



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia



**MANTAS DE FIBRAS POLIMÉRICAS ELETROFIADAS BASEADAS EM
POLI(ÁCIDO LÁCTICO) (PLA) E BORRACHA NATURAL CONTENDO
CURCUMINA VISANDO APLICAÇÕES COMO CURATIVO CUTÂNEO**

Paulo Augusto Marques Chagas

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR em BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientador:

Prof. Dr. Daniel Souza Corrêa

bolsista (Capes)- nº 88882.426508/2019-01

São Carlos - SP

2021

PAULO AUGUSTO MARQUES CHAGAS

**MANTAS DE FIBRAS POLIMÉRICAS ELETROFIADAS BASEADAS EM
POLI(ÁCIDO LÁCTICO) (PLA) E BORRACHA NATURAL CONTENDO
CURCUMINA VISANDO APLICAÇÕES COMO CURATIVO CUTÂNEO**

Tese apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de DOUTOR em
BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-
Graduação em Biotecnologia da Universidade
Federal de São Carlos.

Área de concentração: Biotecnologia

Orientador:

Prof. Dr. Daniel Souza Corrêa

São Carlos, Janeiro de 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Paulo Augusto Marques Chagas, realizada em 26/01/2021.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Daniel Souza Corrêa (EMBRAPA)

Profa. Dra. Cristina Paiva de Sousa (UFSCar)

Profa. Dra. Henriette Monteiro Cordeiro de Azeredo (EMBRAPA)

Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano (UNESP)

Profa. Dra. Natália Mayumi Inada (IFSC/USP)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Sueli Imaculada Marques Chagas e ao meu pai, Paulo Sérgio Ribeiro Chagas.

Às minhas irmãs Patrícia, Poliana, Pâmela e Penélope.

Ao Victor Antônio Demetti Neto.

Ao meu orientador Dr. Daniel Souza Corrêa.

Aos membros do grupo de pesquisa: Rodrigo, Danilo, Murilo, Augusto, Victor Paulo, Luiza, Rafaela André, Kelcilene, Fernanda e Vanessa.

A todo suporte dado pela Embrapa Instrumentação e também, e em especial, as técnicas Adriana, Silviane e Joana, as quais sempre me auxiliaram muito ao longo dos experimentos.

À Dra. Maria Alice Martins, pesquisadora da Embrapa instrumentação, pela doação das amostras de látex empregadas neste projeto.

À CAPES pela bolsa de estudo concedida e ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia (PPG-Biotec) pela oportunidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Apesar do uso de antibióticos ser indispensável para o tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais, seu consumo de maneira indiscriminada tem favorecido o aparecimento de bactérias resistentes aos antibióticos. Como forma de contornar esse problema, compostos naturais com propriedades antibacterianas têm sido empregados como alternativa aos antibióticos convencionais devido aos seus diferentes mecanismos de ação. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de mantas de fibras eletrofiadas de poli (ácido láctico) (PLA) contendo borracha natural (NR) e curcumina visando aplicações em curativo de pele com propriedades bactericidas. O PLA foi escolhido como polímero base para produção das fibras por ser um polímero facilmente eletrofiável, biocompatível e biodegradável, enquanto que o látex (contendo NR) foi escolhido devido ao seu estímulo natural à angiogênese, biocompatibilidade, baixo custo e fácil manuseio. Já a curcumina foi empregada por suas propriedades antibacterianas, antioxidantes, antifúngica e anti-inflamatória. Devido à incompatibilidade entre os polímeros, a reação de epoxidação da NR foi empregada para favorecer a interação com o PLA. Também foram produzidas microfibras da blenda de PLA e NR (sem o processo de compatibilização) com duas concentrações de curcumina (2,5% e 5%, em relação à massa polimérica), empregando uma estrutura de membrana assimétrica (compostas de 2 camadas de fibras com propriedades distintas em termos de morfologia e propriedades) visando aplicações como curativo para o tratamento de feridas. Os resultados indicaram que a manta assimétrica contendo curcumina apresentou ação antibacteriana contra as bactérias *S. aureus* e *E. coli*, com resultados mais promissores para a primeira conforme de modelo de ferida empregando pele de porco *ex-vivo*. Os resultados também mostraram que as membranas assimétricas foram capazes de evitar a penetração de bactérias por até 14 dias. Além disso, a fotodegradação, uma das principais desvantagens da curcumina, foi contornada com a adição da camada superior extra de nanofibras de PLA sobre a camada de microfibras de PLA/NR contendo curcumina, sendo capaz de evitar a sua fotodegradação por até 12 horas quando expostas à luz. Por fim, os resultados apresentados mostraram duas diferentes alternativas para obtenção de mantas de fibras empregando a blenda de NR e PLA e também o alto potencial da curcumina como um composto antibacteriano para aplicações em curativos cutâneos baseados em mantas de micro- e nanofibras.

ABSTRACT

Although the use of antibiotics has been indispensable for the control of diseases in humans and animals, their indiscriminate consumption has favored the appearance of bacteria resistant to antibiotics. A way to tackle this problem is based on the use of natural compounds with antibacterial properties, as an alternative to conventional antibiotics, due to their different mechanisms of action. In this context, this work aimed at the development of electrospun fiber mats of poly lactic acid (PLA) containing natural rubber (NR) and curcumin for applications in bactericidal wound dressings. PLA was chosen as the base polymer for fiber production because it is easily electrospun, besides being biocompatible and biodegradable, while latex (containing NR) was chosen due to its natural stimulus to angiogenesis, biocompatibility, low cost and easy handling. Curcumin was chosen because of their antibacterial, antioxidant, antifungal and anti-inflammatory properties. Due to the incompatibility between the polymers, the NR epoxidation reaction was used to favor the interaction with the PLA. Microfibers from the blend of PLA and NR (without the compatibility process) were also produced with two concentrations of curcumin (2.5% and 5%, in relation to the polymeric mass), using an asymmetric membrane structure (anisotropic structure composed of 2 layers of fibers with different properties in terms of morphology and properties) aiming at application in wound dressing. The results indicated that the asymmetrical mat containing curcumin showed antibacterial action against *S. aureus* and *E. coli* bacteria, with more promising results for the former, according to the results of a wound model using ex-vivo pigskin. The results also showed that the asymmetric membranes were able to prevent the penetration of bacteria for up to 14 days. In addition, photodegradation, one of the main disadvantages of curcumin, was overcome with the addition of an extra top layer of PLA nanofibers over the curcumin-containing PLA/NR microfiber layer, which was able to prevent its photodegradation for up to 12 hours when exposed to light. Finally, the results presented show two different alternatives for obtaining microfibers using the blend of NR and PLA and also the high potential use of curcumin for wound dressing application.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estrutura química do a) isopreno, b) 1,4 *cis* - poli-isopreno e c) 1,4 *trans*- poli-isopreno. Pág. 13.
- Figura 1.1.** Estrutura química do PLA. Pág. 14.
- Figura 2.** Sistema de eletrofição com um motor de rotação, bomba de injeção, fonte de alta tensão e seringa contendo solução polimérica. Pág. 17.
- Figura 2.1.** Estrutura química de a) curcumina ceto-enol e b) curcumina diceto. Pág.21.
- Figura 3.** Equipamento empregado para análises de fotodegradação da curcumina. Pág.31.
- Figura 4.** Esquema ilustrativo do Teste de penetração microbiana com tubos de ensaio selados com: a) tubo de ensaio aberto (C+), b) parafilm (C-), c) nPLA, d) nPLA/BN_2,5%Cur e e) nPLA/BN_5%Cur. Pág.34.
- Figura 5.** Curvas de DSC para BNE em diferentes tempos de reação. Pág.36.
- Figura 6.** Espectro de FTIR de borracha natural (BN) em a) diferentes tempos de reação de epoxidação e b) Amplificação do modo vibracional da BNE. Pág.38.
- Figura 6.1.** Imagens obtidas por MEV de microfibras de PLA/BNE em diferentes proporções. Pág.41.
- Figura 6.2.** Espectros obtidos para microfibras com diferentes proporções de PLA e BNE. Pág.41.
- Figura 6.3.** Curvas obtidas por DMA das microfibras eletrofiadas contendo diferentes proporções de PLA e BNE. Pág.42.
- Figura 7.** Imagens obtidas por MEV de microfibras utilizando os solventes. Pág.45.
- Figura 8.** Ilustração do processo de fabricação e aplicação da membrana assimétrica empregadas como curativo empregando PLA, BN e curcumina. Pág 47.
- Figura 8.1.** Imagens obtidas por MEV das diferentes camadas da membrana assimétrica a) nPLA; b) nPLA/BN_2,5%Cur e c) nPLA/BN_5%Cur. Pág 48.
- Figura 8.2.** Micrografias da secção transversal da nPLA/BN_2,5%Cur em diferentes ampliações a) 500x; b) 1000x e c) 2000x. Pág 48.
- Figura 8.3.** Micrografias de Fluorescência para as amostras a) nPLA/BN_2,5%Cur e b) nPLA/BN_5%Cur. Pág 49.

Figura 8.4. Espectros obtidos por FTIR- ATR para amostras de a) curcumina, b) borracha natural, c) nanofibra assimétrica nPLA, d) nPLA/BN_2,5%Cur e e) nPLA/BN_2,5%Cur. Pág 50.

Figura 8.5. a) Curvas de TG e b) DTG para as amostras analisadas: Cur em pó; nPLA; nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur. Pág 52.

Figura 8.6. Curvas de DSC para o primeiro (linha preta) e segundo (linha vermelha) aquecimento para as amostras Cur, nPLA, nPLA/BN_2,5%Cur and nPLA/BN_5%Cur. Pág 53.

Figura 8.7. Imagens obtidas por análise de ângulo de contato para as amostras a) nPLA; b) nPLA/BN_2,5%Cur e c) nPLA/BN_5%Cur. Pág 55.

Figura 8.8. Espectros de absorvância para a) protegida e b) não protegida nPLA/BN_2,5%Cur; c) protegida e d) não protegida nPLA/BN_5%Cur com setas indicando o aparecimento (\blackuparrow) e a redução (\blackdownarrow) dos picos de absorvância. Pág 56.

Figura 8.9. Eficiência antibacteriana (contra *S. Aureus*) das amostras testadas a) CIM, b) CBM, c) nPLA/BN_2,5%Cur e d) nPLA/BN_5%Cur. Pág 58.

Figura 8.10. Eficiência antibacteriana (contra *S. Aureus*) testada após a remoção das amostras, indicando uma não proliferação de bactérias devido ao contato com as a) nPLA/BN_2,5%Cur e b) nPLA/BN_5%Cur. Pág 58.

Figura 8.11. Imagens de MEV para as amostras a) nPLA; b) nPLA/BN_2,5%Cur e c) nPLA/BN_5%Cur. Pág 59.

Figura 8.12. Imagens do Teste de Penetração bacteriana após 10 dias para as amostras a) C+; b) C-; c) nPLA; d) nPLA/BN_2,5%Cur; e) nPLA/BN_5%Cur e halo de crescimento em ágar sal-manitol para as amostras f) C-; g) C+; h) nPLA; i) nPLA/BN_2,5%Cur e j) nPLA/BN_5%Cur. Pág 61.

Figura 9. Micrografias obtidas por MEV para a amostra nPLA/BN_5%Cur em diferentes magnificações a)x500 b)x1000 e c)x5000. Pág 63.

Figura 9.1. Micrografias obtidas por MEV para a amostra nPLA/BN_5%Cur em diferentes magnificações a)x100 b)x500 e c)x1000. Pág 63.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Produtos e custos utilizados no tratamento de feridas. Pág 24.

Tabela 2: Materiais empregados para produção microfibras contendo curcumina. Pág 24.

Tabela 3: Dados referentes à borracha natural epoxidada e o grau de epoxidação alcançado em diferentes tempos de reação e T_g . Pág 35.

Tabela 4: Dados das diferentes amostras de microfibras obtidas pelas curvas de DMA. Pág 41.

Tabela 5: Propriedades dos solventes. Pág 44.

Tabela 6: Eventos térmicos obtidos das curvas de DSC. Pág 52.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF - Ácido fórmico

BN - Borracha natural

CMB - Concentração Mínima Bactericida

CHL - Clorofórmio

CTT- Cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio

Cur - Curcumina

DMF - Dimetilformamida

DSC - *Diferencial Scanning Calorimetry* (Calorimetria diferencial exploratória)

FTIR - *Fourier Transformed Infrared* (Espectroscopia Infravermelho com transformada de Fourier)

MEV - Microscopia eletrônica de Varredura

MIC - Concentração Inibitória Mínima

nPLA - Nanofibras de PLA

nPLA/BN - Microfibras da blenda de PLA e Borracha Natural

nPLA/BN_2,5% - Microfibras da blenda de PLA e Borracha Natural contendo 2,5% de curcumina

nPLA/BN_5% - Nanofibras da blenda de PLA e Borracha Natural contendo 5% de curcumina

PLA - Poli(ácido láctico)

THF - Tetraidrofurano

TGA- Análise termogravimétrica

5% BNE - Nanofibras de PLA contendo 5% de BNE

10% BNE - Microfibras de PLA contendo 10% de BNE

15% BNE - Microfibras de PLA contendo 15% de BNE

25% BNE - Microfibras de PLA contendo 25% de BNE

50% BNE - Microfibras de PLA contendo 50% de BNE

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Nanotecnologia.....	16
2.2 Polímeros.....	18
2.3 Curcumina	20
2.4 Curativos.....	22
2.5 Membrana assimétrica.....	25
3 OBJETIVOS.....	26
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
5 RESULTADOS.....	35
5.1 MICROFIBRAS DE PLA e BNE	35
5.2 Epoxidação – Análise por DSC	35
5.3 Epoxidação – Análise por FTIR-ATR.....	37
5.4 Microfibras de PLA/BNE - Análise por MEV	40
5.7 Microfibras PLA/BNE – Análise por FTIR-ATR	41
5.8 Microfibras PLA/BNE – Análise por DMA.....	42
6 MICROFIBRAS DE PLA E BN.....	44
7 NANOFIBRAS ASSIMÉTRICAS COM A BLENDAS PLA/BN	46
7.1 Membrana Assimétrica - Análise morfológica.....	47
7.2 Membrana Assimétrica – Análise por FTIR-ATR	49
8 CONCLUSÕES.....	62
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	62
10 PUBLICAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS.....	65
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
12 ANEXO I.....	98

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, diversos estudos científicos tem reportado o aumento do crescimento de cepas de bactérias resistentes a antibióticos, gerando grande preocupação tanto no meio acadêmico como na sociedade civil [1,2]. O relatório sobre a vigilância do consumo de antibióticos, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em novembro de 2018, mostra que bactérias resistentes a antibióticos são uma grande ameaça à saúde e ao desenvolvimento humano [3]. Isto tem levado a problemas como o aparecimento da bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, sendo considerada pela OMS como uma bactéria mortal e resistente de alta prioridade [4]. Além da *S. aureus*, a OMS inclui como alta prioridade a bactéria *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina, *Enterobacteriaceae*, resistente à terceira geração de cefalosporina, entre outras bactérias [4].

Estes patógenos tornam-se clinicamente importantes quando conseguem passar a barreira de defesa, como a pele, e atingir a corrente sanguínea, causando algumas doenças como pneumonia [5], infecções no trato urinário [6], endocardite [7], entre outras [8]. Além disso, *S. aureus* é considerada uma bactéria multi-resistente por apresentar resistência aos antibióticos penicilina, meticilina, vancomicina, etc [9]. O uso descontrolado e inadequado de antibióticos tem sido apontado como o principal fator para o aumento da resistência das bactérias [10]. Dentre os 6 países da América analisados pela OMS, o Brasil apresentou o maior consumo de antibiótico, com mais de duas mil toneladas de antibióticos consumidas apenas no ano de 2015.

Uma das estratégias que podem ser empregadas para contornar o problema da utilização desenfreada de antibióticos consiste na utilização de compostos naturais que tenham ação bactericida, pois são considerados agentes modificadores de resistência [11–13]. Compostos naturais tem recebido bastante atenção por serem oriundos de fontes naturais e por possuírem ações de interesse no tratamento de feridas [14,15]. Um composto bastante estudado recentemente é a curcumina, um polifenol extraído das raízes da *Curcuma longa* ou açafrão, planta extensamente empregada na culinária oriental [16–18]. Além do sabor e cor dado à comida, a curcumina possui inúmeras ações que possibilitam sua utilização em feridas como ação bactericida, anti-inflamatória, antioxidante [19] e antifúngica [20,21]. Alguns

estudos mostram a ação sinérgica entre a curcumina e outros compostos antimicrobianos [22–27]. Esses estudos empregando curcumina foram capazes de diminuir a resistência de bactérias, como a *S. aureus*, tornando-a mais suscetíveis aos antibióticos empregados e diminuindo a concentração inibitória mínima destes [28]. Em outro estudo [26], nanopartículas compósitas de prata e curcumina foram produzidas com sinergismo em relação à atividade antibacteriana, cujo compósito apresentou ação contra as bactérias *E. coli* e *B. subtilis* [26]. Adicionalmente, a curcumina tem sido apontada como uma potencial opção para o tratamento contra da doença provocada pelo coronavírus (Sars-Cov2) [29]. Contudo, a curcumina possui algumas limitações de aplicações devido à baixa estabilidade em solução aquosa, degradação quando exposta à luz e sua baixa biodisponibilidade. Deste modo, estudos recentes tem utilizado a curcumina encapsulada em diferentes nanoestruturas como nanopartículas e nanofibras, de modo a suprir suas desvantagens [30–34], aumentando sua estabilidade e solubilidade.

As nanofibras obtidas por eletrofiação apresentam propriedades mecânicas interessantes, alta porosidade inter- e intrafibras, grande área superficial, possibilidade de escalonamento de produção, versatilidade quanto ao material empregado e possibilidade de funcionalização antes ou após a produção das nanofibras [35–37]. Tais vantagens permitem que o as nanofibras possam ser empregadas em diferentes aplicações, incluindo engenharia de tecidos [38], tratamento de água [39,40], sensores [37,41], entre outros [42,43]. As nanofibras produzidas pela técnica de eletrofiação têm sido empregadas também como veículo para liberação de inúmeros compostos como antibióticos [44–46], proteínas [47][48], entre outros [49–52].

Atualmente, cerca de 75 polímeros naturais ou sintéticos são empregados para produção de nanofibras por eletrofiação [53]. A escolha do polímero ou da combinação de polímeros (como blendas) varia de acordo com sua aplicação, propriedades mecânicas, térmicas e biológicas. A blenda polimérica torna-se uma das maneiras de obtenção de novas e melhores propriedades, a qual consiste na união ou mistura de dois ou mais polímeros com o objetivo de melhorar as propriedades de cada polímero isolado [54]. Dentre os polímeros naturais, o látex extraído da seringueira *Hevea brasiliensis*, espécie com a maior capacidade produtiva de látex [55], apresenta em sua composição poliisopreno (borracha natural), água, proteínas, lipídeos [56] e tem sido bastante empregado como biomaterial devido às suas propriedades físicas, biocompatibilidade, ausência de toxicidade, indução da angiogênese e

reparação tecidual [57–59]. Este material vem sendo apontado como um potencial curativo para liberação controlada de medicamentos [60,61]. A estrutura química básica do 1,4-poliisopreno é constituída por unidades de isopreno nas configurações *cis* e *trans*, representadas na Figura 1 (a-c), respectivamente, com prevalência entre 90-98% de poliisopreno na configuração *cis*-1,4 e nenhum grupo terminal reativo [62,63],

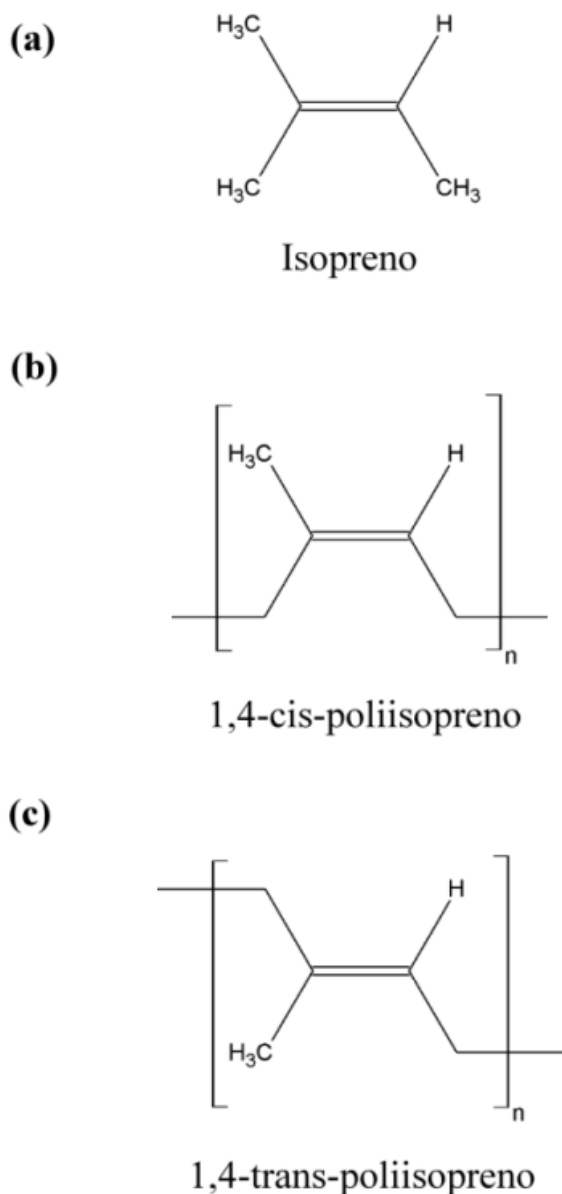


Figura 1. Estrutura química do a) isopreno, b) 1,4 *cis* - poli-isopreno e c) 1,4 *trans*- poli-isopreno.

O poli ácido láctico (PLA) é outro polímero muito utilizado na área farmacêutica e com inúmeras aplicações na área médica [64,65], cuja estrutura química está mostrada na Figura 1.1.

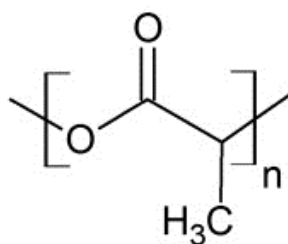


Figura 1.1. Estrutura química do PLA [66].

O PLA é um biopolímero semicristalino ou amorfo, biocompatível e biodegradável, com diferentes aplicações como, por exemplo, para uso em embalagens de alimentos [67–69], como *scaffolds* para células [65,66,70], em filtros de ar [71,72] e liberação controlada de fármacos [73,74]. Derivado da fermentação de fontes renováveis, como amido de milho [75], cana de açúcar [76] e batata [77], o PLA tem sido considerado como um substituto, para certas aplicações, dos polímeros derivados de fontes não renováveis [78]. O PLA encontra-se disponível comercialmente, sendo produzido em larga escala com baixa emissão de carbono em sua produção [79]. Por essas propriedades e características, o PLA tem sido amplamente empregado na produção de nanofibras para liberação de inúmeros compostos como óleos essenciais [80], agente antibacteriano [81], entre outros [82,83]. Apesar das vantagens, o PLA apresenta um comportamento frágil, baixa elongação de ruptura e baixa estabilidade térmica [84].

Para tentar expandir o uso e aplicações deste polímero, pesquisadores tem buscado produzir blendas do PLA com outros polímeros, incluindo poli etileno-glicol [85], poli amida [86], poli-hidroxibutirato [87], poliuretano[88] e outros [89,90]. Neste contexto, a borracha natural (BN) extraída do látex torna-se ideal para melhorar as propriedades mecânicas do PLA e sua biodegradabilidade [91]. Contudo, devido à diferença de tensão superficial, a blenda de PLA com BN é imiscível [92], o que gera uma interface pobre entre esses polímeros, impactando nas propriedades finais da blenda [93]. Assim, para melhorar a compatibilidade entre BN e o PLA há a necessidade de se utilizar agentes de compatibilização ou o uso de copolímeros [92,94–97]. A reação de epoxidação também tem sido empregada na borracha natural para melhorar a sua compatibilização com o PLA [98–100]. Resumidamente, a epoxidação da borracha natural consiste na introdução randomicamente de um grupo epóxi na estrutura da borracha natural. O grupo epóxi, devido à sua polaridade, é capaz de melhorar a compatibilidade com polímeros polares [101]. Inúmeros fatores podem afetar o grau de

epoxidação da borracha, como temperatura, tempo de reação e o conteúdo de reagentes empregados [102].

Este trabalho buscou desenvolver mantas de fibras poliméricas obtidas pela técnica de eletrofiação a partir da blenda de polímeros como PLA e BN contendo curcumina, visando utilizar as mantas produzidas como curativos para aplicação em feridas, auxiliando no processo de cicatrização. Como contribuição, este trabalho propõe a produção de blends de PLA/BN empregando duas metodologias distintas: i) a primeira metodologia consiste na epoxidação da borracha natural para melhorar a compatibilidade com o PLA, e ii) a segunda metodologia consiste no uso de solventes e concentrações específicas, visando a produção de nano/microfibras da blenda de BN e PLA sem a necessidade de compatibilização. Microfibras de borracha natural também foram produzidas. Por fim, o presente trabalho apresenta uma membrana assimétrica que consiste em duas camadas de fibras eletrofiadas, sendo a primeira com nanofibras de PLA e a segunda camada com microfibras da blenda de PLA/BN contendo curcumina. A membrana assimétrica foi caracterizada por FTIR-ATR, MEV, ângulo de contato e teste antibacterianos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Nanotecnologia

O uso da nanotecnologia, medicina regenerativa e biotecnologia tem sido combinadas de forma inovadora para o desenvolvimento de novos curativos para o tratamento de feridas como as úlceras crônicas, venosas e de pressão ou aquelas provocadas por queimaduras [103–107]. Estes sistemas tem sido produzidos com diferentes materiais, incluindo polímeros biocompatíveis e biodegradáveis e materiais compósitos, e que apresentam características como atividade antimicrobiana, capacidade de liberação controlada de antibióticos ou compostos naturais [108–113]. Por exemplo, Ali e colaboradores [114] desenvolveram uma membrana formada por duas camadas de nanofibras poliméricas contendo extrato de neem (*Azadirachta indica*). A membrana apresentou atividade antibacteriana e absorção de umidade, tornando-a promissora na aplicação como curativo.

Uma grande variedade de materiais são empregados no desenvolvimento de curativos como quitosana [115], PLA, PCL, borracha natural [116] e outros [117]. Por exemplo, Ahmadian e colaboradores [118] empregaram uma blenda polimérica de PLA/celulose/colágeno com sulfadiazina de prata incorporada. Os resultados mostraram potencial para aplicação como curativo com propriedades antibacterianas, biocompatível e não citotóxico.

Os recentes progressos na nanotecnologia tem permitido a obtenção de nanoestruturas com diâmetros e tamanhos variados (1-1000nm) com propriedades de grande interesse no tratamento de feridas [105]. A técnica de eletrofiação tem sido intensamente investigada na produção de nanofibras a partir de diversos materiais como polímeros, blends poliméricas, compósitos [119]. No processo de eletrofiação são empregadas forças eletrostáticas para a produção de micro/nanofibras a partir de soluções poliméricas. Os componentes básicos do sistema de eletrofiação incluem uma seringa com agulha contendo a solução polimérica a ser eletrofiada, uma bomba ejetora, uma fonte de alta voltagem e um coletor rotativo aterrado,

conforme ilustrado na Figura 3. Outras variações da eletrofiação podem ser empregadas como é o caso da eletrofiação sem agulhas [120], múltiplas agulhas [121] ou diferentes morfologias de coletores [122], incluindo coletor cilíndrico [123], de anéis [124] e outros [125–127]. Nesta técnica, um campo elétrico intenso (10 kV - 30 kV) é aplicado à gota da solução polimérica. Com o aumento da tensão elétrica, há o acúmulo de cargas eletrostáticas na gota polimérica, cujas forças de repulsão provocam deformação da gota polimérica que se alongam na forma de um cone, chamado de cone de Taylor [128,129], com consequente ejeção de um jato polimérico [37,129]. Este jato polimérico é estirado no percurso até o coletor metálico, e durante o processo, o solvente evapora e há a formação das nanofibras que são depositadas no coletor [130].

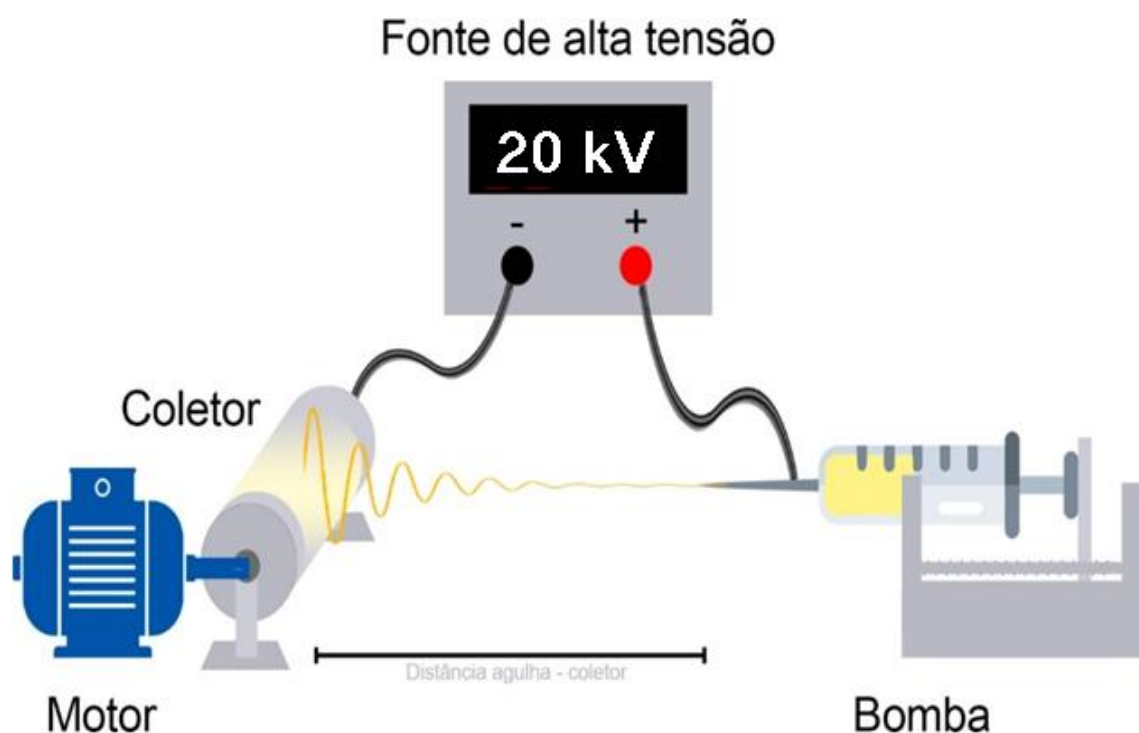


Figura 2. Sistema de eletrofiação com fonte de alta tensão e seringa contendo solução polimérica, bomba de injeção e um motor de rotação.

A morfologia das nanofibras pode sofrer interferências de diversos parâmetros tais como i) parâmetros da solução: concentração, viscosidade, condutividade, tensão superficial e constante dielétrica; ii) parâmetros de processo: fluxo, tensão aplicada, distância da agulha ao coletor, diâmetro da agulha; iii) parâmetros ambientais: temperatura e umidade [131]. Os parâmetros de solução, principalmente a viscosidade, desempenham um papel importante

para obtenção de micro/nanofibras livres de defeitos, chamados de *beads* [132]. Esses parâmetros estão relacionados às propriedades físico-químicas do polímero e solventes e suas interações [133]. Os parâmetros de processo estão relacionados à deformação da gota polimérica e consequente formação do jato. A importância da distância entre a ponta da agulha e o coletor, está relacionado com a evaporação do solvente, a influência do campo elétrico e o tempo do jato para executar esse percurso [134]. Em relação aos parâmetros ambientais, influenciam também a taxa de evaporação do solvente e a morfologia das nanofibras [135]. Com os parâmetros otimizados, pode se obter micro/nanofibras com morfologias uniformes, livres de defeitos, com agentes ativos encapsulados que podem ser aplicados para diferentes aplicações.

Nanofibras eletrofiadas tem sido empregadas em diferentes aplicações como sensores e biossensores [136], plataformas (*scaffolds*) para crescimento celular [137,138], filtros para tratamento de água e ar [39,139–141], sistema de liberação controlada [142–144], catálise [145,146], entre outras aplicações [147–150]. As fibras produzidas pelo processo de eletrofiação possuem alta área específica superficial, porosidade ajustáveis (poros superficiais ou poros entre as fibras), possibilidade de funcionalização superficial e de encapsulamento de diversos compostos ativos [137]. Dentre esses materiais, o polímero sintético poli(ácido láctico) (PLA) e o polímero natural borracha natural tem grande potencial na produção de nanofibras eletrofiadas devido as suas propriedades de interesse e que incluem biocompatibilidade, biodegradabilidade e citocompatibilidade [151,152].

2.2 Polímeros

A borracha natural tem sido empregada em blendas poliméricas devido às suas propriedades mecânicas [153] e biológicas [58,154] e tem sido empregada em diversas áreas [155–162]. Lendvai [163] empregou borracha natural na produção da blenda com polipropileno (PP) usando a técnica de mistura de evaporação rápida para investigar o efeito da adição de BN nas propriedades mecânicas da blenda PP/BN. Apesar de seu uso em blendas, BN é incompatível com PLA, resultando em uma blenda com baixa adesão superficial, aglomerações de partículas de BN com impacto nas propriedades da matriz polimérica [164]. Para melhorar a compatibilidade polimérica, algumas estratégias são empregadas como o uso de polímeros modificados quimicamente [164,165], uso de copolímeros [92,166,167] ou o uso de compatibilizadores [93]. Por exemplo, Juntuek e

colaboradores [168] modificaram BN com a inserção de metacrilato de glicidila (BN-g-MG). A porcentagem de modificação da borracha de 4,35% apresentou melhor compatibilização com melhora nas propriedades mecânicas.

A copolimerização também é adotada para modificações desses polímeros com o objetivo de melhorar a interação entre BN e PLA. Por exemplo, Chumeka e colaboradores [169] empregaram poli(acetato de vinila) para modificação da BN (BN-g-PVAc) e melhorar a compatibilização com PLA. Thepthawat e Srikulkit [170] reportou o preparo de PLA enxertado com BN (PLA-g-BN), cujo copolímero atuou como compatibilizador na blenda com PLA. No trabalho publicado por Panploo e colaboradores [171], a borracha natural foi empregada juntamente com sílica para produzir um material compósito com propriedades de quimioabsorção e físicoabsorção de dióxido de carbono. O compósito BN/sílica apresentou também alta estabilidade durante os ciclos de reuso, sendo empregado em mais de 10 ciclos [171]. Outros materiais podem ser adicionados à borracha natural como ferro em pó [172], negro de fumo [173], nanocristais de celulose [174] e outros [175–177] para melhora de suas propriedades magnéticas, mecânicas e térmicas. Outros materiais são adicionados à blenda com a borracha natural para atuarem como agentes de reforço e de compatibilização. Por exemplo, Mahendra e colaboradores empregaram nanocristais de celulose e nanofibras de celulose modificadas com 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO) [178] como reforço e agente compatibilizante em blenda de polipropileno/borracha natural cíclica, em um exemplo de blenda imiscível. A melhora nas propriedades e compatibilização foram estudadas através de ensaios mecânicos, tensão superficial interfásica e análise térmica como Análise Termogravimétrica (TGA). A estabilidade térmica do material foi melhorada em 20-23 °C após a adição de 1% de nanocelulose o que foi considerado como uma indicação de compatibilidade [178].

A epoxidação da BN, obtida com a introdução de grupos epóxi na BN e controlada por reações químicas [179], foi empregada por Klinkajorn e Tanrattanakul para melhorar as propriedades mecânicas da blenda entre a BN epoxidada (BNE) e o PLA [98]. Especificamente, foi estudada a porcentagem de epoxidação da BN que melhor compatibiliza com o PLA, refletindo na miscibilidade polimérica, redução de partículas de BNE e nas propriedades mecânicas. A melhora na miscibilidade da blenda polimérica foi verificada através da morfologia das partículas de BNE, cujos diâmetros foram reduzidos a valores abaixo de 1µm [98]. A blenda PLA/BNE tornou-se reativa devido aos grupos funcionais

presentes nos dois polímeros, com interação entre o grupo epóxi e os grupos terminais do PLA [180].

Apesar de existirem estudos envolvendo a blenda de borracha natural e PLA, os trabalhos empregando micro/nanofibras dessa blenda ou apenas da borracha natural, ainda são escassos [181,182]. Já micro/nanofibras empregando borracha natural e outros polímeros são reportadas na literatura, como por exemplo, no trabalho de Mohammad e colaboradores, os quais empregaram a blenda de borracha natural cloroacetada (CBN) com álcool polivinílico (PVA) para produção de nanofibras por eletrofiação. CBN foi empregado como uma versão da borracha natural com grupos ativos funcionais carbonil e hidroxil disponíveis para interações intramoleculares [116].

2.3 Curcumina

A curcumina é um pigmento curcuminóide de coloração amarelada, extraída do turmérico da *Curcuma longa Linn* [183]. A curcumina é considerada um composto polifenólico cuja fórmula molecular é $C_{21}H_{20}O_6$ e recebe o nome sistemático de 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona [184]. Trata-se de um polifenol, que apresenta tautomerismo ceto-enol [183] e suas estruturas químicas estão mostradas na Figura 2.1.

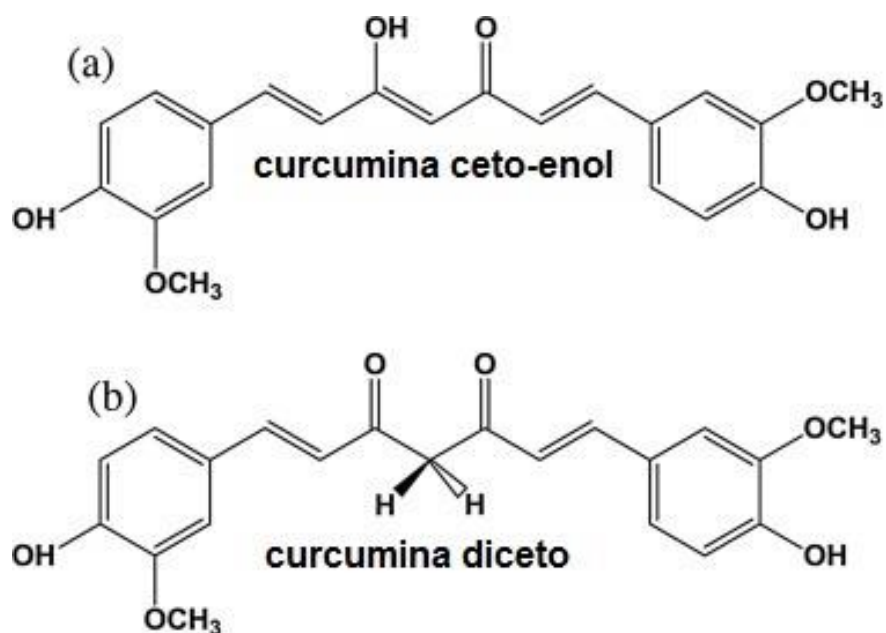


Figura 2.1. Estrutura química de a) curcumina ceto-enol e b) curcumina diceto [185]

Ela é extraída da planta *Curcuma longa*, e tem ganhado destaque devido às suas propriedades antimicrobianas [186–188], antivirais [189,190], anti-inflamatórias [191] e antioxidantes [21,192], sendo capaz de atuar como um excelente fitoterápico no tratamento de feridas, tratamento de doenças cardiovasculares [190,193], entre outras [194]. Por exemplo, Tong e colaboradores [195] empregaram um filme de nanocelulose com curcumina para estudos de cicatrização *in-vivo* e estudos antibacterianos. O filme apresentou ação antibacteriana contra 5 de 6 bactérias testadas, além de uma significativa redução na ferida de ratos diabéticos após 7 dias da aplicação tópica [195].

A curcumina na região da ferida é capaz de inativar as espécies reativas de oxigênio e reduzir a peroxidação lipídica, além de contribuir com a proliferação celular, estimular a síntese e a maturação de colágeno e também a biossíntese da matriz extracelular [196–198]. Contudo, a sua aplicação na área clínica torna-se restrita devido à sua baixa solubilidade em água, susceptibilidade à fotodegradação e baixa biodisponibilidade oral. Deste forma, o encapsulamento da curcumina em diferentes materiais e formas tem sido uma solução para superar tais desvantagens e permitir sua aplicação terapêutica [199]. Por exemplo, curcumina foi incorporada em um sistema de hidrogel para o tratamento de feridas [200], possibilitando melhora na eficiência na contração da ferida ao aumentar a organização do colágeno, sem ocasionar formação de cicatrizes ou defeitos secundários associados ao processo de

cicatrização [200]. Além disso, a nanotecnologia tem sido amplamente empregada em sistemas de liberação controlada para superar algumas limitações da curcumina, melhorando a sua solubilidade, estabilidade e hidrofobicidade [201–203] quando comparada com sua forma não encapsulada [204–208]. Por exemplo, nanopartículas *core-shell* foram produzidas por Chen e coautores [209] na elaboração de um sistema de co-liberação de curcumina e piperina empregando zeína (*core*) e polissacarídeo aniônico (*shell*). Os resultados mostraram que o encapsulamento foi efetivo na foto- e termodegradação da curcumina e piperina, além disso, a liberação aconteceu em condições semelhantes ao trato gastrointestinal, o que pode melhorar a sua biodisponibilidade oral [209]. Em outro exemplo, Mo e colaboradores [210] empregaram curcumina encapsulada em nanofibras de PLGA e nanocristais de celulose para tratamento de feridas por queimadura. Os resultados demonstraram uma liberação sustentada de curcumina, melhora em sua biodisponibilidade e aceleração do processo de cicatrização de feridas por queimaduras [210]. Em outro trabalho, Perumal e colaboradores [211] empregaram uma blenda de PLA e poliglicerol na produção de nanofibras com curcumina para aplicações no tratamento de feridas [211]. Os resultados observados mostraram que a liberação rápida de curcumina resultou em uma melhora na viabilidade, adesão e proliferação celular, sendo indicada no tratamento de feridas crônicas e agudas em pacientes com diabetes [211]. Mei e colaboradores [212] empregaram poli (carbonato de propileno) e quitosana modificada na produção de nanofibras eletrofiadas com encapsulamento de curcumina. Os resultados mostraram uma liberação gradual de curcumina em 288 horas, excelente ação cicatrizante com aproximadamente 100% da ferida foi recuperada após 21 dias [212].

2.4 Curativos

Nos Estados Unidos, cerca de 25 bilhões de reais são empregados no tratamento de feridas crônicas [183,213]. No Brasil, o Sistema Único de Saúde, que atende mais de 190 milhões de pessoas, desembolsa para Curativos classificados como Grau I (lesão aberta, pequena área de tecido afetado), cerca de R\$ 4,50 e para Grau II (lesão aberta, grande área de tecido afetado), cerca de R\$ 32,40, por paciente tratado [183]. O tipo de ferida e o tempo de tratamento podem afetar ainda mais nos valores desembolsados [214]. Os curativos precisam apresentar características e propriedades que os tornem adequados no tratamento de feridas, tais como, uma estrutura projetada com estabilidade mecânica para proteção da ferida, capacidade de absorção de exsudato e de impedir infecções, manutenção da umidade no local

da ferida, e que sejam capazes de liberar compostos que possam acelerar o processo de cicatrização [215,216].

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) disponibiliza no Portal da ANVISA bancos de dados contendo informações sobre dispositivos médicos que estão regularizados e com registro válido na Agência. A partir desses bancos de dados, encontra-se através do nome técnico “curativos”, diversos dispositivos registrados. Fabricantes como o Laboratório B.braun S/A, Libatape pharmaceutical, Pharmaplast, BSN Medical GmbH, Covalon Technologies, entre outros fabricantes com países de origem como Estados Unidos, China, Japão, Canadá, Egito. As principais funções desempenhadas por esses curativos são a proteção do local lesionado contra infecção bacteriana, empregando prata como agente antibacteriano ou apenas como um impedimento físico à entrada de bactérias, controle da umidade no ambiente, permeabilidade a gases como oxigênio e vapor de água. Entre os agentes antimicrobianos adicionados ao curativo, a prata é um dos principais compostos encontrados, o que encarece ainda mais o produto final. Os preços dos curativos variam de 10 reais a 600 reais (5 unidades, 10cm × 12cm), dependendo das ações terapêuticas, tamanho e material do produto.

O parecer técnico-científico “Avaliação de Múltiplas Tecnologias em feridas Crônicas e Queimaduras” elaborado pelo NATS-INC (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia) [217] avaliou as tecnologias disponíveis para comércio destinadas ao tratamento de feridas quanto a sua eficácia e segurança. As tecnologias pesquisadas e encontradas em versões comerciais foram divididas como curativos de feridas com pressão negativa, substitutos de pele a base de colágeno ou silicone, substitutos de pele a base de celulose bacteriana e curativa impregnados com prata, além de outras tecnologias como a ozonioterapia. Os exemplos comerciais são: Biobrane®, Integra®, Matriderm®, Pelnac®, Bionext®, Membracel® e V.A.C®. Os resultados desse estudo onde foram selecionadas revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados priorizando as evidências científicas mostraram que os curativos impregnados com prata não apresentaram evidências suficientes que garantam a sua eficácia. Os curativos substitutos de pele a base de colágeno ou silicone embora apresentassem superioridade quando comparado à sulfadiazina de prata, com diminuição entre 6 e 8 dias do tempo de cicatrização em queimaduras, obtiveram do Parecer Técnico-Científico uma classificação de qualidade muito baixa com estimativa de efeito muito incerto [217]. O mesmo parecer também foi encontrado para os substitutos de pele à

base de celulose bacteriana por inexistência de ensaios na literatura de qualidade. Outros curativos podem ser encontrados em indicações dados por secretarias de saúde [218].

Os custos relacionados ao tratamento de feridas estão principalmente nos produtos empregados como pomada, contendo um medicamento, gaze estéril, ataduras, soro fisiológico, luva estéril, entre outros e são apresentados na Tabela 1. E levando em consideração as trocas dos curativos, o valor gasto para tratamento pode chegar a aproximadamente R\$ 915,75 por paciente/mês [219] dependendo da gravidade da ferida, tempo de cicatrização e o número de trocas do curativo [220].

Tabela 3: Produtos e custos utilizados no tratamento de feridas.

Produto/Curativo	Quantidade/curativo	Valor/unidade (R\$)
Pomada ¹	1 (85g)	53,00
Gaze estéril ²	10	0,75
Ataduras ³	1 (5m)	7,50
Soro fisiológico ⁴	500 mL	2,50
Luva estéril ⁵	200	275
Valor total		338,75

¹SAF-GEL - Convatec. ²DESCARPACK. ³Atadura rayon. ⁴Sorimax. ⁵Supermax.

O curativo desenvolvido neste projeto visa atuar na ferida de modo ativo, influenciando na cicatrização e no combate à infecção bacteriana, protegendo a ferida. Essas características tem potencial de eliminar a necessidade de pomadas com compostos ativos, gases ou ataduras. O custo estimado para o desenvolvimento do curativo baseado em nanofibras levando em consideração quantidade empregada de cada reagente para a produção de um curativo com 100 cm² é de aproximadamente R\$ 1 real e são apresentados na Tabela 2. Importante notar que nestas estimativas não são consideradas os custos relacionados ao desenvolvimento do projeto.

3 **Tabela 4:** Materiais empregados para produção nanofibras contendo curcumina.

Produto	Quantidade	Valor (R\$)
Clorofórmio ¹	1 L	25,00
Curcumina ²	1 (50g)	1900,00
Poliácido-láctico ³	1 Kg	123,10
Equipamento de eletrofição ⁴	1 h	6,16
Equipamento de fição por sopro ⁵	1h	1,00
Látex ⁶	1 Kg	2,46
Dimetilformamida ⁷	1 L	42,91
Ácido fórmico ⁸	1 L	36,00

^{1,7,8}LabSynth. ²Aldrich. ³Fast Pellets ^{4,5}EMBRAPA-Instrumentação ⁶Instituto de Economia Agrícola-dez 2019.

2.5 Membrana assimétrica

O processo de reparação epidérmica envolve inúmeros processos interativos e complexos, que são divididos em estágios conhecidos como hemostasia ou coagulação, inflamação, proliferação e remodelamento [221,222]. Pesquisadores tem buscado desenvolver tecnologias com baixo custo, que sejam viáveis, seguras, atuem na melhora do processo de cicatrização e que apresentem um *design* capaz de mimetizar as estruturas da pele e oferecer as demandas que um curativo exige. Por exemplo, Hinrichs e colaboradores [223] empregaram poliuretano na produção de uma membrana composta por duas camadas distintas destinadas à oclusão de feridas, de modo a evitar a penetração de bactérias e mimetizar a estrutura e propriedade das camadas da pele. Com esse trabalho, os autores apresentaram, pela primeira vez, um novo *design* para curativos onde a camada superior, contendo poros interconectados, foi desenhado para evitar a penetração bacteriana e permitir a passagem de exsudato. A camada de baixo, foi projetada para alcançar alta absorção de fluídos e drenar a ferida empregando capilaridade e estabelecer uma aderência no local da ferida [223]. Essa estrutura foi chamada de membrana assimétrica. Na literatura científica, essas estruturas são chamadas de membranas assimétricas [224,225] ou estruturas em camadas, como bicamadas [226,227] ou tricamadas [228,229], e tem sido produzidas empregando diferentes técnicas para aplicações médica [230–235] na adsorção de metais [236], filtração [237–239], tratamento de água [240] e embalagens [241].

As membranas assimétricas aplicadas como curativo e produzidas por eletrofiação são construídas através da deposição de camada sobre camada. Usualmente, em membranas bicamadas, a camada superior é produzida para mimetizar a epiderme e derme, com nanofibras compostas de polímeros hidrofílicos e diâmetro menor, permitindo a construção de uma camada densa com pequenos poros capazes de proteger a ferida contra a invasão de micro-organismos e radiação [244]. Além disso, polímeros como o PCL são empregados devido às suas propriedades mecânicas por conferir resistência mecânica às membranas [245]. A camada inferior deve apresentar uma conexão de poros e formar uma rede 3D a partir de nanofibras de polímeros hidrofílicos para possibilitar um ambiente propício para as funções celulares como adesão e proliferação [246].

Além das membranas bicamadas, outras conformações podem ser obtidas. Qi e colaboradores [247] reportaram a produção de um curativo contendo três camadas de

nanofibras eletrofiadas. A eficiente estratégia resultou em um curativo capaz de transportar água, em uma única direção e de forma espontânea, possibilitando o controle da umidade no local da ferida. Além disso, o curativo tricamada apresentou ação antibacteriana contra *S. aureus* e *E. coli*, excelente absorção de água, permeabilidade a ar e água e biocompatibilidade testada em células epiteliais gástricas (GES-1). Xia e colaboradores [248] empregaram esponja de quitosana entre duas camadas de nanofibras eletrofiadas para formar um curativo tricamada com capacidade hemostática e promoção do crescimento de células epiteliais.

Como já mencionado, o processo de eletrofiação permite a produção de nanofibras a partir de diferentes polímeros, controle de porosidade, capacidade de produzir fibras com estruturas similares à estrutura extracelular, e através das variáveis de processo (como tipo de solvente, viscosidade e tensão aplicada) pode-se alterar a morfologia, orientação, densidade e tamanhos das nanofibras que irão contribuir com diferentes propriedades em uma membrana assimétrica [249,250]. Por exemplo, o controle da porosidade da membrana pode evitar a contaminação por microorganismos na ferida [251]. Figueira e colaboradores [252] produziram uma membrana bicamada empregada como curativo, com propriedades mecânicas apropriadas e similar à matriz nativa extracelular. A técnica de eletrofiação foi empregada na produção de cada camada, sendo que na camada superior empregou-se uma blenda de PCL e ácido hialurônico (HA) e a camada inferior foi produzida com zeína, quitosana e ácido salicílico [252]. Em outro exemplo, uma membrana assimétrica produzida por eletrofiação compostas de duas camadas foi empregada para acelerar o processo de cicatrização em feridas [253].

3 OBJETIVOS

3.5 Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento nanofibras a partir de uma blenda polimérica empregando os polímeros PLA e borracha natural. Objetiva-se também a incorporação de curcumina à matriz polimérica eletrofiada para atribuição de propriedades que as possibilitem sua atuação como curativos no tratamento de feridas.

3.6 Objetivos específicos

- Obtenção de nanofibras a partir da blenda de PLA/BN;
- Estudo das influências das variáveis de eletrofição na produção das micro/nanofibras;
- Ensaio de sensibilidade *in-vitro* das nanofibras contra bactérias *S. aureus*;
- Caracterização morfológica, estrutural e térmica das nanofibras eletrofiadas de PLA e PLA/BN com o objetivo de selecionar as melhores formulações;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para obtenção de microfibras contendo PLA e BN por eletrofiação, foi utilizado o sistema de eletrofiação do Laboratório Nacional de Nanotecnologia Aplicado ao Agronegócio (LNNA) da Embrapa Instrumentação. Um aparelho de eletrofiação consistindo em uma fonte de alta tensão (Glassman High Voltage modelo PS/FC60P02.0-22), bomba de injeção de seringa (KVS, modelo 100) e um coletor de tambor rotativo de aço inoxidável com diâmetro de 10 cm e 15 cm de comprimento posicionado horizontalmente e foi empregado para os experimentos.

O PLA empregado foi obtido da NatureWorks (Minesota, Minesota, EUA) ($M_w=66.000 \text{ g.mol}^{-1}$) e o látex foi coletado no Centro de Seringueira e Sistemas Agroflorestais em Votuporanga – SP e doado pela Dra. Maria Alice Martins (pesquisadora da Embrapa Instrumentação). Curcumina foi adquirida da Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO EUA). Alguns parâmetros de processo e suas variações foram otimizados para a produção das fibras, incluindo: a vazão da solução polimérica, a tensão aplicada, velocidade de rotação do coletor e a distância entre a agulha contendo a solução polimérica e o coletor. Os solventes empregados são clorofórmio (CHL), *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Synth), ácido fórmico (98%) (Sigma Aldrich).

Reação de epoxidação *in-situ* da borracha natural - utilizou-se para a reação de epoxidação *in-situ* a metodologia apresentada por Santin e colaboradores [254]. 100 ml de látex natural do clone RRIM 600 com 40% de massa seca foi adicionado em béquer de 500 ml, levado para agitação com 5 ml de Tween 20, o qual foi utilizado para manter estáveis as partículas de borracha em pH ácido. Esta solução inicial foi diluída em 300 ml de água deionizada. A solução contendo látex e Tween 20 foi deixada em agitação branda por 11 horas em temperatura ambiente para melhorar a interação das partículas de borracha e Tween 20. Após 11 horas, a temperatura foi elevada para 50 °C para catalisar a reação de epoxidação. Com a estabilização da temperatura em 50°C, foi gotejada uma solução de ácido fórmico 1M com uma vazão de 0,8 ml/h e solução de peróxido de hidrogênio 1M na mesma vazão, utilizando uma bomba ejetora. A solução manteve-se em agitação branda (300 rpm) para que não houvesse coagulação do látex. Alíquotas da solução foram retiradas em tempos predeterminados (12, 15, 20, 24, 36 e 48 horas) e neutralizadas com hidróxido de amônio 1M para análise do grau de epoxidação alcançado.

Eletrofiacão de microfibras de PLA/BNE - as soluções de PLA/BNE foram mantidas com uma concentração constante de 10% (100 mg/ml) de polímero em relação ao solvente. A proporção de BNE foi variada em 5%, 10%, 15%, 25% e 50%. As amostras de borrachas epoxidadas foram caracterizadas através da técnica de infravermelho (FTIR), onde pôde ser confirmada a epoxidação da borracha. A Análise de calorimetria exploratória e Termogravimetria foram utilizadas para analisar o comportamento térmico e o grau de epoxidação alcançado em diferentes tempos de reação.

Preparo da borracha natural/látex - 50 mL de látex foi centrifugado a 10000 rpm por 1 hora à temperatura de 5°C. O sobrenadante, em sua maioria borracha natural, foi separado e ressuspendido em 50 ml de água destilada e repetiu-se o processo de centrifugação. Após centrifugar, o sobrenadante foi transferido para uma placa de petri e seco em temperatura ambiente por aproximadamente 5 dias. Esses parâmetros foram empregados de forma empírica para separação da borracha natural. Após esse período de secagem, a borracha natural foi empregada para a produção de nanofibras de BN e a blenda com PLA.

Eletrofiacão da membrana assimétrica - As nanofibras foram eletrofiadas a partir de uma solução de PLA 10% a qual foi formada a partir da solubilização de 100 mg/ml de PLA em clorofórmio e DMF na proporção 3:1 (v/v) respectivamente. Os parâmetros foram otimizados, obtendo-se a tensão empregada na produção das nanofibras de 20 kV e a distância entre agulha e coletor foi mantida em 6 cm, rotação do coletor de 400 rpm e vazão de 1 mL.h⁻¹. Uma folha de papel alumínio foi utilizada para recobrir o coletor e coletar as nanofibras. As condições de temperatura e umidade foram de 25 °C e 30% respectivamente. O tempo de coleta foi de 5 horas.

Após a eletrofiacão da manta de PLA, a solução de PLA/BN foi eletrofiada. A concentração polimérica otimizada foi de 3% em uma proporção de 3:1 (m/m) de BN e PLA respectivamente. A solução foi formada a partir da solubilização de 22,5 mg/ml de BN e 7,5 mg/ml de PLA em clorofórmio, DMF e ácido fórmico na proporção de 96:2:2 (v/v/v) respectivamente. A concentração de curcumina estudada foi de 2,5% e 5% em relação à massa da solução polimérica. O tempo de coleta foi de 5 horas. Os valores de comprimento, largura e espessura das membranas resultantes foram 15 ± 2 cm, 5 ± 2 cm e 44 ± 2 µm, respectivamente.

Para melhorar o entendimento, a camada nPLA/BN_Cur (também chamada de camada inferior) foi projetada para estar em contato direto com a ferida, enquanto a camada nPLA (também chamada de camada superior) atuará como camada protetora reduzindo a exposição da curcumina contida na camada inferior, principalmente contra a luz ambiente e a luz solar. As caracterizações morfológicas e químicas das microfibras produzidas foram realizadas com os equipamentos mostrados a seguir.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV) - A morfologia das fibras eletrofiadas foi avaliada por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV- JEO6510). Uma área de 4 mm² de micro/nanofibras foi imobilizada em fita carbono e recoberta com ouro utilizando uma metalizadora (Leica SCD 050). A distribuição do diâmetro das fibras foi determinada com o software ImageJ a partir das medidas de 100 nanofibras.

Microscopia Confocal de Fluorescência - Micrografias de fluorescência foram obtidas por Microscopia de Fluorescência Confocal (Zeiss LSM 700®, 20× Objective lens, excitação em 445 nm) no modo Z-stacking. Estas medidas foram realizadas no grupo de Fotônica do IFSC-USP.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA) - A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada em instrumento TA (Q500-Series) utilizando placas de platina em uma faixa de temperatura de 30 °C até 600 °C com uma rampa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹ em fluxo de nitrogênio. A análise de Calorimetria Exploratória Diferencial foi realizada em um equipamento TA (Q100-Series) utilizando placa de alumínio com fluxo de nitrogênio a uma taxa de 50 mL.min⁻¹ e uma rampa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹. Foram realizados dois ciclos de aquecimento, sendo o primeiro de -70 °C a 200 °C para amostras que continham borracha natural e -50 °C a 200 °C para os materiais contendo apenas PLA. O segundo ciclo ocorreu nas mesmas condições.

Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) - Os espectros de infravermelho das amostras de nanofibras poliméricas foram obtidas no modo Refletância Total Atenuada (ATR) de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹ usando 32 varreduras com resolução de 4 cm⁻¹ no equipamento Bruker (vertex 70).

Análise Dinâmico-mecânica (DMA) - As propriedades mecânicas das nanofibras de PLA e BNE foram avaliadas no modo tensão de tração empregando corpos de prova com

dimensões de 12 mm (altura)×6.32 mm (largura)×0.079 mm (espessura). Os corpos de prova foram colocados em dessecador com umidade controlada por três dias antes dos ensaios.

Ângulo de contato - As medidas de ângulo de contato das membranas assimétricas foram realizadas usando um sistema medidor de ângulo de contato (CAM 101, KSV Instrument) equipado com uma câmera CCD (KGV-5000). Aproximadamente, 5µL de água foram gotejados na superfície das membranas de micro/nanofibras e as imagens foram coletadas automaticamente após 60 segundos. O ângulo de contato foi avaliado empregando um específico software (KSV CAM 2008).

Análise de Fotoproteção empregando luz UV-Vis - Para avaliar a proteção à luz UV-Vis proporcionada pela camada de nanofibras de PLA contra a fotodegradação da curcumina, foi empregado uma câmera consistindo de 6 lâmpadas fluorescentes (Osram, 15W) que foi empregadas de acordo com a metodologia proposta por LOPES e colaboradores [255]. Resumidamente, a face das membranas assimétricas contendo a camada de nanofibras com curcumina, assim como a camada protegida com a nanofibra de PLA, foram simultaneamente expostas à luz sintética (lâmpadas) por 12h à 18 °C. Em intervalos de tempos determinados (t = 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12h), o espectro da face de nanofibras contendo a curcumina foram coletadas empregando espectrofotômetro UV-vis (Shimadzu UV-2550) como modo de reflectância difusa. Os testes foram realizados em triplicata para cada membrana. A caixa empregada para a fotodegradação com ventilação e controle de temperatura é apresentada na Figura 3.

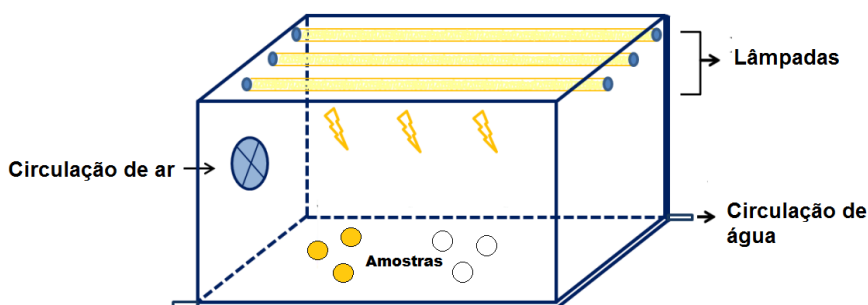


Figura 3. Equipamento empregado para análises de fotodegradação da curcumina, adaptado de [255].

Ensaio Antimicrobiano - Para os ensaios microbiológicos (Método de Microdiluição, Método disco-difusão, Modelo de feridas em pele de porco *ex vivo*, Teste de penetração microbiana), ágar e meio de crescimento Mueller Hinton foram obtidos na Kasvi e na Himedia, respectivamente. Ágar sal manitol e solução de cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio (CTT) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Todos os produtos químicos foram usados como recebidos.

Método de Microdiluição - A concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração mínima bactericida (CMB) [256] de Cur foi determinada contra a bactéria Gram-positiva *S. aureus* segundo *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) [256]. Para a CIM, 100 µL de meio Mueller Hinton (MHB) foi adicionada a cada poço em uma placa de 96 poços. A seguir, 100 µL do material testado foi adicionado no primeiro poço e diluições seriadas (diluído 2×) foram realizadas. A suspensão bacteriana foi preparada e 10µL foi inoculada em cada poço, obtendo uma concentração final de 10^5 CFU.mL⁻¹. As concentrações de Cur testadas foram na faixa de 2500 µg.mL⁻¹ a 0.61 µg.mL⁻¹. Após 24h de incubação, 10 µL de CTT (0.5%) foi adicionada em cada poço e a mudança de cor causada pelo CTT foi analisada após 1h de reação. A CIM foi considerada como a menor concentração de Cur que não apresentou nenhum crescimento, indicado pelo CTT. CMB foi determinada pela remoção de 10 µL de suspensão bacteriana de cada poço do experimento da MIC e inoculado em ágar MH, onde foram incubadas a 37 °C por 24h. CMB foi determinada como a menor concentração do agente testado com capacidade de inibir 99,9% de bactérias inoculadas após 24h de incubação a 37°C.

Método disco-difusão - A atividade antimicrobiana das membranas assimétricas foi investigada contra *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), de acordo com a metodologia *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [257], uma vez que essa bactéria é comumente encontrada na superfície de feridas [258]. A suspensão bacteriana foi ajustada para 1×10^6 UFC.mL⁻¹ após a incubação por uma noite empregando a escala 0.5 MacFarland e espalhada em placa de Ágar Mueller-Hinton. Logo após, as amostras foram cortadas em formato de discos (d = 10mm) e depositadas sobre as placas de ágar. As placas foram mantidas em incubação a 36 °C por 24h e a zona de crescimento (mm) foi mensurada.

Modelo de feridas infectadas em pele de porco *ex-vivo* - Peles de porco foram compradas de um açougue na cidade de São Carlos-SP e empregada para o teste *ex-vivo*, para

servir como um modelo de ferida infectada. As peles de porco foram lavadas com água deionizada e mantida por 20 min em álcool 70% e deixada para secar. A pele de porco foi cortada em pequenos pedaços (4 cm × 4 cm) e infectadas com 100 µL of *S. aureus* (aproximadamente 1×10^6 CFU.mL⁻¹). Após a incubação, as membranas assimétricas nPLA/BN_2,5%Cur foram colocadas nas amostras de pele de porco e incubadas por 24h a 37°C, seguindo a metodologia descrita proposta por Alves e colaboradores [259]. Após 24h do teste *ex-vivo*, as membranas foram lavadas com PBS (pH 7.4) duas vezes e fixadas por 4 horas com glutaraldeído 2,5%. Em seguida, as nanofibras foram novamente lavadas em água destilada e desidratada em soluções de etanol com concentrações na faixa de 20% a 90%, através de sucessivas lavagens. O passo final de desidratação das amostras foi um banho em etanol 100% seguida por liofilização por 12 horas. Em seguida, as nanofibras foram cortadas em pedaços (1 cm × 1 cm) e então visualizadas por MEV para verificar a inibição bacteriana das microfibras contendo curcumina.

Teste de penetração microbiana - A habilidade de prevenir a penetração de microorganismos como bactérias foi analisada de acordo com o método reportado por Tang e colaboradores [260]. Resumidamente, as membranas assimétricas (nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur) e as nanofibras de PLA (nPLA) foram cortadas em pedaços retangulares e empregadas para selar os tubos de ensaio contendo 15 mL de meio de crescimento MH. Para o controle positivo (C+), um tubo de ensaio foi deixado aberto na mancha do laboratório e para o controle negativo (C-), o tubo de ensaio foi selado com parafilm®. Os resultados foram analisados após 10 dias. Em seguida, 20 µL de cada meio foi adicionado em filtro de papel (previamente esterilizados) em placas contendo ágar sal-manitol. O halo de crescimento bacteriano foi monitorado após 24h de incubação. O esquema para o teste de penetração microbiano é apresentado na Figura 4.

Bactérias presentes no ambiente

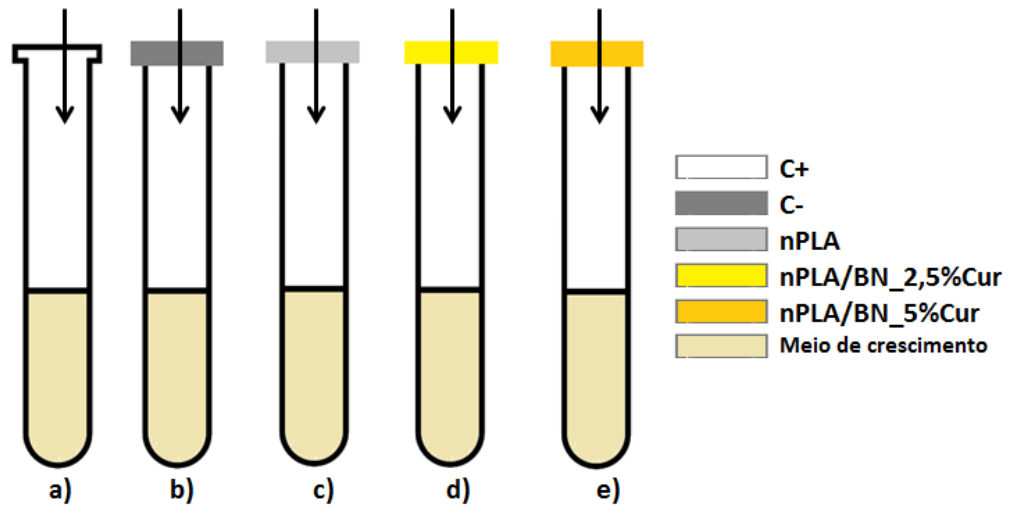


Figura 4. Esquema ilustrativo do Teste de penetração microbiana com tubos de ensaio selados com: a) tubo de ensaio aberto (C+), b) parafilm (C-), c) nPLA, d) nPLA/BN_2,5%Cur e e) nPLA/BN_5%Cur.

5 RESULTADOS

5.1 MICROFIBRAS DE PLA e BNE

Nos tópicos seguintes são apresentados os resultados referentes à produção de micro/nanofibras contendo a blenda de BN e PLA empregando duas metodologias. Na primeira é utilizada a epoxidação da borracha natural para melhorar a compatibilização com o PLA. A segunda metodologia consiste no emprego de borracha natural, sem nenhuma modificação, com PLA. A segunda metodologia foi escolhida para prosseguir com os experimentos e incorporar curcumina nessa matriz, por não requerer epoxidação da BN e por levar menos tempo para solubilização da BN. Na sequência, são apresentados os resultados obtidos da produção da membrana assimétrica empregando nanofibras de PLA e nanofibras de PLA/BN, assim como a obtenção de microfibras de BN.

Primeiramente foi estudada a influência do tempo de reação de epoxidação na borracha natural e caracterizada através das técnicas de FTIR-ATR para identificar a estrutura epóxi da BN. Já a técnica de DSC foi utilizada para quantificar o grau de epoxidação alcançado em diferentes tempos de reação, enquanto que o TGA utilizado para a análise da estabilidade térmica. Previamente à produção das nanofibras de PLA/BNE foi realizada a epoxidação da borracha natural e sua caracterização para confirmação da epoxidação.

5.2 Epoxidação – Análise por DSC

A reação de epoxidação foi conduzida em diferentes tempos de reação para o estudo do grau de epoxidação alcançado. Os tempos de reação foram 12, 15, 20, 24, 36 e 48 horas. As temperaturas de transição vítrea das amostras da BNE obtidas por DSC são mostradas na Figura 5, juntamente com o tempo de reação de epoxidação. A Tabela 3 mostra o grau de epoxidação atingido em seu respectivo tempo de reação. A partir das curvas de DSC mostradas na Figura 5, nota-se o aumento da temperatura de transição vítrea (T_g) das amostras de borracha submetidas em diferentes tempos reacionais. Esse aumento na T_g ocorre devido à

incorporação do grupo epóxi na cadeia polimérica de poli-isopreno, levando à uma diminuição na mobilidade das cadeias provocadas pelo aumento da interação intermolecular. Em trabalhos anteriores [261,262] foi reportado a variação linear entre a T_g e a porcentagem de mol inserido na cadeia polimérica, sendo que os valores de T_g aumentaram $0,92\text{ }^\circ\text{C}$ a cada mol %, possibilitando o cálculo de epoxidação da borracha.

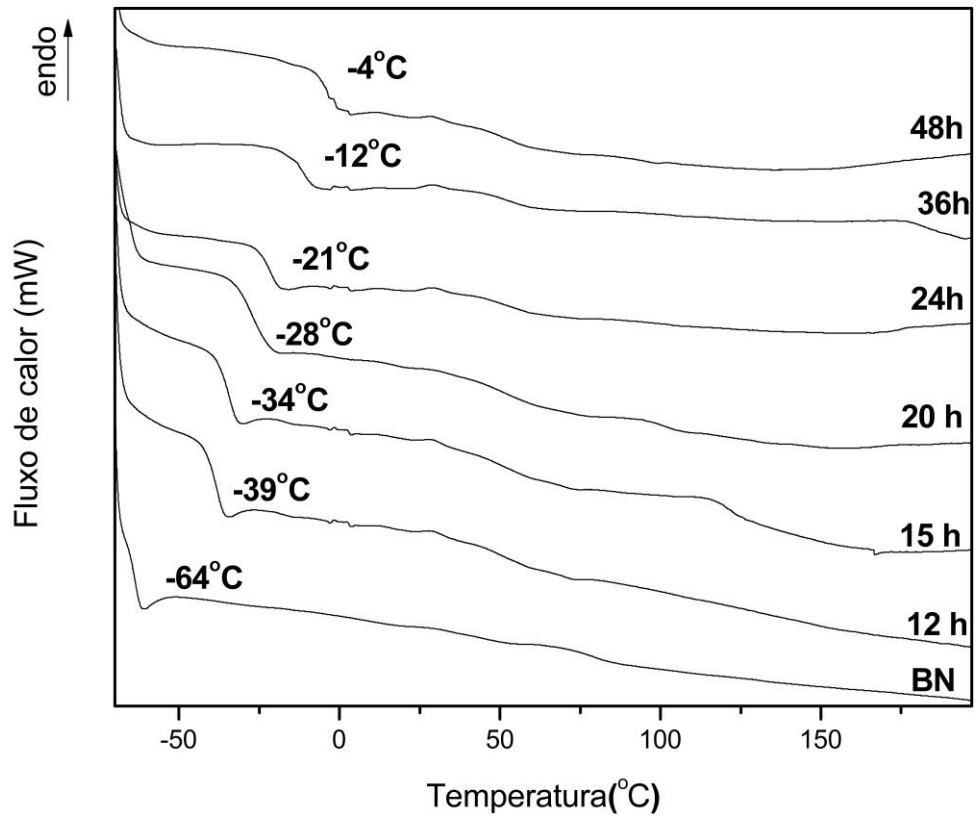


Figura 5. Curvas de DSC para BNE em diferentes tempos de reação de epoxidação.

A Equação 1 relaciona a T_g de cada amostra de borracha natural ao grau de epoxidação obtido [263]. A partir dela foi possível a construção da Tabela 3 com dados referentes ao tempo de reação, T_g e % mol epoxidado.

$$Epoxidado (\%mol) = (T_gBNE - T_gBN)/0,92 \quad (1)$$

Tabela 3 – Dados referentes à borracha natural epoxidada e o grau de epoxidação alcançado em diferentes tempos de reação e T_g .

Tempo de reação	T_g(DSC)	% mol epoxidado ^a
0 horas	-64 °C	0%
12 horas	-39 °C	27%
15 horas	-34 °C	33%
20 horas	-28 °C	39%
24 horas	-21 °C	47%
36 horas	-12 °C	56%
48 horas	-4 °C	65%

Nota-se que o grau máximo de epoxidação obtido aconteceu após 48 horas de reação, onde 65% da borracha foi epoxidada.

5.3 Epoxidação – Análise por FTIR-ATR

A utilização da técnica de FTIR possibilitou a caracterização dos grupos funcionais presentes na borracha natural, bem como o acompanhamento do aparecimento da banda epóxi após a reação de epoxidação. As importantes bandas da BN estão mostradas na Figura 6(a-b). As bandas características da borracha natural são: *stretching* assimétrico de $-\text{CH}_3$ em aproximadamente 2958 cm^{-1} [264], vibrações *scissoring* da banda $-\text{CH}_3$ em 1375 cm^{-1} [265] e o *stretching* $-\text{C}=\text{C}$ referente à banda da unidade cis 1,4 do isopreno em 840 cm^{-1} [266].

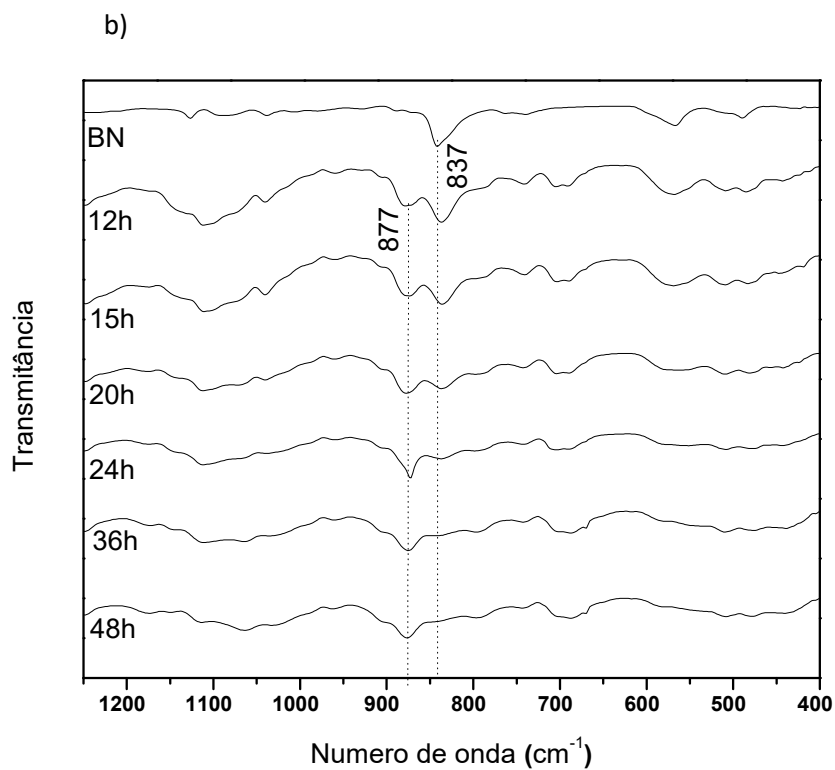
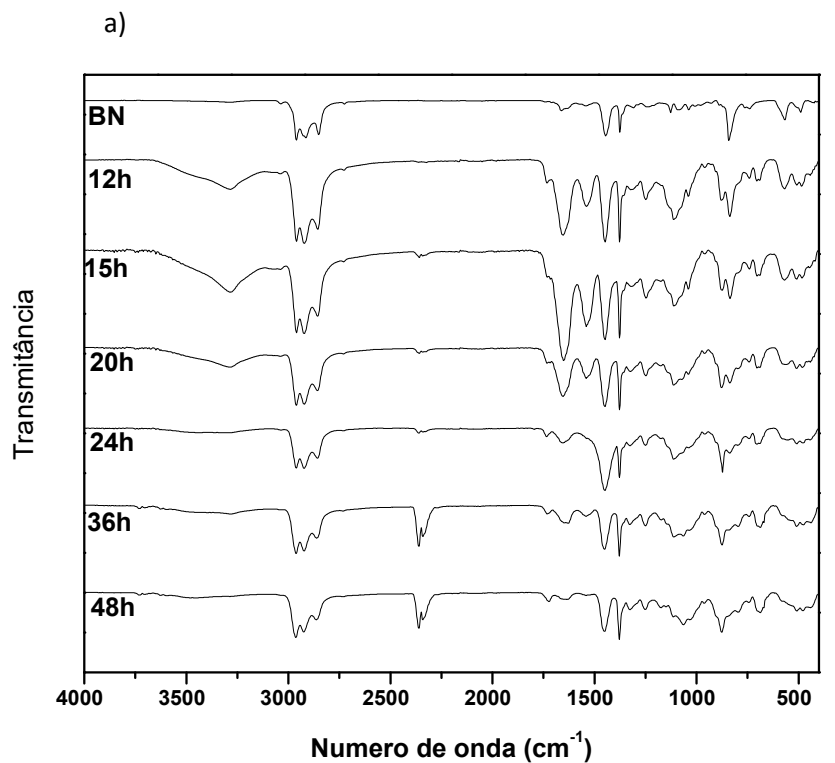


Figura 6. Espectro de FTIR de borracha natural (BN) em a) diferentes tempos de reação de epoxidação e b) Amplificação do modo vibracional da BNE.

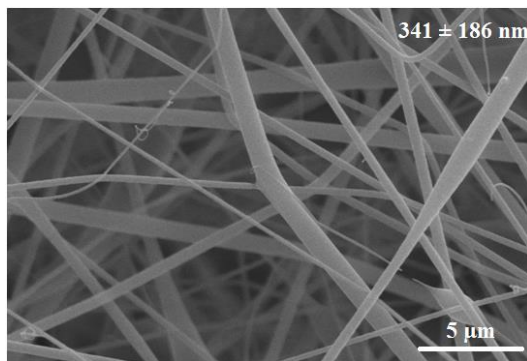
Na figura 6 b) há a amplificação do modo vibracional para melhor visualização da banda epóxi em 877 cm^{-1} . A banda referente ao anel oxirano, que é inserido após a epoxidação, pode ser identificado pelo surgimento da banda em aproximadamente 877 cm^{-1} e nota-se, quando comparado ao espectro da borracha natural, uma diminuição da banda em 840 cm^{-1} referente à unidade cis 1,4 do poli-isopreno. Esta diminuição ocorre devido ao rompimento da dupla ligação para incorporação do oxigênio após a epoxidação [91]. Assim, a epoxidação pode ser comprovada a partir do surgimento desta banda em 877 cm^{-1} e diminuição da banda em 840 cm^{-1} [267].

A reação de epoxidação da borracha natural, que consiste na abertura da dupla ligação entre carbonos para a inserção de um grupo epóxi, tem sido utilizada para compatibilizar esses dois polímeros [91]. A eficácia da reação *in-situ* da borracha epoxidada em solução demonstrou ser uma reação simples, rápida e sem a utilização de tratamentos prévios do látex.

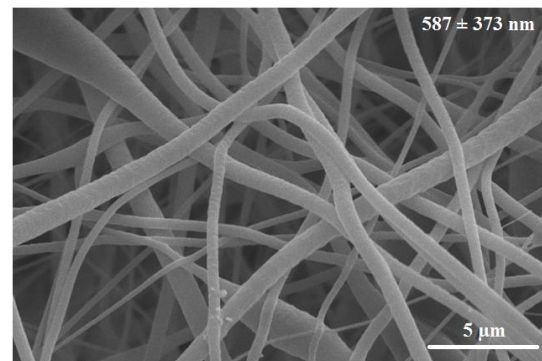
Alguns trabalhos sobre epoxidação de borrachas mostram a formação de dióis, ésteres e grupos hidróxidos após a reação de epoxidação [268]. Assim, o aumento da absorção na região entre 3500 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} indica o surgimento das reações secundárias com a formação de grupos hidroxilas. Esses grupos surgem a partir da abertura do anel epóxi e são chamadas de reações secundárias [254,269]. A partir do FTIR-ATR notou-se a presença desses grupos no produto final. Juntamente com hidroxilas e carboxilas, os radicais formados pela decomposição do peróxido de hidrogênio contribuem para reações de reticulação ou ligações cruzadas entre esses radicais e o grupo epóxido formado [270]. A literatura mostra que essas ligações cruzadas favorecem a formação de estrutura ramificada e a formação de gel [271]. Como consequência dessa estrutura ramificada, as amostras epoxidadas apresentaram um aumento no tempo de solubilização para mais de 15 dias após epoxidação. O tempo de epoxidação escolhido para seguir com os estudos foi de 12h por apresentar um grau de epoxidação de 27% capaz de melhorar a compatibilização com polímeros [272,273] e por apresentar o menor tempo de reação de epoxidação estudado e de solubilização.

5.4 Microfibras de PLA/BNE - Análise por MEV

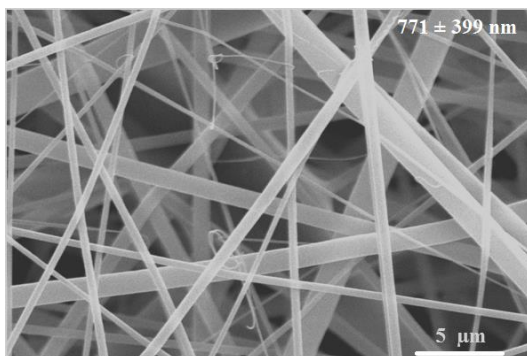
As imagens obtidas por Microscopia Eletrônica de varredura (MEV) mostradas na Figura 6.1 revelam microfibras eletrofiadas sem defeitos (*beads*), superfície lisa e com ausência de poros em sua superfície. Essas características indicam uma boa compatibilidade entre os polímeros empregados e os solventes utilizados, sem contornos evidentes de uma possível separação de fases. Nota-se que com o aumento da quantidade de borracha natural, há o aumento do diâmetro médio das microfibras passando de 341 nm para BNE 5% para 1288 nm para as microfibras contendo 50% de BNE.



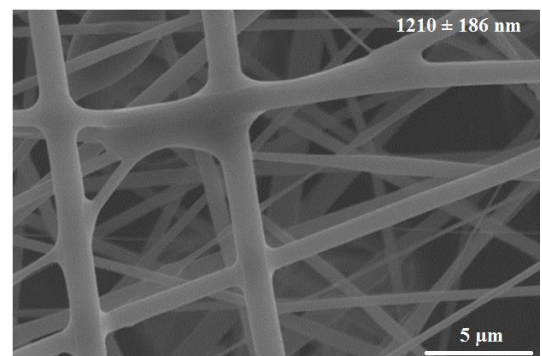
(a) Microfibras de PLA contendo 5% BNE



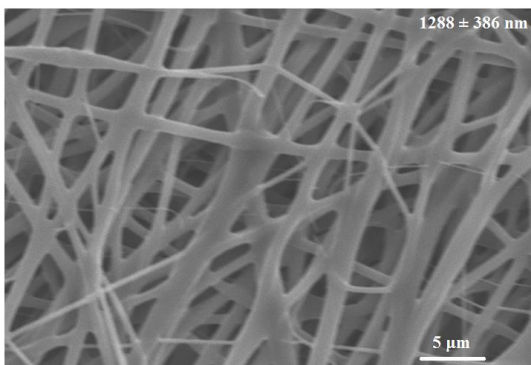
(b) Microfibras de PLA contendo 10% BNE



(c) Microfibras de PLA contendo 15% BNE



(d) Microfibras de PLA contendo 25% BNE



(e) Microfibras de PLA contendo 50% BNE

Figura 6.1. Imagens obtidas por MEV de microfibras de PLA/BNE em diferentes proporções.

5.7 Microfibras PLA/BNE – Análise por FTIR-ATR

As Microfibras contendo diferentes proporções de PLA/BNE foram analisadas através da técnica FTIR-ATR. Os espectros obtidos são apresentados abaixo com destaque para as bandas para cada respectivo polímero, mostrados na Figura 6.2.

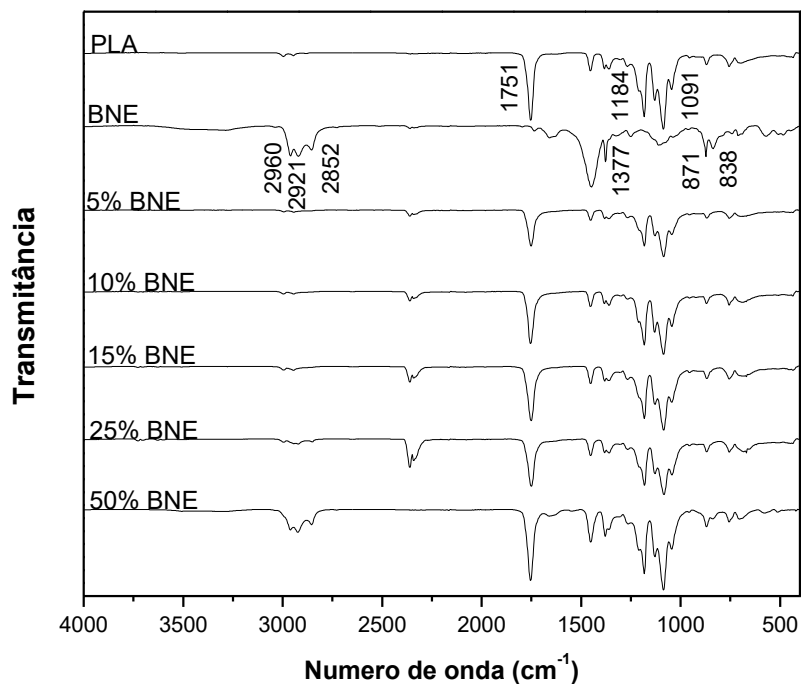


Figura 6.2. Espectros de FTIR das microfibras com diferentes proporções de PLA e BNE.

A partir dos espectros de FTIR, observa-se as bandas características do PLA em 1755 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo éster (C=O) e os picos em 1452 cm^{-1} e 1384 cm^{-1} referentes ao estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo metil. Os picos mostrados em 1182 cm^{-1} e 1085 cm^{-1} são relativos aos estiramentos de C-C e C-O-C de ésteres [47]. Os espectros da borracha natural em 2960 cm^{-1} , 2921 cm^{-1} e 2852 cm^{-1} referem-se ao estiramento =C-H e estiramentos C-H no grupo metil respectivamente [35]. As bandas em 871 cm^{-1} e 837 cm^{-1} são atribuídas aos grupos cis-epóxi e ao grupamento trissubstituído do isopreno [47]. Observa-se que nas microfibras com a incorporação de BNE acima de 10% há o aparecimento das bandas de absorção da BNE evidenciando sua presença nas microfibras.

5.8 Microfibras PLA/BNE – Análise por DMA

As Microfibras foram avaliadas mecanicamente por DMA no modo tensão de tração. As curvas obtidas estão apresentadas na Figura 6.3. Nota-se que ao incorporar a borracha natural epoxidada ao PLA a sua deformação chega a atingir 200% com a incorporação de 10% de BNE.

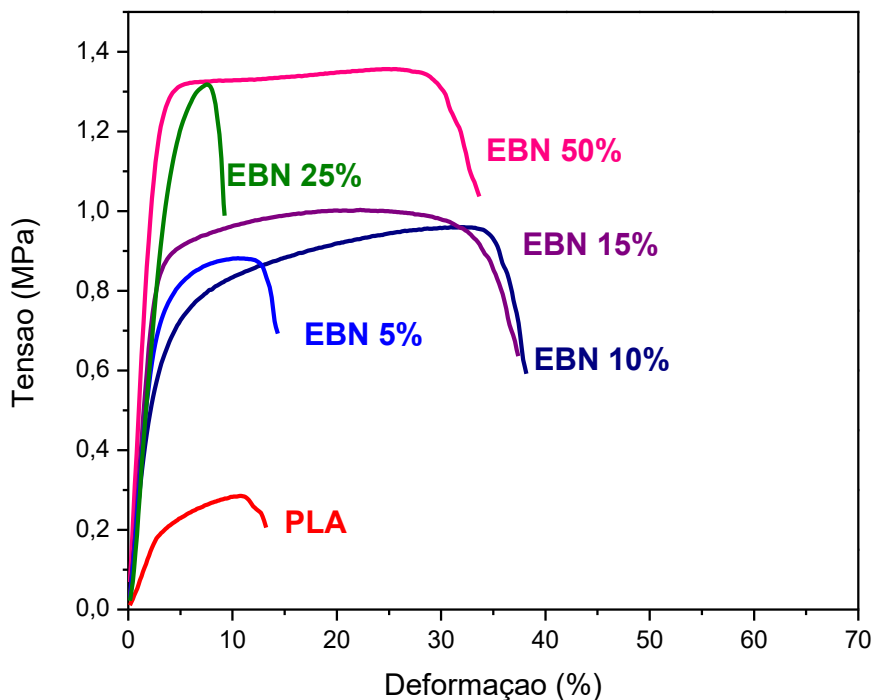


Figura 6.3. Curvas de DMA das microfibras eletrofiadas contendo diferentes proporções de PLA e BNE.

A Tabela 4 mostra as principais informações obtidas a partir das curvas de DMA como deformação elástica, deformação plástica e a tensão máxima alcançada para cada amostra.

Tabela 4 – Dados das diferentes amostras de micro/nanofibras obtidas pelas curvas de DMA

Amostra	Deformação elástica (MPa)	Módulo elástico (MPa)	Deformação Plástica (%)	Tensão Máxima (MPa)
PLA	0.14	20.66	10.00	0.28
PLA/BNE 5	0.70	34.50	14.00	0.89
PLA/BNE 10	0.80	26.50	35.00	0.96
PLA/BNE 15	0.89	37.24	33.00	0.95
PLA/BNE 25	1.30	33.66	6.00	1.30
PLA/BNE 50	1.30	37.78	26.00	1.35

Apesar do sucesso na obtenção da borracha epoxidada através da epoxidação in-situ e sua compatibilidade com o PLA e produção de micro/nanofibras, o tempo elevado de solubilização da BNE, provocado pela reticulação das cadeias poliméricas epoxidadas, inviabilizou a continuação dos estudos como a incorporação da curcumina na matriz. Deste modo, para obtenção de microfibras de PLA/BN foi realizado um estudo empregando diferentes tipos de solventes para otimizar o preparo das soluções e por conseguinte, a obtenção de micro/nanofibras, conforme mostrado nas seções a seguir.

6 MICROFIBRAS DE PLA E BN

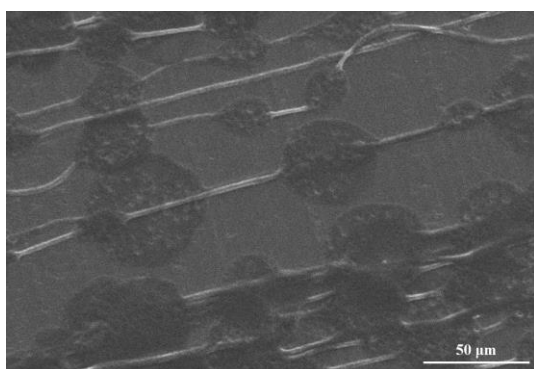
A produção de micro/nanofibras de BN ainda é um processo desafiador, principalmente pelo elevado tempo de solubilidade do polímero [274] e o uso de temperaturas elevadas para obtenção da solução fiável [275]. Na literatura são reportados estudos envolvendo a solubilização da borracha natural em solventes como tolueno empregando temperatura elevada para produção de nanofibras da blenda de BN com PCL [275] e o uso de tetraidrofurano (THF) [276]. Esses estudos mostram tempos de solubilização de 7 dias para a borracha natural, o que inviabiliza sua produção, principalmente em uma escala industrial. A fim de evitar o uso de solventes altamente tóxicos, como o tolueno [277], outros solventes foram empregados na solubilização da BN, como o clorofórmio [278]. Aqui, nós apresentamos a produção de microfibras de BN com uma mistura de solventes binários e ternários empregando a técnica de eletrofiação, levando em consideração as propriedades dos solventes como sua constante dielétrica e tensão de superfície que favoreceram a formação de microfibras. Como resultado, além do processo da obtenção das microfibras de PLA/BN, as soluções de BN com os solventes empregados foram solubilizadas em algumas horas, sob agitação em temperatura ambiente (25°C), permitindo uma diminuição expressiva no tempo de preparo da solução e contribuindo para tornar o processo mais viável.

As soluções poliméricas foram eletrofiadas utilizando o sistema de eletrofiação já descrito anteriormente na seção Materiais e Métodos. Os parâmetros otimizados foram: tensão de 10 kV; distância de 10 cm entre coletor e ponta da agulha; vazão de ejeção da bomba de 0,8 ml/h; velocidade de rotação do coletor de 400 rpm. Inicialmente para as concentrações testadas (10%, 8% e 5% em relação ao solvente) de PLA e BN, em diferentes proporções, houve nítida separação de fases da solução contendo os polímeros. A concentração que não apresentou separação de fases foi a de 3% de polímero. Para diminuir o tempo de solubilização da borracha em solução foram utilizados 2% de ácido fórmico (AF) (Sigma Aldrich) e 98% de clorofórmio (Synth) na solução contendo BN e PLA. O tempo de solubilização diminuiu de alguns dias para 5-7 horas.

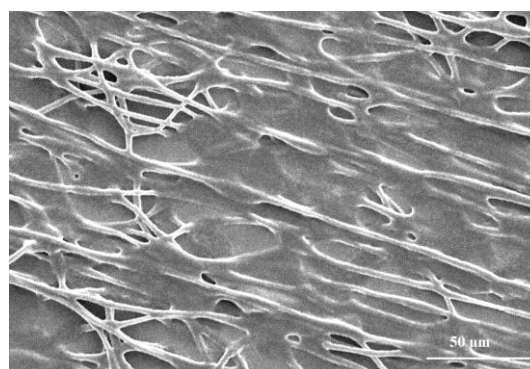
Realizou-se a escolha de um terceiro solvente adicionado à solução para melhorar o processo de eletrofiação. Os solventes testados foram escolhidos por serem utilizados na eletrofiação de PLA e são: acetona, DMF e etanol. Com isso, as condições finais da solução

foram de 3% (m/v) de polímero na proporção 3:1 de BN e PLA, respectivamente. A mistura de solventes foi fixada em 96% de clorofórmio, 2% de ácido fórmico e 2% do terceiro solvente (acetona ou DMF ou etanol).

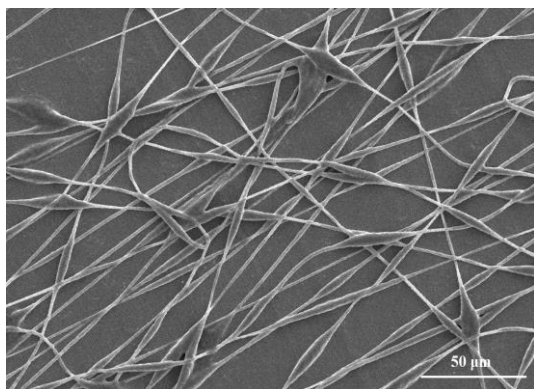
A Figura 7 mostra as imagens de microscopia eletrônica de varredura das microfibras obtidas para cada solvente testado. Devido a maior produção de fibras homogêneas, o DMF foi empregado para prosseguir com os experimentos.



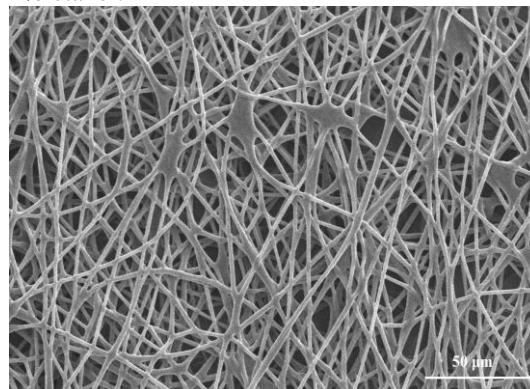
a) Microfibras de PLA e BN 3% (m/v) em solução de 98% clorofórmio e 2% ácido fórmico.



b) Microfibras de PLA e BN 3% (m/v) em solução de 96% clorofórmio, 2% ácido fórmico e 2% etanol.



c) Microfibras de PLA e BN 3% (m/v) em solução de 96% clorofórmio, 2% ácido fórmico e 2% acetona.



d) Microfibras de PLA e BN 3% (m/v) em solução de 96% clorofórmio, 2% ácido fórmico e 2% DMF.

Figura 7. Imagens obtidas por MEV de microfibras de PLA/BN empregando diferentes solventes.

As propriedades físicas da solução polimérica desempenham um papel importante na morfologia das microfibras. A diferença na morfologia das microfibras pode ser explicada pelas diferentes propriedades do sistema solvente como condutividade elétrica, tensão superficial, pressão de vapor e constante dielétrica alterando a formação do cone de Taylor [279]. A Tabela 5 mostra as propriedades dos solventes empregados nesta etapa e que influenciam sua produtividade e morfologia.

Tabela 5: Propriedades dos solventes [280]

Solventes	Ponto de ebulição (°C)	Constante dielétrica	Momento dipolo(C_m)	Tensão de superfície (N.m⁻¹)
Acetona	56	20.60	2.88	22.72
Clorofórmio	61	4.80	1.04	23.44
Ácido fórmico	118	6.2	1.42	37.13
Dimetilformamida	153	36.70	3.82	35.74
Etanol	78	51.1	1.68	21.97

Na literatura verifica-se que a produtividade das nanofibras (o número de fibras por unidade de área e unidade de tempo) aumenta com o aumento da constante dielétrica e do momento de dipolo dos solventes [281]. A utilização do DMF como terceiro solvente foi escolhida para dar continuidade aos estudos, pois contribui para a obtenção de nanofibras homogêneas, isentas de grânulos e com maior produtividade.

7 NANOFIBRAS ASSIMÉTRICAS COM A BLENDA PLA/BN

Neste trabalho as nanofibras assimétricas são apresentadas como uma estrutura 3D formada por uma manta eletrofiada de PLA seguida da deposição de uma manta eletrofiada da blenda PLA/BN contendo diferentes concentrações de curcumina. Essa estratégia agrega às mantas eletrofiadas camada protetora evitando a degradação da curcumina presente nas nanofibras da blenda PLA/BN. A Figura 8 mostra o esquema da produção da membrana assimétrica.

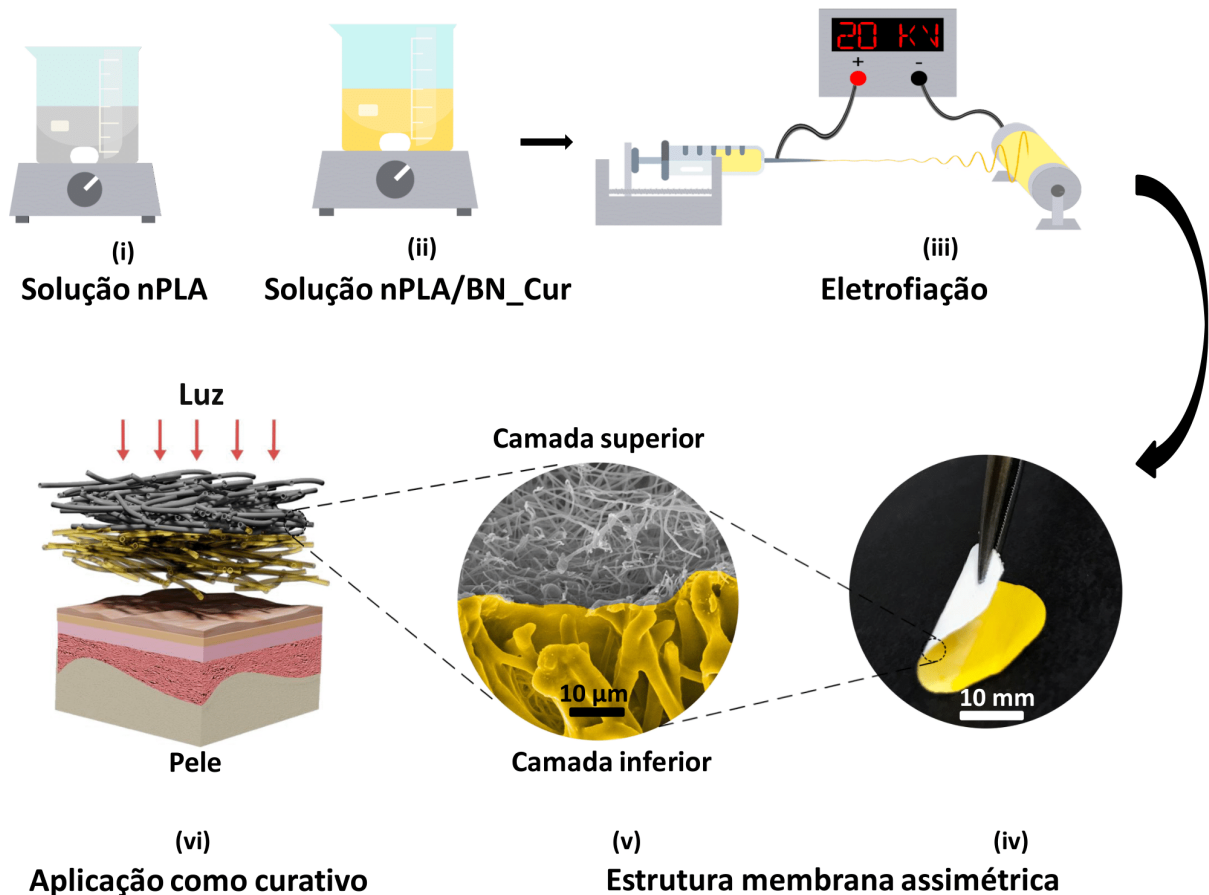


Figura 8. Preparação das soluções de nPLA (i) e nPLA/BN_Cur (ii) e processo de eletrofição da membrana assimétrica de nPLA/BN_2,5%Cur (iv). Imagem digital (v) e imagem de MEV (v) da membrana assimétrica aplicada como curativo (vi). Reimpresso com permissão. [282]. Copyright 2021 Elsevier.

Com isso, as soluções de PLA 10% foram inicialmente eletrofiadas e em seguida, as soluções de PLA/BN contendo duas concentrações de curcumina foi eletrofiada sobre a manta de PLA anteriormente produzida. Otimizações no tempo de deposição das fibras, para cada solução foram realizadas para que se obtivesse uma espessura ideal que pudesse ser retirada do papel alumínio facilmente. Cada solução polimérica foi eletrofiada por 4 horas.

7.1 Membrana Assimétrica - Análise morfológica

A técnica de eletrofição foi utilizada para produzir uma membrana assimétrica composta por duas camadas de nano/microfibras para aplicação como curativo. A camada interna foi composta por microfibras da blenda de PLA e borracha natural contendo

curcumina (nPLA/BN_Cur). A camada externa foi produzida com nanofibras de PLA (nPLA) para exibir uma função dupla: i) proteger a curcumina contida na camada interna (nPLA/BN_Cur) contra a fotodegradação, ii) para evitar a penetração de microrganismos. Essa combinação de propriedades, obtida usando uma membrana assimétrica, é altamente adequada para aplicação de curativo. A morfologia da superfície e a secção transversal de nPLA, nPLA/BN_2,5% Cur e nPLA/BN_5% Cur foram inspecionadas por MEV de acordo com as micrografias mostradas na Figura 8.1 a)-c), respectivamente. Como pode ser visto, foram produzidas nano/microfibras livres de defeitos ou *beads*. O diâmetro médio das nanofibras de nPLA foi de 137 ± 33 nm, enquanto que para nPLA/BN_2,5% Cur e nPLA/BN_5% Cur foram $1,24 \pm 0,49$ μm e $2,8 \pm 1,38$ μm , respectivamente. As imagens dos cortes transversais da membrana assimétrica são apresentadas na Figura 8.2 e confirmam a formação de uma estrutura assimétrica constituída por uma camada densa de nPLA e uma camada de nPLA/BN_2,5% Cur.

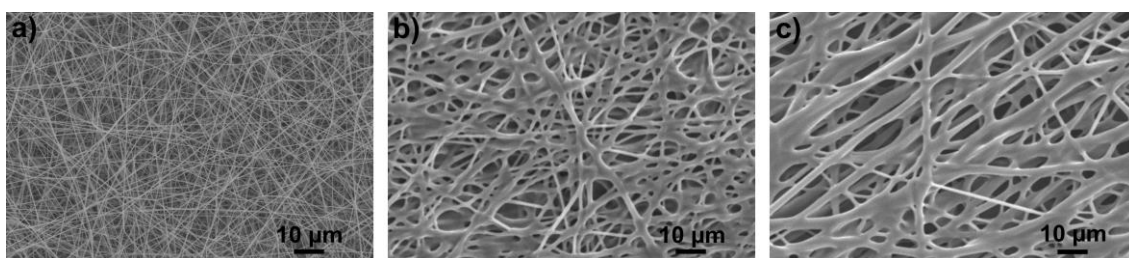


Figura 8.1. Imagens obtidas por MEV das diferentes camadas da membrana assimétrica a) nPLA; b) nPLA/BN_2,5% Cur e c) nPLA/BN_5% Cur. Reimpresso com a permissão de Chagas *et al.* [282]

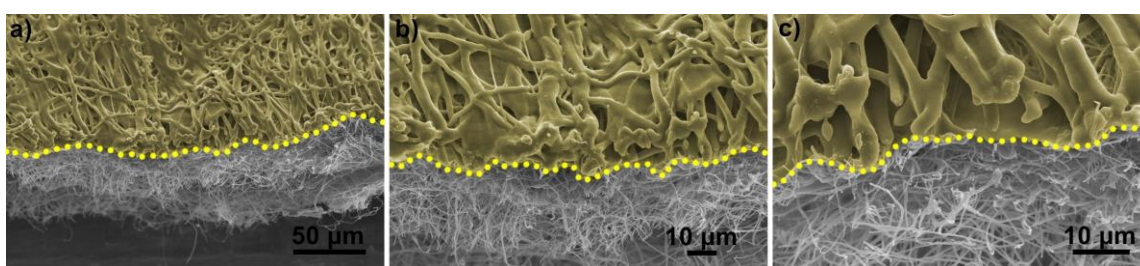


Figura 8.2. Micrografias da secção transversal da nPLA/BN_2,5%Cur em diferentes magnificações a) 500 \times ; b) 1000 \times e c) 2000 \times . Reimpresso com permissão. [282]. *Copyright* 2021 Elsevier.

Visando investigar a distribuição da curcumina nas microfibras nPLA BN_Cur, a microscopia de fluorescência foi empregada, uma vez que a curcumina exibe forte fluorescência [260]. Para este propósito, as amostras de nPLA/BN_Cur foram excitadas usando um comprimento de onda centrado em 395 nm. A imagem de microscopia de fluorescência na Figura 8.3 indica que a curcumina está homogeneamente distribuída em

ambas as formulações de microfibras eletrofiadas PLA/BN, indicando também a preservação das propriedades de fluorescência após o processo de eletrofiação, assim como a compatibilidade entre a matriz de mistura polimérica e curcumina.

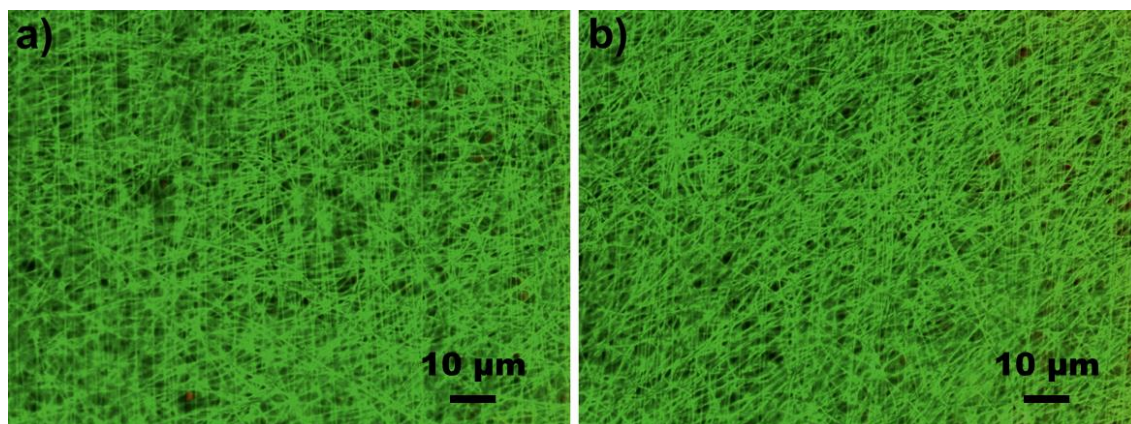


Figura 8.3. Micrografias de Fluorescência para as amostras a) nPLA/BN_2,5%Cur e b) nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com permissão. [282]. *Copyright* 2021 Elsevier.

7.2 Membrana Assimétrica – Análise por FTIR-ATR

A estrutura química das nanofibras assimétricas e a interação interfacial entre os polímeros e a curcumina foram investigadas por FTIR-ATR para as amostras nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur, borracha natural e curcumina, e apresentados na Figura 8.4.

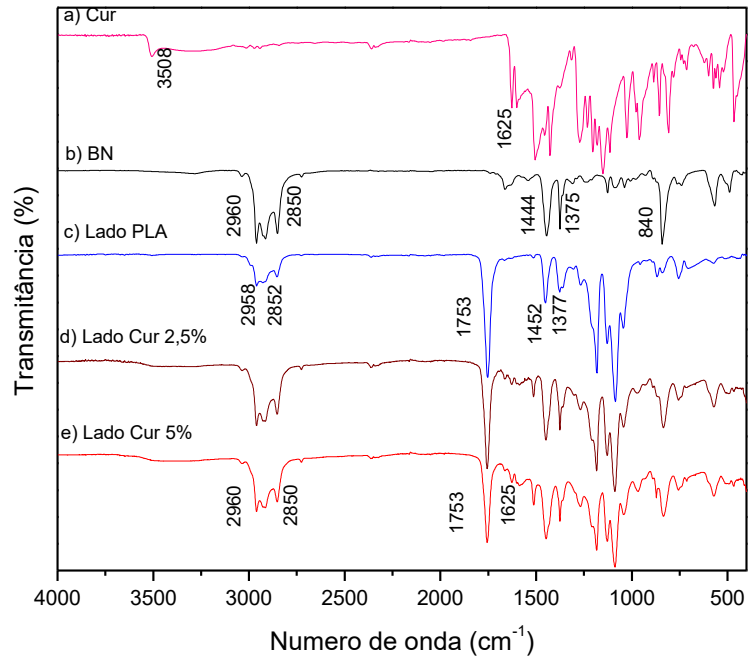
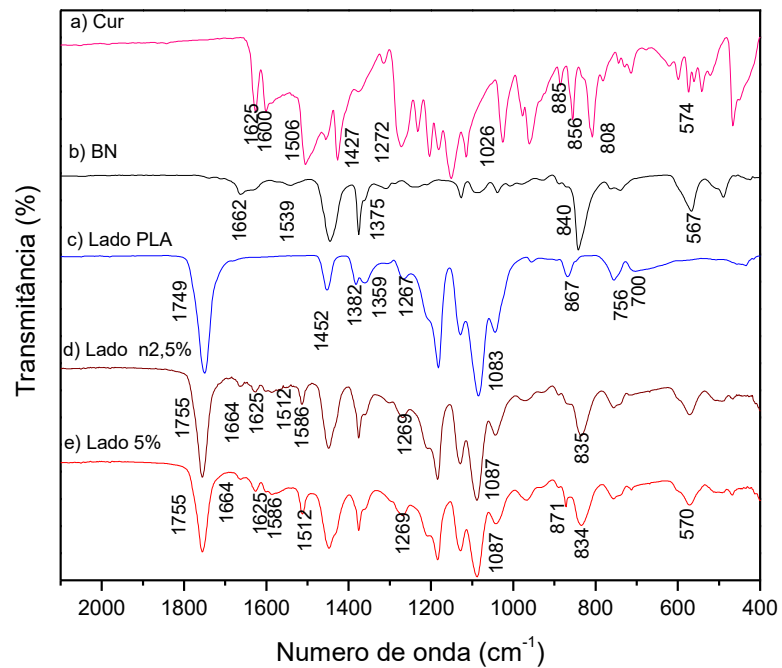


Figura 8.4. Espectros obtidos por FTIR-ATR para amostras de a) curcumina, b) borracha natural, c) nanofibra assimétrica nPLA, d) nPLA/BN_2,5%Cur e e) nPLA/BN_2,5%Cur. Reimpresso com permissão.

[282]. Copyright 2021 Elsevier.

O espectro FTIR da curcumina (Figura 8.4) exibe uma banda em 3508 cm^{-1} atribuída ao alongamento dos grupos funcionais hidroxila; bandas em 1600 e 1625 cm^{-1} indicando vibrações de alongamento de $\text{C}=\text{C}$; a 1504 cm^{-1} correspondendo às vibrações de alongamento aromático-O e aromático-O-R [283]; em 1272 cm^{-1} e 1151 cm^{-1} para modos de estiramento aromático de $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, respectivamente [284–287]. As bandas de vibração para borracha natural estão em 840 cm^{-1} para flexão fora do plano $=\text{CH}$; em 1375 e 1444 cm^{-1} para o alongamento assimétrico de CH_2 e CH_3 , respectivamente [288]; em 1662 cm^{-1} para alongamento $\text{C}=\text{C}$ em $2850\text{-}2914\text{ cm}^{-1}$ para alongamento simétrico CH_2 ; e a 2960 cm^{-1} para alongamento assimétrico de CH_3 [289–291].

As principais bandas de interesse que ocorrem para o PLA estão na faixa de $3200\text{-}2810\text{ cm}^{-1}$ devido ao alongamento de CH [292]; vibrações de estiramento $\text{C}=\text{O}$ em 1753 cm^{-1} [293]; CH_3 alongamento assimétrico e simétrico a 1452 cm^{-1} e 1377 cm^{-1} ; vibração de flexão $\text{C}-\text{H}$ em CH a 1361 cm^{-1} ; $1209\text{-}1180\text{ cm}^{-1}$ e $1129\text{-}1085\text{ cm}^{-1}$ em relação às vibrações $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ e 867 cm^{-1} $\text{C}-\text{C}$ de alongamento da fase cristalina [80,294,295].

Na Figura 8.4 também são apresentadas as bandas vibracionais para nPLA/BN_2,5% Cur e nPLA/BN_5% Cur, respectivamente. A presença de vibrações a 1625 cm^{-1} para a curcumina, a 1662 cm^{-1} para borracha natural e a 1755 cm^{-1} para as vibrações de PLA confirmam a incorporação da curcumina na matriz polimérica. O pico atribuído ao alongamento $\text{C}=\text{C}$ do grupo aromático do pó de Cur a 1504 cm^{-1} sofre uma alteração para 1514 cm^{-1} , sugerindo uma interação entre o anel de benzeno da curcumina e a ligação $\text{C}-\text{H}$ do PLA [296].

7.3 Membrana Assimétrica - Análises Térmicas

As análises térmicas dos biomateriais com aplicação médica usualmente requerem esterilização a altas temperaturas antes de seu uso [297]. Adicionalmente, as análises térmicas também proveem informações sobre o estado físico e sobre as interações moleculares da matriz polimérica [298]. As propriedades térmicas de nPLA, nPLA/BN_2,5%Cur, nPLA/BN_5%Cur foram realizadas por análises de TGA e DSC e são apresentadas na Figura 8.5.

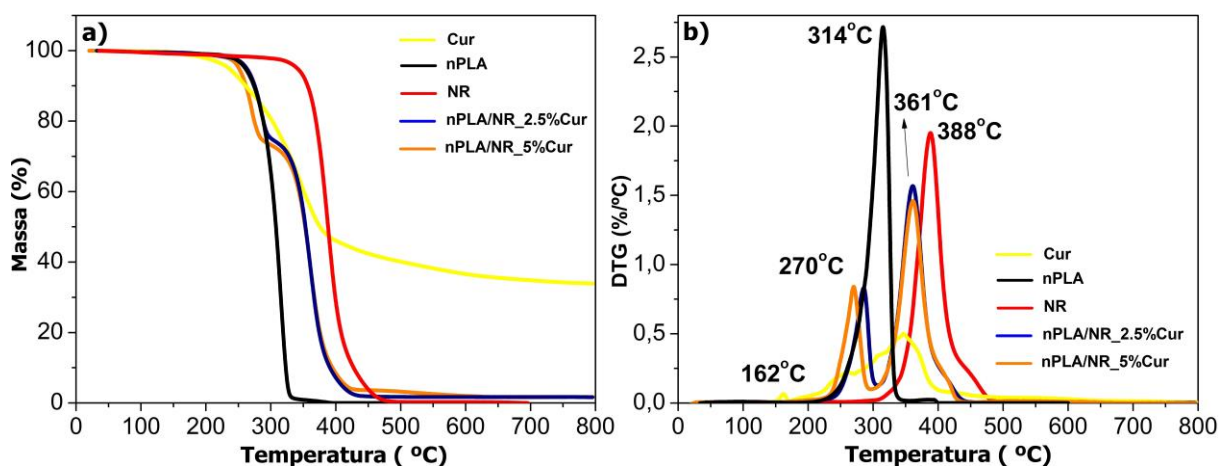


Figura 8.5. a) Curvas de TG e b) DTG para as amostras analisadas: Cur em pó; nPLA; nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com permissão. [282]. Copyright 2021 Elsevier.

A partir da Figura 8.5 observa-se que a curcumina apresenta um pico de degradação à 162 °C (1,2% de perda de massa). O segundo pico de degradação inicia em aproximadamente me 180°C, se estendendo até aproximadamente 450°C, de acordo com DTG. De 500 °C a 800 °C a curcumina degrada aproximadamente 6% de sua massa e não apresenta nenhum evento térmico significativo, similar ao que foi encontrado por Sun e colaboradores [299]. De acordo com a literatura, a degradação térmica da curcumina ocorre devido a degradação de grupos substituintes e do anel benzênico da curcumina [300]. Para as curvas do nPLA, TGA e DTG mostram um evento térmico iniciado 210 °C terminando em 355 °C com pico máximo em 314°C.

nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur apresentam curvas similares, com dois principais eventos térmicos associados à degradação do polímero. O primeiro evento inicia em 160 °C e termina em 300°C, com intensidade máxima em 285 °C com 23% da degradação do material para nPLA/BN_2,5%Cur, e com degradação de aproximadamente 24,7% e pico máximo em 270 °C para nPLA/BN_5%Cur. Em 300 °C inicia o segundo evento térmico, com pico máximo em 361 °C e degradação de 72% do material restante. Além disso, microfibras de nPLA/BN_5%Cur apresentam o primeiro evento térmico em menores temperaturas (270°C) quando comparado com microfibras de nPLA/BN_2,5% (285°C), indicando um decréscimo na estabilidade térmica quando uma maior quantidade de curcumina está presente nas microfibras. O primeiro evento para as microfibras de nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur corresponde principalmente à degradação do PLA, enquanto o segundo evento corresponde à degradação da BN e Cur.

Em geral, nanofibras eletrofiadas tem menor grau de cristalinidade quando comparadas ao polímero não processado e os filmes obtidos por *casting* [301,302], na qual também podem ser afetados pelo solvente empregado e a taxa de evaporação. A cristalinidade polimérica também afeta inúmeros importantes fatores como a taxa de degradação [303], a liberação da droga incorporada na matriz [304] e também a adesão e proliferação celular, quando aplicados como curativos ou engenharia de tecidos [305]. Portanto, a investigação da cristalinidade de amostras de PLA contendo borracha natural e curcumina torna-se importante. As curvas referentes ao primeiro (linha preta) e segundo aquecimento (linha vermelha) para as amostras nPLA, Cur, nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur são apresentadas na Figura 8.6 e os principais parâmetros são apresentados na Tabela 6.

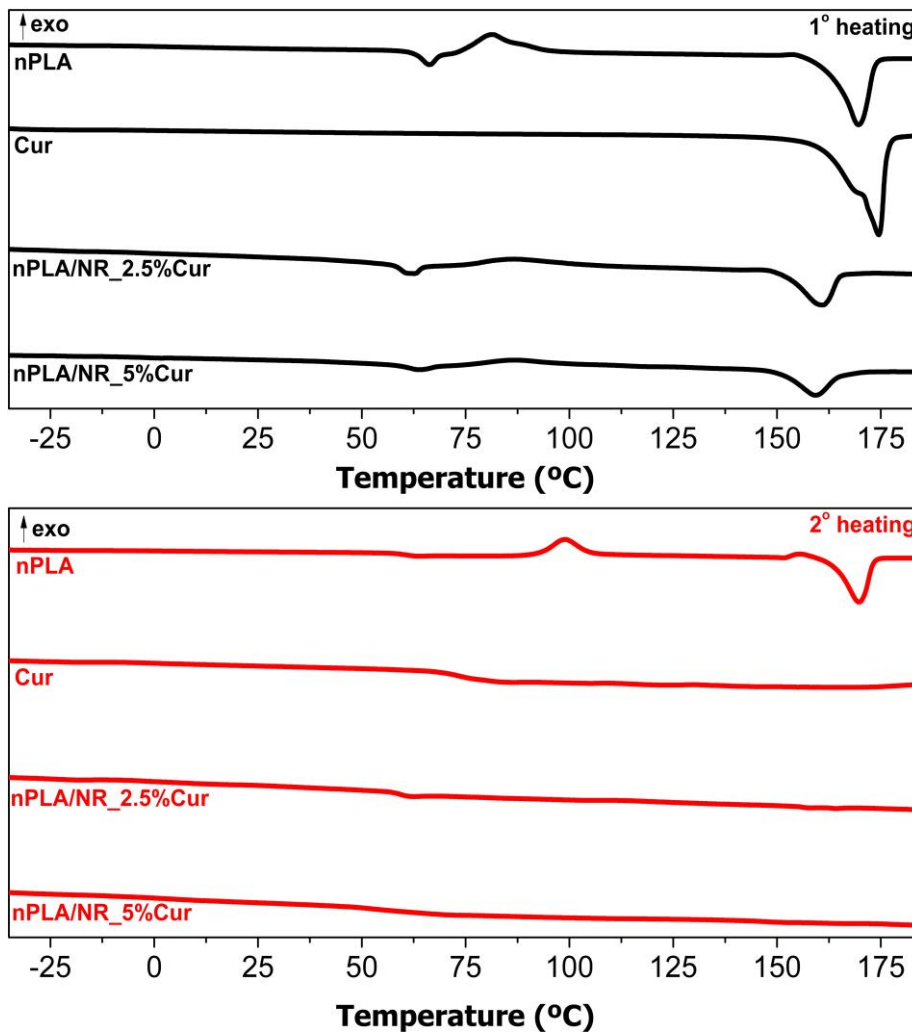


Figura 8.6. Curvas de DSC para o primeiro (linha preta) e segundo (linha vermelha) aquecimento para as amostras Cur, nPLA, nPLA/BN_2,5%Cur and nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com permissão. [282]. *Copyright*

2021 Elsevier.

A curva de DSC da amostra nPLA apresentam no primeiro aquecimento $T_g = 64 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{cc} = 80 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_m = 168 \text{ }^\circ\text{C}$, eventos relatados em amostras de PLA semicristalinos [306]. A presença de curcumina e BN induz a modificação nas temperaturas T_{cc} , T_m e T_g , como mostrado na Figura 8.6 e na Tabela 6.

A curva de DSC da Cur para o primeiro aquecimento apresenta um pico endotérmico em $174 \text{ }^\circ\text{C}$ correspondente à fusão da amostra e a desidroxilação da Cur com eliminação de duas moléculas de água [307–310]. Este pico não foi observado em nanofibras contendo curcumina, indicando o decréscimo ou perda da cristalinidade [311]. A rampa do segundo aquecimento apresentados na Figura 8.6 mostra um pequeno declínio a partir da linha de base em aproximadamente 82°C , na qual é atribuída a temperatura de transição (T_g) da curcumina amorfa [312].

Tabela 6. Eventos térmicos obtidos das curvas de DSC.

Samples	1° heating				2° heating			
	PLA T_g ($^\circ\text{C}$)	PLA T_{cc} ($^\circ\text{C}$)	PLA T_m ($^\circ\text{C}$)	BN T_g ($^\circ\text{C}$)	PLA T_g ($^\circ\text{C}$)	PLA T_{cc} ($^\circ\text{C}$)	PLA T_m ($^\circ\text{C}$)	BN T_g ($^\circ\text{C}$)
nPLA	62	81	169	-	63	98	169	-
nPLA/BN_2,5%Cur	62	86	160	-62	62	-	-	-62
nPLA/BN_5%Cur	62	86	159	-62	-	-	-	-54

A adição de curcumina e BN também é capaz de modificar a cristalinidade da estrutura do PLA afetando a temperatura de fusão através de mudanças no tamanho e nas lamelas cristalinas [313], assim como a temperatura de transição vítrea (T_g) pela interação intermolecular [314–316].

7.4 Membrana assimétrica - Medidas de ângulo de contato

A hidrofiliçidade das membranas possui uma grande influência na proliferação e adesão celular [315]. A molhabilidade das amostras de nano/microfibras foram avaliadas por medidas de ângulo de contato e são apresentadas na Figura 8.7. As amostras de nPLA apresentaram medidas de ângulo de contato de $126^\circ \pm 2$ (Figura 8.7 a)), o que confirma o

caráter hidrofóbico do PLA. As vantagens da obtenção de um lado hidrofóbico é a habilidade de evitar a desidratação ao impedir que a água saia do local da ferida para o ambiente e evita também a contaminação bacteriana [252,317,318].

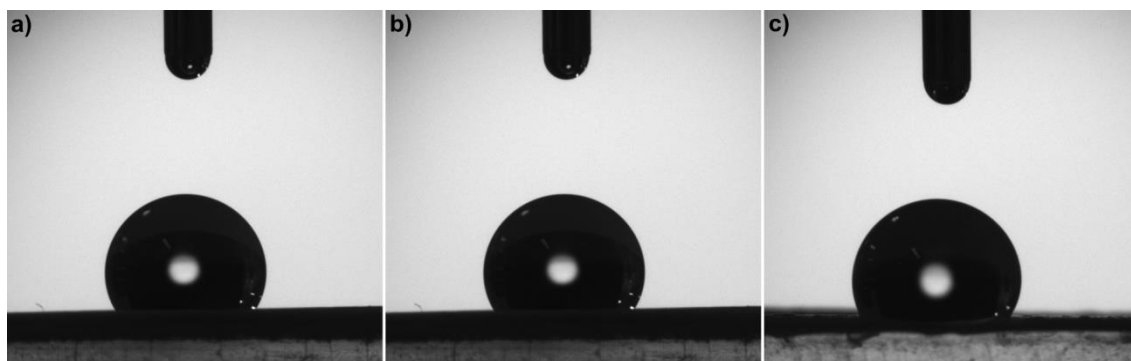


Figura 8.7. Imagens obtidas por análise de ângulo de contato para as amostras a) nPLA; b) nPLA/BN_2,5%Cur e c) nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com permissão. [282]. *Copyright* 2021 Elsevier.

Os valores de ângulo de contato para as amostras nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur na Figura 8.7 b) e c) são $115^{\circ} \pm 1,7$ e $122^{\circ} \pm 2,1$, respectivamente.

7.5 Membrana Assimétrica - Fotoproteção

Apesar das inúmeras propriedades vantajosas da curcumina, esta pode ser degradada ao ser exposta à luz em ambiente contendo oxigênio [185,319,320]. Portanto, sua fotodegradação é uma desvantagem que deve ser avaliada. Com isso, a camada adicional de nPLA foi proposta para atuar na fotoproteção da curcumina e evitar sua fotodegradação provocada pela luz UV-Vis. A radiação UV, sabe-se, pode causar danos ao DNA assim como promover a fotodegradação de compostos bioativos como a curcumina.

Alguns estudos encontrados na literatura reportam nanofibras recobertas por nanopartículas para atuarem como um sistema de fotoproteção [321,322], onde parâmetros como o diâmetro das fibras e espessura das membranas [323] são capazes de interferir na proteção UV promovida pelas nanofibras. Os dados referentes à transmissão UV-Vis são apresentados na Figura 8.8 e apresentam os espectros de absorbância para a) nPLA/BN_2,5%Cur protegida com nPLA e b) nPLA/BN_2,5%Cur não protegida; c) nPLA/BN_5%Cur protegida com nPLA e d) nPLA/BN_5%Cur não protegida.

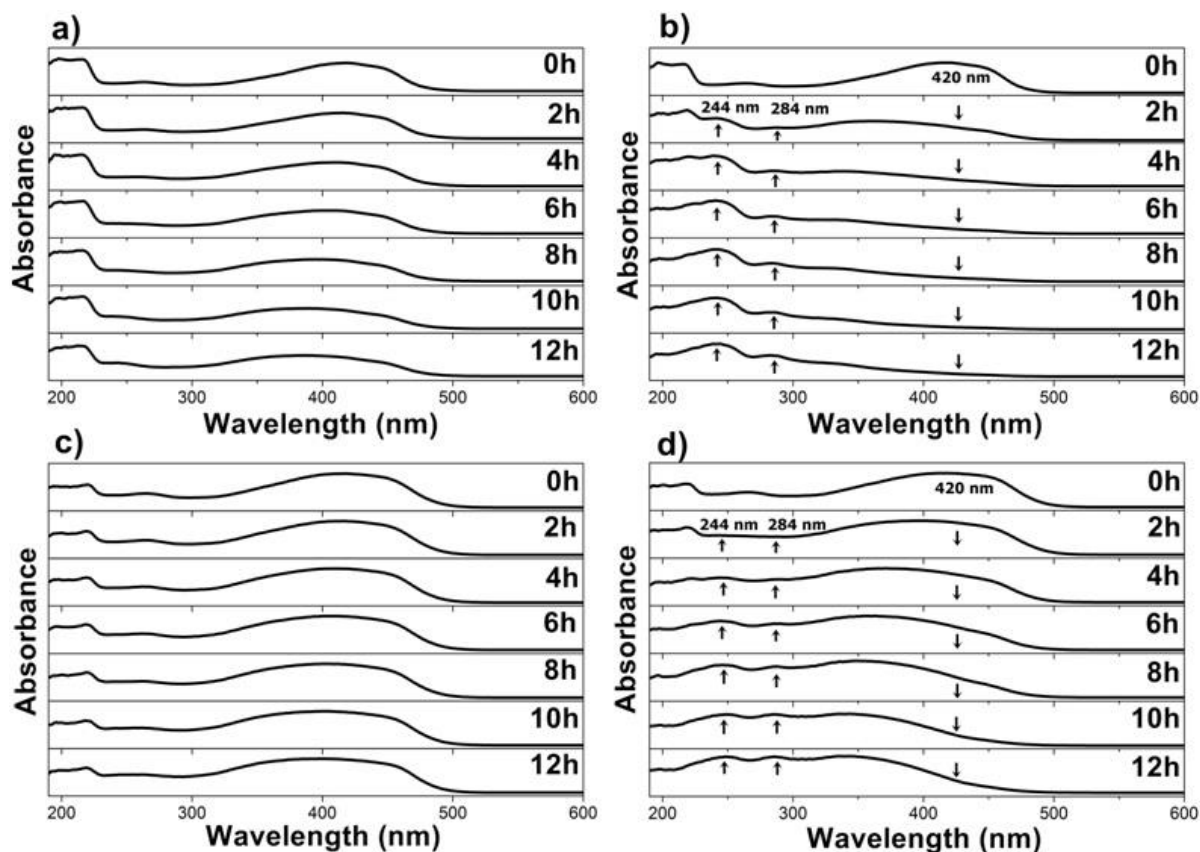


Figura 8.8. Espectros de absorvância para a) nPLA/BN_2,5%Cur protegida com nPLA e b) nPLA/BN_2,5%Cur não protegida; c) nPLA/BN_5%Cur protegida com nPLA e d) nPLA/BN_5%Cur não protegida. As setas indicam o aparecimento (\blacktriangle) e a redução (\blacktriangledown) dos picos de absorvância. Reimpresso com permissão. [282]. Copyright 2021 Elsevier.

A partir dos resultados apresentados na Figura 8.8 para as amostras protegidas a) nPLA/BN_2,5%Cur e c) nPLA/BN_5%Cur, respectivamente, nota-se que os picos em 260 nm e 420 nm característicos da curcumina [324,325], não apresentaram significativas alterações após 12 horas de exposição a luz. Isso é devido ao caráter de fotoproteção da camada de nPLA na curcumina. As Figuras 8.8 b) e d) apresentam decréscimo nos picos de absorvância relacionadas à curcumina em 420 nm, com o aparecimento de picos em 244 nm e 284 nm devido a degradação da curcumina presente nas microfibras quando expostas à luz por 12 horas [185,326]. A degradação da curcumina por autooxidação foi reportado por Griesser *et al.* [327], cujos autores observaram um decréscimo na absorvância em 430 nm a qual foi associado à disrupção da dupla ligação conjugada entre os anéis fenólicos. Castillo *et al.* [328] também reportaram mudanças no pico de absorção máximo da curcumina, passando de 429 nm para 390 nm, após a exposição à luz do dia por 24 horas. Como produtos da

fotodegradação da curcumina, estudos reportam a produção de aldeído ferúlico, vanilina, ácido vanílico e outros produtos não fenólicos [329–332]. O fato das nanofibras não expostas à luz ainda apresentarem grupos da curcumina não degradadas, sugerem que o processo de eletrofição não apresenta efeitos na degradação da curcumina, assim como a camada nPLA foi capaz de exercer proteção à curcumina (contida na camada inferior de nanofibras) contra a sua fotodegradação.

7.6 Membrana Assimétrica - Ensaio antimicrobianos

Feridas na pele podem ter seu processo de recuperação prejudicados devido à presença de bactérias diversas, causando riscos ao paciente [333]. Dentre essas bactérias, *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) and *Escherichia coli* (Gram-negativa) são encontradas em septcemia e outras infecções de pele [334]. Primeiramente, o método de Microdiluição foi empregada para determinar a CIM e CBM dos materiais, e os resultados são apresentados na Figura 8.9 a) e b) , respectivamente. A CBM é determinada em concentrações maiores que a CIM e que não apresentam nenhum crescimento bacteriano. Os valores encontrados foram $62.4 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para CIM e $250 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para CBM contra *S. aureus*. A CIM da curcumina pode variar de acordo com o grau de pureza, com as cepas de bactérias e o uso de solventes para solubilizar a curcumina [335]. Estudos sobre os mecanimos de ação revelam que a curcumina é responsável pela deformação das células bacterianas, provocando a liberação do conteúdo intracelular levando à morte celular [336].

7.6.1 Método disco-difusão em ágar

O método disco-difusão em ágar é um método simples e semi-quantitativo para determinação da atividade antibacteriana de agentes antimicrobianos capazes de difundir em ágar. Este método foi empregado para determinar a eficácia das microfibras contendo curcumina contra bactérias *S. aureus*. As fotografias digitais dos experimentos obtidas do ensaio são apresentadas na Figura 8.9 c) e d) para as amostras nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur, respectivamente. Nenhum halo de inibição foi observado a olho nu, o que é consistente com a natureza hidrofóbica da curcumina [330] que pode dificultar a sua difusão

em ágar [337] como reportado na literatura em uma investigação de nanofibras contendo curcumina [338]. Além disso, a presença de compostos hidrofóbicos na superfície pode facilitar sua inserção na membrana bacteriana de composição lipídica [339,340]. Por outro lado, as Figuras 8.10 a) e b) apresentam os resultados após a remoção das amostras nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur, respectivamente, da superfície do ágar. Observa-se que um halo do mesmo tamanho das amostras é notado, indicando uma não proliferação de bactérias, e que foi alcançada devido ao contato com as amostras de nPLA/BN_Cur. Curativos com superfícies antimicrobianas por contato são desejáveis por prevenir a adesão bacteriana e a formação de biofilmes [341].

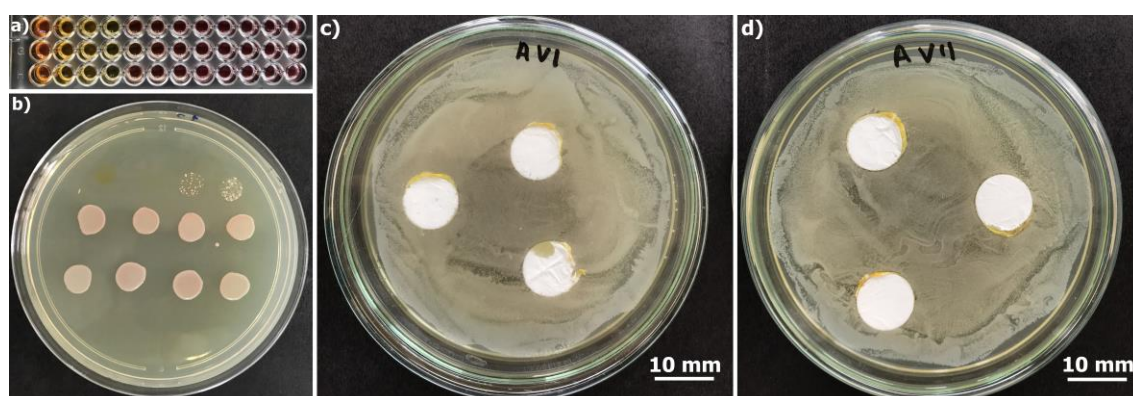


Figura 8.9. Eficiência antibacteriana (contra *S. Aureus*) das amostras testadas a) CIM, b) CBM, c) nPLA/BN_2,5%Cur e d) nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com a permissão de Chagas *et al.* [282].

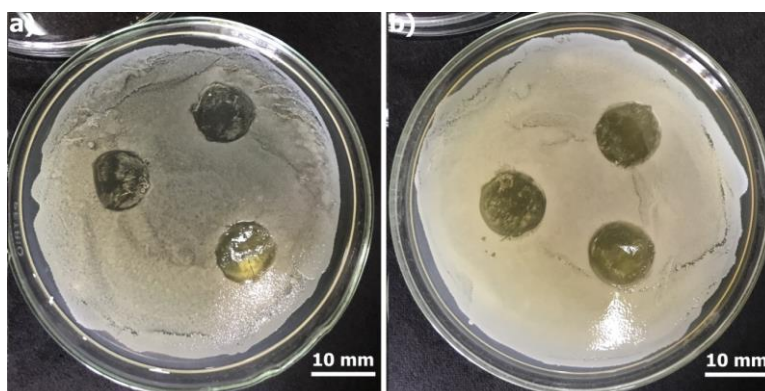


Figura 8.10. Eficiência antibacteriana (contra *S. Aureus*) testada após a remoção das amostras, indicando uma não proliferação de bactérias devido ao contato com as amostras a) nPLA/BN_2,5%Cur e b) nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com a permissão de Chagas *et al.* [282].

Para avaliar a inibição do crescimento bacteriano, peles de porco foram empregadas como suporte para o crescimento *S. aureus*. As imagens de MEV mostradas na Figura 8.11 a), b) e c) referem-se às amostras nPLA, nPLA/BN_2,5%Cur e nPLA/BN_5%Cur, respectivamente.

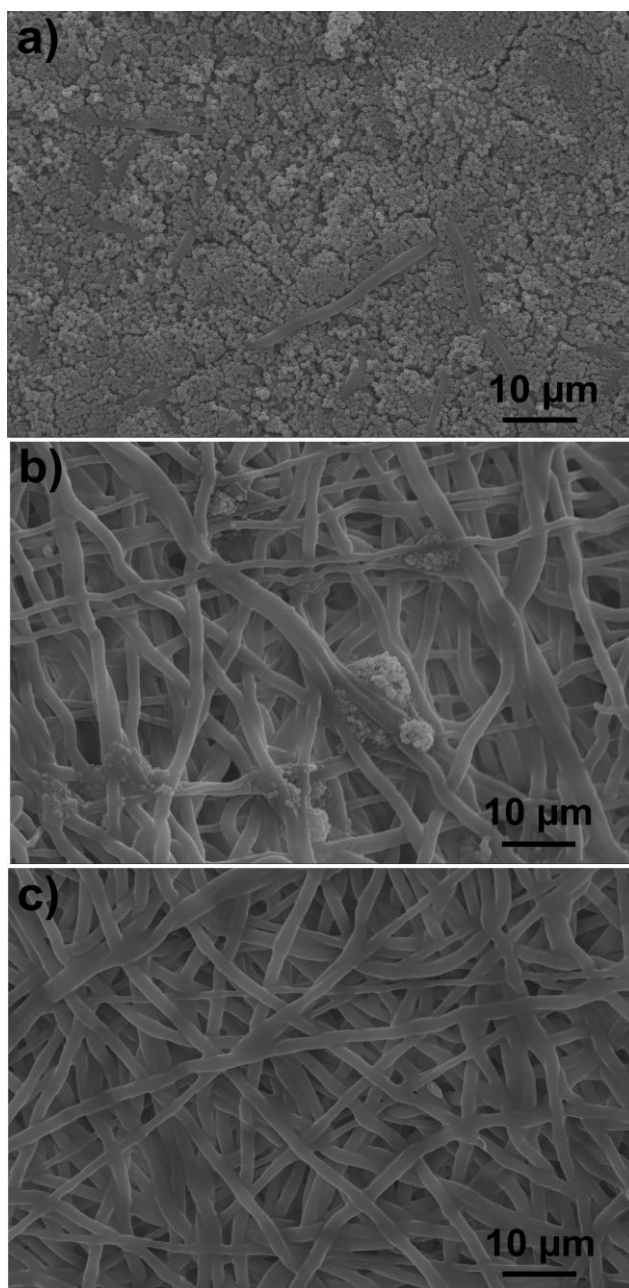


Figura 8.11. Imagens de MEV para as amostras a) nPLA; b) nPLA/BN_2,5%Cur e c) nPLA/BN_5%Cur.

Reimpresso com permissão. [282]. Copyright 2021 Elsevier.

Imagens de MEV das membranas mostram alta adesão bacteriana na superfície da amostra nPLA (Figura 8.11 a)). Já a amostra nPLA/BN_2,5%Cur (Figura 8.11 b)) apresentou baixa adesão bacteriana assim como a amostra PLA/BN_5%Cur (Figura 8.11 c)). Esses resultados evidenciam que a ação antibacteriana da curcumina contida nas nanofibras ocorrem por contato e corroboram os ensaios de halo de inibição mostradas na Figura 8.10 a) e b).

7.6.2 Testes de penetração microbiana

Infecções secundárias em feridas podem intensificar a deterioração das feridas e piorar o quadro geral do paciente [342,343]. O teste de penetração microbiana é de grande relevância, e permite avaliar a impermeabilidade da membrana à penetração de bactérias secundárias no local da ferida. O teste de penetração microbiana foi empregado com as amostras de membranas assimétricas e são apresentadas na Figura 8.12. Neste trabalho, o controle negativo (nomeado como C-) refere-se ao tubo que foi lacrado com parafilm para evitar a penetração de microrganismos do meio ambiente no tubo. Este grupo foi utilizado para avaliar a assepsia do meio de crescimento, bem como as variações de cor do meio de incubação na ausência de crescimento bacteriano após o experimento. Por outro lado, o controle positivo (nomeado como C+) corresponde ao tubo de ensaio na ausência de material de vedação e foi utilizado para avaliar as variações de cor do meio de incubação devido ao crescimento de microrganismos presentes no ambiente. Assim, tanto o grupo C- quanto o grupo C+ produziram informações visuais e qualitativas importantes sobre a eficácia das membranas de duas camadas na prevenção da penetração bacteriana. Os tubos que foram selados com nPLA, nPLA/BN_2,5%Cur e PLA/BN_5%Cur não apresentaram nenhuma modificação na coloração do meio de cultura, resultado similar ao tubo de C- o qual foi selado com parafilm®. Este resultado pode estar associado com a habilidade das nanofibras de impedir a passagem de microrganismos, de fato funcionando como uma barreira. Foi notado alteração na coloração do meio de cultura do tubo referente ao C+, o qual não foi selado, sendo que a mudança na coloração está relacionada com o crescimento bacteriano no tubo.

Ágar sal manitol foi empregado para confirmar o crescimento de bactérias (preferencialmente *S. aureus*) a partir do meio de cultura encontrado em cada tubo de ensaio selado com as amostras de nanofibras, de modo a verificar a capacidade das amostras de

impedir a passagem de bactérias. Nenhum halo de crescimento foi encontrado para os tubos de ensaios selados com as amostras nPLA, nPLA/BN_2,5%Cur e PLA/BN_5%Cur, com exceção para o controle positivo. Esse resultado pode ser atribuído ao tamanho de poros entre as nanofibras, sendo menores que o tamanho das bactérias, impedindo a penetração de microorganismos [344,345]. Os resultados indicam que as membranas assimétricas desenvolvidas são capazes de prevenir a penetração de microorganismos presente no ambiente e conseqüentemente ajudar na proteção da ferida, evitando infecções secundárias.

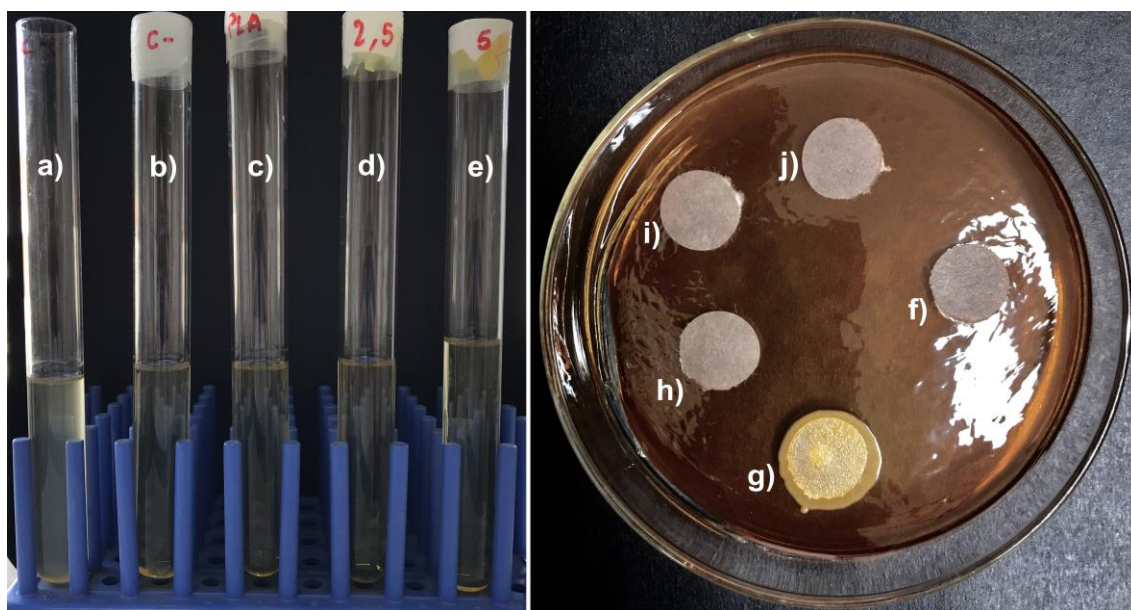


Figura 8.12. Imagens do Teste de Penetração bacteriana após 10 dias para as amostras a) C+; b) C-; c) nPLA; d) nPLA/BN_2,5%Cur; e) nPLA/BN_5%Cur e halo de crescimento em ágar sal-manitol para as amostras f) C-; g) C+; h) nPLA; i) nPLA/BN_2,5%Cur e j) nPLA/BN_5%Cur. Reimpresso com permissão. [282]. *Copyright* 2021 Elsevier.

8 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram desenvolvidas por eletrofiação mantas de micro/nanofibras poliméricas de PLA 10%, PLA/BNE e PLA/BN. Nanofibras da blenda de poli (ácido láctico) (PLA) e borracha natural epoxidada (BNE) obtidas por eletrofiação indicam através das curvas de DSC e espectros de FTIR que a epoxidação *in-situ* da borracha natural ocorreu com sucesso. O diâmetro médio obtido das nanofibras aumentou com o aumento da quantidade de BNE adicionada. A epoxidação da BN elevou o tempo de sua solubilização em clorofórmio e ácido fórmico. Como alternativa, microfibras da blenda de PLA com BN por eletrofiação foram obtidas a partir da utilização de diferentes solventes, na qual foi possível diminuir o tempo de solubilização da borracha natural de alguns dias para poucas horas.

Também foi possível desenvolver uma membrana nano/microfibrosa assimétrica de poli (ácido láctico) (PLA)/borracha natural (BN) contendo curcumina através da técnica de eletrofiação para ser avaliada como um curativo para feridas. A camada interna foi composta por uma mistura biodegradável de microfibras PLA/BN contendo curcumina no volume, enquanto a camada extra superior de nanofibras de PLA foi capaz de impedir a penetração de bactérias externas e também proteger a curcumina contra fotodegradação, preservando suas propriedades vantajosas. As microfibras PLA/BN contendo curcumina foram capazes de prevenir a proliferação de *S. aureus*, que está relacionada a várias infecções cutâneas. Portanto, a abordagem proposta avança no desenvolvimento e aplicação de membranas micro/nanofibras projetadas para curativos inteligentes, protegendo os compostos ativos (por exemplo, drogas, antioxidantes, sistemas de fator de crescimento) da fotodegradação e prevenindo a ferida da penetração bacteriana externa.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

As fibras eletrofiadas da blenda de BN/PLA com curcumina apresentadas anteriormente apresentaram diâmetros micrométricos. Sabendo que as otimizações nos parâmetros de produção de fibras por eletrofiação podem levar a uma diminuição do diâmetro das fibras, novas otimizações foram realizadas, como a diminuição da vazão de ejeção polimérica ($0,5 \text{ ml.h}^{-1}$) e diminuição do diâmetro da agulha (0,7mm). Com essas novas otimizações, obteve-se uma redução do diâmetro médio das fibras, apresentando diâmetro de

711 nm \pm 115nm. A Figura 9 apresenta as imagens de MEV referentes às otimizações realizadas para a amostra nPLA/BN_5%Cur.

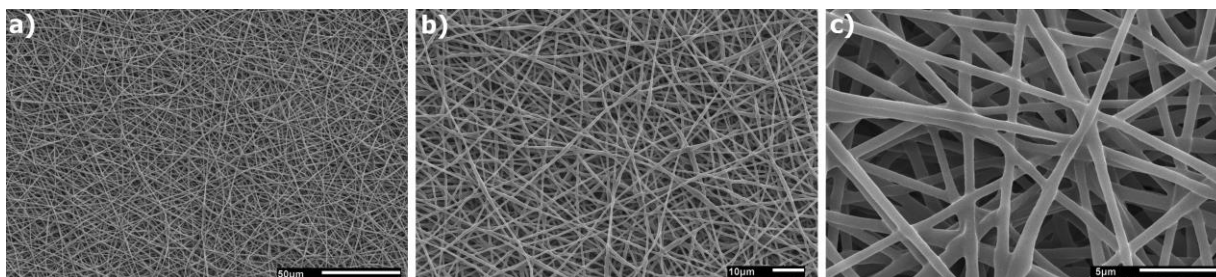


Figura 9. Micrografias obtidas por MEV para a amostra nPLA/BN_5%Cur em diferentes magnificações a)x500 b)x1000 e c)x5000.

Neste projeto também foram produzidas microfibras de BN (nBN) empregando os mesmos solventes empregados no preparo da solução das blenda PLA/BN. Testes empíricos mostraram que a BN obtida pode ser dissolvida até 50 mg.mL⁻¹ em clorofórmio puro, porém a solução resultante é muito viscosa para ser processada adequadamente. Os experimentos também revelaram que uma combinação de clorofórmio e ácido fórmico (98%) na proporção de 98:2 v/v foi mais eficiente do que o clorofórmio puro e, portanto, essa combinação foi definida como o solvente padrão para os testes na produção de micro de BN por eletrofiação. Os solventes clorofórmio/ácido fórmico/DMF foram empregados na produção de microfibras de NR. A melhor concentração foi de 30 mg.mL⁻¹. A combinação de solventes permitiu uma diminuição no tempo de solubilização da solução polimérica. O tempo de solubilização aumentou de alguns dias para 5-6 horas. Imagens de MEV são apresentadas na Figura 9.1 para microfibras de BN 3% com diâmetro médio de 4µm.

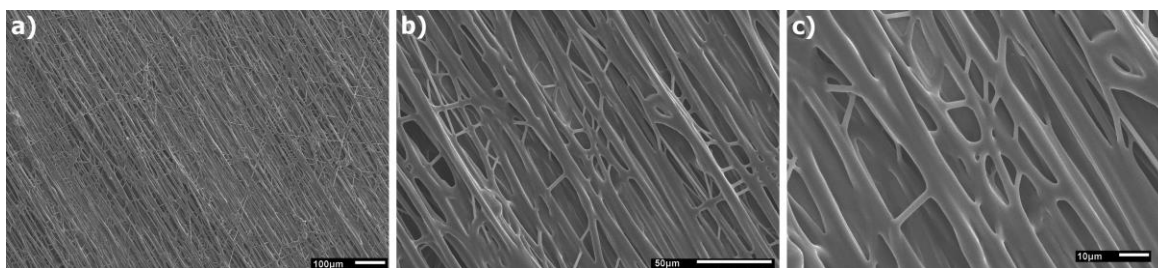


Figura 9.1. Micrografias obtidas por MEV para a amostra nPLA/BN_5%Cur em diferentes magnificações a)x100 b)x500 e c)x1000.

Dito isso, novas otimizações podem ser realizadas para obtenção de fibras de menores diâmetros a partir das matrizes poliméricas apresentadas neste projeto. Além disso, novos materiais podem ser encapsulados na matriz polimérica almejando diferentes propriedades,

como por exemplo, óxido de grafeno [346] e óxido de grafeno reduzido [347,348], visando melhora nas propriedades mecânicas e elétricas para atuarem como sensores ou biossensores. Além disso, a curcumina, por suas propriedades antibacterianas e principalmente por sua propriedade antioxidante, tem sido empregada para aplicações em embalagem alimentícia [347,349]. Deste modo, o potencial antioxidante das membranas assimétricas aqui desenvolvidas também pode ser investigado visando aplicação como embalagem alimentícia, principalmente por apresentar fotoproteção tanto à curcumina quanto ao alimento embalado.

10 PUBLICAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

Abaixo segue a produção científica obtida durante o período do doutorado:

Artigos científicos

Dos Santos, Danilo M.; Chagas, Paulo A.M.; Leite, Ilaiáli S.; Inada, Natalia M.; De Annunzio, Sarah R.; Fontana, Carla R.; Campana-Filho, Sérgio P.; Correa, Daniel S. Core-sheath nanostructured chitosan-based nonwovens as a potential drug delivery system for periodontitis treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 142, p. 521-534, 2020.

Paulo A.M. Chagas, Rodrigo Schneider, Danilo M. dos Santos, Adriano J.G. Otuka, Cleber R. Mendonça, Daniel S. Correa, Bilayered electrospun membranes composed of poly(lactic acid)/natural rubber: A strategy against curcumin photodegradation for wound dressing application. *Reactive and Functional Polymers*, Volume 163,2021,104889. ISSN 1381-5148.<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104889>.

Schneider, Rodrigo; Facure, Murilo H. M.; Alvarenga, Augusto; Marques Chagas, Paulo Augusto; dos Santos, Danilo; Corrêa, Daniel S. Dye Adsorption Capacity of MoS₂ Nanoflakes Immobilized on Poly (lactic acid) Fibrous Membranes. *ACS Applied Nano Materials*.

Schneider, Rodrigo; Facure, Murilo H. M.; Chagas Paulo A. M.; André, Rafaela S.; Santos M. Danilo; Correa Daniel S. Tailoring the surface properties of micro/nanofibers using 0D, 1D, 2D and 3D nanostructures: a review on post-modification methods. *Advanced Materials Interfaces*.

Patente

Correa, D. S.; Schneider, R.; Martins, D.; Chagas, P. A. M. Número do registro: BR10202002089, título: "Membranas assimétricas compostas por camadas de nanofibras visando à proteção de insumos farmacêuticos ativos e cosméticos fotossensíveis e aplicação como curativo", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 09/10/2020.

Congressos

Chagas, P. A. M.; Correa, D. S. Facure, M. H. M. Micro/nanofibras de borracha natural produzidas por eletrospinning contendo óxido de grafeno reduzido. 2019. (Apresentação de Trabalho).

Chagas P. A. M.; Correa, D. S. Production of nano/microfibers of natural rubber containing reduced graphene oxide by electrospinning. 2019. (Apresentação de Trabalho).

Chagas, P. A. M.; Patrick Pires Conti. Sensor array based on TiO₂ hybrid platforms for volatile organic compounds detection. 2019. (Apresentação de Trabalho).

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Arais LR, Barbosa A V, Carvalho CA, Cerqueira AMF. Antimicrobial resistance, integron carriage, and gyrA and gyrB mutations in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from dogs with otitis externa and pyoderma in Brazil. *Vet Dermatol* 2016;27:113-e31.
- [2] Girijan SK, Paul R, VJ RK, Pillai D. Investigating the impact of hospital antibiotic usage on aquatic environment and aquaculture systems: A molecular study of quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Sci Total Environ* 2020;748:141538.
- [3] World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. 2018.
- [4] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318–27.
- [5] Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J-C, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753–9.
- [6] Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Obman A, et al. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the urinary tract: association of isolation with symptomatic urinary tract infection and subsequent staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;42:46–50.
- [7] Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al.

- Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama* 2005;293:3012–21.
- [8] Wright JA, Nair SP. Interaction of staphylococci with bone. *Int J Med Microbiol* 2010;300:193–204.
- [9] Hiramatsu K, Katayama Y, Matsuo M, Sasaki T, Morimoto Y, Sekiguchi A, et al. Multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *J Infect Chemother* 2014;20:593–601.
- [10] Dong J, Zhang L, Xu N, Zhou S, Song Y, Yang Q, et al. Rutin reduces the pathogenicity of *Streptococcus agalactiae* to tilapia by inhibiting the activity of sortase A. *Aquaculture* 2020;530:735743.
- [11] Gibbons S. Anti-staphylococcal plant natural products. *Nat Prod Rep* 2004;21:263–77.
- [12] AlSheikh HM Al, Sultan I, Kumar V, Rather IA, Al-Sheikh H, Tasleem Jan A, et al. Plant-based phytochemicals as possible alternative to antibiotics in combating bacterial drug resistance. *Antibiotics* 2020;9:480.
- [13] Kongkham B, Prabakaran D, Puttaswamy H. Opportunities and challenges in managing antibiotic resistance in bacteria using plant secondary metabolites. *Fitoterapia* 2020:104762.
- [14] Croitoru A-M, Fikai D, Fikai A, Mihailescu N, Andronescu E, Turculet CF. Nanostructured Fibers Containing Natural or Synthetic Bioactive Compounds in Wound Dressing Applications. *Materials (Basel)* 2020;13:2407.
- [15] Sun X, Chen W, Dai W, Xin H, Rahmand K, Wang Y, et al. *Piper sarmentosum* Roxb.: A review on its botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 2020:112897.
- [16] Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer* 2020;20:1–11.
- [17] Patel SS, Acharya A, Ray RS, Agrawal R, Raghuwanshi R, Jain P. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:887–939.
- [18] Pandey VK, Ajmal G, Upadhyay SN, Mishra PK. Nano-fibrous scaffold with curcumin for anti-scar wound healing. *Int J Pharm* 2020;589:119858.
- [19] Guo J, Cao X, Hu X, Li S, Wang J. The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats. *BMC*

- Pharmacol Toxicol 2020;21:1–10.
- [20] Song L, Zhang F, Yu J, Wei C, Han Q, Meng X. Antifungal effect and possible mechanism of curcumin mediated photodynamic technology against *Penicillium expansum*. *Postharvest Biol Technol* 2020;167:111234.
- [21] Mohanty C, Sahoo SK. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discov Today* 2017;22:1582–92.
- [22] Itzia Azucena R-C, José Roberto C-L, Martin Z-R, Rafael C-Z, Leonardo H-H, Gabriela T-P, et al. Drug Susceptibility Testing and Synergistic Antibacterial Activity of Curcumin with Antibiotics against Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Antibiotics* 2019;8:43.
- [23] Marini E, Di Giulio M, Magi G, Di Lodovico S, Cimarelli ME, Brenciani A, et al. Curcumin, an antibiotic resistance breaker against a multiresistant clinical isolate of *Mycobacterium abscessus*. *Phyther Res* 2018;32:488–95.
- [24] Sasidharan NK, Sreekala SR, Jacob J, Nambisan B. In vitro synergistic effect of curcumin in combination with third generation cephalosporins against bacteria associated with infectious diarrhea. *Biomed Res Int* 2014;2014.
- [25] Roudashti S, Zeighami H, Mirshahabi H, Bahari S, Soltani A, Haghi F. Synergistic activity of sub-inhibitory concentrations of curcumin with ceftazidime and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing related genes and virulence traits. *World J Microbiol Biotechnol* 2017;33:50.
- [26] Song Z, Wu Y, Wang H, Han H. Synergistic antibacterial effects of curcumin modified silver nanoparticles through ROS-mediated pathways. *Mater Sci Eng C* 2019;99:255–63.
- [27] Lyu Y, Yu M, Liu Q, Zhang Q, Liu Z, Tian Y, et al. Synthesis of silver nanoparticles using oxidized amylose and combination with curcumin for enhanced antibacterial activity. *Carbohydr Polym* 2020;230:115573.
- [28] Teow S-Y, Ali SA. Synergistic antibacterial activity of Curcumin with antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:2109–14.
- [29] Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr* 2020;8:5215–27.
- [30] Liu C-H, Lee G-W, Wu W-C, Wang C-C. Encapsulating curcumin in ethylene diamine- β -cyclodextrin nanoparticle improves topical cornea delivery. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2020;186:110726.

- [31] Ubeyitogullari A, Ciftci ON. A novel and green nanoparticle formation approach to forming low-crystallinity curcumin nanoparticles to improve curcumin's bioaccessibility. *Sci Rep* 2019;9:1–11.
- [32] Alehosseini A, Gómez-Mascaraque LG, Martínez-Sanz M, López-Rubio A. Electrospun curcumin-loaded protein nanofiber mats as active/bioactive coatings for food packaging applications. *Food Hydrocoll* 2019;87:758–71.
- [33] Wang C, Ma C, Wu Z, Liang H, Yan P, Song J, et al. Enhanced bioavailability and anticancer effect of curcumin-loaded electrospun nanofiber: in vitro and in vivo study. *Nanoscale Res Lett* 2015;10:1–10.
- [34] Ramalingam N, Natarajan TS, Rajiv S. Preparation and characterization of electrospun curcumin loaded poly (2-hydroxyethyl methacrylate) nanofiber—A biomaterial for multidrug resistant organisms. *J Biomed Mater Res Part A* 2015;103:16–24.
- [35] Toriello M, Afsari M, Shon HK, Tijing LD. Progress on the Fabrication and Application of Electrospun Nanofiber Composites. *Membranes (Basel)* 2020;10:204. <https://doi.org/10.3390/membranes10090204>.
- [36] dos Santos DM, Correa DS, Medeiros ES, Oliveira JE, Mattoso LHC. Advances in Functional Polymer Nanofibers: From Spinning Fabrication Techniques to Recent Biomedical Applications. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12:45673–701. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c12410>.
- [37] Mercante LA, Scagion VP, Migliorini FL, Mattoso LHC, Correa DS. Electrospinning-based (bio)sensors for food and agricultural applications: A review. *TrAC - Trends Anal Chem* 2017;91:91–103. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.04.004>.
- [38] Ogueri KS, Laurencin CT. Nanofiber Technology for Regenerative Engineering. *ACS Nano* 2020;14:9347–63.
- [39] Chen H, Huang M, Liu Y, Meng L, Ma M. Functionalized electrospun nanofiber membranes for water treatment: A review. *Sci Total Environ* 2020;739. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139944>.
- [40] Saleem H, Trabzon L, Kilic A, Zaidi SJ. Recent advances in nanofibrous membranes: Production and applications in water treatment and desalination. *Desalination* 2020;478:114178.
- [41] Andre RS, Mercante LA, Facure MHM, Mattoso LHC, Correa DS. Enhanced and selective ammonia detection using In₂O₃/reduced graphene oxide hybrid nanofibers. *Appl Surf Sci* 2019;473:133–40.

- [42] Huang W, Tong Z, Wang R, Liao Z, Bi Y, Chen Y, et al. A review on electrospinning nanofibers in the field of microwave absorption. *Ceram Int* 2020.
- [43] Rodríguez-Sánchez IJ, Fuenmayor CA, Clavijo-Grimaldo D, Zuluaga-Domínguez CM. Electrospinning of ultra-thin membranes with incorporation of antimicrobial agents for applications in active packaging: a review. *Int J Polym Mater Polym Biomater* 2020:1–24.
- [44] Contardi M, Heredia-Guerrero JA, Perotto G, Valentini P, Pompa PP, Spanò R, et al. Transparent ciprofloxacin-povidone antibiotic films and nanofiber mats as potential skin and wound care dressings. *Eur J Pharm Sci* 2017;104:133–44.
- [45] Günday C, Anand S, Gencer HB, Munafò S, Moroni L, Fusco A, et al. Ciprofloxacin-loaded polymeric nanoparticles incorporated electrospun fibers for drug delivery in tissue engineering applications. *Drug Deliv Transl Res* 2020:1–15.
- [46] Sepahi S, Kalae M, Mazinani S, Abdouss M, Hosseini SM. Introducing electrospun polylactic acid incorporating etched halloysite nanotubes as a new nanofibrous web for controlled release of Amoxicillin. *J Nanostructure Chem* 2020:1–14.
- [47] Yan K, Xu F, Ni Y, Yao K, Zhong W, Chen Y, et al. Electrodeposition of poly (vinyl alcohol-co-ethylene) nanofiber reinforced chitosan nanocomposite film for electrochemically programmed release of protein. *Polymer (Guildf)* 2020:122338.
- [48] Edmans JG, Murdoch C, Santocildes-Romero ME, Hatton P V, Colley HE, Spain SG. Incorporation of lysozyme into a mucoadhesive electrospun patch for rapid protein delivery to the oral mucosa. *Mater Sci Eng C* 2020:110917.
- [49] Ballesteros CAS, Correa DS, Zucolotto V. Polycaprolactone nanofiber mats decorated with photoresponsive nanogels and silver nanoparticles: Slow release for antibacterial control. *Mater Sci Eng C* 2020;107:110334.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110334>.
- [50] dr M, Jha A, Kumar M, Ajmal G, Bonde GV, Mishra B. Electrospun nanofiber-based drug delivery platform: advances in diabetic foot ulcer management. *Expert Opin Drug Deliv* 2020:1–18.
- [51] Khodadadi M, Alijani S, Montazeri M, Esmailizadeh N, Sadeghi-Soureh S, Pilehvar-Soltanahmadi Y. Recent advances in electrospun nanofiber-mediated drug delivery strategies for localized cancer chemotherapy. *J Biomed Mater Res Part A* 2020;108:1444–58.
- [52] Schneider R, Mercante LA, Andre RS, Brandão H de M, Mattoso LHC, Correa DS.

- Biocompatible electrospun nanofibers containing cloxacillin: Antibacterial activity and effect of pH on the release profile. *React Funct Polym* 2018;132:26–35.
- [53] Ding J, Zhang J, Li J, Li D, Xiao C, Xiao H, et al. Electrospun polymer biomaterials. *Prog Polym Sci* 2019;90:1–34.
- [54] Muniz NO. Obtenção de fibras da blenda polimérica Cellprene® com aditivos por centrifugal spinning e electrospinning para aplicação como scaffold 2020.
- [55] Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S33–9.
- [56] Yamashita S, Mizuno M, Hayashi H, Yamaguchi H, Miyagi-Inoue Y, Fushihara K, et al. Purification and characterization of small and large rubber particles from *Hevea brasiliensis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2018;82:1011–20.
- [57] Rosa S de SRF, Rosa MFF, Fonseca MAM, Luz GV da S, Avila CFD, Domínguez AGD, et al. Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review. *J Diabetes Res* 2019;2019.
- [58] Cesar MB, Borges FA, Bilck AP, Yamashita F, Paulino CG, Herculano RD. Development and Characterization of Natural Rubber Latex and Polylactic Acid Membranes for Biomedical Application. *J Polym Environ* 2020;28:220–30.
- [59] Leite MN, Leite SN, Caetano GF, de Andrade TAM, Fronza M, Frade MAC. Healing effects of natural latex serum 1% from *Hevea brasiliensis* in an experimental skin abrasion wound model. *An Bras Dermatol* 2020.
- [60] Gemeinder JLP, Barros NR de, Pegorin GS, Singulani J de L, Borges FA, Arco MCG Del, et al. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infected skin ulcers. *J Biomater Sci Polym Ed* 2020:1–19.
- [61] Silva TV da, de Barros NR, Costa-Orlandi CB, Tanaka JL, Moro LG, Pegorin GS, et al. Voriconazole-natural latex dressings for treating infected *Candida* spp. skin ulcers. *Future Microbiol* 2020.
- [62] Ren W, Liu H, You F, Mao P, So Y-M, Kang X, et al. Unsymmetrical Diarylamido-Based Rare-Earth Alkyl Complexes: Synthesis and Catalytic Performance in Isoprene Polymerization. *Dalt Trans* 2020.
- [63] Agostini D, Constantino C, Job A. Thermal degradation of both latex and latex cast films forming membranes: combined TG/FTIR investigation. *J Therm Anal Calorim* 2008;91:703–7.

- [64] Narancic T, Cerrone F, Beagan N, O'Connor KE. Recent Advances in Bioplastics: Application and Biodegradation. *Polymers (Basel)* 2020;12:920.
- [65] Choi WJ, Hwang KS, Kwon HJ, Lee C, Kim CH, Kim TH, et al. Rapid development of dual porous poly (lactic acid) foam using fused deposition modeling (FDM) 3D printing for medical scaffold application. *Mater Sci Eng C* 2020;110693.
- [66] Oliveira JE, Medeiros ES, Cardozo L, Voll F, Madureira EH, Mattoso LHC, et al. Development of poly (lactic acid) nanostructured membranes for the controlled delivery of progesterone to livestock animals. *Mater Sci Eng C* 2013;33:844–9.
- [67] Roy S, Rhim J-W. Preparation of bioactive functional poly (lactic acid)/curcumin composite film for food packaging application. *Int J Biol Macromol* 2020;162:1780–9.
- [68] Ridwan R, Rihayat T, Suryani S, Ismi AS, Nurhanifa N, Riskina S. Combination of poly lactid acid zinc oxide nanocomposite for antimicrobial packaging application. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 830, IOP Publishing; 2020, p. 42018.
- [69] Luchian-Lupu A-M, Zaharescu T, Lungulescu E-M, Râpă M, Iovu H. Availability of PLA/SIS blends for packaging and medical applications. *Radiat Phys Chem* 2020;172:108696.
- [70] Stoica P, Râpă M, Chifiriuc M-C, Lungu M, Tatia R, Niță MI, et al. Antifungal bionanocomposites based on poly (lactic acid) and silver nanoparticles for potential medical devices. *Rom Biotechnol Lett* 2015;20:10696–707.
- [71] Perk C. Detection of antimicrobial effect of silver nanowires embedded in poly lactic acid (PLA) and filter paper on pathogenic bacteria. *Middle East Tech Univ* 2016.
- [72] Gutarowska B, Stawski D, Skóra J, Herczyńska L, Pielech-Przybylska K, Połowiński S, et al. PLA nonwovens modified with poly (dimethylaminoethyl methacrylate) as antimicrobial filter materials for workplaces. *Text Res J* 2015;85:1083–94.
- [73] Liu S, Qin S, He M, Zhou D, Qin Q, Wang H. Current applications of poly (lactic acid) composites in tissue engineering and drug delivery. *Compos Part B Eng* 2020:108238.
- [74] Liu Y, Xu C, Fan X, Loh XJ, Wu Y-L, Li Z. Preparation of mixed micelles carrying folates and stable radicals through PLA stereocomplexation for drug delivery. *Mater Sci Eng C* 2020;108:110464.
- [75] Raquez J-M, Habibi Y, Murariu M, Dubois P. Polylactide (PLA)-based nanocomposites. *Prog Polym Sci* 2013;38:1504–42.
- [76] Nampoothiri KM, Nair NR, John RP. An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research. *Bioresour Technol* 2010;101:8493–501.

- [77] John RP, Nampoothiri KM, Pandey A. Fermentative production of lactic acid from biomass: an overview on process developments and future perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007;74:524–34.
- [78] Horváth T, Szabó TJ, Marossy K. Polylactic Acid as a Potential Alternatives of Traditional Plastic Packagings in Food Industry. *Int J Eng Manag Sci* 2020;5:123–9.
- [79] Vink ETH, Davies S. Life Cycle Inventory and Impact Assessment Data for 2014 Ingeo™ Polylactide Production. *Ind Biotechnol* 2015;11:167–80.
<https://doi.org/10.1089/ind.2015.0003>.
- [80] Scaffaro R, Lopresti F. Processing, structure, property relationships and release kinetics of electrospun PLA/Carvacrol membranes. *Eur Polym J* 2018;100:165–71.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.01.035>.
- [81] Cai N, Han C, Luo X, Chen G, Dai Q, Yu F. Fabrication of core/shell nanofibers with desirable mechanical and antibacterial properties by pickering emulsion electrospinning. *Macromol Mater Eng* 2017;302:1600364.
- [82] Nazari T, Moghaddam AB, Davoodi Z. Optimized polylactic acid/polyethylene glycol (PLA/PEG) electrospun fibrous scaffold for drug delivery: effect of graphene oxide on the cefixime release mechanism. *Mater Res Express* 2019;6:115351.
- [83] Sim T, Kim JE, Hoang NH, Kang JK, Lim C, Kim DS, et al. Development of a docetaxel micellar formulation using poly (ethylene glycol)–polylactide–poly (ethylene glycol)(PEG–PLA–PEG) with successful reconstitution for tumor targeted drug delivery. *Drug Deliv* 2018;25:1362–71.
- [84] Jandas PJ, Mohanty S, Nayak SK. Surface treated banana fiber reinforced poly (lactic acid) nanocomposites for disposable applications. *J Clean Prod* 2013;52:392–401.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2013.03.033>.
- [85] Nashchekina Y, Nikonov P, Nashchekin A, Mikhailova N. Functional Polylactide Blend Films for Controlling Mesenchymal Stem Cell Behaviour. *Polymers (Basel)* 2020;12:1969.
- [86] García-Masabet V, Santana Pérez O, Cailloux J, Abt T, Sánchez-Soto M, Carrasco F, et al. PLA/PA bio-blends: induced morphology by extrusion. *Polymers (Basel)* 2020;12:10.
- [87] Frone AN, Batalu D, Chiulan I, Oprea M, Gabor AR, Nicolae C-A, et al. Morpho-Structural, thermal and mechanical properties of PLA/PHB/Cellulose biodegradable nanocomposites obtained by compression molding, extrusion, and 3D printing.

- Nanomaterials 2020;10:51.
- [88] Shakouri Z, Nazockdast H, Ghari HS. Effect of the geometry of cellulose nanocrystals on morphology and mechanical performance of dynamically vulcanized PLA/PU blend. *Cellulose* 2020;27:215–31.
- [89] Krishnan S, Pandey P, Mohanty S, Nayak SK. Toughening of polylactic acid: an overview of research progress. *Polym Plast Technol Eng* 2016;55:1623–52.
- [90] Saini P, Arora M, Kumar MNVR. Poly (lactic acid) blends in biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;107:47–59.
- [91] Tessianan W, Chanthateyanonth R, Yamaguchi M, Phinyocheep P. Improvement of mechanical and impact performance of poly(lactic acid) by renewable modified natural rubber. *J Clean Prod* 2020;276:123800.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.123800>.
- [92] Srisuwan S, Ruksakulpiwat Y, Chumsamrong P. Effect of triblock copolymers based on liquid natural rubber and low molecular weight poly (lactic acid) on physical properties of poly (lactic acid)/natural rubber blend. *Polym Bull* 2020:1–21.
- [93] Nematollahi M, Jalali-Arani A, Golzar K, Modarress H. Investigation of nanoparticle–polymer interaction in bio-based nanosilica-filled PLA/NR nanocomposites: molecular dynamics simulation. *J Mol Model* 2020;26:1–20.
- [94] Liu Y, Cao L, Yuan D, Chen Y. Design of super-tough co-continuous PLA/NR/SiO₂ TPVs with balanced stiffness-toughness based on reinforced rubber and interfacial compatibilization. *Compos Sci Technol* 2018;165:231–9.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2018.07.005>.
- [95] Klinkajorn J, Tanrattanakul V. Compatibilization of poly(lactic acid)/epoxidized natural rubber blend with maleic anhydride. *J Appl Polym Sci* 2020;137.
<https://doi.org/10.1002/app.48297>.
- [96] Mohammad NNB, Arsad A, Rahmat AR, Talib MS, Mad Desa MSZ. Influence of Compatibilizer on Mechanical Properties of Polylactic Acid/Natural Rubber Blends. *Appl Mech Mater* 2014;554:81–5.
<https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.554.81>.
- [97] Sookprasert P, Hinchiranan N. Morphology, mechanical and thermal properties of poly(lactic acid) (PLA)/natural rubber (NR) blends compatibilized by NR-graft-PLA. *J Mater Res* 2017;32:788–800. <https://doi.org/10.1557/jmr.2017.9>.
- [98] Klinkajorn J, Tanrattanakul V. The effect of epoxide content on compatibility of

- poly(lactic acid)/epoxidized natural rubber blends. *J Appl Polym Sci* 2020;137:48996. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/app.48996>.
- [99] Sathornluck S, Choochottiros C. Modification of epoxidized natural rubber as a PLA toughening agent. *J Appl Polym Sci* 2019;136:48267. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/app.48267>.
- [100] Bijarimi M, Ahmad S, Rasid R. Mechanical, thermal and morphological properties of poly(lactic acid)/epoxidized natural rubber blends. *J Elastomers Plast* 2012;46:338–54. <https://doi.org/10.1177/0095244312468442>.
- [101] Zhao X, Niu K, Xu Y, Peng Z, Jia L, Hui D, et al. Morphology and performance of NR/NBR/ENR ternary rubber composites. *Compos Part B Eng* 2016;107:106–12.
- [102] Tanrattanakul V, Wattanathai B, Tiangjunya A, Muhamud P. In situ epoxidized natural rubber: improved oil resistance of natural rubber. *J Appl Polym Sci* 2003;90:261–9.
- [103] Zare H, Rezayi M, Aryan E, Meshkat Z, Hatmaluyi B, Neshani A, et al. Nanotechnology-driven advances in the treatment of diabetic wounds. *Biotechnol Appl Biochem* 2020.
- [104] Koppa Raghu P, Bansal KK, Thakor P, Bhavana V, Madan J, Rosenholm JM, et al. Evolution of Nanotechnology in Delivering Drugs to Eyes, Skin and Wounds via Topical Route. *Pharmaceuticals* 2020;13:167.
- [105] Blanco-Fernandez B, Castaño O, Mateos-Timoneda MA, Engel E, Perez Amodio S. Nanotechnology approaches in chronic wound healing. *Adv Wound Care* 2020.
- [106] Sessions JW, Armstrong DG, Hope S, Jensen BD. A review of genetic engineering biotechnologies for enhanced chronic wound healing. *Exp Dermatol* 2017;26:179–85.
- [107] Simmons TJ, Rivet CJ, Singh G, Beaudet J, Sterner E, Guzman D, et al. Application of Carbon Nanotubes to Wound Healing Biotechnology. *Nanomater. Biomed.*, vol. 1119, American Chemical Society; 2012, p. 155-174 SE – 7. <https://doi.org/doi:10.1021/bk-2012-1119.ch007>.
- [108] Li J, Li L, Lv J, Wang C, Liu Y. Preparation of thiolated chitosan/silver nanowire composite hydrogels with antimicrobial activity for obstetric wound care. *Mater Lett* 2020;280:128497.
- [109] Ounkaew A, Kasemsiri P, Jetsrisuparb K, Uyama H, Hsu Y-I, Boonmars T, et al. Synthesis of nanocomposite hydrogel based carboxymethyl starch/polyvinyl alcohol/nanosilver for biomedical materials. *Carbohydr Polym* 2020;248:116767.
- [110] Eivazzadeh-Keihan R, Radinekiyan F, Madanchi H, Aliabadi HAM, Maleki A.

- Graphene oxide/alginate/silk fibroin composite as a novel bionanostructure with improved blood compatibility, less toxicity and enhanced mechanical properties. *Carbohydr Polym* 2020;248:116802.
- [111] Fan Y, Lüchow M, Zhang Y, Lin J, Fortuin L, Mohanty S, et al. Nanogel Encapsulated Hydrogels As Advanced Wound Dressings for the Controlled Delivery of Antibiotics. *Adv Funct Mater* 2020:2006453.
- [112] Lei K, Wang K, Sun Y, Zheng Z, Wang X. Rapid-Fabricated and Recoverable Dual-Network Hydrogel with Inherently Anti-Bacterial Abilities for Potential Adhesive Dressings. *Adv Funct Mater* 2020:2008010.
- [113] He M, Ou F, Wu Y, Sun X, Chen X, Li H, et al. Smart multi-layer PVA foam/CMC mesh dressing with integrated multi-functions for wound management and infection monitoring. *Mater Des* 2020;194:108913.
- [114] Migliorini FL, Teodoro KBR, dos Santos DM, Fonseca FJ, Mattoso LHC, Correa DS. Electrospun nanofibers versus drop casting films for designing an electronic tongue: comparison of performance for monitoring geosmin and 2-methylisoborneol in water samples. *Polym Adv Technol* 2020.
- [115] Tao B, Lin C, Yuan Z, He Y, Chen M, Li K, et al. Near infrared light-triggered on-demand Cur release from Gel-PDA@ Cur composite hydrogel for antibacterial wound healing. *Chem Eng J* n.d.;403:126182.
- [116] Azarian MH, Boochathum P, Kongsema M. Biocompatibility and biodegradability of filler encapsulated chloroacetated natural rubber/polyvinyl alcohol nanofiber for wound dressing. *Mater Sci Eng C* 2019;103:109829.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109829>.
- [117] Kumar SSD, Rajendran NK, Houreld NN, Abrahamse H. Recent advances on silver nanoparticle and biopolymer-based biomaterials for wound healing applications. *Int J Biol Macromol* 2018;115:165–75.
- [118] Ahmadian S, Ghorbani M, Mahmoodzadeh F. Silver sulfadiazine-loaded electrospun ethyl cellulose/polylactic acid/collagen nanofibrous mats with antibacterial properties for wound healing. *Int J Biol Macromol* 2020;162:1555–65.
- [119] Politi S, Carotenuto F, Rinaldi A, Di Nardo P, Manzari V, Albertini MC, et al. Smart ECM-Based Electrospun Biomaterials for Skeletal Muscle Regeneration. *Nanomaterials* 2020;10:1781.
- [120] Neibolts N, Platnieks O, Gaidukovs S, Barkane A, Thakur VK, Filipova I, et al.

- Needle-free electrospinning of nanofibrillated cellulose and graphene nanoplatelets based sustainable poly (butylene succinate) nanofibers. *Mater Today Chem* 2020;17:100301.
- [121] Xu G, Chen X, Zhu Z, Wu P, Wang H, Chen X, et al. Pulse gas-assisted multi-needle electrospinning of nanofibers. *Adv Compos Hybrid Mater* 2020;3:98–113.
- [122] El Fawal GF. Polymer nanofibers electrospinning: A review. *Egypt J Chem* 2020;63:3–4.
- [123] Acharya M, Arumugam GK, Heiden PA. Dual electric field induced alignment of electrospun nanofibers. *Macromol Mater Eng* 2008;293:666–74.
- [124] Shuakat MN, Lin T. Direct electrospinning of nanofibre yarns using a rotating ring collector. *J Text Inst* 2016;107:791–9.
- [125] Wan LY. Bubble Electrospinning and Bubble-spun Nanofibers. *Recent Pat Nanotechnol* 2020;14:10–3.
- [126] Liu Z, Zhou L, Ruan F, Wei A, Zhao J, Feng Q. Needle-disk Electrospinning: Mechanism Elucidation, Parameter Optimization and Productivity Improvement. *Recent Pat Nanotechnol* 2020;14:46–55.
- [127] Xu Y, Li X, Xiang H-F, Zhang Q-Q, Wang X-X, Yu M, et al. Large-Scale Preparation of Polymer Nanofibers for Air Filtration by a New Multineedle Electrospinning Device. *J Nanomater* 2020;2020.
- [128] Martins D, Scagion VP, Schneider R, Lemos ACC, Oliveira J, Correa DS. Biodegradable Polymer Nanofibers Applied in Slow Release Systems for Agri-Food Applications. *Polym. Agri-Food Appl.*, Springer; 2019, p. 291–316.
- [129] Sui T, Ying S, Titov K, Dolbnya IP, Tan J-C, Korsunsky AM. Operando observation of the Taylor cone during electrospinning by multiple synchrotron X-ray techniques. *Mater Des* 2016;110:933–4.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.08.097>.
- [130] Wendorff JH, Agarwal S, Greiner A. Nature of the Electrospinning Process—Experimental Observations and Theoretical Analysis. *Electrospinning*; John Wiley&Sons Hoboken, NJ, USA 2012:29–68.
- [131] Rostamabadi H, Assadpour E, Tabarestani HS, Falsafi SR, Jafari SM. Electrospinning approach for nanoencapsulation of bioactive compounds; recent advances and innovations. *Trends Food Sci Technol* 2020.
- [132] Mirmohammad Sadeghi S, Vaezi M, Kazemzadeh A, Jamjah R. Morphology

- enhancement of TiO₂/PVP composite nanofibers based on solution viscosity and processing parameters of electrospinning method. *J Appl Polym Sci* 2018;135:46337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/app.46337>.
- [133] Picciani PHS, Medeiros ES, Pan Z, Orts WJ, Mattoso LHC, Soares BG. Development of conducting polyaniline/poly (lactic acid) nanofibers by electrospinning. *J Appl Polym Sci* 2009;112:744–53.
- [134] Agarwal S, Greiner A, Wendorff JH. Functional materials by electrospinning of polymers. *Prog Polym Sci* 2013;38:963–91. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.02.001>.
- [135] Deitzel JM, Kleinmeyer J, Harris D, Beck Tan NC. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer (Guildf)* 2001;42:261–72. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00250-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00250-0).
- [136] Horne J, McLoughlin L, Bridgers B, Wujcik EK. Recent developments in nanofiber-based sensors for disease detection, immunosensing, and monitoring. *Sensors and Actuators Reports* 2020;2:100005. <https://doi.org/10.1016/j.snr.2020.100005>.
- [137] Chen Y, Shafiq M, Liu M, Morsi Y, Mo X. Advanced fabrication for electrospun three-dimensional nanofiber aerogels and scaffolds. *Bioact Mater* 2020;5:963–79.
- [138] Uehara TM, Paino IMM, Santos FA, Scagion VP, Correa DS, Zucolotto V. Fabrication of random and aligned electrospun nanofibers containing graphene oxide for skeletal muscle cells scaffold. *Polym Adv Technol* 2020;31:1437–43.
- [139] Cui J, Li F, Wang Y, Zhang Q, Ma W, Huang C. Electrospun nanofiber membranes for wastewater treatment applications. *Sep Purif Technol* 2020:117116.
- [140] Bian Y, Wang S, Zhang L, Chen C. Influence of fiber diameter, filter thickness, and packing density on PM_{2.5} removal efficiency of electrospun nanofiber air filters for indoor applications. *Build Environ* 2020;170:106628.
- [141] Mukherjee S, Kumar S, Sahu RK, Nayar S. PVA-graphene-hydroxyapatite electrospun fibres as air-filters. *Mater Res Express* 2020;6:125366.
- [142] Zelkó R, Lamprou DA, Sebe I. Recent Development of Electrospinning for Drug Delivery 2020.
- [143] Guerrini LM, Oliveira MP, Stapait CC, Maric M, Santos AM, Demarquette NR. Evaluation of different solvents and solubility parameters on the morphology and diameter of electrospun pullulan nanofibers for curcumin entrapment. *Carbohydr Polym* 2020;251:117127.

- [144] Zhan F, Yan X, Li J, Sheng F, Li B. Encapsulation of tangeretin in PVA/PAA crosslinking electrospun fibers by emulsion-electrospinning: Morphology characterization, slow-release, and antioxidant activity assessment. *Food Chem* 2020;337:127763.
- [145] Berber E, Horzum N, Hazer B, Demir MM. Solution electrospinning of polypropylene-based fibers and their application in catalysis. *Fibers Polym* 2016;17:760–8.
- [146] Meng Q, Huang Y, Ye J, Xia G, Wang G, Dong L, et al. Electrospun carbon nanofibers with in-situ encapsulated Ni nanoparticles as catalyst for enhanced hydrogen storage of MgH₂. *J Alloys Compd* n.d.;851:156874.
- [147] Chen X, Ali I, Song L, Song P, Zhang Y, Maria S, et al. A review on recent advancement of nano-structured-fiber-based metal-air batteries and future perspective. *Renew Sustain Energy Rev* 2020;134:110085.
- [148] Marinho BA, de Souza SMAGU, de Souza AAU, Hotza D. Electrospun TiO₂ nanofibers for water and wastewater treatment: a review. *J Mater Sci* 2020:1–21.
- [149] Fahimirad S, Fahimirad Z, Sillanpää M. Efficient removal of water bacteria and viruses using electrospun nanofibers. *Sci Total Environ* 2020:141673.
- [150] Ning Y, Shen W, Ao F. Application of blocking and immobilization of electrospun fiber in the biomedical field. *RSC Adv* 2020;10:37246–65.
- [151] Liu S, Zheng Y, Hu J, Wu Z, Chen H. Fabrication and characterization of polylactic acid/polycaprolactone composite macroporous micro-nanofiber scaffolds by phase separation. *New J Chem* 2020;44:17382–90.
- [152] Alam AKM, Ewaldz E, Xiang C, Qu W, Bai X. Tunable Wettability of Biodegradable Multilayer Sandwich-Structured Electrospun Nanofibrous Membranes. *Polymers (Basel)* 2020;12:2092.
- [153] Wissamitanan T, Dechwayukul C, Kalkornsurapranee E, Thongruang W. Proper Blends of Biodegradable Polycaprolactone and Natural Rubber for 3D Printing. *Polymers (Basel)* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/polym12102416>.
- [154] Azarian MH, Boochathum P, Kongsema M. Biocompatibility and biodegradability of filler encapsulated chloroacetated natural rubber/polyvinyl alcohol nanofiber for wound dressing. *Mater Sci Eng C* 2019;103:109829. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109829>.
- [155] Fein K, Bousfield DW, Gramlich WM. Thiol-norbornene reactions to improve natural rubber dispersion in cellulose nanofiber coatings. *Carbohydr Polym* 2020;250:117001.

- [156] Tian C, Feng Y, Chu G, Lu Y, Miao C, Ning N, et al. Interfacial nanomechanical properties and chain segment dynamics of fibrillar silicate/elastomer nanocomposites. *Compos Part B Eng* 2020;193:108048.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2020.108048>.
- [157] Dominic C.D. M, Joseph R, Begum PMS, Joseph M, Padmanabhan D, Morris LA, et al. Cellulose Nanofibers Isolated from the *Cuscuta Reflexa* Plant as a Green Reinforcement of Natural Rubber. *Polymers (Basel)* 2020;12.
<https://doi.org/10.3390/polym12040814>.
- [158] Azarian MH, Boochathum P. Nanofiber films of chloroacetated natural rubber/poly (vinyl alcohol) by electrospinning technique: Silica effects on biodegradation. *J Appl Polym Sci* 2018;135:46432.
- [159] Kawano A, Yamamoto K, Kadokawa J. Preparation of self-assembled chitin nanofiber-natural rubber composite sheets and porous materials. *Biomolecules* 2017;7:47.
- [160] Trovatti E, Carvalho AJF, Ribeiro SJL, Gandini A. Simple green approach to reinforce natural rubber with bacterial cellulose nanofibers. *Biomacromolecules* 2013;14:2667–74.
- [161] Thongkong N, Wisunthorn S, Pichaiyut S, Nakason C, Kiatkamjornwong S. Natural rubber nanocomposites based on hybrid filler of zinc nanoparticles and carbon nanotubes: Electrical conductivity and other related properties. *Express Polym Lett* 2020;14.
- [162] Andler R. Bacterial and enzymatic degradation of poly (cis-1, 4-isoprene) rubber: Novel biotechnological applications. *Biotechnol Adv* 2020:107606.
- [163] Lendvai L. A novel preparation method of polypropylene/natural rubber blends with improved toughness. *Polym Int* n.d.
- [164] Nematollahi M, Jalali-Arani A, Modarress H. High-performance bio-based poly (lactic acid)/natural rubber/epoxidized natural rubber blends: effect of epoxidized natural rubber on microstructure, toughness and static and dynamic mechanical properties. *Polym Int* 2019;68:439–46.
- [165] Mohammad NNB, Arsad A, Rahmat AR, Abdullah Sani NS. Effects of maleated natural rubber on mechanical properties of polylactic acid/natural rubber blends. *Mater. Sci. Forum*, vol. 819, Trans Tech Publ; 2015, p. 284–9.
- [166] Chumeka W, Pasetto P, Pilard J-F, Tanrattanakul V. Bio-based triblock copolymers from natural rubber and poly (lactic acid): Synthesis and application in polymer

- blending. *Polymer (Guildf)* 2014;55:4478–87.
- [167] Sookprasert P, Hinchiranan N. Morphology, mechanical and thermal properties of poly (lactic acid)(PLA)/natural rubber (NR) blends compatibilized by NR-graft-PLA. *J Mater Res* 2017;32:708–800.
- [168] Juntuek P, Ruksakulpiwat C, Chumsamrong P, Ruksakulpiwat Y. Effect of glycidyl methacrylate-grafted natural rubber on physical properties of polylactic acid and natural rubber blends. *J Appl Polym Sci* 2012;125:745–54.
- [169] Chumeka W, Tanrattanakul V, Pilard J-F, Pasetto P. Effect of poly (vinyl acetate) on mechanical properties and characteristics of poly (lactic acid)/natural rubber blends. *J Polym Environ* 2013;21:450–60.
- [170] Thepthawat A, Srikulkit K. Improving the properties of polylactic acid by blending with low molecular weight polylactic acid-g-natural rubber. *Polym Eng Sci* 2014;54:2770–6.
- [171] Panploo K, Chalermssinsuwan B, Poompradub S. Effect of amine types and temperature of a natural rubber based composite material on the carbon dioxide capture. *Chem Eng J* 2020;402:125332. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125332>.
- [172] Alam MN, Kumar V, Ryu S-R, Choi J, Lee D-J. Magnetic response properties of natural-rubber-based magnetorheological elastomers with different-structured iron fillers. *J Magn Magn Mater* 2020:167106.
- [173] Chowdhury SG, Pal K, Satpathi H, Bandyopadhyay A, Mukhopadhyay R, Bhattacharyya SK. Improving hysteresis of a typical carbon black-filled natural rubber tread compound by using a novel coupling agent. *Prog Rubber, Plast Recycl Technol* 2020;36:245–61. <https://doi.org/10.1177/1477760619895015>.
- [174] Jiang W, Shen P, Yi J, Li L, Wu C, Gu J. Surface modification of nanocrystalline cellulose and its application in natural rubber composites. *J Appl Polym Sci* 2020;137:49163.
- [175] Ambegoda VT, Egodage SM, Blum FD, Maddumaarachchi M. Enhancement of hydrophobicity of natural rubber latex films using diatomaceous earth. *J Appl Polym Sci* n.d.:50047.
- [176] Ridzuan NDM, Kaus NHM, Lazim MASM, Kobayashi T, Adnan R, Othman MZ, et al. Photocatalytic heterostructures-based BiFeO₃ embedded liquid natural rubber (LNR) for highly removal of cationic dye under direct sunlight. *J Environ Chem Eng* 2020;8. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104152>.

- [177] Jin Y, Zheng X, Wang L, Chen J, Wang C, Li B. Improved mechanical properties of natural rubber composites reinforced by novel SiO₂@ HCNFs nanofillers at a low filler loading. *J Appl Polym Sci* 2020;137:49225.
- [178] Mahendra IP, Wirjosentono B, Tamrin T, Ismail H, Mendez JA, Causin V. The effect of nanocrystalline cellulose and TEMPO-oxidized nanocellulose on the compatibility of polypropylene/cyclic natural rubber blends. *J Thermoplast Compos Mater* n.d.;0:0892705720959129. <https://doi.org/10.1177/0892705720959129>.
- [179] Pire M, Norvez S, Iliopoulos I, Le Rossignol B, Leibler L. Epoxidized natural rubber/dicarboxylic acid self-vulcanized blends. *Polymer (Guildf)* 2010;51:5903–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.10.023>.
- [180] Akbari A, Jawaid M, Hassan A, Balakrishnan H. Epoxidized natural rubber toughened polylactic acid/talc composites: Mechanical, thermal, and morphological properties. *J Compos Mater* 2013;48:769–81. <https://doi.org/10.1177/0021998313477461>.
- [181] Mascia L, Su R, Clarke J, Lou Y, Mele E. Fibres from blends of epoxidized natural rubber and polylactic acid by the electrospinning process: Compatibilization and surface texture. *Eur Polym J* 2017;87:241–54. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.12.033>.
- [182] Cosme JGL, Silva VM, Nunes RRC, Picciani PHS. Development of Biobased Poly(Lactic Acid)/Epoxidized Natural Rubber Blends Processed by Electrospinning: Morphological, Structural and Thermal Properties. *Mater Sci Appl* 2016;07:210–9. <https://doi.org/10.4236/msa.2016.74021>.
- [183] Kawano S, Inohana Y, Hashi Y, Lin J-M. Analysis of keto-enol tautomers of curcumin by liquid chromatography/mass spectrometry. *Chinese Chem Lett* 2013;24:685–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.05.006>.
- [184] Payton F, Sandusky P, Alworth WL. NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *J Nat Prod* 2007;70:143–6. <https://doi.org/10.1021/np060263s>.
- [185] Castillo MLR del, López-Tobar E, Sanchez-Cortes S, Flores G, Blanch GP. Stabilization of curcumin against photodegradation by encapsulation in gamma-cyclodextrin: A study based on chromatographic and spectroscopic (Raman and UV–visible) data. *Vib Spectrosc* 2015;81:106–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2015.10.008>.
- [186] Mahmud MM, Zaman S, Perveen A, Jahan RA, Islam MF, Arafat MT. Controlled release of curcumin from electrospun fiber mats with antibacterial activity. *J Drug*

- Deliv Sci Technol 2020;55:101386.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101386>.
- [187] Mody D, Athamneh AIM, Seleem MN. Curcumin: a natural derivative with antibacterial activity against *Clostridium difficile*. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;21:154–61.
- [188] Zheng D, Huang C, Huang H, Zhao Y, Khan MRU, Zhao H, et al. Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chem Biodivers* 2020.
- [189] Jennings MR, Parks RJ. Antiviral Effects of Curcumin on Adenovirus Replication. *Microorganisms* 2020;8:1524.
- [190] Liu H, Wang C, Qiao Z, Xu Y. Protective effect of curcumin against myocardium injury in ischemia reperfusion rats. *Pharm Biol* 2017;55:1144–8.
- [191] Hassanzadeh S, Read MI, Bland AR, Majeed M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin: an inflammasome silencer. *Pharmacol Res* 2020:104921.
- [192] Rezaii M, Oryan S, Javeri A. Curcumin nanoparticles incorporated collagen-chitosan scaffold promotes cutaneous wound healing through regulation of TGF- β 1/Smad7 gene expression. *Mater Sci Eng C* 2019;98:347–57.
- [193] Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittalà V, Barreca D, Silva AS, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv* 2020;38:107343.
- [194] Teymouri M, Pirro M, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin as a multifaceted compound against human papilloma virus infection and cervical cancers: A review of chemistry, cellular, molecular, and preclinical features. *Biofactors* 2017;43:331–46.
- [195] Tong WY, bin Abdullah AYK, binti Rozman NAS, bin Wahid MIA, Hossain MS, Ring LC, et al. Antimicrobial wound dressing film utilizing cellulose nanocrystal as drug delivery system for curcumin. *Cellulose* 2018;25:631–8.
<https://doi.org/10.1007/s10570-017-1562-9>.
- [196] Panchatcharam M, Miriyala S, Gayathri VS, Suguna L. Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem* 2006;290:87–96.
- [197] Mohanty C, Das M, Sahoo SK. Sustained wound healing activity of curcumin loaded oleic acid based polymeric bandage in a rat model. *Mol Pharm* 2012;9:2801–11.
- [198] Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci* 2014;116:1–7.
- [199] Araiza-Calahorra A, Akhtar M, Sarkar A. Recent advances in emulsion-based delivery

- approaches for curcumin: From encapsulation to bioaccessibility. *Trends Food Sci Technol* 2018;71:155–69.
- [200] Shefa AA, Sultana T, Park MK, Lee SY, Gwon J-G, Lee B-T. Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber-polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing. *Mater Des* 2020;186:108313.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108313>.
- [201] Mandal M, Jaiswal P, Mishra A. Role of curcumin and its nanoformulations in neurotherapeutics: A comprehensive review. *J Biochem Mol Toxicol* 2020;34:e22478.
- [202] Fereydouni N, Darroudi M, Movaffagh J, Shahroodi A, Butler AE, Ganjali S, et al. Curcumin nanofibers for the purpose of wound healing. *J Cell Physiol* 2019;234:5537–54.
- [203] Sharifi S, Fathi N, Memar MY, Hosseiniyan Khatibi SM, Khalilov R, Negahdari R, et al. Anti-microbial activity of curcumin nanoformulations: New trends and future perspectives. *Phyther Res* 2020.
- [204] Assadpour E, Mahdi Jafari S. A systematic review on nanoencapsulation of food bioactive ingredients and nutraceuticals by various nanocarriers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:3129–51.
- [205] Rafiee Z, Nejatian M, Daeihamed M, Jafari SM. Application of curcumin-loaded nanocarriers for food, drug and cosmetic purposes. *Trends Food Sci Technol* 2019;88:445–58.
- [206] Rafiee Z, Nejatian M, Daeihamed M, Jafari SM. Application of different nanocarriers for encapsulation of curcumin. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:3468–97.
- [207] Wen P, Zong M-H, Linhardt RJ, Feng K, Wu H. Electrospinning: A novel nano-encapsulation approach for bioactive compounds. *Trends Food Sci Technol* 2017;70:56–68.
- [208] Krausz AE, Adler BL, Cabral V, Navati M, Doerner J, Charafeddine RA, et al. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 2015;11:195–206.
- [209] Chen S, Li Q, McClements DJ, Han Y, Dai L, Mao L, et al. Co-delivery of curcumin and piperine in zein-carrageenan core-shell nanoparticles: Formation, structure, stability and in vitro gastrointestinal digestion. *Food Hydrocoll* 2020;99:105334.
- [210] Mo Y, Guo R, Zhang Y, Xue W, Cheng B, Zhang Y. Controlled dual delivery of angiogenin and curcumin by electrospun nanofibers for skin regeneration. *Tissue Eng*

- Part A 2017;23:597–608.
- [211] Perumal G, Pappuru S, Chakraborty D, Maya Nandkumar A, Chand DK, Doble M. Synthesis and characterization of curcumin loaded PLA—Hyperbranched polyglycerol electrospun blend for wound dressing applications. *Mater Sci Eng C* 2017;76:1196–204. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.200>.
- [212] Mei L, Fan R, Li X, Wang Y, Han B, Gu Y, et al. Nanofibers for improving the wound repair process: the combination of a grafted chitosan and an antioxidant agent. *Polym Chem* 2017;8:1664–71.
- [213] Wong VW, Gurtner GC. Tissue engineering for the management of chronic wounds: current concepts and future perspectives. *Exp Dermatol* 2012;21:729–34.
- [214] Vieira GC, de Oliveira PG, da Silva Ruivo M do S. Lesões por escalpelamento: custo de curativos. *Enferm Bras* 2019;18:473–80.
- [215] Fatehi P, Abbasi M. Medicinal plants used in wound dressings made of electrospun nanofibers. *J Tissue Eng Regen Med* n.d. <https://doi.org/10.1002/term.3119>.
- [216] Iacob A-T, Dragan M, Ionescu O-M, Profire L, Ficai A, Andronescu E, et al. An Overview of Biopolymeric Electrospun Nanofibers Based on Polysaccharides for Wound Healing Management. *Pharmaceutics* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100983>.
- [217] MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras. Parecer Técnico-Científico do Ministério da Saúde. 2011 n.d.
- [218] Secretaria de Saúde do Distrito Federal. INDICAÇÃO DOS CURATIVOS BASEADO NOS PRODUTOS PADRONIZADOS PELA SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL n.d. <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/04/INDICAÇÃO-DOS-CURATIVOS-2019.pdf> (accessed November 26, 2020).
- [219] Costa AM, Matozinhos ACS, dos Santos Trigueiro P, Cunha RCG, Moreira LR. Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. *Enferm Rev* 2015;18:58–74.
- [220] Belczak SQ, Cervantes Gornati V, Aun R, Sincos IR, Fragoso H. Tratamento da úlcera varicosa dos membros inferiores mediante cirurgia e bota de Unna: uma economia para o sistema de saúde brasileiro Treatment of varicose ulcer of the lower limbs by surgery and Unna boot: savings for the Braz 2011;9:377–85.

- [221] Dong J, Chen L, Zhang Y, Jayaswal N, Mezghani I, Zhang W, et al. Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing. *Adv Ther* 2020;1–19.
- [222] Mehrabi T, Mesgar AS, Mohammadi Z. Bioactive Glasses: A Promising Therapeutic Ion Release Strategy for Enhancing Wound Healing. *ACS Biomater Sci Eng* 2020;6:5399–430.
- [223] Hinrichs WLJ, Lommen E, Wildevuur CRH, Feijen J. Fabrication and characterization of an asymmetric polyurethane membrane for use as a wound dressing. *J Appl Biomater* 1992;3:287–303.
- [224] Graça MFP, de Melo-Diogo D, Correia IJ, Moreira AF. Electrospun Asymmetric Membranes as Promising Wound Dressings: A Review. *Pharmaceutics* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020183>.
- [225] Morgado PI, Lisboa PF, Ribeiro MP, Miguel SP, Simões PC, Correia IJ, et al. Poly(vinyl alcohol)/chitosan asymmetrical membranes: Highly controlled morphology toward the ideal wound dressing. *J Memb Sci* 2014;469:262–71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.memsci.2014.06.035>.
- [226] Huang Y, Dan N, Dan W, Zhao W, Bai Z, Chen Y, et al. Bilayered antimicrobial nanofiber membranes for wound dressings via in situ cross-Linking polymerization and electrospinning. *Ind Eng Chem Res* 2018;57:17048–57.
- [227] Chanda A, Adhikari J, Ghosh A, Chowdhury SR, Thomas S, Datta P, et al. Electrospun chitosan/polycaprolactone-hyaluronic acid bilayered scaffold for potential wound healing applications. *Int J Biol Macromol* 2018;116:774–85. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.099>.
- [228] Wen M, Zhi D, Wang L, Cui C, Huang Z, Zhao Y, et al. Local Delivery of Dual MicroRNAs in Trilayered Electrospun Grafts for Vascular Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12:6863–75. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b19452>.
- [229] Miao D, Huang Z, Wang X, Yu J, Ding B. Continuous, Spontaneous, and Directional Water Transport in the Trilayered Fibrous Membranes for Functional Moisture Wicking Textiles. *Small* 2018;14:1801527. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/sml.201801527>.
- [230] Chandika P, Oh G-W, Heo S-Y, Kim S-C, Kim T-H, Kim M-S, et al. Electrospun porous bilayer nano-fibrous fish collagen/PCL bio-composite scaffolds with covalently cross-linked chitooligosaccharides for full-thickness wound-healing applications. *Mater Sci Eng C* 2021;121:111871.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111871>.
- [231] Han H, Hong H, Park SM, Kim DS. Metal–Electrolyte Solution Dual-Mode Electrospinning Process for In Situ Fabrication of Electrospun Bilayer Membrane. *Adv Mater Interfaces* 2020;7:2000571. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/admi.202000571>.
- [232] Shamsah AH, Cartmell SH, Richardson SM, Bosworth LA. Tissue Engineering the Annulus Fibrosus Using 3D Rings of Electrospun PCL:PLLA Angle-Ply Nanofiber Sheets. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;7:437. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00437>.
- [233] Li W, Wu P, Zhang Y, Midgley AC, Yuan X, Wu Y, et al. Bilayered Polymeric Micro- and Nanofiber Vascular Grafts as Abdominal Aorta Replacements: Long-Term in Vivo Studies in a Rat Model. *ACS Appl Bio Mater* 2019;2:4493–502.
- [234] Huanbutta K, Sittikijyothin W, Sangnim T. Development and Characterization of Bilayer wound Healing Patch Nanofiber Fabricated by Electrospinning. *J. Nano Res.*, vol. 59, Trans Tech Publ; 2019, p. 46–56.
- [235] Colley HE, Said Z, Santocildes-Romero ME, Baker SR, D’Apice K, Hansen J, et al. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. *Biomaterials* 2018;178:134–46. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.06.009>.
- [236] Alharbi HE, Haddad MY, Aijaz MO, Assaifan AK, Karim MR. Electrospun Bilayer PAN/Chitosan Nanofiber Membranes Incorporated with Metal Oxide Nanoparticles for Heavy Metal Ion Adsorption. *COATINGS* 2020;10. <https://doi.org/10.3390/coatings10030285>.
- [237] Liu H, Huang J, Mao J, Chen Z, Chen G, Lai Y. Transparent Antibacterial Nanofiber Air Filters with Highly Efficient Moisture Resistance for Sustainable Particulate Matter Capture. *ISCIENCE* 2019;19:214+. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.020>.
- [238] Kadam V, Kyratzis IL, Truong YB, Schutz J, Wang L, Padhye R. Electrospun bilayer nanomembrane with hierarchical placement of bead-on-string and fibers for low resistance respiratory air filtration. *Sep Purif Technol* 2019;224:247–54. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.05.033>.
- [239] Fauzi A, Hapidin DA, Munir MM, Iskandar F, Khairurrijal K. A superhydrophilic bilayer structure of a nylon 6 nanofiber/cellulose membrane and its characterization as potential water filtration media. *RSC Adv* 2020;10:17205–16. <https://doi.org/10.1039/d0ra01077d>.

- [240] Kwon H-J, Cha J-R, Lee CW, Chin BD, Kim OY, Hwang S-H. Preparation and Characterization of Antimicrobial Bilayer Electrospun Nanofiber Membrane for Oily Wastewater Treatment. *J Korean Phys Soc* 2020;76:34–43.
- [241] Wang P, Li Y, Zhang C, Que F, Weiss J, Zhang H. Characterization and antioxidant activity of trilayer gelatin/dextran-propyl gallate/gelatin films: Electrospinning versus solvent casting. *LWT* 2020;128:109536.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109536>.
- [242] Huang Y, Cui F, Zhao Y, Lian J, Bao J, Li H. Controlled growth of ultrathin NiMoO₄ nanosheets on carbon nanofiber membrane as advanced electrodes for asymmetric supercapacitors. *J Alloys Compd* 2018;753:176–85.
- [243] Ali A, Shahid MA, Hossain MD, Islam MN. Antibacterial bi-layered polyvinyl alcohol (PVA)-chitosan blend nanofibrous mat loaded with *Azadirachta indica* (neem) extract. *Int J Biol Macromol* 2019;138:13–20.
- [244] Franco RA, Min Y-K, Yang H-M, Lee B-T. Fabrication and biocompatibility of novel bilayer scaffold for skin tissue engineering applications. *J Biomater Appl* 2013;27:605–15.
- [245] Alves P, Santos M, Mendes S, P Miguel S, D de Sá K, SD Cabral C, et al. Photocrosslinkable nanofibrous asymmetric membrane designed for wound dressing. *Polymers (Basel)* 2019;11:653.
- [246] Liu Y, Zhou S, Gao Y, Zhai Y. Electrospun nanofibers as a wound dressing for treating diabetic foot ulcer. *Asian J Pharm Sci* 2019;14:130–43.
- [247] Qi L, Ou K, Hou Y, Yuan P, Yu W, Li X, et al. Unidirectional water-transport antibacterial trilayered nanofiber-based wound dressings induced by hydrophilic-hydrophobic gradient and self-pumping effects. *Mater Des* 2021;201:109461.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109461>.
- [248] Xia Q, Liu Z, Wang C, Zhang Z, Xu S, Han CC. A Biodegradable Trilayered Barrier Membrane Composed of Sponge and Electrospun Layers: Hemostasis and Antiadhesion. *Biomacromolecules* 2015;16:3083–92.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b01099>.
- [249] Dong Y, Zheng Y, Zhang K, Yao Y, Wang L, Li X, et al. Electrospun Nanofibrous Materials for Wound Healing. *Adv Fiber Mater* 2020:1–16.
- [250] Mousavi SM, Zarei M, Hashemi SA, Ramakrishna S, Chiang W-H, Lai CW, et al. Asymmetric Membranes: A Potential Scaffold for Wound Healing Applications.

- Symmetry (Basel) 2020;12:1100.
- [251] Morgado PI, Aguiar-Ricardo A, Correia IJ. Asymmetric membranes as ideal wound dressings: An overview on production methods, structure, properties and performance relationship. *J Memb Sci* 2015;490:139–51.
<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2015.04.064>.
- [252] Figueira DR, Miguel SP, de Sá KD, Correia IJ. Production and characterization of polycaprolactone-hyaluronic acid/chitosan-zein electrospun bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration. *Int J Biol Macromol* 2016;93:1100–10.
- [253] Miguel SP, Simões D, Moreira AF, Sequeira RS, Correia IJ. Production and characterization of electrospun silk fibroin based asymmetric membranes for wound dressing applications. *Int J Biol Macromol* 2019;121:524–35.
- [254] Santin CK, Pinto G de C, Jacobi MM. Epoxidação "in situ" aplicada ao látex de borracha natural. *Polímeros* 2012;22:193–199.
- [255] Lopes OF, Carvalho KTG, Macedo GK, De Mendonça VR, Avansi W, Ribeiro C. Synthesis of BiVO₄ via oxidant peroxo-method: Insights into the photocatalytic performance and degradation mechanism of pollutants. *New J Chem* 2015;39:6231–7.
<https://doi.org/10.1039/c5nj00984g>.
- [256] Bacteria NC for CLSWG on AST of A. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Approved Standard. National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1990.
- [257] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standard; Informational Supplement. *Clin Lab Stand Inst* 2004;24:1–99.
- [258] Xu W, Dielubanza E, Maisel A, Leung K, Mustoe T, Hong S, et al. Staphylococcus aureus impairs cutaneous wound healing by activating the expression of a gap junction protein, connexin-43 in keratinocytes. *Cell Mol Life Sci* 2020.
<https://doi.org/10.1007/s00018-020-03545-4>.
- [259] Thet NT, Alves DR, Bean JE, Booth S, Nzakizwanayo J, Young AER, et al. Prototype Development of the Intelligent Hydrogel Wound Dressing and Its Efficacy in the Detection of Model Pathogenic Wound Biofilms. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016;8:14909–19. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b07372>.
- [260] Yuan X, Dong S, Zheng Q, Yang W, Huang T. Novel and efficient curcumin based fluorescent polymer for scale and corrosion inhibition. *Chem Eng J* 2020;389:124296.

- <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124296>.
- [261] Heping Y, Sidong L, Zheng P. Preparation and study of epoxidized natural rubber. *J Therm Anal Calorim* 1999;58:293–9.
- [262] Davey JE, Loadman MJR. A chemical demonstration of the randomness of epoxidation of natural rubber. *Br Polym J* 1984;16:134–8.
- [263] Tanrattanakul V, Wattanathai B, Tiangjunya A, Muhamud P. In situ epoxidized natural rubber: Improved oil resistance of natural rubber. *J Appl Polym Sci* 2003;90:261–9. <https://doi.org/10.1002/app.12706>.
- [264] Nguyen Duy H, Rimdusit N, Tran Quang T, Phan Minh Q, Vu Trung N, Nguyen TN, et al. Improvement of thermal properties of Vietnam deproteinized natural rubber via graft copolymerization with styrene/acrylonitrile and diimide transfer hydrogenation. *Polym Adv Technol* 2020.
- [265] Lu FJ, Hsu SL. A vibrational spectroscopic analysis of the structure of natural rubber. *Rubber Chem Technol* 1987;60:647–58.
- [266] Yusof NH, Nesan KVB, Rasdi FRM. Controlling the characteristics of raw natural rubber by partial degradation in the latex stage using a water-soluble degrading agent. *J Rubber Res* 2020;23:301–10.
- [267] Saengdee L, Phinyocheep P, Daniel P. Chemical modification of natural rubber in latex stage for improved thermal, oil, ozone and mechanical properties. *J Polym Res* 2020;27:1–13.
- [268] Gelling IR, Tinker AJ, bin Abdul Rahman H. Solubility parameters of epoxidised natural rubber. *J Nat Rubber Res* 1991.
- [269] Burfield DR, Lim K-L, Law K-S, Ng S. Analysis of epoxidized natural rubber. A comparative study of d.s.c., n.m.r., elemental analysis and direct titration methods. *Polymer (Guildf)* 1984;25:995–8. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0032-3861\(84\)90086-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0032-3861(84)90086-7).
- [270] Roy S, Gupta BR, Maiti BR. Effect of acid concentration and other reaction parameters on epoxidation of natural rubber latex. *Ind Eng Chem Res* 1991;30:2573–6. <https://doi.org/10.1021/ie00060a010>.
- [271] Perera MCS, Elix JA, Bradbury JH. Furanized rubber studied by NMR spectroscopy. *J Polym Sci Part A Polym Chem* 1988;26:637–51. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pola.1988.080260227>.
- [272] Winie T, Jamal A, Saaid FI, Tseng T. Hexanoyl chitosan/ENR25 blend polymer

- electrolyte system for electrical double layer capacitor. *Polym Adv Technol* 2019;30:726–35.
- [273] Faibunchan P, Pichaiyut S, Chueangchayaphan W, Kummerlöwe C, Venneman N, Nakason C. Influence type of natural rubber on properties of green biodegradable thermoplastic natural rubber based on poly (butylene succinate). *Polym Adv Technol* 2019;30:1010–26.
- [274] Dognani G, Silva AA da, Cabrera FC, Faita FL, Saénz CAT, Bechtold IH, et al. Electrospun natural rubber fibers-based flexible conductive membranes. *Matéria (Rio Janeiro)* 2020;25.
- [275] Costa LMM, Mattoso LHC, Ferreira M. Electrospinning of PCL/natural rubber blends. *J Mater Sci* 2013;48:8501–8. <https://doi.org/10.1007/s10853-013-7667-0>.
- [276] Li Y, Wang X, Peng Z, Li P, Li C, Kong L. Fabrication and properties of elastic fibers from electrospinning natural rubber. *J Appl Polym Sci* 2019;136:1–7. <https://doi.org/10.1002/app.48153>.
- [277] Demir M, Cicek M, Eser N, Yoldaş A, Sisman T. Effects of acute toluene toxicity on different regions of rabbit brain. *Anal Cell Pathol* 2017;2017.
- [278] Kim JR, Kim JJ. Epoxy resins toughened with surface modified epoxidized natural rubber fibers by one-step electrospinning. *Materials (Basel)* 2017;10:464.
- [279] Zhang S, Campagne C, Salaün F. Influence of solvent selection in the electrospinning process of polycaprolactone. *Appl Sci* 2019;9. <https://doi.org/10.3390/app9030402>.
- [280] HAYNES WM. *CRC handbook of chemistry and physics*. CRC press; 2014.
- [281] Jarusuwannapoom T, Hongrojjanawiwat W, Jitjaicham S, Wannatong L, Nithitanakul M, Pattamaprom C, et al. Effect of solvents on electro-spinnability of polystyrene solutions and morphological appearance of resulting electrospun polystyrene fibers. *Eur Polym J* 2005;41:409–21. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.010>.
- [282] Chagas PAM, Schneider R, dos Santos DM, Otuka AJG, Mendonça CR, Correa DS. Bilayered electrospun membranes composed of poly(lactic-acid)/natural rubber: A strategy against curcumin photodegradation for wound dressing application. *React Funct Polym* 2021;163:104889. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104889>.
- [283] Roy S, Rhim J-W. Preparation of antimicrobial and antioxidant gelatin/curcumin composite films for active food packaging application. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2020;188:110761.

- [284] Rezaei A, Nasirpour A. Encapsulation of curcumin using electrospun almond gum nanofibers: Fabrication and characterization. *Int J Food Prop* 2018;21:1608–18. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1503300>.
- [285] Dhakal S, Schmidt WF, Kim M, Tang X, Peng Y, Chao K. Detection of Additives and Chemical Contaminants in Turmeric Powder Using FT-IR Spectroscopy. *Foods* 2019;8:143. <https://doi.org/10.3390/foods8050143>.
- [286] Mamidi N, Romo IL, Barrera E V., Elías-Zúñiga A. High throughput fabrication of curcumin embedded gelatin-poly(lactic acid) electrospun fiber-aligned scaffolds for the controlled release of curcumin. *MRS Commun* 2018;8:1395–403. <https://doi.org/10.1557/mrc.2018.193>.
- [287] Zhou F, Song Z, Wen Y, Xu H, Zhu L, Feng R. Transdermal delivery of curcumin-loaded supramolecular hydrogels for dermatitis treatment. *J Mater Sci Mater Med* 2019;30. <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6215-5>.
- [288] Lu FJ, Hsu SL. A Vibrational Spectroscopic Analysis of the Structure of Natural Rubber. *Rubber Chem Technol* 1987;60:647–58. <https://doi.org/10.5254/1.3536148>.
- [289] Zancanela DC, Funari CS, Herculano RD, Mello VM, Rodrigues CM, Borges FA, et al. Natural rubber latex membranes incorporated with three different types of propolis: Physical-chemistry and antimicrobial behaviours. *Mater Sci Eng C* 2019;97:576–82. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.042>.
- [290] Morise BT, Chagas ALD, Barros NR, Miranda MCR, Borges FA, Gemeinder JLP, et al. Scopolamine loaded in natural rubber latex as a future transdermal patch for sialorrhea treatment. *Int J Polym Mater Polym Biomater* 2019;68:788–95. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1506984>.
- [291] Xia X, Liu W, Zhou L, Liu H, He S, Zhu C. Study on flax fiber toughened poly (lactic acid) composites. *J Appl Polym Sci* 2015;132:1–10. <https://doi.org/10.1002/app.42573>.
- [292] Al-Itry R, Lamnawar K, Maazouz A. Rheological, morphological, and interfacial properties of compatibilized PLA/PBAT blends. *Rheol Acta* 2014;53:501–17.
- [293] Weng Y-X, Jin Y-J, Meng Q-Y, Wang L, Zhang M, Wang Y-Z. Biodegradation behavior of poly (butylene adipate-co-terephthalate)(PBAT), poly (lactic acid)(PLA), and their blend under soil conditions. *Polym Test* 2013;32:918–26.
- [294] Wang LF, Rhim JW, Hong SI. Preparation of poly(lactide)/poly(butylene adipate-co-terephthalate) blend films using a solvent casting method and their food packaging application. *LWT - Food Sci Technol* 2016;68:454–61.

- <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.12.062>.
- [295] Pisani S, Dorati R, Conti B, Modena T, Bruni G, Genta I. Design of copolymer PLA-PCL electrospun matrix for biomedical applications. *React Funct Polym* 2018;124:77–89. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2018.01.011>.
- [296] Ranjeth Kumar Reddy T, Kim HJ. Mechanical, Optical, Thermal, and Barrier Properties of Poly (Lactic Acid)/Curcumin Composite Films Prepared Using Twin-Screw Extruder. *Food Biophys* 2019;14:22–9. <https://doi.org/10.1007/s11483-018-9553-4>.
- [297] Culmone C, Smit G, Breedveld P. Additive manufacturing of medical instruments: A state-of-the-art review. *Addit Manuf* 2019;27:461–73. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.03.015>.
- [298] Sreedhar B, Chattopadhyay DK, Karunakar MSH, Sastry ARK. Thermal and surface characterization of plasticized starch polyvinyl alcohol blends crosslinked with epichlorohydrin. *J Appl Polym Sci* 2006;101:25–34. <https://doi.org/10.1002/app.23145>.
- [299] Sun XZ, Williams GR, Hou XX, Zhu LM. Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications. *Carbohydr Polym* 2013;94:147–53. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.064>.
- [300] Chen Z, Xia Y, Liao S, Huang Y, Li Y, He Y, et al. Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. *Food Chem* 2014;155:81–6. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.034>.
- [301] Ramdhanie LI, Aubuchon SR, Boland ED, Knapp DC, Barnes CP, Simpson DG, et al. Thermal and mechanical characterization of electrospun blends of poly(lactic acid) and poly(glycolic acid). *Polym J* 2006;38:1137–45. <https://doi.org/10.1295/polymj.PJ2006062>.
- [302] Zong X, Kim K, Fang D, Ran S, Hsiao BS, Chu B. Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer (Guildf)* 2002;43:4403–12. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(02\)00275-6](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(02)00275-6).
- [303] Vazquez-Armendariz J, Tejeda-Alejandro R, Rodriguez-Garcia A, Vega-Cantu YI, Mendoza-Buenrostro C, Rodriguez CA. Influence of controlled cooling on crystallinity of poly(L-Lactic acid) scaffolds after hydrolytic degradation. *Materials (Basel)* 2020;13:1–17. <https://doi.org/10.3390/ma13132943>.
- [304] Lu CH, Lin WJ. Permeation of protein from porous poly(ϵ -caprolactone) films. *J Biomed Mater Res* 2002;63:220–5. <https://doi.org/10.1002/jbm.10120>.

- [305] Atala A, Lanza R, Thomson JA, Nerem RM. Principles of Regenerative Medicine. 1st ed. 2008. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369410-2.X5001-3>.
- [306] Suryanegara L, Nakagaito AN, Yano H. Thermo-mechanical properties of microfibrillated cellulose-reinforced partially crystallized PLA composites. *Cellulose* 2010;17:771–8. <https://doi.org/10.1007/s10570-010-9419-5>.
- [307] Souguir H, Salaün F, Douillet P, Vroman I, Chatterjee S. Nanoencapsulation of curcumin in polyurethane and polyurea shells by an emulsion diffusion method. *Chem Eng J* 2013;221:133–45. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.01.069>.
- [308] Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-inflammatory activity in rat colitis model. *AAPS PharmSciTech* 2009;10:752–62. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9264-8>.
- [309] Kasapoglu-Calik M, Ozdemir M. Synthesis and controlled release of curcumin- β -cyclodextrin inclusion complex from nanocomposite poly(N-isopropylacrylamide/sodium alginate) hydrogels. *J Appl Polym Sci* 2019;136:1–11. <https://doi.org/10.1002/app.47554>.
- [310] Gumireddy A, Christman R, Kumari D, Tiwari A, North EJ, Chauhan H. Preparation, Characterization, and In vitro Evaluation of Curcumin- and Resveratrol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *AAPS PharmSciTech* 2019;20. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1349-4>.
- [311] Hussain Z, Pandey M, Choudhury H, Ying PC, Xian TM, Kaur T, et al. Hyaluronic acid functionalized nanoparticles for simultaneous delivery of curcumin and resveratrol for management of chronic diabetic wounds: Fabrication, characterization, stability and in vitro release kinetics. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020;57:101747. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101747>.
- [312] Huang R, Han J, Wang R, Zhao X, Qiao H, Chen L, et al. Surfactant-free solid dispersion of BCS class IV drug in an amorphous chitosan oligosaccharide matrix for concomitant dissolution in vitro - permeability increase. *Eur J Pharm Sci* 2019;130:147–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.031>.
- [313] Liu Y, Donovan JA. Miscibility and crystallization of semicrystalline nylon 6 and amorphous nylon 6IcoT blends. *Polymer (Guildf)* 1995;36:4797–803. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(95\)99295-6](https://doi.org/10.1016/0032-3861(95)99295-6).
- [314] Krishnamachari P, Zhang J, Lou J, Yan J, Uitenham L. Biodegradable poly(Lactic

- Acid)/clay nanocomposites by melt intercalation: A study of morphological, thermal, and mechanical properties. *Int J Polym Anal Charact* 2009;14:336–50.
<https://doi.org/10.1080/10236660902871843>.
- [315] Moradkhannejhad L, Abdouss M, Nikfarjam N, Shahriari MH, Heidary V. The effect of molecular weight and content of PEG on in vitro drug release of electrospun curcumin loaded PLA/PEG nanofibers. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020;56:101554.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101554>.
- [316] Rojas A, Velásquez E, Garrido L, Galotto MJ, López de Dicastillo C. Design of active electrospun mats with single and core-shell structures to achieve different curcumin release kinetics. *J Food Eng* 2020;273. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2019.109900>.
- [317] Oliveira SM, Alves NM, Mano JF. Cell interactions with superhydrophilic and superhydrophobic surfaces. *J Adhes Sci Technol* 2014;28:843–63.
<https://doi.org/10.1080/01694243.2012.697776>.
- [318] Miguel SP, Simões D, Moreira AF, Sequeira RS, Correia IJ. Production and characterization of electrospun silk fibroin based asymmetric membranes for wound dressing applications. *Int J Biol Macromol* 2019;121:524–35.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.041>.
- [319] Chen S, Han Y, Jian L, Liao W, Zhang Y, Gao Y. Fabrication, characterization, physicochemical stability of zein-chitosan nanocomplex for co-encapsulating curcumin and resveratrol. *Carbohydr Polym* 2020:116090.
- [320] Gandhimathi C, Venugopal JR, Bhaarathy V, Ramakrishna S, Kumar SD. Biocomposite nanofibrous strategies for the controlled release of biomolecules for skin tissue regeneration. *Int J Nanomedicine* 2014;9:4709–22.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S65335>.
- [321] Dadvar S, Tavanai H, Dadvar H, Morshed M, Ghodsi FE. UV-protection and photocatalytic properties of electrospun polyacrylonitrile nanofibrous mats coated with TiO₂ nanofilm via sol-gel. *J Sol-Gel Sci Technol* 2011;59:269–75.
<https://doi.org/10.1007/s10971-011-2495-7>.
- [322] Dadvar S, Tavanai H, Morshed M. UV-protection properties of electrospun polyacrylonitrile nanofibrous mats embedded with MgO and Al₂O₃ nanoparticles. *J Nanoparticle Res* 2011;13:5163–9. <https://doi.org/10.1007/s11051-011-0499-4>.
- [323] Lee S. Developing UV-protective textiles based on electrospun zinc oxide nanocomposite fibers. *Fibers Polym* 2009;10:295–301. <https://doi.org/10.1007/s12221->

009-0295-2.


- [324] Mondal S, Ghosh S, Moulik SP. Stability of curcumin in different solvent and solution media: UV–visible and steady-state fluorescence spectral study. *J Photochem Photobiol B Biol* 2016;158:212–8. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.004>.
- [325] Masek A, Chrzescijanska E, Zaborski M. Characteristics of curcumin using cyclic voltammetry, UV-vis, fluorescence and thermogravimetric analysis. *Electrochim Acta* 2013;107:441–7. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.06.037>.
- [326] Suwannateep N, Wanichwecharungruang S, Haag SF, Devahastin S, Groth N, Fluhr JW, et al. Encapsulated curcumin results in prolonged curcumin activity in vitro and radical scavenging activity ex vivo on skin after UVB-irradiation. *Eur J Pharm Biopharm* 2012;82:485–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.08.010>.
- [327] Griesser M, Pistis V, Suzuki T, Tejera N, Pratt DA, Schneider C. Autoxidative and cyclooxygenase-2 catalyzed transformation of the dietary chemopreventive agent curcumin. *J Biol Chem* 2011;286:1114–24. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.178806>.
- [328] Castillo MLR Del, López-Tobar E, Sanchez-Cortes S, Flores G, Blanch GP. Stabilization of curcumin against photodegradation by encapsulation in gamma-cyclodextrin: A study based on chromatographic and spectroscopic (Raman and UV-visible) data. *Vib Spectrosc* 2015;81:106–11. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2015.10.008>.
- [329] Tennesen HH, Karlsen J, Henegouwen GB van. Original papers Studies on curcumin and curcuminoids Originalarbeiten. *Physics (College Park Md)* 1986:116–22.
- [330] Tønnesen HH, Másson M, Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: Solubility, chemical and photochemical stability. *Int J Pharm* 2002;244:127–35. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00323-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00323-X).
- [331] Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal* 1997;15:1867–76. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02024-9).
- [332] Gordon ON, Luis PB, Sintim HO, Schneider C. Unraveling curcumin degradation: Autoxidation proceeds through spiroepoxide and vinyl ether intermediates en route to the main bicyclopentadione. *J Biol Chem* 2015;290:4817–28. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618785>.
- [333] Gunes H, Gulen D, Mutlu R, Gumus A, Tas T, Topkaya AE. Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study. *Toxicol Ind Health*

- 2016;32:246–50. <https://doi.org/10.1177/0748233713498458>.
- [334] Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>.
- [335] Adameczak A, Ożarowski M, Karpiński TM. Curcumin, a natural antimicrobial agent with strain-specific activity. *Pharmaceuticals* 2020;13:1–12. <https://doi.org/10.3390/ph13070153>.
- [336] Wang Z, Jia Y, Zhang M. Effect of curcumin on the quality properties of millet fresh noodle and its inhibitory mechanism against the isolated spoilage bacteria. *Food Sci Nutr* 2020;8:1451–60. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1427>.
- [337] Cos P, Vlietinck AJ, Berghe D Vanden, Maes L. Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro “proof-of-concept.” *J Ethnopharmacol* 2006;106:290–302. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003>.
- [338] Wei L, Wu S, Shi W, Aldrich AL, Kielian T, Carlson MA, et al. Large-Scale and Rapid Preparation of Nanofibrous Meshes and Their Application for Drug-Loaded Multilayer Mucoadhesive Patch Fabrication for Mouth Ulcer Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b10379>.
- [339] Nguyen LT, Haney EF, Vogel HJ. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol* 2011;29:464–72. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.05.001>.
- [340] Takahashi D, Shukla SK, Prakash O, Zhang G. Structural determinants of host defense peptides for antimicrobial activity and target cell selectivity. *Biochimie* 2010;92:1236–41. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.023>.
- [341] Zhao C, Zhou L, Chiao M, Yang W. Antibacterial hydrogel coating : Strategies in surface chemistry. *Adv Colloid Interface Sci* 2020;285:102280. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102280>.
- [342] Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother* 2020:dkaa475. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa475>.
- [343] Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, Settimio UF, Caroleo B, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:605–13. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1023291>.


- [344] Abbaspour M, Makhmalzadeh BS, Rezaee B, Shoja S, Ahangari Z. Evaluation of the antimicrobial effect of chitosan/polyvinyl alcohol electrospun nanofibers containing mafenide acetate. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8. <https://doi.org/10.5812/jjm.24239>.
- [345] Tang Y, Zhou Y, Lan X, Huang D, Luo T, Ji J, et al. Electrospun Gelatin Nanofibers Encapsulated with Peppermint and Chamomile Essential Oils as Potential Edible Packaging. *J Agric Food Chem* 2019;67:2227–34. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06226>.
- [346] Lim LP, Juan JC, Huang NM, Goh LK, Leng FP, Loh YY. Effect of graphene oxide particle size on the tensile strength and stability of natural rubber graphene composite. *Mater Sci Eng B* 2020;262:114762.
- [347] Carvalho D de M, Takeuchi KP, Geraldine RM, Moura CJ de, Silveira MFA. Filme ativo de acetato de celulose incorporado com nanosuspensão de curcumina. *Polímeros* 2017;27:70–6.
- [348] Ponnamma D, Sadasivuni KK, Strankowski M, Guo Q, Thomas S. Synergistic effect of multi walled carbon nanotubes and reduced graphene oxides in natural rubber for sensing application. *Soft Matter* 2013;9:10343–53.
- [349] Ma Q, Du L, Wang L. Tara gum/polyvinyl alcohol-based colorimetric NH₃ indicator films incorporating curcumin for intelligent packaging. *Sensors Actuators B Chem* 2017;244:759–66.


12 ANEXO I


Autorização para reimpressão das figuras apresentadas neste documento.





RightsLink[®]



Home


Help


Email Support


Sign in


Create Account



REACTIVE & FUNCTIONAL POLYMERS

Bilayered electrospun membranes composed of poly(lactic-acid)/natural rubber: A strategy against curcumin photodegradation for wound dressing application

Author: Paulo A.M. Chagas,Rodrigo Schneider,Danilo M. dos Santos,Adriano J.G. Otuka,Cleber R. Mendonça,Daniel S. Correa

Publication: *Reactive and Functional Polymers*

Publisher: Elsevier

Date: June 2021

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

Journal Author Rights

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW

© 2021 Copyright - All Rights Reserved | Copyright Clearance Center, Inc. | [Privacy statement](#) | [Terms and Conditions](#)
 Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com