



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DESENVOLVIMENTO DE FILMES À BASE DE POLISSACARÍDEOS
PARA APLICAÇÕES DÉRMICAS**

Pedro Henrique Martins dos Santos

RECIFE

2024

PEDRO HENRIQUE MARTINS DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE FILMES À BASE DE POLISSACARÍDEOS
PARA APLICAÇÕES DÉRMICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Departamento de Ciências
Farmacêuticas da UFPE como requisito
parcial para a conclusão do Curso de
Farmácia.

Orientador (a): Dra. Rosali Maria Ferreira
da Silva

Co-orientador (a): Dra. Mariane Cajubá de
Britto Lira Nogueira

RECIFE
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, Pedro Henrique Martins dos .

Desenvolvimento de filmes à base de polissacarídeos para aplicações dérmicas
/ Pedro Henrique Martins dos Santos. - Recife, 2024.

38 p. : il.

Orientador(a): Rosali Maria Ferreira da Silva

Coorientador(a): Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Apresentação.

Inclui referências.

1. Ciências Farmacêuticas. 2. Tecnologia Farmacêutica. I. Silva, Rosali
Maria Ferreira da. (Orientação). II. Nogueira, Mariane Cajubá de Britto Lira.
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 11/10/2024.

BANCA EXAMINADORA

Rosali Maria Ferreira da Silva

Profa. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Ricardo Brandão

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Iago Dillion Lima Cavalcanti

Dr. Iago Dillion Lima Cavalcanti
(Examinador)
Instituto Keizo Asami

Dr. Daniel Charles Macedo
(Suplente)
Instituto Keizo Asami

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível sem a infraestrutura necessária proporcionada pelo Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos e pelo Instituto Keizo Asami, onde foram realizadas as atividades experimentais sob orientação das Dra. Rosali Maria da Silva e Dra. Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira, as quais possuo imensa gratidão e admiração!

A minha formação profissional não teria valor sem a minha formação como ser humano. Devo tudo aos meus pais, André e Penéllope, que me educaram e contribuíram absolutamente na formação da minha identidade e caráter. Sem minha família, que foi e sempre será o alicerce da minha formação pessoal e profissional, incluindo também meus avós José, Cacilda, Hélio e Elienai, não iria a lugar nenhum. Agradeço especialmente a minha irmã Hillary e meu irmãozinho Davi, que me ensinaram a ter responsabilidade e sensibilidade. Agradeço muito a minha namorada, Ana Beatriz, que me apoia e incentiva minha evolução e torna meus dias mais leves. Eu amo muito todos eles, de todo meu coração!

Agradeço a Deus, acima de todas as coisas, que traz sentido a minha existência e me ensina, através da fé e sabedoria, traduzir em meus passos em amor. Que o nome do Senhor seja glorificado também através da minha profissão!

Agradeço especialmente a todos que me apoiaram e torceram por mim, amigos e familiares, durante minha trajetória na graduação, a qual posso finalizar com êxito e sensação de dever cumprido. Que eu possa retribuir para a sociedade tudo o que foi plantado durante minha formação pessoal e profissional!

RESUMO

Entre as formulações para administração cutânea, que geralmente são líquidas ou semi-sólidas, como loções, cremes, géis e pomadas. Os adesivos transdérmicos e curativos se destacam por serem sólidos e oferecerem maior estabilidade química e microbiológica. Esses adesivos aderem à pele, garantindo contato contínuo entre o fármaco e seu local de ação. Além da estabilidade, eles são versáteis, com aplicações locais e sistêmicas, incluindo liberação controlada. Nesse cenário, foram desenvolvidos e caracterizados filmes da blenda dos polissacarídeos levana, alginato e/ou pectina denominados LP (levana:pectina 1:1/p:p), LA (levana;alginato 1:1/p:p) e LAP (levana:alginato:pectina 2:1:1/p:p), objetivando o desenvolvimento de potenciais adesivos transdérmicos ou curativos biodegradáveis e com propriedades biológicas. Os filmes foram caracterizados desenvolvidos através da solubilização dos componentes e evaporação do solvente em uma superfície a temperatura ambiente durante 48h e após formados foram acondicionados e caracterizados. O LP, LA e LAP foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, termicamente através das técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA) e sua superfície a nível microscópico através da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Além disso, foi realizado um ensaio de cicatrização *in vitro*, visando avaliar suas atividades biológicas. Os filmes formados mostraram uma escala crescente de uniformidade da superfície, sendo LA, LAP e LP, respectivamente, correspondentes. Além disso foi possível observar a correlação entre os fatores supracitados com a estabilidade térmica, afinidade entre os componentes e uniformidade da superfície microscópica. Foi possível diferenciá-los a partir de comprimentos de onda do grupamento éster, presente bastante na pectina. Em contraponto, o estudo de cicatrização *in vitro* mostrou maior atividade do LA, seguido do LP e LAP. Por fim, concluiu-se que as aplicações dérmicas mais adequadas para LA são como curativo e os LP e LAP como adesivos transdérmicos, necessitando de mais estudos para comprovar a aplicabilidade.

Palavras-chave: adesivos transdérmicos; curativos; pele; levana; alginato; pectina.

ABSTRACT

Among formulations for cutaneous administration, which are generally liquid or semi-solid, such as lotions, creams, gels, and ointments, transdermal patches and dressings stand out for being solid and offering greater chemical and microbiological stability. These patches adhere to the skin, ensuring continuous contact between the drug and its site of action. In addition to stability, they are versatile, with local and systemic applications, including controlled release. In this context, films of the blend of the polysaccharides levan, alginate, and/or pectin, named LP (levan:pectin 1:1/w), LA (levan:alginate 1:1/w), and LAP (levan:alginate:pectin 2:1:1/w), were developed and characterized with the aim of developing potential transdermal patches or dressings that are biodegradable and possess biological properties. The films were developed through the solubilization of the components and solvent evaporation on a surface at room temperature for 48 hours. After being formed, they were stored and characterized. LP, LA, and LAP were characterized by infrared spectroscopy, thermally using Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetry (TGA), and their surface at the microscopic level through Scanning Electron Microscopy (SEM). Additionally, an *in vitro* wound healing assay was performed to evaluate their biological activities. The formed films showed an increasing scale of surface uniformity, corresponding to LA, LAP, and LP, respectively. Furthermore, it was possible to observe the correlation between the aforementioned factors with thermal stability, affinity between the components, and microscopic surface uniformity. They could be differentiated by ester group wavelengths, which are abundant in pectin. In contrast, the *in vitro* wound healing study showed greater activity in LA, followed by LP and LAP. Finally, it was concluded that the most suitable dermal applications for LA are as a dressing, and for LP and LAP as transdermal patches, requiring further studies to confirm their applicability.

Keywords: transdermal patches; dressings; skin; levan; alginate; pectin.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	8
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	9
	2.1 PELE.....	9
	2.2 ADESIVOS TRANSDÉRMICOS.....	10
	2.3 CURATIVOS.....	10
	2.4 POLISSACARÍDEOS.....	11
	2.4.1 LEVANA.....	11
	2.4.2 ALGINATO.....	12
	2.4.3 PECTINA.....	12
3.	OBJETIVOS.....	13
	4.1 GERAIS.....	13
	4.2 ESPECÍFICOS.....	13
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
	4.1 OBTENÇÃO DO FILME	13
	4.2 CARACTERIZAÇÃO DO FILME.....	14
	4.2.1 ANÁLISE TÉRMICA.....	14
	4.2.2 ANÁLISE NO INFRAVERMELHO.....	14
	4.2.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	15
	4.2.4 TESTE DE CICATRIZAÇÃO <i>IN VIVO</i>	15
	4.3 PROCESSAMENTO DOS DADOS OBTIDOS.....	15
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
	5.1 OBTENÇÃO DO FILME	15
	5.2 ANÁLISE TÉRMICA.....	18
	5.2.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL.....	18
	5.2.2 TERMOGRAVIMETRIA.....	19
	5.3 ANÁLISE NO INFRAVERMELHO.....	20
	5.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	22
	5.5 TESTE DE CICATRIZAÇÃO <i>IN VIVO</i>	24

6. CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e a principal barreira de proteção inata do organismo contra o ambiente externo. A sua integridade é indispensável para sua eficiência em proteger o organismo. A pele também pode ser uma via de administração de medicamentos, sendo considerada uma via parenteral, podendo ser via transdérmica, subcutânea, ou até endovenosa e intramuscular. A principal vantagem da pele como via transdérmica de administração é a possibilidade de ação local, para enfermidades cutâneas, como infecções e lesões, além de ação sistêmica, a depender do grau de penetração e o mecanismo de liberação do fármaco (Baêta, 2022).

Dentre as diversas formulações voltadas para administração cutânea, que normalmente são líquidas e semi sólidas – como loções, cremes, géis e pomadas – formas sólidas, como adesivos transdérmicos, tornam-se um diferencial nesse cenário, por possuírem maior estabilidade química e microbiológica. Os adesivos transdérmicos são estruturas sólidas que se aderem à pele mantendo um contato contínuo entre o fármaco e sua via de administração ou local de ação. Além da alta estabilidade, os adesivos transdérmicos são versáteis e podem possuir aplicações locais e sistêmicas, incluindo mecanismos de liberação controlada (Medeiros *et al.*, 2023).

Os principais componentes químicos de um adesivo transdérmico são plásticos e colas sintéticas – como poliuretanos, polivinilpirrolidona, silicone, etileno-vinil-acetato – com função unicamente tecnológica de veiculação, além de não serem facilmente biodegradáveis. Em detrimento da ampla demanda por substâncias que não poluem o meio ambiente, a utilização de adesivos transdérmicos convencionais pode possuir essa limitação, abrindo oportunidade para novos componentes, ou excipientes, para esta forma farmacêutica promissora (Santos, 2019).

Quando a pele sofre uma lesão que altere sua integridade, é importante o uso de tratamentos para acelerar o processo de cura, sendo muito úteis o uso de curativos. Os curativos desempenham um papel fundamental no tratamento de feridas, promovendo a cicatrização ao proteger a área lesada contra infecções, manter o ambiente úmido adequado e absorver o excesso de exsudato (Santana *et al.*, 2024). Além de suas funções protetoras, os

curativos podem ser impregnados com agentes terapêuticos que aceleram o processo de regeneração tecidual e diminuem a dor do paciente. Recentemente, o uso de biopolímeros naturais, como os polissacarídeos, têm ganhado destaque no desenvolvimento de curativos avançados. Polissacarídeos como o alginato, a levana e a pectina, por exemplo, possuem propriedades bioativas, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e atividades antimicrobianas, tornando-os materiais promissores para curativos inteligentes (Ribes, 2021).

Nesse cenário, componentes naturais como polissacarídeos possuem características físico-químicas que tornam possível serem utilizados como matriz sólida, devido à formação de filmes plásticos, além de possuírem adesividade e atividade biológica intrínseca. A utilização de polissacarídeos na composição de adesivos transdérmicos pode atribuir sustentabilidade, tecnologia e atividade terapêutica coadjuvante a depender do tipo e da aplicação (Silva *et al.*, 2022).

Dessa forma, este trabalho visou o desenvolvimento e caracterização de diferentes filmes à base dos polissacarídeos levana, alginato e pectina, a fim de produzir filmes com potencial aplicação como adesivos transdérmicos com propriedades biológicas intrínsecas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 PELE

A pele, como maior órgão do corpo humano, oferece uma superfície vasta e acessível para a administração de fármacos, proporcionando diversas vantagens farmacocinéticas. A via transdérmica permite a liberação controlada e sustentada de medicamentos, evitando flutuações bruscas nas concentrações plasmáticas que são comuns em outras formas de administração, como a oral ou intravenosa (Pereira, 2024).

Esse método de entrega minimiza o efeito de primeira passagem hepática, resultando em uma maior biodisponibilidade do fármaco e reduzindo a necessidade de dosagens frequentes. Além disso, a aplicação transdérmica pode melhorar a adesão ao tratamento, uma vez que é menos invasiva e mais conveniente para o paciente (Ribes, 2021).

A permeabilidade da pele, no entanto, é um fator crítico que influencia a eficácia desta via, sendo necessário o desenvolvimento de tecnologias que facilitem a penetração do fármaco pelas camadas cutâneas, sem comprometer sua função de barreira (Baêta, 2022; Pereira, 2024).

2.2 ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Os adesivos transdérmicos são uma forma farmacêutica sólida não invasiva de administração tópica local ou sistêmica, normalmente associada à liberação constante e controlada de fármacos (Santos, 2019).

Os adesivos transdérmicos representam uma inovadora via de administração de fármacos, caracterizada pela aplicação de substâncias ativas diretamente sobre a pele, com o objetivo de alcançar a circulação sistêmica de forma controlada. Este método oferece várias vantagens, incluindo a liberação contínua e prolongada do medicamento, evitando picos plasmáticos que podem resultar em efeitos adversos, e a conveniência de administração, que melhora a adesão ao tratamento (Medeiros *et al.*, 2023).

A eficácia dos adesivos transdérmicos depende de fatores como a permeabilidade da pele, a solubilidade do fármaco, e a tecnologia empregada na formulação do adesivo.

Diversos tipos de adesivos transdérmicos estão disponíveis no mercado para o tratamento de condições como dores crônicas, hipertensão, e distúrbios hormonais, sendo uma alternativa promissora às vias tradicionais de administração, como oral ou intravenosa, especialmente em terapias de longa duração. (Silva *et al.*, 2016; Medeiros *et al.*, 2023)

2.3 CURATIVOS

Os curativos desempenham um papel fundamental no processo de cicatrização, pois promovem um ambiente controlado e protegido, indispensável para a regeneração tecidual. A presença de polissacarídeos, como os alginatos, pectinas e derivados de celulose, nos curativos avançados, tem se mostrado particularmente vantajosa (Silva *et al.*, 2016).

Esses biopolímeros possuem características que vão além da simples proteção mecânica. Eles são capazes de interagir ativamente com o leito da ferida, modulando a inflamação, estimulando a proliferação celular e a síntese de colágeno, além de favorecer a angiogênese – a formação de novos vasos sanguíneos, que é crucial para o fornecimento de nutrientes e oxigênio às células em reparação (Júnior *et al.*, 2014).

Outro ponto importante é sua capacidade de formar géis em contato com o exsudato da ferida, criando uma barreira úmida que não só acelera o processo de cicatrização, mas também reduz o risco de infecção, ao limitar a exposição da ferida a patógenos. Esses curativos com polissacarídeos também podem possuir propriedades hemostáticas, auxiliando na coagulação e no controle de sangramentos em feridas agudas (Santana *et al.*, 2024).

Dessa forma, ao combinar biocompatibilidade, atividade antimicrobiana e suporte à regeneração celular, os curativos com polissacarídeos oferecem uma abordagem terapêutica avançada e eficaz no manejo de feridas complexas (Santana *et al.*, 2024).

2.4 POLISSACARÍDEOS

Os polissacarídeos são macromoléculas amplamente utilizadas na tecnologia farmacêutica, como excipientes ou adjuvantes farmacotécnicos, devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas, a fim de melhorar o perfil farmacocinético e tornar adequado o uso de fármacos na terapia de diversas patologias (Silva *et al.*, 2022).

A aplicação dos polissacarídeos têm sido evidenciada em formas farmacêuticas líquidas, como agentes viscosantes; semissólidas, como agentes espessantes e sólidas, como

agentes diluentes, desintegrantes e desagregantes e até como base estrutural de filmes para formação de curativos e sistemas de liberação controlada de fármacos, como adesivos transdérmicos (Júnior *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2022).

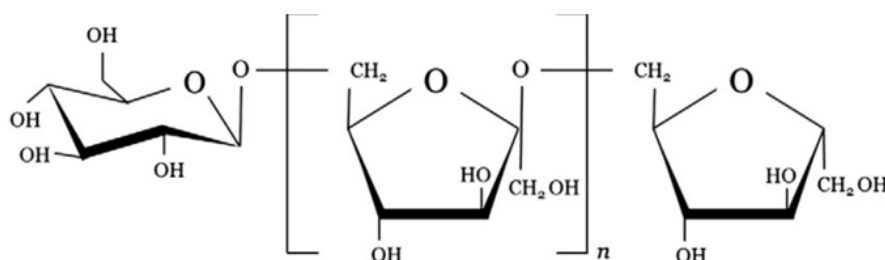
Filmes, também conhecidos como adesivos ou membranas, são formas farmacêuticas sólidas voltadas para aplicação tópica em feridas, acnes, úlceras ou infecções cutâneas, visando liberação controlada de fármacos para ação local (Medeiros *et al.*, 2023). Nesse contexto, vale destacar três polissacarídeos com propriedades tecnológicas e farmacológicas, com potencial aplicação na formação de filmes para aplicação tópica: a levana, alginato e pectina.

2.4.1 LEVANA

A levana é um homopolissacarídeo da classe dos frutanos, composto por L-frutose em ligações glicosídicas do tipo β -2,6 na cadeia central, com raras ramificações de β -2,1, o que proporciona ao polissacarídeo a estrutura helicoidal, definindo suas propriedades tecnológicas e biológicas (Oner *et al.*, 2016).

A levana é produzida por uma diversidade de bactérias, gram positivas e gram negativas, que expressam a enzima levanasacarase, enzima produtora de levana, sendo classificado como exopolissacarídeo (EPS), tendo como função a composição do biofilme bacteriano (Oner *et al.*, 2016). A produção da levana pode ser executada por biotecnologia utilizando culturas bacterianas, como *Zymomonas mobilis*, em um meio rico em sacarose, substrato da levanasacarase (Agarwal *et al.*, 2023).

A levana pode ser definida como um sólido amorfo ou semicristalino, não iônico, solúvel em água, formando solução não viscosa, com possibilidade de formar filmes, com propriedade adesiva (Abou-taleb *et al.*, 2015; Domzal-kedzia *et al.*, 2023). Além disso, é classificada como não tóxico, biocompatível, biodegradável, não digerível pelas enzimas digestivas e, além disso, possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-irritantes, prebióticas e antitumorais (Tomulescu *et al.*, 2016; Agarwal *et al.*, 2023).

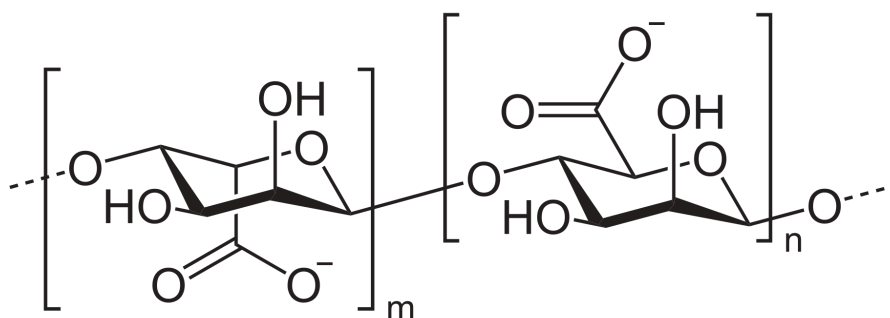
Figura 1: Estrutura molecular da levana.

Fonte: Adaptado de Oner *et al.*, 2016.

2.4.2 ALGINATO

O alginato é um polissacarídeo aniônico composto por derivados de sacarídeos ácidos 1,4- β -D-manuronato e 1,4- α -L-guluronato, presente na matriz extracelular de algas marrons, como *Laminaria hyperborea*, de onde pode ser extraído. O alginato possui rigidez associada ao guluronato e flexibilidade associada ao manuronato, resultando em um polissacarídeo de estrutura helicoidal, contendo grupamentos carboxílicos com capacidade de acidificar o meio e quelar cátions divalentes, como o Ca^{2+} (Hurtado *et al.*, 2022).

Essas características químicas influenciam sua função dentro da matriz extracelular das algas de promover estrutura e flexibilidade, além de funcionar como um tampão, e de suas aplicações tecnológicas como formar hidrogéis, emulsificantes, fibras e filmes (Raus *et al.*, 2021; Hurtado *et al.*, 2022). Além do mais, possui propriedades antimicrobianas, antivirais e anticoagulantes (Abka-khajoui *et al.*, 2022).

Figura 2: Estrutura molecular do alginato.

Fonte: Domínio público.

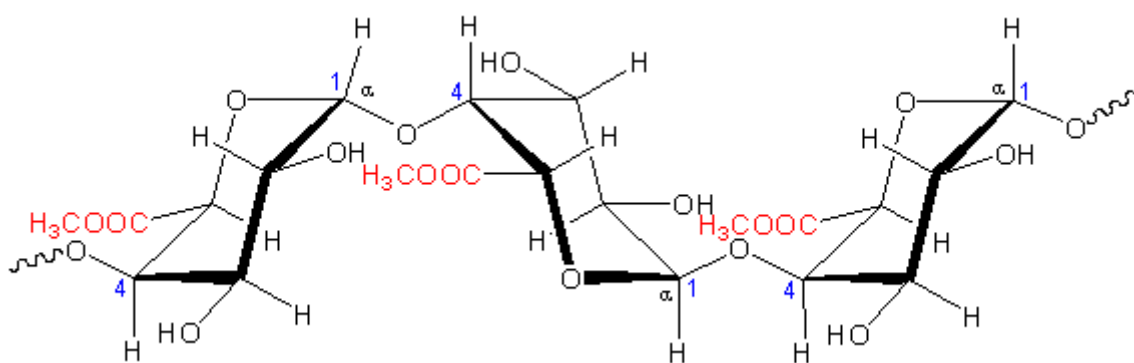
2.4.3 PECTINA

A pectina é um heteropolissacarídeo aniônico complexo, majoritariamente composto por uma cadeia central linear de ácido 1,4- α -D-galacturônico, parcialmente esterificado com grupos metoxi, com ramificações e resíduos de L-ramnose, L-arabinose, D-galactose, D-xilose, dentre outros (Chandel *et al.*, 2022).

A pectina se encontra abundantemente na matriz extracelular da casca de frutas cítricas, juntamente com celulose e hemicelulose (Freitas *et al.*, 2021). Em função de sua composição complexa, a pectina em estado sólido não possui organização cristalina, tendo estrutura amorfa, e em solução aquosa, pode formar géis em pH ácido e complexar cátions divalentes, com Ca^{2+} e Mg^{2+} , em pH alcalino.

Possui propriedades tecnológicas de mucoadesão, agente gelificante, espessante e emulsificante, além de formar filmes (Chandel *et al.*, 2022). Por fim, possui propriedades probióticas, antitumorais, antimutagênicas, imunomoduladoras e antimicrobianas, ampliando sua aplicação na tecnologia farmacêutica (Kachare *et al.*, 2020).

Figura 3: Estrutura molecular da pectina.



Fonte: Domínio público.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Desenvolver filmes contendo levana, alginato e pectina para aplicações como adesivos transdérmicos e/ou curativos.

3.2 ESPECÍFICOS

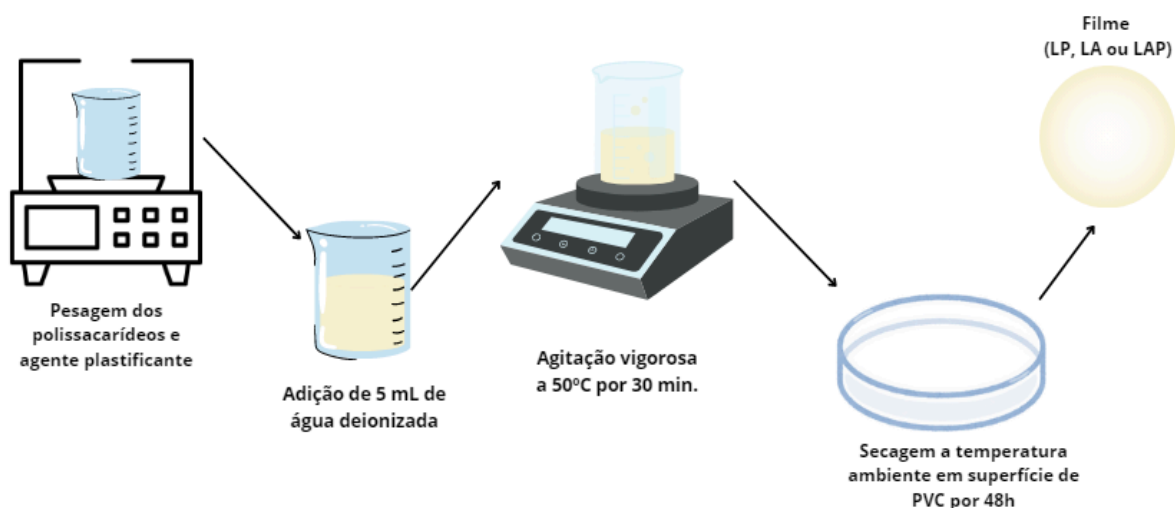
- Obter filmes à base de polissacarídeos;
- Analisar os filmes macroscopicamente;
- Avaliar comportamento térmico dos filmes;
- Avaliar composição química dos filmes, através dos espectros de absorção na região do infravermelho;
- Avaliar superfície e espessura dos filmes;
- Testar a propriedade de cicatrização *in vitro* dos filmes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 OBTENÇÃO DO FILME POLIMÉRICO

Inicialmente, foram pesados 100 mg do polissacarídeo levana e 100 mg dos polissacarídeos aniônicos, alginato e/ou pectina, juntamente com 100 mg de glicerol, agente plastificante, e solubilizados com 5 mL de água deionizada, sob agitação vigorosa com aquecimento, a 50°C, por 30 minutos, para uma solução de concentração final de 4% (m/v) de polissacarídeos e 2% (m/v) de agente plastificante (Shankar *et al.*, 2018; Xing *et al.*, 2019). A solução foi posta para secagem, à temperatura ambiente, por 48h, sobre uma superfície de policloreto de vinila (PVC). Após o período, o filme foi cuidadosamente retirado, esterilizado por luz UV, durante 7 minutos, e acondicionado em sacos plásticos incolores para as posteriores análises. O processo é demonstrado na **Figura 4**.

Figura 4: Processo de obtenção dos filmes.



Fonte: Autoria própria, 2024.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO FILME POLIMÉRICO

A caracterização dos filmes foi descrita e diferenciada de acordo com as metodologias subsequentes.

4.2.1 ANÁLISE TÉRMICA

As curvas termogravimétricas (TG) e a Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) (STA 449F3) dos filmes foram obtidas a partir da análise térmica separadamente. Em cadinhos de alumínio, foram inseridos 10 mg da amostra, selados e analisados a partir da temperatura de 25°C a 500°C, usando taxa de aquecimento de 10°C/min. Os resultados foram processados no Software Origin 8 (OriginLab Northampton, USA) (Akalin *et al.* 2022). As análises foram realizadas no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da UFPE.

4.2.4 ANÁLISE NO INFRAVERMELHO

Os espectros vibracionais do filme foram obtidas por espectrofotometria com transformada de Fournier, Bruker (PerkinElmer, Spectrum 400) abrangendo a região 4000 e 500 cm^{-1} . A etapa de caracterização, a partir do uso de 10mg de amostra, foi realizada no LTM da UFPE (Musita, 2021).

4.2.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

O filme foi analisado através do microscópio eletrônico de varredura (MEV). Em placas de silício, o filme foi fixado em *stubs* contendo fita de carbono e metalizados com ouro e paládio, com a utilização do metalizador (FINE COAT, ION SPUTTER JFC-1100) e observadas no microscópio eletrônico de varredura (TESCAN, MIRA3) (Safronov *et al.*, 2022).

4.2. TESTE DE CICATRIZAÇÃO *IN VITRO*

Para o ensaio de cicatrização *in vitro*, células de fibroblastos L929 foram cultivadas em uma placa de 24 poços a uma concentração de 1×10^6 células/poço e incubadas a 37 °C e 5% de CO₂ com meio RPMI 1640 suplementado com 10% de FBS, 1% de glutamina (200 mM) e 1% de antibióticos (penicilina e estreptomicina). Após a adesão celular e observação de confluência de 80-90%, a monocamada de células foi raspada usando uma ponteira

(10-100 μL), para obter uma lesão. Em seguida, os poços foram lavados duas vezes com PBS e as dispersões contendo os filmes no meio de cultura RPMI 1640 suplementado foram adicionadas. As células foram incubadas com os filmes por 24, 48 e 72 horas a 37 °C e 5% de CO_2 , e o tratamento foi realizado a cada 24 horas (Yu *et al.*, 2022).

4.3 PROCESSAMENTO DOS DADOS OBTIDOS

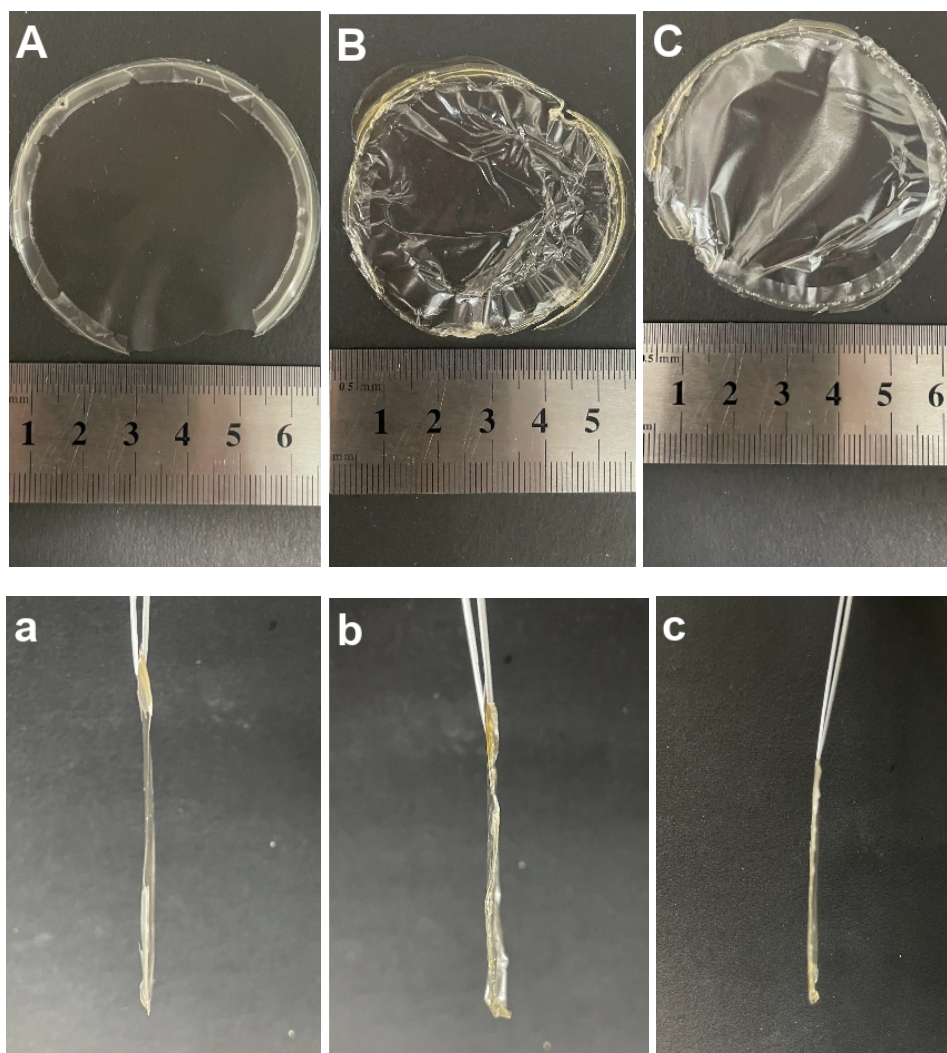
Os dados foram processados utilizando o software Origin 8, com as análises estatísticas oriundas do programa, como análise de variâncias (ANOVA).

5. RESULTADOS

5.1 OBTENÇÃO DO FILME POLIMÉRICO

Foram obtidos filmes esféricos transparentes, levemente amarelados, com superfície variável de acordo com a composição, como observado na **Figura 5**. O filme composto por levana e pectina (LP) mostrou-se uniforme, de aspecto resistente e de superfície lisa. Já o filme composto por levana e alginato (LA) mostrou-se não uniforme, aspecto elástico e de superfície irregular. A mistura dos três componentes - levana, alginato e pectina - (LAP) demonstrou causar um ponto de equilíbrio entre os dois primeiros filmes, sendo uniforme, de aspecto resistente e elástico e superfície um pouco irregular.

Figura 5: Imagens dos filmes tiradas de vistas frontal e lateral após serem formados.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Legenda: LP (A,a), LA (B,b) e LAP (C,c).

A composição das soluções as quais derivaram os três filmes possuem a mesma concentração de levana (2% m/v) e a mesma concentração de agente plastificante, glicerol, (2% m/v), variando apenas as concentrações dos polissacarídeos aniônicos alginato e pectina. As proporções dos polissacarídeos aniônicos foram adaptadas para chegar a uma solução com 4% (m/v) de polissacarídeos. As proporções e concentração das soluções que geraram os filmes, pode ser observada no **Quadro 1**.

Quadro 1: Composição e proporção dos polissacarídeos componentes das soluções formadoras dos filmes.

Filme	Levana (%)	Alginato (%)	Pectina (%)	Glicerol (%)	Aspecto Macroscópico
LP	2	0	2	2	
LA	2	2	0	2	
LAP	2	1	1	2	

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

O aspecto e a maleabilidade dos filmes são ditados pelas interações entre as cadeias poliméricas e a presença, concentração e tipo de agente plastificante empregado, além de variáveis do processo de formação, como temperatura e tempo, seja durante secagem ou na solubilização dos componentes (Cazón *et al.*, 2017; Zhu, 2021). Entre os filmes, as variáveis do processo e as relacionadas ao agente plastificante foram mínimas, visto que o método e o agente plastificante foram padronizados nos três filmes formados. Dessa forma, as diferenças macroscópicas observadas estão diretamente relacionadas às interações entre as cadeias dos

polissacarídeos utilizados, levana, alginato e pectina.

Como observado na **Figura 5**, os filmes obtiveram diferenças na uniformidade da superfície. O LP foi o mais uniforme e rígido, seguido do LAP e o menos uniforme foi o LA. A diferença da uniformidade da superfície possivelmente se dá pela interação e encaixe entre as cadeias dos polissacarídeos, levando a uma maior ou menor compactação ou grau de cristalinidade, além de menor ou maior energia livre (Zhang et al., 2020; Akalin *et al.*, 2022). Logo, o LP possui maior afinidade entre os componentes, tornando as cadeias poliméricas mais próximas e fortemente ligadas, dando este aspecto mais uniforme. Muito semelhante ao LAP, porém diferente do LA, que possui baixa uniformidade, denotando menor afinidade entre os componentes, tendo um sistema de maior energia livre.

5.2 ANÁLISE TÉRMICA

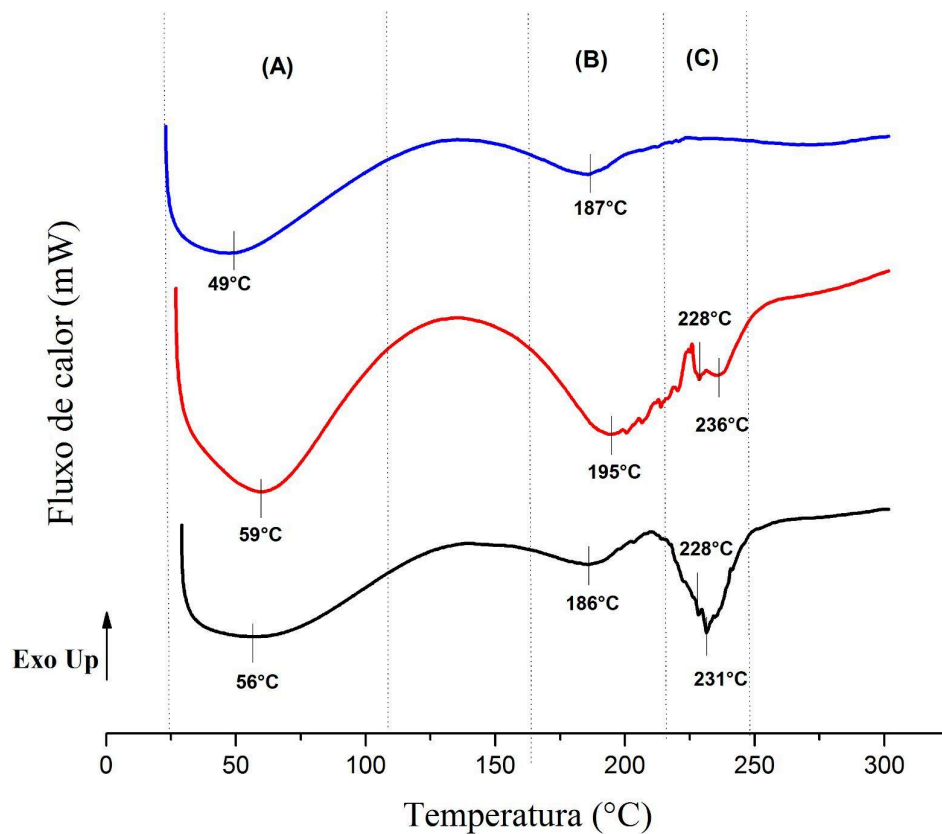
Através da análise térmica, utilizando-se das técnicas de DSC e TGA, foi possível diferenciar os filmes a nível de estabilidade e compatibilidade dos componentes.

5.2.1 CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA (DSC)

Através da técnica de DSC, é possível evidenciar, na **Figura 6**, evento endotérmico (região A) expressivo até aproximadamente 100°C nos três filmes testados, o que indicaria o fenômeno da evaporação da água contida intrinsecamente nos filmes, principalmente pela função umectante do glicerol, presente em ambos os filmes (Saraiva *et al.*, 2023). Foram observados eventos endotérmicos referentes à fusão dos polissacarídeos levana (região B), alginato e pectina (região C). Curiosamente, na curva de calor do LAP houve um desaparecimento dos picos endotérmicos referentes a pectina e alginato.

Um fator que explica o desaparecimento dos picos da pectina e alginato seria a diluição, por utilizar uma menor quantidade de ambos, juntamente com a dispersão polimérica destes componentes durante a formação do filme. A diluição promove a diminuição do pico endotérmico de fusão e a dispersão das cadeias poliméricas promove uma amorfização que alarga a base do pico (Saraiva *et al.*, 2023). A união desses fatores, possivelmente, fez com que o picos endotérmicos referentes a fusão da pectina e do alginato desaparecessem na curva do LAP.

Figura 6: Gráfico de comparação do comportamento calorimétrico entre os filmes.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

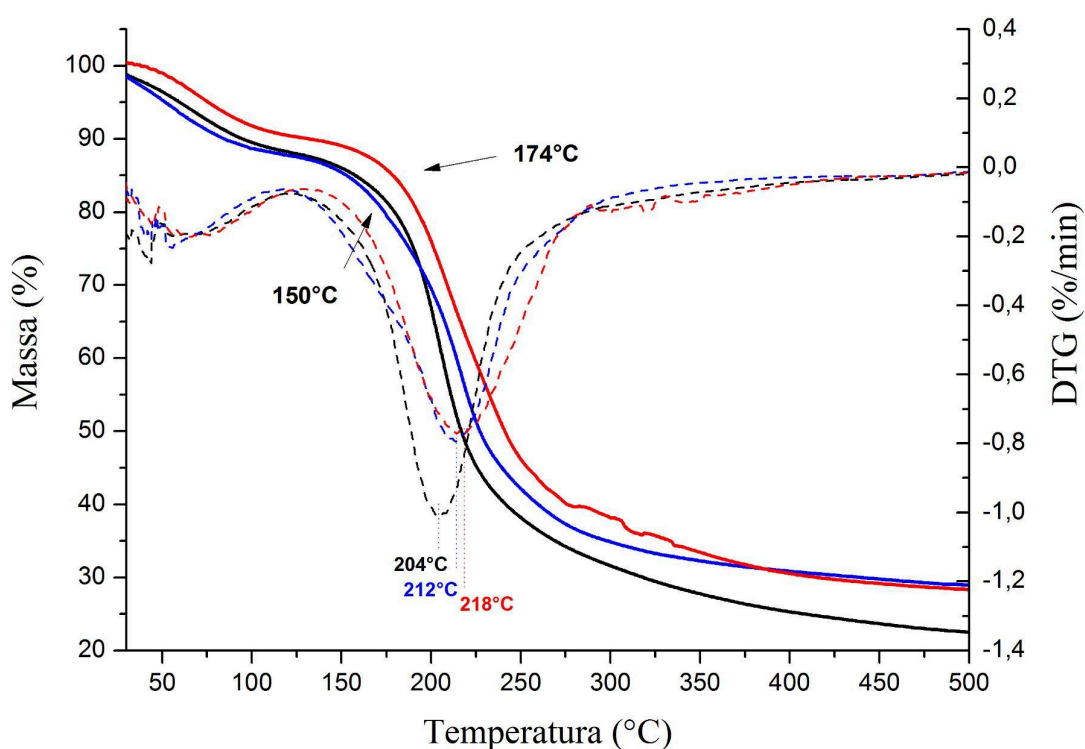
Legenda: LAP (—“azul”), LA (—“preto”) e LP (—“vermelho”).

5.2.2 TERMOGRAVIMETRIA (TGA)

O aumento da temperatura de degradação, também denominada de temperatura *onset*, de determinadas misturas ou substâncias, pode denotar maior compatibilidade entre os componentes, além de maior estabilidade físico-química. Com a análise termogravimétrica dos filmes é possível evidenciar, na **Figura 7**, que o filme LP tem uma temperatura *onset* maior do que os filmes LA e LAP, denotando maior resistência térmica e maior compatibilidade entre os componentes (Akalin *et al.* 2022; Saraiva *et al.*, 2023).

As curvas de DTG informaram um aumento da temperatura de maior taxa de perda de massa sobre o tempo de forma crescente entre LA, LAP e LP, sendo 204, 212 e 218°C, respectivamente, o que pode ser correlacionado com uma ordem crescente de estabilidade entre estes filmes, uma vez que é necessário mais energia, para que a os componentes do LP se degradem, em relação aos outros, tornando-o o mais estável termicamente e com os componentes mais compatíveis entre si.

Figura 7: Gráfico de comparação da perda de massa em função da temperatura dos filmes



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Legenda: LAP (—”azul”), LA (—”preto”) e LP (—”vermelho”).

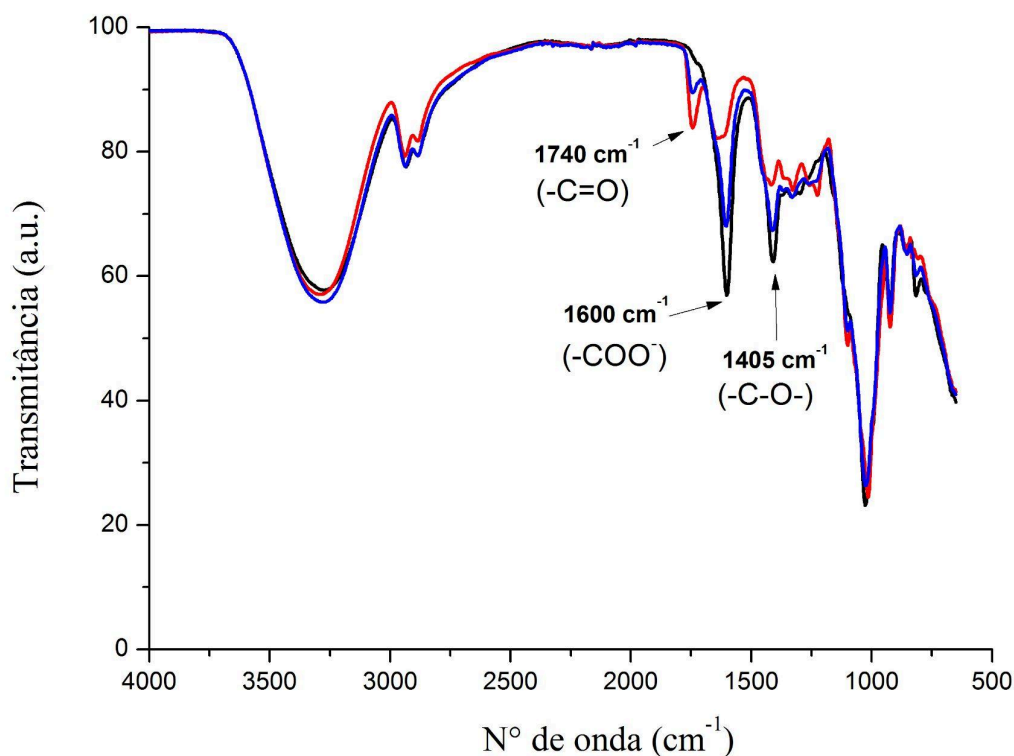
5.3 ANÁLISE NO INFRAVERMELHO

A análise do espectro vibracional na região do infravermelho dos componentes

químicos dos filmes possuem semelhanças relevantes, dada à natureza química análoga dos componentes, visto que são polissacarídeos, naturalmente ricos em grupamentos hidroxila (-OH), além do agente plastificante também ser composto por tais grupamentos. A diferenciação relevante entre os filmes pode se dar pela diferença perceptível na intensidade de bandas como 1405 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} , além da ausência da banda de absorção 1740 cm^{-1} no LA, sendo as mesmas evidenciadas no LP e LAP, como observado na **Figura 8**.

Possivelmente, a presença dessas bandas no LAP e LP, sendo mais intensas no LP, estejam associadas à composição heterogênea da pectina, em relação ao alginato, o que torna possível diferenciá-los a nível espectral. As bandas 1405 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} estão associadas a estiramentos assimétricos de grupos carboxílicos, presente em maior proporção no alginato, o que explica a maior intensidade na absorção dessas bandas no LA (Derkach *et al.*, 2020). A banda de absorção 1740 cm^{-1} está associada ao estiramento assimétrico de carbonilas de grupamento éster, que está ausente no alginato, mas presente na pectina, através da esterificação parcial com grupos metoxi (Musita, 2021). Dessa forma, a presença e a intensidade da banda 1740 cm^{-1} pode diferenciar os três filmes entre si.

Figura 8: Espectro de absorção no infravermelho dos filmes.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Legenda: LAP (—“azul”), LA (—“preto”) e LP (—“vermelho”).

5.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

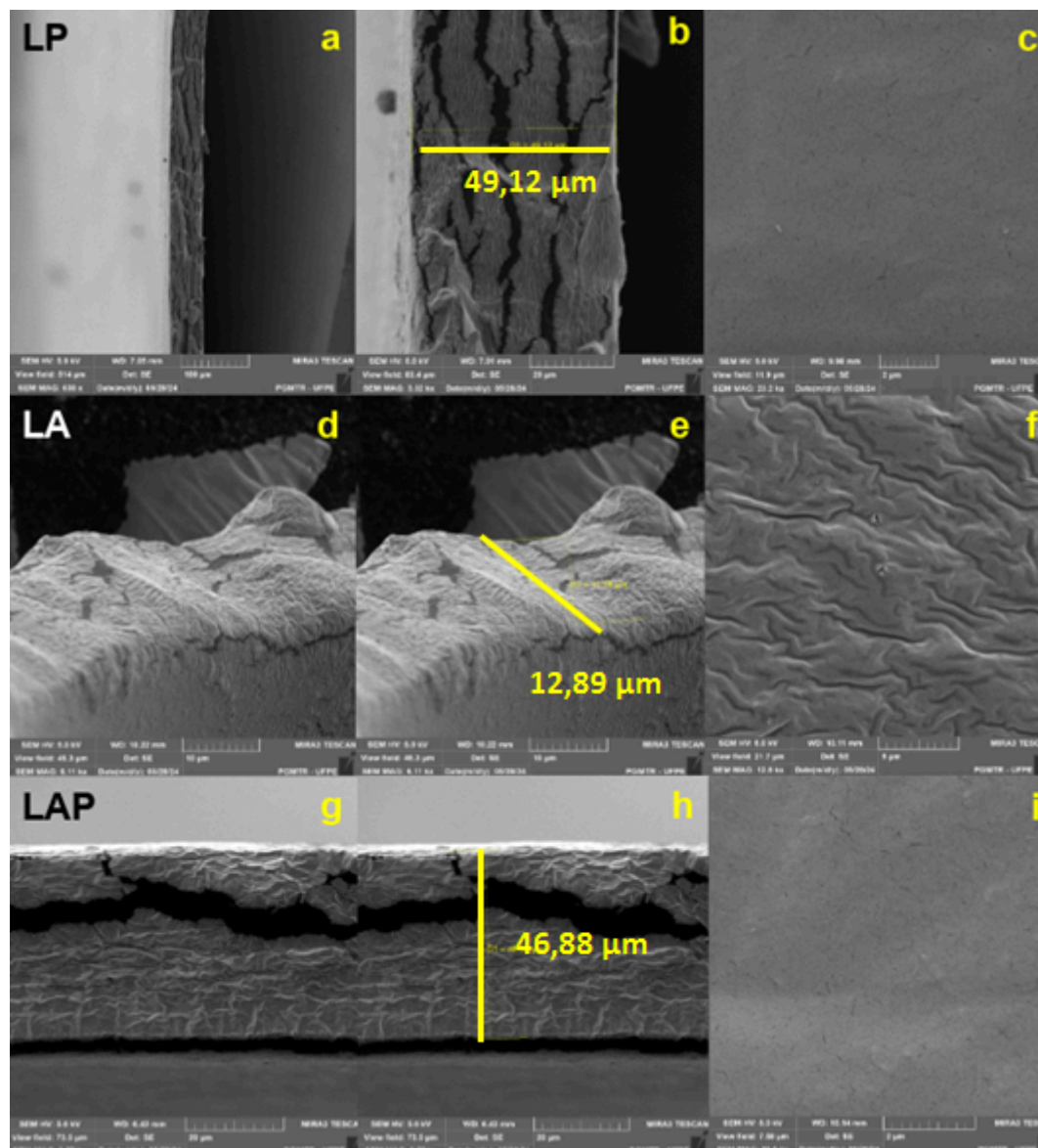
As imagens geradas pela MEV evidenciaram diferenças significativas a nível microscópico entre os filmes, o que pode inferir sobre suas propriedades físicas.

A espessura dos filmes podem ditar sua eficiência como barreira mecânica e resistência à tensão. Como mostra a **Figura 9**, os filmes LP e LAP tiveram espessuras muito próximas, 49,12 e 46,88 μm , respectivamente, o que pode denotar em uma resistência mecânica muito semelhante entre eles, o que foi observado empiricamente durante o processo de obtenção dos mesmos. Já o filme LA obteve uma espessura muito menor, 12,89 μm , que mostra menor rigidez mecânica e maior maleabilidade.

A superfície dos filmes, a nível microscópico, pode inferir sobre a compatibilidade e estabilidade na interação entre os polissacarídeos presentes. Superfícies mais uniformes

podem inferir na maior compactabilidade das cadeias, enquanto que superfícies com variações de relevo podem inferir sobre uma interação menos estável e de maior energia entre os componentes, levando a uma maior superfície de contato (Akalin *et al.*, 2022; Agarwal *et al.*, 2023). Na **Figura 9**, é possível observar uma ordem decrescente de uniformidade da superfície entre os filmes LP, LAP e LA, respectivamente, mostrando que o LP possui menor energia livre e mais compatibilidade entre os componentes (Zhang *et al.*, 2020; Safronov *et al.*, 2022). Em contrapartida, a maior energia livre do filme LA, por conta de sua superfície irregular, pode ser favorável para uma liberação mais rápida de algum ativo presente em sua matriz.

Figura 9: Microscopia de varredura dos filmes em vista transversal e frontal.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Legenda: Espessura dos filmes (a, b; d, e; g, h) e superfície dos filmes (c, f, i).

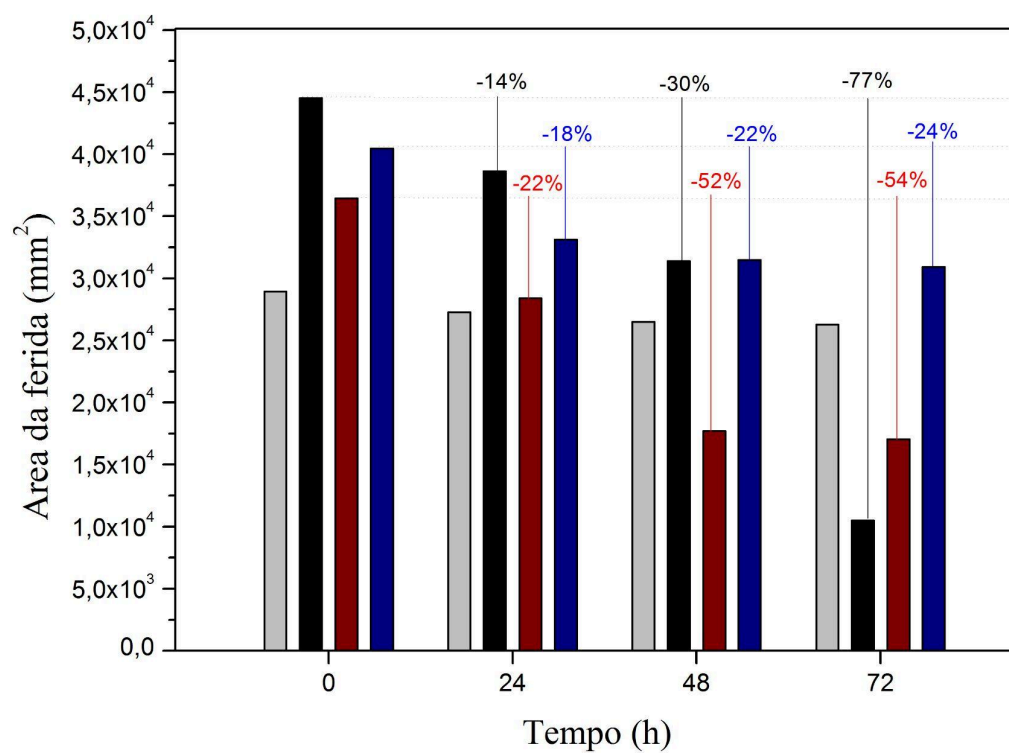
5.5 TESTE DE CICATRIZAÇÃO *IN VITRO*

Foi observada uma diminuição expressiva na área da ferida *in vitro*, através da proliferação dos fibroblastos em ambos os três filmes em comparação com o controle, evidenciando atividade biológica potencial cicatrizante dos mesmos. Foi observado um decréscimo de 14%, 22% e 18% na área ausente de células nos poços contendo cortes dos

filmes LA, LP e LAP, respectivamente, durante as primeiras 24h. Ao longo do tempo, até 72h, as áreas das feridas obtiveram uma diminuição de até 77%, 54% e 24%, nos poços contendo LA, LP e LAP, respectivamente, como mostrado na **Figura 10**, evidenciando variação na atividade proliferativa de fibroblastos provocada pelos filmes a depender da composição e proporção dos polissacarídeos presentes nos mesmos. Foi mostrado que proporções de 1:1 de levana:alginate (LA), obtiveram a maior atividade proliferativa, seguido da proporção 1:1 de levana:pectina (LP), e em menor atividade, porém presente, a proporção 2:1:1 de levana:alginate:pectina (LAP).

Um possível mecanismo para esse aumento na proliferação seja a utilização dos polissacarídeos dos filmes como fonte energética pelos fibroblastos, que os hidrolisam e os utilizam em seu metabolismo (Sulastri *et al.*, 2021). As diferenças entre as disposições e interações entre as cadeias de polissacarídeos, a nível molecular, pode ter facilitado ou dificultado o acesso aos sítios catalíticos das enzimas dos fibroblastos e, consequentemente, alterado o seu potencial de utilização como fonte energética (Hamada *et al.*, 2022). Dessa forma, os diferentes arranjos entre as cadeias e as interações entre os polissacarídeos, sendo mais cristalinas ou amorfas, após a formação dos filmes, podem ser a causa da diferença nos resultados de proliferação celular *in vitro* entre os três filmes.

Figura 10: Dados sobre a área da ferida em função do tempo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Legenda: Controle (—”cinza”), LA (—”preto”), LP (—”vermelho”) e LAP (—”azul”).

6. CONCLUSÃO

Os filmes foram devidamente desenvolvidos, caracterizados e diferenciados entre si. Todos possuem potencial de aplicação dérmica. Foi evidenciado que os filmes tiveram diferentes propriedades físicas e biológicas, o que pode direcionar a aplicação de cada um deles separadamente. Para aplicação como adesivos transdérmicos destacam-se o LP e o LAP devido a sua maior uniformidade, estabilidade e compatibilidade físico-química entre os componentes, relatada nos estudos de análise térmica e MEV, ideal para uma forma farmacêutica. Para aplicação como curativos destaca-se o LA, que possui o maior potencial de proliferação de fibroblastos, além do LP também possuir bons resultados. Por fim, restam mais estudos, como taxa de liberação de fármacos e estudos *in vivo* para um maior repertório científico que embase utilização destes filmes para tais finalidades.

REFERÊNCIAS

- ABKA-KHAJOU EI, Roya *et al.* Structures, properties and applications of alginates. **Marine Drugs**, v. 20, n. 6, p. 364, 2022.
- ABOU-TALEB, Khadiga A. *et al.* Production, purification and characterization of levan polymer from *Bacillus lentus* V8 strain. **British Microbiology Research Journal**, v. 5, n. 1, p. 22-32, 2015.
- AGARWAL, Neera *et al.* Preparation and characterization of biodegradable films based on levan polysaccharide blended with gellan gum. **Environmental Technology & Innovation**, p. 103231, 2023.
- AKALIN, Gulen Oytun; OZTUNA TANER, Oznur; TANER, Tolga. The preparation, characterization and antibacterial properties of chitosan/pectin silver nanoparticle films. **Polymer Bulletin**, v. 79, n. 6, p. 3495-3512, 2022.
- BAÊTA, Ana Luíza Duarte. **Formulações de liberação modificada para o tratamento do tabagismo disponíveis no Sistema Único de Saúde**. 2022.
- CAZÓN, Patricia *et al.* Polysaccharide-based films and coatings for food packaging: A review. **Food Hydrocolloids**, v. 68, p. 136-148, 2017.
- CHANDEL, Vinay *et al.* Current advancements in pectin: Extraction, properties and multifunctional applications. **Foods**, v. 11, n. 17, p. 2683, 2022.
- DERKACH, Svetlana R. *et al.* Interactions between gelatin and sodium alginate: UV and FTIR studies. **Journal of Dispersion Science and Technology**, 2020.
- DOMŻAŁ-KĘDZIA, Marta *et al.* Recent Developments and Applications of Microbial Levan, A Versatile Polysaccharide-Based Biopolymer. **Molecules**, v. 28, n. 14, p. 5407, 2023..
- FREITAS, Cariny Maria Polesca *et al.* Structure and applications of pectin in food, biomedical, and pharmaceutical industry: A review. **Coatings**, v. 11, n. 8, p. 922, 2021.
- HAMADA, Marwa A. *et al.* Bio_fabricated levan polymer from *Bacillus subtilis* MZ292983.1 with antibacterial, antibiofilm, and burn healing properties. **Applied Sciences**, v. 12, n. 13, p. 6413, 2022.
- HURTADO, Alejandro *et al.* Alginate: Enhancement strategies for advanced applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4486, 2022.

JUNIOR, João Augusto Oshiro; SHIOTA, Leticia Moriya; CHIAVACCI, Leila Aparecida. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 19, p. 24-32, 2014.

KACHARE, D. S.; GHADGE, P. K.; SACHIN, S. M. Role of citrus pectin in biological activity: a review. **Journal of Pharmacovigilance and Quality Assurance**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2020.

LUTHULI, Sibusiso *et al.* Therapeutic effects of fucoidan: A review on recent studies. **Marine Drugs**, v. 17, n. 9, p. 487, 2019.

LU, Yapeng *et al.* A fucoidan-gelatin wound dressing accelerates wound healing by enhancing antibacterial and anti-inflammatory activities. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 223, p. 36-48, 2022.

MEDEIROS, Beatriz Peroni *et al.* Características gerais dos patches e suas aplicações na indústria farmacêutica. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 13, p. e18121344122-e18121344122, 2023.

MUSITA, Nanti. Characteristics of pectin extracted from cocoa pod husks. **Pelita Perkeb.**, v. 37, n. 1, p. 62-75, 2021.

ÖNER, Ebru Toksoy; HERNÁNDEZ, Lázaro; COMBIE, Joan. Review of Levan polysaccharide: From a century of past experiences to future prospects. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 5, p. 827-844, 2016.

PEREIRA, Naiara Maia. **Desenvolvimento de filme transdérmico associado a peptídeos RGD e KTTKS para aplicação na cicatrização de tecidos.** 2024.

RAUS, Raha Ahmad; NAWAWI, Wan Mohd Fazli Wan; NASARUDDIN, Ricca Rahman. Alginate and alginate composites for biomedical applications. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 280-306, 2021.

RIBES, Débora Duarte. **Síntese e caracterização de nanofibrilas de celulose para uso como bio-curativos.** Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

SAFRONOV, A. P. *et al.* Thermodynamic compatibility of polyacrylamide with agarose: the effect of polysaccharide chain stiffness. **Polymer Science, Series A**, p. 1-10, 2022.

SANTANA, Eric Santos *et al.* Tecnologias e práticas avançadas no cuidado em feridas crônicas: revisão integrativa. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 15, p. e151303-e151303, 2024.

SANTOS, Leticia de Sousa. **A evolução dos sistemas transdérmicos de liberação de fármacos: uma revisão da literatura.** 2019.

SARAIVA, Matheus Morais *et al.* Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 111, n. 1, p. 220-233, 2023.

SHANKAR, Shiv; RHIM, Jong-Whan. Preparation of sulfur nanoparticle-incorporated antimicrobial chitosan films. **Food Hydrocolloids**, v. 82, p. 116-123, 2018.

SILVA, Daiany Helscher da *et al.* **Incorporação de diclofenaco de sódio em fibras de poli etilcelulose eletrofiadas para liberação controlada para aplicação em adesivos transdérmicos**. 2022.

SILVA, Ingrid Dantas Vasconcelos da *et al.* **Estudo de blendas poliméricas constituídas por goma xantana e poli (álcool vinílico) reticuladas com ácido cítrico para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2016.

SULASTRI, Evi *et al.* Development and characterization of ulvan polysaccharides-based hydrogel films for potential wound dressing applications. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 4213-4226, 2021.

TOMULESCU, Caterina *et al.* Levan-a mini review. **Scientific Bulletin Series F. Biotechnologies**, v. 20, 2016.

XING, Yage *et al.* Antimicrobial nanoparticles incorporated in edible coatings and films for the preservation of fruits and vegetables. **Molecules**, v. 24, n. 9, p. 1695, 2019.

YU, Ning *et al.* Healing effect of carboxymethyl chitosan-plantamajoside hydrogel on burn wound skin. **Burns**, v. 48, n. 4, p. 902-914, 2022.

ZAYED, Ahmed *et al.* Fucoidan characterization: Determination of purity and physicochemical and chemical properties. **Marine Drugs**, v. 18, n. 11, p. 571, 2020.

ZHANG, Pingping *et al.* Thermodynamic properties and state diagram of gum ghatti-based edible films: Effects of glycerol and nisin. **Polymers**, v. 12, n. 2, p. 449, 2020.

ZHU, Fan. Polysaccharide based films and coatings for food packaging: Effect of added polyphenols. **Food Chemistry**, v. 359, p. 129871, 2021.