UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO – UFOP
ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR

ISADORA CASSILANE SILVEIRA

Desenvolvimento de formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica do extrato de cascas de *Erythrina mulungu*

OURO PRETO – MG
2024

ISADORA CASSILANE SILVEIRA

Desenvolvimento de formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica do extrato de cascas de *Erythrina mulungu*

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos

Coorientadora: Profª. Drª. Juliana Cristina dos Santos Almeida

OURO PRETO
2024

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Isadora Cassilane Silveira

Desenvolvimento de formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica do extrato de cascas de *Erythrina mulungu*

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica

Aprovada em 21 de fevereiro de 2024

Membros da banca

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Nívea Cristina Vieira Neves - Centro Universitário Santa Rita
Mestre Lucas Resende Dutra Sousa - Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 25/03/2024

Documento assinado eletronicamente por **Orlando David Henrique dos Santos**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 26/03/2024, às 11:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **0691409** e o código CRC **62CB194B**.

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35402-163
Telefone: (31)3559-1069 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido concluir etapa tão grandiosa em minha vida. Sem sua ajuda e consolo nada disso seria possível.

Agradeço a minha mãe por ter me guiado sempre pelo caminho da verdade e por todos os princípios e ensinamentos tão valiosos.

Ao meu namorado, por me compreender, me incentivar e encorajar em todos os momentos.

A minha querida Juliana, por ter estado sempre ao meu lado, sempre disponível e por me passar ensinamentos além da área acadêmica.

Ao Orlando, por toda paciência e sabedoria compartilhados.

Ao Lucas, por toda ajuda e amizade de sempre.

Ao Laboratório de Fitotecnologia, por todos os conhecimentos e experiências compartilhadas.

A todos, muito obrigada!

RESUMO

A psoríase é uma patologia de caráter inflamatório crônico que acomete cerca de 1 a 3% da população mundial. Atualmente, são utilizados tratamentos farmacológicos que apresentam variável eficácia terapêutica, além de expressivos efeitos adversos, o que impulsiona a busca por novos tratamentos. O Brasil apresenta uma rica biodiversidade natural, com diversas espécies com potencial atividade farmacológica, entre elas a *Erythrina mulungu,* uma árvore nativa do Brasil, rica em alcaloides, flavonoides e outros compostos que apresentam diversos efeitos já relatados, inclusive anti-inflamatória. A nanotecnologia é uma tecnologia cada vez mais utilizada frente ao grande potencial de carreamento de fármacos por diferentes vias. Desta forma, o presente estudo possui como objetivo o desenvolvimento de uma formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica de *Erythrina mulungu.* Para o cumprimento do objetivo, foram obtidas frações utilizando diferentes solventes (hexano, diclorometano, acetato de etila e butanol) por partição líquido/líquido. A formulação foi desenvolvida e sua caracterização foi realizada por meio da avaliação do tamanho de partícula e índice de polidispersão. As formulações que não apresentaram sinais de instabilidade, como a separação de fases seguiram para a os testes de avaliação de estabilidade (tese de centrifugação e ciclo gelo-degelo). Ao final de cada teste foram realizadas as leituras do tamanho de partícula e do índice de polidispersão. Ao todo, das 6 formulações produzidas, a que apresentou o menor tamanho de partícula e índice de polidispersão durante e após a realização de todos os testes foi a formulação de nº 3 composta por Éster de sorbitano (*Crill*) 2,5% e *Hydrogenated Castor Oil* (Croduret) 7,5%, demonstrando maior estabilidade e maior poder de permeação cutânea. Por ouro lado, a formulação que apresentou maior instabilidade e menor poder de permeação cutânea foi a formulação de nº 5 composta por Éster de sorbitano (*Crill*) 8,0 e Hydrogenated Castor Oil (*Croduret*) 2,0.

Palavras chave: psoríase, nanoemulsão, terapia tópica, anti-inflamatório natural

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
A/O: água em óleo
DMSO: dimetilsulfóxido
EB: extrato butanólico
EEBM: extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*
EC: Estrato córneo
FA: fase aquosa
FO: fase oleosa
ICAM-1: células de adesão intercelular 1
INF-γ: interferon gama
MTX: metotrexato
NE: nanoemulsão
O/A: óleo em água
OMS: organização mundial da saúde
PDI: Índice de polidispersão
RPM: rotações por minuto
ºC: grau Celsius
SBD: Sociedade Brasileira de Dermatologia
TNF-α: fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Epidemiologia da Psoríase 13
Figura 2 - Psoríase em placas 15
Figura 3 - Estrutura química do calcitriol 18
Figura 4 - Estrutura química da Betametasona 18
Figura 5 - Estrutura da pele 24
Figura 6 - Camadas da epiderme 25
Figura 7 - Exemplar de *Erythrina mulungu* 31
Figura 8 - Exemplar da árvore de *Erythrina mulungu* 32
Figura 9 - Processo de obtenção da fração butanólica de *Erythrina mulungu* 34
Figura 10 - Sistema utilizado para a produção das formulações 36
Figura 11 - Aparelho Zetasizer Malvern PN3702 36
Figura 12 - Formulações 1, 2 e 3 41
Figura 13 - Formulações 4, 5 e 6 41
Figura 14 - Formulação 1 24h após a produção com a presença de grumos 43
Figura 15 - Amostras 3, 4 e 6 submetidas à centrifugação 44
Figura 16 - Amostras 2,3, 4,5 e 6 submetidas ao teste de estresse térmico 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formulações desenvolvidas no experimento 35
Tabela 2 - Rendimento das frações das cascas de *Erithryna mulungu* 39
Tabela 3 – Leitura após 24h 42
Tabela 4 – Leitura após teste de centrifugação 44
Tabela 5 - Leitura após estresse térmico 46

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11
2. REVISÃO DA LITERATURA 12
2.1 Psoríase 12
2.2 Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase 15
2.1.1 PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 15
2.1.2 BSA (Body Surface Area) 16
2.1.3 PGA (Physician's Global Assessment) 16
2.1.4 DLQI (Dermatology Life Quality Index) 16
2.2 Abordagem terapêutica 16
2.2.1. Agentes tópicos 17
2.2.2 Fototerapia 21
2.2.3 Agentes sistêmicos 21
2.3 Estrutura da pele 24
2.3.1 Camadas da pele 25
2.3.2 Permeação cutânea 27
2.4 Nanoemulsões 28
2.5 *Erythrina mulungu* 30
3. OBJETIVOS 33
3.1 Objetivo geral 33
3.2 Objetivos específicos 33
4. MATERIAL E MÉTODOS 34
4.2 Desenvolvimento da formulação contendo fração butanólica de *Erythrina mulungu* 36
4.2.1 Estudo da solubilidade do extrato butanólico de *Erythrina mulungu* 36
4.2.2 Desenvolvimento da formulação 36
4.3 Caracterização físico-química da formulação contendo fração butanólica de *Erythrina mulungu* 38
4.3.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão 38
4.4 Avaliação da estabilidade da formulação 39
4.4.1 Teste de centrifugação 39
4.4.2 Ciclo gelo-degelo 39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 40
5.1 Obtenção da fração butanólica de *Erythrina mulungu* 40
5.2 Desenvolvimento da formulação 41
5.2.1 Estudo da solubilidade do extrato butanólico de *Erythrina mulungu* 42

5.2.2 Obtenção da formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica de 42
Erythrina mulungu 42
5.3 Caracterização da nanoemulsão 44
5.3.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão 44
5.4 Avaliação da estabilidade da nanoemulsão 45
5.4.1 Teste de centrifugação 45
5.4.2 Ciclo gelo-degelo 47
6. CONCLUSÃO 50
7. REFERÊNCIAS 51

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, que possui fortes predisposições autoimunes e genéticas, com variadas manifestações clínicas caracterizadas por lesões cutâneas avermelhadas, queratinizadas, escamosas e bem demarcadas. Segundo o Relatório Global sobre a Psoríase, a doença pode ocorrer em qualquer idade e acometer homens e mulheres. É uma das dermatoses mais comuns do mundo, afetando cerca de 2 a 5% da população mundial (MACHADO, 2020) e no Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, mais de 5 milhões de adultos sofrem de psoríase, o que corresponde a aproximadamente 1-3% da população (AMARANTE, M. S. de L. D.; SENA, 2020).

Apesar da causa inicial da psoríase ainda permanecer desconhecida, acredita-se que seja multifatorial, com vários componentes-chave, incluindo suscetibilidade genética, gatilhos ambientais em combinação com rompimento da barreira cutânea e disfunção imunológica (RAYCHAUDHURI, 2014).

A psoríase é uma doença incapacitante e traz muitos prejuízos na vida dos que vivem com ela, podendo impactar significativamente a saúde mental e autoestima, principalmente quando as lesões se encontram em regiões como as mãos, o rosto ou a área genital, estando associada a uma alta incidência de depressão com ideação suicida e outras morbidades (PHILIP, 2010; RAYCHAUDHURI, 2014).

O tratamento medicamentoso varia de acordo com a intensidade das lesões. Quando se apresentam de forma leve são tratadas topicamente com glicocorticosteroides, vitaminas e fototerapia. Quando se manifestam de forma moderada a grave são tratadas com terapias sistêmicas, fototerapia ou agentes biológicos. Tanto as terapias tópicas quanto as sistêmicas causam efeitos colaterais consideráveis como imunossupressão, hepatotoxicidade e insuficiência renal. A presença de comorbidades como artrite psoritíca também influencia na escolha do tratamento (RENDON, 2019; SCHAKEL, 2019). Além disso, um dos fármacos mais utilizados na terapia tópica apresenta diversas limitações

como, por exemplo, a baixa permeabilidade pela pele, em virtude das características lipofílicas da molécula, o que se torna uma desvantagem considerável na prática clínica já que reduz a eficácia terapêutica do fármaco no local alvo (BANGALE et al., 2012).

Muitos estudos têm sido direcionados ao desenvolvimento de novos veículos, bases e métodos de aplicação tópica que superem a barreira da pele, objetivando a otimização da eficácia clínica de inúmeros medicamentos e consequentemente melhores prognósticos (BHUTANI, 2012; TAKEDA et al. 1977). A utilização de sistemas de liberação de fármacos baseados em nanotecnologia é uma técnica que vem despertando o interesse por demonstrar resultados bastante promissores. As nanoemulsões (NE) são sistemas coloidais estabilizados entre si por um filme de tensoativo, sendo compostos por óleo e água. Em consequência de suas propriedades físico-químicas, esta tecnologia tem sido bem-sucedida em superar a barreira do estrato córneo, aumentando a biodisponibilidade e a permeabilidade do fármaco pela barreira da pele. Além disso, apresenta um baixo perfil de toxicidade, o que a torna um excelente veículo para fármacos de baixa permeabilidade (SINGH, 2013).

Os produtos naturais são considerados a fonte mais importante de novas substâncias bioativas para o desenvolvimento de fármacos. A natureza contempla uma enorme diversidade de organismos com potencial atividade biológica, sendo as plantas as principais espécies para estudo de fontes de novas substâncias bioativas. Estima-se que existam mais de 400 mil espécies de plantas no planeta, sendo grande parte dessas espécies pouco conhecidas ou estudadas (REIS, 2011; FELÍCIO, 2012). Aproximadamente 35% dos fármacos disponíveis no mercado global são de origem natural (OLIVEIRA, 2019; SOBRINHO; GUEDES-BRUNIL; CHRISTO, 2017).

Exemplos de fármacos desenvolvidos a partir de produtos naturais, introduzidos na terapêutica nos últimos anos, incluem alcalóides da vinca, taxóis e podofilotoxinas (ALVARENGA, 2014) usados como antitumorais; o temsirolimus para o tratamento da doença de Alzheimer (Jiang, 2014); os analgésicos dronabinol e cannabinol (Sanz *et al.,* 2014); o antimicrobiano tigeciclina (Crespo *et al.* 2014); os anti-inflamatórios melaneina dentre outros (Oliveira *et al*., 2014) e delfinidina (Hoss *et al.,* 2013).

A literatura científica lista diversos extratos vegetais e produtos naturais isolados de plantas com atividade anti-inflamatória relatadas em modelos *in vitro* e *in vivo*. Uma dessas espécies é a planta *Erythrina mulungu* e é encontrada principalmente na região central do Brasil e é conhecida popularmente como Mulungu. Possui diversas ações farmacológicas como, por exemplo, sedativa, hipotensiva por se tratar de uma espécie rica em alcaloides, flavonoides, entre outros compostos químicos presentes (Lorenzi & Matos, 2002).

Neste contexto, é proposto neste projeto desenvolver uma formulação contendo fração butanólica da espécie *Erytrina mulungu*,tendo como foco o tratamento da psoríase.

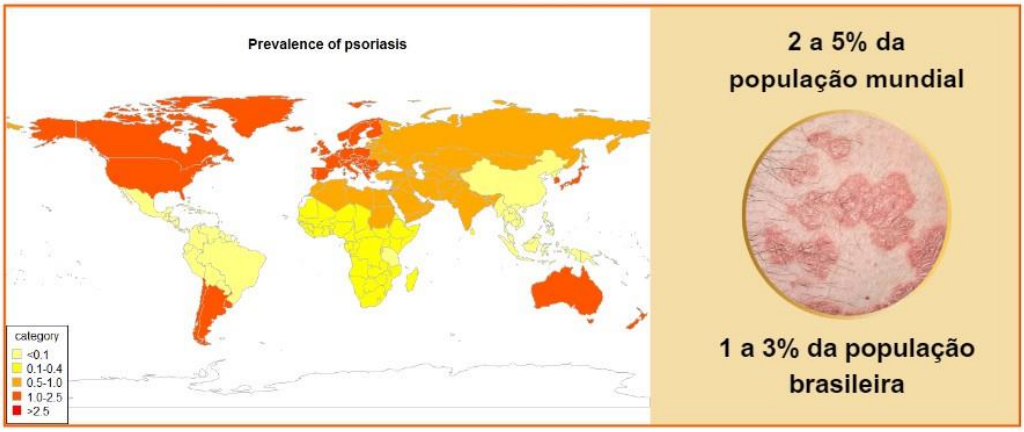
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Psoríase

Do grego "*psora"* = "sarna" ou "erupção cutânea", a Psoríase é uma doença da pele e articulações que, por muito tempo foi confundida com a hanseníase, sendo diferenciada somente em 1840. É uma patologia de forte caráter inflamatório, crônico, da pele e articulações, imuno-mediada, de base genética, com variadas manifestações clínicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

É uma doença associada a uma elevada carga psicológica e custos financeiros, assim como diminuição significativa da qualidade de vida dos doentes, principalmente quando as lesões se apresentam em áreas como mãos, braços e área genital (BOICO *et al*., 2022).

Figura 1 - Epidemiologia da Psoríase



Fonte: MANCHESTER, 2019

Estima-se que cerca de 60 milhões de pessoas convivem com a psoríase em todo o mundo, sendo mais prevalente nos países nórdicos, comparando-se a outras regiões do globo, como demonstrado na figura 1 (Atlas Global da Psoríase, 2023). A incidência da doença varia de acordo com a idade, sexo, localização geográfica e classe social (SANCLEMENTE, 2022).

A psoríase está frequentemente associada a múltiplas comorbidades como artrite psoriática, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial dislipidemia e doença de Crohn (PEREZ-CHADA et al. 2020), doenças neurológicas, psiquiátricas, asma, doenças renais, esclerose múltipla, ansiedade, doenças hepáticas, doença inflamatória intestinal, etc. (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

Várias alterações histopatológicas como hiperplasia epidérmica, perda da camada granular, alongamento regular das cristas epiteliais, espessamento da camada cornificada (hiperqueratose), infiltração de leucócitos diversos, aumento da vascularização na derme e hiperproliferação de queratinócitos caracterizam a psoríase e permitem diferenciá-la de outras doenças inflamatórias da pele. Além disso, a psoríase caracteriza-se por uma diferenciação e produção anormal de queratinócitos, que têm implicações na patogênese da doença, levando à diferenciação anormal e superexpressão da enzima transglutaminase I e de involucrina, promovendo a queratinização prematura e excessiva da formação do envelope córneo, observado nas lesões psoriáticas (ROCHA et al., 2022).

Ainda não se conhece o evento inicial que seja capaz de promover a formação das lesões psoriáticas. Alguns estudos apontam que em indivíduos predispostos, alguns estímulos externos como traumas, infecções, drogas, tabagismo e etilismo são capazes de induzir geneticamente o evento inicial da psoríase. A secreção de interferon-α e a produção de fator de necrose tumoral (TNF-α) por células do sistema imune inato e adaptativo são uns dos primeiros eventos que levam ao desenvolvimento das lesões psoriáticas. As células efetoras do sistema imune são ativadas pelo interferon-α produzido pelas células de Langherans, que por sua vez promovem a liberação de citocinas que alimentam a cascata da inflamação (ALMEIDA *et al.,* 2023).

Quando presente em altas concentrações o TNF-α promove o agravamento, devido ao aumento da renovação das células epidérmicas, resultando em um espessamento epidérmico marcante (acantose), com alongamento descendente e regular das cristas epidérmicas. Consequentemente, alguns estudos indicam que o TNF-α, seja um dos principais mediadores na patogênese da doença. A quantidade de TNF-α circulante é diretamente proporcional a intensidade e atividade da psoríase (García-Pérez et al., 2014).

Uma vez na derme, as células Th1 e T citotóxicas, liberam altas concentrações de Interferon gama INF-γ e TNF-α, indução de células de adesão intercelular 1 (ICAM-1) promovendo a indução de proteínas do MHC de classe II nos queratinócitos. O crescimento epidérmico é iniciado pelas células intradérmicas, que por sua vez iniciam a hiperproliferação de queratinócitos (CASTILHO *et al.,* 2021).

A psoríase pode se apresentar de diversas formas e intensidade. A mais comum é a psoríase em placas (figura 2), que se apresenta com mais frequência nos joelhos e cotovelos. Existe também a psoríase no couro cabeludo, que se apresenta em lesões no couro cabeludo que podem se estender até o rosto, pescoço e orelhas. Já a psoríase artropática provoca lesões nos dedos das mãos, dos pés e coluna vertebral. A psoríase gutata ou em gota é a forma menos comum e acomete com mais frequência crianças e adultos jovens. A psoríase pustulosa se apresenta em lesões bolhosas com pus, principalmente nas mãos e pés e a psoríase eritrodérmica se apresenta em uma lesão generalizada da pele e é consideravelmente grave e menos frequente (CARDOSO, 2017).

Figura 2 - Psoríase em placas

Fonte: PSORÍASE BRASIL, 2020

2.2 Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase

Atualmente existem mais de 50 métodos de avaliação da psoríase, entretanto, a grande maioria não apresenta validação adequada e não apresentam consenso entre si.

Dessa forma, não existe um consenso sobre qual o melhor instrumento a ser utilizado. A seguir, segue a descrição dos principais métodos utilizados, que podem ser utilizados isoladamente ou em associação (POLLO, 2020).

2.1.1 PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

O método PASI é o método mais utilizado para avaliação da psoríase, inclusive no Brasil. As lesões são observadas de acordo com: descamação, infiltração e eritema e cada item é classificado de acordo com a intensidade, variando de 1 a 4.

Cada fração do corpo acometida pela doença (cabeça, membros superiores, inferiores e tronco) é graduada de 0 a 6. Dessa forma, as características das lesões e a superfície da área é analisada por meio de uma fórmula que resulta em um *score* que varia de 0 a 72 pontos (MAZZOTTI, 2019).

2.1.2 BSA (Body Surface Area)

O método BSA considera a área das lesões de acordo com o número de “palmas das mãos” acometidas nos pacientes, assumindo que uma “palma da mão” reflete 15 do BSA. É considerado um método limitado por não avaliar a intensidade clínica das lesões e por levar a uma superestimação da extensão das áreas afetadas, principalmente em casos leves (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

2.1.3 PGA (Physician’s Global Assessment)

O método PGA avalia as lesões em uma escala de 0 a 6, quando, 0 = sem lesão, 1 = quase sem lesão, 2 = lesão leve, 3 = lesão variando entre leve a moderada, 4 = lesão moderada, 5 = lesão variando entre moderada a grade e 6 = lesão grave. Este método é considerado limitado já que não considera a extensão das lesões, mas somente a intensidade das mesmas. É um método simples, mas pouco sensível quando na presença de pequenas melhoras (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

2.1.4 DLQI (Dermatology Life Quality Index)

O método DLQI consiste na aplicação de um questionário composto por dez questões em que se avalia o impacto da doença sobre a qualidade de vida do paciente na semana anterior a aplicação do questionário. Os *scores* resultantes do questionário podem variar entre 0 a 30 e quanto maior o score, maior o impacto da doença maior é a repercussão de ordem psicológica, escolar, social ou profissional no paciente acometido (JORGE, 2021).

2.2 Abordagem terapêutica

A terapia contra a psoríase é determinada de acordo com a forma clínica da doença, a gravidade, o estado clínico do paciente, idade, sexo e condição socioeconômica (ARMSTRONG AW e READ C, 2020). Um ponto a ser considerado é o comprometimento

da qualidade de vida causado pelas lesões psoríticas, sobretudo aquelas localizadas nas mãos, região genital e face (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

Diversas opções para o tratamento da psoríase se encontram disponíveis, dentre elas os fármacos corticóides, análogos de vitamina D, fototerapia. Quadros clínicos leves podem ser tratados com terapia tópica, que também pode ser utilizada como adjuvante na terapia sistêmica, utilizada em quadros mais intensos, com grande número de lesões (PSORÍASE BRASIL, 2017; SBD, 2016). Já os quadros clínicos moderados a graves podem ser tratados com terapia sistêmica isolada ou em associação com terapia tópica (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

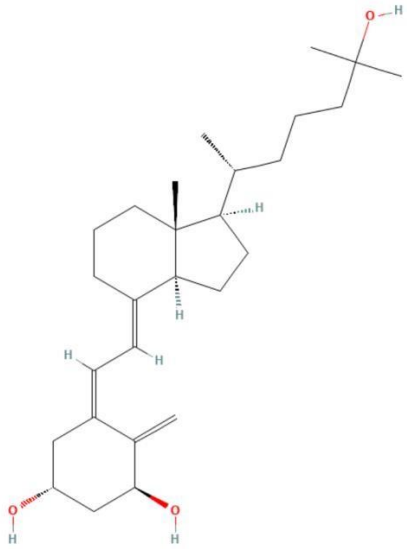
2.2.1. Agentes tópicos

Fármacos de administração tópica são os mais utilizados na terapia medicamentosa contra a psoríase, podendo ser utilizados no tratamento de pacientes com quadros leves e nas lesões recalcitrantes e em quadros de maior gravidade, em associações (SINGH et. al. 2016), (SBD,2020). Para estas situações os fármacos coticoides tópicos de potência média, análogos tópicos de vitamina D, foram relatados na literatura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) além dos ceratolíticos, emolientes, imunomoduladores, coaltar e antralina (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

2.2.1.1 Análogos de vitamina D

Fármacos análogos à vitamina D possuem a capacidade de inibir a proliferação celular, aumentar a diferenciação celular e modular os fatores imunológicos envolvidos na etiologia da doença (MUMOLI 2014). Por este motivo são indicados para o tratamento da psoríase em placa, com quadro clínico leve a moderado. Em psoríases graves, em que há grandes riscos de absorção sistêmica, calcipotriol e calcitriol, representado na figura 3, não devem ser utilizados (PINTO et al., 2021).

Figura 3 - Estrutura química do calcitriol

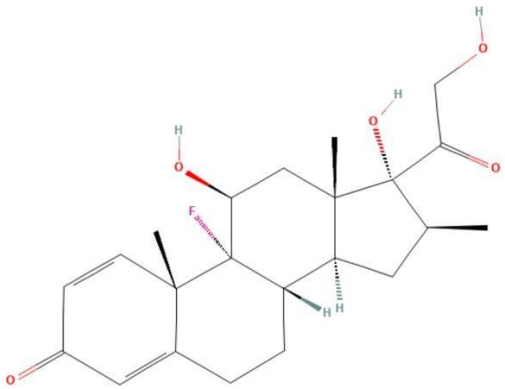


Fonte: PUBCHEM, 2023

2.2.1.2 Agentes Corticosteroides

Os fármacos corticosteroides tópicos são os mais utilizados no tratamento contra a psoríase.

Figura 4 - Estrutura química da Betametasona



Fonte: PUBCHEM, 2023

O Dipropionato de Betametasona (Figura 4) 0,05mg/g é um fármaco anti-Inflamatório esteroide sintético altamente utilizado no tratamento tópico da psoríase. É um agonista do receptor de glicocorticoide altamente potente que possui efeitos antiproliferativos, imunossupressores, vasoconstritores e anti-inflamatórios. Seu

mecanismo de ação se dá por meio da inibição da fosfolipase a2, pela expressão das lipocortinas a nível celular (SILVA et al., 2021). Essa inibição impede a síntese de ácido araquidônico e consequentemente a biossíntese de inúmeros compostos presentes na cascata da coagulação, como por exemplo: histaminas, prostaglandinas, quininas, sistema de complemento e leucotrienos (MACHADO *et al*., 2020).

O Dipropionato de Betametasona é indicado para o tratamento da psoríase leve a moderada e se encontra em diferentes formulações, como pomadas, espumas, cremes e loções (BANGALE et al., 2012; COLOMBO *et al.,* 2012).

O propionato de clobetasol e outro agente corticosteroide amplamente utilizado no tratamento da psoríase em diferentes formas farmacêuticas como creme, pomada e shampoo, em associação com outras terapias ou isoladamente (FELDMAN *et al.,* 2009).

Atualmente, é utilizado na forma de creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) e solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g) não ultrapassando a dose máxima semanal de 50 g (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PSORÍASE, 2021).

Apesar da alta eficácia e segurança na utilização de fármacos corticosteroides, essas substâncias podem promover alguns efeitos colaterais bem consideráveis, como o afinamento da pele e o aparecimento de estrias, além de favorecer a ocorrência de taquifilaxia, que é a redução da resposta frente a sucessivas doses do fármaco, reduzindo a eficácia do mesmo. Devido a isso, não deve ser utilizado por períodos superiores a duas semanas (MALIK et al. 2015). Entretanto, essa classe farmacológica apresenta limitações e desvantagens, como a baixa permeabilidade na pele, ficando retido no estrato córneo, reduzindo consideravelmente sua eficácia terapêutica no sítio alvo da ação. Uma das principais limitações é causada graças a função de barreira da pele, sendo essa estrutura uma das mais impermeáveis a substâncias exógenas do corpo humano. (BANGALE et al., 2012; COLOMBO et al., 2012).

2.2.1.3 Queratolíticos

Os fármacos queratolíticos mais utilizados são o ácido acetilsalicílico e a ureia, sendo esta última capaz de otimizar a penetração dos corticosteroides potencializando-os, além de reduzir a perda de água transepidérmica e melhorar a hidratação da pele.

O ácido acetilsalicílico é o agente queratolítico mais utilizado podendo ser utilizado em áreas mais espessas da pele como couro cabeludo e plantas dos pés.

Seu uso quando em associação com corticosteroides apresenta melhores resultados se comparado a utilização isolada de corticoide tópico, sendo necessário cautela frente ao risco de intoxicação (salicilismo) (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

2.2.1.4 Emolientes

Os agentes emolientes, como a vaselina podem ser utilizados em todos os quadros de psoríase. Melhoram prurido, fissuras e função cutânea, podendo ser utilizados de maneira individual ou em associação com corticoides tópicos. (FARIA,2020).

2.2.1.5 Imunomoduladores tópicos

A utilização destes fármacos como o adalimumabe injetável, na terapia contra a psoríase é *off label*. Entretanto, atuam inibindo a ação da calcineurina, que atua como um fator de transcrição para proteínas inflamatórias. Dessa forma, atuam inibindo a liberação de substâncias inflamatórias (FERRUCHI, 2023).

2.2.1.6 Coaltar e antralina

O coaltar é um derivado do alcatrão e seus mecanismos de ação permanecem desconhecidos. Entretanto, acredita-se que sua atuação se dá por meio da diminuição da proliferação dos queratinócitos, sendo este efeito potencializado quando em associação a radiação ultravioleta (método de *Goeckerman*) (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORIASE, 2020).

A antralina é uma substância sintética da arobina, derivada de uma árvore denominada araroba. Seu uso no tratamento da psoríase é limitado, podendo ser utilizado

em altas ou baixas concentrações, ou associada a radiação UVB, constituindo o método Ingram (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORIASE, 2020).

2.2.2 Fototerapia

É a terapia em que se utiliza raios ultravioleta do tipo UVA e UVB. Pode ser utilizada de forma tópica, sistêmica e em associação, seguindo-se critérios e normas de acordo com o paciente (frequência de utilização, dose, aderência etc.). Seu mecanismo de ação se faz por meio da atividade antiproliferativa, antiinflamatória e imunossupressora (DUARTE *et al.*, 2006). É utilizada como tratamento inicial em quadros moderados a graves e é capaz de atrasar em até um ano a necessidade de utilização de terapias sistêmicas, reduzindo, dessa forma, os custos para o sistema de saúde (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020; TORRES, 2021).

Apesar da fototerapia ser realizada em unidades de tratamento e requerer tempo e disponibilidade para as seções, esta modalidade de terapia contra a psoríase provoca menos efeitos adversos que os fármacos imunossupressores sistêmicos. Entretanto, em pacientes que fazem uso da fototerapia, podem ser observados inúmeros efeitos adversos como náuseas, fotossensibilidade, malignidade, etc. (TORRES, 2021).

2.2.3 Agentes sistêmicos

A terapia sistêmica é indicada para pacientes que apresentam quadros moderados a graves da doença, podendo ser realizada de forma isolada ou em associação. Para esta modalidade terapêutica estão inclusos os tratamentos de uso, tópico, oral, subcutâneo e intramuscular (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PSORÍASE, 2021).

2.2.3.1 Acitretina

A acitretina é um retinoide sintético e possui como metabólito secundário o etretinato, que é menos lipofílico e atua aumentando a diferenciação dos queratinócitos, normalizando a diferenciação, a mobilização de leucotrienos e neutrófilos para a epiderme. Utilizada por

via oral cápsulas de 10 e 25 mg isoladamente ou em conjunto com outas terapias (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PSORÍASE, 2021). Quando em combinação com a fototerapia, apresenta resultados superiores a ambos os tratamentos isolados. Entretanto, apresenta inúmeras interações medicamentosas e efeitos adversos (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

2.2.3.2 Ciclosporina

A ciclosporina (CSA) é um polipeptídio isolado do fungo *Beauveria nivea* que atua inibindo a calcineurina presente principalmente nos linfócitos T. Dessa forma, inibe a liberação de interleucina 2 (IL-2) pelas células T CD4+ ativadas. Atua em células como queratinócitos e mastócitos inibindo a produção de interferons, fator de necrose tumoral nos queratinócitos e células endoteliais, reduzindo assim, a inflamação (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

A CSA é eficaz em todos os quadros de psoríase, entretanto, sua utilização deve ser reservada para quadros moderados a graves, em que houve falha em pelo menos uma terapia sistêmica (acitretina, metotrexato, fototerapia). Seu uso deve ser mantido sob controle clínico e até o controle do quadro com fototerapia, abreviando a sobreposição das terapias pelo menor período possível devido ao grande risco de malignidade. Além disso, possui como efeitos adversos a elevação dos níveis pressóricos e desequilíbrio hidroeletrolítico, hiperlipidemia, entre outros (BRANDÃO, 2022).

2.2.3.3 Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um fármaco análogo ao ácido fólico que atua inibindo de forma competitiva a síntese de purina e timidina por meio da ligação à dihidrofolato redutase. É um fármaco quimioterápico que atua especificamente na fase S (fase de síntese) do ciclo celular, fator este que explica sua forte atuação sobre os queratinócitos em rápida divisão. (BERNARDES, 2020).

O MTX também atua como um fármaco anti-inflamatório e imunomodulador reduzindo a produção de interleucina 1 (IL-1) e diminuindo a concentração de células de Langherhans na epiderme (MARTINS; ARRUDA, 2004). Sua absorção por via oral equivale a sua administração pela via cutânea e intramuscular na dose de até 15 mg. Pode ser utilizado de maneira isolada bem como em associação com outras modalidades terapêuticas (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

Como efeitos adversos apresenta pancitopenia, intolerância gastrointestinal, ginecomastia, alteração de enzimas hepáticas e como manifestações clínicas de toxicidade apresenta ulcerações das placas psoriáticas, diarreia etc.É abortivo, mas não teratogênico (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

2.2.3.4 Imunobiológicos sistêmicos

Os fármacos imunobiológicos são compostos biológicos formados por moléculas proteicas combinadas de organismos vivos como bactérias, anticorpos monoclonais, por meio de engenharia genética, que atuam inibindo ou bloqueando de forma benéfica a resposta inflamatória, através de ligação com receptores específicos (CARREIRA et al., 2013; QUEMEL et al., 2021; SILVEIRA; COUTINHO; SOBRINHO, 2020).

Estes fármacos são divididos em primeira e segunda geração, sendo que, os fármacos de primeira geração são aqueles em que possuem proteínas recombinantes que mimetizam as proteínas endógenas do organismo humano. Já os de segunda geração são aqueles que sofreram alterações na sequência de seus aminoácidos a fim de se tornarem semelhantes as do organismo humano, por meio da biotecnologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020). São eles, Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Certolizumabe, Pegol, Ustequinumabe, Secuquinumabe, xequizumabe Guselcumabe e Risanquizumabe (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

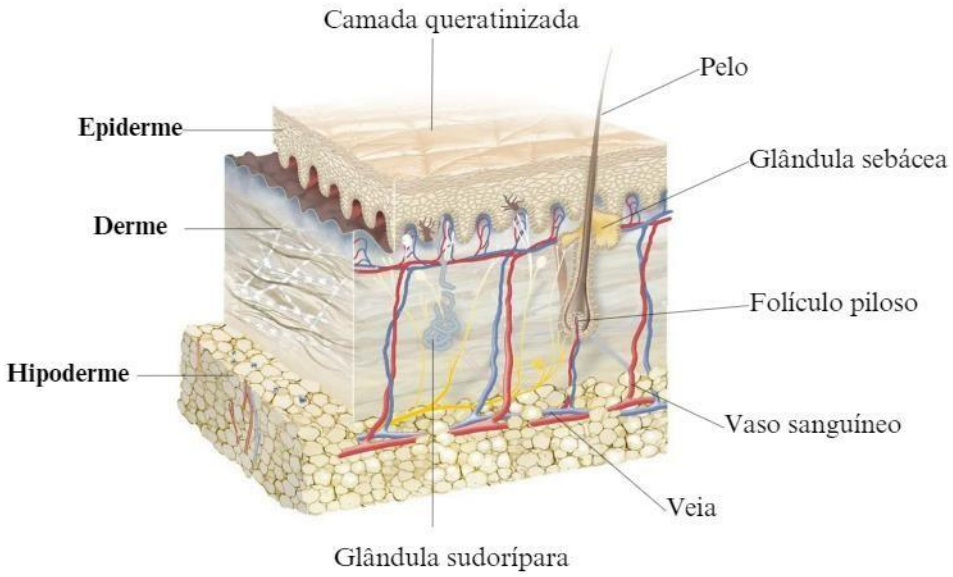
Sendo assim, os fármacos imunobiológicos são a última escolha para o tratamento da psoríase grave**,**sendo este um algoritmo de tratamento proposto no Consenso Brasileiro de Psoríase de 2020.

Dessa forma, os tratamentos atualmente utilizados possibilitam a regressão das lesões, entretanto, favorecem a ocorrência de intensos efeitos adversos, como por exemplo, nefrotoxicidade, desenvolvimento de diabetes e câncer, o que impacta negativamente o estado de saúde dos pacientes acometidos pela psoríase, sobretudo aqueles que apresentam quadros moderados a graves. Além disso, os tratamentos tópicos apresentam limitações como a baixa permeabilidade pela pele, o que impossibilita a chegada do fármaco no local alvo, reduzindo sua eficácia e isto se dá devido à forte resistência fisiológica da pele, que é o maior órgão do corpo humano, frente a substâncias exógenas (COLOMBO et al., 2012; BANGALE et al., 2012).

2.3 Estrutura da pele

A pele é o maior e mais complexo órgão do corpo humano e apresenta múltiplas funções comoa proteção do organismo frente a compostos exógenos físicos e químicos, termorregulação e interação altamente seletiva com o ambiente. Constitui cerca de 15% do peso corporal e é composta, principalmente, por três camadas denominadas derme, epiderme e hipoderme que se encontram inter-relacionadas entre si (MCGRATH, 2017; TOBIN, 2017; BARBOSA, 2011).

Figura 5 - Estrutura da pele



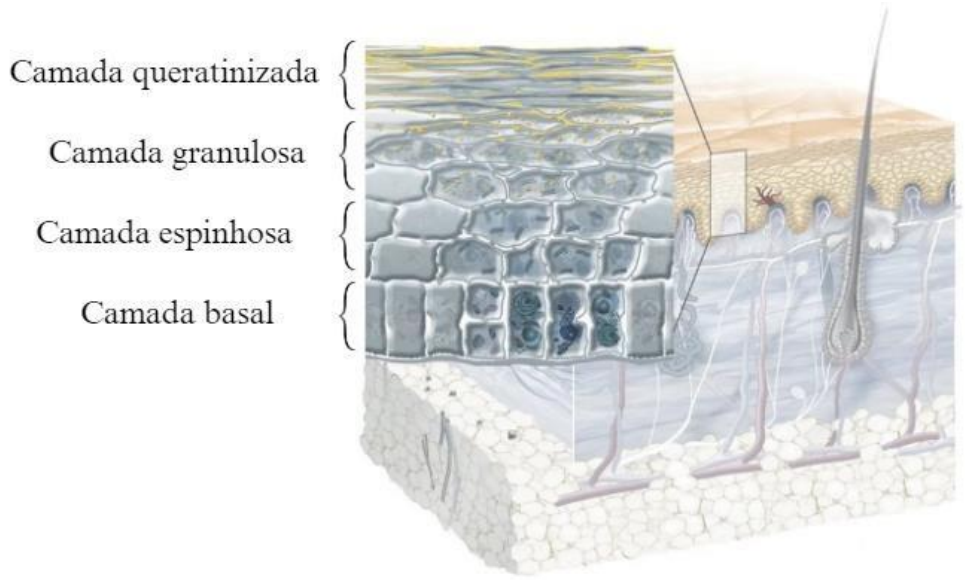
Fonte: Adaptado de “Eucerin – Estruturas e funções da pele”, 2023

2.3.1 Camadas da pele

A epiderme é a camada mais externa da pele e varia de espessura ao longo do corpo, sendo mais espessa nas palmas das mãos e pés e mais fina nas pálpebras. Esta primeira camada exerce importante função de barreira física em conjunto com a camada mais inferior, a derme, que é mais espessa, rica em terminações nervosas e glândulas (sudoríparas e sebáceas), além de ser altamente vascularizada. Está ligada diretamente a hipoderme ou tecido conjuntivo subcutâneo, que abrigada nervos e vasos maiores e está diretamente ligada a termorregulação do organismo como um todo (BARONI et al., 2012; WELLER et al., 2008).

A epiderme é a camada mais superficial da pele, é avascular e é composta por epitélio escamoso, majoritariamente integrado por queratinócitos que se diferenciam para formar as quatro subcamadas que compõem a derme: camada córnea, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal, como ilustrado na figura 6 (ALVES, 2019).

Figura 6 - Camadas da epiderme



Fonte: Adaptado de “Eucerin – Estruturas e funções da pele”, 2023

A camada basal ou germinativa é a mais interna e separa a epiderme da derme. É responsável pelo revestimento da pele e possui moderada permeabilidade (ALVES, 2019). É composta por epitélio estratificado pavimentoso. Já as duas camadas intermediárias são compostas por células vivas e nucleadas que se diferenciam, perdem o núcleo e suas organelas se dissolvem, se tornando impermeáveis em razão de sua camada hiper queratinizada, a chamada camada córnea (BORGES, 2010). Esta camada é a primeira barreira por agentes externos e é altamente lipídica e é esta a primeira barreira frente a penetração de fármacos pela pele (BARONI, 2010).

Esta maturação do queratinócito desde a camada basal até a camada córnea ocorre normalmente em um intervalo que varia entre 15 e 30 dias. Já em pacientes que apresentam lesões psoriásicas, em que há um quadro de hiperproliferação, este período é encurtado, podendo chegar até 4 dias (ALVES, 2019).

A derme é a camada de sustentação da pele e está localizada mais abaixo da derme. É composta basicamente por elastina, que garante sustentação e flexibilidade, colágeno e ácido hialurônico, onde estão localizados os fibroblastos, que são células mais abundantes nesta camada e responsáveis pela produção de colágeno. Possui também vasos de menor calibre e nervos (SHIMIZU, 2016). A derme também é subdividida em subcamadas: a camada papilar, formada por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizada e que está em contato direto com a derme reticular, composta por tecido conjuntivo denso (BARONI *et al.,* 2012; SILVA, 2019).

Já a hipoderme está diretamente ligada à derme e é a camada mais interna da pele. É composta basicamente por tecido adiposo. Atua como uma reserva energética e como uma manta térmica. Atua também como uma barreira protetora frente a traumas físicos, além de permitir certo deslizamento entre a derme e os órgãos (MCGRATH, 2017; CESTARI, 2018).

Para que o fármaco administrado por via tópica atinja o seu sítio alvo, é necessário que este seja capaz de permear pelas camadas da pele por meio de mecanismos capazes de carrear o princípio ativo.

2.3.2 Permeação cutânea

A permeação de fármacos administrados por via tópica pelo EC pode ocorrer por três vias, sendo elas, por via transepidérmica, por meio da interação do fármaco com aos corneócitos; via anexos cutâneos como ductos de suor, glândulas sebáceas e sudoríparas e por via intercelular, por meio da interação do fármaco com a matriz (RUBELO, 2023). O fármaco poderá utilizar-se de uma ou mais vias a depender de suas características físico-químicas (TELES, 2023).

A utilização de terapias tópicas fornece diversas vantagens como a proteção do fármaco frente ao metabolismo de primeira passagem e alterações gastrointestinais, a facilidade de aplicação pelo paciente em conjunto com a variabilidade de aplicação considerando a extensibilidade da pele e possibilidade de rápida interrupção do tratamento frente a possíveis intercorrências (LOPES, 2018).

Apesar das múltiplas camadas existentes na pele, a eficácia de uma formulação de uso tópico dependerá de como suas partículas permearão pelo estrato córneo (EC).Por sua vez, o estrato córneo é a camada mais externa da pele e rica em lipídeos e proteínas, possuindo baixo teor hídrico comparando-se a camadas mais profundas, o que lhe confere certa impermeabilidade, se tornando assim, uma etapa limitante a utilização de formulações por via tópica, o que exige do fármaco uma série de propriedades físico-químicas, o que acaba restringindo grande número de potenciais moléculas (ROSADO; GIMMIER, 2012).

Dessa forma, a fim de se romper as barreiras exercidas pelo EC para a efetiva permeação dos fármacos, podem ser utilizados diversos mecanismos tanto físicos, que são capazes de romper temporariamente a barreira da pele quanto químicos, que se utilizam de diversos mecanismos, entre eles a modificação da permeação química (AGATEMOR, 2028).

Outro método disponível para o aumento da biodisponibilidade do fármaco em seu sítio alvo é a diminuição do tamanho de partícula do mesmo por meio das nanoemulsões.

2.4 Nanoemulsões

Os tratamentos farmacológicos tópicos são terapias de primeira linha contra as lesões psoriásicas devido à segurança e praticidade de administração. Entretanto, tratamentos convencionais com cremes, pomadas e loções demonstram baixa permeabilidade através da pele evidenciando uma considerável limitação frente a este modelo terapêutico na prática clínica, reduzindo a eficácia do fármaco no tecido alvo (Kumar *et al.,* 2019). Objetivando a superação dessas limitações as nanoemulsões se tornaram um importante objeto de interesse nas aplicações farmacológicas tópicas graças a resultados promissores para o tratamento de muitas disfunções farmacológicas (BANGALE *et al*., 2012).

A nanoemulsão é uma tecnologia caracterizada pela dispersão de óleo e água por meio de tensoativos, no qual os tamanhos das partículas são inferiores a 500 nm. Quando se encontra de forma estável, com quantidade reduzida de tensoativos, partículas com tamanho inferior a 500 nm são consideradas nanoemulsão (ROSSA *et al*., 2019). Esta característica de tamanho das gotículas nanométricas possibilita que os compostos químicos incorporados nas nanoemulsões sejam carreados ao longo das camadas da pele devido as limitantes características deste tecido e este é um dos fatores que fazem com que as nanoemulsões sejam formulações de tão grande importância na aplicação e desenvolvimento de modalidades terapêuticas utilizando este tipo de formulação (XAVIER & SANTOS *et al*., 2022).

Além disso, as nanoemulsões também apresentam vantagens quanto a possibilidade de proteção do fármaco frente as instabilidades do organismo, mantendo seus níveis constantes, obtenção de estabilidade cinética, liberação controlada do fármaco, características organolépticas favoráveis, aumento da absorção, penetração e biodisponibilidade do fármaco carreado (PORTO *et al.,* 2020).

As nanoemulsões podem ser classificadas em água em óleo (A/O) e óleo em água (O/A). Nas nanoemulsões O/A as gotículas de óleo estão dispersas em uma fase contínua de água, enquanto nas emulsões A/O as gotículas de água estão dispersas em uma fase contínua de óleo. Existem também as emulsões múltiplas, compostas por óleo em água em óleo (O/A/O) e água em óleo em água (A/O/A), que geralmente são utilizadas em

formulações de liberação controlada ou retardada (CALLENDER, 2017). Estes sistemas apresentam diversas vantagens relacionadas a administração tópica de fármacos. Algumas dessas vantagens se dão pela baixa toxicidade e consequente menor irritação da pele, maior controle do tamanho das partículas, maior estabilidade e dissolução de fármacos com maior caráter lipofílico, além de promover a viscoelasticidade e hidratação da pele. A administração tópica de fármacos proporciona maior conforto e praticidade para o paciente, auxiliando em uma maior adesão ao tratamento (TADIVEE, 2012; ROSEN & KUNJAPPU, 2012).

Sendo as nanoemulsões sistemas termodinamicamente instáveis, as formas de preparação possuem grande relevância na estabilidade da formulação. Os métodos de preparo podem ser classificados em duas categorias: métodos de baixa energia, onde a emulsificação ocorre pela alteração da própria energia química dos componentes do sistema – como a emulsificação espontânea e em métodos de alta energia, em que há necessidade de um aparelho tecnológico, como o ultrassom (PORTO *et al.,* 2020).

Nos métodos de alta energia, as forças mecânicas quebram as gotículas em nanogotículas. O tamanho das partículas é inversamente proporcional a força atribuída, ou seja, quanto maior a energia, menor será a gotícula (GONÇALVES *et al*., 2018). Um dos métodos preferíveis na alta energia é o de emulsificação ultrassônica, no qual o aparelho promove a emulsificação pelo processo de cavitação acústica que é um fenômeno de formação e colapso de microbolhas, causadas pelas oscilações de pressão geradas pelas ondas acústicas. As nanogotículas são formadas por meio da turbulência causada pelo colapso das microbolhas. Devido a essas características, o tamanho das nanopartículas pode ser alterado por meio da variação do volume de processamento, tempo de sonicação e amplitude acústica (LI et al., 2017). Outra vantagem do método de alta energia se dá pela menor necessidade de tensoativos, reduzindo dessa forma, os custos de produção, a interferência de aromas e sabores (associados aos tensoativos) bem como a tendência a formação de espuma (BOTELHO et al., 2018).

Já os métodos de baixa energia apresentam a vantagem de não necessitarem de equipamentos sofisticados, sendo possível a obtenção das nanopartículas por meio de uma simples agitação. Entretanto, esta técnica pode necessitar de maiores quantidades

de tensoativos na formulação a fim de se obter o produto desejado (SOLANS, 2012). O método de emulsificação espontânea é o principal exemplo de um método de baixa energia, na qual a fase orgânica composta pelo tensoativo lipofílico e o óleo é injetada na fase aquosa, composta por tensoativo hidrofílico e água, sob agitação magnética constante (SOLANS et al., 2005; TADROS et al., 2004).

Os tensoativos são substâncias anfifílicas, ou seja, possuem uma região de maior afinidade por solventes hidrofílicos e outra região com maior afinidade por solventes lipofílicos. Dessa forma, atuam reduzindo a tensão interfacial do sistema, formando um filme em torno dos glóbulos da fase interna com características esféricas e eletrostáticas (PORTO *et al.,* 2020).

Tendo em vista todas as vantagens apresentadas pelas nanoemulsões, estudos apresentaram melhores resultados na administração tópica *in vitro* e *in vivo* na permeação transdérmica de fármacos antipsoriásicos, comparando-se às formulações convencionais, como as pomadas e cremes, aumentando assim a eficácia dos tratamentos propostos (ZHANG *et al*., 2011).

Utilizando-se desta nova tecnologia,as nanoemulsões foram utilizadas nesse trabalho para incorporar a fração butanólica de *Erythrina mulungu,* que em estudos anteriores realizados em nosso grupo de pesquisa demonstraram atividades antiinflamatórias. Afim de se obter uma melhor permeação através da pele pelo composto ativo, alcançando os anexos cutâneos e assim, apresentar uma alternativa terapêutica mais eficaz e com menores efeitos colaterais em comparação às formulações convencionais**.**

2.5 *Erythrina mulungu*

O termo planta medicinal é utilizado para designar toda e qualquer espécie, cultivada ou não, que é utilizada para fins terapêuticos (ANVISA, 2010). A utilização de plantas medicinais com finalidade terapêutica é uma prática comum e antiga (VEIGA JUNIOR et al., 2005; FEIJÓ *et al.*, 2012), sendo que as primeiras referências escritas sobre este fim

datam de 2.800 a.c (CZELUSNIAK *et al.*, 2012). Plantas e extratos vegetais constituíam até o século XIX o principal recurso terapêutico (REIS *et al.,* 2007).

O Brasil apresenta uma rica biodiversidade natural, incluindo importantes espécies vegetais detendo cerca de 1/3 de espécies medicinais conhecidas, o que proporciona ao país um grande potencial para pesquisas em produtos medicinais, incluindo espécies vegetais (BELLA CRUZ *et al.,* 2011). Muitas espécies nativas brasileiras são empregadas em terapias a partir dos conhecimentos desenvolvidos pelas comunidades indígenas (SHERNCKEL, 2007).

A *E. mulungu* (figura 7) é uma planta nativa do Brasil e ocorre predominantemente na região sudeste do país (REFLORA, 2013). O *Erythrina* vem do grego *"erythros",* que significa vermelho, em alusão à cor das flores de diversas espécies deste gênero. É uma planta arbórea, que pode chegar em uma altura entre 10 e 14m e tronco com 40 a 50 cm de diâmetro (LORENZI, 1992). Perde a folhagem e sem seguida floresce entre os meses de julho a setembro. As flores possuem coloração vermelho-vivo em cacho, folhas compostas, trifoliadas e grandes (em média atingem 12cm) (SCHLEIER; QUIRINO; RAHME, 2016).

Figura 7 - Exemplar de *Erythrina mulungu*

Fonte: FITOTERAPIA BRASIL, 2018

É conhecida popularmente por mulungu, amansa-senhor, bico-de-papagaio, entre outros nomes (FEITOSA et al., 2012)

O interesse pelas propriedades dessa planta é de longa data, já que a mesma se encontra descrita na primeira edição da Farmacopeia Brasileira, que entrou em vigor através do Decreto n° 17.509, de 4 de novembro de 1926. Este documento apresenta a descrição macro e microscópica das cascas da planta, bem como prova de identificação da presença de alcaloides, controle de impurezas e avaliação de sua atividade biológica. Esta avaliação refere-se a um ensaio de letalidade em camundongos.

Diversos estudos permitiram a identificação de substâncias como alcaloides, flavonoides, terpenos, além de inúmeros outros grupos de metabólitos (SARRAGIOTO & MARSAIOLI, 1981; NKENGFACK et al., 1994; GARCÍA-MATEOS, SOTO-HERNANDEZ & KELLY, 1998; FLAUSINO et al., 2007). Mais recentemente, Feitosa e colaboradores (2012), relataram a presença de erisotrina, eritratidina, eritratidinona, seu epímero e hidroxi derivado nas cascas de material adquirido de fornecedor nacional.

Em alguns estudos diversos alcaloides presentes na planta demonstraram efeitos hipotensores, anticonvulsivantes, antioxidantes, hipnótica, anti-inflamatória e analgésica (GARCÍA-MATEOS, SOTO-HERNANDEZ & KELLY, 1998; ONUSIC et 26 al., 2003; MARCHIORO et al., 2005; FLAUSINO et al., 2007; VASCONCELLOS et al., 2003 e 2007; RAUPP et al., 2008).

Na medicina popular, as flores e cascas da planta são utilizadas no tratamento da asma, tosse de fundo nervoso, insônia, calmante, entre outras (SARRAGIOTTO, LEITÃOFILHO & MARSAIOLI, 1981; ONUSIC et al., 2003; PEREIRA & MACHADO, 2008). Entretanto, a utilização para fins medicinais por pessoas leigas sem prévio acompanhamento farmacêutico ou médico não é recomendada, sobretudo em pessoas com insuficiência cardíaca, principalmente das sementes que possuem altos níveis de alcaloides, podendo atingir níveis altamente tóxicos (SCHLEIER;QUIRINO; RAHME, 2016).

Figura 8 - Exemplar da árvore de *Erythrina mulungu.*

Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA, 2019

Neste contexto, diante de todos os resultados apresentados sobre os compostos presentes na espécie *E. mulungu* é proposto neste projeto desenvolver formulações de nanoemulsão contendo frações da espécie *E.mulungu*, tendo como foco o tratamento da psoríase.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver a formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica das cascas de *E. Mulungu*

3.2 Objetivos específicos

- Realizar a obtenção da fração butanólica do extrato de *E.mulungu* por partição líquido-líquido;
- Desenvolver a formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica das cascas de *E.mulungu;*

- Caracterizar a nanoemulsão de *Erythrina mulungu;*
- Avaliar a estabilidade da formulação.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Obtenção da fração butanólica

4.1.1 Obtenção do extrato etanólico

Para a obtenção da fração butanólica o extrato etanólico bruto foi previamente preparado em laboratório e submetido, a uma extração por partição líquido-líquido em que se utiliza solventes de crescente polaridade.

O pó das cascas do caule da espécie *Erythrina mulungu*. (Lote ALL 068279) foram adquiridos em laboratório especializado na venda de insumos fitoterápicos farmacêuticos All Chemistry Produtos Naturais & Farmacêuticos no mês de agosto de 2018. O material vegetal foi estabilizado por secagem e pulverizado. Em seguida, foi submetido ao método extrativo por percolação para a obtenção do extrato etanólico bruto (EEB).

Para o processo de extração, foram pesados 8 gramas de material vegetal em um béquer de 250,0 mL juntamente com 100 mL de etanol 96°GL e deixado em repouso por 4 horas. Em seguida, a mistura foi transferida para um percolador e deixada em repouso por 24h. Após, o percolado foi recolhido de 5 em 5 dias e o solvente reposto, por três semanas. Por meio de um funil de vidro contendo algodão, o percolado foi filtrado e transferido para um balão volumétrico e submetido a concentração por meio de um evaporador rotativo (T=40°C) (Fisatom). O restante do etanol remanescente foi evaporado em estufa de circulação de ar (Fanem) a 30°C, até a completa evaporação. O extrato etanólico só foi considerado seco após três pesagens consecutivas sem variação do peso. Em seguida, foi armazenado em dessecador de vidro contendo sílica gel até a realização das extrações posteriores.

4.1.2 Obtenção da fração butanólica de *Erythrina mulungu*

Inicialmente, foram pesados 8 gramas do extrato etanólico bruto preparado previamente no laboratório, em béquer de 250 mL. O EEB foi solubilizado em MeOH/H2O (9:1, v/v) em banho de ultrassom. A solução foi submetida a uma extração líquido-líquido por meio de solventes orgânicos seguindo uma ordem crescente de polaridade, como será descrita a seguir.

A solução completamente solubilizada em banho ultrassônico foi transferida para um funil de separação de 250 mL, em seguida foram adicionados 50 mL de hexano (C_6H_6) a solução com seguinte agitação suave. O funil foi deixado em repouso para a completa separação de fases. A fração hexânica foi recolhida em um *erlenmeyer* e 50 mL de hexano foram adicionados a fração aquosa presente no funil. Este processo foi repetido por mais quatro vezes.

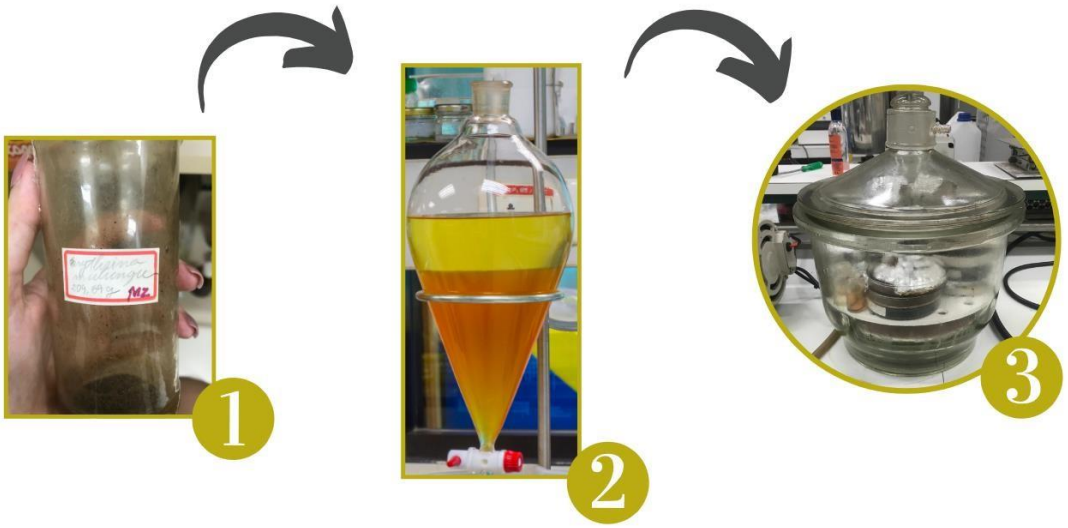
Em seguida, foram adicionados ao funil de separação 50 mL diclorometano (CH_2Cl_2) com seguinte agitação suave do funil. Após esse processo, o funil foi deixado em repouso para a completa separação de fases, a fração diclorometânica foi recolhida e este processo foi repetido por mais quatro vezes.

À fração aquosa presente no funil foram adicionados 50 mL de acetato de etila, com seguinte agitação suave. O funil foi deixado em repouso para a completa separação de fases, a fração em acetato de etila foi posteriormente recolhida e o processo foi repetido por mais quatro vezes.

Após o último recolhimento da fração em acetato de etila, foram adicionados à fração aquosa remanescente no funil 50 mL de n-butanol. Posteriormente, o funil foi submetido a suave agitação e em seguida, repouso para a separação de fases. A fração butanólica foi recolhida e o processo foi repetido por quatro vezes. A fração butanólica foi concentrada por meio do evaporador rotativo (Fisatom) à temperatura de 40°C, para a redução do volume dos solventes. O restante do solvente foi evaporado em estufa a 30°C, até a completa evaporação, obtendo-se o extrato seco, que só foi considerado seco após três pesagens consecutivas sem diferença de peso.

O extrato butanólico foi armazenado em dessecador de vidro contendo sílica gel até a utilização para a produção das nanoemulsões.

Figura 9 - Processo de obtenção da fração butanólica de *Erythrina mulungu.*



Processo de produção do extrato butanólico de *Erythrina mulungu. 1 – Obtenção do extrato bruto; 2- Extração da fração butanólica; 3- Processo de secagem da fração por meio do desumidificador*

4.2 Desenvolvimento da formulação contendo fração butanólica de *Erythrina mulungu*

4.2.1 Estudo da solubilidade do extrato butanólico de *Erythrina mulungu*

Para a realização do estudo da solubilidade do extrato butanólico obtido por extração líquido-líquido, utilizou-se a metodologia empregada por Tran et al. 2014, com alterações, utilizando os seguintes solventes: dimetilsulfóxido (DMSO), Polietilenoglicol 400 (PEG4000), Crill (*Hydrogenated Castor Oil)* e Croduret (éster sorbitano) nas concentrações de 2%, 3% e 4% em temperatura ambiente, com 0,10g de extrato, sendo o valor da quantidade de
DMSO calculado sob a concentração final da formulação, não ultrapassando 200 microlitros. As avaliações da solubilidade do extrato nos solventes foram realizadas por meio da observação a olho nu.

4.2.2 Desenvolvimento da formulação

A formulação de escolha para este trabalho foi a nanoemulsão devido às características apresentadas pelo extrato e pelos excipientes. Para o preparo da

nanoemulsão foram utilizados Croduret (*Hydrogenated Castor Oil*), Crill (éster de sorbitano), dimetilsulfóxido (DMSO) e água ultrapura (mili-Q).

Tabela 1 - Formulações desenvolvidas no experimento

FORMULAÇÃO	CRILL	CRODURET	ÓLEO	DMSO	Fr. BuOH	ÁGUA DEIONIZADA
1	5,%	5,0%	10%	1%	0,50%	Q.S.P 20,0g
2	7,%	2,5%	10%	1%	0,50%	Q.S.P 20,0g
3	2,5%	7,5%	10%	1%	0,50%	Q.S.P 20,0g
4	7,0%	3,0%	10%	1%	0,50%	Q.S.P 20,0g
5	8,0%	2,0%	10%	1%	0,50%	Q.S.P 20,0g
6	6,0%	4,0%	10%	1%	0,50%	Q.S.P 20,0g

Após testadas as concentrações, a dispersão e a solubilização da fração butanólica, a formulação foi preparada em duas etapas. A primeira consistiu na solubilização da fração butanólica em DMSO. A fração butanólica foi transferida para tubo cônico de 1,5 mL previamente identificados e pesados em balança analítica, totalizando 0,100g de extrato.

Em seguida, a fração oleosa composta por Croduret, Crill e óleo, foi aquecida em banho maria por meio de uma manta aquecedora (T= 60 °C) sob constante agitação. Após a completa fusão da fração lipídica da nanoemulsão, a fração butanólica foi transferida para a fase oleosa. Seguidamente, a fração aquosa composta por água deionizada foi vertida gota a gota lentamente á fase oleosa, sob aquecimento, não ultrapassando 60 °C, a fim de se manter as propriedades do extrato, como consta na figura 10.

Figura 10 - Sistema utilizado para a produção das formulações de nanoemulsão contendo *E. mulungu.*

Após a solubilização e completa mistura de todos os componentes, o aquecimento foi desligado e a formulação foi mantida em constante agitação (Fisaton®, Modelo 713) até o resfriamento a temperatura ambiente.

4.3 Caracterização físico-química da formulação contendo fração butanólica de *Erythrina mulungu*

4.3.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão

O tamanho das partículas e o índice de polidispersão das nanopartículas foram avaliados pelo método *Dynamic Light Scattering (DLS), pelo aparelho* Zetasizer Malvern modelo PN3702, representado pela figura 11. O potencial zeta foi medido de acordo com a técnica de microeletroforese associada à anemometria do laser doppler pelo equipamento Zetasizer Nano Z00s+ (Malvern Instruments, UK). As análises foram realizadas 24 horas, 7 e 14 dias após a produção das formulações em triplicata, após diluição das amostras (1:100) com água ultrapura, à temperatura de 25 °C. Os dados foram expressos como a média ± desvio padrão (SANTOS *et al.,* 2017).

Figura 11 - Aparelho Zetasizer Malvern PN3702

Fonte: CNSI LAB MANAGEMENT SYSTEM, 2024

4.4 Avaliação da estabilidade da formulação

4.4.1 Teste de centrifugação

O teste de centrifugação possui o intuito de se avaliar a estabilidade da formulação. O teste foi realizado 24h após a produção das formulações a fim de se garantir que não houve separação de fases dentro deste período. Para a execução do teste, foi realizada a centrifugação 3g de amostra, em triplicata, por 30 minutos, a 3000 rpm, sob temperatura de 25 °C.

Após a realização do teste deve ser observado a presença de mudanças na coloração, oxidação ou separação de fases. Se detectada a presença de quaisquer alterações, indica que houve instabilidades na formulação que devem ser corrigidas (SCHORRO *et al.,* 2021).

4.4.2 Ciclo gelo-degelo

Após o teste de centrifugação, as amostras que não apresentaram alterações que indicassem instabilidade, foram submetidas ao teste de estresse térmico, que consiste em submeter as amostras em ciclos de aquecimento e resfriamento por meio da utilização de estufa e geladeira, em temperaturas que variam de 40°C a ± 2°C em estufa e -5°C ± -2°C em geladeira, em 3 ciclos de 7 dias (OTHMER, 1979) (RADICCHI et al., 2020).

Ao final de cada ciclo, realizou-se a avaliação das características organolépticas das formulações em comparação com a amostra controle, que não passou pelos testes de estresse térmico. Após as análises, as amostras foram classificadas em m I: sem identificação de separação de fases, II: leve separação de fases, III: notável separação de fases, IV: produto com menos que 50% de separação de fases e V: produto com mais de 50% de separação de fases (OTHMER, 1979).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção da fração butanólica de *Erythrina mulungu*

Atualmente existem inúmeras técnicas para a extração de substâncias bioativas de materiais vegetais que envolvem diversos solventes e formas extrativas como percolação, decocção, hidrodestilação, entre outras técnicas extrativas (GOMES *et al.*, 2020).

Estudos recentes realizados em nosso grupo de pesquisa demonstraram considerável atividade antioxidante em frações butanólicas de *Erythrina mulungu,* o que justifica a escolha desta fração para a produção de formulação contendo a mesma como potencial terapia para a psoríase.

Para a obtenção da fração butanólica a partir do extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu* foi utilizada a técnica de extração líquido-líquido por solventes de crescente polaridade, em que se realiza a extração sequencial de flavonoides, fenóis e alcaloides (HE *et al.*, 2020). EEB foi solubilizado em uma solução de metanol e água MeOH/H2O (9:1, v/v) em banho de ultrassom até a completa solubilização. Em seguida, o extrato solubilizado foi submetido a extração líquido-líquido com diferentes solventes em ordem crescente polaridade. Sendo assim, iniciou-se a extração com solventes como hexano, seguida de leve agitação ao funil com posterior repouso para a completa separação de fases. Posteriormente, recolheu-se a fração hexânica, com subsequente reposição de hexano à fração aquosa remanescente no funil, sendo repetida esta etapa por mais quatro vezes. Todos os processos anteriormente citados que foram realizados com o hexano foram também realizados com os outros solventes de média a alta polaridade (hexano,

diclorometano, acetato de etila e butanol), finalizando com a evaporação com evaporador rotativo, secagem em estufa e pesagem da fração butanólica. O extrato butanólico foi armazenado em dessecador de vidro contendo sílica gel até a utilização para a produção das nanoemulsões.

O rendimento do processo de extração líquido-líquido do extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu* estão expostos na tabela a seguir (TABELA 2).

Tabela 2 - Rendimento das frações das cacas de *Erithryna mulungu* submetidos ao processo de fracionamento líquido-líquido com solventes de polaridade crescente

MATERIAL	Fração hexânica (g)	Fração diclorometânica (g)	Fração em acetato de etila (g)	Fração n-butanólica (g)	Fração aquosa (g)
Extrato etanólico de Erithryna mulungu (8g)	0,35g (7%)	0,83g (16,6%)	1,24g (24,8%)	**0,87g (17,4%)**	0,16g (3,2%)

Como demonstrado na tabela 2, o rendimento da fração butanólica foi de 17,4%**.**

Pesquisas anteriores obtiveram rendimentos superiores (Coqueiro *et al.* (2014) e inferiores (Feitosa *et al.* (2012) ao presente estudo, entretanto, em condições de pressão e temperatura diferentes, o que propõem que as condições do método extrativo sejam determinantes para o rendimento final do processo.

5.2 Desenvolvimento da formulação

5.2.1 Estudo da solubilidade do extrato butanólico de *Erythrina mulungu*

Por meio do estudo da solubilidade do extrato butanólico foi possível determinar o solvente de escolha de acordo com a avaliação ocular da ausência da presença de grumos na mistura extrato-solvente.

Inicialmente, os testes foram realizados em temperatura ambiente. A solubilização do extrato em PEG 4000, *Hydrogenated Castor Oil* (*Crill*) e éster sorbitano *(Croduret*) não ocorreu, pois não foi possível evidenciar uma mistura homogênea, sem a presença de grumos. Dessa forma, foram testadas em banho de ultrassom, em temperatura de aproximadamente 35 graus célsius. A solubilização ocorreu de forma incompleta após longo período de tempo. Já nos testes com DMSO, foi possível observar a solubilização do extrato em temperatura ambiente, de forma completa e rápida. Dessa forma, foi possível observar que o solvente que melhor solubilizou o extrato foi o DMSO, frente aos demais, *Hydrogenated Castor Oil* (Criil) *e* éster sorbitano *(Croduret)*, nas nas concentrações de 2%, 3% e 4% em temperatura ambiente, com 0,10g de extrato.

5.2.2 Obtenção da formulação de nanoemulsão contendo a fração butanólica de *Erythrina mulungu*

Inicialmente foram desenvolvidas três formulações como formulações piloto, pela técnica de tentativa e erro: Formulação 1 - Éster de sorbitano (Crill) 5,0% e *Hydrogenated Castor Oil* (Croduret) 5,0%; Formulação 2 - Éster de sorbitano (Crill) 7,5% e *Hydrogenated Castor Oil* (Croduret) 2,5%; Formulação 3 - Éster de sorbitano (Crill) 2,5% e *Hydrogenated Castor Oil* (Croduret) 7,5% A partir dos testes e das observações realizadas, foram produzidas mais três formulações de concentrações intermediárias a formulação 2 e 3, objetivando menor tamanho de partícula, índice de polidispersão e menor fluidez.

As três primeiras formulações desenvolvidas apresentaram expressiva fluidez, característica não muito interessante considerando-se sua utilização sobre a pele. A formulação de número 1 apresentou separação de fases na avaliação realizada 24h após a produção, indicando instabilidade na nanoemulsão, como representado na figura 12.

Figura 12 - Formulações 1, 2 e 3

Imagens das formulações 24h após a produção: ***Formulação 1*** *- Éster de sorbitano (Crill) 5,0% e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 5,0%;* ***Formulação 2*** *- Éster de sorbitano (Crill) 7,5% e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 2,5%;* ***Formulação 3*** *- Éster de sorbitano (Crill) 2,5% e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 7,5%*

Desta maneira, a formulação de número 1 foi excluída e foram produzidas mais três formulações de concentrações intermediárias as formulações 1 e 2, que foram as formulações 4, 5 e 6, representadas na figura 13, a seguir.

Figura 13 - Formulações 4, 5 e 6

Imagens das formulações 24h após a produção: ***Formulação 4*** *- Éster de sorbitano (Crill) 7,0 e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 3,0;* ***Formulação 5*** *- Éster de sorbitano (Crill) 8,0 e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 2,0;* ***Formulação 6*** *- Éster de sorbitano (Crill) 2,5 e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 7,5*

As formulações de números 4, 5 e 6 apresentaram menor fluidez e maior consistência, características consideravelmente importantes, visto que as lesões psoriásicas mais comuns se apresentam em locais como joelhos e cotovelos (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020).

5.3 Caracterização da nanoemulsão

5.3.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão

O índice de polidispersão varia entre 0 e 1. Quanto mais próximos de 0 forem os resultados, menor a variação do tamanho das partículas da formulação (SOUZA, 2012).

Para a avaliação do tamanho de partícula e do índice de polidispersão, foram realizadas leituras 24h após a produção das formulações, após o teste de centrifugação e ao final do teste de estresse térmico.

As leituras foram realizadas em triplicata e na tabela a seguir (tabela 3) se encontram as médias dos resultados das mesmas, que foram realizadas 24h após a produção das formulações, a fim de se garantir o resfriamento total e estabilização da temperatura.

Tabela 3 - Leitura do tamanho de partícula e índice de polidispersão 24h após a produção das formulações

Formulação	Crill	Croduret	Pdi médio	Tamanho (nm)
1	5,0%	5,0%	0,212	86,4
2	7,5%	2,5%	0,396	213,9
3	2,5%	7,5%	0,134	73,26
4	7,0%	3,0%	0,278	167,9
5	8,0%	2,0%	0,835	299,9
6	6,0%	4,0%	0,243	142,0

Como representado pela tabela, somente as formulações de número 5 e 2 apresentaram índices acima de 0,3, que indica maior variabilidade no tamanho das partículas e, portanto, maiores chances de agregação entre as mesmas.

A formulação de número 1, apesar da formação de grumos, apresentou o segundo melhor Pdi, ficando atrás somente da formulação de número 3.

Tendo a formulação de número 1 apresentado a formação de grumos, a mesma foi excluída dos testes posteriores. Dessa forma, a formulação que apresentou melhores resultados foi a formulação de número 3.

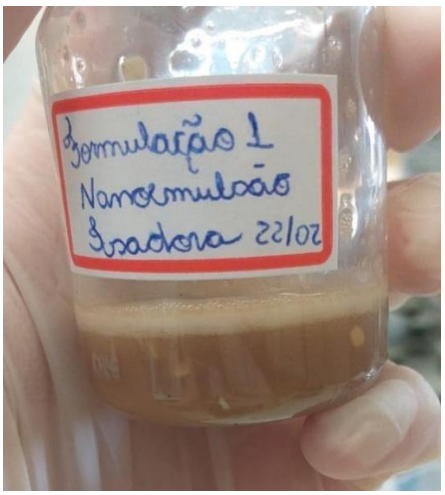
5.4 Avaliação da estabilidade da nanoemulsão

5.4.1 Teste de centrifugação

Para a avaliação da estabilidade das referidas formulações, 10 gramas de amostra de cada formulação foram submetidos a 3000 rpm, por 30 minutos, a temperatura ambiente, 24h após a produção das formulações. As formulações foram então avaliadas quanto a presença de separação de fases, alteração na coloração e oxidação, que representam instabilidade na formulação (BRASIL, 2004).

A amostra de número 1 apresentou a formação de grumos, indicando que houve separação de fases, como demonstrado na figura 14.

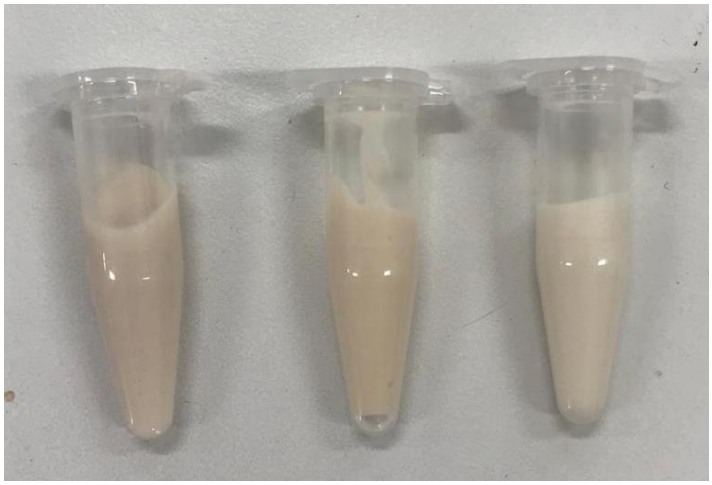
Figura 14 - Formulação 1 24h após a produção apresentando a presença de grumos



Formulação 1 *- Éster de sorbitano (Crill) -5,0 eCroduret - 5,0*

Dessa forma, a formulação foi considerada reprovada, não sendo submetida ao teste.As demais formulações, 2, 3, 4, 5 e 6 não apresentaram alterações que indicassem instabilidade após o teste, como representado na figura 15.

Figura 15 - Amostras 3, 4 e 6 submetidas à *centrifugação*



A leitura do tamanho de partícula e do índice de polidispersão foi realizada antes e após o teste de centrifugação e os resultados se encontram na tabela a seguir (tabela 4).

Tabela 4 - Leitura do tamanho de partícula e índice de polidispersão ao final do teste de centrifugação formulações 2,3,4,5 e 6

Formulação	Crill	Croduret	Pdi	Tamanho (nm)	Var. do Pdi	Var. do tamanho
2	7,5%	2,5%	0,478	230,6	0,082	-16,7
3	2,5%	7,5%	0,150	80,5	0,016	-7,24
4	7,0%	3,0%	0,240	207,3	0,038	-39,4
5	8,0%	2,0%	1,00	1113	0,165	-813,1
6	6,0%	4,0%	0,364	173,5	0,121	-31,5

Como representado pela tabela 4, a formulação que apresentou maior variabilidade no índice de polidispersão e no tamanho de partícula, considerando a leitura realizada antes do teste de centrifugação foi a formulação de número 5 (*Éster de sorbitano (Crill)- 8,0% e Croduret -2,0%.*Além disso, a mesma apresentou o maior tamanho de partícula dentre as formulações testadas, indicando menor poder de permeação cutânea, além de Pdi altamente superior a 0,3, indicando alta variabilidade no tamanho das partículas e consequentemente maiores chances de instabilidade na formulação. Por outro lado, a formulação que apresentou menor variação no tamanho de partícula foi a formulação de número 3 (*Crill -2,5%e Croduret - 7,5*%), além de apresentar o menor tamanho de partícula

e índice de polidispersão, apresentando o maior potencial de permeação pela pele e estabilidade.

5.4.2 Ciclo gelo-degelo

Após o teste de centrifugação, as amostras aprovadas (2, 3, 4, 5 e 6) seguiram para o teste do ciclo gelo-degelo, que consiste na submissão das amostras a temperaturas de 40°C a ± 2°C, em estufa e -5°C ± -2°C em geladeira, em 3 ciclos de 7 dias.

As amostras foram comparadas à amostra controle, ou seja, aquela que não foi submetida ao teste e avaliadas quanto as características organolépticas ao final de cada ciclo. Dessa forma, foram agrupadas de acordo com as características apresentadas, sendo:

I- Sem identificação de separação de fases
II- Leve identificação de separação de fases
III- Presença considerável de separação de fases
IV- Amostra com menos de 50% de separação de fases
V- Amostra com mais de 50% de separação de fases

Em nenhum dos ciclos as amostras apresentaram separação de fases ou quaisquer alterações que indicassem instabilidade nas formulações, sendo assim classificadas como I, como demonstrados na figura a seguir.

Figura 16 - Amostras 2,3, 4,5 e 6 submetidas ao teste de estresse térmico

Amostras submetidas ao estresse térmico sem alterações que indiquem instabilidade

A leitura do tamanho de partícula e do índice de polidispersão foi realizada ao final do terceiro ciclo do teste e os resultados estão representados na tabela a seguir (tabela 5).

Tabela 5 - Leitura do tamanho de partícula e índice de polidispersão ao final do teste de estresse térmico nas formulações 2, 3,4, 5 e 6

Formulação	Crill	Croduret	Pdi	Tamanho (nm)	Var. Pdi	Var. tamanho de partícula
2	7,5%	2,5%	0,567	289,8	0,089	-59,2
3	2,5%	7,5%	0,174	77,9	0,024	2,6
4	7,0%	3,0%	0,214	171,6	0,026	35,7
5	8,0%	2,0%	0,643	658,3	0,357	454,7
6	6,0%	4,0%	0,227	152,9	0,137	20,6

Como no teste anterior, a formulação que apresentou maior variabilidade tanto no tamanho de partícula quanto no índice de polidispersão foi a amostra de número 5*(Éster de sorbitano (Crill) -8,0% e* (*Croduret) Hydrogenated Castor Oil -2,0%*, como demonstrado na tabela 5, indicando também instabilidade na formulação (Pdi>>0,3) e menor potencial de permeação cutânea frente ao tamanho de partícula apresentado no teste. Por outro lado, a formulação que apresentou menor variação tanto no tamanho de partícula quanto no índice de polidispersão foi a formulação de número 3 nas concentrações de criil *(Éster*

de sorbitano) 2,5% e crodurett (*Hydrogenated Castor Oil) 7,5%* além de apresentar o menor tamanho de partícula e índice de polidispersão, apresentando o maior potencial de permeação pela pele e estabilidade.

6. CONCLUSÃO

Para o cumprimento dos objetivos, sendo o principal o desenvolvimento da formulação contendo a fração butanólica de *E. mulungu*, muitas etapas de pesquisa precisaram ser executadas. Dessa forma, por meio dos testes executados, pode-se concluir que o solvente de escolha foi o DMSO, na concentração de 2%.

Foi possível desenvolver diferentes formulações de nanoemulsão contendo a fração butanólica das cascas de *E. mulungu* e por meio dos testes e avaliações realizadas é possível concluir que a formulação de escolha para a produção de uma nanoemulsão contendo a fração butanólica de *E. mulungu* foi a formulação de número 3 (*Éster de sorbitano (Crill) 2,5% e Hydrogenated Castor Oil (Croduret) 7,5%)* já que a mesma apresentou o menor tamanho de partícula, o que garante a mesma maior poder de permeabilidade cutânea, considerando as características anatômicas deste tecido. Além disso, a mesma demonstrou ser a mais estável, apresentando o menor Pdi médio dentre as formulações testadas e com a menor variação entre os testes realizados, demonstrando baixa variabilidade no tamanho das partículas e, portanto, maior estabilidade, visto que, quanto maior a diferença de tamanho entre o tamanho das partículas de uma formulação, maiores são as chances de ocorrência de instabilidades.

Além disso, é possível concluir também que, para a referida formulação, quanto maior for a concentração de *Éster de sorbitano (Crill)* e menor for a concentração de *Hydrogenated Castor Oil* (Croduret), maior será a o tamanho das partículas e variação entre as mesmas.

7. REFERÊNCIAS

ALMEIDA B. S. B.; Farias T. B. C. de. Associação entre manifestações inflamatórias da psoríase e afecções coronarianas: uma revisão sistemática. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 23, n. 3, p. e11491, 17 mar. 2023.BOICO, Francielli Furlanetto;CATALANO, Seomara. A associação entre a psoríase, qualidade de vida e o impacto na saúde do portador: uma revisão integrativa. BWS Journal, v. 5, p. 1-11, 2022.

ALVES, Dalton Gonçalves Lima et al. Estrutura e função da pele. KASHIWABARA, T, 2019.

Americana de Humanidades, Ciências e Educação, *[S. l.]*, v. 9, n. 4, p. 927– 940, 2023.

DOI:10.51891/rease.v9i4.9279. Disponível em: https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9279. Acesso em: 6 jun. 2023.

Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 13189–13206, 2023. DOI:

10.34119/bjhrv6n3-373. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60800. Acesso em: 10 out. 2023.

Botelho BO, Melo DCA, Fontes CS, Queiroz, VT, Costa AV, Martins IVF. Aplicação de nanoemulsões na agricultura e medicina veterinária. Cap. 10. Tópicos especiais em ciência animal VII. 2018. p.143-156. ISBN: 978-85-54343-12-5. Disponível em: https://cienciasveterinarias.ufes.br/sites/cienciasveterinarias.ufes.br/files/field/anexo/topicos_especiais_em_ciencia_animal_vii_-_teca_2018_1.pdf. Acesso em: 20 out. 2023.

C. Rosado, J. Ferreira, P. Contreiras Pinto, and L. Monteiro Rodrigues, “Skin Barrier Function Evaluation by Bi-compartmental Analisys of TEWL Dynamical

CASTILHO, A. C. da S.; LOPES, C. de O. P. .; SALLES, B. C. C. Physiopathology of psoriasis and its immunological aspects: a systematic review. Research, Society and Development, *[S. l.]*, v. 10, n. 11, p. e256101119346, 2021. DOI: 10.33448/rsdv10i11.19346. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19346.
Acesso em: 1 oct. 2023.

CARDOSO, Filipa Dias. Nanotecnologia aplicada à dermofarmácia. 2019. Tese de Doutorado.

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2020. Guias de Avaliação e Tratamento

DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL, A. I. J. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2019.

Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 5, p. e10335, 24 maio 2022.MDPI and ACS

StyleRendon, A.; Schäkel, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 1475. https://doi.org/10.3390/ijms20061475

EUCERIN. Entendendo a Pele – Estruturas e funções da pele. Disponível em: https://encurtador.com.br/suHT9 Acesso em: 12 nov. 2023

FARIA, Sarah Nideck Ferreira et al. Desenvolvimento de base cosmética natural como potencial recurso complementar para indivíduos com psoríase: etapa inicial. in: ebook do ii workshop do programa de pós-graduação em ciência e tecnologia farmacêutica (ctecfar) da UFRJ. p. 129.

FELDMAN, Steven R.; YENTZER, Brad A. Propionato de clobetasol tópico no tratamento da psoríase: uma revisão de formulações mais recentes. Revista Americana de Dermatologia Clínica , v. 6, pág. 397-406, 2009.

FEITOSA, Luís Guilherme Pereira. Caracterização dos alcalóides de Erythrina verna. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.FERRUCHI, R. A RESPOSTA DOS IMUNOBIOLÓGICOS NA PSORÍASE INFANTIL. BWS Journal, [S. l.], v. 6, p. 1–12, 2023. Disponível em: https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/407. Acesso em: 18 out. 2023.

HILEL, Alexandre Santana. Estudo comparativo da atividade biológica de loções de uso externo de clobetasol em veículo convencional e lipossomal em um modelo de lesões psoriasiformes em camundongos. 2021.
HENRIQUE, Martinha et al. Abordagem do Doente com Psoríase pela Medicina Geral e Familiar: algoritmo de referenciação e gestão partilhada com a dermatologia. Acta médica portuguesa, v. 34, n. 10, p. 682-689, 2021.

JORGE, Marilia Formentini Scotton et al. Validação do instrumento de avaliação da qualidade de vida Skindex‐17 para uma população brasileira. Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese), v. 96, n. 1, p. 51-58, 2021.

J. L. Parra Juez and L. Pons Gimier, Ciencia cosmética : bases fisiológicas y criterios prácticos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceúticos, 1995. [25] J. Pinnagoda, R. A. Tupker, T. Agner, and J. Serup, “Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis.,” Contact Dermatitis, vol. 22, no. 3, pp. 164–78, Mar. 1990. [26] A. Firooz et al., “Variation of Biophysical Parameters of the Skin with Age, Gender, and Body Region,” Sci. World J., vol. 2012, pp. 1–5, 2012.

Kourniatis, Loretta R. et al. Nanoemulsões óleo de laranja/água preparadas em homogeneizador de alta pressão. Química Nova [online]. 2010, v. 33, n. 2 [Acessado 10 Dezembro 2021] , pp. 295-300. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S010040422010000200013>. Epub 12 Mar 2010. ISSN 16787064. https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000200013.

LIMA, C. O.; COSTA , E. S. .; FRANCO , J. V. V. .; BRAZ, D. C. .; CAMPOS, L. S. .; CAL, G. G. V. .; CAVALCANTE , A. C. N. . A use of corticoids in the treatment of Alopecia Areata. Research, Society and Development, [S. l.], v. 12, n. 5, p. e2712541411, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i5.41411. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41411. Acesso em: 18 oct. 2023.

MACHADO, João Gabriel Passos. Nanoemulsão contendo dipropionato de betametasona: avaliação da permeação cutânea para o tratamento de psoríase. 2020.

MAGALHÃES L. P.; SantiagoL. N. T. B. Z.; FerreiraR. da S. R.; AndradeG. S.; CostaD. dos S.; RibeiroM. C. de L.; Sampaio Érica L. C.; LimaM. V. C.; VicenteM. da L. de O.; FelícioI. da S. O impacto do uso de vitamina D no tratamento da Psoríase.

MAZZOTTI, Nicolle Gollo. Validação cross-cultural e avaliação das propriedades psicométricas da versão em português falado no Brasil do instrumento Ferramenta de Rastreamento Epidemiológico na Psoríase (PEST-BP-Psoriasis Epidemiology Screening Tool). 2019.

Measurements: Validation of New Analytical Conditions," J. Biomed. Biopharm. Res., vol. 9, no. 2, pp. 183–189, Dec. 2012. [24].

NAVA-OCHOA, Ana Emilia; ANTUNES-RICARDO, Marilena; GUAJARDO-FLORES, Daniel. Nano-sized carriers for capsaicinoids with topic analgesic and antiinflammatory effects. Journal of Biotechnology, v. 333, p. 77-85, 2021.

PASCOAL, G. N.; BARRETO, M. V.; NARDELLI, C.; DE MORAES, I. M. P.; CALDEIRA, L. B.; VALENTE, G. da C.; FONTANA, L. L.; CONCETTO, M. B.; DE SOUSA, R. B. B. Psoríase: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 13189–13206, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-373. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60800. Acesso em: 10 out. 2023.

POLLO, Camila Fernandes. Fatores associados à qualidade de vida em pacientes com psoríase: um estudo transversal. 2020.

PUBCHEM. Betamethasone dipropionate. Disponível em . Acesso em 19 de out.2023. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betamethasone-dipropionate

PUBCHEM. Calcitriol. Disponível em https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcitriol. Acesso em 19 de out. 2023.

PREVALENCE OF PSORIASIS, 2019. Disponível em: https://www.manchester.ac.uk/discover/news/new-figures-show-psoriasis-affects-around-11-million-people-in-uk/.

RABELO, Alessandra; MOTA, Laís; PINHEIRO, Guilherme. O USO DE ANTICONCEPCIONAIS EM PATCH TRANSDÉRMICOS (FARMÁCIA). Repositório Institucional, v. 1, n. 1, 2023.

RIBEIRO, S, T. Desenvolvimento de protetor solar contendo extrato etanólico de *Passiflora edulis.* Tese (Trabalho de conclusão de curso em Farmácia) - Escola de Farmácia de Ouro Preto, Universidade Federal de Ouro Preto. Minas Gerais,. p. 30, 37 e 38. 2019.

REGISTRE, Charmante. Desenvolvimento, caracterização e avaliação in vitro de nanopartículas lipídicas de anfotericina B para o tratamento da leishmaniose. 2020. Tese de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Ouro Preto.

ROCHA, I. P. ., BASTOS, N. L. D. M. V. ., SANTOS, T. A. ., LIMA, J. D. ., & DOS SANTOS, M. S. . (2021). IMUNOPATOGÊNESE DA PSORÍASE E PRINCIPAIS FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS. *Revista Multidisciplinar Em Saúde*, *2*(2), 66. https://doi.org/10.51161/rems/1018

ROSSA, Guilherme Evaldt. Extração e fracionamento de óleo essencial de piper hispidinervum e produção de nanoemulsão e nanocápsulas: experimentos e modelagem. 2019.

SANCLEMENTE, Gloria et al. Epidemiologic characteristics and burden of psoriasis: A multicenter, cross-sectional study. Medwave, v. 22, n. 8, p. e002564-e002564, 2022.

SILVA, N. M. B. .; BARBOSA, G. R. .; DORNELES, J. S. U. .; UCHÔA, J. I. O. .; ELEUTÉRIO-SILVA, M. A. . AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS DO COMPOSTO MEDICAMENTOSO FOSFATO DE SÓDIO DE BETAMETASONA E DIPROPIONATO DE BETAMETASONA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. Revista Multidisciplinar em Saúde, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 178, 2021. DOI: 10.51161/rems/2614. Disponível em: https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/2614. Acesso em: 19 out. 2023.

Sociedade Brasileira de Dermatologia, 172p, 2012.

UNGPRASERT, P., Raksasuk, S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 50, 1277–1283 (2018). https://doi.org/10.1007/s11255-018-1868-z

VELIZ MICHEL BRANDÃO, K. A. .; BRANDÃO , B. J. F. . Uso da ciclosporina no tratamento da psoríase. BWS Journal , [S. l.], v. 5, p. 1–11, 2022. Disponível em: https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/345. Acesso em: 22 out. 2023.

ZANONI, R. D.; AZEVEDO, L. M.; MARAGNO, B. Z.; CARDOSO, C. O. O.; BARBOSA, W. B.; SILVEIRA, Z. P.; BOMFIM, V. V. B. da S.; ALBA, D. J. M. PSORÍASE E OBESIDADE: RECOMENDAÇÕES NO MANEJO.