

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 19/11/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Dispersões sólidas de *trans*-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica *in vitro* e *in vivo*

Bruno Vincenzo Fiod Riccio

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientadora: Profa. Dra. Priscileila Colerato Ferrari

Araraquara - SP

2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Dispersões sólidas de *trans*-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica *in vitro* e *in vivo*

Bruno Vincenzo Fiod Riccio

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli
Coorientadora: Profa. Dra. Priscileila Colerato Ferrari

Araraquara-SP
2021

R493d

Riccio, Bruno Vincenzo Fiod.

Dispersões sólidas de trans-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica *in vitro e in vivo* / Bruno Vincenzo Fiod Riccio. – Araraquara: [S.n.], 2021.

109 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Marlus Chorilli.

Coorientadora: Priscileila Colerato Ferrari.

1. Amorfização. 2. Dermatite atópica. 3. Cristalinidade. 4. Inovação Tecnológica. 5. Permeação Cutânea. 6. Solubilidade. I. Chorilli, Marlus, orient. II. Ferrari, Priscileila Colerato, coorient. III. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de Bruno Vincenzo Fiod Riccio, discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara-UNESP.

Aos dezenove dias do mês de novembro de dois mil e vinte e um, às quatorze horas, reuniu-se, virtualmente, a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes Professores Doutores: Marlus Chorilli (Orientador) do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP, Valquíria Linck Bassani da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de Bruno Vincenzo Fiod Riccio, intitulado "Dispersões sólidas de trans-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica in vitro e in vivo". Os membros participaram por meio de vídeo-conferência, atendendo o comunicado PROPG de 23 de março de 2020 e o Comunicado 05 - Comitê Unesp Covid-19 de 22 de março de 2020. Após a exposição, o discente foi arguido virtualmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo o candidato recebido o conceito final: APROVADO. Registre-se, que nesta ata, não constará a assinatura dos membros da Comissão Examinadora participantes por meio de vídeo-conferência. Será anexado a esta ata, parecer circunstanciado dos membros participantes por vídeo-conferência, enviado por e-mail. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelo presidente da Comissão Examinadora.



Marlus Chorilli (Orientador)

Valquíria Linck Bassani (parecer anexo)
Membro participante por vídeo-conferência

Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos (parecer anexo)
Membro participante por vídeo-conferência

DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

DISCENTE: Bruno Vincenzo Fiod Riccio

TÍTULO DA TESE: Dispersões sólidas de trans-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica in vitro e in vivo

DATA: 19/11/2021

APROVADO

REPROVADO

PARECER A SER EMITIDO NO MOMENTO DA DEFESA :

O aluno fez uma excelente apresentação e respondeu aos questionamentos da banca examinadora com segurança. O trabalho escrito é de qualidade e certamente serão publicados artigos de impacto na área. Considerando a apresentação, arguição e versão escrita do trabalho, considero o candidato aprovado.

Araraquara, 19 de novembro de 2021

Prof. Dr. Marius Chorilli
Orientador



DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

DISCENTE: Bruno Vincenzo Fiod Riccio

TÍTULO DA TESE: Dispersões sólidas de trans-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica in vitro e in vivo

DATA: 19/11/2021

APROVADO

REPROVADO

PARECER A SER EMITIDO NO MOMENTO DA DEFESA :

O trabalho apresentado pelo Mestrando cumpre todos os quesitos exigidos por uma excelente dissertação de Mestrado, no que tange ao seu conteúdo e mérito científico, redação do manuscrito e apresentação oral. Sou de parecer por sua aprovação e concessão do título postulado.

Araraquara, 19 de novembro de 2021

VALQUIRIA LINCK
BASSANI:23887311000

Assinado de forma digital por VALQUIRIA
LINCK BASSANI:23887311000
Dados: 2021.11.19 16:31:19 -03'00'

Profa. Dra. Valquíria Linck Bassani
Membro Titular participante por meio de video-conferência

DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

DISCENTE: Bruno Vincenzo Fiod Riccio

TÍTULO DA TESE: Dispersões sólidas de trans-resveratrol incorporadas em membranas de polivinilpirrolidona para aplicação cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica in vitro e in vivo

DATA: 19/11/2021

APROVADO

REPROVADO

PARECER A SER EMITIDO NO MOMENTO DA DEFESA :

O mestrando Bruno apresentou muito bem o seu trabalho e mostrou domínio do projeto e resultados obtidos durante a arguição. O tema é relevante e abrangente na área de Ciências Farmacêuticas com aplicação na área de clínica médica - especificamente dermatologia. Os resultados foram excelentes e conclusivos. Portanto, o desempenho do aluno foi excelente.

Araraquara, 19 de novembro de 2021

Prof. Dra. Patricia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos
Membro Titular participante por meio de vídeo-conferência

Epígrafe

**“Nada de desgosto, nem de desânimo;
Se acabas de fracassar,
Recomeça!”**

(*Marcus Aurelius Antoninus*, 121-180 D.C.)

Agradecimentos

À minha mãe, Rita, que mesmo com todas as dificuldades do mundo nunca me deixou faltar nada e que me criou para ser perseverante e autossuficiente. Sou eternamente grato por sempre me ajudar a alcançar meus objetivos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Marlus Chorilli pelas oportunidades que me deu e pela generosidade, sempre fazendo o possível para tornar minhas ideias possíveis.

Agradeço à minha coorientadora Profa. Dra. Priscileila Colerato Ferrari pela amizade e parceria de anos, sendo inspiração para o profissional que quero me tornar.

Agradeço à Profa. Dra. Andreia Bagliotti Meneguim por todos os ensinamentos, a parceria, e a disposição de sempre estender uma mão amiga quando necessário.

À minha amiga e colega de laboratório Andressa Maria Pironi por me ajudar e transmitir seus conhecimentos desde o início do mestrado até hoje, sendo sempre muito disposta e atenciosa.

Ao Prof. Dr. Hernane da Silva Barud e seus alunos por me receberem em seu laboratório na UNIARA e poder tornar o meu projeto possível.

À Profa. Dra. Carla Raquel Fontana e sua doutoranda Sarah Raquel di Annunzio pela parceria que fizemos durante o meu mestrado e os aprendizados e trabalhos gerados.

Aos amigos e colegas que fiz no laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica da UNESP de Araraquara, assim como os de outros laboratórios, por todos os gestos, ensinamentos, ajudas e parcerias realizadas.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, quem investiu e tornou possível esse projeto desde o início através do processo de número 2019/00164-0.

Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), sob o código 001, por também tornar essa pesquisa possível, bem como minha formação profissional.

RESUMO

A inflamação cutânea se relaciona à síntese de mediadores inflamatórios que quando em quantidades exacerbadas e produzidos cronicamente podem gerar doenças como a dermatite atópica. O *trans*-resveratrol demonstra ser um efetivo agente anti-inflamatório devido à redução ou inibição de mediadores como histamina, citocinas e a ciclooxigenase-2. O desenvolvimento de dispersões sólidas de *trans*-resveratrol pode melhorar a sua solubilidade. De forma a viabilizar a administração cutânea das dispersões sólidas, membranas de polivinilpirrolidona (PVP) podem ser interessantes, pois se trata de um polímero capaz de evitar a recristalização do *trans*-resveratrol. O estudo objetivou desenvolver, caracterizar e avaliar a citotoxicidade *in vitro* e a atividade anti-inflamatória *in vivo* de dispersões sólidas incorporadas em membranas de PVP para a administração cutânea, sendo algo inédito do ponto de vista tecnológico. Foram desenvolvidas dispersões sólidas contendo *trans*-resveratrol constituídas por quitosana e tensoativo (Poloxamer® 407 ou TPGS), bem como duas formulações sem tensoativos, as quais foram caracterizadas empregando análises morfológicas e físico-químicas. Foi desenvolvido um método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para a quantificação do *trans*-resveratrol. Após a escolha das formulações de melhor desempenho, duas foram incorporadas em membranas poliméricas de PVP, sendo feitas também outras duas sem fármaco como controle. As membranas foram caracterizadas quanto às suas propriedades de barreira e físico-químicas, bem como análises *in vitro* e *in vivo*. De acordo com os resultados, foi possível atingir até 56% de rendimento na produção das dispersões sólidas de *trans*-resveratrol empregando secagem por aspersão (*spray dryer*), sendo que dentre as formulações quase todas obtiveram ângulo de repouso excelente, bem como através da difração de raios-X (DRX) foi possível constatar que as dispersões sólidas conseguiram amorfizar o *trans*-resveratrol com sucesso. As dispersões sólidas também aumentaram a solubilidade do fármaco em água, com algumas formulações dobrando a sua solubilidade. As membranas conseguiram manter o *trans*-resveratrol sem recristalizar por mais de dois meses, conforme evidenciado pelo DRX, além de apresentarem bioadesão, favorável para a administração cutânea. De acordo com o ensaio de liberação *in vitro*, as membranas obtidas não liberaram totalmente o fármaco em 24 h, obtendo valores de 82,27±2,60 a 92,81±2,50%, sendo assim um perfil de liberação prolongado. Ensaios de retenção *in vitro* evidenciaram que as quantidades de *trans*-resveratrol retidas nas camadas da derme e epiderme em 24 h variaram de 42,88 a 53,28%, estando disponíveis para promover o efeito farmacológico. Observou-se também que as citotoxicidades das formulações não foram expressivas. Por fim, no ensaio *in vivo*, foi possível observar que as formulações apresentaram efeito anti-inflamatório favorável ao tratamento farmacológico proposto, obtendo-se a redução de até 66% no modelo de inflamação de orelha de camundongo. Os resultados demonstram que o sistema desenvolvido é capaz de ser utilizado como agente anti-inflamatório para o tratamento da dermatite atópica.

Palavras-chave: Amorfização, Dermatite atópica, Cristalinidade, Inovação Tecnológica, Permeação Cutânea, Solubilidade.

ABSTRACT

Cutaneous inflammation is related to the synthesis of inflammatory mediators that, when in exacerbated amounts and chronically produced, can generate diseases such as atopic dermatitis. *Trans*-resveratrol proves to be an effective anti-inflammatory agent due to the reduction or inhibition of mediators such as histamine, cytokines and cyclooxygenase-2. The development of solid dispersions containing *trans*-resveratrol can improve its solubility. In order to enable the cutaneous administration of solid dispersions, polyvinylpyrrolidone (PVP) membranes can be interesting, since it is a polymer capable of preventing the recrystallization of *trans*-resveratrol, being something unprecedented from a technological point of view. The study aimed to develop, characterize and evaluate the *in vitro* cytotoxicity and *in vivo* anti-inflammatory activity of solid dispersions incorporated in PVP membranes for cutaneous administration. Solid dispersions containing *trans*-resveratrol constituted by chitosan and surfactant (Poloxamer® 407 or TPGS) were developed, as well as two formulations without surfactants, which were characterized using morphological and physicochemical analyses. An analytical method by high performance liquid chromatography (HPLC) was developed for the quantification of *trans*-resveratrol. After choosing the best performing formulations, two were incorporated into polymeric PVP membranes and two others were also made without the drug as a control. The membranes were characterized regarding their barrier and physicochemical properties, as well as *in vitro* and *in vivo* analyses. According to the results, it was possible to reach up to 56% yield in the production of solid dispersions containing *trans*-resveratrol using spray drying. According to the X-ray diffraction (XRD) it was possible to verify that the solid dispersions were able to amorphize the *trans*-resveratrol successfully. Solid dispersions also increased the drug's solubility in water, with some formulations doubling its solubility. The membranes managed to maintain *trans*-resveratrol without recrystallizing for more than two months, as evidenced by the XRD, in addition to presenting bioadhesion, favorable for cutaneous administration. According to the *in vitro* release assay, the membranes obtained did not fully release the drug in 24 h, obtaining values from 82.27 ± 2.60 to $92.81 \pm 2.50\%$, thus being a profile of extended release. The *in vitro* retention assays showed that the amounts of *trans*-resveratrol retained in the dermis and epidermis layers within 24 h ranged from 42.88 to 53.28%, being available to promote the pharmacological effect. It was also observed that the cytotoxicities of the formulations were not expressive. Finally, in the *in vivo* test, it was possible to observe that the formulations presented an anti-inflammatory effect favorable to the proposed pharmacological treatment, obtaining a reduction of up to 66% in mouse ear inflammation model. The results demonstrate that the developed system is capable of being used as an anti-inflammatory agent for the treatment of atopic dermatitis.

Keywords: Amorphization, Atopic Dermatitis, Crystallinity, Technological Innovation, Skin Permeation, Solubility.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 PELE HUMANA.....	14
2.2 INFLAMAÇÃO	16
2.3 DERMATITE ATÓPICA	18
2.4. ADMINISTRAÇÃO CUTÂNEA DE FÁRMACOS.....	20
2.5 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DA DERMATITE ATÓPICA	21
2.6. <i>TRANS-RESVERATROL</i>	24
2.7 CRISTALINIDADE DE FÁRMACOS.....	25
2.8 DISPERSÕES SÓLIDAS.....	27
2.9 <i>SPRAY DRYING</i>	28
2.10. QUITOSANA.....	29
2.11. POLOXAMER® 407	30
2.12. VITAMINA E - TPGS	31
2.13. MEMBRANAS POLIMÉRICAS	31
2.14. <i>SOLUTION CASTING</i>	32
2.15. POLIVINILPIRROLIDONA.....	33
2.16. GLICERINA	33
2.17. POLIETILENOGLICOL (PEG 400).....	34
2.18. BENZOATO DE SÓDIO	34
3. OBJETIVOS.....	35
3.1. OBJETIVO GERAL.....	35
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
4. MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1. MATERIAIS UTILIZADOS	35
4.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	35
4.3. MÉTODOS.....	36
4.3.1. PRODUÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....	36
4.3.2. RENDIMENTO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS	37
4.3.3. CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS	37
4.3.3.1. TEOR DE UMIDADE.....	37
4.3.3.2. ÂNGULO DE REPOUSO ESTÁTICO (α).....	38
4.3.3.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	38
4.3.3.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)	38
4.3.3.5. ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	38

4.3.3.6.	TERMOGRAVIMETRIA E CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA (TG-DSC).....	38
4.3.3.7.	DETERMINAÇÃO DO TEOR DE <i>TRANS-RESVERATROL</i>	39
4.3.3.8.	TESTE DE SOLUBILIDADE.....	39
4.3.4.	PRODUÇÃO DAS MEMBRANAS POLIMÉRICAS DE PVP.....	39
4.3.5.	CARACTERIZAÇÃO DAS MEMBRANAS.....	40
4.3.5.1.	ESPESSURA.....	40
4.3.5.2.	PERFIL DE INTUMESCIMENTO.....	40
4.3.5.3.	TAXA DE TRANSMISSÃO DE VAPOR D'ÁGUA (TTVA) E PERMEABILIDADE AO VAPOR D'ÁGUA (PVA).....	41
4.3.5.4.	PROPRIEDADES MECÂNICAS.....	42
4.3.5.5.	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	43
4.3.5.6.	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	43
4.3.5.7.	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (ATR)....	43
4.3.5.8.	TERMOGRAVIMETRIA E CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA (TG-DSC).....	43
4.3.5.9.	BIOADESÃO <i>IN VITRO</i>	43
4.3.5.10.	LIBERAÇÃO DO <i>TRANS-RESVERATROL IN VITRO</i>	44
4.3.5.11.	PERMEAÇÃO CUTÂNEA <i>IN VITRO</i>	44
4.3.5.12.	RETENÇÃO CUTÂNEA <i>IN VITRO</i>	44
4.3.5.13.	CITOTOXICIDADE <i>IN VITRO</i>	44
4.3.5.14.	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA <i>IN VIVO</i>	45
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
5.1.	CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....	46
5.1.1.	ASPECTO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....	46
5.1.2.	RENDIMENTO DO PROCESSO EM <i>SPRAY DRYER</i>	48
5.1.3.	TEOR DE UMIDADE.....	49
5.1.4.	ÂNGULO DE REPOUSO ESTÁTICO.....	50
5.1.5.	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	52
5.1.6.	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	55
5.1.6.	DIFRAÇÃO DE RA.....	55
5.1.7.	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	56
5.1.8.	TERMOGRAVIMETRIA E CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA (TG-DSC).....	59
5.1.9.	DETERMINAÇÃO DO TEOR DE <i>TRANS-RESVERATROL</i>	61
5.1.10.	TESTE DE SOLUBILIDADE.....	62

5.2.	ESCOLHA DAS FORMULAÇÕES A SEREM INCORPORADAS NAS MEMBRANAS DE PVP	63
5.3.1.	ASPECTO DAS MEMBRANAS DE PVP	63
5.3.2.	ESPESSURA.....	65
5.3.3.	PERFIL DE INTUMESCIMENTO	66
5.3.4.	TAXA DE TRANSMISSÃO DE VAPOR D'ÁGUA (TTVA) E PERMEABILIDADE AO VAPOR D'ÁGUA (PVA)	67
5.3.5.	PROPRIEDADES MECÂNICAS.....	69
5.3.6.	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	70
5.3.7.	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)	72
5.3.8.	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	73
5.3.9.	TERMOGRAVIMETRIA E CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA (TG-DSC).....	75
5.3.10.	BIOADESÃO <i>IN VITRO</i>	77
5.3.11.	LIBERAÇÃO DO <i>TRANS-RESVERATROL IN VITRO</i>	78
5.3.12.	CITOTOXICIDADE <i>IN VITRO</i>	82
5.3.13.	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA <i>IN VIVO</i>	83
5.	CONCLUSÕES.....	85
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86
	APÊNDICE A – VALIDAÇÃO ANALÍTICA EM CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE).....	99
1.A.	LINEARIDADE.....	100
2.A.	ESPECIFICIDADE.....	100
3.A.	PRECISÃO	100
3.1.A.	REPETIBILIDADE.....	100
3.2.A.	PRECISÃO INTERMEDIÁRIA.....	101
4.A.	EXATIDÃO.....	101
5.A.	LIMITES DE DETECÇÃO (LOD) E QUANTIFICAÇÃO (LOQ).....	101
6.A.	ROBUSTEZ.....	101
7.A.	ENSAIO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	102
	APÊNDICE B – RESULTADOS DA VALIDAÇÃO ANALÍTICA EM CLAE	103
1.B.	LINEARIDADE.....	103
2.B.	PRECISÃO E EXATIDÃO (INTERMEDIÁRIA E REPETIBILIDADE)....	104
3.B.	ESPECIFICIDADE.....	105
4.B.	SENSIBILIDADE.....	106
5.B.	ROBUSTEZ.....	106
6.B.	ENSAIO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	107

FIGURAS

Figura 1: Aspecto visual das dispersões sólidas.....	46
Figura 2: Fotomicrografia do <i>trans</i> -resveratrol 35000x.	52
Figura 3: Fotomicrografia da quitosana 35000x.	52
Figura 4: Fotomicrografias das formulações DS-1:9-C e DS-1:3-C 35000x..	53
Figura 5: Fotomicrografias das formulações contendo Poloxamer® 407, 35000x.	53
Figura 6: fotomicrografias das formulações contendo TPGS 35000x.	54
Figura 7: DRX das matérias-primas e das formulações DS-1:9-C e DS-1:3-C.	55
Figura 8: DRX das formulações contendo Poloxamer® 407 ou TPGS, respectivamente.....	56
Figura 9: FTIR das matérias-primas e misturas físicas 1:1 (PM).	56
Figura 10: FTIR das dispersões sólidas contendo Poloxamer® 407.....	58
Figura 11: FTIR das dispersões sólidas contendo TPGS.	58
Figura 12: TGA e DSC das matérias-primas e formulações SD-1:9-C e SD-1:3-C.	59
Figura 13: TGA e DSC das formulações contendo Poloxamer® 407.	60
Figura 14: TGA e DSC das formulações contendo TPGS.	61
Figura 15: Aspecto visual das membranas obtidas.....	63
Figura 16: Fotomicrografias de superfície e transversal da membrana M-1:9-TPGS1-C.	71
Figura 17: Fotomicrografias de superfície e transversal da membrana M-1:3-TPGS1-C.	71
Figura 18: Fotomicrografias de superfície e transversal da membrana SD-1:9-TPGS1.	71
Figura 19: Fotomicrografias de superfície e transversal da membrana SD-1:3-TPGS1.	72
Figura 20: DRX das misturas das matérias-primas 1:1 e das membranas. ..	73
Figura 21: FTIR das membranas e do PVP.	74
Figura 22: TGA do <i>trans</i> -resveratrol, das misturas das matérias-primas 1:1 e das membranas.	75
Figura 23: DSC do <i>trans</i> -resveratrol, das misturas das matérias-primas 1:1 e das membranas.	76
Figura 24: Perfil de liberação <i>in vitro</i> das membranas M-SD-1:9-TPGS1 e M-SD-1:3-TPGS1.....	78
Figura 25: Perfil da permeação cutânea das membranas M-SD-1:9-TPGS1 e M-SD-1:3-TPGS1, durante 24 horas.....	79
Figura 1.B: Média das curvas analíticas e equação da reta obtida.....	103
Figura 2.B: Cromatograma típico para as análises de <i>trans</i> -resveratrol.	104

TABELAS

Tabela 1: Proporções utilizadas na elaboração das dispersões sólidas. ...	37
Tabela 2: Composição das dispersões sólidas contendo Poloxamer® 407.	37
Tabela 3: Composição das dispersões sólidas contendo TPGS.....	37
Tabela 4: Dispersões sólidas selecionadas para a incorporação nas membranas de PVP.....	39
Tabela 5: Planejamento para a produção das membranas de PVP.....	40
Tabela 6: Divisão do grupos de acordo com os tratamentos realizados....	46
Tabela 7: Rendimentos médios e desvios padrão dos processos produtivos.	48
Tabela 8: Médias de percentagem de umidade.	50
Tabela 9: Resultados de ângulo de repouso (α) das amostras analisadas, de acordo com Zhang <i>et al.</i> (2014).	51
Tabela 10: Determinação do teor de <i>trans</i> -resveratrol nas dispersões sólidas e suas percentagens de recuperação.	62
Tabela 11: Médias e desvios padrão das concentrações de <i>trans</i> -resveratrol no ensaio de solubilidade.....	62
Tabela 12: Espessuras médias das membranas obtidas. Letras iguais indicam que não há diferença estatística significativa entre as amostras (Test-t, $p>0,05$).	65
Tabela 13: Médias de intumescimento após 120 minutos. Letras iguais indicam que não há diferença estatística significativa entre as amostras (Test-t, $p>0,05$).	67
Tabela 14: TTVA e PVA calculadas após 120 horas.	67
Tabela 15: Resultados das propriedades mecânicas. Letras iguais indicam que não há diferença estatística significativa entre as amostras para cada parâmetro (Test-t, $p>0,05$).	69
Tabela 16: Média e desvio padrão da força de bioadesão. Letras iguais indicam que não há diferença estatística entre as amostras (Test-T, $p>0,05$).	77
Tabela 17: Médias acumuladas e percentagens de <i>trans</i> -resveratrol retido no estrato córneo após 24 horas.....	81
Tabela 18: Médias acumuladas e percentagens de <i>trans</i> -resveratrol retido após 24 horas nas camadas da derme e epiderme abaixo do estrato córneo.	81
Tabela 19: Médias dos halos observados e seu grau de citotoxicidade correspondente (JEONG <i>et al.</i> , 2019).....	82

Tabela 20: Resultados de inflamação e redução da inflamação. Letras iguais indicam que não há diferença estatística significativa entre as amostras (Teste de Tuckey, $p > 0,05$).	83
Tabela A.1: Condições utilizadas para a validação do método analítico em CLAE.....	99
Tabela 2.A: Concentrações finais práticas das 7 soluções padrão preparadas.....	100
Tabela 3.A: Variáveis empregadas no ensaio de robustez.	102
Tabela 4.A: Planejamento das condições de análise do ensaio de robustez.	102
Tabela 1.B: Áreas obtidas utilizadas para a construção das curvas analíticas da linearidade do método.	103
Tabela 2.B: Precisão do método analítico.....	104
Tabela 3.B: Exatidão do método analítico utilizando a formulação DS-1:9-PX1.	105
Tabela 4.B: exatidão do método analítico utilizando a formulação DS-1:9-TPGS1.	105
Tabela 5.B: Teor de fármaco e percentagem de recuperação.....	106
Tabela 6.B: Avaliação do impacto de cada parâmetro da robustez.	106
Tabela 7.B: Concentrações e percentagens de recuperação do <i>trans</i> -resveratrol para cada análise estudada.	107

EQUAÇÕES

Equação 1: Rendimento da produção das dispersões sólidas por spray dryer.	37
Equação 2: Cálculo de percentagem de intumescimento.....	41
Equação 3: Determinação da PVA.	41
Equação 4: Resistência à perfuração das membranas.....	42
Equação 5: Alongamento durante a perfuração das membranas.....	42
Equação 6: Energia na perfuração por unidade de volume das membranas.	42
Equação 1.A: Desvio padrão relativo da linearidade.	100
Equação 2.A: Limite de quantificação.	101

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença de cunho inflamatório e caráter crônico, a qual é caracterizada pela inflamação da pele em virtude da produção exacerbada de agentes pró-inflamatórios tais como quimiocinas, citocinas e interleucinas (tais como a 17 e a 22). Trata-se de uma doença capaz de causar dor, infecções e problemas estéticos, podendo levar a problemas de aceitação social ou até mesmo de autoaceitação (SENRA; WOLLENBERG, 2014; KIM; KIM; LEUNG, 2019).

De modo a viabilizar um tratamento efetivo, diversas moléculas vêm sendo estudadas como candidatas a fármacos para serem incorporadas em formas farmacêuticas, tais como o *trans*-resveratrol. O *trans*-resveratrol é um composto fenólico, da classe dos estilbenos e também pertencente a classe das fitoalexinas, que tem sido estudado devido à sua atividade anti-inflamatória, uma vez que seu isômero *trans*, que é o mais associado a atividade farmacológica, pode ativar deacetilases de histona tipo 2, bem como a SIRT-1, alterando assim a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo então sinais e sintomas (MORAES et al., 2020).

Entretanto, o *trans*-resveratrol possui algumas características que dificultam sua incorporação em formas farmacêuticas, tais como sua alta cristalinidade e, conseqüentemente, baixa solubilidade em água, o que também acarreta na baixa biodisponibilidade (RUIVO et al., 2015). De modo a viabilizar a amorfização deste composto, as dispersões sólidas de quitosana surgem como uma estratégia para aumentar sua solubilidade (HA et al., 2010).

Porém, as dispersões sólidas apresentam-se como pós amorfos, o que dificulta a sua administração e aderência à pele, sendo necessária a incorporação em um sistema que possa promover não apenas sua bioadesão, mas também a sua liberação controlada, tais como as membranas de polivinilpirrolidona – PVP (KURAKULA; RAO, 2020).

Desse modo, estas membranas podem ser utilizadas para a incorporação destas dispersões sólidas e com isso promover a liberação controlada do *trans*-resveratrol diretamente na pele, evitando assim a necessidade de múltiplas aplicações diárias, sendo então uma solução inovadora para a veiculação do *trans*-resveratrol amorfizado diretamente no seu local de ação (BASSI; KAUR, 2017; PARK et al., 2018).

Além disso, devido a alta taxa de metabolização do *trans*-resveratrol este fica viável na pele durante pouco tempo (CHEDEA et al., 2017), sendo um composto que provavelmente iria necessitar de múltiplas aplicações diárias para se manter os níveis terapêuticos. Desta forma, a liberação controlada desta molécula pode acarretar na sustentação de seus níveis e conseqüentemente em um maior tempo de ação (TRAN; TRAN, 2019).

Com isso, é possível melhorar as propriedades físico-químicas do *trans*-resveratrol através do sistema proposto, bem como suas propriedades biológicas, podendo assim tornar viável sua aplicação cutânea ao mesmo tempo permitindo sua liberação controlada.

CONCLUSÕES

As dispersões sólidas foram desenvolvidas com sucesso, apresentando boas propriedades, sendo a maioria delas capazes de dobrar e uma (SD-1:9-TPGS1) capaz de quase triplicar a solubilidade do *trans*-resveratrol em água, sendo as que contêm TPGS foram as mais promissoras. As dispersões sólidas puderam ser incorporadas nas membranas de PVP sem causar problemas de estabilidade. O uso do PVP de alta massa molecular conseguiu evitar a recristalização do fármaco ao ser incorporado neste e formar membranas.

As membranas desenvolvidas apresentaram boas características de homogeneidade, intumescimento, permeabilidade e taxa de transmissão ao vapor d'água, biodesão e conseguiram promover a liberação controlada do fármaco, indicando que além de algo inédito, o compósito formado pode ter características de estabilidade realçadas, tais como o aumento nas propriedades mecânicas, a prevenção da recristalização de um fármaco altamente cristalino e a capacidade de liberação e permeação cutâneas adequadas para o objetivo proposto, permitindo uma terapia eficaz e segura.

É importante ressaltar também que a formulação M-SD-1:3-TPGS1 apresentou maior ação farmacológica em modelo animal. Sendo assim, o candidato mais promissor é esta membrana uma vez que esta demonstrou ser capaz de promover o efeito anti-inflamatório cutâneo, podendo ser utilizada em tratamentos de dermatite atópica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUL RASOOL, B. K.; MOHAMMED, A. A.; SALEM, Y. Y. The optimization of a dimenhydrinate transdermal patch formulation based on the quantitative analysis of in vitro release data by DDSolver through skin penetration studies. **Scientia Pharmaceutica**, v. 89, n. 3, 2021.
- ABDULKHALEQ, L. A. et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary World**, v. 11, n. 5, p. 627-635, 2018.
- ABOU-SHAMAT, M. A. et al. Modifying the Properties of Thermogelling Poloxamer 407 Solutions through Covalent Modification and the Use of Polymer Additives. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 220, n. 16, p. 1-19, 2019.
- ABUDUKELIMU, A. et al. Predictable irreversible switching between acute and chronic inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. AUG, p. 1-16, 2018.
- AGENCY, E. M. European Medicines Agency. v. 2, n. June 1995, p. 1-15, 2006.
- AHMADI, F. et al. Preparation and physicochemical evaluation of transdermal aerosols containing ketoprofen. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 8, p. 1813-1818, 2017.
- AKDIS, C. A. Therapies for allergic inflammation: Refining strategies to induce tolerance. **Nature Medicine**, v. 18, n. 5, p. 736-749, 2012.
- AKHTAR, F. H. et al. Highways for water molecules: Interplay between nanostructure and water vapor transport in block copolymer membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 572, p. 641-649, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2018.11.050>>.
- AKULA, P.; LAKSHMI, P. K. Effect of pH on weakly acidic and basic model drugs and determination of their ex vivo transdermal permeation routes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 2, p. 1-8, 2018.
- AL-JUMAILY, E. F. A.; HAMID, G. S.; ALI, K. F. Synthesis and Total Phenol Content of New Resveratrol Derivative. **American Journal of Advanced Drug Delivery**, v. 2, n. 3, p. 320-329, 2014.
- ALAM, H. et al. Novel function of keratins 5 and 14 in proliferation and differentiation of stratified epithelial cells. **Molecular Biology of the Cell**, v. 22, n. 21, p. 4068-4078, 2011.
- ALJAWISH, A. et al. Enzymatic synthesis of chitosan derivatives and their potential applications. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 112, p. 25-39, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcatb.2014.10.014>>.
- AMARO-ORTIZ, A.; YAN, B.; D'ORAZIO, J. A. Ultraviolet radiation, aging and the skin: Prevention of damage by topical cAMP manipulation. **Molecules**, v. 19, n. 5, p. 6202-6219, 2014.
- ANATOLY, C. et al. Water vapor permeability through porous polymeric membranes with various hydrophilicity as synthetic and natural barriers. **Polymers**, v. 12, n. 2, p. 282, 2020.
- ANBUKARASU, P.; SAUVAGEAU, D.; ELIAS, A. Tuning the properties of polyhydroxybutyrate films using acetic acid via solvent casting. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1-14, 2015.
- ANVISA. Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira 2ª edição - Revisão 02. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 225, 2012.
- ARAUJO, P. Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 877, n. 23, p. 2224-2234, 2009.
- ARENS, E.; HUI, Z. **The skin's role in human thermoregulation and comfort**. [s.l: s.n.]
- ARORA, P.; MUKHERJEE, B. Design , Development , Physicochemical , and In Vitro and In Vivo Evaluation of Transdermal Patches Containing Diclofenac Diethylammonium Salt. v. 91, n. 9, p. 2076-2089, 2002.
- ASGREEN, C. et al. Influence of the polymer glass transition temperature and molecular weight on drug amorphization kinetics using ball milling. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 6, p. 1-7, 2020.
- AUDI, C. et al. Desenvolvimento e mecanismo de ação da canície e queda capilar. **Revista de Iniciação Científica, Saúde e Bem-estar**, v. 6, n. 5, p. 2-18, 2017.
- BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527-2544, 2016.
- BARBA, C. et al. Selective modification of skin barrier lipids. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 172, p. 94-102, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.040>>.
- BARBAROT, S. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 6, p. 1284-1293, 2018.
- BARCAUI, E. de O. et al. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz)

ultrasonography and histological correlation. **Radiologia Brasileira**, v. 48, n. 5, p. 324-329, 2015.

BARICEVIC, D. et al. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. v. 75, p. 125-132, 2001.

BASHA, S. K. S. et al. Structural and Dielectric Properties of PVP Based Composite Polymer Electrolyte Thin Films. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 27, n. 2, p. 455-466, 2017.

BASSI, P.; KAUR, G. Polymeric films as a promising carrier for bioadhesive drug delivery: Development, characterization and optimization. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 1, p. 32-43, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.06.003>>.

BATHE, R.; KAPOOR, R.; BATHE, R. S. Transdermal drug delivery system: formulation, development and evaluation-An overview * Correspondence Info: v. 6, n. 01, p. 1-10, 2015.

BAVELONI, F. G. et al. Nanotechnology-based Drug Delivery Systems as Potential for Skin Application: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, 2021.

BENAYAHOU, A.; AMIRA-GUEBAILIA, H.; HOUACHE, O. On the role of ethylene bridge elongation in the antioxidant activity of polyhydroxylated stilbenes: A theoretical approach. **Comptes Rendus Chimie**, v. 18, n. 2, p. 149-159, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2014.04.003>>.

BERTUZZI, M. A.; GOTTIFREDI, J. C.; ARMADA, M. Mechanical properties of a high amylose content corn starch based film, gelatinized at low temperature. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. 3, p. 219-227, 2012.

BODRATTI, A. M.; ALEXANDRIDIS, P. Formulation of poloxamers for drug delivery. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 1, 2018.

BOUTHILLETTE, M. et al. A crosslinked polymer skin barrier film for moderate to severe atopic dermatitis: A pilot study in adults. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.073>>.

BRAGULLA, H. H.; HOMBERGER, D. G. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. **Journal of Anatomy**, v. 214, n. 4, p. 516-559, 2009.

BRENNER, M.; HEARING, J. V. The protective role of melanin against UV. **Photochem Photobiology**, v. 84, n. 3, p. 539-549, 2008.

BROWNE, E.; WORKU, Z. A.; HEALY, A. M. Physicochemical properties of poly-vinyl polymers and their influence on ketoprofen amorphous solid dispersion performance: A polymer selection case study. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, 2020.

BRYASKOVA, R. et al. Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNps) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP). **Journal of Chemical Biology**, v. 4, n. 4, p. 185, out. 2011.

CAMONT, L. et al. Radical-induced oxidation of trans-resveratrol. **Biochimie**, v. 94, n. 3, p. 741-747, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2011.11.005>>.

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. **Green Chemistry**, v. 9, n. 9, p. 927-93, 2007.

CARBINATTO, F. M. et al. Physical properties of pectin-high amylose starch mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 281-288, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.11.042>>.

CARRERAS, J. J.; CANALES, P.; MELERO, A. Mucoadhesion of Polymeric Drug Delivery Systems: Polymeric Nanoparticles and its Interactions with the Intestinal Barrier. v. 4, p. 1-5, 2016.

CASSU, S. N.; FELISBERTI, M. I. Poly(vinyl alcohol) and poly(vinylpyrrolidone) blends: 2. Study of relaxations by dynamic mechanical analysis. **Polymer**, v. 40, n. 17, p. 4845-4851, 1999.

CASTRO, A. P. B. M. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. SUPPL. 2, p. 166-172, 2006.

CATENACCI, L. et al. and X-Ray Structural Study. n. Figure 1, 2020.

CÉSAR, I. D. C.; PIANETTI, G. A. Robustness evaluation of the chromatographic method for the quantitation of lomefandrine using Youden's test. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 235-240, 2009.

CHANDRA DEY, S. et al. Preparation, Characterization and Performance Evaluation of Chitosan As an Adsorbent for Remazol Red. **International Journal of Latest Research in Engineering and Technology**, n. March, p. 52-62, 2016.

CHANDRASEKHARAN, A. et al. Acid-treated water-soluble chitosan suitable for microneedle-assisted intracutaneous drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 5, p. 1-14, 2019.

CHAUDHARI, S. P.; DUGAR, R. P. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 68-77, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>>.

CHEDEA, V. S. et al. Resveratrol: From diet to topical usage. **Food and Function**, v. 8, n. 11, p. 3879-3892, 2017.

COUTO, A. et al. Dermic diffusion and stratum corneum: A state of the art review of mathematical models. **Journal of Controlled Release**, v. 177, n. 1, p. 74-83, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.005>>.

D'SOUZA, A. A.; SHEGOKAR, R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 9, p. 1257-1275, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2016.1182485>>.

DATTA, S.; GRANT, D. J. W. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 1, p. 42-57, 2004.

DE OLIVEIRA ELOY, J. et al. Solid dispersion of ursolic acid in Gelucire 50/13: A strategy to enhance drug release and trypanocidal activity. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, p. 1436-1445, 2012.

DEGUCHI, H. et al. Harmful Effects of Synthetic Surface-Active Detergents against Atopic Dermatitis. **Case Reports in Dermatological Medicine**, v. 2015, p. 1-5, 2015.

DELEANU, D.; NEDELEA, I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update (review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 17, n. 2, p. 1061-1067, 2019.

DIJKHOFF, I. M. et al. Impact of airborne particulate matter on skin: A systematic review from epidemiology to in vitro studies. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 1-29, 2020.

DOEBEL, T.; VOISIN, B.; NAGAO, K. Langerhans Cells – The Macrophage in Dendritic Cell Clothing. **Trends in Immunology**, v. 38, n. 11, p. 817-828, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.06.008>>.

DONG, Y. et al. Studies on glass transition temperature of chitosan with four techniques. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 93, n. 4, p. 1553-1558, 2004.

DOS SANTOS-SILVA, C.; LUIZ RODRIGUES, A.; ELIZABETH BAKAL ROITBERG, S. a Case Report of Patient With Atopic Dermatitis: a Biopsychosocial Approach. **Psicologia, Saúde & Doença**, v. 18, n. 2, p. 389-400, 2017.

DUNKELBERGER, J. R.; SONG, W. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. **Cell Research**, v. 20, n. 1, p. 34-50, 2010.

EI-BADRY, M. et al. Performance of poloxamer 407 as hydrophilic carrier on the binary mixtures with nimesulide. **Farmacia**, v. 61, n. 6, p. 1137-1150, 2013.

EICHENFIELD, L. F. et al. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Pathogenesis Update. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 31, n. 3 SUPPL., p. S3-S5, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sder.2012.07.002>>.

EINFAL, T.; PLANINŠEK, O.; HROVAT, K. Methods of amorphization and investigation of the amorphous state. **Acta Pharmaceutica**, v. 63, n. 3, p. 305-334, 2013.

ELIEH-ALI-KOMI, D.; HAMBLIN, M. R. Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. **International journal of advanced research**, v. 4, n. 3, p. 411-427, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819009%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5094803>>.

ERIKSSON, M.; GOOSSENS, H.; PEIJS, T. Influence of drying procedure on glass transition temperature of PMMA based nanocomposites. **Nanocomposites**, v. 1, n. 1, p. 36-45, 2015.

ÉVORA, A. S. et al. Corneocytes: Relationship between Structural and Biomechanical Properties. **Skin Pharmacology and Physiology**, p. 146-161, 2021.

FARIA, M. E. et al. Biomarcadores na dermatite atópica. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 4, p. 342-348, 2017.

FENG, D. et al. Polymer-surfactant system based amorphous solid dispersion: Precipitation inhibition and bioavailability enhancement of itraconazole. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 1-15, 2018.

FENG, P. et al. Chitosan-Based Functional Materials for Skin Wound Repair: Mechanisms and Applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, n. February, 2021.

FIOD RICCIO, B. V. et al. Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Trans-Resveratrol: A Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 50, n. 4, p. 339-358, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408347.2019.1637242>>.

FLIEGER, J.; TATARCZAK-MICHALEWSKA, M.; Blicharska, E. Characterization of the

cis/trans Isomerization of Resveratrol by High-Performance Liquid Chromatography. **Analytical Letters**, v. 50, n. 2, p. 294-303, 2017.

FLUHR, J. W.; BORNKESSEL, A.; BERARDESCA, E. Glycerol – just a moisturizer? biological and biophysical effects. **Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and Function, Second Edition**, p. 227-243, 2005.

FLUHR, J. W.; DARLENSKI, R.; SURBER, C. Glycerol and the skin: Holistic approach to its origin and functions. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 1, p. 23-34, 2008.

FRACARO, D.; AUGUSTO, L. Tratamento da dermatite atópica use of calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 7, n. 4, p. 19-36, 2000. Disponível em: <<https://www.uninter.com/cadernosuninter/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/426>>.

FRANCIS, N. A. et al. Oral and topical antibiotics for clinically infected eczema in children: A pragmatic randomized controlled trial in ambulatory care. **Annals of Family Medicine**, v. 15, n. 2, p. 124-130, 2017.

FRANCO, P.; DE MARCO, I. The use of poly(N-vinyl pyrrolidone) in the delivery of drugs: A review. **Polymers**, v. 12, n. 5, p. 18-21, 2020.

FU, J.; YANG, F.; GUO, Z. The chitosan hydrogels: from structure to function. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 21, p. 17162-17180, 2018.

FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>>.

GALDEANO, M. C. et al. Influence of thickness on properties of plasticized oat starch films. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 56, n. 4, p. 637-644, 2013.

GAO, Z. et al. Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. **Engineering**, v. 3, n. 3, p. 343-353, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.022>>.

GARALA, K. et al. Formulation and evaluation of periodontal in situ gel. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 3, n. 1, p. 29, 2013.

GELDART, D.; ABDULLAH, E. C.; VERLINDEN, A. Characterisation of dry powders. **Powder Technology**, v. 190, n. 1-2, p. 70-74, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2008.04.089>>.

GEOGHEGAN, J. A.; IRVINE, A. D.; FOSTER, T. J. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 6, p. 484-497, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>>.

GHOSAL, K. et al. Electrospinning over Solvent Casting: Tuning of Mechanical Properties of Membranes. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2018.

GOHEL, M. C. et al. Spray drying: A review. **Pharmaceutical Reviews**, v. 7, n. 5, 2009.

GRECO, G.; LETZEL, T. Main interactions and influences of the chromatographic parameters in HILIC separations. **Journal of Chromatographic Science**, v. 51, n. 7, p. 684-693, 2013.

GRÉGOIRE, B. et al. Journal of Colloid and Interface Science Orientation measurements of clay minerals by polarized attenuated total reflection infrared spectroscopy. v. 567, p. 274-284, 2020.

GRUBE, S.; SIEGMANN, K.; HIRAYAMA, M. A moisture-absorbing and abrasion-resistant transparent coating on polystyrene. **Journal of Coatings Technology and Research**, v. 12, n. 4, p. 669-680, 2015.

GUMASTE, S. G.; GUPTA, S. S.; SERAJUDDIN, A. T. M. Investigation of Polymer-Surfactant and Polymer-Drug-Surfactant Miscibility for Solid Dispersion. **AAPS Journal**, v. 18, n. 5, p. 1131-1143, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9939-5>>.

GÜNGÖR, S.; ERDAL, M. S. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems. 2011.

HA, E. S. et al. Enhanced oral bioavailability of resveratrol by using neutralized eudragit e solid dispersion prepared via spray drying. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2021.

HA, P. T. et al. The synthesis of poly(lactide)-vitamin E TPGS (PLA-TPGS) copolymer and its utilization to formulate a curcumin nanocarrier. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology**, v. 1, n. 1, 2010.

HAMED, I.; ÖZOGUL, F.; REGENSTEIN, J. M. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. **Trends in Food Science and Technology**, v. 48, n. February, p. 40-50, 2016.

HAMZAH, M. M. et al. Effect of Different Biological Membranes on In Vitro Bioadhesion Property. **Drug invention today**, v. 2, n. 51431, p. 155-159, 2010.

HAO, J. et al. Preparation and Optimization of Resveratrol Nanosuspensions by Antisolvent Precipitation Using Box-Behnken Design. **AAPS PharmSciTech**, v. 16, n. 1, p. 118-128, 2014.

HAO, R. et al. applied sciences A Miniaturized and Fast System for Thin Film Thickness Measurement. 2020.

HIRAYAMA, D.; IIDA, T.; NAKASE, H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, 2018.

HOMEZ-JARA, A. et al. Characterization of chitosan edible films obtained with various polymer concentrations and drying temperatures. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 113, p. 1233-1240, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.057>>.

HON, K. L. et al. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. **Drugs in Context**, v. 7, p. 1-14, 2018.

HUANG, X. et al. Resveratrol encapsulation in core-shell biopolymer nanoparticles: Impact on antioxidant and anticancer activities. **Food Hydrocolloids**, v. 64, n. μ M, p. 157-165, 2017.

ISLAM, S.; BHUIYAN, M. A. R.; ISLAM, M. N. Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 25, n. 3, p. 854-866, 2017.

IVANOVA, N. et al. We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %. **Intech**, v. i, n. tourism, p. 13, 2016.

JAMES, N. K. S. et al. Características Morfológicas De Microcápsulas Obtidas Por Spray Dryer: Efeito Da Temperatura E Da Vazão Do Ar. p. 2885-2888, 2018.

JANG, H. H.; LEE, S. N. Epidermal Skin Barrier. **Asian Journal of Beauty and Cosmetology**, v. 14, n. 3, p. 339-347, 2016.

JANI, R.; PATEL, D. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 292-305, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2015.03.002>>.

JEANDET, P. et al. Modulation of phytoalexin biosynthesis in engineered plants for disease resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 7, p. 14136-14170, 2013.

JEONG, M. H. et al. In vitro model for predicting acute inhalation toxicity by using a Calu-3 epithelium cytotoxicity assay. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 98, n. July 2018, p. 106576, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.04.002>>.

JIANG, J. et al. Porous film coating enabled by polyvinyl pyrrolidone (Pvp) for enhanced air permeability of fabrics: The effect of pvp molecule weight and dosage. **Polymers**, v. 12, n. 12, p. 1-21, 2020.

KAMALAKANNAN, V. et al. Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs By Solid Dispersion Technique - Review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 3, n. 9, p. 2314-2321, 2010.

KANY, S.; VOLLRATH, J. T.; RELJA, B. Cytokines in inflammatory disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 1-31, 2019.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; BIKIARIS, D. Adjusting drug release by using miscible polymer blends as effective drug carriers. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 2006** **84:1**, v. 84, n. 1, p. 125-133, abr. 2006.

KARKI, S. et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 6, p. 487-497, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>>.

KAUR, J. et al. Recent Advances in Topical Drug Delivery System. **Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 07, 2016.

KAZEM, S.; LINSSEN, E. C.; GIBBS, S. Skin metabolism phase I and phase II enzymes in native and reconstructed human skin: a short review. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 9, p. 1899-1910, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.002>>.

KHAN, W. S.; HAMADNEH, N. N.; KHAN, W. A. Prediction of thermal conductivity of polyvinylpyrrolidone (PVP) electrospun nanocomposite fibers using artificial neural network and prey-predator algorithm. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1-17, 2017.

KHIMANI, M. et al. Self-assembly of stimuli-responsive block copolymers in aqueous solutions: an overview. **Polymer Bulletin**, v. 77, n. 11, p. 5783-5810, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00289-019-03046-w>>.

KHOSHNOUD, M. J. et al. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 32, n. 2, 2018.

KIM, J.; KIM, B. E.; LEUNG, D. Y. M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 40, n. 2, p. 84-92, 2019.

KNAPIK-KOWALCZUK, J. et al. Enhancement of the physical stability of amorphous sildenafil in a binary mixture, with either a plasticizing or antiplasticizing compound. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 23-28, 2020.

KOCZKUR, K. M. et al. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 41, p. 17883-17905, 2015.

KOZIARA, B. T. et al. The effects of water on the morphology and the swelling behavior of sulfonated poly(ether ether ketone) films. **Journal of Materials Science**, v. 51, n. 2, p. 1074-1082, 2016.

KUHTZ-BUSCHBECK, J. P. et al. Thermoreception and nociception of the skin: a classic paper of Bessou and Perl and analyses of thermal sensitivity during a student laboratory exercise. p. 25-34, 2010.

KUMAR, S. et al. A new chitosan-thymine conjugate: Synthesis, characterization and biological activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, n. 3, p. 493-502, 2012.

KUMARI, S. et al. Physicochemical properties and characterization of chitosan synthesized from fish scales, crab and shrimp shells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 1697-1705, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.119>>.

KURAKULA, M.; RAO, G. S. N. K. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . n. January, 2020a.

KURAKULA, M.; RAO, G. S. N. K. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, n. September, p. 102046, 2020b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102046>>.

KURŠVIETIENĖ, L. et al. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. **Medicina (Lithuania)**, v. 52, n. 3, p. 148-155, 2016.

LACHAPPELLE, J. M.; MAROT, L. Histopathological and immunohistopathological features of irritant and allergic contact dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 0, p. 107-116, 2011.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. D. R. Evaluation of the flow and the dissolution of 50 mg hydrochlorothiazide tablets obtained by wet granulation. **Revista Brasileira de Ciências Farmacéuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 3, p. 435-446, 2007.

LANDSKRON, G. et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, 2014.

LASKIN, D. L. et al. Macrophages and tissue injury: Agents of defense or destruction? **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 51, p. 267-288, 2011.

LE, T. H. H.; PHUNG, T. H.; LE, D. C. Development and Validation of an HPLC Method for Simultaneous Assay of Potassium Guaiacolsulfonate and Sodium Benzoate in Pediatric Oral Powder. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2019, 2019.

LEAL, A. S. et al. 2015 CIM - Corticóides tópicos. p. 2-3, 2015.

LEE, J. Y. et al. Soluplus®/TPGSGS-based solid dispersions prepared by hot-melt extrusion equipped with twin-screw systems for enhancing oral bioavailability of valsartan. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 2745-2756, 2015.

LEITE, R. M. S.; LEITE, A. A. C.; COSTA, I. M. C. Dermatite atópica: Uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na historia da dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 1, p. 71-78, 2007.

LI, J. et al. Characterization and comparison of chitosan / PVP and chitosan / PEO blend films. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 3, p. 786-791, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.09.028>>.

LI, N.; TAYLOR, L. S. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions. v. 279, n. April, p. 114-125, 2018.

LI, Q. et al. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 280, n. 1-2, p. 77-93, 2004.

LIM, K. M. Skin epidermis and barrier function. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 1-3, 2021.

LIMA, A. C. B.; NUNES, I. F. O. C. N. O Papel da Vitamina D na Dermatite Atópica TT - The Role of Vitamin D in Atopic Dermatitis. **UNOPAR Científica. Ciências biológicas e da saúde**, v. 17, n. 4, p. 279-285, 2015.

LIMA, M. F. P. et al. Staphylococcus aureus E AS INFECÇÕES HOSPITALARES - REVISÃO DE LITERATURA. **Uningá**, v. 21, n. 1, p. 32-39, 2015. Disponível em: <<http://www.mastereditora.com.br/review>>.

LIN, Y.-C. et al. Electrospun Resveratrol-Loaded Polyvinylpyrrolidone/Cyclodextrin Nanofibers and Their Biomedical Applications. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 6, p. 1-16, jun. 2020.

LING, L.; GU, S.; CHENG, Y. Resveratrol inhibits adventitial fibroblast proliferation and induces cell apoptosis through the SIRT1 pathway. **Molecular Medicine Reports**, v. 15, n. 2, p. 567-572, 2017.

LIU, H. et al. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. **RSC Advances**, v. 8, n. 14, p. 7533-7549, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C7RA13510F>>.

LOI, F. et al. Inflammation, Fracture and Bone Repair HHS Public Access. **Bone**, v. 86, p. 119-130, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833637/pdf/nihms770705.pdf>>.

LOPES, D. M.; MCMAHON, S. B. Ultraviolet Radiation on the Skin: A Painful Experience? **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 22, n. 2, p. 118-126, 2016.

LÓPEZ-NICOLÁS, J. M.; GARCÍA-CARMONA, F. Aggregation state and pKa values of (E)-resveratrol as determined by fluorescence spectroscopy and UV-visible absorption. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 17, p. 7600-7605, 2008.

MA, B. L. et al. Polyethylene glycol 400 (PEG400) affects the systemic exposure of oral drugs based on multiple mechanisms: taking berberine as an example. **RSC Advances**, v. 7, n. 5, p. 2435-2442, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6RA26284H>>.

MACCARIO, C. et al. The resveratrol analog 4,4'-dihydroxy-trans-stilbene suppresses transformation in normal mouse fibroblasts and inhibits proliferation and invasion of human breast cancer cells. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 11, p. 2172-2180, 2012.

MAESTRELLI, F.; BRAGAGNI, M.; MURA, P. Advanced formulations for improving therapies with anti-inflammatory or anaesthetic drugs: A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 32, p. 192-205, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2015.09.011>>.

MÁRCIA, C.; SILVA, D. R. DERMATITE ATÓPICA: REVISÃO DO MANEJO CLÍNICO. 2018.

MARINIELLO, L. et al. Swelling, mechanical, and barrier properties of albedo-based films prepared in the presence of phaseolin cross-linked or not by transglutaminase. **Biomacromolecules**, v. 11, n. 9, p. 2394-2398, 2010.

MARINO-MARMOLEJO, E. N. et al. A quantitative model for dermal infection and oedema in BALB/c mice pinna. **BMC Microbiology**, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12866-016-0907-0>>.

MARSON, B. M. et al. VALIDATION of ANALYTICAL METHODS in A PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM: AN OVERVIEW FOCUSED on HPLC METHODS. **Química Nova**, v. 43, n. 8, p. 1190-1203, 2020.

MATSUI, T.; AMAGAI, M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. **International Immunology**, v. 27, n. 6, p. 269-280, 2015.

MAXIMIANO, F. P. et al. Physicochemical characterization of antichagasic benzimidazole. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1714-1719, 2010.

MAYBA, J. N.; GOODERHAM, M. J. Review of atopic dermatitis and topical therapies. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 21, n. 3, p. 227-236, 2017.

MCDOWELL, L.; OLIN, B. Crisaborole: A Novel Nonsteroidal Topical Treatment for Atopic Dermatitis. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 35, n. 4, p. 172-178, 2019.

MCKECHNIE, D. et al. Glass transition temperature of a polymer thin film: Statistical and fitting uncertainties. **Polymer**, v. 195, n. April, p. 122433, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.122433>>.

MENDONÇA, R. da S. C.; RODRIGUES, GERUZA, B. de O. Major dermatological changes in obese patients. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 24, n. 1, p. 68-73, 2011.

MENEGUIN, A. B. et al. **Resistant starch/pectin free-standing films reinforced with nanocellulose intended for colonic methotrexate release.** [s.l.] Elsevier Ltd., 2017. v. 157

MENG, X. et al. Pluronic F127 and D- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol Succinate (TPGS) Mixed Micelles for Targeting Drug Delivery across The Blood Brain Barrier. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017.

MERLIN, N.; LIMA, V. A.; SANTOS-TONIAL, L. M. Instrumental and experimental conditions for the application of fourier transform infrared analysis on soil and humic acid samples, combined with chemometrics tools and scanning electron microscopy. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 9, p. 1920-1927, 2015.

MOHAMADI ZAHEDI, S.; MANSOURPANAH, Y. Construction of chitosan-carboxymethyl β -cyclodextrin silver nanocomposite hydrogel to improve antibacterial activity. **Plastics, Rubber**

and Composites, v. 47, n. 6, p. 273-281, 2018.

MONDAL, D. et al. Effect of poly(vinyl pyrrolidone) on the morphology and physical properties of poly(vinyl alcohol)/sodium montmorillonite nanocomposite films. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 23, n. 6, p. 579-587, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnsc.2013.11.009>>.

MORAES, D. S. et al. Sirtuins, brain and cognition: A review of resveratrol effects. **IBRO Reports**, v. 9, n. June, p. 46-51, 2020.

MORE SWATI, K.; WANG, M. Review on Spray Drying Technology. **International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, v. 4, n. 2, p. 219-225, 2014. Disponível em: <www.ijpcbs.com>.

MUKHERJEE, M. et al. Power law in swelling of ultra-thin polymer films. **Polymer**, v. 54, n. 17, p. 4669-4674, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2013.06.025>>.

MULLER, W. A. Getting Leukocytes to the Site of Inflammation. **Veterinary Pathology**, v. 50, n. 1, p. 7-22, 2013.

MUNAWIROH, Z. S.; LIPIUN, V.; RITTHIDEJ, C. G. Optimization of Redispersible Spray Dried Powder of Chitosan Coated Solid Lipid-Based Nanosystems. **International Journal of Drug Delivery Technology**, v. 8, n. 01, p. 19-32, 2018.

MURAKAMI, I. et al. Metabolism of skin-absorbed resveratrol into its glucuronized form in mouse skin. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. 1-20, 2014.

MURALTER, F.; PERROTTA, A.; COCLITE, A. M. Thickness-Dependent Swelling Behavior of Vapor-Deposited Smart Polymer Thin Films. **Macromolecules**, v. 51, n. 23, p. 9692-9699, 2018.

MURDANDE, S. B. et al. Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals, part 3: Is maximum solubility advantage experimentally attainable and sustainable? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 10, p. 4349-4356, 2011.

N. MENGATTO, L.; M. HELBLING, I.; A. LUNA, J. Recent Advances in Chitosan Films for Controlled Release of Drugs. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 6, n. 2, p. 156-170, 2012.

NÉMETH, T.; SPERANDIO, M.; MÓCSAI, A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 4, p. 253-275, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z>>.

NG, K. W.; LAU, W. M. Skin deep: The basics of human skin structure and drug penetration. **Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects**, p. 3-11, 2015.

NOWICKI, R. et al. Special paper Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 4, p. 239-249, 2015.

OGUNJIMI, A. T.; FIEGEL, J.; BROGDEN, N. K. Design and characterization of spray-dried chitosan-naltrexone microspheres for microneedle-assisted transdermal delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 6, 2020.

OLIVEIRA BARUD, H. G. et al. Preparation and characterization of a bacterial cellulose/silk fibroin sponge scaffold for tissue regeneration. **Carbohydrate Polymers**, v. 128, p. 41-51, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.04.007>>.

ONOUE, S. et al. Development of inhalable nanocrystalline solid dispersion of Tranilast for airway inflammatory diseases. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 2, p. 622-633, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.22299>>.

ORAKPOGHENOR, O. et al. Lymphocytes: A Brief Review -. n. June, 2019.

OTHMAN, S. H. et al. Water sorption and water permeability properties of edible film made from potato peel waste. **Food Science and Technology**, v. 37, p. 63-70, 2017.

PAGANO, C. et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Bioadhesive polymeric films based on usnic acid for burn wound treatment: Antibacterial and cytotoxicity studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 178, n. March, p. 488-499, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.03.001>>.

PAMELA, V. Y. et al. Barrier and antimicrobial properties of PVA films incorporated with ZnO nanoparticles and stearic acid. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**, v. 195, n. 1, 2018.

PARK, S. et al. Layer-by-layer assembled polymeric thin films as prospective drug delivery carriers: Design and applications. **Biomaterials Research**, v. 22, p. 1-13, 2018.

PATEL, B. B. et al. **Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement**. [s.l.] King Saud University, 2015. v. 23

PATEL, D. D.; ANDERSON, B. D. Adsorption of Polyvinylpyrrolidone and its Impact on Maintenance of Aqueous Supersaturation of Indomethacin via Crystal Growth Inhibition. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 9, p. 2923-2933, 2015.

PATEL, H. R.; PATEL, R. P.; PATEL, M. M. Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 2, p. 299-303, 2009.

PATIL, K. R. et al. Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, 2019.

PATRA, J. K. et al. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects 10 Technology 1007 Nanotechnology 03 Chemical Sciences 0306 Physical Chemistry (incl. Structural) 03 Chemical Sciences 0303 Macromolecular and Materials Chemistry 11 Medical and He. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 1-33, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>>.

PAUDEL, A. et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 253-284, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>>.

PEISER, M. et al. Allergic contact dermatitis: Epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 69, n. 5, p. 763-781, 2012.

PELEG, M. Humidity Caking and Its Prevention. **Water Activity in Foods**, p. 453-464, 2020.

PENG, H. et al. Vanillin cross-linked chitosan microspheres for controlled release of resveratrol. **Food Chemistry**, v. 121, n. 1, p. 23-28, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.085>>.

PERCIVAL, S. L. et al. Mode of action of poloxamer-based surfactants in wound care and efficacy on biofilms. **International Wound Journal**, v. 15, n. 5, p. 749-755, 2018.

PETERSEN, R. S. et al. Controlled drug release from biodegradable polymer matrix loaded in microcontainers using hot punching. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 11, p. 1-13, 2020.

PHAM, C. V.; CHO, C. W. Application of d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) in transdermal and topical drug delivery systems (TDDS). **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 47, n. 2, p. 111-121, 2017.

PIÉRARD, G. E. et al. From observational to analytical morphology of the stratum corneum: Progress avoiding hazardous animal and human testings. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 113-125, 2015.

PIQUERO-CASALS, J. et al. The Role of Photoprotection in Optimizing the Treatment of Atopic Dermatitis. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 2, p. 315-325, 2021.

PIVSA-ART, W. et al. The effect of poly(ethylene glycol) as plasticizer in blends of poly(lactic acid) and poly(butylene succinate). **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 8, p. 1-10, 2016.

PLAETH, A. et al. Data of oxygen- and pH-dependent oxidation of resveratrol. **Data in Brief**, v. 9, p. 433-437, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2016.09.012>>.

PONGSAVEE, M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

POONGUZHALI, R.; BASHA, S. K.; KUMARI, V. S. Synthesis and characterization of chitosan/poly(vinylpyrrolidone) biocomposite for biomedical application. **Polymer Bulletin**, v. 74, n. 6, p. 2185-2201, 2017.

PRADAL, J. Comparison of skin permeation and putative anti-inflammatory activity of commercially available topical products containing ibuprofen and diclofenac. **Journal of Pain Research**, v. 13, p. 2805-2814, 2020.

PRIMO, F. L. et al. In vitro studies of cutaneous retention of magnetic nanoemulsion loaded with zinc phthalocyanine for synergic use in skin cancer treatment. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 320, n. 14, p. 211-214, 2008.

PÜNNEL, L. C.; LUNTER, D. J. Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery. 2021.

PURI, V. et al. Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of a poorly water soluble drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 2, p. 84-93, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2010.03.003>>.

PYO, S. M.; MAIBACH, H. I. Skin Metabolism: Relevance of Skin Enzymes for Rational Drug Design. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 32, n. 5, p. 283-293, 2019.

QUISPE, C. A. G.; CORONADO, C. J. R.; CARVALHO, J. A. Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion. **Renewable and Sustainable Energy**

Reviews, v. 27, p. 475-493, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2013.06.017>>.

RAHMAN, M. et al. Spray-dried amorphous solid dispersions of griseofulvin in HPC/soluplus/SDS: Elucidating the multifaceted impact of SDS as a minor component. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, 2020.

RAMOS, J. M. O. et al. Chemical constituents and potential anti-inflammatory activity of the essential oil from the leaves of *Croton argyrophyllus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 4, p. 644-650, 2013.

RASOOL, B. K. A.; FAHMY, S. A.; GALEEL, O. W. A. Impact of Chitosan as a disintegrant on the bioavailability of furosemide tablets: In vitro evaluation and in vivo simulation of novel formulations. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 25, n. 4, p. 815-822, 2012.

RAVAL, A.; PARIKH, J.; ENGINEER, C. MECHANISM OF CONTROLLED RELEASE KINETICS FROM MEDICAL DEVICES. v. 27, n. 02, p. 211-225, 2010.

RAY FOSTER, L. J. PEGylation and BioPEGylation of Polyhydroxyalkanoates: Synthesis, Characterisation and Applications. **Biopolymers**, n. September 2010, 2010.

RERKNIMITR, P. et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. **Inflammation and Regeneration**, v. 37, n. 1, p. 1-15, 2017.

RICCIO, B. V. F. et al. Resveratrol isoforms and conjugates : A review from biosynthesis in plants to elimination from the human body. n. July, p. 1-11, 2020.

RICCIO, B. V. F. et al. Chitosan/nanocellulose-based bionanocomposite films for controlled betamethasone and silver sulfadiazine delivery. **Journal of Applied Polymer Science**, n. December 2020, p. 1-13, 2021.

RIPPA, A. L.; KALABUSHEVA, E. P.; VOROTELYAK, E. A. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. **Cells**, v. 8, n. 6, p. 607, 2019.

RODERO, C. F. et al. Curcumin-Loaded Liquid Crystalline Systems for Controlled Drug Release and Improved Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 10, p. 4491-4504, 2018.

ROMANOVSKY, A. A. Skin temperature: Its role in thermoregulation. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 3, p. 498-507, 2014.

RUELA, A. L. M. et al. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 3, p. 527-544, 2016.

RUIVO, J. et al. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 3, p. 499-514, 2015.

SAHLE, F. F.; BODO, G.; WOHLRAB, J. Skin Diseases Associated with the Depletion of Stratum Corneum Lipids and Stratum Corneum Lipid Substitution Therapy. p. 42-55, 2015.

SALATINO, A.; SALATINO, M.; NEGRI, G. Traditional uses, Chemistry and Pharmacology of. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 1, p. 11-33, 2007.

SALEHI, B. et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. **Biomedicines**, v. 6, n. 3, p. 91, 2018.

SALUJA, H. et al. Hydrogen bonding: Between strengthening the crystal packing and improving solubility of three haloperidol derivatives. **Molecules**, v. 21, n. 6, 2016.

SANDOVAL, M. H. L.; CAIXETA, C. M.; RIBEIRO, N. M. Avaliação in vivo e in vitro da eficácia de um produto com associação de vitamina C, ácido hialurônico fragmentado e manose na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 1, p. 37-44, 2015.

SANGEETHA, E.; NARAYANAN, A.; DHAMODHARAN, R. Super water-absorbing hydrogel based on chitosan, itaconic acid and urea: preparation, characterization and reversible water absorption. **Polymer Bulletin**, n. 0123456789, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00289-021-03641-w>>.

SANT', F. A.; ADDOR, A.; AOKI, V. Barreira cutânea na dermatite atópica Skin barrier in atopic dermatitis. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 2, p. 184-94, 2010.

SANTANA, A. A.; KIECKBUSCH, T. G. Physical evaluation of biodegradable films of calcium alginate plasticized with polyols. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 30, n. 4, p. 835-845, 2013.

SAQUIB HASNAIN, M.; NAYAK, A. K. Solubility and dissolution enhancement of ibuprofen by solid dispersion technique using peg 6000-PVP K 30 combination carrier. **Chemistry**, v. 21, n. 1, p. 118-132, 2012.

SATHIYASEELAN, A. et al. Preparation of Nanocomposite Based Film from Fungal Chitosan and Its Applications. **International Journal of Innovative Research in Science and Engineering**,

v. 2347, n. 3207, p. 1-9, 2014.

SAVJANI, K. T.; GAJJAR, A. K.; SAVJANI, J. K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceuticals**, v. 2012, n. 100 mL, p. 1-10, 2012.

SCHALKA, S. et al. Composto nutracêutico aumenta a síntese de colágeno, elastina e ácido hialurônico. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 46-50, 2017.

SCHRAM, C. J.; BEAUDOIN, S. P.; TAYLOR, L. S. Impact of polymer conformation on the crystal growth inhibition of a poorly water-soluble drug in aqueous solution. **Langmuir**, v. 31, n. 1, p. 171-179, 2015.

SCHREYER, E.; PALZER, S. Caking of powder mixtures of crystalline and amorphous solids. **Technology**, n. July 2007, p. 34-37, 2007. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/266466510>>.

SCHROEDER, I. Z. et al. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. v. 65, p. 111-121, 2007.

SEBAALY, C. et al. Chitosan-coating effect on the characteristics of liposomes: A focus on bioactive compounds and essential oils: A review. **Processes**, v. 9, n. 3, p. 1-47, 2021.

SENRA, M. S.; WOLLENBERG, A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. SUPPL. 1, p. 38-43, 2014.

SERAFIM, M. C. et al. A utilização da forma farmacêutica transdérmica como possibilidade terapêutica na medicina antroposófica. v. 33, n. 4, p. 153-159, 2013.

SHAITO, A. et al. Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 2020.

SHEPARD, K. B. et al. Solvent-Assisted Secondary Drying of Spray-Dried Polymers. **Pharmaceutical Research**, v. 37, n. 8, 2020.

SHEU, S. Y. et al. Biological characterization of oxidized hyaluronic acid/resveratrol hydrogel for cartilage tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 101, n. 12, p. 3457-3466, 2013.

SHIOHARA, A.; PRIETO-SIMON, B.; VOELCKER, N. H. Porous polymeric membranes: fabrication techniques and biomedical applications. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 9, p. 2129-2154, 2021.

SIEMANN, U. Solvent cast technology - A versatile tool for thin film production. **Progress in Colloid and Polymer Science**, v. 130, n. June, p. 1-14, 2005.

SILVA, C. G. et al. Photochemical and photocatalytic degradation of trans-resveratrol. **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 12, n. 4, p. 638-644, 2013.

SILVA, R. de C. da et al. Resveratrol: A thermoanalytical study. **Food Chemistry**, v. 237, n. May, p. 561-565, 2017.

SINGH, A.; MOOTER, G. Van Den. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. 2015.

SINGH, A.; MOOTER, G. Van Den. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions ☆. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 27-50, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>>.

SIZÍLIO, R. H. et al. Chitosan/pvp-based mucoadhesive membranes as a promising delivery system of betamethasone-17-valerate for aphthous stomatitis. **Carbohydrate Polymers**, v. 190, n. November 2017, p. 339-345, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.02.079>>.

SM, K. et al. review article TRIGGERS IN ATOPIC DERMATITIS / ECZEMA: SEPARATING FACT FROM. v. 27, n. 2, p. 75-80, 2014.

SOHAIL, K. et al. Ph-sensitive polyvinylpyrrolidone-acrylic acid hydrogels: Impact of material parameters on swelling and drug release. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 173-184, 2014.

SONG, W. et al. Chitosan capsules with hydrogel core for encapsulation and controlled-release of small molecule materials. **Materials Letters**, v. 278, p. 128348, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2020.128348>>.

SPENCE, K. L. et al. Water vapor barrier properties of coated and filled microfibrillated cellulose composite films. **BioResources**, v. 6, n. 4, p. 4370-4388, 2011.

STANKOV, S. V. Definition of Inflammation , Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. p. 1-9, 2012.

STEINHOFF, M. et al. Role of vasculature in atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 190-197, 2006.

SUGIBAYASHI, K. **Skin permeation and disposition of therapeutic and cosmeceutical compounds.** [s.l: s.n.]

SZYMAŃSKA, E.; WINNICKA, K. Stability of chitosan - A challenge for pharmaceutical and biomedical applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 4, p. 1819-1846, 2015.

TAMBOSI, G. et al. Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology. 2018.

TAO, L. et al. Resveratrol attenuates neuropathic pain through balancing pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines release in mice. **International Immunopharmacology**, v. 34, p. 165-172, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.02.033>>.

TAVARES LUIZ, M. et al. The use of TPGS in drug delivery systems to overcome biological barriers. **European Polymer Journal**, v. 142, n. August, p. 110129, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110129>>.

TAYLOR, L. S.; BRAUN, D. E.; STEED, J. W. Crystals and Crystallization in Drug Delivery Design. **Crystal Growth and Design**, v. 21, n. 3, p. 1375-1377, 2021.

TEODORESCU, M.; BERCEA, M. Poly(vinylpyrrolidone) - A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. **Polymer - Plastics Technology and Engineering**, v. 54, n. 9, p. 923-943, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/03602559.2014.979506>>.

TERESHCHENKO, A. G. Deliquescence: Hygroscopicity of Water-Soluble Crystalline Solids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 11, p. 3639-3652, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.24589>>.

TINGTING, P. et al. Nanoporous mannitol carrier prepared by non-organic solvent spray drying technique to enhance the aerosolization performance for dry powder inhalation. **Scientific Reports**, v. 7, n. May, p. 1-11, 2017.

TIYABOONCHAI, W. Chitosan Nanoparticles: A Promising System for Drug Delivery. **Naresuan University Journal**, v. 11, n. 3, p. 51-66, 2003.

TODO, H. Transdermal permeation of drugs in various animal species. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 1-11, 2017.

TRAN, T. T. D.; TRAN, P. H. L. Controlled release film forming systems in drug delivery: The potential for efficient drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 6, p. 1-16, 2019.

TURAN, D. Water Vapor Transport Properties of Polyurethane Films for Packaging of Respiring Foods. **Food Engineering Reviews**, v. 13, n. 1, p. 54-65, 2021.

URANTA, K. G. et al. Application of polymer integration technique for enhancing polyacrylamide (PAM) performance in high temperature and high salinity reservoirs. **Heliyon**, v. 5, n. 7, p. e02113, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02113>>.

URIBE-QUERO, E.; ROSALES, C. Control of phagocytosis by microbial pathogens. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. OCT, p. 1-23, 2017.

VADIYAR, M. M. et al. Contact angle measurements: A preliminary diagnostic tool for evaluating the performance of ZnFe₂O₄ nano-flake based supercapacitors. **Chemical Communications**, v. 52, n. 12, p. 2557-2560, 2016.

VAN SMEDEN, J. et al. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, n. 3, p. 295-313, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.11.006>>.

VELASCO, M. V. R. et al. Active ingredients, mechanisms of action and efficacy tests antipollution cosmetic and personal care products. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. Special Issue, 2018.

VOGL, J.; OSTERMANN, M. On the measurement of the moisture content in different matrix materials. **Accreditation and Quality Assurance**, v. 11, n. 7, p. 356-362, 2006.

VORONOVA, M. et al. Preparation and characterization of polyvinylpyrrolidone/cellulose nanocrystals composites. **Nanomaterials**, v. 8, n. 12, 2018.

WANG, C. et al. Molecular, Solid-State and Surface Structures of the Conformational Polymorphic Forms of Ritonavir in Relation to their Physicochemical Properties. **Pharmaceutical Research**, v. ASAP, 2021.

WELLER, P. F.; SPENCER, L. A. Functions of tissue-resident eosinophils. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 12, p. 746-760, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.95>>.

WESOŁOWSKI, M.; ROJEK, B. Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, n. 1, p. 169-177, 2013.

WILSON, V. R. et al. Amorphous solid dispersions of enzalutamide and novel polysaccharide derivatives: investigation of relationships between polymer structure and performance. **Scientific Reports**, p. 1-12, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-75077-7>>.

YAHFOUFI, N. et al. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols.

Nutrients, v. 10, n. 11, p. 1-23, 2018.

YANG, C. et al. Recent advances in the application of vitamin E TPGS for drug delivery. **Theranostics**, v. 8, n. 2, p. 464-485, 2018.

YOUSEF, H.; SHARMA, S. Anatomy , Skin (Integument), Epidermis. n. December, 2017.

YU, J. et al. Binding interaction of sodium benzoate food additive with bovine serum albumin: Multi-spectroscopy and molecular docking studies. **BMC Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 1-8, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13065-019-0615-6>>.

ZACHARY, J. F. C H A P T E R 4 Mechanisms of Microbial Infections 1. n. January, 2020.

ZHANG, J. et al. Extraction of polydatin and resveratrol from Polygonum cuspidatum root: Kinetics and modeling. **Food and Bioproducts Processing**, n. 76, p. 1-7, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fbp.2014.07.011>>.

ZHANG, X. et al. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, 2018.

ZHANG, Z.; TAN, S.; FENG, S. S. Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery. **Biomaterials**, v. 33, n. 19, p. 4889-4906, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.03.046>>.

ZHAO, Y. et al. Photo-induced chemical reaction of trans-resveratrol. **Food Chemistry**, v. 171, p. 137-143, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.130>>.

ZHAO, Y. et al. Efficacy of thermosensitive chitosan/ β -glycerophosphate hydrogel loaded with β -cyclodextrin-curcumin for the treatment of cutaneous wound infection in rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 2, p. 1304-1313, 2018.

ZHONG, L. et al. Dissolution properties and physical characterization of telmisartan-chitosan solid dispersions prepared by mechanochemical activation. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 2, p. 541-550, 2013.

ZHOU, Z. et al. Resveratrol cocrystals with enhanced solubility and tableability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 509, n. 1-2, p. 391-399, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.006>>.

ZUPANČIČ, Š.; LAVRIČ, Z.; KRISTL, J. Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 93, p. 196-204, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.002>>.