

PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE “CURATIVO INTELIGENTE FOTOATIVO” CONSISTINDO DE NANOFIBRAS POLIMÉRICAS ELETROFIADAS DE PVA/F-108 INCORPORADA COM AZUL DE METILENO (AM), ALMEJANDO APLICAÇÕES NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO TECIDUAL

Maria Julia Lameu Nascimento (PIBIC/CNPq/UEM), Maria Clara Mazócoli Siqueira, Weslei Carlos Castilho, Thaís Lazzarotto Braga (Co-orientadora), Wilker Caetano (Orientador). E-mail: wcaetano@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Química/Físico-Química.

Palavras-chave: Feridas; Nanofibra fotoativa; Fenotiazínico; Regeneração tecidual.

RESUMO

As feridas crônicas representam um desafio significativo para a saúde global, afetando milhões de pessoas anualmente e exigindo tratamentos prolongados que geram altos custos. Este estudo busca aprimorar o tratamento dessas feridas utilizando a técnica de eletrofiação para criar e caracterizar nanofibras poliméricas a partir da combinação de PVA e F-108, incorporando o fármaco fotoativo Azul de Metileno (AM) para desenvolver um "curativo inteligente fotoativo" (medicamento sólido), possibilitando uma liberação controlada que atua diretamente nas feridas crônicas, facilitando a esterilização, cicatrização e regeneração do tecido afetado. Os resultados indicam a eficiente formação das nanofibras e o seu potencial para aplicações tópicas.

INTRODUÇÃO

As feridas crônicas, problema de saúde mundial, acomete milhões de pessoas todos os anos, exigindo longos tratamentos gerando elevados gastos. Afim de aprimorar o tratamento de feridas crônicas, este trabalho visa, por meio da eletrofiação, produzir e caracterizar nanofibras poliméricas a partir da combinação de PVA/F-127, contendo Azul de Metileno (AM), que funcionarão como um “curativo inteligente”. Como método alternativo mais eficaz, faz-se o uso de “curativos inteligentes” contendo fármacos a serem liberados continuamente, (drug delivery systems), atuando simultaneamente como proteção e favorecendo a cicatrização da ferida (Derakhshandeh, 2018). A eletrofiação é uma técnica utilizada na produção de nanofibras a partir de polímeros. Essas nanofibras exibem propriedades únicas, como grande área superficial, porosidade e alta porcentagem de poros interconectados, tornando-as úteis em diversas aplicações. Como material de

partida, podem ser utilizados polímeros, ou uma combinação deles, que tenham as características adequadas, contribuindo tanto no aspecto da nanofibra como na sua e aplicação final. A nanofibra ainda possibilita a incorporação de fármacos bioativos como fotossensibilizadores e nanopartículas metálicas, para o controle de contaminações e promoção da reconstrução do tecido lesionado (Gianino, 2018). Assim, as nanofibras destacam-se nas aplicações tópicas pela versatilidade, baixo custo, redução dos efeitos colaterais e, principalmente, por serem constituídas de materiais biocompatíveis (Hernández-Rangel, 2021). A TFD é uma técnica muito seletiva e de baixo custo, que envolve a incidência de uma irradiação luminosa, um agente fotossensível (fármaco fotossensibilizador), que por sua vez sofre um cruzamento intersistemas e passa do estado singleto excitado para o estado tripleto excitado, Figura 6, reagindo então com o oxigênio molecular e gerando oxigênio singleto (1O_2) e espécies reativas de oxigênio (EROS) capazes de destruir microrganismos patogênicos e concomitantemente induzir processos de regeneração tecidual fotoestimulada. A escolha do fármaco fotoativo depende da aplicação específicas e das características da condição médica a ser tratada. Desta forma neste trabalho foi desenvolvido um “medicamento sólido” a partir da técnica recente de eletrofição na Produção e caracterização de medicamento sólido (curativo inteligente fotoativo) constituído por nanofibras eletrofiadas compostas pela blenda polimérica de PVA/F108 incorporada com o fármaco fotoativo Azul de Metileno (AM) almejando aplicações no processo de cicatrização tecidual (Braga, T.L.; 2024)

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais:

Para a produção da nanofibra eletrofiada foram utilizados os polímeros PVA-87 (MM 146.000-186.000, 87-89% hidrolisado), Plurônico F-108 (MM = 14.600 g/mol) e o ácido cítrico (MM = 192.12 g/mol, $\geq 99.5\%$) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. O fármaco fotoativo azul de metileno (AM) foi adquirido da B.HERZOG. Como solventes, foram utilizados Etanol (EtOH; 99.8%) adquirido pela Synth solventes e água ultrapura (Milli-Q)

Métodos

Preparo e padronização da solução estoque do fármaco Azul de Metileno (AM)

Para o preparo da solução estoque de azul de metileno na concentração de 0,1 mol/L pesou-se com auxílio de uma balança analítica e um tubo Falcon, cerca de 0,497g do AM. Em seguida adicionou-se 15 mL de água ultrapura no Falcon, e o mesmo foi levado para agitação mecânica.

Obtenção do filme fino de F-108 e PVA 10% m/V puro, e incorporado com AM

Para a formação do filme puro, em um béquer, foi feita a pesagem da massa

correspondente do copolímero F-108 (1% m/V, 0,5% m/V e 0,25% m/V), em seguida foi adicionado quantidade suficiente de etanol para cobrir o conteúdo do béquer e deixado na bancada até que houvesse completa solubilização do copolímero. Após a solubilização, o conteúdo do béquer foi transferido para um balão de síntese de fundo redondo e então a amostra foi colocada em um evaporador rotativo para a remoção do solvente, formando um filme fino. O preparo da solução de 10% m/V PVA-87 foi feita pesando-se em um béquer 0,5g do polímero, e vertendo-o em seguida em um frasco âmbar contendo 5 mL água ultrapura. Feito isso, o frasco foi levado para o Shaker onde permaneceu por agitação constante em 90°C por um período de 3 horas. Após o resfriamento, no dia seguinte foi adicionado ácido cítrico (20% m/V em relação ao PVA-87) e submetido a agitação magnética em temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, o filme de F-108 foi hidratado com a solução do PVA-87/AC e submetido a agitação magnética em temperatura ambiente por 30 minutos. Para geração da nanofibra fotoativa, o AM é incorporado a 50 µL da solução estoque na etapa de obtenção do filme fino de F108.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preparo e padronização da solução estoque do fármaco Azul de Metileno (AM)

Primeiramente preparou-se a solução estoque de Azul de Metileno seguindo a metodologia proposta no trabalho, resultando em uma solução de coloração azul intensa. Para determinar a real concentração da solução estoque, pipetou-se com auxílio de um pipetador automático 250 µL da solução estoque transferindo-a para um béquer contendo 50 mL de água ultrapura, a fim de tornar a solução mais diluída. Em seguida, pipetou-se 100 µL do conteúdo do béquer para uma cubeta de quartzo contendo 3 mL de água ultrapura monitorando-se a concentração por espectroscopia de absorção eletrônica (UV-Vis).

Produção das matrizes nanofibrosas (MN)

Após os devidos preparos do ambiente para eletrofição, as MN foram obtidas seguindo a metodologia já descrita. Desse modo, as fibras foram obtidas utilizando-se uma tensão de 23kV, uma vazão na bomba injetora de 0,60 mL/s, com uma distância de aproximadamente 18 cm da ponta da agulha até o coletor rotativo, cuja velocidade era de 250 cm/s. Além disso, o ambiente estava climatizado à temperatura ambiente de 26°C ± 4 °C e umidade relativa média de 54%. Ao término do processo de eletrofição, as MN eram coletadas e levadas “Overnight” para a estufa a 110°C, permitindo assim concluir a reticulação do PVA. Posterior a essa etapa, as MN foram armazenadas em papel alumínio, objetivando preservar a integridade das mesmas: proteger de possíveis contaminações e também da incidência de luz, visto que o AM é um fármaco fotoativo.

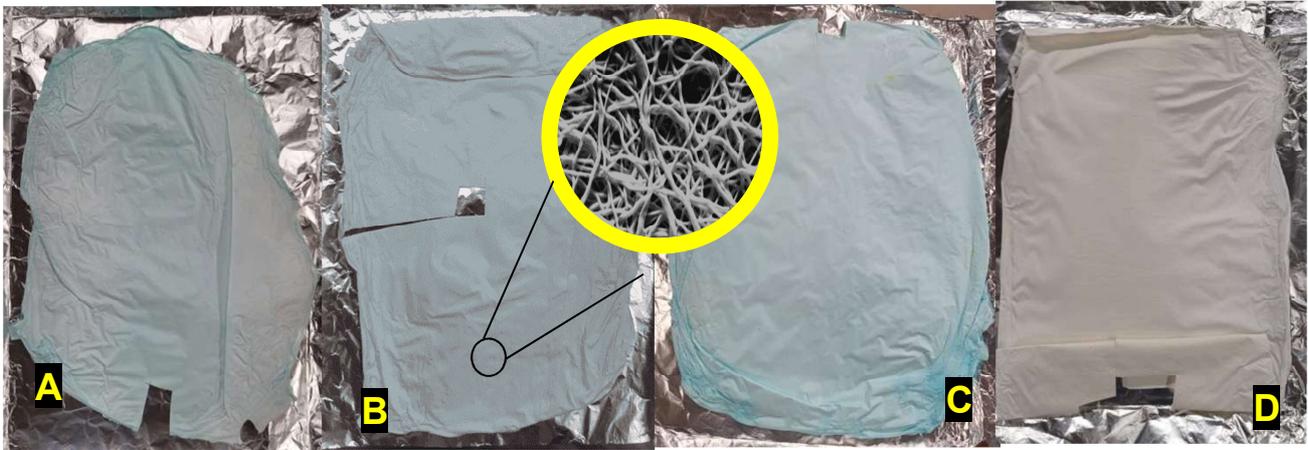


Figura 1. A) MN contendo 1% de F-108; B) MN contendo 0,50% de F-108; C) MN contendo 0,25% de F-108 com AM incorporado. D) MN pura

CONCLUSÕES

Como resultado, foram obtidas nanofibras com ótima estabilidade e com grande potencial para futuras aplicações dermatológicas. Além disso, futuros trabalhos vão envolver a eletrofição com a inserção de mais um fármaco quimioterapêutico antileishmânico para potencialização do medicamento sólido na aplicação como um curativo no tratamento fotoquimioterapêutico/quimioterapêutico e cicatrização de feridas oriundas de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), em colaboração com grupos de pesquisas especializados.

AGRADECIMENTOS

PIBIC/CNPq, à UEM, Fundação Araucária (FA)

REFERÊNCIAS

A. Hernández-Rangel, E.S. Martín-Martínez, Collagen based electrospun materials for skin wounds treatment, *J Biomed Mater Res A*. 109 (2021) 1751-1764. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37154>.

Braga, T.L., Pesquisa e desenvolvimento de nanofibras eletrofiadas com nanopartículas metálicas e fármacos fotoativos vislumbrando aplicações dermatológicas, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ, 2024.