

## AVALIAÇÃO DE FILMES DE GELATINA-ALGINATO CONTENDO 1,4-ANIDRO-4-SELENO-D-TALITOL (SeTal) PARA USO NO TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS SEMELHANTES À DERMATITE ATÓPICA

VICTÓRIA R. SOARES<sup>1</sup>; ANDRESSA B. NORBERG<sup>1</sup>; ANDRÉ R. FAJARDO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – victoriarossoares@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – dressabn@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – drefajardo@hotmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crônica, caracterizada pelo surgimento de lesões eczematosas e pelo prurido intenso. Está associada frequentemente a outras manifestações atópicas, podendo acometer desde crianças a adultos (SANLEMENTE, 2021). O tratamento dos sintomas da DA leva em uso, principalmente, a aplicação tópica de fármacos esteroides, podendo gerar consigo alguns efeitos colaterais. Anteriormente foi estudado e demonstrado o potencial de um novo composto destinado a reduzir os mediadores inflamatórios relacionados às lesões cutâneas do tipo DA induzidas por 2,4-dinitroclorobenzeno (DNCB) em ratos, denominado como SeTal. Este composto colaborou para a melhora dos marcadores inflamatórios, escores de gravidade cutânea e diminuição no comportamento de coçar (VOSS, 2021).

Para maior aprofundamento do conhecimento em torno deste composto, além de obter novas informações sobre sua potencialidade, objetiva-se com esse trabalho investigar o uso de filmes biopoliméricos constituídos por gelatina (Gel) e alginato de sódio (Alg) carregados com SeTal como um método destinado a tratar lesões semelhantes à DA localmente. O uso de filmes com o propósito de agirem como veículos para a liberação controlada do SeTal apresenta ser uma excelente estratégia, devido, principalmente, a suas propriedades de biocompatibilidade, biodisponibilidade e capacidade de tratamento a longo prazo, em decorrência de sua menor adsorção sistêmica, conseqüentemente, diminuindo os efeitos adversos. O controle de liberação promovido pelo filme é imprescindível para o tratamento, pois diminui os riscos de aplicação principalmente em lesões exsudativas promovidas pela DA (VOSS, 2020). Em prol de analisar o efeito associativo do SeTal com outros fármacos, foram avaliadas também amostras de filmes carregados com SeTal, Hidrocortisona (HC) ou Vitamina c (VitC), onde esses últimos dois já são utilizados para o tratamento dos sintomas da DA de acordo com os reportados por YUAN; (2020) e KHAN; (2022).

### 2. METODOLOGIA

*Preparo dos filmes:* Os filmes foram preparados pelo método de *casting* e a composição de cada amostra está detalhada na Tabela 1. Experimentalmente, Gel, foi solubilizada em 10 mL de água destilada (1 h a 60 °C), sendo que o Alg foi adicionado posteriormente à esta solução. A proporção de massa de Gel:Alg foi fixada em 10:1 com base em experimentos anteriores. Após homogeneização, adicionou-se glicerol à solução de Gel/Alg, que foi agitada por mais 30 min. O EDC (agente reticulante) foi adicionado à solução filmogênica sob agitação vigorosa por 15 min antes de ser vertido em uma placa de Petri. Após a evaporação do solvente

(na estufa a 40 °C por 24 h), o filme resultante foi recolhido e armazenado em um dessecador. As amostras de filme carregadas com SeTal, SeTal/HC e SeTal/VitC foram preparadas de forma semelhante, no entanto, quantidades pré-determinadas desses compostos foram adicionadas à solução filmogênica.

*Caracterização dos filmes:* Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA), termogravimetria derivada (DTG), análise de difração de Raios-X (XRD), teste de intumescimento, teste mecânico de rigidez pelo módulo de Young e teste mecânico de resistência à tração e alongamento.

Tabela 1. Composição de cada filme de Gel-Alg

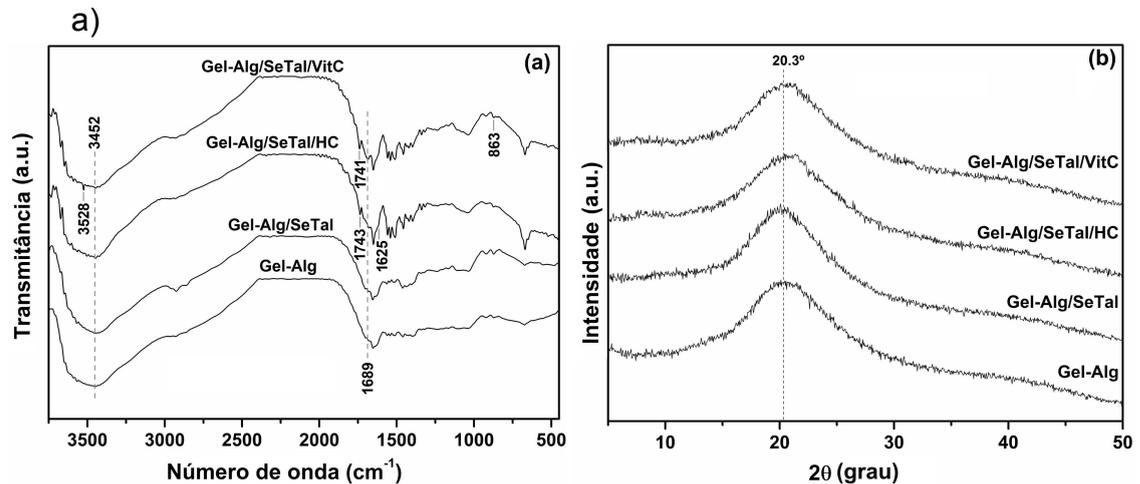
Filme	Gel (mg)	Alg (mg)	Glicerol (µL)	EDC (mg)	SeTal (mg)	HC (mg)	VitC (mg)
Gel-Alg	900	90	100	5	-	-	-
Gel-Alg/SeTal	900	90	100	5	10	-	-
Gel-Alg/SeTal/HC	900	90	100	5	10	10	-
Gel-Alg/SeTal/VitC	900	90	100	5	10	-	10

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1a apresenta o espectro do filme Gel/Alg onde é possível observar bandas típicas dos componentes Gel e Alg, evidenciando predominantemente as bandas do primeiro, uma vez que está em excesso. Outros parâmetros podem ser observados, como o alargamento da banda na faixa de 3600-3000  $\text{cm}^{-1}$  que pode estar associado ao aumento de grupos hidroxila e amina, bem como o aumento das ligações de H entre os grupos funcionais de Gel, Alg e glicerol, outra banda do tipo ombro em 1689  $\text{cm}^{-1}$  pode ser atribuída ao estiramento C=O dos grupos amidas formados pelo processo de reticulação. O espectro Gel-Alg/SeTal apresentou similaridade em relação ao espectro do filme base, indicando que há interações fracas entre a molécula e a matriz polimérica. Nota-se apenas o aumento da intensidade para as bandas associadas aos modos de vibração C-H, C-O e C-C em decorrência da contribuição dos grupos funcionais do SeTal. Já o espectro do filme Gel-Alg/SeTal/HC apresentou uma modesta banda em 1742  $\text{cm}^{-1}$  e uma banda do tipo ombro em 1625  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas às vibrações dos estiramentos C=O e C=C da HC. Complementarmente, o aumento de intensidade para bandas na faixa de 1500-1200  $\text{cm}^{-1}$  também pode ser atribuída a HC, confirmando a presença desse composto na matriz do filme. Finalmente, o espectro do filme Gel-Alg/SeTal/VitC exibiu as bandas características de Gel-Alg/SeTal com a contribuição de novas bandas em 3528, 1741 e 863  $\text{cm}^{-1}$  nas quais são atribuídas às vibrações O-H, C=O e C-C, referente ao estiramento do anel da VitC. Corroborando que, a VitC foi aprisionada nos filmes e permanece estável. Complementarmente, as análises de FTIR que os compostos estão fisicamente aprisionados na matriz polimérica, não havendo evidência de interação química.

Com a finalidade de identificar a estrutura final dos compostos encapsulados (SeTal, HC e VitC) foram realizadas análises de DRX e os resultados obtidos estão compreendidos pela Figura 1b. O padrão de DRX do filme Gel-Alg apresentou apenas um pico de halo amplo em torno de  $2\theta \approx 20,3^\circ$ , validando a natureza amorfa desse material. Comparando os padrões de DRX do filme cru com os filmes

carregados (SeTal, HC e VitC) não foi possível observar alterações relevantes. A ausência de picos de difração associados à natureza cristalina dos compostos, indica que eles sofreram uma transição estrutural para um estado amorfo devido ao processo de encapsulamento. Em geral, as interações intermoleculares com a matriz polimérica limita o processo de cristalização desse tipo de composto, sendo considerado uma vantagem em relação a solubilidade e liberação do fármaco.



**Figura 1.** (a) Espectros de FTIR e (b) padrões de DRX obtidos para os filmes preparados.

Foram realizadas análises de TGA/DTG a fim de investigar o perfil térmico dos filmes preparados. Conforme mostrado na Figura 2a, todos os filmes apresentaram um estágio de perda de massa na faixa de temperatura de 30 a 150 °C, correspondendo a perda de água por evaporação. A variação de perda de massa conforme cada filme, evidencia diferentes níveis de hidrofiliicidade. A menor perda de massa (em torno de 3%) foi verificada para a amostra de Gel-Alg/SeTal provavelmente pelo fato de que a interação entre a molécula de SeTal e a matriz polimérica, por ligações de H, pode reduzir os grupos hidrofílicos para interagir com as moléculas de água. A hidrofiliicidade das matrizes do filme parece retornar ao mesmo nível observado para o filme nu a medida que outros compostos (HC e VitC) também são adicionados, a presença de HC ou VitC, de modo geral, podem restringir a interação entre a matriz SeTal e Gel-Alg, uma vez que esses compostos podem interagir entre si. Em faixas de temperatura mais altas (> 170 °C) os estágios de perda de massa observado nas curvas de TGA podem ser atribuídos à decomposição térmica do Alg (temperatura máxima de 251 °C) e Gel (máxima em torno de 316 °C). Analisando as curvas de DTG, conforme a Figura 2. b). pode-se inferir que a presença de compostos encapsulados (SeTal, SeTal/HC e SeTal/VitC) exerce um baixo efeito sobre a estabilidade térmica desses polímeros. É corroborado através dessa análise as fracas interações físicas que ocorrem entre o composto encapsulado e a matriz do filme. Entretanto, as curvas de DTG de Gel-Alg/SeTal/HC apresentou um pico do tipo ombro em torno de 335 °C, o que pode estar associado às porções de gelatina que interagem com o SeTal. Essas porções são, tecnicamente, estáveis o que explica essa tendência, por outro lado, esse pico do tipo ombro não foi observado no filme Gel-Alg/SeTal/VitC provavelmente devido a interação entre as moléculas do SeTal e da VitC dificultando as interações com a matriz do filme. A natureza química das moléculas de SeTal e VitC favorece as interações entre elas.

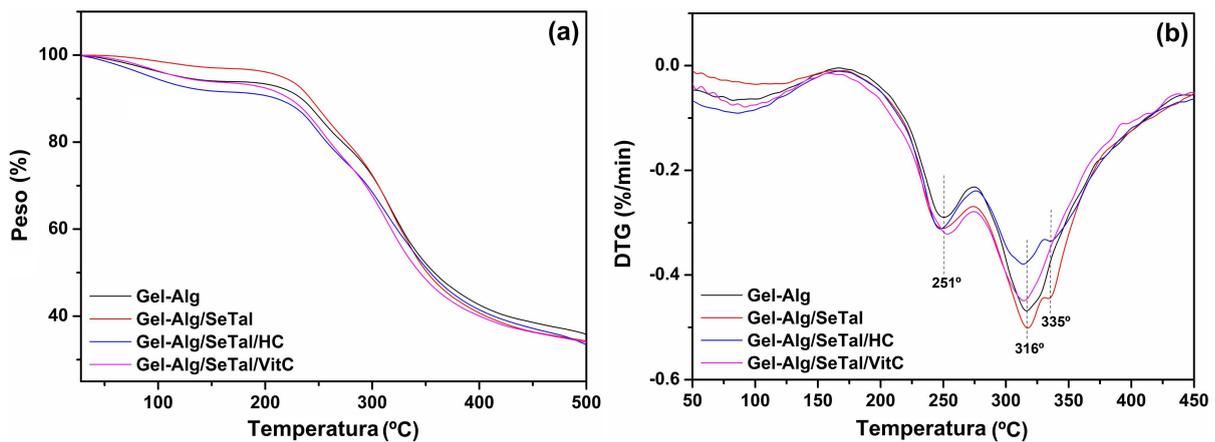


Figura 2. Curvas (a) TGA e (b) DTG obtidas para os filmes preparados.

#### 4. CONCLUSÕES

Cabe destacar que os testes *in vivo*, ainda estão sendo realizados. Até o momento é possível constatar que, a partir dos resultados obtidos, os filmes biopoliméricos possuem boa capacidade de liberação controlada, o que é fundamental para o tratamento das lesões eczematosas oriundas de doenças semelhantes a DA. Outro aspecto está relacionado ao bom aprisionamento dos fármacos na matriz polimérica, evidenciado pelo FTIR, TGA e DTG, corroborando também, sua estabilidade dentro do filme. Finalmente, para esse trabalho serão ainda realizados testes *in vitro* a fim de avaliar a liberação dos compostos encapsulados.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SANCLEMENTE, G.; HERNANDEZ, N.; CHAPARRO, D.; TAMAYO, L.; LOPES, A. Epidemiologic features and burden of atopic dermatitis in adolescent and adult patients: A cross-sectional multicenter study. **World Allergy Organization Journal**, Colombia, v. 14. n. 100611, p. 1-12, 2021.

VOSS, G.; OLIVEIRA, R.; DAVIES, M.; DOMINGUES W.; CAMPOS, V.; SOARES M.; LUCHESE C.; SCHIESSER, C.; WILHELM, E. Suppressive effect of 1,4-anhydro-4-seleno-D-talitol (SeTal) on atopic dermatitis-like skin lesions in mice through regulation of inflammatory mediators. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, Brazil, v. 67. n. 126795, p. 1-10, 2021.

YUAN, L.; PAN, M.; LEI, M.; *et al.* A novel composite of micelles and hydrogel for improving skin delivery of hydrocortisone and application in atopic dermatitis therapy. **Applied materialstoday**, China, v. 19. n. 100593, p. 1-8, 2020.

KHAN, A.; ADALSTEINSSON, J.; WHITAKER-WORTH, D.; *et al.* Atopic dermatitis and nutrition. **Clinics in Dermatology**, USA, v. 40. n. 2, p. 135-144, 2022.