

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GABRIELA RAMOS CHAGAS

**DESENVOLVIMENTO DE UM HIDROGEL DE QUITOSANA COMO
MÉTODO ALTERNATIVO À PRODUÇÃO DE HIDROGÉIS COMERCIAIS**

Porto Alegre, 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GABRIELA RAMOS CHAGAS

**DESENVOLVIMENTO DE UM HIDROGEL DE QUITOSANA COMO
MÉTODO ALTERNATIVO À PRODUÇÃO DE HIDROGÉIS COMERCIAIS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof^ª Dra. Rosane Michele Duarte Soares
Orientadora

Porto Alegre, 2012

Agradecimentos

À UFRGS por me proporcionar o ensino e pelas oportunidades oferecidas.

À minha orientadora Prof. Dra. Rosane Michele Duarte Soares por toda sua atenção, confiança, dedicação e carinho durante a realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Nádyá da Silveira e à doutoranda Gisele Peres pela orientação e coorientação durante os dois anos de iniciação científica que muito me ensinaram.

Ao Prof. Cesar Petzhold por me disponibilizar o uso do viscosímetro.

Aos amigos do LINDIM pela amizade e carinho, em especial, à Andresa, Mari e Yasmine por todo auxílio teórico e experimental durante a realização deste trabalho.

À Maria Lionzo por toda a ajuda inicial no trabalho e esclarecimento de dúvidas.

À minha amiga amada, Lú, por toda sua amizade, seus conselhos, força e inúmeros momentos de alegria. Tu foste essencial para o desenvolvimento e conclusão do trabalho.

À minha amiga e fiel escudeira, Maria, pela sua presença constante e amizade. Agradeço por estar sempre ao meu lado, me apoiando, me ajudando e me fazendo rir.

Aos amigos Claudia, Dê e Thomaz pela amizade e por dividirem comigo os momentos de alegria e angústia que a formatura tem nos proporcionado.

Aos meus colegas e amigos da graduação, em especial, Amanda, Cris, Gui, Jaque, Jami, Liege, Mila e Nathy por todos os momentos, risadas e ensinamentos.

Ao meu melhor amigo, meu parceiro, meu namorado, Mauro, por toda sua dedicação comigo, paciência e amor. Agradeço pela cumplicidade, companheirismo e por estar sempre ao meu lado me fazendo muito feliz.

À toda minha família por acreditarem em mim e sempre torcerem pelo meu sucesso.

À minha irmã, Júlia, por ser minha grande amiga e confidente, por estar sempre ao meu lado, por todo carinho e amor. Obrigada por ser meu ombro e meu chão nos momentos difíceis e por rir comigo nos momentos mais felizes, nas vitórias e conquistas.

Aos meus pais, Cristina e Francisco, por terem sempre acreditado em mim, me incentivando a seguir em frente e me dando condições para concluir esta graduação. Agradeço por toda confiança e fé que tiveram em mim, pois é graças ao esforço, empenho e auxílio de vocês que concluo esta etapa.

E finalmente, ao meu avô Fernando, meu anjo da guarda, que me ilumina e me guia de onde quer que esteja me dando força para continuar. À ele, dedico este trabalho e a conclusão do curso.

RESUMO

Neste trabalho foi proposto um hidrogel a base de quitosana, polímero proveniente de fontes renováveis, biodegradável e biocompatível, visando à substituição de hidrogéis comerciais que utilizam polímeros sintéticos para a formação dos géis. O hidrogel de quitosana foi caracterizado por meio de análises organolépticas, medidas de pH, viscosidade e avaliação do poder umectante. Para fins de comparação, foram utilizados géis padrão de aristoflex e Carbogel. Para estudos de estabilidade, os hidrogéis foram avaliados em diferentes temperaturas. Para avaliação das interações formadas entre nanoelementos e os polímeros, foram incorporados lipossomas aos hidrogéis de quitosana e aristoflex desenvolvidos. Nas caracterizações, o hidrogel de quitosana apresentou algumas propriedades semelhantes (pH, organolépticas, poder umectante) aos hidrogéis de aristoflex e Carbogel. No entanto, estudos de viscosidade revelaram algumas diferenças entre os três géis estudados. Através dos ensaios de estabilidade, foi observado que os sistemas com temperaturas mais baixas são os que apresentam melhores condições para armazenamento dos hidrogéis, devido a maior estabilidade destes nos sistemas referidos. Nas medidas de potencial zeta, os hidrogéis de quitosana e aristoflex apresentaram estabilidade mediante as interações eletrostáticas entre os lipossomas e polímeros presentes. O processo industrial para o desenvolvimento do hidrogel de quitosana possui viabilidade técnica, devido à simplicidade do processo e viabilidade econômica. O custo de matéria-prima foi relativamente barato e com baixo impacto ambiental, devido à utilização de quitosana, um polímero de fontes renováveis.

Palavras-chaves: hidrogel, quitosana, aristoflex, Carbogel, viscosidade, estabilidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da celulose e quitina.....	4
Figura 2: Reação de obtenção da quitosana a partir da quitina.....	5
Figura 3: Gráficos representativos do comportamento viscosimétrico de fluidos <i>Newtonianos</i> , onde (a) representa a relação linear entre tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento e (b) representa a relação entre viscosidade e taxa de cisalhamento.....	9
Figura 4: Representação gráfica do comportamento viscosimétrico de fluidos <i>não-Newtonianos pseudoplásticos</i> , onde em (a) a tensão de cisalhamento aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento e em (b) a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento.....	10
Figura 5: Representação gráfica do comportamento viscosimétrico de fluidos <i>não-Newtonianos dilatantes</i> , onde em (a) a tensão de cisalhamento e em (b) a viscosidade aumentam exponencialmente com o aumento da taxa de cisalhamento.....	10
Figura 6: Representação gráfica do comportamento viscosimétrico de fluidos <i>não-Newtonianos plásticos</i> , onde em (a) ocorre a aplicação de tensão antes que qualquer fluxo seja induzido (f') e em (b) a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento.....	11
Figura 7: Estrutura molecular da fosfatidilcolina.....	12
Figura 8: Esquema representativo do método de evaporação em fase reversa para o preparo dos lipossomas.....	13
Figura 9: Número de patentes encontradas por década utilizando a palavra-chave “ <i>hydrogel</i> ”	14
Figura 10: Número de patentes por décadas utilizando a palavras-chave “ <i>chitosan</i> ”	14
Figura 11: Número de patentes por década utilizando a palavra-chave “ <i>chitosan hydrogel</i> ”	15
Figura 12: Esquema representativo da distribuição de íons de uma partícula esférica negativamente carregada dispersa em um líquido.....	24
Figura 13: Valores de pH nos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel estudados ao longo de 5 semanas.....	26
Figura 14: Comportamento do hidrogel de quitosana ao longo de 5 semanas.....	27
Figura 15: Comportamento do hidrogel de aristoflex ao longo de 5 semanas.....	28
Figura 16: Comportamento do Carbogel ao longo de 5 semanas.....	28
Figura 17: Viscosidades médias dos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel ao longo das 5 semanas de análise.....	30
Figura 18: Perda de massa dos hidrogéis ao longo de 5 semanas.....	31
Figura 19: Registros fotográficos dos hidrogéis de quitosana e aristoflex de referência (não submetidos aos sistemas com diferentes temperaturas).....	34
Figura 20: Registros fotográficos dos hidrogéis de quitosana e aristoflex depois de serem submetidos aos sistemas A e B.....	34

Figura 21: Registros fotográficos dos hidrogéis de quitosana e aristoflex depois de serem submetidos aos sistemas C e D.....	35
Figura 22: Medidas de viscosidade dos hidrogéis de quitosana e aristoflex, respectivamente, antes e depois dos hidrogéis serem submetidos ao Sistema A (25°C).....	35
Figura 23: Medidas de viscosidade dos hidrogéis de quitosana e aristoflex, respectivamente, antes e depois dos hidrogéis serem submetidos ao Sistema C (5°C).....	36
Figura 24: Medidas de viscosidade dos hidrogéis de quitosana e aristoflex, respectivamente, antes e depois dos hidrogéis serem submetidos ao Sistema D (-5°C).....	36
Figura 25: Medidas de viscosidade do hidrogel de quitosana antes e depois da adição de lipossomas.....	39
Figura 26: Medidas de viscosidade do hidrogel de aristoflex antes e depois da adição de lipossomas.....	40
Figura 27: Fluxograma do processo industrial para a fabricação do hidrogel de quitosana, onde (a) deionizador com resina de troca iônica, (b) silos onde estão armazenados as matérias-primas ácido acético, acetato de sódio e metilparabeno, (c) silo onde é armazenado a quitosana (antes de passar pelo triturador), (d) saída de gel do tanque de mistura para a esteira de envase.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Diferentes áreas de aplicação de hidrogéis e seus principais empregos.....	7
Tabela 2: Valores médios de pH obtidos para os hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel ao longo de 5 semanas.....	27
Tabela 3: Análises organolépticas dos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel ao longo de 5 semanas.....	32
Tabela 4: Análises organolépticas dos hidrogéis de quitosana e aristoflex após serem submetidos aos diferentes sistemas.....	33
Tabela 5: Valores médios de pH dos hidrogéis de quitosana e aristoflex nos diferentes sistemas estudados.....	37
Tabela 6: Valores de potencial zeta para os hidrogéis de quitosana e aristoflex com e sem a adição de lipossomas.....	38
Tabela 7: Relação referente à pesquisa de preço das matérias-primas necessárias para desenvolvimento dos hidrogéis de quitosana e aristoflex.....	41
Tabela 8: Relação da quantidade de matérias-primas necessárias para a fabricação dos hidrogéis.....	41
Tabela 9: Relação do custo para o preparo dos hidrogéis em escala laboratorial e industrial.....	42
Tabela 10: Custo de matéria-prima para uma embalagem de 300 mL.....	42
Tabela 11: Preço final de venda dos hidrogéis de quitosana e aristoflex desenvolvidos e do Carbogel adquirido.....	43

SÚMARIO

1 APRESENTAÇÃO	1
2 ESTADO DA ARTE	3
2.1 POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS	3
2.2 QUITOSANA	4
2.3 HIDROGÉIS	6
2.4 CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS	8
2.4.1 Caracterização de Hidrogéis por Viscosimetria	9
2.5 LIPOSSOMAS	11
3 SITUAÇÃO ATUAL	14
4 OBJETIVOS	17
5 PROPOSTA TECNOLÓGICA	18
6 METODOLOGIA	20
6.1 MATERIAIS	20
6.2 EQUIPAMENTOS	20
6.3 PREPARO DOS HIDROGÉIS	20
6.3.1 Hidrogel de Quitosana	20
6.3.2 Hidrogel de Aristoflex	21
6.4 PREPARO DOS LIPOSSOMAS	21
6.5 CARACTERIZAÇÃO DO HIDROGEL	22
6.5.1 Avaliação do pH	22
6.5.2 Viscosimetria	22
6.5.3 Avaliação do Poder Umectante	22
6.5.4 Análises Organolépticas	23
6.6 ENSAIOS DE ESTABILIDADE	23
6.7 INCORPORAÇÃO DOS LIPOSSOMAS	24
6.7.1 Potencial Zeta	24
7 RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
7.1 CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS	26
7.1.1 Avaliação do pH	26
7.1.2 Viscosimetria	27
7.1.3 Avaliação do Poder Umectante	30
7.1.4 Análises Organolépticas	31

7.2 ENSAIOS DE ESTABILIDADE	32
7.3 INCORPORAÇÃO DOS LIPOSSOMAS	38
8 FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM ESCALA INDUSTRIAL	41
8.1 CUSTO DAS MATÉRIAS-PRIMAS	41
8.2 PRODUÇÃO INDUSTRIAL	43
9 CONCLUSÕES.....	46
10 REFERÊNCIAS	47

1 APRESENTAÇÃO

Hidrogéis poliméricos estão sendo bastante utilizados na indústria em uma ampla faixa de aplicações. Dentre estas, destacam-se aplicações nas áreas farmacêutica e cosmética, como liberadores de fármacos e produtos para pele e higiene pessoal, e na área médica, em tratamentos para queimadura e implantes, por exemplo.

Diversos polímeros, naturais e sintéticos, estão sendo empregados na fabricação de hidrogéis e suas aplicações podem depender do polímero utilizado no seu desenvolvimento. A quitosana, um biopolímero obtido a partir da desacetilação parcial da quitina, tem sido amplamente utilizada no preparo de hidrogéis. Por se tratar de um biopolímero que pode ser preparado a partir de matérias-primas renováveis e relativamente baratas, a quitosana exibe propriedades e características que permitem sua aplicação nas áreas da biotecnologia, medicina, agricultura, farmácia, indústria de alimentos e de cosméticos. Devido à presença de grupamentos amino, a quitosana apresenta caráter catiônico e tem sido empregada no preparo de hidrogéis juntamente com a adição de interligantes, isto é, polímeros aniônicos, nanoelementos e princípios ativos, que conferem aos géis características e propriedades mais adequadas para seu uso final. Os hidrogéis de quitosana podem ser utilizados diretamente ou transformados em outros materiais na tentativa de utilização como biomateriais, como por exemplo, sensores e dispositivos ópticos.

Um dos métodos mais utilizados na caracterização de hidrogéis é a viscosimetria. As análises viscosimétricas também permitem o estudo da estabilidade do hidrogel em função do tempo e da temperatura. Pelo fato da quitosana ser um polímero biodegradável, é importante a realização das análises de estabilidade em diversas temperaturas e ao longo do tempo, a fim de se obter dados de durabilidade, aplicação e tempo de armazenamento do produto. Quanto às medidas de pH, as mesmas mostram-se extremamente importantes, pois grande parte das aplicações dos hidrogéis de quitosana são na indústria farmacêutica e cosmética e, devido o uso destes na pele, é necessário o controle. Por fim, análises organolépticas e medida do poder umectante também foram realizadas com o objetivo de caracterizar o sistema proposto para fins de aplicabilidade comercial.

Lipossomas são vesículas fosfolipídicas em bicamadas e foram incorporados aos hidrogéis para fins de avaliação das interações eletrostáticas formadas com os polímeros de quitosana e aristoflex. Para avaliação dessas interações foram realizadas medidas de potencial zeta, onde a magnitude deste potencial permite a avaliação da estabilidade entre as cargas dos lipossomas e dos polímeros em solução.

A quitosana em meio aquoso ácido forma um hidrogel com características viscosimétricas favoráveis e apresenta as vantagens de ser biodegradável e biocompatível, o que é um fator positivo para sua utilização em contato com o organismo. A questão da biodegradabilidade da quitosana resulta em um fator favorável ao meio ambiente quando comparada com os demais polímeros utilizados na produção de hidrogéis.

Foi desenvolvido no laboratório, para fins de comparação nas análises realizadas, o hidrogel de aristoflex, polímero sintético derivado do ácido sulfônico, que na forma de gel, pode ser obtido comercialmente para aplicação na área cosmética, principalmente. Um hidrogel comercial, o Carbogel, também foi adquirido para fins de comparação nas análises. Este gel é preparado com o carbopol, polímero sintético do ácido poliacrílico, e é bastante utilizado na indústria médica para ultrassonografia.

Com base nos aspectos acima levantados, este projeto tecnológico tem por objetivo o desenvolvimento de um hidrogel de quitosana preparado em tampão ácido como uma metodologia alternativa na produção de hidrogéis com potencial aplicação nas indústrias médica, farmacêutica e cosmética.

2 ESTADO DA ARTE

2.1 POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS

Os polímeros biodegradáveis começaram a ser estudados a partir de 1980 (VROMAN, *et al*, 2009) e, desde então, têm atraído os olhares de diversos pesquisadores. Este novo interesse resulta de uma conscientização ambiental em prol do desenvolvimento sustentável, visando uma produção voltada para manter um equilíbrio do ramo industrial com o meio ambiente.

Polímeros biodegradáveis são materiais em que a degradação resulta da ação de microrganismos, tais como fungos, bactérias e algas de ocorrência natural, gerando CO₂, CH₄, H₂O, componentes celulares e outras espécies de menor massa molar, segundo a ASTM-D-833 (FRANCHETTI *et al*, 2006). A biodegradabilidade de um polímero não depende somente de sua origem, mas também da sua estrutura química, massa molar, morfologia (flexibilidade, cristalinidade), área superficial, aditivos (impurezas, corantes, plastificantes), condições ambientais ao qual é exposto, etc. Apesar da vantagem quanto à preservação ao meio ambiente, os polímeros biodegradáveis nem sempre são economicamente viáveis e possuem algumas limitações quanto às aplicações por possuírem propriedades mecânicas inferiores aos polímeros sintéticos.

Os polímeros biodegradáveis podem ainda ser agrupados em duas classes: naturais e sintéticos (FRANCHETTI *et al*, 2006). Polímeros naturais estão disponíveis em grandes quantidades a partir de fontes renováveis, enquanto os polímeros sintéticos são produzidos principalmente a partir de recursos petrolíferos. No entanto, nos últimos anos, produtos derivados de petróleo têm sofrido um acentuado aumento no custo, o que tem beneficiado o uso de fontes renováveis para sua substituição (VROMAN *et al*, 2009).

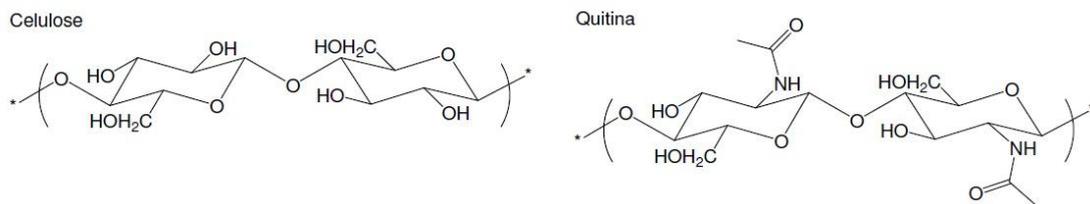
Dentre os polímeros de fontes renováveis, destacam-se os polissacarídeos como a celulose, quitosana e amido, os quais podem ser degradados por fungos e bactérias que catalisam reações de hidrólise e oxidação. Além disso, estes polímeros possuem uma grande quantidade de grupos hidroxila em sua estrutura, e por este motivo, têm uma alta hidrofilicidade (FRANCHETTI *et al*, 2006).

2.2 QUITOSANA

A quitosana é um biopolímero proveniente da desacetilação parcial ou total da quitina (DRESSLER, 2008), fornecendo como produto um polímero amino-substituído solúvel em soluções aquosas ácidas.

A quitina, que é encontrada no exoesqueleto de crustáceos e insetos ou nas paredes celulares de fungos, juntamente com a celulose é um dos polímeros de mais fácil acesso e mais abundantes do planeta (CARVALHO, 2006). Sua estrutura se assemelha a da celulose, pois se trata de um biopolímero linear constituído por unidades de 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose (*N*-acetilglicosamina) unidas por ligações glicosídicas $\beta(1-4)$ (BRANT, 2008).

Figura 1: Estrutura química da celulose e quitina.



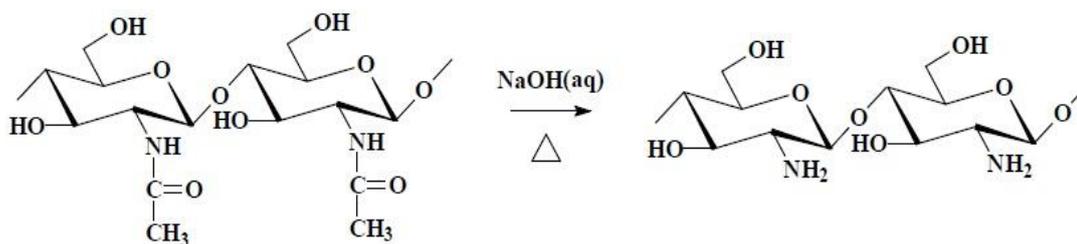
Fonte: BRANT, 2008.

O principal processo de obtenção industrial da quitina baseia-se na extração das cascas dos crustáceos que são dissolvidos em carbonato de cálcio e solubilizados em meio alcalino para posterior adição de descolorante (DRESSLER, 2008; MERTINS, 2008).

A quitina é considerada um polímero de baixa toxicidade, com inércia fisiológica e biodegradabilidade, por isso tem sido aplicada em diversas áreas, como na indústria alimentícia, no tratamento de efluentes, em biossensores, na medicina e na indústria farmacêutica (DRESSLER, 2008; MERTINS, 2008).

A quitosana também pode ser encontrada na natureza nas paredes celulares de alguns fungos, mas geralmente é obtida, em indústrias e laboratórios de pesquisa, a partir da hidrólise alcalina da quitina. Esta somente é solúvel em meio ácido e por este motivo possui uma faixa de aplicações muito mais ampla que a quitina. O caráter catiônico da quitosana em solução é devido à protonação dos grupamentos amina e lhe confere uma propriedade única: ser o único polímero natural catiônico (MERTINS, 2008).

Figura 2: Reação de obtenção da quitosana a partir da quitina.



Fonte: MERTINS, 2008.

Apresenta características como caráter básico, atoxicidade, alta hidrofiliabilidade (RINAUDO, 2006), potencial para formação de complexos com polieletrólitos aniônicos (como proteínas e polímeros) (HORN, 2008), facilidade de bioabsorção no organismo (ABREU, 2008) e ainda pode ser considerada bioadesiva devido as suas cargas positivas (DRESSLER, 2008).

Ultimamente, a indústria de alimentos tem utilizado a quitosana como aditivo alimentar (CARVALHO, 2006) e fibra sintética (DRESSLER, 2008), aumentando suas aplicações nesta área. No que diz respeito às suas aplicações na área médica, a quitosana tem sido muito utilizada como agente cicatrizante, lentes de contato (CARVALHO, 2006), curativos para ferimentos (BRANT, 2008; MERTINS, 2008) e como molde para enxerto de pele (ABREU, 2008).

Para a agricultura, são encontrados usos para a quitosana como material biocompatível e absorvível em tecidos vegetais e animais (BRANT, 2008), revestimentos de sementes (HORN, 2008) e liberação controlada de agroquímicos (CARVALHO, 2006), devido a sua atividade antimicrobiana e fungicida. Em produtos cosméticos, o biopolímero tem sido utilizado para a fabricação de produtos hidratantes (HORN, 2008; MERTINS, 2008) e tonificantes (DRESSLER, 2008) para a pele, redutor de eletricidade dos cabelos na formulação de xampus (BRANT, 2008), para o tratamento antiacne e para a higiene bucal (DRESSLER, 2008).

Já na área farmacêutica, a quitosana tem atuado como agente anticoagulante e hemostático (DRESSLER, 2008; MERTINS, 2008), no carreamento e controle de fármacos (BRANT, 2008; CARVALHO, 2006; MERTINS, 2008). Outras aplicações diversas da quitosana têm sido bastante estudadas, como no tratamento de água como clarificante e floculante, removedor de íons metálicos e redutor de odores (BRANT, 2008; CARVALHO,

2006; DRESSLER, 2008; HORN, 2008) e na indústria têxtil para o tratamento de superfícies (BRANT, 2008; CARVALHO, 2006).

A quitosana é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, mas se dissolve em soluções aquosas de ácidos orgânicos e inorgânicos onde os átomos de nitrogênio são protonados a valores de pH inferiores a 5,5. Devida às cargas positivas dos nitrogênios do grupamento amina, a quitosana é classificada como um polímero catiônico capaz de formar ligações fortes com moléculas de caráter aniônico. Essa propriedade está relacionada com o grau de desacetilação da quitosana, pois quanto maior for este, maior será o poder catiônico da quitosana devido à maior quantidade de grupamentos amino (DRESSLER, 2008; MERTINS, 2008; RINAUDO, 2006).

Outro fator importante é a massa molar da quitosana, que pode variar comercialmente entre 80.000 a 180.000 g/mol. A massa molar das quitosanas comerciais pode ser dividida em: baixa massa molecular (entre 80.000 a aproximadamente 110.000 g/mol), média massa molecular (entre 120.000 e 150.000 g/mol) e alta massa molecular (acima de 150.000 g/mol) (DRESSLER, 2008). Algumas propriedades físico-químicas, como viscosidade, solubilidade, elasticidade e adsorção em sólidos, são dependentes da massa molecular do polímero utilizado. O grau de desacetilação da quitosana também influencia a massa molar da mesma, pois à medida que aumenta a desacetilação do biopolímero, sua massa molar diminui. Quitosanas com baixa massa molecular possuem uma menor viscosidade e são mais fáceis na solubilização, conferindo um caráter mais homogêneo na solução devido a um grau de desacetilação menor. O oposto ocorre com quitosanas de massa molecular mais elevada. Devido a maior quantidade de grupamentos acetila, neste tipo de quitosana a solubilização é mais difícil, conferindo, algumas vezes, pequenas partículas não solúveis na solução e resultando em uma viscosidade mais elevada (RINAUDO, 2006).

2.3 HIDROGÉIS

Os hidrogéis são redes tridimensionais poliméricas que podem intumescer em meio aquoso e são capazes de absorver uma grande quantidade de água na sua estrutura sem se dissolver. Suas propriedades podem ser influenciadas pelo teor de água contido no seu interior quando intumescidos (ABREU, 2008; DRESSLER, 2008; HORN, 2008).

Uma variedade de polímeros está sendo usada na formação de hidrogéis para aplicações na medicina, biotecnologia, farmácia, indústria cosmética, alimentícia, etc, como por exemplo:

- *Polímeros Naturais*: alginato, quitosana, colágeno, carboximetilcelulose, metilcelulose, agarose, gelatina, xantana;
- *Polímeros Sintéticos*: poli (metacrilato de hidroxietila), poli (acrilamida), poli (acetato de vinila), poli (ácido metacrílico), poli (*N*-isopropil-acrilamida), álcool polivinílico, óxido de polietileno (AOUADA, 2009).

Os hidrogéis poliméricos são formados por cadeias macromoleculares interligadas por interações químicas ou físicas. Hidrogéis obtidos por reticulações físicas são aqueles formados por ligações reversíveis, isto é, interações iônicas ou interações secundárias. Hidrogéis químicos são aqueles formados por ligações irreversíveis, nos quais a ligação covalente é a principal interação formadora de rede polimérica. Este tipo de interação pode ocorrer em três situações: quando as cadeias da quitosana estão interligadas entre si, quando as cadeias da quitosana estão interligadas com outro polímero e quando as cadeias da quitosana estão interligadas entre si e com um segundo polímero ligante (AOUADA, 2009; DRESSLER, 2008). Na **Tabela 1** são apresentados os principais empregos dos hidrogéis na indústria.

Tabela 1: Diferentes áreas de aplicação de hidrogéis e seus principais empregos.

Área de Aplicação	Emprego
<i>Agricultura</i>	Liberação controlada de nutrientes e pesticidas, condicionadores de solo;
<i>Alimentos</i>	Proteção de sabores (encapsulamento);
<i>Biomateriais</i>	Dispositivos ópticos, baterias, sensores, capacitores, materiais hidroabsorventes, incorporação de macromoléculas;
<i>Cosmética</i>	Bases para rosto/pele, liberação de ativos cosméticos;
<i>Farmacêutica</i>	Liberação controlada de fármacos e proteínas, encapsulamento de princípios ativos;
<i>Médica e Biomédica</i>	Curativos para tratamento de queimaduras, lentes de contato e intraoculares, enchimento de ossos esponjosos, substituição de cartilagens, ultrassonografia, substrato para cultura de células, músculos artificiais.

Fonte: ABREU, 2008; AOUADA, 2009; BRANT, 2008; DRESSLER, 2008; HOSNY, 2010.

Estas aplicações são possíveis devido a certas características dos hidrogéis como grau de intumescimento, cinética de absorção, permeabilidade do soluto e desempenho *in vivo* favoráveis (HORN, 2008).

Os hidrogéis apresentam características de hidrofiliabilidade que podem ser controladas pela natureza dos grupamentos presentes em suas cadeias, como: -OH, -COOH, -CONH₂, NH₂, SO₃H (AOUADA, 2009). Por conta desses grupos funcionais, os hidrogéis são frequentemente sensíveis às condições do ambiente como temperatura, pH e composição do solvente, o que lhes conferem propriedades físico-químicas únicas. Uma das grandes vantagens dos hidrogéis é o fato de não necessitarem de solventes orgânicos, pois estes podem ser preparados à base de solvente aquoso a temperatura ambiente (DRESSLER, 2008; HORN, 2008). A sensibilidade às variações de pH é outro fator importante, pois podem ser preparados hidrogéis em diferentes valores de pH, como: ácidos (quitosana), básicos (carbopol) e neutros (aristoflex).

Nos hidrogéis de quitosana, obtidos por meio da solubilização do biopolímero com agitação em meio aquoso ácido, interações secundárias são estabelecidas entre as cadeias do polímero. Este método, que é considerado o mais simples para preparar um hidrogel de quitosana, determina a formação de géis caracterizados por ausência de resistência mecânica e sensibilidade a variações do pH e da temperatura (AOUADA, 2009; DRESSLER, 2008).

Em decorrência dessas limitações, os hidrogéis de quitosana estão sendo cada vez mais estudados em busca de características diferenciadas devido as suas inúmeras vantagens tecnológicas e ambientais.

2.4 CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS

Dependendo do tipo de aplicação e propriedade em estudo, diferentes técnicas podem ser utilizadas para caracterizar o hidrogel em estudo. As análises organolépticas avaliam a qualidade do preparo do sistema e possíveis danos que ocorrem devido às alterações climáticas. Avaliar o poder umectante e pH também são essenciais devido à aplicação na área cosmética e farmacêutica que têm aumentado com o passar do tempo (RODRIGUES, 2006).

Segundo a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ensaios de estabilidade são fundamentais para avaliar a durabilidade do sistema proposto e suas condições de armazenamento (BRASIL, 2004). A Viscosimetria investiga propriedades, comportamento e estabilidade do sistema em função do tempo e é um parâmetro determinante para a caracterização da aplicabilidade do produto (OLIVEIRA, 2009).

2.4.1 Caracterização de Hidrogéis por Viscosimetria

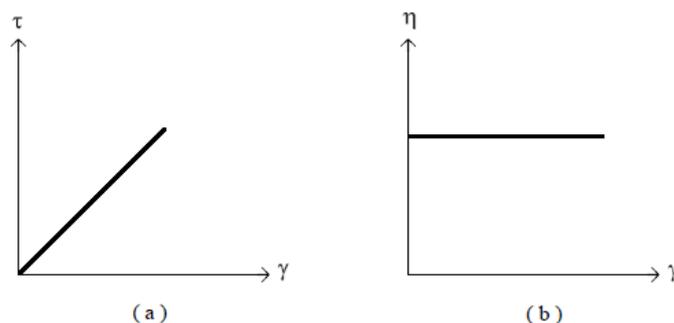
A viscosidade é uma resistência ao fluxo causada pela fricção interna de um fluido, a qual se torna aparente pela existência de movimento entre diferentes camadas do fluido (LUCAS *et al*, 2001). Através da medida de viscosidade é possível investigar as propriedades e o comportamento mecânico de diversos fluidos que sofrem deformação ou escoamento, devida à ação de uma tensão externa. A força necessária para provocar esse movimento recebe o nome de cisalhamento e, quanto maior for a viscosidade do fluido, maior será a força de cisalhamento (MONTEIRO, 2004). A viscosidade pode ser definida através da equação abaixo:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma}$$

onde η é a viscosidade, τ é a tensão de cisalhamento e γ é a taxa de cisalhamento.

Ao relacionar-se a tensão de cisalhamento com a taxa de cisalhamento é possível definir o tipo de fluido em movimento. A taxa de cisalhamento é a variação da deformação com o tempo provocada pela força aplicada a uma área da interface entre a superfície móvel e o líquido e a tensão de cisalhamento é a força por unidade de área requerida para produzir a ação do cisalhamento (MONTEIRO, 2004). Para viscosidades que são independentes da velocidade de cisalhamento e das condições de deformação o fluido é chamado de Newtoniano, onde a relação de viscosidade e cisalhamento origina uma reta de valor constante (**Figura 3**) (DRESSLER, 2008; MONTEIRO, 2004).

Figura 3: Gráficos representativos do comportamento viscosimétrico de fluidos *Newtonianos*, onde (a) representa a relação linear entre tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento e (b) representa a relação entre viscosidade e taxa de cisalhamento.

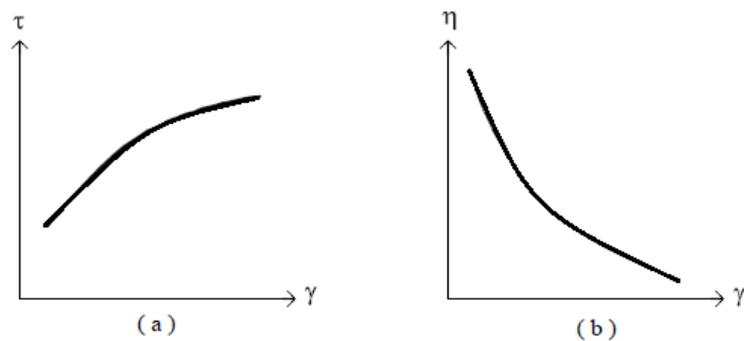


Fonte: DRESSLER, 2008.

Entretanto, para fluidos não-Newtonianos a relação entre taxa de cisalhamento e tensão de cisalhamento não possui caráter linear, onde a viscosidade varia com a velocidade e a tensão de cisalhamento. Dentro da categoria de não-Newtonianos, os fluidos podem classificar-se de acordo com o tipo de escoamento que apresentam quando submetidos a uma determinada força externa, como (DRESSLER, 2008):

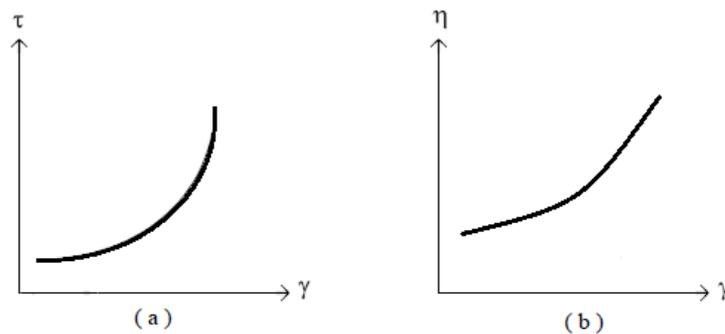
- Pseudoplásticos: onde a viscosidade diminui com a taxa de cisalhamento (**Figura 4**);
- Dilatantes: onde a viscosidade aumenta com a taxa de cisalhamento (**Figura 5**);
- Plásticos: o fluido se comporta como sólido sob condições estáticas (**Figura 6**).

Figura 4: Representação gráfica do comportamento viscosimétrico de fluidos *não-Newtonianos pseudoplásticos*, onde em (a) a tensão de cisalhamento aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento e em (b) a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento.



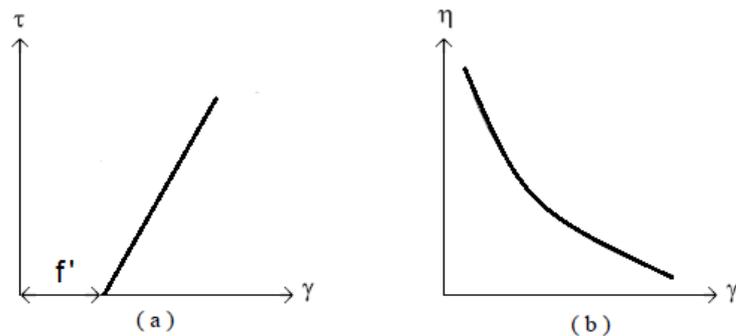
Fonte: DRESSLER, 2008.

Figura 5: Representação gráfica do comportamento viscosimétrico de fluidos *não-Newtonianos dilatantes*, onde em (a) a tensão de cisalhamento e em (b) a viscosidade aumentam exponencialmente com o aumento da taxa de cisalhamento.



Fonte: DRESSLER, 2008.

Figura 6: Representação gráfica do comportamento viscosimétrico de fluidos *não-Newtonianos plásticos*, onde em (a) ocorre à aplicação de tensão antes que qualquer fluxo seja induzido (f') e em (b) a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento.



Fonte: DRESSLER, 2008.

As características viscosimétricas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação e aplicação de hidrogéis, pois cada tipo de produto deve apresentar um comportamento viscosimétrico adequado à sua respectiva aplicação. O comportamento reológico de um hidrogel pode ser influenciado pelo tipo de polímero que é empregado, influenciando também sua estabilidade física e seu comportamento quando na aplicação desejada (LEONARDI *et al*, 2005).

Por este motivo, é importante avaliar a estabilidade e o comportamento reológico dos hidrogéis desenvolvidos a fim de se caracterizar os sistemas para suas possíveis aplicações comerciais.

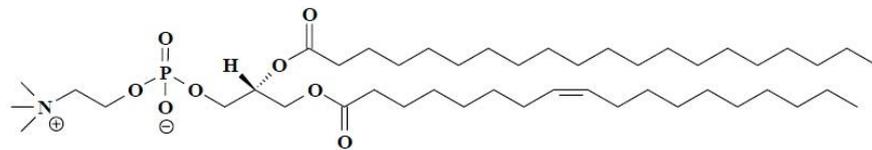
2.5 LIPOSSOMAS

Lipossomas são estruturas coloidais constituídas de um núcleo interno aquoso e uma membrana formada pela autoassociação de moléculas fosfolipídicas em bicamadas, podendo conter uma única bicamada lipídica (unilamelar) ou bicamadas múltiplas em torno do compartimento aquoso interno (multilamelar). Em 1965, foram descobertos por Alec Bangham e colaboradores quando produziram fosfolipídios em solução formando estruturas em bicamadas fechadas e, desde então, os lipossomas vem sendo muito utilizados (MERTINS, 2008; MICHELETTO, 2010).

Os lipídios são moléculas anfifílicas, isto é, moléculas formadas por longas cadeias apolares ligadas a uma extremidade polar, e constituem as lamelas dos lipossomas. A

composição lipídica do lipossoma irá depender do fosfolipídio que a constitui. Fosfolipídios são moléculas que apresentam uma ou duas cadeias hidrocarbonadas apolares ligadas a uma extremidade polar contendo um grupamento fosfato. Um dos fosfolipídios mais utilizados no preparo de lipossomas é a fosfatidilcolina, que representa o principal constituinte estrutural da maioria das membranas biológicas (CHORILLI *et al*, 2007). A fosfatidilcolina é um fosfolipídio zwitteriônico, isto é, neutro, devido à carga negativa do grupo fosfato e a carga positiva do grupo colina (MERTINS, 2008).

Figura 7: Estrutura molecular da fosfatidilcolina.



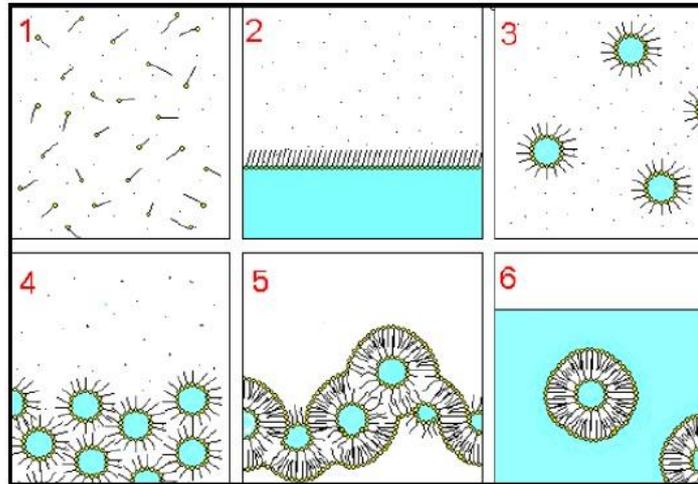
Fonte: MICHELETTO, 2010.

Por conta das suas características biocompatíveis e biodegradáveis, a fosfatidilcolina tem sido uma das grandes vantagens para seu uso nas indústrias cosméticas, médicas e farmacêuticas e para sua versatilidade em pesquisas científicas.

São inúmeras as metodologias para o preparo de lipossomas que levam a formação de diferentes vesículas em relação ao seu tamanho, estrutura, estabilidade, número de lamelas, capacidade de encapsulamento, tempo de retenção das substâncias, etc (MERTINS, 2008).

No presente trabalho, os lipossomas foram preparados pelo método da evaporação por fase reversa. Neste método, o fosfolipídio é dissolvido em um solvente orgânico e uma solução aquosa é adicionada formando duas fases não miscíveis. O sistema é submetido ao ultrassom, formando uma emulsão de micelas reversas água /óleo. Em seguida, a emulsão é levada a um evaporador rotatório e submetida à evaporação do solvente orgânico, assim as micelas reversas concentram e suas membranas rompem, formando um organogel. Os lipossomas são formados sob agitação pela adição de solução aquosa através da autoassociação dos fosfolipídios em duplas camadas. A **Figura 8** representa a metodologia descrita acima (MERTINS, 2008).

Figura 8: Esquema representativo do método de evaporação em fase reversa para o preparo dos lipossomas.



Fonte: MERTINS, 2008.

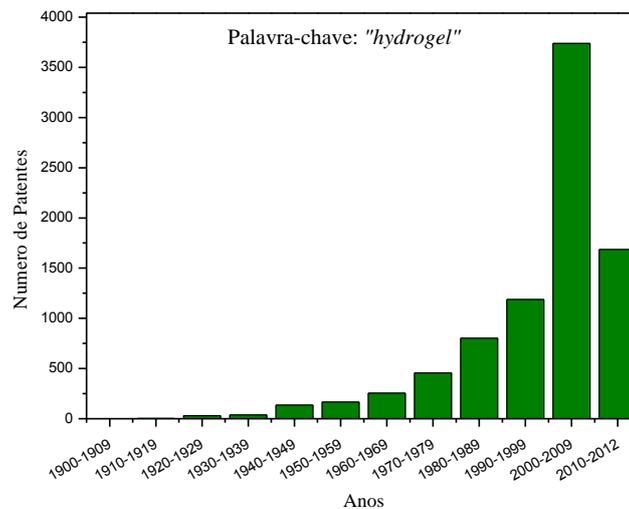
Devido a sua capacidade de encapsulamento tanto de compostos hidrofílicos no seu núcleo aquoso quanto de compostos lipofílicos nas bicamadas lipídicas, os lipossomas tem sido aplicados em diversas áreas. Um dos seus principais usos é no encapsulamento de fármacos e princípios ativos. Sua estabilidade tem sido estudada (MERTINS, 2008; MICHELETTO, 2010) para usos na medicina e farmácia, principalmente, e irá depender da sua composição e do meio em que se encontram.

A natureza líquida dos lipossomas é sua principal limitação e, por conta disso, estes têm sido incorporados em veículos mais adequados, como hidrogéis, que possuam maior viscosidade, maior tempo de retenção dos ativos e asseguram a preservação da estrutura lipossômica (HOSNY, 2010; TSITSILIANIS, 2010). Em adição, os hidrogéis no qual são incorporados os lipossomas possuem uma liberação constante e mais prolongada das substâncias encapsuladas (HOSNY, 2010).

3 SITUAÇÃO ATUAL

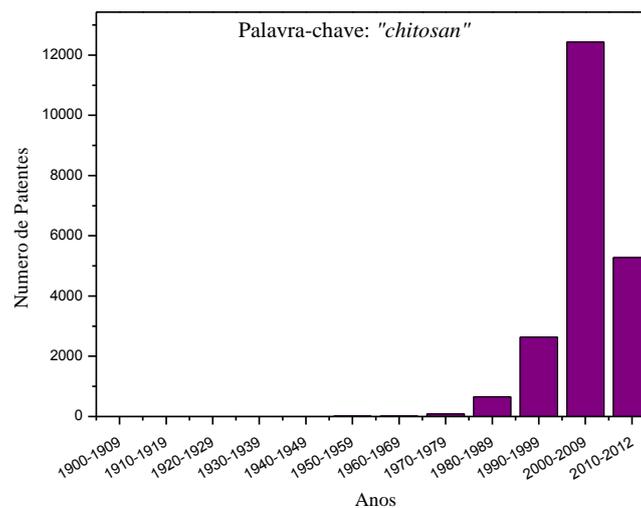
As figuras abaixo mostram o número de patentes registradas desde o início do século XX até os dias atuais. Estes dados foram compilados utilizando a base de dados *SciFinder* com as palavras-chave descritas nas **Figuras 9, 10 e 11**.

Figura 9: Número de patentes encontradas por década utilizando a palavra-chave “hydrogel”.



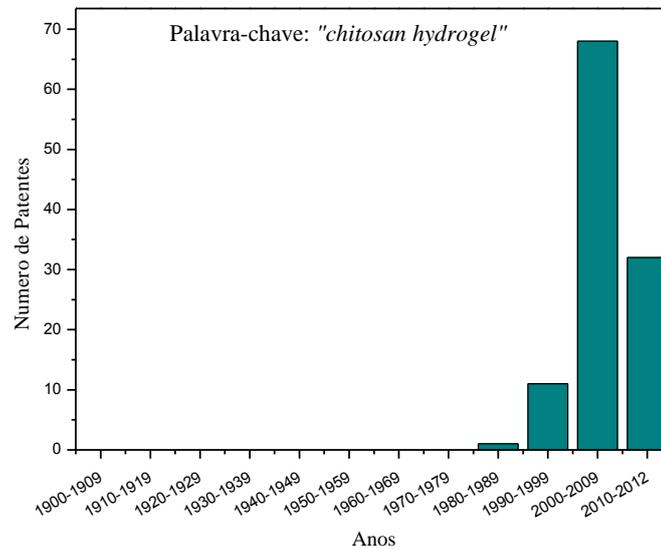
Fonte: *SciFinder*.

Figura 10: Número de patentes por décadas utilizando a palavra-chave “chitosan”.



Fonte: *SciFinder*.

Figura 11: Número de patentes por década utilizando a palavra-chave “*chitosan hydrogel*”.



Fonte: *SciFinder*.

Como pode ser observado na **Figura 9**, hidrogéis são utilizados desde o início do século XX e seu desenvolvimento cresceu significativamente ao longo das décadas seguintes. No período compreendido entre 2000 à 2009, foram registradas 3738 patentes o que praticamente triplicou quando comparado ao período entre 1990 e 1999.

Por outro lado, as primeiras patentes utilizando a palavra-chave “*chitosan*” foram registradas na década de 50, porém esta ultrapassou o número de patentes registradas com o termo “*hydrogel*” a partir de 1990. Esse aumento significativo de trabalhos utilizando a quitosana pode ser explicado pela necessidade de criação de metodologias alternativas para a criação de novos materiais e o crescente interesse pelo desenvolvimento sustentável. Esse movimento tem exigido flexibilidade e transparência das empresas, acarretando em mudanças nas tecnologias desenvolvidas até então.

Já na **Figura 11**, observa-se um número menos significativo de patentes ao utilizar-se a palavra chave “*chitosan hydrogel*”. Isto pode ser devido a pouca quantidade de patentes que existem utilizando a quitosana, pois estas começaram a surgir na década de 70.

A maioria dos autores que utilizam a quitosana no preparo do seu material tem interesse nas características biodegradáveis e biocompatíveis deste polímero. No caso do uso de hidrogéis, sua principal aplicação tem sido na área médica e farmacêutica, com alguma aplicação também em agricultura.

A primeira patente com o termo “*chitosan hydrogel*” foi registrada em 1984 objetivando o desenvolvimento de uma membrana polimérica de hidrogel utilizando quitosana e colágeno, como polímeros catiônicos; e queratina, como uma proteína aniônica, para fins de se obter um curativo biodegradável para a regeneração de tecidos queimados ou feridas abertas.

Nair *et al* (2011) utilizaram a quitosana e o ácido hialurônico para produzir um hidrogel que tenha características biodegradáveis, biocompatíveis, antibacterianas, boa adesão celular e atoxicidade para aplicação na área de engenharia de tecidos, como um material de suporte para a encapsulação. Chen e colaboradores (2008) também utilizaram quitosana e ácido hialurônico para fins da área médica com o desenvolvimento de um sistema hidrogel injetável como suporte de células *in vitro*.

Cheng *et al* (2012) desenvolveram um hidrogel para uso como carreador de fármacos utilizando *N,O*-carboximetil quitosana e alginato de sódio devido a sua boa biocompatibilidade e citotoxicidade. Outros autores (2010) usam ainda polieletrólitos complexos de quitosana com carboximetilcelulose, alginato de sódio e carbopol para desenvolver um hidrogel para uso como carreadores de fármacos, neste caso, o diltiazem clorídrico. Hosseinzadeh (2012) estudou a interação de um hidrogel de quitosana com poli(ácido acrílico) em diferentes pHs para avaliar sua capacidade na liberação de anfetaminas.

Copolímeros biodegradáveis de quitosana enxertada com poli(lactida) usando o *N,N*-carbonildiimidazol como agente acoplador foram desenvolvidos por Li *et al* (2011) para a liberação da TP5, a timopentina, que é conhecida por sua atividade imunológica. Inúmeros métodos são utilizados para a remoção de metais pesados de águas residuais. Por esta razão, Krušić *et al* (2010) sintetizaram um hidrogel composto de quitosana, ácido itacônico e ácido metacrílico para a remoção de íons Cd^{2+} de soluções aquosas, onde estudaram a influencia do pH, a dosagem absorvida e a concentração de íons Cd^{2+} .

4 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é propor o desenvolvimento de um hidrogel de quitosana em caráter competitivo que possa substituir os hidrogéis comerciais comumente empregados. Para tal, os mesmos serão investigados quanto às características físico-químicas, tais como viscosidade, pH e estabilidade. Ao final deste trabalho será realizada uma análise da viabilidade técnica-econômica-ambiental do hidrogel proposto e uma comparação com os hidrogéis já disponíveis no mercado.

5 PROPOSTA TECNOLÓGICA

Com o aumento do desenvolvimento sustentável, os recursos naturais têm sido amplamente utilizados pelas empresas a fim de se manter um maior equilíbrio entre o meio ambiente, desenvolvimento e tecnologia. A sustentabilidade é um conceito que nem sempre visa um favorecimento econômico, porém a grande maioria dos projetos desenvolvidos tem focado em matérias-primas renováveis e em busca de uma sintonia entre a viabilidade econômica, ambiental e tecnológica (VROMAN, *et al*, 2009). Por conta disso, o presente trabalho propõe uma metodologia com uma visão sustentável e que utiliza uma matéria-prima extremamente barata e abundante derivada de fontes biodegradáveis para a implementação de um produto no mercado atual.

Hidrogéis possuem uma vasta aplicação em diversas áreas. Na presente proposta, dois hidrogéis utilizados comercialmente nas áreas de medicina e farmácia, como veículos para o uso direto ou para a incorporação de ativos e fármacos, foram utilizados como padrão de referência para as análises realizadas no hidrogel de quitosana proposto. Estes hidrogéis são preparados à base de Aristoflex[®], que possui em sua composição o polímero sintético de ácido sulfônico acriloldimetiltaurato e vinilpirrolidona, e o carbopol, composto pelo ácido poliacrílico, comercialmente conhecido na forma gel como Carbogel[®]. Ambos possuem boas propriedades reológicas e estabilidade, sendo utilizados na medicina, cosmetologia, farmácia e agricultura.

Por se tratarem de polímeros sintéticos, nem sempre possuem uma boa compatibilidade com o meio de interesse, apresentando uma desvantagem: não são biodegradáveis, o que dificulta sua aplicação como biomaterial para ser reabsorvido pela pele.

O hidrogel proposto neste trabalho utiliza a quitosana, um polímero proveniente de fonte natural, biodegradável, biocompatível e atóxico. A quitosana é obtida a partir da desacetilação da quitina, o segundo biopolímero mais abundante do planeta que perde apenas para a celulose e, por conta da desacetilação, adota as principais propriedades desse biopolímero que são a biodegradabilidade, a biocompatibilidade e atoxicidade. Uma das principais aplicações da quitosana é na área de biomateriais, onde, por possuir caráter catiônico, entra em contato com pele e cabelos (de caráter aniônico), conferindo propriedades de bioadesão. Para a solubilização da quitosana foi utilizado um tampão de ácido acético e acetato de sódio com pH 4,0, onde ocorre a protonação dos grupamentos amino da quitosana em soluções ácidas devido seu caráter básico.

Ao final do trabalho é proposto um escalonamento industrial da formulação a fim de avaliar sua possível introdução no mercado atual. Para tanto, foi realizado um estudo do custo das matérias-primas utilizadas no produto com diferentes fornecedores a fim de se adquirir um melhor custo-benefício. Por conta disso, é esperado se obter um produto final que possua viabilidade ambiental, econômica e tecnológica.

6 METODOLOGIA

6.1 MATERIAIS

No desenvolvimento deste trabalho foram utilizadas as seguintes matérias-primas para o preparo dos hidrogéis:

- Quitosana de média massa molar, Sigma Aldrich, Lote: 033 18 AJ;
- Aristoflex AVC QSP, Farmatec Manipulação, NR 29442;
- Acetato de Sódio, Fmaia, Lote: 35928;
- Ácido Acético Glacial, Fmaia, Lote: 40295;
- Nipagim M. (Metilparabeno); Farmaquímica, Lote: DL0211;
- Carbogel[®], Carbogel Indústria e Comércio, Lote: 11/0831;
- Lecitina de soja, Solae, Lote: E260000656;
- Acetato de Etila, Nuclear, Lote: 98071157;
- Acetona PA-ACS, Fmaia, Lote: 37368.

6.2 EQUIPAMENTOS

- Balança Analítica Shimadzu, Japão;
- Agitador Magnético Fisatom, Brasil;
- Centrífuga ALC, Itália;
- Viscosímetro Brookfield Viscometer, modelo DV-II + Pro, Estados Unidos;
- Medidor de pH Digimet, Brasil;
- Brookhaven Instrument's Zeta Plus, Estados Unidos.

6.3 PREPARO DOS HIDROGÉIS

6.3.1 Hidrogel de Quitosana

Foram pesadas em um béquer 1,5 g de quitosana e 0,15 g de conservante (metilparabeno), os quais foram solubilizados em tampão acetato de sódio/ácido acético (LIONZO, 2011) (pH = 3,98) mediante agitação magnética por 48 horas até completa dissolução dos componentes. Em seguida, o hidrogel foi submetido à centrifugação por 30 minutos a 2500 rpm para a remoção de partículas não-dispersas (precipitado). O hidrogel foi

armazenado em um local livre de luz e as primeiras análises foram realizadas após 24 horas (BRASIL, 2004).

6.3.2 Hidrogel de Aristoflex

Foram pesados 0,3 g do polímero do ácido sulfônico acriloldimetilaurato e vinilpirrolidona, conhecido como aristoflex, que juntamente com 0,03 g do conservante (metilparabeno) foram dispersos em 100 mL água destilada com agitação constante durante 2 dias até completa dissolução. Em seguida, este foi armazenado em um local livre de luz e as primeiras análises somente foram realizadas no dia posterior. Este hidrogel foi desenvolvido para ser utilizado como padrão de referência neste trabalho.

6.4 PREPARO DOS LIPOSSOMAS

Para o preparo dos lipossomas, foi necessária a prévia purificação da lecitina de soja bruta pelo método de extração. Este método tem como objetivo a remoção dos ácidos graxos da lecitina de soja bruta para a obtenção da fosfatidilcolina purificada (MERTINS, 2008).

Para a purificação foram pesadas 10 g de lecitina de soja bruta, as quais foram dissolvidas em 100 mL de acetato de etila. Em seguida, foram adicionados 10 mL de água destilada, sob frequente agitação, onde ocorre a formação de duas fases. A fase superior (sobrenadante) foi separada e descartada. A fase inferior foi dispersa em 50 mL de acetona formando aglomerados. Estes aglomerados foram triturados com o auxílio de um bastão de vidro e colocados sob agitação durante 30 minutos. Em seguida, a acetona foi separada por decantação e o processo foi repetido mais duas vezes. O precipitado foi filtrado sob vácuo e seco em um dessecador durante alguns dias.

Os lipossomas foram preparados pelo método da evaporação por fase reversa. Em um balão de fundo redondo, 60 mg da fosfatidilcolina purificada foram adicionados juntamente com 10 mL de acetato de etila até sua completa dissolução. A seguir, 200 µL de água destilada foram adicionados e o sistema foi submetido ao ultrassom por 2 minutos, fornecendo dispersões opalescentes e homogêneas de micelas reversas. Com o auxílio de um evaporador rotatório, o solvente orgânico foi evaporado sob vácuo durante 25 minutos, formando um organogel que foi revertido em lipossomas pela adição de 5 mL de água com agitação manual (MERTINS, 2008).

O diâmetro dos lipossomas foi determinado através de espalhamento de luz dinâmico, em triplicata, onde a média dos diâmetros encontrada foi de $658,1 \pm 22,5$ nm, tendo sido utilizado o método dos cumulantes.

6.5 CARACTERIZAÇÃO DO HIDROGEL

Avaliação do pH, medidas viscosimétricas, poder umectante e análises organolépticas foram realizados a fim de se caracterizar o hidrogel de quitosana proposto. O hidrogel de aristoflex e o Carbogel também foram caracterizados como padrão de referência nas mesmas análises.

6.5.1 Avaliação do pH

A determinação do pH dos hidrogéis preparados foi realizada a temperatura ambiente. O objetivo foi avaliar a estabilidade do pH dos sistemas, visto que a maior aplicação de hidrogéis poliméricos fabricados na indústria são nas áreas cosmética e farmacêutica.

6.5.2 Viscosimetria

As medidas viscosimétricas foram realizadas no equipamento Viscometer Brookfield DVII+Pro, utilizando-se o *spindle* SC4-34 com rampas de variação de velocidade, durante 5 semanas. Os dados foram capturados pelo *software* RHEOCALC32. O *spindle* foi escolhido com base nas orientações do manual de uso do equipamento, onde está indicado que *spindles* cilíndricos são os mais apropriados para amostras de maior viscosidade.

Os parâmetros utilizados nas análises, como velocidade, torque e tempo de rotação foram determinados a partir de ensaios preliminares. O método escolhido para a determinação da viscosidade dos hidrogéis consiste em um aumento de velocidade de 5 rpm a cada 30 segundos, iniciando-se em 10 rpm, realizando 25 medidas no total. Os resultados foram expressos em curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento.

6.5.3 Avaliação do Poder Umectante

A retenção de água confere aos hidrogéis a propriedade de serem hidratantes retardando o envelhecimento cutâneo quando aplicados nas áreas farmacêutica e cosmética.

Para a realização da análise, 3 g dos hidrogéis (quitosana, aristoflex e Carbogel) foram pesadas e armazenadas em um frasco (sem vedação) e, em seguida, as amostras foram estocadas em um dessecador saturado com água. Esta avaliação tem como objetivo observar a perda de massa dos hidrogéis ao longo das 5 semanas de análise. As medidas foram realizadas em triplicata e os resultados são expressos em porcentagem referentes à perda de massa de cada hidrogel (OLIVEIRA, 2009).

6.5.4 Análises Organolépticas

As análises organolépticas envolvem avaliação de cor, odor e aspecto do sistema proposto através de análises visuais, sensoriais e olfativas. Constitui-se de uma análise bastante acessível que permite avaliar a qualidade do preparo de um sistema e possíveis danificações que podem ocorrer com o tempo ou com mudanças ocasionadas pelas condições de armazenagem (OLIVEIRA, 2009).

Além das vantagens já citadas, é uma análise que possui um baixo custo e de rápida duração, podendo funcionar como um indicativo de que o sistema está bem elaborado e em estado adequado de conservação.

6.6 ENSAIOS DE ESTABILIDADE

Os ensaios de estabilidade foram realizados para indicar as melhores condições de armazenamento para os hidrogéis desenvolvidos (BRASIL, 2004). A metodologia se baseia na transferência de 20 mL de cada hidrogel desenvolvido (quitosana e aristoflex) para cubetas com tampas de boa vedação. Estas cubetas foram armazenadas em quatro sistemas diferentes no período de 10 dias para avaliação da estabilidade. Estes sistemas são:

- Sistema A: Estufa a 25 °C;
- Sistema B: Estufa a 45 °C;
- Sistema C: Geladeira (5 °C);
- Sistema D: Freezer (-5 °C).

Análises de viscosidade, pH e medidas organolépticas foram realizadas a fim de se avaliar a estabilidade dos hidrogéis nos diferentes sistemas estudados. As medidas iniciais, denominadas de t_0 , foram realizadas um dia antes dos hidrogéis serem submetidos aos diferentes sistemas. Um dia após estes serem retirados dos respectivos sistemas, foram

realizadas novamente as medidas de pH, viscosidade e organolépticas para avaliação e comparação dos resultados. Essas medidas foram denominadas de t_{10} (BONTORIM, 2009).

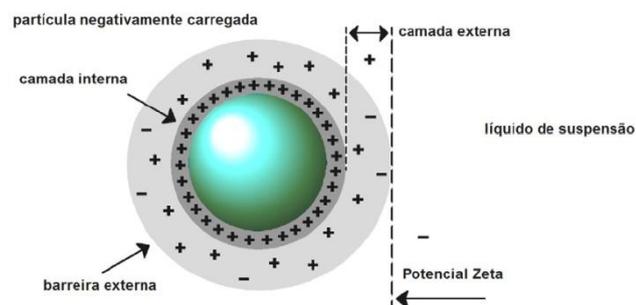
6.7 INCORPORAÇÃO DOS LIPOSSOMAS

Os lipossomas foram incorporados nos hidrogéis de quitosana e aristoflex um dia após seu preparo. Foram adicionados, sob agitação magnética, 5% (v/v) de lipossomas em cada hidrogel. Os hidrogéis com lipossomas permaneceram sob agitação por 24 horas e, após esse período, foram mantidos por 24 horas em repouso. As análises de potencial zeta e viscosidade foram realizadas a temperatura ambiente ($\pm 25^\circ\text{C}$).

6.7.1 Potencial Zeta

Em partículas suspensas em um líquido, a presença de uma carga superficial afeta a distribuição de íons que estão na interface entre a superfície da partícula e o líquido de suspensão, acarretando um acúmulo de íons de carga oposta nas proximidades da superfície da partícula. O potencial zeta é a diferença de potencial existente entre o meio de dispersão e a superfície da partícula e a sua determinação permite uma avaliação da estabilidade das partículas em suspensão (MERTINS, 2008; MICHELETTO, 2010).

Figura 12: Esquema representativo da distribuição de íons de uma partícula esférica negativamente carregada dispersa em um líquido.



Fonte: MICHELETTO, 2010.

Valores de potencial zeta altamente negativos ou altamente positivos indicam que as cargas irão se repelir mutuamente, não ocorrendo agregação. Entretanto valores muito

próximos a zero indicam a ausência de carga superficial, não existindo forças para evitar a agregação, acarretando uma instabilidade do sistema (MERTINS, 2008; MICHELETTO, 2010). Sendo assim, as suspensões devem apresentar valores maiores que +30 mV ou menores que -30 mV para que o sistema atinja a estabilidade (MERTINS, 2008).

Estudos realizados (MERTINS, 2008; LIONZO, 2011) utilizando lipossomas e quitosana mostraram uma boa interação entre ambos devido às cargas negativas dos lipossomas e as cargas positivas referentes à quitosana. Desta forma, o presente trabalho analisa as interações eletrostáticas formadas entre os lipossomas e os polímeros de quitosana e aristoflex utilizados no preparo dos hidrogéis, bem como a estabilidade referente a cada sistema.

No experimento de potencial zeta, 4 gotas de amostra foram diluídas em 5 mL de água ultrapura a fim de evitar a presença de interferentes, como pó e agregados indesejados. As amostras analisadas foram: lipossomas, hidrogel de quitosana, hidrogel de quitosana com lipossomas, hidrogel de aristoflex e hidrogel de aristoflex com lipossomas.

As medidas foram realizadas no equipamento Brookhaven Instrument's Zeta Plus e com o software Brookhaven *Zeta* PALS a temperatura ambiente ($\pm 25^{\circ}\text{C}$).

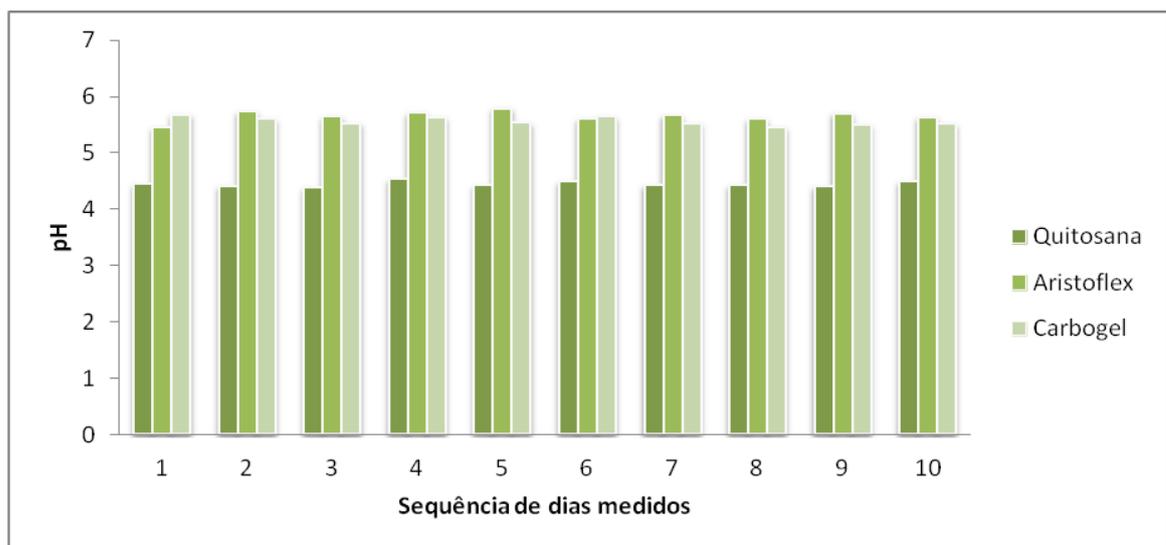
7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

7.1 CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS

7.1.1 Avaliação do pH

A determinação do pH dos três hidrogéis foi efetuada duas vezes por semana durante um período de 5 semanas. A figura abaixo expressa os resultados referentes às 10 leituras realizadas para cada um dos três hidrogéis.

Figura 13: Valores de pH nos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel estudados ao longo de 5 semanas.



Com base na **Figura 13**, pode-se observar que as medidas de pH não sofreram alteração significativa durante o período de análise que foi de 5 semanas. Sendo assim, é possível constatar que o pH dos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel mantiveram-se praticamente inalterado durante o período de avaliação. Na **Tabela 2** estão expressas as médias do valor de pH de cada hidrogel durante o período total de análise.

Como é possível observar, os valores de pH para os hidrogéis de quitosana são inferiores aos valores dos hidrogéis de aristoflex e Carbogel. Isto ocorre porque a solubilização da quitosana é realizada em tampão contendo ácido acético, conferindo um valor mais baixo de pH para este hidrogel em comparação com os demais. Porém, este valor de pH medido para a quitosana é compatível com o pH da pele que varia de 4,0 a 6,0

(DRESSLER, 2008; OLIVEIRA, 2009). Sendo assim, este hidrogel apresenta potencial para aplicação na indústria cosmética em produtos para pele, rosto e cabelo.

Tabela 2: Valores médios de pH obtidos para os hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel ao longo de 5 semanas.

Hidrogel	pH
<i>Quitosana</i>	4,44±0,04
<i>Aristoflex</i>	5,65±0,09
<i>Carbogel</i>	5,55±0,07

7.1.2 Viscosimetria

O comportamento reológico dos hidrogéis estudados consistiu na determinação da viscosidade aparente em função da variação da taxa de cisalhamento. As análises foram realizadas nas semanas 1, 3 e 5 em temperatura ambiente ($\pm 25^{\circ}\text{C}$).

Figura 14: Comportamento do hidrogel de quitosana ao longo de 5 semanas.

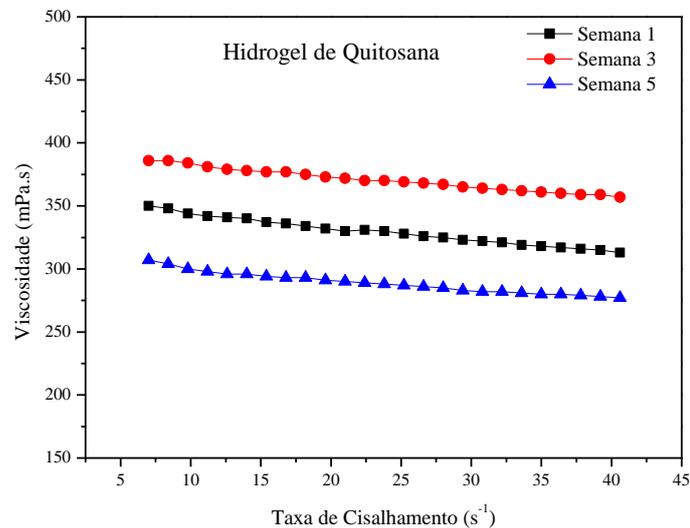


Figura 15: Comportamento do hidrogel de aristoflex ao longo de 5 semanas.

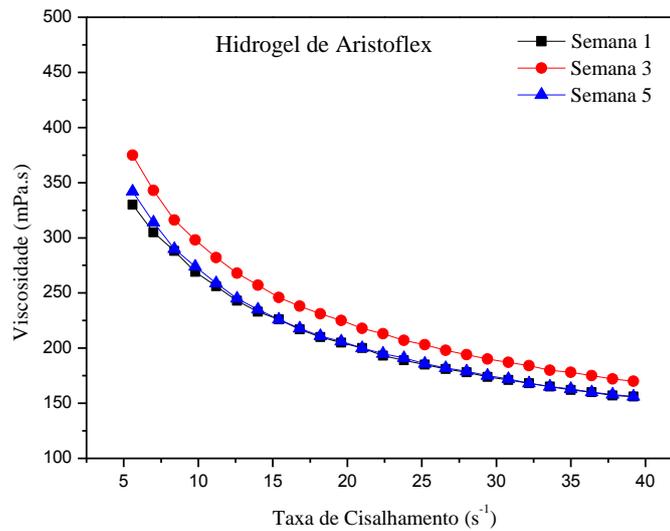
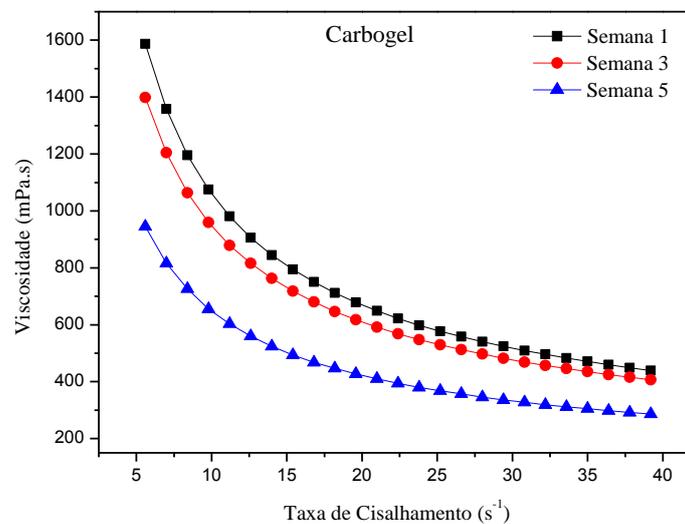


Figura 16: Comportamento do Carbogel ao longo de 5 semanas.



Os resultados de viscosidade demonstram que os três hidrogéis estudados possuem comportamento de fluidos não-Newtonianos pseudoplásticos. Em hidrogéis, o comportamento não-Newtoniano e pseudoplástico é esperado (LIONZO, 2011; DRESSLER, 2008) tendo em vista que a taxa de cisalhamento é aumentada à medida que a velocidade de rotação do *spindle* aumenta, acarretando uma viscosidade de fluxo menor que a viscosidade de repouso (inicial). Isto ocorre devido ao fato de que, em uma situação na qual o hidrogel está em repouso, as cadeias poliméricas se encontram em um estado bastante desorganizado na forma

de um novelo, o que torna o sistema mais resistente contra o fluxo, ou seja, possui maior viscosidade. Entretanto, à medida que o hidrogel é submetido ao cisalhamento, as cadeias poliméricas se orientam na direção do fluxo fazendo com que o movimento relativo entre as cadeias se torne menos resistente, acarretando em uma redução da viscosidade do sistema. Por conta disso, já era esperado se obter gráficos onde a viscosidade inicial fosse maior que a viscosidade final devido aos incrementos de velocidade realizados a cada medida.

A **Figura 14** mostra que o hidrogel de quitosana apresentou uma variação mínima na sua viscosidade conforme a taxa de cisalhamento aumentava nas semanas 1, 3 e 5. Segundo a **Figura 15**, o hidrogel de aristoflex possui um declínio um pouco maior na sua viscosidade, variando de aproximadamente 200 mPa.s entre a primeira e a última medida. O Carbogel tem a sua viscosidade bastante reduzida com o aumento da taxa de cisalhamento e esta não é estável ao longo das semanas, apresentando variações, como também pode ser observado na **Figura 17**. Uma possível explicação para os resultados obtidos se deve pelo desenovelamento das cadeias poliméricas em solução. O polímero do Carbogel possui estrutura mais linear, permitindo mais facilmente a orientação das cadeias. Os polímeros de aristoflex e da quitosana possuem suas estruturas mais enoveladas, acarretando em uma maior resistência ao fluxo quando o hidrogel é submetido ao cisalhamento. Esta maior dificuldade de movimento permite uma maior estabilidade destes hidrogéis nas medidas de viscosidade.

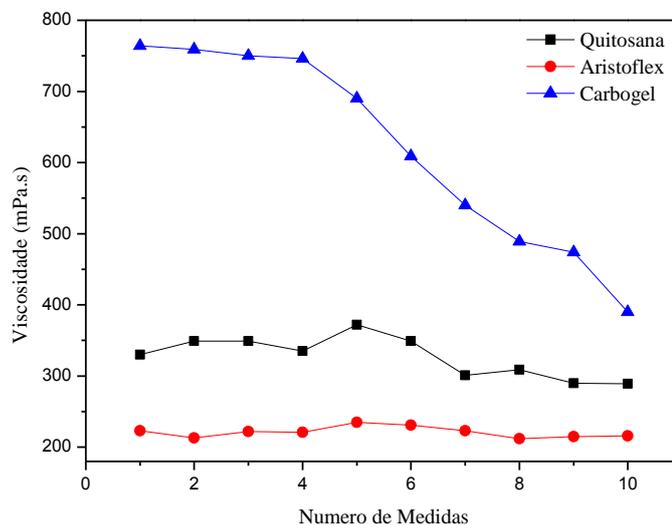
Têm-se como estabilidade o momento em que o hidrogel não apresenta mais variação significativa na sua viscosidade e esta se torna constante à medida que o tempo passa. A estabilidade da viscosidade está diretamente relacionada com a estabilidade do hidrogel em estudo (DRESSLER, 2008). Para isso, foram realizadas 2 medidas por semana ao longo de 5 semanas, a fim de se observar se a viscosidade dos hidrogéis permaneceram constantes ao longo do tempo.

De acordo com a **Figura 17**, pode-se observar que a viscosidade do Carbogel é estável ao longo das duas primeiras semanas, pois suas medidas não sofreram variação acentuada neste período. Porém, a partir da terceira semana de análise, suas medidas de viscosidade reduziram acentuadamente até a última medida na quinta semana. Visto isso, pode-se concluir que o Carbogel não possui estabilidade ao longo de 5 semanas, pois sua viscosidade não se mantém constante durante este período. O hidrogel de aristoflex não apresentou variação acentuada nas suas medidas de viscosidade durante o período de análise, sendo assim, este possui estabilidade frente à variação do tempo. Durante as duas primeiras semanas, o hidrogel contendo quitosana permaneceu estável, não havendo variação nas viscosidades medidas. Na terceira semana houve uma leve variação nas medidas, porém, na quarta semana o hidrogel

estabilizou novamente. Sendo assim, é possível afirmar que os hidrogéis de quitosana e aristoflex atingem a estabilidade ao longo de 5 semanas, o que não pode ser afirmado para o Carbogel. Este resultado é confirmado pelas estruturas das cadeias poliméricas de cada hidrogel, conforme foi dito anteriormente.

É possível concluir que os hidrogéis de quitosana e aristoflex possuem maior estabilidade frente à variação do tempo e ao aumento do cisalhamento quando comparados ao Carbogel.

Figura 17: Viscosidades médias dos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel ao longo das 5 semanas de análise.



7.1.3 Avaliação do Poder Umectante

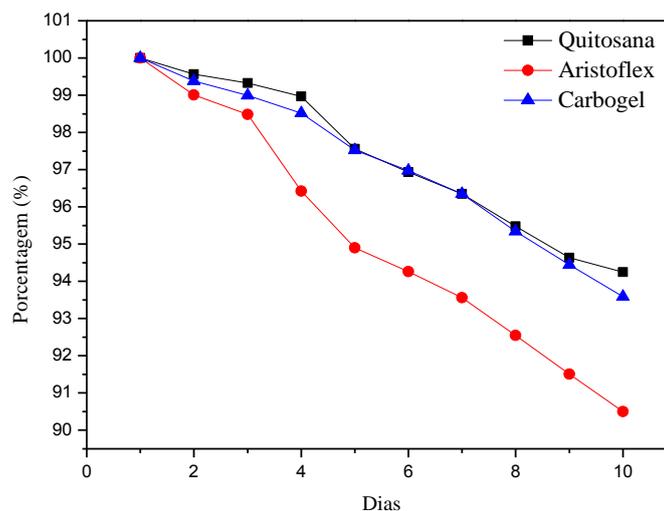
Foram realizadas 10 pesagens de cada hidrogel em triplicata duas vezes por semana. Na **Figura 18**, estão expressas as médias das pesagens de cada hidrogel ao longo das 5 semanas.

Como pode ser observado, os três hidrogéis sofreram perdas de massa ao longo das 5 semanas, o que já era esperado uma vez que estes foram preparados à base de água e tendem a evaporar ao longo do tempo. O hidrogel de quitosana teve uma perda de aproximadamente 6% de massa durante as 5 semanas de análise, assim como o Carbogel. Já hidrogel de aristoflex obteve uma perda maior de massa durante o mesmo período, de aproximadamente 10%.

Uma possível explicação está nas interações intermoleculares dos polímeros em solução. A quitosana possui muitos grupamentos polares (-OH e -NH₃⁺) ligados aos anéis acetais capazes de formar ligações de hidrogênio com moléculas de água. O polímero do Carbogel é constituído por unidades monoméricas de ácido acrílico, contendo em sua estrutura inúmeros grupos carboxílicos também capazes de interagir fortemente com as moléculas de água através de ligações de hidrogênio. Entretanto, o polímero do aristoflex, apesar de conter grupamentos polares, estes não se encontram tão desimpedidos para formar estas ligações devido sua estrutura quanto os demais.

Sendo assim, é observado que o hidrogel de quitosana possui um poder umectante semelhante ao do Carbogel e superior ao do hidrogel de aristoflex.

Figura 18: Perda de massa dos hidrogéis ao longo de 5 semanas.



7.1.4 Análises Organolépticas

As avaliações sensoriais foram realizadas de modo a observar a estabilidade dos hidrogéis ao longo de 5 semanas. Análises da coloração, odor e aspecto visual foram realizadas durante 5 semanas nos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel. Na tabela abaixo estão expressos os resultados obtidos e referentes às análises dos hidrogéis nas semanas 1, 3 e 5.

Tabela 3: Análises organolépticas dos hidrogéis de quitosana, aristoflex e Carbogel ao longo de 5 semanas.

	Semanas	Cor	Odor	Aspecto
<i>Quitosana</i>	1	Levemente amarelada	Característico +++	Translúcido
	3	Levemente amarelada	Característico +++	Translúcido
	5	Levemente amarelada	Característico +++	Translúcido
<i>Aristoflex</i>	1	Incolor	Inodoro +	Transparente
	3	Incolor	Inodoro +	Transparente
	5	Incolor	Inodoro +	Transparente
<i>Carbogel</i>	1	Incolor	Inodoro ++	Transparente
	3	Incolor	Inodoro ++	Transparente
	5	Incolor	Inodoro ++	Transparente

Pode-se observar que os três hidrogéis estudados apresentaram estabilidade quanto as suas propriedades organolépticas ao longo das 5 semanas. Não foram observadas variações na cor, odor ou aspecto visual indicando que os hidrogéis são estáveis durante este período.

É possível observar que o hidrogel de quitosana possui algumas características organolépticas diferenciadas em relação aos demais hidrogéis. Isto se deve pelo fato da quitosana se tratar de um polímero proveniente de fontes naturais que possui propriedades específicas como odor característico e coloração levemente amarelada, diferindo dos polímeros sintéticos. Contudo, estas características não impedem sua aplicação nas mais diversas áreas.

7.2 ENSAIOS DE ESTABILIDADE

O acompanhamento das medidas organolépticas, pH e viscosidade foram realizadas nos hidrogéis de quitosana e aristoflex submetidos aos diferentes sistemas propostos no trabalho: sistema A (25°C), sistema B (45°C), sistema C (5°C) e sistema D (-5°C).

As características organolépticas (cor, odor, aspecto visual) determinam os parâmetros de aceitação dos produtos pelo consumidor, isto é, essas análises são de fundamental importância e têm como objetivo avaliar possíveis alterações dessas propriedades sensoriais que podem ser indícios de instabilidade (BONTORIM, 2009).

A **Tabela 4** mostra as possíveis variações de cor, odor e aspecto que ocorreram nos hidrogéis quando estes foram submetidos aos diferentes sistemas.

Tabela 4: Análises organolépticas dos hidrogéis de quitosana e aristoflex após serem submetidos aos diferentes sistemas.

	Cor	Odor	Aspecto
Hidrogel Quitosana	Levemente amarelada	Característico +++	Homogêneo/ Translúcido
Sistema A - Quitosana	Levemente amarelada	Característico +++	Homogêneo/ Translúcido
Sistema B - Quitosana	Bastante amarelada	Característico ++	Filme seco
Sistema C - Quitosana	Levemente amarelada	Característico +	Homogêneo/ Translúcido
Sistema D - Quitosana	Levemente amarelada	Característico +	Homogêneo/ Translúcido
Hidrogel Aristoflex	Incolor	Inodoro +	Homogêneo/ Transparente
Sistema A – Aristoflex	Incolor	Inodoro +	Homogêneo/ Transparente
Sistema B – Aristoflex	Incolor	Inodoro +	Filme seco
Sistema C – Aristoflex	Incolor	Inodoro +	Homogêneo/ Transparente
Sistema D – Aristoflex	Incolor	Inodoro +	Homogêneo/ Transparente

Em relação à avaliação da estabilidade da cor, foi possível observar que todos hidrogéis de quitosana apresentaram uma coloração levemente amarelada, isto se deve ao fato do hidrogel ter sido elaborado a partir de um polímero natural possuindo algumas propriedades específicas, como já foi explicado anteriormente (*item 7.1.4*). Os hidrogéis de aristoflex também permaneceram com a mesma coloração após os 10 dias nos diferentes sistemas estudados. Desta maneira, observamos que a temperatura não interfere na coloração dos hidrogéis.

No entanto, ao se avaliar o odor, foi observado que os hidrogéis de quitosana armazenados durante 10 dias nas temperaturas de 5° e -5 °C tiveram o odor característico da quitosana reduzido, e na temperatura de 45°C levemente reduzido. Já o hidrogel de quitosana armazenado a 25°C manteve a mesma intensidade do odor da quitosana de referência, aquela que não foi submetida a nenhum sistema. O hidrogel de aristoflex não sofreu qualquer alteração perceptível no odor em comparação com o hidrogel de referência. Sendo assim, foi possível observar que a temperatura tem influência na intensidade do odor do hidrogel de quitosana, o que já não é observado no hidrogel de aristoflex.

O aspecto dos hidrogéis de quitosana e aristoflex não sofreu qualquer alteração nas temperaturas de 25°, 5° e -5°C. Entretanto, ambos hidrogéis quando submetidos ao sistema B, que possuía uma temperatura mais elevada (45 °C), não permaneceram no estado gel e, sim, como um filme fino e seco. Uma possível explicação para este resultado é o fato dos hidrogéis terem sido desenvolvidos a base de água e, desta forma, ao longo dos 10 dias de estocagem, a água presente nos hidrogéis pode ter sido evaporada restando apenas uma fina camada de um filme seco no fundo do béquer, como mostra a **Figura 20**.

Figura 19: Registros fotográficos dos hidrogéis de quitosana e aristoflex de referência (não submetidos aos sistemas com diferentes temperaturas).

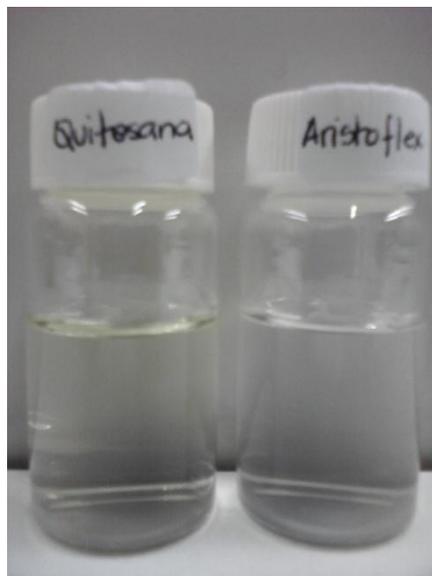


Figura 20: Registros fotográficos dos hidrogéis de quitosana e aristoflex depois de serem submetidos aos sistemas A e B.

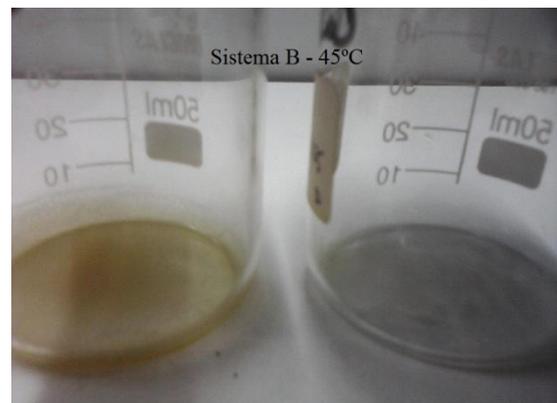
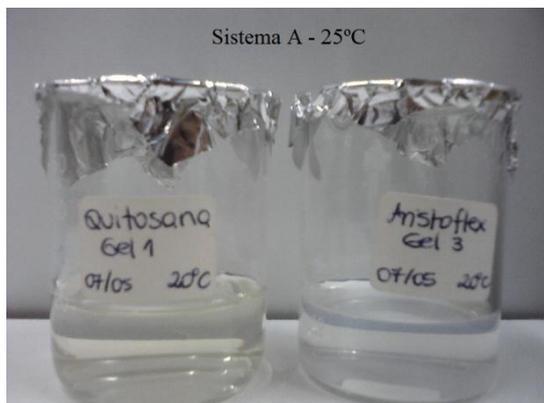
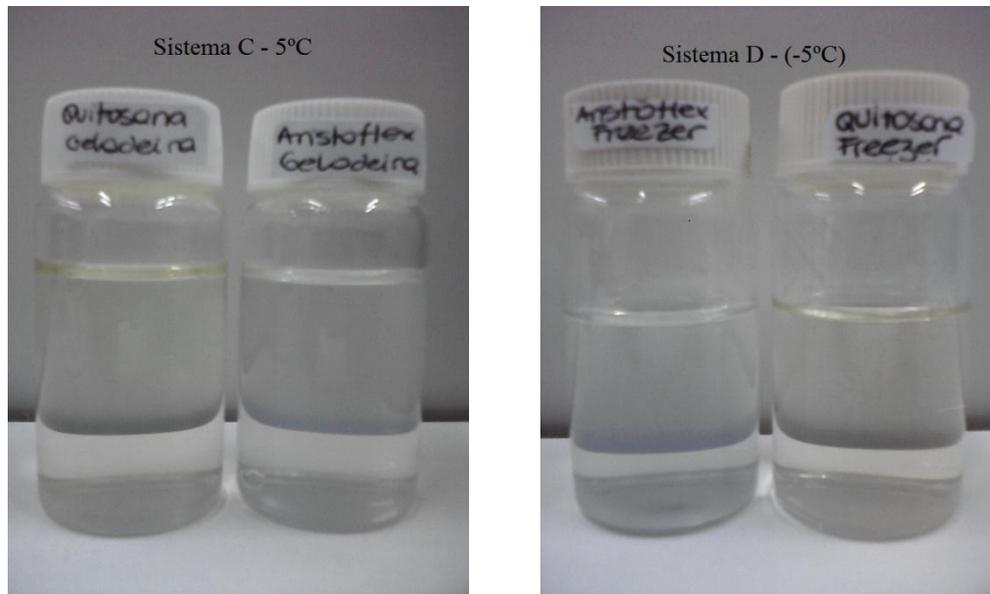


Figura 21: Registros fotográficos dos hidrogéis de quitosana e aristoflex depois de serem submetidos aos sistemas C e D.



As análises viscosimétricas e de pH são importantes para avaliar algumas alterações nos hidrogéis desenvolvidos que nem sempre são perceptíveis sensorialmente (análises organolépticas) (BONTORIM, 2009).

A fim de se investigar uma possível mudança de viscosidade, foram realizadas análises viscosimétricas nos hidrogéis de quitosana e aristoflex antes e depois de submetê-los aos diferentes sistemas para fins de comparação.

Figura 22: Medidas de viscosidade dos hidrogéis de quitosana e aristoflex, respectivamente, antes e depois dos hidrogéis serem submetidos ao Sistema A (25°C).

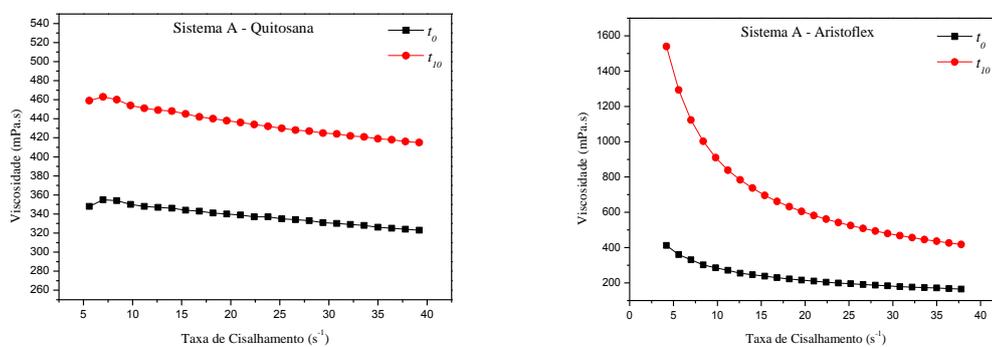


Figura 23: Medidas de viscosidade dos hidrogéis de quitosana e aristoflex, respectivamente, antes e depois dos hidrogéis serem submetidos ao Sistema C (5°C).

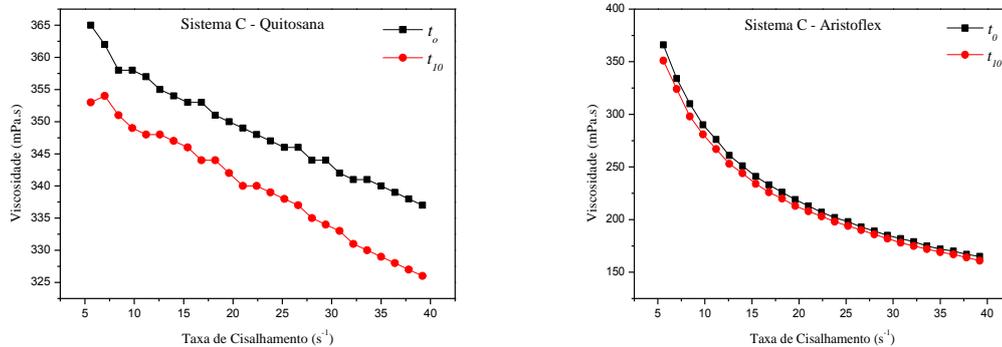
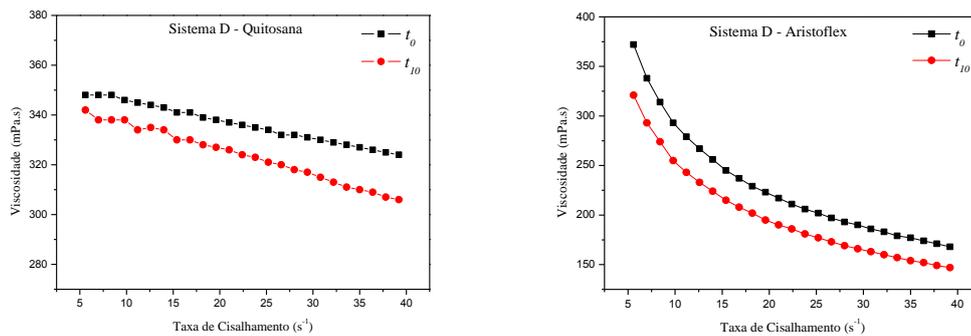


Figura 24: Medidas de viscosidade dos hidrogéis de quitosana e aristoflex, respectivamente, antes e depois dos hidrogéis serem submetidos ao Sistema D (-5°C).



As medidas referentes ao sistema B, na temperatura de 45 °C, não foram possíveis de ser realizadas, pois os hidrogéis secaram nesta temperatura apresentando um aspecto de um filme fino, impossibilitando a realização das medidas de viscosidade.

Conforme podemos observar na **Figura 22**, as medidas de viscosidade tanto para a quitosana quanto para o aristoflex aumentaram quando foram submetidas ao sistema A, em comparação com as medidas realizadas antes de serem colocadas neste sistema. Uma possível explicação para o resultado é o fato de que os hidrogéis sofreram uma evaporação lenta da água, levando a um aumento na concentração e consequente aumento de viscosidade.

Ao ser submetido ao sistema C, o hidrogel de quitosana teve sua viscosidade levemente reduzida, porém manteve-se o perfil das curvas viscosimétricas. Com o hidrogel de aristoflex, nesta mesma temperatura, praticamente não houve mudança no valor da sua viscosidade antes de ser colocado no sistema C e também após 10 dias de armazenamento

nesta temperatura. Sendo assim, pode-se observar que o sistema C é o sistema mais adequado de armazenamento do hidrogel de aristoflex.

Em temperaturas mais baixas, (sistema D), o hidrogel de quitosana apresentou uma leve redução da sua viscosidade. Assim como a quitosana, o hidrogel de aristoflex também apresentou uma leve redução nos seus valores de viscosidade, no entanto, não houve alteração no perfil de sua curva.

Em suma, pode-se observar que para o hidrogel de quitosana, por se tratar de um polímero natural e por estar suscetível à degradação, é necessário o armazenamento em temperaturas mais baixas, pois sua estrutura pode ser facilmente rompida pela ação das quitinases, enzimas que quebram ligações glicosídicas da molécula (DRESSLER, 2008).

Na **Tabela 5** encontram-se expressos os resultados referentes às medidas de pH dos hidrogéis nos sistemas A, C e D. Assim como para as medidas de viscosidade, não foi possível realizar leitura de pH nos hidrogéis submetidos ao sistema B.

Tabela 5: Valores médios de pH dos hidrogéis de quitosana e aristoflex nos diferentes sistemas estudados.

	Sistemas	pH (t_0)	pH (t_{10})
<i>Quitosana</i>	A (25 °C)	4,39±0,01	4,46±0,05
	C (5 °C)	4,37±0,03	4,43±0,04
	D (-5 °C)	4,50±0,01	4,46±0,03
<i>Aristoflex</i>	A (25 °C)	5,62±0,07	5,77±0,04
	C (5°C)	5,55±0,11	6,01±0,04
	D (-5°C)	5,66±0,05	6,03±0,01

Como se pode observar, os valores de pH para o hidrogel de quitosana permaneceram estáveis após serem submetidos aos três diferentes sistemas, não havendo nenhuma mudança significativa no seu valor. Porém, para o hidrogel de aristoflex nos sistemas C e D, o pH sofreu leve alteração, indicando uma pequena instabilidade do pH do hidrogel nessas temperaturas. Desta forma, o hidrogel de quitosana possui maior estabilidade de pH frente a variações de temperatura que o hidrogel de aristoflex.

De modo geral, foi observado que para ambos hidrogéis avaliados os sistemas C e D, que possuíam menor temperatura, são os mais adequados para fins de armazenamento, pois foram os que mostraram menor variação nas propriedades físico-químicas avaliadas quando comparadas com os hidrogéis de referência.

7.3 INCORPORAÇÃO DOS LIPOSSOMAS

Os resultados referentes ao potencial zeta dos hidrogéis com e sem lipossomas estão expressos na **Tabela 6**. Os resultados negativos para os lipossomas (-51,92 mV) e os positivos para a quitosana (+58,99 mV) já eram esperados devido à estudos anteriores (LIONZO, 2011; MERTINS, 2008) e pelas suas respectivas cargas. A carga negativa dos lipossomas é devida a presença do ácido fosfatídico na composição da fosfatidilcolina utilizada no preparo dos lipossomas (LIONZO, 2011; MERTINS, 2008), enquanto a carga positiva da quitosana é devida aos seus grupamentos amino que lhe conferem um caráter catiônico. O valor negativo de potencial zeta encontrado para o aristoflex (-45,44 mV) também já era esperado por se tratar de um polímero aniônico (OLIVEIRA, 2009).

Tabela 6: Valores de potencial zeta para os hidrogéis de quitosana e aristoflex com e sem a adição de lipossomas.

Amostra	Potencial Zeta (mV)	Erro
<i>Lipossomas</i>	-51,92	1,48
<i>Quitosana</i>	+58,99	1,09
<i>Quitosana+Lipossomas</i>	+60,49	1,43
<i>Aristoflex</i>	-45,44	0,14
<i>Aristoflex+Lipossomas</i>	-34,95	0,38

Segundo a tabela acima, todos os sistemas estudados possuem um potencial zeta dentro do intervalo de estabilidade. É possível observar que mesmo com a adição dos lipossomas, os hidrogéis de quitosana e aristoflex permanecem com um valor de potencial zeta maior que +30 mV ou menor que -30 mV, respectivamente.

Para o hidrogel contendo quitosana, pode-se analisar que antes da adição dos lipossomas o sistema se encontrava bastante estável (+58,99 mV) e após a adição ocorreu um aumento não significativo no valor de seu potencial zeta (+60,49 mV).

Sendo este um valor positivo (acima de +30 mV), indica uma boa interação entre as cargas negativas dos lipossomas e as positivas da quitosana, ou seja, uma boa estabilidade do sistema mediante a incorporação de lipossomas nos hidrogéis de quitosana. Uma possível explicação para o valor do potencial zeta altamente positivo no hidrogel de quitosana mesmo após a adição dos lipossomas pode ser devido à pouca quantidade de lipossomas adicionado ao sistema (5%), isto é, a quantidade de cargas negativas dos lipossomas não foi suficiente

para diminuir o potencial zeta do hidrogel de quitosana ou causar interferências significativas na estabilidade do sistema.

Ao se analisar os valores de potencial zeta para o hidrogel de aristoflex, pode-se observar que antes da adição dos lipossomas, o sistema hidrogel possui uma maior estabilidade devido ao seu maior valor de potencial zeta quando comparado com o mesmo sistema contendo lipossomas. A redução da magnitude deste potencial indica que a incorporação dos lipossomas no hidrogel de aristoflex causou alguma mudança no potencial superficial. Esta mudança pode ser devida a fraca interação entre as cargas negativas dos lipossomas e do polímero. Entretanto, ambos sistemas são estáveis, pois apresentam potencial zeta abaixo de -30 mV.

Visto isso, é possível observar que o hidrogel de quitosana possui uma maior estabilidade perante a adição de lipossomas que o hidrogel de aristoflex devida as suas cargas positivas que garantem uma boa interação com os lipossomas. Entretanto, ambos hidrogéis são estáveis com a adição de lipossomas.

Nas **Figuras 25 e 26**, estão representadas as curvas de viscosidade referentes aos hidrogéis de quitosana e aristoflex com e sem a adição dos lipossomas.

Figura 25: Medidas de viscosidade do hidrogel de quitosana antes e depois da adição de lipossomas.

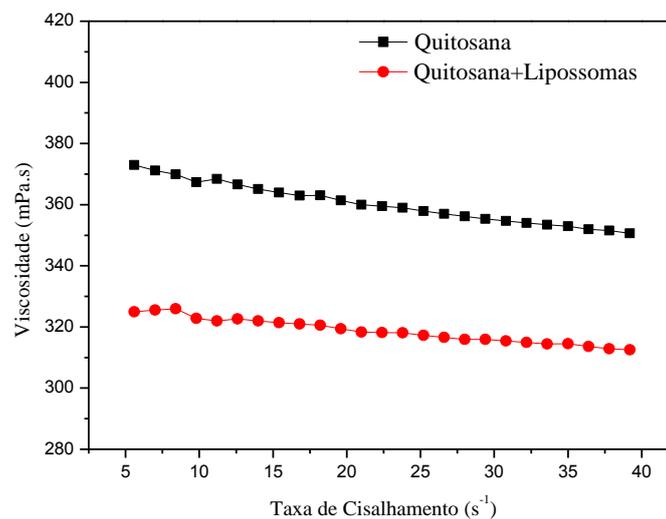
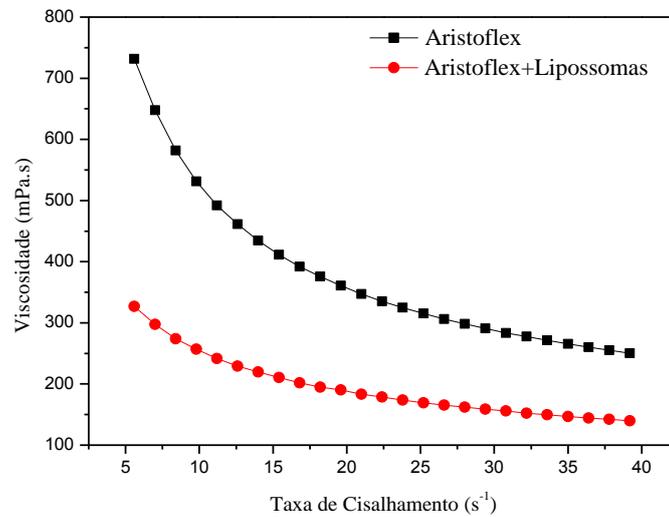


Figura 26: Medidas de viscosidade do hidrogel de aristoflex antes e depois da adição de lipossomas.



Como foi mencionado no item 2.6, os lipossomas encontram-se diluídos em uma solução pouco viscosa, sendo assim, já era esperado uma leve redução no valor da viscosidade para os hidrogéis de quitosana e aristoflex. Como é possível se observar **Figuras 25 e 26**, a adição de lipossomas não altera o perfil de comportamento dos hidrogéis, sendo este um fluido não-Newtoniano pseudoplástico antes e após a adição das vesículas.

8 FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM ESCALA INDUSTRIAL

8.1 CUSTO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

Para a produção dos hidrogéis em escala industrial, primeiramente foi realizada uma pesquisa de mercado para avaliar os preços das matérias-primas necessárias para a produção dos hidrogéis de quitosana e aristoflex. Foram encontrados no total três fornecedores para cada matéria-prima. Na **Tabela 7**, estão relacionados os fornecedores com menor valor de mercado com seus respectivos preços e quantidades das matérias-primas.

Tabela 7: Relação referente à pesquisa de preço das matérias-primas necessárias para desenvolvimento dos hidrogéis de quitosana e aristoflex.

Matéria-prima	Fornecedor	Quantidade	Valor
<i>Quitosana</i>	Delaware	100 g	R\$ 12,00
<i>Aristoflex</i>	Farmatec	20 g	R\$ 93,50
<i>Ácido Acético</i>	Delaware	1 L	R\$ 40,00
<i>Acetato de Sódio</i>	Merck	1 kg	R\$ 106,00
<i>Metilparabeno</i>	Farmaquímica	1 kg	R\$ 38,30

Para fins do cálculo da quantidade de matéria-prima necessária na produção dos hidrogéis, foi construída a **Tabela 8** que relaciona a quantidade de cada matéria-prima para produção em escala laboratorial de 100 mL e em escala industrial utilizando um tanque com capacidade de 1.500 L.

Tabela 8: Relação da quantidade de matérias-primas necessárias para a fabricação dos hidrogéis.

	Matérias-primas	Escala Laboratorial (100 mL)	Escala Industrial (1.500 L)
<i>Hidrogel de Quitosana</i>	Quitosana	1,5 g	22,5 kg
	Ácido Acético	0,8 mL	12 L
	Acetato de Sódio	0,3 g	4,5 kg
	Metilparabeno	0,15 g	2,25 kg
<i>Hidrogel de Aristoflex</i>	Aristoflex	0,3 g	4,5 kg
	Metilparabeno	0,03 g	0,45 kg

O custo final dos hidrogéis de quitosana e aristoflex foi calculado com base nas quantidades de matérias-primas relacionadas na **Tabela 8**. Não foi levado em conta o custo com a água destilada que é utilizada na produção de ambos hidrogéis.

Tabela 9: Relação do custo para o preparo dos hidrogéis em escala laboratorial e industrial.

	Matérias-primas	Escala Laboratorial (100 mL)	Escala Industrial (1.500 L)
<i>Hidrogel de Quitosana</i>	Quitosana	R\$ 0,18	R\$ 2.700,00
	Ácido Acético	R\$ 0,032	R\$ 480,00
	Acetato de Sódio	R\$ 0,0318	R\$ 477,00
	Metilparabeno	R\$ 0,0057	R\$ 86,18
Custo total para hidrogel de quitosana		R\$ 0,2495	R\$ 3.743,18
<i>Hidrogel de Aristoflex</i>	Aristoflex	R\$ 1,40	R\$ 21.037,50
	Metilparabeno	R\$ 0,00115	R\$ 17,24
Custo total para hidrogel de aristoflex		R\$ 1,40	R\$ 21.054,74

Considerando que o envase seja feito em embalagens de 300 mL, assim como o Carbogel que foi comprado, foi realizada uma análise de custo para fins de venda no comércio.

Tabela 10: Custo de matéria-prima para uma embalagem de 300 mL.

Hidrogel	Custo Final
<i>Quitosana</i>	R\$ 0,75
<i>Aristoflex</i>	R\$ 4,21

Ao se considerar uma perda de 5% de hidrogel no envase, para uma produção industrial de 1.500 L, tem-se uma perda de 75 L no total, o que equivale a R\$ 187,12 no custo de matéria-prima para o hidrogel de quitosana e R\$ 1.052,70 no custo do hidrogel de aristoflex. A fim de se reverter essa perda, estes valores foram divididos pelas 4.750 embalagens que foram ensavadas, equivalendo a um acréscimo de R\$ 0,039 para o de quitosana e de R\$ 0,22 para o de aristoflex sobre cada embalagem. O valor das embalagens de 300 mL foi pesquisado entre diversos fornecedores, entre os quais, foi escolhido o da A.Galia

por apresentar menor custo (R\$ 0,35). Para o cálculo do preço de venda, o custo final foi multiplicado por três com o objetivo de incluir o custo de mão-de-obra e o lucro da indústria.

Na **Tabela 11** estão apresentados os valores do custo final dos hidrogéis desenvolvidos (incluindo o custo da embalagem, de mão-de-obra, lucro e acréscimo devido às perdas de envase) e do custo real do hidrogel comercial adquirido (Carbogel).

Tabela 11: Preço final de venda dos hidrogéis de quitosana e aristoflex desenvolvidos e do Carbogel adquirido.

Hidrogel	Custo Final
<i>Quitosana</i>	R\$ 3,41
<i>Aristoflex</i>	R\$ 14,35
<i>Carbogel</i>	R\$ 3,50

Sendo assim, é possível observar que o hidrogel de quitosana possui um custo viável para produção industrial e venda posterior. Em comparação com os outros hidrogéis, o hidrogel de quitosana possui um custo pouco menor que o Carbogel e bastante inferior ao custo do hidrogel de aristoflex, o que faz do hidrogel de quitosana um bom concorrente para o mercado atual.

8.2 PRODUÇÃO INDUSTRIAL

Para fins de uma análise da tecnologia envolvida na fabricação do hidrogel de quitosana, foi desenvolvido um fluxograma ilustrativo com o processo industrial, como pode ser observado na **Figura 27**. Foi proposto um tanque com capacidade de 1.500 L trabalhando em batelada para a produção do hidrogel.

Neste processo, a etapa inicial é a deionização da água utilizando um deionizador com resina de troca iônica (a), onde sua principal aplicação é nas indústrias farmacêuticas, químicas, alimentícias e de bebidas. No processo de troca iônica, os cátions são removidos na primeira coluna que contém uma resina catiônica fortemente ácida em ciclo hidrogênio, onde os cátions existentes são substituídos por cátions H^+ . Em seguida a água passa por uma segunda coluna contendo uma resina aniônica fortemente básica em ciclo hidróxido (OH^-), removendo ânions substituindo-os pelos ânions hidroxila, que em combinação com o H^+ , forma a molécula da água (H_2O). Para finalizar, a água flui por uma coluna com resinas aniônicas e catiônicas misturadas, chamada de coluna com leito misto, com o objetivo de

remover os íons restantes (CEA DO BRASIL). Após sair do deionizador, a água deionizada vai para o tanque de misturação, onde uma válvula regula a quantidade de água necessária de escape para o tanque.

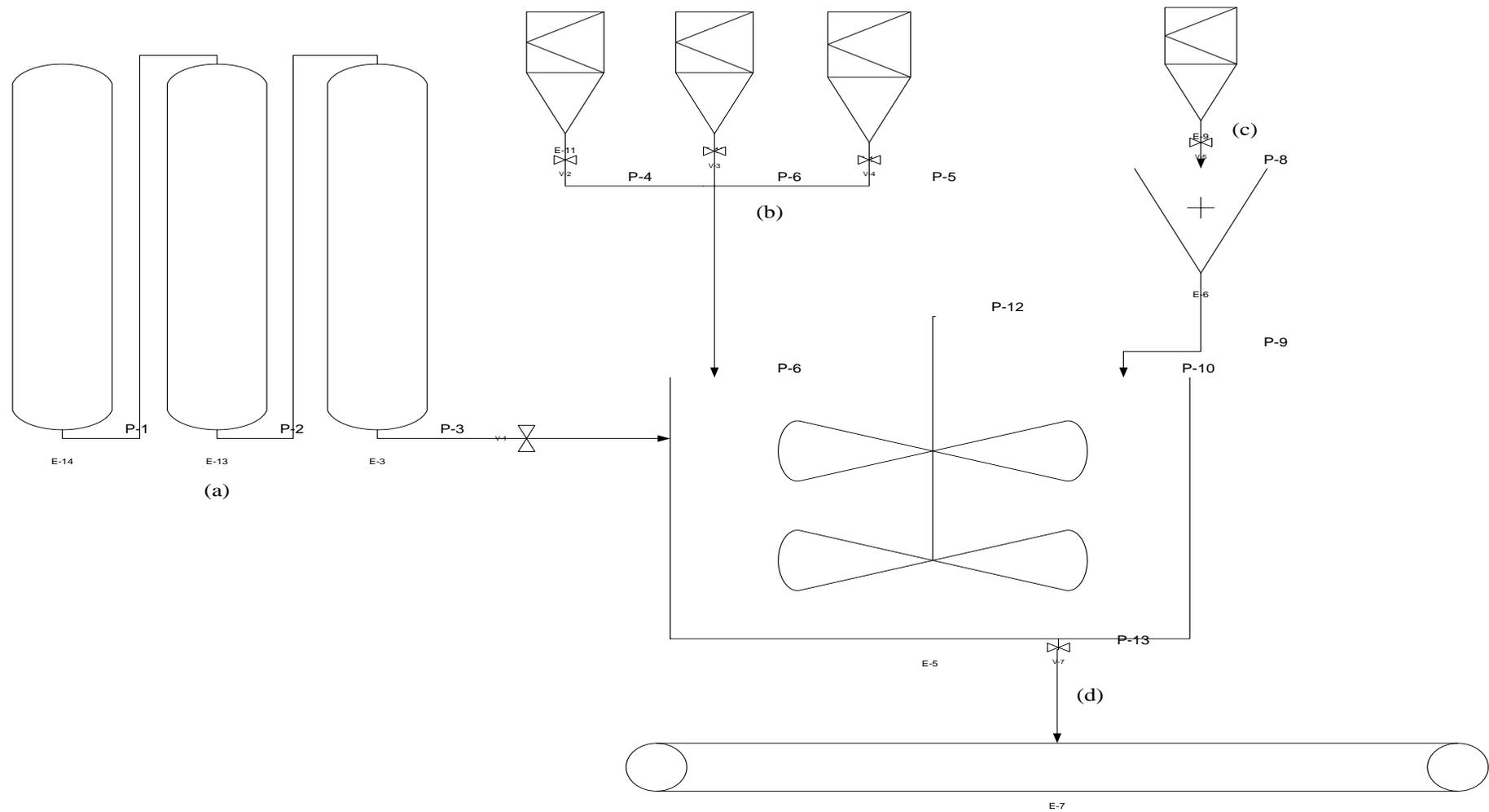
As matérias-primas (b) para o preparo do tampão (acetato de sódio e ácido acético), juntamente com o conservante (metilparabeno), são adicionados ao tanque de misturação após a adição completa da água deionizada. Um agitador de duas pás tipos âncora vai realizar a mistura das matérias-primas até então adicionadas com uma velocidade baixa (50 rpm), finalizando o preparo do tampão para a adição da quitosana. Esse tipo de agitador é recomendado para fluidos viscosos, pois evita a deposição de material nas paredes do tanque e melhora a transferência de calor (GEANKOPLIS, 1998).

Como foi visto no processo em escala laboratorial, as partículas maiores de quitosana não se dissolvem bem no tampão ácido e, por conta disso, havia necessidade da centrifugação ao final do preparo do gel. Porém, um processo de filtração por centrifugação é bastante complexo para a escala industrial e não seria viável tecnicamente. Visto isso, antes da adição da quitosana (c) ao tanque de misturação, esta passou primeiramente por um triturador de moinho de facas para a homogenização do tamanho das partículas do polímero para fins de facilitar o processo industrial retirando-se a etapa de centrifugação.

Após a adição da quitosana triturada no tanque de misturação, o agitador de pás tem sua velocidade aumentada (200 rpm) e fica em agitação durante 10 horas para completa dissolução da quitosana no tampão ácido. Após esse período, o gel preparado pode ser envasado com o auxílio de uma esteira (d).

Desta forma, é possível se observar que a produção industrial do hidrogel de quitosana é bastante simples, podendo ser facilmente implantada. A **Figura 27** ilustra o fluxograma industrial para o processo de fabricação do hidrogel de quitosana.

Figura 27: Fluxograma do processo industrial para a fabricação do hidrogel de quitosana, onde (a) deionizador com resina de troca iônica, (b) silos onde estão armazenados as matérias-primas ácido acético, acetato de sódio e metilparabeno, (c) silo onde é armazenado a quitosana (antes de passar pelo triturador), (d) saída de gel do tanque de mistura para a esteira de envase.



9 CONCLUSÕES

Neste trabalho, objetivou-se o desenvolvimento de um hidrogel de quitosana para fins de substituição de hidrogéis a base de polímeros sintéticos para possível aplicação nas indústrias médica, cosmética e farmacêutica.

Na caracterização dos sistemas, foi concluído que o hidrogel de quitosana apresentou um pH mais baixo que os hidrogéis de aristoflex e Carbogel, devido ao tampão ácido utilizado para a solubilização da quitosana. Entretanto, o pH do hidrogel de quitosana permaneceu estável ao longo das 5 semanas de análise. Com a Viscosimetria, os hidrogéis apresentaram um comportamento de um fluido não-Newtoniano pseudoplástico. Na avaliação do poder umectante, os hidrogéis de quitosana e Carbogel apresentaram cerca de 6% de perda de massa, enquanto o hidrogel de aristoflex apresentou uma perda aproximadamente de 10%. Quanto às características organolépticas, os três hidrogéis em estudo apresentaram estabilidade na avaliação da coloração, odor e aspecto durante as 5 semanas de análise.

Com os ensaios de estabilidade em quatro diferentes sistemas, foi possível concluir que os sistemas com baixas temperaturas (C e D) são os sistemas com melhores condições de armazenagem para ambos hidrogéis (quitosana e aristoflex), pois foram os que lhes conferiram maior estabilidade. Já o sistema com maior temperatura (B) não apresentou bons resultados aos hidrogéis, visto que estes secaram quando expostos por 10 dias a esta temperatura apresentando-se como filmes.

Nas medidas de potencial zeta para os hidrogéis, foi concluído que ambos hidrogéis são estáveis com a incorporação dos lipossomas, porém o hidrogel de quitosana obteve uma maior estabilidade que o de aristoflex.

Quanto à transferência de escala laboratorial para a industrial, obteve-se um processo bastante simples e economicamente viável. O custo relativo às matérias-primas do hidrogel de quitosana foi inferior ao de aristoflex e ao se relacionar o custo final para os três hidrogéis, obteve-se um valor pouco menor para o de quitosana que o do Carbogel e bastante inferior ao do hidrogel de aristoflex. Sendo assim, é possível concluir a produção do hidrogel de quitosana possui uma viabilidade econômica, bem como tecnológica e ambiental.

10 REFERÊNCIAS

ABREU, F. O. M. S. *Síntese e caracterização de hidrogéis biodegradáveis à base de quitosana com morfologia controlada com potencial aplicação como carreadores de fármacos*. 2008. 161f. Tese (Doutorado em Engenharia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

AOUADA, F. A. *Síntese e caracterização de hidrogéis de poli(acrilamida e metilcelulose para a liberação controlada de pesticidas*. 2009. 124f. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2009.

BONTORIM, G. *Estudo de estabilidade de emulsão cosmética utilizando reologia e técnicas convencionais de análise*. 2009. 74f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

BRANT, A. J. C. *Preparação e caracterização de hidrogéis a partir de misturas de soluções de quitosana e poli(N-vinil-2-pirrolidona)*. 2008. 169f. Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, maio de 2004*. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

CARVALHO, T. V. *Biomateriais à base de quitosana de camarão e bactérias para a remoção de metais traços e petróleo*. 2006. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências Marinhas Tropicais), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

CEA do Brasil tratamento de água. Desmineralizador ou de Deionizador. Disponível em: <http://ceadobrasil.com.br/produtos/desmineralizador-ou-deionizador>. Acesso em: 14 de jun. 2012.

CHORILLI, M. *et al.* Obtenção e caracterização de lipossomas unilamelares pequenos contendo cafeína. *Latin American Journal of Pharmacy*. n. 26, 715-22, 2007.

DRESSLER, A. C. *Propriedade reológicas compósitos sol-gel de quitosana/ glicerol/ nanoelementos*. 2008, 58f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

FRANCHETTI, S. M. M.; MARCONATO, J. C. Polímeros Biodegradáveis: uma solução parcial para diminuir a quantidade dos resíduos plásticos. *Química Nova*, v. 29, n. 4, 811-816, 2006.

GEANKOPLIS, C. J. *Procesos de transporte y operaciones unitárias*. 3.ed. México: CECSA, 1998. 1008p.

HORN, M. M. *Obtenção e caracterização de hidrogéis de quitosana, xantana e colágeno aniônico*. 2008. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Universidade de São Paulo, São Carlos, 2008.

HOSNY, K. M. Ciprofloxacina ocular liposomal hydrogel. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, v. 11, n. 1, mar, 2010.

LEONARDI, G. C. et al. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 41, n. 1, jan./mar., 2005.

LIONZO, M. I. Z. *Influência de polieletrólitos sobre estruturas fosfolipídicas e suas aplicações*. 2011. 120f. Tese (Doutorado em Ciências dos Materiais), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C. *Caracterização de Polímeros: determinação do peso molecular e análise térmica*. Rio de Janeiro: E-Papers, 2001. 366p.

MERTINS, O. *Estudos físico-químicos estruturais de lipossomas compósitos de fosfatidilcolina e quitosana*. 2008, 186f. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

MICHELETTO, Y. M. S. *Estudo físico-químico da interação da urease de jack bean com lipossomas miméticos de plaquetas humanas*. 2010. 70f. Dissertação (Mestrado em Químico), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

MONTEIRO, A. M. F. *Proteínas com funcionalidade mecânica: um estudo físico-químico sobre a viscoelasticidade da gliadina, uma proteína de reserva do glúten do trigo*. 2004. 174f. Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

OLIVEIRA, A. Z. M. *Desenvolvimento de formulações cosméticas com Ácido Hialurônico*. 2009. 99f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica), Faculdades do Porto, Cidade do Porto, 2009.

RINAUDO, M. Chitin and chitosan: properties and applications. *Progress in Polymer Science*. p. 31, 603-632, 2006.

RODRIGUES, I. R. *Síntese e caracterização de redes poliméricas a base de quitosana com PVP e PVA para aplicação na liberação controlada de fármacos*. 2006. 89f. Dissertação (Mestrado em Engenharia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

TSITSILIANIS, C. pH-Responsive hydrogel/liposome soft nanocomposites for tuning drug release. *Biomacromolecules*, n. 12, 3023–3030, 2010.

VROMAN, I.; TIGHZERT, L. Biodegradable Polymers. *Materials*. 2009. n. 2, 307-344.