



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DAIANI COELHO PEREIRA DE SANTANA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UM SISTEMA FORMADOR DE
FILME COM ÁCIDO TRANEXÂMICO**

Tubarão
2020

DAIANI COELHO PEREIRA DE SANTANA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UM SISTEMA FORMADOR DE
FILME COM ÁCIDO TRANEXÂMICO**

**LINHA DE PESQUISA: Estudos e desenvolvimento de medicamentos e
produtos para a saúde**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Gislaine Tezza Rezin, Dra.

Coorientador: Prof. Luiz Alberto Kanis, Dr.

Tubarão

2020

S22 Santana, Daiani Coelho Pereira de, 1983 -
Desenvolvimento e caracterização de um sistema formador de filme
com ácido tranexâmico / Daiani Coelho Pereira de Santana. – 2020.
57 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pós-
graduação em Ciências da Saúde.
Orientação: Profa. Dra. Gislaine Tezza Rezin
Coorientação: Prof. Dr. Luiz Alberto Kanis

1. Farmacologia dermatológica. 2. Agentes dermatológicos. 3.
Microagulhamento. 4. Sistemas formadores de filme. I. Rezin, Gislaine
Tezza. II. Kanis, Luiz Alberto. III. Universidade do Sul de Santa
Catarina. IV. Título.

CDD (21. ed.) 615.778

Ficha catalográfica elaborada por Carolini da Rocha CRB 14/1215.



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - MESTRADO

Título da Dissertação

Desenvolvimento e caracterização de um sistema formador de filme com ácido tranexâmico

DAIANI COELHO PEREIRA DE SANTANA

AUTOR

Aprovada pela Banca Avaliadora de Defesa da Dissertação em 27 de outubro de 2020.

Doutora Gislaíne Tezza Rezin (orientador) *Gislaíne Tezza Rezin*

Doutora Irene Clemes Kulkamp Guerreiro (Avaliador externo - UFRGS) *Presente por videoconferência*

Doutora Josiane Somariva Prophiro (avaliador interno) *Presente por videoconferência*

Professor Doutor Jefferson Traebert

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNISUL**

Dedicatória

Dedico a meu esposo Everson,
meus filhos João Paulo e José Antônio,
E minha mãe Evanir

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 "This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001". Agradeço imensamente a meu co-orientador Dr Luiz Alberto Kanis, por toda a sua dedicação e paciência em me passar seu conhecimento, agradeço da mesma forma minha orientadora Dra. Gislaine Tezza Rezin por sua brilhante colaboração. Quero também agradecer a Fernanda Mendes de Moraes estagiária do grupo Tecfarma que com toda a sua paciência me auxiliou na realização dos testes em laboratório e aos colaboradores do grupo Tecfarma. Agradeço imensamente à Silvana Cauz secretária do PPGCS UNISUL- Tubarão que sempre esteve pronta em me ajudar no que eu precisei no decorrer destes 2 anos, agradeço também a todos que colaboraram indiretamente para a realização deste trabalho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.
(Marthin Luther King)

RESUMO

Os sistemas formadores de filmes apresentam-se como novas tecnologias para a liberação de fármacos na área dermatológica, o presente estudo discute sobre a produção de um sistema formador de filme (SFF) com Ácido Tranexâmico (ATX) para o uso após microagulhamento nos tratamentos de melasma e rosácea. Como também faz a comparação da permeação do ATX em solução que é comumente utilizado após o microagulhamento com o SFF. Foram produzidos SFF a base de Poli Álcool Vinílico (PVA), pectina, glicerol, Poli Caprolactona Triol (PCL-T) e ATX. Os filmes foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier, testes mecânicos, viscosidade, tempo de secagem e permeação do ATX em pele de porco em célula de Franz. Os filmes formados apresentaram-se transparentes e sem cristalinização do ATX, com boa elasticidade e sem interações químicas entre os componentes da fórmula. A permeação do ATX nas amostras de pele de porco que receberam o microagulhamento prévio e logo após a solução de 3%, apresentou a permeação do ATX 5 vezes maior quando comparada com as amostras que receberam o SFF após o microagulhamento. O fluxo de permeação do ATX da solução 3% com microagulhamento foi 35 vezes maior quando comparado com as amostras do SFF sem microagulhamento. Diante destes resultados pode-se concluir que o SFF proposto é capaz de reduzir a permeação do ATX pode vir a ser uma alternativa quando da aplicações no tratamento a longo prazo, de melasma e rosácea.

Palavras chave: microagulhamento, rosácea, melasma, permeação de ativos, sistemas formadores de filme.

ABSTRACT

Film forming systems present themselves as new technologies for the release of drugs in the dermatological area. The present article discusses the production of a film forming system (SFF) with Tranexamic Acid (ATX) for use after microneedling in the treatments of melasma and rosacea. It also makes the comparison of the permeation of ATX in solution that is commonly used after microneedling with SFF. SFF were produced based on poly vinyl alcohol (PVA), pectin, glycerol, poly caprolactone triol (PCL-T) and ATX. The films were characterized by scanning electron microscopy, infrared spectroscopy with fourier transform, mechanical tests, viscosity, drying time and permeation of ATX in pig skin in a Franz cell. The movies formed were transparent and without crystallization of ATX, with good elasticity and without chemical interactions between the components of the formula. The permeation of ATX in the pig skin samples that received the prior microneedling and just after the 3% solution, showed the ATX permeation 5 times greater when compared with the samples that received the SFF after the microneedling. The ATX permeation flow of the 3% solution with microneedling was 35 times greater when compared to the SFF samples without microneedling. Given these results, it can be concluded that the ATX solution commonly used in clinics to treat melasma and rosacea after microneedling, may present a higher elevation in plasma concentration, because ATX has easy permeation and in view of this, ATX can undergo systemic absorption, so SFF are good options for treatments with ATX after microneedling.

Key words: microneedling, rosacea, melasma, permeation of assets, film forming systems.

LISTAS

Lista de abreviaturas

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATX- Ácido Tranexâmico

CEUA- Comissão de Ética no uso de Animais

HPC- Hidroxipropilcelulose

HPMC- Hidroxipropilmetilcelulose

IV-TF- Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

MEV- Microscopia Eletrônica Varredura

PAA- Poli Ácido Acrílico

PCL-T- Poli caprolactona triol

PEG- Polietilenoglicol

PEGDA- Polietilenoglicol Diacrilato

PVP- Poli Vinil Pirrolidona

PVA- Álcool Poli vinílico

SFF- Sistema Formador de Filme

TDS – Transdermal Drug Systems

Tg- Transição Vítrea

Tm- Temperatura de Fusão

Lista de quadros

Quadro 1 - Variáveis de estudo.....39

Lista de figuras

Figura 1 - Comparação de diferentes tipos de entrega do fármaco.17

Figura 2 - Formação do filme através da evaporação do solvente e a liberação do fármaco e aplicação do sistema formador de filme na pele (A e B).

Figura 3 - Estrutura química da pectina.

Figura 4 - Fórmula estrutural do álcool polivinílico (PVA).....

Figura 5 - Figura da microestrutura de um polímero semicristalino, amorfo e a junção dos dois na mesma estrutura (A), imagem (B) representa a microscopia do PVA....24

Figura 6 – Estrutura química da poli (caprolactona) triol.25

Figura 7 - Molécula do ácido tranexâmico.....	26
Figura 8 - Figura da composição da pele: epiderme, derme e hipoderme (A). Figura que representa as camadas da epiderme (B).	28
Figura 9- Perfuração da derme por canetas (carimbos) e sistema de rolagem.....	29
Figura 10- Relação entre comprimento de agulha e penetração na pele.	30
Figura 11- Demonstração dos movimentos que devem ser feitos para formar o asterisco na técnica de microagulhamento.	31
Figura 12- Fluxograma das etapas propostas para o estudo.	34
Figura 13– Célula de Franz.	38

Lista de tabela

Tabela 1 - Concentrações dos polímeros para o desenvolvimento do sistema formador de filme.....	35
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	16
1.1.1 Sistema formador de filme (SFF)	16
1.1.2 Aplicações de sistemas formadores de filme	19
1.1.3 Materiais poliméricos utilizados para produção de SFF.....	20
1.1.3.1 Pectina	21
1.1.3.2 Poli álcool vinílico (PVA).....	22
1.1.3.3 Poli caprolactona triol (PCL-T)	25
1.1.4 Ácido tranexâmico (ATX).....	26
1.1.5 Permeação de ativos através da pele	27
1.1.6 Microagulhamento.....	29
2. OBJETIVOS.....	32
2.1 OBJETIVO GERAL	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
3. MÉTODOS	33
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	33
3.2 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	33
3.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO	34
3.5 PRODUÇÃO DO SISTEMA FORMADOR DE FILME COM ÁCIDO TRANEXÂMICO	34
3.6 TEMPO DE FORMAÇÃO DO FILME	35
3.7 VISCOSIDADE	36
3.8 DETERMINAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS	36
3.9 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA	36
3.10 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER	36
3.11 PERMEAÇÃO CUTÂNEA EM PELE DE PORCO	37
3.12 VARIÁVEIS DE ESTUDO	39
3.13 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	39
3.14 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	40

CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE.....	54
APÊNDICE A	54
ANEXO	57
ANEXO A- PARECER APROVAÇÃO DE COMITÊ DE ÉTICA.....	57

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos têm contribuição imprescindível para a melhoria da saúde e sobrevivência da população. Neste sentido, são recursos utilizados para tratar, aliviar e curar doenças. Todavia a importância de um medicamento novo está no potencial terapêutico e no benefício que produz para o paciente¹.

A busca por novos medicamentos e seus benefícios têm feito alguns pesquisadores focar não só, no desenvolvimento de novas substâncias, bem como, novas finalidades terapêuticas para estas medicações como também, na obtenção de formas inovadoras de administração de fármacos por vias já existentes^{2,3}.

A administração de fármacos pode ocorrer por diversas vias, entre estas, podemos citar a via oral, injetável, vaginal, anal e dérmica. Na via dérmica encontram-se os géis, pomadas, cremes, loções, sistemas transdérmicos e sistemas formadores de filmes (SFF). Os SFF destacam-se por oferecerem inúmeras vantagens em relação aos sistemas convencionais de administração de fármacos, tais como: diminuição da toxicidade, liberação gradual e controlada do fármaco, permanência prolongada na corrente sanguínea, administração segura e direcionamento a sítios específicos além da capacidade de incorporação de substâncias lipofílicas e hidrofílicas⁴⁻⁶.

Os SFF são uma tecnologia empregada na área farmacêutica e cosmética que formam camadas finas e flexíveis sobre a pele, podem ser compostas por polímeros sintéticos como o Poli álcool vinílico (PVA) ou naturais como as Pectinas^{4,5}. Nestes sistemas os polímeros estão dispersos no solvente como por exemplo a água⁴. Quando aplicado sobre a pele, o solvente evapora formando assim uma película polimérica no local aplicado, promovendo oclusão e aumento da hidratação no local⁷. Caso estas formulações possuam em sua composição ativos biológicos ou sintéticos, o sistema polimérico pode ser utilizado para modular a liberação de fármacos na superfície da pele⁵.

Esta modulação de liberação do fármaco, pode ser realizada através da mistura de polímeros que possam apresentar propriedades de pH e temperatura dependentes⁴. Entre os polímeros termo responsivos destaca-se a poli caprolactona triol (PCL-T)⁸. A PCL-T, é um polímero que tem sido estudado nos últimos anos para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada de fármacos^{8,9}. Entre

suas principais vantagens estão, a biodegradabilidade e o baixo ponto de fusão (33°C) que quando aplicado nas temperaturas corporais (32°C até 37°C) favorece transporte de fármacos a partir das matrizes¹⁰.

Além disto, estudos demonstram que a adição de PCL-T pode modificar propriedades mecânicas de filmes poliméricos e produzir um efeito plastificante⁸⁻¹¹. A PCL-T pode alterar as propriedades físico-químicas, térmicas e mecânicas dos filmes formados, devido a diminuição das interações entre as cadeias, aumentando desta forma a mobilidade e flexibilidade do material¹². Com esta característica plastificante, a PCL-T pode ser adicionada em SFF, para que modifique a velocidade de liberação dos fármacos presentes nos sistemas para os tratamentos tópicos^{8,11}.

Diante do exposto, existem algumas técnicas que facilitam a permeação do fármaco na pele. Entre eles pode-se citar o microagulhamento que é o mais utilizado em clínicas dermatológicas. Esta técnica de microagulhamento consiste em um sistema de rolagem ou de canetas que tem micro agulhas acopladas, as quais são passadas sobre a pele em movimentos repetidos em várias direções, deixando assim, canais para a passagem dos ativos¹³⁻¹⁵. Este procedimento pode vir acompanhado de formas farmacêuticas que contém ativos que facilitam a permeação do fármaco como fatores de crescimento para a produção de colágeno, ácido hialurônico para hidratação, Ácido Tranexâmico (ATX) entre outros ativos¹⁶.

O ATX é um fármaco com atividade sistêmica antifibrinolítica¹⁷ e vêm sendo utilizado por via tópica para o tratamento da rosácea e melasma associado ou não ao microagulhamento¹⁴. Em alguns estudos com o uso de ATX para tratamento de melasma e rosácea observou-se ação anti-inflamatória e ação na transcrição da tirosinase que é responsável pela formação dos pigmentos da pele¹⁷⁻¹⁹. Entretanto, este fármaco apresenta elevada permeabilidade e rápida absorção sistêmica, fato que, ao ser utilizado por via tópica em um tratamento a longo prazo como no melasma e rosácea pode produzir efeitos sistêmicos, como efeitos antifibrinolítico, alterações gastrointestinais e também induzir a formações de trombos²⁰. Efeitos que podem ser ainda mais potencializados, quando administrado após o processo de microagulhamento²¹.

Baseado neste comportamento de fácil permeação do ATX, existe a necessidade de produzir uma forma farmacêutica tópica que tenha o ATX em sua estrutura, e que o libere de forma lenta e gradual, mas principalmente que o mantenha por mais tempo na epiderme e derme. No tratamento do melasma, o ativo deve

permanecer por mais tempo na camada mais profunda da epiderme, pois nela estão os melanócitos, que são responsáveis pela produção da melanina²². No tratamento da rosácea ele deve permanecer por mais tempo na camada da derme, neste local há a formação das telangectasias que são responsáveis pelo desenvolvimento da mesma^{14,23–25}. Portanto se o ATX permanecer nestes locais por mais tempo, conseguirá produzir efeito anti-inflamatório e antifibrinolítico de forma localizada sem que haja a absorção sistêmica pelos capilares, tornando o tratamento mais seguro e eficaz. Desta forma, este trabalho produziu o SFF a base de PVA e Pectina, utilizando o polímero biodegradável PCL-T para modular a liberação de ATX, bem como avaliou a permeação tópica do ATX *in vitro* com e sem microagulhamento prévio.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Sistema formador de filme (SFF)

Os SFF são formas farmacêuticas importantes devido a liberação controlada do fármaco, assim como, a facilidade de aplicação. Os SFF são sistemas em que, há a mistura de polímeros, que na primeira fase (fase líquida) é um gel, e logo após sua aplicação sobre a pele, com a volatilização do solvente, direciona-se a segunda fase (fase sólida), que forma uma película de fácil retirada pois, ocorre a formação de um filme^{4–6}.

Os SFF, são sistemas, que logo após a aplicação sobre a pele, ocorre uma supersaturação dos polímeros, e a permeação do fármaco através da pele melhora quando, comparado com outros sistemas de dosagens transdérmicas²⁶. A fig1 demonstra a comparação da permeação do fármaco na pele quando é aplicado um SFF, sistemas transdérmicos (*TDS – Transdermal Drug systems*) e semissólidos (creme, pomada e géis tradicionais).

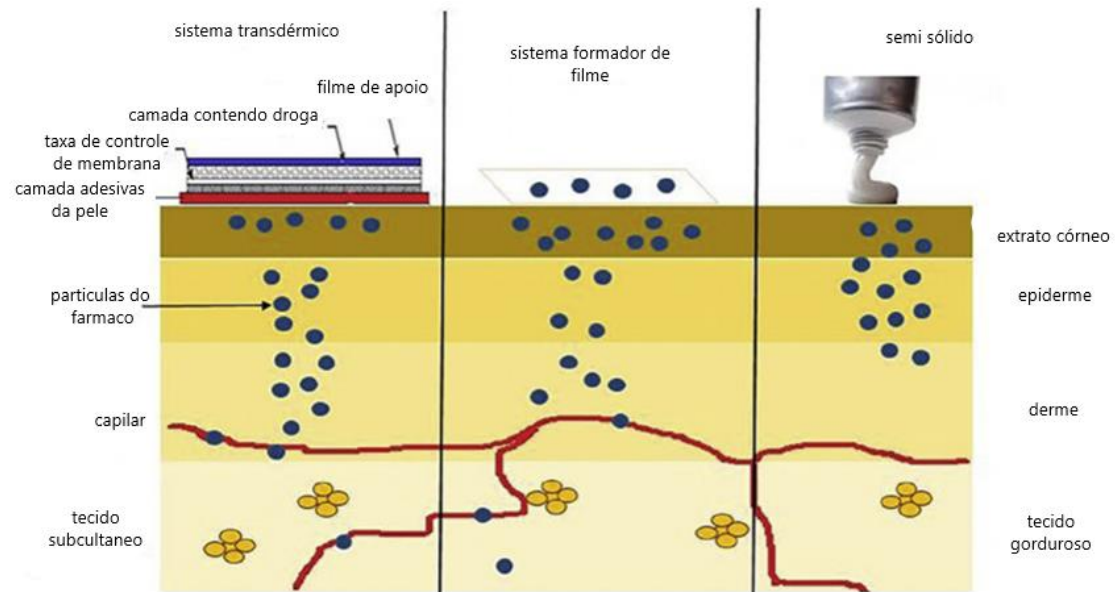


Figura 1 - Comparação de diferentes tipos de entrega do fármaco.

Fonte: Adaptação: kathe, 2017²⁶

Os TDS conhecidos como patches, são constituídos por camadas, sendo a primeira (que fica na parte superior do TDS) feita de material atóxico impermeável e oclusivo, que possibilita manter a umidade da pele assim como, hidratar a área subjacente ao TDS. Após esta primeira camada vem uma outra que contém o fármaco em uma mistura de polímeros. Logo após esta camada existe uma membrana porosa ou semipermeável que faz o controle da liberação do fármaco sobre a pele e após ela o adesivo que fixa o mesmo na pele^{3,27}.

A liberação do fármaco nos TDS ocorre de forma lenta e gradual. A permeação ocorre através do extrato córneo, passando por todas as camadas da epiderme e derme. Após ele passar pelas camadas, o ativo chega na parte mais profunda da derme onde se encontram os capilares, é a partir deste momento que, o fármaco começa a ser absorvido para dentro dos capilares e por consequência, transportado para a circulação sistêmica²⁶.

Os sistemas semissólidos (principalmente géis, cremes e pomadas) são sistemas em que o fármaco está disperso ou dissolvido em uma base que possui uma consistência suave, macia e expansível de fácil aplicação na superfície da pele²⁸.

Os fármacos incorporados nos sistemas semissólidos proporcionam na maioria dos casos uma atividade sobre a parte superficial da pele²⁹. Neste sistema, o fármaco é permeado de forma mais rápida e o ativo fica disperso de forma superficial, porém

muito concentrado nos primeiros momentos de aplicação, desta forma a ação é localizada e a distribuição sistêmica do fármaco é limitada²⁶.

Os SFF são formulações que compreendem as propriedades tanto dos sistemas semissólidos bem como dos TDS. Suas matrizes são compostas por polímeros, solventes e plastificantes que formam um filme sólido, fino e transparente^{4,5}. Após a aplicação da formulação na pele, a composição do SFF modifica-se expressivamente, devido à perda de componentes voláteis do veículo, que resulta na formação de um filme residual na superfície da pele. Neste processo, a concentração de fármaco aumenta, atingindo o nível de saturação até mesmo podendo chegar a uma supersaturação na superfície da pele. Desta forma, a ação através da pele, ocorre com o aumento da atividade termodinâmica da formulação sem afetar a barreira da pele, consequentemente reduzindo os efeitos colaterais ou irritação^{26,30}.

As propriedades mecânicas do filme formado, bem como, a modulação da liberação de ativos, pode ser alterada de acordo com o tipo de material polimérico utilizado e sua concentração nas formulações^{31,32}. A fig2 mostra a aplicação de um SFF (A) na pele e o filme formado seco (B) após aplicação.

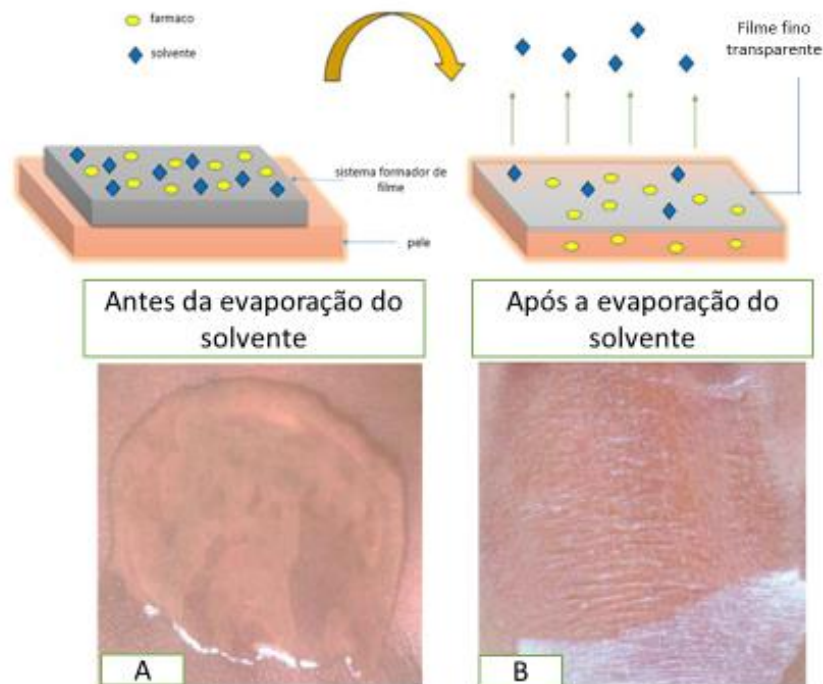


Figura 2 - Formação do filme através da evaporação do solvente e a liberação do fármaco¹⁹ e aplicação do sistema formador de filme na pele (A e B)²⁷.

Fonte: Adaptação: kathe, 2017²⁶ , Vij e Saudagar, 2014³³.

O comportamento reológico dos SFF, originam filmes com diferentes graus de adesividade, translucência e capacidade oclusiva, além de variar nos níveis de permeação de vapor de água e na taxa de liberação do fármaco^{31,33,34}. O SFF se apresenta de forma homogênea e de fácil aplicação^{35,36}, mediante a estes fatos, o SFF torna-se vantajoso nos tratamentos dermatológicos, pela facilidade de aplicação pelo próprio paciente.

1.1.2 Aplicações de sistemas formadores de filme

Inicialmente, os SFF foram utilizados no campo das cirurgias e no tratamento de feridas²⁶. Eram usados como colas dos tecidos para o fechamento de cirurgias, e estes poderiam conter ou não fármacos, como por exemplo, os agentes antibacterianos para evitar o crescimento de microrganismos no local²⁶. Um estudo,

cita que nos sistemas formadores de filme, podem ser incorporados ativos, como a sulfadiazina de prata para tratar lesões que se formam quando o paciente tem queimaduras e assim fazer a liberação do ativo³⁷.

O uso dos SFF na área da cosmética e farmacêutica vem crescendo de forma considerável³¹, visto que, a pele é um órgão com grande área de extensão, e desta forma, torna mais fácil e viável a aplicação do SFF para tratamentos locais e sistêmicos. Os SFF apresentam boa aderência e espalhabilidade sobre a pele, o filme forma uma barreira protetora para com o meio externo que possibilita as trocas gasosas³⁸. Alguns polímeros formadores de filme podem aumentar a hidratação do extrato córneo, resultando em uma redução da coesão dos corneócitos e um intervalo intercelular aberto para a penetração do ativo³⁹.

Para uma melhor permeação dos ativos, os SFF tornaram-se uma das melhores escolhas quando fala-se de cosméticos⁴⁰ e de novas vias de administração de medicamentos². Na área cosmética os SFF tem sido utilizado em formas de máscaras para a entrega de ativos como ácido hialurônico⁴¹, DMAE, fatores de crescimento e ativadores da produção de colágeno⁴², além do uso no clareamento da pele com ativos clareadores. Entretanto apresentam como vantagens poder controlar a liberação dos ativos sobre a pele de acordo com os polímeros utilizados na formulação do SFF³¹, direcionando o efeito terapêutico a sítios específicos e evitando desta forma efeitos indesejáveis como a absorção sistêmica.

1.1.3 Materiais poliméricos utilizados para produção de SFF

Os SFF podem ser produzidos com polímeros naturais e sintéticos. Pode-se citar como exemplos de materiais formadores de filmes sintéticos o Eudragit® (*Röhm Pharma, Weiterstadt*), a base de um copolímero de poli acrilato metacrilato³⁴, poli ácido acrílico (PAA)³¹, polietilenoglicol (PEG)⁴³, poli vinil pirrolidona (PVP)⁴³, poli(etileno glicol) diacrilato (PEGDA)⁴³, poli(2-etil hexil acrilato), polímeros híbridos baseados em (PVP) e, principalmente, o álcool polivinílico (PVA)³¹.

Por outro lado, como exemplos de polímeros naturais pode-se citar os derivados da celulose como a etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e hidroxipropilcelulose (HPC)^{40,44}, os polissacarídeos como o *Aureobasidium pullulans* (Pullulan®)^{5,40}, amido, goma xantana, goma guar, carragenana, alginatos, pectinas, gelatina, ágar, dentre outros^{31,45}.

1.1.3.1 Pectina

As pectinas vem sendo estudadas para a utilização na área cosmética, por apresentarem efeitos promissores como ação anti-inflamatória. As moléculas das pectinas são formadas por uma cadeia principal linear de resíduos do ácido D-galacturônico unidos por ligações glicosídicas do tipo α (1,4), cujos grupos carboxílicos podem estar parcialmente esterificados por metoxilas. As cadeias de resíduos galacturonato são interrompidas por unidades de L-ramnose, às quais estão ligadas cadeias laterais, formadas por açúcares neutros. Embora o ácido D-galacturônico seja o principal constituinte das pectinas, outros açúcares como D-galactose, D-xilose, L-arabinose, L-fucose, também podem ser encontrados em proporções variáveis⁴⁶, a fig3 apresenta a estrutura química da pectina.

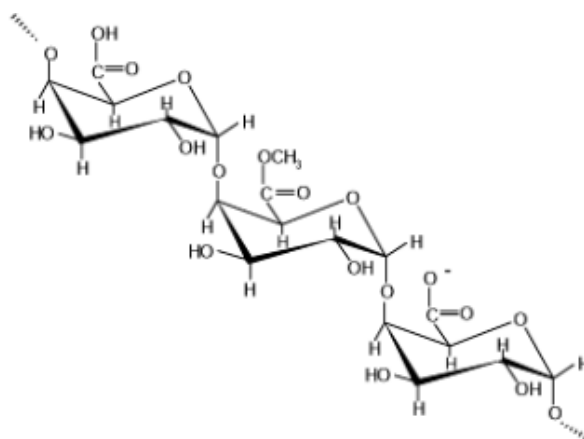


Figura 3 - Estrutura química da pectina.

Fonte: Adaptação: Lyra et al 2009⁴⁷.

A pectina pode ser encontrada em diversas espécies vegetais, nas paredes celulares e nas camadas intercelulares das plantas terrestres. Comumente, encontra-se associada à celulose, hemicelulose e lignina em frutos, tecidos jovens e macios, colaborando para a manutenção da estrutura, textura e sustentação das plantas^{46,48,49}. Além disso, a pectina é uma fibra que pode ser retirada de bagaço de maçã, casca da banana, casca da manga, casca de maracujá e frutas cítricas, o teor de substâncias pecticas vai variar de acordo com a origem botânica do produto vegetal^{48,50}.

A pectina tem ampla utilização no ramo alimentício como agente espessante e gelificante na produção de alimentos como geleias, sucos de frutas e produtos

láceos^{46,51}. Entretanto, suas características como biocompatibilidade, hidrofiliabilidade e a não-toxicidade também fazem com que a pectina esteja sendo crescentemente utilizada nas áreas farmacêutica e biotecnológica^{49,52}, tendo destaque para o uso em sistemas de liberação controlada de princípios ativos^{39,44}, em tratamentos por via nasal, oral e ocular⁵⁰. Quando as pectinas são usadas em formulações dermatológicas proporcionam efeitos clínicos na redução da perda de água transepidermica, protegendo a função de barreira cutânea e promovendo um toque suave³¹.

Estudos recentes demonstraram que as pectinas apresentaram efeito anti-inflamatório em um modelo de colite induzida no cólon de camundongos quando administrada por via oral⁵³. Também foram caracterizados efeitos imunomoduladores, e sobre o mecanismo da metástase e a apoptose em células cancerosas^{53,54}. A pectina por ser uma fibra, desempenha um papel fundamental quando ingerida por pacientes diabéticos, por apresentar uma melhora no trânsito intestinal o deixando mais lento e, por consequência, os picos glicêmicos são diminuídos. Já nos pacientes que tem hipercolesterolemia, a fermentação seletiva de pectinas produz o propionato, que também pode reduzir a produção de colesterol no fígado⁵⁴. Todos os estudos mencionados foram conduzidos com o uso de pectina por via oral.

As pectinas têm sido utilizadas no desenvolvimento de sistemas terapêuticos na formação de sistemas matriciais, liberação de fármacos, reservatórios, além de interagir bem com outros polímeros^{55,56}. Por este motivo, as pectinas podem ser incluídas em formulações tópicas como os SFF, para promover a liberação do fármaco de forma controlada ou até mesmo para produzir efeito anti-inflamatório^{46,48,49}.

Assim, a utilização da pectina para desenvolvimento de filmes finos de uso dermatológico para entrega de ativos é necessário a incorporação de outros polímeros sintéticos, dentre eles podemos citar o Poli álcool vinílico (PVA) que é um polímero, não iônico, coadjuvante de adesão e com habilidade de formação de película⁵¹.

1.1.3.2 Poli álcool vinílico (PVA)

O PVA é um polímero sintético muito utilizado na produção dos SFF, por apresentar poder de intumescimento conforme seu grau de hidrólise, dar maior flexibilidade aos filmes formados e por ser um polímero de fácil acesso por ter um valor acessível^{57,59}.

O PVA é um polímero sintético, não iônico, com massa molar variando de 10.000 a 190.000 g/mol (Figura 4) ⁵⁹.

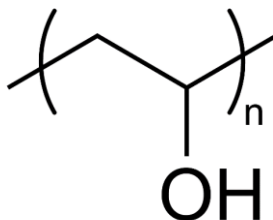


Figura 4 - Fórmula estrutural do álcool polivinílico (PVA).

Fonte: Adaptação: Rodrigues 2012⁶⁰.

A cadeia do PVA pode ser linear ou ramificada, sendo de predominância linear. As propriedades do PVA modificam-se de acordo com o grau de hidrólise⁵⁹, característica que afeta as propriedades químicas bem como o grau de cristalização e a solubilidade⁶⁰.

Quando o PVA está 100% hidrolisado, sua solubilidade em água fria é nula, pois o número de hidroxilas leva a formações de fortes ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxilas, intra e intermoleculares, dificultando a interação com a água. O PVA sofre dissolução em água apenas acima de 90°C. Todavia quando o PVA está menos hidrolisado os grupos acetatos, que são basicamente hidrofóbicos, enfraquecem as ligações intra e intermoleculares dos grupos hidroxilas, tornando-o mais solúvel em água⁶¹. O grau de hidrólise também afeta o grau de cristalinidade do PVA. A fig5 exemplifica como o PVA forma uma microestrutura que tem regiões amorfas e semicristalinas. Esta microestrutura é formada pela ancoragem das cadeias da parte amorfa com a semicristalina afetando diretamente a solubilidade em água⁶⁰.

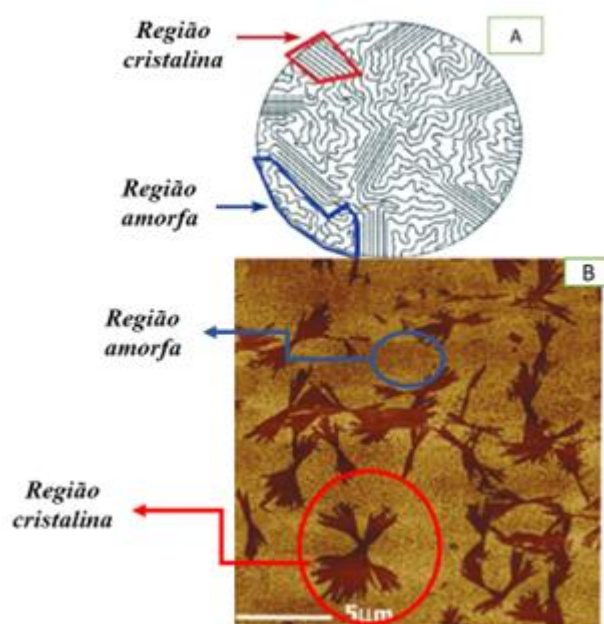


Figura 5 - Figura da microestrutura de um polímero semicristalino, amorfo e a junção dos dois na mesma estrutura (A)⁵³, imagem (B) representa a microscopia óptica do PVA⁵⁴.

Fonte: Adaptação: Rodrigues 2012⁶⁰, A. Machekposhti 2017⁵⁴.

O PVA possui uma estrutura favorável para reticulação por substâncias químicas como o glutaraldeído, acetaldeído, formaldeído e outros monoaldeídos, podendo fornecer ao material uma melhoria das suas propriedades mecânicas e de degradação⁵². O PVA é amplamente utilizado na indústria, como estabilizante, formador de filmes, adesivos e tensoativo não-iônico⁵⁹. Na área biomédica é utilizado na fabricação de lentes e no desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada de fármacos e bio/nano-materiais^{34,59}. Na área da cosmética são utilizados como agentes de dispersão, formadores de filme ou espessantes⁵⁹.

As propriedades adesivas do PVA tornam filmes mais flexíveis, desta forma é utilizado em preparações cosméticas como máscaras formadoras de filme (peel of)⁵⁹. Estas máscaras fazem uma oclusão e ação tensora após total secagem, deixando assim a pele mais macia e suave após sua aplicação⁶². Entretanto, quando há a presença de um fármaco a este SFF e há a necessidade de uma liberação controlada dele, pode ser adicionado um outro polímero que module a liberação de forma controlada, desta forma pode ser adicionando um outro polímero termoplástico como a Poli caprolactona triol (PCL-T).

1.1.3.3 Poli caprolactona triol (PCL-T)

A PCL-T é um polímero sintético biodegradável derivado do petróleo de poder plastificante que apresenta boa compatibilidade com outros polímeros, as longas cadeias na estrutura do PCL-T levam à criação de mais volume livre, o que ajuda a agir como um plastificante⁹. A PCL-T fig6 é um poliéster de baixa massa molar, semicristalino, termoplástico e biodegradável, é sintetizado por polimerização de abertura do anel caprolactona. Apresenta hidroxilas em seus grupos terminais, o que proporciona certa hidrofiliabilidade, ainda que apresente baixa solubilidade em água^{10,11,63}.

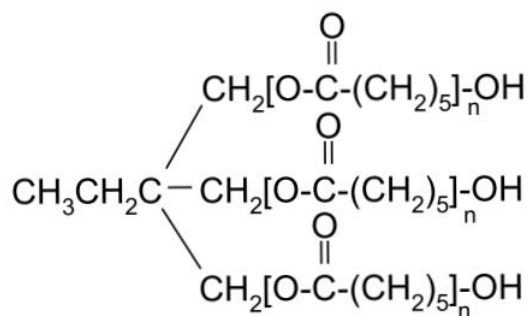


Figura 6 – Estrutura química da poli (caprolactona) triol.

Fonte: Adaptação: Kanis LA 2005⁶⁴.

A PCL-T é reconhecida pelo baixo ponto de fusão e de boa compatibilidade com muitos outros polímeros, pode apresentar biodegradabilidade como as outras policaprolactonas, fator que, contribui para sua aplicação na área farmacêutica⁸.

Estudos demonstram que ela apresenta características plastificantes. Além disto, como apresenta temperatura de fusão próximo a 32°C, pode ser usada, para modular a liberação de fármacos a partir de dispositivos poliméricos por ativação da temperatura corporal, a qual varia de 32°C a 37°C. Nesta condição, o polímero fundido favorece a difusão do fármaco a partir da matriz polimérica^{64,65}.

Outras pesquisas demostraram que, em membranas de polietilmetacrilato/PCL-T/ diltiazem¹⁰ e membranas de acetato de celulose/PCL-T/doxiciclina⁸ quando o PCL-T é acrescentada em sua formulação, a liberação do fármaco consegue ser modulada, pela formação de uma estrutura porosa que faz com que o ativo seja liberado mais rápido^{8,10}. Isso acontece pois, com o aumento de PCL-T na formulação, ocorre um aumento de volume livre entre as cadeias poliméricas

facilitando a difusão do fármaco¹¹. Além disto, materiais poliméricos contendo PLC-T não apresentaram uma resposta inflamatória crônica quando implantadas em camundongos^{8,11}, bem como demonstraram reduzida citotoxicidade⁸, propriedades que a tornam interessante para produção de SFF para o tratamento tópico como por exemplo para controlar a liberação ATX⁶⁶.

1.1.4 Ácido tranexâmico (ATX)

O ATX é um fármaco que vêm sendo utilizado em clínicas dermatológicas na forma farmacêutica de solução para tratamento de disfunções estéticas como o melasma e doenças dermatológicas como a rosácea, por apresentar efeito anti-inflamatório e antifibrinolítico⁶⁷.

O ácido tranexâmico (ATX) fig7 é um fármaco que tem peso molecular de 157,2 g/mol, apresenta-se em forma de pó branco cristalino ou quase branco, com elevada solubilidade em água²⁰.

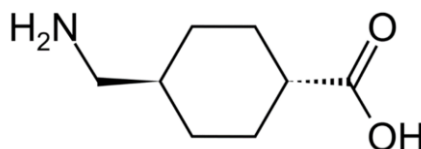


Figura 7 - Molécula do ácido tranexâmico.

Fonte: Tse TW, 2013⁶⁸.

O ATX é indicado para o controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise ligadas a várias áreas como: cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas^{16,18,69,70}. Pode ser administrado de forma oral ou endovenosa¹⁸.

A ação antifibrinolítica ocorre por competição, o ATX tem afinidade pelo sítio de ligação da lisina, ligando-se antes que ocorra a interação do plasminogênio e da cadeia pesada de plasmina com os monômeros de fibrina¹⁷. Este processo retarda a fibrinólise, já que, embora a plasmina esteja presente, encontra-se bloqueada pelo ATX e incapaz de promover a lise da fibrina, preservando o coágulo. Pelo exposto,

observa-se que o ATX atua na etapa posterior àquelas envolvidas na cascata de coagulação promovendo assim, maior estabilidade do coágulo⁷¹⁻⁷³.

Por consequência da inibição da plasmina, não ocorre a formação dos precursores da fosfolipase A², e conseqüentemente, a não formação do ácido araquidônico, desta forma ocorre a inibição também de toda a cascata da inflamação dando ao ATX um efeito antiinflamatório^{20,74}. Entretanto, há evidências que o uso de ATX tópico é uma ótima opção para restauração da função de barreira de permeabilidade comprometida, por bloquear a plasmina ele induz a angiogênese, por consequência deste bloqueio não tem-se a formação de novos vasos sanguíneos no local^{14,17}. Também há estudos que citam, que o ATX produz redução da atividade da tirosinase, enzima chave da síntese de melanina⁷⁵. Desta forma, o ATX vem sendo utilizado por via tópica para o tratamento de rosácea e melasma^{14,17,22,61}.

Quando o ATX é usado por via oral como antifibrinolítico a dose deve ser ajustada conforme o peso que é de 15 a 25mg/kg de 2 a 4 vezes ao dia⁵⁶. Entretanto, ainda não existe uma padronização para o uso oral do ATX no melasma e rosácea, alguns estudos relatam doses de 250mg de 12/12 horas^{20,74}. Para o uso tópico do ATX para rosácea e melasma alguns estudos apresentam resultados positivos nas concentrações de 3 a 5%^{17,81,82}.

Nos últimos anos, o uso do ATX tópico vêm sendo associando a técnica de microagulhamento para melhor permear o ácido tranexâmico, no tratamento da rosácea¹⁴ e melasma⁷⁵, esta técnica consiste em perfurar a camada córnea da epiderme com micro agulhas na profundidade de 0,5mm, para assim permear o ATX¹⁴.

1.1.5 Permeação de ativos através da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, ela serve como barreira de proteção contra agentes externos, como termorregulador do organismo e como barreira de perda de água. Este órgão é composto por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme fig8. A epiderme é a camada mais superficial da pele e se subdivide em camada córnea, lúcida, granulosa, espinhosa e basal. A camada córnea é a barreira protetora do meio externo.

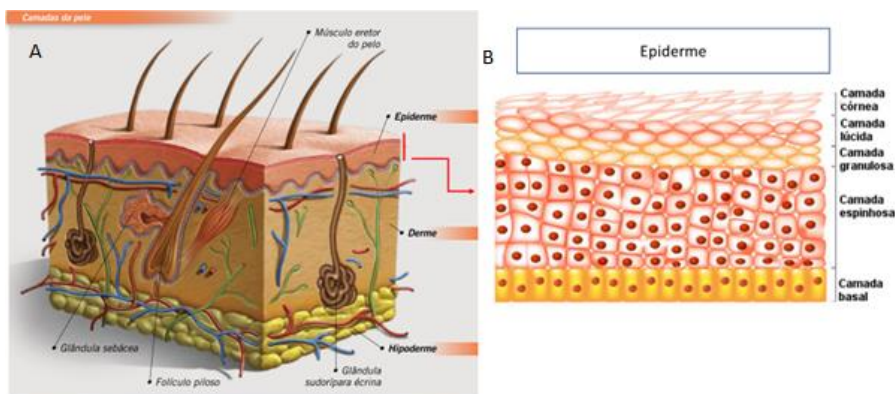


Figura 8 - Figura da composição da pele: epiderme, derme e hipoderme (A). Figura que representa as camadas da epiderme (B).

Fonte: adaptado: Bernardo e Silva 2019⁸³, adaptado: pelos autores

A pele apresenta vários anexos (folículo piloso, glândulas sebáceas e sudoríparas) que atraem a permeação do fármaco. O extrato córneo é uma das principais barreiras encontradas pois é uma estrutura organizada, que cumpre a função de barreira. Cada célula do extrato córneo é composto por 70% de queratinas insolúveis, 20% de lipídeos e sua camada menos externa é formada por 95% de corneócitos¹⁷.

Alguns estudos relatam que, a permeação do fármaco através do extrato córneo está relacionada com a lipofílicidade do ativo e tamanho de massa molar menor que 1000g/mol². Assim, a absorção percutânea via transepidérmica envolve a difusão através do extrato córneo, logo após as células viáveis da epiderme e, finalmente, das camadas mais superiores da derme até à micro circulação².

A utilização de produtos farmacêuticos transdérmico, tem por finalidade evitar: a absorção gastrointestinal, interação medicamentosa ou alimentar, não sofrer efeito do metabolismo de primeira passagem, bem como, prolongar efeitos de ação com menos aplicações com dose menor de fármaco. Portanto há, a maior biodisponibilidade do fármaco, pois, as concentrações plasmáticas permanecem constantes, melhorando assim a adesão ao tratamento⁸⁵.

Embora, a permeação de fármacos através da pele tem por finalidade a diminuição das reações adversas, assim como a ação localizada, o ácido tranexâmico vem sendo utilizado de forma tópica em tratamentos estéticos para rosácea e melasma com resultados positivos. A permeação deste ativo através da pele é de extrema importância pois apresenta uma serie de reações adversas quando utilizado por via oral ou endovenosa^{73,86,87}. Para facilitar a permeação de ativos a técnica de

microagulhamento vem sendo amplamente utilizada por profissionais na área da estética^{13,21}.

1.1.6 Microagulhamento

A utilização da técnica de microagulhamento tem demonstrado um interessante meio de permear ativos, no entanto, problemas relacionados com a administração correta da dose de fármaco e preocupações quanto aos possíveis agravos na pele, têm feito com que o uso desta técnica seja utilizada apenas quando os métodos químicos não surgem resultados^{27,88}. A fig9 exemplifica os dois sistemas rollers e carimbos.



Figura 9- Perfuração da derme por canetas (carimbos) e sistema de rolagem.

Fonte: adaptação: Albano et al 2018¹³.

O microagulhamento é um procedimento que faz micro perfurações na pele com finas agulhas metálicas^{21,89}, semelhante ao da acupuntura, porém, localizado e múltiplo²¹. A técnica pode ser feita por sistemas de rolagens (*rollers*) ou por canetas elétricas (carimbos). O aparelho deve ter liberação da ANVISA e nunca ser reutilizado^{21,90}.

A técnica minimamente invasiva consiste na utilização de agulhas no tamanho de micrometros que provocam canais aquosos para a permeação do ativo²⁷. Estas micro agulhas perfuram o extrato córneo, fazendo um acesso direto dos fármacos para a epiderme, sem alcançar os vasos sanguíneos e as fibras nervosas da derme⁸⁸.

A fig10, demonstra a profundidade que a agulha na técnica de microagulhamento pode atingir. Cada profundidade serve para um tipo de tratamento, ou seja, quanto mais profundo maior será a indução de colágeno e maior será o processo inflamatório local¹³. As técnicas que as agulhas chegam em maior profundidade são indicadas para cicatrizes e rejuvenescimento, já a técnica em que

as agulhas chegam no máximo a 0,5 mm de profundidade, serve somente para permeação de ativos e tem mínima ação inflamatória^{13,21,90}.

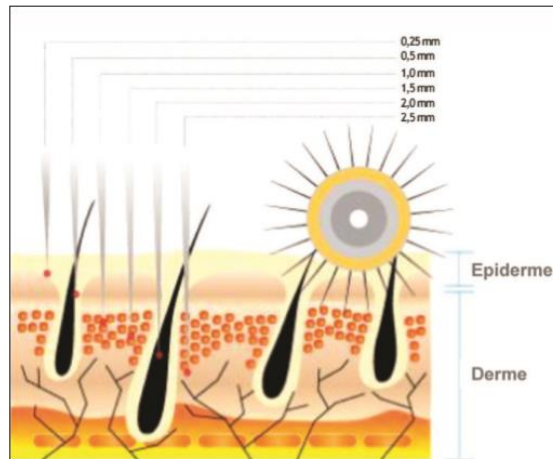


Figura 10- Relação entre comprimento de agulha e penetração na pele.

Fonte: adaptação: Lima, Lima e Takano (2013).

A técnica de microagulhamento consiste em etapas importantes. A primeira é higienizar a pele. A segunda etapa consiste em escolher o equipamento sendo roller ou caneta. Após a escolha do equipamento, o profissional fará movimentos em diversas direções, aplicando uma leve pressão sobre o equipamento (roller) para que as agulhas perfurem a camada córnea, este processo é repetido por diversas vezes em várias direções até que toda a região a ser tratada fique com hiperemia^{13,88,91}. Da mesma forma é a técnica com a caneta, porém nesta técnica o próprio aparelho faz o movimento de perfurar a camada córnea do paciente, e o profissional não precisa fazer a pressão para que as agulhas penetrem, desta forma, o profissional apenas faz os movimentos em várias direções, este sistema de caneta funciona como se fosse um carimbo sobre a pele^{13,92}. A fig11 exemplifica as direções que devem ser feitas na hora do procedimento.



Figura 11- Demonstração dos movimentos que devem ser feitos para formar o asterisco na técnica de microagulhamento.

Fonte: adaptação: Albano et al 2018¹³.

Após o microagulhamento, a permeação de ativos é feita com sêrum ou soluções estéreis. Quando os ativos são aplicados sobre a derme logo após o microagulhamento, estes por sua vez permeiam de forma rápida e com muita facilidade^{13,92}. Neste sentido, o uso de SFF após o microagulhamento pode se tornar uma proposta inovadora.

Os SFF têm uma proposta de melhorar a permeação do ativo, deixando-o no local de ação por mais tempo^{33,93}. Baseado na razão que o ATX, tem uma fácil permeação, e que quando utilizado por via tópica a longo prazo, pode favorecer um incremento na absorção sistêmica, podendo trazer prejuízos ao paciente como a possível formação de trombos, há a necessidade de produzir um sistema formador de filme.

O SFF, deve liberar de forma controlada o ácido tranexâmico, para que este ativo permaneça por mais tempo na região de epiderme e derme, reduzindo ou até mesmo, não aconteça a absorção sistêmica do ATX, e por consequência, não desenvolva os efeitos colaterais.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar um sistema formador de filme de liberação modulada de ácido tranexâmico para aplicação pós microagulhamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer formulação do sistema formador de filme contendo ácido tranexâmico.
- Determinar as propriedades reológicas do SFF.
- Determinar o tempo de formação do filme *in vitro*.
- Determinar a espessura, flexibilidade, uniformidade e espalhabilidade do filme.
- Caracterizar as propriedades mecânicas dos filmes formados.
- Determinar a permeação *in vitro* do ácido tranexâmico administrado através do sistema formador de filme com e sem microagulhamento.
- Comparar a permeação *in vitro* do ácido tranexâmico administrado através da solução de ATX e SFF com e sem microagulhamento.

3. MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

A pesquisa caracteriza-se como experimental de desenvolvimento tecnológico de caráter descritivo e comparativo entre a aplicação do sistema formador de filme com ATX com e sem a técnica de microagulhamento prévio.

3.2 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Materiais: PVA adquirido da Sigma-Aldrich Chemicals Company (Sigma-Aldrich; USA), poli (caprolactona) triol (PCL-T) Aldrich Chemical Company, Inc. (St. Louis, USA), ácido tranexâmico adquirido na Blau farmacêutica, São Paulo, Água tratada através de equipamento de osmose reversa (Permution; Brasil).

Equipamentos: Agitador mecânico, Fabbe®; Balança Analítica, OHAUS® Corporation, modelo AS200; Equipamento de tensão-deformação EMIC DL-2000 (Emic, Brasil) do Grupo de Estudos em Materiais Poliméricos (POLIMAT) localizado na Universidade Federal do Sul de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis. PH/mV Meter (ION pHB 500, China) do Grupo de pesquisa em fisiopatologia clínica e experimental (FICEXP) localizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão. Reômetro rotacional Bookfield modelo DV-III (Soughton, MA, EUA) do Grupo de Tecnologia Farmacêutica (TECFARMA) localizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão. Viscosímetro Visco Star R (Fungilab, Barcelona) do Grupo de Tecnologia Farmacêutica (TECFARMA) localizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, célula de Franz para determinar a permeação do ativo, do Grupo de Tecnologia Farmacêutica (TECFARMA) localizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC microscópio eletrônico de varredura (MEV) JEOL JSM-6360 (Jeol, Japão) do laboratório de Estudos Avançados em Materiais (LABMAT) do Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas, localizado na Universidade FEEVALE, Novo Hamburgo, RS. Equipamento de tensão-deformação EMIC DL-30000 (Emic, Brasil) do Grupo de Ciência, Tecnologia e Inovação em Materiais (CTIM) localizado na

UNISUL, Florianópolis, SC. Espectro de UV-Vis LGS-53 (Bel Engineering, Itália), do Grupo de Tecnologia Farmacêutica (TECFARMA) localizado na UNISUL, Tubarão, SC microagulhas da marca dermaflox da fabrica dermaflox, São Paulo.

3.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo consistiu no desenvolvimento e caracterização de sistemas formadores de filmes de liberação controlada com o ativo ácido tranexâmico. O delineamento do presente estudo está apresentado na fig12.

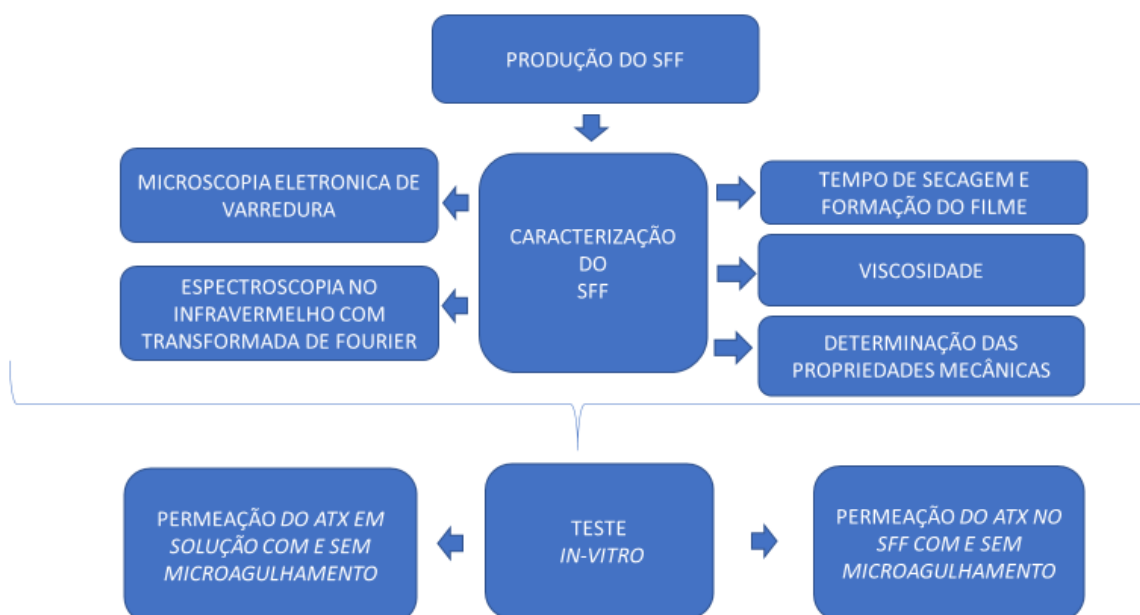


Figura 12- Fluxograma das etapas propostas para o estudo.

Fonte: Elaboração dos autores, 2019.

3.5 PRODUÇÃO DO SISTEMA FORMADOR DE FILME COM ÁCIDO TRANEXÂMICO

Foi produzido um gel formador de filme, com ácido tranexâmico em concentração determinada de 3% e 5%.

As formulações do SFF apresentaram alteração em relação mássica de PVA e PCL-T mantendo a concentração de pectina fixa conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Concentrações dos polímeros para o desenvolvimento do sistema formador de filme.

Polímero	ATX 3%	ATX/PCL-T 3%	ATX 5%	ATX/PCL-T 5%
PVA	32 %	32%	30%	30%
PCL-T	----	15%	-----	15%
PECTINA	25%	25%	25%	25%
GLICEROL	40%	25%	40%	25%
ATX	3%	3%	5%	5%

Para produzir SFF, o PVA foi dissolvido em água purificada à 90°C, foi mantido em agitação nesta temperatura até total solubilização, logo após foi resfriado à 25°C. Em seguida foram adicionados os demais polímeros PCL-T, pectina e glicerol⁹⁴ e o ATX conforme a concentração de cada amostra. As formulações produzidas foram espalhadas sobre placas de petri e mantidas em temperatura de 25°C até total secagem para produção dos filmes. Os filmes produzidos foram utilizados para realização dos estudos de caracterização. As mesmas formulações foram utilizadas para avaliação do tempo de formação do filme, e as formulações de 3% para a de permeação em pele de porco.

3.6 TEMPO DE FORMAÇÃO DO FILME

Inicialmente a pele foi separada da camada da hipoderme da região interna da orelha de porco. Em seguida a pele foi colocada sobre papel filtro intumescido em água e mantido sobre placa de vidro aquecida 37°C. Após estabilização da temperatura foram aplicados 40 mg/cm² de SFF sobre região delimitada da pele de porco. O tempo de secagem foi determinado quando encostado uma lâmina de vidro sobre o SFF e este não grudasse. A região da aplicação do SFF foi de 2,25cm² (1,5x1,5).

3.7 VISCOSIDADE

A viscosidade dos géis foi determinada em viscosímetro rotativo Visco Star R (Fungilab, Barcelona) utilizando spindle tipo R4 com agitação de 60 rpm a temperatura de 27°C⁶⁴.

3.8 DETERMINAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS

Para determinar as propriedades mecânicas do filme formado, foram cortadas peças retangulares com medidas de 1 x 6 cm dos filmes contendo o ácido tranexâmico e analisados em equipamento de tensão deformação EMIC DL 2000® (Emic, Brasil). Foram obtidos os parâmetros da elasticidade, deformação máxima e tensão máxima na ruptura⁶⁴.

3.9 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

Para investigar a morfologia da superfície do filme formado estes foram fixados em um stub usando uma fita adesiva de carbono e as imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram obtidas em microscópio JEOL JSM-6360LV, operando a uma tensão acelerada de 10 kV⁶⁴.

3.10 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF) foi realizada usando um espectrofotômetro PerkinElmer UATR equipado com acessório refletor total atenuado (ATR) e cristal Diamond/ZnSe. Os espectros foram obtidos diretamente na superfície dos sistemas na faixa 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹ acumulando 32 varreduras a uma resolução de 4 cm⁻¹⁶⁴.

3.11 PERMEAÇÃO CUTÂNEA EM PELE DE PORCO

Para a permeação cutânea, o teste foi realizado em pele de orelhas de porco adquiridas em açougues da região previamente congeladas a -20° C para que não percam as características fisiológicas⁶⁴.

Os estudos de permeação através de pele de porco foram realizados usando células de difusão de Franz vertical com um orifício de 1,6 mm e área de difusão de 2 cm². As amostras de pele de porco foram colocadas sobre a célula de Franz com extrato córneo disposto para a face superior e em seguida foi aplicado o dispositivo de micro agulhas nesta face⁹⁵.

O dispositivo com as microagulhas foi aplicado no centro das amostras de pele de porco com movimentos que formam um x sobreposto sobre o outro formando um asterisco com profundidade de 0,5mm, logo foi aplicado o (SFF). Em seguida a pele contendo o (SFF) foi fixado nas células de Franz. A célula é constituída por uma câmara doadora superior e uma câmara receptora inferior com um volume de 11 mL. A porta de amostragem é uma saída conectada à câmara receptora. O compartimento do receptor foi preenchido com 13 mL de água de osmose reversa⁷⁷. O receptor foi aquecido usando uma circulação de água incorporada que circunda a parte inferior das células de Franz para manter a temperatura da superfície da pele a 37 °C. O fluido receptor foi continuamente agitado magneticamente a 320 rpm. Amostras foram retiradas através da porta de amostragem em intervalos de tempo predeterminados. A câmara receptora foi imediatamente reabastecida com um volume igual de água de osmose reversa. O teor de fármaco permeado foi quantificado por cromatografia líquida de alta eficiência. A análise foi feita em duplicata. Como controle positivo foi estudado um gel contendo o fármaco na concentração usual, 3% da mesma forma foram analisados a permeação do fármaco sem a técnica do microagulhamento⁹⁵. A fig13 demonstra a célula de Franz.

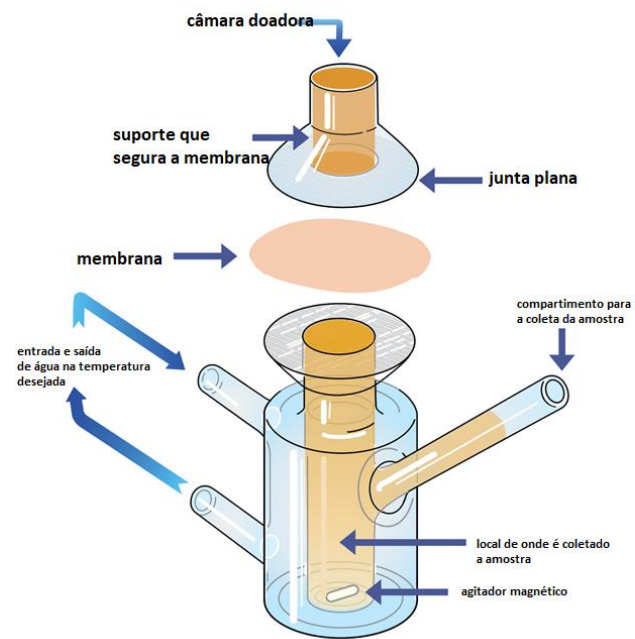


Figura 13– Célula de Franz.

Fonte: adaptação: Fabiola 2010⁸⁵.

3.12 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Quadro 1 - Variáveis de estudo

Variáveis	Tipo	Natureza	Classificação	Unidade
Viscosidade do gel	Dependente	Quantitativo	Contínua	Cp
Tempo de Formação do filme	Dependente	Quantitativo	Contínua	minutos
Espessura do filme	Dependente	Quantitativo	Contínua	micrômetros
Porosidade	Dependente	Qualitativo	Contínua	
Cristalinidade	Dependente	Qualitativo	Contínua	%
Tensão máxima do filme	Dependente	Qualitativo	Contínua	MPa
Deformação	Dependente	Qualitativo	Contínua	%
Módulo de elasticidade	Dependente	Qualitativo	Contínua	Mpa
Permeação na célula de Franz	Dependente	Quantitativo	Contínua	mg/cm ² h ⁻¹

Fonte: Elaboração dos autores, 2019.

3.13 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Foram cadastrados os dados coletados em banco de dados com auxílio do software *Microsoft® Excel®* 2017.

Os cálculos estatísticos foram realizados através da análise de variância (ANOVA), utilizando o software Origin 7,0. Em todos os casos o nível de significância vai ser considerado $p < 0,05$.

3.14 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Sul de Santa Catarina e foi aprovado, tem número de registro 19060505.IV. Não foram utilizados animais vivos. As orelhas foram compradas em açougues ou frigoríficos da região. A utilização dos animais (orelhas) seguiu os Princípios de Cuidados de Animais de Laboratório (Principles of Laboratory Animal Care, Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América, NIH, publicação número 80-23, revisada em 1996), assim como a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (DBCA)).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Será apresentado o artigo “Sistema formador de filme com Ácido Tranexâmico para uso após microagulhamento” que está formatado para revista Journal of Applied Polymer Science.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar um gel formador de filme de liberação modulada de ácido tranexâmico para aplicação no microagulhamento. Os testes realizados *in vitro* demonstraram que a aplicação da solução de ATX após o microagulhamento tem rápida permeação e que o SFF pode ser uma boa escolha para permear o ATX com maior segurança para o paciente pois, sua permeação acontece de forma lenta reduzindo assim a possibilidade de absorção sistêmica. Diante deste exposto, há a necessidade de realização do teste *in vivo*, para assim, analisar se há a melhora da rosácea e melasma usando o SFF após o microagulhamento.

REFERÊNCIAS

1. Botelho SF, Auxiliadora M, Martins P, Max A, Reis M. Analysis of new drugs registered in Brazil in view of the Unified Health System and the disease burden. :215–28.
2. Martins MRFM, Veiga F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas [Internet]. Vol. 38, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2002 [citado 13 de outubro de 2018]. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v38n1/v38n1a04.pdf>
3. Hanumanaik M, Patil U, Kumar G, Patel SK, Singh I, Jadatkar K. Design, evaluation and recent trends in transdermal drug delivery system: A review. Int J Pharm Sci Res [Internet]. 2012;3(8):2393–406. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368418577%0Ahttp://www.ijpsr.com/V3I8/6> Vol. 3, Issue 8, IJPSR, Aug 2012, RE-586, Paper 6.pdf LK - <http://RJ2HH4RA6G.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=23205148&id=doi:&at>
4. Junior JAO, Shiota LM, Chiavacci LA. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. Matéria (Rio Janeiro) [Internet]. março de 2014;19(1):24–32. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-70762014000100005&lng=pt&tlng=pt
5. Sanfelice AM, Truiti MDCT. Produtos em filme Inovação na tecnologia de cosméticos. Acta Sci Heal Sci [Internet]. 1 de janeiro de 2010;32(1):61–6. Available at: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/6987>
6. Mendes JF. Formadores de filmes híbridos orgânicos - inorgânicos de tipo ureasil-poliéter para liberação controlada de fármacos. [Internet]. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2012 [citado 26 de janeiro de 2019]. Available at: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/89768/000722138.pdf?sequence=1>
7. Zurdo Schroeder I, Franke P, Schaefer UF, Lehr C-M. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. Eur J Pharm Biopharm [Internet]. janeiro de 2007;65(1):111–21. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641106001871>
8. Marques MS, Zepon KM, Petronilho FC, Soldi V, Kanis LA. Characterization of membranes based on cellulose acetate butyrate/poly(caprolactone)triol/doxycycline and their potential for guided bone regeneration application. Mater Sci Eng C [Internet]. julho de 2017;76:365–73. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.095>
9. Abrisham M, Noroozi M, Panahi-Sarmad M, Arjmand M, Goodarzi V, Shakeri

- Y, et al. The role of polycaprolactone-triol (PCL-T) in biomedical applications: A state-of-the-art review. *Eur Polym J* [Internet]. 2020;131:109701. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109701>
10. Kanis LA, Soldi V. Poly(ethylene-co-methyl acrylate)/poly(caprolactone) triol blends for drug delivery systems: characterization and drug release. *Quim Nova* [Internet]. 2012;35(2):297–300. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422012000200012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 11. Meier MM, Kanis LA, Soldi V. Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: influence of plasticizer and pore forming agent. *Int J Pharm* [Internet]. junho de 2004;278(1):99–110. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517304001760>
 12. Cercená R, Andreani L, Soldi V. Influência de plastificantes não-tradicionais na transição vítrea de filmes de acetato de celulose temperatura. 2007; Available at: <http://sec.s bq.org.br/cdrom/32ra/resumos/T2157-1.pdf>
 13. Albano RPS, Pereira LP, ASSIS IB. Microagulhamento-a Terapia Que Induz a Produção De Colágeno-Revisão De Literatura. *Rev Saúde em Foco* [Internet]. 2018;10:1–19. Available at: <http://www.peleemdia.com.br/wp-content/uploads/2012/11/camadas.png>.
 14. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 11 de abril de 2019;18(2):563–7. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/jocd.12724>
 15. Garcia F da S, Lima LT de, Bonfim FRC do. O uso da técnica de microagulhamento associada à vitamina c no tratamento de rejuvenescimento facial. 2017 [citado 22 de outubro de 2018]; Available at: <http://www.uniararas.br/revistacientifica>
 16. A. Machekposhti S, Soltani M, Najafizadeh P, Ebrahimi SA, Chen P. Biocompatible polymer microneedle for topical/dermal delivery of tranexamic acid. *J Control Release* [Internet]. setembro de 2017;261(June):87–92. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365917306788>
 17. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. fevereiro de 2019;67(December 2018):326–34. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576918311251>
 18. Torregrossa VR. Uso tópico versus oral do ácido tranexâmico hereditárias submetidos à extrações dentárias : um ensaio clínico randomizado controlado fase. 2018;
 19. Steiner D, Feola C, Bialeski N, de Moraes e Silva FA, Antiori ACP, Addor FAS, et al. Study evaluating the efficacy of topical and injected tranexamic acid in treatment of melasma . *Surg Cosmet Dermatology* [Internet]. 2009;1(4):174–7. Available at: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80053628428&partnerID=40&md5=5b15ae0ca3cc9e204ede0a7569897770>

20. Blau Farmaceutica. Ácido tranexâmico [Internet]. São Paulo; 1999 [citado 23 de outubro de 2018]. p. 6. Available at: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19707892016&pIdAnexo=3644003
21. Klayn AP, Limana MD. Microagulhamento Como Agente Potencializador Da Permeação De Princípios Ativos Corporais No Tratamento De Lipodistrofia Localizada : Estudo De Casos. UNICESUMAR – Cent Univ Cesumar [Internet]. 2010 [citado 22 de outubro de 2018];1:1–5. Available at: http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2013/oit_mostra/aline_prando_klayn.pdf
22. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther* [Internet]. maio de 2017;30(3):e12465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28133910>
23. Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A, Edelweiss MI. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol* [Internet]. outubro de 2008;83(5):419–24. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354115645%5Cnhttp://www.scielo.br/pdf/abd/v83n5/v83n05a04.pdf%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962008000500004%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=03650596&id=do>
24. Azulay RD, Azulay DR, Abulafia LA. *Dermatologia* [Internet]. Koogan G, organizador. setima edição. 2017 [citado 12 de outubro de 2018]. 1184 p. Available at: <https://drive.google.com/file/d/0B75ag4xCDZi9OXpuVXE4S21rTkE/view>
25. Barbosa HIM. A rosácea e a sua compreensão etiopatogenia e clínica [Internet]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2016. Available at: <http://hdl.handle.net/10316/36181>
26. Kathe K, Kathpalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. novembro de 2017;12(6):487–97. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>
27. Dias ARP. Sistemas transdérmicos [Internet]. Universidade lusofona de humanidades e tecnologia; 2013. Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/48580717.pdf>
28. Gomes SF de O, Nunan E de A, Ferreira LAM. Influence of the formulation type (o/w, w/o/w emulsions and ointment) on the topical delivery of paromomycin. *Rev Bras Ciencias Farm J Pharm Sci* [Internet]. 2004;40(3):345–52. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40039513>
29. Liljeström M-R, Närhi TO. Occlusal rehabilitation of a patient with hereditary multicentric osteolysis. *J Prosthet Dent* [Internet]. fevereiro de 2003;89(2):114–

8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022391303000684>
30. Frederiksen K, Guy RH, Petersson K. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. abril de 2015;91:9–15. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.002>
31. Villanova JCO, Oréface RL, Cunha AS. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros* [Internet]. 5 de março de 2010;20(1):51–64. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282010000100012&lng=pt&tlng=pt
32. Corrêa NM, Camargo Júnior FB, Ignácio RF, Leonardi GR. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofilicos. *Rev Bras Ciências Farm* [Internet]. março de 2005;41(1):73–8. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n1/v41n1a07>
33. Vij N N, Saudagar RB. Formulation, development and evaluation of film-forming gel for prolonged dermal delivery of terbinafine hydrochloride. *Int J Pharma Sci Res* [Internet]. 2014 [citado 18 de janeiro de 2019];9:537. Available at: <http://www.ijpsr.info/docs/IJPSR14-05-09-005.pdf>
34. Souza LK de. Utilização de sistemas poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos no desenvolvimento de sistemas formadores de filme. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus de Araraquara; 2010.
35. Ruvo Jr. EC, Stamatas GN, Kollias N. Skin Viscoelasticity Displays Site- and Age-Dependent Angular Anisotropy. *Skin Pharmacol Physiol* [Internet]. 2007;20(6):313–21. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/108147>
36. Boyer G, Laquière L, Le Bot A, Laquière S, Zahouani H. Dynamic indentation on human skin in vivo : ageing effects. *Ski Res Technol* [Internet]. fevereiro de 2009;15(1):55–67. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0846.2008.00324.x>
37. Campos PMBGM, Melo MO De, Junior FB de C. Effects of polysaccharide based formulations on human skin. In: Ramawat KG, Mérillon J-M, organizadores. *Polysaccharides: Bioactivity and Biotechnology*. Switzerland: Springer International Publishing; 2014. p. 1–18.
38. Schulze C, Wetzel F, Kueper T, Malsen A, Muhr G, Jaspers S, et al. Stiffening of Human Skin Fibroblasts with Age. *Clin Plast Surg* [Internet]. janeiro de 2012;39(1):9–20. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094129811001301>
39. Morganti P, Coltelli M-B. A New Carrier for Advanced Cosmeceuticals. *Cosmetics* [Internet]. 14 de fevereiro de 2019;6(1):10. Available at: <http://www.mdpi.com/2079-9284/6/1/10>
40. Karki S, Kim H, Na S-J, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. outubro de 2016;11(5):559–74. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>

41. Libio IC, Demori R, Ferrão MF, Lionzo MIZ, da Silveira NP. Films based on neutralized chitosan citrate as innovative composition for cosmetic application. *Mater Sci Eng C* [Internet]. outubro de 2016;67:115–24. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.009>
42. Couteau C, Coiffard L. Microalgal Application in Cosmetics. In: *Microalgae in Health and Disease Prevention* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 317–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811405-6.00015-3>
43. Dana SF, Nguyen D-V, Kochhar JS, Liu X-Y, Kang L. UV-curable pressure sensitive adhesive films: effects of biocompatible plasticizers on mechanical and adhesion properties. *Soft Matter*. 2013;9(27):6270.
44. Asasutjarit R, Larpmahawong P, Fuongfuchat A, Sareedenchai V, Veeranondha S. Physicochemical Properties and Anti-Propionibacterium acnes Activity of Film-Forming Solutions Containing Alpha-Mangostin-Rich Extract. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):306–16.
45. Bergamaski K, Rubira AF, Muniz EC, Estadual U. Cristalização e miscibilidade de blendas de PEO / PVC [Internet]. Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá. 2017. Available at: <http://www.sbq.org.br/ranteriores/23/resumos/1070/>
46. Bierhalz ACK. Confecção e caracterização de biofilmes ativos à base de pectina BTM e pectina BTM/alginato reticulados com cálcio [Internet]. Dissertação de Mestrado. 2010 [citado 26 de janeiro de 2019]. Available at: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/266966/1/Bierhalz_AndreaCristianeKrause_M.pdf
47. Lyra MAM De, Soares-Sobrinho JL, Brasileiro MT, Roca MFD La, Barraza JA, Viana ODS, et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. *Lat Am J Pharm (formerly Acta Farm Bonaerense)* [Internet]. 2007 [citado 18 de janeiro de 2019];26(5):784. Available at: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf
48. Canteri MHG, Moreno L, Wosiacki G, Scheer A de P. Pectina: da matéria-prima ao produto final. *Polímeros* [Internet]. 10 de abril de 2012 [citado 19 de março de 2019];22(2):149–57. Available at: http://www.scielo.br/pdf/po/2012nahead/aop_0690.pdf
49. B.S. Albuquerque P, C.B.B. Coelho L, A. Teixeira J, G. Carneiro-da-Cunha M. Approaches in biotechnological applications of natural polymers. *AIMS Mol Sci* [Internet]. 2016;3(3):386–425. Available at: <http://www.aimspress.com/article/10.3934/molsci.2016.3.386>
50. Munarin F, Tanzi MC, Petrini P. Advances in biomedical applications of pectin gels. *Int J Biol Macromol* [Internet]. novembro de 2012;51(4):681–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.07.002>
51. Pettinelli N, Rodríguez-Llamazares S, Abella V, Barral L, Bouza R, Farrag Y, et al. Entrapment of chitosan, pectin or κ-carrageenan within methacrylate based hydrogels: Effect on swelling and mechanical properties. *Mater Sci Eng C*

- [Internet]. 2019;96:583–90. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.071>
52. Zhou M, Hu Q, Wang T, Xue J, Luo Y. Alginate hydrogel beads as a carrier of low density lipoprotein/pectin nanogels for potential oral delivery applications. *Int J Biol Macromol* [Internet]. dezembro de 2018;120:859–64. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.135>
 53. Popov S V, Markov PA, Popova GY, Nikitina IR, Efimova L, Ovodov YS. Anti-inflammatory activity of low and high methoxylated citrus pectins. *Biomed Prev Nutr* [Internet]. janeiro de 2013;3(1):59–63. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bionut.2012.10.008>
 54. Rascón-Chu A, Gomez-Rodriguez GH, Carvajal-Millan E, Campa-Mada AC. Pectin in drug delivery applications. In: *Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 249–62. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128170557000108>
 55. Souto-Maior JPA, Reis AV, Pedreiro LN, Cavalcanti OA. Avaliação da pectina fosfatada aplicada na formação de filmes isolados: Material candidato a novos sistemas para liberação modificada de fármacos. *Rev Bras Ciências Farm* [Internet]. junho de 2008;44(2):203–13. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322008000200006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 56. Meng Y jie, Wang S ya, Guo Z wei, Cheng M mei, Li J, Li D qiang. Design and preparation of quaternized pectin-Montmorillonite hybrid film for sustained drug release. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2020;154:413–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.140>
 57. Immich APS, Catalani LH, Souza U De. Efeito da reticulação de poli(álcool vinílico) no recobrimento de fios de algodão. *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Polímeros – Foz do Iguaçu, PR – Outubro/2009*. 2009;
 58. Guo R, Du X, Zhang R, Deng L, Dong A, Zhang J. Bioadhesive film formed from a novel organic–inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. novembro de 2011;79(3):574–83. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S09396411111001809>
 59. Aranha IB, Lucas EF. Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. *Polímeros* [Internet]. 2001;11(4):174–81. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/po/v11n4/8978.pdf>
 60. Rodrigues NOL. Estudo da liberação controlada de farmacos por hidrogéis de PVA/Atapulgita [Internet]. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2012. Available at: <http://monografias.poli.ufrj.br/monografias/monopoli10004953.pdf>
 61. A. Machekposhti S, Soltani M, Najafizadeh P, Ebrahimi SA, Chen P. Biocompatible polymer microneedle for topical/dermal delivery of tranexamic acid. *J Control Release* [Internet]. setembro de 2017;261:87–92. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.016>
 62. Pinto R, Paulo. Desenvolvimento e estudo de eficácia clínica por métodos

instrumentais de bases de uso tópico contendo extrato de soja fermentado. Universidade de São Paulo; 2008.

63. Esposito AR, Moda M, Cattani SM de M, de Santana GM, Barbieri JA, Munhoz MM, et al. PLDLA/PCL-T Scaffold for Meniscus Tissue Engineering. *Biores Open Access* [Internet]. abril de 2013;2(2):138–47. Available at: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/biores.2012.0293>
64. Kanis LA. Caracterização de filmes de EMA e EMA/PCL-T e aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos [tese de doutorado] [Internet]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2005 [citado 17 de fevereiro de 2019]. Available at: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/102664/230325.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
65. Correa AC, Carmona VB, Simão JA, Capparelli Mattoso LH, Marconcini JM. Biodegradable blends of urea plasticized thermoplastic starch (UTPS) and poly(ϵ -caprolactone) (PCL): Morphological, rheological, thermal and mechanical properties. *Carbohydr Polym* [Internet]. julho de 2017 [citado 17 de fevereiro de 2019];167:177–84. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861717303077>
66. Vávrová K, Hrabálek A, Doležal P, Holas T, Klimentová J. Biodegradable derivatives of tranexamic acid as transdermal permeation enhancers. *J Control Release*. 2005;104(1):41–9.
67. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya A. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study ☆,☆☆. 2018 [citado 5 de fevereiro de 2019]; Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.11.003>
68. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. março de 2013;12(1):57–66. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/jocd.12026>
69. Osoti AO, Vogel JP, Oladapo OT, Qureshi ZP, Gülmezoglu AM. Tranexamic acid for treatment of postpartum haemorrhage. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. maio de 2019;29(5):146–7. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751721419300478>
70. Sudhof LS, Shainker SA, Einerson BD. Tranexamic acid in the routine treatment of postpartum hemorrhage in the United States: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. setembro de 2019;221(3):275.e1–275.e12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.030>
71. Ripollés-De Ramón J, Muñoz-Corcuera M, Bravo-Llatas C, Bascones-Martínez A. Aplicación de un gel de ácido tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(11):484–8.
72. Integrado M. Director : Professor Doutor José Mendes de Almeida Ácido Tranexâmico no trauma major com hemorragia (revisão da bibliografia , estudo da estratificação do risco e da adesão ao protocolo na Urgência Central do CHLN-HSM) Índice Geral. 2016;
73. Pinto M a., Silva J g. Da, Chedid A d., Chedid M f. Uso de ácido tranexâmico

- no trauma: uma análise e custo-efetividade para o uso no Brasil. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(4):282–6.
74. Infinity pharma. Ácido Tranexâmico [Internet]. São Paulo; 2017. p. 5. Available at: https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/a/Acido_Tranexamico_1.pdf
 75. Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 3 de julho de 2016;27(4):373–7. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2015.1115812>
 76. Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A, Edelweiss MI. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol* [Internet]. outubro de 2008 [citado 9 de janeiro de 2019];83(5):419–24. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n5/v83n05a04.pdf>
 77. Silva-Abreu M, Espinoza LC, Rodríguez-Lagunas MJ, Fábrega MJ, Espina M, García ML, et al. Human skin permeation studies with PPAR γ agonist to improve its permeability and efficacy in inflammatory processes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12).
 78. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. fevereiro de 2019 [citado 5 de fevereiro de 2019];5(1):30–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.09.004>
 79. Cohen BE, Elbuluk N. Microneedling in skin of color: A review of uses and efficacy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. fevereiro de 2016;74(2):348–55. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.024>
 80. Steiner D, Feola C, Bialeski N, de Moraes e Silva FA, Antiori ACP, Addor FAS, et al. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *Surg Cosmet Dermatology*. 2009;1(4):174–7.
 81. Kim MS, Chang SE, Haw S, Bak H, Kim YJ, Lee MW. Tranexamic acid solution soaking is an excellent approach for rosacea patients: A preliminary observation in six patients. *J Dermatol* [Internet]. janeiro de 2013 [citado 18 de setembro de 2018];40(1):70–1. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2012.01515.x>
 82. Tehranchinia Z, Saghi B, Rahimi H. Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety of Tranexamic Acid Local Infiltration in Combination with Topical 4% Hydroquinone Cream Compared to Topical 4% Hydroquinone Cream Alone in Patients with Melasma: A Split-Face Study. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2 de julho de 2018;2018:1–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30079087> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6051262> <https://www.hindawi.com/journals/dr/2018/8350317/>
 83. Bernardo AFC, Santos K Dos, Silva DP Da. Pele: Alterações Anatômicas E Fisiológicas Do Nascimento À Maturidade. *Rev Saúde em Foco*. 2019;17.

84. Engelhardt RL. Summary for Policymakers. In: Intergovernmental Panel on Climate Change, organizador. Climate Change 2013 - The Physical Science Basis [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. p. 1–30. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781107415324A009/type/book_part
85. Praça FSG. Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais [Internet]. Intergovernmental Panel on Climate Change, organizador. Climate Change 2013 - The Physical Science Basis. [Ribeirão Preto]: Cambridge University Press; 2010. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781107415324A009/type/book_part
86. Lopes D de S, Silva ACC da. A utilização do ácido tranexâmico no tratamento de melasma. Rev Científica da FHO Uniararas [Internet]. 2017 [citado 23 de outubro de 2018];v.5. Available at: <http://www.uniararas.br/revistacientifica>
87. Fagron Brasil. Ácido Tranexâmico [Internet]. São Paulo; 2015. p. 3–4. Available at: https://br.fagron.com/sites/default/files/acido_tranexamico_mt_fagronbrasil.pdf
88. Lima A, Souza T, Grignoli L. The Benefits of Microneedling in the Treatment of Aesthetic. Rev Científica da FHO/Uniararas [Internet]. 2015 [citado 22 de outubro de 2018];3(1):92–9. Available at: <http://www.uniararas.br/revistacientifica>
89. Lima E, Lima M, Takano D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. Surg Cosmet Dermatol [Internet]. 2013;5. Available at: <http://www.surgicalcosmetic.org.br//detalhe-artigo/261>
90. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Microagulhamento [Internet]. [citado 23 de outubro de 2018]. Available at: <http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/procedimentos/microagulhamento/18/>
91. Roza Kontze P, Bianchetti P. Eficácia do ácido tranexâmico no tratamento do melasma. Rev Destaques Acadêmicos [Internet]. 6 de novembro de 2018;10(3):68–74. Available at: <http://univates.br/revistas/index.php/destaques/article/view/1786>
92. Borges F dos S, Scorza FA. Terapêutica em estética conceitos e técnicas. 1 ed. São Paulo; 2016. 584 p.
93. Patil A, Ferritto MS. Polymers for personal care and cosmetics overview [Internet]. Vol. 19, American Chemical Societ. UTC; 2016 [citado 18 de janeiro de 2019]. p. 1–248. Available at: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
94. Khandare J, Minko T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. Prog Polym Sci. 2006;31(4):359–97.
95. Li J, Liu B, Zhou Y, Chen Z, Jiang L, Yuan W, et al. Fabrication of a Ti porous microneedle array by metal injection molding for transdermal drug delivery. Santos HA, organizador. PLoS One [Internet]. 10 de fevereiro de

- 2017;12(2):e0172043. Available at:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0172043>
96. Lopes CM, Lobo JMS, Costa P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev Bras Ciências Farm* [Internet]. junho de 2005 [citado 18 de janeiro de 2019];41(2):143–54. Available at:
<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbcf/v41n2/28035.pdf>
 97. Da Silva JA, De Santana DP, Bedor DGC, Borba VFDC, Lira AAM, Egito EST Do. Estudo de liberação e permeação *in vitro* do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. *Quim Nova*. 2009;32(6):1389–93.
 98. Ferreira-Lazarte A, Kachrimanidou V, Villamiel M, Rastall RA, Moreno FJ. *In vitro* fermentation properties of pectins and enzymatic-modified pectins obtained from different renewable bioresources. *Carbohydr Polym* [Internet]. novembro de 2018;199(April):482–91. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.07.041>
 99. Alipour R, Khorshidi A, Shojaei AF, Mashayekhi F, Moghaddam MJM. Skin wound healing acceleration by Ag nanoparticles embedded in PVA/PVP/Pectin/Mafenide acetate composite nanofibers. *Polym Test* [Internet]. 2019;79(July):106022. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106022>
 100. Hsiao CY, Sung HC, Hu S, Huang CH. Fractional CO₂ laser treatment to enhance skin permeation of tranexamic acid with minimal skin disruption. *Dermatology*. 2015;230(3):269–75.
 101. Santos CG, Roggia I, Fernandes L da S, Raffin RP. Uso de blendas poliméricas em nano e microencapsulação. *Discip Sci Série Nat e Tecnológicas*, St Maria. 2015;16(2):311–23.
 102. Abiral H, Atmajaya A, Mahardika M, Hafizulhaq F, Kadriadi, Handayani D, et al. Effect of ultrasonication duration of polyvinyl alcohol (PVA) gel on characterizations of PVA film. *J Mater Res Technol* [Internet]. 2020;9(2):2477–86. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.12.078>
 103. Chorilli M, Brizante AC, Rodrigues CA, Regina H, Salgado N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos General aspects in transdermal systems of drugs release. *Rev Bras Farm*. 2007;88(1):7–13.
 104. Hadgraft J, Lane ME. Drug crystallization – implications for topical and transdermal delivery. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2 de junho de 2016;13(6):817–30. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2016.1140146>
 105. Vasques CT. Preparação e caracterização de filmes poliméricos a base de amido de milho e polipirrol para aplicação como biomaterial. 2007;140. Available at:
<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/89917/242757.pdf?sequence=1>
 106. P T, S L, W T. Caracterização e avaliação de géis formadores de película carregados com? Mangostin para tratamento de acne. *Indian J Pharm Sci*

[Internet]. 2019; Available at:
<https://www.ijpsonline.com/articles/characterization-and-evaluation-of-mangostinloaded-filmforming-gels-for-acne-treatment-3830.html>

107. Bierhalz ACK, Kieckbusch TG. Caracterização de Biofilmes de Alginato e Pectina Reticulados com Íons Ca^{+2} : Efeito da Concentração de Plastificante. 10º Congr Bras Polímeros. 2009;2(1).
108. Cruz TA da, Campos TMB, Thim GP. Estudo do Comportamento do PVA com Aditivos Inorgânicos. An do 14 Encontro Iniciação Científica e Pós-Graduação do ITA – XIV ENCITA. 2008;14.
109. Simielli ER. Principais características das blendas poliméricas fabricadas no Brasil. Polímeros Ciência e Tecnol. 1993;
110. Naguib YW, Kumar A, Cui Z. The effect of microneedles on the skin permeability and antitumor activity of topical 5-fluorouracil. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2014;4(1):94–9. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2013.12.013>
111. Zhang S, Qiu Y, Gao Y. Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2014;4(1):100–4. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2013.12.011>

APÊNDICE

APÊNDICE A

Title of Manuscript [15 words or less, **avoid common terms** such as: synthesis, characterization, properties, effect, study, presentation. These terms do not improve ease of finding of your article on search engines, and thus decrease readership of your published paper. Please also avoid terms such as: novel, new, first]

Author One, Author Two, Author Three ((please provide full names of all authors))

Full addresses of all authors, including country and postal code

Correspondence to: Author Name (E-mail: *insert*)

((Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.))

ABSTRACT

((Abstract text, 150 words or less, present tense, no personal pronouns. First part of the abstract should set the context for the research, the second part should briefly summarize the main findings of the manuscript))

INTRODUCTION

((Full papers are comprehensive reports of important original research results, including an introduction, experimental section with sufficient detail to reproduce the work, results section, discussion section, and conclusion. Main text paragraphs should be 12 point font, double-spaced. The last paragraph of the introduction should be a short summary of the main findings/conclusions.))

EXPERIMENTAL((appears directly after the introduction))

((Physical data should be quoted with decimal points and negative exponents (e.g. $25.8 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), and arranged as follows where possible: mp/bp 20°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.5$ ($c = 0.2$ in acetone) (please also give units for $[\alpha]$ and c , usually $\text{deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ and g cm^{-3} , respectively); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.15 (s, 2H, Ar H), 1.3 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H; CH_2), 0.9 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H; CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 175.4 (C=O), 156.5 (C4); IR (KBr): $\nu = 2972$ (w), 2907 (w), ..., 1026 (s; $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 971 (vs), ..., 666 (w; $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), ..., 439 (m), 401 cm^{-1} (m); UV-vis (n -hexane): λ_{max} (ϵ) = 320 (5000), 270 nm (12000); EIMS (m/z (%)): 108 (20) [M^+], 107 (60) [$M^+ - \text{H}$], 91 (100) [C_7H_7^+]; HRMS (ESI, m/z): [$M + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$, 475.2591; found, 475.2593. Anal. calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$: C 62.47, H 3.41, N 6.78; found: C 62.27, H 3.46, N 6.80.))

RESULTS AND DISCUSSION

((Equations should be inserted using Equation Editor, not as graphics, and should be set in the main text))

Equation

(1)

((References should be superscripted and appear after punctuation.^{1,2} Please define all acronyms at their first usage except IR, UV, NMR, and DNA or similar commonly understood terms.))

((The discussion should compare the results quantitatively to the current literature in the field.))

Second-Order Heading

Third-Order Heading

Fourth-Order Heading

CONCLUSIONS

ACKNOWLEDGEMENTS

REFERENCES AND NOTES

1. ((Example for Journals: Misra, R.; Fu, B. X.; Morgan, S. E. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **2007**, *45*, 2441-2455.))
2. ((Example for books: Koros, W. J.; Chern, R. T. In *Handbook of Separation Process Technology*; Rousseau, E. D.; Russell, B., Eds.; Wiley: New York, **1987**; Vol. 2, Chapter 20, pp 34-45.))
3. ... ((Please include all author names: do not use "et al."))

FIGURE 1 Figure Caption. (Reproduced from [ref. no.], with permission from [Publisher].) ((delete if not applicable))

- Figures should be uploaded as individual.tif or .eps files, at high enough resolution (600 to 1200 dpi, or vector files) to ensure clarity. Please see the author's guide for more details and specifications.

TABLE 1 Table Caption ((Please do not combine table and caption in a textbox of frame))

Head 1 (units) ^a	Head 2	Head 3 ^b	Head 4 ^c	Head 5 (units)
Column 1	Column 2	Column 3	Column 4	Column 5
Column 1	Column 2	Column 3	Column 4	Column 5

^a Table Footnote. ^b ...

GRAPHICAL ABSTRACT

GRAPHICAL ABSTRACT FIGURE ((50 mm wide by 50 mm high, 100 dpi resolution)) .tiff or .eps file format.

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/10974628/homepage/forauthors.html>

Diretrizes do autor

Preparação do Manuscrito

[Informações gerais](#) | [Tipos de manuscritos](#) | [Detalhes do manuscrito](#) | [Citações](#) | [Informações de Apoio](#) | [Resumo gráfico](#) | [Preparação de gráficos](#) | [Imagens da capa](#) | [Serviços do autor](#)

Para obter informações sobre **políticas** e **processos editoriais**, bem como **requisitos éticos**, consulte nossas [diretrizes estendidas](#).

Informação geral

O *Journal of Applied Polymer Science* não tem requisitos rígidos de formatação para novas submissões à revista, o que significa que os autores podem enviar seus artigos em qualquer formato e estilo científico de sua preferência (no que diz respeito ao resumo, limites de palavras, ordem das seções, posição das figuras e legendas, estilo de referência, etc.). Portanto, embora encorajemos os autores a usar o formato e o estilo descritos abaixo, isso não é necessário para a consideração de novas submissões. Além disso, você pode optar por enviar seu artigo como um único arquivo, incluindo texto e figuras, ou fazer upload de cada arquivo separadamente. Da mesma forma, se você estiver transferindo seu artigo de outra revista, não precisa reformatar seu artigo.

Somente depois que um artigo for aceito condicionalmente, você será solicitado a fornecer uma versão editável de seu manuscrito (ou seja, DOC, DOCX, RTF, TEX).

Tipos de Manuscrito

As contribuições podem ser enviadas como artigos completos ou como revisões. Os modelos NÃO são necessários para o envio, mas podem ser usados se desejado.

ANEXO

ANEXO A- PARECER APROVAÇÃO DE COMITÊ DE ÉTICA



Pró Reitoria de Ensino, Pesquisa, Pós-Graduação, Extensão e Inovação
Comissão de Ética no Uso de Animais (Res. CONSUN 46/2009)

Palhoça, 06 de dezembro de 2019
Registro na CEUA (código): 19.060.5.05.IV

Ao Pesquisador/Professor(a): Luiz Alberto Kanis

Prezado(a),

Vimos por meio deste, certificar que a proposta de estudo e/ou projeto de pesquisa intitulada "DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UM GEL FORMADOR DE FILME COM ÁCIDO TRANEXÂMICO", registrada com o nº 19.060.5.05.IV, sob a responsabilidade de Luiz Alberto Kanis- que envolve a manutenção ou utilização de modelos animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei Federal nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) desta Instituição, em reunião de 09 de dezembro de 2019.

A CEUA/UNISUL tem por finalidade cumprir e fazer cumprir, no âmbito da UNISUL e nos limites de suas atribuições, os dispostos na legislação Federal aplicável à criação, manutenção e a utilização de animais em atividades de ensino e de pesquisa, realizadas pelos corpos docente, discente e técnico-administrativo da UNISUL e pesquisadores de outras instituições, caracterizando-se a sua atuação como educativa, consultiva, de assessoria e fiscalização nas questões relativas à matéria, sob os aspectos: I - Ético; II - Legal: enquadramento na legislação vigente.

Gostaríamos de salientar que, embora aprovado, qualquer alteração dos procedimentos e metodologias que houver durante a realização do projeto em questão, deverá ser informada imediatamente à Comissão.

Atenciosamente,

Prof. Sandro Melim Sgrott
Coordenador da Comissão

