

AVALIAÇÃO DO TESTE DE ADSORÇÃO DE FÁRMACO EM FIBRAS ROTOFIADAS DE POLI(L-ÁCIDO LÁCTICO)

Bárbara Etruri Ciocca¹, André Luiz Jardini Munhoz¹, Ana Flávia Pattaro¹, Guinea Brasil Camargo Cardoso¹, Maria Ingrid Rocha Barbosa Schiavon¹, Rubens Maciel Filho¹
¹INCT-Biofabris, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP), Brasil
E-mail: barbara_ciocca@hotmail.com

Resumo. O quelóide é uma cicatriz comum e indesejada que afeta 6% da população mundial. O poli (L-ácido láctico) (PLLA) é um polímero considerado um biomaterial devido à sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. A alantoína é um fármaco cicatrizante e antiqueloidiano. Foi objetivado o desenvolvimento de um curativo polimérico com liberação de alantoína para uso tópico com efeito local do fármaco, ajudando na cicatrização de feridas e agindo na prevenção da formação de queloides. Foram produzidas fibras da PLLA através do processo de rotofiação e em seguida a inserção de alantoína pela técnica de adsorção. A adsorção foi feita utilizando a técnica de gotejamento lento de soluções alcoólicas com diferentes concentrações (0,5% e 2,0%) do fármaco nas fibras obtidas. As fibras foram analisadas via MEV para avaliar sua morfologia de superfície e a presença dos cristais de alantoína. As fibras foram pesadas antes e após o processo de adsorção para comprovação da presença do fármaco. Foi possível notar a diferença exata de pesos medidos e observar a presença dos cristais de alantoína nas micrografias. Concluiu-se que a inserção de alantoína via adsorção é efetiva, podendo ser utilizada como uma forma eficiente e de baixo custo.

Palavras-chave: PLLA, adsorção, alantoína, rotofiação, fibras

1. INTRODUÇÃO

A Engenharia tecidual é um campo relativamente novo e promissor que tem como objetivo a reconstrução de tecidos e órgãos através do desenvolvimento de novas ferramentas para aplicação na medicina e áreas da saúde, objetivando melhorar a qualidade de vida para a população. Esta área de pesquisa é estimulada por diversos fatores como o aumento da expectativa de vida da população, alto índice de acidentes de trânsito, acidentes de trabalho e violência urbana, onde muitos destes podem resultar em traumas ortopédicos, sendo indispensável a intervenção cirúrgica (Ciocca, 2017).

Cicatrização de feridas é um processo complexo que tem como resultado a formação de um novo tecido visando recuperar o tecido que foi danificado. A evolução normal das fases de cicatrização em um indivíduo saudável geralmente resulta em uma cicatriz final de bom aspecto estético e funcional. Interferências ao longo do processo de cicatrização podem levar a formação de cicatrizes de má qualidade, como a cicatriz hipertrófica e o quelóide (Ferreira e D'Assumpção, 2006).

Aproximadamente 6% da população mundial sofre com os resultados de uma má cicatrização, resultando em 500 milhões de pessoas (Thorne, 2018). A prevenção desta má cicatrização é mais eficiente do que o tratamento após a formação das mesmas. Entretanto na prática, tanto o tratamento quanto a prevenção são similares.

Quando a má cicatrização – distúrbio cicatricial – é diagnosticada ainda no início quando as cicatrizes ainda são imaturas, as chances de sucesso no tratamento não cirúrgico são maiores. Já para cicatrizes maduras, processo que leva de 6 a 12 meses para ocorrer, é indicado o tratamento cirúrgico (Carroll, 2002).

As condutas para tratamento de cicatrizes são diversas, entre elas estão as cirurgias, injeção de corticoides, silicone em gel, terapia compressiva, radioterapia, laserterapia,

crioterapia, e uso de fita adesiva microporosa hipoalergênica; existem ainda terapias emergentes e o uso de outras drogas como a alantoína (Francisco, 2011; Ferreira e D'Assumpção, 2006).

De maneira geral, não existem padrões e diretrizes para o tratamento de queloides. Cada paciente deve ter seu recurso terapêutico individualizado, uma vez que dependerá das características do queleide como distribuição, dimensões, espessura e

consistência. Além disso, a avaliação psicológica e a qualidade de vida do paciente são parâmetros importantes para eficácia do tratamento (Thorne, 2018; Francisco, 2011).

Através do conhecimento dos tratamentos já existentes no mercado atualmente, busca-se uma alternativa mais barata para a população e de uso preventivo. O paciente que passe por algum dano no tecido epitelial, podendo ser após uma ferida ou após uma cirurgia, sairá do hospital com um curativo, patch, já carregado com fármaco para prevenir a má cicatrização e o surgimento de queloides.

Para a produção do patch buscou-se uma técnica em que fosse possível a troca gasosa e de fluidos das células com o meio, de forma que fosse possível reproduzir um ambiente que mimetizasse o tecido original em que as células já habitam. As características necessárias para que as células se proliferem e colonizem o patch são, uma superfície com poros (em torno de 400 nm), produzido por fibras de escala nanométrica. Para a obtenção de fibras nanométricas é essencial o uso da rotofiação, técnica simples e versátil para fabricação de estruturas que dependem da área de superfície elevada.

Buscando uma nova alternativa para o tratamento de queloides selecionou-se um fármaco para ser inserido nas membranas, a alantoína, que tem como objetivo ser liberada no local onde houve dano do tecido original para que haja a regeneração do tecido epitelial e a não formação de queloides. Os patches serão produzidos com a matriz polimérica de poli(L-ácido láctico) (PLLA) e, juntamente com o fármaco alantoína, através da técnica de rotofiação.

Foi escolhido o uso de um polímero sintético, o PLLA, uma vez que este já possui aprovação pelo FDA (*Food and Drug Administration*), é biocompatível,

biodegradável, e produzido pelo laboratório do INCT-Biofabris, sendo seu acesso mais facilitado. Já a escolha do fármaco – alantoína – se fez devido às suas propriedades cicatrizantes, sendo encontrada em medicamentos como Contractubex®, que possui um ótimo desempenho na cicatrização pós-cirúrgica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Queloides. O queleide foi descrito por Alibert, em 1806, como sendo lesões semelhantes ao câncer, mas apenas em 1816, o termo queleide foi introduzido. Queloides ocorrem a partir de hiperproliferação de fibroblastos, onde há formação excessiva de colágeno e acúmulo de matriz extracelular (Ferreira e D'Assumpção, 2006).

Uma maneira simples de definir o queleide é como sendo uma cicatrização que não para de produzir um novo tecido, uma vez que crescem além dos limites da ferida, invadindo a pele normal adjacente.

Queloides se apresentam na epiderme e derme como lesões elevadas, brilhantes, pruriginosas, e em alguns casos pode ser dolorosa. Podem crescer ao longo do tempo e não regredem espontaneamente (Carroll, 2002).

As regiões do corpo que são mais acometidas pelo queleide são: dorso, cervical posterior, pavilhão auricular, área pré-esternal e região de deltoide. Entretanto, nas regiões palmar, plantar, frontal, escroto, pênis e pálpebras, são raras (Ferreira e D'Assumpção, 2006; Kim, 2004; Bayat, 2002; Burd e Chan, 2002; Manuskiatti e Fitzpatrick, 2002).

Essa doença acomete todos os grupos étnicos e ambos os sexos, porém em africanos, asiáticos e indivíduos de pele escura em geral, é notada uma preponderância das ocorrências,

não tendo relatos na população albina. A maior parte dos casos é relatada entre 10 até 30 anos de idade, e acima de 65 anos de idade são raros (Newsome, 2003).

A pele da cicatriz quelóideana tem a epiderme achatada, além de ser desprovida de pelos, fibras elásticas, glândulas sebáceas e sudoríparas. A ausência de anexos associada à tensão na superfície da lesão lhe confere o aspecto brilhante.

Em comparação com a pele normal, a pele quelóideana possui uma quantidade muito elevada de fibras colágenas que se arranjam de maneira irregular em forma de nódulos, e um número elevado de mastócitos (células do tecido conjuntivo que participam dos mecanismos de defesa). Devido à grande quantidade de colágeno presente, diminuem as quantidades de substância amorfa (rica em mucina – glicoproteínas de elevada massa molecular produzidas por tecidos epiteliais) e capilares (os poucos presentes se encontram rodeados por mastócitos e alguns linfócitos) (Ferreira e D'Assumpção, 2006).

Alantoína. Alantoína, ou (2,5-dioxoimidazolidin-4-il)ureia de acordo com IUPAC (C₄H₆N₄O₃), é um produto da oxidação do ácido úrico. Este composto químico pode ser extraído de plantas como raízes *Symphytum officinale* (confrei), *Poaceae* (gramíneas), *Coffea* (Cafeeiro), *Fabaceae*, *Glycine* e *Cucurbitaceae* (leguminosas) e *Theobroma cacao* (cacaueiro). Em alguns animais é possível encontrar alantoína no citoplasma das células e em materiais biológicos como sangue, líquido cefalorraquidiano, fezes, saliva e urina (HMDB, 2018). O corpo humano não é capaz de produzir alantoína devido à inexistência da enzima uricase, que é responsável pela conversão do ácido úrico em alantoína (PubChem, 2004).

Este composto pertence à classe de composto orgânico conhecido como imidazol, contendo um anel imidazol, ou seja, um anel aromático com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3, e três átomos de carbono nas demais posições (PubChem, 2004). Sua estrutura química está representada na Fig. 1.

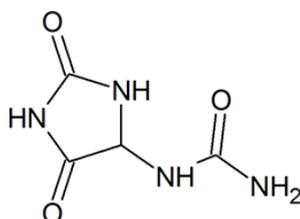


Figura 1 – Estrutura química da alantoína.

A alantoína vem sendo utilizada por suas propriedades cicatrizantes, mesmo antes de se ter comprovado experimentalmente suas propriedades queratolíticas, hidratantes e epitelizantes (De Vita Júnior, 2007). Ela tem sido frequentemente utilizada em preparações dermatológicas por suas propriedades curativas, calmantes e anti-irritantes, podendo ser encontrada em produtos de higiene bucal (creme dental e enxaguante bucal), produtos cosméticos (xampu, batons, loções e cremes) e produtos farmacêuticos (produtos anti-acne, bronzadores e loções clareadoras), por sua capacidade de ajudar a curar feridas e promover uma pele saudável (HMDB, 2017; DrugBank, 2018).

Não existem dados formais que possam substanciar as propriedades farmacodinâmicas da alantoína. No entanto, estudos em andamento sugerem que a alantoína possui efeitos hidratantes e queratolíticos, além de aumentar o conteúdo de água da matriz extracelular, o que promove a proliferação celular e facilita cicatrização de feridas (Prager e Gauglitz, 2018; Arakawa e Maluf, 2018; Araujo, 2010).

Aceita-se que a alantoína ao ser administrada via uso tópico em forma de curativos como patch, tem sua liberação via urina de maneira rápida. Nos mais diversos estudos encontram-se

concentrações do fármaco em patches variando entre 0,005 e 0,0204 (m/m) ou bandagem com concentração de 0,75 (v/v) (DrugBank, 2018).

Em diversos estudos com alantoína pode-se concluir que o fármaco não apresentou toxicidade geral e nem atividade anticarcinogênica, não sendo necessários testes de mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade, uma vez que é uma substância de natureza endógena, ou seja, encontrado no corpo humano. O fato de seu ponto de fusão ser em torno de 239 °C confirma a sua aplicabilidade no corpo humano, uma vez que a temperatura média do corpo humano é em torno de 27 °C, o que indica que o material não sofrerá transições relacionadas a temperatura, como fusão.

A alantoína é um componente normal da dieta em seres humanos e presente no corpo humano, sendo reconhecida como uma substância segura para os seres humanos (DrugBank, 2018).

Poli(L-ácido láctico). Um dos polímeros mais difundidos para aplicação como biomaterial é o poli (L-ácido láctico) (PLLA), já consagrado na literatura e aprovado pelo FDA.

O poli (ácido L-láctico) (PLLA) é um polímero semicristalino com um ponto de fusão entre 174 °C e 184 °C, e uma temperatura de transição vítrea em torno de 65 °C, que pode estar relacionada à sua alta massa molar e sua cristalinidade. Possui propriedades mecânicas compatíveis com aplicações na área médica, com módulo de elasticidade e resistência à tração na faixa de 3,2 a 3,7 GPa e 55 a 60 MPa respectivamente. O grupo metil do PLLA o torna hidrofóbico e mais resistente à hidrólise (Zuideveld, 2006). A estrutura química do PLLA é mostrada na Fig. 2.

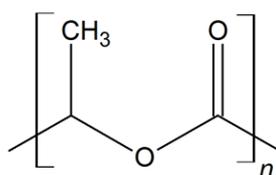


Figura 2 - Estrutura química do poli (ácido L-láctico) (PLLA).

É possível sintetizar o PLLA por duas rotas, a saber, abertura de anel ou policondensação. O uso de PLLA em nanoescala tem sido amplamente utilizado para medicina devido à interação entre as células e o polímero, resultando em uma melhor interação do PLLA com o corpo humano (Santoro, 2016).

O PLLA é um polímero termoplástico, ou seja, em uma determinada faixa de temperatura o material apresenta um comportamento viscoso, sendo possível a sua conformação e moldagem. Os polímeros termoplásticos são uma mistura alternada de segmentos rígidos e maleáveis, termodinamicamente incompatíveis e segregantes em micro-domínios. Alguns termoplásticos possuem excelentes propriedades como a biocompatibilidade, sendo amplamente utilizados para aplicações biomédicas (Zhang, 2005), como é o caso dos polímeros a base de ácido láctico.

Outra propriedade de elevada importância do PLLA é a biodegradabilidade. Essa se dá por ser um poliéster termoplástico feito com ácido láctico (composto orgânico de função mista - ácido carboxílico e álcool), sendo instrumento de muitas pesquisas. O PLLA pode ser considerado um biopolímero, devido sua biodegradabilidade e biocontabilidade, o que amplia seu campo de aplicação principalmente na área médica (Pongtanayut, 2013).

O corpo humano metaboliza o PLLA através da hidrólise em ácido láctico, que sob condições aeróbicas – contendo presença de oxigênio – é metabolizado em água e dióxido de

carbono, sendo ao final excretado pelo organismo. Entretanto, seu tempo total de degradação é relativamente longo – aproximadamente 36 meses, segundo Annette (2005) –, o que pode causar reações inflamatórias. Uma desvantagem do PLLA é sua fragilidade e rigidez, o que limita as áreas de aplicação desse polímero (Nair e Laurencin, 2007).

Rotofiação. A rotofiação é uma técnica de obtenção de fibras por meio da rotodinâmica, ou seja, o movimento constante das cargas elétricas, ao longo do processo. Esta técnica vem sendo muito utilizada devido à possibilidade de se obter fibras que variam de escalas nano à micrométrica, além da possibilidade de obtenção de fibras em larga escala e grandes áreas de superfície (Badrossamay, 2010).

O processo de rotofiação é utilizado na formação de fibras poliméricas, podendo ser ajustado – dependendo do equipamento e da concentração da solução – o diâmetro das fibras. Estas fibras quando produzidas se sobrepõem e criam membranas que podem ser empregadas em diversas áreas da medicina, como para uso em forma de curativos para proteção e no auxílio da cicatrização de feridas.

A rotofiação é um método de obtenção de fibras de escala que variam de micro a nanométricas, através da alta velocidade de rotação gerada pelo motor do equipamento. O equipamento consiste em um reservatório central onde a solução polimérica é despejada, com capilares nas paredes por onde saem as fibras poliméricas, uma base acoplada ao motor, o qual gera a rotação do equipamento, e um coletor onde as fibras ficam depositadas ao final (Ciocca, 2017).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O PLLA utilizado neste trabalho foi produzido através do método de abertura de anel por Pattaro (2016), na Faculdade de Engenharia Química, no INCT-Biofabris, localizado na UNICAMP. O PLLA foi solubilizado em clorofórmio [CHCl_3 , 99%] da Synth (Brasil), em uma concentração de 40%. O uso do clorofórmio para o preparo da solução se dá devido à boa solubilidade do PLLA neste solvente e devido à sua alta taxa de evaporação.

A rotofiação do PLLA foi realizada no Labiomec na Faculdade de Engenharia Mecânica, localizado na UNICAMP, a velocidade foi estabilizada em aproximadamente 6.500 RPM. A solução de PLLA foi depositada continuamente no orifício superior ao reservatório. As fibras obtidas foram armazenadas no dessecador até o uso.

Seguindo as recomendações do FDA (Food and Drug Administration) presentes no CFR (Code of Federal Regulations) para fármacos protetores da pele para uso humano sem receita médica, os valores de concentração de alantoína variam entre 0,5 e 2%, sendo estes o máximo e o mínimo respectivamente. Desta forma, a alantoína de alta pureza [mínimo 98%] da Dinâmica (Brasil), foi solubilizada em etanol absoluto [99,5% PA], da Anidrol (Brasil), nas concentrações máxima (2% m/m), chamada de I, e mínima (0,5% m/m), chamada de II.

Antes de realizar a técnica de adsorção, as membranas (t_0) foram pesadas em uma balança analítica, em seguida foi realizada a técnica de gotejamento lento a temperatura ambiente com ambas as soluções de alantoína, nas membranas obtidas. Após o gotejamento foram realizadas três pesagens em tempos diferentes, denominadas t_1 , t_2 e t_3 que representam, respectivamente, 1 hora, 2 horas e 3 horas após a realização da técnica. Desta forma foi possível verificar se houve adsorção do fármaco.

As membranas carregadas com fármaco foram submetidas à microscopia eletrônica de varredura (MEV) (LEO Electron Microscopy/Oxford, Leo 440i, Cambridge, Inglaterra), com uma tensão de 20 kV, e corrente de 100 pA. Foram realizadas micrografias das partes superior (A) e inferior (B) da membrana para avaliar se o fármaco se infiltrou por toda membrana. Para

a realização desta análise a amostra passou por um processo de recobrimento metálico com ouro em um metalizador (SputterCoater EMITECH, K450, Kent, Reino Unido).

4. RESULTADOS

Pesagem das membranas. Os valores obtidos nas pesagens das membranas podem ser observados na Tabela 1. O peso das membranas puras, ou seja, sem a adição de alantoína, está representado em t0, onde para a membrana I (0,5%) o peso era de 1,120 g e para a membrana II (2,0%) o peso era de 0,981 g. Após a pesagem foi realizado o gotejamento lento, após uma hora as membranas foram pesadas, os valores estão em t1 onde I pesava 1,152 g e II 1,027 g. Já os pesos de I e II se mostraram estáveis nas pesagens seguintes, t2 e t3, de forma que foi possível notar que houve a completa evaporação do álcool. Notando a diferença de peso em t0 e t3 pode-se afirmar que ocorreu a adsorção da alantoína na membrana, uma vez que o peso de alantoína utilizado para o caso I foi de 0,005 g e ao final (t3) nota-se uma diferença de mesmo valor entre os pesos, já em II o peso de alantoína foi de 0,019 g e é possível notar uma diferença entre os pesos em t0 e t3 foi de 0,02 g.

Concentração de Alantoína (%)	Peso da Membrana (g)			
	t0	t1	t2	t3
I (0,5)	1,120	1,152	1,125	1,125
II (2,0)	0,981	1,027	1,001	1,001

Tabela 1 – Pesagens da membrana de PLLA em diferentes tempos de gotejamento.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Buscando analisar a superfície da membrana com adsorção de alantoína tem-se a Fig. 3, que representa as imagens das micrografias obtidas nos aumentos 100X, 500X e 1000X. Tem-se então que as micrografias em IA e IIA se referem ao lado superior da membrana produzida, e as micrografias em IB e IIB se referem ao lado inferior das membranas.

Observando a Fig. 3, pode-se observar as fibras da membrana e cristais de alantoína distribuídos ao longo de membrana. Tanto do lado A quanto do lado B são vistos cristais do fármaco, o que demonstra que foi possível impregnar o fármaco por todas as regiões da membrana. Pode-se notar também que não há distinção de concentração de fármaco em ambos os lados.

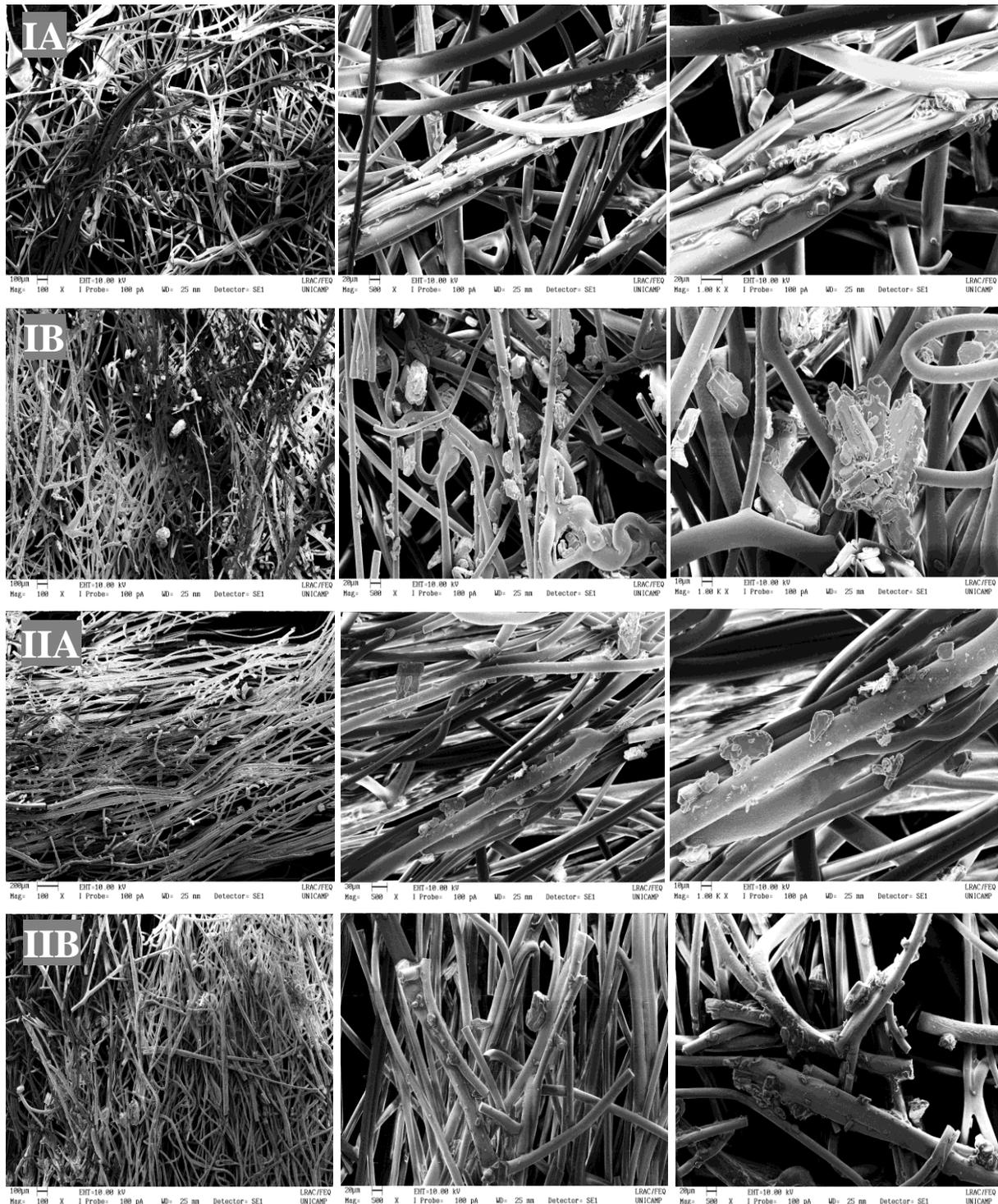


Figura 3 – Micrografias obtidas pela técnica MEV onde I e II representam, respectivamente, as membranas com 0,5% e 2,0% de adsorção de alantoína, e A e B representam, respectivamente, os lados superior e inferior da membrana.

5. CONCLUSÃO

A concentração da solução de PLLA-clorofórmio foi satisfatória, e juntamente com os parâmetros ajustados da rotofiadora, foi possível chegar em um ideal em que as membranas foram produzidas sem quaisquer defeitos como poros ou *beads*. A técnica de gotejamento

lento foi aplicada para analisar se a adsorção do fármaco iria ocorrer de maneira prevista. As membranas foram pesadas antes e após o gotejamento lento em três tempos diferentes, assim foi possível avaliar quando o etanol da solução alcoólica de alantoína foi completamente evaporado e possibilitou a confirmação da adsorção da alantoína. Desta forma, conclui-se que 2 horas após o gotejamento o etanol presente na solução de alantoína foi completamente evaporado, e desta forma quando realizamos a diferença entre t₀ e t₃ temos os valores em massa das porcentagens de I e II, ou seja, para 0,5% temos um acréscimo de 0,005 g e para 2,0% temos 0,02 g, que representam a quantidade pesada de alantoína para realizar o preparo da solução, uma vez que a solução foi inteiramente submetida a técnica de gotejamento lento.

Todas as afirmações obtidas através da adsorção puderam ser visivelmente confirmadas pela técnica de Microscopia Eletrônica de Varredura, onde o fármaco mostra-se presente ao longo de todas as fibras em todas as micrografias obtidas.

Optou-se pela combinação das técnicas de rotofiação e gotejamento lento por serem mais práticas e ter um custo reduzido. Quando o peso se estabilizou conclui-se que houve a evaporação completa do etanol.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro concedido pelo CNPq (141128/2019-4) e pela Fapesp (2208/57680-3).

REFERÊNCIAS

- Alibert, J. L. M. (1806), "Description des maladies de la peau. Observées al'Hôpital St.Louis." *Barrois L'aine et Fils.*, 413-446.
- Annette, C., Renouf-G., Roseb, J., Farrarb, D., Cameron, R. A. (2005), "Degradation Study of PLLA Containing Lauric Acid". *Biomaterials*, 26, 2415-2422.
- Arakawa, T. e Maluf, N. K. (2018), "The effects of allantoin, arginine and NaCl on thermal melting and aggregation of ribonuclease, bovine serum albumin and lysozyme" *International Journal of Biological Macromolecules Part B.*, 107, 1692-1696.
- Araujo, L. U.; Grabe-Guimaraes, A.; Mosqueira, V. C.; Carneiro, C. M.; Silva-Barcellos, N. M. (2010), "Profile of wound healing process induced by allantoin". *Acta Cir Bras.*, 25, 460-466.
- Badrossamay, M. R.; Mcilwee, H. A.; Goss, J. A.; parker, K. K. (2010), "Nanofiber Assembly by Rotary Jet-Spinning". *Nano Lett.*, 10, 2257-2261.
- Bayat, A.; Bock, O.; Mrowietz, U.; Ollier, W. E.; Fergusson, M. W. (2002), "Genetic susceptibility to keloid disease and transforming growth factor β 2 polymorphisms." *Br J Plast Surg.*, 55, 283-286.
- Burd, A. e Chan, E. (2002), "Keratinocyte-keloid interaction". *Plast Reconstr Surg.*, 110, 197-202.
- Carroll, L. A.; Hanasono, M. M.; Mikulec, A. A.; Kita, M.; Koch, R. J. (2002), "Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF- β 1 production by human dermal fibroblasts". *Dermatol Surg.*, 28, 704-9.
- Ciooca, B. E. (2017) "Produção, Caracterização e Avaliação in vitro de Membranas Fibrosas de Poli (L-Ácido Láctico) (PLLA) Fabricadas por Rotofiação para Engenharia de Tecidos", Dissertação de Mestrado, FEQ/UNICAMP, Campinas.
- De Vita Júnior, J. (2007), "Evaluation of the Cepalin®, allantoin and sodic heparin association in the process of surgical incisions healing". Moreira Jr. Editora, 64, 42-47.
- DrugBank. "Allantoin". Canadian Institutes of Health Research. Alberta Innovates - Health Solutions, and The Metabolomics Innovation Centre (TMIC). Canadá. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB11100>>. Acesso em: 25 de outubro de 2018.
- Ferreira, C. M. e D'Assumpção, E. A. (2006), "Cicatrizes Hipertróficas e Queloides". *Rev. Soc. Bras. Cir. Plást.*, 21, 40-48.
- HMDB (The Human Metabolome Database). "TMIC (The Metabolomics Innovation Centre) - Showing metabocard for Allantoin (HMDB0000462)". Disponível em: <<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0000462>>. Acesso em: 8 de fevereiro de 2018.
- Kim, D. Y.; Kim, E. S.; Eo, S. R.; Kim, K. S.; Lee, S. Y.; Cho, B. H. A. (2004), "Surgical approach for earlobe keloid: keloid fillet flap". *Plast Reconstr Surg.*, 113, 1668-1674.
- Manuskiatti, W. e Fitzpatrick, R. E. (2002), "Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars." *Arch Dermatol.*, 138, 1149-1155.

- Nair, L. S. e Laurencin, C. T. (2007), “Biodegradable polymers as biomaterials.” *Prog. Polym. Sci.*, 32, 762.
- Newsome, R. E.; Langston, K.; Jansen, D. “Wound healing, keloids.” Disponível em: <<http://www.emedicine.com/plastic/topic404.htm>>. Acesso em: 29 de outubro de 2018.
- Pattaro, A. (2016), “*Síntese, Caracterização e Processamento de Polímeros Biorreabsorvíveis para uso na Engenharia de Tecidos (Tissue Engineering)*”. Tese de Doutorado, FEQ/UNICAMP, Campinas.
- Pongtanayut, K.; Thongpin, C.; Santawitee, O. (2013), “The Effect of Rubber on Morphology, Thermal Properties and Mechanical Properties of PLA/NR and PLA/ENR Blends”. *Energy Procedia*, 34, 888-897.
- Prager, W. e Gauglitz, G. G. (2018), “Effectiveness and Safety of an Overnight Patch Containing Allium cepa Extract and Allantoin for Post-Dermatologic Surgery Scars”. *Aesthetic Plastic Surgery*, 42, 1144–1150.
- PubChem. “Allantoin - Compound Summary for CID 204”. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/204#section=Top>>. Acesso em: 20 de março de 2018.
- Santoro, M.; Shah, S. R.; Walker, J. L.; Mikos, A. G. (2016), “Poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 206-212.
- Thorne, C. H.; Chung, K. C.; Gosain, A. K.; Gurtner, G. C.; Mehrara, B. J.; Rubin, J. P.; Spear, S. L. (2018), “Grabb and Smith’s Cirurgia Plástica”. 7 ed. *Thieme Revinter*. Rio de Janeiro – RJ. p. 1030.
- U.S. Department of Health e Human Services. “FDA – CFR - Code of Federal Regulations Title 21. 21CFR347.10.” Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=347.10>>. Acesso em: 23 de outubro de 2018.
- Zhang, Y.; Chwee, T. L.; Ramakrishna, S.; Huang, Z. M. (2005), “Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications”. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 16933–946.
- Zuideveld, M.; Gottschalk, C.; Kropfinger, H.; Thomann, R.; Rusu, M.; Frey, H. (2006), “Miscibility and properties of linear Poly(L-lactid)/branched poly(L-lactide) copolyester blends”. *Polymer*, 47, 3740-3746.

EVALUATION OF PHARMACEUTICAL ADSORPTION IN POLY(L-LACTIC ACID) CENTRIFUGAL SPUN FIBERS

Bárbara Etruri Ciocca¹, André Luiz Jardini Munhoz¹, Ana Flávia Pattaro¹, Guineia Brasil Camargo Cardoso¹, Maria Ingrid Rocha Barbosa Schiavon¹, Rubens Maciel Filho¹

¹INCT-Biofabris, University of Campinas, Campinas (SP), Brazil

²Federal University of São Paulo, São Paulo (SP), Brazil

E-mail: barbara_ciocca@hotmail.com

Abstract. Keloid is a common and unwanted scar that affects 6% of the world's population. Poly (L-lactic acid) (PLLA) is a polymer considered as a biomaterial due to its biocompatibility and biodegradability. Allantoin is a healing and anti-queloid drug. The objective of this work was to develop an allantoin-releasing polymeric dressing for topical use with local effect of the drug, aiding wound healing and preventing the formation of keloids. PLLA fibers were produced through Rotary jet spinning process and then the allantoin insertion by the adsorption technique. Adsorption was performed using the slow drip technique of alcoholic solutions with different concentrations (0.5% and 2.0%) of the drug in the obtained fibers. The fibers were analyzed by SEM to evaluate their surface morphology and the presence of allantoin crystals. The fibers were weighed before and after the adsorption process to prove the presence of the drug. It was possible to notice the exact difference in measured weights and to observe the presence of allantoin crystals in the micrographs. It was concluded that allantoin insertion via adsorption is effective and can be used as an efficient and low cost way.

Keywords: PLLA, adsorption, allantoin, Rotary jet spinning, fibers