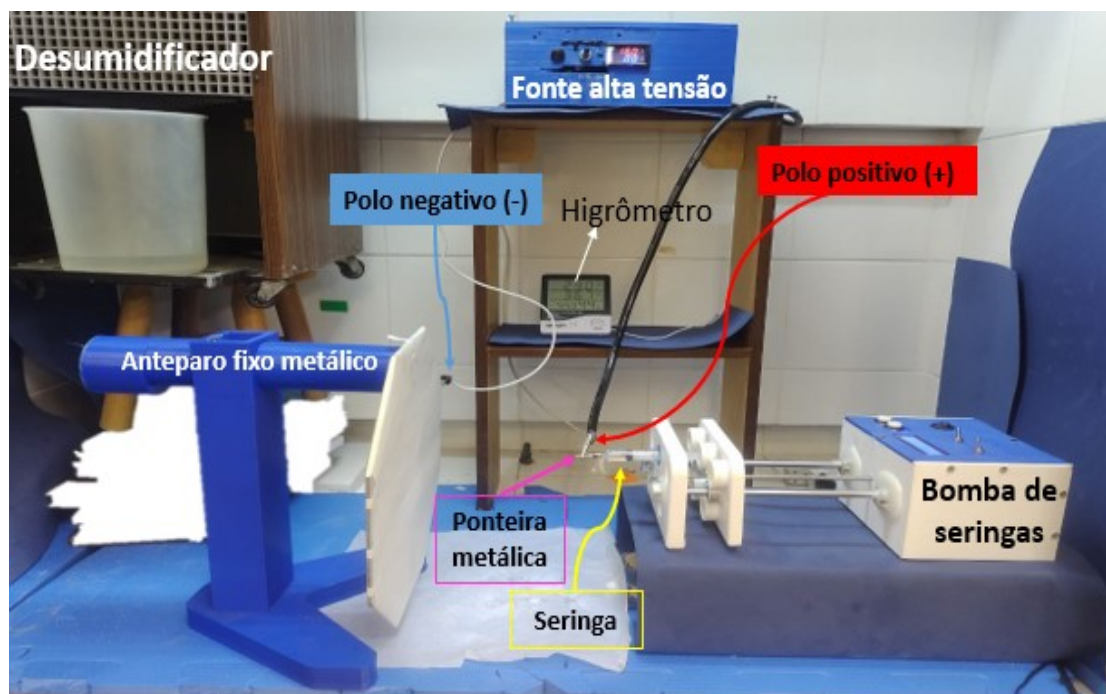
Benznidazol 99% fornecido pelo laboratório LAFEPE - Brasil, quitosana de média massa molar (Sigma-Aldrich), Poli(vinil)álcool (Dinâmica). Todos os solventes e outros insumos utilizados são de grau analítico e usados sem purificação prévia.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Eletrofiador Hsensor

O processo de eletrofiação foi conduzido através do eletrofiador da marca HSensor, localizado no laboratório POLIMAT, o qual foi instalado e operado dentro de uma capela semiaberta à temperatura e pressão ambiente. Figura 7.

Figura 7: Eletrofiador Hsensor



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Dessa forma, de acordo com a Figura 7, é possível observar alguns componentes essenciais que compõem o aparato de eletrofiação utilizado para este

estudo, como uma a fonte de alta tensão, bomba de seringas, ponteira metálica, seringa, um desumidificador, anteparo fixo metálico, higrômetro, cabo preto grosso – ânodo (+), cabo fino branco cátodo (-).

A umidade relativa do ar dentro da capela para a realização do processo de eletrofiação foi de 44%, controlada através de um higrômetro da marca *Underbody*, o qual mensurou a umidade relativa do ar dentro da capela e um desumidificador da marca FARGON, que foi responsável pela retirada da umidade excessiva presente no laboratório nos dias de chuva, pois em dias quentes e secos não se fez necessário a sua utilização. É essencial ressaltar, que a umidade relativa do ar não pode ser superior do que 44% para esse processo, devido à alta hidrofiliabilidade dos polímeros escolhidos para este trabalho, bem como a umidade relativa do ar não pode ser inferior a 44%, pois pode ocasionar no ressecamento dos mesmos na extremidade da ponteira metálica.

Por conseguinte, a bomba de seringas, controla a taxa de vazão da solução percussora em questão, como também é o local onde as seringas são introduzidas, desse modo o eletrofiador utilizado apresentou em sua bomba de seringas uma taxa de vazão de $0,95 \text{ mL.h}^{-1}$ para todas as soluções percussoras utilizadas neste trabalho.

Dando continuidade ao processo de eletrofiação a solução percussora de interesse foi inserida a uma seringa descartável com capacidade volumétrica de 5 mL com diâmetro interno de 1,55 mm. Desse modo, foi introduzido a seringa juntamente com a solução percussora na bomba de seringas com taxa de vazão fixa ($0,95 \text{ mL.h}^{-1}$). Por conseguinte, a ponteira metálica escolhida para este trabalho apresentou um diâmetro específico de 16 gauge, o equivalente a 1,63 mm para facilitar a vazão dos polímeros estudados, a qual foi acoplada na ponta da seringa.

Após isso, a fonte de alta tensão utilizada com capacidade de (0 a 30 kV) foi ligada, e estabilizada por um período de tempo de aproximadamente 30 minutos. Com a fonte de alta tensão estabilizada, conectou-se o fio preto grosso revestido com borracha (polo positivo) na ponteira metálica e o fio branco fino (polo negativo) no anteparo fixo metálico, e a tensão de alta voltagem e a distância de trabalho foram ajustadas de acordo com a Tabela 2 para a geração de um campo elétrico dando início ao processo de eletrofiação que teve um período de duração de 4 a 5 horas.

O anteparo utilizado foi fixo, composto por alumínio, e com diâmetro de 30 cm, o qual foi recoberto com papel manteiga para não apresentar interação eletrostática

com as fibras eletrofiadas, facilitando a remoção das mesmas. Por conseguinte, as fibras foram inseridas em um *ziploc*, nomeadas e armazenadas em um dessecador.

Cabe salientar, também, que parte deste trabalho foi para realizar a instalação e a otimização do eletrofiador, demorando um período de dois meses. Desse modo, a instalação do eletrofiador foi feita dentro de uma capela, onde se fez necessário adicionar placas e tatames de EVA no interior da capela para evitar o acúmulo de corrente durante o processo de eletrofiação, bem como para a proteção do profissional que for utilizar o equipamento. A bomba de seringas foi aterrada para melhorar o seu tempo de vida útil, assim como foi necessário aplicar uma distância entre a bomba de seringas e a fonte de alta tensão, caso contrário a tensão aplicada poderia interferir no funcionamento da bomba de seringas. Por este motivo, foi construído um estande de madeira, o qual serviu para separar adequadamente estes dois equipamentos para potencializar o processo de eletrofiação.

Assim, com o eletrofiador instalado, foi dado início a otimização do mesmo. Desse modo, foi utilizado a solução de poli (vinil) álcool 100% (B I) para determinar a melhor distância de trabalho (ponteira metálica até o anteparo metálico) e a melhor tensão de alta voltagem, os quais estão descritos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Parâmetros do eletrofiador: Distância de trabalho.

Amostra	Distância de trabalho (cm)	Obtenção das fibras		
		Boa	Média	Ruim
B I	10			X
B I	15	X		
B I	20		X	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Tabela 2: Parâmetros do eletrofiador: Tensão de alta voltagem.

Amostra	Tensão (kV)	Obtenção das fibras		
		Boa	Média	Ruim
B I	20			X
B I	18			X
B I	16		X	
B I	15		X	
B I	14	X		

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

4.2.2 Metodologia de preparo das fibras poliméricas de PVA, QTS, PVA/QTS e com o BNZ

A partir da definição dos parâmetros de eletrofiação obtidos anteriormente, desenvolveram-se as matrizes de interesse neste trabalho baseadas em misturas de PVA e QTS, conforme as composições descritas na Tabela 3.

Para o preparo da solução de PVA 10% foram pesados 10 g de poli (vinil) álcool, em uma balança analítica da marca BIOPRECISA, e modelo FA2104N dissolvidos em 100 mL de água deionizada sob agitação magnética com um agitador magnético da marca IKA ® modelo C-MAG HS 7, até a homogeneização da solução polimérica. Em seguida, a solução polimérica de PVA foi submetida a uma agitação mecânica, em batelada, através do agitador da marca IKA ® modelo RW 20 digital em 150 rpm por 24 h.

Para o preparo da solução de quitosana foram pesadas 1g do polímero, que foi dissolvido em uma solução de ácido acético 1% em agitação durante 24h. Após este tempo a solução foi filtrada para a remoção de quitina residual e armazenada em frascos para o preparo das soluções de eletrofiação.

Logo, com a obtenção das soluções de PVA 10% e quitosana (1%) foi elaborado algumas soluções precursoras com as mesmas, as quais foram

catalogadas de (B I até B IX) de acordo com suas respectivas proporções e composições. As amostras analisadas estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Composições das amostras analisadas.

Sigla	PVA	QTS	BNZ (mg)	Acetona (mL)
B I	100 %	—	—	—
B II	50 %	50%	—	—
B III	70 %	30 %	—	—
B IV	30 %	70 %		
B V	100 %	—	150	—
B VI	70 %	30 %	150	—
B VII	100 %	—	30	2
B VIII	70 %	30 %	30	2
B IX	50 %	50 %	30	2

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

As soluções presentes na Tabela 3 possuem a sua específica finalidade para a realização deste trabalho. Desse modo, todas as soluções foram feitas em um copo béquer de 10 mL, onde solução (B I) é composta por 100% de PVA referente a solução de PVA 10%. Esta solução teve como objetivo otimizar os parâmetros do eletrofiador, como: Distância de trabalho e a tensão de alta voltagem.

Por conseguinte, a solução (B II) com a proporção 50% de PVA e 50% de QTS serviu como uma amostra de nivelamento, pois dependendo de como suas fibras eletrofiadas foram formadas, se fez necessário aumentar diminuir a concentração de PVA ou QTS nas amostras subsequentes. Por este motivo, se fez necessário a formulação da solução (B III) com o propósito de otimizar as fibras eletrofiadas de (B II) aumentando a proporção de PVA em 70% e diminuindo a proporção de QTS em 30%. Dessa forma, foi realizado, também apenas por questão de curiosidade a solução (B IV) com a proporção de para ver se esta amostra é eletrofiável, ou não.

Dessa forma, foi formulado as soluções (B V) e (B VI) como as primeiras tentativas de incorporar o fármaco, desse modo foi adicionado 150 mg de BNZ diretamente as soluções duas soluções (B V) e (B VI) sem a utilização de nenhum solvente. Após isso, foi submetido uma nova metodologia para solubilizar o fármaco durante o preparo das soluções precursoras, dessa forma foi utilizado 30 mg de BNZ em 2 mL de acetona, pois o fármaco apresenta uma boa solubilidade neste solvente (30,55 mg/mL)⁸ e adicionados em amostras de PVA/QTS nas proporções de 100% PVA, 50% PVA e 50% QTS, 70%PVA e 30% QTS, gerando as soluções B VII, B VIII, B IX.

4.3 CARACTERIZAÇÕES DOS SISTEMAS OBTIDOS

Para a realização da caracterização das fibras eletrofiadas obtidas foi necessário a utilização de métodos espectrométricos Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia eletrônica de varredura (MEV), Microscopia ótica, análise do ângulo de contato, análise visual e física das matrizes eletrofiadas.

4.3.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As amostras obtidas foram analisadas pelo aparato de ATR em um espectrômetro modelo IR-Prestige 21 da marca Shimadzu, em modo absorbância, na faixa de 700 a 4000 cm^{-1} , com 64 aquisições e resolução espectral de 2 cm^{-1} . As análises de infravermelho foram realizadas para caracterizar a interação dos componentes das fibras.

4.3.2 Microscopia Ótica

As características das soluções em gerar e desenvolver fibras foram avaliadas através de análises de microscopia óptica. Uma pequena porção das matrizes foi coletada na superfície de uma lâmina de vidro e analisada com um microscópio digital USB 1600x da marca HAIZ a fim de verificar o perfil de formação das fibras e a característica do material.

4.3.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As fibras eletrofiadas foram depositadas em *stubs* e metalizadas com uma fina camada de ouro, e posteriormente micrografias em diferentes magnificações utilizando um microscópio eletrônico de varredura, com emissão de campo JEOL JSM – 6701F (MEV-FEG) servirá para verificar o tamanho e morfologia das fibras poliméricas e avaliar a presença de BNZ na forma cristalina não incorporado à matriz polimérica. Este ensaio também foi utilizado para avaliar a uniformidade do processo de eletrofiação.

4.3.4 Ângulo de contato

As medidas de ângulo de contato foram realizadas em equipamento goniômetro Ramé-Hart 250 (EQA/UFSC). Para essa análise uma gota de aproximadamente 3 uL de água foi depositada na superfície das membranas eletrofiadas com o auxílio de uma seringa. A câmera do equipamento captou a imagem e o software (DropImage versão 3.54) analisa automaticamente o ângulo de contato que a gota apresenta.

4.4 Segurança no laboratório e tratamento de resíduos

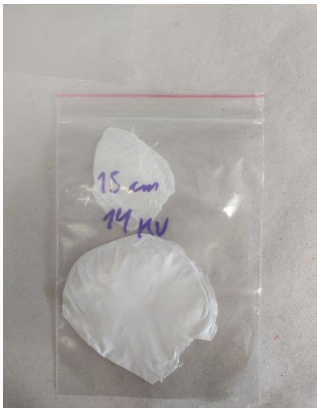
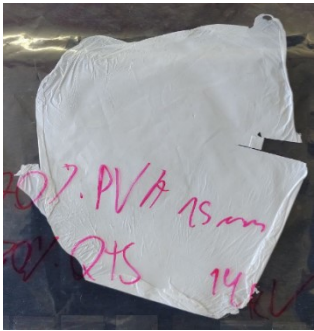
Por se tratar de uma metodologia de preparo simples, onde foi utilizado apenas acetona como solvente de maior nocividade, a mesma foi recuperada por rotaevaporador e descartada nos resíduos orgânicos não halogenados. Os outros reagentes da metodologia foram descartados nos resíduos sólidos. Os demais reagentes, utensílios e equipamentos que foram utilizados durante o processo não oferecem nenhum risco significativo desde que ocorra um manuseio adequado e o uso de EPI's. O cuidado com a alta tensão gerada pelo eletrofiador foi obrigatório o seu manuseio no local adequado dentro do laboratório.

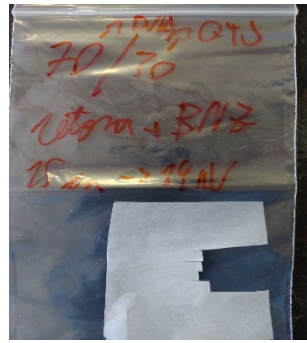
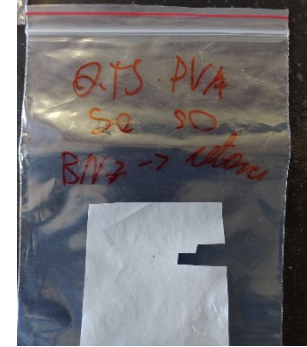
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 ANÁLISES VISUAIS E FÍSICAS DAS MATRIZES ELETROFIADAS

A Tabela 4 apresenta as características macroscópicas das matrizes eletrofiadas obtidas neste estudo, sendo apresentadas os principais aspectos físicos e visuais.

Tabela 4: Análise física e visual das principais matrizes eletrofiadas.

Amostra	Matrizes eletrofiadas	Observações
B I		Coloração branca. Matriz espessa no meio, e mais fina nas bordas. Lisa sem rugosidades. Possui uma adesão adequada quando em contato com a pele e objetos que possuem umidade. Remoção completa da amostra.
B II		Coloração branca. Matriz fina e com rugosidades. Com rugosidades. Possui uma ótima adesão a pele e objetos que possuem umidade. Remoção parcial da amostra (em tiras)
B III		Coloração branca. Matriz fina no meio e nas bordas. Matriz lisa sem rugosidades. Possui uma boa adesão a pele e objetos que possuem umidade. Remoção completa da amostra.

B V		Coloração branca. Matriz mais espessa. Lisa e a presença de cristais de BNZ. Possui média adesão a pele e objetos úmidos. Remoção completa da amostra.
B VI		Coloração branca. Matriz fina e com rugosidades, presença de cristais de BNZ. Possui boa adesão a pele e objetos úmidos. Remoção completa da amostra.
B VIII		Coloração branca. Matriz porosa e sem espessura definida. Adere na pele quando em contato. Não foi possível a remoção, ficando no papel manteiga.
B IX		Coloração branca. Matriz porosa e sem espessura definida. Adere na pele quando em contato. Não foi possível a remoção, ficando no papel manteiga.

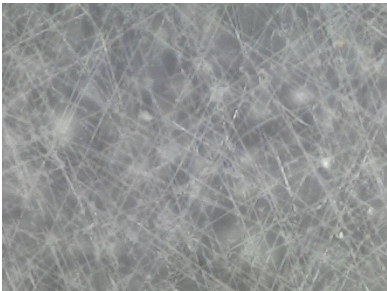
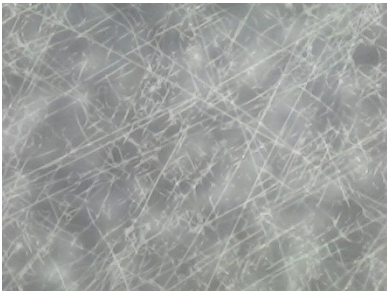
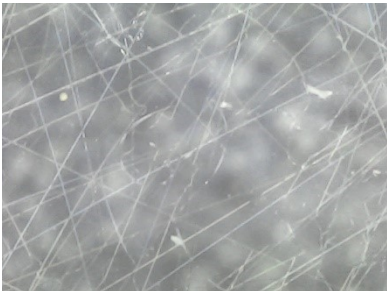
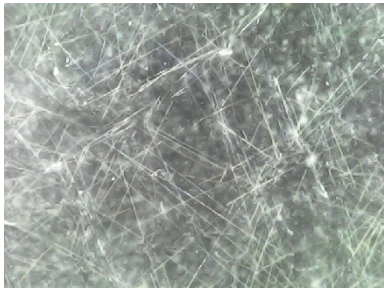
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

5.2 ANÁLISES MORFOLÓGICAS COM MICROSCÓPIO ÓTICA

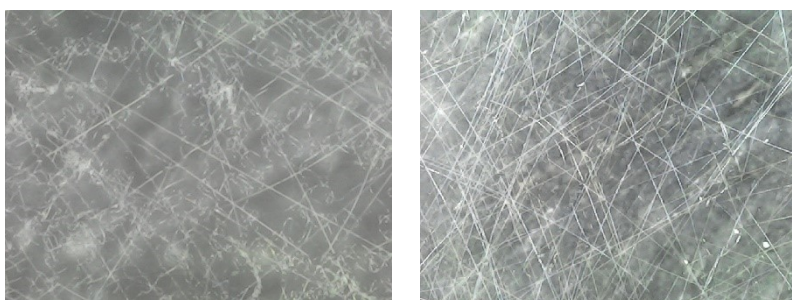
As análises com microscópio digital de ampliação 1600x marca HAIZ mostraram previamente a formação inicial das fibras (B I) e todas as fibra eletrofiadas com diferentes proporções de PVA/QTS com o intuito de validar a formação de fibra

eletrofiadas antes de realizar o processo de eletrofiação. Logo, as pequenas porções de fibras eletrofiadas que foram depositadas sob lamínulas de vidro e as imagens das fibras foram capturadas pela câmera do microscópio digital, as quais obtiveram resoluções de (640x480) e (1920x1080), representadas pela Tabela 5, 6 e 7.

Tabela 5: Fibras eletrofiadas obtidas nas resoluções de (640x480) e (1920x1080) para B I

Lâmina de vidro	(640x480)	(1920x1080)
B I (10 cm de distância de trabalho com tensão de 16 kV)		
B I (15 cm de distância de trabalho com tensão de 16 kV)		
B I (20 cm de distância de trabalho com tensão de 16 kV)		
B I (15 cm de distância de trabalho com tensão de 14 kV)		

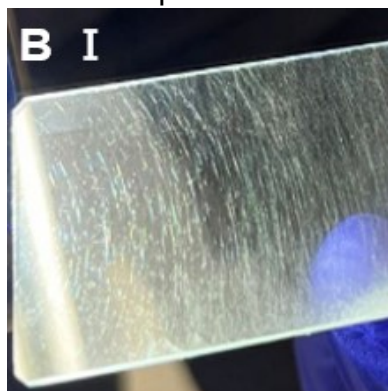
B I (15 cm de distância
de trabalho com tensão
de 15 kV)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Analisando a Tabela 5, é evidente tanto na resolução (640x480), como na de (1920x1080), que todas as fibras eletrofiadas com (B I) em todas as distâncias de trabalho e tensões aplicadas, obtiveram êxito em sua formação, sendo possível observar a formação de alguns fios eletrofiados em direções circulares sob a lâmina de vidro (Figura 8).

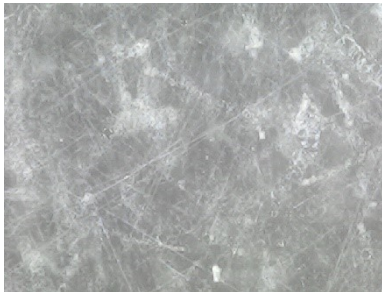
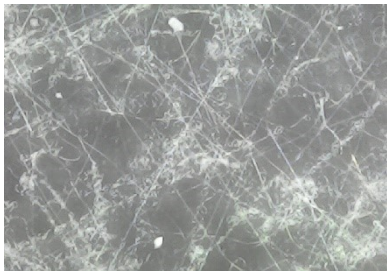
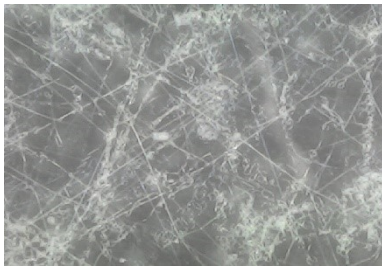
Figura 8: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de B I



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Desse modo, a aparição de fibras eletrofiadas sob a lâmina de vidro é um indicativo positivo para o processo de eletrofiação, pois indica que a solução precursora de interesse é capaz de gerar uma matriz eletrofiada. Assim, foi realizado o mesmo procedimento para as fibras de diferentes proporções de PVA/QTS, as quais estão catalogadas na Tabela 6.

Tabela 6: Fibras eletrofiadas obtidas nas resoluções de (640x480) e (1920x1080) para B II, B III, B IV

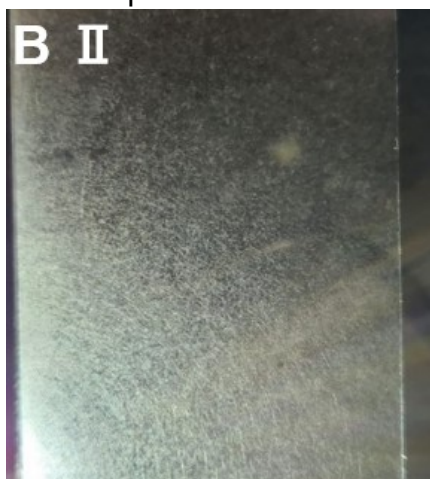
Lâmina de vidro	(640x480)	(1920x1080)
B II (15 cm de distância de trabalho com tensão de 14kv)		
B III (15 cm de distância de trabalho com tensão de 14kv)		
B IV (15 cm de distância de trabalho com tensão de 14kv)	Não formou	Não formou

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

De acordo com a (Tabela 6) foi observado, que as imagens de (B II) obtidas nas duas resoluções (640x480 e 1920x1080) houve a formação pouco definida de fibras eletrofiadas, e a presença de gotículas poliméricas sobre elas, consequência da presença de QTS na amostra, a qual compõe 50% da solução (B II). Desse modo, metade da amostra apresenta uma alta capacidade de absorção em meio aquoso. Mesmo assim, a amostra (B II) se mostrou eletrofiável, pois houve a formação da sua matriz.

Observando a lâmina de vidro de (B II), Figura 9, houve a formação de algumas fibras, mas com uma característica mais opaca se comparado com as fibras de (B I).

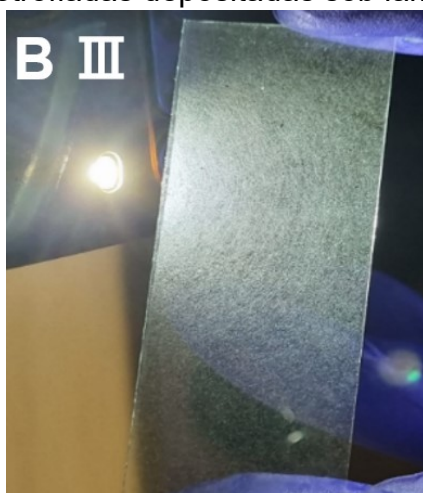
Figura 9: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de B II



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Por conseguinte, observando as imagens de (B III) houve a formação de boas proporções de fibras eletrofiadas nas duas resoluções (640x480) e a (1920x1080) da (Tabela 6) assemelhando-se as fibras de (B I), devido a sua maior proporção de PVA em sua composição, mas houve a uma maior formação de gotículas poliméricas em suas fibras, consequência da presença de QTS em sua composição se compararmos com a amostra (B I), (Figura 10).

Figura 10: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de B III

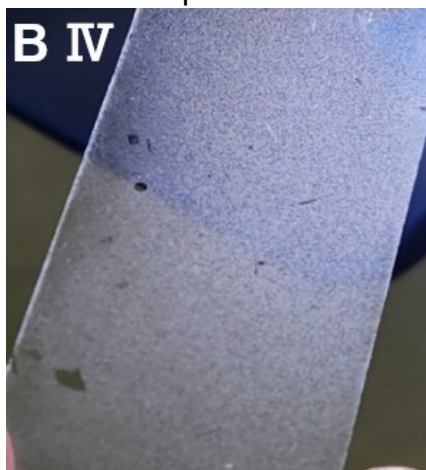


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Entretanto, para (B IV) não foi possível observar a formação de fibras eletrofiadas em formato circular sob a lamínula de vidro, (Figura 11), a qual apresentou a formação de um aspecto opaco e amorfo, não podendo realizar uma microscopia ótica com precisão, consequência do alto percentual de QTS, sendo este de 70% para

(B IV). Isso ocorreu, pois a quitosana é um composto de natureza higroscópica (absorve a água presente do ambiente). Diante destes fatores apresentados a amostra (B IV) foi considerada uma amostra não eletrofiável.

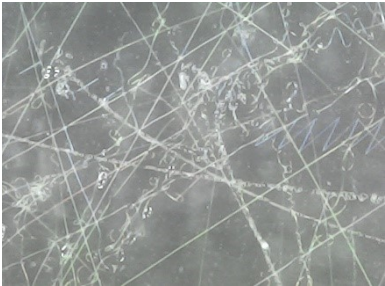
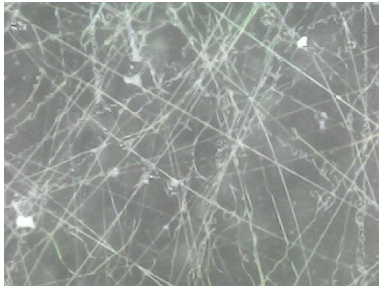
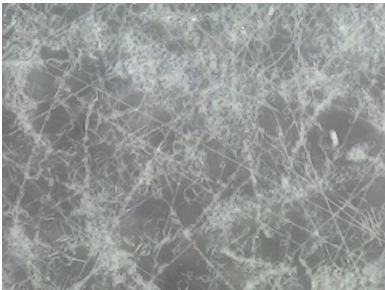
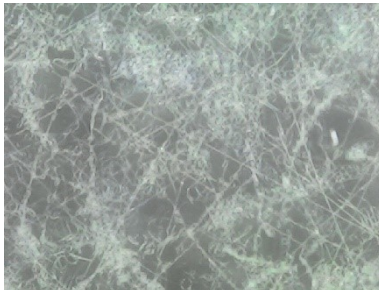
Figura 11: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de B IV



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Logo, foi realizado esta mesma análise para as soluções B V, B VI, B VII, B VIII, B IX. Representadas na Tabela 7.

Tabela 7: Fibras eletrofiadas obtidas nas resoluções de (640x480) e (1920x1080) para B V, B VI, B VII, B VIII, B IX

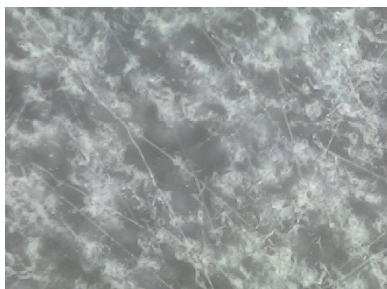
Lâmina de vidro	(640x480)	(1920x1080)
B V (15 cm de distância de trabalho com tensão de 14 kV)		
B VI (15 cm de distância de trabalho com tensão de 14 kV)		

B VII (15 cm de distância
de trabalho com tensão
de 14 kV)

Não formou

Não formou

B VIII (15 cm de distância
de trabalho com tensão
de 14 kV)



B IX (15 cm de distância
de trabalho com tensão
de 14 kV)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Analisando a Tabela 7, a amostra (B V) apresentou a formação de fibras eletrofiadas sob a sua lâmina de vidro (Figura 12). Logo, observando as resoluções de (640x480) e (1920x1080) é possível afirmar a presença de um número maior de gotículas poliméricas nas fibras eletrofiadas em comparação com as amostras de (B I). Também, não foi possível observar a presença do fármaco cristalino nesta análise.

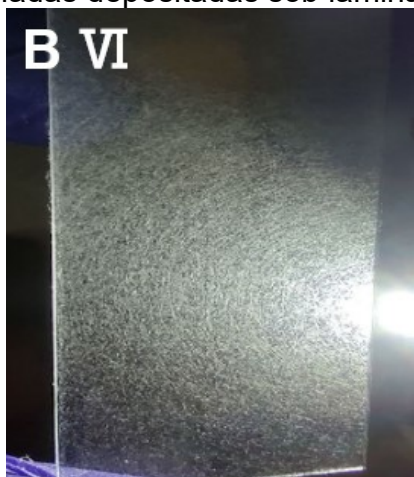
Figura 12: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B V)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Por conseguinte, a solução (B VI) apresentou a formação de fibras não muito bem definidas em comparação a amostra (B V) de acordo com as resoluções de (640x480) e (1920x1080) da (Tabela 7), não foi observado a presença de nenhum cristal, ou vestígio de BNZ na amostra (B VI). As suas fibras na lâmina de vidro (Figura 13) ficaram similares às da amostra B III, pois as duas amostras apresentam as mesmas proporções de 70/30 de PVA e QTS, respectivamente.

Figura 13: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B VI)

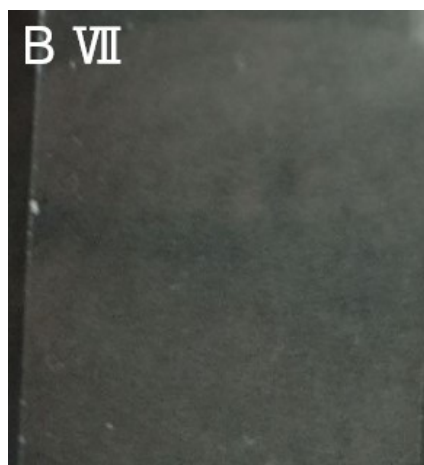


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Para a amostra (B VII), não houve o depósito de fibras eletrofiadas sob a lâmina de vidro (Figura x), pois a acetona é um não solvente para o PVA. Desse modo, houve a precipitação do polímero em solução. Como, não ocorreu a formação de nenhuma fibra sobre a lâmina de vidro e não foi possível observar nada através da microscopia

ótica foi considerado que a solução (B VII) não é eletrofiável, consequentemente foi desconsiderada.

Figura 14: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B VII)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Para amostra (B VIII) foi observado uma pouca quantidade de fibras formadas para esta amostra com proporções de 70/30 PVA e QTS, respectivamente com 30 mg de BNZ e 2 mL de acetona. Indicando que a solução não precipitou por completo com a presença de acetona durante a geração da solução (B VIII), assim como a lâmina de vidro, Figura 14, mostrou uma vaga formação de algumas fibras na amostra de acordo com as resoluções em (640x480) e (1920x1080) da Tabela 7. Também, não foi possível perceber a presença do fármaco por esta análise.

Figura 15: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (B VIII)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Para amostra (IX), também foi observado uma pouca quantidade de fibras formadas para uma amostra de 50/50 PVA e QTS com BZN em acetona. Assim, as resoluções em (640x480) e (1920x1080) da (Tabela 7) perante lâmina de vidro da amostra (IX), (Figura 15), mostrou uma pequena porção de fibras na amostra, bem como não foi possível perceber a presença do fármaco por esta análise.

Figura 16: Fibras eletrofiadas depositadas sob lâmina de vidro de (IX)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

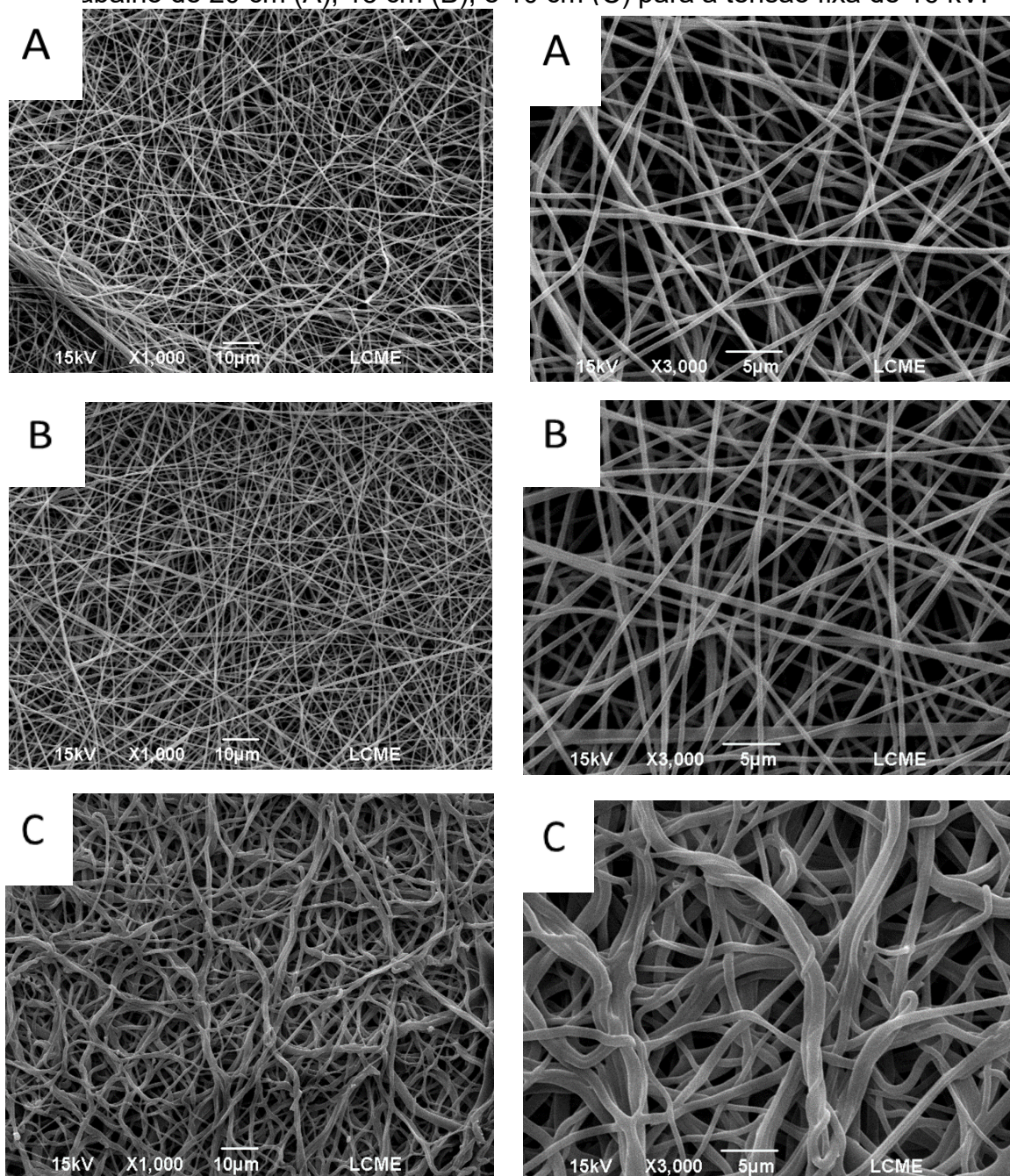
5.3 ANÁLISES DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

As análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foram efetuadas para avaliar as características morfológicas das fibras eletrofiadas de B I , B II , B III , B V , B VI, B VIII, BIX, bem como avaliar as características do fármaco na amostra final. A partir das evidências obtidas por estas análises pode-se obter as melhores condições de matrizes homogêneas, contínuas com a formação de fibras homogêneas.

5.3.1 Análise da distância de trabalho para a eletrofiação

Inicialmente, na (Figura 17) foi avaliado quais das distâncias de trabalho são mais adequadas para a eletrofiação, sendo estas 20 cm (A), 15 cm (B), e 10 cm (C), para (B I), mantendo-se a tensão fixa em 16 kV. Este parâmetro foi determinado através da Microscopia eletrônicas de varreduras (MEV) com magnificação de 1000x e 3000x.

Figura 17: Microscopias eletrônicas de varreduras para (B I) nas distâncias de trabalho de 20 cm (A), 15 cm (B), e 10 cm (C) para a tensão fixa de 16 kV.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

A partir da análise de MEV é possível observar que a morfologia da amostra obtida a 10cm do anteparo (Figura 17C) mostrou que a distância de trabalho 10 cm não favorece a formação das fibras, pois nessa distância o solvente presente na solução não evaporou, devido à distância de trabalho ser muito curta para o polímero usado. A morfologia das fibras mostrou-se irregular, não contínuas e emaranhadas,

não lineares, assim como é possível observar uma diferença significativa no diâmetro das fibras, as quais ficaram mais espessas em relação as amostras obtidas em outras distancias (Figura 17A e 17B), consequência da presença de água nas fibras eletrofiadas e de bolhas em algumas regiões das mesmas.²⁰

A amostra referente a distância de trabalho de 20 cm (Figura 17A), apresentou uma formação mais contínua das fibras, porém ainda apresentando deformidade e irregularidade morfológica. Mesmo não apresentando boas características ótimas na formação da amostra, está se apresenta como uma melhor condição de preparo das amostras em relação a distância de 10cm (Figura 17C). As fibras ainda não apresentam regularidade e linearidade em virtude da distância de trabalho ser muito longa até o anteparo, ocorrendo perda de uma parte amostra durante o percurso do jato polimérico carregado.

A amostra obtida a distância de trabalho de 15 cm (Figura 17B) apresenta-se com a melhor condição de eletrofiação para a solução de PVA 10%, pois as fibras obtidas nesta condição apresentaram melhor linearidade e morfologia em relação às fibras obtidas nas duas outras distâncias, pois não houve perda de amostra durante o processo de eletrofiação, e o solvente foi evaporado, pois não foi possível observar a formação de bolhas ou fibras com diâmetros muito espessos e irregulares. Logo, é possível concluir, que a distância de trabalho mais adequada para realizar o processo de eletrofiação é a de 15 cm para a solução de PVA 10% (B I).

5.3.2 Análise da tensão elétrica adequada para a eletrofiação

Assim, considerando a distância de trabalho de 15 cm como a ideal para o processo de eletrofiação descrito neste estudo, foram realizados testes variando-se a tensão do equipamento para a obtenção das fibras de PVA (B I) em 14 kV, 15 kV e 16 kV com o intuito de saber qual tensão é a mais apropriada para otimizar o processo de eletrofiação.

A (Figura 18) apresenta a análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV) para as amostras obtidas nas tensões de 14 kV (Figura 18A), 15 kV (Figura 18B) e 16 kV (Figura 18C) durante a formação das fibras eletrofiadas de PVA 10% (B I) com a distância de trabalho fixa em 15 cm (magnificação de 1000x e 3000x).

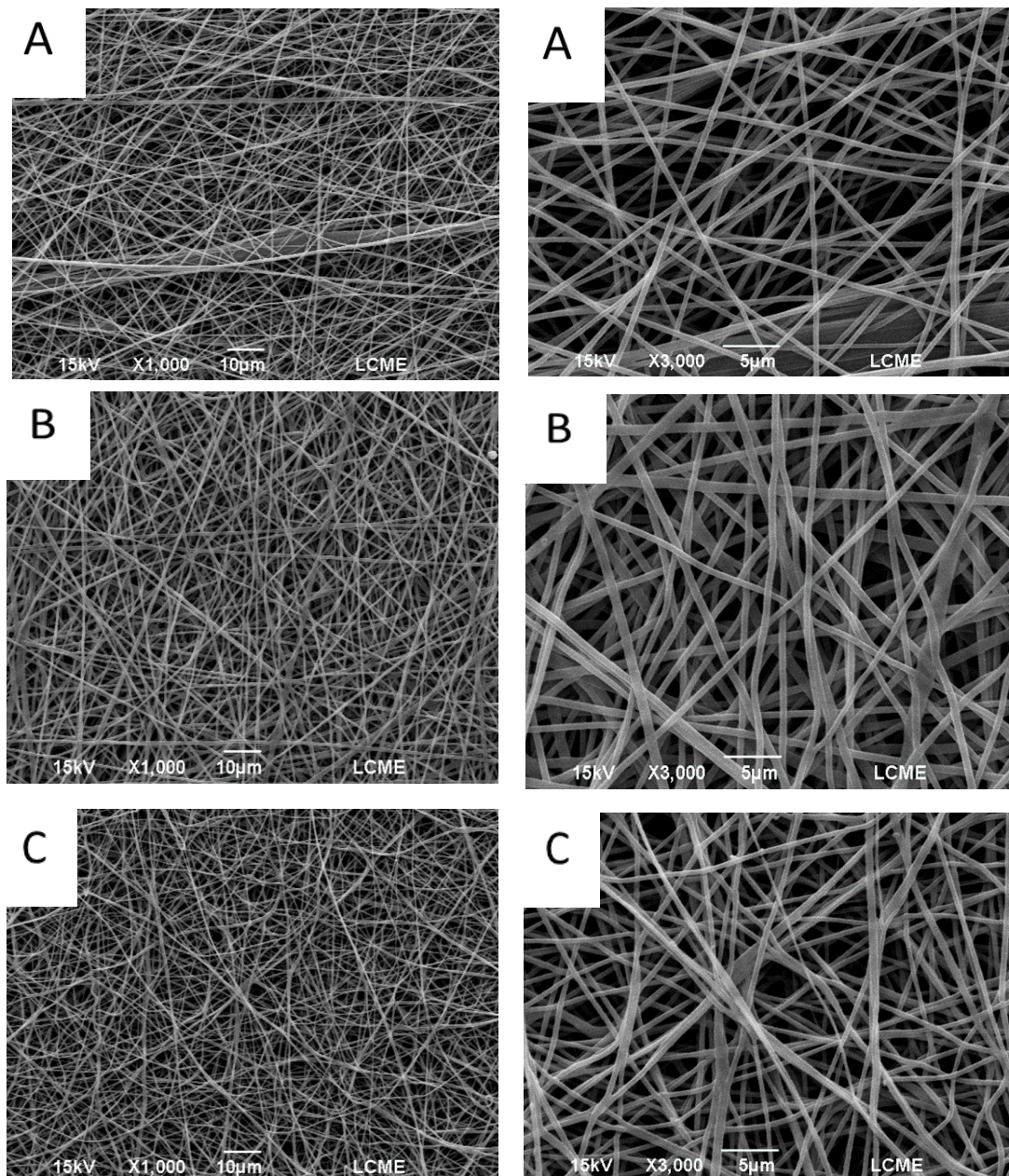
Analisando as micrografias obtidas por MEV para as amostras desenvolvidas em diferentes tensões (Figura 18), é possível verificar que a amostra preparada na tensão de 16kV (Figura 18C) apresentou uma pior morfologia e linearidade das fibras em relação às outras duas condições usadas. Este perfil de morfologia é consequência da formação de algumas bolhas e depósito de solução na ponta da agulha, que frequentemente apareceram durante a eletrofiação na tensão de 16 kV.

Para amostra desenvolvida na tensão de 15 kV (Figura 18B), houve uma melhor sobreposição, e linearidade das fibras se comparado com a amostra obtida a 16kV (Figura 18C), mas a condição ainda não atinge uma melhor produção das amostras em comparação com as fibras da amostra desenvolvida em 14kV. Na condição de 15kV ainda houve a formação frequente de bolhas na ponteira metálica da seringa durante o processo de eletrofiação.

A amostra obtida com tensão aplicada de 14kV (Figura 18A) apresentou uma melhor otimização das fibras no quesito de linearidade, entrelaçamento e homogeneidade morfológica do material final desenvolvido. Nessa tensão, a força do campo elétrico aplicado permitiu que as forças eletrostáticas superassem a tensão superficial da solução de PVA 10% (B I), acarretando a formação do cone de Taylor sem o surgimento de bolhas nas fibras eletrofiadas, assim como sem o surgimento frequente de bolhas na extremidade da ponteira metálica.²⁴

Assim, a melhor distância de trabalho e a mais adequada para a eletrofiação das matrizes requeridas neste estudo foi a de 15 cm, pois não houve a perda de amostra neste perímetro (anteparo até ponteira metálica), assim como as fibras de (B I) apresentam-se com uma melhor morfologia quando comparadas as obtidas nas distâncias de trabalho de 20 e 10 cm. Por conseguinte, a tensão elétrica mais ideal para o desenvolvimento das matrizes de para a solução (B I) foi de 14 kV.

Figura 18: Microscopias eletrônicas de varreduras para fibras eletrofiadas de (B I) para as tensões de 14 kV (A), 15 kV (B) e 16 kV (C) com a distância de trabalho fixa em 15 cm.

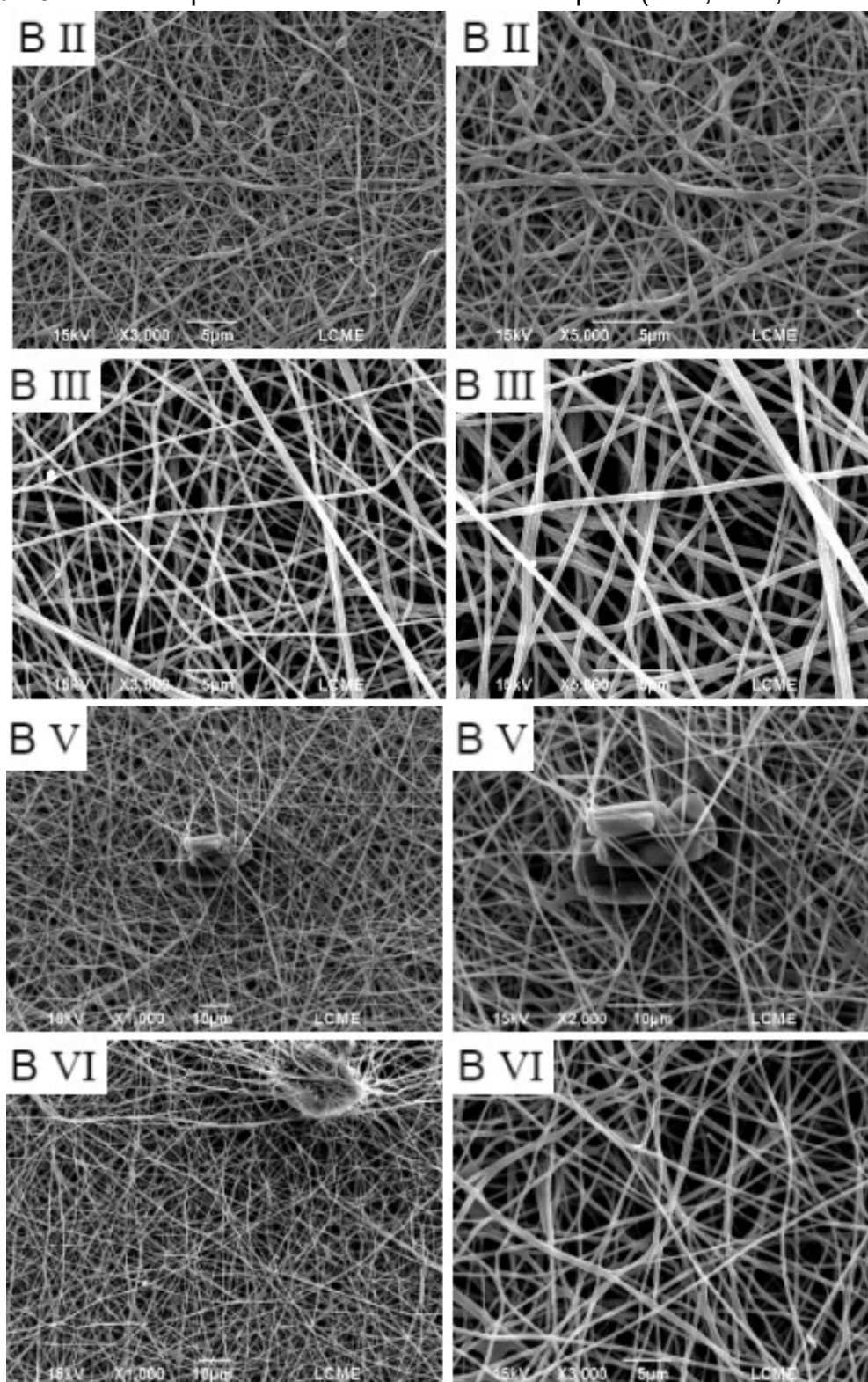


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

5.3.3 Análise morfológica das amostras em diferentes proporções de PVA e QTS B II, B III, B V e BVI

A partir dos melhores parâmetros de eletrofiação das matrizes de PVA (tensão elétrica e distância de trabalho), foram desenvolvidas matrizes em que a quitosana foi adicionada a solução de eletrofiação. Foi realizada a eletrofiação e matrizes em diferentes proporções de PVA/QTS a fim de avaliar o perfil das fibras obtidas bem como o desenvolvimento de uma amostra capaz de dispersar o BNZ e esta ser mucoadesivas, propriedade inserida com a adição de quitosana no sistema. A morfologia analisada a seguir trata-se das amostras com as seguintes composições: PVA/QTS 50/50 (B II); PVA/QTS 70/30 (B III) e PVA/QTS 30/70 (B IV). Paralelamente, são apresentadas as amostras desenvolvidas nas concentrações de PVA/QTS 100/0 (B V) e PVA/QTS 70/30 (BVI), com a adição de 150 mg de BNZ, as quais foram submetidas a Microscopias eletrônicas de varreduras (MEV), com magnificação de 1000x, 2000x, 3000x e 5000x. Os resultados estão representados pela (Figura 19).

Figura 19: Microscopias eletrônicas de varreduras para (B II, B IV, B V e BVI)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

As análises de MEV das amostras desenvolvidas em diferentes proporções de PVA/QTS foram possíveis para as concentrações de PVA/QTS 70/30 e 50/50. Ao se aumentar a concentrações da QTS nas amostras não há formação de fibras e o sistema não é gerado, por isso não é apresentada a amostra (B IV). Analisando a Figura 18 é possível perceber na amostra B II a mudança do perfil de amostra gerada e de descontinuidade das fibras formadas com a tendência de gerarem partículas unidas de água nas fibras eletrofiadas, consequência da presença de quitosana que está em 50 % de proporção. Ao ser inserido a quitosana nesta amostra, há mudança de viscosidade da amostra, acarretando numa mudança significativa na morfologia das fibras e na espessura destas, devido a presença de água em seu interior. É possível perceber um número muito maior de fibras depositadas e emaranhadas se comprarmos com as fibras geradas apenas com PVA (B I).

Para a amostra B III as fibras apresentaram uma melhor homogeneidade morfológica em comparação com a amostra B II . Isso se deve, pois, o PVA está em maior proporção nesta amostra. Logo seu aspecto morfológico se assemelha mais às fibras obtidas na amostra em que o PVA está 100% na matriz (B I).

Na amostra B V é possível perceber, que houve formação uniforme das fibras e a não incorporação do fármaco, mas sim a sua dispersão sobre as fibras eletrofiadas com uma proporção de 100% de PVA, pois os cristais de BNZ não sofreram alteração de sua matriz, ou mudança de tamanho, como também pode-se perceber, que as fibras ficaram apenas adsorvidas e estiradas sob os cristais de BNZ.

Na amostra B VI, também não foi observado a incorporação dos cristais de BNZ nas fibras, assim como, provavelmente houve a dispersão dos cristais, e apresentou uma menor homogeneidade morfológica se comparado com a amostra B III.

Portanto, é possível afirmar que fibras eletrofiadas somente PVA (B I) e fibras com PVA/QTS em diferentes proporções não foram suficientes para realizar a dissolução dos cristais de BNZ em sua matriz. Logo, se fez necessário outra abordagem durante a preparação da solução de eletrofiação para que se possibilite a incorporação do fármaco às fibras, em um estado amorfo.

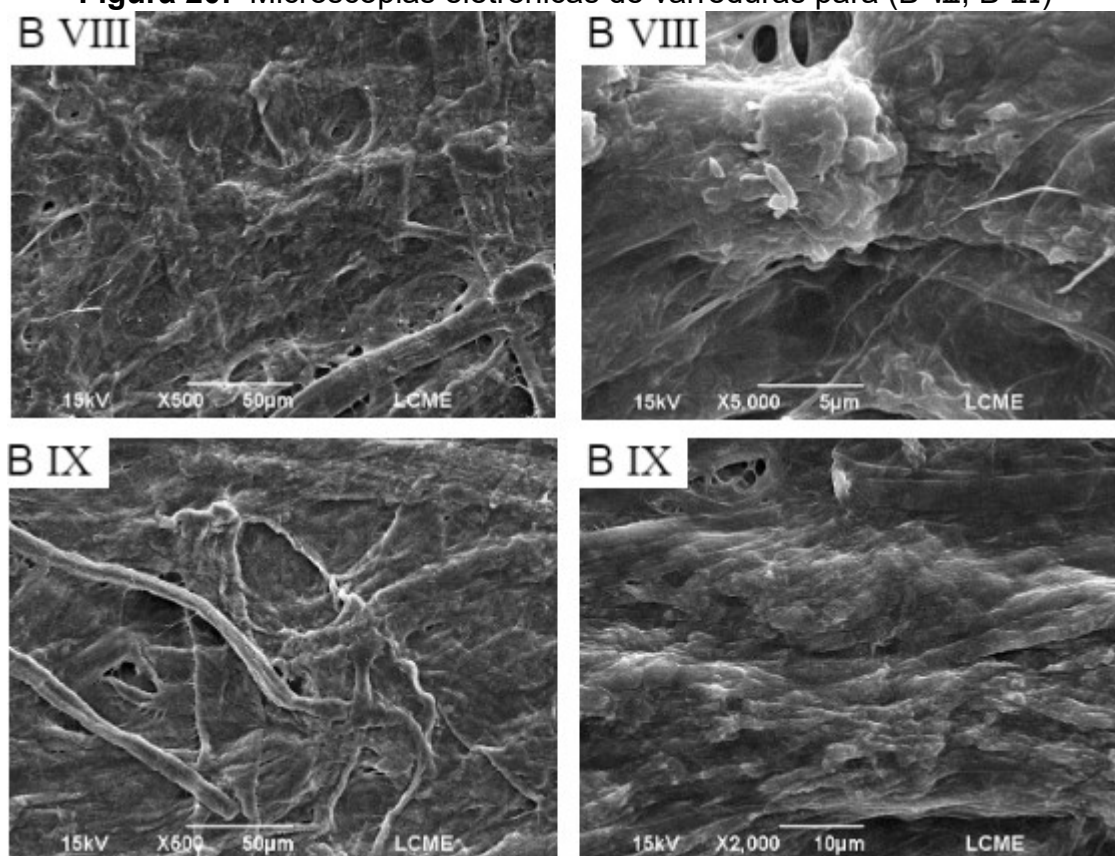
Como tentativa de melhoria da solução, realizamos a dissolução de 30 mg de BNZ em 2 mL de acetona, pois é o solvente que apresenta melhor potencial de

solubilidade para este fármaco, com uma solubilidade de 30,55 mg/mL.⁸ Assim, foram produzidas as amostras B VIII e B IX.

5.3.4 Análise morfológica das amostras B VIII, B IX

As amostras (B VIII, B IX) foram submetidas a Microscopias eletrônicas de varreduras (MEV), com magnificação de 500x e 5000x. Os resultados estão representados pela Figura 20.

Figura 20: Microscopias eletrônicas de varreduras para (B VIII, B IX)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Analisando a Figura 20, é evidente que as amostras B VIII, B IX apresentaram uma morfologia não homogênea das fibras, apresentando um aspecto predominantemente amorfo. A amostra B VIII na magnificação de 500x apresentou um aspecto completamente amorfo, e sua magnificação em 5000x mostrou uma coagulação de fibras, formando aglomerado sem forma definida.

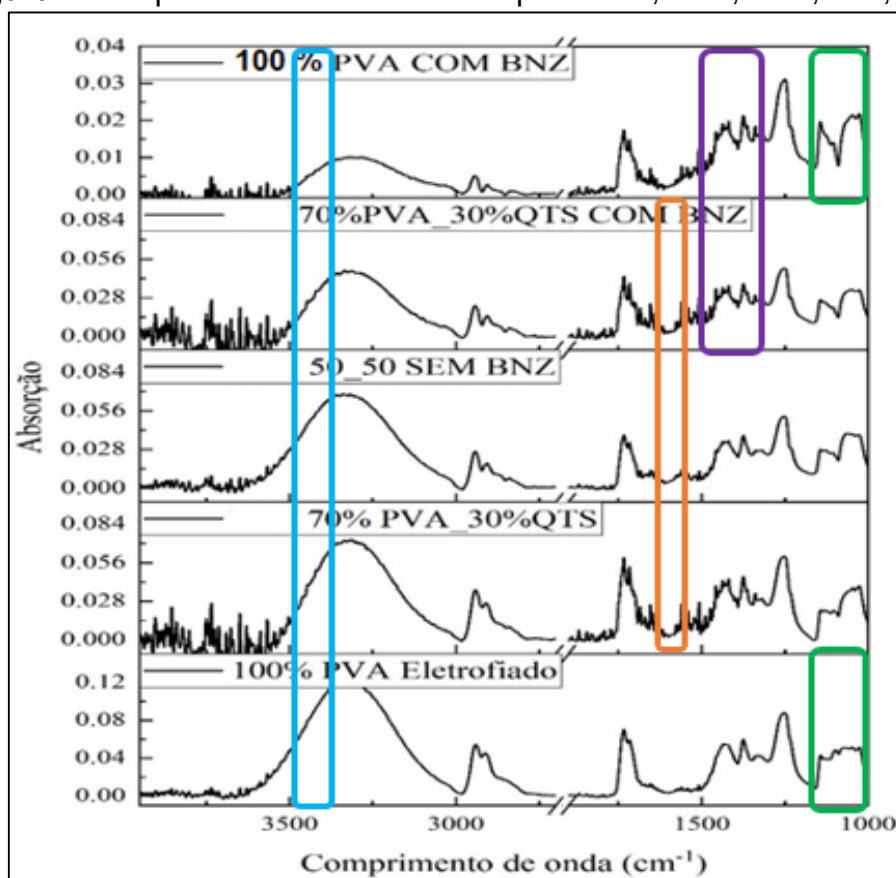
Por conseguinte, a amostra B IX apresentou uma morfologia um pouco melhor em relação a amostra B VIII, pois é possível observar a formação de alguns filamentos poliméricos na magnificação de 500x, entretanto sem continuidade e aleatórios. Prosseguindo, na magnitude de 5000x é capaz de observar a presença de fibras frisadas, e sem morfologia uniforme.

Assim, o motivo deste perfil morfológico apresentado por B VIII e B IX indica, que não houve evaporação dos solventes (água e acetona), e como a acetona atua como um não-solvente há baixa solubilidade do PVA e QTS, ocorre a precipitação dos polímeros presentes na solução precursora. Desse modo, com a matriz precipitada na solução de eletrofiação, não é possível afirmar se houve a incorporação do fármaco nas fibras, pois as duas amostras apresentaram uma baixa uniformidade morfológica.

5.4 ANÁLISE POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Para todos os sistemas foram feitas análises de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) por ATR para as amostras B I , B II , B IV , B V e BVI com o intuito de observar a presença e analisar as principais bandas que aparecem no espectro, bem como avaliar a existência de possíveis interações que expliquem as características dos materiais gerados. A Figura 21 apresenta os espectros de FTIR via ATR das amostras B I , B II , B III , B V e BVI.

Figura 21: Espectros de FTIR via ATR para B I , B II , B III, B V, BVI.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

De acordo com a Figura 21, em todos os espectros de infravermelho é possível observar uma banda intensa e larga, representando ν O-H entre 3400 - 3500 cm^{-1} referentes aos hidroxil metil (CH_3OH) (Azul na Figura 21) presentes em ambos os polímeros.²⁹ Por conseguinte, nas amostras B II , B III e BVI é possível observar uma banda em 1638 cm^{-1} , a qual refere-se δ NH₂ e ao estiramento O-C-NH₂, em virtude da presença da QTS nestas amostras (Laranja na figura 21), assim como bandas largas 1000 - 1200 cm^{-1} referente a δ CH₃ (Verde na Figura 21).¹⁹ Para as amostras B I e B V apresenta bandas característica em 3000 - 2850 cm^{-1} para ν CH₃ referente a cadeia alifática dos polímeros¹⁹

Nos espectros de absorção de FTIR para as amostras que possuem o BNZ (B V , BVI) em sua composição, foi observado a presença de bandas de absorção de amina secundárias em 3274 cm^{-1} .³⁰ Assim como, uma deformação axial de (C-H) referentes ao fármaco de grupos aromáticos em 3130, 3112, 3067 e 3032 cm^{-1} .³⁰ Além de bandas de (C-C) referentes ao anel benzênico são observadas em 1500, 1486, e 1418 cm^{-1} (Roxo na Figura 21).³⁰

A partir da análise de FTIR, evidencia-se alterações no comportamento nas bandas de (ν O-H) para as amostras que possuem a presença de BNZ. Nestas amostras é perceptível a diminuição da intensidade das bandas de (ν O-H) para (B V e B VI) em comparação com as demais amostras. Este comportamento pode ser um indicativo da interação dos polímeros com o BNZ, uma vez que o grupo funcional imidazol presente no fármaco pode fazer ligações de hidrogênio com as hidroxilas presentes na estrutura molecular do PVA e da QTS, e assim dispersar-se na estrutura das matrizes.^{30,31}

5.5 ANÁLISE DO ÂNGULO DE CONTATO

A análise de ângulo de contato foi realizada através de um Goniômetro com as amostras B I , B II , B III , B V e BVI, as quais foram submetidas a uma gota de água de (3 μ L). Foi observado que as matrizes que são formadas completamente por PVA (B I) absorveram rapidamente a gota em questão de segundos e impedindo mensurar de forma adequada o ângulo de contato. A matrizes da amostra (B V) apresentaram um comportamento um pouco melhor que (B I), devido a presença do fármaco, o qual é hidrofóbico, mas não suficiente para a obtenção do ângulo de contato.

A matrizes das amostras B II , B III , e BVI, também não permitiram a medida do ângulo de contato, devido à alta solubilidade de QTS presente nas amostras B II , B III , e BVI, como também elas sofreram um pouco de intumescimento, o que prejudicou a medição do ângulo de contato.

Portanto, é evidente a hidrofiliabilidade do PVA e da QTS, logo seria mais viável a utilização de solventes com características mais apolares e novas análises devem ser realizadas no curso do trabalho.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de todo exposto acima, verifica-se que o processo de eletrofiação se mostrou eficaz na produção de matrizes eletrofiadas de soluções poliméricas a base de PVA e de soluções poliméricas com diferentes proporções de PVA com QTS.

Os melhores parâmetros observados na utilização do eletrofiador para o desenvolvimento de matrizes eletrofiadas na solução polimérica de PVA (B I) foi uma tensão elétrica de 14 kV e distância de trabalho de 15 cm. Estes parâmetros em todas as amostras.

A Microscopia eletrônica de varredura (MEV) mostrou as morfologias das fibras eletrofiadas, constatando-se que as fibras com maiores proporções de PVA apresentaram uma melhor uniformidade morfológica, enquanto que as fibras que possuem QTS em sua composição se mostraram mais irregulares. Desta feita, foi possível perceber a presença de gotas poliméricas nas amostras com menores distâncias de trabalho (10cm) e com tensões mais altas (16 kV), bem como nas amostras (B II) e (B III), devido a presença de quitosana em suas composições. Também, através desta técnica, foi possível perceber notoriamente a dispersão de BNZ nas amostras (B V) e (B VI), evidenciando que o fármaco não ficou incorporado nas matrizes eletrofiadas desenvolvidas. Após isso, foram feitas as amostras (B VIII, B IX) com intuito de incorporar o fármaco utilizando como solvente a acetona, entretanto, os resultados obtidos pelo (MEV) destas fibras se mostraram menos eficientes do que as amostras anteriores, devido a precipitação dos polímeros nestas amostras.

As análises feitas por FTIR via ATR evidenciou a diminuição da intensidade das bandas de (ν O-H) das amostras que possuem a presença de BNZ em sua matriz. Esse comportamento é resultante da presença do grupo funcional imidazol no fármaco, o qual realiza uma possível ligação de hidrogênio com as hidroxilas presentes na estrutura molecular das fibras de PVA e QTS.

A realização do ângulo de contato das amostras B I , B II , B III, B V e B VI mostrou a alta solubilidade do PVA e da QTS, onde não foi possível mensurar o ângulo de contato, pois a gota de água foi dissolvendo instantaneamente quando em contato com as matrizes destas amostras.

Por fim, diante dos resultados obtidos, evidenciando a não ocorrência da incorporação do fármaco nas matrizes estudadas, não inviabiliza os objetivos e as

caracterizações propostas neste trabalho. Ao contrário, se faz necessário o aprofundamento desta pesquisa através de outras análises de modo a determinar as propriedades das matrizes em termos de ângulo de contato, intumescimento, calorimetria diferencial de varredura (DSC) e avaliação do perfil de dissolução das matrizes em tampão de saliva simulada pH = 6,8, de modo a entender e obter matrizes capazes de atuarem na liberação do BNZ pela rota transbucal.

REFERÊNCIAS

1. N. Boechat, J. Magalhaes, **Once upon a time... neglected diseases**, Rev. Virtual Quim. 4 (2012) 195–196. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120016>.
2. Charles O. Ogindo, Mozna H. Khraiwesh, Matthew George, **Novel drug design for Chagas disease via targeting Trypanosoma cruzi tubulin: Homology modeling and binding pocket prediction on Trypanosoma cruzi tubulin polymerization inhibition by naphthoquinone derivatives**, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 24, Issue 16, 2016, Pages 3849-3855, ISSN 0968-0896, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.031>.
3. D.-A. Álvarez-Hernández, G.-A. Franyuti-Kelly, R. Díaz-López-Silva, **Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease**, Revista Médica del Hospital General de México, Volume 81, Issue 3, 2018, Pages 154-164, ISSN 0185-1063, <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.010>.
4. LIMA, Ronildo de Sousa *et al.* **Doença de chagas: uma atualização bibliográfica**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 51, n. 2, 2019. Revista Brasileira de Analises Clinicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201900727>. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/doenca-de-chagas-uma-atualizacao-bibliografica/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
5. BENZNIDAZOL: comprimidos. Responsável técnico Leduar Guedes de Lima . PERNAMBUCO: **Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, 2018.** Disponível em: https://www.lafepe.pe.gov.br/wp-content/uploads/2018/08/benznidazol_bula_profissional_bilingue.pdf. Acesso em: 18 jun. 2023.
6. MENDONÇA BEZERRA, Claudia *et al.* **NOTA TÉCNICA: Fluxo de solicitação e liberação do benzonidazol Para Tratamento da doença de chagas.**, 2 jun. 2021. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/Nota_tecnica_liberacao_benznidazol_Chagas_RevK_KSC_KMOB.pdf. Acesso em: 18 jun. 2023.

7. DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Nota Técnica 38/2022 - Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas. 2022.** Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/11/NOTA-TECNICA-DC-No-38-2022.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2023.
8. MAXIMIANO, Flávia Pires et al. **Physicochemical characterization of antichagasic benznidazole.** Química Nova, v. 33, n. 8, p. 1714-1719, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000800018>
9. SANTOS, Bruna Mattos dos et al. **Preparo e caracterização de dispersões sólidas baseadas em monoglicerídeos para melhoria da solubilidade do benzinidazol. 2022.** 51 f. TCC (Graduação) - Curso de Química Bacharelado, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.
10. NASCIMENTO, André Augusto Pimentel Liesen. **Síntese e avaliação de atividades Anti-Toxoplasma gondii e antimicrobiana de Tiossemicarbazidas, 4-Tiazolidinonas e 1,3,4-Tiadiazóis obtidos a partir do Éster 5-Metil-1H-Imidazol-4-Carboxilato de Etila 2007.** 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007
11. FREITAS, Danilo de Oliveira. **Obtenção e caracterização de mantas fibrosas de poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF) com poli(o-metoxianilina) (POMA) pela técnica de "Solution Blow Spinning". 2016.** 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência dos Materiais, Campus de Ilha Solitária, Universidade Estadual Paulista, Ilhas Solteira, 2016.
12. ROSSIN, Ariane et al. **Terapia fotodinâmica em eletrofiação: Revisão de técnicas e aplicações.** Química Nova, 2020. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170524>.
13. SANKAR, Selvasundarasekar Sam et al. **Transition-Metal-Based Zeolite Imidazolate Framework Nanofibers via an Electrospinning Approach: A Review.**

Acs Omega, p. 57-62, maio de 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsomega.9b03615>. Acesso em: 18 jun. 2023.

14. PERRIN, Natacha *et al.* **Biocompatible fibers from fungal and shrimp chitosans for suture application**. *Current Research In Biotechnology*, 17 out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.10.007>.

15. SILVA, H. S. R. C.; SANTOS, K. S. C. R. DOS .; FERREIRA, E. I. **Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços**. *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 776–785, jul. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000400026>

16. PEREIRA, Fabiano Vargas; **BIO-BASED NANOCOMPOSITES OBTAINED BY INCORPORATION OF CELLULOSE NANOCRYSTALS INTO BIODEGRADABLE POLYMERS THROUGH CASTING, LAYER-BY-LAYER OR ELECTROSPINNING METHODS**. *Química Nova*, v. 37, n. 7, 03 abr. 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20140141>.

17. Enumo Junior, Adalberto. **Desenvolvimento de fibras eletrofiadas de acetato de celulose recobertas com quitosana contendo curcumina aplicadas em tratamentos cutâneos. 2020**. Tese (doutorado) - Curso de química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

18. PERRIN, Natacha; MOHAMMADKHANI, Ghasem; MOGHADAM, Farshad Homayouni; DELATTRE, Cédric; ZAMANI, Akram. **Biocompatible fibers from fungal and shrimp chitosans for suture application**. *Current Research In Biotechnology*, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.10.007>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.10.007>. Acesso em: 18 jun. 2023.

19. K. Paipitak, T. Pornpra, P. Mongkontalang, W. Techitdheer, W. Pecharapa, **Characterization of PVA-Chitosan Nanofibers Prepared by Electrospinning**, *Procedia Engineering*, Volume 8, 2011, Pages 101-105, ISSN 1877-7058, <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2011.03.019>.

20. P. Ginestra, L. Riva, A. Fiorentino, D. Zappa, E. Comini, E. Ceretti, **Electrospinning of Poly (vinyl alcohol)-Graphene oxide aligned fibers**, *Procedia*

CIRP, Volume 89, 2020, Pages 110-115, ISSN 2212-8271, <https://doi.org/10.1016/j.procir.2020.05.126>.

21. DO AMARAL, A. T. et al. **Physicochemical parameters involved in the lethal toxicity of N, N-[(dimethylamino) ethyl]-4-substituted benzoate hydrochlorides: a QSAR study.** European journal of medicinal chemistry, v. 32, n. 5, p. 433-443, 1997.

22. KASIM, Nehal A. et al. **Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification.** Molecular pharmaceutics, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004.

23. PALACE-BERL, Fanny. **Planejamento, síntese e avaliação da atividade anti-T. cruzi de derivados furfúridênicos com estruturas azometínica e oxadiazolínica. 2012. Tese de Doutorado.** Universidade de São Paulo. 41 DE MOURA FERRAZ, Leslie Raphael et al. Technological innovation strategies for the specific treatment of Chagas disease based on Benzimidazole. Acta tropica, v. 185, p. 127-132, 2018.

24. GUERRINI, L. M. et al. **Eletrofição do poli (álcool vinílico) via solução aquosa.** Polímeros, v. 16, n. 4, p. 286–293, out. 2006.

25. Ginestra P, Ceretti E, Fiorentino A. **Electrospinning of polycaprolactone for scaffold manufacturing: experimental investigation on the process parameters influence.** Procedia CIRP 2016; 49: 8-13.

26. Zhang, Chunxue & Yuan, Xiaoyan & Wu, Lili & Han. (2005). **Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats.** European Polymer Journal - EUR POLYM J. 41. 423-432. 10.1016/j.eurpolymj.2004.10.027.

27. Khalil, Abdullah & Lalia, Boor & Hashaikeh. (2013). **Electrospun metallic nanowires: Synthesis, characterization, and applications.** Journal of Applied Physics. 114. 171301. 10.1063/1.4822482.

28. Bilge Coşkuner Filiz, Yeliz Basaran Elalmis, **Fabrication of stable electrospun blended chitosan-poly(vinyl alcohol) nanofibers for designing naked-eye colorimetric glucose biosensor based on GOx/HRP,** International Journal of Biological Macromolecules, Volume 192, 2021, Pages 999-1012, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.048>.

29 SOBREIRA, T. G. P. et al. **ASPECTOS ESTRUTURAIS DE ESFERAS DE QUITOSANA/PVA RETICULADAS COM GLUTARALDEÍDO SUBMETIDAS A DIFERENTES TRATAMENTOS TÉRMICOS.** Química Nova, v. 43, n. 9, p. 1251–1257, set. 2020.

30 Rodrigo Henrique Saatkamp, Bruna Mattos Dos Santos, Mariele Paludetto Sanches, Julia Conte, Gabriela Schneider Rauber, Thiago Caon, Alexandre Luis Parize, **Drug-excipient compatibility studies in formulation development: A case study with benznidazole and monoglycerides**, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 235, 2023, 115634, ISSN 0731-7085, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115634>.

31 B.P. Bezerra, D. Pogoda, M.L. Perry, L.M.T. Vidal, **Cocrystal polymorphs and solvates of the anti-trypanosoma cruzi drug benznidazole with improved dissolution performance**, Cryst. Growth Des. 20 (2020) 4707–4718, <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00490>.