

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Produção e caracterização de membranas poliméricas de
ECOVIO®/PVP para liberação tópica de valerato de
betametasona**

Édina Liara Schons

**Toledo – PR
2024**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Produção e caracterização de membranas poliméricas de
ECOVIO®/PVP para liberação tópica de valerato de
betametasona**

Édina Liara Schons

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/*Campus* de Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador(a): Josiane Caetano Dragunski

**Toledo – PR
2024**

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Schons, Edina Liara

Produção e caracterização de membranas poliméricas de ECOVIO®/PVP para liberação tópica de valerato de betametasona / Edina Liara Schons; orientadora Josiane Caetano Dragunski.

-- Toledo, 2024.

65 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Toledo) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. . I. Caetano Dragunski, Josiane, orient. II. Título.

Édina Liara Schons

Produção e caracterização de membranas poliméricas de ECOVIO®/PVP para liberação tópica de valerato de betametasona

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química, linha de pesquisa Química Analítica Ambiental (QAA), APROVADA pela seguinte banca examinadora:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Josiane Caetano Dragunski
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Orientadora)

Prof^o. Dr. Reinaldo Aparecido Bariccatti
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof^a. Dra. Kelen Menezes Flores Rossi de Aguiar
Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)

Toledo, 09 de setembro de 2024

Na tempestade o pessimista reclama do vento, o otimista espera a tormenta passar e o autorresponsável ajusta as velas.

Paulo Vieira

Qual a sua responsabilidade na desordem da qual você se queixa?

Sigmund Freud

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	10
2 – OBJETIVOS	13
2.1 – Objetivo geral	13
2.2 – Objetivos específicos	13
3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1 – Psoríase	14
3.2 – Glicocorticoides de uso tópico	15
3.2.1 – Valerato de betametasona	17
3.3 – Estrutura da pele	18
3.4 – Absorção cutânea de fármacos	20
3.5 – Características ideais de fármacos tópicos	22
3.6 – Características do veículo	23
3.7 – Adesivos	24
3.8 – Eletrofiação	24
3.9 – Polímeros	26
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 – Preparo das membranas poliméricas	29
4.1.1 – Preparo das soluções poliméricas	29
4.1.2 – Eletrofiação	29
4.1.3 – Microscopia óptica	30
4.2 – Caracterização das membranas	30
4.2.1 – Microscopia eletrônica de varredura	30
4.2.2 – Espectroscopia de infravermelho	31
4.2.3 – TGA	31
4.2.4 – DSC	31
4.2.5 – DRX	31
4.3 – Estudo de liberação in vitro	32
4.3.1 – Modelos cinéticos de liberação	33
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1 – Definição dos parâmetros de eletrofiação	34
5.1.1 – Preparo da membrana de ECOVIO®	34
5.1.2 – Preparo da membrana de PVP	36
5.2 – Caracterização das membranas poliméricas	38
5.2.1 – Microscopia eletrônica de varredura	38

5.2.2 – Espectroscopia de infravermelho (FTIR).....	43
5.2.3 – Análise termogravimétrica (TGA).....	46
5.2.4 – DSC.....	49
5.2.5 – DRX.....	50
5.3 – Estudo de liberação in vitro.....	51
6 – CONCLUSÃO.....	58
REFERENCIAS.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela com os insumos utilizados para o preparo das membranas poliméricas.....	28
Tabela 2: Tabela com os preparos das membranas poliméricas.....	28
Tabela 3: Tabela com os parâmetros de eletrofiação.....	30
Tabela 4: Modelos cinéticos aplicados para a liberação de VBM das membranas.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural do valerato de betametasona.....	17
Figura 2: Representação da estrutura da pele.....	19
Figura 3: Esquema de transporte de fármacos pela pele a partir de uma formulação tópica.....	21
Figura 4: Esquema do processo de eletrofiação convencional.....	25
Figura 5: Esquema do processo de eletrofiação biaxial.....	25
Figura 6: Fórmula estrutural da polivinilpirrolidona (PVP).....	27
Figura 7: Fórmula estrutural do PLA (A) e do PBAT (B).....	27
Figura 8: Imagem do aparato para fixação da membrana para o estudo de liberação in vitro.....	32
Figura 9: Imagens de microscopia óptica para as membranas de ECOVIO® preparadas a partir de soluções a 10%, 15% e 20% eletrofiadas com fluxo de amostra de 0,8, 1,5 e 1,8 mL.h ⁻¹ , tensão de 14 e 18 kV e distância do coletor de 15 cm.....	35
Figura 10: Imagens de microscopia óptica para as membranas de PVP preparadas a partir de soluções a 8% e 10% eletrofiadas com fluxo de amostra de 1,0, 1,8 e 2,5 mL.h ⁻¹ , tensão de 14 e 18 kV e distância do coletor de 15 cm.....	37
Figura 11: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) com ampliação de 5000x e diâmetro médio das fibras: A: (PVP) e B: (PVP/VBM) membrana de PVP com coalescência; C e D: (PVP); E e F: (PVP/VBM); G e H: (ECOVIO); I e J: (ECOVIO/VBM); K e L: (PVP/ECOVIO); M e N: (PVP/ECOVIO/VBM).....	41
Figura 12: Espectro de FTIR do fármaco valerato de betametasona e dos polímeros PVP e ECOVIO®.....	44
Figura 13: Comparação dos espectro de FTIR do VBM e das membranas (PVP), (PVP/VBM), (ECOVIO®), (ECOVIO®/VBM), (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM)....	45
Figura 14: A: Curva termogravimétrica (TGA) e B: primeira derivada (dTGA) das membranas (PVP); (PVP/VBM); (ECOVIO®); (ECOVIO®/VBM); (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM)	47
Figura 15: Termograma de DSC do VBM e das membranas (PVP); (PVP/VBM); (ECOVIO®); (ECOVIO®/VBM); (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM)	49
Figura 16: Difratoograma de raio-X das membranas (PVP), (PVP/VBM), (ECOVIO), (ECOVIO/VBM), (PVP/ECOVIO) e (PVP/ECOVIO/VBM)	50

Figura 17: Perfil de solubilização do fármaco (■) e de liberação das membranas (PVP/VBM) (●), (ECOVIO®/VBM) (▲) e (PVP/ECOVIO®/VBM) (▼) em 20 minutos (B) e em 24 horas (A).....	51
Figura 18: Imagens dos modelos cinéticos (A) Ordem Zero, (B) Primeira Ordem, (C) Higuchi, (D) Korsmeyer-Peppas, (E) Hixson-Crowell e (F) Weibull para a membrana (PVP/VBM)	53
Figura 19: Imagens dos modelos cinéticos (A) Ordem Zero, (B) Primeira Ordem, (C) Higuchi, (D) Korsmeyer-Peppas, (E) Hixson-Crowell e (F) Weibull para a membrana (ECOVIO®/VBM)	54
Figura 20: Imagens dos modelos cinéticos (A) Ordem Zero, (B) Primeira Ordem, (C) Higuchi, (D) Korsmeyer-Peppas, (E) Hixson-Crowell e (F) Weibull para a membrana (PVP/ECOVIO®/VBM)	55

PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS DE ECOVIO®/PVP PARA LIBERAÇÃO TÓPICA DE VALERATO DE BETAMETASONA

ÉDINA LIARA SCHONS

RESUMO

A psoríase é uma das doenças de pele mais comuns no mundo e sua principal manifestação clínica é a presença de placas eritematosas e pruriginosas que afeta cerca de 90% dos casos. O tratamento das lesões resulta em melhora na qualidade de vida dos pacientes e é realizado sobretudo com o uso de corticoides tópicos. Como alternativa ao tratamento convencional da psoríase, esse trabalho apresenta um estudo sobre a produção e caracterização de membranas poliméricas contendo valerato de betametasona produzido por eletrofição biaxial. Os polímeros selecionados foram o PVP e o ECOVIO®. O PVP além de ser biocompatível e estável a pH e temperatura, apresenta alta solubilidade em água, resultando em uma rápida liberação do fármaco incorporado. O ECOVIO®, composto pelos polímeros PLA e PBAT, apresenta boa propriedade mecânica e forma membranas com liberação controlada de fármaco, devido a sua característica hidrofóbica. As membranas produzidas foram caracterizadas pelas técnicas de MEV, FTIR, TGA, DSC e DRX. Foi observado boa compatibilidade entre os componentes da membrana, bem como aumento da solubilidade do fármaco, observado no estudo de liberação in vitro. O PVP apresentou perfil de liberação rápido, liberando aproximadamente 90% do ativo em 5 minutos, enquanto a liberação a partir da membrana de ECOVIO® ocorreu de forma controlada durante 24 horas. Para a membrana biaxial, observou-se uma liberação inicial mais rápida em relação ao obtido na membrana de ECOVIO®, referente a porção de PVP da membrana, seguido de uma liberação controlada por 24 horas, característica da porção de ECOVIO®. Dessa forma, de acordo com os resultados obtidos pode-se concluir que a membrana produzida é promissora para a liberação controlada de valerato de betametasona.

Palavras-chave: psoríase; eletrofição biaxial; PLA; PBAT; liberação tópica.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF ECOVIO®/PVP POLYMERIC MEMBRANES FOR TOPICAL RELEASE OF BETAMETHASONE VALERATE

ÉDINA LIARA SCHONS

ABSTRACT

Psoriasis is one of the most common skin diseases in the world. Its main clinical manifestation is the presence of erythematous and pruritic plaques that affect approximately 90% of cases. Treatment of lesions results in an improvement in the quality of life of patients and is carried out mainly with the use of topical corticosteroids. As an alternative to conventional treatment of psoriasis, this work presents a study on the production and characterization of polymeric membranes containing betamethasone valerate produced by biaxial electrospinning. The selected polymers were PVP and ECOVIO®. In addition to being biocompatible and stable at pH and temperature, PVP has high solubility in water, resulting in rapid release of the incorporated drug. ECOVIO®, composed of PLA and PBAT polymers, has good mechanical properties and forms membranes with controlled drug release, due to its hydrophobic characteristics. The produced membranes were characterized by SEM, FTIR, TGA, DSC and XRD techniques. Good compatibility between the membrane components was observed, as well as increased drug solubility, observed in the in vitro release study. Additionally, PVP showed a rapid release profile, releasing approximately 90% of the active ingredient in 5 minutes, while the release from the ECOVIO® membrane occurred in a controlled manner over 24 hours. For the biaxial membrane, a faster initial release was observed in relation to that obtained in the ECOVIO® membrane, referring to the PVP portion of the membrane, followed by a controlled release for 24 hours, characteristic of the ECOVIO® portion. Thus, according to the results obtained, it can be concluded that the membrane produced is promising for the controlled release of betamethasone valerate.

Keywords: psoriasis; biaxial electrospinning; PLA; PBAT; topical release.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença crônica com manifestação inflamatória cutânea e sistêmica, não transmissível, imunomediada, com predisposição genética e associada a comorbidades cardiovasculares, psicológicas, metabólicas e artríticas [1]. A forma clínica mais recorrente da doença é a psoríase vulgar e a manifestação clínica tradicional é a presença de placas eritematosas, nitidamente demarcadas e pruriginosas cobertas por escamas prateadas, afetando cerca de 90% dos pacientes [2; 3].

Essa doença afeta pacientes de ambos os sexos e de todas as idades [4], sendo uma das doenças de pele mais comuns [5]. A prevalência mundial varia entre 0,09% e 11,4% [2;4], impactada por variações de idade, gênero, etnia, genética, fatores ambientais e geográficos [5]. No Brasil, a doença acomete cerca de 2,5% dos pacientes que buscaram ajuda profissional em consultórios de dermatologia, segundo o Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia [6].

O tratamento das lesões resulta em melhora na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento tópico das lesões é uma opção para os casos de manifestação leve a moderada da doença, enquanto para os casos graves, o tratamento tópico pode ser realizado em paralelo ao tratamento sistêmico ou como tratamento de manutenção durante a remissão da doença [7].

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, propões o uso de medicamentos ceratolíticos, emolientes, corticoides e inibidores de calcineurina no tratamento tópico das lesões [6]. Os emolientes em apresentações de cremes e loções são utilizados na manutenção após o uso de corticoides [4; 8]. Os corticoides de escolha para o tratamento são o clobetasol e a dexametasona, bem como a betametasona e a mometasona que apresentam abrangência similar a dexametasona [6].

Atualmente estão disponíveis no Brasil para tratamento tópico, cremes, géis, pomadas, e loção capilar contendo os medicamentos de escolha para o tratamento (betametasona, dexametasona, clobetasol e calcipotriol) [9].

A escolha do veículo utilizado para a formulação pode alterar significativamente o uso e a penetração do fármaco no organismo impactando no efeito terapêutico esperado, além de influenciar na adesão do paciente ao tratamento. O tratamento oclusivo de medicamentos tópicos (que consiste em revestir o medicamento com filmes), aumenta a eficácia do produto [10]. O valerato de betametasona na forma farmacêutica de emplastro,

em filmes transparentes oclusivos, tem demonstrado melhora significativa nas placas psoriáticas, em vantagem a utilização de cremes e pomadas [11].

Dessa forma, o tratamento tópico das lesões é de suma importância para o controle da psoríase, diminuindo os efeitos adversos causados pelo uso de medicamentos sistêmicos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Ainda, além de ser necessário o desenvolvimento de novas moléculas capazes de reduzir a incidência das placas psoriáticas, o aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para o transporte de fármacos já utilizados para o tratamento, com foco direto sobre as lesões, também é necessário.

Alguns estudos têm sido realizados nos últimos anos visando melhorar o transporte tópico de fármacos para o tratamento da psoríase. Dentre eles, pode-se destacar a nanotecnologia, com o uso de nanopartículas, nanofibras, nanocarreadores e carreadores físicos [12].

As nanofibras produzidas por eletrospiação para o encapsulamento de fármacos para o transporte direto sobre as placas psoriáticas tem sido uma das opções para o desenvolvimento de novas formas de tratamento para a doença. Além disso, poucos estudos têm sido realizados e há uma variedade de possibilidades a serem feitas com diferentes polímeros, fármacos e tipos de eletrospiação [12].

Nanofibras são fios finos fabricados por processos físicos utilizando produtos químicos sintéticos [13]. Apresenta características interessantes como grande área superficial, possibilidade de funcionalização da superfície, porosidade ajustável, uma ampla gama de materiais que podem ser utilizados, além do desempenho mecânico favorável. Possui diversas aplicações biomédicas na área de engenharia de tecidos, curativos para cicatrização de feridas, biosensores, dispositivos biomédicos e como sistema de liberação de fármacos [14].

Geralmente as nanofibras são produzidas por eletrospiação por ser relativamente simples e economicamente viável [12]. A eletrospiação pode ser dividida em seis categorias distintas: eletrospiação básica, de mistura, coaxial, de emulsão, eletrospiação fundida e eletrospiação a jato de gás. A eletrospiação de mistura de polímeros é eficiente para sistema de liberação de fármacos, enquanto a eletrospiação por emulsão forma nanofibras estruturadas em core-shell, que pode proteger melhor o ativo encapsulado das condições ambientais [15].

Atualmente as nanofibras são sintetizadas a partir de materiais poliméricos, natural ou sintético, ou uma combinação dos dois. Em contraste com polímeros naturais, que

apresentam melhor biocompatibilidade e baixa imunogenicidade, polímeros sintéticos apresentam melhor flexibilidade e modificações potenciais [12].

As características do polímero é que irão predizer o perfil de liberação do fármaco incorporado, baseado em suas propriedades químicas, mecânicas e biológicas. Polímeros hidrossolúveis (como o PVP) tem influência sobre a capacidade de absorção de água da membrana, permeabilidade e degradabilidade do material [16]. São caracterizados por uma liberação inicial do fármaco. Quando misturados com polímeros hidrofóbicos (como o ECOVIO®) a degradação do polímero se torna mais controlada, devido a diminuição da taxa de difusão do fármaco através da fibra [17].

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo a produção de uma membrana polimérica eletrofiada pelo modo biaxial, onde uma solução polimérica foi eletrofiadas contendo o polímero hidrofílico PVP, para uma liberação rápida do fármaco, enquanto a outra solução eletrofiada continha o polímero hidrofóbico ECOVIO®, com o objetivo de promover uma liberação sustentada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Produzir membranas poliméricas com os polímeros ECOVIO® e PVP por eletrofiação biaxial contendo o fármaco valerato de betametasona para liberação controlada.

2.2 Objetivos específicos

Determinar os parâmetros adequados para a produção das membranas de ECOVIO® e PVP.

Produzir membranas com os polímeros ECOVIO® e PVP contendo o fármaco valerato de betametasona por eletrofiação biaxial.

Caracterizar as membranas produzidas pelas técnicas de TGA, DSC, DRX, MEV e FTIR.

Realizar estudo de liberação *in vitro* das membranas eletrofiadas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Psoríase

A psoríase é uma doença crônica com manifestação inflamatória cutânea e sistêmica, não transmissível, imunomediada, com predisposição genética e associada a comorbidades cardiovasculares, psicológicas, metabólicas e artríticas [1; 2; 3]. A doença é classificada como autoimune visto que não apresenta uma fisiopatologia elucidada e por apresentar uma boa resposta aos tratamentos imunossupressores [18; 19].

A psoríase pode ser subdividida em diferentes formas de acordo com as características clínicas e morfológicas: psoríase crônica em placas ou vulgar, invertida ou flexora, gotas ou gutatta, pustulosa (podendo ser subdividida em psoríase pustulosa palmoplantar, acropustulose e difusa de Von Zumbusch), psoríase eritrodérmica e psoríase de unha [7; 8]. Além disso, as manifestações cutâneas podem, ou não, estar associadas a incidência da artrite psoriática [6].

A forma clínica mais recorrente da doença é a psoríase vulgar, afetando cerca de 90% dos casos [2]. A manifestação clínica tradicional da psoríase vulgar é a presença de placas eritematosas, nitidamente demarcadas e pruriginosas cobertas por escamas prateadas [1; 3]. As placas são formadas devido a divisão dos queratinócitos (principal célula que compõem a pele) e a movimentação mais rápida do que o normal, da camada basal da pele para a camada córnea. Os queratinócitos imaturos sintetizam uma queratina normal, mas que formam as escamas prateadas na superfície da pele [20]. As placas podem acometer largas áreas da pele, mas aparecem predominantemente no couro cabeludo, joelhos, cotovelos e na região lombossacral [6; 7].

A doença é cíclica portanto, é caracterizada por períodos de sintomas agudos e de remissão parcial e sua evolução, assim como a gravidade, é bastante variável [2]. Alterações nas respostas imunes inatas e adaptativas da pele são responsáveis pelo desenvolvimento das inflamações das placas psoriáticas [7].

A psoríase afeta pacientes de ambos os sexos e de todas as idades [4], sendo uma das doenças de pele mais comuns [5]. A prevalência mundial varia entre 0,09% e 11,4% [2;4], impactada por variações de idade, gênero, etnia, genética, fatores ambientais e geográficos [5]. No Brasil, a doença acomete cerca de 2,5% dos pacientes que buscaram ajuda profissional em consultórios de dermatologia, segundo o Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia [6].

Além do impacto socioeconômico relacionado ao custo gerado ao paciente e aos sistemas de saúde para o tratamento das manifestações clínicas [1; 5], a psoríase

apresenta consequências psicológicas importantes que afetam a qualidade de vida dos pacientes [21]. A aparência das lesões impacta o bem-estar psicossocial, levando a problemas de depressão e ansiedade [22]. Por sua vez, tais problemas emocionais são gatilhos desencadeadores para o aparecimento das placas psoriáticas [8].

As lesões psoriáticas podem ser tratadas de forma tópica ou sistêmica [6]. O tratamento tópico das lesões é uma opção para os casos de manifestação leve a moderada da doença [4], enquanto para os casos graves, o tratamento tópico pode ser realizado em paralelo ao tratamento sistêmico ou como tratamento de manutenção durante a remissão da doença [19]. A severidade da doença, bem como o tratamento de escolha é determinado pela localização das lesões, grau de inflamação e o impacto na qualidade de vida do paciente [18].

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, propões o uso de medicamentos ceratolíticos, emolientes, corticoides e inibidores de calcineurina no tratamento tópico das lesões [6]. Os emolientes em apresentações de cremes e loções são utilizados na manutenção após o uso de corticoides [4; 8]. Os corticoides de escolha para o tratamento são o clobetasol e a dexametasona, além da betametasona e mometasona que apresentam abrangência similar a dexametasona [6].

3.2 Glicocorticoides de uso tópico

Os glicocorticoides foram descobertos em meados do século XX, gerando um prêmio Nobel na área de fisiologia e medicina em 1950 [23]. Inicialmente foram utilizados para tratar artrite reumatoide e atualmente, devido a suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, os glicocorticoides estão entre os medicamentos mais prescritos para diversas doenças autoimunes, inflamatórias e alérgicas, como, lúpus eritematoso, doença inflamatória intestinal e asma [24; 25]. Desde a sua descoberta os glicocorticoides revolucionaram o manejo de condições inflamatórias cutâneas, como eczema, psoríase, dermatite atópica e líquen plano [26, 27].

Essa classe de medicamentos é composta por hormônios de natureza quimicamente esteroidal, endocrinamente produzidos nas glândulas suprarrenais [28]. Os glicocorticoides tópicos são classificados de acordo com a sua potência em sete classes, sendo 1 a mais potente e 7 a menos potente [29]. Exemplos de glicocorticoides de baixa potência incluem hidrocortisona e desonida, enquanto betametasona e clobetasol representam opções de alta potência [30, 26].

Sua eficácia deve-se à capacidade de penetrar na pele e agir sobre uma variedade de células imunológicas (linfócitos T, monócitos, macrófagos e células dendríticas), interferindo no processamento de antígenos e suprimindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, proporcionando alívio rápido dos sintomas [31, 28].

As respostas anti-inflamatórias e imunossupressoras são mediadas em grande parte pelos genes responsivos e receptores de glicocorticoides. Esses receptores estão situados em sua maior parte nos fibroblastos presentes na derme. Além dos fibroblastos, os corticoides atuam sobre os queratinócitos nas células da epiderme [26, 29].

A eficácia clínica do glicocorticoide depende da biodisponibilidade do ativo no local da ação. Para isso, o fármaco precisa ser liberado da formulação tópica, permear o estrato córneo (maior barreira da absorção cutânea), particionar do estrato córneo para a epiderme viável e para a derme e então atingir os receptores de glicocorticoides [26; 32].

O veículo em que o fármaco é formulado também influencia na sua absorção e potência. Devido a consistência macia e gordurosa das pomadas, os corticoides veiculados nesse meio apresentam maior absorção causado pelo efeito oclusivo do veículo, além de aumentarem a hidratação do estrato córneo, sendo ideais para o tratamento de lesões hiperkeratóticas, secas ou espessas [30]. Por outro lado, formulações mais suaves, como cremes e loções, que contêm corticoides de menor potência são preferidas para regiões sensíveis, como face e dobras cutâneas [33]. A oclusão aumenta a penetração do ativo na pele e pode ser utilizado em combinação com todos os veículos [30; 34].

O uso prolongado de glicocorticoides tópicos pode levar a efeitos adversos significativos [35]. Os corticosteroides inibem a secreção de colágeno e ácido hialurônico pelos fibroblastos na derme, prejudicando a proliferação celular [34]. Dessa forma, um dos principais efeitos colaterais é a atrofia cutânea, além de telangiectasias, estrias e dermatite perioral [28]. Esses efeitos são mais frequentes com glicocorticoides de alta potência e em áreas de pele fina [30]. Efeitos sistêmicos, embora raros, podem ocorrer especialmente com o uso de grandes quantidades ou em superfícies corporais extensas, incluindo supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e síndrome de Cushing [29; 31].

Corticoides de baixa potência são os mais seguros para serem utilizados em tratamentos longos, em áreas corporais extensas, em regiões de pele mais fina como na face e em crianças [26]. Entretanto, para doenças de pele como dermatite atópica e psoríase, a utilização de glicocorticoides tópicos de alta potência são a principal forma de tratamento para alívio das lesões. A via tópica é usualmente preferida por ser mais segura do que a via sistêmica [36].

Essas doenças requerem tratamentos longos e repetidos devido a recorrência dos sintomas ao longo da vida do paciente. Apesar dos efeitos adversos, os corticoides de alta potência, como propionato de clobetasol e dipropionato de betametasona são os fármacos mais utilizados para o tratamento da psoríase, além de outros corticoides de alta potência, oferecendo uma ótima relação benefício/risco em relação a eficácia no alívio das lesões causadas pela doença [34; 34].

3.2.1 Valerato de betametasona

O valerato de betametasona é um fármaco da classe dos glicocorticoides que apresenta potência moderada [33]. Amplamente utilizado na dermatologia devido as suas propriedades antiinflamatórias, imunossupressores e antiproliferativas, para o tratamento de doenças inflamatórias da pele, como psoríase, eczema, dermatite atópica entre outras [30]. Na psoríase, o tratamento tópico com valerato de betametasona tem se mostrado altamente eficaz na redução das placas psoriáticas devido a rápida redução da inflamação e proliferação celular [31].

A betametasona base não é muito ativa topicamente, mas a ligação de um valerato com cadeia de cinco carbonos na hidroxila de posição 17 (VBM) resulta em um composto 300 vezes mais ativo do que a hidrocortisona para uso tópico [29].

O VBM apresenta massa molar de 477 g/mol, logP de 4,13, e solubilidade em água de 1,1 µg/mL, sendo assim é um fármaco de baixa solubilidade em água e altamente lipofílico [37]. A FIG. 1 apresenta a fórmula estrutural do valerato de betametasona [38].

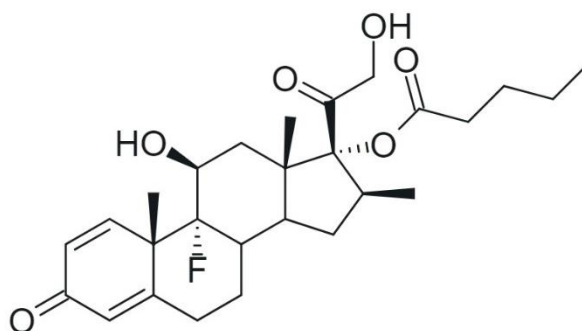


Figura 1: Fórmula estrutural do valerato de betametasona.

(Fonte: [38])

Devido a lipofilicidade, o VBM apresenta boa penetração através da barreira cutânea [29]. A eficiência aumenta com a aplicação de uma película oclusiva, como curativo de plástico. Entretanto a oclusão pode aumentar a absorção sistêmica e consequentemente

os efeitos adversos [31]. A utilização de sistemas de liberação com lipossomas e nanopartículas tem mostrado aumentar ainda mais a eficácia de glicocorticoides, reduzindo a necessidade de aplicações frequentes e minimizando os efeitos adversos locais e sistêmicos [12; 39].

O fármaco é frequentemente incorporado em formulações com bases oleosas ou emulsões que aumentam a hidratação e consequentemente a permeação na pele [31]. Atualmente é possível encontrar VBM em formulações de cremes, pomadas, loções e gel na concentração de 0,1% (p/p) expresso como betametasona base [9]. O aumento da concentração do corticoide nas formulações não aumenta a absorção percutânea de forma linear. Por exemplo, um aumento de 10 vezes na concentração de pomadas de hidrocortisona, aumentam apenas 4 vezes a permeação cutânea [29].

Ly e Amici (2018) verificaram uma eficácia superior aplicando VBM na forma de emplastro (forma oclusiva) comparado a utilização de cremes e pomadas no tratamento de psoríase. Além disso, nos estudos realizados, não foi observado absorção sistêmica relevante que possa causar efeitos adversos consideráveis, sendo então uma forma segura de aplicação do VBM [11].

3.3 Estrutura da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, pesando aproximadamente 4 kg [2]. Recobre a superfície externa do corpo e sua espessura varia de 0,5 mm nas pálpebras até 4,0 mm nos calcanhares. Na maior parte do corpo sua espessura está entre 1 e 2 mm. [20]. A pele permite a interação com o meio ambiente, atuando como barreira protetora e evitando a perda de água do corpo [40]. Além disso, possui funções essenciais como termorregulação, excreção, funções sensoriais e síntese de vitamina D [41].

Basicamente, a pele é formada por duas camadas: uma parte avascular chamada de epiderme e uma parte vascularizada, a derme. A hipoderme, localizada entre a derme e o tecido conjuntivo, não faz parte da pele, mas auxilia na fixação da pele aos músculos e ossos [20]. Cada uma das camadas apresenta estruturas e funções distintas que contribuem para a sua funcionalidade [41]. A FIG. 2 apresenta a estrutura da pele humana.

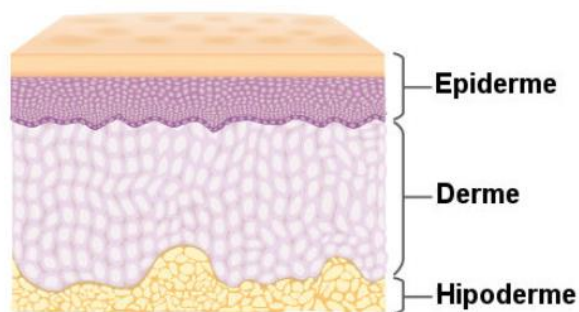


Figura 2: Representação da estrutura da pele.

(Fonte: [42])

A epiderme é a cama mais externa da pele e sua principal função é formar a barreira semipermeável e protetora (contra lesões e proteção UV) [40]. Essa barreira é constantemente renovada pela regeneração e diferenciação dos queratinócitos, principal célula que compõem a epiderme e forma a barreira física de proteção: o estrato córneo [43]. O estrato córneo é a fase final da diferenciação dos queratinócitos e consiste de diversas camadas de queratinócitos achatados e mortos que contem basicamente queratina [44]. A barreira bioquímica (antimicrobiana e de imunidade inata) é formada pelos lipídeos, enzimas hidrolíticas, peptídeos antimicrobianos e macrófagos, enquanto a barreira imunológica (adaptativa) é formada pelas células do sistema imunológico [41; 45].

A derme é a segunda camada da pele, localizada abaixo da epiderme, composta por tecido conjuntivo denso não moderado contendo fibras elásticas e colágenas. Essa camada é mais espessa que a epiderme, e sua espessura varia de acordo com a região do corpo, sendo mais espessa nas palmas das mãos e planta dos pés. As fibras presentes na derme possuem resistência elástica, sendo capazes de se esticarem e retornarem ao estado normal facilmente [20]. A derme possui também vasos sanguíneos, folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas, terminações nervosas e células imunes. Por possuir uma rede vascular maior em relação as outras camadas, a derme apresenta importante função na regulação da temperatura corporal [31].

A hipoderme, ou tecido subcutâneo, localizada abaixo da derme, é composta principalmente por tecido adiposo, servindo como reserva de energia, isolamento térmico e proteção mecânica [46]. Além de ser maleável, serve de conexão entre a derme e os músculos e tendões [20].

3.4 Absorção cutânea de fármacos

A pele tem sido utilizada como via de administração durante muitos séculos. Históricos médicos de gregos, chineses, egípcios e romanos relatam diversos tratamentos aplicados localmente na forma de pastas e cataplasmas [47]. Apesar da pele ter a função de proteger e evitar a entrada de substâncias nocivas, a administração de ativos através da pele tem vantagens significativas em comparação a administração por via oral [48].

Dentre as vantagens, pode-se destacar a redução de efeitos adversos sistêmicos, ausência do metabolismo de primeira passagem e de variações de pH do sistema gástrico que podem interferir na biodisponibilidade do ativo. Outras vantagens estão relacionadas a aceitação do paciente ao tratamento por ser uma técnica indolor e não invasiva [49].

A administração de ativos pela pele pode também ser realizada com o objetivo de se realizar uma liberação controlada e prolongada do fármaco, sendo uma via que pode ser explorada como alternativa a via oral [50].

As formulações tópicas e transdérmicas são desenvolvidas avaliando-se a capacidade do fármaco em atingir o local de ação esperado. Dessa forma, é importante ter em mente a diferença entre as duas formas de administração [51].

Formulações tópicas são utilizadas para administrar fármacos para tratamento dermatológico e local, sendo que não se é esperado absorção sistêmica do ativo [52]. A derme e a epiderme apresentam diversos sítios de ação de fármacos que podem ser alvo para tratamento de determinadas condições, como queratinócitos, melanócitos e até mesmo tecidos mais profundos [47]. Esse tipo de tratamento é utilizado para condições dermatológicas como acne e doenças inflamatórias da pele como psoríase, lúpus eritematoso e dermatites [50]. Dessa forma, os ativos que geralmente são utilizados nesse tipo de administração são corticoides, antifúngicos, antivirais, antibióticos, antissépticos, anestésicos locais e antineoplásicos, veiculados majoritariamente em pomadas, cremes, loções e géis [53].

Por outro lado, em uma aplicação de uma formulação na pele para tratamento transdérmico, o fármaco será liberado e disponibilizado na circulação sistêmica, visto que a ação irá ocorrer em outro sítio ativo, diferente da pele [54]. Para esse tipo de formulação, é importante que se garanta a absorção adequada do ativo para atingir concentrações sistêmicas efetivas para a condição a ser tratada [50].

O processo de liberação de um fármaco de uma formulação tópica até atingir a circulação sistêmica é complexa e pode ocorrer por diversos caminhos [55]. Inicialmente o fármaco precisa ser liberado da formulação e entrar em contato com a pele. Se o fármaco

estiver dissolvido na formulação, as moléculas mais próximas da superfície irão ser absorvidos pelo tecido cutâneo, e novas moléculas da formulação serão repostas para mais próximo da pele. Caso o fármaco esteja no estado sólido, primeiramente ele deverá ser dissolvido e então difundido da formulação para a superfície da pele [56].

Uma vez na superfície da pele, o fármaco precisa enfrentar a principal barreira de absorção de fármacos: o estrato córneo. Essa camada da pele pode atuar como reservatório de substâncias que irão se difundir pela pele por um determinado período [31].

No estrato córneo, o fármaco pode seguir três vias de absorção: transcelular (intracelular), intercelular e transapêndice (rota de desvio) [49]. A FIG. 3 apresenta um esquema das vias de transporte de um fármaco pela pele.

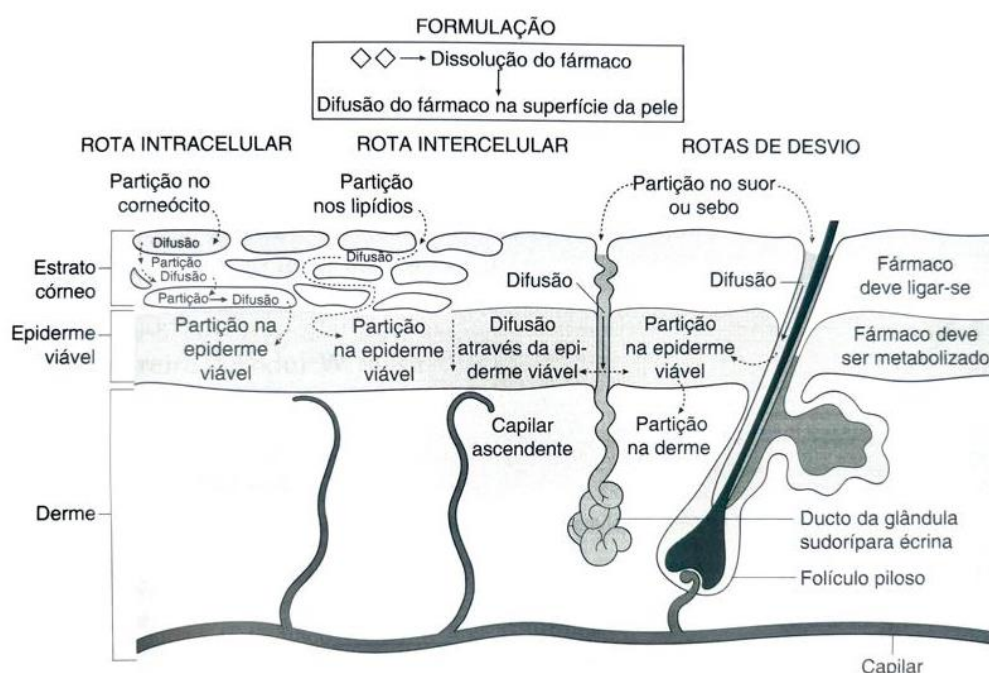


Figura 3: Esquema de transporte de fármaco pela pele a partir de uma formulação tópica. (Fonte: [56])

Pela via transcelular, o fármaco se difunde pela camada lipídica da pele e pelo citoplasma dos queratinócitos do estrato córneo [56]. Esse é o caminho mais rápido para atravessar os tecidos cutâneos, entretanto são poucos fármacos que apresentam características físico-químicas adequadas para atravessar o interior hidrofílico dos queratinócitos e a membrana fosfolipídica (ideal para fármacos hidrofílicos). Esse processo ocorre diversas vezes até o fármaco conseguir atravessar toda a espessura do estrato córneo [57]. Pela via intracelular, o fármaco será particionado pela bicamada lipídica, sem adentrar a camada hidrofílica dos corneócitos. Enquanto pela via transapendice, o fármaco será absorvido através de apêndices, como folículos pilosos e dutos de suor [55].

Após atravessar o estrato córneo, o fármaco permeia pelas camadas da epiderme, onde podem se ligar a componentes da pele e serem metabolizados, reduzindo a sua biodisponibilidade. Vale destacar, que o fármaco poderá atravessar a pele por todas as rotas disponíveis, mas a concentração em cada rota será dependente das características físico-químicas do fármaco [56].

3.5 Características ideais de fármacos tópicos

Para que um fármaco consiga atingir o alvo de ação farmacológica, seja nas camadas superiores da pele para tratamentos tópicos, seja para tratamentos nas camadas da epiderme ou ainda para o tratamento transdérmico, atingindo a circulação sistêmica, é necessário que o fármaco apresente determinadas características físico-químicas e deve-se levar em consideração as interações com a membrana e a farmacocinética da molécula [49].

As moléculas apropriadas para o transporte transdérmico devem possuir baixo peso molecular, lipofilicidade moderada e sua estrutura molecular deve ser adequada, por exemplo, com baixos pontos de ligação de hidrogênio, que podem fazer ligações com os constituintes da pele e afetar a biodisponibilidade [58].

Idealmente, a massa molecular do fármaco deve ser pequena (inferior a 600 Da), o que aumenta o coeficiente de difusão (medida da facilidade com que o fármaco atravessará o tecido) [53]. Para moléculas maiores, outras características são importantes, como pH e tamanho de partícula [3].

Outra característica importante do fármaco é o coeficiente de partição ou "*logP*" [31]. O *logP* é a medida da distribuição da molécula em duas fases: octanol e água. Esse coeficiente serve como um guia de como o ativo irá se distribuir entre a água e os lipídeos do estrato córneo. Valor de *logP* igual a zero, significa que a molécula apresenta afinidade igual para a água e para o octanol. Quanto maior o valor de *logP*, mais lipofílica a molécula é, e quanto menor o valor, mais hidrofílico [56].

A solubilidade deve ser ponderada entre o meio aquoso e lipídico. O fármaco não deve ser muito lipofílico, para não ficar preso na camada lipídica e não difundir pela pele, e não pode ser muito hidrofílico (*logP* negativo), pois geralmente essas moléculas são muito polares e carregadas, o que também dificulta a passagem pelas camadas da pele [31]. Dessa forma, o ideal é que o coeficiente de partição (*logP*) do fármaco de escolha seja entre 1 e 4. Com essas características o fármaco irá se distribuir de maneira seletiva entre o veículo e o estrato córneo [53].

Os glicocorticoides, por exemplo, utilizados para o tratamento da psoríase, geralmente são lipofílicos, o que facilita sua difusão entre as membranas das células para atingir seu sítio de ação [26].

O ponto de fusão do fármaco também afeta sua permeação pela pele. Fármacos com ponto de fusão mais baixo (abaixo de 200°C), apresentam maior solubilidade no estrato córneo, resultando em uma concentração maior de ativo absorvido na pele [52; 55]. Partículas muito pequenas, íons hidrossolúveis e moléculas polares não penetram de modo significativo através do estrato córneo [58].

A absorção percutânea de fármacos será comprometida quando há alguma variação no estrato córneo, o que acontece na maioria das doenças dermatológicas. Nessas situações, o aumento da absorção do medicamento pode causar toxicidade sistêmica [57]. Assim, doenças como a psoríase, cuja principal manifestação é representada por alterações cutâneas, apresentam também alterações na biodisponibilidade dos corticoides utilizados no tratamento [26].

O desenvolvimento de formulações para transporte tópico e transdérmico é um desafio e é necessário avaliar não somente as características físico-químicas do fármaco, mas também as características do veículo em que o ativo será incorporado, visto que as barreiras associadas a essa rota podem ser um limitante para a disponibilidade do fármaco no sítio de ação [49].

3.6 Características do veículo

A seleção do veículo ideal é influenciada pela doença a ser tratada, pelas características físico-químicas do insumo farmacêutico ativo e pela população a ser tratada. Além disso, a formulação deve ser estável, compatível com o fármaco e cosmeticamente aceitável para ter uma boa aceitação do paciente [56]. Uma ampla gama de formulações farmacêuticas está disponível no mercado para o tratamento tópico e transdérmico. Soluções, loções, cremes de base aquosa ou oleosa, unguentos, géis, aerossóis, espumas e adesivos [56].

Nos sistemas de adesivos, os polímeros são comumente utilizados na formação do veículo. As propriedades do polímero utilizado que irá determinar e controlar diversas características do sistema, como por exemplo, a quantidade de ativo que será incorporado, velocidade de liberação do fármaco, e adesividade do sistema na pele [57].

3.7 Adesivos

Os adesivos são formas farmacêuticas sólidas que variam de complexidade indo de sistemas de fases simples ou até multifases. Podem ser formadores de filme para tratamento local ou até sistemas transdérmicos com sistema de liberação modificado [51].

A forma farmacêutica de adesivos além de apresentar componentes biocompatíveis, deve ser compatível com o fármaco, ser permeável ao ar e fluídos, flexíveis e facilmente removíveis [16].

Adesivos mais simples contém o fármaco sobre um adesivo, enquanto sistemas mais complexos apresentam sistemas de matriz de reservatório. Neste último caso, o fármaco comumente está em um reservatório líquido ou na forma de gel [56].

Com o avanço da nanotecnologia, novas formas de incorporação de fármacos para a formação de adesivos vêm sendo estudadas [12]. As nanofibras poliméricas, por exemplo, são uma ótima opção para a formação de membranas para o transporte de fármacos, pois apresentam boa porosidade, características mecânicas favoráveis e flexibilidade [14].

3.8 Eletrofiação

A eletrofiação é uma forma de produção de nanofibras simples e de multicamadas mais comumente utilizado por se tratar de uma técnica relativamente simples e econômica [59]. A técnica possibilita a utilização de polímeros com diferentes características, levando assim a estrutura física ideal do material e sua funcionalização para a finalidade que se deseja [29].

É possível obter fibras com diâmetros entre 50 e 1000 nm por meio da técnica de eletrofiação [14]. Esse diâmetro nanométrico de fios formados apresenta várias funcionalidades interessantes, como grande área superficial, flexibilidade e boas propriedades mecânicas como rigidez e resistência a tração, tornando as membranas um excelente material para utilização na área biomédica [60].

O sistema mais simples e comum do processo de eletrofiação, consiste em uma fonte de alta tensão, uma bomba para ejeção da solução a partir de uma seringa e um coletor aterrado [61]. Para a formação de nanofibras por eletrofiação, uma solução polimérica é empurrada para fora de uma seringa, enquanto uma força eletrostática é aplicada para induzir carga na agulha e na solução polimérica [62]. Quando a força de repulsão excede a tensão superficial do polímero, um jato será lançado na ponta da agulha, conhecido por “cone de Taylor”, criando gotículas muito finas e alongadas com área

superficial muito alta [60]. Enquanto o solvente dessas gotículas evapora, as nanofibras são formadas e atraídas para um coletor que possui carga oposta [14]. A FIG. 4 apresenta a configuração mais simples do processo de eletrospiação.

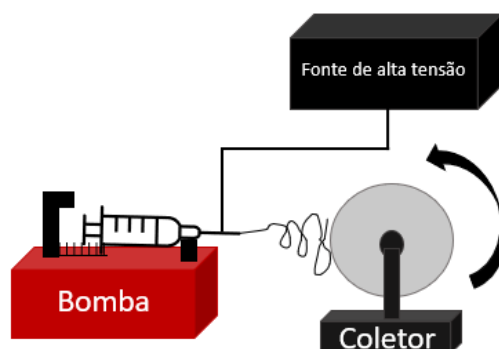


Figura 4: Esquema do processo de eletrospiação convencional.

(Fonte: a autora)

Outras configurações para o processo de eletrospiação podem ser feitas para a produção do material com uma característica específica. Por exemplo, a eletrospiação coaxial é utilizada para a formação de fios *core-shell* através da eletrospiação de mais de uma solução com agulhas dispostas uma ao lado da outra [14]. Outra forma de eletrospiação de soluções simultaneamente é a eletrospiação biaxial. Nesse tipo de eletrospiação, duas bombas contendo duas soluções poliméricas distintas são colocadas uma em cada lado de um coletor rotativo e eletrofiadas simultaneamente. A FIG. 5 apresenta o processo de eletrospiação biaxial. Dessa forma, pode-se produzir uma membrana a partir de polímeros com características diferentes de acordo com a finalidade de aplicação.

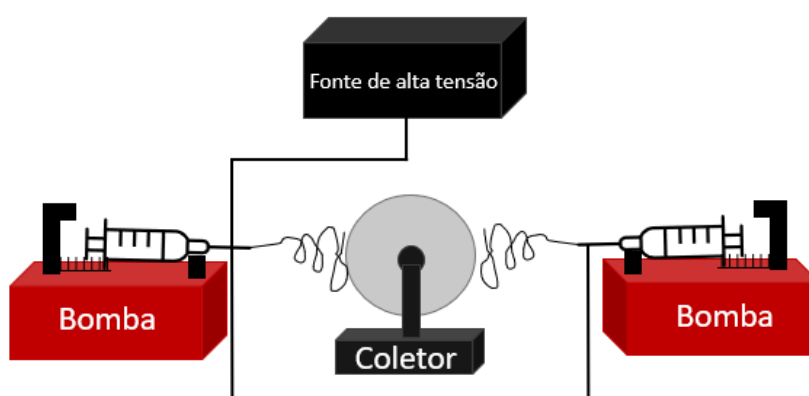


Figura 5: Esquema do processo de eletrospiação biaxial.

(Fonte: a autora)

Além das diferentes técnicas de eletrospiação e características dos polímeros, existem outros fatores que podem afetar as características morfológicas e o diâmetro das fibras

produzidas. Os fatores impactantes relacionados ao processo de eletrofiação são distância entre o coletor e a agulha da seringa que contém a solução polimérica, fluxo de ejeção da solução, diâmetro da agulha e a tensão elétrica aplicada. As características da solução também apresentam impacto, como viscosidade da solução, concentração do polímero, tipo de solvente e condutividade da solução. Em relação aos fatores ambientais, a umidade relativa e a temperatura ambiente também são fatores importantes a serem controlados durante o processo de eletrofiação [16; 62; 61; 63].

3.9 Polímeros

A seleção do polímero é outro fator muito importante para se obter a característica desejada para o material eletrofiado [59]. As características do polímero é que irão predizer o perfil de liberação do fármaco incorporado, baseado em suas propriedades químicas, mecânicas e biológicas [16].

Diversos polímeros naturais e sintéticos, biodegradáveis e não degradáveis tem sido testado por eletrofiação para liberação de fármacos, assim como diferentes moléculas ativas [60]. Polímeros naturais como quitosana, celulose, heparina, gelatina, pectina, colágeno, lignina, polissacarídeos e proteínas são biocompatíveis, entretanto costumam ser mais caros e mais difíceis de eletrofiar. Polímeros biodegradáveis sintéticos como a policaprolactona (PCL), poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido lático) (PLA), o poli (ácido lático co-glicólico) (PLGA), álcool polivinílico (PVA) e poli (vinilpirrolidona) (PVP) e os polímeros naturais colágeno, gelatina, alginato e quitosana tem sido bastante estudado para liberação controlada de fármacos [14; 59; 60; 64].

Polímeros hidrossolúveis tem influência sobre a capacidade de absorção de água da membrana, permeabilidade e degradabilidade do material [16]. São caracterizados por uma liberação inicial do fármaco. Quando misturados com polímeros hidrofóbicos a degradação do polímero se torna mais controlada, devido a diminuição da taxa de difusão do fármaco através da fibra [17].

A polivinilpirrolidona (PVP), também conhecida como povidona, é um polímero sintético obtido por polimerização radicalar do monômero N-vinilpirrolidona. Os diferentes graus de polimerização resultam em polímeros de diferentes pesos moleculares [65]. A FIG. 6 apresenta a fórmula estrutural da molécula de PVP.

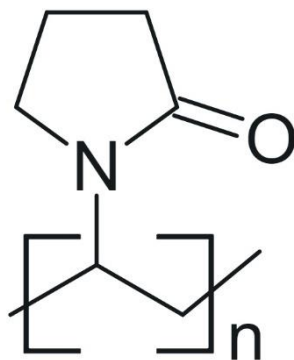


Figura 6: Fórmula estrutural da Polivinilpirrolidona (PVP).

(Fonte: a autora)

O PVP é um polímero atóxico, não iônico, inerte, biocompatível, estável a pH e temperatura e apresenta boa afinidade tanto com fármacos hidrofílicos quanto hidrofóbicos [66]. É um polímero solúvel em água e higroscópico, anfílico, com temperatura de fusão de 150°C e de decomposição acima de 180°C [65; 66]. A alta solubilidade do PVP, geralmente resulta em uma rápida liberação do fármaco incorporado. Dessa forma, para uma liberação controlada, é necessário que o PVP seja incorporado com outro polímero com baixa solubilidade [67].

O Ecovio®, comercializado pela empresa BASF, é uma blenda constituída pelos polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, poli (ácido láctico) (PLA) e poli (butileno adipato co-tereftalato) (PBAT) [68; 69]. A FIG 7 apresenta a fórmula estrutural dos polímeros da blenda de ECOVIO®.

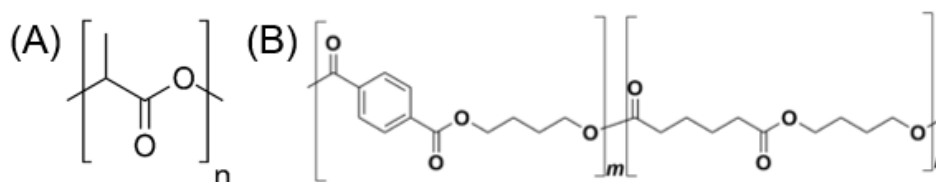


Figura 7: Fórmula estrutural do PLA (A) e do PBAT (B).

(Fonte: a autora)

O PLA é um polímero atóxico, biodegradável e biocompatível com boas propriedades mecânicas, mas com baixa estabilidade térmica [69; 70]. O PBAT é um polímero com boa flexibilidade e rigidez [70]. A blenda de PLA/PBAT apresenta um polímero com melhores propriedades mecânicas [71]. O ECOVIO® é um polímero hidrofóbico, e devido a essa característica, a liberação de fármacos ocorrerá de forma controlada [16; 71].

4 MATERIAIS E MÉTODOS

As membranas estudadas neste trabalho foram preparadas utilizando os polímeros PVP e ECOVIO® como suporte para a incorporação do corticosteroide valerato de betametasona. A TAB. 1 apresenta os insumos utilizados para o preparo das membranas.

Tabela 1: Tabela com os insumos utilizados para o preparo das membranas poliméricas.

Identificação	Procedência	Pureza (%)
Valerato de betametasona	Grau farmacêutico	-
Polivinilpirrolidona (MW 360,000)	Sigma-Aldrich	-
ECOVIO®	BASF	-
Álcool etílico	Neon	99
Clorofórmio	Synth	99,8
N-N-Dimetilformamida (DMF)	Neon	99,9

Os parâmetros de eletrofiação e a concentração dos polímeros foram baseados na literatura e ajustes foram necessários para a otimização do preparo a fim de obter membranas com fios finos e livres de *beads*. A microscopia óptica (MO) foi utilizada nessa etapa de definição dos parâmetros a fim de realizar uma avaliação preliminar dos fios formados.

Definido os parâmetros de eletrofiação e concentração dos polímeros, três membranas “branco” foram produzidas contendo apenas os polímeros no modo convencional e no modo biaxial. Da mesma forma, três membranas contendo o fármaco valerato de betametasona foram eletrofiadas. A porcentagem de fármaco adicionada é referente a betametasona e a massa corrigida para valerato de betametasona (1 mg de betametasona (MM: 392,467 g/mol) equivale a 1,2 mg de valerato de betametasona (MM: 476,585 g/mol)).

A TAB. 2 apresenta um resumo das membranas produzidas.

Tabela 2: Tabela de quantidades de soluções usadas no preparo das membranas poliméricas.

Solução	Membrana de PVP		Membrana de ECOVIO®	
	% PVP (m/v)	% VBM (m/m)	% ECOVIO (m/v)	% VBM (m/m)
(PVP)	8	0	0	0
(ECOVIO®)	0	0	20	0
(PVP/ECOVIO®)	8	0	20	0
(PVP/VBM)	8	1	0	0
(ECOVIO/VBM)	0	0	20	1
(PVP/ECOVIO®/VBM)	8	1	20	1

As membranas produzidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), termogravimetria (TGA), difração de raio X (DRX), espectroscopia na região de infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR) e calorimetria diferencial exploratória (DSC).

O comportamento de liberação do fármaco a partir das membranas foi avaliado *in vitro* utilizando uma incubadora de agitação orbital e quantificado por espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV/Vis).

4.1 Preparo das membranas poliméricas

4.1.1 Preparo das soluções poliméricas

A fim de determinar a concentração ótima de polímero para a produção das membranas, 10 mL de soluções de ECOVIO® nas concentrações de 10% (m/v), 15% (m/v) e 20% (m/v) foram preparadas utilizando os solventes clorofórmio e N-N dimetilformamida (DMF) na proporção de 85:15 (v/v). Da mesma forma, soluções com o polímero PVP foram preparadas nas concentrações de 5% (m/v), 8% (m/v) e 10% (m/v) utilizando etanol absoluto como solvente.

A cada uma das soluções foi adicionado o fármaco valerato de betametasona na concentração de 1% (m/m) em relação a massa de polímero pesada.

Além disso, soluções sem a adição do fármaco foram preparadas para serem utilizadas como “branco”. As soluções foram mantidas sob agitação por um período de 24 horas antes da eletrofiação.

4.1.2 Eletrofiação

Com o intuito de definir a melhor condição para a eletrofiação das soluções poliméricas de ECOVIO® e PVP na presença do fármaco valerato de betametasona, as diferentes concentrações da solução polimérica foram acondicionadas em seringas de 10 mL (seringa de vidro para as soluções de ECOVIO® e plástico para as soluções de PVP) com uma agulha de 0,7 mm. As seringas foram então fixadas a uma bomba de infusão e o polo positivo de uma fonte de tensão foi fixado na ponta da agulha, enquanto o polo negativo foi fixado no coletor rotativo e aterrado. As membranas eletrofiadas foram coletadas em um papel alumínio preso no coletor rotativo com rotação de 200 rpm.

Os parâmetros de eletrofiação, como fluxo de ejeção da amostra, voltagem e distância da agulha ao coletor, foram variados conforme TAB. 3, a fim de se obter a melhor condição para a produção das membranas poliméricas.

Tabela 3: Tabela com os parâmetros de eletrofiação.

Parâmetro	Variação
Fluxo da amostra (mL.h ⁻¹)	0,8; 1,0; 1,5; 1,8 e 2,5
Tensão (kV)	14 e 18
Distância da agulha ao coletor (cm)	12 e 15

Após definição dos parâmetros de eletrofiação, as membranas (PVP), (ECOVIO®), (PVP/VBM) e (ECOVIO®/VBM) foram produzidas eletrofiando 8 mL das respectivas soluções poliméricas no modo de eletrofiação convencional. As membranas (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM) foram eletrofiadas no modo de eletrofiação biaxial, utilizando-se 8 mL de cada solução polimérica em cada lado do coletor rotativo.

4.1.3 Microscopia Óptica

Durante a etapa de definição dos parâmetros de eletrofiação, uma lâmina de vidro foi fixada no coletor e após a coleta de algumas fibras, a lâmina foi avaliada em microscópio óptico Co leman, modelo N-120, para verificar a qualidade das membranas produzidas e a formação de *beads*. As imagens obtidas foram capturadas pelo software BEL capture.

4.2 Caracterização das membranas

Para verificação das características morfológicas e estabilidade térmica após a incorporação do fármaco, as membranas produzidas foram avaliadas frente as técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR), termogravimetria (TGA), difração de Raio-X (DRX) e calorimetria diferencial exploratória (DSC).

4.2.1 Microscopia eletrônica de varredura

Para avaliação morfológica das membranas, a técnica de MEV foi utilizada. Para realização da análise, uma pequena porção de cada membrana foi cortada, acondicionada em uma fita adesiva dupla face de carbono fixa em um suporte e metalizada com uma fina

camada de ouro até a espessura de 30 nm. As amostras foram observadas com ampliação de 2000, 5000 e 10000 vezes em um equipamento da marca FEI, linha QUANTA série 250. O diâmetro médio dos fios de cada membrana foi determinado utilizando o *software* de processamento de imagem *imagej*.

4.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho médio

As membranas produzidas foram avaliadas em espectrofotômetro de infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR) da PerkinElmer, modelo Frontier®, utilizando o módulo de Refletância Total Atenuada (ATR) no intervalo de número de onda de 4000 a 600 cm^{-1} , com resolução de 2 cm^{-1} e 16 varreduras.

4.2.3 TGA

A análise termogravimétrica foi realizada em equipamento da marca PerkinElmer, modelo STA6000. Aproximadamente 17 mg de cada membrana foi recortadas e avaliada na faixa de 30 a 900 $^{\circ}\text{C}$, com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob fluxo de gás nitrogênio (N_2) com vazão de 20 $\text{cm}^3.\text{min}^{-1}$.

4.2.4 DSC

A análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi realizada em equipamento da marca Shimadzu, modelo DSC-60. Para essa técnica, cerca de 20 mg de cada membrana foram recortadas e avaliadas na faixa de 30 a 200 $^{\circ}\text{C}$, com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob fluxo de gás nitrogênio (N_2) com vazão de 20 $\text{cm}^3 \text{ min}^{-1}$.

4.2.5 DRX

A cristalinidade das membranas foi avaliada por difratometria de Raio-X, utilizando um equipamento da marca Bruker®, modelo D2 Phaser e uma fonte de radiação $\text{CuK}\alpha$ de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$. As membranas foram avaliadas com difração em ângulo 2θ , variando de 5 a 80 $^{\circ}$ com incremento de 0,02 $^{\circ}$.

4.3 Estudo de liberação *in vitro*

Para o estudo de liberação *in vitro*, uma porção de cada membrana ((PVP/VBM), (ECOVIO/VBM) e (PVP/ECOVIO/VBM)) foi cortada, pesada e fixada em um disco de inox com diâmetro de 3,5 cm, conforme apresentado na FIG. 8. Os aparatos contendo as membranas (PVP/VBM) e (ECOVIO/VBM) foram colocados em um béquer de 100 mL contendo 25 mL de tampão fosfato pH 5,7 á 32°C, enquanto a membrana (PVP/ECOVIO/VBM) foi adicionada em 50 mL do meio contido em um béquer de 100 mL. A diferença de volume utilizado para cada membrana é devido a quantidade teórica de fármaco presente em cada membrana, de modo que a concentração máxima de VBM fique dentro da curva de calibração estabelecida.



Figura 8: Imagem do aparato para fixação da membrana para o estudo de liberação *in vitro*. (Fonte: a autora).

As amostras foram então acondicionadas em uma incubadora de agitação orbital da marca New Lab, a uma temperatura de 32°C e agitação de 100 rpm. Para evitar evaporação do meio, os recipientes foram devidamente vedados.

Nos tempos (2, 5, 10, 15 e 20 minutos) foram realizadas coletas para a membrana (PVP/VBM). Para as membranas (ECOVIO®/VBM) e (PVP/ECOVIO®/VBM) as coletas foram realizadas nos tempos (5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 600 e 1440 (24 horas) minutos).

As alíquotas coletadas foram analisadas em espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu UV-1800) na faixa de comprimento de onda de 200 a 350 nm. Após cada coleta e leitura, a alíquota foi devolvida ao meio de liberação com o intuito de manter o volume de solução constante.

As amostras foram quantificadas frente a uma curva de calibração contendo cinco pontos nas concentrações de 0,5; 5,0; 10,0, 15,0 e 20,0 mg.L⁻¹, preparada a partir de uma solução estoque de valerato de betametasona a 50 mg.L⁻¹ em solução tampão fosfato pH 5,7. O comprimento de onda máximo do valerato de betametasona em 241 nm foi utilizado para as leituras.

4.3.1 Modelos cinéticos de liberação

Para determinação do modelo cinético de liberação de VBM a partir das membranas produzidas, os dados de liberação “*in vitro*” foram ajustados utilizando os modelos matemáticos de Ordem Zero, Primeira Ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Weibull através do software DDSolver. O melhor modelo que representa a liberação será aquele que apresentar o maior valor de coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado), o menor valor de critério de informação de Akaike (AIC) e o maior valor de critério de seleção de modelo (MSC).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Definição dos parâmetros de eletrofiação

Para a obtenção de membranas com fios finos e menor quantidade de *beads*, diferentes concentrações dos polímeros ECOVIO® e PVP, e variações nos parâmetros de eletrofiação (fluxo da amostra, tensão e distância do coletor) foram avaliadas.

5.1.1 Preparo da membrana de ECOVIO®

Para as soluções de ECOVIO® foram testadas as concentrações de 10% (m/v), 15% (m/v) e 20% (m/v) contendo 1% (m/m) de valerato de betametasona. Apesar das formulações comerciais conterem 0,1% de VBM, as membranas foram produzidas com uma concentração maior, a fim de viabilizar a observação do fármaco nos testes de liberação *in vitro*.

A FIG. 9 apresenta as imagens obtidas no microscópio óptico para soluções de ECOVIO® nas concentrações de 10, 15 e 20% (m/v) contendo valerato de betametasona 1% (m/m) e eletrofiadas nas condições de fluxo de amostra de 0,8, 1,5 e 1,8 mL.h⁻¹, tensão de 14 e 18 kV e distância do coletor de 15 cm.

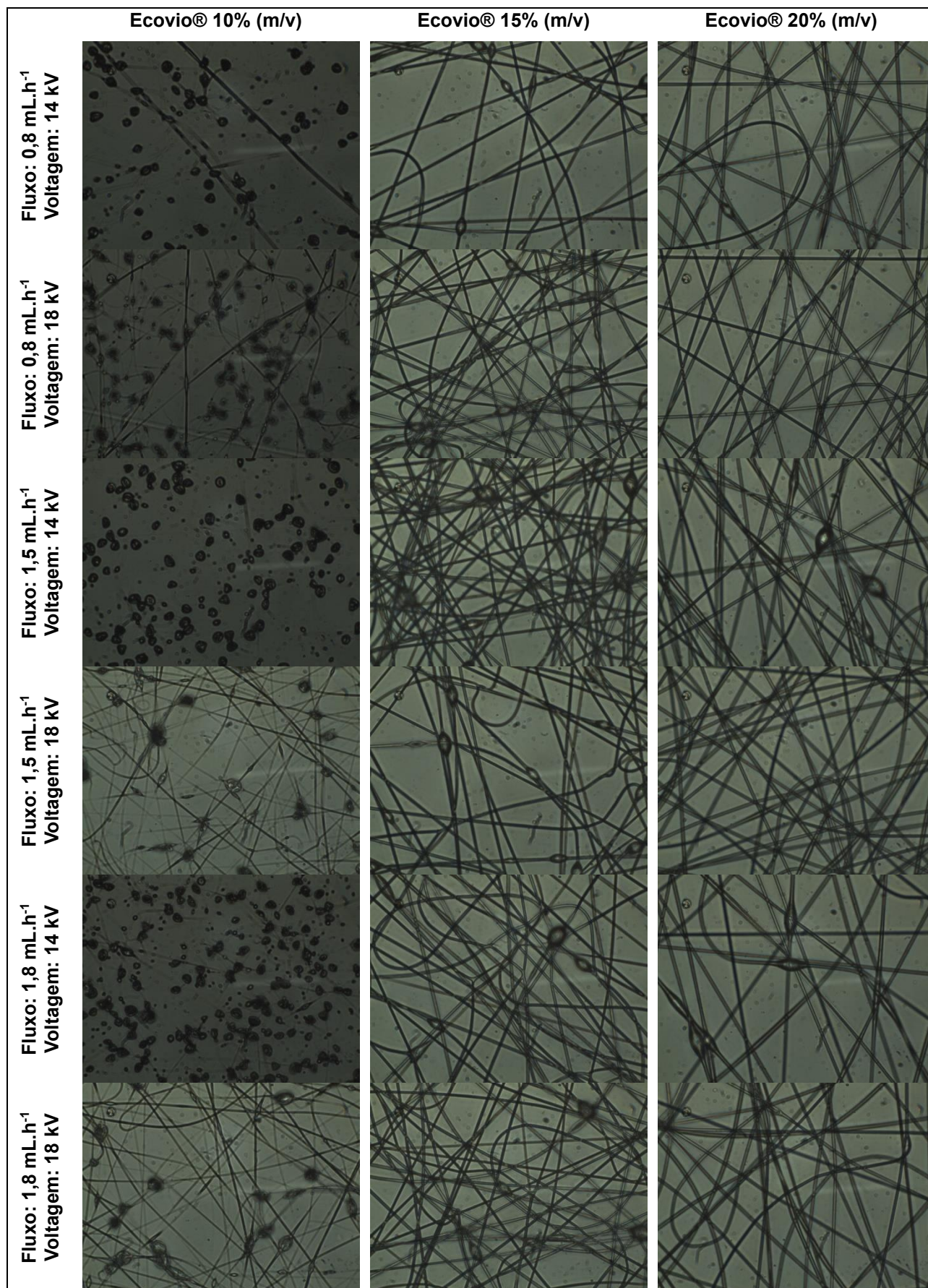


Figura 9: Imagens de microscopia óptica para as membranas de ECOVIO® preparadas a partir de soluções a 10%, 15% e 20% eletrofiadas com fluxo de amostra de 0,8, 1,5 e 1,8 mL.h⁻¹, tensão de 14 e 18 kV e distância do coletor de 15 cm.

A solução a 10% apresentou formação de fios apenas com fluxo de amostra de 1,5 e 1,8 mL.h⁻¹ e tensão de 18 kV, entretanto houve muita formação de beads. Para a concentração de 15% a formação dos fios foi observada com fluxo de amostra entre 0,8 e 1,8 mL.h⁻¹ e tensão de 14 e 18 kV, contudo foi observado formação de beads em todas as condições testadas. Os fios formados para a solução na concentração de 20%, apresentaram menor quantidade de beads em relação aos demais testes na faixa de fluxo de amostra entre 0,8 e 1,8 mL.h⁻¹ e tensão de 14 e 18 kV.

Em relação a distância do coletor testada (12 e 15 cm), não foi observado diferença quanto a formação dos fios e dos beads. Contudo, a distribuição dos fios sobre o coletor apresentou-se mais homogênea com a distância de 15 cm, visto que com distâncias menores os fios ficam muito acumulados no centro da placa coletora, formando uma membrana menor e mais espessa.

Levando em consideração a condição mais otimizada que apresentou menor quantidade de *beads*, a produção de membranas poliméricas de ECOVIO® com o fármaco valerato de betametasona foi definida utilizando solução polimérica de 20% (m/v) e as condições de eletrofiação de fluxo de amostra de 1,8 mL.h⁻¹, tensão de 18 kV e distância do coletor de 15 cm.

5.1.2 Preparo da membrana de PVP

Para as soluções de PVP foram testadas as concentrações de 5% (m/v), 8% (m/v) e 10% (m/v) com 1% (m/m) de valerato de betametasona, fluxo de amostra de 1,0; 1,8 e 2,5 mL.h⁻¹, tensão de 14 e 18 kV e distância do coletor de 12 e 15 cm, conforme apresentado nas imagens obtidas no microscópio óptico apresentado na FIG. 10.

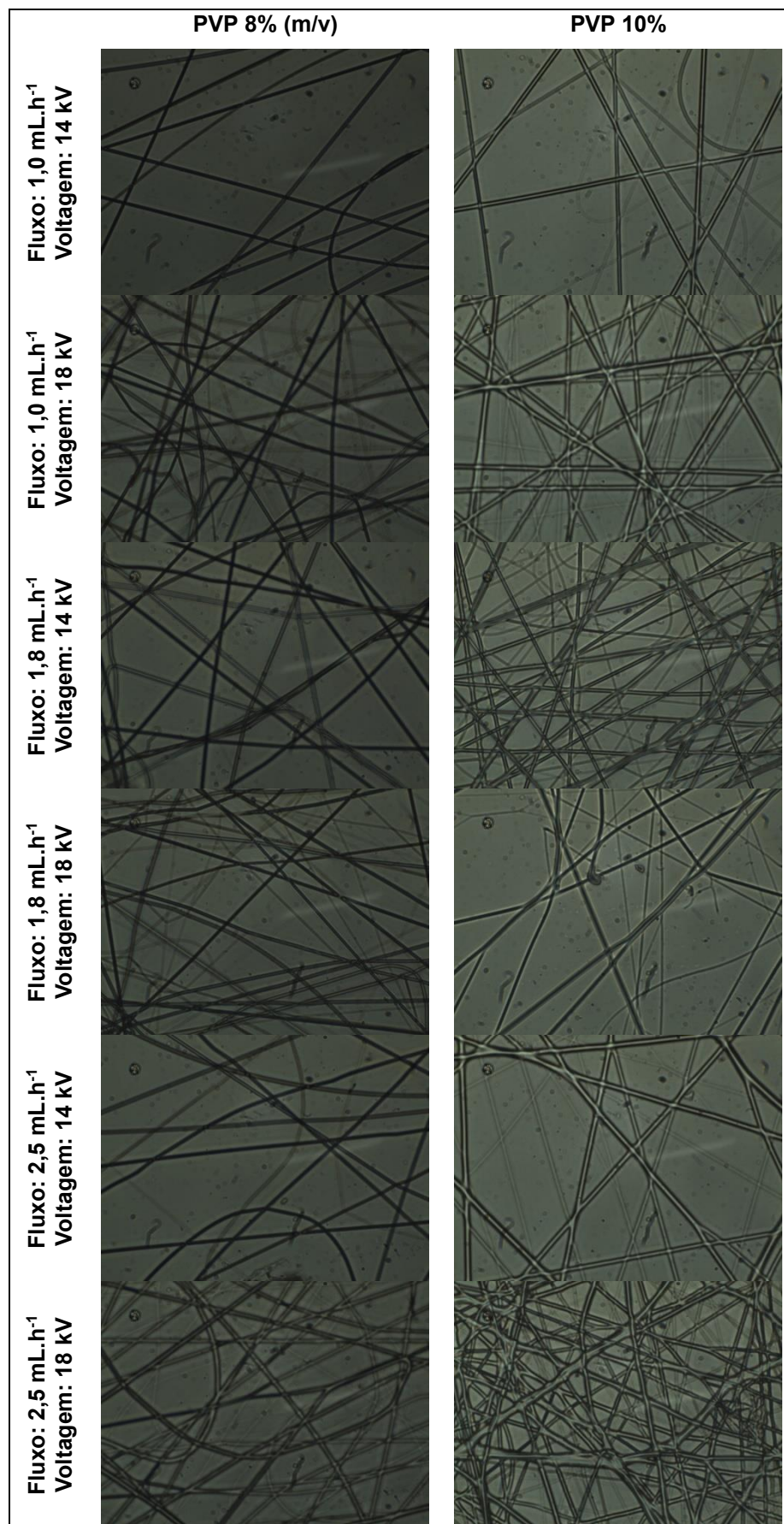


Figura 10: Imagens de microscopia óptica para as membranas de PVP preparadas a partir de soluções a 8% e 10% eletrofiadas com fluxo de amostra de 1,0, 1,8 e 2,5 mL.h⁻¹, tensão de 14 e 18 kV e distância do coletor de 15 cm.

Não foi possível obter formação de filmes na concentração de 5%, independente dos parâmetros de eletrofiação. Para as concentrações de 8 e 10%, foi observado formação de fios livres de beads na faixa de fluxo de amostra de 1,8 a 2,5 mL.h⁻¹ e voltagem de 14 e 18 kV.

Assim como para as membranas de ECOVIO®, a distância da agulha até o coletor de 15 cm demonstrou ser mais adequada devido a distribuição dos fios sobre o coletor, sendo essa a distância definida.

Apesar da solução contendo 10% de PVP apresentar a formação de fibras homogêneas e livres de *beads*, a eletrofiação com essa solução foi dificultada pelo acúmulo de polímero na ponta da agulha. Dessa forma, a solução polimérica a 8% (m/v) foi definida como a melhor condição para a produção das membranas.

Em relação aos parâmetros de eletrofiação, todas as condições testadas foram adequadas e formaram fios homogêneos e livres de *beads*. Dessa forma, optou-se por manter os parâmetros definidos para a eletrofiação do ECOVIO®, pois assim, será necessário a utilização apenas de uma fonte de tensão. Além disso, o tempo de eletrofiação para as duas soluções será igual e a membrana formada terá uma distribuição mais homogênea entre os fios formados.

Dessa forma, os parâmetros definidos para a membrana de PVP foram de distância do coletor de 15 cm, fluxo de amostra de 1,8 mL.h⁻¹ e tensão de 18 kV, para a solução polimérica na concentração de 8% (m/v).

5.2 Caracterização das membranas poliméricas

Após definição dos parâmetros de eletrofiação, as membranas (PVP), (ECOVIO®), (PVP/VBM) e (ECOVIO®/VBM) foram produzidas eletrofiando 8 mL das respectivas soluções poliméricas no modo de eletrofiação convencional. As membranas (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM) foram eletrofiadas no modo de eletrofiação biaxial, utilizando-se 8 mL de cada solução polimérica em cada lado do coletor rotativo. Em seguida, todas as membranas foram caracterizadas pelas técnicas de MEV, FTIR, TGA, DSC e DRX.

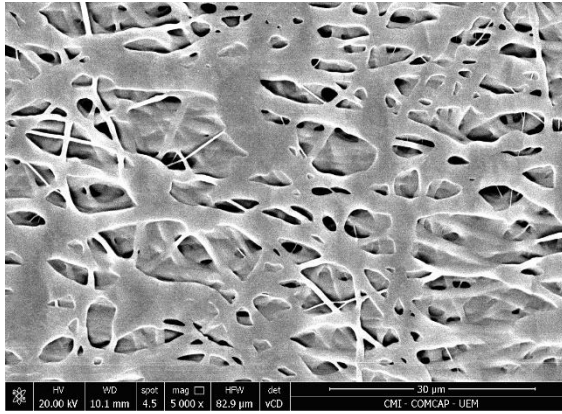
5.2.1 Microscopia eletrônica de varredura

A análise morfológica foi realizada pela técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV), para verificar se as membranas eletrofiadas apresentaram fios uniformes

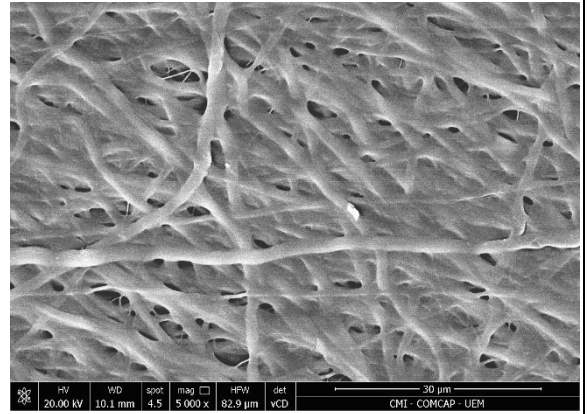
e sem *beads* e se a incorporação do fármaco afeta as características morfológicas das membranas.

A FIG. 11 apresenta as imagens obtidas de cada membrana e o histograma apresentando o diâmetro médio das fibras.

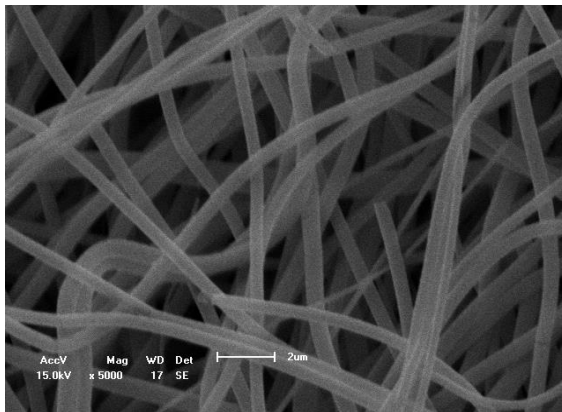
A: (PVP)



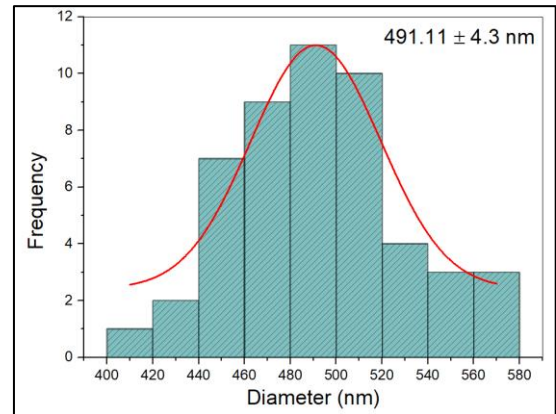
B: (PVP/VBM)



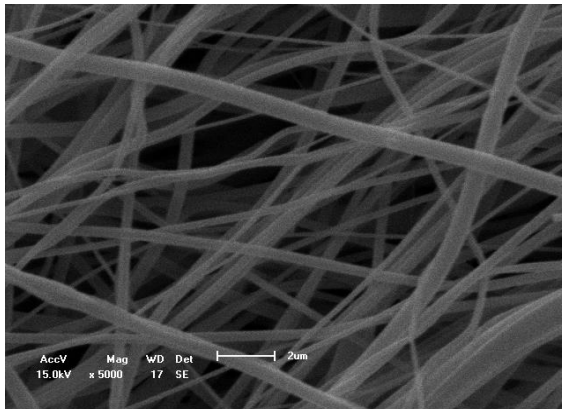
C: (PVP)



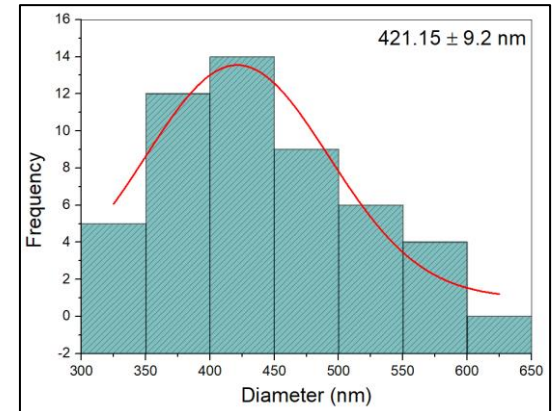
D: (PVP)



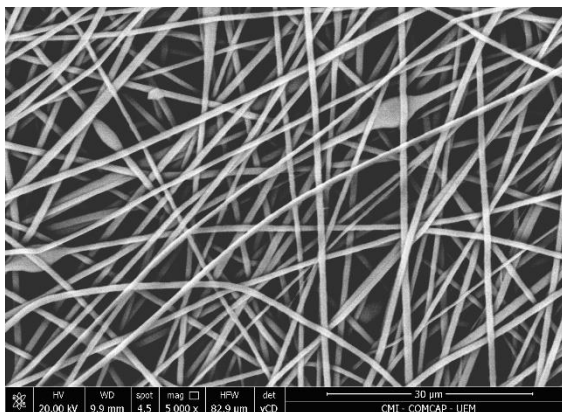
E: (PVP/VBM)



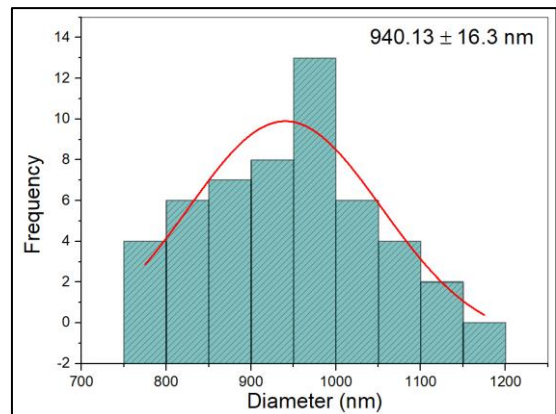
F: (PVP/VBM)



G: (ECOVIO)



H: (ECOVIO)



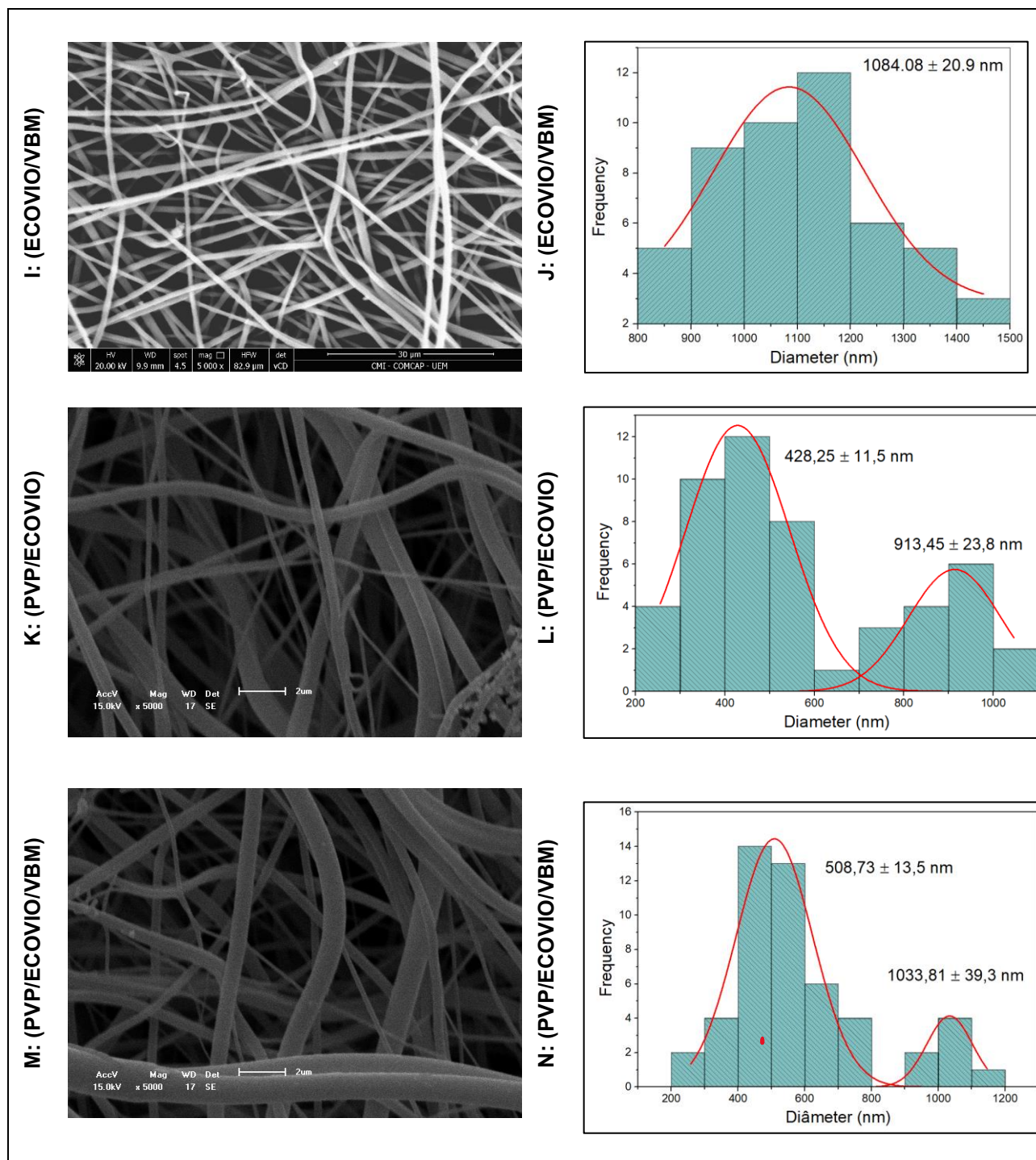


Figura 11: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) com ampliação de 5000x e diâmetro médio das fibras: A: (PVP) e B: (PVP/VBM) membrana de PVP com coalescência; C e D: (PVP); E e F: (PVP/VBM); G e H: (ECOPIO); I e J: (ECOPIO/VBM); K e L: (PVP/ECOPIO); M e N: (PVP/ECOPIO/VBM).

Foi observado coalescência dos fios nas membranas de PVP quando armazenadas em contato com umidade (FIG 11, A e B). Pode-se observar a coalescência dos fios tanto na ausência quanto na presença do VBM, não sendo possível realizar as medidas de diâmetro dos fios. A coalescência ocorreu possivelmente devido ao longo período entre o preparo das membranas e a realização da análise de MEV em conjunto com um armazenamento inadequado da membrana. O polímero PVP apresenta características

higroscópicas, fazendo com que a membrana absorva a umidade do ar resultando na deformação das fibras.

Processo semelhante foi observado por Yu et. al. (2021), que estudou a coalescência de nanofibras de PVA e PVDF na presença de gotículas de aerossol. Durante o processo estudado, as gotículas de aerossol são capturadas pelas nanofibras formando sequencias de micro *beads*. Essas micro gotículas fundem com as gotículas vizinhas até formarem gotículas maiores “puxarem” as fibras vizinhas devido as forças capilares. Dentre as nanofibras testadas, as que foram produzidas com material com maior hidrofobicidade foram menos suscetíveis a coalescência devido ao maior ângulo de contato e consequentemente forças capilares mais fracas [72].

Para as membranas de PVP armazenadas na ausência de umidade, pode-se observar uma diminuição no diâmetro médio dos fios de $491,11 \text{ nm} \pm 4,3 \text{ nm}$ para $421,15 \pm 9,2 \text{ nm}$ quando adicionado o fármaco. A diminuição no diâmetro médio dos fios com a adição do VBM pode estar associada a interação entre o fármaco e o polímero que pode afetar a viscosidade e condutividade da solução. A principal interação esperada que ocorre entre o VBM e o PVP, são ligações de hidrogênio entre a ligação C=O do PVP e o grupo hidroxila (-OH) do VBM. Briscoe, et al (2000) demonstrou alterações na viscosidade de soluções poliméricas de PVA com o aumento ou diminuição de ligações de hidrogênio [73].

A eletrofiação ocorre quando as forças elétricas na superfície de uma solução polimérica superam a tensão superficial e causam uma ejeção. Os aditivos da solução têm impacto no processo de eletrofiação das soluções poliméricas e nas propriedades físico-químicas dos fios formados [74]. A viscosidade da solução polimérica é um dos parâmetros que afeta o processo de eletrofiação e pode impactar no diâmetro médio dos fios. Viscosidades mais baixas tendem a formar fibras mais finas, e com o aumento da viscosidade o processo de estiramento do jato polimérico se torna mais difícil, aumentando o diâmetro dos fios [61].

As membranas de ECOVIO® apresentam diâmetro médio dos fios maiores do que os observados para as membranas de PVP. Para a membrana (ECOVIO/VBM), que contém a incorporação do fármaco valerato de betametasona (FIG. 11I), foi possível observar uma superfície menos homogênea em comparação aos fios da membrana preparada apenas com o polímero bem como o aumento do diâmetro médio dos fios de $940,13 \pm 16,3 \text{ nm}$ para $1084,08 \pm 20,9 \text{ nm}$. A menor homogeneidade, assim como o aumento no diâmetro médio dos fios pode estar associada a incorporação do fármaco nos fios. Alves et. Al (2019) também observou aumento no diâmetro das fibras de PLA eletrofiadas quando incorporado o fármaco valerato de betametasona em comparação as fibras puras [75].

Para as membranas preparadas no modo biaxial, pode-se observar duas distribuições de tamanho de partícula (FIG. 11L e 11N). Para a membrana (PVP/ECOVIO®) os diâmetros médios obtidos foram de $428,25 \pm 11,5 \mu\text{m}$ e $913,45 \pm 23,8 \mu\text{m}$ e para a membrana (PVP/ECOVIO®/VBM) ocorreu um aumento no diâmetro médio das duas distribuições para $508,73 \pm 13,5 \mu\text{m}$ e $1033,81 \pm 39,3 \mu\text{m}$. As distribuições distintas de diâmetro podem ser associadas a cada polímero eletrofiado para a formação da membrana, sendo que os fios com diâmetro menor se referem possivelmente aos fios de PVP, enquanto os maiores aos fios de ECOVIO®. Além disso, pode-se observar que possivelmente ocorre uma maior quantidade de fios de PVP em relação aos fios de ECOVIO® na região analisada, entretanto, para cada distribuição, pode-se observar uma boa homogeneidade dos fios. Nota-se ainda que a membrana contendo o fármaco apresentou fios menos homogêneos.

Não foi observado coalescência nas membranas preparadas no modo biaxial como observado nas membranas isoladas de PVP, armazenadas nas mesmas condições e pelo mesmo período. Isso se deve possivelmente pela presença do ECOVIO®, que apresenta características hidrofóbicas, formando possivelmente uma camada protetora para o PVP. A obtenção da membrana pela técnica biaxial também pode ter auxiliado na formação de uma camada protetora de ECOVIO®. No modo biaxial, as soluções poliméricas são eletrofiadas uma de cada lado do coletor rotativo e os fios ejetados das seringas são coletados de maneira intercalada. Dessa forma, os fios de PVP vão sendo coletados entre os fios de ECOVIO® ficando mais protegidos da umidade quando comparado com as membranas que contêm apenas PVP.

De modo geral, as imagens de MEV obtidas para as membranas mostram que foi possível obter fios uniformes, homogêneos, e com poucos *Beads*, demonstrando que o fármaco e os polímeros selecionados, com suas respectivas concentrações e solventes, apresentam condições adequadas para eletrofiação. Além disso, não foi observado partículas de fármaco na superfície dos fios, indicando boa compatibilidade entre os polímeros e o fármaco.

5.2.2 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

Por meio da espectroscopia de infravermelho médio é possível observar as interações químicas e alterações dos componentes da membrana, mediante a identificação dos principais grupos funcionais do valerato de betametasona, ECOVIO® e PVP nos espectros de FTIR adquiridos (FIG. 12).

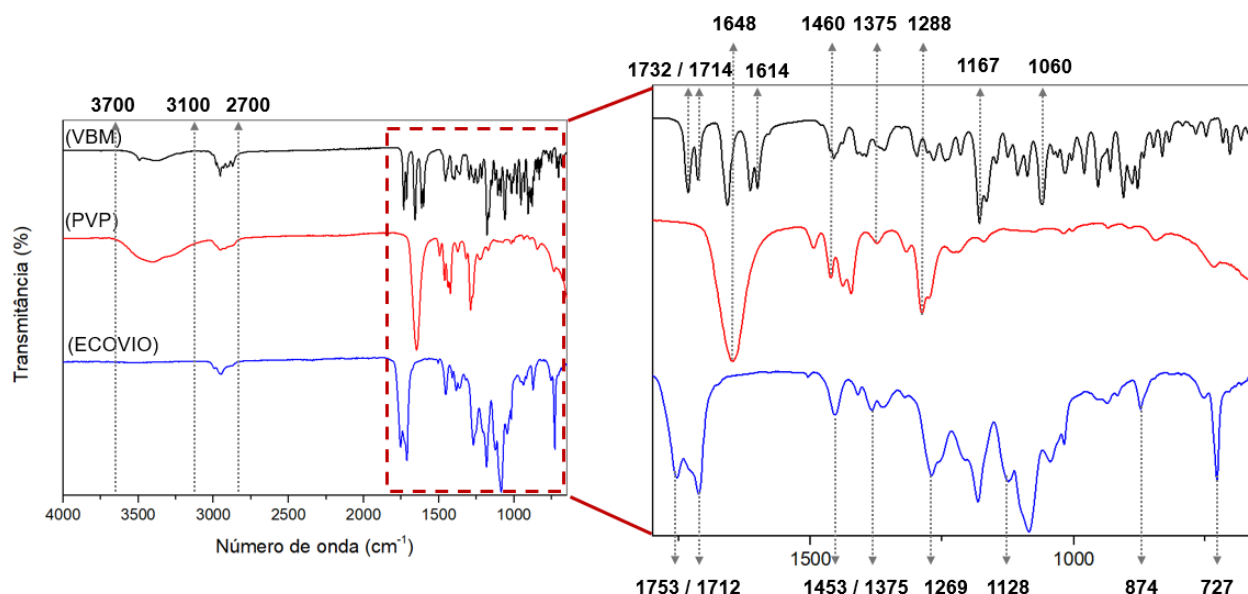


Figura 12: Espectro de FTIR do fármaco valerato de betametasona e dos polímeros PVP e ECOVIO®.

O VBM apresenta uma banda larga entre 3700 e 3100 cm^{-1} referente ao estiramento dos grupos (O – H) da hidroxila. O alargamento da banda se deve as ligações de hidrogênio realizadas pelo grupo funcional. Entre 3100 e 2700 cm^{-1} , bandas referentes ao estiramento (C – H). Em 1732 e 1714 cm^{-1} duas bandas relacionadas ao estiramento (C = O) do grupo éster e do grupo cetona, respectivamente. O estiramento (C – O) pode ser observado em 1060 cm^{-1} . Em 1167 cm^{-1} observa-se o estiramento (C – F) [76].

O grupo funcional mais característico do PVP é a amida terciária cíclica, que apresenta uma banda característica em 1648 cm^{-1} referente ao estiramento (C = O). Na região entre 3700 e 3100 cm^{-1} , observa-se uma banda larga referente ao estiramento (O – H) da água absorvida pela membrana devido as características hidrofílicas do PVP. Entre 3100 e 2700 cm^{-1} observa-se as bandas referentes ao estiramento (C – H) dos grupos metileno cíclico e alifático (CH_2). Em 1460 cm^{-1} e em 1375 cm^{-1} banda referente a deformação angular dos grupos metileno (CH_2) e metil (CH_3), respectivamente. Em 1288 cm^{-1} banda de dobramento do grupo (C – N) [77].

No espectro de FTIR da membrana de ECOVIO®, pode-se observar na região entre 3100 cm^{-1} e 2700 cm^{-1} as bandas características do estiramento (C – H) dos grupos metileno cíclico e alifático (CH_2 e CH_3). Em 1753 cm^{-1} e 1712 cm^{-1} , estiramentos da carbonila do éster aromático, presente no PBAT e alifático presente no PLA, respectivamente. Quando a carbonila é conjugada com ligações duplas, (C = C), ou anéis aromáticos, a banda do estiramento (C = O) é deslocada para frequências menores (maior número de onda). Em 1269 cm^{-1} e 1128 cm^{-1} banda característica do estiramento (C – O),

do éster e do éter, respectivamente. Em 1453 cm^{-1} e em 1375 cm^{-1} bandas referente a deformação angular dos grupos metileno (CH_2) e metil (CH_3), respectivamente. Em 727 cm^{-1} balanço pendular do grupo CH_2 e em 874 cm^{-1} banda fora do plano referente ao anel aromático *para* substituído [70].

A FIG. 13 apresenta a comparação dos espectros de FTIR das membranas com o fármaco incorporado.

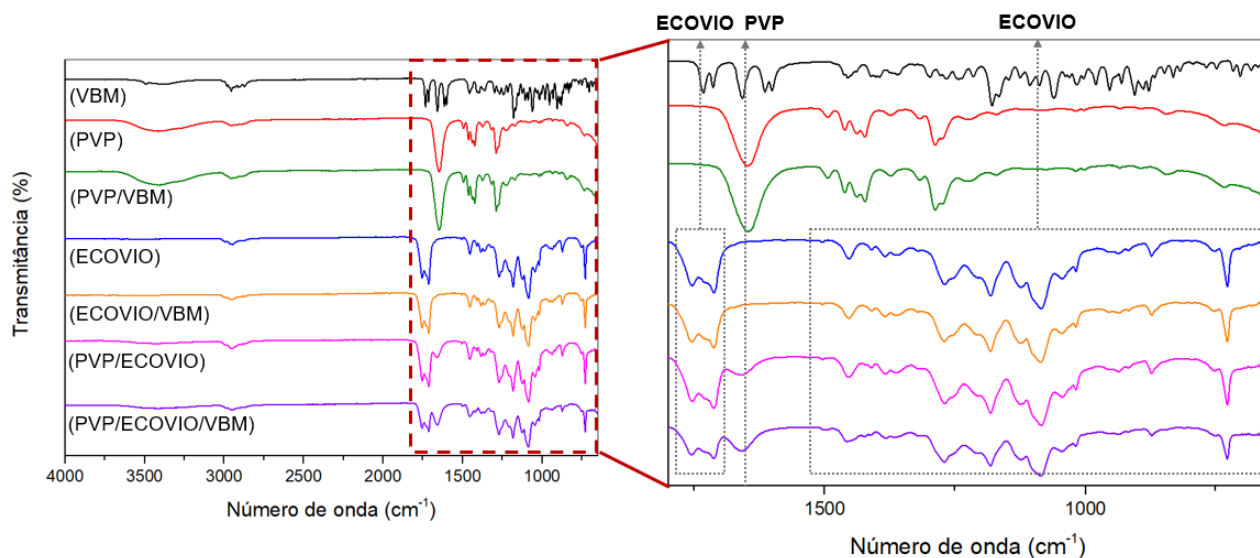


Figura 13: Comparação dos espectro de FTIR do VBM e das membranas (PVP), (PVP/VBM), (ECOVIO®), (ECOVIO®/VBM), (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM).

Pode-se observar que a membrana (PVP/VBM) apresenta as mesmas bandas observadas no espectro da membrana (PVP), bem como o espectro da membrana (ECOVIO®/VBM) apresenta as mesmas bandas, nos mesmos números de onda observados no espectro da membrana (ECOVIO®), não sendo possível identificar nenhum deslocamento de banda, e nenhuma banda adicional característica do fármaco VBM.

Em relação as membranas (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM), pode-se observar predominância das bandas referentes ao ECOVIO® no espectro de FTIR obtido. Destaca-se o surgimento da banda em 1664 cm^{-1} referente ao estiramento ($\text{C} = \text{O}$) da carbonila do PVP, grupo funcional de maior destaque no espectro do polímero.

Nenhuma banda característica dos polímeros apresentou deslocamento no espectro, sendo que a membrana (PVP/ECOVIO®/VBM) apresentou espectro igual ao espectro da membrana sem o fármaco (PVP/ECOVIO®). Isso demonstra que o fármaco é compatível com os polímeros PVP e ECOVIO®, visto que não apresentou alteração e interação com os principais grupos funcionais dos polímeros utilizados na membrana.

A ausência de bandas características de VBM nas membranas pode estar relacionado a baixa concentração do fármaco adicionado nas soluções poliméricas, visto

que apenas 1% de VBM foi incorporado em cada polímero. Junto a isso, destaca-se que os principais grupos funcionais característicos no fármaco, também estão presentes nos polímeros. Assim, devido à alta concentração de polímero em relação ao fármaco, as bandas características dos polímeros se sobrepõem as bandas do VBM. Por exemplo, os estiramentos ($C=O$) das carbonilas presentes no VBM acaba sendo sobreposto pela banda do mesmo grupo funcional presentes no PVP e no ECOVIO®.

Outra possibilidade, é que durante o processo de eletrofiação, o fármaco permaneça incorporado no interior dos fios poliméricos. A técnica utilizada para a incorporação do VBM nas membranas foi a técnica de eletrofiação de mistura, onde o fármaco é solubilizado na solução polimérica antes de ser eletrofiado.

O VBM possui característica hidrofóbica, assim como o ECOVIO®, dessa forma o fármaco permanece completamente solubilizado na solução polimérica durante o processo de eletrofiação facilitando o encapsulamento nos fios. O PVP apresenta característica anfifílica. Devido a presença do grupo amida na pirrolidona o PVP apresenta característica hidrofílica e característica hidrofóbica devido a presença dos grupos alquil [66]. Essa característica resulta em uma boa interação com fármacos tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos, o que também acarreta o encapsulamento do VBM.

A análise de FTIR foi realizada cortando-se um pedaço de cada membrana e analisando diretamente sobre o acessório de ATR. Dessa forma, o espectro obtido é referente a camada externa que entra em contato com o diamante. Caso o fármaco esteja presente apenas na camada interna, não será possível observar bandas referentes a ele no espectro.

5.2.3 Análise termogravimétrica (TGA)

A análise de TGA foi realizada para determinar a estabilidade térmica das membranas eletrofiadas e o impacto da incorporação do fármaco e da mistura dos polímeros na eletrofiação biaxial. Comparando as temperaturas dos eventos de perda de massa, principalmente as relacionadas a decomposição do polímero, pode-se entender o efeito da incorporação do fármaco nos polímeros.

A FIG. 14 apresenta a curva termogravimétrica (TGA) (A) e a primeira derivada ($-dTGA$) (B) da matéria-prima de VBM e das membranas (PVP), (PVP/VBM), (ECOVIO®), (ECOVIO/VBM), (PVP/ECOVIO®/VBM) e (PVP/ECOVIO®).

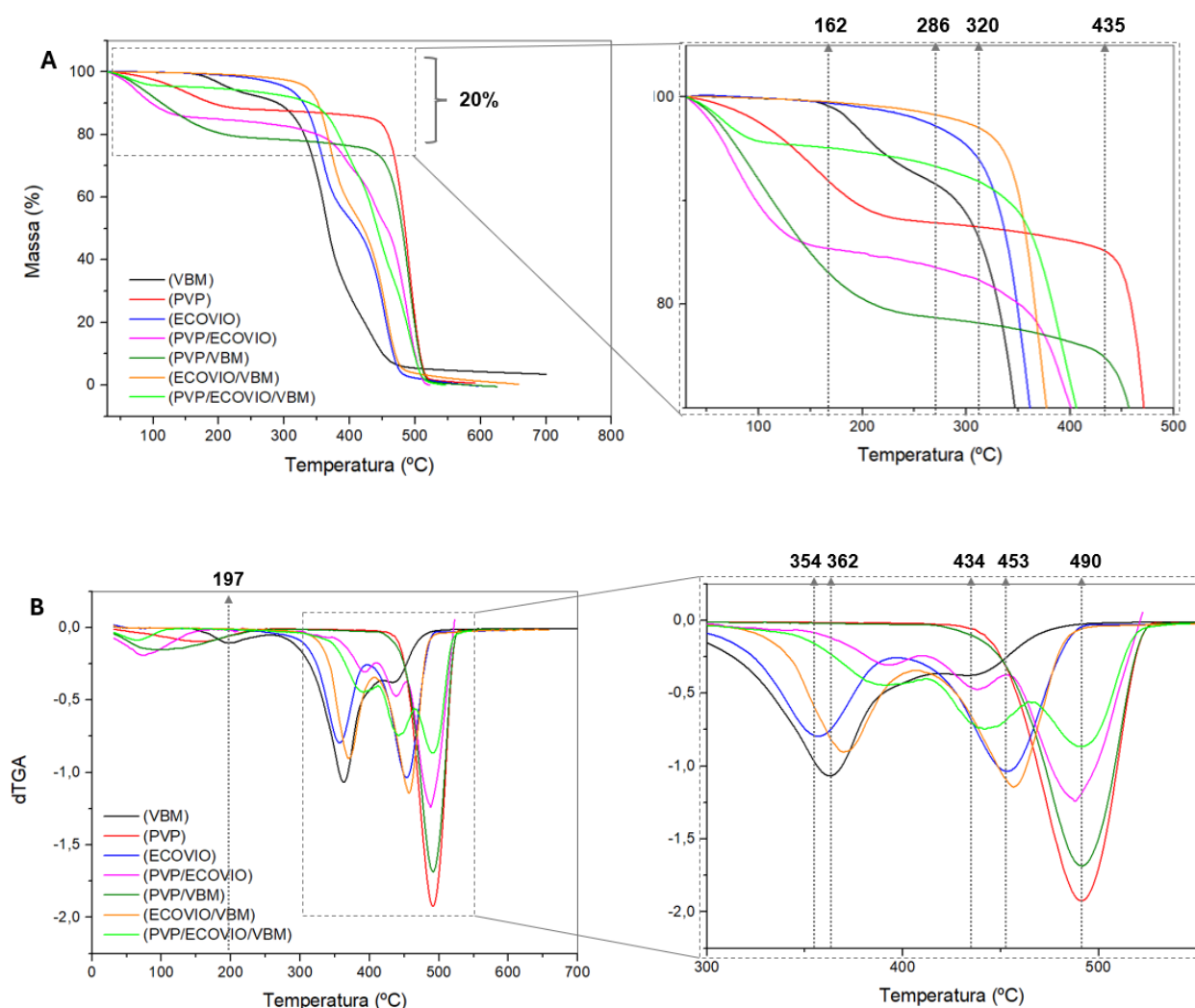


Figura 14: A: Curva termogravimétrica (TGA) e B: primeira derivada (dTGA) das membranas (PVP); (PVP/VBM); (ECOVIO®); (ECOVIO®/VBM); (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM).

O VBM apresentou dois eventos de perda de massa relacionados a três eventos de degradação. O primeiro evento de degradação ocorreu entre 162°C e 286°C com perda de 9,6% de massa, enquanto o segundo e o terceiro evento ocorreram entre 286°C e 480°C com perda de 94,0% da massa total da amostra.

As membranas (PVP) e (PVP/VBM) apresentam perda de massa de até 20% até aproximadamente 200°C referente a perda de água adsorvida na superfície do polímero, devido a sua característica higroscópica. O segundo evento de perda de massa do PVP refere-se à decomposição do polímero e apresenta $T^{\circ}_{\text{inicial}}$ em 435°C e T°_{final} em 520°C com perda de cerca de 97,9% da massa total. Pode-se observar que não há deslocamento das temperaturas dos eventos de degradação na membrana contendo o fármaco,

demonstrando que a incorporação de VBM na membrana de PVP não apresentou impacto na estabilidade térmica do polímero.

A curva de TGA para a fibra (ECOVIO®) demonstra que não há perda significativa de massa até cerca de 286°C ($T^{\circ}_{\text{inicial}}$), onde começa a ser observado a degradação dos polímeros da blenda (PLA e PBAT). O ECOVIO® apresenta dois eventos bem definidos entre 286°C e 470°C, com perda de massa de aproximadamente 95% em 470°C. O primeiro evento, com taxa de perda de massa máxima apresentado pela curva derivada (-dTGA) em 354°C refere-se à degradação do PLA, enquanto o evento em 453°C está relacionado a degradação do PBAT.

Da mesma forma, pode-se observar os picos de degradação de PLA e PBAT no TGA da membrana (ECOVIO®/VBM). Percebe-se um deslocamento na $T^{\circ}_{\text{inicial}}$ e no evento de degradação do PLA, 320°C e 370°C, respectivamente, indicando uma possível interação entre o fármaco e o PLA. Entretanto, a incorporação do fármaco não apresentou efeito sobre a temperatura de decomposição do PBAT, que se manteve em 453°C, e no T°_{final} , em 470°C com perda de aproximadamente 95% de massa.

Na membrana (PVP/ECOVIO®) percebe-se quatro eventos de perda de massa. O primeiro evento está relacionado a perda de cerca de 14% de água até aproximadamente 130°C. Os próximos eventos estão relacionados a decomposição dos polímeros. O $T^{\circ}_{\text{inicial}}$ da degradação do PLA aumentou 69°C, indo para 355°C, enquanto a temperatura máxima de degradação aumentou 38°C (392°C). O pico máximo de degradação do PBAT diminuiu 16°C, passando para 437°C. Um terceiro evento é observado em 488°C e referente a degradação do PVP. Dessa forma, possivelmente está ocorrendo a interação entre os polímeros, aumentando a estabilidade térmica da membrana, principalmente referente a estabilidade do polímero PLA. Esses resultados corroboram com os resultados obtidos com MEV, que mostra que após a membrana ser feita de forma biaxial, não ocorre a coalescência das fibras na presença de umidade.

Em relação a membrana (PVP/ECOVIO®/VBM), pode-se observar perda de cerca de 4% de água até 130°C. Observa-se também a perda de massa referente as degradações dos polímeros PLA, PBAT e PVP, com temperaturas próximas as observadas na membrana (PVP/ECOVIO®), em 392, 440 e 490°C, respectivamente, demonstrando que a incorporação do fármaco não alterou a estabilidade térmica da membrana, visto que o aumento nas temperaturas de degradação está possivelmente relacionado a interação entre os polímeros PVP e ECOVIO®.

5.2.4 DSC

A análise de DSC complementa os resultados das análises térmicas a fim de verificar o impacto da incorporação do fármaco nas membranas, bem como a interação entre os polímeros utilizados. A FIG. 15 apresenta o resultado da análise de DSC para as membranas eletrofiadas, bem como para o VBM.

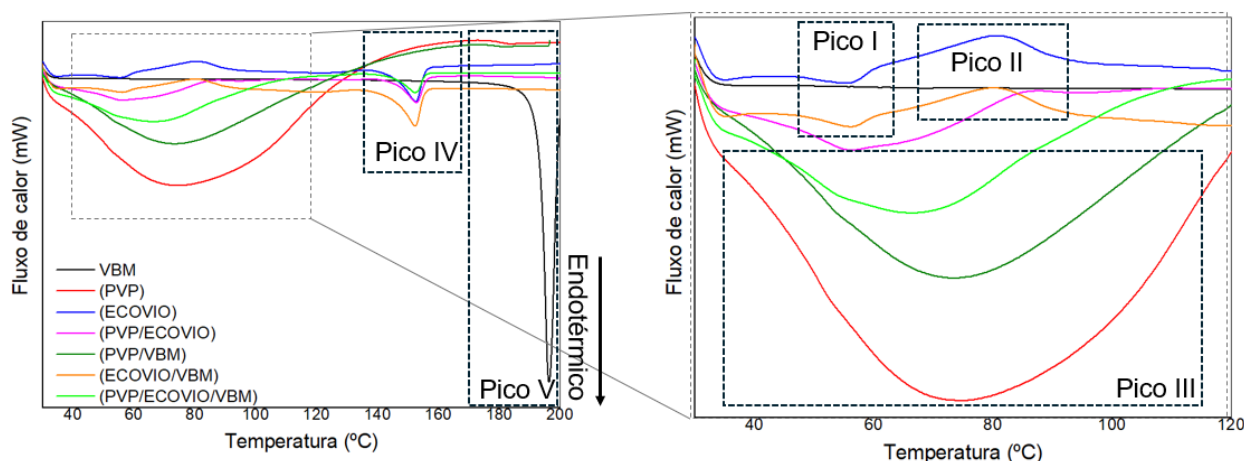


Figura 15: Termograma de DSC do VBM e das membranas (PVP); (PVP/VBM); (ECOVIO®); (ECOVIO®/VBM); (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM).

A membrana (ECOVIO®) apresentou três picos bem definidos no termograma de DSC. O pico endotérmico em 57°C (pico I) refere-se tanto a transição vítrea (T_g) do PLA, quanto ao ponto de fusão (T_m) da fase cristalina do PBAT. O pico exotérmico (pico II) em 80°C está associado a recristalização do PLA. Na sequência ocorre a fusão do PBAT e do PLA em aproximadamente 152°C (pico IV) [70]. Para a membrana de PVP, pode-se observar um pico endotérmico largo até 140°C (pico III), característico de substâncias higroscópicas e amorfas [78]. Pode-se observar a presença dos picos de ECOVIO® e PVP nas demais membranas, entretanto os picos referentes a T_g e T_m do ECOVIO® até 120°C ficaram sobrepostos ao pico de desidratação do PVP nas membranas que contêm os dois polímeros.

O VBM é considerado um fármaco cristalino e apresenta apenas um pico endotérmico (Pico V) em 196°C, referente ao ponto de fusão (T_m) [79]. Não foi possível observar o pico de fusão do VBM em nenhuma das membranas, demonstrando que ocorreu a incorporação do fármaco de forma adequada nas membranas, possivelmente na forma amorfa.

5.2.5 DRX

A FIG. 16 apresenta os espectros de difração de raio-X do fármaco e das membranas (PVP), (PVP/VBM), (ECOVIO/VBM), (PVP/ECOVIO) e (PVP/ECOVIO/VBM).

Pode-se observar pelos espectros de raio-X obtidos que todas as membranas eletrofiadas apresentam características de sólidos amorfos. A membrana (PVP) apresenta dois picos largos e característico do polímero PVP em $2\theta = 11^\circ$ e 21° , que também pode ser observado nas membranas (PVP/VBM), (PVP/ECOVIO®) e (PVP/ECOVIO®/VBM) demonstrando a presença de PVP nas membranas.

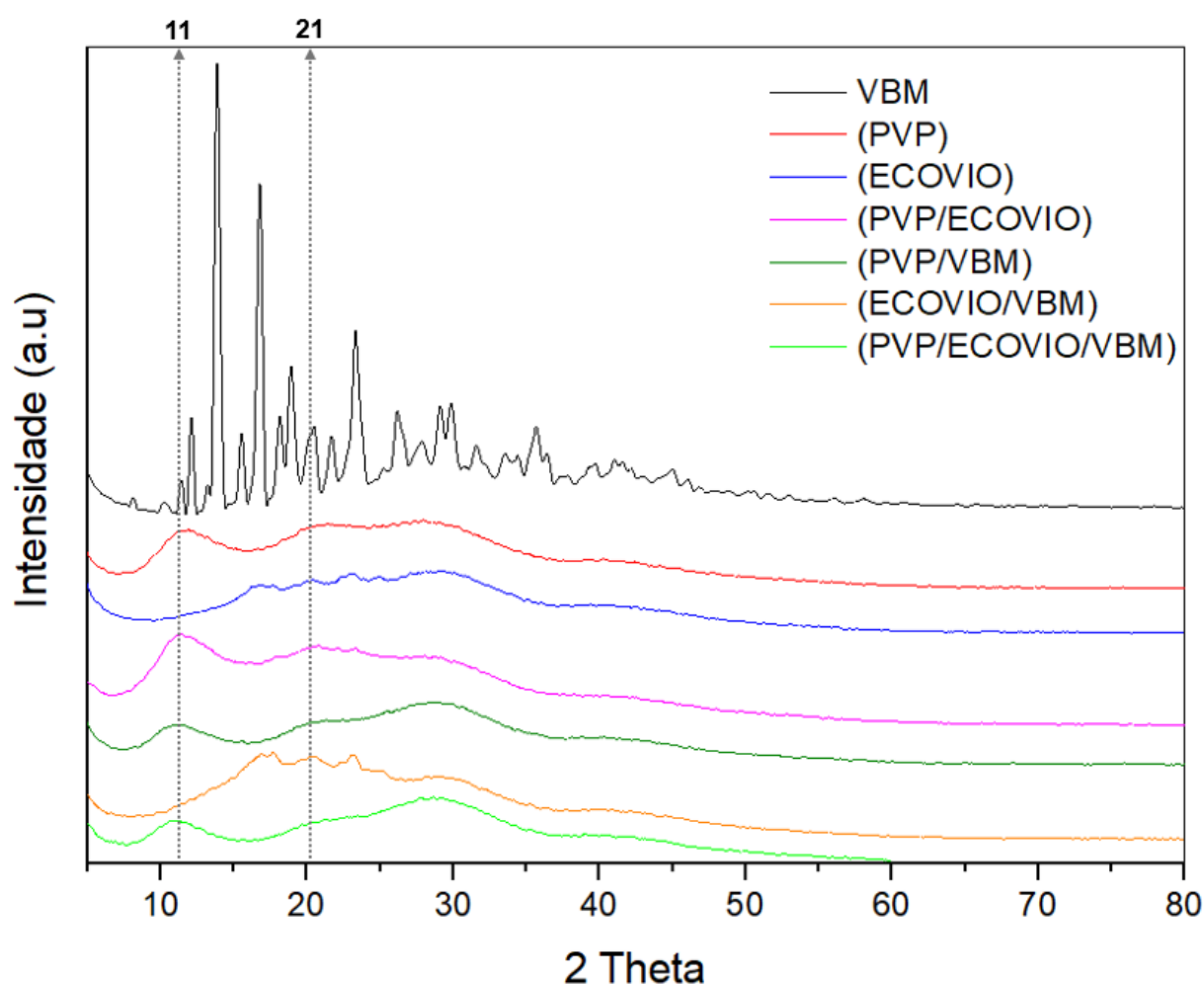


Figura 16: Difratograma de raio-X das membranas (PVP), (PVP/VBM), (ECOVIO), (ECOVIO/VBM), (PVP/ECOVIO) e (PVP/ECOVIO/VBM).

No difratograma de raio-X do VBM, observa-se picos intensos em $2\theta 14^\circ$; 17° ; e 24° , demonstrando uma alta cristalinidade do fármaco. Entretanto, em nenhuma das membranas eletrofiadas que contém o fármaco, foi possível verificar aumento de cristalinidade. As membranas eletrofiadas com o VBM apresentam o mesmo perfil cristalográfico do observado nas membranas que não contém o fármaco, indicando que

possivelmente o fármaco foi incorporado em uma fase amorfa durante o processo de eletrofiação. Esses resultados corroboram com os resultados obtidos no DSC, que mostra a perda de cristalinidade do fármaco.

5.3 Estudo prévio de liberação *in vitro*

As membranas poliméricas foram produzidas com o intuito de serem utilizadas para o tratamento de placas psoriáticas, como mais uma opção de tratamento tópico, diferente dos tratamentos convencionais que utilizam cremes, pomadas e loções. Assim, um estudo de liberação *in vitro* foi realizado para verificar a capacidade de liberação do fármaco pela membrana quando em contato com um meio similar ao encontrado na pele. Para simular o meio fisiológico da pele, foi utilizado tampão fosfato pH 5,7 e temperatura de 32°C.

Para fins de comparação da solubilidade do fármaco incorporado nas membranas poliméricas com a matéria-prima de VBM, um estudo de solubilização com o fármaco foi realizado nas mesmas condições em que a membrana foi exposta. O perfil de liberação do fármaco VBM a partir das membranas (PVP/VBM), (ECOVIO/VBM) e (PVP/ECOVIO/VBM) e o estudo de solubilidade do fármaco estão apresentados na FIG. 17.

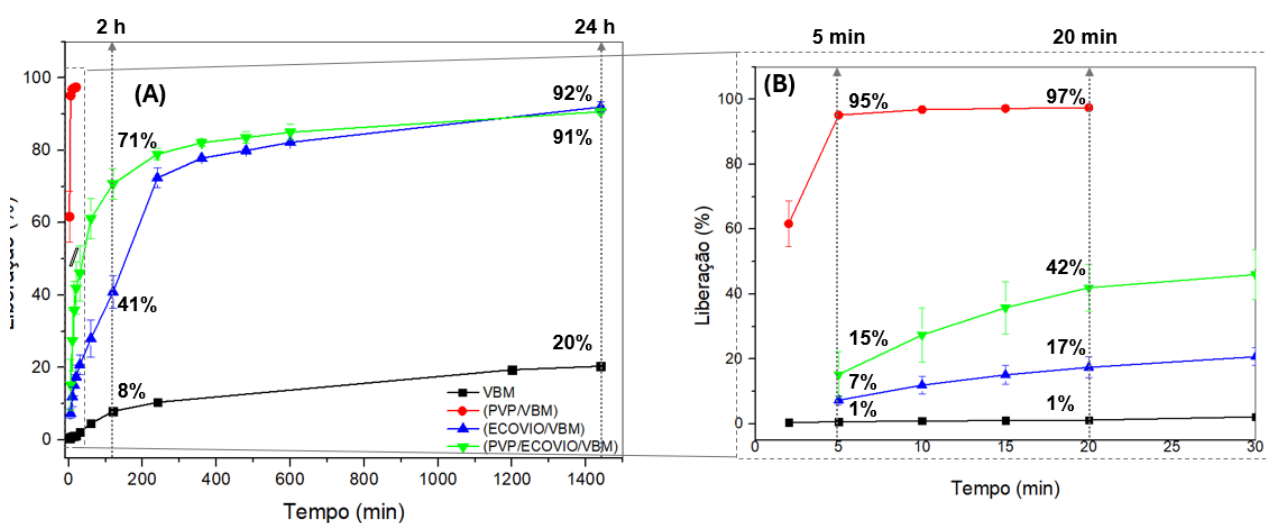


Figura 17: Perfil de solubilização do fármaco (■) e de liberação das membranas (PVP/VBM) (●), (ECOVIO®/VBM) (▲) e (PVP/ECOVIO®/VBM) (▼) em 20 minutos (B) e em 24 horas (A).

O valerato de betametasona é solúvel em etanol (33 mg.mL⁻¹) e praticamente insolúvel em água. Pode-se notar, que após 24 horas de agitação á 100 rpm em tampão fosfato pH 5,7 mantido a temperatura de 32°C, apenas 20% da massa de VBM foi solubilizada. Quando incorporado a uma matriz hidrofílica (membrana (PVP/VBM)) a

solubilidade do fármaco aumentou mais de 90% em um período de 5 minutos. A curva de liberação da membrana (PVP/VBM) mostra que em 5 minutos, cerca de 95% de VBM estava liberado no meio, mantendo-se constante nesta concentração até os 20 minutos de coleta. Membranas eletrofiadas com o polímero PVP tendem a melhorar a solubilidade de fármacos hidrofóbicos, uma vez que auxiliam em sua dispersão. [59].

Para a membrana (ECOVIO/VBM), a liberação do fármaco ocorre de maneira mais lenta. Em 20 minutos, apenas 17% de VBM foi liberado para o meio, em 2 horas foi possível obter 41% de liberação e em 24 horas cerca de 92% do fármaco estava disponível no meio. A liberação lenta de VBM dessa membrana é ocasionada pela característica hidrofóbica dos polímeros presentes no ECOVIO® (PLA e PBAT). Desta forma, para se obter uma liberação inicial baixa e sustentada por um determinado período, a incorporação de um fármaco hidrofóbico em uma matriz hidrofóbica será responsável por alcançar o resultado desejado [59].

Para a membrana (PVP/ECOVIO/VBM) é possível observar uma liberação inicial de 42% em 20 minutos, 71% em 2 horas e 91% em 24 horas. O aumento da liberação inicial da membrana biaxial em relação a membrana (ECOVIO®/VBM) está relacionada a porção de PVP que libera o fármaco assim que entra em contato com o meio de dissolução. O restante da liberação é referente a porção de ECOVIO®.

Os resultados obtidos na liberação de VBM a partir das membranas estão de acordo com os resultados obtidos na caracterização, onde foi possível observar incorporação do fármaco, diminuindo sua cristalinidade e dessa forma aumentando sua solubilidade e consequente disponibilidade no meio de liberação.

A cinética de liberação do valerato de betametasona nas membranas (PVP/VBM), (ECOVIO®/VBM) e (PVP/ECOVIO®/VBM) foi investigado utilizando os modelos matemáticos de Ordem Zero, Primeira Ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Weibull através do software DDSolver. As Figuras 18 a 20 apresentam os gráficos dos modelos cinéticos testados. Em azul, observa-se a curva de liberação obtida, e em alaranjado a curva esperada de acordo com o modelo matemático.

O estudo da cinética de liberação é essencial para a avaliação quantitativa das características de liberação do fármaco, quanto para a comparação de perfis de dissolução. O software DDSolver fornece uma variedade de parâmetros estatísticos para a avaliação e definição do melhor ajuste de modelo que representa os dados de liberação obtidos. Os critérios mais utilizados para avaliação são o coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado), critério de informação de Akaike (AIC) e o critério de seleção de modelo (MSC) [80].

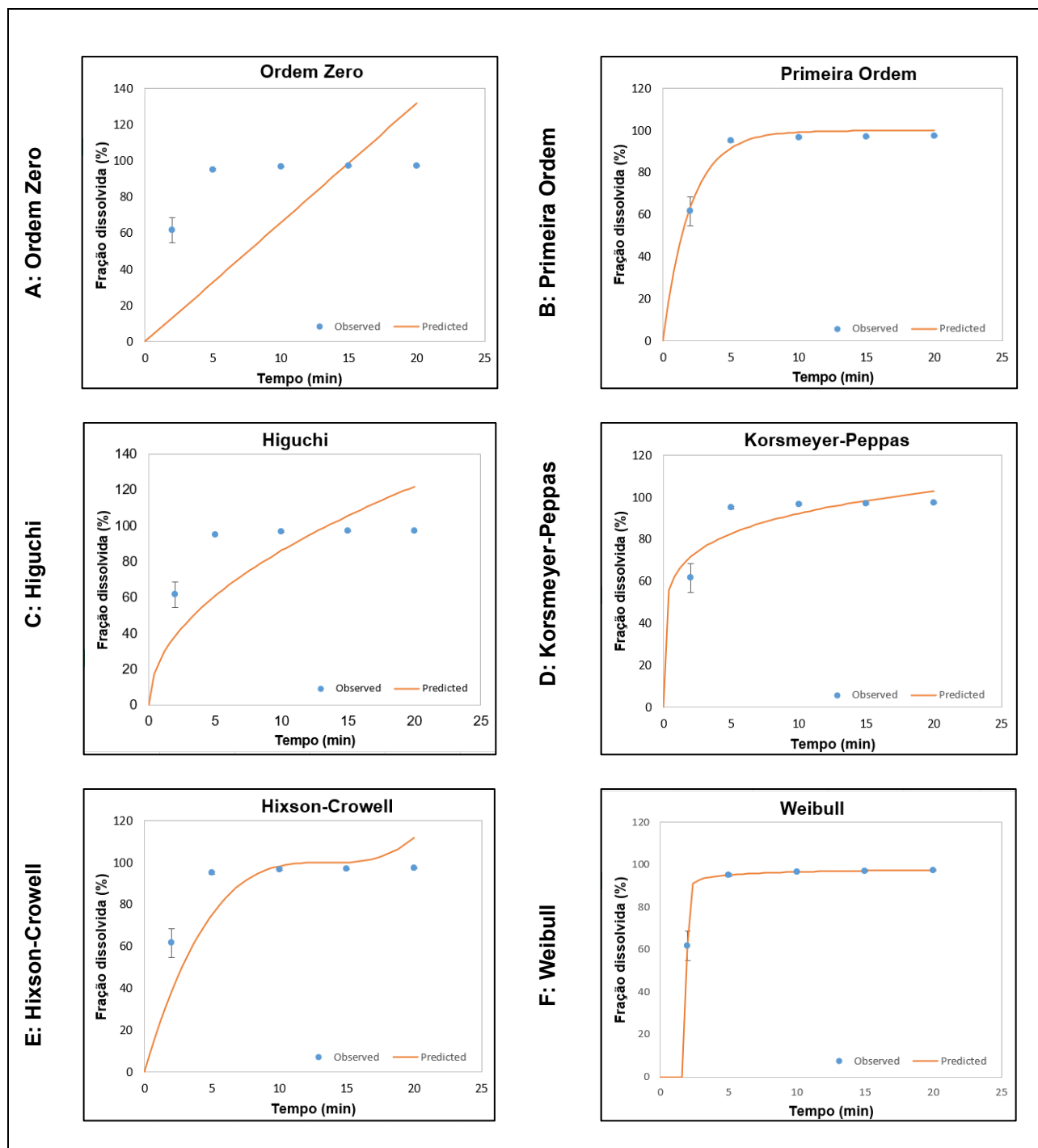


Figura 18: Imagens dos modelos cinéticos (A) Ordem Zero, (B) Primeira Ordem, (C) Higuchi, (D) Korsmeyer-Peppas, (E) Hixson-Crowell e (F) Weibull para a membrana (PVP/VBM).

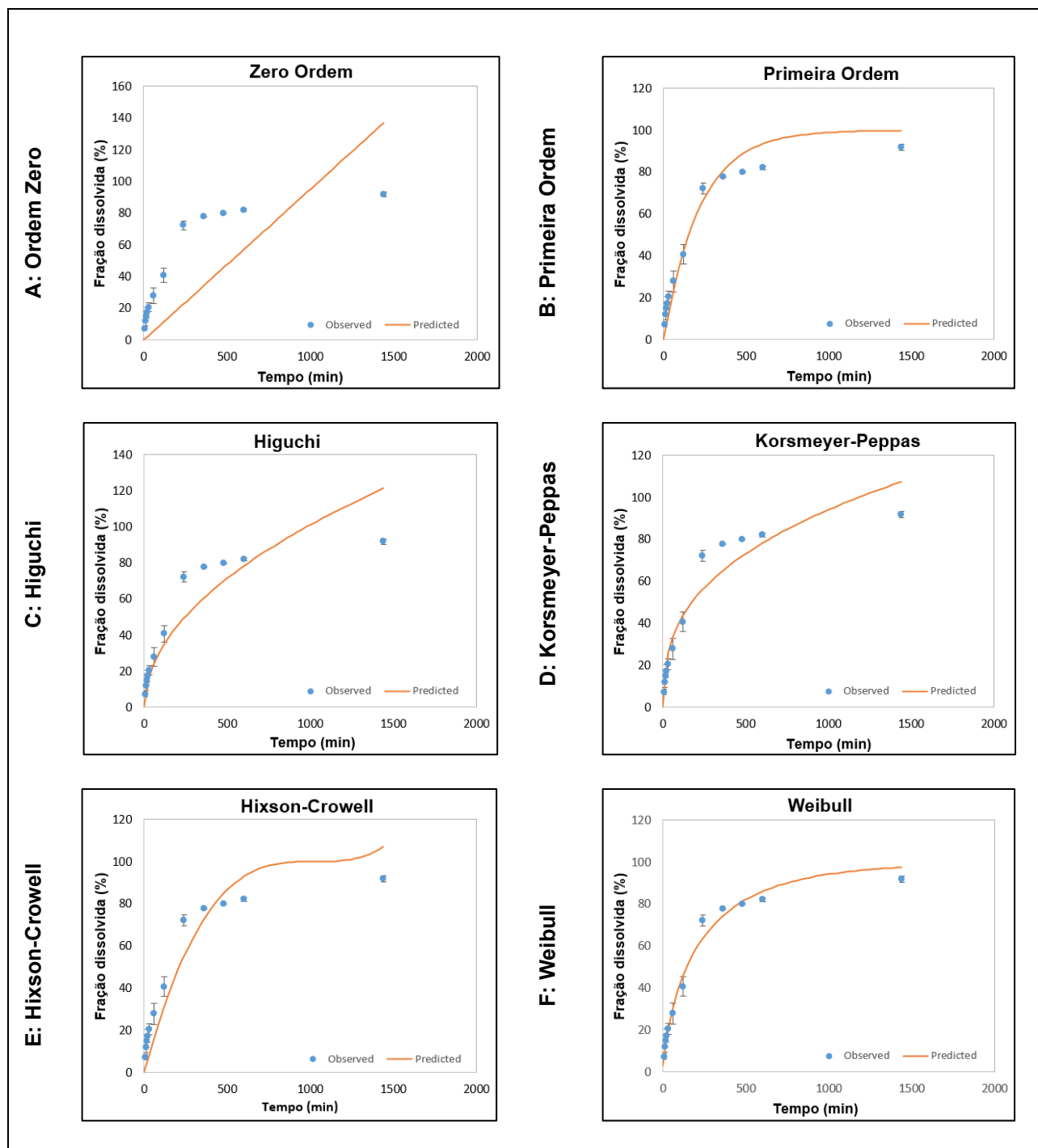


Figura 19: Imagens dos modelos cinéticos (A) Ordem Zero, (B) Primeira Ordem, (C) Higuchi, (D) Korsmeyer-Peppas, (E) Hixson-Crowell e (F) Weibull para a membrana (ECOVIO®/VBM).

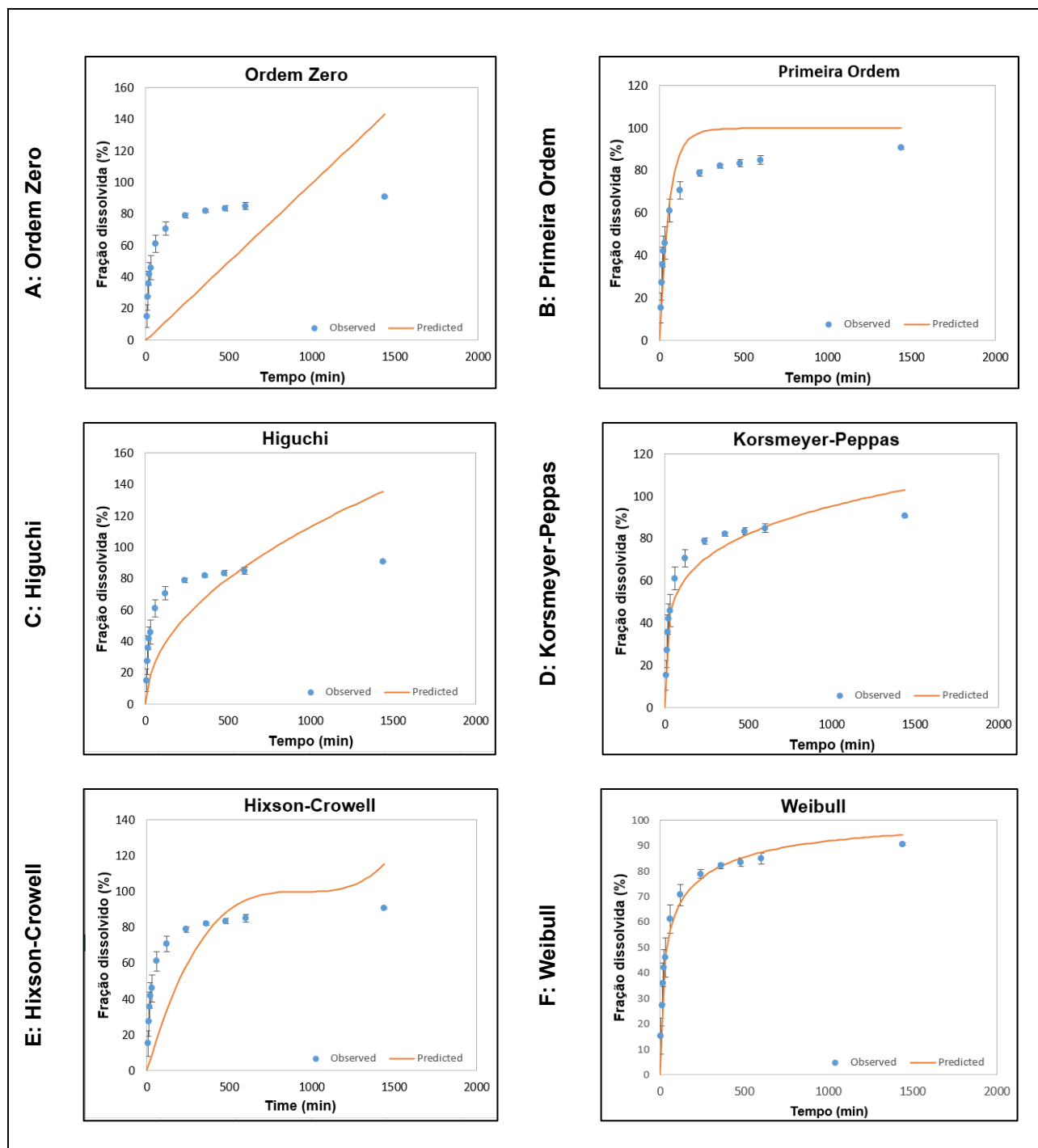


Figura 20: Imagens dos modelos cinéticos (A) Ordem Zero, (B) Primeira Ordem, (C) Higuchi, (D) Korsmeyer-Peppas, (E) Hixson-Crowell e (F) Weibull para a membrana (PVP/ECOVIO®/VBM).

Para avaliação do modelo através do critério de R^2 ajustado (equação 1), quanto maior o valor obtido, melhor o resultado, isso porque quando ocorre um ajuste excessivo dos dados, os valores de R^2 ajustado diminuem.

$$R^2_{ajustado} = 1 - \frac{n - 1}{n - p} \cdot (1 - R^2) \text{ (equação 1)}$$

Em que, n é o número de pontos e p é o número de parâmetros do modelo.

O critério de AIC (equação 2), é dependente da magnitude dos dados, bem como com o número de pontos. Para esse critério, quanto menor o valor obtido de AIC, melhor o modelo.

$$AIC = n \cdot \ln(WSS) + 2 \cdot p \text{ (equação 2)}$$

Em que, n é o número de pontos; WSS é a soma dos quadrados ponderados e p é o número de parâmetros do modelo.

Por fim, o MSC (equação 3) é uma forma modificada do AIC, normalizado de modo que seja independente da escala dos pontos de dados. O modelo mais apropriado quando são os com maiores valores de MSC. Geralmente, valores acima de 2 ou 3 indicam um bom ajuste do modelo aos dados.

$$MSC = \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (y_{i_obs} - \bar{y}_{i_obs})^2}{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (y_{i_obs} - y_{i_pre})^2} \right) - \frac{2p}{n} \text{ (equação 3)}$$

Em que, w_i é o fator de ponderação; y_{i_obs} é o valor observado; y_{i_pre} é o valor previsto n é o número de pontos e p é o número de parâmetros do modelo [81].

A Tabela 4 apresenta os resultados dos valores de R^2 ajustado, AIC e MSC obtidos para os modelos testados nas liberações de VBM das membranas (PVP/VBM), (ECOVIO/VBM) e (PVP/ECOVIO/VBM).

Tabela 4: Modelos cinéticos aplicados para a liberação de VBM das membranas.

Membrana	Modelo cinético	R ² ajustado	AIC	MSC
(PVP/VBM)	Ordem zero	-8,38	47,16	-2,57
	Primeira Ordem	0,96	20,45	2,77
	Higuchi	-1,85	41,13	-1,36
	Korsmeyer-Peppas	0,59	32,47	0,37
	Hixson-Crowell	-0,38	37,26	-0,59
	Weibull	1,00	-7,39	8,34
(ECOVIO/VBM)	Ordem zero	0,098	113,80	-0,056
	Primeira Ordem	0,94	79,49	2,64
	Higuchi	0,84	92,63	1,65
	Korsmeyer-Peppas	0,91	43,62	2,17
	Hixson-Crowell	0,87	89,17	1,94
	Weibull	0,98	67,76	3,72
(PVP/ECOVIO/VBM)	Ordem zero	-2,24	121,96	-1,28
	Primeira Ordem	0,70	93,22	1,11
	Higuchi	-0,09	108,42	-0,16
	Korsmeyer-Peppas	0,88	84,01	1,88
	Hixson-Crowell	-0,36	110,79	-0,53
	Weibull	0,99	56,21	4,13

Avaliando valores de R² ajustado, AIC e MSC, o modelo de Weibull foi o que apresentou o melhor ajuste para a liberação de todas as membranas. O modelo cinético de Weibull pode ser aplicado para praticamente todos os tipos de liberação e é o modelo mais útil para comparar os perfis de liberação de sistemas do tipo matriz, como é o caso das membranas produzidas de PVP e ECOVIO®.

6 CONCLUSÃO

Foi possível obter membranas de PVP e ECOVIO® eletrofiadas na presença do fármaco valerato de betametasona, assim como a eletrofiação da membrana no modo biaxial. As membranas produzidas foram caracterizadas pelas técnicas de MEV, FTIR, TGA, DSC e DRX, demonstrando que foi possível obter a formação de fios poliméricos por eletrofiação, homogêneos, com poucos *beads*, termicamente estáveis e com características amorfas.

A eletrofiação da solução polimérica de ECOVIO® junto com a solução polimérica de PVP no modo biaxial, promoveu uma camada protetora à umidade para a membrana PVP, observado pela técnica de MEV, pela menor ocorrência de coalescência na membrana biaxial, em relação as membranas de PVP.

A técnica de FTIR demonstrou compatibilidade química entre o fármaco e os polímeros PVP e ECOVIO® pela ausência de deslocamento das bandas dos principais grupos funcionais característicos de cada molécula.

O TGA demonstrou um possível aumento da estabilidade térmica dos polímeros e do fármaco devido ao aumento da temperatura de degradação das moléculas. E a técnica de DRX apresentou uma possível amorfização do VBM quando incorporado nas membranas devido à ausência de cristalinidade nos espectros obtidos.

Por meio da análise prévia de liberação *in vitro* foi possível observar aumento da solubilidade do VBM quando incorporado na membrana de PVP. A liberação do fármaco a partir da membrana (PVP/ECOVIO/VBM) demonstrou uma liberação inicial rápida provavelmente proveniente da porção de PVP, seguido de uma liberação sustentada devido ao ECOVIO®. O modelo cinético de Weibull apresentou ser o mais adequado para representar a liberação de VBM a partir das membranas.

Dessa forma, fica demonstrado que o objetivo de produzir uma membrana com uma liberação inicial rápida, seguida de uma liberação sustentada foi atingido.

REFERÊNCIAS

- 1 – Souza JM, Godoy NA, Pollo CF, et al. Perception of dermatologists on the influence of psoriasis on quality of life of patients. *Enfermería: Cuidados Humanizados*. 2021;10:18-29.
- 2 – Pinto AS. A epidemiologia desconhecida da psoríase. *Gazeta Médica*. 2022; 9:55-59.
- 3 – Sindrilaru A, Filip A, Kochanek KS, et al. How can nanoparticle-based technologies revolutionize the topical therapy in psoriasis?. *Experimental Dermatology*. 2020;29:1097-1103.
- 4 – WHO. Global report on psoriasis. Switzerland: WHO Press; 2016.
- 5 – Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:1590.
- 6 – Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da psoríase. 1º Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- 7 – Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20:1475.
- 8 – Meglio PA, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2014; 4:15354.
- 9 – ANVISA. Consulta ANVISA. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>> Acesso em: 27 de julho de 2024.
- 10 – Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8:235.
- 11 – Ly S, Amici JM. Role of betamethasone valerate 2.250 mg medicated plaster in the treatment of psoriasis and other dermatological pathologies: a review. *Drugs in context*. 2018;7:212539.
- 12 – Li N, Qin Y, Dai D, et al. Transdermal delivery of therapeutic compounds with nanotechnological approaches in psoriasis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;9:804415.
- 13 – Hiremath L, Sruti O, Aishwarya BM, et al. Electrospun Nanofibers: Characteristic Agents and Their Applications. *Nanofibers - Synthesis, Properties and Applications*. Nanofibers - Synthesis, Properties and Applications. 2021;1:1-14.
- 14 – Rasouli R, Barhoum A, Bechelany M, et al. Nanofibers for Biomedical and Healthcare Applications. *Macromolecular Bioscience*. 2019;19:1800256.
- 15 – Stojanov S, Berlec A. Electrospun Nanofibers as Carriers of Microorganisms, Stem Cells, Proteins, and Nucleic Acids in Therapeutic and Other Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:130.
- 16 – Krysiak ZJ, Urszula Stachewicz U. Electrospun fibers as carriers for topical drug delivery and release in skin bandages and patches for atopic dermatitis treatment. *Wires nanomedicine and nanobiotechnology*. 2023;15:e1829.

- 17 – Zhang M, Li Z, Liu L, et al. Preparation and Characterization of Vancomycin-Loaded Electrospun *Rana chensinensis* Skin Collagen/Poly(L-lactide) Nanofibers for Drug Delivery. *Journal of Nanomaterials*.2016;2016:46.
- 18 – Fernández KR, Sanjuán VM, Sanjuán MM, et al. Impact of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of monoclonal antibodies in the management of psoriasis. *Pharmaceutics*. 2022;14:654.
- 19 – Liljendahl MS, Loft N, Nguyen TL, et al. Use of systemic and biological therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2024;49:35-41.
- 20 – Tortora GJ, Derrickson B. *Princípios de anatomia e Fisiologia*. 14ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA; 2016.
- 21 – Lebwohl M, Langley RG, Paul C, et al. Evolution of patient perceptions of psoriatic disease: results from the understanding psoriatic disease leveraging insights for treatment (UPLIFT) survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*.
- 22 – Jing D, Xiao H, Shen M, et al. Association of psoriasis with anxiety and depression: a case–control study in chinese patients. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:771645.
- 23 – Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. 2019;10:1-17.
- 24 – Frew AJ. *Glucocorticoids*. Clinical immunology. 5ª edição. Elsevier; 2019.
- 25 – Vandewalle J, Luypaert A, Bosscher KD, et al. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2024;29:42-54.
- 26 – Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. *International Journal of Endocrinology*. 2012;2012:1-16.
- 27 – Gabros S, Nessel TA, Zito PM. *Topical Corticosteroids*. StatPearls Publishing. 2024.
- 28 – Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *American Academy of Dermatology*. 2014;71:116-132.
- 29 – Katzung BG, Trevor AJ. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13ª edição. São Paulo: AMGH; 2017.
- 30 – FERENCE JD, LAST AR. Choosing Topical Corticosteroids. *American Family Physician*.2009;79:135-140.
- 31 – Brunton LL, Chabner BA, Knollman BA. *bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12ª edição. Porto Alegre: AMGH; 2012.
- 32 – Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;68:453-466.
- 33 – Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *American Academy of Dermatology*. 2006;54:1-15.

- 34 – Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015;38:493-509.
- 35 – Aschoff R, Lang A, Koch E. Effects of intermittent treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors on epidermal and dermal thickness using optical coherence tomography and ultrasound. *Skin Pharmacology Physiology.* 2022;35:41-50.
- 36 – Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian Journal of Dermatology.* 2017;62:237-250.
- 37 – Göke K, Bunjes H. Drug solubility in lipid nanocarriers: Influence of lipid matrix and available interfacial area. *International Journal of Pharmaceutics.* 2017; 529:617-628.
- 38 – Chemicalize. Disponível em: <<https://chemicalize.com/app>> Acesso em: 27 de julho de 2024.
- 39 – Dubashynskaya NV, Skorik YA. Patches as polymeric systems for improved delivery of topical corticosteroids: advances and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23:12980.
- 40 – Madison KC. Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *Journal of investigative dermatology.* 2003; 121:231-241.
- 41 – Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology.* 2008;17:1063-1072.
- 42 – Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/cuidados/conheca-a-pele/>> Acesso em: 26 de junho de 2024.
- 43 – Simpson CL, Patel DM, Green KJ. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2012;9:565-580.
- 44 – Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nature Publishing Group.* 2005;6:328-340.
- 45 – Menon GK. New insights into skin structure: scratching the surface. 2002;54:S3-S17.
- 46 – Cunha MG, Cunha ALG, Machado CA. Hipoderme e tecido adiposo subcutâneo: duas estruturas diferentes. *Surgical & Cosmetic Dermatology.* 2014;6:355-359.
- 47 – Raina N, Rani R, Thakur VK, et al. New insights in topical drug delivery for skin disorders: from a nanotechnological perspective. *ACS Omega.* 2023;8:19145-19167.
- 48 – Barry BW. Breaching the skin’s barrier to drugs. *Nature Biotechnology.* 2004;22:165-167.
- 49 – Singh D, Mital N, Kaur G. Topical Drug Delivery Systems: A Patent Review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2016;26:213-228.
- 50 – Ruela ALM, Perissinato AG, Lino MES, et al. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016;52:527-544.

- 51 – Patel AV, Shah BN. Transdermal drug delivery system: a review. *Pharma Science Monitor*. 2018;9:378-390.
- 52 – Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, et al. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172: 2179-2209.
- 53 – Murthy SN, Shivakumar HN. *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems. Topical and transdermal drug delivery system*. 1ª edição. Oxford: Elsevier Inc;2010.
- 54 – Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin , et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2012;164:26-40.
- 55 – Ramadon D, McCrudden MTC, Courtenay AJ, et al. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022;15:758-791.
- 56 – Aulton ME, Taylor KMG. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd;2016.
- 57 – Jhawar VC, Saini V, Kamboj S, Maggon N. Transdermal Drug Delivery Systems: Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2013;10:47-56.
- 58 – Benson HAE, Grice JE, Mohammed Y. Topical and Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies. *Current Drug Delivery*. 2019;16:444-460.
- 59 – Manuel CBJ, Jesús VGL, Aracely SM. Electrospinning for Drug Delivery Systems: Drug Incorporation Techniques. *Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications*. 2016;1:142-155.
- 60 – Torres-Martínez EJ, Bravo JMC, Medina AS, et al. A Summary of Electrospun Nanofibers as Drug Delivery System: Drugs Loaded and Biopolymers Used as Matrices. *Current Drug Delivery*. 2018;15:1360-1374.
- 61 – Rodrigues BVM, Andre RS, Mercante LA, et al. *Nanotecnologia aplicada a polímeros*. 1ª edição. São Paulo: Blucher;2022.
- 62 – Sharma D, Srivastava S, Kumar S, et al. Biodegradable Electrospun Scaffolds as an Emerging Tool for Skin Wound Regeneration: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*. 2023;16:325.
- 63 – Luraghi A, Peri F, Moroni L. Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled Release*. 2021;334:463-484.
- 64 – Swarbrick J; Boylan JC. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2ª edição. New York:Marcel Dekker, Inc;2002.
- 65 – Rowe RC, Sheskey PJ, Siân CO. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5ª edição. London:Pharmaceutical Press;2006.
- 66 – Kurakula M, Rao KGSN. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;60:102046.

- 67 – Jauhari J, Wiranata S, Rahma A, et al. Polyvinylpyrrolidone/cellulose acetate nanofibers synthesized using electrospinning method and their characteristics. *Materials Research Express*. 2019;6:64002.
- 68 – Facchi DP, Facchi SP, Souza PR, et al. Composite filter with antimicrobial and anti-adhesive properties based on electrospun poly(butylene adipate-co-terephthalate)/poly(acid lactic)/Tween 20 fibers associated with silver nanoparticles. *Journal of Membrane Science*. 2022;650:120426.
- 69 – Carvalho BM, Pellá MCG, Hardt, JC et al. Ecovio®-based nanofibers as a potential fast transdermal releaser of aceclofenac. *Journal of Molecular Liquids*. 2021;325:115206.
- 70 – Antunes LR, Breitenbach GL, Pellá MCG, et al. Electrospun poly(lactic acid) (PLA)/poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT) nanofibers for the controlled release of cilostazol. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;182:333-342.
- 71 – Pascoalino LA, Souza RL, Marques NN, et al. Caracterização e avaliação do comportamento termorresponsivo de fibras de Ecovio®/PNIPAAm eletrofiadas. *Revista Matéria*. 2020;25:e-12830.
- 72 – Yu B, Chen J, Chen D. Visualization of the interaction of water aerosol and nanofiber mesh. *Physics of Fluids*. 2021;33:092106.
- 73 – Briscoe B, Luckham P, Zhu S. The effects of hydrogen bonding upon the viscosity of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions. *Polymer*. 2000;41:3851-3860.
- 74 – Reneker DH, Yarin AL. Electrospinning jets and polymer nanofibers. *Polymer*. 2008;49:2387-2425.
- 75 – Alves PE, Soares BG, Linsc LC, et al. Controlled delivery of dexamethasone and betamethasone from PLA electrospun fibers: a comparative study. *European Polymer Journal*. 2019;117:01-09.
- 76 – Pandey M, Choudhury H, Gunasegaran TAP, et al. Hyaluronic acid-modified betamethasone encapsulated polymeric nanoparticles: fabrication, characterisation, in vitro release kinetics, and dermal targeting. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019;9:520-533.
- 77 – Virginia C, Khasanah A, Jauhari J, et al. Electrospinning and characterization nanofibers and nano particle of Polyvinylpyrrolidone. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2020;850:012039.
- 78 – Sharma A, Jain CP. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2010;5:49-56.
- 79 – Sizílio RH, Galvão JG, Trindade GGG, et al. Chitosan/pvp-based mucoadhesive membranes as a promising delivery system of betamethasone-17-valerate for aphthous stomatitis. *Carbohydrate Polymers*. 2018;190:339-345.
- 80 – Zhang Y, Huo M, Zhou J, et al. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal*. 2010;12:263-271.
- 81 – Ramteke KH, Dighe PA, Kharat A, et al. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*.