

LIOFILIZAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS

Demis Ferreira de Melo (1); Laryssa Mirelle da Silva (2); Renam Fellipe da Silveira Muniz (3);
Amanda Gabrielle Barros Dantas (4); Rosemary Sousa Cunha Lima (5)

Universidade Estadual da Paraíba. (1) demisz@gmail.com; (2) lary.msilva@hotmail.com; (3)
renamsilveira@gmail.com; (4) amandagabrielle6@gmail.com; (5) rosysousa1@hotmail.com

Resumo: Biomateriais, sob a forma de dispositivos médicos, possuem um longo histórico de uso e melhoraram a qualidade de vida de muitos pacientes. Os polímeros, naturais ou sintéticos, como a quitosana, são largamente utilizados para o desenvolvimento de biomateriais, aumentando as aplicações terapêuticas destes. As propriedades da quitosana já são propícias para a sua utilização no desenvolvimento de biomateriais, tais como sua atoxicidade e biocompatibilidade. A quitosana é um termoplástico, podendo ser processado por técnicas usuais, obtendo-se diversos materiais, como esponjas liofilizadas. A liofilização é um processo de secagem, após prévio congelamento do produto, em condições de pressão e temperatura tais que os solventes sejam retirados por sublimação. O trabalho teve como objetivo desenvolver esponjas de quitosana através do processo de liofilização e caracterizá-las macroscopicamente. As soluções de quitosana foram preparadas a partir da solubilização da quitosana em ácido acético 1% (v/v) e as esponjas foram obtidas no Liofilizador Liotop[®] L101. As esponjas liofilizadas de quitosana apresentaram coloração branco-amarelada, aparência fibrosa, flexível e macia, com baixo comportamento elástico à deformação por dobramento. O diâmetro e formato das esponjas foram dependentes do formato do recipiente utilizado para a liofilização. O processo de secagem de liofilização se mostrou bastante eficiente para o desenvolvimento de esponjas de quitosana, proporcionando um biomaterial alternativo, inovador e de grande aplicabilidade.

Palavras-chave: Quitosana; Biopolímeros; Esponjas Liofilizadas.

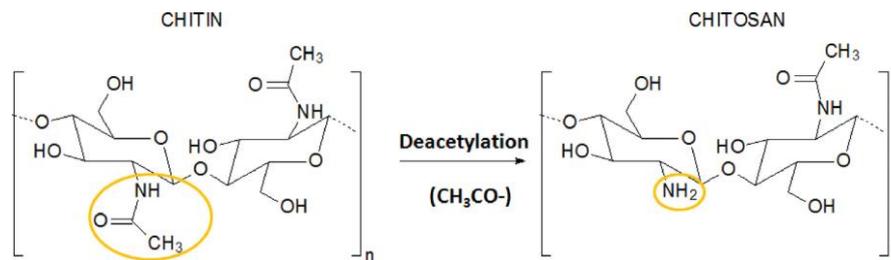
INTRODUÇÃO

Os biomateriais, especialmente sob a forma de dispositivos médicos, possuem um longo histórico de uso e melhoraram a qualidade de vida, substituindo e/ou auxiliando órgãos e tecidos com mau funcionamento, sendo os exemplos mais conhecidos os implantes dentários, articulações artificiais, lentes oculares e stents (OTHMAN et al., 2018).

A produção de materiais biocompatíveis capazes de transportar fármacos, fatores de crescimento, hormônios e outros, atuando no controle e liberação destes agentes é de interesse da pesquisa científica, que procura otimizar suas ações terapêuticas e torná-los mais seguros. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada de fármacos tem contribuído para o tratamento de vários tipos de lesões (LOCILENTO, 2012; LOPES, VEIGA, MORAIS, 2014).

Os polímeros, naturais ou sintéticos, são largamente utilizados para o desenvolvimento de biomateriais, aumentando as aplicações terapêuticas destes. Um desses polímeros é a quitosana, o maior derivado da quitina, um dos mais abundantes polissacarídeos do planeta. A quitosana é obtida a partir do processo de desacetilação parcial da quitina em meio básico, como mostrado na Figura 1 (MUXICA et al., 2017; WEI et al., 2018).

Figura 1 – Estruturas químicas da quitina e quitosana.



Fonte: (MUXICA et al., 2017).

A quitosana é um copolímero composto por N-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose e 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose, onde os dois tipos de unidades de repetição estão unidas por ligações (1→4)- β -glicosídicas, cujas unidades estão distribuídas em diferentes graus, dependendo das porções acetiladas (RIBEIRO, 2017; SILVA et al., 2016).

As propriedades da quitosana já são propícias para a sua aplicação no desenvolvimento de biomateriais, principalmente a sua atoxicidade e biocompatibilidade. Além disso, possui atividades antiulcerogênica, antiácida, hipocolesterolêmica, espermicida, antitumoral e hemostática. Por esses motivos, a utilização da quitosana na área farmacêutica tem sido bastante explorada, sendo principalmente usada como excipiente para formas farmacêuticas, no controle de liberação de princípios ativos, géis, agente de absorção e produtos para cicatrização de feridas (AHSAN et al., 2017).

A cadeia polimérica da quitosana é do tipo linear e assim como a maioria dos polissacarídeos e proteínas, a quitosana é um termoplástico, podendo ser processado por técnicas usuais e ser dissolvido em solventes, formando membranas, *scaffolds* e esponjas (CRUZ et al., 2016).

As esponjas podem ser obtidas por liofilização ou criosecagem (freeze-drying), que é um processo de secagem após prévio congelamento do produto, em condições de pressão e temperatura tais que a água seja retirada por sublimação, formando sólidos ou substratos em seus estados anidros, com grande estabilidade, armazenamento e estrutura extremamente porosa. É um importante processo industrial para secagem de materiais, cuja estrutura interna ou composição química estejam sujeitos à degradação térmica, sendo considerado o método mais eficiente, quando comparado com outros meios de desidratação (BOSS, 2004; FIOREZE 2004; GARCIA, 2009; GAVA, SILVA, FRIAS, 2009; HOLKEM et al., 2015; NETO, 2012).

A primeira etapa para a liofilização é o rápido congelamento da amostra com a formação de cristais de gelo bem desenvolvidos. O segundo processo é chamado de secagem primária, que envolve a sublimação do gelo a partir do produto congelado. O processo chega ao fim com a secagem secundária que é definida como a remoção de água absorvida a partir do produto, que não é sublimada. Após o processo de liofilização, os poros que aparecem na matriz são resultantes dos espaços anteriormente ocupados pelo solvente, mas preservam-se as características originais do material que envolve os cristais de gelo (ABDELWAHED et al., 2006; LEMOS, MAGALHÃES, OLIVEIRA, 2012).

Os estudos envolvendo o desenvolvimento de esponjas liofilizadas de quitosana ainda são relativamente escassos, o que justifica a utilização desta técnica de secagem para a elaboração de novos dispositivos desse polímero com finalidades terapêuticas. Nesse intuito, este trabalho teve como objetivo desenvolver esponjas de quitosana através do processo de liofilização e caracterizá-las macroscopicamente.

METODOLOGIA

- **Preparação da solução de quitosana.**

As soluções de quitosana foram preparadas a partir da solubilização da quitosana, na apresentação de pó, em solução de ácido acético 1% (v/v), obtendo-se uma solução de quitosana 1% (m/v).

- **Desenvolvimento de esponjas liofilizadas**

Foram submetidas ao processo de criosecação 25 mL da solução de quitosana em placas de petri, de 10 cm de diâmetro, no Liofilizador de bancada Liotop[®] – (modelo L101), localizado no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste – CERTBIO, vinculado a Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), demonstrado na Figura 2. As condições foram congelamento por 168 horas (1 semana) a -30 °C, seguido de liofilização por 48 horas à temperatura de -57 °C e vácuo de 214 Pa.

Figura 2 – Liofilizador de bancada Liotop[®] L101.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

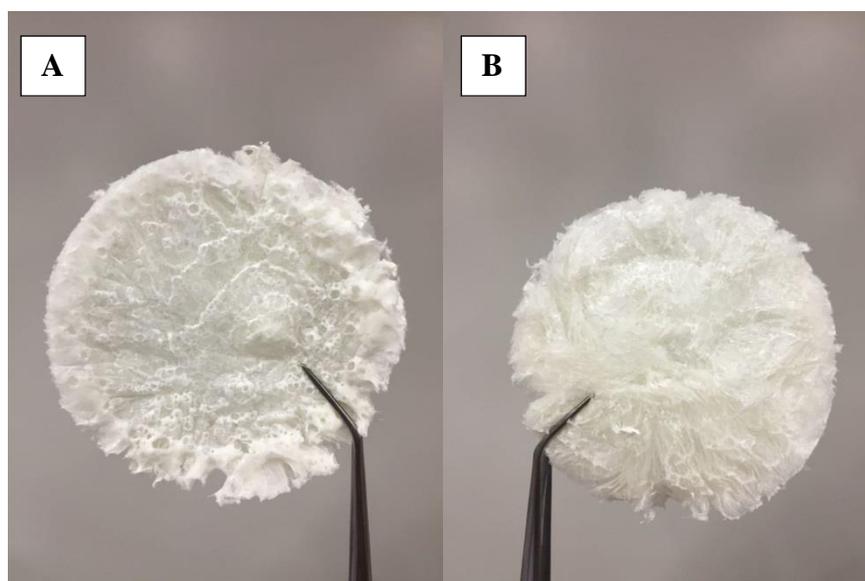
As esponjas liofilizadas de quitosana (Figura 3 e 4) apresentaram coloração branco-amarelada, aparência fibrosa, mas flexível e macia, e com baixo comportamento elástico à deformação por dobramento. Também mostraram pouca adesão ao recipiente e um leve odor característico do solvente utilizado para dissolução da quitosana.

Figura 3 – Esponja liofilizada de quitosana.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

Figura 4 – Esponja liofilizada de quitosana após retirada do recipiente utilizado para a liofilização.

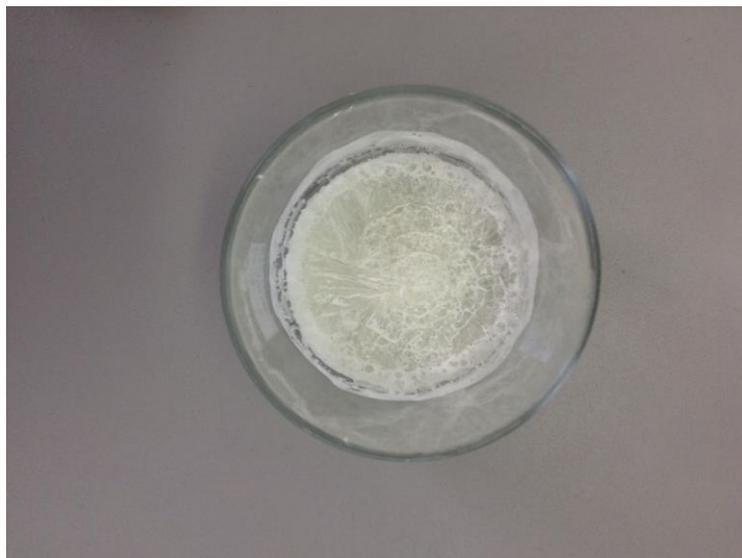


Legenda: A – Rosto da esponja: superfície que não entra em contato com o recipiente; B – Dorso da esponja: superfície que entra em contato com o recipiente.

Fonte: Arquivo da pesquisa.

O diâmetro e formato das esponjas foram dependentes do formato do recipiente em que as soluções que eram depositadas para a liofilização, já a espessura é dependente do volume e concentração dos constituintes da solução. Além disso, de acordo com o diâmetro do recipiente o volume da solução de quitosana submetido a liofilização foi ajustado proporcionalmente, como demonstrado na Figura 5. Com isso, pode-se considerar a capacidade moldável do biomaterial, o que possibilita a modulação da forma da esponja de acordo com a necessidade da aplicação.

Figura 5 – Esponja liofilizada de quitosana.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

As características mecânicas observadas na manipulação das esponjas são importantes na aplicação tópica e podem ser modificadas com utilização de excipientes aglutinantes para melhorar a consistência das esponjas e excipientes lubrificantes (antiaderentes) para impedir a agregação ao recipiente. Essas modificações são sugeridas para otimização da aplicação do biomaterial.

CONCLUSÕES

O processo de secagem de liofilização se mostrou bastante eficiente para o desenvolvimento de esponjas de quitosana, principalmente devido a sua grande reprodutibilidade, além das vantagens inerentes a esse método, como a utilização de baixas temperaturas que permitem a utilização de substâncias sensíveis. As esponjas de quitosana obtidas através da liofilização proporcionam uma ótima alternativa no âmbito dos biomateriais, pois as mesmas se apresentam como um dispositivo

inovador e de grande aplicabilidade. Portanto, o desenvolvimento de esponjas liofilizadas se demonstra necessário no campo científico no que se diz respeito a obtenção de novas formas farmacêuticas para incorporação de fármacos, possibilitando o tratamento terapêutico por novas vias de administração.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq/UEPB pelo fomento para o desenvolvimento da pesquisa e ao Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste – CERTBIO pela disponibilidade das instalações para o desenvolvimento do biomaterial.

REFERÊNCIAS

ABDELWAHED, W.; DEGOBERT, G.; STAINMESSE, S.; FESSI, H. et al. Freezedrying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n. 15, p. 1688-1713, 2006.

AHSAN, S. M.; THOMAS, M.; REDDY, K. K.; SOORAPARAJU, S. G.; ASTHANA, A.; BHATNAGAR, I. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2017.

BOSS, E. A. **Modelagem e otimização do processo de liofilização: aplicação para leite desnatado e café solúvel**. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004. 129 f.

CRUZ, J.B. et al. Synthesis and characterization of chitosan scaffolds with antineoplastic agent. **Matéria**, v. 21, n. 1, p. 129-140, 2016.

FIOREZE, R. **Princípios de secagem de produtos biológicos**. 1ª ed. João Pessoa: Editora Universitária. 2004. p. 61-163.

GARCIA, L. P. **Liofilização aplicada a alimentos**. Trabalho Acadêmico - Graduação Bacharelado em Química de Alimentos. Universidade Federal de Pelotas, 2009. 45 f.

GAVA, A. J.; SILVA, C. A. B.; FRIAS, J. R. G. Tecnologia de alimentos: princípios e aplicações. **Nobel**, p. 319-320, 2009.

HOLKEM, A. T.; CODEVILLA, C. F.; SILVA, C. B.; MENEZES, C. R. Técnicas de preparação de sistemas nanotecnológicos aplicados a alimentos. **Ciência e Natura**, v. 37, p. 87-96, 2015.

LE MOS, E. M. F.; MAGALHÃES, M. M.; OLIVEIRA, J. S. Liofilização de matrizes 3D compósita de quitosana, vidro bioativo e PVA: avaliação da morfologia e das propriedades mecânicas. **Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais - Natal**, 2012.

LOCILENTO, D. A. **Preparo, obtenção e caracterização de esponjas de quitosana/colágeno para liberação controlada de extrato de semente de uva.** 2012. 94 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Universidade de São Paulo, São Carlos – SP.

LOPES, S.A.; VEIGA, I.G.; MORAES, A.M. Desenvolvimento de Dispositivo de Quitosana e Xantana para a Liberação Tópica ou em Tecidos Moles de Indometacina. **XX Congresso Brasileiro de engenharia Química**, 2014.

MUXICA, A.; ETXABIDE, A.; URANGA, J.; GUERRERO, P.; CABA, K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, n. 105, p. 1358-1368, 2017.

NETO, A. N. P. **Caracterização físico-química e avaliação do efeito de esponjas de alginato-gelatina-ácido úsnico sobre a cicatrização de ratos.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracajú, 2012. 66 f.

OTHMAN, Z.; PASTOR, B. C.; RIJT, S.; HABBOVIC, P. Understanding interactions between biomaterials and biological systems using proteomics. **Biomaterials**, v. 167, p. 191-204, 2018.

RIBEIRO, J. C. **Influência da Massa Molar na Biocompatibilidade de Membranas de Quitosana em Tecido Subcutâneo de Ratos.** Tese – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Ceará, 2017. 110 f.

SILVA, M. C.; NASCIMENTO, I.; RIBEIRO, V. S.; FOOK, M. V. L. Avaliação do método de obtenção de scaffolds quitosana/curcumina sobre a estrutura, morfologia e propriedades térmicas. **Revista Matéria**, v. 21, n. 3, p. 560-568, 2016.

WEI, G.; DENG, N.-N.; GUO, J.; DENG, J. Synthetic Polymers for Biomedical Applications. **International Journal of Biomaterials**, 2018.