

Nº 175816

Nanofibra: um material nanoestruturado para veiculação de fármacos

Maria Helena Ambrosio Zanin

*Palestra apresentada ASHLAND PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY SYMPOSIUM, 2018, São Paulo. **Lecture...54**
slides*

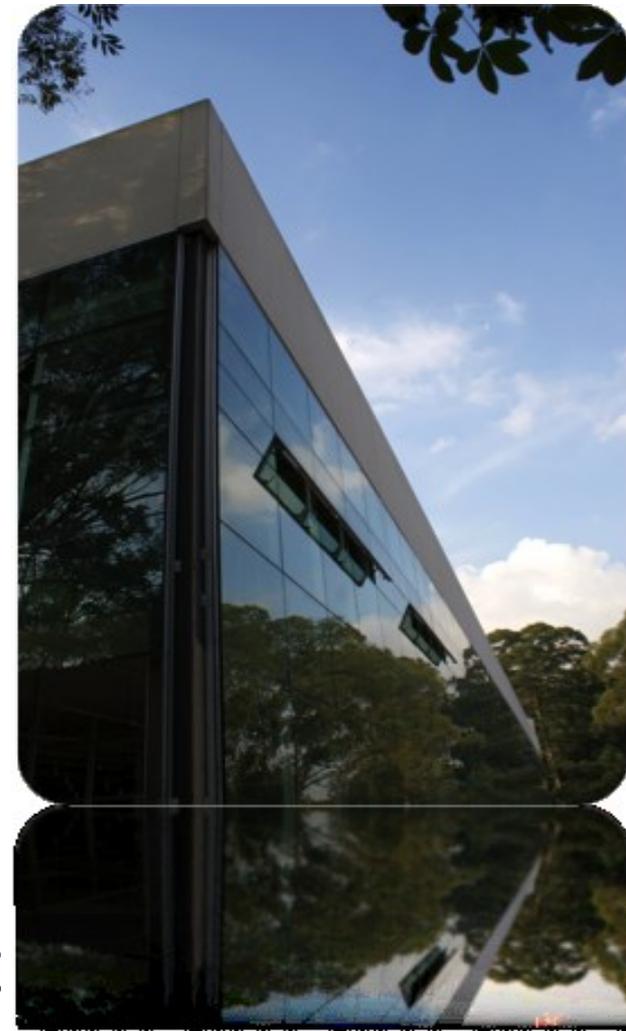
A série "Comunicação Técnica" compreende trabalhos elaborados por técnicos do IPT, apresentados em eventos, publicados em revistas especializadas ou quando seu conteúdo apresentar relevância pública.



NANOFIBRA: UM MATERIAL NANOESTRUTURADO PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS

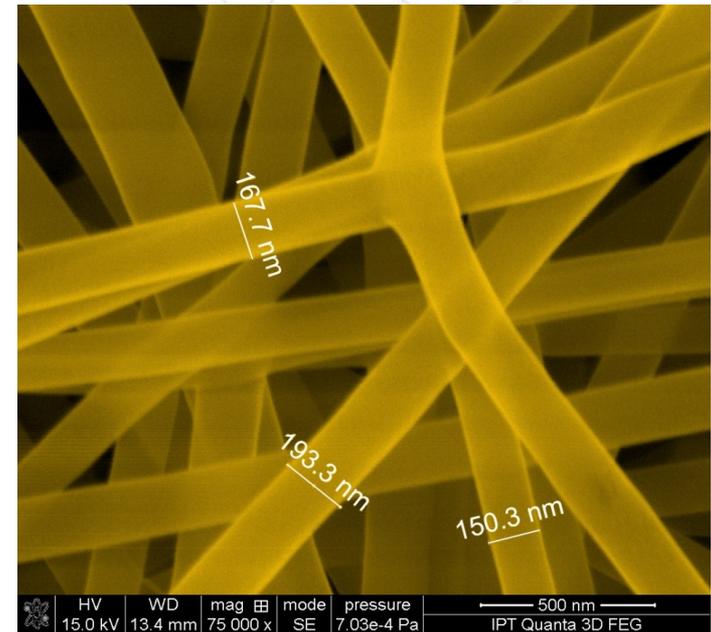
Maria Helena Ambrosio Zanin
mhzanin@ipt.br

16/08/2018



Agenda

- Apresentação do IPT
- Visão Geral
- Processo de Eletrofiação
- Polímeros aplicados em processos de eletrofiação
- Efeito dos parâmetros sobre o processo de eletrofiação
- Caracterização das nanofibras
- Exemplos da arquitetura de nanofibras
- Estudos de caso de nanofibra no IPT
- Conclusão
- Agradecimentos e Perguntas



Apresentação do IPT

O IPT

- Uma das primeiras instituições de P&D&I aplicados no Brasil
- Sociedade Anônima, cujo sócio controlador é o Governo do Estado de São Paulo, por meio da Secretaria da Fazenda



Apresentação do IPT

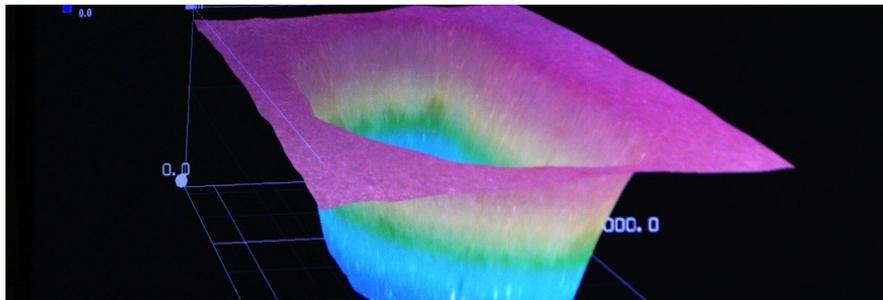
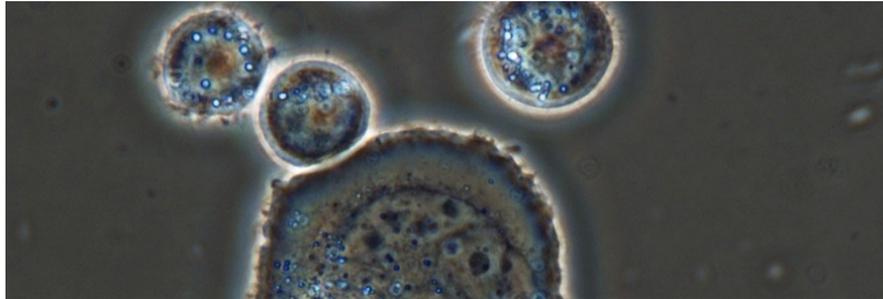
Núcleo de Bionanomanufatura

- Investimentos de R\$ 52 milhões
- Edificação especial R\$ 25 milhões
- Equipamentos e utilidades R\$ 27 milhões
- 8.000 m²



Apresentação do IPT

Núcleo de Bionanofabricação



LBI - Laboratório de Biotecnologia Industrial

Desenvolvimento e caracterização de soluções biotecnológicas

LPP - Lab. Processos Químicos e Tecnologia de Partículas

Nanotecnologia e processos químicos avançados

LMI - Lab. de Micromanufatura

Miniaturização e intensificação de Processos e desenvolvimento de sensores e atuadores.

Visão Geral

Breve história da tecnologia de eletrofiação

1902 – Cooley J.F. depositou a primeira patente de eletrofiação (US Patent 692. 631. Aparato para dispensar fluidos eletricamente)

1902 – Morton W.J. Método para dispensar fluidos, U.S. Patent 705.691.1902

1931 - 1944 – Anton Formhals apresentou pelo menos 22 patentes em Eletrofiação

Visão Geral

Breve história da tecnologia de eletrofiliação

1938 – Rozenblum e Petryaknov-Solokov produziram fibras eletrofiadas voltadas para aplicação em filtração

1939 – Filtro de ar é a primeira aplicação comercial de produto eletrofiado com a produção industrial de Filtros Petryanov na USSR.

1964 - 1969 – Taylor G.I. desenvolveu um Modelo matemático para gotas obtidas sob o efeito de um campo elétrico sob a forma de cone e ficou conhecido como **Cone de Taylor**

Visão Geral

Breve história da tecnologia de eletrofiação

1990s – Diversos grupos de pesquisa (notavelmente o de Reneker, quem popularizou o nome de *electrospinning* par ao processo) demonstraram que muitos polímeros orgânicos poderiam ser eletrofiados e produzir nanofibras.

Decadas posteriores – Muitos fabricantes de material não tecido e filtros depositaram patentes, empresas como (Freundeberg Nonwovens na Europa e Donaldson Company nos EUA)

Visão Geral

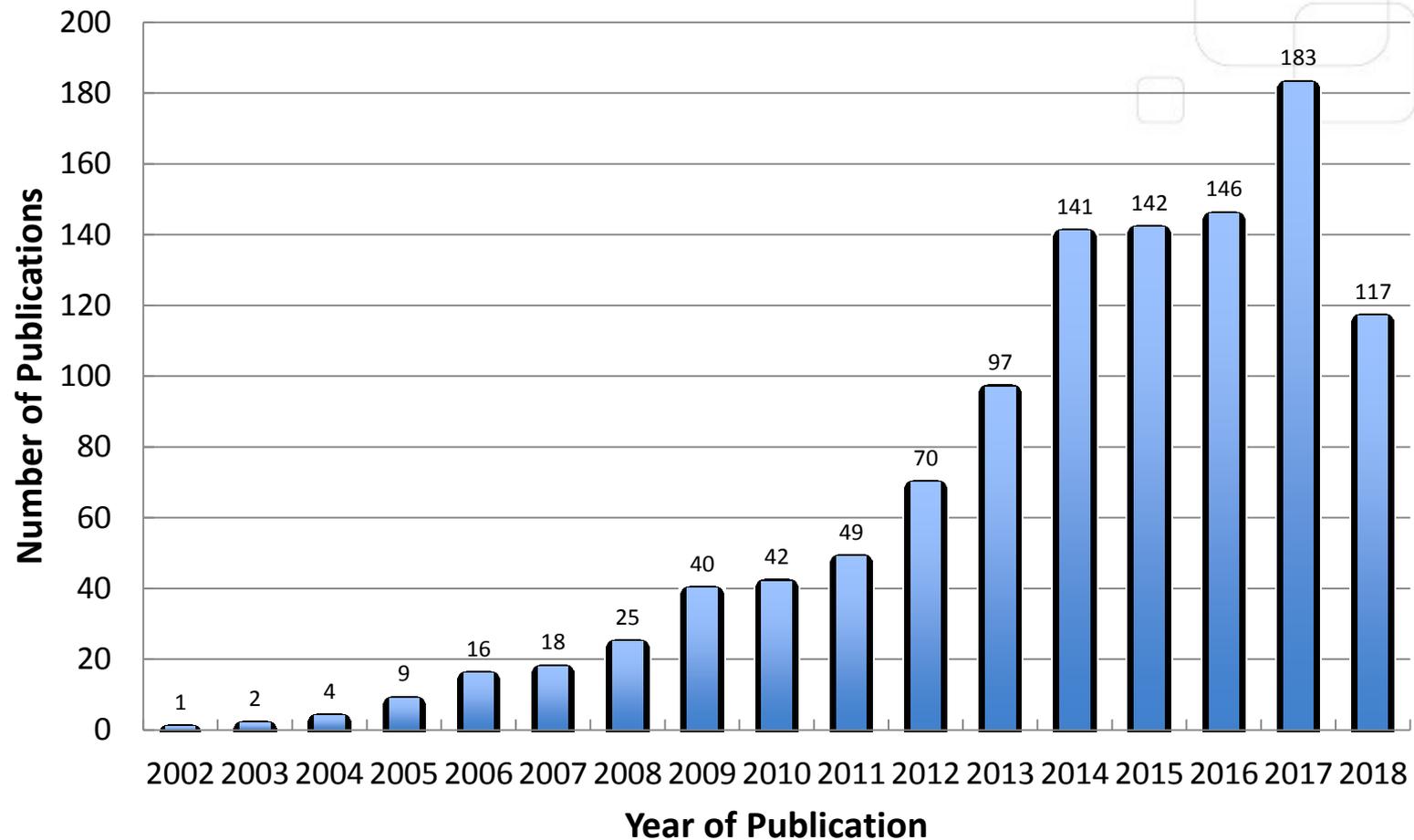
Breve história da tecnologia de eletrofição

1990 – 2018 – Pesquisas na produção e aplicação de materias são realizadas em muitas universidades e institutos em todo o mundo

Inicialmente muitos institutos construíram seus próprios equipamentos, mas nos dias de hoje já existem fabricantes de máquinas em diferentes escalas para eletrofiar

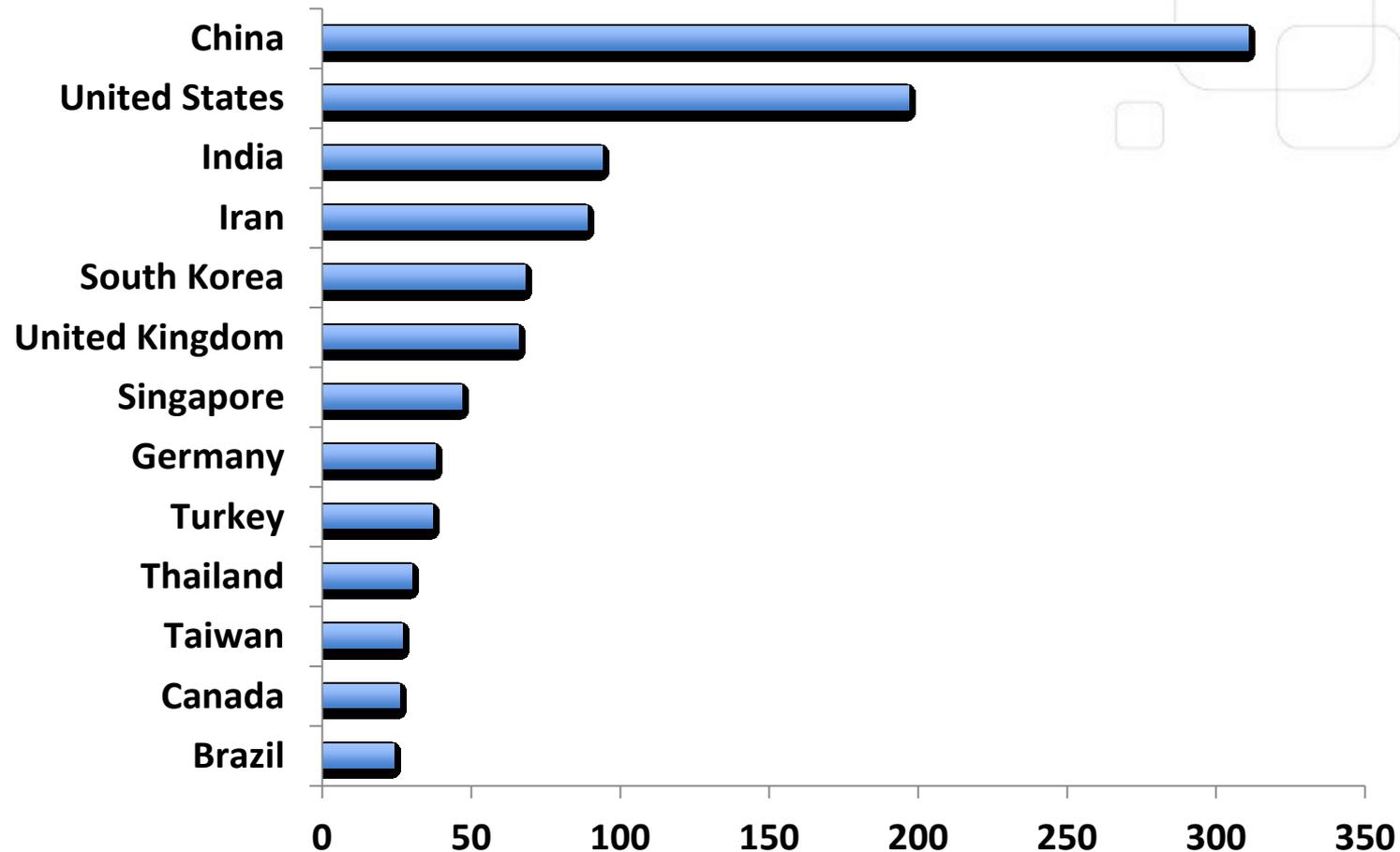
Fonte: Heikkilä, P. Tampere : Tampere University of Technology, 2008. 88 p. (Tampere University of Technology. Publication; Vol. 749.

Visão Geral



(Fonte: Scopus; Keywords: nanofiber and electrospinning and drug delivery)

Visão Geral



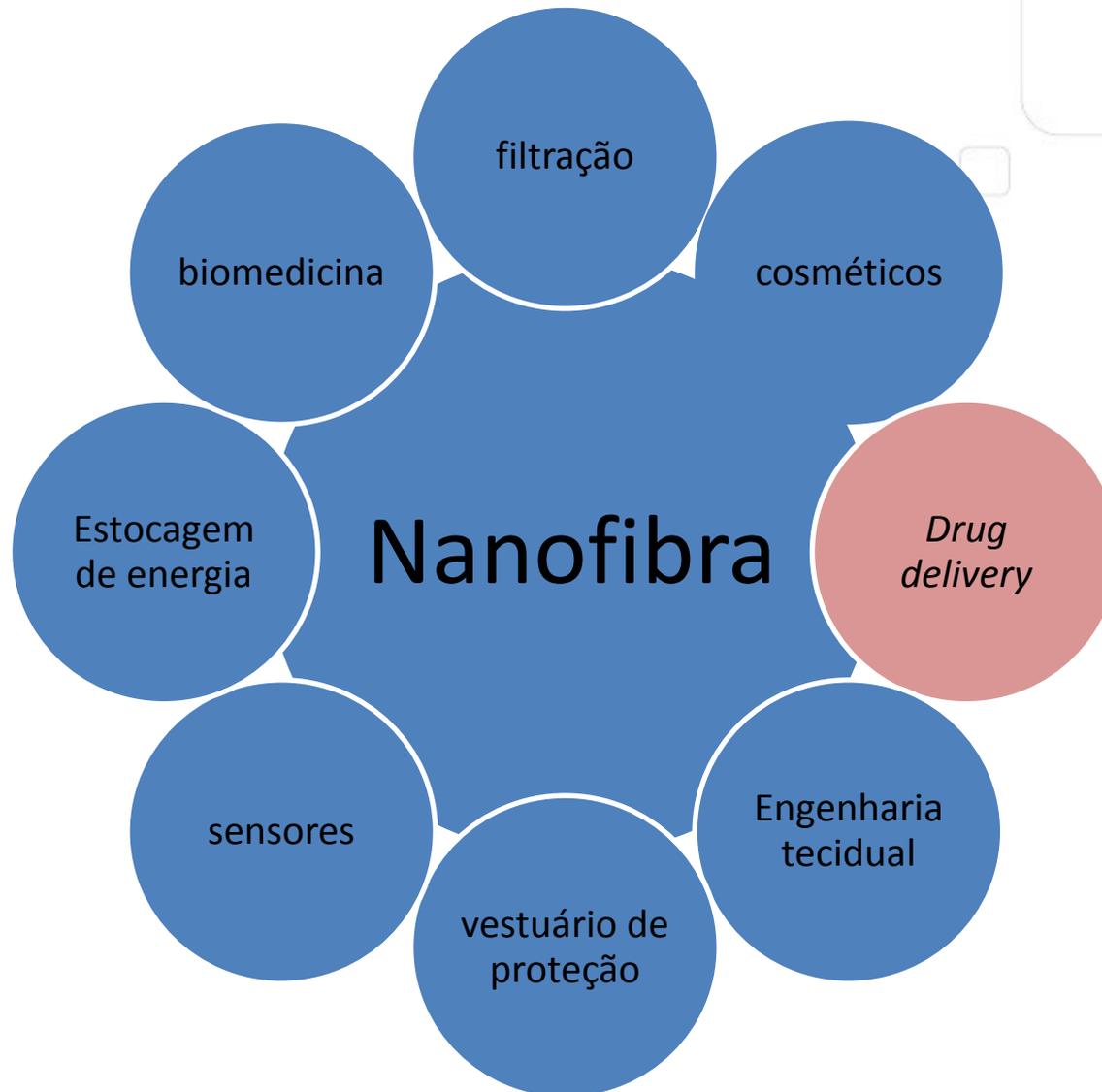
(Fonte: Scopus; Keywords: nanofiber and electrospinning and drug delivery)

Visão Geral

Por que as nanofibras tem alto potencial para diferentes aplicações?

- Facilidade de eletrofiar polímeros sintéticos e biopolímeros produzindo fibras com diâmetros micro e sub-micro
- Área específica elevada (1 – 100 m²/g)
- Alta porosiade (ap. 90 %)
- Pequenos tamanhos de poros
- Controle do diâmetro das fibras
- Material leve e flexível
- Flexibilidade na funcionalização das superfícies

Visão Geral



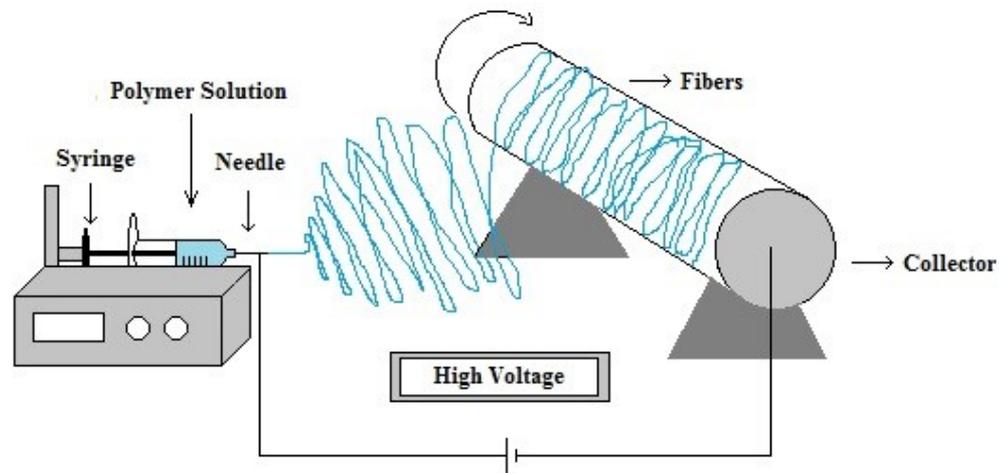
Uso de agulha simples ou monoaxial

Uma alta tensão é aplicada na ponta da agulha / capilar o qual contem a solução polimérica com uma tensão superficial específica. Um gota é formada na ponta do capilar (conhecida como cone de Taylor) e encontra-se carregada e induz acúmulo de carga na superfície. Esta gota se deforma até formar um jato que se move na direção do coletor com simultânea evaporação do solvente formando uma fibra / membrana. O coletor das fibras encontra se aterrado para favorecer a ejeção do jato carregado na direção so coletor (Zanin *et al.* 2011).



Processo de Eletrofiação

Monoaxial

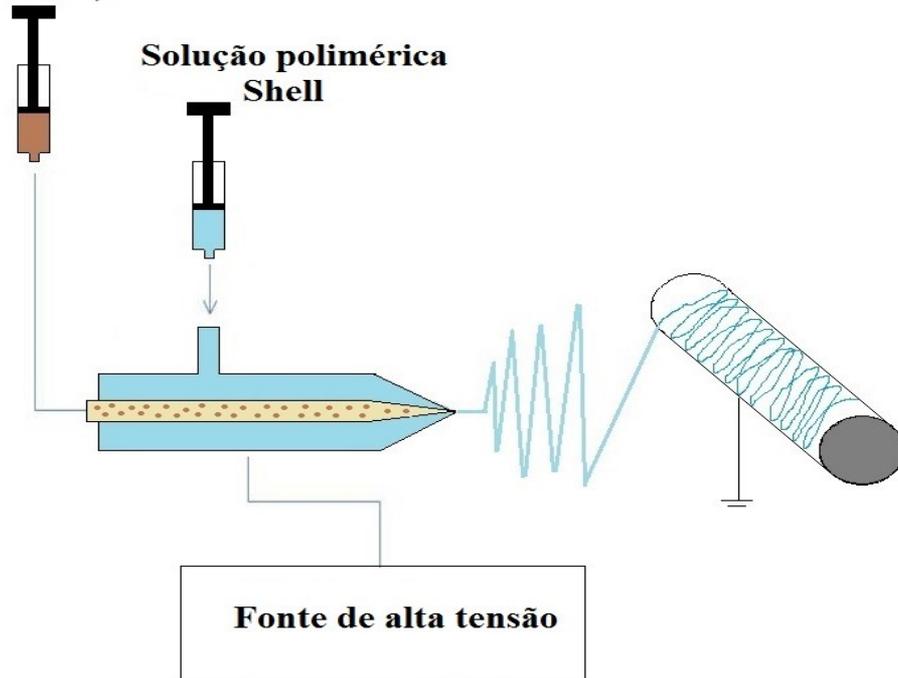


Processo de Eletrofiação

Coaxial

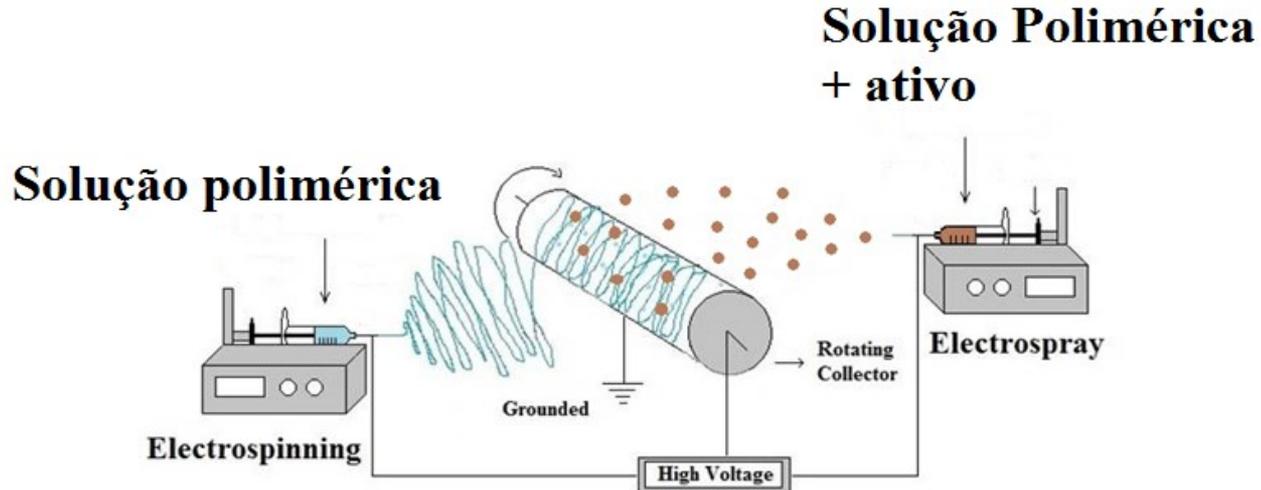
Solução Polimérica +
ativo ("core")

Solução polimérica
Shell

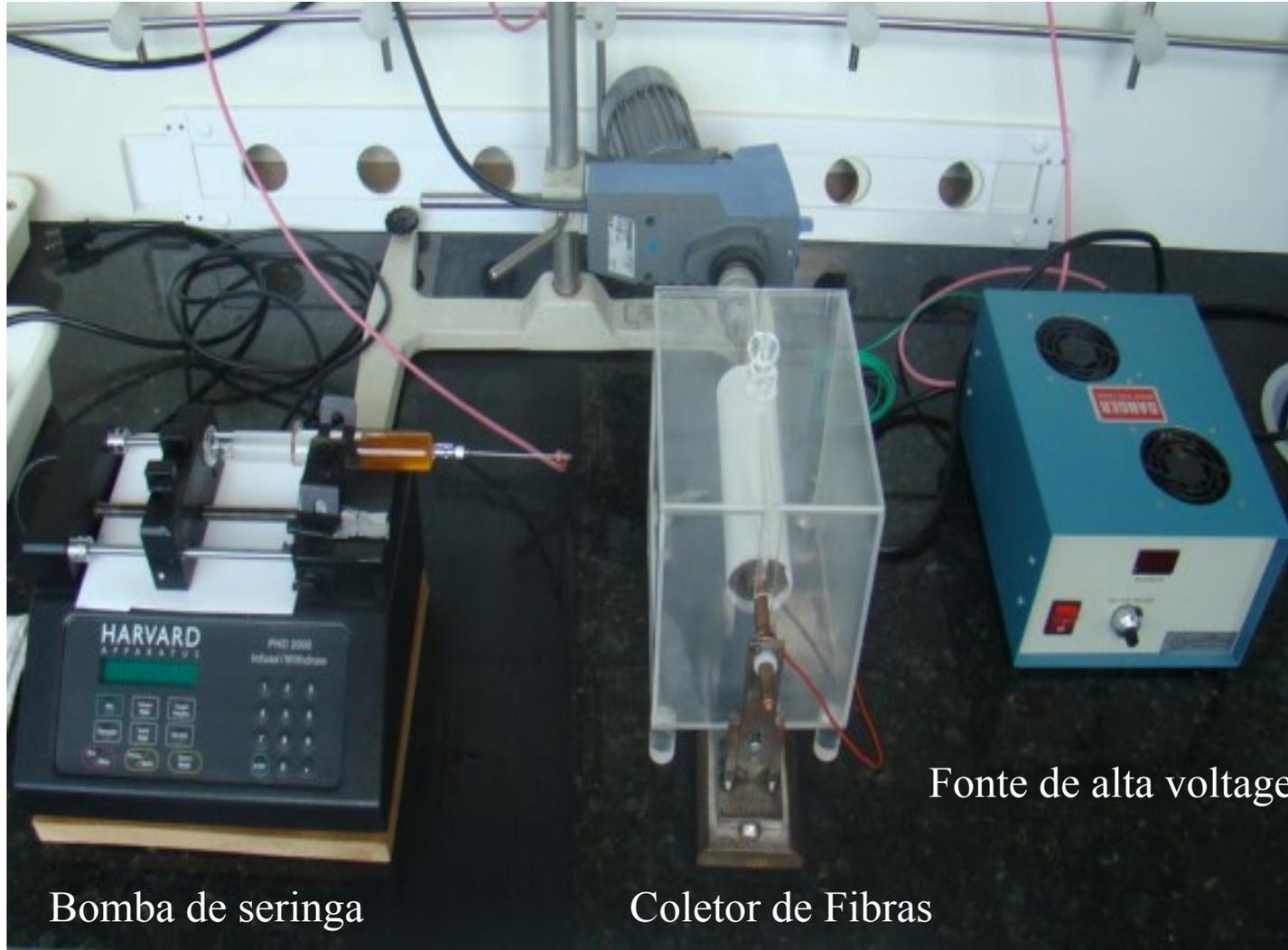


Processo de Eletrofição

Eletrofição Eletrospray



Processo de Eletrofiação

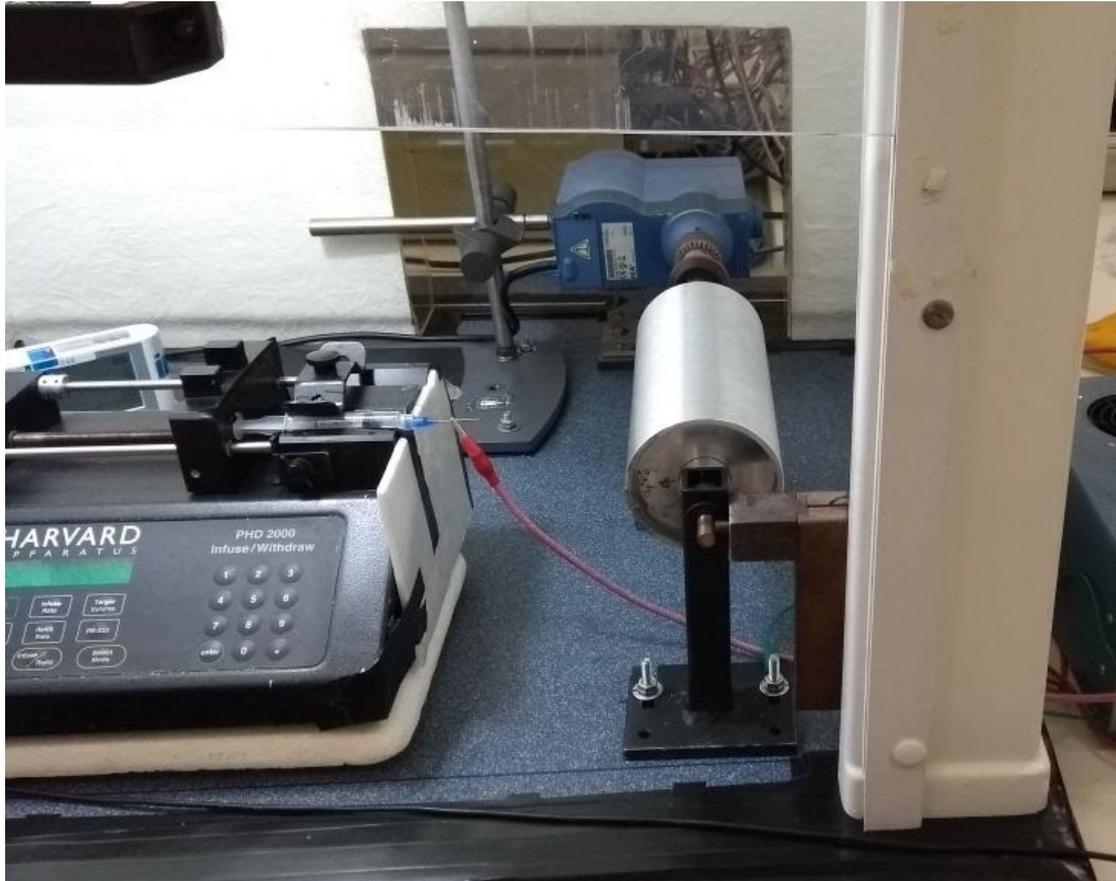


Bomba de seringa

Coletor de Fibras

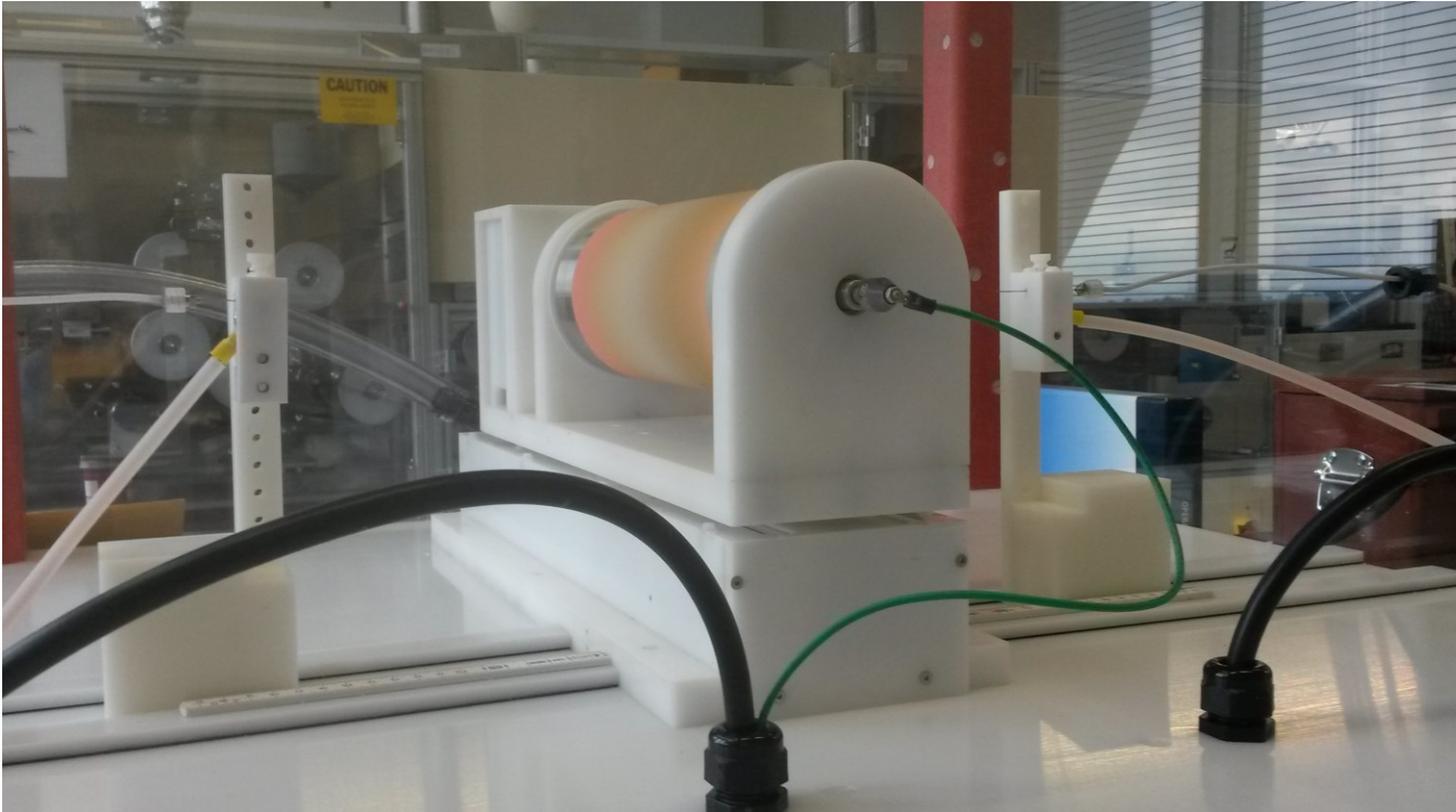
Fonte de alta voltagem

Processo de Eletrofiiação



Equipamento escala laboratorial do Bionano - LPP

Processo de Eletrofiiação



Equipamento escala laboratorial do NREL (USA)

Processo de Eletrofiação

- *Multi-spineret : Sistema com várias agulhas ou capilares*



Processo de Eletrofiação



Nanospinner 24-XP

Polímeros aplicados em processo de eletrofiação

Tipo de Polímero	Polímero	Solvente
Polímeros naturais	Fibroína de seda	Ácido Fórmico
	Quitosana	Ácido acético, TFA
	Gelatina	Ácido acético
	Colágeno	HFIP
	Fibrinogênio	HFIP x meio
Polímeros sintéticos	PCL	Cloroformio / DMF,
	PLA	DCM
	PVA	Água

Polímeros aplicados em processo de eletrofiiação

Tipo de Polímero	Polímero	Solvente
	PVP	Metanol
Polímeros sintéticos	PAN	DMF
	Nylon-6	Ácido Fórmico
	PET	TFA/DCM/HFI
	PU	DMF
	PI	N,N-dimethylacetamide (DMAc)
	EVOH	Propano/água

Polímeros aplicados em processo de eletrofiação



Tipo de Polímero	Polímero	Solvente
Polímeros sintéticos	CA	Ácido acético / água
	PGA	Água
	PEO	Água

collagen, gelatine, chitosan, elastin, laminin

Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofição

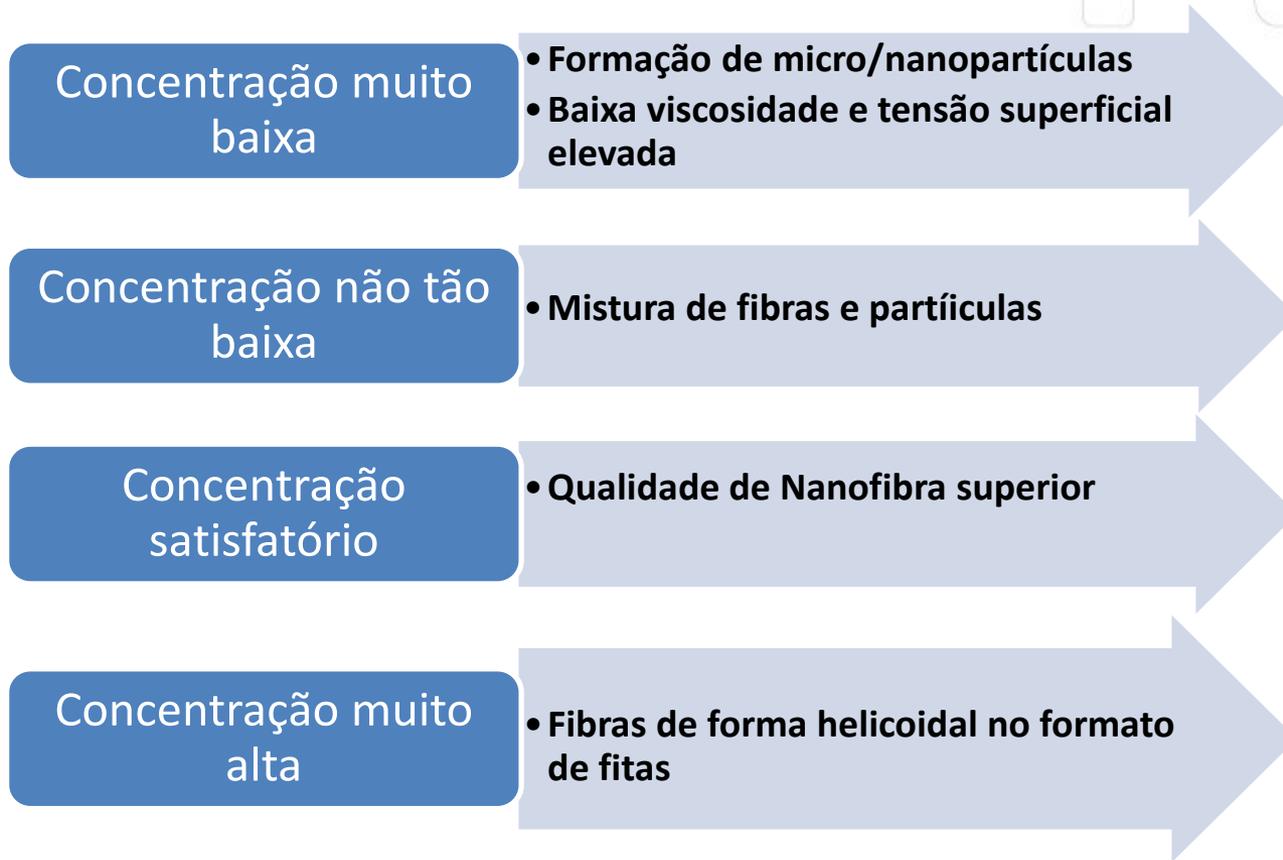
Parâmetros da Solução

Parâmetros de Processo

Parâmetros do Ambiente

Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiação

Parâmetro de solução



Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiação

Parâmetro de solução

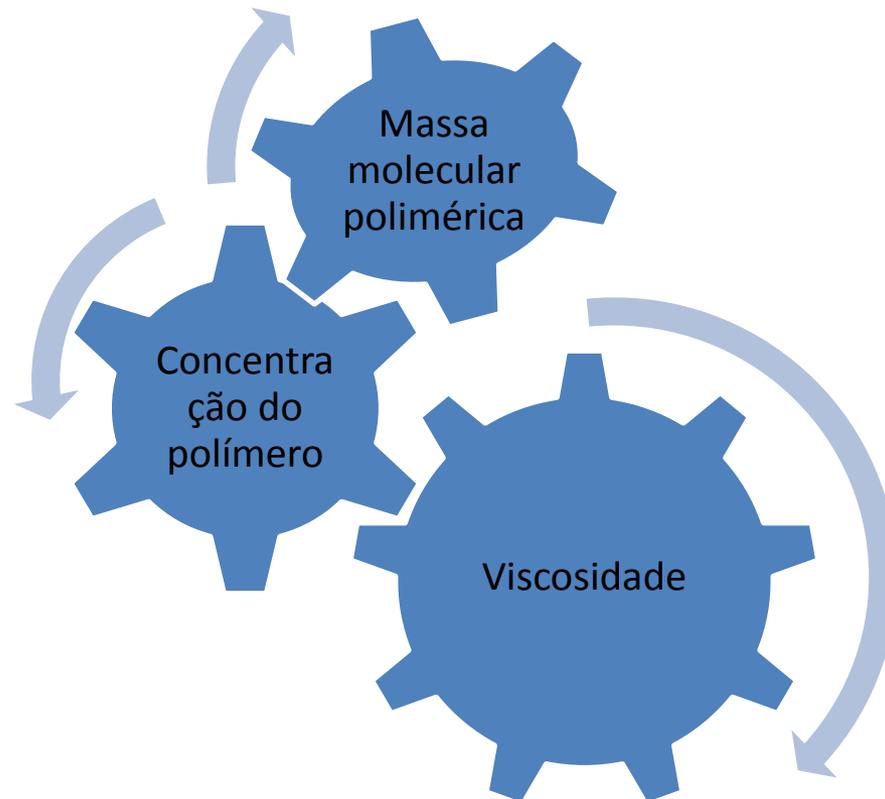
- ***Massa Molecular***

- Afeta a morfologia da fibra
- Afeta a viscosidade da solução e que vai afetar o diâmetro da fibra
- Massa molecular muito alta do polímero pode favorecer a formação de fitas em tamanho micrométrico

Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiliação

Parâmetro de solução

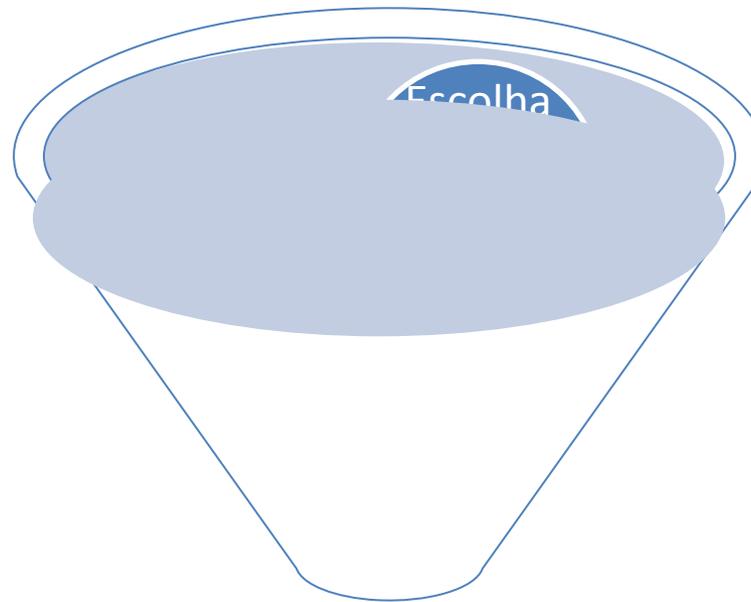
- ***Viscosidade***



Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofição

Parâmetro de solução

- ***Condutividade / Densidade de carga de superfície***



Condutividade

Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiação

Parâmetro de processo

- ***Tensão***

- Fator crucial no processo de eletrofiação
- Afeta o diâmetro da fibra, mas depende da solução polimérica e da distância entre a ponta da agulha e coletor
- A tensão aplicada deve ser maior que a tensão limite para promover a formação do jato a partir da gota carregada

- ***Vazão de alimentação***

- Vazão muito alta, formação de “beads” nas fibras
- O jato precisa atingir o coletor com um determinado tempo para promover a secagem das fibras.

Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiação

Parâmetros de Processo

- **Coletor e Substrato**

Atuam como um substrato condutivo para coletar as fibras carregadas

Diferentes substratos, dependendo da aplicação :Papel manteiga, folha de alumínio, papel siliconado, coletor vazado com fios de cobre, folhas de cobre, papel carbono, etc



Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiação



Parâmetros de Processo

- **Vazão de alimentação**

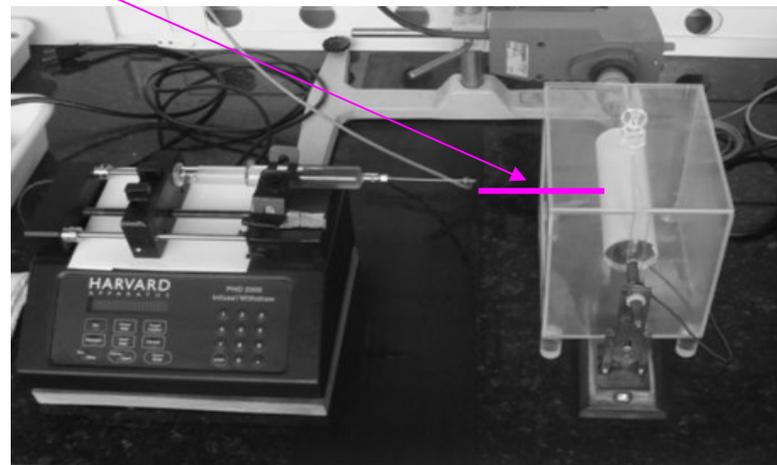
Taxa muito alta de alimentação, fibras com “beads” e diâmetros maiores

O jato necessita de um tempo de secagem até atingir o coletor para formar as fibras

Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiação

Distancia (H) entre o coletor e a ponta da agulha da seringa

- **Distance menor** – A fibra não tem o tempo suficiente para solidificar antes de atingir o coletor
- **Distancia maior** - “beads” poderão ser formadas nas anofibras



Efeitos dos parâmetros de processo na eletrofiliação

Parâmetros do ambiente

- **Umidade**
- **Temperatura**

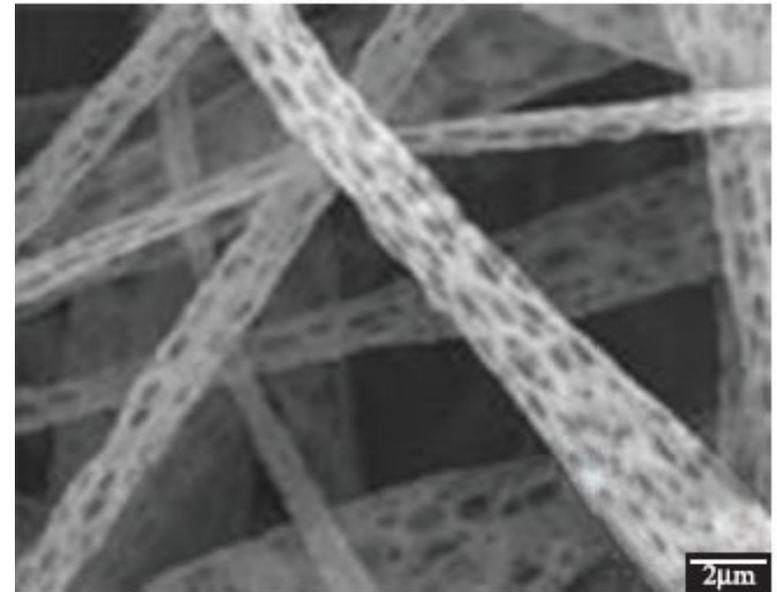
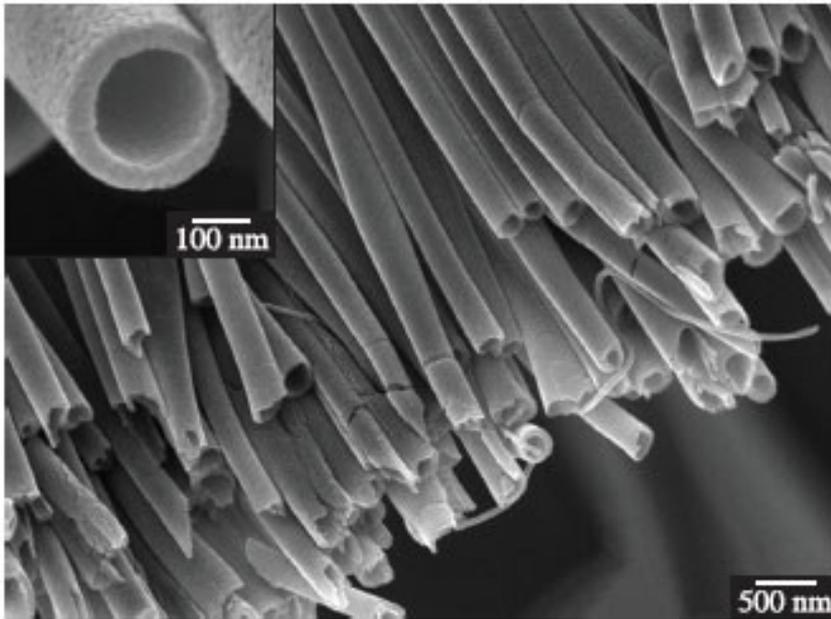
Referência: Z.Li, Wang. One dimension Nanostructures, Springer Briefs in Materials, 2013. DOI: 10.1007/978-3-642-36427-3_2.

Caracterização de Nanofibras

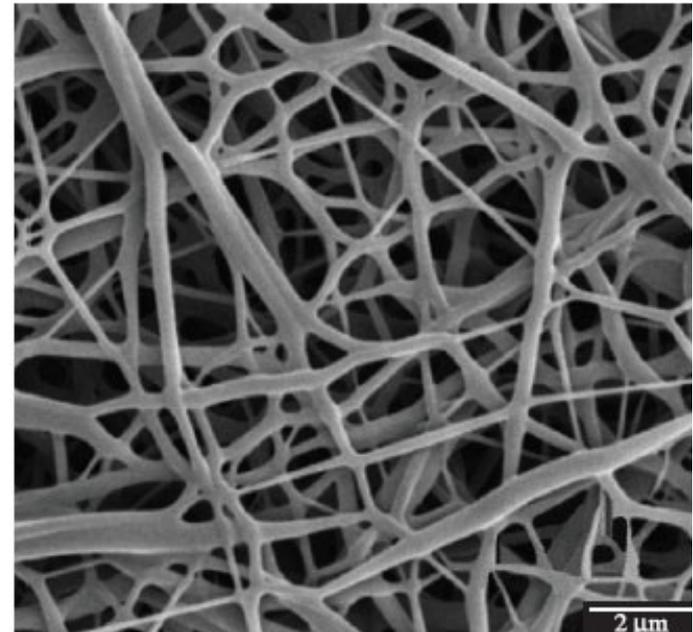
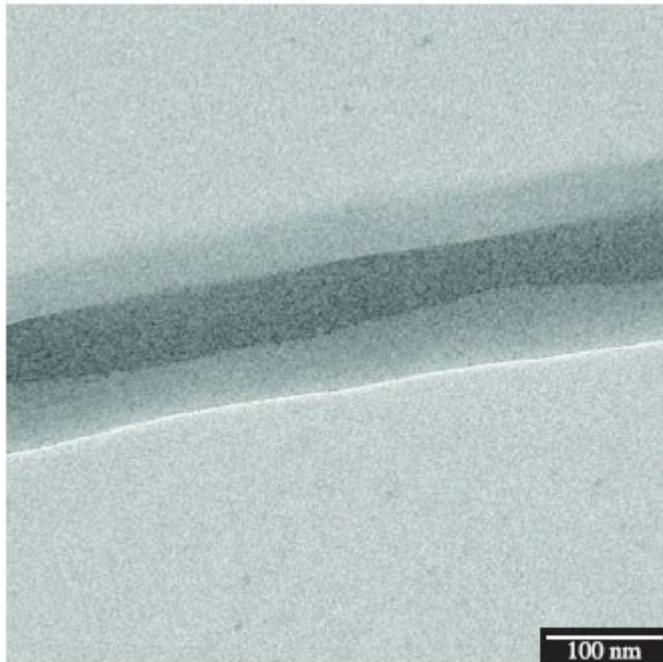
- Morfologia (SEM)
- Análise térmica (DSC e TG)
- Espessura
- Identificação de grupos funcionais (FT-IR)
- Resistência mecânica
- Determinação do Ângulo de contato (hidrofóbico / hidrofílico)
- Tamanho de poro, distribuição dos tamanhos de poros, porosidade
- Espectroscopia por energia dispersiva de raios X (EDS)
- Determinação do ativo incorporado na nanofibra
- Determinação do perfil de liberação do ativo
- Estudo de permeação cutânea do ativo incorporado na nanofibra (uso da Célula de Franz)



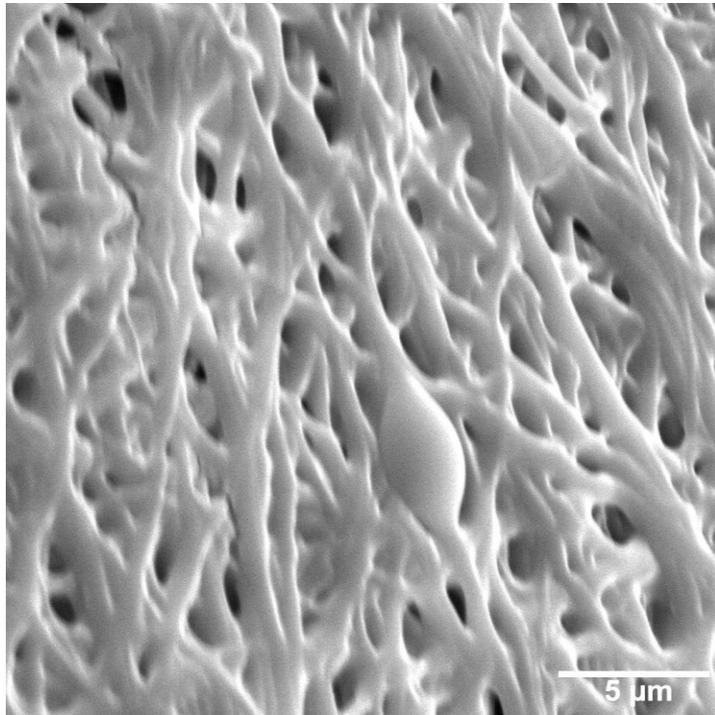
Exemplo de arquitetura de nanofibra



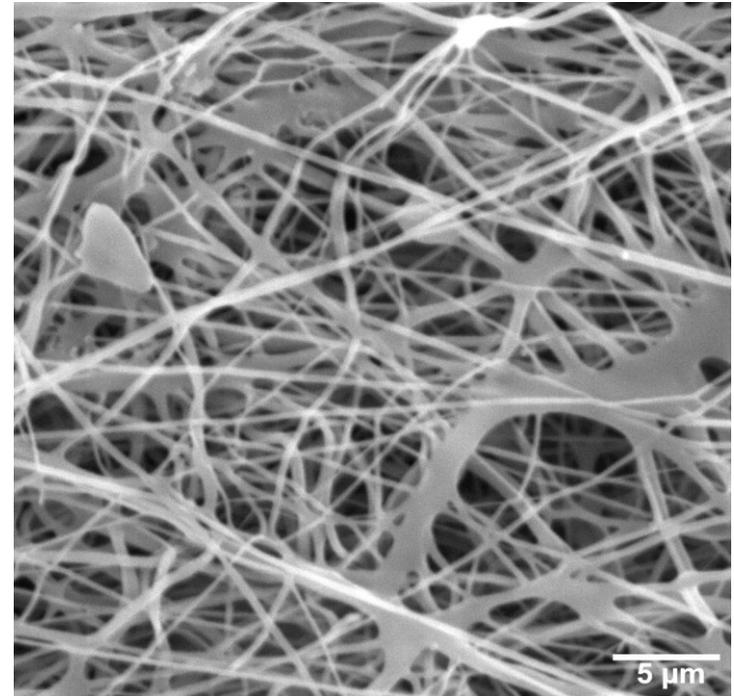
Exemplo de arquitetura de nanofiber



Exemplo de arquitetura de nanofibra

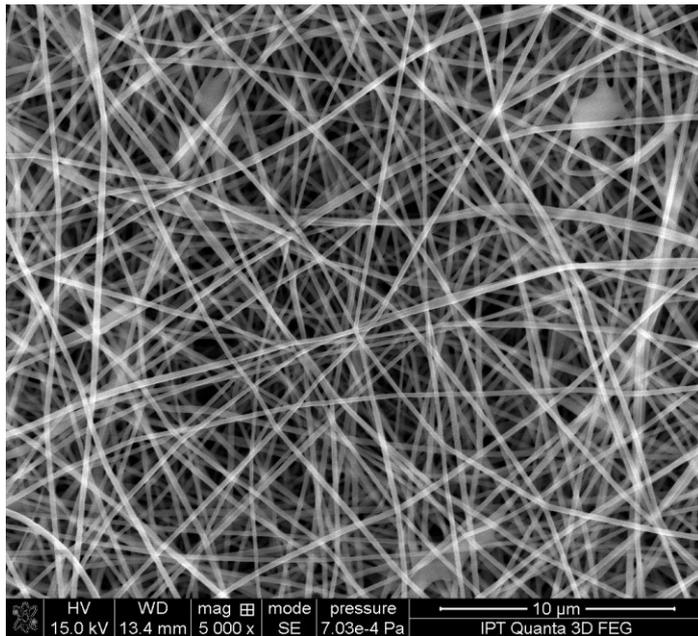


PVA electrospun with a feed rate of 2.5 mL/h and tension of 11kV . SEM 3500x.

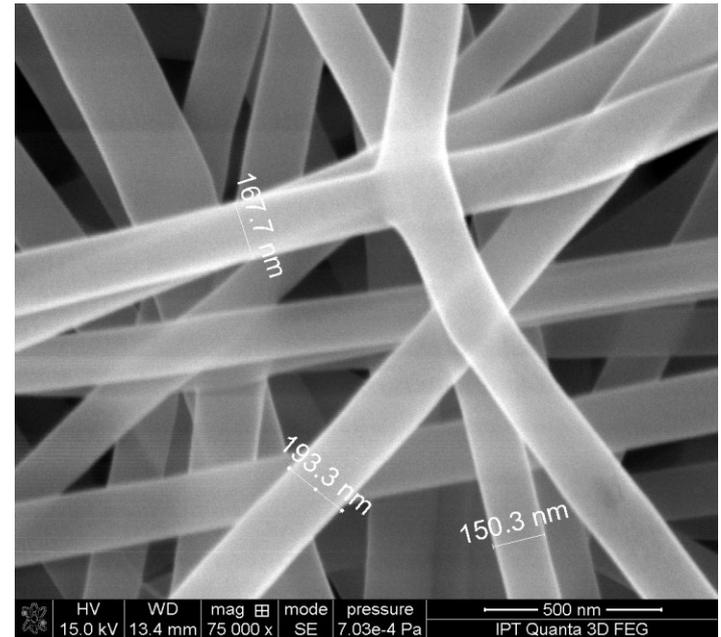


PVA electrospun with a feed rate of 2 mL/h and tension of 22 kV . SEM 3500x.

Exemplo de arquitetura de nanofibra

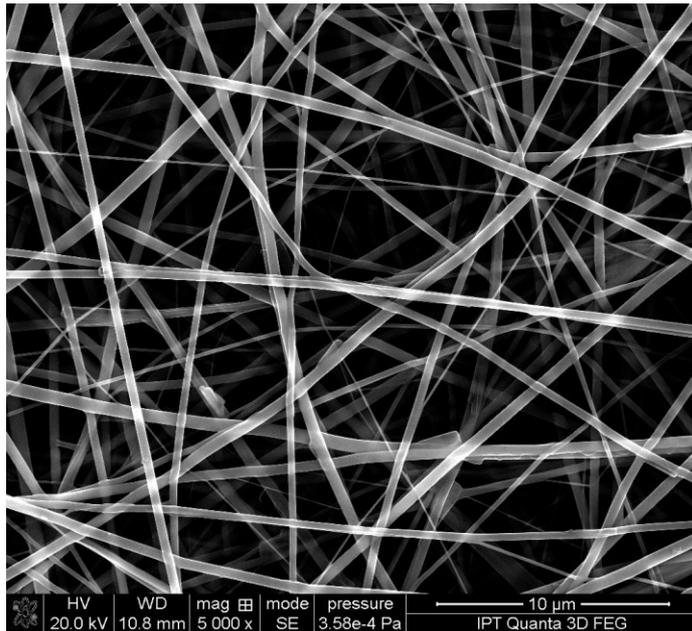


PVP/PMMA electrospun with a feed rate of 1.7 mL/h and tension of 12.5kV . SEM 5000x

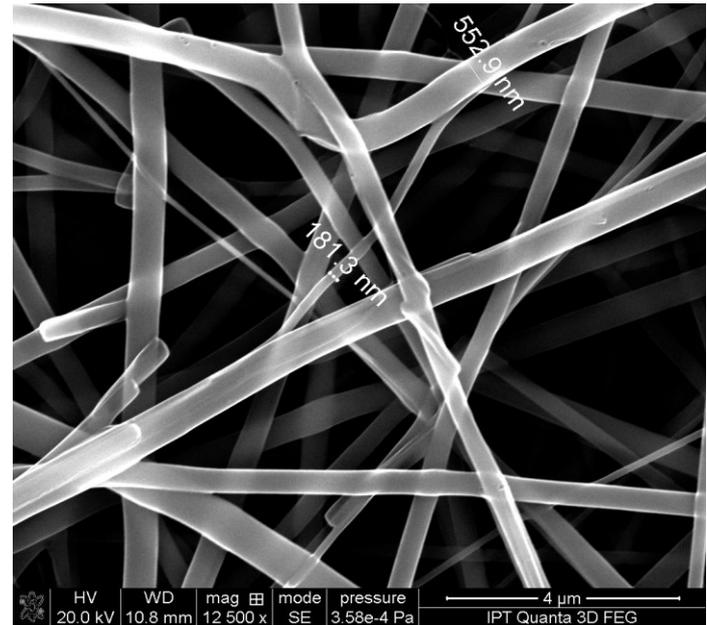


PVP/PMMA electrospun with a feed rate of 1.7 mL/h and tension of 12.5kV . SEM 75000x

Exemplo de arquitetura de nanofibra



PVA:active electrospun with a feed rate of 1.0 mL/h and tension of 12kV . SEM 5000x



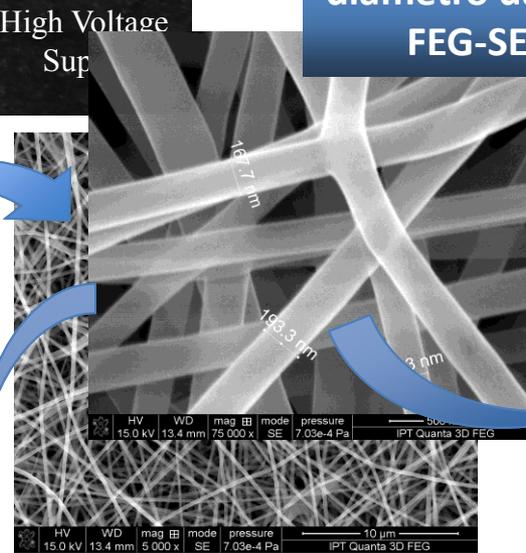
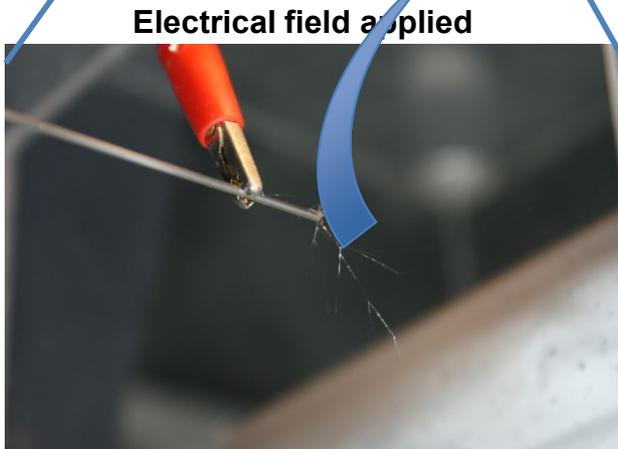
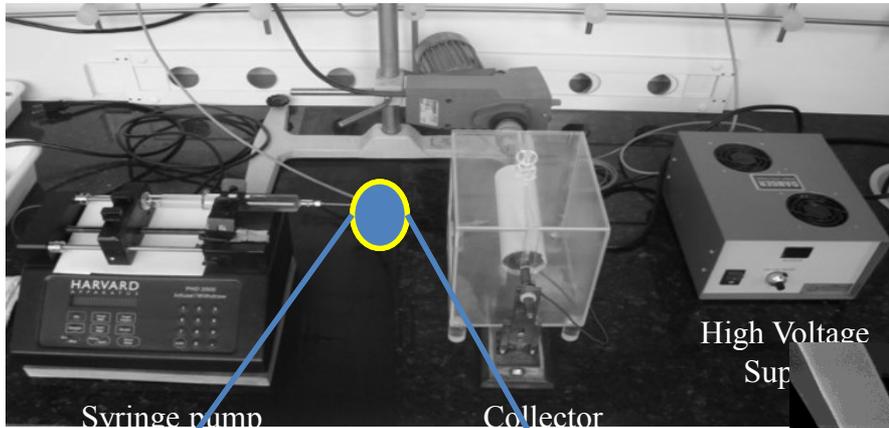
PVA:active electrospun with a feed rate of 1.0 mL/h and tension of 12kV . SEM 12500x



Estudo de caso empregando Nanofibras no IPT

Nanofibras poliméricas obtidas por eletrofiiação para liberação controlada de ativos

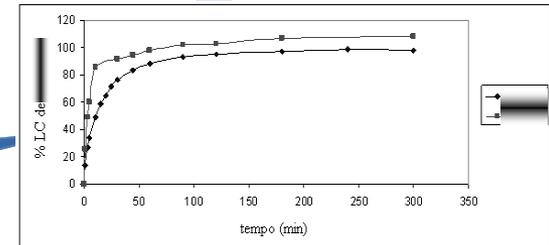
Produção de nanofibras eletrofiadas usando polímeros biocompatíveis para encapsulação de ativos alimentícios, cosmeticos e/ou farmacêuticos.



Nanofibras

$$\downarrow D_{\text{fiber}} \propto \frac{\text{Area}}{\text{Volume}} \uparrow$$

Morfologia e diâmetro da fibra:
FEG-SEM



Liberação In vitro

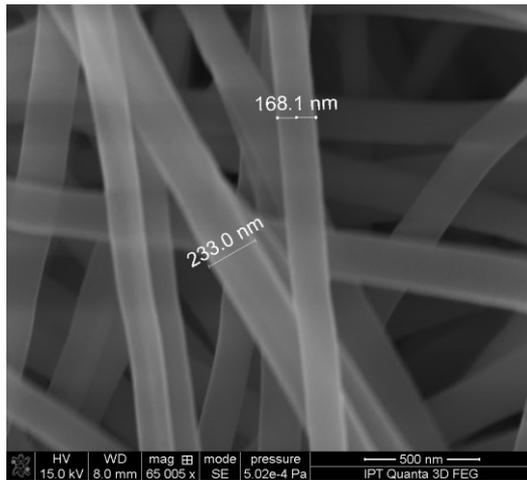
Materials:
Eudragit, PVP,
PVA, Chitosana



Nanofibras poliméricas obtidas por eletrofiação para liberação controlada de ativos

PI1020120319551

Cooperation project: IPT-USP/FO

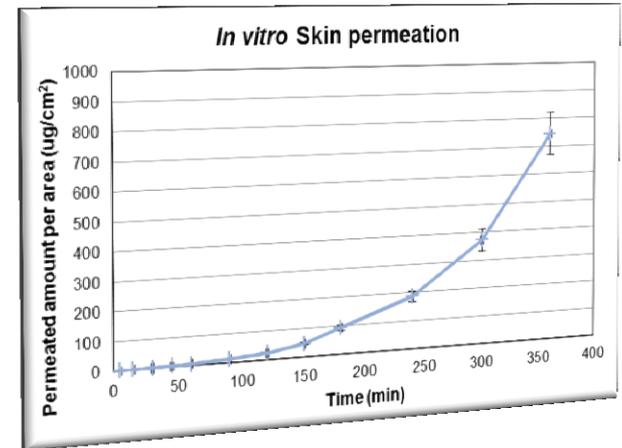


**Dentistry application
Anti-fungal drug**



**Buccal mucosa
administration**

**Polymeric blend
(Eudragit, PVP)**



Scaffold Híbrido de Nanofibra Polimérica e Proteína

ENGENHARIA TECIDUAL

- Repor
- Reparar
- Regenerar

Biomateriais

Células

Biomoléculas

- Scaffold

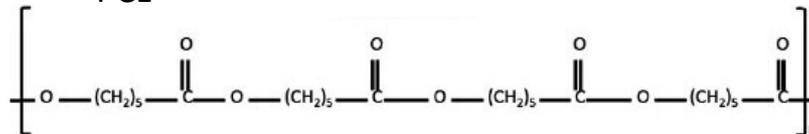
Substitutos

- Alta compatibilidade
- Bom funcionamento
- Boa recuperação

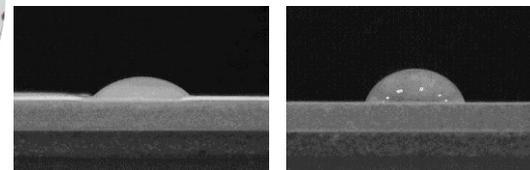
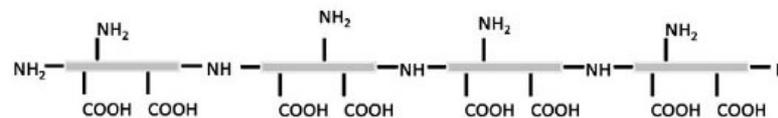
Resistência à Tração

Biopolímeros:

- PCL



Gelatina



Nanofibras poliméricas obtidas por eletrofiação para aplicação em “wound care”

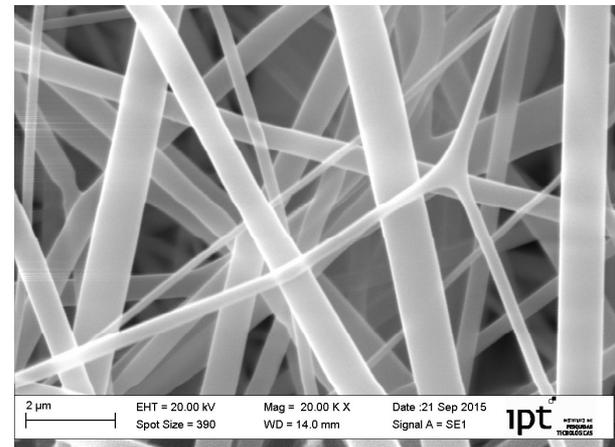
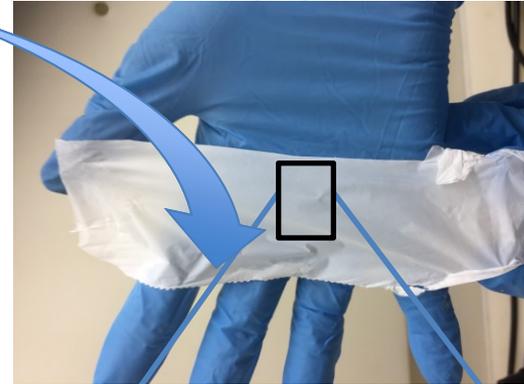
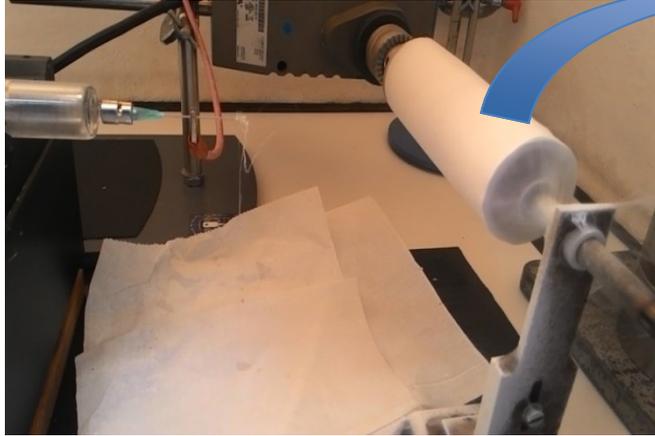
Tecophilic™ thermoplastic polyurethanes (TPU) electrospun to wound care application



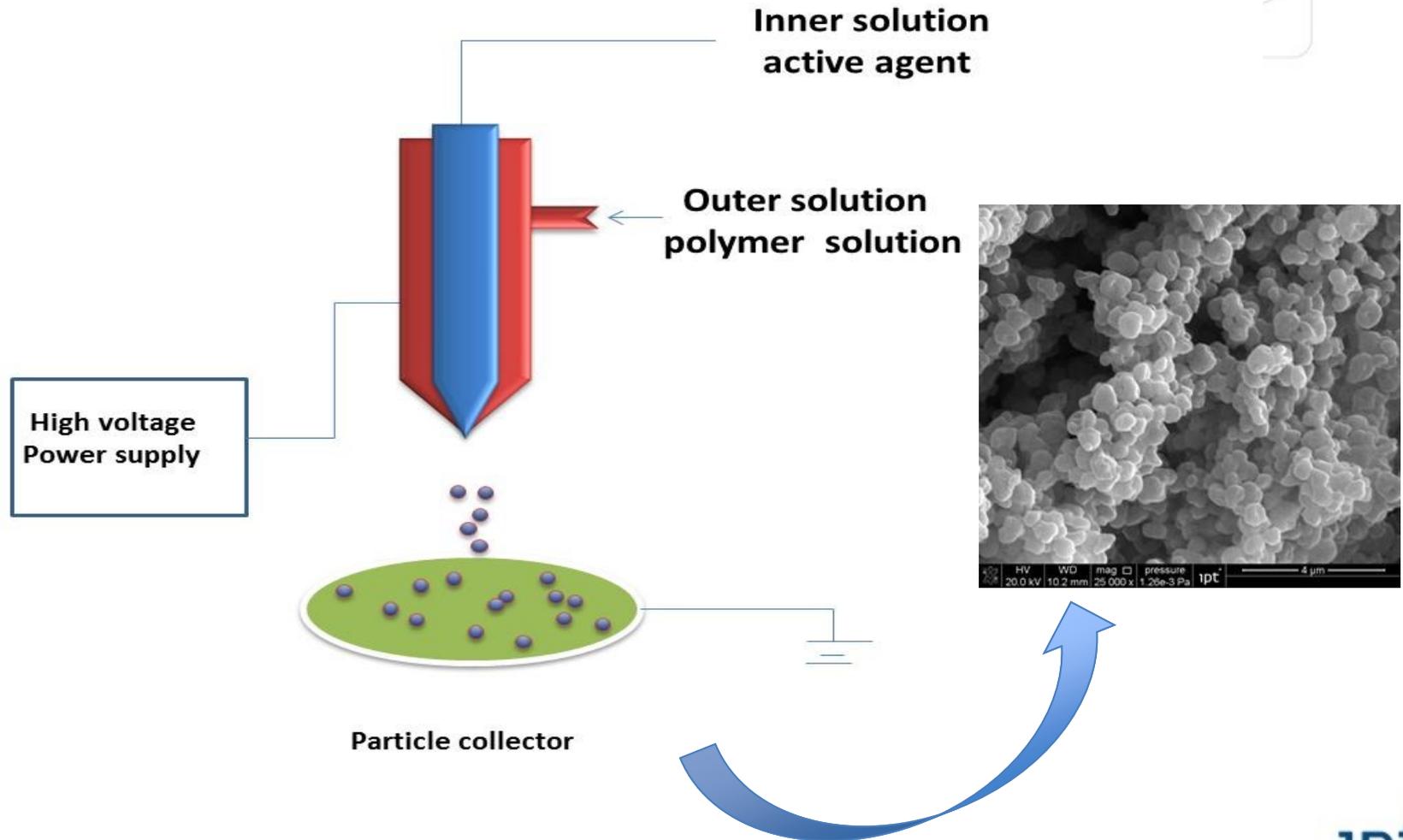
Tecophilic™ thermoplastic polyurethanes nanofiber

*New material to
wound care
application*

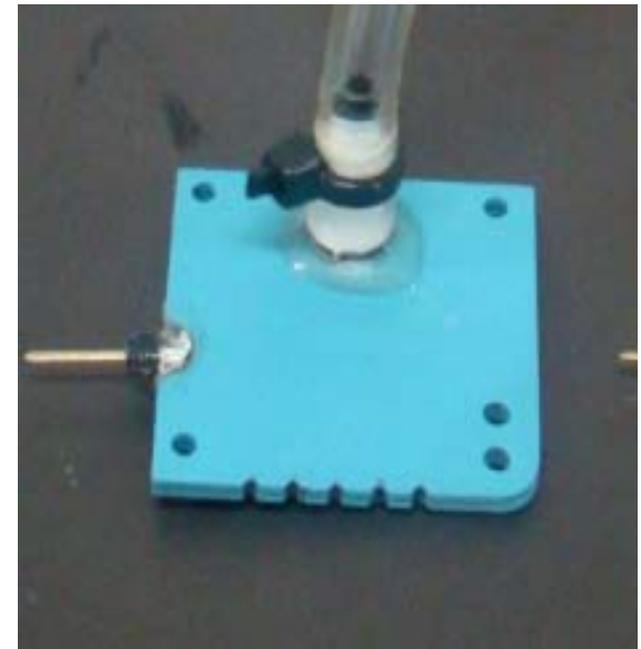
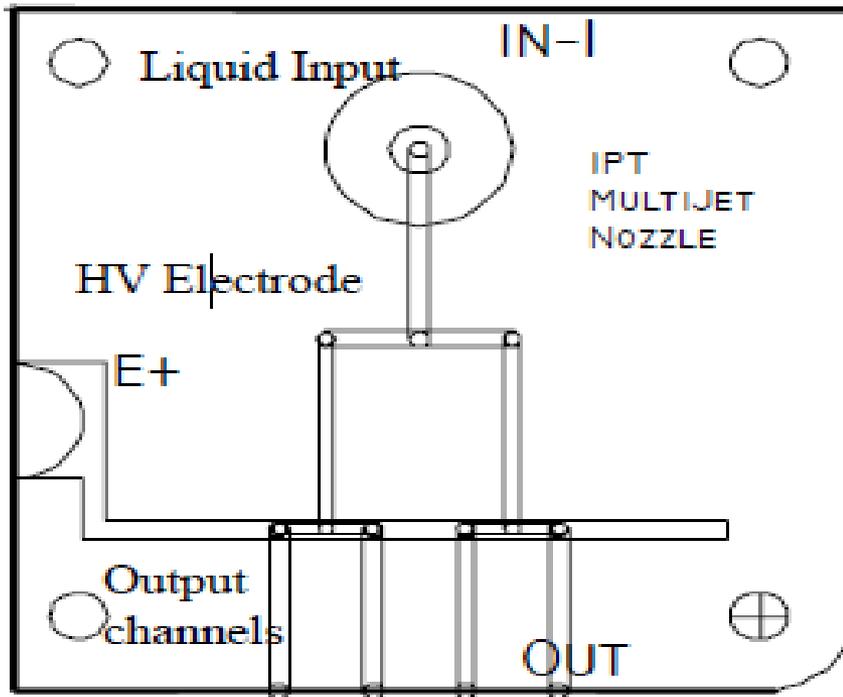
Nanofibras obtidas empregando PET



Produção de micro/nanopartícle de Vitamin B12 por eletrospray



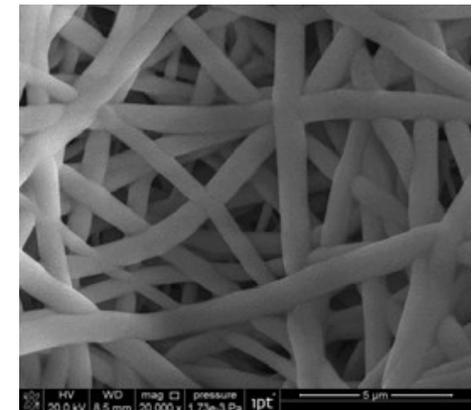
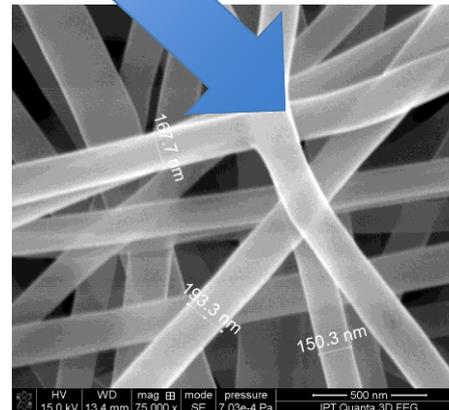
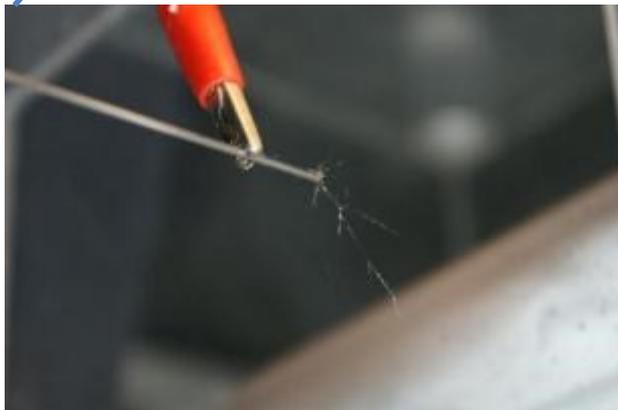
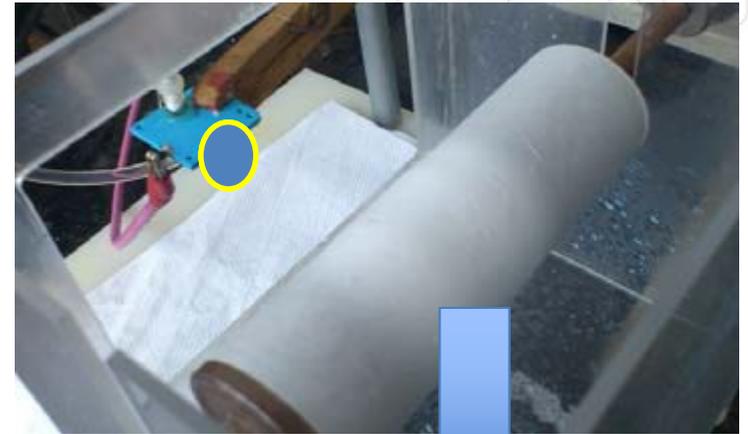
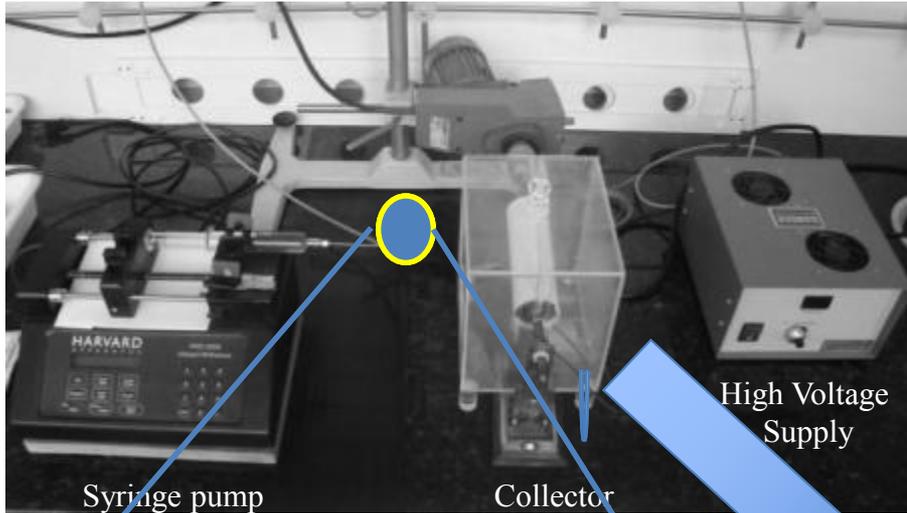
Dispositivo microfluídico para produção de nanofibras



Gongora-Rubio et al. 2012. Fab in a Package: LTCC Microfluidic Devices for Micro and Nanoparticle Fabrication. **SCBMAT**

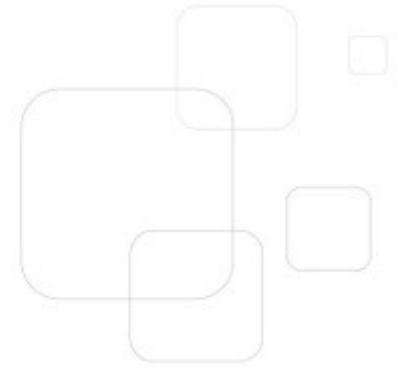
Comparação de processos

Convencional x Microdispositivo



Conclusão

- A escolha do polímero e solvente no processo de eletrofiação são determinantes para a aplicação fim, considerando que o polímero possa ser eletrofiado e o solvente residual não seja um contaminante para produto final.
- O processo de eletrofiação permite funcionalizar as fibras empregando moléculas bioativas / fármacos, podendo ser uma etapa pós processamento ou ser incorporada durante a geração da fibra.
- Embora esta tecnologia aparentemente seja simples, o ajuste do processo necessita ser considerado para cada polímero empregado e também um estudo rigoroso das variáveis de processo.
- Selecionar um equipamento de bancada que possa ser escalonado em etapas futuras.



Agradecimentos



Dra. Patricia Leo - IPT - Bionano - LBI

Dra. Elenice Deffune - UNESP

Dra. Carolina Fracalossi Redigueri – ANVISA / São Paulo

Dra. Valdirene - USP - FOD

Vanessa Tiemi Kimura - Mestre

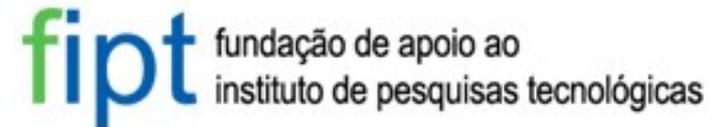
Ana Livia de Carvalho Bovolato - UNESP

Dra. Helga Caputo Nunes – UNESP

Sheila Sousa Gomes – Mestranda UFABC

Laihane Asevedo Batista – aluna de IC - UFABC

Dr. Adriano Marim de Oliveira – Bionano - Diretor





Obrigada!

Maria Helena Ambrosio Zanin
mhzanin@ipt.br